

tides modifiés, rajoutés ou déletés, formant les zones N. La variabilité de ces zones N accroît la diversité des régions des immunoglobulines qui sont le support de leur spécificité d'anticorps, mais aboutit aussi à de fréquents réarrangements non fonctionnels qui sont le plus souvent dus à des décalages de phase de lecture (*frameshift* — *lexique m/s*, n° 2 vol. 2, p. 276). On pensait jusqu'alors que de tels réarrangements non fonctionnels étaient définitifs ; la chronologie supposée de ces phénomènes était la suivante : un premier réarrangement survient sur l'un des chromosomes d'une paire ; s'il est fonctionnel, il aboutit à un clone possédant des gènes réarrangés sur un chromosome et en « configuration, germinale » sur l'autre ; si le premier réarrangement est non fonctionnel, un « nouvel essai » est tenté sur le deuxième chromosome ; si cet essai réussit, le clone résultant aura un réarrangement fonctionnel sur un chromosome et non fonctionnel sur l'autre ; s'il échoue, la cellule sera éliminée. Une telle succession d'événements explique bien le phénomène d'exclusion allélique des cellules immunologiquement compétentes, leurs immunoglobulines (ou leurs récepteurs T) n'étant codées que par un seul des chromosomes d'une paire.

Ce que vient de démontrer une équipe allemande [2], c'est qu'un premier réarrangement non fonctionnel n'est pas définitif. Une recombinaison d'un nouveau segment V_h avec un bloc VDJ déjà constitué est possible, aboutissant au remplacement du segment V_h antérieurement réarrangé (voir *figure 1*). Il semble que ce phénomène soit rendu possible par l'existence, à l'extrémité 3' des segments V_h , d'un équivalent des heptamères des signaux de recombinaison « 12 et 23 ». La recombinaison se ferait donc par appariement entre « le signal 23 » du nouveau segment V_h et l'hep-

tamère persistant en 3' du segment V_h déjà réarrangé. La nouvelle jonction VDJ laisse persister quelques nucléotides appartenant à l'ancien segment V_h , constituant ainsi une nouvelle zone N qui peut rétablir une phase correcte de lecture du messenger issu de ce gène, et donc rétablir sa fonction.

Deux autres équipes, américaines celles-là, ont étendu cette possibilité de réarrangements VDJ successifs à des gènes fonctionnels [3]. Une telle possibilité est de nature à accroître le répertoire possible des anticorps. Il semble, en effet, que l'un des mécanismes expliquant la recombinaison des gènes d'immunoglobuline soit l'augmentation de l'accessibilité à une enzyme, la « recombinaise », des segments génétiques situés à proximité d'un « enhancer » d'immunoglobuline activé par des facteurs diffusibles synthétisés au début de la différenciation lymphocytaire B (*Lexique m/s*, n° 1 vol. 1, p. 442). Cette augmentation d'accessibilité pourrait être liée à une modification de la structure chromatiniennne autour d'un gène dont la transcription est stimulée (*lexique m/s*, n° 1, vol 1, 334). Or, après un réarrangement D-J, le « enhancer » situé dans l'intron entre D-J et les segments codant pour les parties constantes, stimule principalement la transcription, et donc le réarrangement des segments V_h qui sont les plus proches, c'est-à-dire les plus en 3' (*figure 1*). Il existe donc un biais important pour l'utilisation préférentielle, lors d'un premier réarrangement, des segments V_h les plus en 3'. Or, il semble bien que le « répertoire d'anticorps » des lymphocytes B inclut également tous les segments V_h . Le remplacement progressif de segments V_h réarrangés par des segments situés plus en 5' serait donc un moyen de parvenir à cette utilisation potentielle de tous les segments V. On a peine à croire, cependant, que de tels réarrange-

ments successifs puissent intéresser ainsi les quelques centaines de segments V_h existant dans les cellules non lymphocytaires [4]. L'exploration des mécanismes du réarrangement des gènes d'immunoglobuline (et du récepteur T) n'est donc pas terminée et nous réservera probablement encore de considérables surprises.

A.K.

1. Malissen M, Malissen B. Réarrangements somatiques des gènes du récepteur des lymphocytes T. *médecine/sciences* 1985 ; 2 : 304-11.
2. Reth M, Gehrman P, Petrac E, Wiese P. A novel V_h to V_h -D- J_h joining mechanism in heavy-chain-negative (null) pre-B cells results in heavy-chain production. *Nature* 1986 ; 322 : 840-2.
3. Kleinfield R, Hardy RR, Tarlinton D, Dangel J, Herzenberg LA, Weigert M. Recombination between an expressed immunoglobulin heavy-chain gene and a germline variable gene segment in a Ly 1 B cell lymphoma. *Nature* 1986 ; 322 : 843-6.
4. Alt FW. Antibody diversity. New mechanism revealed. *Nature* 1986 ; 322 : 772-3.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ La séquence complète des acides aminés d'un récepteur muscarinique de l'acétylcholine vient d'être déduite de la séquence nucléotidique du messenger par l'équipe de Numa. Il s'agit d'une protéine qui appartient à la même famille de récepteurs que les opsines (notamment la rhodopsine) et le récepteur β adrénergique, comportant comme eux 7 segments intramembranaires (voir *nouvelle m/s* n° 10, vol. 2, p. 583). Il est probable que les récepteurs couplés, par l'intermédiaire de G-protéines différentes, aux systèmes de l'adénylate cyclase, de l'hydrolyse du phosphatidylinositol diphosphate et de l'ouverture de canaux ioniques, sont codés par des messagers et des gènes différents. [Kubo T *et al.* *Nature* 1986 ; 323 : 411-6.]