

# Ultraspiracle et le récepteur de l'ecdysone ou les relations dans la famille des récepteurs hormonaux nucléaires de la drosophile aux mammifères

---

Jean Deutsch

---

## Remerciements

L'auteur remercie C. Antoniewski, F. Schweitsguth et J.-A. Lepesant pour les fructueuses discussions sur les thèmes évoqués dans cet article.

---

## Note

Au moment où cet article était soumis, une revue discutant des interactions entre récepteurs hormonaux nucléaires chez la drosophile est parue [24]. Dans cette revue, G. Richards (LGME, Strasbourg, France) propose que la formation d'hétérodimères entre divers récepteurs serait un moyen de moduler dans le temps la cascade régulatrice de réponse à l'hormone. H. Thomas *et al.* ont tout récemment publié des résultats sur la formation d'hétérodimères impliquant les protéines Ultraspiracle et EcR qui corroborent ceux discutés ici et complètent le tableau par la démonstration de la formation d'un hétérodimère entre la protéine EcR et le récepteur de mammifère RXR [25].

---

## ADRESSE ET TIRÉS À PART

J. Deutsch : *maître de conférences*, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris VI et laboratoire de biologie du développement, Institut Jacques-Monod, 2, place Jussieu, 75251 Paris Cedex 05, France.

m/s n° 6-7 vol. 9, juin-juillet 93

Un membre de la superfamille des récepteurs hormonaux nucléaires correspond au gène *ultraspiracle* de la drosophile. Les mutants de ce gène engendrent plusieurs types de défauts au cours du développement de l'insecte, de la formation du chorion à celle de l'œil. La surexpression du gène n'a cependant pas d'effet néfaste. La protéine Ultraspiracle présente des similitudes avec le récepteur RXR des vertébrés et est capable de former des hétérodimères avec plusieurs des partenaires de RXR des mammifères. Chez la drosophile, elle forme des hétérodimères avec le récepteur de l'hormone stéroïde des insectes, l'ecdysone. La formation de ces hétérodimères est nécessaire aussi bien pour la fixation du récepteur sur son site spécifique EcRE sur l'ADN, que pour la liaison à l'hormone. Les interactions d'Ultraspiracle avec d'autres membres de la famille des récepteurs nucléaires est donc un bon modèle du rôle de ces phénomènes dans le contrôle du développement et de la réponse à différents agents, hormones et morphogènes.

L'analyse moléculaire permet de découvrir de nouveaux membres de la famille des récepteurs hormonaux nucléaires chez la drosophile comme chez les mammifères. L'appartenance à la famille est déclarée sur la base de similitudes de séquences, portant la marque d'une parenté phylogénétique [1, 2]. Certains d'entre eux sont découverts à partir de ces similitudes de séquences, d'autres à partir de leur fonction de régulateurs transcriptionnels. Souvent, la fonction précise de ces nouvelles protéines est mal connue, et pour beaucoup le terme même de

« récepteur » est usurpé : on ne leur connaît pas de ligand, on parle alors de récepteur orphelin.

Une démarche, qui s'est révélée si fructueuse pour les gènes des complexes homéotiques\* (*voir note p. 702*) (pour revue, voir [3, 4]), consiste à rechercher si des similitudes structurales entre gènes de drosophile et de mammifère peuvent représenter des homologues fonctionnelles, et à chercher à bénéficier du potentiel d'analyse génétique de la drosophile pour mieux comprendre les fonctions des récepteurs des mammifères. Il est clair que ce mouvement n'est pas à sens unique, et que la drosophile

## RÉFÉRENCES

1. Laudet V, Hanni C, Coll J, Catzeflis F, Stehelin D. Evolution of the nuclear receptor gene superfamily. *EMBO J* 1992 ; 11 : 1003-13.
2. Amero SA, Kretsinger RH, Moncrief ND, Yamamoto KR, Pearson WR. The origin of nuclear receptor proteins : a single precursor distinct from other transcription factors. *Mol Endocrinol* 1992 ; 6 : 3-7.
3. Duboule D. The vertebrate limb : a model system to study the Hox/HOM gene network during development and evolution. *Bioessays* 1992 ; 14 : 375-84.
4. W. McGinnis, R. Krumlauf. Homeobox genes and axial patterning. *Cell* 1992 ; 68 : 283-302.
5. Oro AE, McKeown, Evans EM. Relationship between the *Drosophila ultraspiracle* locus and the vertebrate retinoid X receptor. *Nature* 1990 ; 347 : 298-301.
6. Henrich VC, Sliter TJ, Lubahn DB, MacIntyre A, Gilbert L. A steroid/thyroid hormone receptor superfamily member in *Drosophila melanogaster* that shares extensive similarity with a mammalian homologue. *Nucleic Acids Res* 1990 ; 18 : 4143-8.
7. Mangelsdorf W, Borgmeyer U, Heyman RA, Zhou JY, Ong ES, Oro AE, Kakizuka A, Evans RM. Characterization of three RXR genes that mediate the action of 9-cis retinoic acid. *Genes Dev* 1992 ; 6 : 329-44.
8. Perrimon N, Engstrom L, Mahowald AP. Developmental genetics of the 2C-D region of the *Drosophila X* chromosome. *Genetics* 1985 ; 111 : 23-41.
9. Oro AE, McKeown M, Evans RM. The *Drosophila* retinoid-X receptor homolog *Ultraspiracle* functions in both female reproduction and eye morphogenesis. *Development* 1992 ; 115 : 449-62.
10. Khoury Christianson AM, King DL, Hatzivassiliou E, Casas JE, Hallenbeck PL, Nikodem VM, Mitsialis SA, Kafatos FC. DNA binding and heterodimerization of the *Drosophila* transcription factor chorion factor 1/*ultraspiracle*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 11503-7.
11. Shea MJ, King DL, Conboy MJ, Mariani BD, Kafatos FC. Proteins that bind to *Drosophila* chorion cis-regulatory elements : A new C<sup>2</sup>H<sup>2</sup> zinc finger protein and a C<sup>2</sup>C<sup>2</sup> steroid receptor-like component. *Genes Dev* 1990 ; 4 : 1128-40.

\* *Gène homéotique* : gène impliqué dans des mutations homéotiques, remplaçant un segment du corps par un autre. *Homéogène* : gène contenant une région codant pour un domaine appelé « homéo », région polypeptidique d'une soixantaine d'acides aminés adaptant une configuration de type « hélice-tour-hélice » et se liant à des séquences spécifiques d'ADN. Les gènes homéotiques sont des homéogènes ; tous les homéogènes ne sont pas, loin de là, des gènes homéotiques.

bénéficie largement de la meilleure connaissance moléculaire des récepteurs hormonaux chez les vertébrés. Nous nous proposons d'illustrer cette démarche en exposant ici des résultats récents obtenus chez la drosophile pour un des membres de la famille des récepteurs hormonaux nucléaires, la protéine et le gène *ultraspiracle*, et ses relations avec le récepteur de l'ecdysone, l'hormone stéroïde déclenchant la mue chez l'insecte.

## Le gène *ultraspiracle*

Le gène *ultraspiracle* (*usp*) de la drosophile a été cloné par l'équipe de R. Evans (La Jolla, CA, USA) [5] sur la base même de la similitude de sa séquence avec l'un des récepteurs de l'acide rétinoïque humain, RAR $\alpha$ . Une autre équipe, à la recherche du récepteur de l'ecdysone, et toujours sur la base de similitude de séquence avec les membres connus de la famille des récepteurs, a cloné le même gène [6]. Il s'est trouvé que la protéine *Ultraspiracle* n'est pas le récepteur de l'ecdysone, dans le sens qu'elle est incapable par elle-même de fixer l'hormone, ni d'ailleurs aucun acide rétinoïque [7]. Elle n'est pas non plus l'analogue des récepteurs de l'acide *trans*-rétinoïque (RAR), mais se révèle plus proche des récepteurs de l'acide 9-*cis*-rétinoïque (RXR). Contrairement à son analogue chez les mammifères, le gène *usp* est unique, et ne présente aucun intron pouvant laisser la place à une quelconque modulation de structure primaire [5, 6].

L'équipe de R. Evans reconnaît le clone d'ADN isolé comme correspondant à un gène identifié précédemment chez la drosophile par les moyens de la génétique classique, *ultraspiracle*. Cela permet précisément de bénéficier de l'avantage recherché pour mieux connaître la fonction de cette protéine grâce aux nombreux outils dont disposent des généticiens de la drosophile : étudier le phénotype des mutants, induire et identifier des clones de cellules mutantes dans le contexte d'un animal sauvage, distinguer les effets dans la lignée germinale des effets dans la lignée somatique, pouvoir aussi utiliser la génétique inverse sur l'animal entier grâce à la transgénèse.

## L'analyse génétique des fonctions d'*usp*

La surexpression du gène *usp*, soit au moyen de remaniements chromosomiques, soit dans des lignées transgéniques, ne produit aucun effet délétère, à aucun stade de développement. Cependant, des études anciennes [8] et plus récentes [9], permettent de montrer que le gène *usp* est indispensable : les mutants *usp* sont létaux. Toutefois, cette létalité est relativement tardive, une partie des mutants arrivant même jusqu'en deuxième stade larvaire. Ils présentent alors une duplication d'un organe situé à l'extrémité postérieure de la larve, les spiracles, d'où le nom du gène. Lorsque, par des moyens génétiques, on supprime l'apport maternel de produit *Ultraspiracle* dans l'œuf, la létalité est aggravée, mais le seul phénotype notable est un défaut cuticulaire à l'ultime extrémité postérieure des embryons létaux en fin d'embryogenèse. En dehors du fait qu'il rappelle à un stade plus précoce le phénotype *ultraspiracle*, ce caractère est intéressant car cette région correspond au domaine d'expression d'un autre gène produisant un récepteur orphelin, le gène *tailless*. Cependant, *tailless* possède un autre domaine d'expression, cette fois-ci à l'extrémité antérieure, où il n'apparaît à ce stade aucun phénotype associé à *usp*. L'analyse génétique et histologique permet de montrer que *usp* est exprimé et fonctionnel à peu près dans tous les tissus examinés, depuis l'ovogenèse jusqu'au stade adulte.

Au cours de l'ovogenèse, l'ARN *usp* est exprimé abondamment dans les cellules germinales de l'ovaire, l'ovocyte et les cellules nourricières, faiblement dans les cellules somatiques de l'ovaire, les cellules folliculaires [9]. A partir du stade 13 de l'ovogenèse cependant, la protéine est présente en abondance dans les cellules folliculaires [10]. C'est à ce stade que sont synthétisées dans ces cellules les protéines du chorion, la coque protéique de l'œuf de drosophile. Or le gène *usp* a été cloné une troisième fois indépendamment, cette fois-ci par l'équipe de F. Kafatos, comme facteur de transcription d'un gène de chorion, *s15* [11]. Ce facteur, *chorion factor 1* (CF1), est identique

à la protéine Ultraspiracle. Lorsque, par des artifices génétiques, on peut obtenir des femelles adultes mutantes pour *usp*, une partie des œufs pondus présentent bien des défauts de chorion. Mais l'analyse génétique démontre clairement que ce phénotype est dû à un défaut d'origine germinale et non somatique. Cela laisse entendre qu'une communication entre les tissus germinaux et somatiques est nécessaire à la synthèse des protéines du chorion. Des observations précédentes sur l'effet sur le chorion de la mutation *ecd<sup>ts</sup>*, une mutation thermosensible affectant la production de l'ecdysone, suggèrent que cette communication pourrait être hormonale (Belinski-Deutsch, communication personnelle).

Un autre terrain d'action de la protéine Ultraspiracle que révèlent les expériences génétiques chez la mouche est l'œil. Cela est d'autant plus intéressant qu'un autre récepteur orphelin intervient dans la mise en place de la rétine, le produit du gène *seven up (svp)* [12]. Cependant, les phénotypes associés au défaut d'expression de *usp* dans l'œil, et son domaine d'expression, excluent l'hypothèse d'une interaction entre les protéines Ultraspiracle et Seven up [9].

Enfin, l'analyse génétique appropriée de lignées transgéniques permet d'étudier les effets du manque de produit Ultraspiracle tout au cours du développement. Il ressort de cette étude que la principale période critique de létalité coïncide avec le pic de production de l'hormone de mue, l'ecdysone, particulièrement important au cours de la métamorphose pupale.

### **Les sites de fixation de la protéine USP sur l'ADN**

L'analogue structural de la protéine Ultraspiracle chez les vertébrés, la fratrie des RXR, est connu aujourd'hui pour la proximité de ses relations avec de nombreux membres de la famille. On sait, en effet, qu'il forme des hétérodimères fonctionnels avec les récepteurs de l'acide *trans*-rétinoïque, RAR, mais aussi avec les récepteurs de la tyroxine (TR), de la vitamine D, (VDR), et certains récepteurs orphelins (pour revue voir [13]). La protéine Ultraspiracle est suffisamment homologue des récep-

teurs RXR pour pouvoir les remplacer dans leurs interactions avec nombre de récepteurs d'origine mammifère, au moins en ce qui concerne la fixation sur des cibles d'ADN spécifiques *in vitro* [10, 14], et ne forme pas d'hétérodimères avec RXR lui-même [10].

Le site de fixation de la protéine Ultraspiracle, déterminé par fixation *in vitro* sur des oligonucléotides de séquences aléatoires, est un nonamère de séquence GGGGTCACG. Ce site contient l'hexamère (G/A)G(T/G)TCA, qui est le motif de base commun des sites de reconnaissance des récepteurs des acides rétinoïques et de leurs partenaires dans la dimérisation. Ces sites sont en effet composés soit d'une répétition inversée de ce motif formant un palindrome, soit d'une répétition directe, les motifs répétés étant séparés par un nombre variable de nucléotides quelconques [13, 15]. Il est remarquable que ce motif soit aussi celui du site de réponse à l'hormone stéroïde ecdysone (EcRE), où les motifs sont en répétition inverse, séparés par une seule paire de bases [16-18].

### **Les relations entre USP et le récepteur à l'ecdysone**

Pour toutes ces raisons, il était légitime d'examiner les relations de la protéine Ultraspiracle avec le récepteur de l'ecdysone, EcR.

Le gène du récepteur de l'ecdysone, *EcR*, a été cloné [19] par similitude avec le gène d'un récepteur orphelin de drosophile, *E75*, connu pour intervenir lui aussi dans la réponse à l'hormone, mais de manière indirecte [20]. Exprimé dans des cellules de drosophile S2, le clone d'ADN ainsi isolé produit une protéine capable de fixer un dérivé de l'hormone physiologique, la iodo-ponastérone, de se lier sur l'ADN à des sites connus de réponse à l'ecdysone (EcRE), et de promouvoir une activité transcriptionnelle en réponse au *stimulus* hormonal. Contrairement au gène *usp*, qui produit apparemment un messager unique, le gène *EcR* produit, par épissage alternatif, trois protéines qui diffèrent par leur extrémité NH<sub>2</sub>-terminale, exprimées à des stades et dans des tissus différents, res-

semblant en cela aux gènes des RAR. Yao *et al.* (1992) ont montré que les complexes ainsi formés dans les cellules S2, se liant à l'ADN de manière spécifique et hormono-dépendante, contiennent non pas une, mais deux protéines, la deuxième étant Ultraspiracle. Les complexes présents dans des extraits d'embryons [14] et de corps gras larvaires (le tissu de la mouche analogue du foie des mammifères) contiennent de même les deux protéines (Antoniewski, communication personnelle).

Allant plus loin, ces auteurs montrent que la protéine USP n'est pas seulement présente dans les complexes actifs hormone-récepteur, mais qu'elle est nécessaire à la réponse à l'ecdysone. En effet, la réponse à la 20-OH-ecdysone, qui est l'hormone active chez la drosophile, n'apparaît pas dans des cellules de mammifères en culture (qui ne contiennent ni ecdysone ni récepteur à l'ecdysone), par la seule transfection par un vecteur d'expression du récepteur EcR. Elle n'apparaît pas non plus par transfection avec un vecteur d'expression d'USP. Elle apparaît, en revanche, par cotransfection des deux vecteurs. Aucune des deux protéines, produites *in vitro* [14] ou dans la levure (Koelle, communication personnelle), n'est capable de se fixer seule sur une séquence de réponse à l'hormone (EcRE). En revanche, le mélange des deux forme un complexe actif *in vitro* [14] (Koelle, communication personnelle).

### **Quel est le récepteur de l'ecdysone ?**

Allant plus loin encore dans la même voie, l'équipe de David Hogness (Koelle, communication personnelle) a montré que l'interaction avec USP est nécessaire à la protéine EcR non seulement pour la fixation à l'ADN et pour l'activation induite par l'hormone de gènes cibles dans des cellules, mais aussi pour la liaison à l'hormone elle-même. Toutes ces propriétés liées à la dimérisation avec la protéine USP sont communes aux trois formes de la protéine EcR. Or c'est l'ensemble de ces propriétés, la liaison à des sites de réponse à l'ecdysone, l'activation transcriptionnelle et la liaison à l'hormone, qui a permis

## RÉFÉRENCES

12. Mlodzik M, Hiromi Y, Weber U, Goodman CS, Rubin GM. The *Drosophila seven-up* gene, a member of the steroid receptor gene superfamily, controls photoreceptor cell fates. *Cell* 1990 ; 60 : 211-24.
13. Lied M, Kastner P, Chambon P. Multiplicity generates diversity in the retinoic acid signalling pathways. *Trends Biochem Sci* 1992 ; 17 : 427-33.
14. Yao TP, Segraves WA, Oro AE, McKeown M, Evans RM. *Drosophila* Ultraspiracle modulates ecdysone receptor function via heterodimer formation. *Cell* 1992 ; 71 : 63-72.
15. Laudet V, Stehelin D. Flexible friends. *Curr Biol* 1992 ; 2 : 193-295.
16. Riddihough G, Pelham HRB. An ecdysone response element in the *Drosophila hsp27* promoter. *EMBO J* 1987 ; 6 : 3729-34.
17. Cherbas L, Lee K, Cherbas P. Identification of ecdysone response elements by analysis of the *Drosophila Eip28/29* gene. *Genes Dev* 1991 ; 5 : 120-31.
18. Martinez E, Givel F, Wahli W. A common ancestor DNA motif for invertebrate and vertebrate hormone response elements. *EMBO J* 1991 ; 10 : 263-8.
19. Koelle MR, Talbot WS, Segraves WA, Bender MT, Cherbas P, Hogness DS. The *Drosophila* EcR gene encodes an ecdysone receptor, a new member of the steroid receptor superfamily. *Cell* 1991 ; 67 : 59-77.
20. Segraves WA, Hogness DS. The E75 ecdysone-inducible gene responsible for the 75B early puff in *Drosophila* encodes two new members of the steroid receptor superfamily. *Genes Dev* 1990 ; 4 : 204-19.
21. Luo Y, Amin J, Voellmy R. Ecdysterone receptor is a sequence-specific transcription factor involved in the developmental regulation of heat shock genes. *Mol Cell Biol* 1991 ; 11 : 3660-75.
22. Ozyhar A, Strangemann-Dickmann M, Kiltz HH, Pongs O. Characterization of a specific ecdysteroid-DNA complex reveals common properties for invertebrate and vertebrate hormone-receptor-DNA interactions. *Eur J Biochem* 1991 ; 200 : 329-36.
23. Christopherson KS, Mark MR, Bajaj V, Godowski PJ. Ecdysteroid-dependent regulation of genes in mammalian cells by a *Drosophila* ecdysone receptor and chimeric transactivators. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 6314-8.
24. Richards G. Switching partners ? *Curr Biol* 1992 ; 2 : 657-9.
25. Thomas HE, Stunnenberg HG, Stewart AF. Heterodimerization of the *Drosophila* ecdysone receptor with retinoid X receptor and ultraspiracle. *Nature*. 1993 ; 362, 471-5.

de définir la protéine EcR comme le récepteur de l'hormone stéroïde de drosophile, l'ecdysone. Le ligand de la protéine USP était inconnu : nous avons vu que ce n'est pas un rétinol, ni *trans* ni *cis*. La protéine USP, seule, ne peut pas non plus se lier à l'ecdysone. Mais s'il faut les deux protéines à la fois pour se lier à l'hormone, alors la protéine USP ne pourrait-elle pas être considérée comme un récepteur de l'ecdysone aussi valable que le prétendant EcR (figure 1) ?

Cette situation, d'une liaison à l'hormone nécessitant les deux partenaires d'un hétérodimère, est inconnue chez les mammifères. Ce phénomène est à mettre en relation avec le fait que les fonctions de dimérisation et de liaison à l'hormone se situent dans un même domaine de la protéine. On peut penser qu'une séparation à l'intérieur de ce domaine entre ces deux fonctions accroît chez les mammifères la possibilité d'utiliser des signaux plus diversifiés.

### Protéines célibataires ?

La formation d'un complexe actif par hétérodimérisation des deux protéines est-elle toujours nécessaire ?

La méthode de clonage elle-même du facteur de chorion CF1, par fixation sur une cible d'ADN de protéines produites à partir d'une banque d'expression [11], impose que la protéine soit capable de se fixer sur sa cible comme monomère ou homodimère. Le clone

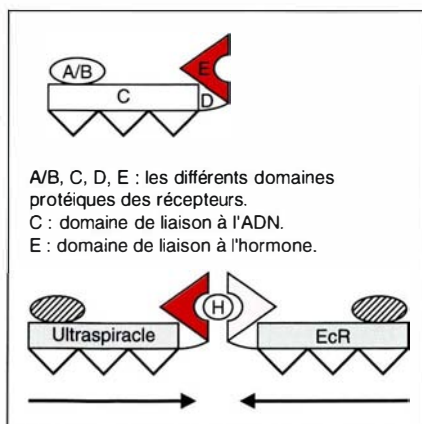


Figure 1. **Modèle d'action de la protéine Ultraspiracle.** A/B, C, D, E : différents domaines protéiques des récepteurs. C : domaine de liaison à l'ADN. E : domaine de liaison à l'hormone.

d'ADN-copie ainsi isolé s'est avéré correspondre à une partie tronquée du gène *wsp*, privé d'une grande partie du domaine de dimérisation. Cela indique toutefois que le domaine de liaison à l'ADN de la protéine USP est capable de liaison spécifique sans l'aide d'un facteur auxiliaire. L'équipe de F. Kafatos [10], apporte d'autres arguments en faveur de la fixation de la protéine USP comme monomère sur sa cible du gène de chorion *s15*. Cela est à mettre en relation avec le fait que ce site de fixation soit une séquence non répétée\*.

La protéine EcR peut-elle, de son côté aussi, être fonctionnelle par elle-même, seule ?

Luo *et al.* [21] ont purifié une protéine jusqu'à homogénéité apparente, à partir de cellules de drosophile S3 traitées par l'ecdysone, sur la base de sa fixation à la séquence de réponse à l'ecdysone de référence (EcRE) issue du gène *hsp27*. Cette protéine est capable de fixer la iodo-ponastérone, un analogue physiologique de l'ecdysone. L'activité de fixation à l'hormone suit le même profil de purification que l'activité de liaison à l'ADN. Testé dans un système de transcription *in vitro*, ce récepteur se comporte comme un facteur de transcription spécifique.

Faut-il penser que le récepteur purifié par Luo *et al.* (1991) contient les deux protéines USP et EcR ? Une autre hypothèse serait que la protéine purifiée par Luo *et al.* à partir de cellules de drosophile différerait de la protéine EcR (ou USP ?) par des modifications post-traductionnelles qui ne sont pas présentes dans les protéines produites par transcription-traduction *in vitro* [4] ou à partir de levures (Koelle, communication personnelle).

Les mêmes remarques peuvent s'appliquer au travail d'une autre équipe, celle de O. Pongs, qui a purifié une protéine, cette fois-ci sur la base de sa fixation à la ponastérone. Ce récepteur se fixe comme dimère sur le site EcRE du gène *hsp27* [22].

\* Les hypothèses sur une communication (éventuellement hormonale) entre tissu germinatif et somatique sont à réconcilier avec le fait que la protéine USP se fixe directement sur l'ADN du gène de chorion *s15*, ce qui implique, si elle en est bien un activateur transcriptionnel, une action dans le tissu même où la protéine de chorion est synthétisée.

Un autre élément est à verser au dossier : Christopherson *et al.* [23] ont réalisé des expériences semblables à celles de Yao *et al.* de transfection dans des cellules de mammifères, en utilisant un vecteur d'expression pour la seule protéine EcR. Pas plus que dans le cas précédent, on n'obtient de réponse avec l'hormone de référence, la 20-hydroxy-ecdysone. En revanche, on obtient une réponse tout à fait significative (induction de 8 fois environ)\* avec la ponastérone A, qui est considérée comme un analogue physiologique de l'hormone\*\*. Plus curieusement, une induction vraiment très importante (50 fois !) est obtenue avec un autre ecdystéroïde, la muristéronne A, qui n'est pas classiquement considéré comme physiologique. De plus, Christopherson *et al.* ont construit des protéines chimères. L'une d'entre elles ne conserve de la protéine EcR que le domaine de liaison à l'hormone. Le domaine NH<sub>2</sub> terminal (activateur transcriptionnel) est remplacé par le domaine correspondant du récepteur des glucocorticoïdes (GR). Le domaine de liaison à l'ADN est remplacé par celui de la protéine bactérienne LEXA. En utilisant des gènes cibles appropriés, on obtient à nouveau une induction par la muristéronne. La protéine LEXA ne pouvant se fixer à l'ADN que sous forme de dimère, il faut en conclure que la protéine chimère ainsi constituée est capable de former des homodimères\*\*\*.

La question du spectre des ecdystéroïdes actifs dans ces expériences est assez curieuse. Les ecdystéroïdes ne sont pas présents dans les cellules de mammifères, où ils ne sont pas non plus des hormones actives sur les récepteurs endogènes. Les auteurs évoquent la possibilité que le métabolisme de ces stéroïdes diffère dans les cellules de mammifères par rapport aux insectes. On peut aussi pro-

poser que des changements post-traductionnels de la protéine EcR (en dehors de l'hétérodimérisation) particuliers à la drosophile modulent sa spécificité vis-à-vis des ecdystéroïdes. Une hypothèse plus iconoclaste serait que le ligand le plus actif de la protéine EcR ne soit pas la 20-hydroxy-ecdysone ! Cela peut être rapproché de ce qui se passe chez les mammifères, où les récepteurs RXR sont spécifiques de l'acide 9-*cis*-rétinoïque, tandis que les RAR acceptent les deux types de rétinoïdes, *cis* et *trans*.

### De la drosophile aux mammifères

Bien que les succès de ces dernières années au sujet des gènes des complexes homéotiques laissent penser qu'en matière de génétique du développement ce qui est vrai pour la drosophile est vrai pour l'éléphant [3, 4], il est utile d'examiner d'un œil critique si la protéine USP représente un bon modèle pour mieux comprendre le fonctionnement des récepteurs hormonaux chez les mammifères.

A son crédit, on peut avancer que la protéine USP est non seulement un bon analogue structurel des récepteurs de type RXR, mais aussi qu'elle partage avec eux au moins une propriété fonctionnelle, leur grande plasticité relationnelle. Elle est capable de les remplacer, au moins dans la formation d'hétérodimères *in vitro*. Cependant, on ne lui connaît pour le moment qu'un seul partenaire chez la drosophile, d'importance il est vrai, le récepteur de l'ecdysone.

D'un autre côté, USP ne présente pas la plasticité génétique des RXR : le gène *ultraspiracle* est unique, et ne présente pas d'épissage alternatif ou d'utilisation de promoteurs variés, permettant de fabriquer des variantes différentes d'une même protéine. On peut penser que la complexité génétique varie comme la complexité physiologique de l'organisme lui-même. Une caractéristique propre à USP, peut-être liée à cette rigidité génétique, est qu'elle semble exprimée de manière à peu près constitutive dans tous les tissus et à tous les stades. Le gène *EcR* possède lui, cette plasticité, conduisant à plusieurs formes du récepteur, exprimées dans des

tissus et à des stades différents. On retrouve là une modulation possible de la réponse hormonale.

Il est clair que l'on n'est qu'au début d'une histoire, et qu'on doit attendre d'avoir plus d'informations sur les fonctions de ces deux protéines et sur leurs relations. Il est cependant deux faits notables, qui peuvent éclairer sous un autre angle les connaissances acquises sur les récepteurs des vertébrés, et peut-être orienter la recherche vers de nouvelles directions :

- chez la drosophile, on peut surexprimer le gène d'un récepteur, *ultraspiracle*, par ailleurs tout à fait essentiel, sans que pour autant il se manifeste un quelconque effet délétère. Cela est-il possible chez les vertébrés, et pour quels récepteurs ?
- chez la drosophile, il faut deux protéines de la famille des récepteurs pour fixer l'hormone. Cela ne peut-il pas donner une piste, dans certains cas, pour rechercher le ligand, et la fonction, de récepteurs orphelins ? ■

### Summary

***Ultraspiracle* and the ecdysone receptor. Relations among the nuclear receptor family from *Drosophila* to mammals**

A member of the nuclear receptor superfamily has been identified as corresponding to the *ultraspiracle* gene of *Drosophila*. Mutants of this gene show various defects throughout the life cycle of the animal, from the egg-shell formation to the adult eye one, while overexpression does not affect its development. The *Ultraspiracle* protein presents similarities with the mammalian RXR receptors, and forms heterodimers with RXR mammalian partners. In *Drosophila* it forms heterodimers with the protein identified as the receptor for the steroid hormone of insects, ecdysone. Heterodimer formation is necessary for both binding to a *bona fide* Ecdysone response element and hormone binding. Implications of these findings for the understanding of the interactions within the nuclear receptor superfamily are discussed.

\* L'induction obtenue dans les cellules de mammifères par Yao *et al.* avec la 20-hydroxy-ecdysone n'est que d'un facteur 3.

\*\* Rappelons que c'est une iodo-ponastérone qui a été utilisée pour mettre en évidence la liaison de l'hormone à la protéine EcR.

\*\*\* En effet, il est exclu que toute protéine présente dans les cellules humaines (RAR ou RXR, par exemple), même si elle est capable de former un hétérodimère avec la protéine EcR ou ses dérivés chimériques, puisse contenir un domaine de liaison à un opérateur bactérien *lexA*.