

■■■■ **Le double jeu de la protéine Sxl dans l'établissement du sexe femelle chez la drosophile.**

La détermination du sexe chez la drosophile relève d'une cascade d'épissages alternatifs des ARN messagers issus de trois gènes: *Sxl* (*sex-lethal*), *Tra* (*transformer*) et *dsx* qui servent d'intermédiaire entre le signal initial (2 chromosomes X chez la femelle, 1 chez le mâle) et ses conséquences phénotypiques. Pour les deux premiers d'entre eux, cet épissage alternatif chez la femelle conduit à l'élimination d'un exon comportant un codon stop dans la trame de lecture, ce qui aboutit à l'expression des protéines Sxl et Tra (*m/s n° 10, vol. 3, p. 627*). Or cet épissage alternatif des deux ARNm dépend de la protéine Sxl elle-même. Elle reconnaît, sur l'ARNm une séquence riche en uracile à la jonction de l'épissage de l'exon contenant le codon stop, s'y fixe et ce faisant, empêche la fixation de U2AF une protéine du *spliceosome*. Cela est obtenu par le jeu des affinités différentes de ces protéines pour la séquence cible. Il ne reste plus à U2AF qu'à reconnaître le site d'épissage suivant, ce qui aboutit à la perte de l'exon possédant le codon stop. La détermination du sexe s'accompagne nécessairement (que ce soit chez les mammifères, la drosophile ou le nématode) de la régulation du dosage génique, lié à la présence de deux chromosomes X chez la femelle (et un chez le mâle) de mammifères, de drosophile ou l'hermaphrodite chez le nématode, de façon à égaliser la production des protéines codées par les gènes portés par l'un ou les deux chromosomes X. Chez la drosophile, ce but est atteint par activation d'environ deux fois de la transcription des gènes de l'unique X chez le mâle sous l'effet d'un complexe protéique constitué de quatre protéines *mle* (*maleless*), *msl1*, *msl2* et *msl3* (*msl pour male-specific lethal*) se fixant tout au long du chromosome X (*m/s n° 6/7, vol. 13, p. 912*). Chez la femelle, ce complexe n'est pas trouvé associé aux chromosomes X, du fait de l'absence dans ce sexe de la protéine *msl2*. Des travaux antérieurs avaient

montré que, chez la femelle, l'absence de la protéine *msl2* était liée à l'incapacité de l'ARNm *msl2* d'être traduit suite à la fixation de la protéine Sxl sur des sites reconnus et riches en U, ressemblant à la séquence intervenant dans l'épissage alternatif des ARNm de Sxl et Tra. Compte tenu du rôle connu de Sxl, l'on pouvait s'attendre à ce que Sxl participe à un nouvel épissage alternatif de l'ARNm *msl2*, le rendant cette fois incapable d'être traduit. La récente publication de l'équipe de M.I. Kuroda (Houston, TX, USA) en collaboration avec des chercheurs de l'Université de Los Angeles (CA, USA) [1], montre que la protéine Sxl bloque en fait la traduction de l'ARNm *msl2* en s'associant à l'ARNm en de multiples sites dans ses régions non traduites en 5' et en 3'. Le mécanisme de l'inhibition de la traduction n'a pas pu être déterminé exactement. Il apparaît donc clairement que la protéine Sxl peut avoir deux modes d'action: soit elle dirige l'épissage des ARNm de Sxl et de Tra, éliminant de ce fait un codon stop, soit elle empêche la traduction d'un ARNm tel que celui de *msl2*.

[1. Kelley RL, *et al. Nature* 1997; 387; 195-9.]

■■■■ **Au cœur des ARN polymérase...**

Chez les eucaryotes, trois formes d'ARN polymérase nucléaires (Pol I, II et III) assurent la transcription, première étape de l'expression des gènes. Chaque enzyme transcrit une classe spécifique de gènes. Les Pol I, II et III sont des complexes multimériques, composés respectivement chez la levure *S. cerevisiae* de 14, 12 et 17 sous-unités. La quasi-totalité de ces sous-unités sont indispensables à la viabilité cellulaire, notamment les cinq sous-unités communes aux trois formes d'enzyme (*m/s n° 9, vol. 11, p. 1354*). Un laboratoire du CEA-Saclay, en collaboration avec une équipe de l'Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire de Strasbourg, vient d'obtenir, par voie biochimique, des informations sur la fonction de l'une de ces cinq sous-unités

communes: ABC23. A partir d'une souche de levure n'exprimant pas la sous-unité A14, non essentielle, ils ont réussi à purifier une forme de Pol I dépourvue des sous-unités ABC23, A43 et A14. Cette enzyme est totalement inactive *in vitro*, même dans un test de transcription non spécifique. En outre, des images de microscopie électronique montrent que cette perte de fonction s'accompagne d'un changement de conformation du complexe. Sa structure quaternaire a été modifiée en trois endroits, dont deux sont sans correspondance topologique avec les régions occupées par les sous-unités manquantes. En réassociant une sous-unité ABC23 recombinante à cette forme intermédiaire de Pol I, on parvient à rétablir la fonction enzymatique et le complexe récupère une structure quaternaire très proche de celle du complexe enzymatique intact, deux des trois régions modifiées dans la forme intermédiaire reprenant leur aspect habituel. La question s'est alors posée de savoir si la restauration de l'activité enzymatique observée après réassociation de la sous-unité ABC23 relevait des propriétés biochimiques de ce polypeptide ou bien de sa contribution à l'établissement d'une structure tridimensionnelle de l'enzyme, indispensable à l'expression de sa fonction catalytique. Les observations rapportées par les auteurs militent en faveur de la seconde hypothèse: le rôle de la sous-unité ABC23 serait essentiel dans l'établissement d'une conformation « active ». Elle ferait donc partie du « cœur » même de l'enzyme. Cependant, cette polymérase dépourvue des sous-unités A43 et A14 ne retrouve pas *in vitro* l'intégrité de sa fonction. Si elle parvient bien à transcrire une matrice d'ADN de façon non spécifique, en ignorant toutefois les signaux syntaxiques de la transcription, elle est incapable de transcrire spécifiquement un gène de classe I. L'absence de la sous-unité A43 est probablement à l'origine de ce défaut.

[1. Lanzendörfer M, *et al. Genes Dev* 1997; 11: 1037-47.]