

## **P**roduction, translocation et présentation du soi peptidique

Les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I et de classe II ont pour fonction de présenter les peptides du soi et du non-soi (*self, non-self*) [1-3]. La compréhension des phénomènes impliqués dans cette présentation fait actuellement de très rapides progrès. On savait déjà que les peptides doivent, pour se lier aux molécules de classe I, passer la membrane du réticulum endoplasmique grâce à l'action de transporteurs de peptides dont au moins deux gènes, *ham 1* et *ham 2*, sont localisés dans le complexe génétique des gènes de classe II [3, 4]. Trois équipes — allemande [5], américaine [6, 7] et anglaise [4, 8] — rapportent maintenant que cette région chromosomique contient également des gènes codant pour des protéases. Les produits des gènes de protéases détectés appartiennent à un vaste complexe protéolytique non lysosomal dénommé protéasome, complexe dont l'une des fonctions pourrait être la production des peptides destinés à être présentés, après translocation dans le réticulum endoplasmique, par les molécules du CMH de classe I [9]. Selon une équipe de Stockholm (Suède), cette translocation semble se faire indépendamment de l'ATP, alors que cette molécule riche en énergie serait nécessaire à la constitution du complexe entre la molécule de classe I, le peptide et la  $\beta 2$ -microglobuline [10]. Plusieurs équipes de l'université Harvard (Cambridge, MA, USA) viennent de confirmer que ces peptides sont très petits, composés de huit à neuf acides aminés dont les extrémités N. et C. terminales sont parfaitement homogènes. Il semble qu'ils soient profondément enfoncés dans le sillon des molécules de classe I au sein duquel leurs extrémités seraient parfaitement protégées. Cette liaison, indispensable à la constitution du complexe entre la

molécule de classe I et la  $\beta 2$ -microglobuline, est très stable [11, 12]. Un résultat remarquable est que les trois catégories de gènes concourant à la présentation de peptides par des molécules de classe I (*figure 1*), les gènes HLA, ceux des transporteurs et des protéases des protéasomes, semblent répondre positivement et de façon coordonnée à l'interféron  $\gamma$ . Un autre résultat passionnant de ces études est que les peptides (*figure 2*) élués de molécules alléliques données de classe I (HLA-B27) sont en nombre limité. Les nonamères élués des molécules HLA-B27 par l'équipe de D. C. Wiley [11, 12] correspondent, pour la moitié d'entre eux, à des protéines cytosoliques ou nucléaires abondantes (histones, protéine de choc thermique, protéine ribosomique, facteur d'élongation). En fait, ce résultat pourrait être lié au fait que seuls les peptides dérivés de protéines abondantes peuvent se lier à un nombre suffisant de molécules de classe I pour être détectés comme des pics distincts dans les éluats. La comparaison des séquences des peptides liés à HLA-B27 ne montre qu'une caractéristique commune : la présence, en position 2, d'une arginine, les huit autres positions étant plus diverses, non sélectives pour cinq d'entre elles, partiellement sélectives pour les trois autres. De ces résultats, on peut calculer qu'une molécule de classe I pourrait peut-être présenter jusqu'à 13 millions de peptides différents si toutes les positions étaient indépendantes les unes des autres. Les peptides liés dans le sillon des molécules de classe I semblent être dans une conformation étirée (chaîne  $\beta$ ) contractant des interactions particulières avec la molécule de classe I au niveau des deux extrémités et des quatre positions plus ou moins spécifiques. Une équipe de New Haven (CT, USA) vient maintenant de caractériser

des peptides liés aux molécules de classe II [13]. On sait [3] que ces peptides se lient aux molécules de classe II au niveau d'un compartiment endocytique et que la liaison du peptide à la molécule de classe II est probablement assez lâche. Il est d'ailleurs possible de trouver, à la membrane, des molécules de classe II vides [3, 14]. Les peptides ligands de ces molécules sont plus grands que ceux se liant aux molécules de classe I : ils font 13 à 17 acides aminés, l'extrémité N-terminale semblant bien déterminée, alors que l'extrémité C-terminale est micro-hétérogène pour un peptide donné. Cela laisse supposer que le peptide pourrait déborder du sillon de la molécule de classe II par son extrémité carboxyterminale, qui pourrait rester sensible à une dégradation protéolytique. La comparaison de trois peptides présentés par les molécules de classe II et séquencés par le groupe de New Haven indique qu'ils n'ont aucune similitude. Ce résultat, qu'il conviendrait de confirmer par la comparaison d'un beaucoup plus grand nombre de peptides, pourrait avoir d'importantes implications. Le contraste entre une certaine spécificité des molécules de classe I et la très faible spécificité apparente des molécules de classe II pourrait, en effet, être rapproché des fonctions respectives des unes et des autres : les premières vont jouer un rôle dans l'immunité antivirale et dans toute situation où des protéines étrangères sont synthétisées dans les cellules de l'hôte ; il suffit qu'un petit nombre de peptides issus de ces agents étrangers soit présenté pour que se développe la réaction cytotoxique éliminant la cellule infectée. En revanche, les molécules de classe II interviennent dans la réponse anticorps à un antigène protéique donné, au sein duquel un peptide présentable doit absolument être trouvé, ce qui exige de n'être pas

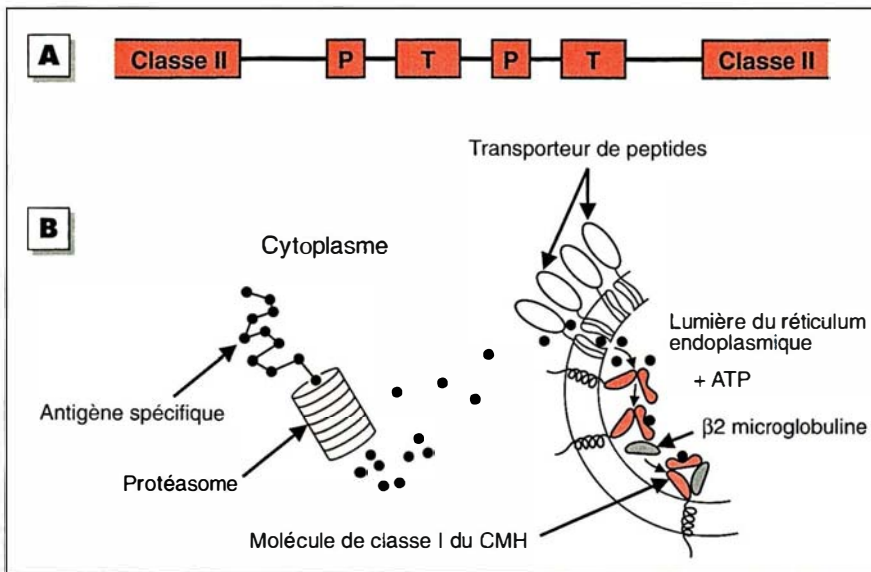
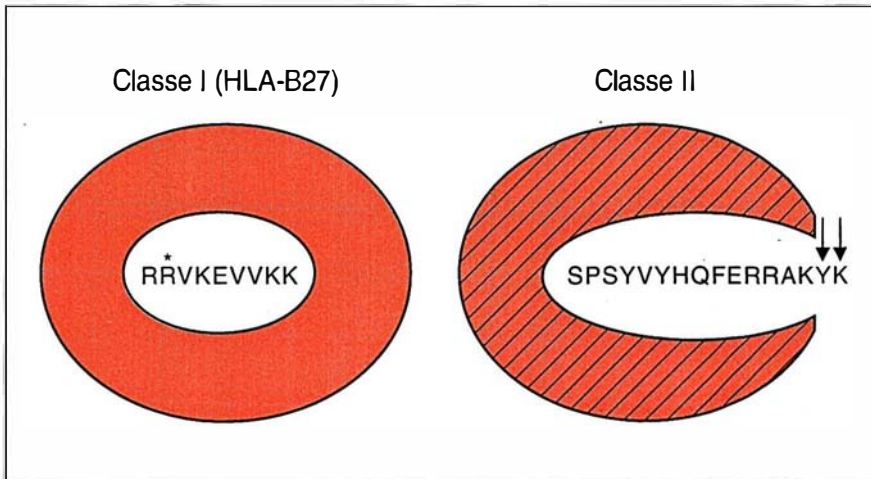


Figure 1. **Relation entre protéasomes, transporteurs de peptides et molécules du CMH de classe I.**

(A) Position des gènes de molécules de classe II, de composants du protéasome (P) et de transporteurs (T). (B) Un antigène intact est dégradé par le complexe protéolytique multimoléculaire, dénommé protéasome, en peptides qui sont transportés, en l'absence d'ATP, dans la lumière du réticulum endoplasmique. Là, ces peptides se lient à une molécule de classe I, provoquant, en présence d'ATP, un changement conformationnel permettant la formation du complexe avec la chaîne invariante β2-microglobuline. C'est ce complexe qui sera ensuite transloqué à la membrane plasmique. (D'après [10].)



Les peptides présentés par HLA-B27 sont des nonamères ayant une arginine en deuxième position et dont les deux extrémités sont enfouies dans la molécule. En revanche, seule l'extrémité N-terminale des peptides présentés par les molécules de classe II est en contact étroit avec la protéine. Il existe très peu de spécificité aux autres positions. L'extrémité C-terminale « dépasse » de la protéine et peut donc être « rabotée » par une carboxypeptidase. Les peptides sont ici plus longs que dans le cas précédent. (D'après [13].)

m/s n° 1, vol. 8, janvier 92

trop regardant sur la séquence du peptide présenté. Le petit nombre de peptides du *self* détectés dans l'éluat des molécules de classe II pourrait ne pas résulter d'une spécificité étroite de ces molécules, mais plus probablement de l'abondance et de la biodisponibilité des protéines dont sont issus les peptides. Une de ces protéines est la sous-unité α de la molécule I-E du CMH de classe II dont un peptide est abondant dans les éluats caractérisés par l'équipe de C. A. Janeway [13]. Rudensky *et al.*, de cette même équipe, ont utilisé un anticorps monoclonal dirigé contre le peptide I-E présenté dans le contexte de la molécule I-A<sup>b</sup> et ont démontré la liaison de cet anticorps à un grand nombre de cellules présentatrices d'antigène, confirmant qu'il s'agit là d'un peptide du soi tout à fait dominant [15]. Dans le thymus, cet anticorps reconnaît les cellules thymiques responsables de la délétion clonale des lymphocytes T autoréactifs, mais non les cellules corticales intervenant dans la sélection positive des thymocytes exprimant des molécules du CMH du *self* (*m/s*, suppl. au n° 1, vol. 5, p. 25, et n° 10, vol. 5, p. 788). Ce résultat pourrait signifier que les molécules du CMH reconnues au stade de la sélection positive, soit ne sont pas liées à un peptide du *self*, soit, plus probablement, sont liées à des peptides spécifiques, différents de ceux présentés au stade de la sélection négative par délétion clonale ■

Axel Kahn

## RÉFÉRENCES

1. Kourilsky P. Le soi peptidique. *médecine/sciences* 1988 ; 4 : 177-83.
2. Claverie JM. Immunologie 1989 : la révolution peptidique. *médecine/sciences* 1990 : 6 : 367-77.
3. Rabourdin-Combe C, Bertolino P, Cali-Laurens V, Gerlier D. La présentation de l'antigène aux lymphocytes T. *médecine/science* 1991 ; 7 : 674-80.
4. Glynne R, Powis SH, Beck S, Kelly A, Kerr LA, Trowsdale J. A proteasome-related gene between the two ABC transporter loci in the class II region of the human MHC. *Nature* 1991 ; 353 : 357-60.
5. Ortiz-Navarrete V, Seelig A, Gernold M, Frenzel S, Kloetzel TM, Hämmerling GJ. Subunit of the 20S proteasome (multicatalytic proteinase) encoded by the major histocompatibility complex. *Nature* 1991 ; 353 : 662-4.

---

## RÉFÉRENCES

---

6. Brown MG, Driscoll J, Monaco JJ. Structural and serological similarity of MHC-linked LMP and proteasome (multicatalytic protease) complexes. *Nature* 1991 ; 353 : 355-7.
7. Martinez CK, Monaco JJ. Homology of proteasome subunits to major histocompatibility complex-linked LMT gene. *Nature* 1991 ; 353 : 664-7.
8. Kelly A, Powis SH, Glynne R, Radley E, Beck S, Trowsdale J. Second proteasome-related gene in the human MHC class II region. *Nature* 1991 ; 353 : 667-8.
9. Robertson M. Antigen processing : proteasomes in the pathway. *Nature* 1991 ; 353 : 300-1.
10. Lévy F, Gabathuler R, Larsson R, Kuist S. ATP is required for *in vivo* assembly of MHC class I antigen but not for transfer of peptides across the EB membrane. *Cell* 1991 ; 67 : 265-74.
11. Jardetzky TS, Lane WS, Robinson RA, Madden DR, Wiley DC. Identification of self peptides bound to purified HLA-B27. *Nature* 1991 ; 353 : 326-9.
12. Madden DR, Gorga JC, Stromingen JL, Wiley DC. The structure of HLA-B27 reveals nonamer self peptides bound in an extended conformation. *Nature* 1991 ; 353 : 321-5.
13. Rudensky AE, Preston-Hulburt P, Hong SS, Barlow A, Janeway A. Sequence analysis of peptides bound to MHC class II molecules. *Nature* 1991 ; 353 : 622-7.
14. Germain RN. Antigen presentation : the second class story. *Nature* 1991 ; 353 : 605-6.
15. Rudensky AY, Rath S, Preston-Hulburt P, Murphy DD, Janeway CA. On the complexity of self. *Nature* 1991 ; 353 : 660-2.

## TIRÉS A PART

---

A. Kahn.

### AVIS AUX AUTEURS DE TRAVAUX IMPORTANTS

*m/s* propose aux auteurs de travaux importants, publiés dans des revues d'audience internationale et de premier niveau, de présenter leurs résultats sous forme de *brève*, de *nouvelle*, voire de *mini-synthèse*, au mieux publiés dans *médecine/sciences* parallèlement à l'article princeps.

LA RÉDACTION

*Les manuscrits doivent être adressés à :*  
*médecine/sciences, 6, rue Blanche,*  
*92120 Montrouge, France.*  
*Tél. : (1) 47.35.85.52*  
*Fax : 46.57.10.09*