

Antigènes variables et non variables des trypanosomes africains

Étienne Pays
Magali Berberof

* ABRÉVIATIONS *

VSG : variant surface glycoprotein.
ESAG : expression site-associated gene.
GPI : glycosylphosphatidylinositol.

Les trypanosomes africains sont des protozoaires flagellés, responsables de la maladie du sommeil humaine et de la nagana du bétail. Ces parasites échappent aux défenses immunitaires de leur hôte mammifère grâce à la variation continue de leur antigène de surface majeur, le VSG (*variant surface glycoprotein*), interdisant pratiquement tout espoir de vaccination dirigée contre cet antigène. On a récemment caractérisé divers gènes de protéines de surface mineures mais non variables. Les protéines codées par ces gènes semblent être soit protégées sous le manteau de VSG, soit regroupées à la base du flagelle dans un repli membranaire appelé « poche flagellaire ». Elles incluent un nouveau type de récepteur hétérodimérique de la transferrine et une famille d'adénylyl cyclases transmembranaires, qui paraissent intervenir dans la croissance et la différenciation du parasite. Peut-être sera-t-il possible de développer un vaccin à partir de ces antigènes.

Remerciements

Les recherches du laboratoire sont financées par le FRSM et FRFC-IM, par des contrats avec la Communauté Française de Belgique (ARC 89/94-134) et la Commission des Communautés Européennes (TS3.CT.920075), et par un Arrangement pour une Recherche en Collaboration entre l'ILRAD (Nairobi) et les Centres de Recherche Belges. M.B. est aspirante au FNRS.

ADRESSE

E. Pays : professeur de parasitologie. M. Berberof : chercheur pré-doctoral. Laboratoire de parasitologie moléculaire, département de biologie moléculaire, université libre de Bruxelles, 67, rue des Chevaux, B1640 Rhode-Saint-Genèse, Belgique.

TIRÉS À PART

E. Pays.

Les trypanosomes africains (groupe *Trypanosoma brucei*, *T. congolense*, *T. vivax*) sont responsables de différentes infections chroniques létales, notamment la maladie du sommeil humaine et la nagana du bétail. Ces parasites échappent aux défenses immunitaires de leur hôte mammifère par deux stratégies complémentaires. D'une part, le trypanosome change régulièrement de revêtement de surface en variant les épitopes antigéniques de son composant de surface majeur, le VSG, ce qui lui permet d'échapper en permanence aux anticorps [1]. D'autre part, il est capable de modifier le programme d'expres-

sion des cytokines par les macrophages et les lymphocytes, ce qui amoindrit considérablement l'efficacité du système immunitaire [2].

Mécanismes génétiques de la variation antigénique

Le VSG est une glycoprotéine antigénique ancrée par un radical glycosylphosphatidylinositol (GPI) dans la membrane plasmique du trypanosome. Cette protéine est le composant de surface majeur du parasite: les 10^7 molécules de VSG forment un manteau dense recouvrant la totalité du corps cellulaire, y compris le flagelle.

RÉFÉRENCES

1. Pays E. L'expression des gènes d'antigène variable chez les trypanosomes africains. *médecine/sciences* 1990; 6: 510-6.
2. Darji A, Lucas R, Magez S, *et al.* Mechanisms underlying trypanosome-elicited immunosuppression. *Ann Soc Belg Med Trop* 1992; 72 (Suppl 1): 27-38.
3. Pays E, Steinert M. Control of antigen gene expression in African trypanosomes. *Annu Rev Genet* 1988; 22: 107-26.
4. Pays E, Vanhamme L, Berberof M. Genetic controls for the expression of surface antigens in African trypanosomes. *Annu Rev Microbiol* 1994; 48: 25-52.
5. Sandell LL, Zakian VA. Telomeric position effect in yeast. *Trends Cell Biol* 1992; 2: 10-4.
6. Gommers-Ampt JH, Van Leeuwen F, de Beer ALJ, *et al.* β -D-glucosyl-hydroxymethyluracil: a novel modified base present in the DNA of the parasitic protozoan *Trypanosoma brucei*. *Cell* 1993; 75: 1129-36.
7. Pays E, Tebabi P, Pays A, *et al.* The genes and transcripts of an antigen gene expression site from *T. brucei*. *Cell* 1989; 57: 835-45.
8. Pays E. Genome organization and control of gene expression in trypanosomatids. In: Broda PMA, Oliver SG, Sims PFG, eds. *The eukaryotic genome - organisation and regulation*. Cambridge: Cambridge University Press, 1993: 127-60.
9. Schell D, Borowy NK, Overath P. Transferrin is a growth factor of the bloodstream form of *Trypanosoma brucei*. *Parasitol Res* 1991; 77: 558-60.
10. Coppens I, Opperdoes FR, Courtoy PJ, Baudhuin P. Receptor-mediated endocytosis in the bloodstream form of *Trypanosoma brucei*. *J Protozool* 1987; 34: 465-73.

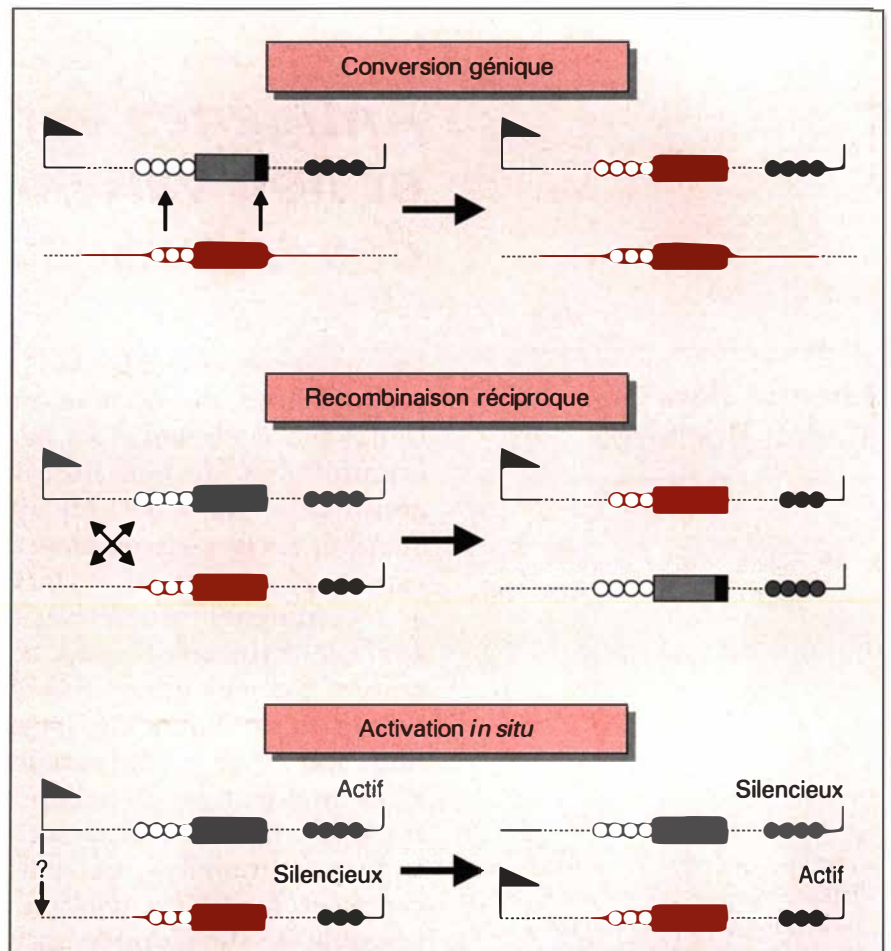


Figure 1. **Les mécanismes génétiques de la variation du VSG.** Les schémas représentent des gènes de VSG (boîtes), soit dans le site d'expression actif (drapeau), soit dans un environnement non transcrit. Les barres verticales à droite des gènes symbolisent la fin de chromosomes. Les cercles représentent des séquences répétées en tandem. La partie noire des boîtes symbolise une région terminale conservée entre différents gènes de VSG. La conversion génique consiste à remplacer, totalement ou partiellement, un gène par la copie d'un autre. Chez le trypanosome, l'étendue de cette copie est dictée par la localisation et la longueur de régions d'homologie entre les deux partenaires de la recombinaison [3, 4]. Les régions d'homologie les plus fréquemment utilisées sont des séquences répétées différentes, situées respectivement à environ 1,5 kilobase en amont (cercles ouverts) et immédiatement à la fin des gènes (section noire). Cependant, la conversion peut être déclenchée dans d'autres régions d'homologie. Selon les cas, l'étendue de conversion peut ainsi affecter des régions de longueur très variable. Lorsqu'elle se produit à l'intérieur d'un gène, la conversion entraîne la formation d'un gène nouveau, constitué par le réassortiment de fragments provenant de chacun des partenaires de la recombinaison. Ce type d'événement semble très fréquent en période tardive d'infection. La recombinaison réciproque peut aussi conduire au changement de gène de VSG au sein du site d'expression. Ce phénomène est beaucoup plus rare que la conversion génique. Enfin, l'activation in situ permet au parasite de changer de site d'expression sans réarrangement de l'ADN. Ce mécanisme semble s'effectuer fréquemment en début d'infection.

Les règles qui président à la variation antigénique du VSG sont maintenant relativement bien connues [3]. Les caractéristiques de base sont les suivantes. Un seul type de VSG est synthétisé à tout moment, probablement parce que seul un revêtement de surface homogène possède l'étanchéité nécessaire pour empêcher l'accès des composants lytiques du milieu sanguin. Cette exigence est satisfaite par l'activation sélective d'un seul gène de VSG à partir d'un répertoire de plus de mille gènes différents. Ce gène est transcrit en un ARN messager particulièrement abondant, probablement grâce à l'utilisation d'une ARN polymérase de type ribosomique. Le site où le gène de VSG est transcrit, appelé site d'expression, est toujours situé en bout de chromosome, en position télomérique. Bien qu'un seul site d'expression soit actif à la fois, il est clair que plusieurs, peut-être vingt, sites potentiellement fonctionnels coexistent dans le génome [4]. L'ADN des trypanosomes est organisé en de très nombreux chromosomes, dont les télomères contiennent très souvent des gènes de VSG. Cependant, la majorité de ces télomères ne semblent jamais pouvoir servir en tant que site d'expression. Dans ce contexte, les mécanismes qui permettent la variation du VSG sont de deux types. Ou bien des réarrangements de l'ADN entraînent le remplacement, total ou partiel, du gène de VSG actif par un gène de

VSG différent au sein du même site d'expression, ou bien le site d'expression est inactivé au profit d'un autre qui contient un gène de VSG différent. Ces différentes possibilités sont schématisées sur la *figure 1*. Dans le premier cas, les réarrangements de l'ADN sont assurés par une machinerie très puissante de recombinaison homologue, le plus souvent sous forme de conversion génique. L'étendue des événements de conversion est très variable, et peut affecter de quelques dizaines de nucléotides à quelques dizaines de milliers de nucléotides, selon l'emplacement des régions d'homologie de séquence où ces événements sont déclenchés et se terminent. Dans le second cas, les mécanismes qui conduisent au changement d'activité des différents sites d'expression sont encore incompris, mais semblent ne pas dépendre de réarrangements de l'ADN. Il se pourrait que ce phénomène résulte de variations aléatoires de l'organisation de la chromatine en bout de chromosome, à l'image de « l'effet de position » observé dans les régions sub-télomériques chez la levure [5]. A cet égard, il importe de souligner que les télomères du trypanosome sont le siège d'une activité de modification de l'ADN d'un type particulier, probablement un remplacement partiel des thymidines par le β -D-glucosyl-hydroxyméthyluracile [6]. Ce phénomène semble strictement lié à l'état d'inactivité du télomère, et

pourrait donc intervenir dans le verrouillage des sites d'expression non utilisés.

L'existence d'un très grand nombre de gènes de VSG situés dans des contextes génomiques différents, ainsi que l'utilisation de mécanismes divers pour assurer la variation antigénique, permet au trypanosome d'exprimer un nombre apparemment illimité de VSG au cours de l'infection chronique. Deux phénomènes contribuent particulièrement à amplifier ce potentiel de variation. Tout d'abord, le parasite peut continuellement fabriquer de nouveaux types d'antigènes par création de gènes-mosaïques, en réassortissant des segments de gènes de VSG différents par conversion génique partielle dans l'atelier que constitue le site d'expression. Ensuite, il semble que les gènes de VSG télomériques accumulent des mutations ponctuelles, peut-être à cause de la modification particulière de l'ADN dans ces régions.

L'unité de transcription du gène de VSG [7]

Le génome des trypanosomes semble généralement organisé en longues unités de transcription contenant de nombreux gènes étroitement associés sous la dépendance de rares promoteurs [8]. Tel est le cas de l'unité de transcription du gène de VSG, localisée dans le site d'expression télomérique, qui comprend au moins 9 gènes outre celui du VSG (*figure 2*). Ces gènes ont été baptisés *ESAG*, pour *expression site-associated genes*. A part *ESAG 7, 6 et 4* (*voir ci-dessous*), la fonction de ces gènes est inconnue. Cependant, la séquence nucléotidique de plusieurs d'entre eux (*ESAG 3, 2 et 1*) suggère fortement qu'ils codent pour des protéines de surface. La comparaison de ces gènes dans différents sites d'expression et/ou dans différentes souches de trypanosomes indique que ces protéines doivent être beaucoup moins variables que le VSG. Cependant, le niveau d'expression des ARN messagers, ainsi que les quelques informations obtenues à l'aide d'anticorps spécifiques, suggèrent que les protéines codées par les *ESAG* sont très peu abondantes.

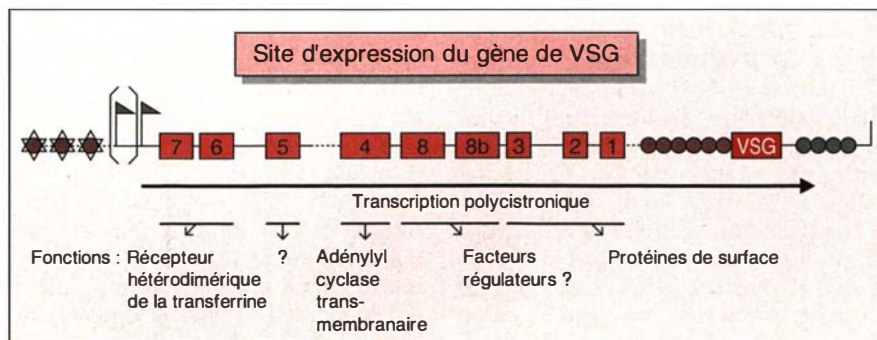


Figure 2. **Le site d'expression du gène de VSG.** L'unité de transcription polycistronique du gène de VSG est toujours télomérique et s'étend sur 45 à 60 kilobases, en fonction de la présence d'un seul ou de deux promoteurs (*drapeaux*). Les boîtes représentent différents gènes, celui du VSG et les neuf *ESAG*, dont la fonction connue ou supposée est indiquée. Les cercles/étoiles symbolisent des zones constituées de motifs répétés en tandem.

RÉFÉRENCES

11. Schell D, Evers R, Preis D, *et al.* A transferrin-binding protein of *Trypanosoma brucei* is encoded by one of the genes in the variant surface glycoprotein gene expression site. *EMBO J* 1991; 10: 1061-6.
12. Salmon D, Geuskens M, Hanocq F, *et al.* A novel heterodimeric transferrin receptor encoded by a pair of VSG expression site-associated genes in *Trypanosoma brucei*. *Cell* 1994; 78: 75-86.
13. Steverding D, Stierhof YD, Chaudhri M, *et al.* ESAG 6 and 7 products of *Trypanosoma brucei* form a transferrin binding protein complex. *Eur J Cell Biol* 1994; 64: 78-87.
14. Ross DT, Raibaud A, Florent IC, *et al.* The trypanosome VSG expression site encodes adenylate cyclase and a leucine-rich putative regulatory gene. *EMBO J* 1991; 10: 2047-53.
15. Paindavoine P, Rolin S, Van Assel S, *et al.* A gene from the VSG expression site encodes one of several transmembrane adenylate cyclases located on the flagellum of *Trypanosoma brucei*. *Mol Cell Biol* 1992; 12: 1218-25.
16. Alexandre S, Paindavoine P, Tebabi P, *et al.* Differential expression of a family of putative adenylate/guanylate cyclase genes in *T. brucei*. *Mol Biochem Parasitol* 1990; 43: 279-88.
17. Pitt G, Milona N, Borleis J, Lin K, Reed R, Devreotes P. Structurally distinct and stage-specific adenylate cyclase genes play different roles in *Dicystostelium* development. *Cell* 1992; 69: 305-15.
18. Fraidenaich D, Pena C, Isola EL, *et al.* Stimulation of *Trypanosoma cruzi* adenylate cyclase by an globin fragment from *Triatoma hindgut*: effect on differentiation of epimastigote to trypomastigote forms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 10140-4.
19. Rolin S, Paindavoine P, Hanocq-Quertier J, *et al.* Transient adenylate cyclase activation accompanies differentiation of *Trypanosoma brucei* from bloodstream to procyclic forms. *Mol Biochem Parasitol* 1993; 61: 115-26.

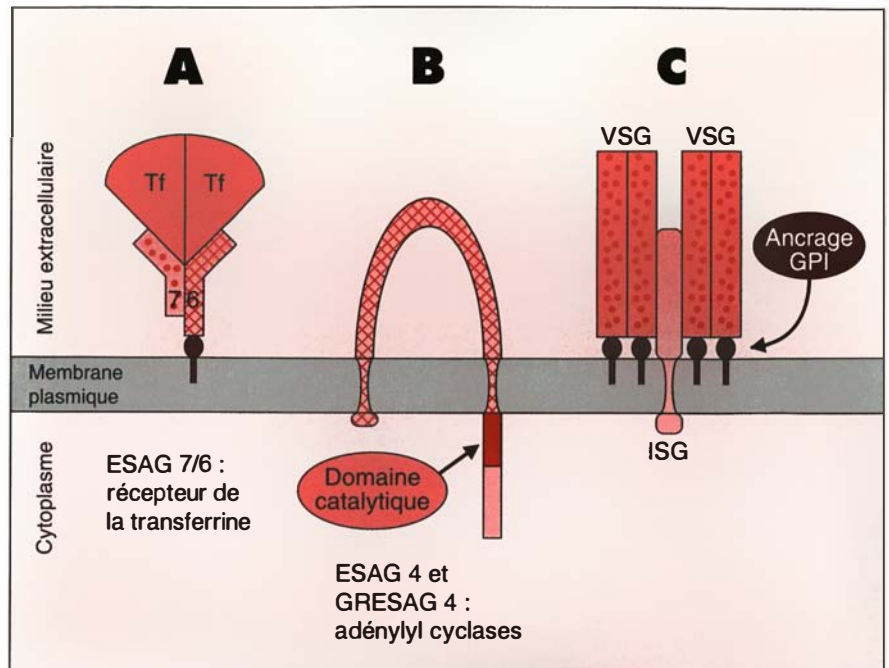


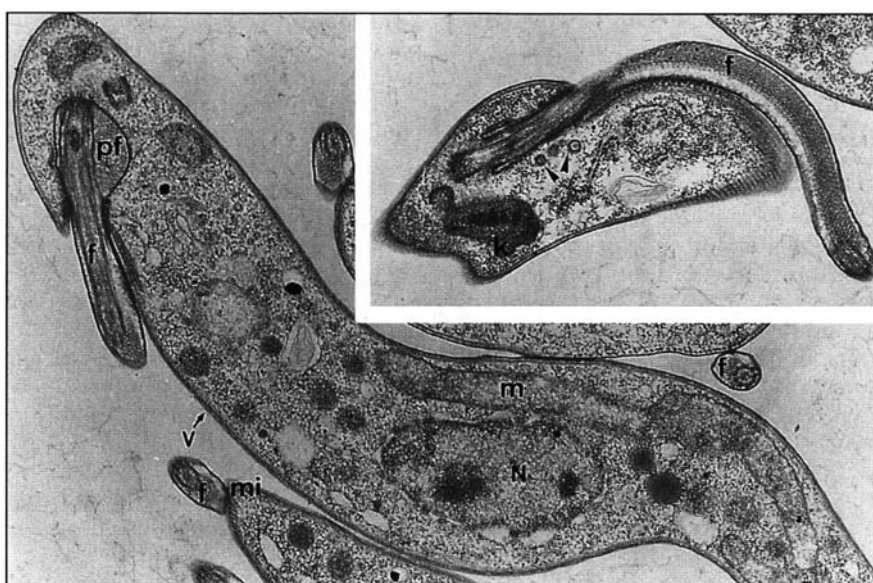
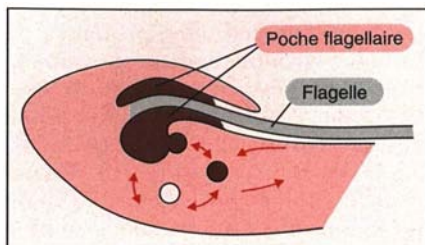
Figure 3. **Différentes protéines de surface du trypanosome (schémas hypothétiques).** **Panneau A.** Le récepteur de la transferrine (Tf) est constitué par la dimérisation des produits des gènes ESAG 7 et 6 [12, 13]. Ce récepteur est ancré dans la membrane via le GPI de pESAG 6. **Panneau B.** Différentes adényl cyclases possèdent une structure similaire, avec un site catalytique immédiatement sous-membranaire, une extension C-terminale dont le rôle n'est pas connu et un large domaine extracellulaire qui diffère entre isoformes de l'enzyme [15, 16]. La cyclase codée par ESAG 4 est spécifique du stade sanguicole, tandis qu'au moins trois autres cyclases (GRESAG 4, pour genes related to ESAG 4) sont exprimées à la fois au stade sanguicole et au stade procyclique du parasite. **Panneau C.** Plusieurs glycoprotéines non variables mineures (ISG) sont réparties sur l'ensemble de la membrane plasmique, sous le couvert du manteau de VSG [27, 28].

Un nouveau type de récepteur de la transferrine

La transferrine sérique est un facteur de croissance pour la forme sanguicole du trypanosome [9]. Cette protéine est internalisée de manière active et spécifique par le parasite [10]. Des observations récentes [11-13] indiquent que les gènes ESAG 7 et 6 codent pour les sous-unités d'un nouveau type de récepteur hétérodimérique pour la transferrine (figure 3A). Dans des systèmes expérimentaux tels que les ovocytes de xénope ou des cellules d'insecte infectées par du baculovirus recombinant, il a été établi que la combinai-

son des protéines codées par ESAG 7 et 6 (pESAG 7 et 6) est nécessaire à la fixation de transferrine. Ces protéines possèdent 85 % d'identité, mais pESAG 6 présente la particularité d'être ancrée en surface par un radical GPI alors que pESAG 7 est sécrétée si elle ne s'associe pas à pESAG 6. Indépendamment, ces protéines peuvent former des homodimères, mais seuls les hétérodimères ont la faculté de fixer la transferrine. Curieusement, dans le trypanosome, le complexe pESAG 7/6-transferrine semble ne pas rester accroché à la membrane plasmique, mais est libéré dans la lumière de la poche flagellaire, une invagination membranaire à la base du flagelle (figure 4), où il se

Figure 4. **La poche flagellaire et l'endocytose.** La poche flagellaire (pf) est une invagination membranaire à la base du flagelle (f). Au stade sanguicole, elle est remplie d'une matrice glycosylée. Les vésicules d'endocytose (pointes de flèche) sont observées uniquement dans cette région. N = noyau; m = mitochondrie; mi = microtubules; k = kinétoplaste (ADN mitochondrial); V = revêtement de VSG. Les photographies (agrandissement x 25 000) sont fournies par le Dr M. Geuskens.



retrouve associé à une matrice glycosylée. Il est possible que cette matrice serve de transporteur intracellulaire du complexe, car on peut observer matrice et complexe dans des vésicules d'endocytose formées à partir de la paroi de la poche flagellaire. Le nombre de ces récepteurs a été évalué à 20 000 par cellule [12], et est donc 500 fois moins élevé que celui du VSG. Il existe une homologie de séquence significative entre pESAG 7/6 et certains VSG, suggérant que le récepteur de la transferrine du trypanosome pourrait avoir évolué à partir du VSG.

Une famille d'adényl cyclases à structure de récepteurs

Le produit du gène *ESAG 4* est une adényl cyclase transmembranaire dont le domaine catalytique est situé immédiatement sous une zone de traversée membranaire, en aval d'un domaine étendu présenté à l'extérieur de la cellule [7, 14, 15] (figure 3B). Ce gène fait partie d'une famille multigénique, dont plusieurs membres codent pour des isoformes distincts d'adényl cyclase [15, 16]. Le trypanosome possède donc au moins quatre adényl cyclases présentant le même type d'architecture à allure de récepteur, et dont le domaine extracellulaire diffère. Ces cy-

clases semblent localisées uniquement à la surface du flagelle [15]. Il est tentant d'émettre l'hypothèse que ces cyclases sont autant de récepteurs, dont l'interaction spécifique avec différents composants du milieu conditionnerait l'activité. L'activation alternative des différentes cyclases serait impliquée dans les étapes successives de différenciation du parasite au cours de son cycle de développement. Ces hypothèses sont en accord avec des observations effectuées chez *Dictyostelium* [17] et *T. cruzi* [18], qui suggèrent que différentes adényl cyclases peuvent être activées de manière spécifique à des stades bien définis du développement. Chez *T. brucei*, nous avons montré qu'une activation transitoire d'adényl cyclase se produit au cours de la différenciation de la forme sanguicole en forme procyclique (forme spécifique du développement dans le tube digestif de la mouche tsé-tsé) [19]. Cette activation suit immédiatement la perte du VSG, ce qui, conjointement à d'autres observations (S. Rolin et E. Pays, non publié), suggère que le clivage de l'ancrage GPI du VSG pourrait entraîner une stimulation du site catalytique d'une des cyclases du parasite.

Autres protéines de surface

L'existence d'autres récepteurs spécifiques a été postulée par tests fonctionnels de fixation ou capture de ligands. On suppose que le trypanosome possède des récepteurs pour divers composants du sérum, tels que les LDL (*low density lipoproteins*) [10, 20], diverses cytokines dont l'interféron- γ et le TNF- α [2], le facteur de croissance EGF [21] et un facteur lytique associé aux HDL (*high density lipoproteins*) [22]. Lee *et al.* [23] ont cloné un gène codant pour une protéine transmembranaire de 200 kDa possédant des similitudes avec le domaine répétitif riche en cystéines qui caractérise le récepteur humain des LDL, mais il n'est pas prouvé que cette protéine intervienne dans la capture des LDL. Le récepteur putatif des LDL semble, au contraire, avoir un poids moléculaire de 145 kDa [24]. On associe généralement les récepteurs du trypanosome à la membrane de la poche flagellaire, car c'est la seule région de la

RÉFÉRENCES

20. Coppens I, Baudhuin P, Opperdoes FR, Courtoy PJ. Receptor for the low-density lipoproteins on the hemoflagellate *Trypanosoma brucei*. Purification and involvement in growth of the parasite. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 6753-7.
21. Hide G, Gray A, Harrison CM, Tait A. Identification of an epidermal growth factor receptor homologue in trypanosomes. *Mol Biochem Parasitol* 1989; 36: 51-9.
22. Hajduk S, Esko J, Hager K. High density lipoprotein killing of African trypanosomes. *Annu Rev Microbiol* 1994; 48 (sous presse).
23. Lee MGS, Bihain BE, Russell DG, Deckelbaum RJ, Van der Ploeg LHT. Characterization of a cDNA encoding a cystein-rich cell surface protein located in the flagellar pocket of the protozoan *Trypanosoma brucei*. *Mol Cell Biol* 1990; 10: 4506-17.
24. Coppens I, Bastin P, Opperdoes FR, Baudhuin P, Courtoy PJ. *Trypanosoma brucei*: antigenic stability of its LDL receptor and immunological cross-reactivity with the LDL receptor of the mammalian host. *Exp Parasitol* 1992; 74: 77-86.
25. Webster P, Russell DG. The flagellar pocket of trypanosomatids. *Parasitol Today* 1993; 9: 201-6.
26. Bringaud F, Baltz T. Differential regulation of two distinct families of glucose transporter genes in *Trypanosoma brucei*. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 1146-54.
27. Overath P, Chaudhri M, Steverding D, Ziegelbauer K. Invariant surface proteins in *Trypanosoma brucei*. *Parasitol Today* 1994; 10: 53-8.
28. Ziegelbauer K, Overath P. Organization of two invariant surface glycoproteins in the surface coat of *Trypanosoma brucei*. *Infect Immun* 1993; 61: 4540-5.
29. Olenick JG, Wolff R, Naumann RK, McLaughlin J. A flagellar pocket membrane fraction from *Trypanosoma brucei rhodesiense*: immunogold localization and nonvariant immunoprotection. *Infect Immun* 1988; 56: 92-8.
30. Borst P. Transferrin receptor, antigenic variation and the prospect of a trypanosome vaccine. *Trends Genet* 1991; 7: 307-9.

membrane plasmique où la formation de vésicules à clathrine et l'endocytose peuvent être mises en évidence [25]. Cette localisation, qui reste à démontrer dans la plupart des cas, présenterait pour le parasite l'intérêt évident de dissimuler les récepteurs en les maintenant à l'abri des cellules du système immunitaire: la poche flagellaire n'est en effet accessible qu'aux petites molécules.

Les formes sanguicoles du trypanosome sont incapables de respirer, mais puisent toute leur énergie dans la glycolyse. A ce stade, le parasite consomme donc de grandes quantités de glucose qu'il prélève dans le sang. Une famille de gènes codant pour des transporteurs du glucose a été récemment caractérisée [26]. De manière très intéressante, il semble que le niveau d'expression de ces protéines soit conditionné par la teneur en glucose de l'environnement du parasite. Ni la localisation ni le nombre de ces transporteurs ne sont connus à ce jour.

Enfin, divers antigènes non variables, appelés ISG pour *invariant surface glycoproteins* (ISG 60, 64, 65, 75 et 100, d'après leur poids moléculaire apparent), ont été découverts par des expériences de biotinylation ou d'iodylation de surface (pour revue, voir [27]). Ces protéines semblent réparties sur l'ensemble de la membrane plasmique, à raison d'environ 50 000 molécules par cellule. Leur fonction n'est pas connue.

Le vaccin

La surface des trypanosomes est complètement recouverte d'une couche dense et homogène de VSG, qui est facilement et efficacement détectée par le système immunitaire. Cependant, l'énorme potentiel de variation du VSG rend illusoire le développement d'un vaccin efficace fondé sur cet antigène. Il est clair que d'autres protéines, minoritaires, doivent accompagner le VSG à la surface du parasite. Comme évoqué ci-dessus, une petite dizaine de protéines de ce type ont été récemment caractérisées. Bien que les connaissances à propos de ces protéines soient encore fragmentaires, il semble qu'il faille les subdiviser en deux types: d'une part, les protéines présentes sur l'ensemble de la membrane plasmique,

et dont le rôle est inconnu, et d'autre part, les récepteurs concentrés dans la poche flagellaire. D'élégants travaux conduits par le groupe de P. Overath [28] ont clairement établi qu'au moins certaines protéines du premier groupe étaient dissimulées sous le couvert du manteau de VSG, et donc relativement inaccessibles aux anticorps (schématisé pour ISG 65 et 75 dans la figure 3C). En revanche, des expériences d'injection de composants du second groupe à des souris ont montré qu'au moins certaines protéines de la poche flagellaire étaient capables d'induire une immunité protectrice contre le parasite [29], indiquant que ces protéines pouvaient être reconnues par des anticorps. Certaines d'entre elles, comme les récepteurs de la transferrine et des LDL, le transporteur du glucose ou les adénylyl cyclases, remplissent des fonctions essentielles pour la survie du trypanosome dans le sang. Au moins dans certains cas, il est possible d'inhiber ces fonctions par l'addition d'anticorps spécifiques *in vitro* [12, 20]. Considérées ensemble, ces dernières informations autorisent donc quelque espoir de vaccination efficace.

Il importe toutefois de signaler que dans la totalité des cas où l'information est disponible, les protéines « non variables » de surface, récepteurs y compris, sont codées par des gènes organisés en familles de séquences apparentées. Cela signifie que le parasite pourrait être capable de synthétiser plusieurs variants antigéniques du même récepteur. L'expression simultanée de plusieurs isoformes d'adénylyl cyclase [15, 16] a déjà été évoquée. Une sophistication particulière de cette possibilité est à signaler dans le cas du récepteur de la transferrine, dont les gènes des deux sous-unités sont contenus dans l'unité de transcription du gène de VSG. Au même titre que les autres ESAG, ces gènes semblent être présents dans les quelque 20 sites d'expression distincts pour le gène de VSG, bien qu'un seul de ces gènes soit transcrit à tout moment. Comme signalé plus haut, un des mécanismes de variation antigénique consiste à changer épisodiquement de site d'expression actif. L'activation alternative des différents sites d'expression entraîne donc une expression successive

ve de différents gènes de récepteur pour la transferrine. Ces gènes n'étant pas identiques, il a été suggéré [30] qu'une des raisons d'être de la présence de plusieurs sites d'expression de VSG serait d'assurer une variation antigénique pour au moins certains récepteurs du parasite. Cette hypothèse implique que les quelques différences observées entre *ESAG* de différents sites d'expression concernent des zones antigéniques des produits de ces gènes. Si tel était le cas, toute stratégie vaccinale devrait englober la collection des différents variants antigéniques de la protéine-cible ■

Summary

Variable and non variable antigens of African trypanosomes

African trypanosomes are flagellate protozoans responsible for the human sleeping sickness disease and the nagana disease of cattle. These parasites escape the immune response of their mammalian hosts through a continuous variation of their major surface antigen, the VSG (variant surface glycoprotein). The genetic mechanisms underlying this variation practically exclude any hope to vaccinate against this antigen. The polycistronic transcription unit of the VSG gene contains several genes encoding surface proteins. In addition, different genes coding for ISGs (invariant surface glycoproteins) have been recently cloned. These proteins are either shielded underneath the VSG coat or clustered at the base of the flagellum, in an invagination of the plasma membrane termed the flagellar pocket. They comprise a novel type of heterodimeric transferrin receptor and a family of transmembrane adenylate cyclases, which seem to be important for the growth and differentiation of the parasite. The possibility of developing a vaccine based on these antigens is discussed.