

Les nouvelles techniques ont été également utiles contre la grippe. Les vaccins antigrippaux ont l'inconvénient que les antigènes principaux des virus grippaux – l'hémagglutinine et la neuraminidase – changent rapidement, tout en conservant leurs fonctions. Pour lutter plus efficacement contre le virus de la grippe, on a cherché à attaquer les protéines de surface du virus.

Le virus se fixe sur les cellules de l'organisme par son hémagglutinine : la molécule s'attache à la neuramine, qui constitue l'extrémité de glycoprotéines, de glycolipides et d'oligosaccharides qui font saillie à la surface des cellules. Ultérieurement, l'enzyme virale nommée neuraminidase élimine les sucres afin que les nouvelles particules virales n'y restent pas accrochées, lors de leur sortie des cellules infectées.

Depuis les années 1970, on connaît un analogue de la neuramine (Neu5Ac2en) capable d'inhiber faiblement la neuraminidase et de cristalliser avec cette enzyme. On a étudié le complexe formé par cristallographie aux rayons X, et l'on a ainsi identifié le centre actif de l'enzyme (voir la figure 4) : ayant observé qu'il contient une crevasse que l'inhibiteur Neu5Ac2en ne remplit pas, on a imaginé de greffer sur ce dernier un groupe chimique qui s'introduirait dans cette crevasse et assurerait une meilleure fixation.

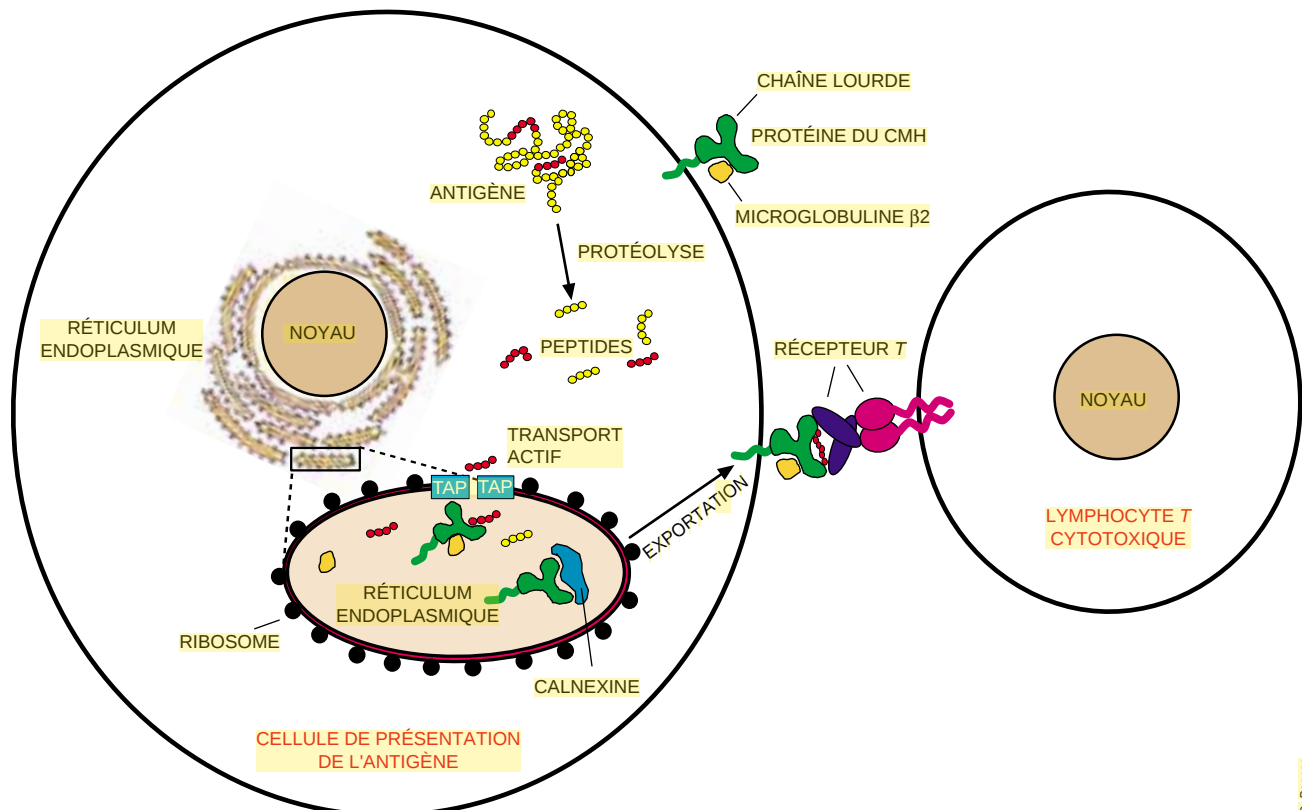
Au cours de cette recherche, des chimistes australiens trouvèrent qu'un groupe ammonium ($-NH_3^+$) ou amidinium ($-C(NH_2)_2^+$) se liait à la poche de fixation vide. Ils remplacèrent alors le groupe hydroxyle ($-OH$) présent à l'endroit correspondant de la molécule d'inhibiteur par un groupe guanidine, chargé positivement (voir la figure 5) : la molécule résultante, la 4-guanidino-Neu5Ac2en, aujourd'hui nommée inhibiteur GLAXO GG167, se révéla 10 000 fois plus active que le composé initial. Une analyse aux rayons X de la neuraminidase du virus influenza B cocrystallisée avec le nouvel inhibiteur confirma les prévisions théoriques. Le virus ne deviendra probablement pas résistant à cet inhibiteur, car des modifications du site catalytique de la neuraminidase perturberaient sa fonction.

La lutte contre les rhumatismes

La conception rationnelle a également apporté beaucoup contre les maladies auto-immunes, au cours desquelles

La lutte contre les rhumatismes

La conception rationnelle a également apporté beaucoup contre les maladies auto-immunes, au cours desquelles

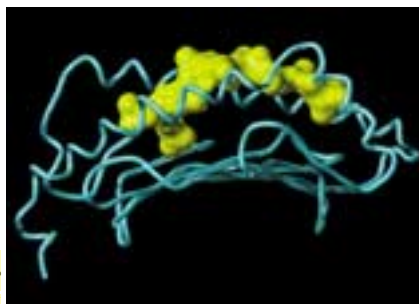


6. LA RÉACTION IMMUNITAIRE due aux lymphocytes T résulte de la reconnaissance de molécules spécifiques, à la surface des cellules infectées. Les cellules de présentation des antigènes découpent les antigènes, ou protéines étrangères, en peptides qui sont placés dans le réticulum endoplasmique sous la forme d'un complexe avec deux protéines de transport. Le réticulum endoplasmique est constitué de vésicules membranaires aplaties où les protéines sont importées lors de leur synthèse par les ribosomes qui tapissent l'extérieur de ces vésicules. Parmi ces protéines figurent les molécules de présentation des antigènes, que l'on nomme protéines du CMH, car elles sont codées par le complexe majeur d'histocompatibilité. Dès que des peptides apparaissent (en rouge), les protéines du CMH forment avec eux un complexe qui migre vers la surface de la cellule. Lorsque des lymphocytes T cytotoxiques munies d'un

récepteur approprié se fixent à ce complexe, ils sont activés, se multiplient et tuent toutes les cellules qui présentent le peptide étranger. Une maladie auto-immune peut se déclencher lorsqu'une protéine d'un micro-organisme pathogène renferme par hasard une séquence suffisamment longue que l'on retrouve dans une protéine de l'organisme. Si, par hasard, la personne ainsi infectée possède des molécules du CMH qui sont capables de se lier à cette séquence, le système immunitaire attaque non seulement les cellules qui contiennent la protéine étrangère, mais aussi celles qui synthétisent cette protéine de l'organisme. Même quand l'infection est vaincue, le système immunitaire continue d'attaquer les tissus de l'organisme reconnus à tort. La molécule du CMH responsable de cette reconnaissance erronée est une cible des médicaments dirigés contre les maladies auto-immunes.

D. Rognan

des tissus de l'organisme sont reconnus à tort comme étrangers et attaqués par le système immunitaire. Le déclenchement d'une réaction immunitaire normale résulte de la présentation, à la surface des cellules infectées, de fragments de leurs propres protéines et de peptides dérivés de l'agent pathogène



D. Rognan

7. LA POCHE DE FIXATION d'une protéine du CMH (*en bleu*) intervenant dans le déclenchement d'un rhumatisme articulaire d'origine auto-immune est représentée ici avec son ligand peptidique (*en jaune*). Le ligand pénètre profondément dans la molécule de présentation. Ses deux extrémités sont importantes pour la liaison à la molécule de présentation, tandis que la partie centrale, arquée vers le haut, assure le contact avec les lymphocytes T. De telles modélisations facilitent la mise au point de molécules capables de bloquer la protéine du CMH, en établissant avec cette dernière une combinaison qui ne sera pas reconnue par les lymphocytes T.

responsable de l'agression, associés à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Quand les lymphocytes T cytotoxiques reconnaissent cette combinaison moléculaire (*voir la figure 6*), ils sont activés, se multiplient et commencent à combattre les cellules infectées.

Une maladie auto-immune peut se déclencher lorsqu'une protéine d'un micro-organisme pathogène contient par hasard une longue séquence protéique qui figure également dans une protéine de l'organisme. Quand la personne infectée a des molécules du CMH qui s'associent précisément avec cette séquence pour donner un complexe de présentation, une attaque se déclenche non seulement contre les cellules qui contiennent la protéine étrangère, mais aussi contre celles qui fabriquent la protéine normale. Même quand l'agent pathogène a été éliminé, le système immunitaire continue d'attaquer le tissu qui contient la séquence reconnue.

La molécule du CMH qui intervient dans cette mauvaise reconnaissance est une cible parfaite pour des médicaments contre les maladies auto-immunes : on bloque la réaction à l'aide de pseudo-peptides qui forment

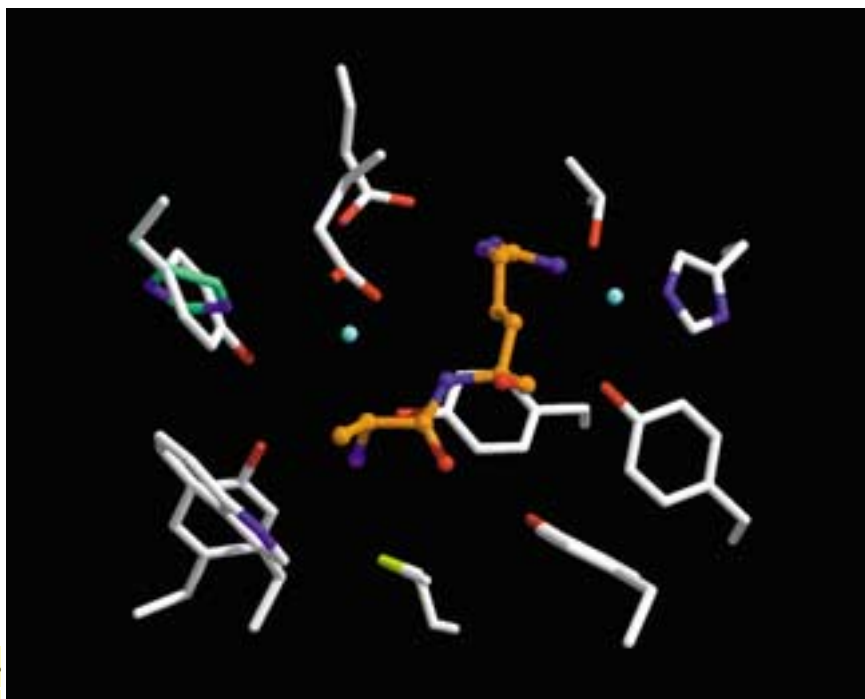
une combinaison qui n'est pas reconnue par les lymphocytes T, mais ces ligands doivent se fixer de manière très spécifique sur la molécule du CMH concernée et non sur d'autres molécules analogues, sous peine d'une dépression générale du système immunitaire.

On a identifié quelques-unes des molécules du CMH qui participent à un rhumatisme articulaire auto-immun : l'arthrite spondyliiforme. Il y a quelques années, à l'École polytechnique de Zurich, Didier Rognan a reconstitué par ordinateur la structure de plusieurs molécules du CMH et prédit les conditions exactes de fixation des molécules de ligand dans la poche de fixation. À partir de ces analyses, il a simulé par ordinateur la fixation de plusieurs ligands et a déterminé la mobilité et l'exposition au solvant des divers groupes chimiques portés par le ligand et par les sites de fixation correspondants sur la protéine réceptrice. Le modèle a ensuite été vérifié par cristallographie aux rayons X (*voir la figure 7*).

Les simulations ont montré que, pour un peptide de neuf acides aminés, seuls le deuxième, le troisième et le neuvième acides aminés étaient importants pour la fixation ; les autres acides aminés étaient chargés de l'immobilisation du récepteur T ou n'avaient aucun rôle dans la reconnaissance de l'antigène. Des simulations informatiques ont également indiqué que l'affinité du ligand était centuplée quand on incorporait en troisième position un acide aminé non naturel pourvu d'un groupe naphthyle.

En outre, il semblait possible de remplacer sans perte d'affinité toute la partie intermédiaire du ligand par des analogues hydrocarbonés, qui ne permettraient plus la reconnaissance par les lymphocytes T. En fait, il s'agissait d'inhiber uniquement la reconnaissance par le sous-type de récepteur des lymphocytes T qui est spécifiquement responsable du déclenchement de la maladie.

Le ligand trouvé n'était malheureusement pas capable d'une telle différenciation, mais des observations de biologie moléculaire montrèrent ensuite que le remplacement de la tyrosine en position 59 par une histidine, dans la molécule du CMH, suffit à faire disparaître la sensibilité à l'arthrite spondyliiforme (*voir la figure 8*).



D. Rognan

8. CETTE PARTIE DE LA POCHE DE FIXATION d'une protéine du CMH, représentée ici avec les chaînes latérales des acides aminés, dans la partie concernée (*les atomes de carbone sont en blanc, ceux d'oxygène en rouge et ceux de soufre en jaune*), est responsable de la fixation des acides aminés en positions 1 et 2 du peptide antigénique (*la chaîne carbonée est représentée en orange*) reconnu par la protéine. Quand on remplace la tyrosine en haut à gauche par une histidine (*en vert*), on obtient un autre sous-type de protéine du CMH.