

Modélisation automatique des complexes TR/peptide/MHC.

Quentin Kaas¹, Marie-Paule Lefranc¹ et Laurent Chiche²

¹ IMGT, UPR CNRS 1142 Institut de Génétique Humaine IGH, 141 rue de la Cardonille, 34396 Montpellier Cedex 5

² Centre de Biochimie Structurale CBS, Faculté de Pharmacie, 15 avenue Charles Flahaut, 34093 Montpellier Cedex

Motivations

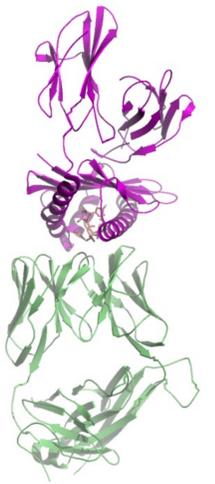
A la surface des cellules, le complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) est lié à des peptides provenant de la dégradation des protéines endogènes. Le complexe peptide/MHC est reconnu par des récepteurs des cellules T (TR), ce qui déclenche une réponse immunitaire. Nous nous intéressons à la modélisation des complexes peptide/MHC et TR/peptide/MHC.

Les modèles de complexes MHC/peptide permettent d'évaluer l'affinité du peptide pour un allèle du MHC [1] et leur analyse permet d'identifier les résidus du peptide responsables de la liaison au MHC. Une méthode suffisamment rapide et précise permettrait de plus d'identifier les peptides antigéniques provenant de la dégradation d'une protéine.

Les modèles de complexe TR/peptide/MHC apportent des informations sur les répertoires de TR spécifiques du peptide. L'analyse de ces complexes avec un peptide antigénique permet de proposer les acides aminés responsables de l'antigénicité. Enfin, la modélisation de répertoire de TR spécifiques d'un complexe peptide/MHC constitue un défi majeur en immunologie, mais nécessite le développement de techniques de modélisation rapide et entièrement automatique.

Conclusion

Des techniques de modélisation optimisées pour la modélisation aux interfaces protéiques (contraintes stériques importantes) et répondant aux impératifs de rapidité et d'automatisme ont été développées. Elles comprennent une bibliothèque de conformations de représentations simplifiées de chaînes latérales à 3 niveaux de simplification (bibliothèque SCSR), la construction des chaînes latérales en utilisant la bibliothèque SCSR et la construction de boucles par exploration exhaustive de l'espace des angles dièdres. La reconstruction des chaînes latérales a été utilisée avec succès pour la modélisation des peptides présentées par les MHC de classe II. La technique de construction de boucles a été appliquée à la reconstruction des boucles de reconnaissance du TR et fournit des résultats encourageant. Enfin un algorithme de docking spécifique pour la modélisation de complexes TR/peptide/MHC est en cours de développement.



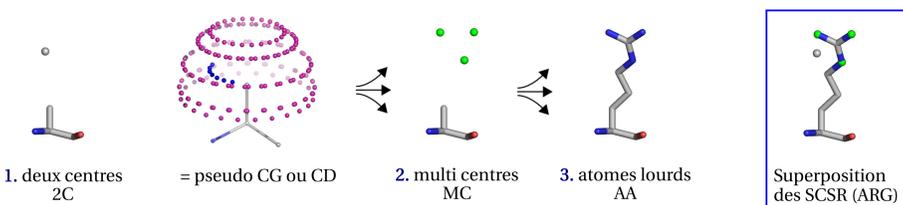
Techniques

Approches existantes

La méthode la plus élaborée de modélisation d'un complexe TR/peptide/MHC [2] utilise une approche de modélisation par homologie à partir de complexes cristallographiques proches (chaîne de TR identique, un peptide homologue) et fait appel à la dynamique moléculaire (avec recuit simulé) pour obtenir la conformation des boucles de reconnaissance du TR. Cette approche paraît difficilement généralisable en raison du nombre limité de structures expérimentales de TR/peptide/MHC, difficiles d'obtentions (18 structures présentant une certaine variabilité structurale) et du temps de calcul nécessaire. En outre des tests de modélisation des boucles de reconnaissances du TR par dynamique moléculaire nous a révélé la difficulté de reproduire la conformation des plus grandes boucles (>6 angstroms RMSD). Nous avons donc entrepris le développement d'une nouvelle approche spécifique, rapide et précise, pour la modélisation de complexes TR/peptide/MHC.

Représentation simplifiée des chaînes latérales

Hiérarchie



Caractéristiques :

2 Rayons: sphère dure et distance maximale d'interaction.
Charge.
Liaison hydrogène : donneur et/ou accepteur.

Classement :

Pour chaque niveau 2C, MC et AA : classement des conformations suivant la représentativité dans des structures cristallographiques.

Utilisation :

Sous forme d'une librairie de conformations.
Pas de restriction aux conformations observées.
Correspond à l'objectif de rapidité.
Simplification = souplesse = imprécision.

Construction des chaînes latérales

Construction des chaînes latérales

- 1) Sélection d'une conformation 2C.
- 2) Sélection d'une conformation MC à partir de l'ensemble des conformations MC reliées au 2C sélectionné.
- 3) Sélection d'une conformation AA à partir de l'ensemble des conformations AA reliées au MC sélectionné.

Sélection des conformations

Exploration: dans l'ordre du classement et identification des interactions : charge, liaison hydrogène, Van der Waals et chocs stériques.
Condition de fin: Pour une interaction sans chocs, poursuite de l'exploration sur N pas si possibilité d'interaction plus forte (charge>liaison hydrogène>Van der Waals).
Si toutes les conformation sont en chocs, sélection de la conformation présentant le nombre minimal de chocs.

Construction des boucles

Algorithme de recherche conformationnelle

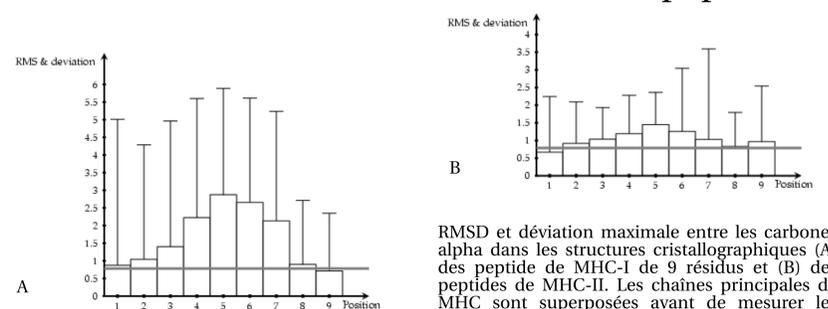
Construction exhaustive dans l'espace des angles dièdres de chaque moitié de boucle.
Détection des parties de boucles dont les extrémités sont proches (<1 angstrom) et fermeture de la boucle par l'algorithme de descente cyclique des coordonnées [7].

Exploration de l'espace des angles dièdres

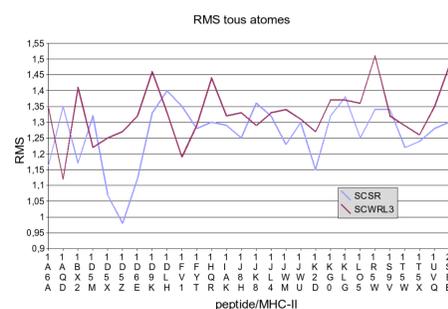
Réduction du nombre de possibilités par arrêt de la construction si rencontre un choc stérique, ce qui rend la méthode performante pour les boucles contraintes stériquement.
Le pas d'exploration dépend linéairement de la densité d'atomes.

Modélisation peptide/MHC

Variations observées de conformation du peptide



Modélisation de complexes peptide/MHC-II



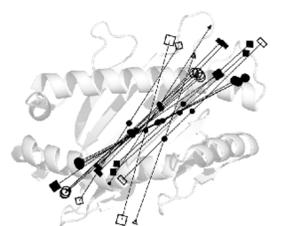
RMSD entre tous les atomes des structures cristallographiques et les structures dont les chaînes latérales ont été reconstruites par la représentation simplifiée des chaînes latérales (SCSR) et SCWRL3.0 [8].

Le temps de calcul des chaînes latérales est pratiquement constant
~ 3-5 s (Intel 1.8GHz)

Modélisation TR/peptide/MHC

Modélisation des boucles CDR du TR

1A07
Taille du CDR3 en acides aminés 11+2
Plus petit RMS à la structure cristalline 5.4



Constitution du complexe

Algorithme

Hashage géométrique.
'Soft docking' : Utilisation des chaînes latérales simplifiées (voir Techniques).
Orientation orthogonale du TR par rapport au plancher maintenu.
Mouvement de rotation complet du TR et déplacement sur tout le plancher.

Orientation du TR sur le plancher du MHC dans les 18 structures connues. Les différences d'orientations relatives sont essentiellement dues à des 'déplacements' parallèlement au plancher du MHC. Les mouvements de rotation semblent limités dans le plan du MHC mais il y a peu de structures connues et la possibilité d'une orientation inverse n'est toujours pas exclue.

[1] D Rognan et al. (1999) Predicting binding affinities of protein ligands from three-dimensional models: application to peptide binding to class I major histocompatibility proteins. J Med Chem. 42:4650-4658

[2] O Michielin, M Karplus (2002) Binding Free Energy Differences in a TCR-Peptide-MHC Complex Induced by a Peptide Mutation: A Simulation Analysis. J Mol. Biol. 324:547-569

[3] M Levitt (1976) A Simplified Representation of Protein Conformations for Rapid Simulation of Protein Folding. J Mol Biol. 104:59-107

[4] Q Kaas et al. (2004) IMGT/3Dstructure-DB and IMGT/StructuralQuery, a database and a tool for immunoglobulin, T cell receptor and MHC structural data. Nucleic Acids Res. 1:32

[5] M-P Lefranc et al. (2005) IMGT unique numbering for MHC groove G-DOMAIN and MHC superfamily MhcSF G-LIKE-DOMAIN. Dev Comp Immunol

[6] MP Lefranc et al. (2003) IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains. Dev. Comp. Immunol. 27, 55-77

[7] AA Canutescu et RL Jr Dunbrack (2003) Cyclic coordinate descent: A robotics algorithm for protein loop closure. Protein. Sci. 12:963-972

[8] AA Canutescu, AA Shelenkov, RL Dunbrack Jr (2003) A graph-theory algorithm for rapid protein side-chain prediction. Protein Sci. 12:2001-2014