

## Protéasomes et présentation de l'antigène

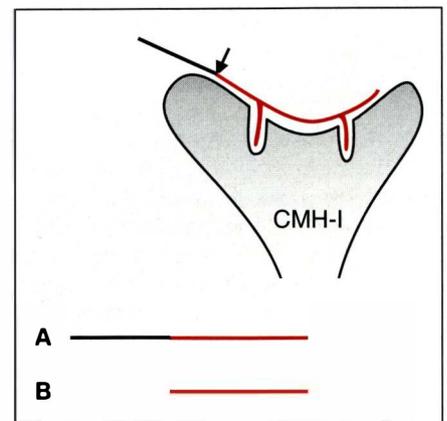
Les molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH-I) sont composées d'une chaîne lourde transmembranaire et d'une chaîne légère soluble,  $\beta 2$  microglobuline ( $\beta 2m$ ). Le complexe chaîne lourde- $\beta 2m$  se forme dans le réticulum endoplasmique mais ne prend une conformation lui permettant d'être exporté vers la surface cellulaire que lorsqu'un peptide lui est associé. Cette stabilisation est optimale avec des peptides semblables en taille et en séquence aux ligands peptidiques naturellement présentés. Lorsque le peptide s'associe d'abord avec la chaîne lourde, le  $\beta 2m$  peut jouer le rôle de stabilisateur du complexe. La présentation des peptides aux lymphocytes T cytotoxiques dépend donc de la formation du complexe peptide-CMH-I dans le réticulum endoplasmique. Les peptides proviennent de la dégradation de protéines cytoplasmiques ou nucléaires et sont transloqués dans le réticulum endoplasmique par des transporteurs TAP (*transporter associated antigen protein*) selon un mécanisme actif dépendant de l'hydrolyse de l'ATP (voir éditorial dans ce même numéro p. 1179 et *m/s* n° 1, vol. 8, p. 58). Les gènes TAP sont codés par le CMH à proximité de deux autres gènes, appelés LMP

(*low molecular protein*), codant pour deux sous-unités non obligatoires du protéasome.

Le protéasome est une structure multicatalytique très conservée dont les fonctions protéolytiques sont impliquées dans la dégradation des protéines cytosoliques couplées ou non à l'ubiquitine. Il peut approvisionner la cellule en peptides qui, une fois transloqués dans le réticulum endoplasmique, forment des complexes stables avec le CMH-I et sont présentés au système immunitaire [1]. Il a été proposé que les deux sous-unités LMP codées par le CMH (LMP2 et LMP7) pourraient, lorsqu'elles sont associées aux protéasomes, participer à la dégradation des protéines en peptides ultérieurement présentés par le CMH-I. Cette hypothèse, très attrayante, fut l'objet de quelques tentatives infructueuses de validation. En effet, alors que l'expression du CMH-I à la surface de cellules mutantes pour les gènes TAP et LMP (cellules TAP<sup>-</sup> LMP<sup>-</sup>) est très réduite, elle redevient normale après transfection des gènes ou des ADNc TAP (cellules TAP<sup>+</sup> LMP<sup>+</sup>) [2, 3]. Cela indique que, dans les cellules TAP<sup>+</sup> LMP<sup>+</sup>, le CMH-I est stabilisé par la présence de peptides dans le réticulum endoplasmique et que le système TAP de

translocation est suffisamment bien approvisionné en peptides cytosoliques malgré l'absence des protéines LMP. Le caractère LMP<sup>-</sup> n'est donc pas couplé à un déficit flagrant de production de peptides cytosoliques. Si le rôle des protéines LMP n'est pas de permettre la présentation des peptides, il pourrait être de la faciliter. C'est ce qui vient d'être démontré élégamment dans deux lettres publiées dans la revue *Nature* [4, 5]. Des protéasomes ont été purifiés à partir de lignées lymphoblastoïdes mutantes (LMP<sup>-</sup>) et normales (LMP<sup>+</sup>) et à partir de lignées d'hépatome et de monocytes traitées (LMP<sup>+</sup>) ou non (LMP<sup>-</sup>) avec de l'interféron  $\gamma$ . La spécificité de clivage des protéasomes est testée à l'aide de courts peptides fluorogènes. La comparaison de l'activité endopeptidasique des protéasomes LMP<sup>+</sup> et LMP<sup>-</sup> est très informative puisqu'il en ressort que la présence des sous-unités LMP dans les protéasomes se traduit par une augmentation du clivage, laissant un acide aminé chargé positivement ou hydrophobe en position carboxyterminale, parfois accompagné d'une réduction des coupures laissant un acide aminé chargé négativement. Ramenées au niveau cellulaire, ces observations permettent de

Figure 1. **Les peptides produits par les protéasomes LMP<sup>+</sup> et transloqués par les transporteurs TAP possèdent les caractéristiques C-terminales requises pour s'associer au CMH-I mais sont trop longs pour établir une interaction stable.** Une fois liés à la chaîne lourde du CMH-I, ils seraient raccourcis pour atteindre la taille idéale de 8-10 acides aminés, par un mécanisme qui reste à déterminer. **A** : peptide produit dans le cytosol par les protéasomes LMP<sup>+</sup>, et transloqués par les transporteurs TAP. **B** : peptide (8-10 acides aminés) présenté par le CMH-I aux lymphocytes T CD8<sup>+</sup>.



proposer un début d'explication à la présence des gènes LMP dans le complexe majeur d'histocompatibilité. En s'intégrant dans les protéasomes, les LMP favoriseraient la production de peptides ayant un résidu carboxy-terminal basique ou hydrophobe, une caractéristique très fréquente des ligands naturels du CMH-I. L'expression des LMP, constitutive ou induite par l'interféron  $\gamma$ , aurait donc pour conséquence, un accroissement de l'efficacité de la présentation des antigènes aux lymphocytes T cytotoxiques.

Sans la valider totalement, ces travaux sont en accord avec la théorie proposée par Rammensee *et al.* selon laquelle des peptides longs ayant un résidu hydrophobe ou chargé positivement sont produits dans le cytosol sous l'action des protéasomes LMP<sup>+</sup> puis transloqués par le système TAP [6]. Dans le réticulum endoplasmique, les peptides se positionneraient correctement dans le sillon de la chaîne lourde du CMH-I par leurs extrémités carboxyliques et leurs résidus d'ancrage. Les peptides seraient ensuite raccourcis, par leur extrémité aminée flottante, jusqu'à une taille de 8 à 10 acides aminés de façon à établir une liaison de forte affinité avec le CMH-I.

V.L.

1. Michalek MT, Grant JP, Gramm C, *et al.* A role for the ubiquitin-dependent proteolytic pathway in MHC class I restricted antigen presentation. *Nature* 1993; 363: 552-4.
2. Arnold D, Driscoll J, Androlewicz M. *et al.* Proteasome subunits encoded in the MHC are not generally required for the processing of peptides bound by MHC class I molecules. *Nature* 1992; 360: 171-4.
3. Monburg J, Orlicz-Navarrete V, Neefjis J, *et al.* Proteasome subunits encoded by the major histocompatibility complex are not essential for antigen presentation. *Nature* 1992; 360: 174-7.
4. Driscoll J, Brown MG, Finley D, *et al.* MHC-linked LMP gene products specially alter peptidase activities of the proteasome. *Nature* 1993; 365: 262-4.
5. Gaczynska M, Rock K.L, Goldberg A.L.  $\gamma$  interferon and expression of MHC genes regulate peptide hydrolysis by proteasomes. *Nature* 1992; 365: 264-7.
6. Rammensee HG, Falk K, Rötzschke O. Peptides naturally presented by MHC class I molecules. *Annu Rev Immunol* 1993; 11: 213-44.

■■■ **L'empire d'Akkad anéanti par trois siècles de sécheresse.** Il y a plus de 4 000 ans s'établissait le premier empire sur les rives de l'Euphrate. Selon la légende, Sargon d'Akkad, installé dans un panier, fut déposé sur le fleuve par sa mère. Recueilli et élevé par Akki, l'ouvrier tireur d'eau, il fonda l'empire d'Akkad par la faveur d'Ishtar, déesse de la guerre. Sous le règne de Sargon et de ses descendants, les akkadiens prirent le contrôle d'une région s'étendant du golfe persique à l'actuelle Turquie. De 2300 à 2200 avant J.-C., l'empire était à son apogée quand il s'effondra subitement, laissant les historiens et les archéologues avec une embarrassante question. Que s'est-il passé en 2200 avant J.-C.? Des migrations massives de population, rapportées dans les écrits cunéiformes, ont été incriminées mais l'origine de cette transhumance reste un mystère. C'est en étudiant les sites akkadiens du nord de la Mésopotamie que des chercheurs américains et français ont découvert que ces importants mouvements de population ont eu lieu lors d'un changement climatique brutal [1]. Les prélèvements de terrain montrent des signes indiscutables de désertification entre 2200 et 1900 avant J.-C. Or, si les villes du sud s'approvisionnaient en eau à partir de l'Euphrate, l'absence de système d'irrigation des sites archéologiques du nord indique que l'agriculture de ces régions dépendait essentiellement des précipitations. Avec l'arrivée de la sécheresse, l'agriculture florissante et le bétail ont rapidement disparu forçant les akkadiens du nord à migrer vers les villes du sud. Celles-ci n'ayant pu résister à l'incursion de dizaines de milliers de colons, l'eau et la nourriture sont venues à manquer, produisant le chaos et l'effondrement de l'empire tout entier. Aucune civilisation n'est apparue dans ces régions pendant les trois siècles que dura la sécheresse, puis ce fut l'avènement d'une nouvelle ère de prospé-

périté avec le retour à un climat plus humide et la genèse de l'empire de Babylone en basse Mésopotamie. Les chercheurs ont trouvé la trace d'une éruption volcanique antérieure aux premiers signes d'aridité mais il est très improbable que les volcans aient pu, à eux seuls, provoquer une telle catastrophe. Ils se tournent maintenant vers l'étude des courants océaniques qui peuvent aussi engendrer des perturbations climatiques. Quoiqu'il en soit, le changement climatique de cette région pourrait s'inscrire dans un phénomène de désertification plus global car des événements semblables ont été répertoriés aux environs de la mer Égée et de l'Indus ainsi qu'en Égypte et en Palestine.

[1. Weiss H, *et al.* *Science* 1993; 261: 995-1004.]

■■■ **Maladie de Fukuyama (suite).**

Un travail publié au début de 1993 sur cette maladie fréquente au Japon (*m/s n° 6-7, vol. 9, p. 814*) évoquait comme cause une diminution importante d'une des glycoprotéines membranaires, de 43 kDa. Une équipe japonaise, étudiant 10 sujets atteints de cette affection, n'a pu retrouver ces résultats; elle a par contre observé une baisse d'une autre protéine, la laminine M (ou mérosine), associée à la lame basale. Il est difficile de comprendre d'où vient cette contradiction: s'agit-il d'une erreur clinique, ou d'une différence de technique, par exemple l'emploi d'anticorps qui ne seraient pas dirigés contre la même protéine?

[1. Arahata K, *et al.* *Lancet* 1993; 342: 623-4.]