

La poule et ses anticorps... une conversion

La production de la diversité des anticorps chez les mammifères fait appel à des phénomènes complexes de réarrangements géniques qui, au niveau des gènes codant pour les chaînes légères, peut se résumer ainsi : au cours de la différenciation des lymphocytes B, l'une parmi les centaines de copies codant pour les régions variables est juxtaposée à un segment J dont il existe de 5 à 10 copies. Le gène réarrangé est transcrit sous la forme d'un précurseur comportant un intron entre la région V-J et le segment codant pour la région constante C_k ou C_λ (*m/s n° 8, vol. 1, p. 442*). La diversité des anticorps est ici le résultat des différentes combinaisons V-J possibles, au niveau des chaînes légères et des chaînes lourdes où le phénomène est encore plus complexe, impliquant également un segment supplémentaire D (*m/s n° 1, vol. 3, p. 50*) ; cette diversité est augmentée par la variabilité des jonctions entre les segments V, D et J réarrangés (zones N, *m/s n° 1, vol. 3, p. 50*) et par des mutations somatiques secondaires des gènes réarrangés, augmentant la spécificité des anticorps.

Chez la poule, on ne peut détecter que 26 segments de type V_λ et un segment J_λ (*figure 1*), tous situés sur un fragment d'ADN d'une trentaine de kilobases (kb) comportant également le segment C_λ . La différenciation des lymphocytes B est, chez les oiseaux, particulièrement facile à étudier car elle se déroule dans un organe spécialisé, la bourse de Fabricius, qu'il est possible d'isoler à différents moments de l'ontogenèse. Particularité étonnante du réarrangement du gène codant pour la chaîne légère λ : il n'est ici que d'un seul type, aboutissant toujours à la jonction du segment J et du segment $V_{\lambda-1}$, qui est celui situé le plus près de J (*figure 2*). La question évidente soulevée par ce résultat est la suivante : comment un réarrangement génique unique peut-il être à la base de la production nécessaire de diversité des molécules d'anticorps, et, subsidiairement, à quoi servent les 25 segments J qui ne semblent jamais réarrangés ? Ces 25 segments ont été tous séquencés par Claude-Agnès Reynaud, de l'équipe de Jean-Claude Weill [1] ; ce sont en fait des

pseudogènes (*m/s n° 4, vol. 1, p. 214*), dépourvus notamment de la séquence L codant pour le peptide signal indispensable au passage transmembranaire de l'immunoglobuline. Quant à l'origine de la diversité de la région variable de la chaîne, elle est élucidée par la détermination de la séquence nucléotidique du bloc réarrangé $V_{\lambda-1}$ -J, précocement et tardivement au cours de l'ontogenèse. Alors qu'immédiatement après le réarrangement, qui se produit dès l'implantation du pré-lymphocyte B dans la bourse de Fabricius, $V_{\lambda-1}$ réarrangé est identique au segment « germinal » (c'est-à-dire non réarrangé), il en diffère de façon croissante au cours du programme ontogénique. L'analyse de ces modifications de séquence indique qu'elles sont dues à des phénomènes de conversions géniques (*m/s n° 4, vol. 1, p. 214*) dans lesquels les pseudogènes jouent le rôle de « donneurs » de séquences, et donc de « réserve de diversité » (*figure 2*). On ne connaît pas exactement les mécanismes des conversions géniques qui « convertissent » un segment d'ADN en un autre prove-

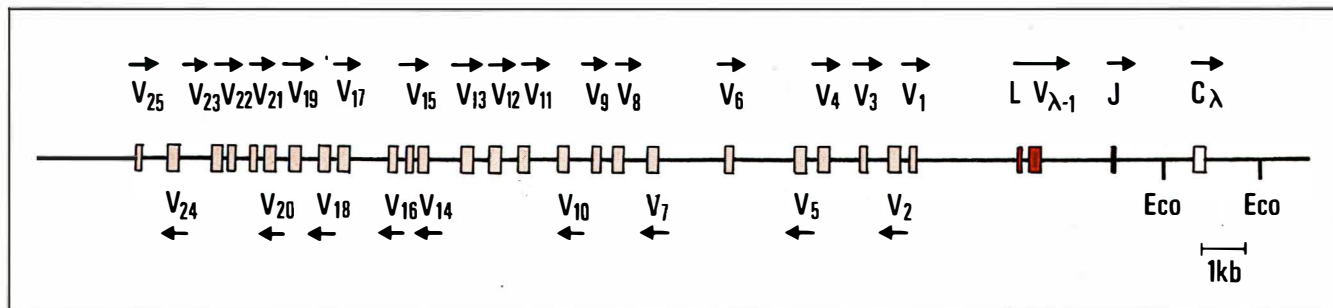


Figure 1. Carte de la région chromosomique contenant les différents segments du gène codant pour la chaîne légère des immunoglobulines de poule. Rectangles rouges : exon codant $V_{\lambda-1}$ et segment L codant pour le peptide signal. Rectangles roses : pseudogènes V_λ . Rectangle noir : segment J. Rectangle blanc : segment C, codant pour la partie constante. Les flèches indiquent l'orientation des segments (sens 5'→3'). 1kb = 1 kilobase.

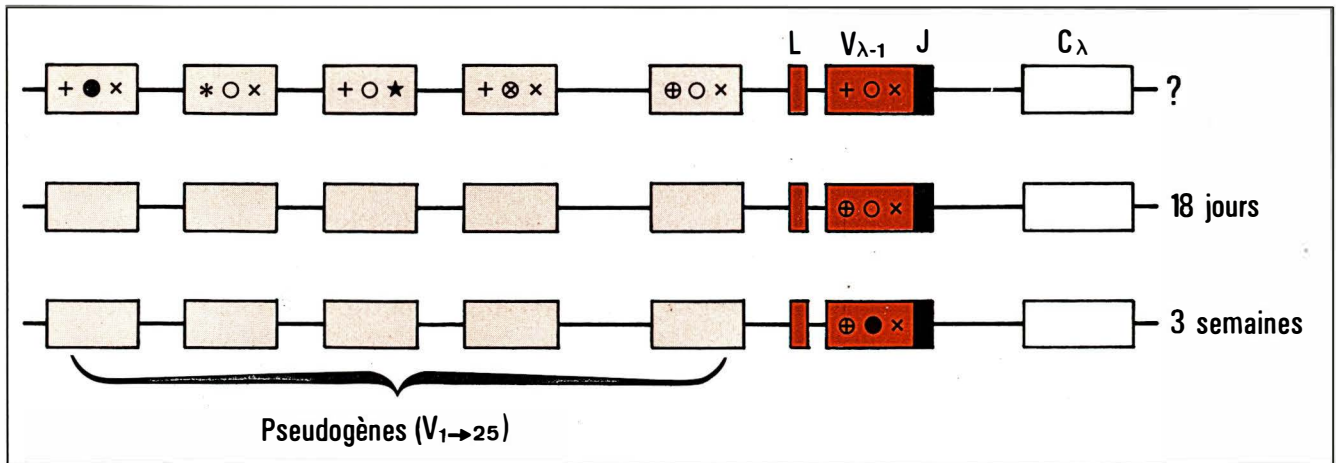


Figure 2. **Représentation schématique des conversions géniques survenant après le réarrangement V-J.** De haut en bas sont représentées des portions du fragment d'ADN réarrangé, immédiatement après le réarrangement (en haut, marqué ? pour indiquer que cet état est hypothétique), à 18 jours de différenciation embryonnaire (au milieu) et 3 semaines après l'éclosion (en bas). Les symboles représentés dans les segments correspondant à $V_{\lambda-1}$ et aux pseudogènes figurent des éléments de séquence. Immédiatement après le réarrangement, la séquence de $V_{\lambda-1}$ est identique à celle d'un segment non réarrangé. Puis, au cours de la différenciation des lymphocytes B, des parties de $V_{\lambda-1}$ sont progressivement « converties » en des séquences identiques à celles de l'un ou l'autre des pseudogènes. Cette combinaison produit une diversité largement suffisante pour rendre compte du répertoire des anticorps chez la poule.

nant d'une séquence apparentée ; on sait néanmoins qu'ils jouent un rôle extrêmement important dans l'évolution des familles multigéniques, telles les nombreux segments codant pour les régions variables des immunoglobulines ou du récepteur pour l'antigène des cellules T, ou encore les gènes et pseudogènes du complexe majeur d'histocompatibilité ; ils aboutissent à la création de diversité au niveau des éléments d'une famille multigénique, mais constituent aussi un facteur d'homogénéité pour la famille prise dans son ensemble, expliquant l'évolution concertée des éléments de l'ensemble qui échangent en permanence des séquences et ne subissent donc pas de dérives génétiques les amenant à trop diverger les unes des autres. Dans le cas de la production de diversité au niveau des gènes d'immunoglobuline de poule, il apparaît que le réarrangement V-J déclenche des processus extrêmement actifs de conversion qui semblent ici des phénomènes actifs dont le mécanisme reste à déterminer. La

proximité des segments V_{λ} chez la poule, contrastant avec leur plus grande dispersion chez les mammifères, pourrait faciliter ces conversions. Récemment, les équipes de J. Jami et J.-C. Weill ont pu démontrer que le réarrangement $V_{\lambda-1}$ -J se produisait dans des lymphocytes B de souris transgéniques pour le gène λ de poulet [2]. Des études ultérieures diront si, chez la souris, le transgène de poulet subit, après son réarrangement, des conversions engendrant un répertoire idiotypique complexe, c'est-à-dire si ces conversions ne dépendent que de l'organisation du gène λ ou bien nécessitent l'intervention de systèmes qui pourraient être spécifiques d'espèce.

A. K.

1. Reynaud CA, Anquez V, Grimal H, Weill JC. A hyperconversion mechanism generates the chicken light chain preimmune repertoire. *Cell* 1987 ; 48 : 379-88.
2. Bucchini D, Reynaud CA, Ripoché MA, Grimal H, Jami J, Weill JC. Rearrangement of a chicken immunoglobulin gene occurs in the lymphoid lineage of transgenic mice. *Nature* 1987 ; 326 : 409-11.

■ ■ ■ BRÈVES ■ ■ ■

■ ■ ■ Les anticorps dirigés contre une protéine des îlots de Langerhans de 64 000 de poids moléculaire seraient un marqueur extrêmement précoce de l'atteinte auto-immune conduisant au diabète insulino-dépendant. L'apparition de ces anticorps précède celle de tous les autres types d'anticorps dirigés contre des constituants des cellules β des îlots de Langerhans. Ils sont détectables plusieurs années avant les premiers signes biologiques de diabète [1] et pourraient constituer un bon indice des sujets à risque qui pourraient bénéficier d'un traitement préventif par la ciclosporine [2].

[1. Baekkeskov S, et al. *J Clin Invest* 1987 ; 79 : 926-34.]
 [2. Feutren G, et al. *Lancet* 1986 ; ii : 119-40.]