

## Similitudes entre les structures tridimensionnelles des récepteurs inhibiteurs des cellules NK (KIR) et les récepteurs des facteurs de croissance hématopoïétiques

Un vaste groupe de récepteurs de surface, les récepteurs inhibiteurs à ITIM a récemment été identifié [1]. Ces molécules transmembranaires sont caractérisées par la présence dans leur partie intracytoplasmique d'un motif ITIM (*immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif*), responsable de leur fonction d'inhibition de l'activation cellulaire. Parmi ces récepteurs inhibiteurs à ITIM, les KIR (*killer-cell inhibitory receptors*) sont exprimés à la surface des cellules NK et de sous-populations de lymphocytes T [2]. Les KIR reconnaissent les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I [3]. Ils appartiennent à une famille multigénique et se subdivisent en trois groupes principaux (p58, p70 et p140) qui reconnaissent respectivement les molécules codées par diverses allèles *HLA-C*, *HLA-B* et *HLA-A*. Le clonage moléculaire des ADNc des KIR a révélé que ces récepteurs appartiennent à la super-famille des immunoglobulines (Ig) [4]. Les molécules p58 contiennent deux domaines Ig extracytoplasmiques, tandis que les molécules p70 et p140 (dimères covalents d'un type particulier de p70) en contiennent trois.

Trois types de molécules lymphocytaires sont donc actuellement connus pour interagir avec les molécules du CMH de classe I: le récepteur de l'antigène des lymphocytes T (TCR), les dimères CD8 et les KIR. Alors que toutes ces molécules appartiennent à la superfamille des Ig et partagent le même ligand (bien qu'en des domaines différents), l'analyse structurale de ces trois récepteurs illustre la plasticité des conformations tridimensionnelles ayant pour base des

domaines Ig (*figure 1*). Ainsi, la structure tridimensionnelle d'un récepteur p58 (p58.1, le récepteur de *HLA-Cw4*, *Cw2* et *Cw6*) vient d'être résolue à 1,7Å, et son analyse a révélé une surprenante ressemblance avec la structure de la famille des récepteurs hématopoïétiques des facteurs de croissance [5]. Ces récepteurs tels que le récepteur humain de l'hormone de croissance (hGHR), le récepteur humain de la prolactine (hPLR) ou encore celui de l'érythropoïétine (EPOR) appartiennent également à la superfamille des Ig et se compose de deux domaines extracytoplasmiques D1 et D2 [6]. De nombreuses particularités structurales

rappellent celles observées dans les récepteurs hématopoïétiques. Ainsi, l'orientation antiparallèle des domaines D1 et D2 du KIR p58.1, la topologie des arrangements de feuillets  $\beta$  et la présence de motifs caractéristiques qui assurent la cohérence structurale (tels qu'une protubérance due à la boîte WSxxS), sont autant de similitudes entre les KIR et les récepteurs hématopoïétiques. Néanmoins, les domaines D1 et D2 forment un coude d'environ 60°, alors que dans le cas de hGHR, hPLR et EPOR, le coude forme un angle de 90°. Il est probable que cette configuration particulière est la conséquence d'une adaptation au ligand,

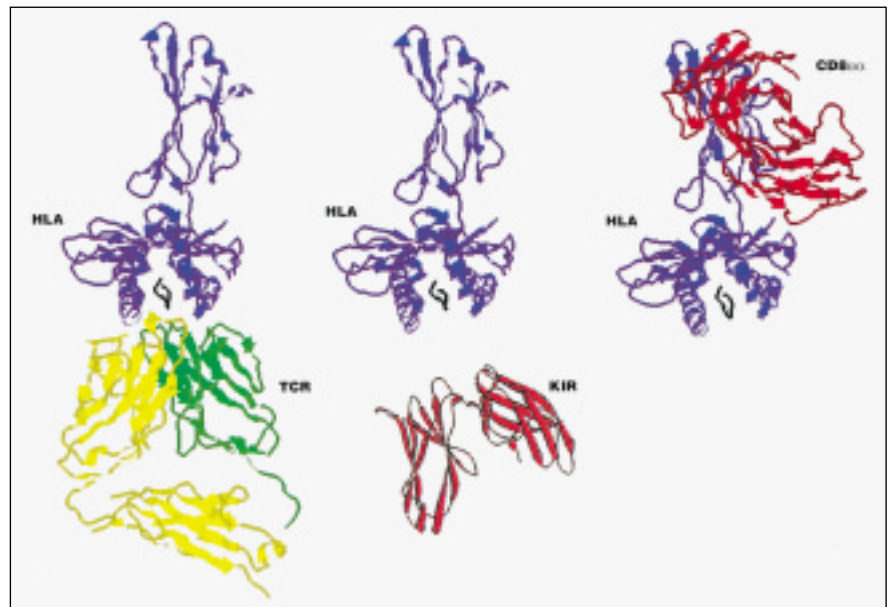


Figure 1. Les structures cristallographiques de trois ligands des molécules HLA de classe I: le récepteur T pour l'antigène, le KIR (killer-cell inhibitory receptor) et l'homodimère CD8 $\alpha\alpha$ .

qui, dans le cas des KIR, est une molécule associée à la surface cellulaire, à la différence des récepteurs hématopoïétiques. Toutefois, les boucles qui semblent fixer les molécules du CMH de classe I sur les KIR sont situées au niveau du coude et à l'opposé de l'ouverture de celui-ci, comme dans le cas des récepteurs hématopoïétiques.

Ces analogies structurales laissent supposer des analogies fonctionnelles entre ces deux familles de récepteurs. Ainsi, le fonctionnement dépend de leur phosphorylation sur tyrosine par des protéine-tyrosine kinases. De même, les récepteurs hématopoïétiques sont dépendants de protéine-tyrosine kinases intracytoplasmiques qui sont recrutés à proximité de ces récepteurs à la faveur de leur homodimérisation ou de leur hétérodimérisation avec la

sous-unité commune gp140 $\beta_c$ . Ainsi, la possibilité que les KIR s'homodimérisent ou s'hétérodimérisent avec un partenaire restant à identifier apparaît comme une hypothèse attractive. A cet égard, la fonction des équivalents activateurs des KIR, les KAR (*killer-cell activatory receptors*), qui sont associés à une activité protéine-tyrosine kinase, reste encore à élucider.

Finalement, il est tout aussi surprenant de constater que, comme les KIR, certains récepteurs hématopoïétiques (EPOR, IL-3R, IL-5R) s'associent à des protéine-tyrosine phosphatases, telles que SHP-1 et SHP-2. On peut ainsi se demander si, à travers cet exemple de déclinaisons multiples de similitudes, l'obtention des données de visualisation directe des structures biologiques (et *a fortiori* en temps réel) ne doit pas deve-

nir une priorité majeure de l'orientation de la recherche fondamentale.

**E.V.**  
**F.V.**

1. Vivier E, Daëron M. Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs (ITIMs). *Immunol Today* 1997 ; 18 : 286-91.
2. Moretta A, Biassoni R, Bottino C, *et al.* Major histocompatibility complex class I-specific receptors on human natural killer and T lymphocytes. *Immunol Rev* 1997 ; 155 : 105-18.
3. Vély F, Vivier E. Mécanismes moléculaires de la cytotoxicité des cellules NK. *Med Sci* 1996 ; 12 : 458-64.
4. Wagtmann N, Biassoni R, Cantoni C, *et al.* Molecular clones of p58 NK cell receptor reveal immunoglobulin-related molecules with diversity in both the extra- and the intracellular domains. *Immunity* 1995 ; 2 : 439-49.
5. Fan QR, Mosyak L, Winter CC, Wagtmann N, Long EO, Wiley DC. Structure of the inhibitory receptor for human natural killer cells resembles haematopoietic receptors. *Nature* 1997 ; 389 : 96-100.
6. Dusanter-Fourt, Mayeux P, Gisselbrecht S. Transduction du signal par les récepteurs de cytokines. *Med Sci* 1994 ; 10 : 825-35.

## ■■■ BRÈVES ■■■

### ■■■ Évolution des hépatites B et polymorphisme HLA classe-II.

L'extrême diversité du complexe majeur d'histocompatibilité aux locus de la classe-I et de la classe-II n'a jusqu'à présent pas reçu d'explication malgré une hypothèse théorique en faveur d'un avantage sélectif des hétérozygotes formulée en 1975. Un travail récent, mené en Gambie par des équipes de Londres et d'Oxford (GB), et étudiant l'évolution de l'hépatite B, apporte des résultats nouveaux [1]. En Afrique de l'Ouest, le virus de l'hépatite B (HBV) touche 90 % de la population, le plus souvent dans l'enfance et de façon inapparente ; environ 15 % des sujets développent une infection persistante qui peut évoluer vers un carcinome du foie. Deux études, menées en Afrique et au Qatar, avaient constaté l'associa-

01.45.21.19.40 - E-mail : baulieu@kb.inserm.fr.

tion préférentielle de certains haplotypes HLA classe-II avec l'évolution favorable ou non de l'hépatite B [2, 3]. Les auteurs sont partis ici de l'hypothèse d'un désavantage qu'auraient les homozygotes. Ils ont étudié une série de 632 Gambiens, dont 223 présentaient une infection persistante, les 409 autres ayant effectué la clairance du virus HBV. Aucune différence n'a été constatée concernant les HLA classe-I A, B et C ; la proportion des hétérozygotes de la classe II, aussi bien HLA-DR que HLA-DQ, est en revanche nettement plus faible parmi les sujets dont l'infection par HBV a persisté ( $p < 0,004$ ), indépendante d'un haplotype spécifique. Ces résultats sont en faveur d'une sélection surdominante par un agent pathogène, donnant un avantage aux hétérozygotes. Le mécanisme en

cause pourrait être le moins grand nombre d'épitopes spécifiques de la classe-II présentés aux cellules T par des homozygotes, et non une association protectrice particulière ; les épitopes présentés par la classe-I sont, en effet, plus nombreux, d'où l'absence de différence entre homo- et hétérozygotes. Ce type d'avantage qu'auraient les hétérozygotes HLA classe-II n'a pas été retrouvé pour d'autres pathogènes ; mais le virus HBV est le plus petit génome pathogène connu, et sa composition antigénique est de ce fait limitée.

- [1. Thursz AL, *et al.* *Nat Genet* 1997 ; 17 : 11-2.]
- [2. Thursz AL, *et al.* *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 1065-9.]
- [3. Almarri A, *et al.* *Lancet* 1994 ; 344 : 1194-5.]