

Vers une reconnaissance identique des peptides liés aux molécules de classe I et II du complexe majeur d'histocompatibilité?

La clé de la réponse immune cellulaire est la fonction de reconnaissance spécifique d'un antigène par le lymphocyte T, au moyen de son récepteur membranaire (TCR). Le lymphocyte T est activé après l'engagement d'une centaine de TCR dans la formation de complexes avec l'antigène, présenté par une molécule codée par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et située à la surface d'une cellule présentatrice d'antigène. A l'échelle moléculaire, le TCR, de structure homologue au fragment Fab des anticorps, interagit avec un complexe formé d'un peptide, issu d'une protéine du soi ou étrangère au soi, et d'une molécule du CMH.

Les molécules du CMH de classe I et II (CMHI et CMHII) ont co-évolué avec le TCR et permettent la détection par les cellules T des pathogènes se développant dans divers compartiments intracellulaires [1]. Les complexes peptides-CMHI (pCMHI) sont reconnus par les cellules T cytotoxiques (CD8⁺) alors que les complexes peptides-CMHII (CMHII) sont reconnus par les cellules T auxiliaires (CD4⁺) [2]. L'organisation génomique des domaines extracellulaires des molécules du CMHI et II est différente. Néanmoins ces deux types de molécules possèdent une organisation tridimensionnelle semblable, notamment pour la partie présentant le peptide, constituée des domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ pour les CMHI et des domaines $\alpha 1$ et $\beta 1$ pour les CMHII. Ces deux paires de domaines forment chacune un seul super-domaine composé d'un plancher de feuillet β surmonté de deux hélices α [3] (figure 1). Un large sillon, situé entre les deux hélices α , forme le site

de fixation du peptide. La différence essentielle entre les super-domaines des CMHI et CMHII réside dans la nature des résidus situés aux extrémités des deux hélices α . Avec un sillon plus ouvert aux extrémités, les CMHII peuvent lier des peptides plus longs (13-20 résidus) que les CMHI (8-10 résidus).

Les structures tridimensionnelles de trois complexes TCR/pCMHI ont été déterminées par cristallographie aux rayons X: les TCR humains A6 [4] et B7 [5] formant un complexe avec le même peptide viral lié au CMHI HLA-A2, le TCR de souris 2C formant un complexe avec le peptide du soi lié au CMHI H-2K^b [6]. Elles ont révélé un même mode d'interaction entre le TCR et le pCMHI et permettent aujourd'hui de mieux comprendre la double spécificité du TCR pour un peptide antigénique et pour la molécule présentatrice (CMH) (figure 1).

Le TCR adopte globalement une orientation diagonale par rapport aux hélices α du CMHI. Le TCR interagit, par ses boucles hypervariables CDR (pour *complementarity determining region*) 1, 2 et 3, avec le peptide et les hélices α du CMHI. Le domaine V α des TCR interagit avec l'hélice $\alpha 2$ et la partie amino-terminale du peptide, tandis que le domaine V β interagit avec l'hélice $\alpha 1$ et la moitié carboxy-terminale du peptide. Contrairement aux complexes anticorps/antigène, les surfaces d'interaction du TCR et du pCMHI sont modérément complémentaires. De plus, lors de la formation du complexe avec le pCMHI, certaines boucles CDR, en particulier les CDR3, peuvent changer de conformation. La connaissance de la

structure tridimensionnelle du TCR 2C dans son état libre [7] et dans son état complexé avec le pCMH [6] a mis en évidence l'adaptabilité du site de reconnaissance du TCR. La grande variabilité de longueur des boucles CDR3 α et β , au cœur de l'interface TCR/pCMH, laisse penser que celles-ci jouent un rôle prépondérant dans la disposition relative des domaines V α et V β par rapport au pCMHI [8]. Ces structures ont également remis en cause l'idée que seuls les CDR3, du fait de leur plus grande variabilité (car codés par la fin du gène V α et le gène J pour le domaine variable α et par la fin du gène V β et les gènes D et J pour le domaine variable β) seraient dédiés à la reconnaissance du peptide, alors que les CDR1 et CDR2 interagiraient essentiellement avec le CMH. D'après les résultats actuels, il semble que le CDR2 interagit essentiellement avec les hélices α du CMH, alors que les CDR1 et CDR3 interagissent avec le peptide et/ou le CMH.

Ces premières conclusions, déduites des structures de complexes impliquant des CMHI, étaient-elles généralisables aux CMHII? La détermination de la structure tridimensionnelle du TCR murin D10 formant un complexe avec un peptide de 16 résidus lié à la molécule CMH classe II I-A^k, publiée récemment dans la revue *Science* [9], permet d'apporter quelques éléments de réponse. La comparaison du complexe D10/peptide/I-A^k (TCR/pCMHII) avec les trois complexes TCR/pCMHI précédemment décrits permet de faire les remarques suivantes :

- le TCR D10 adopte également une disposition comparable à celle des TCR spécifiques des pCMHI. Il en

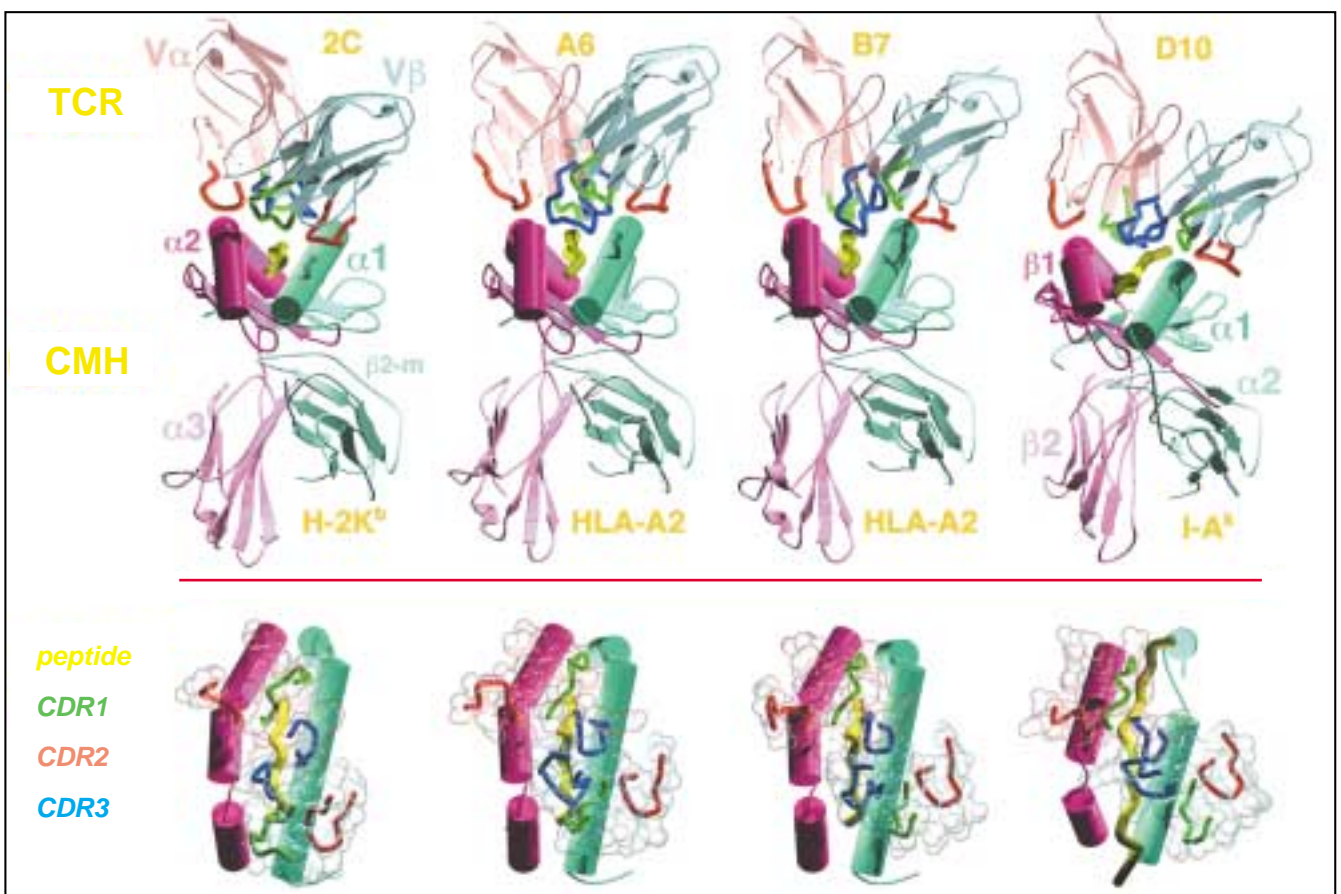


Figure 1. **Représentation schématique des quatre complexes TCR/peptide/CMH dont la structure est connue.** La partie supérieure de la figure montre le pCMH en complexe avec le domaine variable du TCR. La partie inférieure est une vue tournée de 90°, montrant l’empreinte des boucles hypervariables CDR du TCR sur le peptide et les hélices du CMH. Les hélices α sont représentées par des cylindres rouges et verts, le peptide par un tube de couleur jaune et les CDR sont représentés par un tube de couleur spécifique (vert clair pour CDR1, rouge pour CDR2 et bleu pour CDR3). Il existe trois CDR (1, 2, 3) dans chaque domaine $V\alpha$ et $V\beta$. Dans la partie inférieure de la figure, les CDR sont également représentés par un modèle de sphère pleine transparente, de couleur rouge pour les CDR de $V\alpha$ et de couleur bleue pour les CDR de $V\beta$.

découle que le domaine $V\alpha$ interagit avec l’hélice $\beta 1$ du pCMHII, correspondant à l’hélice $\alpha 2$ du pCMHI, et avec la partie amino-terminale du peptide. Le domaine $V\beta$ de D10 interagit avec l’hélice $\alpha 1$ du pCMHII, correspondant à l’hélice $\alpha 1$ du CMHI, et avec la moitié carboxy-terminale du peptide;

- dans l’interaction entre D10 et le pCMHII, le $V\alpha$ joue un rôle prépondérant, comme c’est le cas pour deux des trois complexes TCR/pCMHI (TCR A6 et B7). Dans le troisième complexe, le TCR 2C possédant des CDR3 particulièrement courts, ses deux domaines variables interagissent de façon équivalente avec le pCMHI [6];

- bien que le peptide lié à la molécule du CMH de classe II soit plus long (16 résidus) que les peptides liés aux CMHI (8-9 résidus), le TCR D10 ne reconnaît que la partie du peptide (9 résidus) ancrée entre les 2 hélices α du CMH. L’extrémité amino-terminale du peptide, émergeant de la surface du CMH, peut empêcher le TCR d’adopter une orientation purement diagonale. Le phénomène de réactivité croisée, c’est-à-dire la reconnaissance par le même TCR de différents peptides liés au même CMH [10] pourrait avoir une plus grande ampleur avec les molécules de CMH classe II. En effet, le fait que le TCR ne reconnaisse pas les premiers résidus amino-terminaux et les derniers

résidus carboxy-terminaux des peptides liés aux CMHII pourrait augmenter le nombre de peptides de longueur variable pouvant être présentés par le même CMH et reconnus par le même TCR.

La connaissance de la structure tridimensionnelle de trois complexes TCR/pCMHI et d’un complexe TCR/pCMHII permet de dégager les grandes lignes du mode de reconnaissance par le TCR d’un peptide présenté par les molécules du CMH. Cependant, à l’échelle des interactions interatomiques, ces structures ne montrent qu’un échantillon de la très grande diversité d’implication des CDR dans l’interaction avec le pCMH. Seule la détermination de la

structure de nouveaux complexes TCR/pCMH permettra une définition plus précise de la fonction de reconnaissance, à la fois spécifique et dégénérée, du récepteur des cellules T, permettant d'établir le lien entre les interactions observées et l'activation des lymphocytes T.

Remerciements

Nous remercions Bernard Malissen pour les fructueuses discussions.

1. Germain RN. MHC-dependent antigen processing and peptide presentation: providing ligands for T lymphocyte activation. *Cell* 1994; 76: 287-99.
2. Amigorena S. Présentation antigénique par les cellules dendritiques. *Med Sci* 1999; 15: 931-8.

3. Madden DR. The three-dimensional structures of peptide-MHC complexes. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 587-622.

4. Garboczi DN, Ghosh P, Utz U, Fan QR, Biddison WE, Wiley DC. Structure of the complex between human T-cell receptor, viral peptide and HLA-A2. *Nature* 1996; 384: 134-41.

5. Ding YH, Smith KJ, Garboczi DN, Utz U, Biddison WE, Wiley DC. Two human T cell receptors bind in a similar diagonal mode to the HLA-A2/Tax peptide complex using different TCR amino acids. *Immunity* 1998; 8: 409-11.

6. Garcia KC, Degano M, Pease LR, et al. Structural basis of plasticity in T cell receptor recognition of a self peptide-MHC antigen. *Science* 1998; 279: 1166-72.

7. Garcia KC, Degano M, Stanfield RL, et al. An $\alpha\beta$ T Cell Receptor structure at 2.5 Å and its orientation in the TCR-MHC complex. *Science* 1996; 274: 209-19.

8. Mazza G, Housset D, Piras C, et al. Glimpses at the recognition of peptide/MHC complexes by T-cell antigen receptors. *Immunol Rev* 1998; 163: 187-96.

9. Reinherz EL, Tan K, Tang L, et al. The crystal

structure of a T cell receptor in complex with peptide and MHC class II. *Science* 1999; 286: 1913-21.

10. Sherman LA, Chattopadhyay S. The molecular basis of allorecognition. *Annu Rev Immunol* 1993; 11: 385-402.

Gilbert Mazza

Centre d'immunologie de Marseille-Luminy, Inserm-Cnrs, Case 906, 13288 Marseille Cedex 9, France.

Dominique Housset

Laboratoire de cristallographie et de cristallologène des protéines, Institut de Biologie structurale Jean-Pierre-Ebel, CEA-Cnrs-UJF, 41, rue Jules-Horowitz, 38027 Grenoble Cedex 1, France.

■■■ BRÈVES ■■■

■■■ **Interféron γ (IFN γ) et athérosclérose.** Une plaque d'athérome est caractérisée par un épaississement de la paroi vasculaire dû à l'accumulation dans l'endothélium de cellules musculaires lisses, de macrophages, de débris cellulaires et de cholestérol. Les macrophages et les cellules musculaires lisses sont remplis d'inclusions lipidiques riches en ester de cholestérol. Si la plaque est importante, elle peut diminuer le diamètre et l'élasticité d'une artère, réduire le flux sanguin et augmenter le risque d'obstruction. La formation d'une plaque d'athérome débute avec l'attachement des monocytes à l'endothélium vasculaire et leur passage dans l'espace sous-endothélial où ils se différencient en macrophages, internalisent des quantités importantes de lipoprotéines et de cholestérol et se transforment en cellules spumeuses. On soupçonne le système immunitaire d'intervenir dans le développement de cette maladie. En particulier, l'IFN γ est une cytokine immunomodulatrice que l'on détecte en cas d'athérosclérose quelle que soit l'origine de

la maladie et qui peut activer directement les macrophages et attirer les lymphocytes T au niveau des lésions. Selon les modèles, l'IFN γ améliore ou aggrave la maladie. On commence depuis peu à y voir plus clair, grâce notamment aux expériences de xénotransplantation d'artères porcines ou humaines dans l'aorte de souris immunodéficientes SCID (*severe combined immunodeficient*) [1]. Ces expériences s'appuient sur la spécificité d'espèce de l'action de l'IFN γ que l'on peut faire agir uniquement sur les cellules du donneur et non de la souris receveuse. Cette cytokine peut induire des modifications typiques de l'athérosclérose en potentialisant la sensibilité des cellules musculaires lisses du greffon aux facteurs de croissance. Les souris SCID étant dépourvues de cellules T, B, et *natural killer*, on peut en conclure que l'IFN γ exogène peut induire l'athérosclérose en l'absence de leucocytes.

[1. Tellides G, et al. *Nature* 2000; 403: 207-11.]

■■■ **L'apoptose, un facteur de croissance du trypanosome.** L'élimination des cellules apoptotiques par les phagocytes minimise l'action des nombreuses molécules pro-inflammatoires produites au cours du processus d'apoptose. Le contact des cellules apoptotiques infectées avec des phagocytes peut avoir des conséquences très diverses. Dans le cas de la malaria, les érythrocytes infectés provoquent une maturation aberrante des cellules dendritiques par simple contact, ce qui entraîne un dysfonctionnement immunitaire. Dans la maladie de Chagas, ce sont les macrophages qui sont infectés par le parasite *Trypanosoma cruzi* et les lymphocytes T qui apoptosent de manière très intense. Ces lymphocytes T apoptotiques, lorsqu'ils sont reconnus par le récepteur de la vitronectine des macrophages, stimulent la croissance du parasite dans les macrophages infectés en modifiant la production des prostaglandines, du TGF β et l'activité de l'ornithine décarboxylase. Une injection unique de lymphocytes T apoptotiques à des souris infectées entraîne une augmentation de la