

■■■ **Translocation t(14 ; 11) dans la leucémie lymphoblastique aiguë de l'enfant : création d'un gène de fusion entre les loci ALL-1 et AF-4.**

L'équipe de C. R. Croce et E. Canaani (Philadelphie, PA, USA) vient de caractériser l'événement moléculaire associé à la translocation t(14 ; 11) fréquemment observée chez les enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique. La translocation en 11q23 intéresse une courte région d'environ 8 kilobases dans le locus *ALL-1*. Ce dernier code pour un grand transcrit de 15 kb lorsqu'il n'est pas réarrangé. Dans les cellules porteuses de la translocation, de plus petits messagers hybrides sont observés ; ils correspondent aux deux transcrits réciproques entre le locus *ALL-1* et le locus *AF-4* sur le chromosome 14. *ALL-1* code pour une grande protéine de 3 759 acides aminés ressemblant au produit du gène *trithorax* chez la drosophile. Plus particulièrement, trois régions sont très homologues entre ces deux protéines, principalement au niveau de deux régions contenant des domaines à doigts de zinc et des 220 acides aminés carboxy-terminaux [1]. Les produits des gènes *bithorax* et *ALL-1* sont très probablement des facteurs de transcription. Dans les cellules leucémiques porteuses de la translocation t(14 ; 11), les deux transcrits hybrides réciproques peuvent être traduits en deux protéines différentes, l'une ayant la partie amino-terminale de *ALL-1* et la partie carboxy-terminale de *AF-4*, alors que l'autre débute par des séquences de *AF-4* pour se terminer par des séquences de *ALL-1*. Les trois domaines homologues entre *trithorax* et *ALL-1* sont présents dans ce deuxième type de transcrits hybrides. Il se pourrait, par conséquent, que l'expression des régions transcriptionnellement actives d'*ALL-1* sous le contrôle des régions régulatrices *AF-4* fût à l'origine de la transformation maligne. Tkachuk *et al.* (Stanford, CA, USA) ont étudié une translocation t(11 ; 19) dans un type de leucémie du jeune enfant à cellules pluripotentiels, donnant des proliférations mixtes lymphoïdes et myélo-

des [2]. Le réarrangement intéresse, ici aussi, le locus *ALL-1*, dénommé *HRX* par Tkachuk *et al.* Dans leur cas, le réarrangement d'ADN aboutit à la formation de transcrits et de protéines hybrides entre le locus *ALL-1/HRX* et le locus *EN* sur le chromosome 19. Le transcrit hybride 5'*ALL-1/EN* 3' est beaucoup plus abondant que son réciproque et ces auteurs rapportent que le transcrit hybride 5'*ALL-1/AF-4* 3' de la leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant est, lui aussi, plus abondant que le transcrit réciproque. Contrairement aux auteurs précédents, ces chercheurs californiens privilégient donc le rôle pathogène des produits dont l'extrémité amino-terminale est composée de séquences provenant de *ALL-1* [2]. Des expériences de transfection cellulaire ou de création d'animaux transgéniques devraient permettre de tester le caractère oncogénique des deux gènes hybrides, commençant ou finissant par *ALL-1*.

[1. Gu Y, *et al.* *Cell* 1992 ; 71 : 701-8.]

[2. Tkachuk DC, *et al.* *Cell* 1992 ; 71 : 691-700.]

■■■ **La protéine SRY reconnaît aussi des structures d'ADN.**

Dès sa découverte, la protéine de détermination du sexe SRY apparut comme homologue de la famille des protéines de haute mobilité (HMG). Cette homologie se restreint à un motif d'environ 70 acides aminés ou boîte HMG dans lequel est circonscrit la capacité de ces protéines à se lier au petit sillon de l'ADN. La ressemblance entre SRY et les protéines HMG semblait ne pas devoir s'étendre au-delà de cette faible homologie de séquence. En effet, la nature des cibles ADN reconnues par ces protéines apparaissait comme distincte : la protéine HMG1, par exemple, reconnaît avec une forte spécificité unique des structures d'ADN de type cruciforme quelle qu'en soit la

séquence, alors que SRY reconnaît des doubles brins linéaires d'ADN riches en A-T. Or on démontre aujourd'hui que, si la protéine SRY est capable d'induire une importante courbure de l'ADN (85°) [1, 2], elle est également capable de se lier avec une forte affinité aux structures cruciformes d'ADN, et cela indépendamment de leur séquence [2]. SRY pourrait donc avoir la capacité d'engendrer, en des sites spécifiques, des modifications locales de la structure chromatinienne. Est-ce dans le but de créer des blocs transcriptionnels ou dans celui de faciliter la formation de complexes nucléoprotéiques ? SRY est-elle inhibitrice, activateur ou bien les deux ? Ne doutons pas que la réponse viendra vite.

[1. Giese K, *et al.* *Cell* 1992 ; 69 : 1-20.]

[2. Ferrari S, *et al.* *EMBO J* 1992 ; 11 : 4497-506.]

■■■ **Homosexualité génétique chez la drosophile.**

Les drosophiles mâles homozygotes pour le gène *fruitless* ont des organes sexuels et une spermatogenèse strictement normale mais présentent une stérilité comportementale. Cela signifie qu'ils n'ont aucune attraction pour les femelles et, par conséquent, ne les fécondent pas. En revanche, les mâles *fruitless* sont attirés indistinctement par des mâles ou des femelles, normaux ou *fruitless*. Lorsqu'un groupe de mâles *fruitless* est isolé, les individus tendent à se mettre à la queue leu leu, tête à queue, semblant se livrer à une sorte de *cunnilinctus* homosexuel. Un groupe de chercheurs de l'université Brandeis (Waltham, MA, USA) tente maintenant de cloner et de caractériser le gène *fruitless*, dont la mutation entraîne cette étrange modification comportementale. En revanche, aucun exemple d'homosexualité génétique n'a encore été décrit chez des mammifères [1].

[1. Hooper C. *J NIH Res* 1992 ; 4 : 53-9.]