

pouvant intervenir dans la régulation du cycle cellulaire. La facilitation par la cycline A de la formation du complexe de DRTF1 (E2F) avec p105^{Rb} pourrait avoir une signification fonctionnelle, aboutissant, après une stimulation de la mitose, à un rétrocontrôle *via* la formation facilitée d'un complexe inhibiteur, impliquant peut-être un troisième partenaire [6]. En revanche, la dissociation de ce complexe inhibiteur par E1A [4, 7] pourrait être l'un des éléments du potentiel oncogénique de cette protéine. On sait que la libération de E2F de son complexe avec d'autres protéines cellulaires (et plus particulièrement p105^{Rb}) le rend disponible pour se complexer à E4 (le produit d'un gène d'adénovirus) et, sous cette forme, se fixer au promoteur adénoviral E2. E2F, peut-être associé à des équivalents cellulaires de E4, pourrait aussi stimuler l'expression d'oncogènes cellulaires, avant tout *c-fos* et peut-être *c-myc*, dans les promoteurs desquels des sites de fixation pour E2F ont été détectés. Ces sites pourraient correspondre à l'élément de réponse à p105^{Rb} sur le promoteur du gène *c-fos* (m/s, n° 10, vo. 6, p. 1019) ; le rôle du produit

du gène *Rb* serait alors de rendre E2F indisponible pour stimuler *c-fos*. Une autre approche expérimentale possible des interactions de p105^{Rb} avec divers facteurs de régulation consiste à cribler des banques d'expression (c'est-à-dire des collections de clones synthétisant toutes les protéines pour lesquelles codent les messagers utilisés pour construire la banque) avec tout ou partie de p105^{Rb}. Les clones capables de fixer ainsi le produit du gène *Rb* sont alors détectés par une réaction immunoenzymatique utilisant les anticorps anti-p105^{Rb}. De nouvelles protéines se fixant au produit du gène de susceptibilité au rétinoblastome ont été ainsi caractérisées par des chercheurs des laboratoires *Merck, Sharp and Dohme*, West Point, PA, USA. Des études ultérieures indiqueront quelle peut être la signification fonctionnelle de ces nouvelles substances, et si elles sont analogues à des molécules déjà caractérisées... par exemple DRTF1 (E2F)[8] ou *c-Myc* dont il a été récemment démontré qu'il pouvait, comme les produits d'oncogènes viraux nucléaires, se fixer à p105^{Rb} [9].

A. K.

1. Bandara LR, La Thangue, NB. Adenovirus E1A prevents the retinoblastoma gene product from complexing with a cellular transcription factor. *Nature* 1991 ; 351 : 494-7.
2. Chellapan SP, Hiebert S, Mudryj M, Horowitz JM, Nevins JR. The E2F transcription factor is a cellular target for the RB protein. *Cell* 1991 ; 65 : 1053-61.
3. Chittenden T, Livingston, DM, Kaelin, WG. The T/E1A-binding domain of the retinoblastoma product can interact selectively with a sequence-specific DNA-binding protein. *Cell* 1991 ; 65 : 1073-1082.
4. Bandara LR, Adamszewski JP, Hunt T, La Thangue NB. Cyclin A and the retinoblastoma gene product complex with a common transcription factor. *Nature* 1991 ; 352 : 249-51.
5. Mudryj M, Devoto SH, Hiebert SW, Hunter T, Pines J, Nevins JR. Cell cycle regulation of the E2F transcription factor involves an interaction with cyclin A. *Cell* 1991 ; 65 : 1243-53.
6. Bagchi S, Weinmann R, Raychaudhuri P. The retinoblastoma protein copurifies with E2F-1, an E1A-regulated inhibitor of the transcription factor E2F. *Cell* 1991 ; 65 : 1063-72.
7. Raychaudhuri P, Bagchi S, Devoto SA, Kraus VB, Moran E, Nevins JR. Domains of the adenovirus E1A protein required for oncogenic activity are also required for dissociation of E2F transcription factor complexes. *Genes Dev* 1991 ; 5 : 1200-11.
8. Defoe-Jones D, Huang, PS, Jones, RE, et al. Cloning of cDNAs for cellular proteins that bind to the retinoblastoma gene product. *Nature* 1991 ; 352 : 251-4.
9. Rustgi AK, Dyson N, Bernards R. *Nature* 1991 (sous presse).

Les partenaires privilégiés de l'oncogène c-myc

Les produits de l'expression de l'oncogène *c-myc* sont deux nucléoprotéines comportant différents domaines connus pour interagir avec d'autres protéines et avec l'ADN. Ces nucléoprotéines sont impliquées dans la régulation de l'expression de nombreux gènes et dans la réplication de l'ADN. L'importance de ce gène est illustrée en pathologie humaine par la fréquence des tumeurs, notamment hématopoïétiques, où peuvent être observées des anomalies de son expression, secondaires à des remaniements génomiques (amplification, translocation chromosomique, insertion rétrovirale).

La fréquence des lymphomes B observés chez des souris transgéniques, ayant intégré une ou plusieurs copies de l'oncogène *c-myc* placé sous

contrôle du *enhancer* du gène des chaînes lourdes des immunoglobulines, constitue une autre preuve éclatante du rôle essentiel joué par ce gène dans le contrôle de la multiplication cellulaire. Le fait que le stade proprement tumoral soit, chez ces souris, précédé d'un stade préneoplasique d'hyperplasie lymphoïde suggère cependant que la dysrégulation de l'expression de l'oncogène *c-myc* est un événement nécessaire, mais non suffisant, au développement d'une tumeur clonale. Récemment, la combinaison astucieuse de la transoncogénèse et de la mutagenèse insertionnelle après infection néonatale par le virus leucémogène murin de Moloney a permis, à un groupe hollandais [1] et à un groupe australien [2], la caractérisation d'une nou-

velle famille d'oncogènes. En effet, chez ces mêmes animaux transgéniques infectés par le rétrovirus leucémogène murin de Moloney on pu être observés, avec une plus grande fréquence et une période de latence significativement plus courte que chez les animaux transgéniques non infectés, des lymphomes B caractérisés par un petit nombre de sites d'intégration distincts du rétrovirus et par des anomalies de l'expression d'au moins quatre gènes situés à proximité de ces sites d'intégration. Deux de ces gènes ont été précédemment déterminés : il s'agit de l'oncogène *pim-1* et de son homologue *pim-2*, codant pour une sérine/thréonine kinase et responsables de lymphomes T chez des souris porteuses d'un transgène $E\mu$ -*pim-1* et infectés par le virus de

Moloney ([3] et *m/s* n° 6, vol. 5, p. 421). Les autres sont apparemment nouveaux. L'un d'entre eux, *bmi-1*, a été plus particulièrement étudié par les deux équipes.

L'oncogène *bmi-1* est détecté en *Southern-blot* chez des représentants des principales classes de l'embranchement des vertébrés comme chez la drosophile, et semble très conservé au cours de l'évolution. Selon l'équipe australienne, le gène *bmi-1* existerait sous la forme de deux copies contiguës. Chez la souris, les transcrits du gène *bmi-1*, d'une taille moyenne de 3,6 kb et à l'extrémité 3' hétérogène en raison de l'existence de plusieurs sites de polyadénylation fonctionnels, sont présents dans la plupart des organes et plus particulièrement abondants dans le muscle cardiaque, le cerveau, le thymus et le testicule. Le produit de traduction, initié au codon AUG en position 471 présent dans le deuxième des dix exons caractérisés, est une protéine de 324 acides aminés détectée par un antisérum polyclonal de lapin dans la fraction nucléaire obtenue après fractionnement cellulaire. Les séquences de la phase de lecture ouverte de l'ADN complémentaire issu d'un tissu normal et des ADN complémentaires des transcrits abondants dans les tumeurs sont identiques, suggérant que les anomalies de l'expression de l'oncogène induites par le rétrovirus, chez ces souris transgéniques, sont quantitatives et non qualitatives.

La présence d'un motif à « doigt de zinc » à l'extrémité NH₂ terminale de l'oncoprotéine *bmi-1* permet d'émettre des hypothèses concernant son rôle fonctionnel. Ce motif, dont le consensus est C₃HC₄*, caractérise un groupe de nucléoprotéines virales ou cellulaires transactivatrices et interagissant avec l'ADN (par exemple, la protéine IE 110 du virus herpès simplex ou le répresseur murin *rpt-1*). La coopération avec l'oncogène *c-myc* s'effectuerait dans ce cas indirectement : l'oncoprotéine *bmi-1*, en modifiant l'expression d'un certain nombre de gènes, « complèterait » l'effet de l'oncoprotéine *c-myc*. Cette nouvelle modalité de coopération se distingue de celle bien connue impliquant des protéines mem-

branaires (petite protéine G p21^{ras} ou sérine/thréonine kinase *pim-1*). Elle ne semble pas non plus mettre en jeu une interaction directe hétérodimérique récemment décrite pour Myc et Max [4, 5], dans la mesure où *bmi-1* ne possède pas les deux motifs hélice-boucle-hélice et *leucine zipper*, nécessaires à ce mode d'interaction (*m/s* n° 9, vol. 6, p. 923 ; n° 1, vol. 7, p. 86 ; brève, *ci-contre*). La protéine *bmi-1* est largement distribuée dans la plupart des tissus et semble présente dès les premiers stades du développement. Quelle est sa fonction, quels sont les gènes dont elle contrôle normalement l'expression et comment est-elle elle-même contrôlée ? Nul doute que la caractérisation du promoteur et la création de souris porteuses d'un transgène *bmi-1* devraient, dans un proche avenir, contribuer à éclaircir ces questions.

T.L.M.

* Les différentes classes de la famille des nucléoprotéines avec motif à doigts de zinc sont définies par une séquence consensus d'acides aminés directement impliqués dans les liaisons de coordination avec l'ion métallique. Dans cette classe, un premier tétraèdre est constitué par 3 cystéines (C), une histidine (H) et un atome de Zn et un deuxième tétraèdre par 4 cystéines et un deuxième atome de Zn. Les principales autres classes plus connues sont : la classe princeps TFIIIA/Krüppel (C₂H₂), la classe des récepteurs stéroïdes (C₈), la classe représentée par la protéine rétrovirale gag (C₂HC) et celle de plusieurs gènes de levure, dont GAL 4 (C₆). Chaque tétraèdre est porteur d'une boucle d'interaction avec l'ADN [6].

1. Van Lohuizen M, Verbeek S, Scheijen B, Wientjens E, Van der Gulden H, Berns A. Identification of cooperating oncogenes in *Emyc* transgenic mice by provirus tagging. *Cell* 1991 ; 65 : 737-52.
2. Haupt Y, Alexander WS, Barri G, Klincken SP, Adams J. Novel zinc finger gene implicated as myc collaborator by retrovirally accelerated lymphomagenesis in *Emyc* transgenic mice. *Cell* 1991 ; 65 : 753-63.
3. Van Lohuizen M, Verbeek S, Krimpenfort P, Domen J, Saris C, Radaszkiewicz T, Berns A. Predisposition to lymphomagenesis in *pim-1* transgenic mice : cooperation with *c-myc* and *N-myc* in murine leukemia virus-induced tumors. *Cell* 1989 ; 56 : 673-82.
4. Blackwood EM, Eisenman RN. Max : a helix-loop-helix zipper protein that forms a sequence specific DNA-binding complex with Myc. *Science* 1991 ; 251 : 1211-7.
5. Cole MD. Myc meets its Max. *Cell* 1991 ; 65 : 715-6.
6. Helbecque N, Henichart JP. Les doigts à zinc, éléments de reconnaissance de l'ADN. *médecine/sciences* 1988 ; 4 : 624.

■■■■ BRÈVE ■■■■

■■■■ Max, le complice de Myc, est enfin fiché ! Des résultats préliminaires présentés dans des congrès en 1990 avaient annoncé la caractérisation de la protéine Max, formant un hétérodimère avec Myc et intervenant donc, selon toute évidence, dans l'action biologique de cet oncogène (*m/s* n° 9, vol. 6, p. 923 et n° 1, vol. 7, p. 86). Deux équipes ont récemment publié la fiche signalétique de Max. Blackwood et Eisenman se sont servi, pour cloner l'ADN complémentaire de Max, d'une banque d'expression criblée à l'aide d'une protéine hybride recombinante contenant la région présomptivement impliquée dans la dimérisation de c-Myc. Cette région contient un motif hélice-boucle-hélice et un motif de type fermeture à glissière de leucine. La protéine Max ne comporte que 160 acides aminés dont 80 constituent un domaine impliqué dans la dimérisation et la liaison à l'ADN, avec, du N vers le C terminal, la région basique, le motif hélice-boucle-hélice et le motif *leucine-zipper*. Les différentes protéines Myc (c, N et L-Myc) ne peuvent former d'homodimères, mais elles forment toutes des hétérodimères stables avec Max. Ces hétérodimères ont une très bonne affinité pour le motif ADN CACGTG, précédemment caractérisé (*m/s* n° 1, vol. 7, p. 86). On ne sait pas si Max n'intervient que pour permettre la fixation de Myc à ses cibles d'ADN avec une forte affinité, ou s'il a aussi un rôle de régulation transcriptionnelle. Il se pourrait que la protéine Myc, beaucoup plus grande (439 acides aminés) jouât le rôle de régulateur principal. On ne sait pas non plus si Max a d'autres partenaires que Myc... ou si Myc peut faire des infidélités à Max. En tous cas, ni Myc ni Max ne peuvent se lier aux nombreuses autres protéines comportant les motifs hélice-boucle-hélice, associés ou non à des *leucine-zippers*, jusqu'à présent caractérisés. Leur partenariat semble donc être relativement exclusif.

- [1. Blackwood EM, Eisenman RN. *Science* 1991 ; 251 : 1211-7.]
- [2. Prendergast GC, et al. *Cell* 1991 ; 65 : 395-408.]