

La troisième dimension pour les molécules de classe 1 du complexe majeur d'histocompatibilité : un cristal de HLA-A2

Il y a 13 ans que les immunologistes savent qu'un lymphocyte T ne peut reconnaître un antigène que dans « le contexte » d'une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) qui sert, en quelque sorte, de « présentoir » de cet antigène. Les molécules de classe 1 du CMH interviennent dans la présentation des antigènes aux lymphocytes cytotoxiques CD8+ alors que celles de classe 2 présentent l'antigène aux lymphocytes accessoires (helper) CD4+ (*Lexique m/s* n° 2 et 4, vol. 3, p. 106 et 229).

Depuis quelques semaines, grâce à une équipe de l'université de Harvard (Cambridge, Ma, USA), les mêmes immunologistes connaissent la forme dans l'espace d'une molécule de classe 1 (l'antigène humain HLA-A2), déterminée par diffraction aux rayons X d'un cristal de protéines [1, 2]. Il a fallu, pour obtenir ce cristal, purifier la protéine à partir de 200 litres de culture de cellules lymphoblastoïdes humaines.

Les deux résultats les plus remarquables de cette étude de cristallographie sont que la molécule HLA-A2 ménage en son sein une « poche » (*figure 1*) et que cette poche est « habitée ». La molécule HLA est composée d'une chaîne lourde de 45 000 daltons et d'une chaîne légère, la β_2 microglobuline, de 12 000 daltons. La

chaîne lourde est subdivisée, de l'extrémité NH_2 à l'extrémité COOH terminale, en trois domaines extracellulaires α_1 , α_2 et α_3 , prolongés par un court segment transmembranaire et intracytoplasmique. Le domaine α_3 et la β_2 microglobuline sont associés et situés immédiatement à la surface de la membrane. Au-dessus d'eux, les domaines α_1 et α_2 se disposent en un plancher formé de huit segments « en feuillets β » et de deux côtés formés d'hélices α ménageant entre eux et le plancher une « fente » (*figure 1*) occupée par une molécule non identifiée, qui pourrait être un peptide représentatif d'un épitope antigénique co-cristallisé avec la molécule HLA-A2.

Cette interprétation est directement dérivée des résultats obtenus sur des molécules de classe 2 et non directement vérifiée à propos des molécules de classe 1 : les antigènes sont dégradés en des peptides de 10 à 20 acides aminés qui forment avec les molécules du CMH un complexe extrêmement stable [3]. Le récepteur pour l'antigène du lymphocyte T reconnaît cet ensemble formé par le peptide présenté par la molécule du CMH [4, 5]. Il n'existe qu'un seul site de liaison pour les peptides sur une molécule du CMH, plusieurs peptides différents présentés par la même molécule

entrant en compétition pour leur liaison à cette molécule [3].

Les molécules de classe 2 qui correspondent aux différents loci génétiques et les différentes molécules alléliques codées par un même locus ont des affinités très différentes pour un même peptide. Les données structurales obtenues par cristallographie de la molécule HLA-A2 semblent indiquer que toutes ces propriétés des molécules de classe 2 pourraient bien s'appliquer ici. Il n'existe qu'un site présomptif de fixation de l'antigène, la poche décrite précédemment et illustrée par la *figure 1*. Ses dimensions (25 Å de long, 10 Å de large et 11 Å de profondeur) correspondent bien à celles d'un peptide de 10-20 acides aminés selon son état de compaction ; si les peptides antigéniques sont en hélices α et pas trop longs (une douzaine de résidus par exemple), on peut même concevoir que cette poche soit assez large pour recevoir des peptides variés dans des positions chevauchantes légèrement différentes d'un peptide à l'autre. On pourrait dire que le lit est à une seule place mais que l'on peut s'y coucher de différentes manières. Cette dernière éventualité constituerait l'un des éléments expliquant qu'une même molécule du CMH puisse présenter une très grande diversité d'antigènes. Enfin, la

presque totalité des acides aminés, différents d'une variante allélique à l'autre, sont localisés au niveau de la paroi interne des murs, c'est-à-dire des deux hélices α , et du plancher de la poche qui sont en contact supposé avec le peptide-antigène. Cette donnée éclaire l'importante variabilité génétique de la réponse immune à un antigène donné : certaines molécules alléliques fixent et présentent convenablement l'antigène, conduisant à une forte réponse immune, alors que d'autres ont peu d'affinité pour ces antigènes qui, n'étant pas présentés aux lymphocytes T, ne seront pas immunogènes. Il existe aussi une autre localisation privilégiée des acides aminés variant d'une molécule à l'autre : la face externe des hélices α , probablement en contact étroit avec le récepteur des lymphocytes T et intervenant donc également dans la qualité de la réponse immune. La nature de « l'habitant » de la poche de la molécule HLA-A2 cristallisée reste très spéculative. La présence de cette molécule dans le co-cristal formé avec HLA-A2 suggère que la poche pour l'antigène des molécules du CMH pourrait être toujours, même en l'absence d'antigène extérieur, occupée par des peptides dérivés des cellules exprimant ces molécules, peptides représentant le *self*. Si cela est bien le cas, le phénomène d'alloréactivité, c'est-à-dire la réactivité indépendante de l'antigène de cellules T lymphotoxiques pour des cellules exprimant des molécules du CMH différentes des siennes propres, s'expliquerait aisément. L'alloréactivité est beaucoup plus intense que la réactivité à un antigène donné, obligatoirement présenté dans le contexte d'un CMH identique à celui de la cellule cytotoxique elle-même (phénomène de spécificité restreinte). L'hypothèse est que l'image reconnue par les lymphocytes T est très différente selon que les peptides du *self* sont présentés par

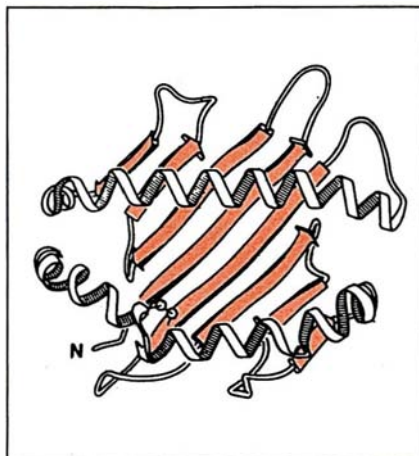


Figure 1. **Schéma de la « poche » de la molécule HLA-A2.** Les hélices α_1 et α_2 de la chaîne lourde de la molécule HLA-A2 forment un sillon composé de huit feuillets β (plancher) et de deux hélices α (parois). Le peptide immunogène est supposé être lié au niveau du sillon dont l'ouverture est tournée vers l'extérieur, le plancher étant situé au-dessus de la membrane cellulaire. N = extrémité NH_2 terminale.

les mêmes molécules d'histocompatibilité que celles des lymphocytes eux-mêmes ou par des molécules alléliques de structure légèrement différente : il y a tolérance dans le premier cas et réactivité dans le second.

Il existe des arguments pour penser qu'une des différences dans la nature des antigènes présentés par les molécules de classe 1 et 2 du CMH est que les molécules de classe 2, dans leur conformation définitive et ancrées à la membrane, peuvent fixer un peptide présent dans l'atmosphère péricellulaire, alors que la co-synthèse par la cellule de ses propres molécules de classe 1 et de l'antigène qu'elle présente semble indispensable. Il est donc possible que, dans ce dernier cas, le gène se fixe à la molécule du CMH alors que celle-ci acquiert sa conformation définitive, immédiatement après sa synthèse et avant sa

translocation vers la membrane. Un tel mécanisme implique que, une fois réalisée, la fixation du peptide antigénique soit extrêmement stable... durant aussi longtemps que la molécule elle-même, ce qui expliquerait l'impossibilité d'obtenir un cristal de molécules de CMH dépourvues de leur ligand. L'immunisation nécessiterait donc ici que, lors de la synthèse de nouvelles molécules du CMH, un antigène exogène (viral ou parasitaire) prenne la place d'un peptide du *self*.

Quelles relations peut-il y avoir entre ces déductions et hypothèses tirées des récents travaux cristallographiques de l'équipe de Harvard et le modèle récemment proposé par J.G. Guillet *et al.* (laboratoire de Malcolm L. Gefter, MIT, Cambridge Ma, USA) pour expliquer la discrimination entre le *self* et le non-*self* [7, 8] ? D'après ces derniers auteurs, les peptides immunogènes prendraient la place, au niveau de leur site de fixation, d'un motif interne de la molécule du CMH elle-même. Un peptide de structure similaire à celle de ce motif interne se lierait très bien à la molécule de CMH mais ne serait pas immunogène car les lymphocytes T ne le reconnaîtraient pas comme étranger, les clones réactifs à ce motif ayant été éliminés au cours du développement, lors de l'établissement de la tolérance immunitaire.

La structure co-cristallisée avec la molécule HLA-A2 correspond-elle à un peptide identique au motif interne spécifique du *self* ? Elle pourrait alors peut-être être constituée d'un fragment d'une autre molécule du CMH co-synthétisée avec la molécule-récepteur mais dégradée avant que d'acquérir sa structure définitive.

De grands progrès ont été faits en 1987 quant à la compréhension des phénomènes de stimulation des lymphocytes T par les antigènes présentés par les molécules d'histocompatibilité. La cristallographie — aujourd'hui d'une molécule de classe 1, demain d'une molécule de classe 2, après-

demain de molécules de gènes recombinés modifiés à volonté — permet de « voir » ces complexes immunogènes un peu comme les voient les lymphocytes T. La porte semble ainsi ouverte à des études de relation structure-image-fonction qui déboucheront sur la manipulation de la réponse immune : création de « super vaccins », déclenchement à volonté d'une réponse immune cellulaire indispensable, semble-t-il, à la prévention de nombreuses maladies virales et parasitaires ou, au contraire, traitement d'une maladie auto-immune ou d'une réaction de rejet de greffe par des complexes constituant des analogues des cibles reconnus par les lymphocytes T cytotoxiques.

Axel Kahn

RÉFÉRENCES

1. Bjorkman PJ, Saper MA, Samnaoui B, Bennett WS, Strominger JL, Wiley DC. Structure of the human class I histocompatibility antigen HLA-A2. *Nature* 1987 ; 329 : 506-12.
2. Bjorkman PJ, Saper MA, Samnaoui B, Bennett WS, Strominger JL, Wiley DC. The foreign antigen binding site and T cell recognition regions of class I histocompatibility antigens. *Nature* 1987 ; 329 : 512-8.
3. Buus S, Sette A, Colon SM, Miles C, Grey HM. The relation between major histocompatibility complex (MHC) restriction and the capacity of Ia to bind immunogenic peptides. *Science* 1987 ; 235 : 1353-8.
4. Sette A, Buus S, Colon S, Smith JA, Miles C, Grey HM. Structural characteristics of an antigen required for its interaction with Ia and recognition by T cells. *Nature* 1987 ; 328 : 395-9.
5. Allen PM, Matsueda GR, Evans RJ, Dunbar JB, Marshall GR, Unanue ER. Identification of the T cell and Ia contact residues of a T cell antigenic epitope. *Nature* 1987 ; 327 : 713-5.
6. Townsend A, Mc Michael A. MHC protein structure : those images that yet fresh images beget. *Nature* 1987 ; 329 : 482-3.
7. Guillet JC, Lai MZ, Briner TJ, et al. Immunological self, nonself discrimination. *Science* 1987 ; 235 : 865-70.
8. Schwartz RH. Antigen presentation : figure in T lymphocyte recognition. *Nature* 1987 ; 326 : 738-9.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ L'oncogène *c-myb*, un nouvel exemple du contrôle de l'expression d'un gène au niveau de l'élongation des transcrits. Le messager de l'oncogène *c-myb*, codant pour une protéine nucléaire, est abondant dans diverses cellules hématopoïétiques non différenciées et sa concentration chute rapidement lors de l'induction de la différenciation. Le mécanisme de ce contrôle de la concentration du messager est transcriptionnel et ne s'accompagne d'aucun changement dans la stabilité de l'ARN. Il s'agit, comme cela a récemment été démontré pour les oncogènes *c-myc* et *c-fos*, d'un blocage de l'élongation après le premier exon du gène. Ce phénomène de blocage est associé, à ce niveau, à des modifications de la structure chromatinienne. D'un point de vue finaliste, on peut supposer qu'un tel type de contrôle transcriptionnel par blocage temporaire de l'élongation permet des ajustements beaucoup plus rapides du niveau transcriptionnel que l'inactivation complète des gènes qui nécessite la destruction du complexe d'initiation de la transcription et des changements importants de la structure chromatinienne. Dans le cas du blocage de l'élongation, la « machine », c'est-à-dire l'ARN polymérase et le complexe d'initiation, restent « sous pression » prêt à redémarrer. Cette possibilité de répondre rapidement à des stimuli extérieurs est probablement essentielle pour des gènes impliqués dans des étapes clés du contrôle du cycle cellulaire. [Bender TP, et al. *Science* 1987 ; 237 : 1473-6.]

■■■ La fidélité conjugale de certains oiseaux est légendaire. Des travaux effectués sur plusieurs espèces d'oiseaux migrateurs montrent qu'elle n'est pas toujours au niveau de celle des albatros qui, d'une année à l'autre, reste voisine de 100 %. On ne saurait certes en vouloir à l'oiseau chanteur américain, dont la mortalité annuelle atteint 50 %, de ne pas attendre le retour hypothétique du conjoint de l'an dernier. Entre ces deux extrêmes, certaines espèces ont un comportement que Diamond [1] qualifie de darwinien. Les deux exemples cités montrent que le seul ciment du mariage est sa fécondité. S'il a des descendants, un couple de bécasses de mer reste uni ; s'il n'en a pas, il peut divorcer : cela se produit jusqu'à deux fois, en dix ans de vie reproductive, chez le mâle ; jusqu'à quatre fois chez la femelle. La patience est des plus limitées, puisque la plupart des séparations ont lieu après une seule saison stérile. Des observations analogues ont été faites sur une colonie de pétrels noirs de Nouvelle-Zélande. Dans les deux cas, le mâle garde le territoire du couple, c'est la femelle qui déménage. Bien qu'obéissant à une certaine logique, cette attitude semble peu efficace, et il n'existe aucune preuve qu'elle assure un accroissement de la descendance. Elle rappelle certains comportements dans l'espèce humaine, sans qu'on sache si elle est sous-tendue, comme chez l'homme, par la croyance millénaire que la femelle est seule responsable de la stérilité du couple. [1. Diamond JM. *Nature* 1987 ; 329 : 765-6.]