

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 NH<sub>2</sub> terminale de l'oncoprotéine *bmi-1* permet d'émettre des hypothèses concernant son rôle fonctionnel. Ce motif, dont le consensus est C<sub>3</sub>HC<sub>4</sub>\*, 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 *rpl-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<sup>ras</sup> 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 (C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>), la classe des récepteurs stéroïdes (C<sub>8</sub>), la classe représentée par la protéine rétrovirale gag (C<sub>2</sub>HC) et celle de plusieurs gènes de levure, dont GAL 4 (C<sub>6</sub>). 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.]