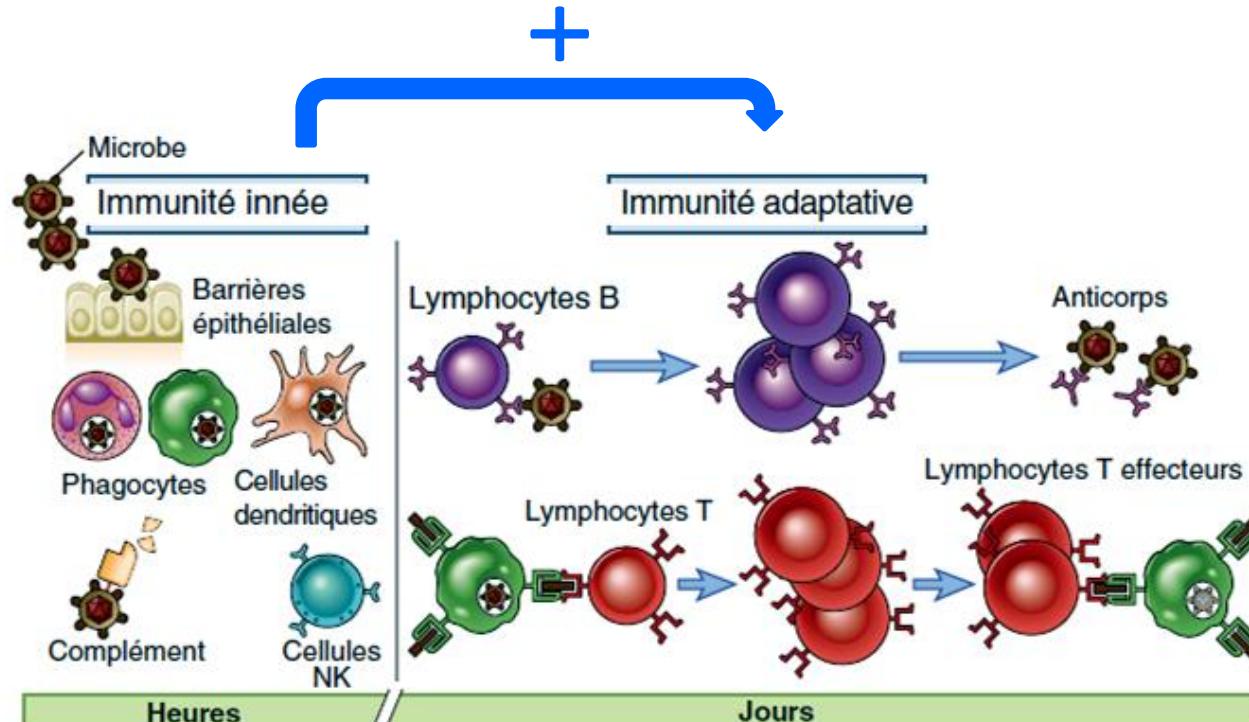


Complexe Majeur d'Histocompatibilité et présentation des peptides de l'antigène aux lymphocytes T

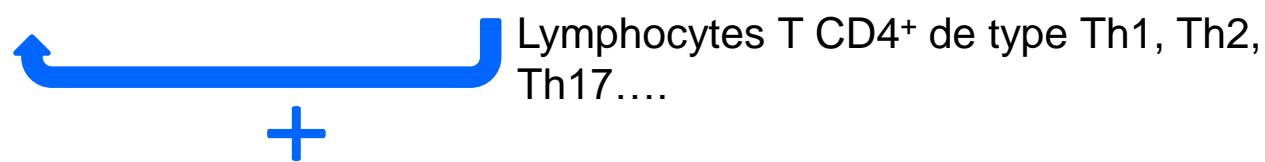
Pierre Bobé

Université Paris-Saclay

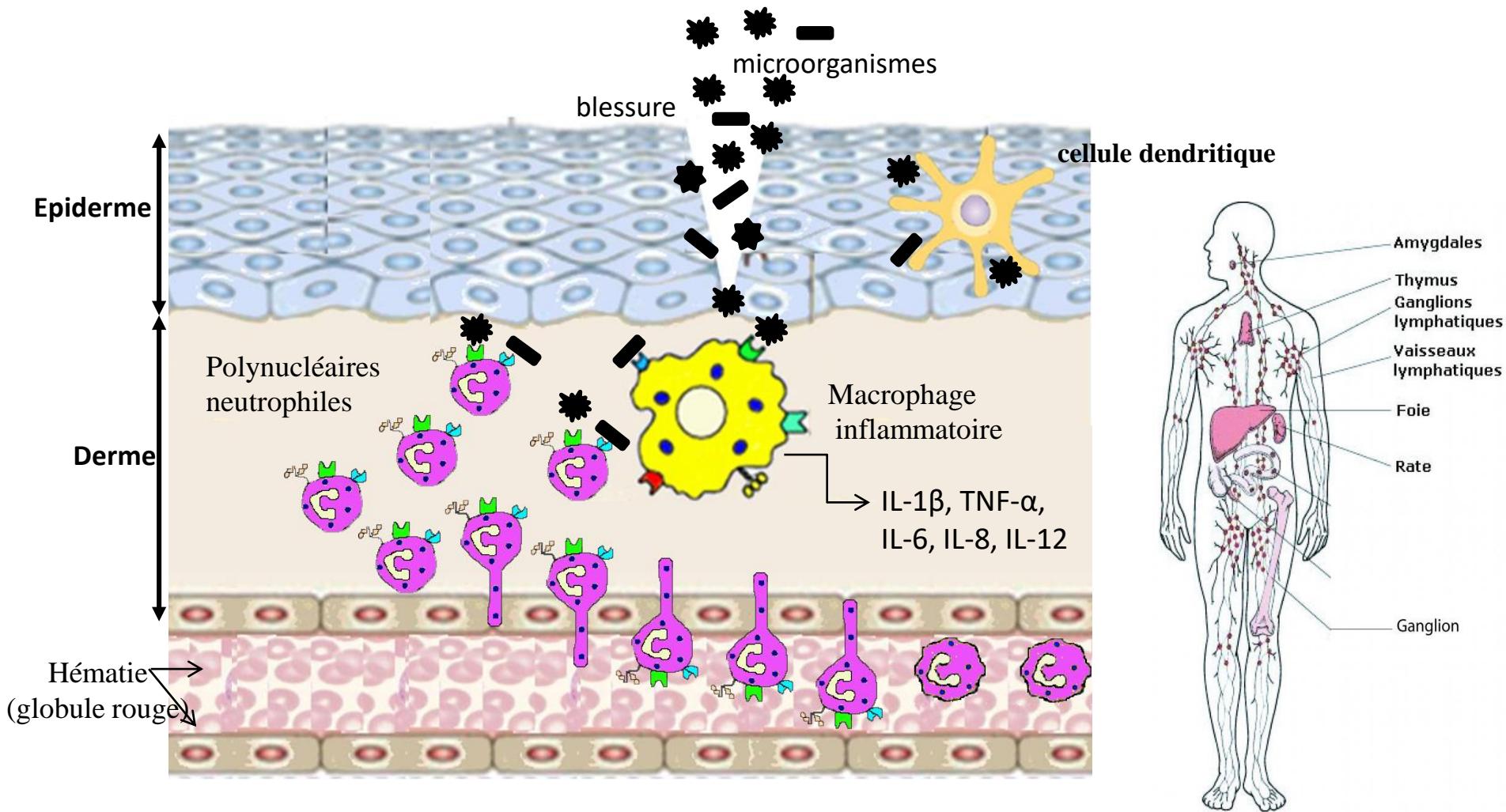
- Lymphocytes B reconnaissent des **antigènes extracellulaires** sous leur **forme native**.
- Lymphocytes T reconnaissent des **peptides de l'antigène** (« apprêtement de l'antigène ») présentés par les molécules du **Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH)** de **classe I ou de classe II**



La durée de chaque type d'immunité varie en fonction des réponses immunitaires



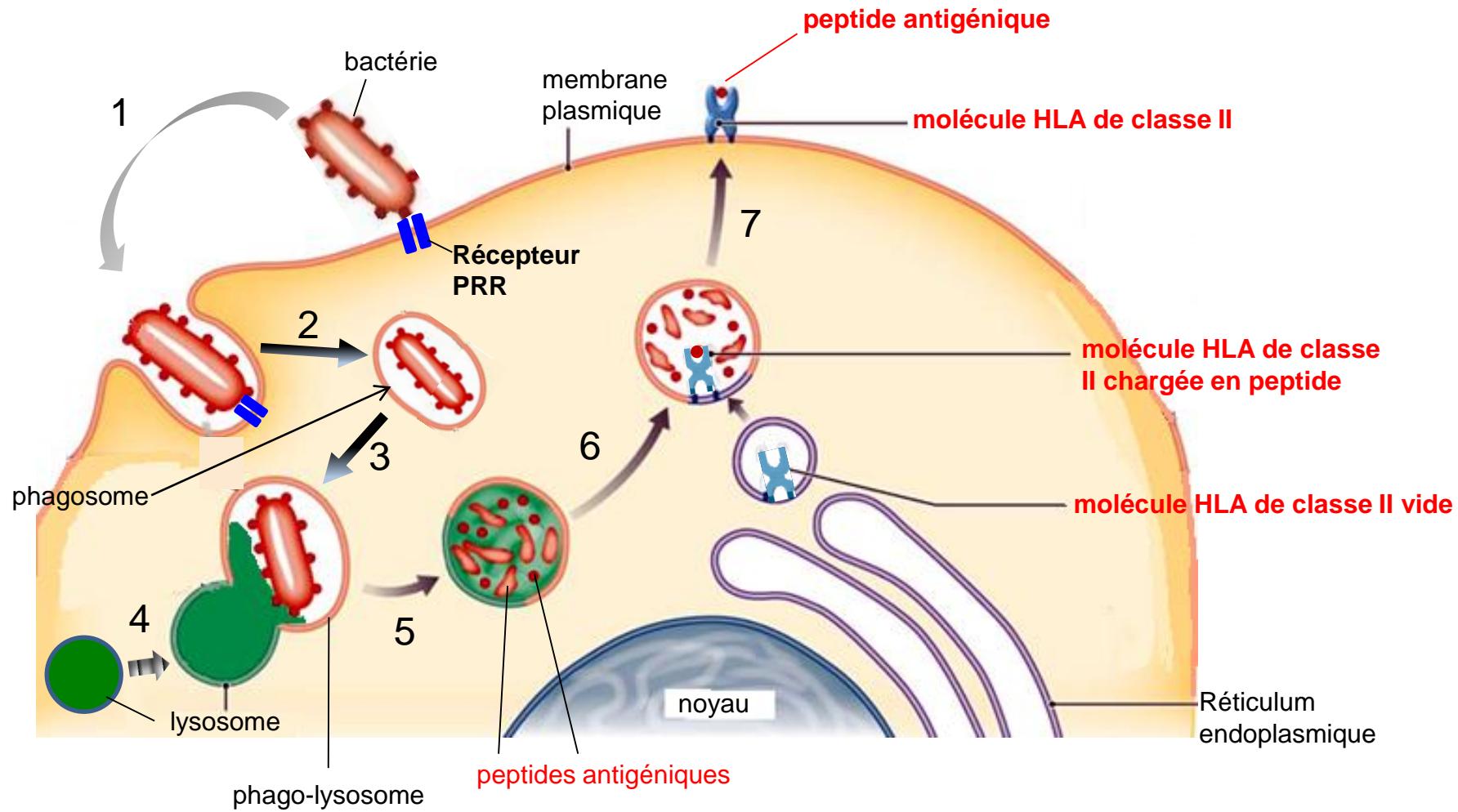
Recrutement des polynucléaires neutrophiles par les macrophages inflammatoires



Cellules dendritiques de l'épiderme (Cellules de Langerhans)

Fonction : capturer les agents infectieux et les antigènes qui pénètrent un tissu et les transporter au ganglion lymphatique le plus proche du site de l'infection afin d'activer les lymphocytes T CD4⁺ et les lymphocytes T CD8⁺.

Phagocytose par les macrophages inflammatoires et présentation de peptides antigéniques par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II

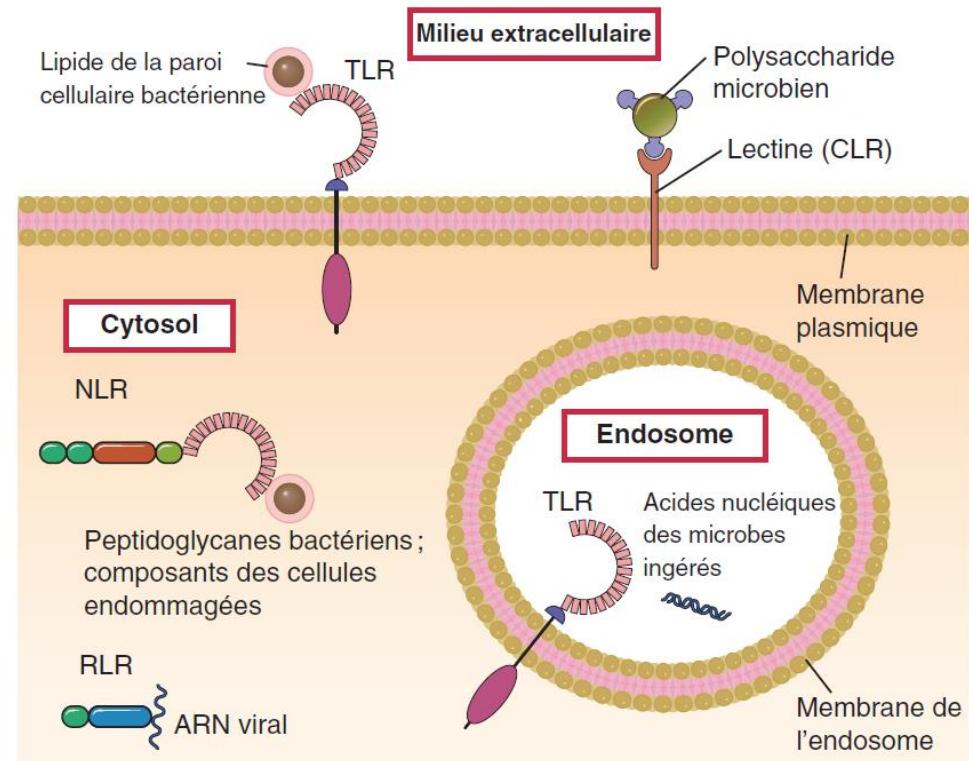
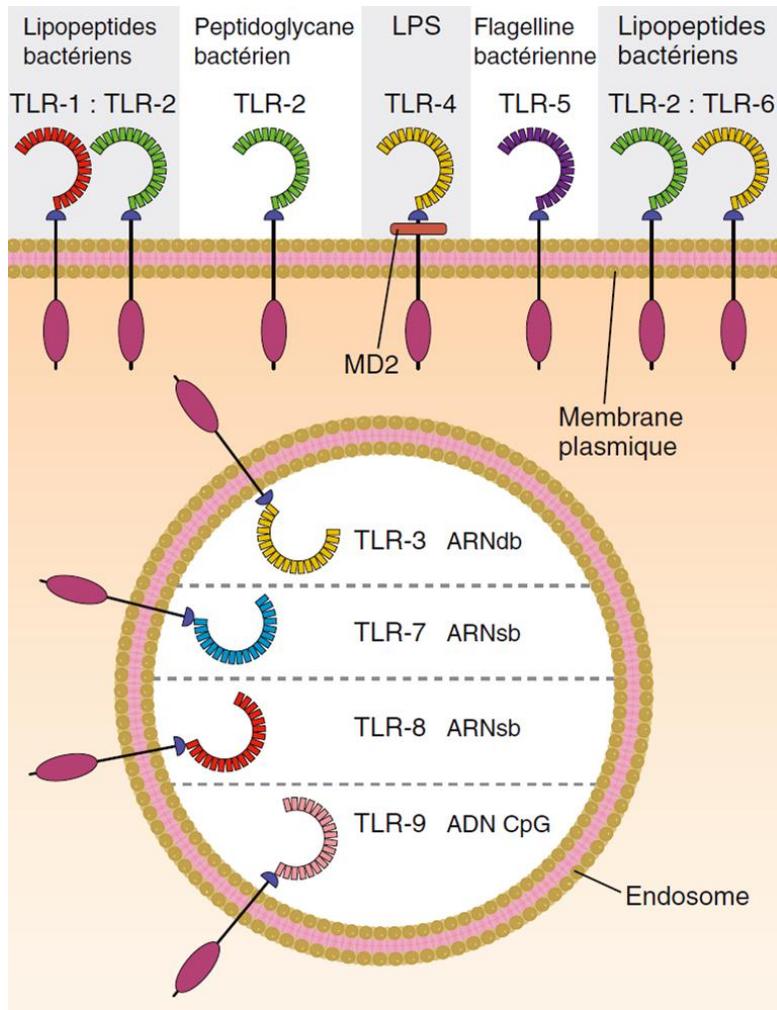


PRR (Pattern Recognition Receptors) : 3 grandes catégories fonctionnelles

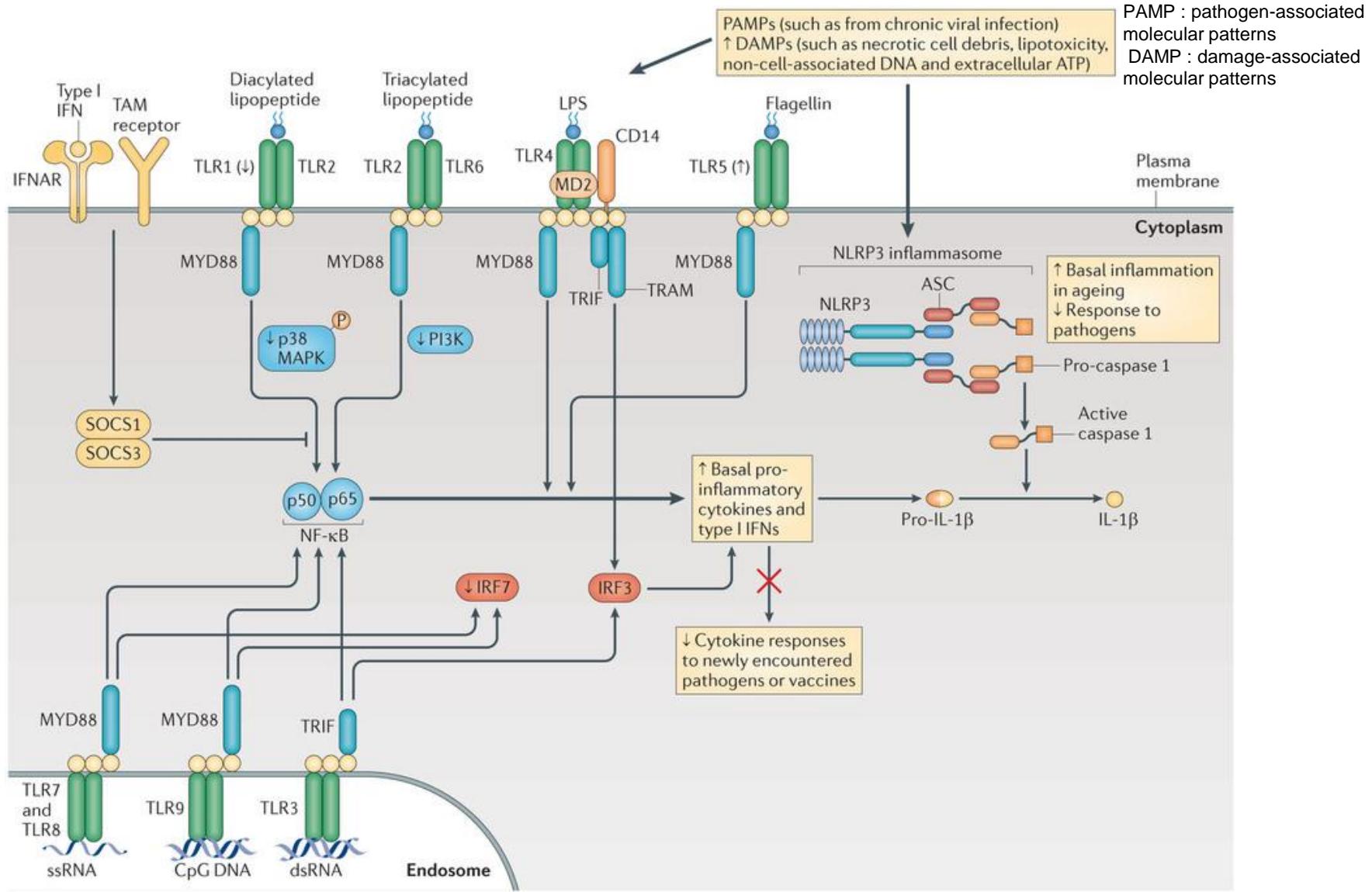
- **PRR** intervenant dans la **phagocytose** : récepteurs scavenger, récepteurs de la famille des lectines,...
- **PRR** impliqués dans la **transduction du signal** : Toll-like receptors (TLR), Famille Nod,...
- **PRR solubles** : protéines du complément, lectine de liaison du mannose, protéine C Réactive...

Récepteurs de reconnaissance des motifs microbiens (PRR)

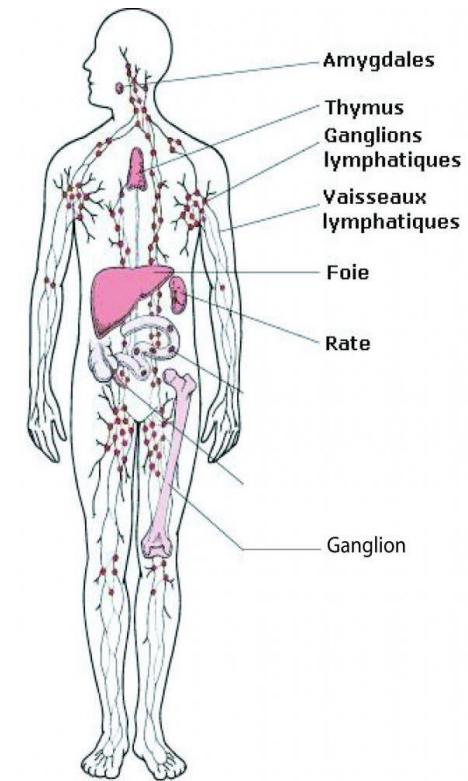
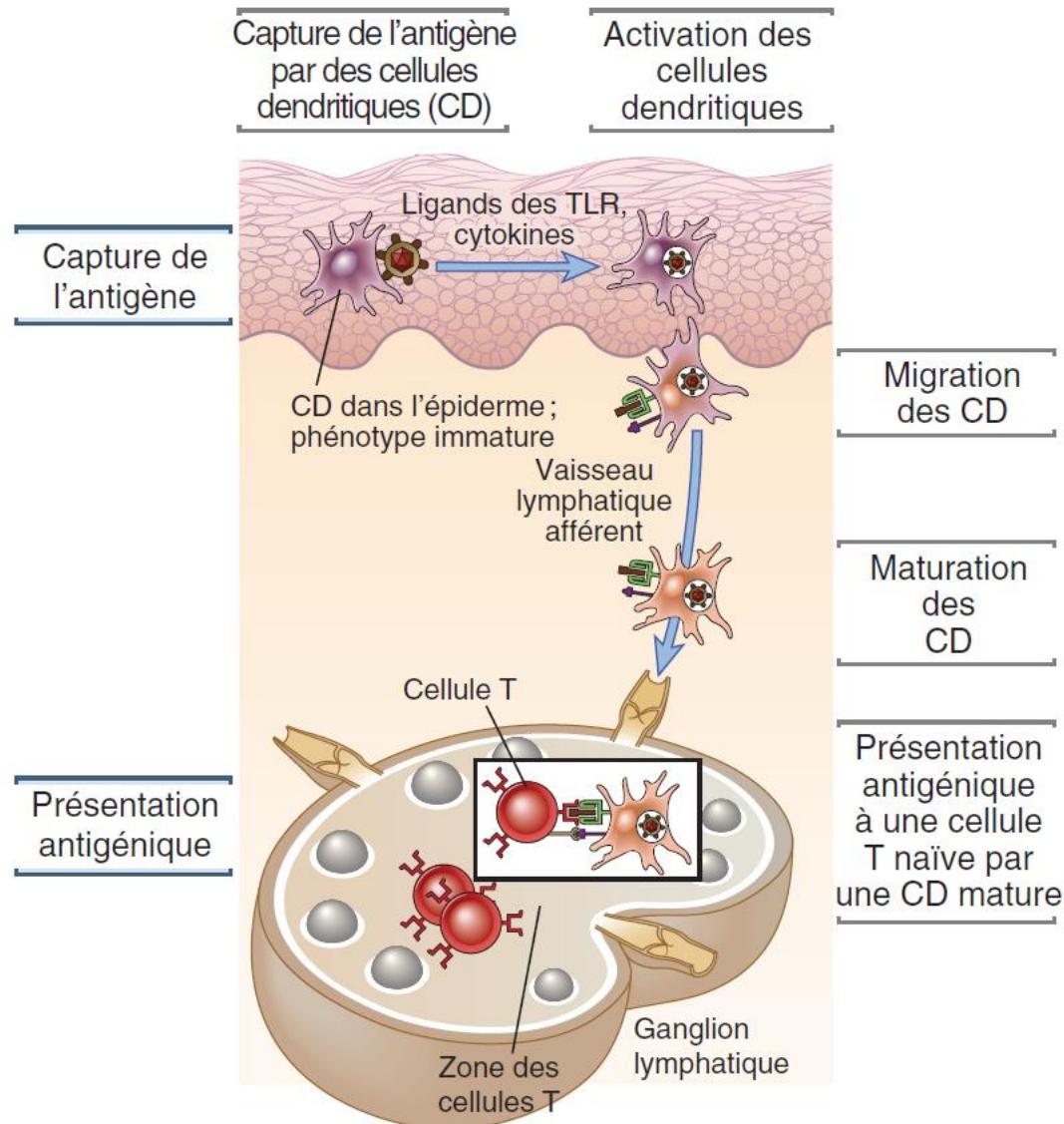
Localisation : extracellulaire, cytosolique, internalisé

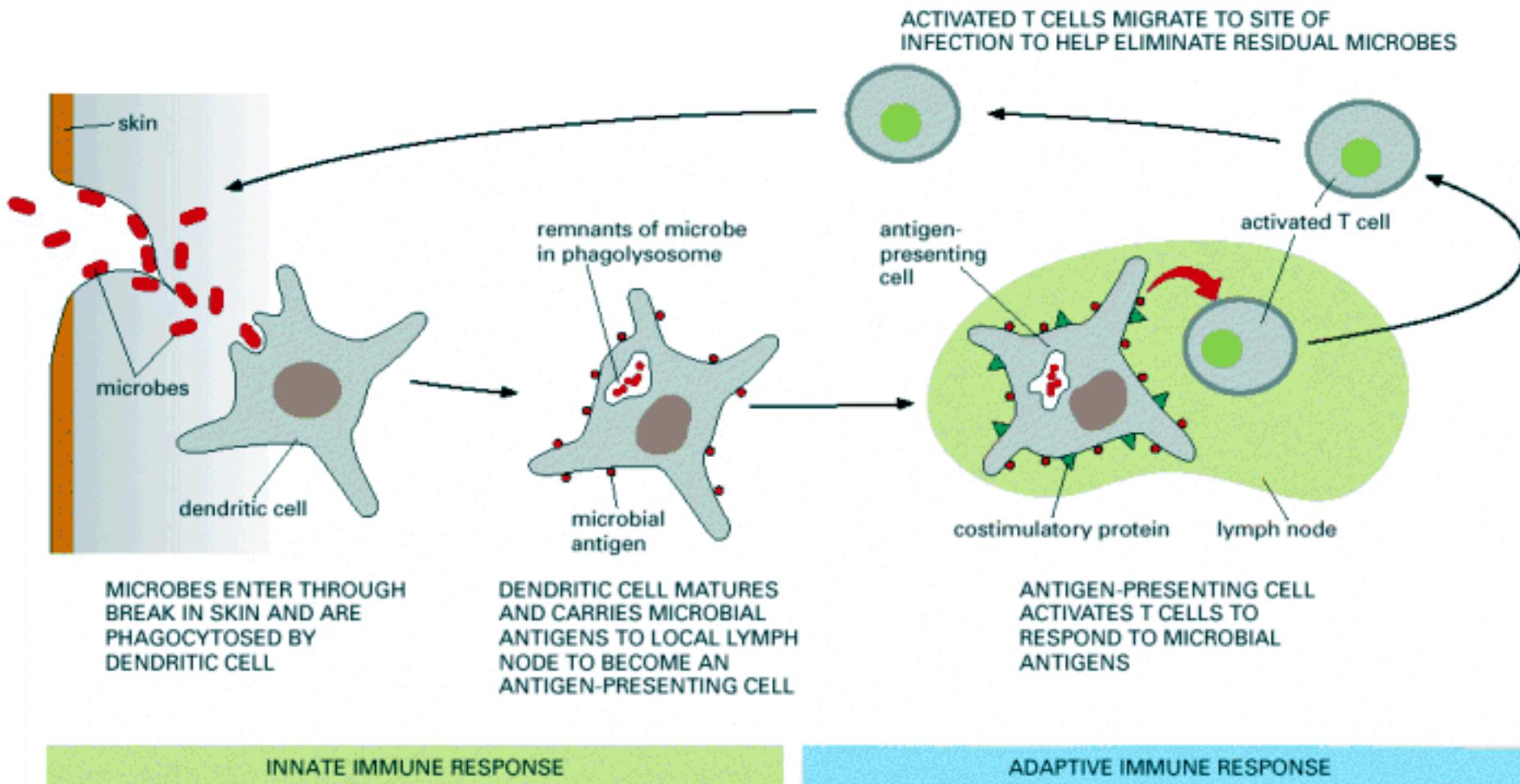


Voies de signalisation TLR et NLRP3

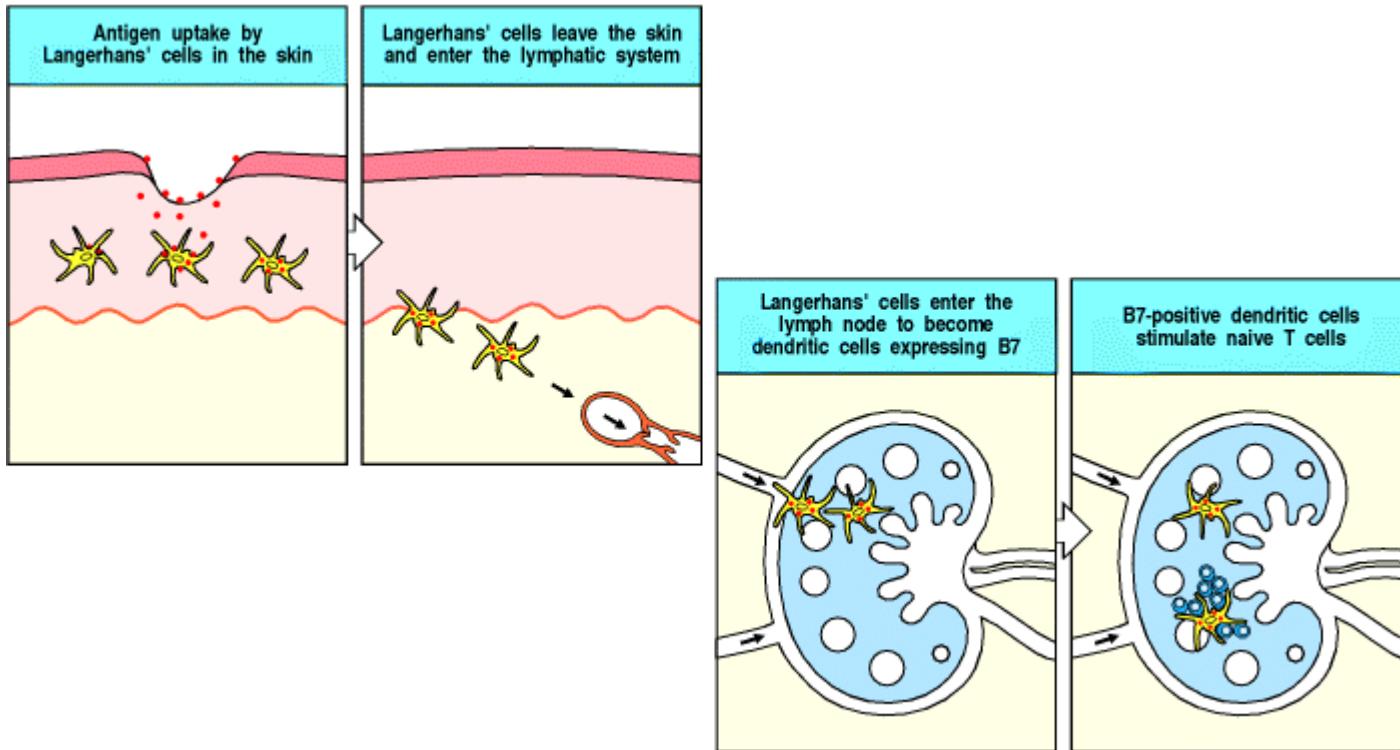


Migration des cellules dendritiques aux ganglions lymphatiques

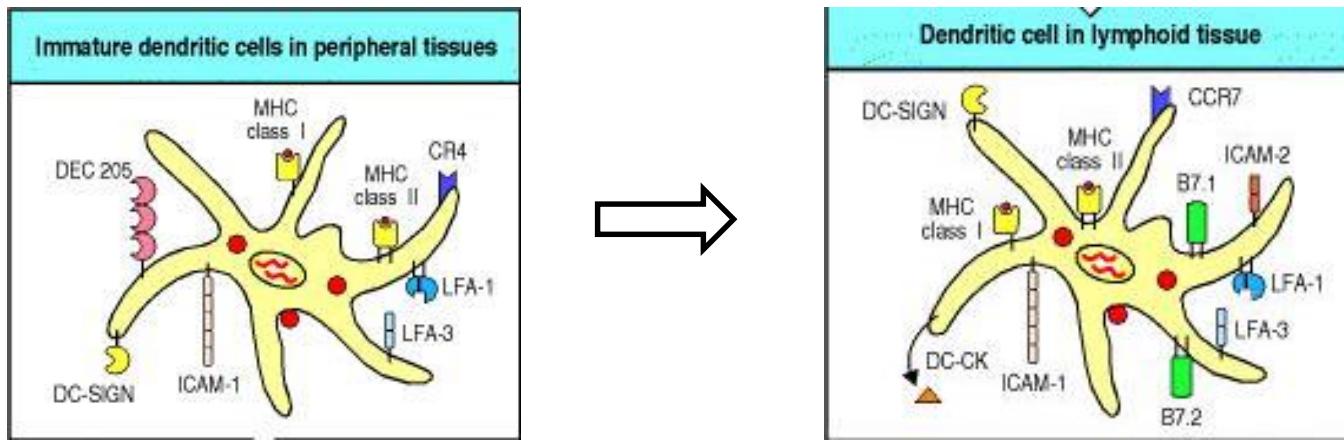




Migration des cellules dendritiques aux ganglions lymphatiques



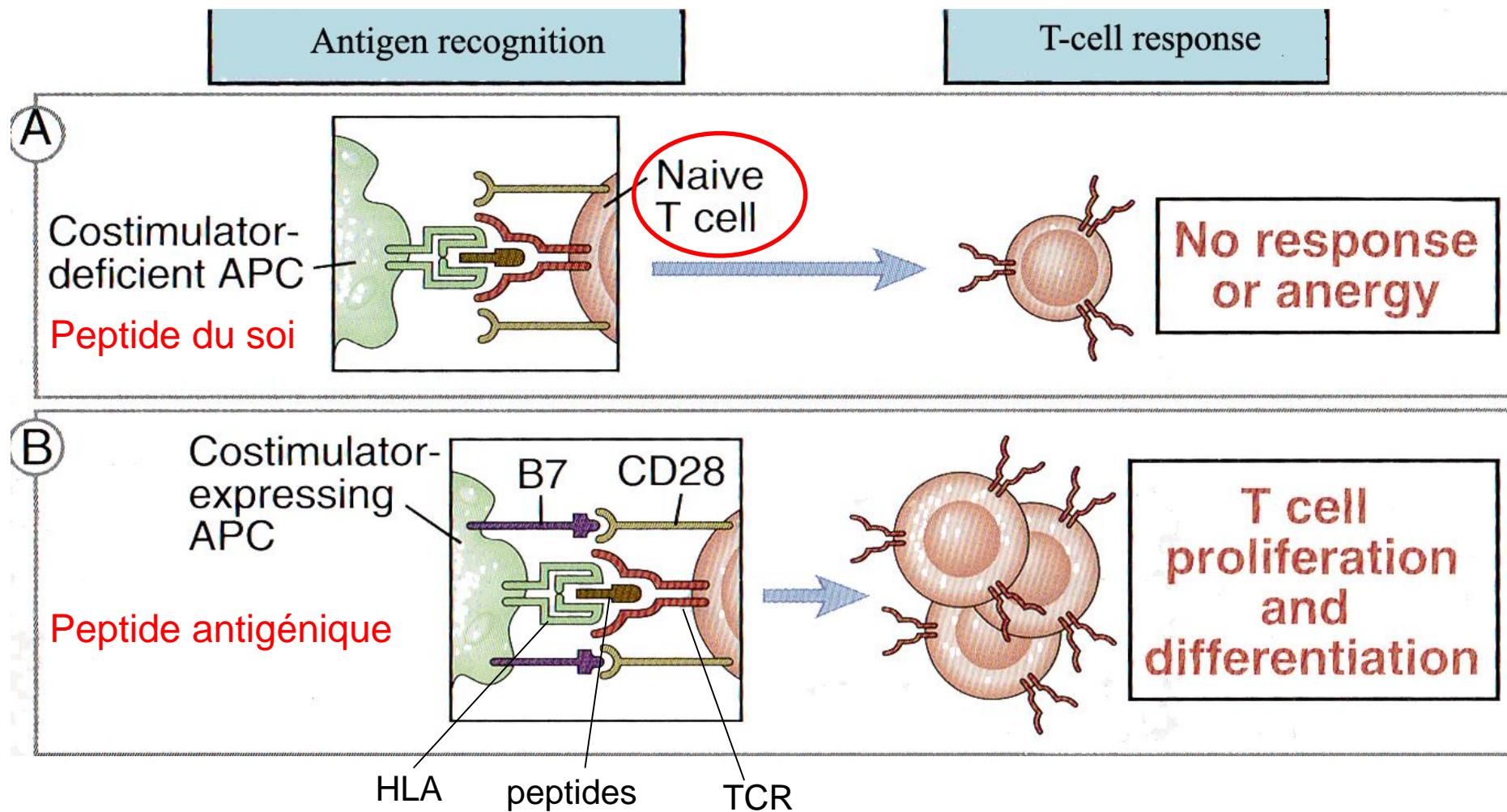
Maturation des cellules dendritiques durant leur migration vers les ganglions lymphatiques



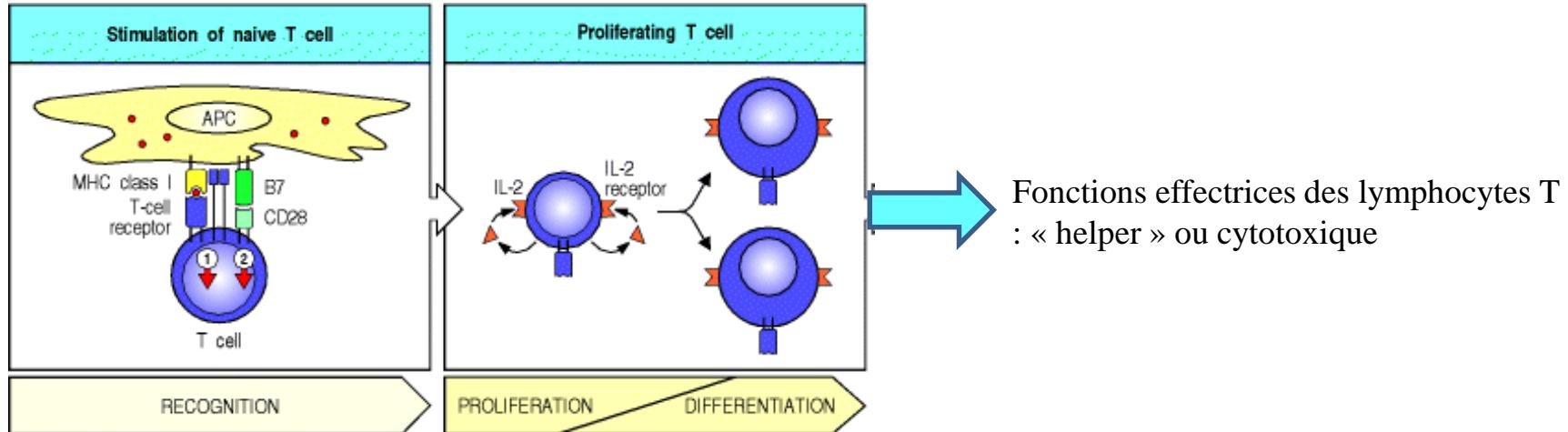
Activation des lymphocytes T naïfs : 2 signaux sont nécessaires

Signal 1 : CMH/peptide --- TCR (T-cell receptor)

Signal 2 : CD80 (B7.1) et CD86 (B7.2) --- CD28

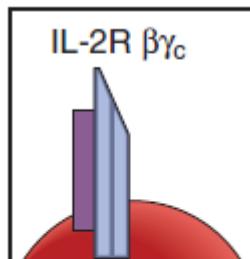


Expansion clonale des lymphocytes T et phase effectrice

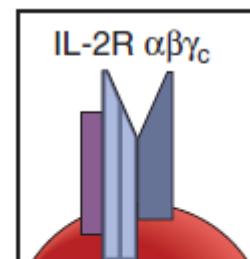


- Nombre de **lymphocytes T CD8⁺ spécifiques d'Ag** augmente de **50 000 à 100 000** fois en 5 à 6 jours
- Augmente de **100 à 1000** fois pour les **lymphocytes T CD4⁺ spécifiques de l'Ag** en 5 à 6 jours

$\alpha = \text{CD25}$



Récepteur IL-2R de faible affinité
($K_d \sim 10^{-9} \text{ M}$)

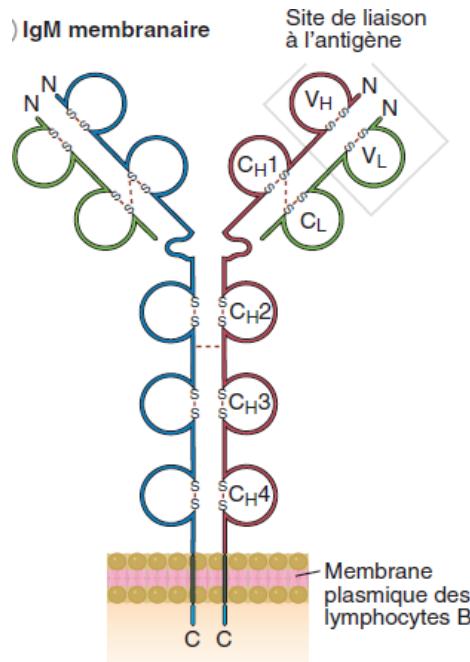


Récepteur IL-2R de haute affinité
($K_d \sim 10^{-11} \text{ M}$)

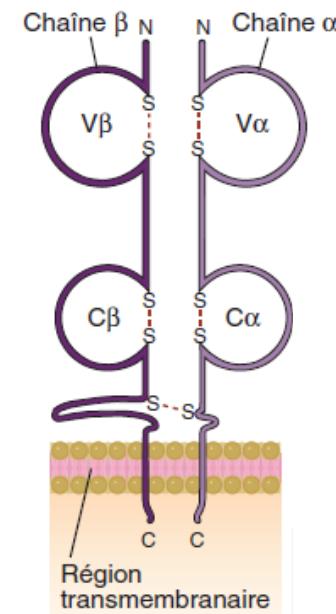
favorise les réponses à de faibles concentrations d'IL-2

Les récepteurs des lymphocytes B (BCR) et T (TCR)

IgM membranaire

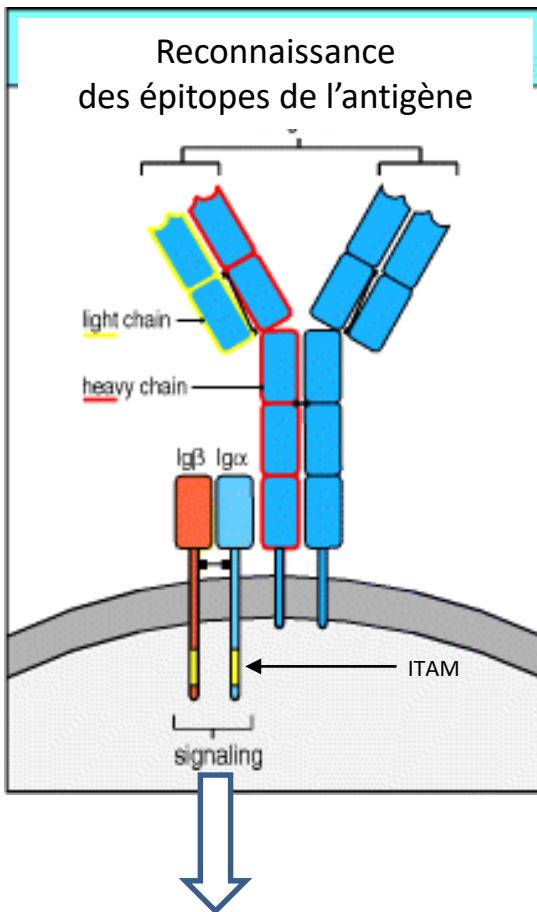


T-cell receptor

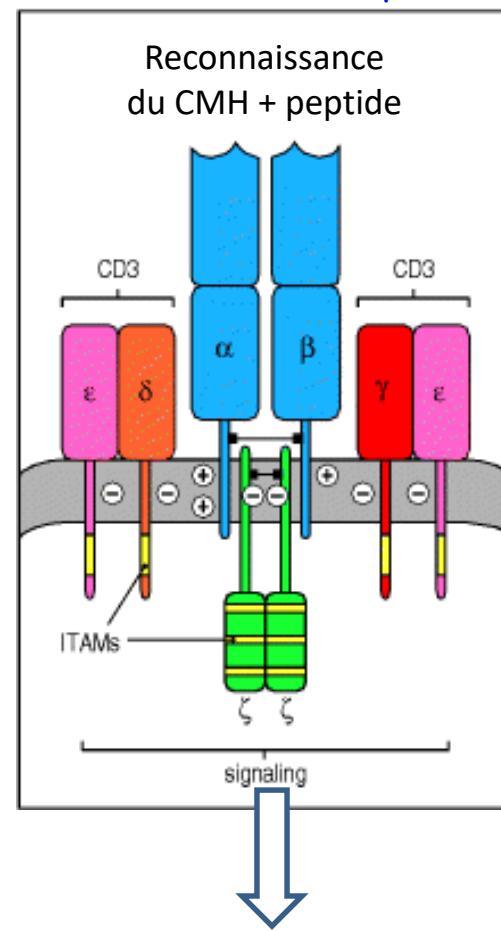


- Lymphocytes B reconnaissent l'antigène sous forme native
- Lymphocytes T reconnaissent des peptides de l'antigène / molécules du CMH

BCR = B-cell receptor

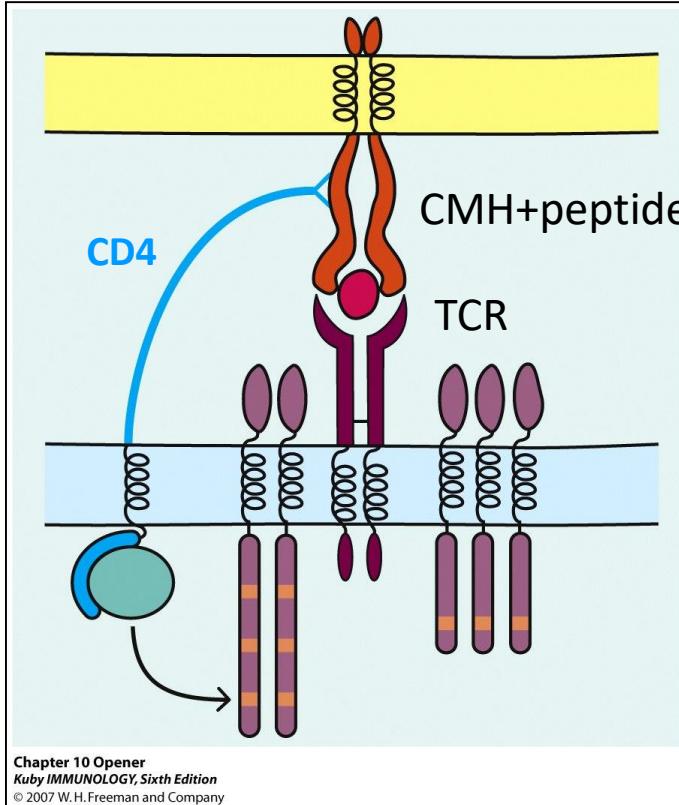
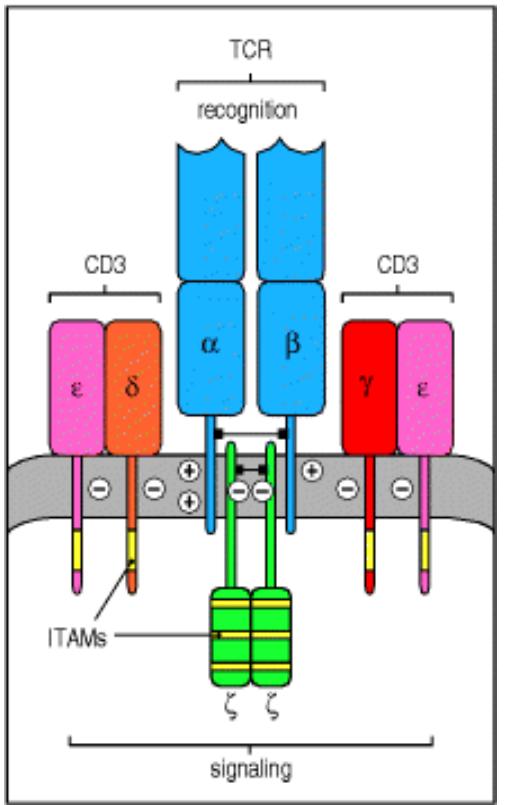


TCR = T-cell receptor



$\varepsilon, \delta, \gamma = \text{CD3}$

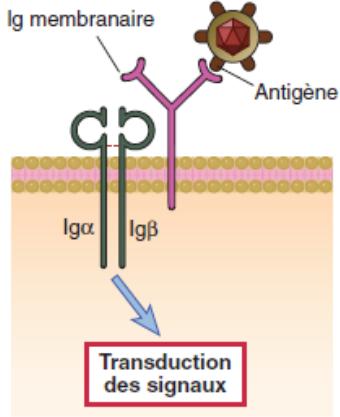
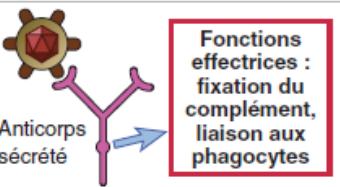
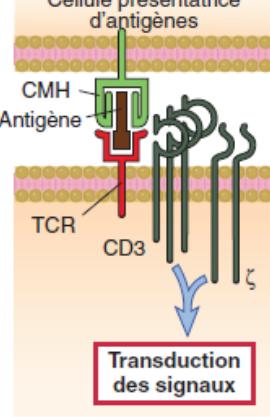
ITAM : immunoreceptor tyrosine-based activation motif



Chapter 10 Opener
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
 © 2007 W.H. Freeman and Company

- molécules CD4 des lymphocytes T interagissent avec les molécules de classe II du CMH
- molécules CD8 des lymphocytes T interagissent avec les molécules de classe I du CMH
- CD4 et CD8 augmentent plus de 100 fois l'affinité globale de l'interaction entre le TCR et le complexe CMH-peptide
- CD4 et CD8 activent des voies de transduction directement par leur domaine intra-cytoplasmique

Comparaison des BCR et TCR

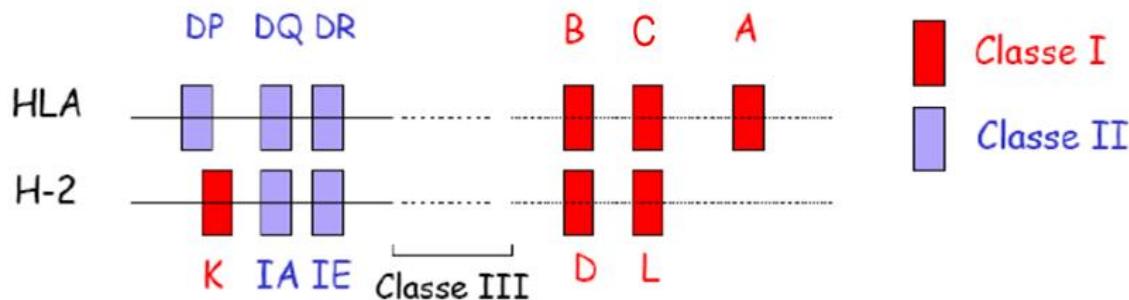
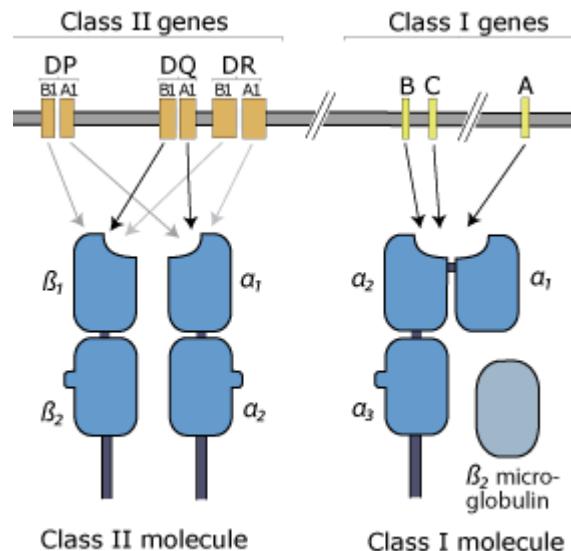
Caractéristique ou fonction	Anticorps (immunoglobuline)	Récepteur des lymphocytes T (TCR)
	 	
Forme des antigènes reconnus	Macromolécules (protéines, polysaccharides, lipides, acides nucléiques), petites substances chimiques Épitopes conformationnels et séquentiels	Peptides présentés par les molécules du CMH sur des APC Épitopes séquentiels
Diversité	Chaque clone présente une spécificité unique ; possibilité de plus de 10^9 spécificités distinctes	Chaque clone présente une spécificité unique ; possibilité de plus de 10^{11} spécificités distinctes
La reconnaissance de l'antigène est effectuée par :	Les régions variables (V) des chaînes lourdes et légères des Ig membranaires	Les régions variables (V) des chaînes α et β du TCR
Les fonctions de signalisation sont assurées par :	Les protéines (Ig α et Ig β) associées aux Ig membranaires	Les protéines (CD3 and ζ) associées aux TCR
Les fonctions effectrices sont assurées par :	Les régions constantes (C) des Ig sécrétées Commutation de classe IgM → IgG ou IgA ou IgE Récepteur à Fc des Ig : RFcy ou RFca ou RFce	Le TCR n'assure aucune fonction effectrice

Les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)

- HLA chez l'homme
- H-2 chez la souris
- molécules de classe I du CMH : HLA-A, HLA-B, HLA-C chez l'homme et H-2K, H-2D, H-2L chez la souris
- molécules classe II du CMH : HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR chez l'homme et I-A, I-E chez la souris
- Les molécules de classe I du CMH sont exprimées à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme
- Les molécules de classe II du CMH sont exprimées à la surface des cellules présentatrices d'antigène (CPA ou APC) :
 - **Macrophages,**
 - **Cellules dendritiques,**
 - **Lymphocytes B.**
 - épithélium thymique
- Les molécules de classe I du CMH présentent aux lymphocytes T CD8⁺ des peptides synthétisés par la cellule (peptide du soi ou peptide antigénique)
- Les molécules de classe II du CMH présentent aux lymphocytes T CD4⁺ des peptides issus de protéines capturés au niveau extracellulaire par phagocytose ou endocytose

Gènes du locus du CMH

- Système HLA (Human Leucocyte Antigen)
- Système H-2 chez la souris



gènes de classe I codent pour des molécules du CMH de classe I
gènes de classe II codent pour des molécules du CMH de classe II

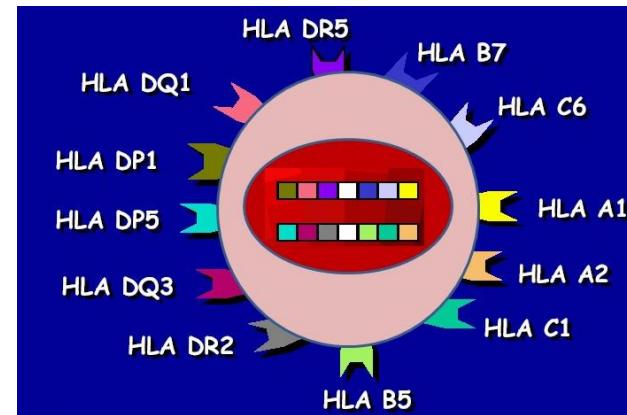
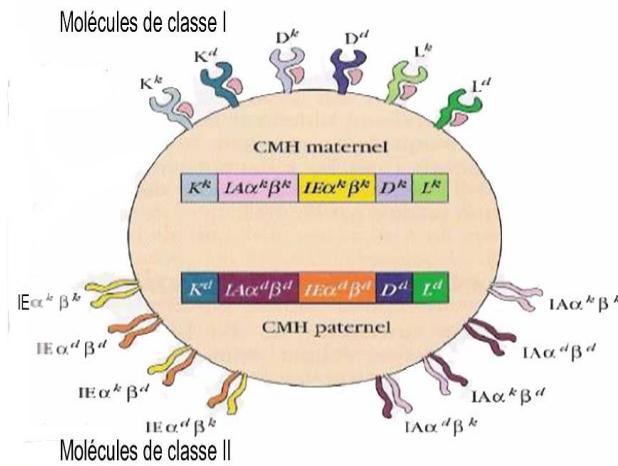
- Chaque gène du CMH existent sous plusieurs centaines de formes alléliques différentes
- Les allèles sont définis par un chiffre (exemple HLA-A1, HLA-A2, HLA-A3,.....ou HLA-DP1, HLA-DP2, HLA-DP3,.....) chez l'homme ou une lettre chez la souris H-2K^a, H-2K^b,
- Les allèles des gènes du CMH sont polymorphes
- Les allèles des gènes du CMH sont exprimés de façon co-dominantes

Class I		Class II			
gene	alleles	gene	A alleles	B alleles	A x B
HLA-A	1,519	DR	3	966	2,898
HLA-B	2,069	DQ	35	144	5,040
HLA-C	1,016	DP	28	145	4,060
HLA-E	10	DM	4	7	28
HLA-F	22	DO	12	9	108
HLA-G	46				

data from the European Bioinformatics Institute (EBI) server
<http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/stats.html>

A = chaîne α
B = chaîne β

18 000 allèles HLA différents ont été caractérisés à ce jour. Cette liste ne cesse d'augmenter avec la découverte de nouveaux allèles.



Molécule de classe I du CMH

□ Glycoprotéines de membrane

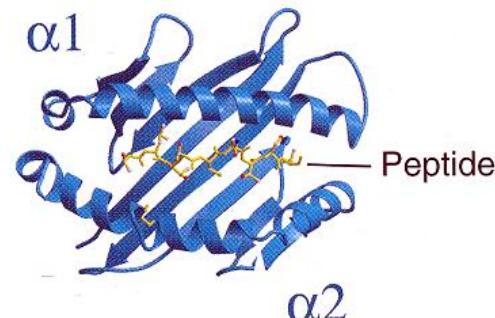
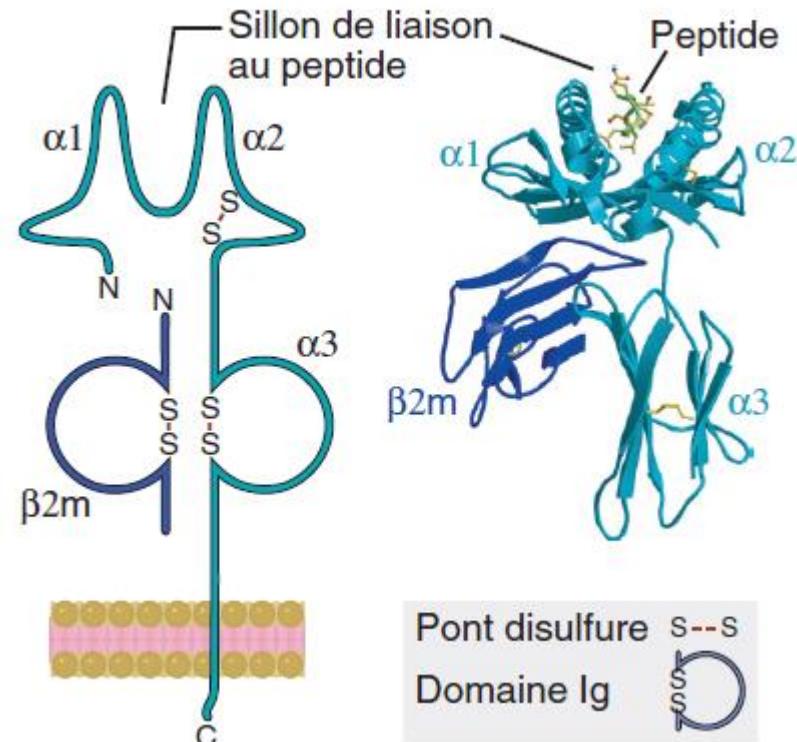
□ Dimères

- Chaîne α glycosylée (~ 45 kDa)
- $\beta 2$ microglobuline ou $\beta 2m$ (~ 12 kDa)

□ Chaîne α

- 3 domaines $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$
- 1 domaine transmembranaire
- 1 domaine cytoplasmique
- domaines $\alpha 1$, $\alpha 2$ formant le sillon dans lequel se loge le peptide (**8 à 11 acides aminés**)
- domaine $\alpha 3$ permet l'interaction avec la $\beta 2m$ et le CD8

CMH de classe I



Molécule de classe II du CMH

□ Glycoprotéines de membrane

□ Dimères

- Chaîne α (30-34 kDa)
- Chaîne β (26 à 29 kDa)

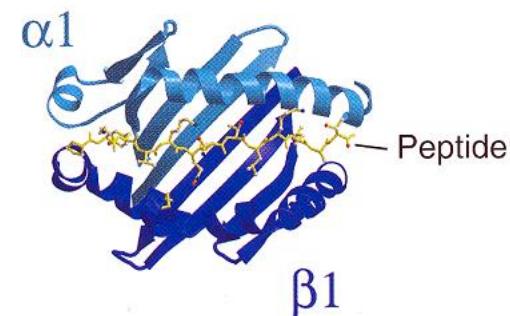
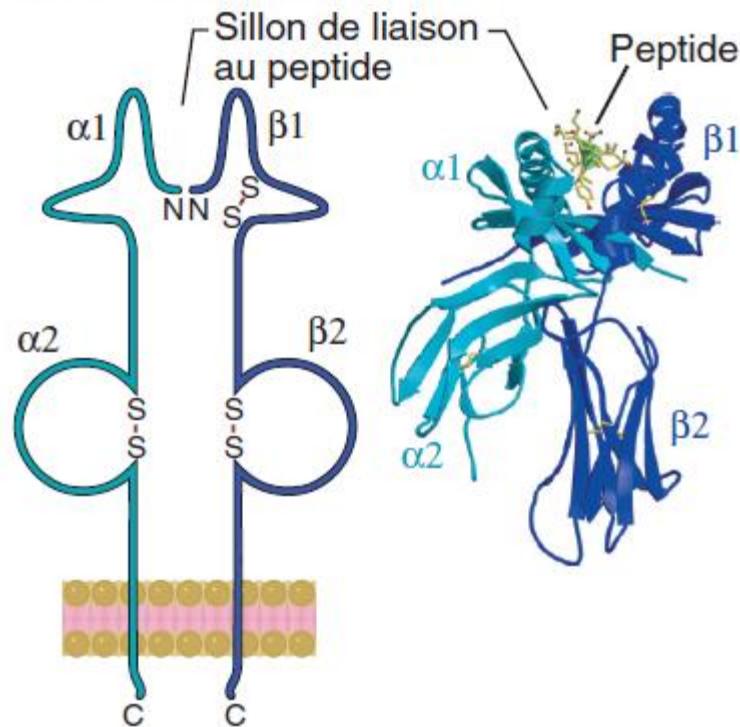
□ Chaque chaîne présente

- 2 domaines extracellulaires : α_1 et α_2 , β_1 et β_2
- un domaine transmembranaire
- domaine cytoplasmique

□ Les domaines α_1 et β_1 forment le sillon dans lequel se loge le peptide (**13 à 30 acides aminés**)

□ Le domaine β_2 permet l'interaction avec le CD4

CMH de classe II



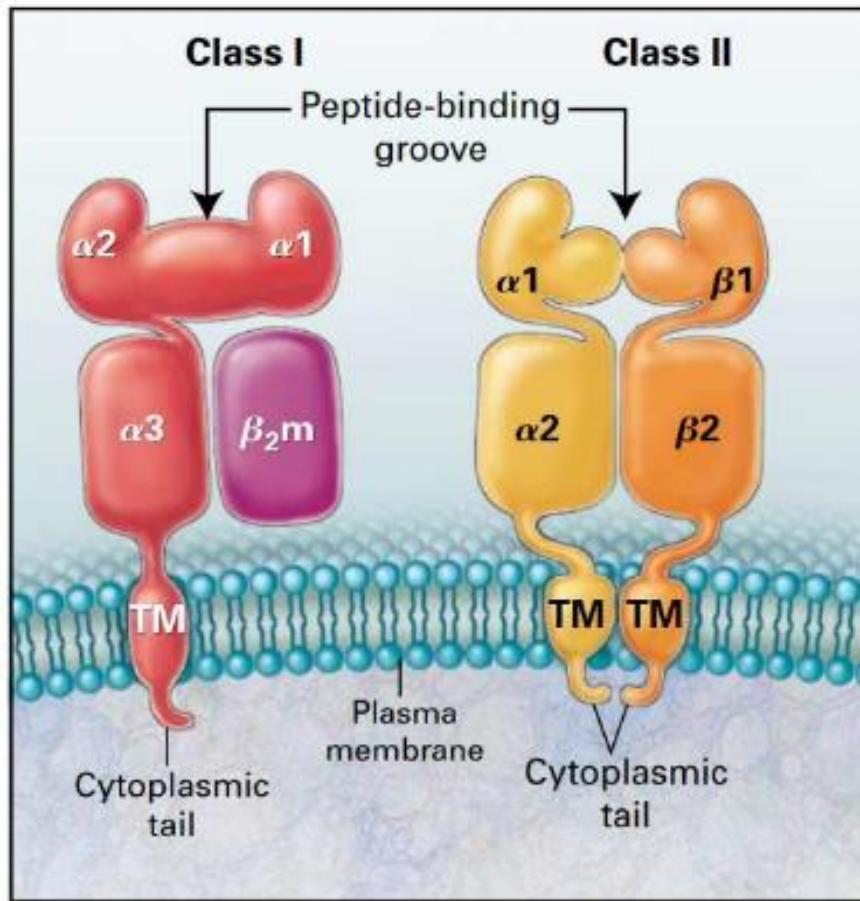


Figure 1 (Klein et Sato, 2000) Structure des molécules HLA de classe I et de classe II.

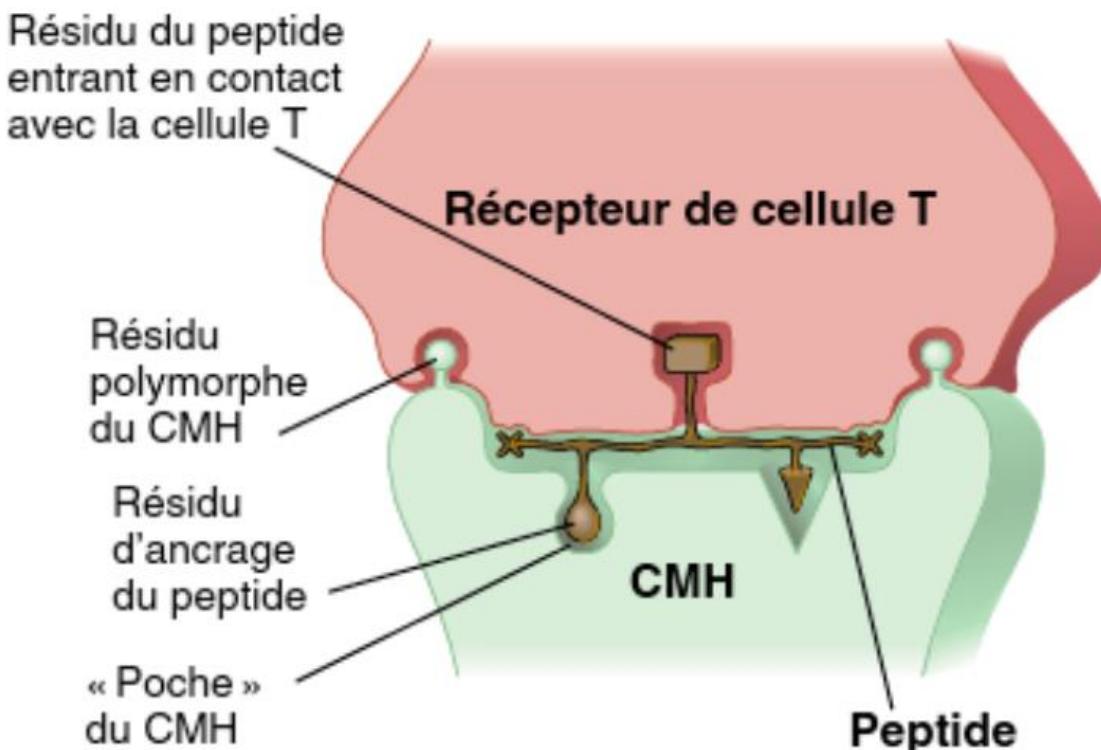
Résidus d'ancrage des peptides aux molécules de CMH I

Motifs consensus des peptides liant à différentes molécules de CMH I (d'après Rammensee *et al.*, 1995)

Molécules	Acides aminés								
	1 (NH ₂)	2	3	4	5	6	7	8	9 (COOH)
H-2K ^d		Y, F							I, L
H-2D ^b					N				M, I, L
H-2K ^b			P, Y		Y, F			L, M, I, V	
HLA-B27		R							K, R
HLA-A2		L, M							V, L

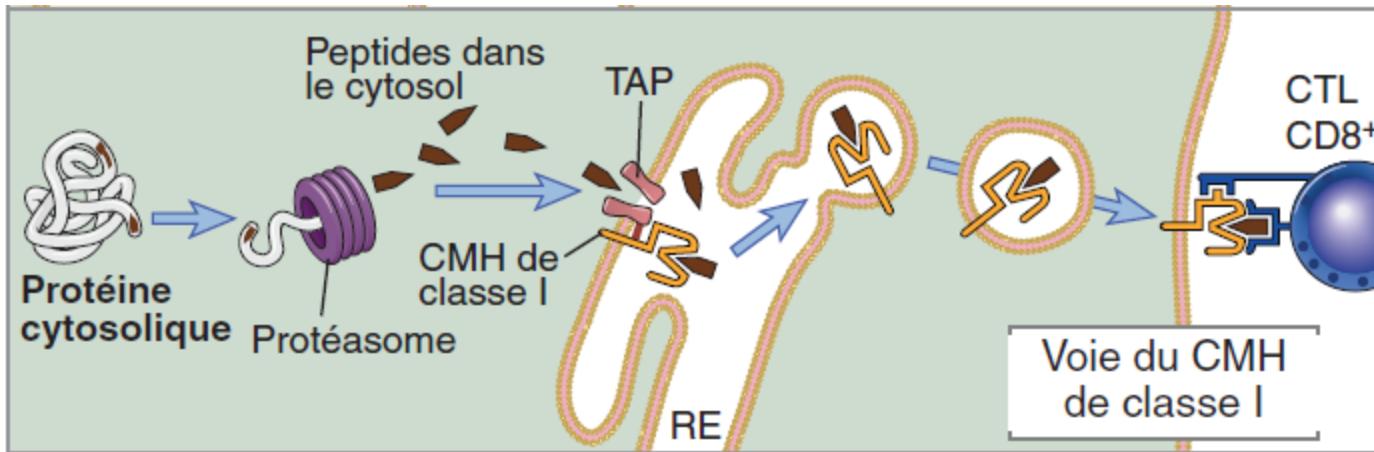
N = Asn F = Phe
 M = Met V = Val
 P = Pro R = Arg
 I = Ile K = Lys
 Y = Tyr L = Leu

Résumé des interactions entre le TCR et complexe CMH I-peptide



Apprêtement ou « processing » des antigènes protéiques

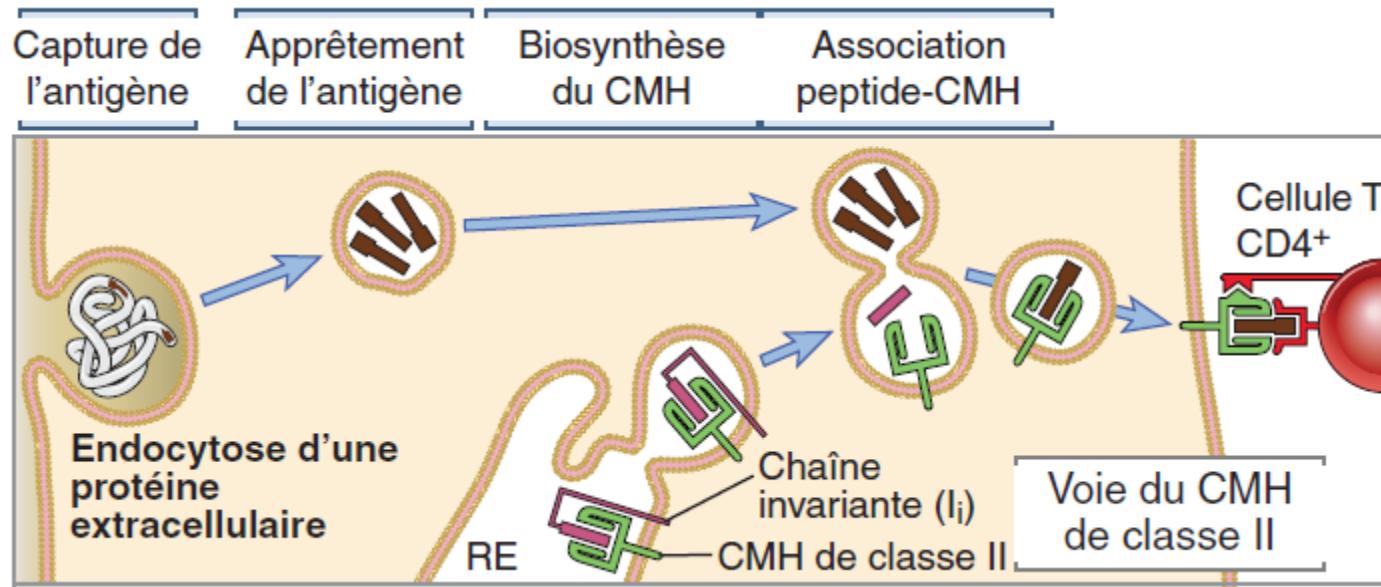
Peptides associés aux molécules de CMH de classe I : peptides d'origine endogène



TAP, *transporter associated with antigen processing*

- Peptides de 4 à 24 acides aminés produits par le protéasome.
- 65% des peptides sont trop courts et 20% trop longs pour être présentés par le CMH de classe I.
- Ils sont ensuite raccourcis par des aminopeptidases du RE

Peptides associés aux molécules de CMH de classe II : peptides d'origine exogène



Présentation croisée : voie exogène de chargement des molécules de classe I

- Les peptides d'origine **exogène** sous formes particulières (corps apoptotiques, particules opsonisés) qui ont été **endocytés** par les cellules dendritiques peuvent être présentés par les molécules de **classe I**.
- Rencontre entre les vacuoles d'endocytoses et les molécules de classe I par fusion des membranes des endosomes avec les membranes du RE

