

## La kinésine I transporte l'ARNm oskar au pôle postérieur de l'ovocyte de drosophile

Chez la drosophile, un des premiers événements au cours du développement est le contrôle de l'asymétrie [1, 2]: la détermination de l'axe antéro-postérieur, qui a lieu avant la première division de l'œuf fécondé, en est l'exemple le plus évident. Au fur et à mesure des divisions, les cellules à une extrémité vont produire les structures antérieures (tête) et les cellules à l'autre extrémité les structures postérieures (cellules germinales). Nombre d'autres processus développementaux mettent en jeu la création d'une asymétrie, contrôlée chez la drosophile par la distribution asymétrique dans les cellules d'ARN et de protéines clés. Ainsi, dans la structure appelée *germarium*, les premiers stades de l'ovogenèse se caractérisent par la division asymétrique d'une cellule souche en deux cellules filles dont l'une est une cellule souche, identique à la cellule parentale, et l'autre, un cystoblaste, une cellule immédiatement engagée dans la différenciation ovocytaire. Un second exemple de développement asymétrique est celui du système nerveux et de la détermination des neuroblastes dont nous avons récemment relaté les mécanismes (*m/s* 2000, n°10, p.1092). Dans les ovocytes de drosophile, la localisation au pôle antérieur de l'ARNm *bicoid* et la localisation au pôle postérieur de l'ARNm *oskar* sont des événements clé dans l'établissement de l'axe antéro-postérieur. Après sa localisation, l'ARNm *bicoid* est traduit localement au pôle antérieur, ce qui entraîne l'accumulation ciblée de Bicoid dans la détermination des structures antérieures. L'ARNm *oskar* s'accumule d'abord transitoirement au pôle antérieur avant d'être relocalisé au pôle postérieur. La traduction locale de l'ARNm *oskar* à ce pôle contrôle le développement des structures postérieures et la détermination des cellules germinales. Plu-

sieurs gènes sont impliqués dans le transport de ces ARNm aux pôles, dont le gène *staufen* qui code pour une protéine liant l'ARN [1, 2]. De plus, il a été démontré que le transport des complexes *Staufen/oskar* et *Staufen/bicoid* est sensible aux drogues qui dépolymérisent les microtubules [3-5]. Les microtubules, assemblage de molécules de sous-unités de tubuline [6] sont polarisés: les molécules de tubuline s'assemblent préférentiellement à l'une des extrémités des microtubules, ou «extrémité plus» alors que l'extrémité moins croît moins rapidement [6]. L'«extrémité moins» est attachée à un pôle de la cellule au MTOC (*microtubule organizing center*). Les moteurs moléculaires qui se déplacent le long de ces microtubules transportent des ARNm et des protéines aux pôles de la cellule. Au stade du développement de la drosophile dont il est question ici, le réseau de microtubules est orienté de telle sorte que les «extrémités plus» sont localisées au pôle postérieur des ovocytes. *Brendza et al.* [7] ont donc cherché à savoir si la kinésine I, une protéine motrice impliquée dans le transport axonal rapide des organites membranaires vers les «extrémités plus» des microtubules [8], était aussi impliquée dans la localisation de l'ARNm *oskar* et de la protéine *Staufen* au pôle postérieur. Ils ont procédé, par recombinaison mitotique, à l'ablation du gène qui code pour la chaîne lourde de la kinésine. En absence de la kinésine I, l'embryogenèse s'arrête avant la formation du blastoderme. La distribution de l'ARNm *bicoid* au pôle antérieur et la localisation transitoire de l'ARNm *oskar* à ce pôle sont similaires dans les ovocytes normaux et mutants pour le gène *kinésine I*. Ce résultat pouvait être attendu puisque la kinésine n'est pas impliquée dans

le transport des organites membranaires vers les «extrémités moins» des microtubules. D'ailleurs, la dynéine, un moteur moléculaire associé à ce phénomène, semble être impliquée dans le transport de l'ARN *bicoid* vers les «extrémités moins» des microtubules localisées au pôle antérieur de l'ovocyte [9]. Cependant, contrairement à ce qui se produit dans les embryons normaux, l'ARNm *oskar* ne se concentre pas au pôle postérieur aux stades plus tardifs. Ces défauts de localisation de l'ARNm *oskar* ne sont pas dus à une désorganisation du réseau de microtubules ou des protéines impliquées dans sa rétention au pôle postérieur. Il est donc probable que la kinésine I transporte l'ARNm *oskar* le long des microtubules vers leurs «extrémités plus» au pôle postérieur. La localisation postérieure de l'ARNm *oskar* dépend de la protéine *Staufen* [10]. *Staufen*, déjà impliquée dans la localisation basale de transcrits dans les neuroblastes de la drosophile, et dont nous avons récemment identifié un équivalent chez les mammifères (*m/s* 1999, n°10, p.1164), est une protéine qui fixe l'ARN et se retrouve de façon transitoire, comme l'ARNm *oskar*, au pôle antérieur durant les stades précoces de l'ovogenèse avant d'être transportée au pôle postérieur [1, 2]. Si *Staufen* forme des complexes avec l'ARNm *oskar* et que ces complexes sont transportés au pôle postérieur sur les microtubules, alors *Staufen* devrait être redistribuée anormalement dans les ovocytes qui n'expriment pas le gène *kinésine I*. C'est effectivement le cas et, dans ces ovocytes, *Staufen* s'accumule de façon excessive au pôle antérieur et ne se concentre pas au pôle postérieur. L'expression d'un transgène codant pour la kinésine I dans ces embryons restaure la distribution normale de *Staufen* et de l'ARNm *oskar* au pôle postérieur.

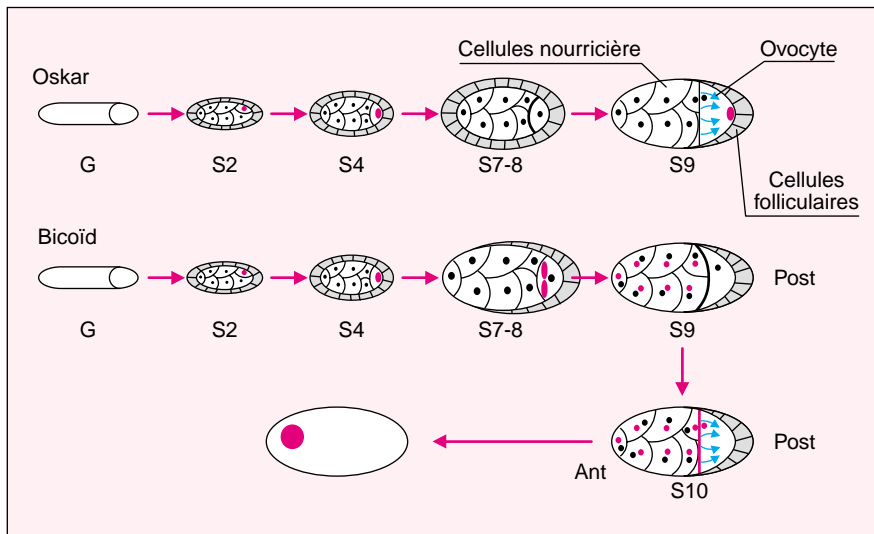


Figure 1. Le premier stade de l'ovogenèse implique la division asymétrique d'une cellule souche pour former le cystoblaste. Le cystoblaste subit 4 divisions mitotiques pour engendrer 16 cellules inter-reliées par des canaux cytoplasmiques. Une de ces cellules se différenciera en ovocyte et sera localisée au pôle postérieur du follicule. Les étapes de l'ovogenèse sont ensuite divisées en 14 stades. La localisation des ARNm bicoid et oskar aux pôles de l'œuf non fécondé durant l'ovogenèse est une étape clé dans l'établissement de l'axe antéro-postérieur. Les ARNm oskar et bicoid sont synthétisés par les cellules nourricières et transportés dans l'ovocyte par les canaux cytoplasmiques. Dans les stades 2-6 du développement, l'ARN oskar est retrouvé dans tout le cytoplasme de l'ovocyte bien qu'il semble être un peu plus concentré au pôle postérieur. Dans les stades 7-8, oskar se retrouve transitoirement au pôle antérieur puis migre vers le pôle postérieur de telle sorte qu'à partir du stade 9 l'ARN oskar est strictement localisé au pôle postérieur. Ce transport est dépendant du réseau de microtubules (flèches bleues) et requiert la protéine motrice kinésine. L'ARNm bicoid est également localisé en plusieurs étapes: durant les stades 4-6, l'ARN s'accumule dans le cytoplasme postérieur de l'ovocyte; aux stades 7-8, l'ARN est retrouvé dans la région antérieure. Dans les stades subséquents, une grande quantité d'ARN est synthétisée dans les cellules nourricières et visible du côté apical des noyaux. L'ARN est alors transporté dans l'ovocyte où il s'accumule au pôle antérieur. Ces ARNm sont ensuite traduits localement pour générer des gradients de protéines à chaque pôle.

Ainsi, la protéine motrice kinésine I est associée au transport vers le pôle postérieur de l'ARNm *oskar* et de la protéine Staufén. Son mode d'action et particulièrement son interaction avec les complexes Staufén/*oskar* sont encore inconnus. La kinésine pourrait s'attacher directement à ces complexes et les transporter vers le pôle postérieur. Cependant, les premières études de co-immunoprécipitation ne permettent pas de démontrer une association entre Staufén et la kinésine. Il est donc possible que le rôle de la kinésine soit plus indirect. Par exemple, il est possible que les complexes Staufén/*oskar* soient localisés au pôle postérieur suite à

leur association avec des organites membranaires qui, eux, seraient transportés par la kinésine vers les « extrémités plus » des microtubules. La kinésine peut-elle jouer un rôle similaire dans le transport de l'ARN dans d'autres types cellulaires et d'autres espèces animales? Des expériences chez la souris suggèrent qu'un lien entre la kinésine et le transport de l'ARNm ait pu être conservé lors de l'évolution. Dans les oligodendrocytes de souris, l'ARNm codant pour la protéine basique de la myéline est transporté puis localisé dans les prolongements cellulaires [11]. Il a été récemment démontré qu'une diminution de la quantité de

kinésine dans ces cellules, due à l'inactivation de l'ARNm *kinésine* par des oligonucléotides antisens, bloquait le transport de l'ARNm codant pour la protéine basique de la myéline dans les prolongements cellulaires [12]. De même, le transport de l'ARNm et de la protéine Staufén dans les dendrites de neurones est sensible aux drogues qui dépolymérisent les microtubules [13]. Cependant, le rôle potentiel de la kinésine dans le transport des complexes ARN/protéine n'a pas encore été étudié dans ces cellules.

1. Lasko P. RNA sorting in *Drosophila* oocytes and embryos. *FASEB J* 1999; 13: 421-33.
2. Van Eeden F, St Johnstone D. The polarisation of the anterior-posterior and dorsal-ventral axes during *Drosophila* oogenesis. *Curr Opin Genet Dev* 1999; 9: 396-404.
3. Clark IE, Giniger E, Ruohola-Baker H, Jan LY, Jan YN. Transient posterior localization of a kinesin fusion protein reflects anteroposterior polarity of the *Drosophila* oocyte. *Curr Biol* 1994; 4: 289-300.
4. Pokrywka NJ, Stephenson EC. Microtubules are a general component of mRNA localization systems in *Drosophila* oocytes. *Dev Biol* 1995; 167: 363-70.
5. Pokrywka NJ, Stephenson EC. Microtubules mediate the localization of *bicoid* RNA during *Drosophila* oogenesis. *Development* 1991; 113: 55-63.
6. Karsenti E. Le mouvement: de l'aléatoire au déterminisme. *Med Sci* 2000; 16: 719-21.
7. Brenda RP, Serbus LR, Duffy JB, Saxton WM. A function for Kinesin I in the posterior transport and localization of *oskar* mRNA and Staufén protein. *Science* 2000; 289: 2120-2.
8. Martin MAE, Hurd DD, Saxton WM. Kinesins in the nervous system. *Cell Mol Life Sci* 1999; 56: 200-16.
9. Schnorrer F, Bohmann K, Nüsslein-Volhard C. The molecular motor dynein is involved in targeting Swallow and bicoid RNA to the anterior pole of *Drosophila* oocytes. *Nat Cell Biol* 2000; 2: 185-90.
10. St Johnston D, Beuchle D, Nüsslein-Volhard C. Staufén, a gene required to localize maternal RNAs in the *Drosophila* egg. *Cell* 1991; 66: 51-63.
11. Barbarese E, Brumwell C, Kwon S, Cui H, Carson JH. RNA on the road to myelin. *J Neurocytol* 1999; 28: 263-70.
12. Carson JH, Worboys K, Ainger K, Barbarese E. Translocation of myelin basic protein mRNA in oligodendrocytes requires microtubules and kinesin. *Cell Motil Cytoskeleton* 1997; 38: 318-28.
13. Kiebler MA, DesGroseillers L. Molecular insights into mRNA transport and local translation in the mammalian nervous system. *Neuron* 2000; 25: 19-28.

## Luc DesGroseillers

Département de biochimie, Université de Montréal, P.O. Box 6128, Station Centre Ville, Montréal (Que) Canada, H3C 3J7.