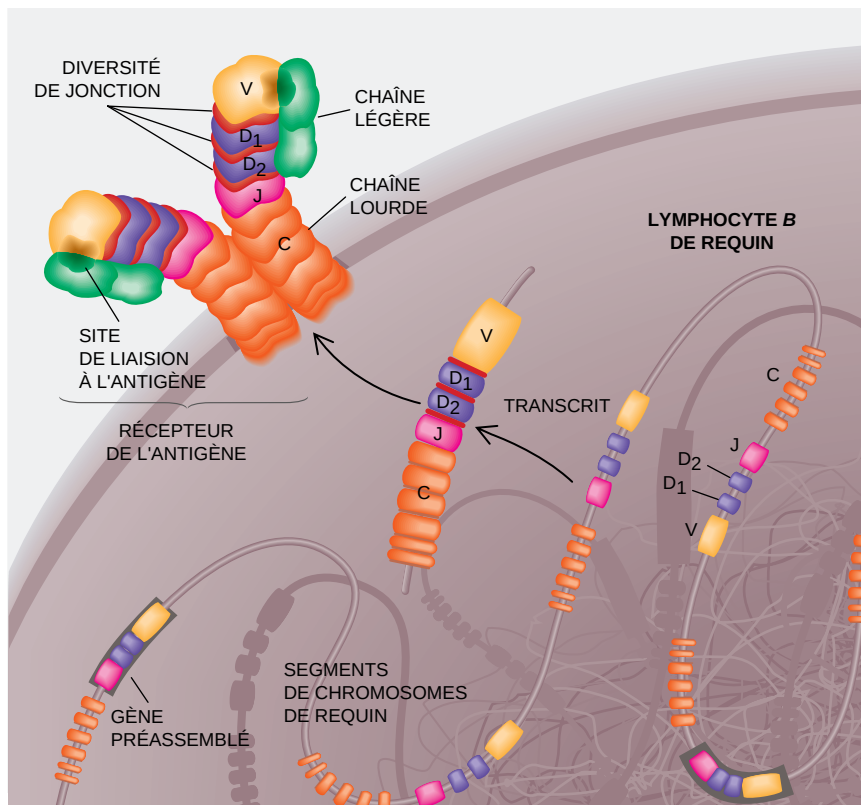
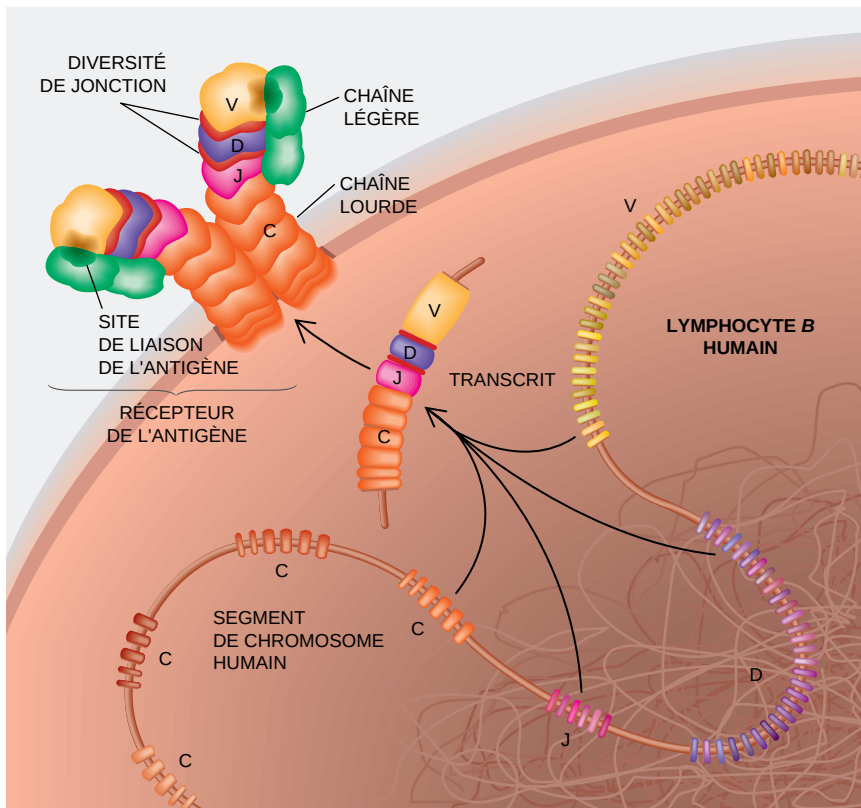




2. LES ANTICORPS sont codés par des groupes de gènes qui se réarrangent différemment chez l'homme et chez le requin. Ces gènes se recombinent pour produire les récepteurs auxquels se lient les antigènes. On a représenté ici le mécanisme de fabrication de la «chaîne lourde» d'un récepteur d'antigène. 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 de d'as-

semblage des segments géniques V, D et J de la chaîne d'un récepteur d'antigène. Cette diversité s'introduit lors de la jonction des segments V et D ou des segments D et J. Avant la fusion, à l'endroit où les deux segments s'unissent, plusieurs paires de bases sont éliminées et remplacées par de nouvelles bases de façon quasi aléatoire. Ces modifications locales du matériel génétique modifient la séquence des acides aminés et, par là même, les caractéristiques des récepteurs d'antigènes.

C'est là que le segment génique supplémentaire D confère un avantage notable au système de production d'anticorps du requin. Avec quatre segments géniques différents, la diversité se manifeste entre V et D₁, entre D₁ et D₂, et entre D₂ et J. Grâce à la diversité de jonction, des millions de variants d'un même anticorps, chacun ayant un site récepteur un peu différent des autres, sont créés. Au contraire, chez les mammifères, la diversité d'assemblage se produit seulement entre les segments V et D, et entre les segments D et J.

Tous ces anticorps semblent pouvoir protéger contre d'innombrables micro-organismes. Toutefois, une production massive d'anticorps n'est pas une garantie d'immunité : la diversité de jonction produit une gamme d'anticorps suffisante pour faire face à n'importe quelle situation, mais elle est trop lente pour produire suffisamment d'anticorps, sélectionner les plus efficaces, les multiplier et s'attaquer à l'envahisseur. Dans sa course contre l'agent infectieux, le requin risque de perdre.

Les espèces se sont adaptées grâce à des mécanismes qui sélectionnent rapidement la séquence qui code l'anticorps nécessaire : cette séquence est d'abord fournie par un des millions de lymphocytes B de l'organisme. Chez les mammifères, des compartiments cellulaires spécialisés et des communications intercellulaires complexes activent le système immunitaire à cette fin.

Les requins disposent d'une forme de diversité innée qui leur évite de se livrer totalement au hasard : leur organisme n'a pas à attendre qu'apparaisse une combinaison appropriée de séquences pour fabriquer au moment opportun le récepteur d'antigène requis, parce que toutes les cellules con-

tiennent un grand nombre de groupes de gènes, où les segments géniques V, D₁, D₂, J sont déjà «préassemblés».

Dans ces groupes, la diversité de jonction est limitée. L'analyse de certaines de ces groupes partiellement ou totalement préassemblés (chez les requins) a montré que leurs segments V, D₁, D₂ et J ressemblent beaucoup à ceux des groupes non assemblés (chez les mammifères) : l'un des systèmes aurait divergé de l'autre au cours de l'évolution.

Pour quelle raison? Comme dans d'autres branches de la biologie, si l'on connaît bien les mécanismes génétiques, on ne comprend pas toujours la relation entre ces gènes et leur fonction physiologique. Toutefois, on peut supposer que le système immunitaire humoral des poissons cartilagineux a évolué pour bénéficier, d'une part, des innombrables gènes qui peuvent se recombinaison et qui confèrent la flexibilité immunitaire et, d'autre part, de quelques gènes dont les caractéristiques sont figées et qui s'expriment rapidement pour fabriquer des anticorps contre les agents pathogènes les plus fréquents.

Enfin, la diversité repose encore sur des mutations, fréquentes, des gènes qui codent les anticorps des vertébrés supérieurs. Ces mutations modifient

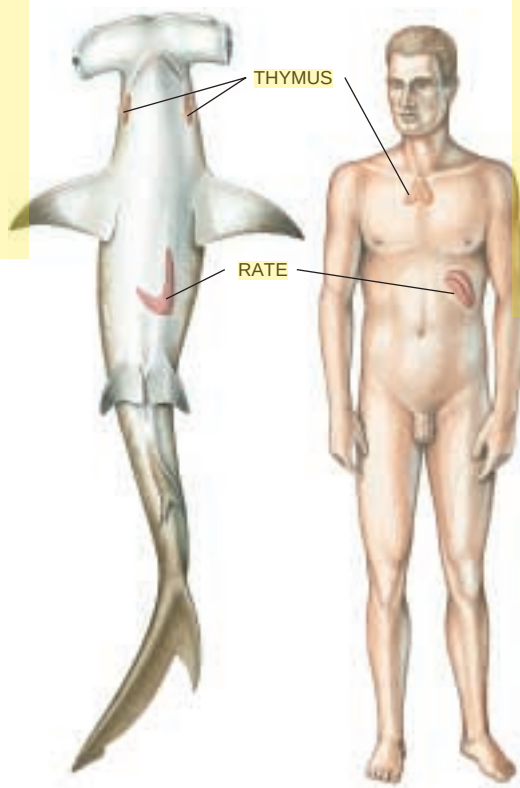
les caractéristiques des sites récepteurs portés par les anticorps.

Ainsi, l'immunité humorale de l'homme et celle du requin se ressemblent : 450 millions d'années d'évolution n'ont quasiment pas modifié l'immunité humorale, puisque les anticorps du requin ressemblent à ceux de l'homme, et que les séquences V, D et J des segments géniques qui commandent la synthèse des anticorps sont semblables. En revanche, l'évolution a totalement modifié l'organisation des segments géniques qui codent les anticorps. Chez le requin, la diversité de jonction et la diversité innée sont supérieures à celles qui agissent chez l'homme. Bien que relativement simples, les mécanismes de diversification génétique du système immunitaire du requin semblent souvent plus efficaces que ceux des vertébrés supérieurs. Ces observations confirment que l'évolution adapte spécifiquement les mécanismes aux besoins immédiats de leurs hôtes en prévoyant notamment les rencontres imprévisibles.

L'immunité cellulaire

Certaines des caractéristiques de l'immunité humorale se retrouvent dans le cas de l'immunité cellulaire : c'est, par exemple, le cas du réarrangement de segments géniques dispersés le long d'un chromosome, du décryptage des gènes qui codent les récepteurs des antigènes et de la modification de ces gènes. Les lymphocytes T, tout comme les anticorps produits par les lymphocytes B, doivent reconnaître une gamme quasi illimitée d'antigènes et s'y lier.

Les sites récepteurs des lymphocytes T et ceux des anticorps sont codés par des segments géniques similaires, et les mécanismes de réarrangement qui engendrent la diversité des anticorps fonctionnent aussi pour les récepteurs des lymphocytes T. Toutefois, ces récepteurs ne sont présents qu'à la surface des cellules, et ils ne reconnaissent les molécules étrangères que lorsqu'elles sont présentées par des molécules spécialisées, portées par d'autres cellules. L'affinité des lymphocytes T pour les antigènes étrangers est inférieure à celle de certains anticorps, et ces lymphocytes subissent moins de mutations.



3. LE REQUIN ET L'HOMME ont en commun plusieurs caractéristiques immunitaires, notamment le thymus et la rate.



4. LE REQUIN À CORNES est l'un des animaux les plus anciens, chez qui l'on a identifié des lymphocytes T, les agents de l'immunité cellulaire.

Les immunologistes ont longtemps cru que l'immunité cellulaire était apparue avant l'immunité humorale. Toutefois, les greffes de peau ne sont rejetées qu'après plusieurs semaines par l'organisme des requins ; on en a déduit que, chez les requins, l'immunité cellulaire – si elle existe – n'est ni très efficace, ni très spécifique. Certains ont alors pensé que les requins étaient dépourvus de lymphocytes T.

Pour le savoir, nous avons recherché des lymphocytes T chez le requin à cornes. Pour prouver l'existence de ces cellules, il nous fallait identifier leurs récepteurs d'antigènes. Nous avons échoué, jusqu'au jour où nous avons utilisé la méthode d'amplification des gènes, ou PCR, une technique qui produit des millions de copies d'un petit fragment d'ADN. Récemment nous avons isolé, chez la raie, les quatre classes de récepteurs d'antigènes des lymphocytes T de mammifères, et nous pensons qu'elles existent aussi chez le requin.

La caractérisation d'une de ces classes de récepteurs a montré qu'ils sont presque aussi diversifiés que chez l'homme. Autrement dit, contrairement aux gènes codant les anticorps, les gènes codant les récepteurs des lymphocytes T semblent n'avoir quasiment pas évolué depuis le moment où les requins ont divergé de la lignée qui a abouti aux mammifères, il y a envi-

ron 450 millions d'années. L'ensemble des gènes codant les anticorps et celui des récepteurs des lymphocytes T auraient divergé d'un ancêtre commun.

À mesure que nous caractérisons le génome des requins et des animaux apparentés, nous découvrons de nombreux ensembles de gènes. Ainsi, on a découvert un groupe de gènes qui ressemblent à la fois aux gènes qui codent les anticorps et à ceux qui codent les récepteurs des lymphocytes T. Les gènes de ces ensembles subissent des mutations à un rythme accéléré.

Certains gènes de groupes différents se seraient mélangés et réassociés au cours de l'évolution. Ces échanges (chaque individu a des centaines de groupes, chacun contenant d'innombrables gènes) auraient favorisé l'apparition de nouveaux groupes de gènes. Peut-être découvrirons-nous encore de nouveaux récepteurs du système immunitaire du requin.

En raison de ces échanges, certains gènes sont redondants chez le requin : des segments V, D1, D2 et J identiques se regroupent de façon répétitive sur divers chromosomes. Ces recombinaisons, associées à d'autres mécanismes génétiques spécifiques du requin, permettent l'élaboration rapide de nouvelles familles de récepteurs. Chez les mammifères, les segments géniques sont présents sur un seul des chromosomes, et il y a peu de redon-

dance structurelle, de sorte que ce type de recombinaison est rare.

De surcroît, la duplication de segments géniques – l'existence de multiples segments V, D et J, une caractéristique du système immunitaire des mammifères – ne semble être apparue qu'au prix de l'introduction et du maintien de nombreuses séquences d'ADN non fonctionnelles. Au contraire, chez les requins et les raies, les éléments non fonctionnels sont rares et disparaissent sans doute rapidement du génome.

Parce qu'ils sont les représentants vivants d'une lignée ancienne, les requins et les animaux apparentés sont peut-être les seuls vestiges des systèmes immunitaires primitifs. Ces poissons qui ont été les témoins d'un moment clé de l'évolution nous permettront peut-être, un jour, de préciser les éléments qui ont engendré un système aussi efficace, voire plus, que l'armure du placoderme.

Plusieurs questions restent posées : quelles modifications du milieu ont fait apparaître des agents pathogènes qui ont ensuite tant modifié l'organisation des gènes qui codent les anticorps ? Le système immunitaire est-il conçu pour évoluer rapidement ? L'étude des vertébrés préhistoriques et des différences entre les mammifères contemporains le fait penser. Si cette hypothèse se confirme, nous devons revoir nos concepts sur l'adaptation et sur la sélection naturelle.

Gary LITMAN est professeur de biochimie et de biologie moléculaire à la Faculté de médecine de Floride du Sud.

Louis DUPASQUIER, *Evolution of the Immune System*, in *Fundamental Immunology*, troisième édition, sous la direction de William E. Paul, Raven Press, 1993.

Charles JANEWAY, *La détection des intrus*, in *Pour la Science*, n° 193, novembre 1993.

Gary W. LITMAN, Jonathan P. RAST, Michael J. SHAMBLOTT et al., *Phylogenetic Diversification of Immunoglobulin Genes and the Antibody Repertoire*, in *Molecular Biology and Evolution*, vol. 10, n° 1, pp. 60-72, janvier 1993.

Simona BARTL, David BALTIMORE et Irving L. WEISSMAN, *Molecular Evolution of the Vertebrate Immune System*, in *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 91, n° 23, pp. 10769-10770, 8 novembre 1994.
