



8. L'AILE GREFFÉE de caille (en marron) est tolérée chez le poussin. Chez le poulet, elle est généralement rejetée au bout de quelques semaines (en bas à droite). Elle est tolérée chez le poulet adulte (au centre) à condition que l'ébauche embryonnaire du thymus de caille ait été greffée sur l'embryon de poulet en même temps que les cellules qui donneront l'aile. Dans ces conditions, les lymphocytes de poulet qui pourraient réagir contre les antigènes de caille sont soit éliminés au cours de l'embryogenèse, soit muselés par des lymphocytes *T* régulateurs.

tiques moléculaires et cellulaires des lymphocytes *T*.

Au centre de la glande, la «médulla» contient des lymphocytes *T* matures prêts à être exportés dans le sang et vers les organes lymphoïdes périphériques. Chaque lymphocyte *T* mature est pourvu d'un récepteur capable de distinguer les déterminants du soi, c'est-à-dire les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité. Ces molécules, associées à des peptides produits par les cellules, présentent à la surface cellulaire des complexes moléculaires spécifiques de chaque individu.

Normalement, les lymphocytes *T* qui quittent le thymus ne réagissent pas contre le soi, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas activés en cellules tueuses ou en lymphocytes *T* auxiliaires par les antigènes du soi. En fait, les lymphocytes *T* qui portent des récepteurs susceptibles de reconnaître des antigènes du soi avec une haute affinité sont éliminés au cours de leur maturation dans le thymus. Les cellules dendritiques de la médulla thymique jouent ainsi le rôle d'un «filtre» vis-à-vis des lymphocytes *T* capables de reconnaître le soi.

Les chimères caille-poulet ont fourni un modèle expérimental pour explorer le rôle de l'épithélium thymique dans les mécanismes de tolérance vis-à-vis du soi. Quand on substitue l'épithélium des ébauches thymiques de caille à l'épithélium correspondant de poulet, le thymus obtenu est chimérique : les éléments épithéliaux proviennent d'une espèce (la caille), tandis que les lymphocytes

et les cellules dendritiques proviennent de l'hôte (le poulet). Les lymphocytes de poulet qui se différencient dans ce contexte rejettent-ils une greffe provenant du même embryon de caille que l'épithélium thymique? Pour le savoir, nous avons transplanté des bourgeons d'ailes d'un embryon de caille de quatre jours sur un embryon de poulet du même âge. La greffe se développe normalement chez l'embryon qui n'a pas encore la capacité de distinguer le soi du non-soi, mais elle est rapidement rejetée dans le mois qui suit la naissance, lorsque le système immunitaire de l'hôte devient fonctionnel. Ainsi, l'exposition du système immunitaire immature d'un embryon précoce à des tissus étrangers ne garantit pas la reconnaissance du tissu étranger comme faisant partie du soi (du moins dans les associations entre espèces différentes).

Si le poulet ayant reçu la greffe d'un bourgeon d'aile de caille a reçu en même temps celle des bourgeons thymiques épithéliaux du même donneur, l'aile de caille échappe au rejet et est définitivement tolérée. De plus, nous avons montré que la reconnaissance permanente des tissus de caille comme éléments du soi ne nécessite pas le remplacement complet du thymus du poulet par celui de la caille : il suffit qu'un tiers du thymus contienne des cellules épithéliales de caille pour que l'aile greffée soit tolérée durant toute la vie de la chimère.

Le dogme dominant pour expliquer la tolérance vis-à-vis du soi est

dérivé de l'hypothèse de la sélection clonale proposée dans les années 1950 par les immunologistes McFarlane Burnet et Joshua Lederberg : la spécificité de reconnaissance moléculaire qui caractérise chaque lymphocyte *T* provient du réarrangement au hasard des gènes codant son récepteur spécifique. Parmi la multitude de molécules produites par ces combinaisons géniques, certaines sont potentiellement dangereuses, car elles produisent des récepteurs reconnaissant les antigènes du soi. Les lymphocytes portant des récepteurs autoréactifs sont éliminés dans le thymus. On peut donc proposer que les lymphocytes de poulet qui se sont développés au contact de l'épithélium thymique de caille sont rendus tolérants par un mécanisme d'élimination.

Ceci pourtant n'explique pas la totalité des résultats obtenus dans nos expériences. L'hypothèse que nous proposons est que les lymphocytes anticaille venant de ces lobes thymiques sont maintenus dans un état de non-réponse vis-à-vis de la caille par des lymphocytes «régulateurs» produits, au contact de l'épithélium thymique de caille, dans les régions chimériques du thymus. Ainsi, la tolérance vis-à-vis du soi serait régie, en partie seulement, par un phénomène passif d'élimination des clones autoréactifs. À cela s'ajouterait un second mécanisme, actif : tous les clones autoréactifs n'étant pas détruits dans le thymus, un mécanisme de sécurité résultant de la sélection de lymphocytes *T* régulateurs compléterait la sélection clonale.

Nicole LE DOUARIN, professeur au Collège de France, dirige l'Institut d'embryologie cellulaire et moléculaire du CNRS, à Nogent-sur-Marne.

S. CHAMPION, B. A. IMHOF, P. SAVAGNER et J.-P. THIERY, *The Embryonic Thymus Produces Chemotactic Peptides Involved in the Homing of Hemopoietic Precursors*, in *Cell*, vol. 44, pp. 781-790, 1986.

F. JOTEREAU et al., *Cell Kinetics in the Fetal Mouse Thymus: Precursor Cell Input, Proliferation and Emigration*, in *J. Immunol.*, vol. 138, pp. 1026-1030, 1987.

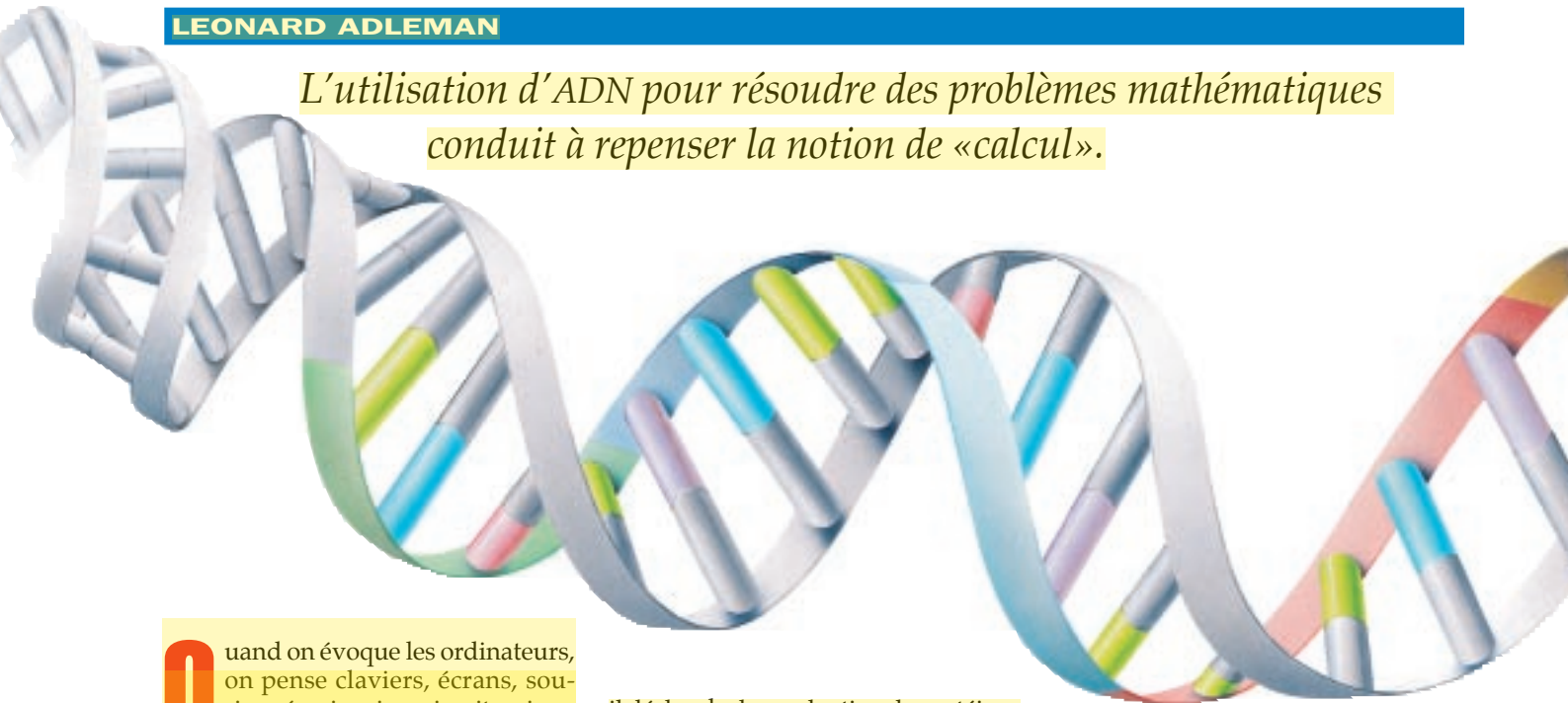
N. M. LE DOUARIN, *Embryonic Neural Chimeras in the Study of Brain Development*, in *Trends Neurosci.*, vol. 16, pp. 64-72, 1993.

N. M. LE DOUARIN, C. KALCHEIM, *Neural Crest, Second edition*, Cambridge University Press, à paraître.

Calculer avec l'ADN

LEONARD ADLEMAN

L'utilisation d'ADN pour résoudre des problèmes mathématiques conduit à repenser la notion de «calcul».



Quand on évoque les ordinateurs, on pense claviers, écrans, souris, mémoire vive, circuits micro-électroniques, gigaoctets et mégahertz. Les succès de l'informatique classique ont fait croire que seules des puces de silicium pouvaient recevoir des circuits capables d'effectuer des calculs, mais est-ce exact? L'ordinateur que vous utilisez inconsciemment pour lire ces mots, votre cerveau, n'a pas grand-chose à voir avec les ordinateurs classiques. Peut-être avons-nous une vision trop étroite de ce qu'est le calcul. Ne gagnerait-on pas à élargir la notion d'ordinateur? Certains peuvent-ils être des liquides, où les calculs résulteraient d'interactions de molécules? De telles machines existent : ce sont les ordinateurs à ADN.

Je m'intéresse à ces systèmes depuis un séjour dans un laboratoire de biologie moléculaire, en 1993. Mathématicien et informaticien, j'ai d'abord fait de la recherche médicale, contribuant notamment à des études du SIDA. Comment montrer aux biologistes l'intérêt des modèles mathématiques ou informatiques? Sous la houlette de Nicolas Chelyapov, j'ai commencé à apprendre les méthodes de la biologie moderne.

Ce travail est fascinant : on crée de l'ADN qui n'existe pas dans la nature et on l'introduit dans des bactéries où

il déclenche la production de protéines qui peuvent changer la nature même de l'organisme. Pendant cette période d'apprentissage, je lus la *Biologie moléculaire du gène*, un manuel classique de biologie dû à James Watson, l'un des deux découvreurs de la structure en double hélice de l'ADN, et ma conception de la biologie en fut bouleversée : la biologie moléculaire n'était plus la science des produits odorants conservés dans des réfrigérateurs ; elle gagnait en profondeur et en puissance explicative. La biologie est aujourd'hui l'étude de l'information stockée dans l'ADN par des enchaînements de quatre lettres, A, T, G et C, les quatre bases qui sont l'adénine, la thymine, la guanine et la cytosine ; la biologie étudie aussi les modifications de ces informations dans la cellule. Ces modifications se font selon des règles mathématiques.

Un soir, dans mon lit, alors que je lisais le livre de J. Watson, j'en arrivai à la description de l'ADN polymérase, la reine des enzymes, celle qui crée la vie : dans un milieu approprié, cette enzyme fabrique, à partir d'un brin d'ADN, un ADN complémentaire, où chaque C est remplacé par un G, chaque G par un C, chaque A par un T et chaque T par un A. Par exemple, en partant

d'une molécule dont la séquence est CATGTC, l'ADN polymérase engendre une nouvelle molécule de séquence GTACAG. L'ADN polymérase assure la reproduction de l'ADN, ce qui permet aux cellules de se reproduire et, indirectement, à l'espèce humaine de se développer : pour un biologiste réductionniste, la réplication de l'ADN par l'ADN polymérase est l'essence même de la vie.

L'ADN polymérase est une machine étonnante : à elle seule, cette molécule s'accroche à un brin d'ADN, se déplace dessus en «lisant» chaque base rencontrée et en «écrivant» son complément, fabriquant ainsi un nouveau brin d'ADN. Alors que je pensais à cette enzyme remarquable, je compris qu'elle fonctionnait comme une machine décrite en 1936 par le mathématicien anglais Alan Turing. Ce dernier, ainsi que Kurt Gödel, Alonzo Church et Stephen Kleene, avait analysé la notion de «calculabilité». Ces travaux théoriques, qui précédaient de plus d'une décennie les premiers ordinateurs, ont abouti à certains des résultats les plus importants des mathématiques du XX^e siècle (voir, par exemple, *Le hasard en théo-*