

Présentation de l'antigène : le ligand « conditionne » le présentoir

Les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) sont les « présentoirs » des antigènes au récepteur spécifique des cellules T, qui reconnaît donc ce complexe entre une molécule du CMH et un épitope antigénique, essentiellement un petit peptide de 10 à 20 acides aminés. Il y a deux ans, une molécule de classe I (HLA-A2) a été cristallisée et analysée par diffraction aux rayons X (*m/s suppl. au n° 1, vol. 5, p. 23*), ce qui a permis de démontrer que le peptide antigénique était localisé dans un sillon limité par un plancher (des feuilletts β) et deux côtés (des hélices α). Le cristal obtenu était en fait celui d'un complexe entre le récepteur-présentoir (la molécule HLA-A2) et un ligand peptidique inconnu. Nous faisons alors l'hypothèse que, normalement, les molécules de classe I situées à la membrane n'étaient jamais « libres », car le premier contact avec un peptide antigénique devait se produire au cours de la synthèse de la molécule du CMH. A la suite de la considérable avancée scientifique constituée par l'analyse d'un cristal de molécule du CMH, plusieurs interrogations persistaient, parmi lesquelles les mécanismes de spécificité des molécules d'histocompatibilité ; celles-ci sont en effet peu nombreuses... et peuvent néanmoins présenter une énorme diversité de peptides. Une autre difficulté venait de l'impossibilité dans laquelle on se trouvait pour engendrer *in vitro*, à partir des produits de traduction de messagers, par exemple, une molécule fonctionnelle, normalement constituée d'une chaîne lourde, polymorphe, et de β_2 -microglobuline, invariante. Alors que, dans la cellule, ces deux types de sous-unité s'assemblent, elles restent séparées *in vitro* [1]. Un article cosigné par des chercheurs anglais (Oxford) et sué-

dois (Karolinska Institute, Stockholm) vient d'apporter des données nouvelles et essentielles permettant de résoudre, au moins en partie, ces énigmes [2]. Ces auteurs étudient une lignée particulière, issue d'un lymphome murin, qui est déficiente en l'expression à sa surface de molécules de classe I, alors que les gènes et les ARNm codant pour les chaînes lourdes et pour la β_2 -microglobuline sont normaux. L'incubation de ces cellules (dénommées RMA-S) avec certains peptides antigéniques à très haute concentration, corrige en partie ce défaut et stimule l'expression à la surface cellulaire de molécules complètes... présentant l'antigène à des cellules cytotoxiques. La nature de la chaîne lourde apparaissant à la membrane dépend du peptide utilisé. Ces résultats et d'autres expériences complémentaires semblent indiquer que, du fait de la concentration utilisée, le peptide inducteur pénètre dans la cellule, s'associe

à une chaîne lourde dont les caractéristiques sont favorables à la formation d'un tel complexe, ce qui induit une transconformation de cette molécule qui peut alors, et alors seulement, former avec la β_2 microglobuline le « présentoir-récepteur » complet transloqué à la surface de la cellule (*figure 1*). La lignée mutante RMA-S serait incapable, à un niveau quelconque, de mettre au contact une quantité suffisante de peptides internes ayant subi une maturation normale et de chaîne lourde de la molécule de classe I. On peut se demander si une molécule complète du CMH, ainsi façonnée par le peptide autour duquel elle s'est formée, peut avoir des chances d'accepter un autre peptide présent dans l'atmosphère péricellulaire, qui devrait déplacer le peptide initial. Des résultats récents publiés dans le laboratoire de J.P. Lévy (Inserm, CHU Cochin, Paris) montrent que des molécules du CMH de classe I purifi-

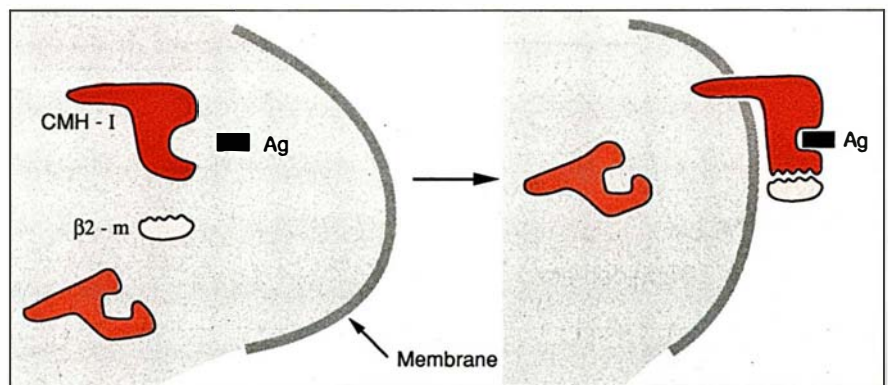


Figure 1. **Schéma de la formation du complexe antigène/molécule du CMH de classe I.** Ag = peptide antigénique ; β_2 -m = β_2 -microglobuline (rose clair) ; CMH-I : chaîne lourde d'une molécule de classe I du CMH (rouge). La liaison de l'antigène à une chaîne lourde intracytoplasmique induit sa transconformation, son association à la β_2 -microglobuline et sa translocation à travers la membrane où le complexe est exposé. Une autre chaîne lourde codée par un autre gène de classe I n'a pas d'affinité pour le peptide et n'est pas utilisée pour la formation du complexe présentant l'antigène considéré dans ce schéma (rectangle noir).

fiées peuvent se fixer sur des peptides antigéniques immobilisés sur un support solide [3]. Peut-être, dans ce cas, est-ce l'immobilisation de l'antigène qui a augmenté l'affinité pour lui du « récepteur-présentoir », permettant un échange et une interaction ne survenant pas avec des épitopes solubles ? Par ailleurs, il faut garder en mémoire le fait qu'une fraction seulement des molécules du CMH sont réactives dans ce test. Quoiqu'il en soit, les travaux de Townsend *et al.* [2] permettent d'aboutir à la conception de cellules présentatrices d'antigènes sous la forme de complexes hautement spécifiques comportant un présentoir protéique replié autour de l'antigène. Celui-ci serait ainsi un élément de base de la molécule du CMH, de sa maturation, et de son assemblage. La question de savoir si l'antigène influe ou non sur la forme du présentoir qui s'est replié sur lui reste ouverte. La réponse à cette question conditionne la compréhension du mode de reconnaissance du complexe par le récepteur des cellules T, et présente donc une importance immunologique considérable.

A.K.
P.K.

1. Parham P. A profitable lesson in heresy. *Nature* 1989 ; 340 : 426-8.
2. Townsend A, Öhlén C, Bastin J, Ljunggren HG, Foster L, Kärre K. Association of class I major histocompatibility heavy and light chains induced by viral peptides. *Nature* 1989 ; 340 : 443-50.
3. Bouillot M, Choppin J, Cornille F, *et al.* Physical association between MHC class I molecules and immunogenic peptides. *Nature* 1989 ; 339 : 473-5.

m/s n° 8 vol. 5, octobre 89

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ La protéine des calculs pancréatiques. Parmi la vingtaine de protéines majeures du suc pancréatique, une glycoprotéine représentant 10 à 14 % du total n'avait pas d'action reconnue. Deux groupes, un français et un américain, en ont étudié nature et fonction depuis 1985. Suivant les auteurs, elle porte le nom [1] de PSP-S (*secretory pancreatic stone protein*) ou [2] de PTP (*pancreatic thread protein*, du fait qu'elle forme des fibrilles à pH neutre). La PSP-S décrite par Montalto *et al.* [1] est formée de quatre isoformes de taille comprise entre 16 et 20 kDa, qu'une action modérée de la trypsine transforme en PSP-SI de 15 kDa par coupure en un point proche du N-terminal. La connaissance de la séquence partielle en acides aminés a conduit au clonage de l'ADN complémentaire codant pour la protéine humaine à partir du pancréas [3]. Le séquençage de l'ADNc montre une phase ouverte de lecture de 166 acides aminés sous forme d'une préprotéine, débutant par une séquence signal de 22 acides aminés codée par le premier exon. Quel est le rôle de cette glycoprotéine ? Le fait qu'on l'ait découverte initialement dans la matrice protéique des calculs chez des malades souffrant de pancréatite chronique calcifiante a orienté les recherches dans cette direction. La sécrétion normale du pancréas est sursaturée en carbonate de calcium CO₃Ca et *in vitro* la PSP-S inhibe la croissance des cristaux de CO₃Ca. A la constatation déjà faite en 1985 que la concentration en PSP est diminuée dans le suc pancréatique des malades atteints de lithiase viennent de s'ajouter [3] des mesures d'expression de l'ARN messenger dans des fragments de pancréas chez cinq malades et sept témoins. Les messagers du trypsinogène, du chymotrypsinogène et de la colipase ne sont pas diminués chez les sujets lithiasiques, mais celui de la PSP-S est tombé au tiers de la normale. La fonction de la PSP-S pourrait être de contrôler la formation de cristaux de CO₃Ca par sa liaison sélective aux sites de croissance du cristal.

- [1. Montalto G, *et al.* *Biochem J* 1986 ; 238 : 227-32.]
- [2. Gross J, *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 1985 ; 82 : 5627-31.]
- [3. Giorgi D, *et al.* *J Clin Invest* 1989 ; 84 : 100-6.]

■■■ Les domaines de CD4 impliqués dans la liaison aux molécules de classe II du CMH et à la glycoprotéine gp120 du virus HIV-1 sont différents. De nombreux essais thérapeutiques contre le SIDA sont actuellement envisagés à l'aide de dérivés solubles de la protéine CD4, récepteur principal d'HIV-1 et 2 (*m/s* n° 4, vol. 5, p. 266). Cependant, CD4 intervient aussi, dans l'interaction spécifique entre les lymphocytes T et les cellules présentatrices de l'antigène via sa liaison avec les molécules de classe II du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité). On peut donc craindre que l'administration de CD4 soluble ne bloque les sites des molécules de classe II normalement impliqués dans l'interaction avec le CD4 membranaire des lymphocytes T et ne se comporte ainsi comme un puissant immunodépresseur. Très récemment, deux équipes associées (Institut de recherche clinique de Montréal, Québec et Genentech, San Francisco, CA, USA) viennent de démontrer qu'il était possible de produire, par génie génétique, des dérivés de CD4 ayant perdu la propriété de se fixer aux molécules du CMH... mais pas celle de former un complexe avec la protéine d'enveloppe gp 120 d'HIV-1. Les domaines de type immunoglobuline V1 à V3 sont en effet tous trois nécessaires à la liaison aux molécules du CMH alors que seul le domaine V1 intervient dans la liaison à gp 120. Des dérivés de CD4 non potentiellement immunosuppresseurs mais ayant conservé le pouvoir de bloquer la fixation d'HIV à son récepteur membranaire CD4 peuvent donc être préparés et utilisés. [Lamarre D, *et al.* *Science* 1989 ; 245 : 743-6.]