

cer muté. A nouveau, la présence de ces éléments dans les régions délétées sur le locus de la chaîne légère des immunoglobulines permet d'impliquer les régions excisées par le réarrangement dans le contrôle de l'exclusion allélique. Si ce modèle s'avère exact, il doit pouvoir s'appliquer au réarrangement de la chaîne lourde des immunoglobulines et de la chaîne β du récepteur T, qui lui est analogue en tous points au niveau de sa régulation.

L.F.
L.C.
C.-A.R.
J.-C.W.

1. Pernis B, Chiappino G, Kelus AS, Gell PGH. Cellular localization of immunoglobulins with different allotypic specificities in rabbit lymphoid tissues. *J Exp Med* 1965 ; 122 : 853-76.
2. Held W, Roland J, Raulat DH. Allelic exclusion of *Ly49* family genes encoding class I MHC-specific receptors on NK cells. *Nature* 1995 ; 376 : 355-8.
3. Chess A, Simon I, Cedar H, Axel R. Allelic inactivation regulates olfactory receptor gene expression. *Cell* 1994 ; 78 : 823-34.
4. Okada S, Alt FW. The variable region gene assembly mechanism. In: *Immunoglobulin genes*, 2nd ed. New York: Academic Press, 1995 : 205-34.
5. Razin A, Cedar H. DNA methylation and genomic imprinting. *Cell* 1994 ; 77 : 473-6.
6. Okada S, Alt FW. The variable region gene assembly mechanism. In: *Immunoglobulin genes*, 2nd ed. New York: Academic Press, 1995 : 205-34.
7. Weill JC, Reynaud CA. Rearrangement/hypermutation/gene conversion: when, where and why ? *Immunol Today* 1996 ; 17 : 92-7.
8. Bucchini D, Reynaud CA, Ripoche 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.
9. Lauster R, Reynaud CA, Martensson L, Peter A, Bucchini D, Jami J, Weill JC. Promoter, enhancer, and silencer elements regulate rearrangement of an immunoglobulin transgene. *EMBO J* 1993 ; 12 : 4615-23.
10. Ferradini L, Reynaud CA, Lauster R, Weill JC. Rearrangement of the chicken lambda light chain locus: a silencer/antisilencer regulation. *Semin Immunol* 1994 ; 6 : 165-73.
11. Weaver D, Baltimore D. B lymphocyte-specific protein binding near an immunoglobulin κ -chain gene J segment. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 1516-20.
12. Ferradini L, Gu H, De Smet A, Rajewsky K, Reynaud CA, Weill JC. Rearrangement-enhancing element upstream of the mouse immunoglobulin kappa chain J cluster. *Science* 1996 ; 271 : 1416-20.

■■■■ BRÈVES ■■■■

■■■■ **Régulation antagoniste de l'activation des lymphocytes T par des tyrosine kinases et des tyrosine phosphatases.** Nous avons déjà rapporté dans *médecine/sciences* que la molécule de coactivation B7 des lymphocytes T interagissait avec deux types de récepteurs à la membrane des lymphocytes T: CD28 et Ctl4-4. CD28 est une molécule d'activation auxiliaire dont la liaison au ligand B7 coopère avec le signal de l'antigène passant par le complexe récepteur TCR/CD3 dans l'induction d'une cascade de phosphorylations qui mettent en jeu plusieurs tyrosine kinases dénommées Fyn, Lck et ZAP-70 [1]. En revanche, la molécule Ctl4-4 interagit avec la protéine phosphatase Syp et agit comme un inhibiteur de l'activation lymphocytaire (*m/s n°1, vol. 12, p. 119*). Des souris dont les deux allèles du gène *Ctl4-4* ont été invalidés par recombinaison homologue ont des signes d'activation lymphocytaire chronique avec manifestations auto-immunes ; l'équipe de Tak W. Mac (Toronto, Canada), à l'origine de ces travaux, montre que ces souris *Ctl4-4*^{-/-} activent en permanence la voie de transmission du signal relayé par les protéine tyrosine kinases précédemment citées et la molécule p21^{Ras}. En effet, en l'absence de la molé-

le Ctl4-4, la protéine phosphatase Syp n'est pas recrutée et ne peut donc pas contrecarrer l'effet des protéine tyrosine kinases activées, et notamment entraîner la déphosphorylation du régulateur de Ras dénommé Shc [2]. Le rôle fondamental d'un rétrocontrôle par les protéines phosphatases est confirmé par une équipe américaine de Saint-Louis (MO, USA) dirigée par Matthew L. Thomas. Ces auteurs montrent en effet que la protéine tyrosine kinase ZAP-70, relayant le signal de l'antigène passant par le récepteur des lymphocytes T, interagit après activation par l'antigène et les molécules auxiliaires avec une autre protéine phosphatase dénommée SHP-1 qui contrecarre l'activité kinasique de ZAP-70. Le caractère inhibiteur de cette interaction est démontré par la sensibilité accrue à l'activation par l'antigène de cellules synthétisant un mutant négatif dominant en *trans* de la protéine tyrosine phosphatase SHP-1 [3]. Ainsi, ces résultats identifient deux voies de transmission d'un signal négatif relayé par des protéine phosphatases : l'activation de Ctl4-4 survenant après celle de CD28 recrute la tyrosine phosphatase Syp qui inhibe le signal activateur, notamment en déphosphorylant le régulateur de Ras qu'est Shc ; par

ailleurs, l'activation par l'antigène, elle-même relayée, notamment, par ZAP-70, est contrôlée négativement par l'interaction ZAP-70/SHP1 qui limite l'activité de la tyrosine kinase.

- [1. Hivroz C, *et al. médecine/sciences* 1995 ; 11 : 268-72.]
[2. Marengère LEM, *et al. Science* 1996 ; 272 : 11-70-3.]
[3. Plas DR, *et al. Science* 1996 ; 272 : 11-73-6.]

APPEL D'OFFRES 96

Lancé par l'Association



VAINCRE LES
MALADIES
LYOSOMALES

Secrétariat de VML
9, place du 19-Mars-1962,
91035 Évry Cedex, France
Tél. : (1) 60.91.75.00 – Fax : (1) 69.36.93.50

VML
s'associer, c'est gagner
du temps