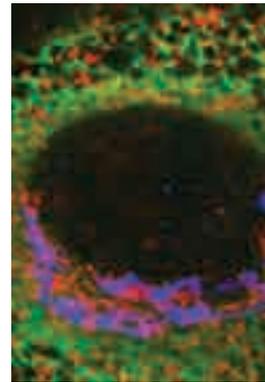


> La signalisation entre cellules est un processus central dans la formation des organismes multicellulaires, et toute voie de signalisation requiert le tri et l'adressage corrects non seulement des récepteurs, mais aussi des ligands. Au cours des dernières décennies, des cribles génétiques réalisés chez *C. elegans* et la drosophile ont largement contribué à l'identification du rôle du transport intracellulaire dans la communication intercellulaire. Dans cette revue, nous discutons les travaux qui ont conduit à l'identification de Wntless, un récepteur de tri requis pour la sécrétion de WNT, et du retromer, un complexe protéique qui permet le recyclage de Wntless des endosomes vers le réseau *trans*-golgien. ◀

Tri sélectif et recyclage

Wntless et le retromer, deux acteurs clés de la signalisation WNT

Grégoire Michaux, Roland Le Borgne



G. Michaux :
 équipe Avenir Inserm.
 R. Le Borgne : équipe ATIP CNRS.
 Institut de génétique
 et développement de Rennes,
 CNRS UMR 6061-Faculté
 de médecine, CS 34317,
 2, avenue
 du Professeur Léon Bernard,
 35043 Rennes Cedex, France.
gmichaux@univ-rennes1.fr
roland.leborgne@univ-rennes1.fr

Les glycolipoprotéines WNT appartiennent à une famille de molécules de signalisation sécrétées et conservées au cours de l'évolution depuis l'anémone de mer [1] jusqu'à l'homme. Les WNT participent à de multiples événements, non seulement tout au long du développement, en contrôlant la prolifération cellulaire, la morphologie, la motilité et l'acquisition d'identité, mais aussi dans l'homéostasie des tissus adultes en assurant par exemple le maintien de cellules souches. Les WNT sont sécrétées par les cellules productrices et agissent en qualité de morphogènes à distance de la source (Figure 1A). Comme toute voie de signalisation à distance, la voie WNT peut être découpée en quatre étapes essentielles : la sécrétion du signal, son transport, sa réception et sa transduction dans la cellule cible. La réception du signal et la cascade de signalisation dans les cellules cibles ont été très largement étudiées et bien décrites au cours des vingt dernières années [2, 3]. Plus récemment, la diffusion du signal requise pour la formation du gradient de morphogène a commencé à être disséquée [4]. Enfin, c'est au cours des dernières années qu'il a été montré que la voie de sécrétion des WNT est finement régulée par des glycosylations et des acylations, ces dernières étant strictement requises pour la sécrétion, la propagation et l'activité de signalisation des WNT [5]. Un modèle propose que les

lipidations pourraient servir de signal d'adressage de WNT dans les vésicules de sécrétion en route pour des microdomaines spécialisés de la membrane plasmique et/ou à l'incorporation des WNT dans des particules lipoprotéiques (pour revue, [6]). En accord avec ce modèle, les lipoprotéines pourraient être des véhicules de propagation des WNT à distance de la source pour former un gradient [7]. Toutefois, les démonstrations expérimentales de ces hypothèses de travail manquent encore. Mais on peut imaginer que de telles modifications ou qu'un adressage particulier de WNT au cours de sa sécrétion nécessitent l'implication de nouveaux facteurs encore récemment inconnus. Ainsi, comprendre les mécanismes impliqués dans la sécrétion des WNT et identifier les compartiments intracellulaires par lesquels transitent les WNT avant leur sécrétion est d'un intérêt primordial.

Wntless et le retromer sont requis pour la signalisation WNT

Une série d'articles publiés entre 2006 et 2008 par des équipes travaillant sur *C. elegans*, la drosophile et l'homme ont montré que la sécrétion du signal EGL-20/Wingless/Wnt (différents noms d'un des WNT dans ces organismes respectifs) requiert l'intervention d'une protéine à plusieurs domaines transmembranaires conservée au cours de l'évolution jusqu'à l'homme et appelée Wntless/Evi/Sprinter chez la drosophile [8-10] et MOM-3/MIG-14 chez

le nématode [11, 12]. Pour des raisons de simplification, nous ferons référence, dans cette revue, à Wntless et WNT. Chez les mutants pour Wntless, WNT s'accumule dans la cellule productrice et sa sécrétion est bloquée. De façon surprenante, WNT s'accumule également à l'intérieur des cellules émettrices en l'absence du retromer, un complexe impliqué dans le recyclage entre la voie d'endocytose et le réseau *trans*-golgien (TGN) [11-16]. Ceci suggère que Wntless et le retromer font partie d'une machinerie requise pour la sécrétion de WNT, machinerie conservée chez le nématode, la drosophile et les mammifères. Les travaux publiés en 2008 par cinq équipes démontrent de façon concluante la connexion entre l'activité de Wntless et celle du retromer, en montrant en particulier que le *retromer* est nécessaire au recyclage de Wntless [11-13, 15, 16]. Ces articles démontrent par ailleurs que Wntless est un récepteur de tri intracellulaire. Le retromer a été initialement identifié chez la levure comme étant requis pour le routage intracellulaire des hydrolases vacuolaires [17]. Il s'agit d'un complexe protéique de cinq sous-unités, Vps5p, Vps17p,

Vps26p, Vps29p et Vps35p, conservées jusqu'à l'homme [18]. Chez la levure, le retromer est composé de deux sous-complexes : le premier inclut Vps5p et Vps17p, et sert à induire la force mécanique nécessaire au bourgeonnement des vésicules de transport. Le second sous-complexe composé de Vps26p-Vps29p-Vps35p est impliqué dans la reconnaissance des cargos à transporter. Ce complexe fonctionne dans le transport rétrograde de protéines et (peut-être) de lipides vers le réseau TGN. Ainsi, chez la levure, le retromer promeut le recyclage de Vps10p, le transporteur des hydrolases vacuolaires solubles, depuis les endosomes précavacuolaires jusqu'au TGN [17]. Ce transport rétrograde permet de réutiliser le récepteur de tri Vps10 pour plusieurs cycles de transport des hydrolases vacuolaires. Cette fonction du retromer semble être conservée au cours de l'évolution car dans

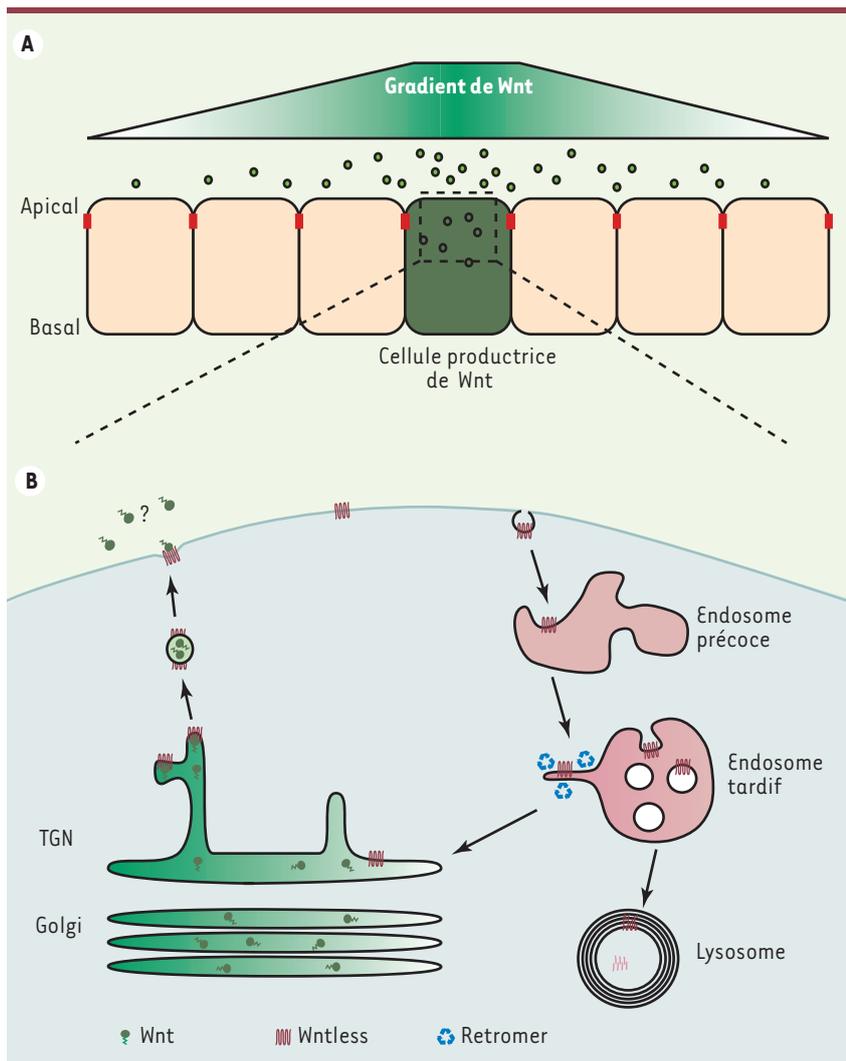


Figure 1. Rôle de Wntless et du retromer dans la sécrétion de WNT. A. Représentation schématique du gradient de WNT. WNT est une glycolipoprotéine qui agit en qualité de molécule de signalisation dans de nombreux processus biologiques. WNT se distribue de façon graduée autour des cellules adjacentes aux cellules qui le produisent (en vert). En conséquence, la voie de signalisation WNT est activée à différents degrés en fonction de la distance de la source, ce qui conduit à des différences parfois subtiles mais essentielles, à la fois pour le répertoire et le niveau d'expression des gènes cibles de la voie WNT. Ces propriétés indiquent que WNT est un morphogène. Dans les cellules épithéliales du disque imaginal larvaire de drosophile, WNT est majoritairement adressé et sécrété à la face apicale, bien qu'il existe aussi une fraction de WNT au pôle basolatéral. Cette fraction n'est pas représentée sur la figure pour des raisons de simplification. **B.** Modèle pour le transport intracellulaire de Wntless. Dans la cellule sécrétrice, le facteur WNT est synthétisé dans le réticulum endoplasmique (RE) où il subit des modifications lipidiques (non représenté). Du RE, il transite dans l'appareil de Golgi pour y être glycosylé avant d'atteindre le réseau *trans*-golgien (TGN). Le récepteur de tri Wntless est nécessaire pour la sécrétion de WNT à partir du TGN. Après apparition à la membrane plasmique, Wntless est recyclé vers le TGN en passant successivement par des endosomes précoces puis des endosomes tardifs. Dans ces endosomes, Wntless subit un tri pour être soit recyclé via le retromer, soit dégradé dans les lysosomes en l'absence du retromer. Le mode de propagation de WNT glycosylé et acylé après sécrétion demeure une question très débattue dans le domaine.

les cellules de mammifères en culture, le retromer régule le transport rétrograde des récepteurs aux hydrolases lysosomiales, depuis les endosomes jusqu'au TGN. Le retromer assure donc des fonctions essentielles pour la physiologie cellulaire.

Chez le nématode, la perte de fonction du retromer induit des phénotypes restreints observables dans la partie postérieure de l'animal, et similaires à ceux qu'entraîne une altération de la voie de signalisation WNT [14, 19]. On observe notamment une inversion de polarité dans la migration antéro-postérieure de certains neurones [14] et l'extension asymétrique de prolongements neuronaux [19]. Des études de mosaïcisme (voir *Glossaire*) ont montré que le retromer était spécifiquement requis dans les cellules qui sécrètent WNT. Ce signal est sécrété dans la partie postérieure de l'animal et forme un gradient qui s'étend jusqu'à la moitié antérieure du vers. En l'absence du retromer, le gradient de WNT est considérablement réduit, ce qui indique que le retromer est nécessaire pour la formation de ce gradient. Le rôle du retromer dans la sécrétion de WNT a ensuite été confirmé chez la drosophile : les mutations qui affectent Vps35 induisent une importante réduction du niveau d'expression de Wntless [13] et une baisse sensible de la sécrétion de WNT dans les disques imaginaux alaires en développement [15, 16]. Une différence notable entre ces deux organismes modèles est que chez la drosophile la perte de fonction du retromer induit une létalité larvaire [16].

Sites d'action du retromer et de Wntless

La perte de fonction du retromer conduit à la dégradation de Wntless, et la signalisation WNT est rétablie par simple surexpression de Wntless dans les cellules mutantes pour Vps35 [16]. Ces résultats indiquent que le retromer est requis pour stabiliser Wntless. Afin de comprendre le mécanisme de cette stabilisation, le trafic de Wntless a été étudié dans des cellules normales ou des cellules dans lesquelles le retromer et/ou la machinerie d'endocytose (le complexe adaptateur de la clathrine AP-2, la dynamine, ou Rab5) étaient perturbés. La conclusion de ces études est que Wntless prend en charge WNT au niveau du TGN jusqu'à la membrane plasmique. Wntless est ensuite internalisé *via* AP-2 et la clathrine, et transite dans les endosomes précoces, puis tardifs. Dans ces compartiments endosomiaux, le retromer promeut le transport rétrograde de Wntless à partir des endosomes jusqu'au TGN, l'empêchant ainsi de rejoindre la voie de dégradation lysosomiale (*Figure 1B*).

La perte de fonction de Rab5 ou de la dynamine entraîne la relocalisation et la stabilisation de Wntless à la membrane plasmique. Ceci suggère qu'une fraction de Wntless

est dégradée après internalisation. Toutefois, l'incubation de cellules humaines en culture avec des anticorps dirigés contre Wntless a pour résultat l'adressage des anticorps dans l'appareil de Golgi, un processus bloqué par l'inactivation de Vps35. Ceci démontre clairement qu'une autre fraction de Wntless est prise en charge par Vps35 pour échapper à la dégradation et être adressée au TGN pour un autre cycle de transport de WNT. Les expériences par microscopie optique [11, 12, 15] et immunomarquage en microscopie électronique [15] confirment qu'une fraction de Wntless se localise dans les lysosomes, et que cette localisation est considérablement augmentée dans les cellules mutantes pour Vps35. Les études dans différents types cellulaires ont montré, par co-immunoprécipitation, l'existence d'une interaction entre Wntless et Vps35 [13, 15]. Ensemble, ces résultats suggèrent que Vps35 pourrait directement promouvoir l'incorporation de Wntless dans des vésicules destinées au TGN. Ainsi, la fonction du retromer dans le routage intracellulaire de Wntless pourrait être identique à sa fonction dans le transport rétrograde des récepteurs des hydrolases acides des endosomes vers le TGN (*Figure 1B*). Toutefois, le compartiment endosomal à partir duquel Wntless est séparé de la voie de dégradation n'a pas été précisément caractérisé.

Rôle de WNT dans le trafic intracellulaire de Wntless

Une observation importante réalisée par Port et ses collègues montre que la perte de fonction du retromer n'affecte la stabilité de Wntless que dans les cellules exprimant WNT [16]. Ceci suggère qu'en l'absence de WNT, Wntless n'effectue pas ou peu de cycles, le rendant donc insensible à la perte du retromer. On peut alors émettre l'hypothèse que Wntless est une protéine résidente du TGN en l'absence de WNT. La liaison de WNT à son récepteur de tri, c'est-à-dire Wntless, pourrait déclencher son « activation », par analogie avec l'activation d'un récepteur de surface par son ligand. Mais au lieu d'induire une endocytose, il s'agirait d'une sécrétion. Topologiquement, le ligand et son récepteur de tri, ou récepteur de signalisation, auraient le même comportement. Cette hypothèse pourrait être testée en analysant de façon plus approfondie la localisation de Wntless en présence ou en l'absence de WNT, ainsi qu'en identifiant les résidus impliqués dans une éventuelle rétention dans le TGN. En tout état de cause, cette observation soulève l'intéressante question d'une régulation du trafic intracellulaire d'un récepteur de tri par son cargo.

Wntless, seulement un récepteur de tri pour WNT ?

Tous les travaux mentionnés démontrent clairement que Wntless est un récepteur de tri de WNT dans le TGN. Il est envisageable que Wntless puisse également avoir d'autres activités telle qu'une modification post-traductionnelle de WNT requise pour sa propagation et/ou un adressage particulier de WNT vers un compartiment intracellulaire nécessaire à la sécrétion de WNT. Une possibilité serait le ciblage dans un compartiment endocytique spécifique où il est postulé que WNT puisse être incorporé à des particules lipoprotéiques, un des véhicules proposés pour la propagation des WNT [7]. La réponse à ces questions est inconnue et, plus particulièrement, la localisation intracellulaire de WNT en l'absence

de Wntless est mal caractérisée. Chez la drosophile, WNT s'accumule dans un ou plusieurs compartiments intracellulaires dont l'appareil de Golgi (post-réticulum endoplasmique) en l'absence de Wntless [8, 16]. L'inactivation de Wntless dans des cellules humaines en culture prévient non seulement la sécrétion de WNT mais aussi sa détection à la surface des cellules [8]. Ces observations démontrent que Wntless est impliquée dans le transport intracellulaire de WNT jusqu'à la membrane plasmique. Dans les épithéliums de drosophile, certaines données suggèrent que WNT serait préférentiellement adressé au pôle apical [20], bien qu'un adressage au pôle basolatéral coexiste [20, 21]. Dans les mutants Wntless, on trouve WNT dans toute l'épaisseur de la cellule [9]. Bien que ces résultats puissent indiquer que Wntless pourrait être requise pour la localisation apicale de WNT, ils pourraient tout aussi bien être secondaires à l'accumulation de WNT dans la cellule sécrétrice. Une analyse par marquage immunologique en microscopie électronique s'avèrerait précieuse pour déterminer la localisation de WNT le long de l'axe apico-basal en présence et en absence de Wntless. Aussi, s'il est clair que Wntless est essentiel pour la sécrétion de WNT, sa fonction précise (simple récepteur de tri ou rôle plus complexe) n'est pas encore définie.

Wntless et retromer, spécificité envers WNT ?

Une question sous-jacente à ces travaux est de savoir si Wntless est requise exclusivement pour la sécrétion de WNT ou si c'est un facteur générique important pour la sécrétion en général. La sécrétion et la propagation de Hedgehog (Hh), un second type de morphogène modifié par l'ajout de groupements de lipides, et qui pourrait également être empaqueté sur des particules lipoprotéiques, ne sont pas affectées par la perte de fonction de Wntless [8]. De même, des protéines sur lesquelles est ajouté un signal peptide sont sécrétées correctement [8]. Enfin, la fonction de Wntless est seulement requise dans les cellules exprimant WNT, ce qui démontre que de nombreux événements de sécrétion se déroulent normalement en l'absence de Wntless [8, 12]. À moins d'évoquer une hypothétique redondance fonctionnelle pour les glycoprotéines autres que les WNT, ou d'imaginer qu'il puisse exister un mécanisme compensatoire, ces résultats suggèrent fortement que Wntless n'exerce pas de rôle général dans la voie de sécrétion des glycoprotéines. En revanche, ces travaux soulèvent la question de l'existence de récepteurs de tri pour d'autres molécules sécrétées. En d'autres termes, Wntless est peut-être le membre fondateur d'une nouvelle famille de protéines spécifiquement requises pour la sécrétion de glycoprotéines telles que WNT, Hh ou TGF β (*transforming growth factor* β). En particulier, on peut se demander si la protéine transmembranaire *Dispatched* qui est requise pour la sécrétion de Hh [22] est un récepteur de tri comme Wntless.

La situation est clairement différente pour le retromer. En effet, celui-ci est impliqué dans le transport rétrograde des récepteurs des hydrolases acides, fonction conservée de la levure aux mammifères. Aussi peut-on considérer que cette fonction est probablement conservée chez le nématode et la drosophile, même si aucun défaut de dégradation lysosomiale n'a été observé suite à la perte de fonction de Vps35 chez ces organismes. Des mécanismes moléculaires compensatoires assu-

rent probablement la fonction lysosomiale en l'absence du retromer [23]. Une autre fonction du retromer a été proposée par le groupe de K. O'Carroll. En effet, Vps35p a été isolée dans un crible d'interférence ARN fait à partir de cellules de drosophile en culture et visant à identifier de nouveaux régulateurs de l'endocytose déclenchée par des récepteurs [24]. Vps35p contrôlerait la polymérisation de l'actine via la petite GTPase Rac1, et pourrait ainsi déclencher l'endocytose de nombreux récepteurs. Une question importante est de savoir si cette activité de Vps35p requiert les autres sous-unités du retromer. Dans le cas contraire, Vps35p cumulerait deux fonctions distinctes, comme c'est le cas pour des protéines du complexe ESCRT-II fonctionnant d'une part dans la biogénèse des endosomes tardifs, et d'autre part dans la localisation d'ARNm dans l'ovocyte de drosophile [25]. Enfin, le retromer régule également la transcytose du récepteur des immunoglobulines polymériques dans les cellules épithéliales [26], ainsi que l'adressage polarisé d'un transporteur de l'auxine chez les plantes [27]. La question de savoir si ces fonctions du retromer impliquent le transport rétrograde ou s'il s'agit de nouvelles fonctions reste en suspens.

Conclusion

Ces études sont une des plus belles démonstrations de la nécessité d'utiliser des systèmes modèles très divers. C'est en effet la combinaison d'approches de biologie cellulaire chez la levure et les cellules de mammifères d'une part, et de génétique chez le nématode et la drosophile d'autre part, qui a conduit à une vue générale du rôle de Wntless et du retromer dans la régulation de la voie WNT. Les questions les plus importantes à résoudre désormais concernent la fonction exacte de Wntless durant la sécrétion : comment et dans quel compartiment WNT interagit avec Wntless, ainsi que l'existence potentielle de récepteurs de tri pour d'autres cargos. Enfin, la voie WNT est cruciale pour maintenir la balance entre la prolifération et la différenciation tout au long de la vie embryonnaire et adulte. De façon surprenante de prime abord, il n'y a pas d'exemple connu de mutation ou d'amplification génique codant les ligands WNT ou les récepteurs associés à des cancers. En revanche, plusieurs composants de la voie de signalisation WNT tels APC (*adenomatous polyposis coli*) et β -caténine sont clairement impliqués dans la carcinogénèse. À la vue des travaux récents, il est envisageable que des mutations, délétions, translocations et/ou amplification des gènes codant les différentes sous-unités du retromer et de Wntless puissent être associées à des pathologies liées aux WNT tels que des cancers et l'holoprosencéphalie. \diamond

SUMMARY

Sorting, recycling and WNT signaling: Wntless and retromer functions

Cell-cell signaling is essential for the development of multi-cellular organisms. Indeed, membrane traffic is required for the correct sorting and function of receptors and ligands. In the past decades, many genetic screens performed in *C. elegans* and *Drosophila* have been crucial to identify the role of intracellular traffic in signaling. In this review, we discuss recent work that led to the identification of Wntless, a sorting receptor for WNT, and of the retromer, a protein complex required for the recycling of Wntless from endosomes to the *trans*-Golgi network. ♦

RÉFÉRENCES

1. Kusserow A, Pang K, Sturm C, *et al.* Unexpected complexity of the Wnt gene family in a sea anemone. *Nature* 2005 ; 433 : 156-60.
2. Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease. *Cell* 2006 ; 127 : 469-80.
3. Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2004 ; 20 : 781-810.
4. Vincent JP, Dubois L. Morphogen transport along epithelia, an integrated trafficking problem. *Dev Cell* 2002 ; 3 : 615-23.
5. Eaton S. Release and trafficking of lipid-linked morphogens. *Curr Opin Genet Dev* 2006 ; 16 : 17-22.
6. Hausmann G, Banziger C, Basler K. Helping Wingless take flight: how WNT proteins are secreted. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007 ; 8 : 331-6.
7. Panakova D, Sprong H, Marois E, Thiele C, Eaton S. Lipoprotein particles are required for Hedgehog and Wingless signalling. *Nature* 2005 ; 435 : 58-65.
8. Banziger C, Soldini D, Schutt C, *et al.* Wntless, a conserved membrane protein dedicated to the secretion of Wnt proteins from signaling cells. *Cell* 2006 ; 125 : 509-22.
9. Bartscherer K, Pelte N, Ingelfinger D, Boutros M. Secretion of Wnt ligands requires Evi, a conserved transmembrane protein. *Cell* 2006 ; 125 : 523-33.
10. Goodman RM, Thombre S, Firtina Z, *et al.* Sprinter: a novel transmembrane protein required for Wg secretion and signaling. *Development* 2006 ; 133 : 4901-11.
11. Pan CL, Baum PD, Gu M, *et al.* *C. elegans* AP-2 and retromer control Wnt signaling by regulating mig-14/Wntless. *Dev Cell* 2008 ; 14 : 132-9.
12. Yang PT, Lorenovic MJ, Silhankova M, *et al.* Wnt signaling requires retromer-dependent recycling of MIG-14/Wntless in Wnt-producing cells. *Dev Cell* 2008 ; 14 : 140-7.
13. Belenkaya TY, Wu Y, Tang X, *et al.* The retromer complex influences Wnt secretion by recycling wntless from endosomes to the *trans*-Golgi network. *Dev Cell* 2008 ; 14 : 120-31.
14. Coudreuse DY, Roel G, Betist MC, *et al.* Wnt gradient formation requires retromer function in Wnt-producing cells. *Science* 2006 ; 312 : 921-4.
15. Franch-Marro X, Wendler F, Guidato S, *et al.* Wingless secretion requires endosome-to-Golgi retrieval of Wntless/Evi/Sprinter by the retromer complex. *Nat Cell Biol* 2008 ; 10 : 170-7.
16. Port F, Kuster M, Herr P, *et al.* Wingless secretion promotes and requires retromer-dependent cycling of Wntless. *Nat Cell Biol* 2008 ; 10 : 178-85.
17. Seaman MN, McCaffery JM, Emr SD. A membrane coat complex essential for endosome-to-Golgi retrograde transport in yeast. *J Cell Biol* 1998 ; 142 : 665-81.
18. Seaman MN. Recycle your receptors with retromer. *Trends Cell Biol* 2005 ; 15 : 68-75.
19. Prasad BC, Clark SG. Wnt signaling establishes anteroposterior neuronal polarity and requires retromer in *C. elegans*. *Development* 2006 ; 133 : 1757-66.
20. Marois E, Mahmoud A, Eaton S. The endocytic pathway and formation of the Wingless morphogen gradient. *Development* 2006 ; 133 : 307-17.

21. Strigini M, Cohen SM. Wingless gradient formation in the *Drosophila* wing. *Curr Biol* 2000 ; 10 : 293-300.
22. Burke R, Nellen D, Bellotto M, *et al.* Dispatched, a novel sterol-sensing domain protein dedicated to the release of cholesterol-modified hedgehog from signaling cells. *Cell* 1999 ; 99 : 803-15.
23. Riederer MA, Soldati T, Shapiro AD, *et al.* Lysosome biogenesis requires Rab9 function and receptor recycling from endosomes to the *trans*-Golgi network. *J Cell Biol* 1994 ; 125 : 573-82.
24. Korolchuk VI, Schutz MM, Gomez-Llorente C, *et al.* *Drosophila* Vps35 function is necessary for normal endocytic trafficking and actin cytoskeleton organisation. *J Cell Sci* 2007 ; 120 : 4367-76.
25. Irion U, St Johnston D. Bicoid RNA localization requires specific binding of an endosomal sorting complex. *Nature* 2007 ; 445 : 554-8.
26. Verges M, Luton F, Gruber C, *et al.* The mammalian retromer regulates transcytosis of the polymeric immunoglobulin receptor. *Nat Cell Biol* 2004 ; 6 : 763-9.
27. Jaillais Y, Santambrogio M, Rozier F, *et al.* The retromer protein VPS29 links cell polarity and organ initiation in plants. *Cell* 2007 ; 130 : 1057-70.

GLOSSAIRE

Morphogène : un morphogène est une protéine dont la fonction est de produire un gradient de concentration extracellulaire. Ce gradient a pour rôle de donner une information de position et d'induire différents types cellulaires le long du gradient.

Mosaïcisme ou analyse clonale : chez la drosophile : analyse d'un clone de cellules portant une mutation létale dans un organisme hétérozygote pour la mutation. Cette technique permet d'analyser chez l'adulte la fonction de produits de gènes dont la perte de fonction entraîne une létalité précoce au cours du développement. Chez *C. elegans*, cela consiste le plus souvent en l'expression de la protéine sauvage dans certaines cellules, seulement dans le contexte d'un animal mutant. Cela permet d'identifier par exemple les cellules où une protéine donnée doit être exprimée pour sauver le phénotype mutant.

Clone de cellules : groupe de cellules de même génotype (issues d'un même fondateur), au sein d'un individu de génotype différent (par exemple : -/- au sein de +/-).

TIRÉS À PART

R. Le Borgne



Tarifs d'abonnement M/S - 2009

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

> Grâce à m/s, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 568 dans ce numéro de m/s

