

# RESTRICTIONS DANS LA PRÉSENTATION DES ANTIGÈNES AUX LYMPHOCYTES T CYTOTOXIQUES

---

Vincent Lotteau

---

**L**a lutte contre les agressions microbiennes et le maintien de l'intégrité de l'organisme s'organisent autour d'un système adaptatif fondé sur la détection d'épitopes, spécifiques des agents pathogènes et des tumeurs. Les antigènes sont reconnus sous leur forme native par les anticorps et sous forme de fragments peptidiques, associés au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), par le récepteur multimérique des lymphocytes T. Dans une situation normale, tous les peptides proviennent de la dégradation des protéines cellulaires et les lymphocytes T sont tolérants vis-à-vis de ces peptides. En surveillant la composition du spectre peptidique de surface, le système immunitaire effectue une analyse qualitative et quantitative du contenu protéique d'une cellule. L'apparition d'un peptide nouveau à la surface d'une cellule peut être un signe d'infection, de mutation ou de synthèse anormale d'une protéine. Toute variation dans la composition du spectre peptidique est détectée par les lymphocytes T qui scrutent la surface des cellules et entraîne une réaction du système immunitaire dont la nature dépend du peptide et de la classe des molécules du CMH. Les peptides présentés par les molécules de classe I du CMH (CMH-I) proviennent essentiellement de la dégradation de protéines synthétisées par la cellule et/ou localisées dans le cytosol. Ils

sont reconnus par les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> qui lysent les cellules exposant ces peptides à leur surface. Les peptides dérivés des antigènes ayant pénétré dans la voie d'endocytose sont présentés, par les molécules de classe II du CMH (CMH-II), aux lymphocytes T CD4<sup>+</sup> qui s'engagent dans une collaboration étroite avec les lymphocytes B pour favoriser la production d'anticorps. Cette dichotomie n'est pas franche mais elle est généralement respectée et correspond aux deux types de réponses immunitaires observées *in vivo*. Ainsi, les cellules T CD8<sup>+</sup> éliminent les cellules anormales ou infectées et les cellules T CD4<sup>+</sup> régulatrices organisent la lutte contre les antigènes extracellulaires et certains parasites confinés dans la voie d'endocytose [1].

Les molécules du CMH-I sont des hétérodimères composés d'une chaîne lourde transmembranaire et polymorphe associée à une chaîne légère soluble, la  $\beta$ 2-microglobuline. Les domaines polymorphes  $\alpha$ 1 et  $\alpha$ 2 de la chaîne lourde se replient pour former un sillon de  $1 \times 2,5$  nm dans lequel peut se glisser un peptide de 8 à 10 acides aminés. Tous les peptides de taille *ad hoc* ne peuvent se fixer de façon stable dans le sillon car le polymorphisme de la chaîne lourde du CMH-I, principalement localisé au niveau des résidus entrant au contact du peptide, impose des restrictions sur la séquence et la charge du peptide ligand [2]. Ainsi, le plus souvent,

---

## ADRESSE

V. Lotteau: chargé de recherche à l'Inserm. Laboratoire d'immunogénétique moléculaire, Institut biomédical des Cordeliers, 15, rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France.

---

## TIRÉS A PART

V. Lotteau.

m/s n° 11 vol. 9, novembre 93

deux des 8 ou 9 positions d'un peptide naturellement présenté sont stratégiques pour l'ancrage et doivent être occupées par un acide aminé unique ou des acides aminés ayant des chaînes latérales semblables. Ces positions et leurs occupants constituent des motifs peptidiques spécifiques des allèles du CMH-I. D'autres résidus, occupant des positions moins stratégiques, doivent aussi satisfaire à certaines exigences et un résidu basique ou aliphatique est souvent retrouvé en position carboxy-terminale du ligand [3]. Ces motifs spécifiques d'allèles permettent parfois de prédire, à partir de la séquence d'une protéine, le ou les épitopes naturellement présentés au système immunitaire par un allèle du CMH-I. On estime que seulement 1 ou 2 peptides par protéine peuvent exposer les motifs requis pour être présentés aux lymphocytes T. Il est probable qu'un allèle du CMH-I puisse présenter environ 1 000 peptides différents, disponibles chacun en quantité très variable allant de 100 à 10 000 copies. Il existerait un seuil de détection en dessous duquel les peptides ne seraient pas présentés ou reconnus. On peut concevoir qu'un peptide du soi, faiblement représenté, ne soit détecté par le système immunitaire que lorsque la protéine correspondante est synthétisée en quantité anormalement élevée. Les conséquences de ce phénomène seraient, le plus souvent, bénéfiques pour l'organisme qui éliminerait ainsi les cellules anormales.

Ces lois, imparfaitement définies, qui limitent la diversité des peptides présentables, s'appliquent aux peptides naturellement présentés par les molécules « classiques » du CMH-I. La diversité des peptides présentés par les molécules « non classiques » du CMH-I, peu polymorphes, semble beaucoup plus réduite. Il est possible qu'une partie au moins des molécules non classiques du CMH-I soit spécialisée dans la présentation d'antigènes procaryotes en capturant préférentiellement les peptides formylés sur le résidu aminoterminal.

Des peptides ne respectant pas ces règles peuvent néanmoins s'associer

au CMH-I *in vitro* avec, le plus souvent, une efficacité moindre que les ligands naturels. Cela suggère que le polymorphisme du CMH n'est pas le seul élément de contrainte limitant la diversité des peptides présentés aux lymphocytes T. Des restrictions supplémentaires pourraient être apportées lors de la genèse des peptides dans le cytosol et de leur transport dans la lumière du réticulum endoplasmique. A la suite de la découverte récente de deux protéines TAP (*transporter associated antigen protein*) (voir l'article de S. Barham, p. 1204 de ce numéro), codées par le CMH, bon nombre d'immunologistes ont dirigé leur recherche vers l'étude de la structure et des fonctions de ces protéines. Il est alors rapidement apparu que les protéines TAP sont essentielles à la présentation de l'antigène par le CMH-I. Les protéines TAP appartiennent à la famille des transporteurs membranaires dont la fonction est dépendante d'une source d'énergie apportée par l'ATP (*m/s n° 1, vol. 8, p. 58*). Ces deux protéines s'associent pour former un hétérodimère localisé à la membrane du réticulum endoplasmique. La séquence et la localisation intracellulaire des protéines TAP, ainsi que les caractéristiques des cellules mutantes pour un ou les deux gènes TAP, suggèrent fortement que les protéines TAP sont directement impliquées dans la translocation des peptides cytosoliques dans la lumière du réticulum endoplasmique. Dans cette éventualité, un élément de restriction de la présentation des peptides au système immunitaire pourrait venir de la relative importance de ce système de translocation et de sa permissivité vis-à-vis des peptides. Chez l'homme, le polymorphisme est, jusqu'à présent, très limité et concentré au niveau des régions carboxy-terminales qui, probablement, n'interviennent pas dans la spécificité du transport. L'absence probable de polymorphisme fonctionnel chez l'homme ne préjuge en rien de la permissivité du transport des peptides qui peut être inhérente à la seule structure du système TAP. Une sélection de peptide pourrait s'effectuer si le système TAP ne transporterait pas tous les peptides

avec une même efficacité. Malgré les efforts répétés de nombreux expérimentateurs, peu de rapports font état, à ce jour, d'une telle possibilité. Ils montrent que les protéines TAP font partie intégrante du processus de translocation des peptides dont le fonctionnement est dépendant de l'hydrolyse de l'ATP et qu'il existe, dans les conditions expérimentales utilisées, un transport différentiel de certains peptides. La nature de cette sélectivité n'est pas claire et les connaissances sont trop minces pour affirmer qu'elle s'établit selon des critères identiques ou différents de ceux imposés par le polymorphisme du CMH-I [46].

S'il n'est pas nécessaire, chez l'homme et la souris, d'invoquer le polymorphisme pour voir apparaître des restrictions dans le transport des peptides, il n'en est pas de même pour d'autres espèces. Chez le rat, par exemple, deux allèles du gène TAP-2 diffèrent par de nombreuses substitutions, en particulier dans leur région amino-terminale et la panoplie de peptides délivrés dans le réticulum endoplasmique varie en fonction de l'allèle TAP-2 exprimé. Dans ce cas au moins, le polymorphisme d'un gène TAP coïncide avec le transport préférentiel de certains peptides.

Une sélection supplémentaire des peptides pourrait s'effectuer à la source même de leur production. Les peptides présentés aux lymphocytes T CD8<sup>+</sup> cytotoxiques sont produits dans le cytosol par un mécanisme mal connu faisant intervenir le protéasome (*m/s n° 1, vol. 8, p. 58*). Deux sous-unités du protéasome, LMP-2 et LMP-7, sont codées par le CMH et inductibles par l'interféron  $\gamma$ . Les protéines LMP-2 et LMP-7 ne sont pas indispensables à la production de peptides présentables par le CMH-I mais elles favorisent la production de peptides ayant des caractéristiques requises ultérieurement pour leur association avec le CMH-I ([7, 8] et *nouvelle, p. 1284 de ce numéro*). L'interféron  $\gamma$ , en induisant la synthèse de LMP-2 et LMP-7 et leur association à une partie seulement des protéasomes, a donc pour effet d'élargir la panoplie de peptides produits dans le cytosol

---

en augmentant les capacités de protéolyse des cellules. Comme pour les gènes TAP, la question du polymorphisme des gènes LMP et de son influence sur la présentation de l'antigène doit être posée. Il n'est pas impossible, en théorie, que la qualité des peptides produits par le protéasome varie en fonction des allèles LMP qui lui sont associés. Des variations alléliques ont été rapportées mais leur signification reste, en l'absence de données fonctionnelles significatives, purement spéculative. La diversité des peptides naturellement présentés par le CMH-II est moins bien documentée, mais quelques idées directrices émergent malgré tout. Les ligands naturels du CMH-II sont plus hétérogènes et plus longs (13-25 résidus) que ceux du CMH-I (8-9 résidus). Cela est dû, en partie, à la structure du sillon accepteur de peptides qui reste ouvert aux deux extrémités alors que celui du CMH-I est fermé [9]. Les extrémités du peptide pouvant déborder du sillon, les impératifs de taille imposés aux peptides par le CMH-II sont moins sévères. Le spectre de peptides présentables par le CMH-II semble, lui aussi, limité par la présence obligatoire de motifs exposés par les ligands [10]. En simplifiant, et dans l'attente de plus amples informations, deux positions permettraient l'ancrage du peptide à un isotype (par exemple HLA-DR, un des trois isotypes du CMH-II humain) et une autre serait spécifique de l'allèle.

Les quelques règles exposées ci-dessus, malgré les restrictions qu'elles imposent, permettent au CMH de capter, avec une grande affinité, une panoplie de peptides suffisamment large pour assurer un processus de « tolérisation » et une protection efficaces. Les similitudes et les différences observées dans les règles qui gouvernent la fixation des peptides sur les deux classes du CMH devront être parfaitement cernées dans l'espoir de manipuler le système immunitaire avec des analogues peptidiques qui pourraient combattre le rejet de greffe et l'auto-immunité. Nul doute que la fabrication et l'amélioration de vaccins bénéficieront pleinement des

avancées de la cristallographie et de l'étude des protéases et des transporteurs de peptides ■

## RÉFÉRENCES

---

1. Germain RN, Margulies DH. The biochemistry and cell biology of antigen processing and presentation. *Annu Rev Immunol* 1993; 11: 403-50.
2. Rammensee HG, Falk K, Rötzschke O. Peptides naturally presented by MHC class I molecules. *Annu Rev Immunol* 1993; 11: 213-44.
3. Ruppert J, Sidney J, Celia E, Kabo RT, Grey HM, Sette A. Prominent role of secondary anchor residues in peptide binding to HLA-A2.1 molecules. *Cell* 1993; 74: 929-37.
4. Androlewicz MJ, Anderson K.S, Cresswell P. Evidence that transporters associated with antigen processing translocate a major histocompatibility complex class II-binding peptide into the endoplasmic reticulum in an ATP-dependent manner. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 9130-4.
5. Neefjes JJ, Momburg F, Hammerling G. Selective and ATP-dependent translocation of peptides by the MHC-encoded transporter. 1993; 261: 769-71.
6. Sheperd JC, Schumacher TNM, Aston-Rickart PG, Imaeda S, Ploegh HL, Janeway CA, Tonegawa S. TAP-1 dependent peptide translocation *in vitro* is ATP-dependent and peptide selective. *Cell* 1993; 74: 577-84.
7. Driscoll J, Brown MG, Finley D, Monaco JJ. MHC-linked LMP gene products specifically alter peptidase activities of the proteasome. *Nature* 1993; 365: 262-4.
8. Gaczynska M, Rock KL, Goldberg AL.  $\gamma$  interferon and expression of MHC genes regulate peptide hydrolysis by proteasomes. *Nature* 1993; 365: 264-7.
9. Brown JH, Jardelsky TS, Gorga JC, Stern LJ, Urban RG, Steemluger JL, Wiley DC. Three dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DR1. *Nature* 1993; 264: 33-9.
10. Hammer J, Valsasini P, Tolba IC, Bobin O, Higelin J, Tabacs B, Sinigaglia F. Promiscuous and allele-specific anchors in HLA-DR binding peptides. *Cell* 1993; 74: 197-203.

## TIRÉS A PART

---

V. Lotteau.