

L'association de HLA-DR avec un peptide unique vue en trois dimensions

Les protéines du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) transportent jusqu'à la surface cellulaire, et présentent aux lymphocytes T, des peptides provenant de la dégradation des protéines synthétisées ou internalisées par une cellule. Le CMH-I stimule les lymphocytes T CD8 cytotoxiques reconnaissant essentiellement des peptides de protéines virales. Les lymphocytes T CD4 auxiliaires sont activés par la reconnaissance de peptides présentés par le CMH-II qui dérivent principalement des protéines internalisées dans la voie d'endocytose. Les CMH-I et II ont une structure similaire malgré une organisation en domaine différente [1, 2]. Le site de fixation des peptides est formé par huit feuillets α bordés par deux hélices α et les résidus polymorphiques du CMH sont concentrés à ce niveau, expliquant des spécificités peptidiques variables selon les allèles. Le CMH-I fixe des peptides de huit à dix acides aminés et des motifs peptidiques spécifiques d'allèles sont caractérisés par la présence préférentielle de quelques chaînes latérales d'acides aminés à des positions définies du ligand [3]. Quelle que soit leur séquence, les peptides se fixent au CMH-I de manière identique : des liaisons hydrogène avec des acides aminés conservés dans tous les allèles CMH-I séquestrent les extrémités des peptides dans le sillon accepteur. Selon leur longueur, les peptides sont étirés dans le sillon ou bombés en leur milieu [4]. Pour le CMH-II les peptides ne semblent pas avoir de stricte limitation de taille, ce qui rend difficile l'identification des motifs peptidiques spécifiques d'allèles [5, 6]. La structure cristalline du CMH-II (HLA-DR1), résolue à 3,3 Å, a montré que les extrémités des peptides débordent du sillon [2], mais il a fallu attendre les cristaux de CMH-II associé à un peptide particulier de l'hémagglutinine du virus

influenza (peptide HA de 13 acides aminés) pour interpréter en détail les interactions entre le peptide et son site accepteur. La structure fine (2,75 Å) du complexe HLA-DR1/peptide HA révèle que le peptide se trouve sous forme d'une chaîne étirée et torsadée dont les extrémités sont projetées hors du site accepteur [7]. Cette conformation autorise les interactions entre le sillon et les chaînes latérales de certains acides aminés, tout en permettant la reconnaissance directe du peptide par le récepteur de l'antigène des lymphocytes T auxiliaires. En effet, environ 35 % de la surface du peptide (soit 750 Å) restent accessibles au solvant et représentent une zone d'interaction potentielle avec le récepteur de l'antigène. Les deux extrémités du peptide ne semblent intervenir, ni dans la liaison avec le CMH, ni dans la reconnaissance par les lymphocytes T. Parmi les quinze liaisons hydrogène observées entre HLA-DR1 et les atomes de la chaîne principale du peptide, douze impliquent des acides aminés monomorphiques conservés chez l'homme et la souris. Les ponts hydrogène sont répartis uniformément le long de l'ossature peptidique. Puisqu'elles ne font intervenir, ni les chaînes latérales d'acides aminés, ni les résidus polymorphiques du CMH-II, ces liaisons hydrogène pourraient être un mode de fixation universel du ligand à son récepteur, indépendant des variations de séquence de l'un ou de l'autre. En revanche, les cinq petites cavités du sillon dans lesquelles s'engagent les chaînes latérales d'acides aminés du peptide sont bordées de résidus polymorphiques. Elles détermineraient la spécificité de fixation de certains peptides sur les différents allèles du CMH-II. L'importance d'autres chaînes latérales du peptide HA qui entrent en contact avec HLA-DR1 est plus difficile à apprécier. Parce que la plupart des cavi-

tés peuvent être remplies par des chaînes latérales différentes mais de structure similaire, et parce que la formation des liaisons hydrogène avec l'ossature peptidique est indépendante de la séquence du ligand, la molécule HLA-DR1 peut fixer une grande variété de peptides avec une forte affinité, de l'ordre du nanomolaire. Si la conformation des peptides liés au CMH-II était toujours proche de celle observée pour le peptide HA associé à HLA-DR1, il deviendrait possible de définir, par les chaînes latérales d'acides aminés du ligand, des motifs d'association spécifiques d'allèles. Un progrès énorme si l'on présume qu'un jour, une réponse immunitaire pourra être manipulée à l'aide de peptides agonistes et antagonistes.

V.L.

1. Bojrkman PJ, Saper MA, Samraoui B, *et al*. Structure of the human class I histocompatibility antigen HLA-A2. *Nature* 1987 ; 329 : 506-12.
2. Brown JH, Jardetsky TS, Gorga JC, *et al*. Three dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DR1. *Nature* 1993 ; 364 : 33-9.
3. Falk K, Rotzschke O, Stevanovic S, Jung G, Rammensee HG. Allele specific motifs revealed by sequencing of self peptides eluted from MHC molecules. *Nature* 1991 ; 351 : 290-6.
4. Kahn A. La troisième dimension pour les molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité : un cristal de HLA-A2. *médecine/sciences* 1988 ; 4 : 52-4.
5. Rudensky AY, Preston-Hurlburt P, Al-Ramadi BK, Rothbard J, Janeway CA. Truncation variants of peptides isolated from MHC class II molecules suggest sequence motifs. *Nature* 1992 ; 359 : 429-31.
6. Chicz RM, Urban RG, Lane WS, Gorga JC, Stern LJ, Vignali DAA, Strominger JL. Predominant naturally processed peptides bound to HLA-DR1 are derived from MHC related molecules and are heterogeneous in size. *Nature* 1992 ; 358 : 764-8.
7. Stern LJ, Brown JH, Jardetsky TS, Gorga JC, Urban RG, Strominger JL, Wiley DC. Crystal structure of the human class II MHC protein HLA-DR1 complexed with an influenza virus peptide. *Nature* 1994 ; 368 : 215-21.