



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.
