

■ ■ ■ L'activité « thymotaxine » est portée par la β_2 microglobuline. La thymotaxine est cette molécule de 11 kDa qui serait un chimioattractant des précurseurs médullaires de lymphocytes T vers le thymus [1, 2]. La β_2 microglobuline est la chaîne légère invariante des molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité. Des équipes parisiennes de l'École normale supérieure de la rue d'Ulm, de l'Institut Pasteur et de l'Unité Inserm 75 du CHU Necker viennent maintenant de démontrer l'identité de ces deux molécules [3]. La production par les différentes cellules de l'organisme de β_2 microglobuline fait qu'il est difficile d'expliquer un rôle spécifique de cette substance dans la chimioattraction de précurseurs médullaires vers le thymus, et des études complémentaires sont indispensables pour préciser le mécanisme physiologique réel de ce phénomène.

[1. Imhof BA, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85 : 7699-704.]

[2. Bauvois B, et al. *J Immunol* 1989 ; 143 : 1077-86.]

[3. Dargement, et al. 1989 ; 246 : 803-6.]

■ ■ ■ Humanisation des anticorps murins par recombinaison homologue *in vitro*. Les anticorps monoclonaux, obtenus le plus aisément chez la souris, présentent un intérêt thérapeutique potentiel dans de nombreuses affections. Leur caractère xénogénique (c'est-à-dire leur origine non humaine) limite cependant considérablement leur utilisation à long terme chez l'homme. De ce fait, de nombreux efforts ont été consentis pour synthétiser des anticorps chimériques possédant la région idiotypique murine et les régions constantes humaines ; cela est en général obtenu par recombinaison d'ADN *in vitro*. Des chercheurs de la firme Oncogen (Seattle, WA, USA) viennent de parvenir à une « humanisation » d'anticorps murins par recombinaison homologue dans des

cellules d'hybridome [1]. Ces cellules murines productrices d'anticorps sont transfectées avec un plasmide comportant un fragment du gène d'immunoglobuline murine fonctionnel réarrangé et les régions constantes d'origine humaine. Par recombinaison homologue, ce plasmide peut s'intégrer dans le gène murin, engendrant un gène hybride dont le produit est composé du segment réarrangé VDJ murin et de la région constante humaine. La fréquence de ce phénomène de recombinaison homologue parmi les événements de recombinaison au hasard est d'environ 1/200. L'anticorps hybride est synthétisé très efficacement et est actif sur des cellules humaines en ADCC (*antibody-dependent cell cytotoxicity*) (*m/s, suppl. au n° 1, vol. 5, p. 19*) alors que l'espèce parentale murine ne l'était pas. À noter que ce dernier résultat est obtenu en dépit de l'origine entièrement murine des chaînes légères de cet anticorps. Cette technique d'apparence aisée et aboutissant à la production de quantités importantes d'anticorps murins humanisés est sans nul doute appelée à un grand avenir.

[1. Fell PH, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 8507-11.]

■ ■ ■ Des précisions sur les mécanismes d'excision-épissage des introns chez les mammifères. Trois éléments de séquence sont importants pour les réactions d'excision des introns et d'épissage des exons chez les mammifères : le site en 5' de l'intron, le site de branchement du lasso et le site en 3' de l'intron (*m/s, suppl. au n° 7, vol. 2, p. 4*). Le site 5', encore appelé site donneur d'épissage, comporte un doublet invariant (ou presque invariant) GU qui constitue les deux premiers nucléotides de l'intron et fait partie d'une séquence consensus plus étendue $\overset{C}{A}G/GURAGU$, où R est un nucléotide à base purique quelconque ;

cette séquence est complémentaire d'une région localisée en 5' du petit ARN nucléaire U1. Le site de branchement comporte presque toujours un A qui établit la liaison phosphodiester 2'-3' avec l'extrémité 5' de l'intron clivé au niveau du site donneur, intégré à une séquence au consensus lâche YNYURAY (Y : nucléotide à base pyrimidique ; N : nucléotide à base purique ou pyrimidique). Il semble y avoir complémentarité entre cette séquence et une région du petit ARN nucléaire U2. Le site 3', enfin, ou site accepteur d'épissage, comporte le doublet invariant AG (les deux derniers nucléotides de l'intron), précédé d'une série de nucléotides à base pyrimidique. Site de branchement et site accepteur sont, d'ordinaire, séparés par de 18 à 40 nucléotides. C.W.J. Smith et al. du laboratoire de Bernardo Nadal-Ginard (*Harvard medical school, Boston, MA, USA*) viennent de montrer que l'enchaînement des réactions conduisant à l'excision des introns et à l'épissage des exons chez les mammifères était le suivant [1] : reconnaissance du site de branchement situé en amont d'une suite de nucléotides à base pyrimidique, formation du complexe nucléo-protéique d'épissage dénommé *spliceosome*, clivage du site 5'... puis balayage de la séquence en aval de l'ensemble « site de branchement/suite pyrimidique » à la recherche du premier doublet AG après lequel s'effectue le clivage. Toutes les premières étapes de cet enchaînement peuvent se dérouler en l'absence complète de dinucléotide AG. Les résultats montrent que les exigences pour créer un site 3', accepteur d'épissage, sont bien moindres que celles nécessaires à la création d'un nouveau site 5', donneur. De ce fait, il devrait avoir été plus aisé, au cours de l'évolution, de « rajouter » de nouvelles séquences codantes en 5' des exons qu'en 3'.

[1. Smith CWJ, et al. *Nature* 1989 ; 342 : 243-8.]