

récepteurs des lymphocytes *T*. Bien que les cellules de l'immunité humorale et celles de l'immunité cellulaire soient différentes, elles coopèrent au cours des réactions immunitaires. Ainsi, les lymphocytes *T* règlent le fonctionnement des lymphocytes *B*.

À certains égards, le système immunitaire des requins ressemble à celui de l'homme. Les requins ont une rate qui, comme chez l'homme, produit beaucoup de lymphocytes *B*. Quand un requin est immunisé, c'est-à-dire quand on provoque une réaction immunitaire par injection d'un antigène, ses lymphocytes *B* produisent des anticorps. De même pour l'immunité cellulaire : comme l'homme, les requins ont un thymus qui libère les lymphocytes *T* après une phase de maturation. De surcroît, les lymphocytes *T* des requins portent des récepteurs, et nous avons montré que la diversité de ces récepteurs résulte des mêmes mécanismes génétiques que ceux qui assurent la diversité des anticorps humains. Les lymphocytes *T* des requins sont également responsables des rejets de greffes, mais, au moins dans le cas des greffes de peau, le rejet est moins rapide que chez l'homme (il survient au bout de plusieurs semaines seulement).

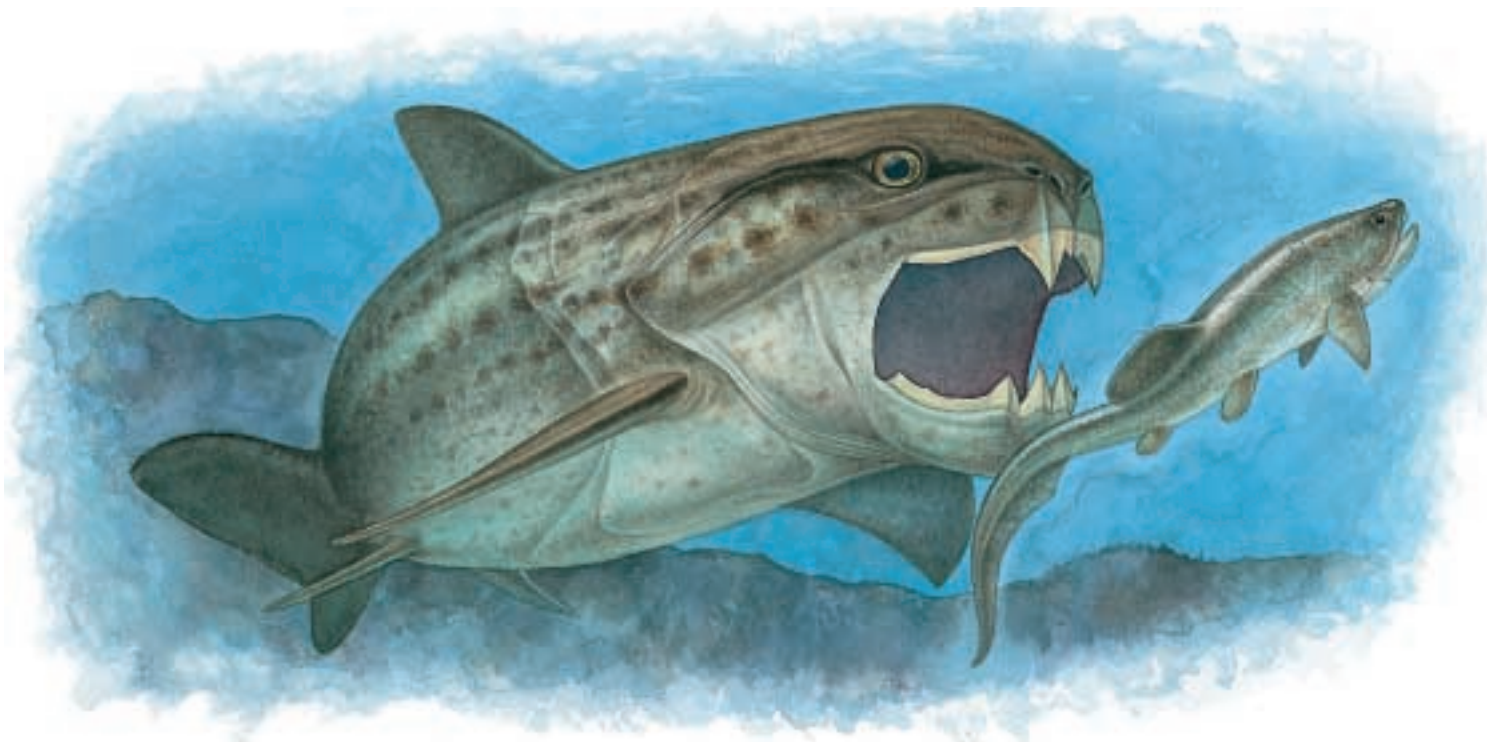
Malgré ces ressemblances, le système immunitaire d'un poisson cartilagineux tel que le requin diffère de celui de l'homme par des aspects importants. Par exemple, les poissons cartilagineux ont seulement quatre classes d'immunoglobulines (l'une d'elles ressemble à une des cinq classes d'immunoglobulines humaines). De plus, les anticorps du requin n'ont pas la précision qui permet aux anticorps humains de distinguer des types de bactéries quasi semblables. Enfin, le système de défense des requins est dépourvu d'un mécanisme qui, chez l'homme, améliore la lutte contre les agents infectieux : chez l'homme, la liaison entre les anticorps et leur antigène est renforcée lors des réactions immunitaires prolongées.

Pour autant, le système immunitaire des requins n'est pas moins bien adapté aux besoins de l'organisme que celui de l'homme ou des autres mammifères. La nature spécifique de ce système immunitaire ancestral reflète tous les détours qu'a suivis le système immunitaire au cours de l'évolution : l'évolution, au moins en ce qui concerne le système immunitaire, n'a pas toujours progressé avec l'inexorable continuité qu'on lui attribue souvent.

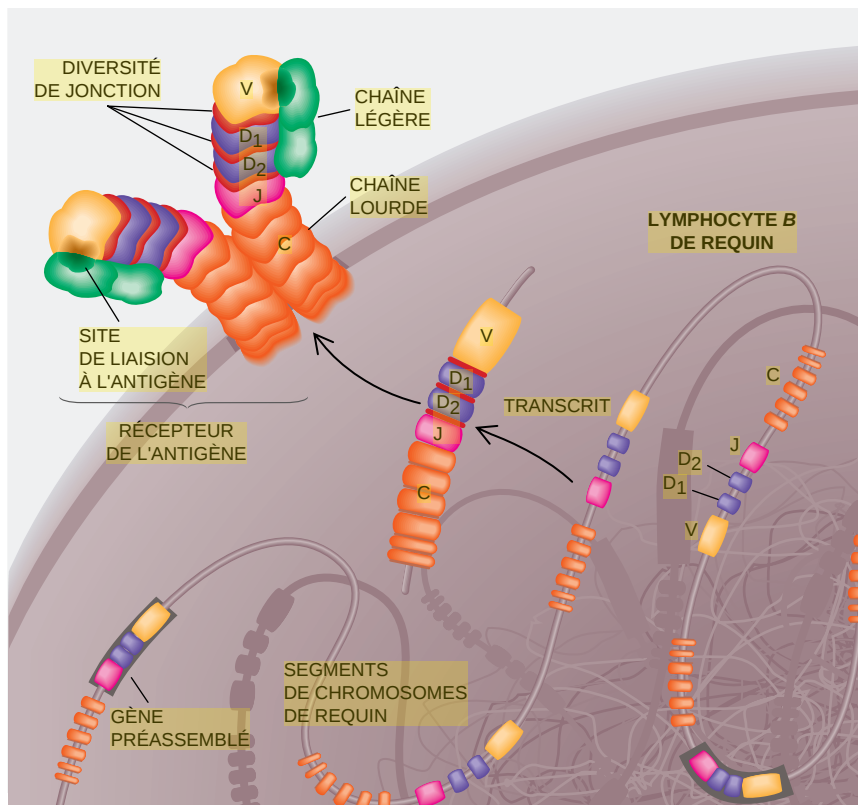
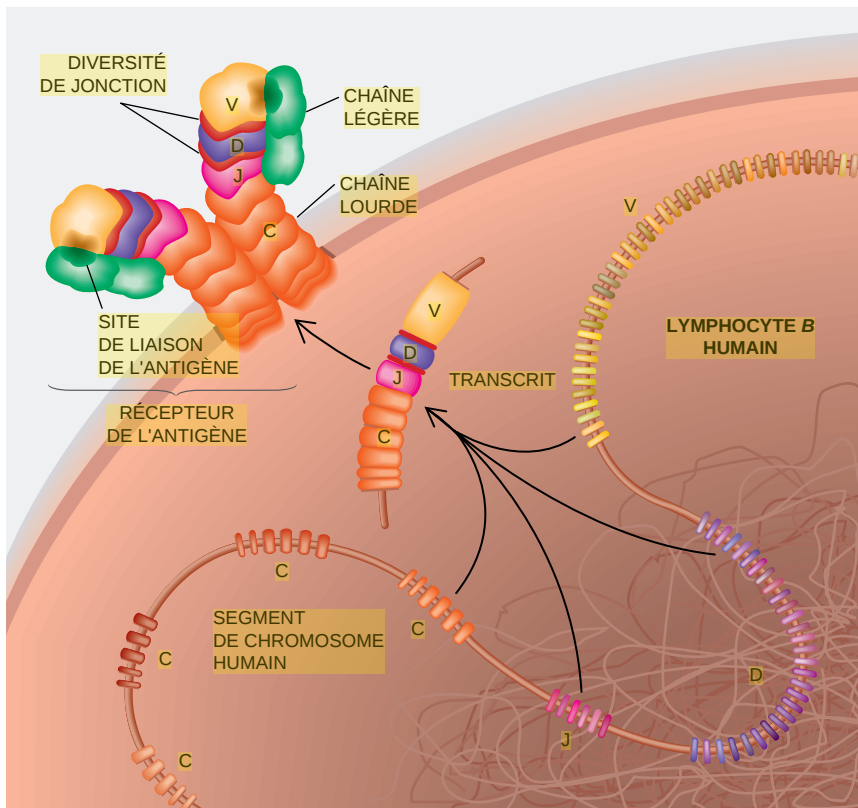
Un récepteur par antigène

Nous avons surtout étudié le système immunitaire humoral du requin à cornes californien, un animal tacheté d'une cinquantaine de centimètres de long. Chez cet animal, comme chez tous les vertébrés, la diversité des récepteurs des antigènes est d'origine génétique. Chaque récepteur antigénique est constitué de deux protéines (des enchaînements d'acides aminés) : une «chaîne lourde» et une «chaîne légère». À de rares exceptions près, un anticorps est constitué de deux paires de chaînes et a, ainsi, deux sites récepteurs d'antigènes. La nature et l'arrangement des acides aminés de la chaîne lourde et de la chaîne légère déterminent le récepteur et, par là même, l'antigène qui s'y lie.

Quel que soit leur site de production, les chaînes d'acides aminés sont codées par des gènes du noyau cellulaire. Ainsi les récepteurs des antigènes sont des chaînes d'acides aminés définies par des gènes des lymphocytes *B*. Trois types de segments géniques assurent la production des récepteurs des antigènes : le segment *V* (pour *variable*), *D* (pour *diversité*) et *J* (pour *jonction*). Les acides aminés de la chaîne lourde sont codés par ces trois types de segments, tandis que la chaîne légère est



1. LES PLACODERMES, dont il ne reste que des fossiles, auraient été parmi les premiers animaux à bénéficier d'un système immunitaire adaptable et complexe.



2. LES ANTICORPS sont codés par des groupes de gènes qui se réarrangent différemment chez l'homme et chez le requin. Ces gènes se recombinaient pour produire les récepteurs auxquels se lient les antigènes. On a représenté ici le mécanisme de fabrication de la «chaîne lourde» d'un récepteur d'antigène. Chez l'homme (*en haut*), les segments géniques qui se combinent pour coder le récepteur sont dispersés sur un seul chromosome ; au contraire, chez le requin (*en bas*), les segments géniques sont déjà préassemblés en «lots», situés sur n'importe lequel des chromosomes. On n'a pas indiqué ici les détails du mécanisme de transcription.

codée uniquement par les segments V et J. Un quatrième type de segments géniques, nommé C (pour *constant*), détermine la classe des anticorps.

Chez l'homme, les segments V, D, J et C sont répartis sur le même chromosome. Comme chez la plupart des vertébrés supérieurs, ces segments sont regroupés : on trouve, par exemple, quelque 50 segments V fonctionnels, 30 segments D, six segments J et huit segments C au même site, ce qui correspond approximativement à un million de paires de bases, les «barreaux» de cette molécule en forme d'échelle qu'est l'ADN. Lorsqu'un lymphocyte B produit un anticorps, des segments géniques V, D et J, adjacents à un segment C, sont recombinaison. Ce matériel génétique est alors décodé, et le système cellulaire de fabrication des protéines produit la chaîne d'acides aminés correspondante. La recombinaison de ces segments géniques détermine les caractéristiques du site récepteur situé sur l'anticorps. Chez les vertébrés supérieurs, cet assemblage d'éléments V, D et J – la diversité combinatoire – augmente la diversité des récepteurs des antigènes.

Chez le requin également, les segments géniques codant les anticorps sont regroupés, mais les unités d'ADN (ou groupes de gènes) codant les chaînes lourdes ne contiennent qu'un segment V, deux D, un J et un C. Plus d'une centaine de ces unités d'ADN sont réparties sur différents chromosomes du requin. Quand la machinerie cellulaire produit un anticorps, seuls les quatre segments géniques d'une seule unité sont recombinaison (le segment C est déjà lié au segment J), avant que le message génétique ne soit traduit en un récepteur d'antigène.

L'origine de la diversité

Ce type de recombinaison restreint-il la diversité des récepteurs d'antigènes du requin ? Sans doute, sauf que des centaines de groupes de gènes codant les anticorps sont répartis sur plusieurs chromosomes du requin. De surcroît, la diversité combinatoire n'est pas la seule source de diversité (chez les mammifères non plus) : chez les requins comme chez les autres poissons cartilagineux, la diversité de jonction et la diversité innée accroissent les capacités immunitaires.

Pour comprendre la diversité de jonction, revenons au mécanisme d'as-