

Colloque VB : Infections

L.F. Garcia-Alles^{1,2}, K. Versluis³, A. Collmann⁴, J. Guiard², L. Maveyraud¹, J. Prandi², M. Gilleron², L. Mori⁴, A. Heck³, G. De Libero⁴, G. Puzo² et **Lionel MOUREY**¹

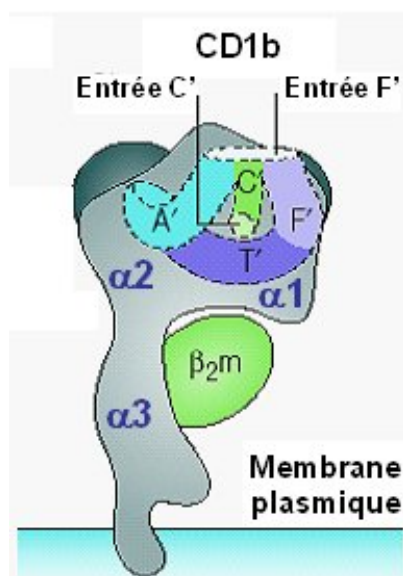
¹Groupe de Biophysique Structurale, ²Groupe Immunochimie et Glycoconjugués Mycobactériens, Département Mécanismes Moléculaires des Infections Mycobactériennes, Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale, UMR 5089 CNRS et Université Paul Sabatier, Toulouse

³Department of Biomolecular Mass Spectrometry, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands

⁴Department of Experimental Immunology, Basel University Hospital, Basel, Switzerland

Mécanismes moléculaires de présentation d'antigènes glycolipidiques aux lymphocytes T par CD1b

La famille des protéines CD1 est impliquée dans la présentation d'antigènes lipidiques aux récepteurs des cellules T (TCR) [1]. Les protéines CD1 possèdent une analogie fonctionnelle et une similarité structurale avec les protéines du CMH, présentatrices d'antigènes peptidiques. Elles forment ainsi des hétérodimères, constitués d'une chaîne lourde glycosylée associée de façon non covalente à une chaîne légère de β_2 -microglobuline (β_2m).



Les CD1 participent aux mécanismes de défense de l'hôte contre les agents infectieux, comme par exemple *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Parmi tous les isotypes, CD1b joue un rôle prépondérant dans la présentation de glycolipides mycobactériens et il est raisonnable d'établir une relation entre la capacité de CD1b à présenter une telle variété d'antigènes et la complexité de sa poche d'ancrage (voir figure). Les lipides peuvent être logés dans trois canaux (A', C', F') accessibles depuis la surface. Un quatrième canal (T') permettrait l'ancrage des molécules à chaînes extrêmement longues, comme par exemple les acides mycoliques.

Les mécanismes moléculaires de la fixation des antigènes sur CD1b et de leur présentation aux cellules T restent peu connus. Notre projet vise à éclaircir ces aspects dans le cadre de la

présentation des sulfoglycolipides mycobactériens (SGL) [2]. Un premier volet consistait à établir les déterminants structuraux des SGL nécessaires à déclencher les réponses des cellules T. Des analogues synthétiques ont été préparés dans l'équipe dirigée par G. Puzo et la formation des complexes avec CD1b a été étudiée. Certains de ces analogues se sont montrés capables d'activer les cellules T de façon comparable aux SGL de *Mtb*, et cela aussi bien dans un contexte cellulaire qu'en utilisant des complexes purifiés [3].

Nous avons cherché à expliquer ces résultats d'un point de vue structural. Pour ce faire, un complexe a été préparé entre CD1b et l'un des analogues les plus actifs. La composition moléculaire de ce complexe a été caractérisée par spectrométrie de masse dite native et son activité stimulatrice a été confirmée. Ce complexe a été ensuite cristallisé et sa structure déterminée à 1.9 Å de résolution [4]. Les conclusions les plus importantes de cette étude seront présentées. Les résultats obtenus ne permettent pas seulement d'expliquer les relations structure-activité pour les analogues des SGL, mais également d'étendre les explications à la présentation d'antigènes dans un contexte beaucoup plus général. Ces recherches sont actuellement poursuivies dans le but de développer des vaccins sous-unitaires contre *Mtb*.

[1] De Libero G. et Mori L., Nat Rev Immunol, 5 (2005) 485-96.

[2] Gilleron M. et al, J Exp Med, 199 (2004) 649-59.

[3] Guiard J. et al, soumis.

[4] Garcia-Alles L. F. et al, en préparation.