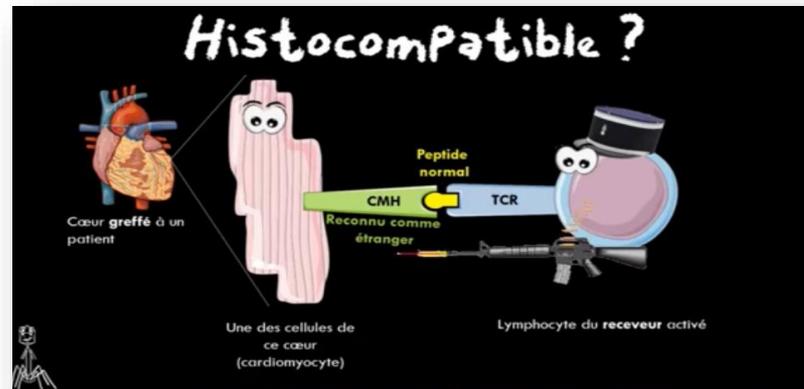


Centre Univeristaire de Relizane AHMED
ZABANA
Département de Biologie

Matière
BIOCHIMIE CELLULAIRE ET FONCTIONNELLE



**D. Le Complexe Majeur
d'histocompatibilité (CMH) et
l'expression de l'antigène sur les
molécules du CMH**

Introduction

- **Toute tentative de greffe entre deux individus (hors jumeaux monozygotes) entraîne une réaction de rejet. Ce rejet du greffon est lié à la réponse immunitaire du receveur contre des antigènes exprimés à la surface des membranes des cellules du donneur qui sont différents des antigènes exprimés par les cellules du receveur**

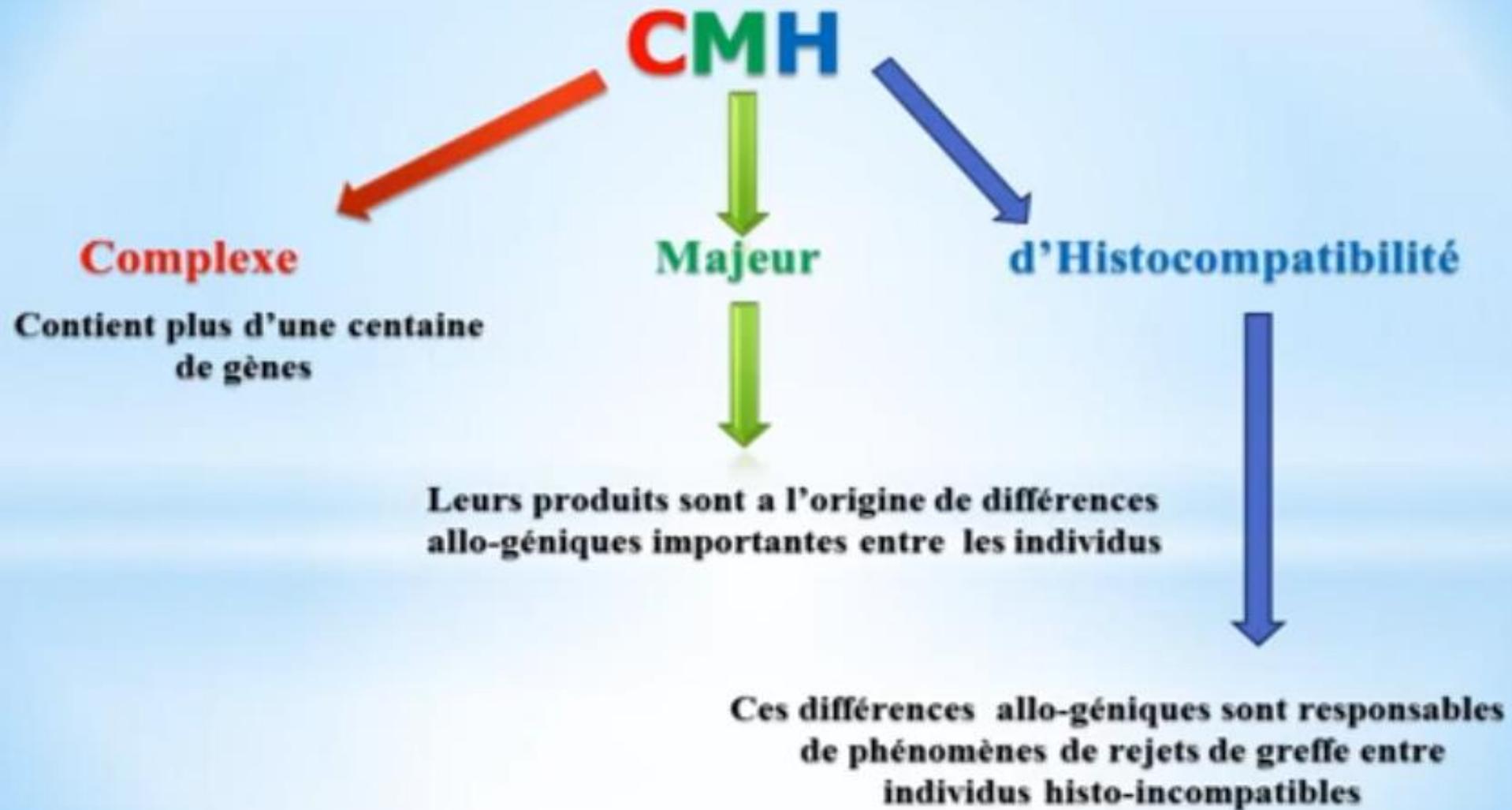
- **Ces antigènes sont dénommés: Antigène de transplantation ou d'histocompatibilité.**
- **La plus part de ces antigènes sont des glycoprotéines membranaires immunogènes et très polymorphes codé par une séries de gènes dénommée **Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH)** ou **Human Leukocyte Antigen (HLA)** qui forme un groupe multigénique (**> 30 gènes**), multiallélique (**1 ou plusieurs allèles/ (gène)**) et d'expression codominante**

- **Molécules HLA ou Antigène HLA:**

→ **Des glycoprotéines membranaires**

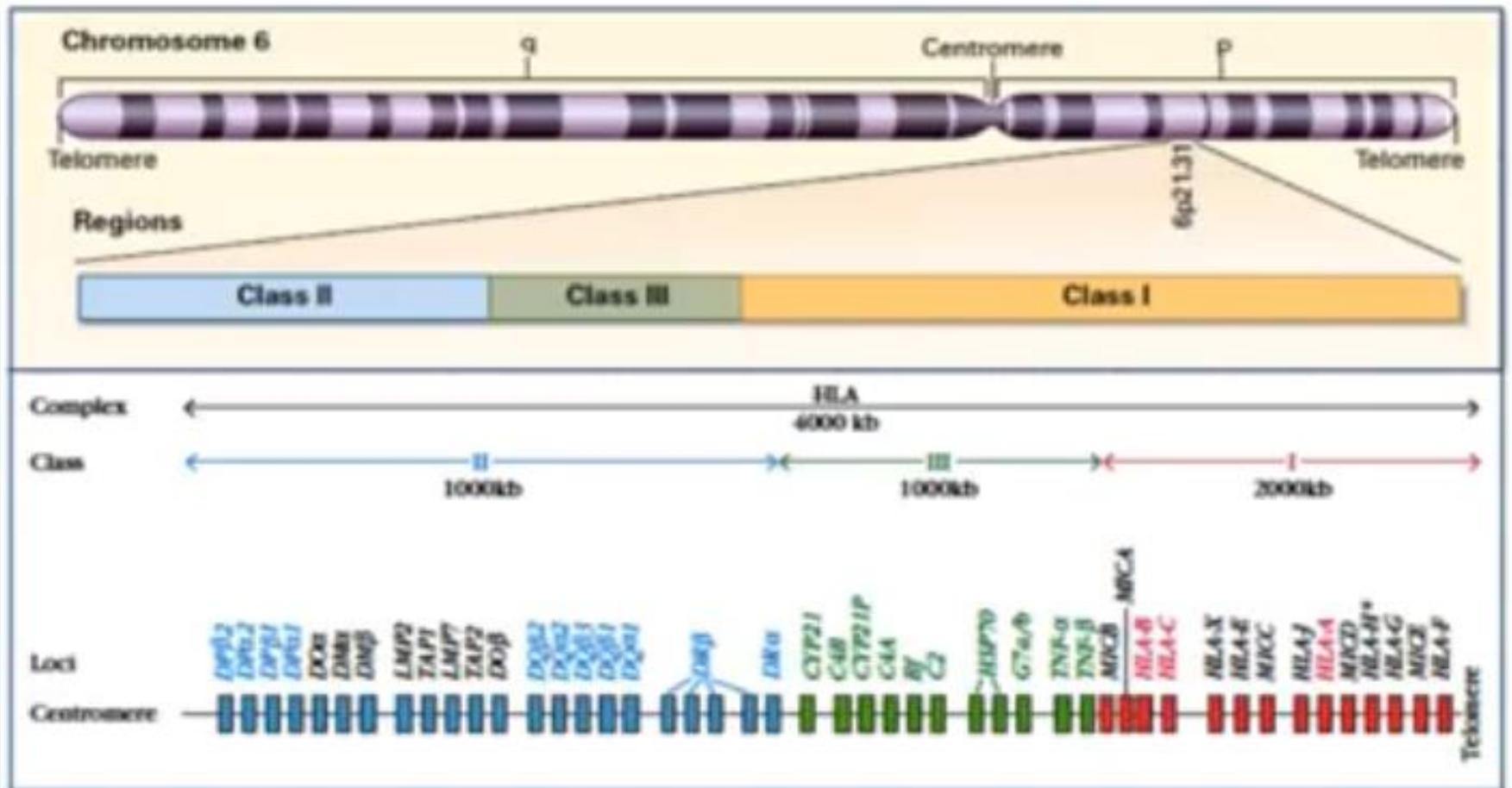
→ **Polymorphe: Ce qui est à l'origine de réaction du rejet entre individus incompatibles lors de transplantation**

→ **Ces molécules sont la cible des anticorps et des cellules T cytotoxiques au cours du rejet.**

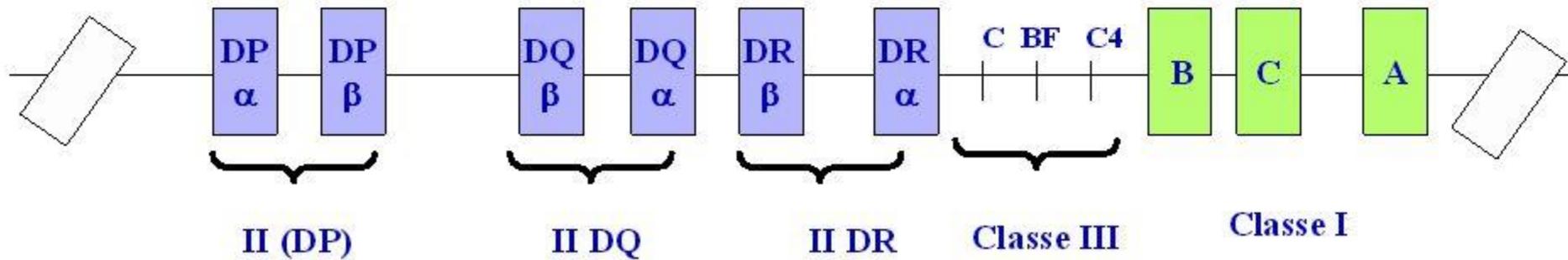
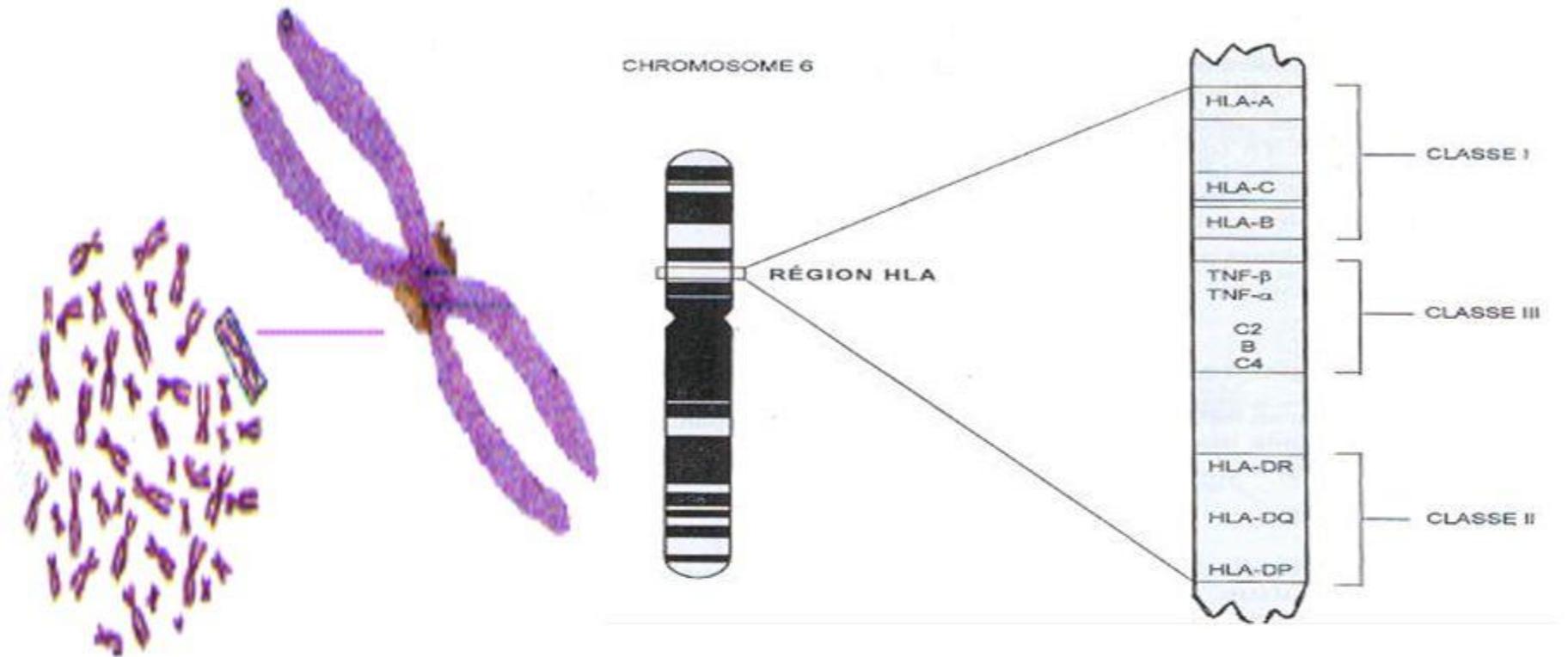


- ✓ Le système du CMH est décrit chez les espèces mammifères
- ✓ Chez l'homme le Système du CMH = Système HLA (Human Leukocyte Antigen)

II. Organisation générale de la région du CMH



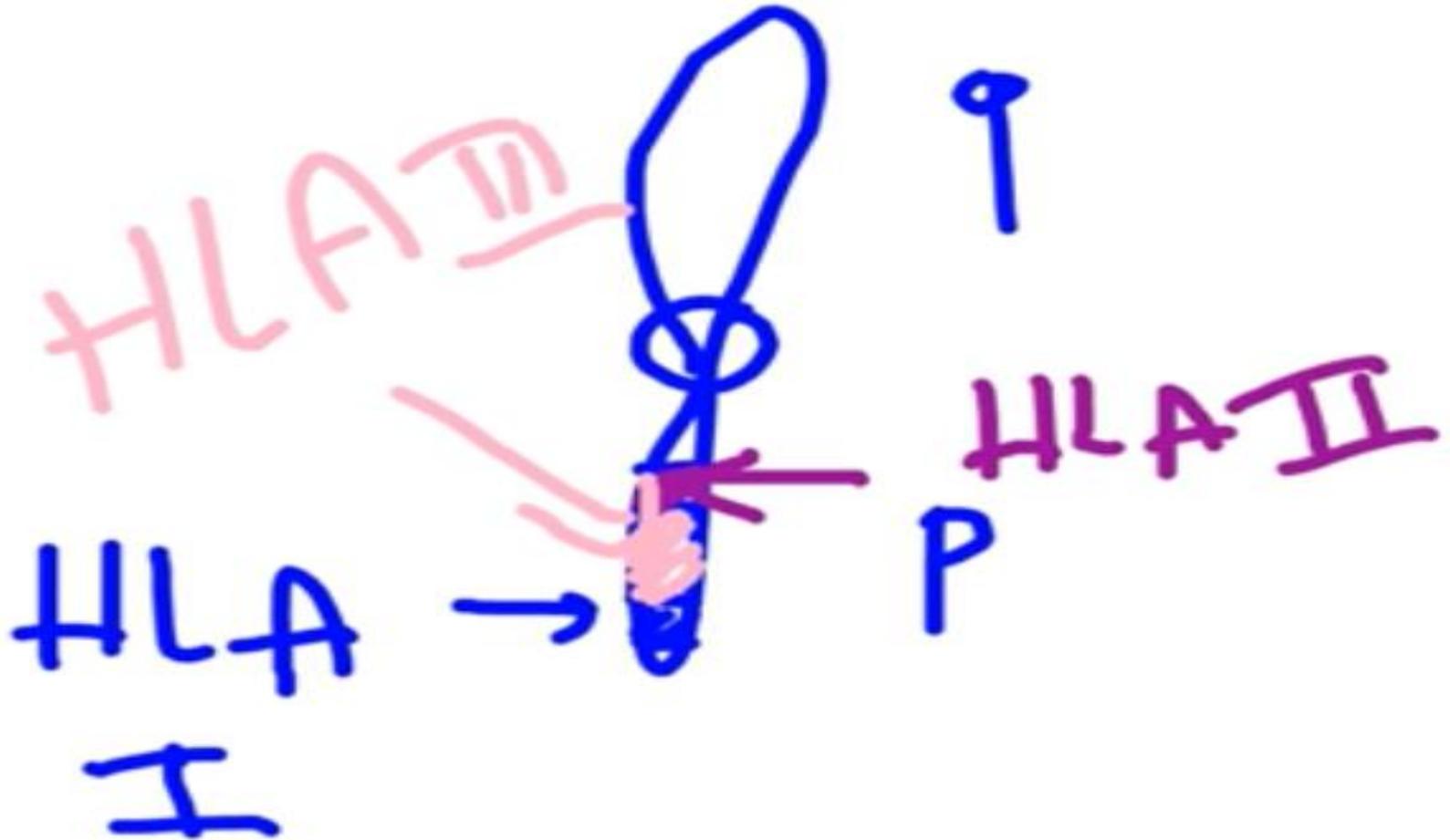
Aspect génétique du système HLA

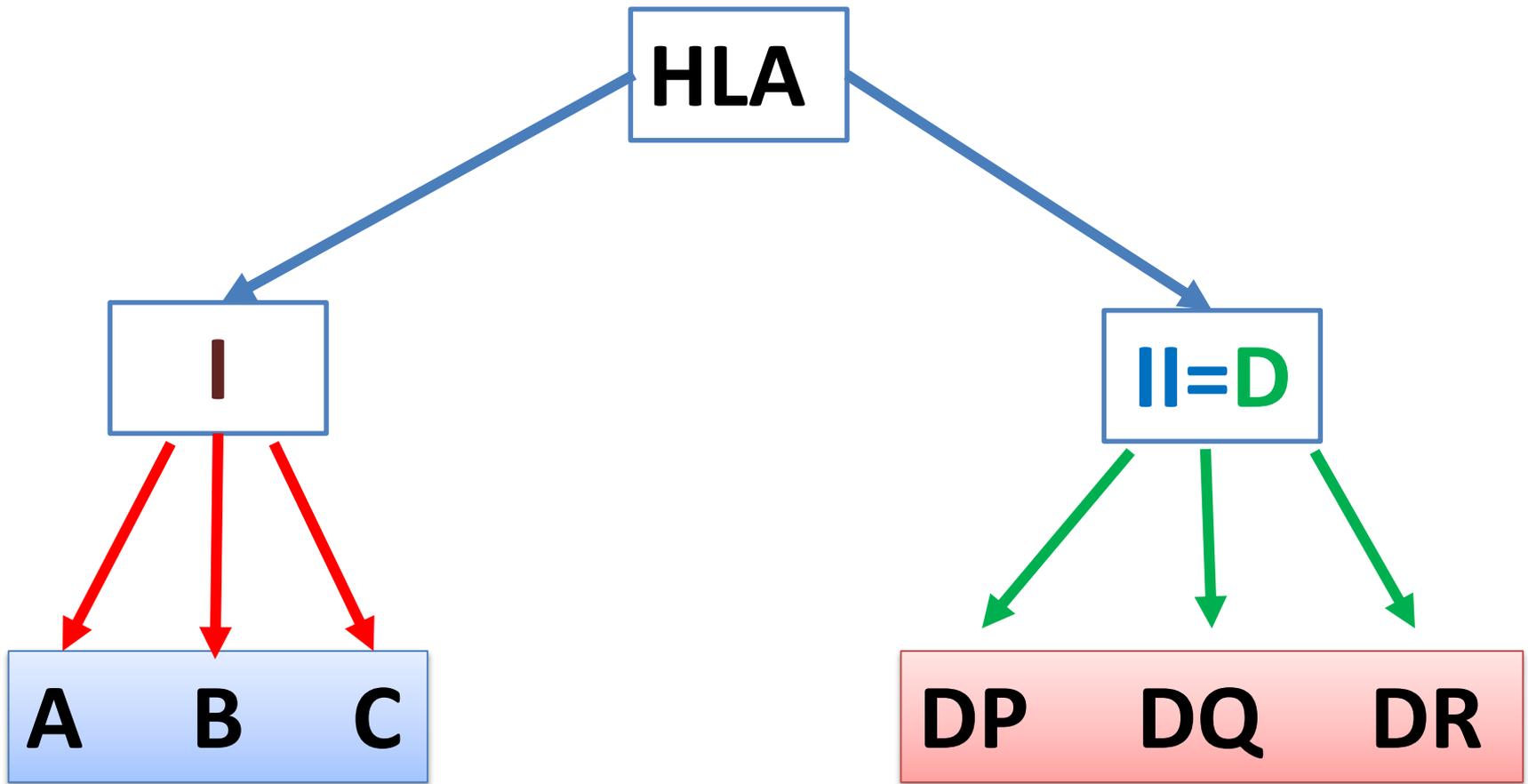


II. Organisation générale de la région du CMH

- Les gènes HLA classiques codent pour les molécules qui assurent la fonction de présentation de l'antigène et l'histocompatibilité.
- Ils sont localisés sur le bras court du chromosome 6.
- Le complexe est subdivisé en 3 régions qui contiennent chacune de nombreux autres gènes avec ou sans fonction immunologique.
- La région CMH de classe I comprend 3 gènes HLA de classe I dits "classiques", HLA-A, HLA-B, HLA-C.

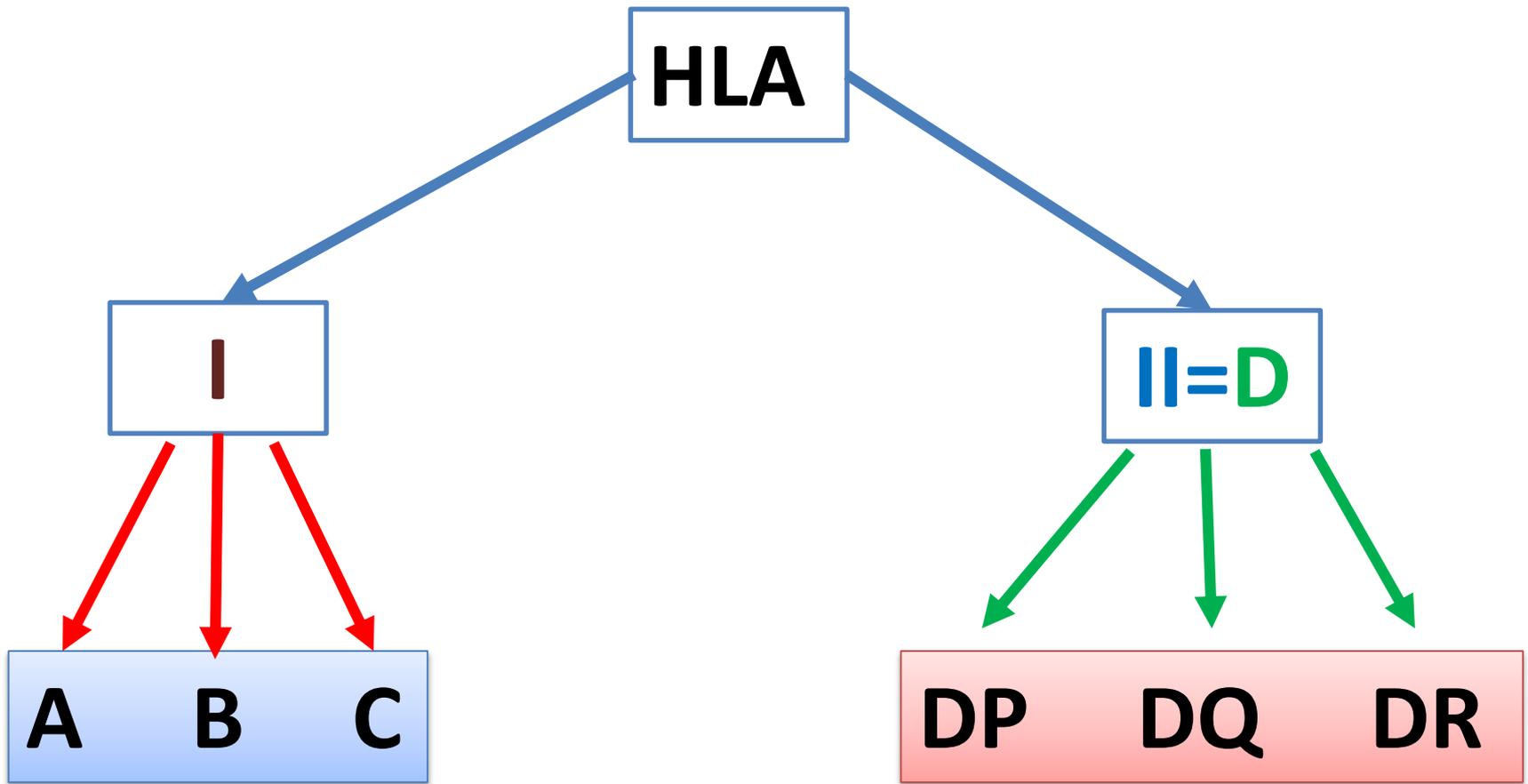
II. Organisation générale de la région du CMH





II. Organisation générale de la région du CMH

- La région CMH de classe II comprend 3 paires de gènes HLA de classe II dits "classiques", HLA-DP (gènes DPA et DPB), HLA-DQ (DQA et DQB) et HLA-DR (DRA et DRB1).
- Située entre les régions I et II, **la région III** ne renferme pas de gènes intervenant dans la présentation antigénique. Elle contient des gènes codant pour des protéines du système du complément (C2, C4, facteur B), pour le TNF (les Tumor Necrosis Factor) et pour les lymphotoxines.



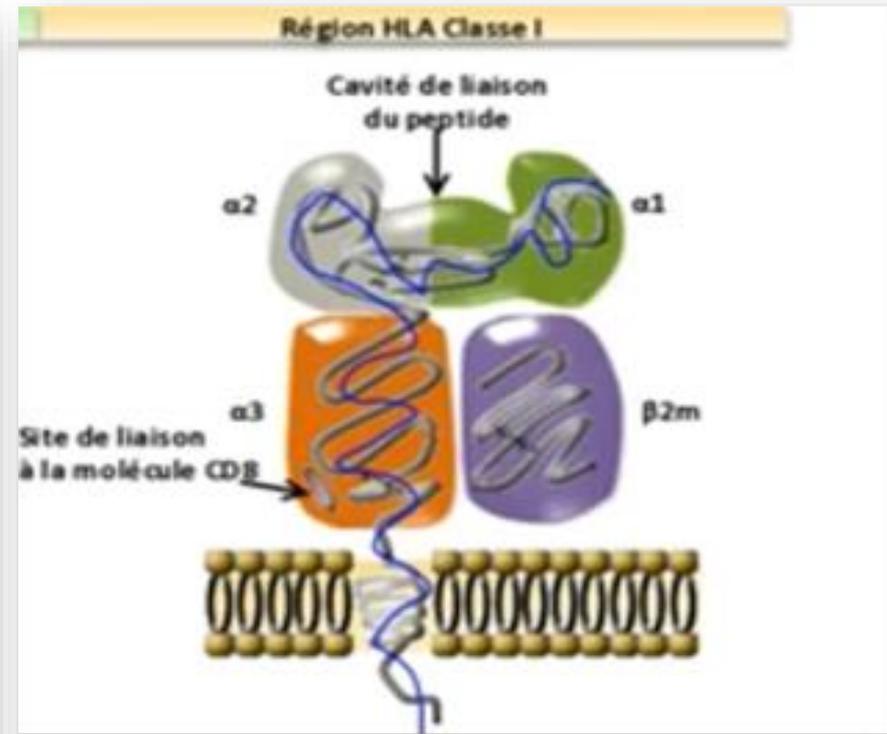
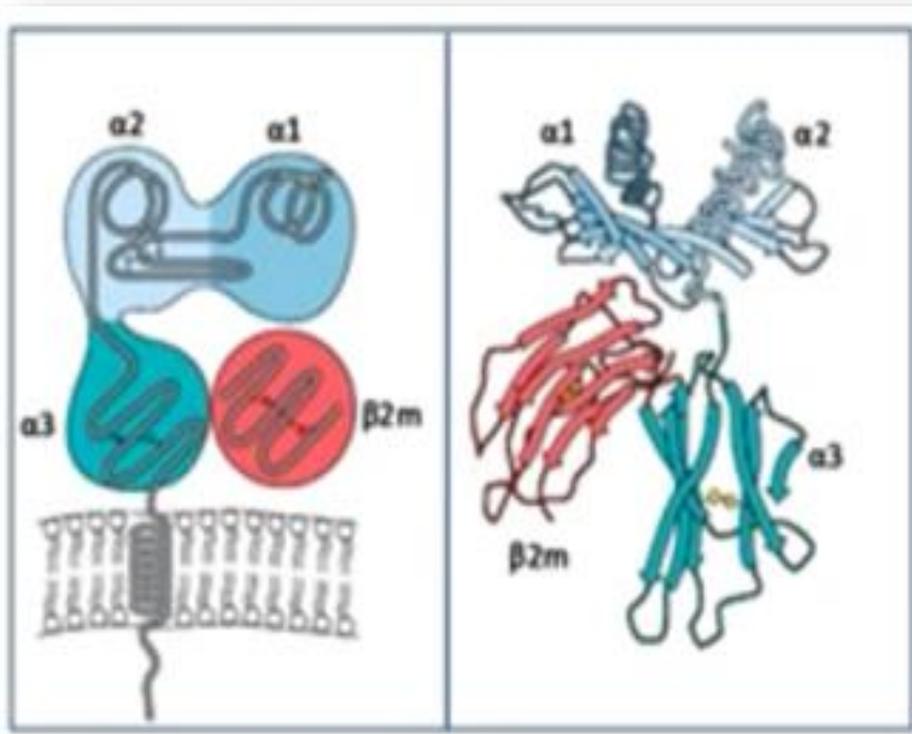
III. Structure des molécules du CMH-I

Les molécules HLA classe I ont une structure globulaire très compact, formée par l'association non covalente d'une chaîne lourde α polymorphique et d'une légère β non polymorphique, la β 2 microglobuline :

→ La chaîne lourde α est une glycoprotéine transmembranaire, d'un poids moléculaire de 43 KD, formée de 3 domaines extracellulaire α 1, α 2, α 3 sont codées par un gène localisé sur le chromosome 6, d'une région transmembranaire et d'un domaine intra cellulaire ;

III. Structure des molécules du CMH-I

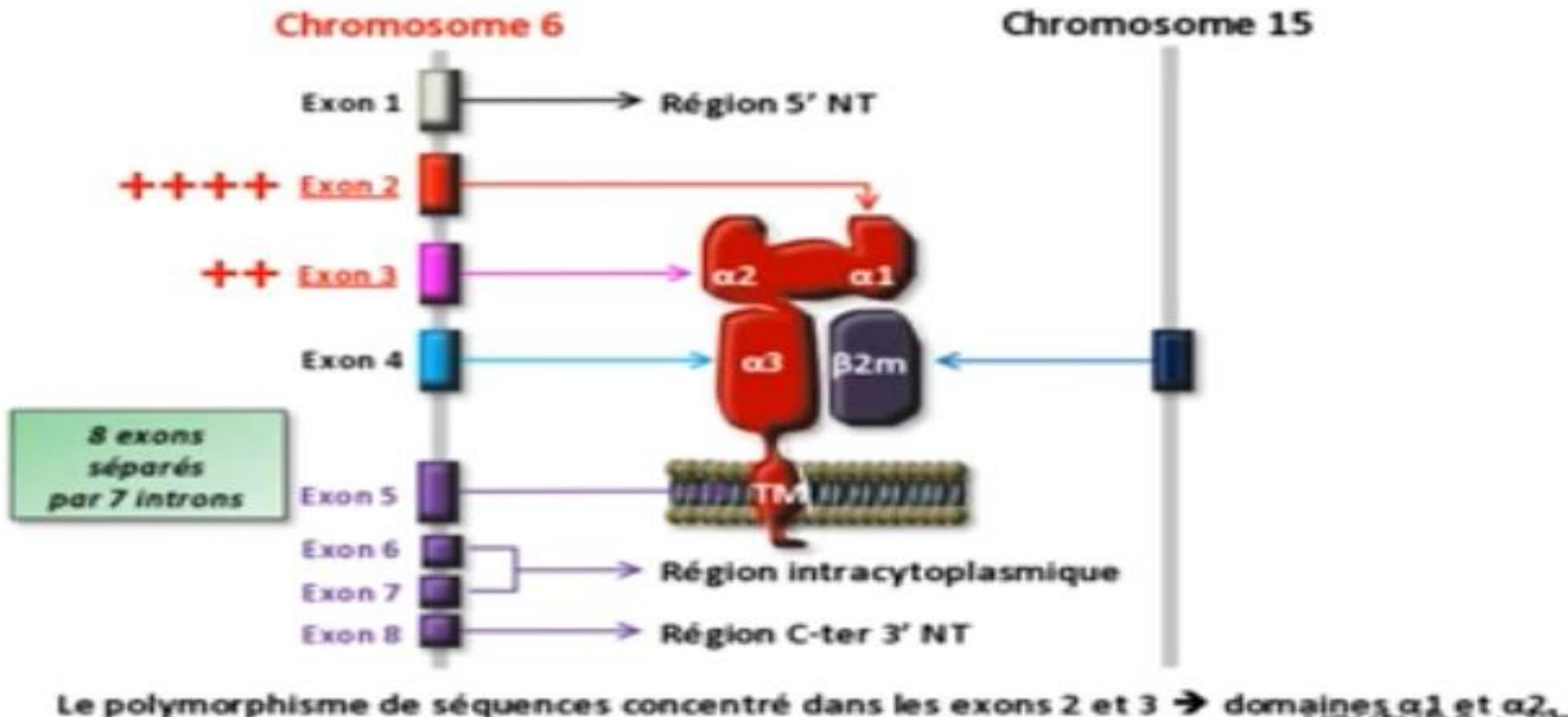
→ La chaîne légère $\beta 2$ microglobuline ($\beta 2m$) est codée par un gène localisé sur le chromosome 15, elle est monomorphique et non glycosylée



IV. Gènes et molécules HLA de classe I

1. Gènes et molécules HLA

a. Les Gènes

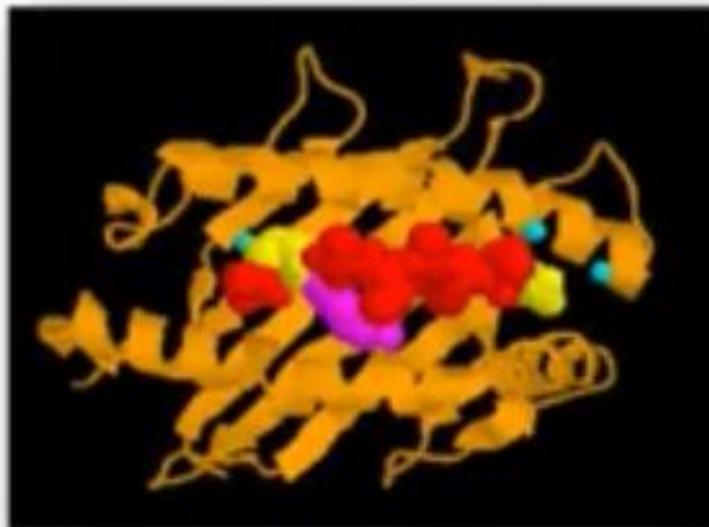


Molécules HLA de classe I

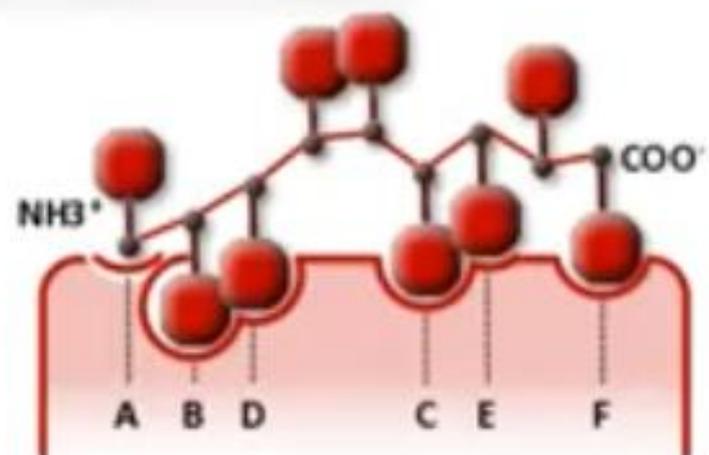
Cavité à peptidique

Fermée aux 2 extrémités

→ Fixe des peptides de 9 AA
d'origine cytosolique



→ les Chaines latérales des AA du
peptide sont enfouis dans les poches (A à F)



III. Structure des molécules du CMH-II

→ Les molécules du CMH-II sont constituées de **4 parties** caractéristiques :

La **région de liaison au peptide antigénique** ou **région PBR** (pour *Peptide Binding Region*) est formée par les domaines $\alpha 1$ et $\beta 1$ qui forment une cavité dans laquelle ira se loger le peptide antigénique.

La **région immunoglobuline like** est formée par les domaines $\alpha 2$ et $\beta 2$ est la région qui fixe le **CD4**.

III. Structure des molécules du CMH-II

→ Ces molécules de classe 2 sont également composées

de **deux chaînes polypeptidiques α et β** :

La chaîne α présente deux domaines « immunoglobuline-like

» : **$\alpha 1$** et **$\alpha 2$** .

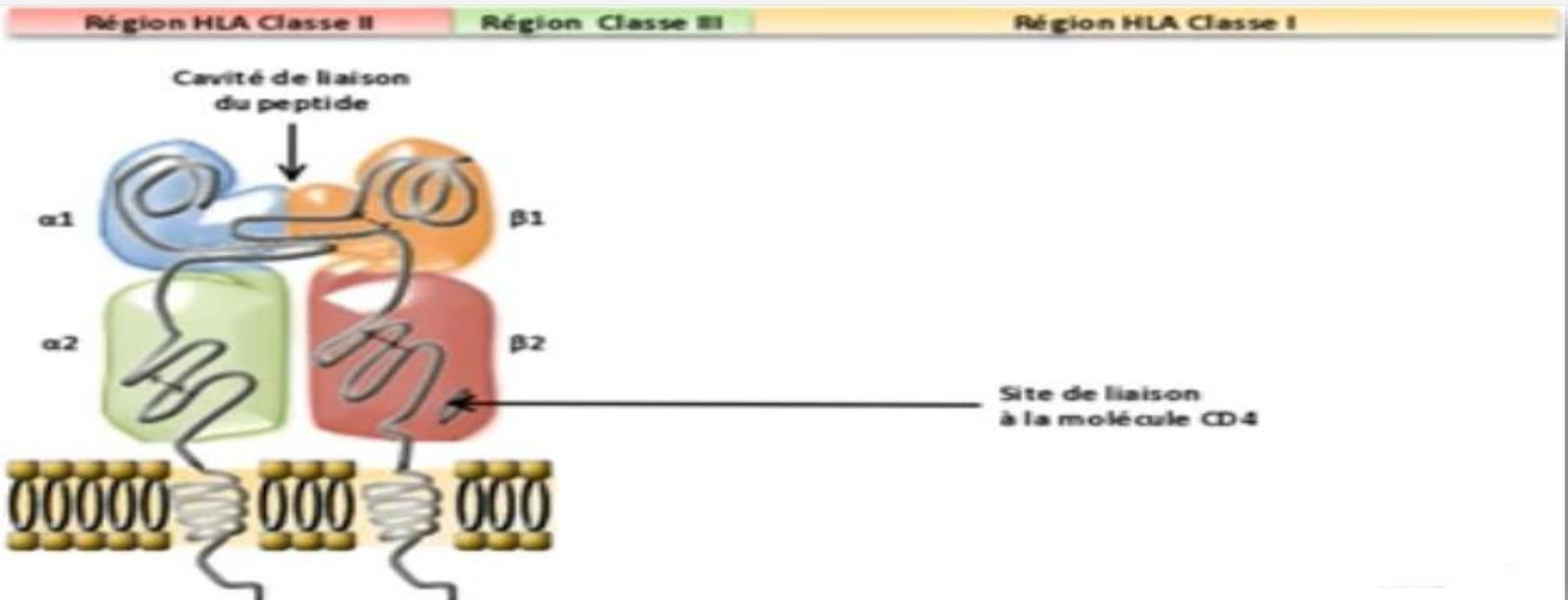
La chaîne β présente deux domaines « immunoglobuline-like

» : **$\beta 1$** et **$\beta 2$** est la région qui fixe le **CD4**.

III. Structure des molécules du CMH-II

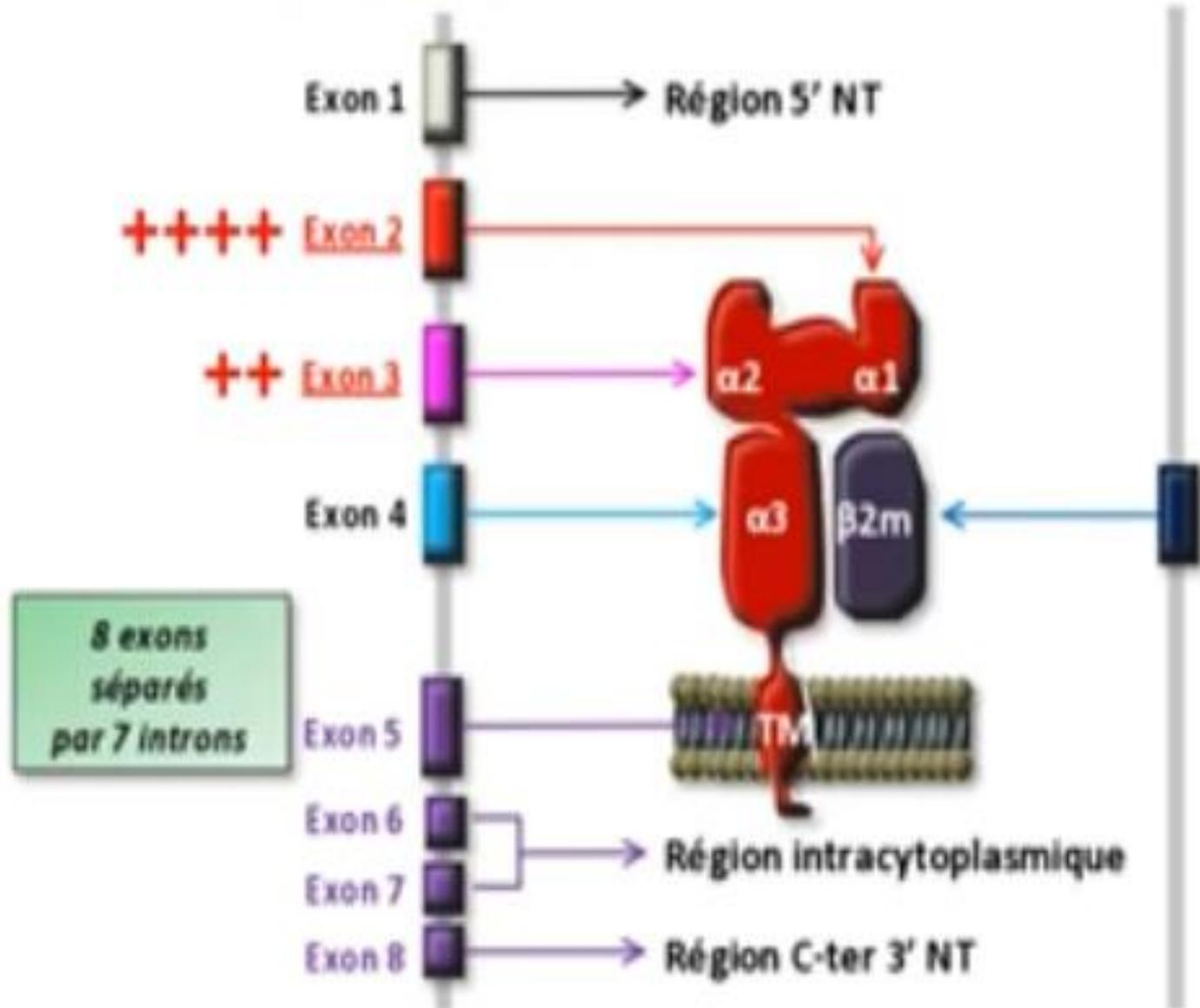
→ La **région transmembranaire** constituée de deux segments, un provenant de la chaîne α et l'autre de la chaîne β .

La **région intra-cytoplasmique** est également constituée de deux segments pour les mêmes raisons que la région transmembranaire



Chromosome 6

Chromosome 15



Le polymorphisme de séquences concentré dans les exons 2 et 3 → domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$

V. Distribution tissulaire des molécules HLA

👉 Les molécules HLA de classe I :

Expression ubiquitaire, à la surface des cellules nucléées et des plaquettes.

👉 Les molécules HLA de classe II:

Expression constitutive et restreinte aux

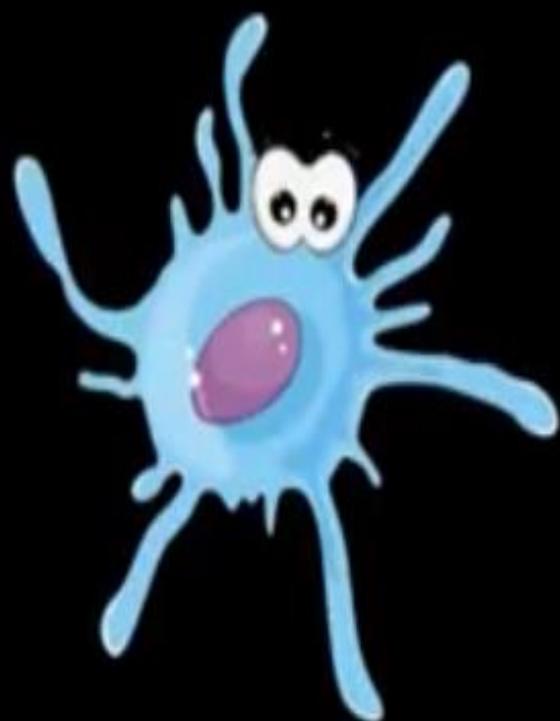
- CPA : cellules dendritiques, lymphocytes B et les macrophages
- les cellules myéloïdes, érythroblastiques et les cellules de l'épithélium thymique.

Exprimées après activation sur l'endothélium vasculaire et les lymphocytes T.

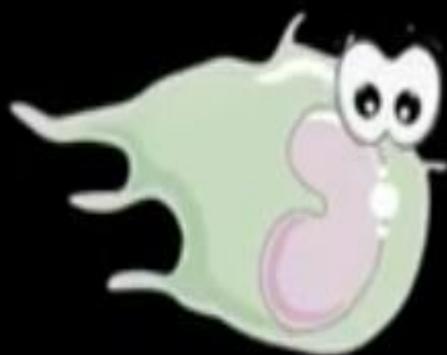
Elles ne sont pas exprimées au niveau des plaquettes.

LE CLUB DES CELLULES PRESENTATRICES

D'ANTIGENES



La cellule dendritique



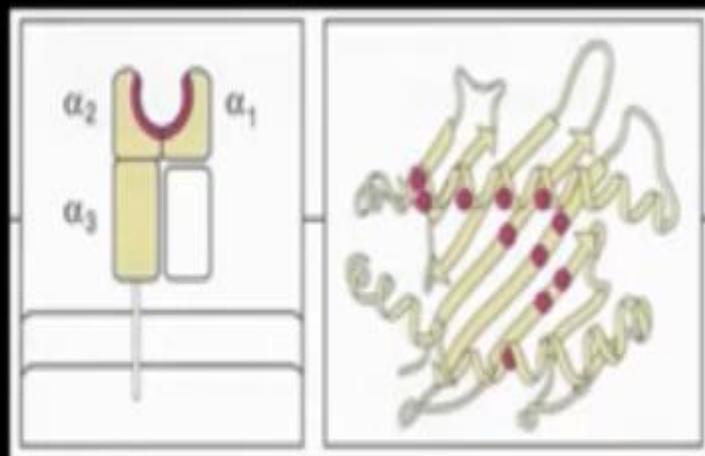
Le macrophage



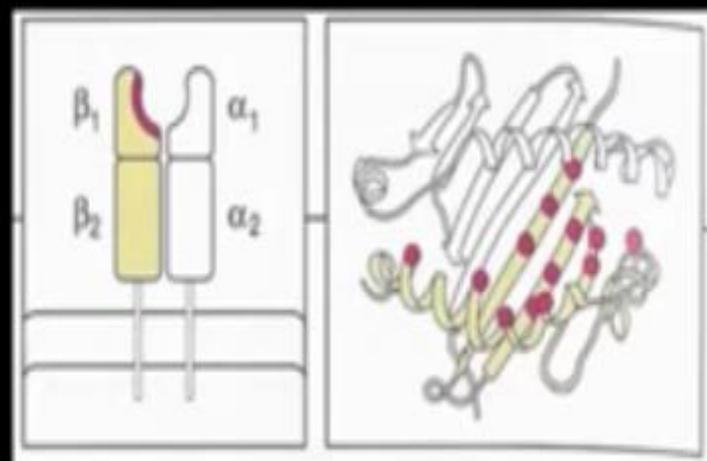
Le lymphocyte B



LES 2 TYPES DE CMH



CMH de classe I



CMH de classe II

Ubiquitaires	Cellules présentatrices d'Antigènes
Présentent des peptides ENDOGENES	Présentent des peptides EXOGENES
Activent les Lymphocytes T CD8	Activent les Lymphocytes T CD4



VII. Fonction des molécules HLA

1. Présentation de peptides antigéniques

Présentation des peptides antigéniques aux lymphocytes T :

Les molécules HLA de classe I présentent des peptides issus de protéines endogènes aux lymphocytes T cytotoxiques (LT CD8+)

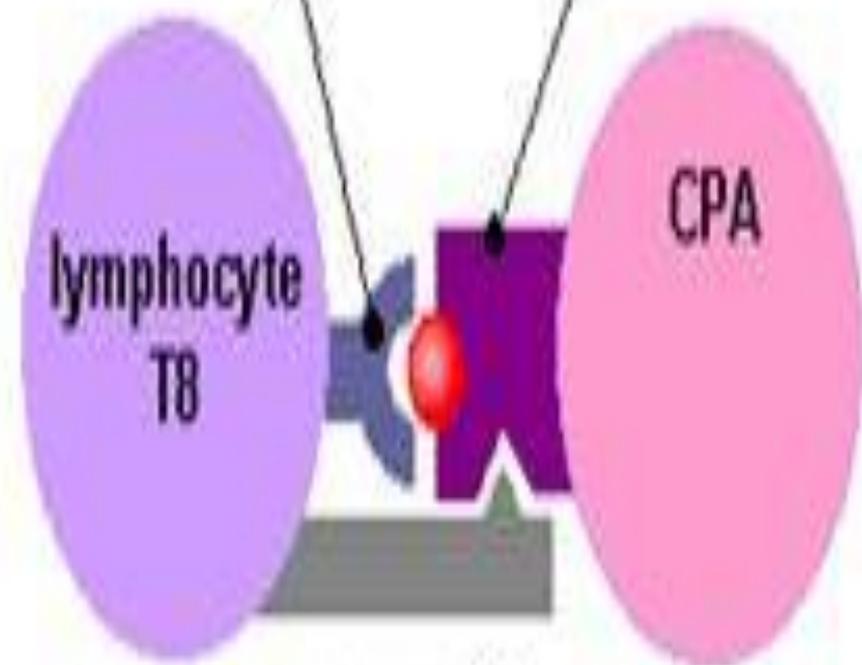
→ Présentation selon la voie endogène ;

Les molécules HLA de classe II présentent des peptides issus de protéines exogènes aux lymphocytes T helper (LT CD4+)

→ Présentation selon la voie exogène.

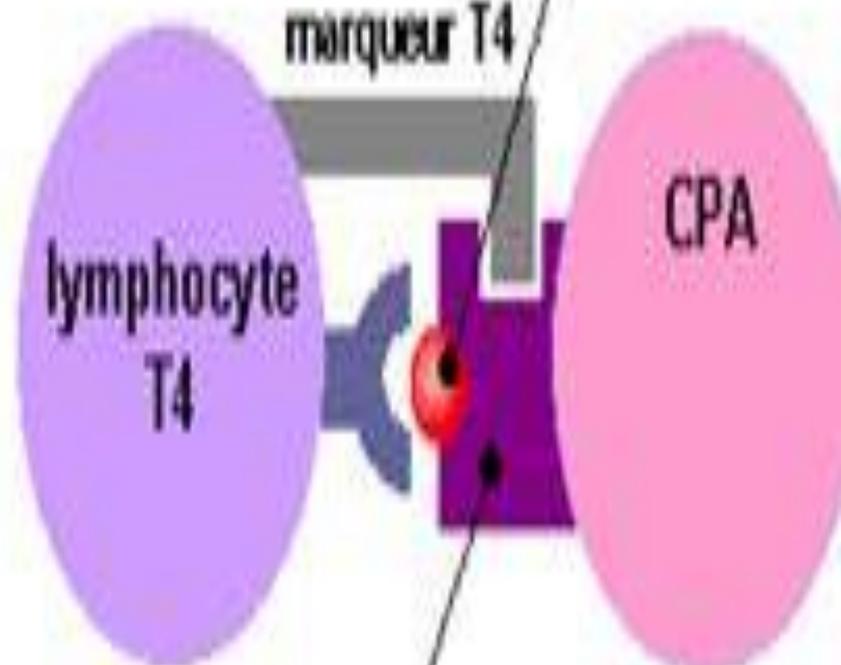
récepteur pour le
déterminant antigénique

HLA I



déterminant antigénique

marqueur T4



DANGER !!!

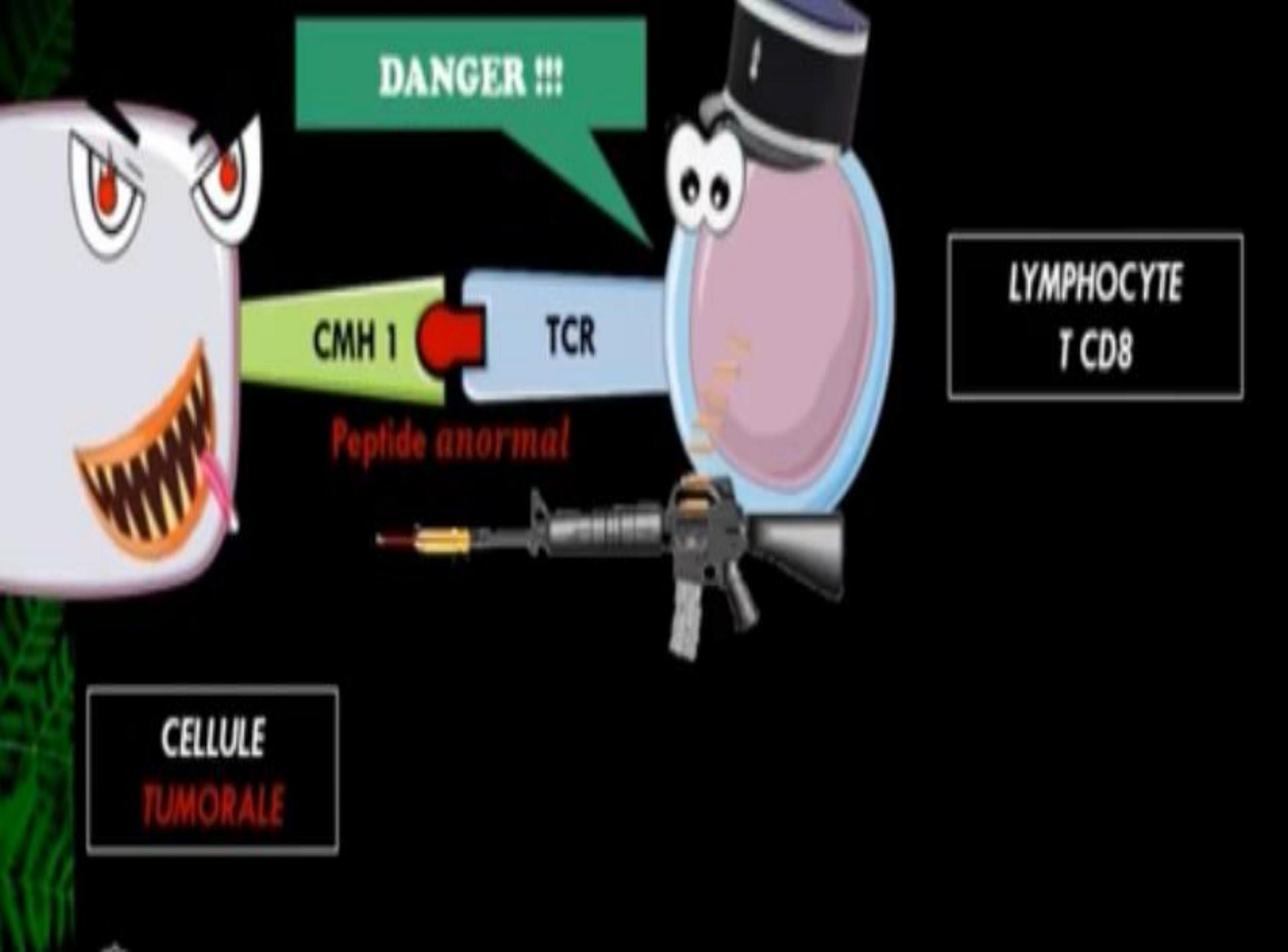
CMH 1

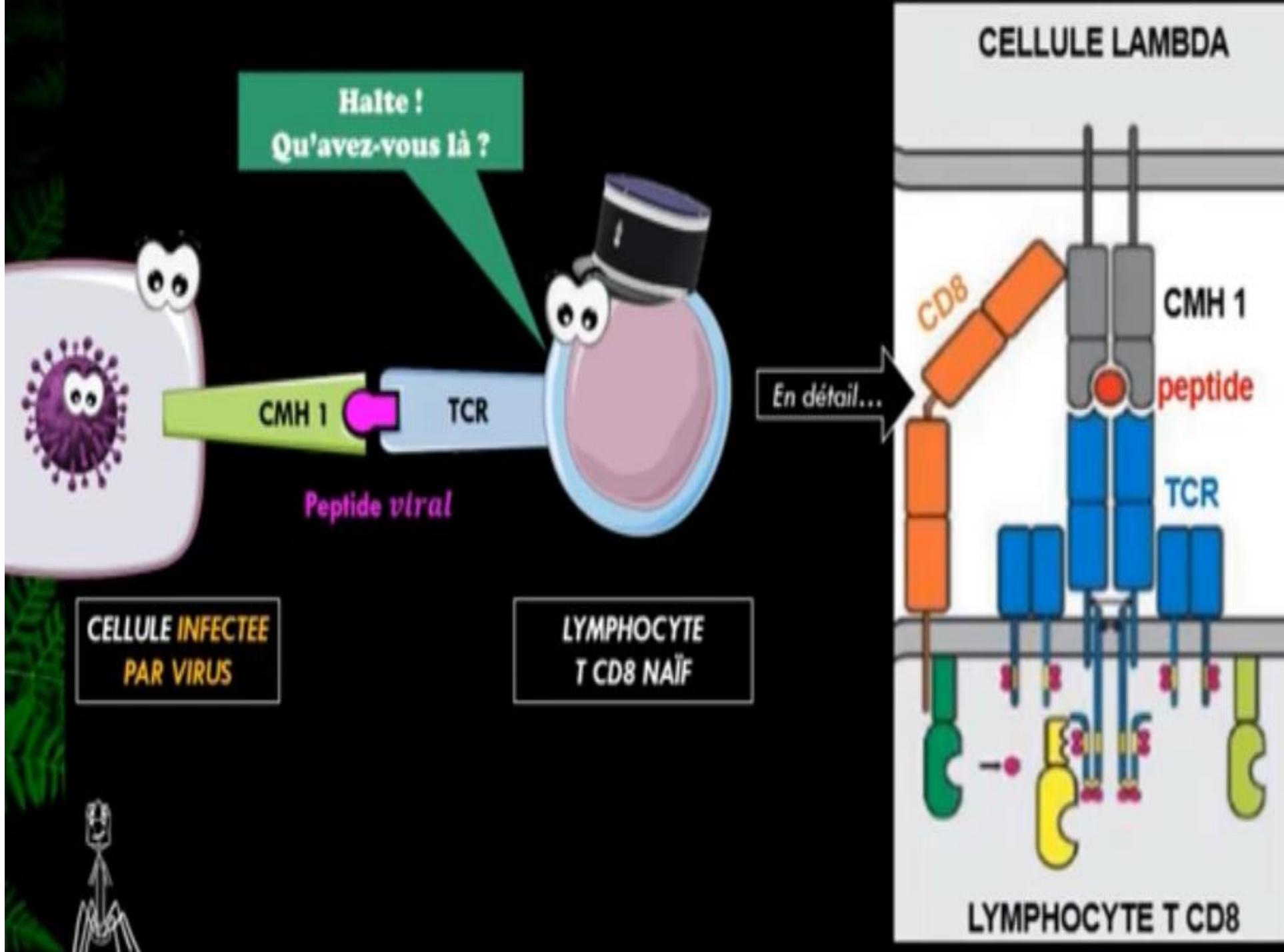
TCR

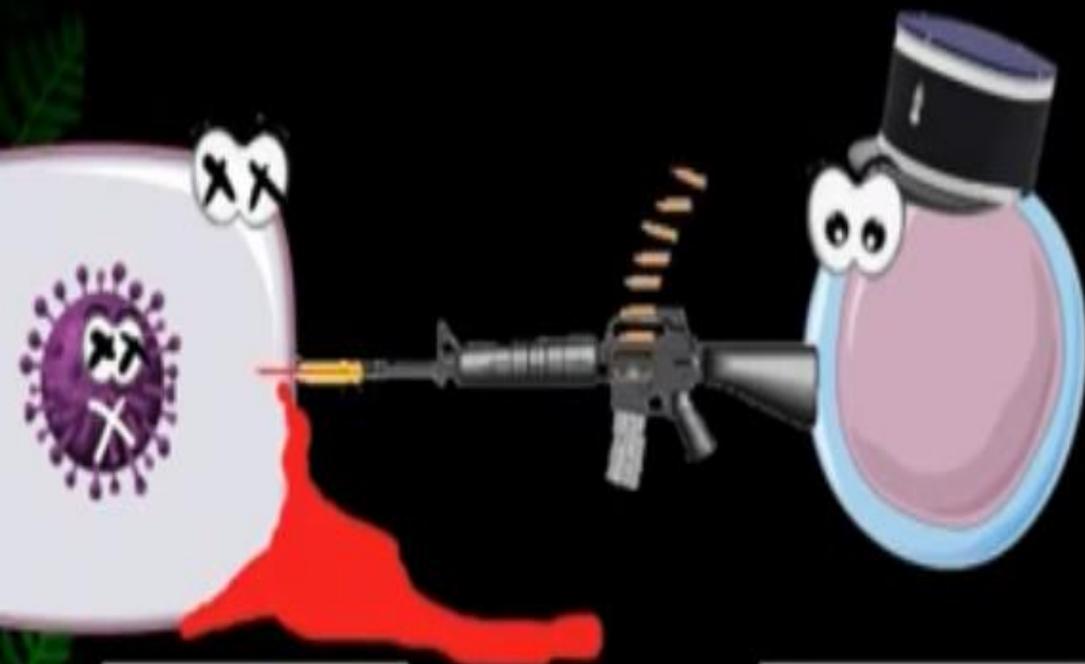
Peptide anormal

LYMPHOCYTE
T CD8

CELLULE
TUMORALE



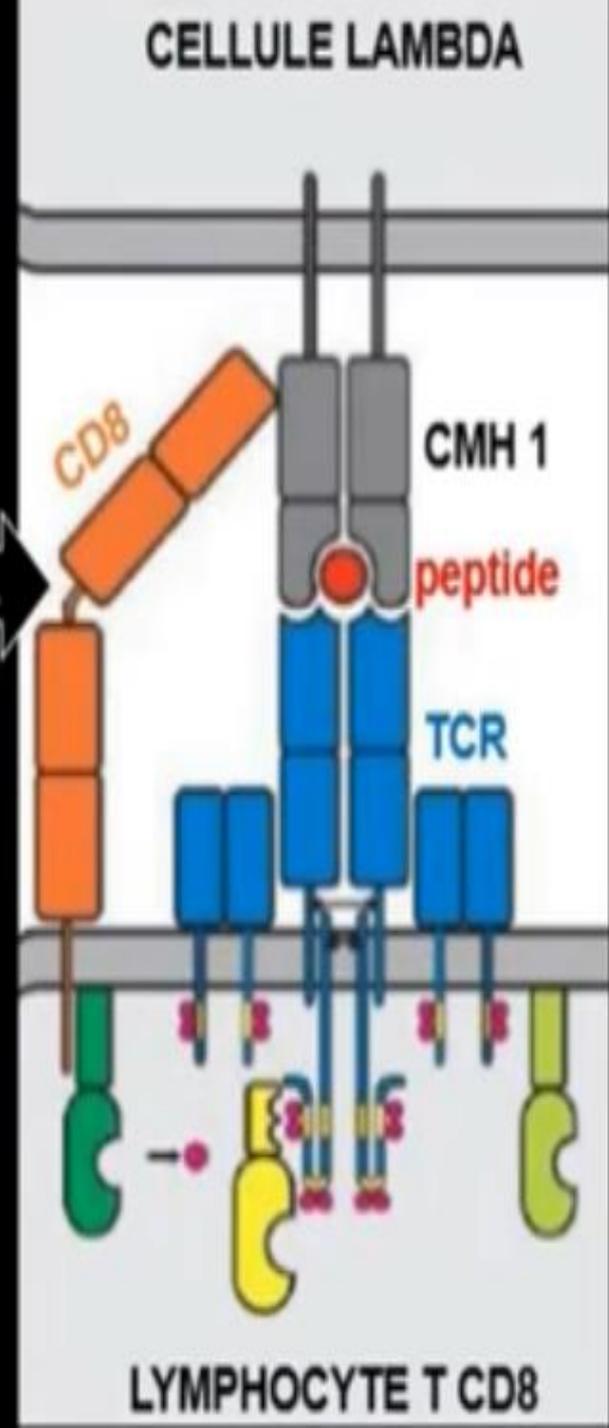




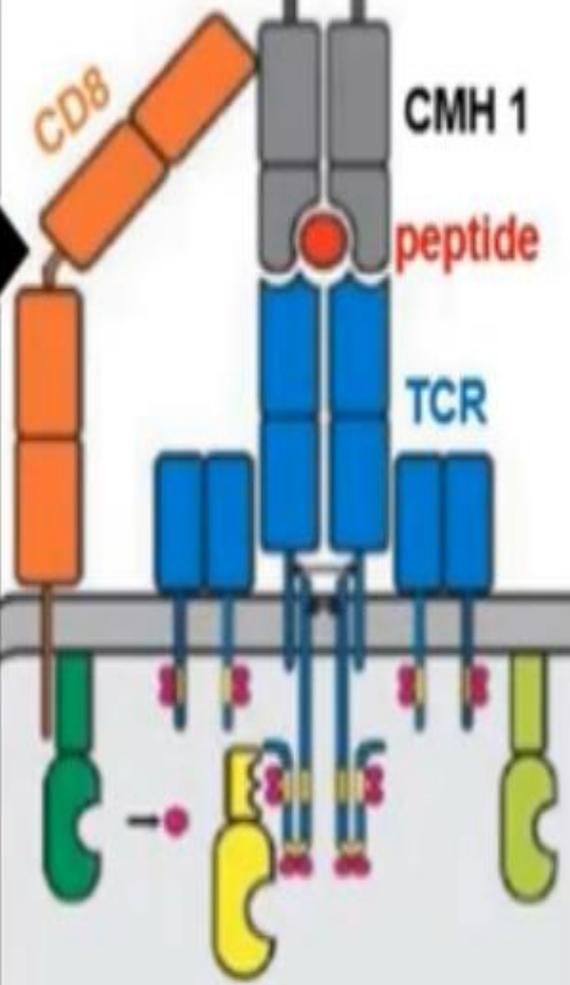
CELLULE INFECTEE
PAR VIRUS

LYMPHOCYTE
T CD8 TUEUR

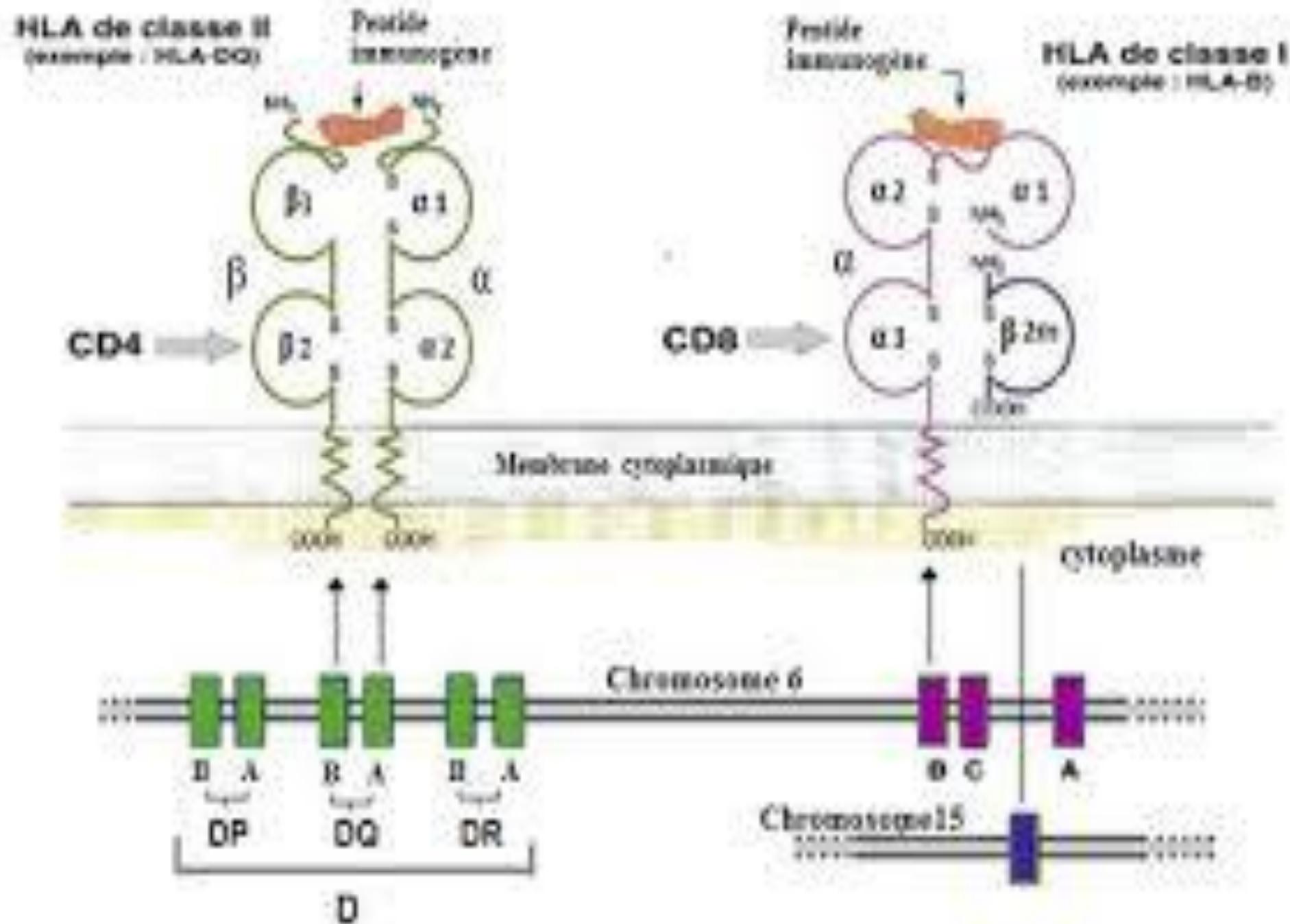
En détail...



CELLULE LAMBDA



LYMPHOCYTE T CD8



**QUEL CMH AVEC
QUEL LYMPHOCYTE T ?**

TOTAL MULTIP = 8

1 X 8 = 8

2 X 4 = 8

Le **TCD4** Reconnu l'antigène qui est présenter par HLA type II

TCD8 Reconnu les molécules d'antigènes qui sont présenter sur HLA

type I

Fonctions des molécules HLA

1. Présentation de peptides antigéniques A/ Molécules HLA I

- Les protéines endogènes (protéines mal pliées, protéines virales ou tumorales) sont dégradées dans le cytosol par un gros complexe enzymatique appelé protéasome en peptides d'environ 9 aa.
- La chaîne lourde α et la chaîne légère β vont être synthétisées de manière indépendante dans le réticulum endoplasmique de la cellule nucléée. Le complexe formé de la chaîne α et de la chaîne β 2- microglobuline nécessitera une association avec **des protéines chaperonnes** qui serviront à maintenir la conformation ; parmi elles on compte la calréticuline, la calnexine et la tapasine.

Fonctions des molécules HLA

1. Présentation de peptides antigéniques A/ Molécules HLA I

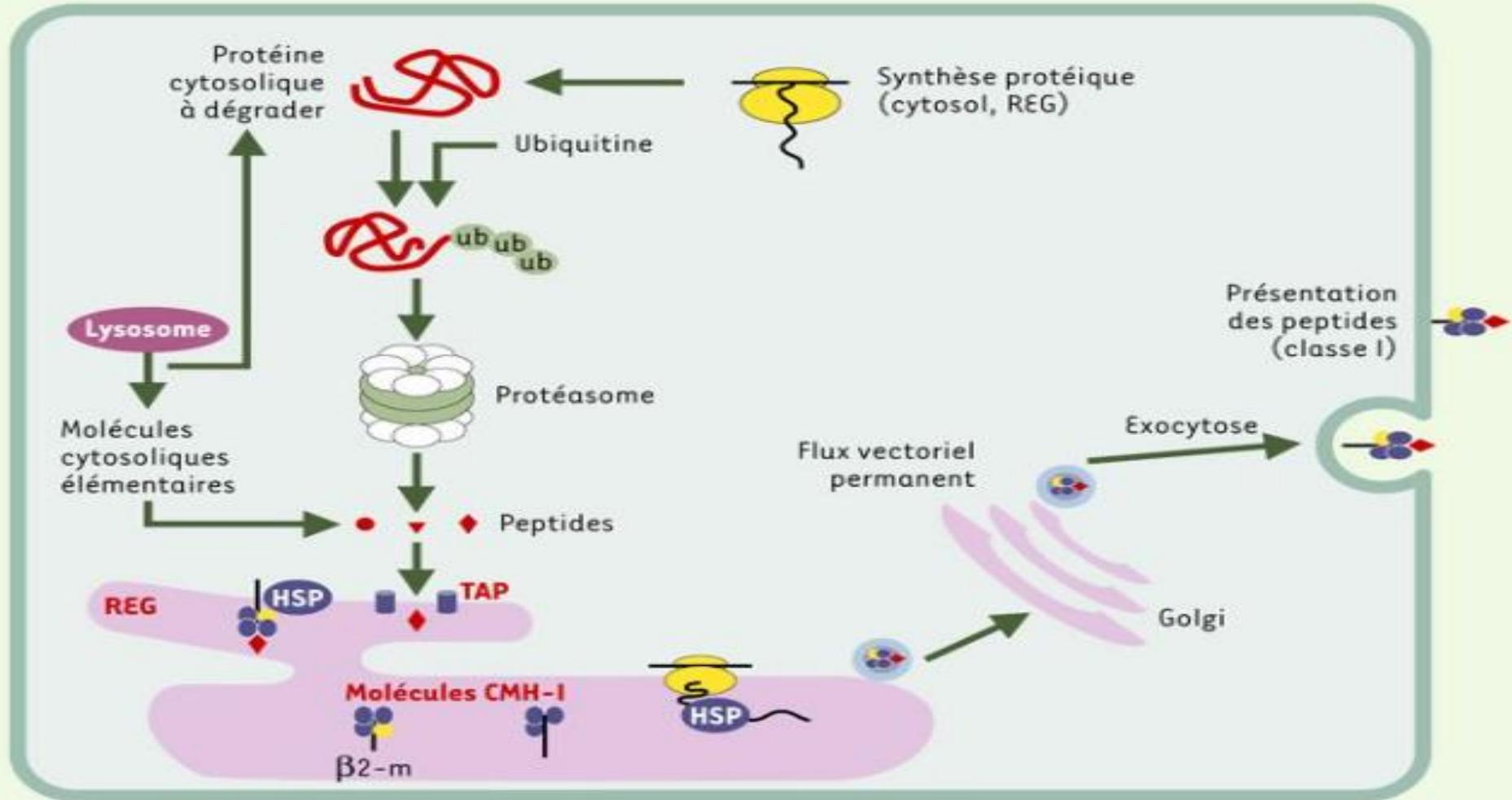
- Ces peptides sont alors transportés vers le réticulum endoplasmique par un système transporteur (**TAP 1 et TAP 2**) où ils sont associés aux domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ de la chaîne lourde, puis stabilisés par la $\beta 2m$.
- NB : **TAP** (Transporter Associated with Antigen Processing).

Fonctions des molécules HLA

1. Présentation de peptides antigéniques A/ Molécules HLA I

- Le complexe tri-moléculaire « peptide / chaîne lourde α / β 2m » est ensuite transporté du RE (en passant par l'appareil de golgi, site de glycosylation de la chaîne lourde α) vers la membrane plasmique où il sera reconnu par les lymphocytes T cytotoxiques ayant le CD8. (les **LT-CD8** qui deviendront des **LT cytotoxiques**).

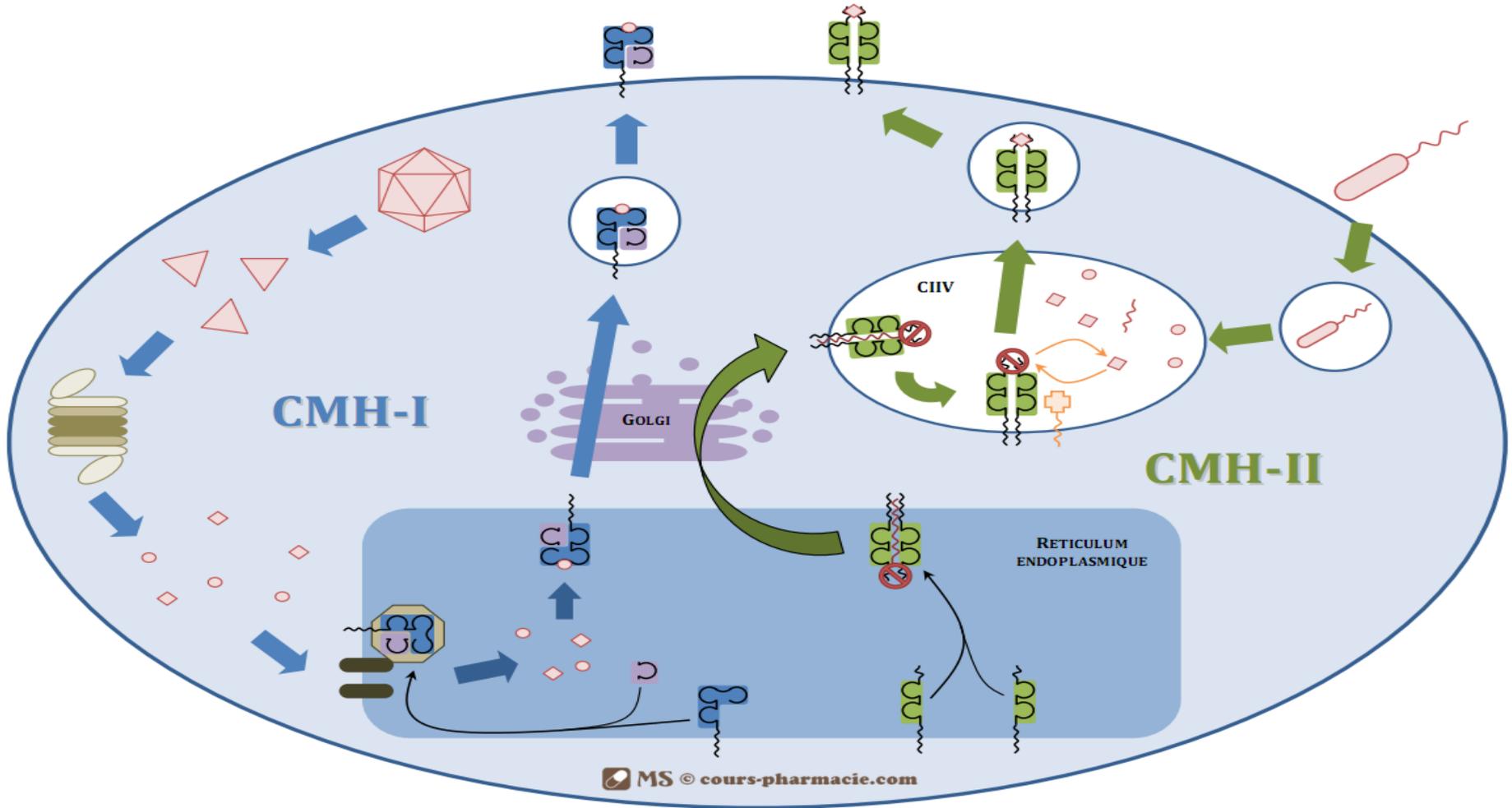
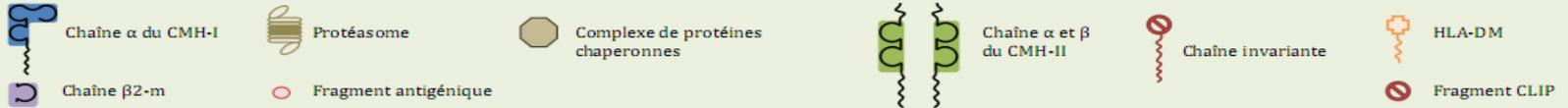
Adressage des antigènes endogènes pour une présentation membranaire



Complexe peptide CMH-I

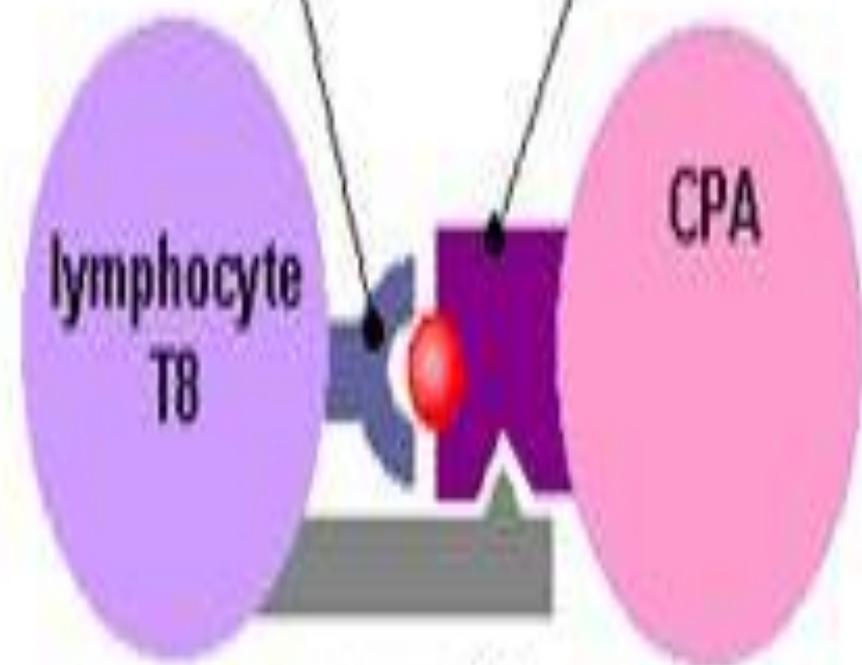
Adressage des antigènes endogènes pour une présentation membranaire

Légende :



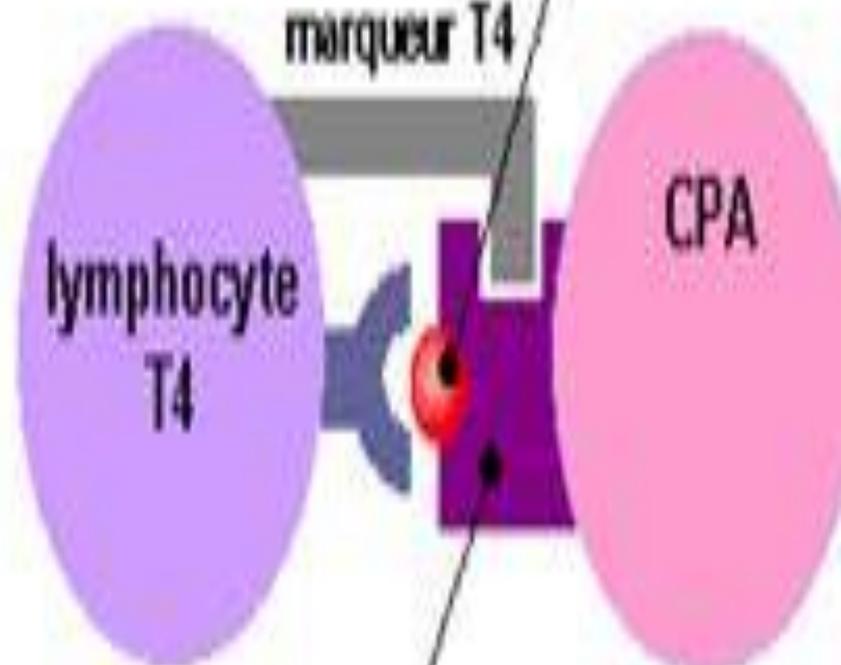
récepteur pour le
déterminant antigénique

HLA I



déterminant antigénique

marqueur T4



La voie cytosolique

Plasma membrane

Cytosol

Cytotoxic T cell

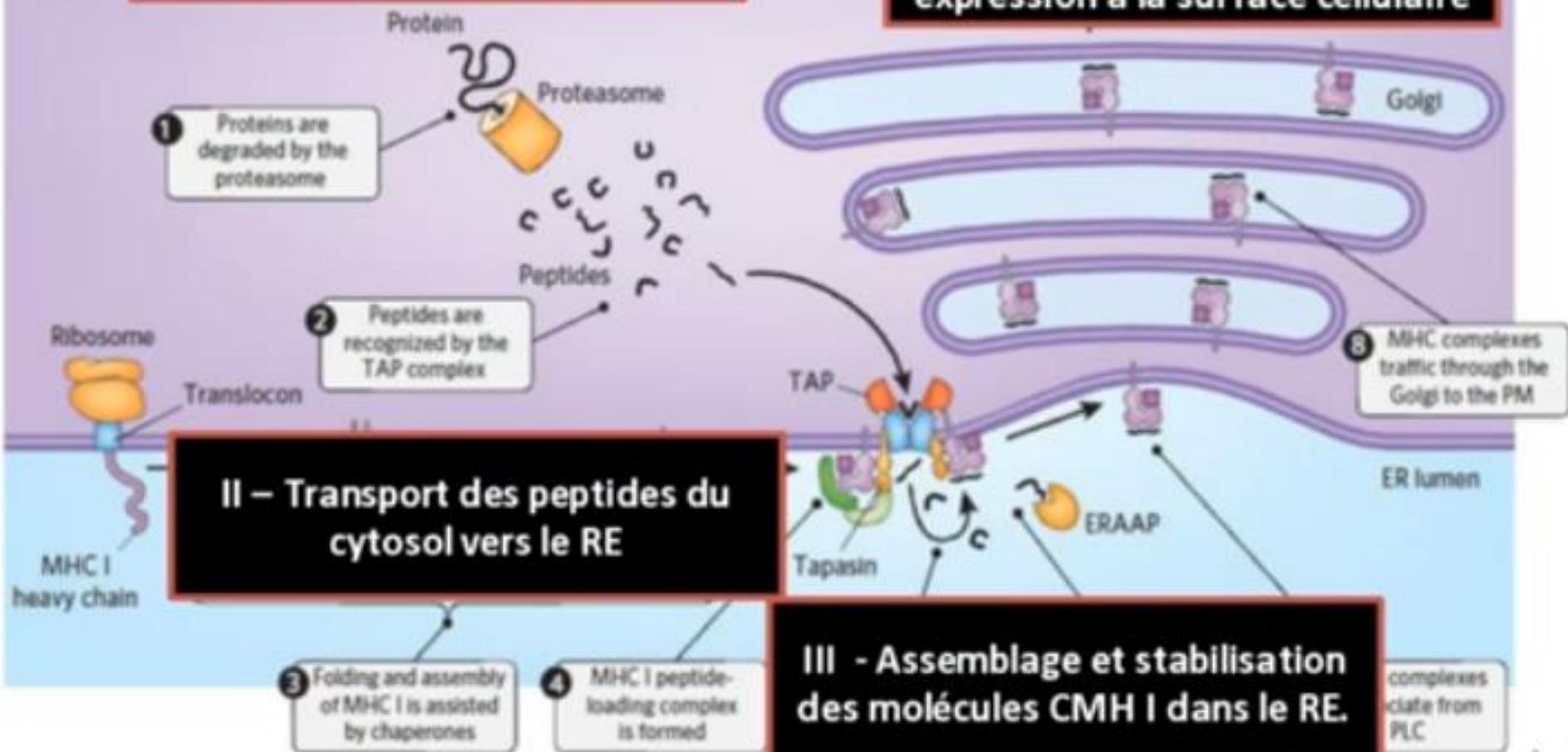
T-cell receptor

Antigen presentation via MHC I

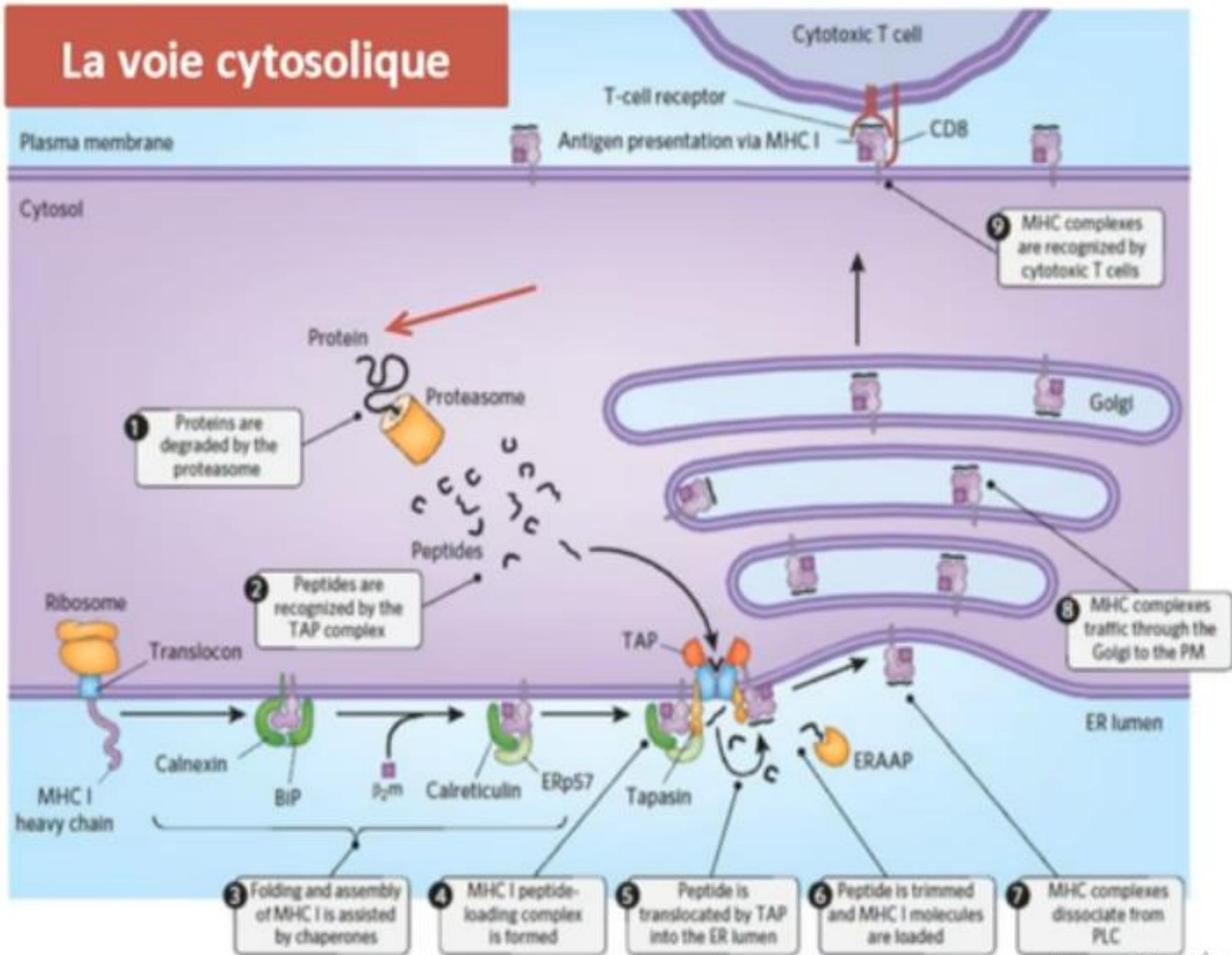
CD8

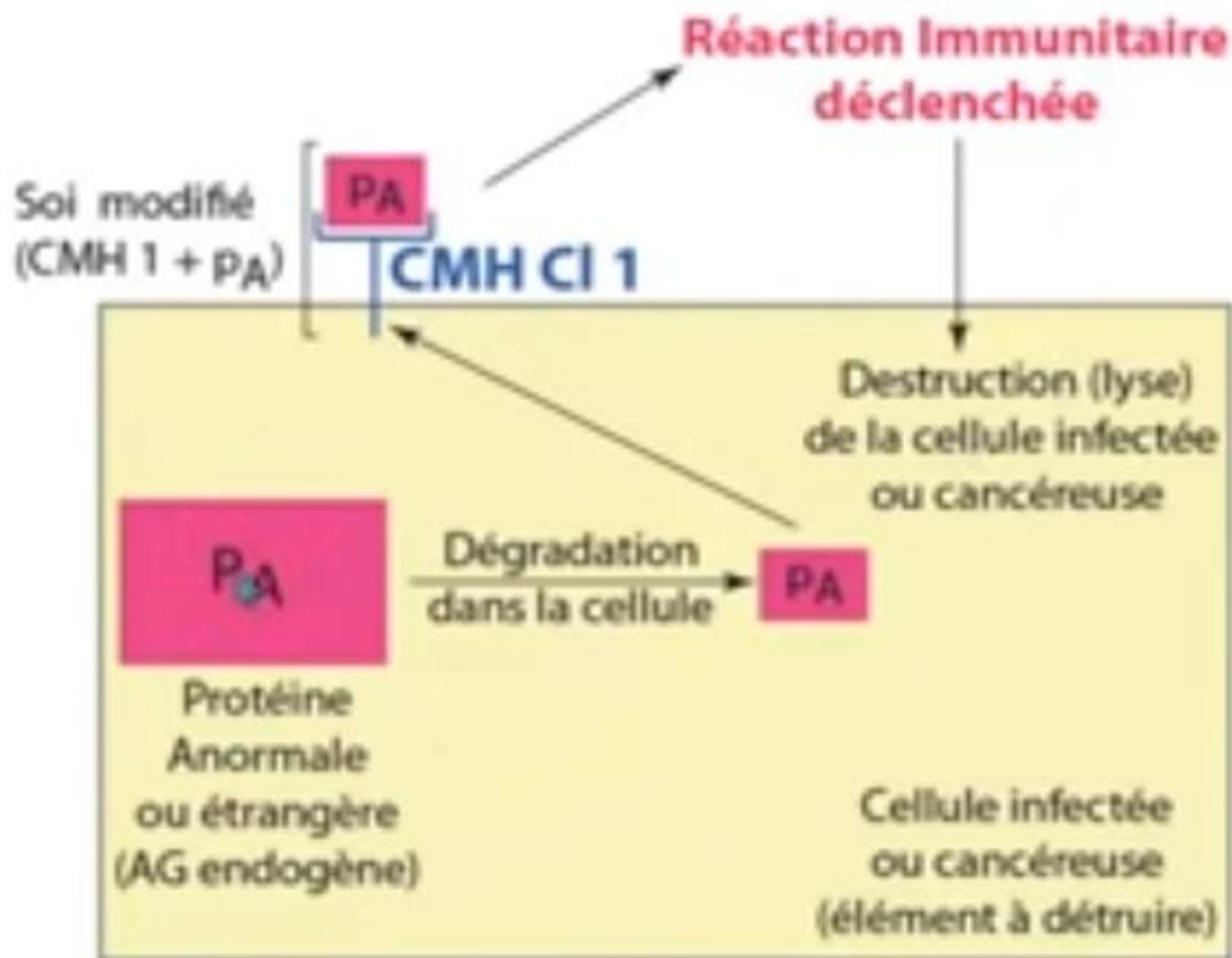
I - Génération des peptides par un système proteolytique cytosolique

IV- Libération des molécules CMH I chargées et leur expression à la surface cellulaire



La voie cytosolique





- Les protéines du CMH 1 présente des peptides issus d'antigènes **(AG) endogènes** (Protéines virales ou anormales synthétisées dans la cellule).La cellule présentant ce peptide lié au CMH 1 déclenche **une réaction immunitaire** conduisant à **la destruction** de cette cellule

Fonctions des molécules HLA

1. Présentation de peptides antigéniques A/ Molécules HLA II

- Les antigènes exogènes, internalisés par phagocytose (ou endocytose), sont dégradés par diverses enzymes hydrolytiques au sein de compartiments endocytaires .
- L'antigène sera cette fois-ci dégradé par le **système endo-lysosomal** en **peptide de taille variable** (entre 12 et 25 acides aminés).

Fonctions des molécules HLA

1. Présentation de peptides antigéniques A/ Molécules HLA II

- Au sein du RE, les molécules du **CMH de classe II** nouvellement formées s'associent avec la chaîne invariante (qui bloque la liaison des peptides endogènes).
- Cette chaîne invariante possède un segment transmembranaire et un fragment appelé **fragment CLIP** qui s'associera avec la région de liaison au peptide antigénique. Dès lors que ce complexe est formé, il migrera vers l'appareil de Golgi qui formera une vésicule endocytique

Légende:



Chaîne α du CMH-I



Protéasome



Complexe de protéines chaperonnes



Chaîne α et β du CMH-II



Chaîne invariante



HLA-DM



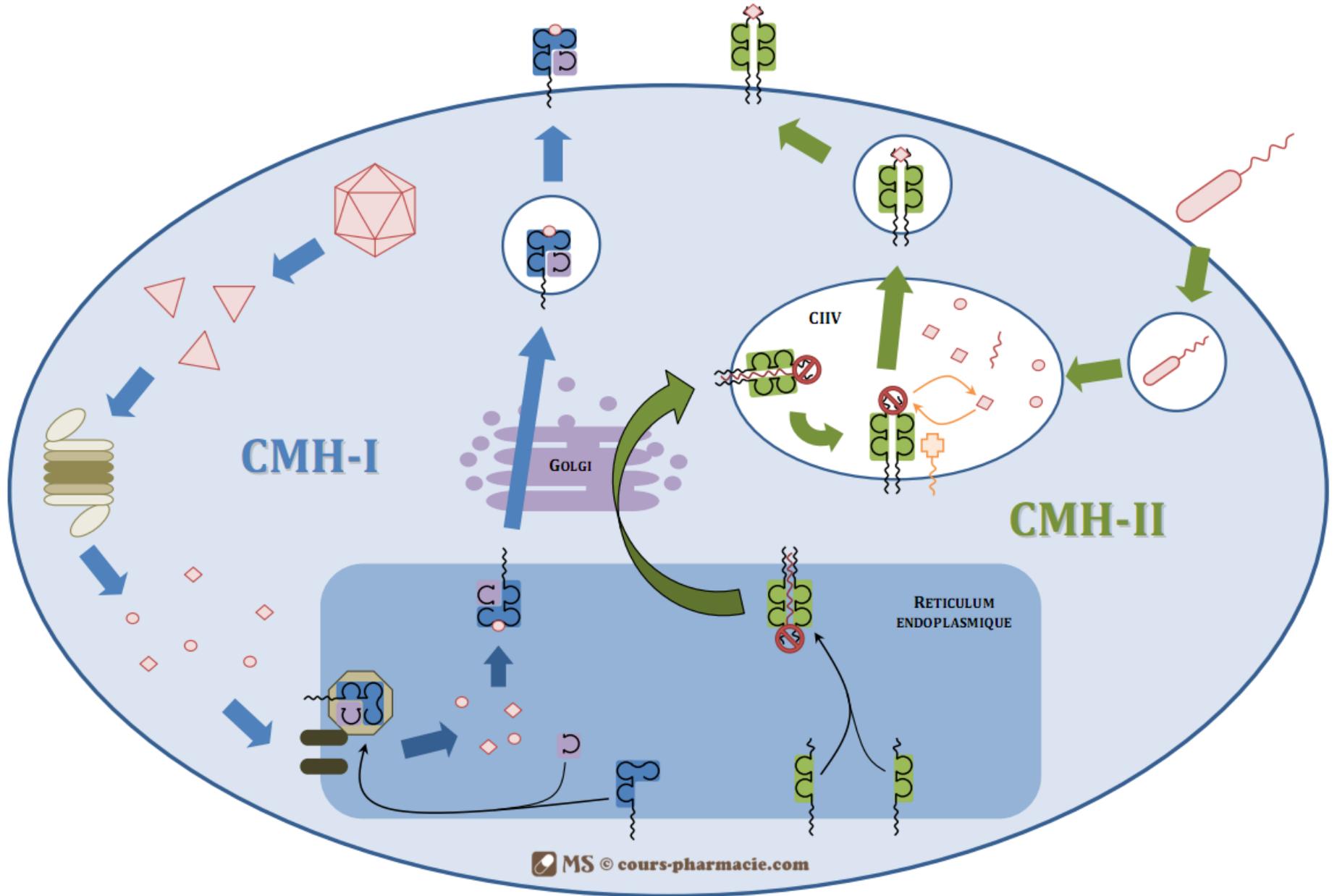
Chaîne β 2-m



Fragment antigénique



Fragment CLIP



Fonctions des molécules HLA

1. Présentation de peptides antigéniques A/ Molécules HLA II

- La fusion des compartiments endocytaires et de ceux contenant les complexes HLA classe II-chaînes invariantes, permet la rencontre des peptides issus des Ag exogènes hydrolysés.

Voie endo-lysosomale

Exogenous protein

CD4⁺ T cell

I – Capture de l'antigène

V- Libération de la molécule CHH-II chargée et son expression à la surface cellulaire

Peptide

TCR

MHC class II

APC

II – Dégradation de l'antigène

Early endosome

MIIC

III – Transport des molécules HLA-II vers les vésicules endocytaires

IV – Assemblage CMH-II et péptide

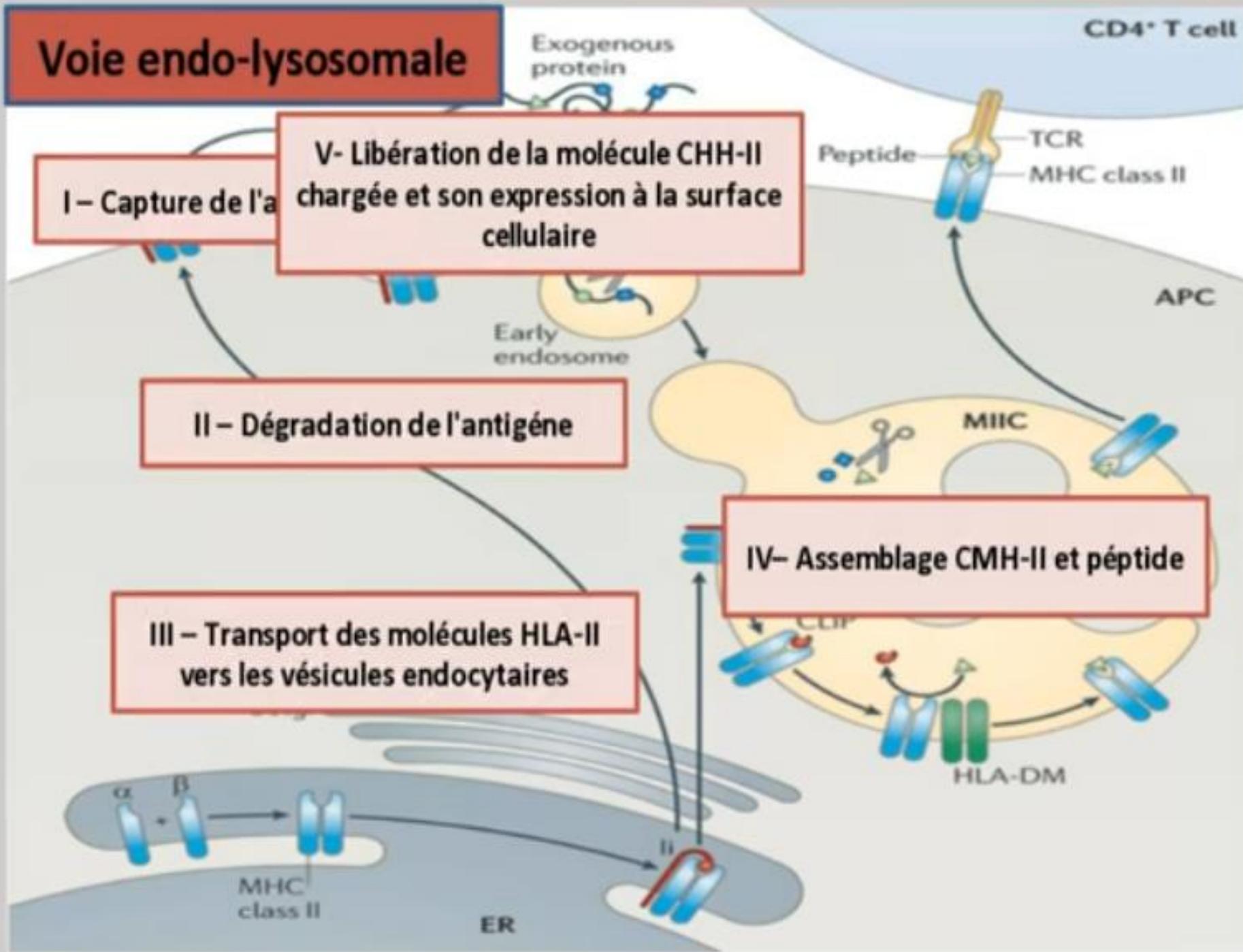
CLIP

HLA-DM

α + β

MHC class II

ER



Fonctions des molécules HLA

1. Présentation de peptides antigéniques A/ Molécules HLA II

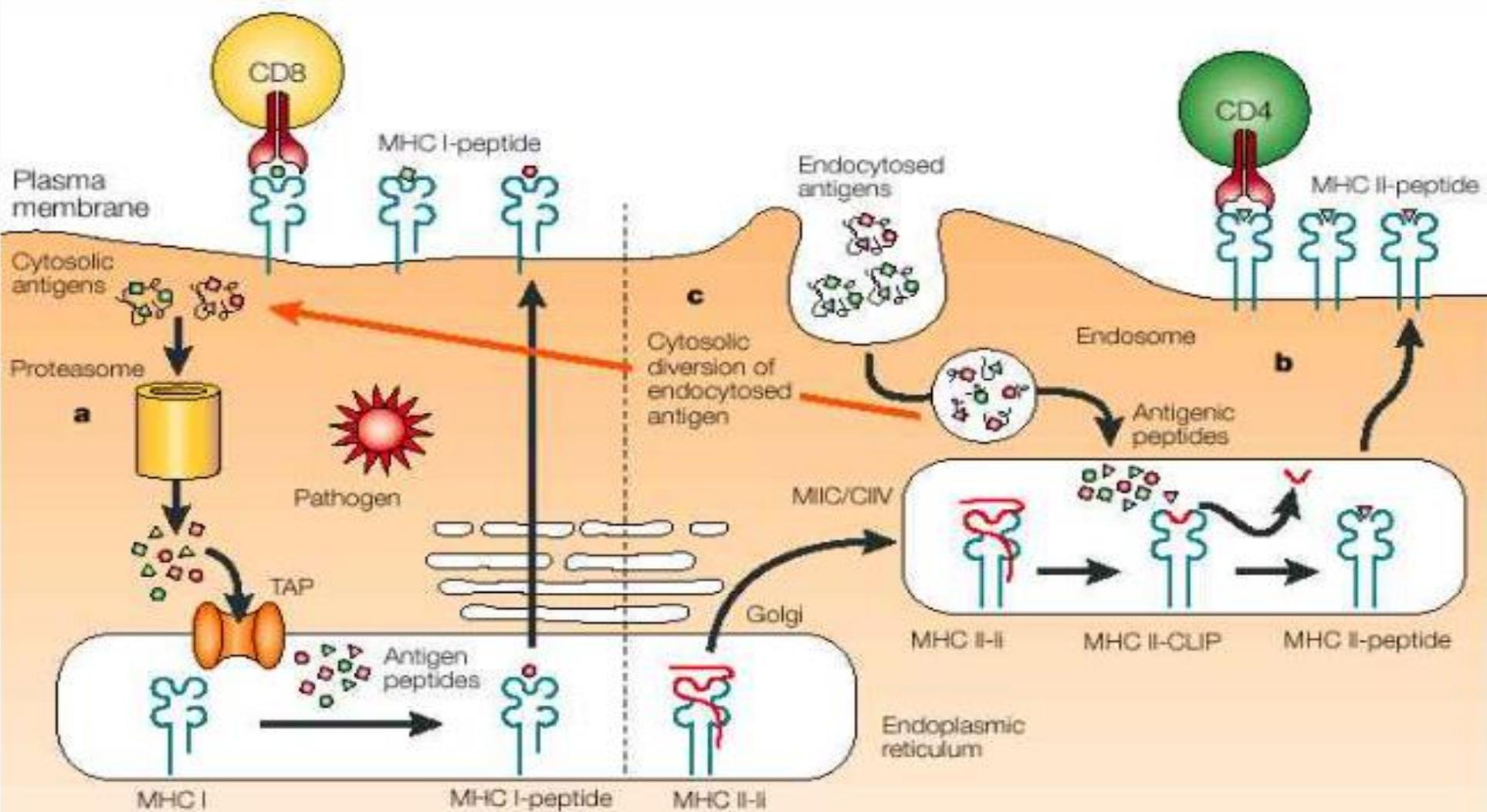
- Le peptide issu de la chaîne invariante est délogé (quitter le logement) de la cavité de liaison au peptide, ce qui va permettre la fixation du peptide antigénique exogène.
- Les complexes **peptide-CMH classe II** sont ensuite transportés vers la membrane plasmique où ils seront reconnus par les lymphocytes helper.

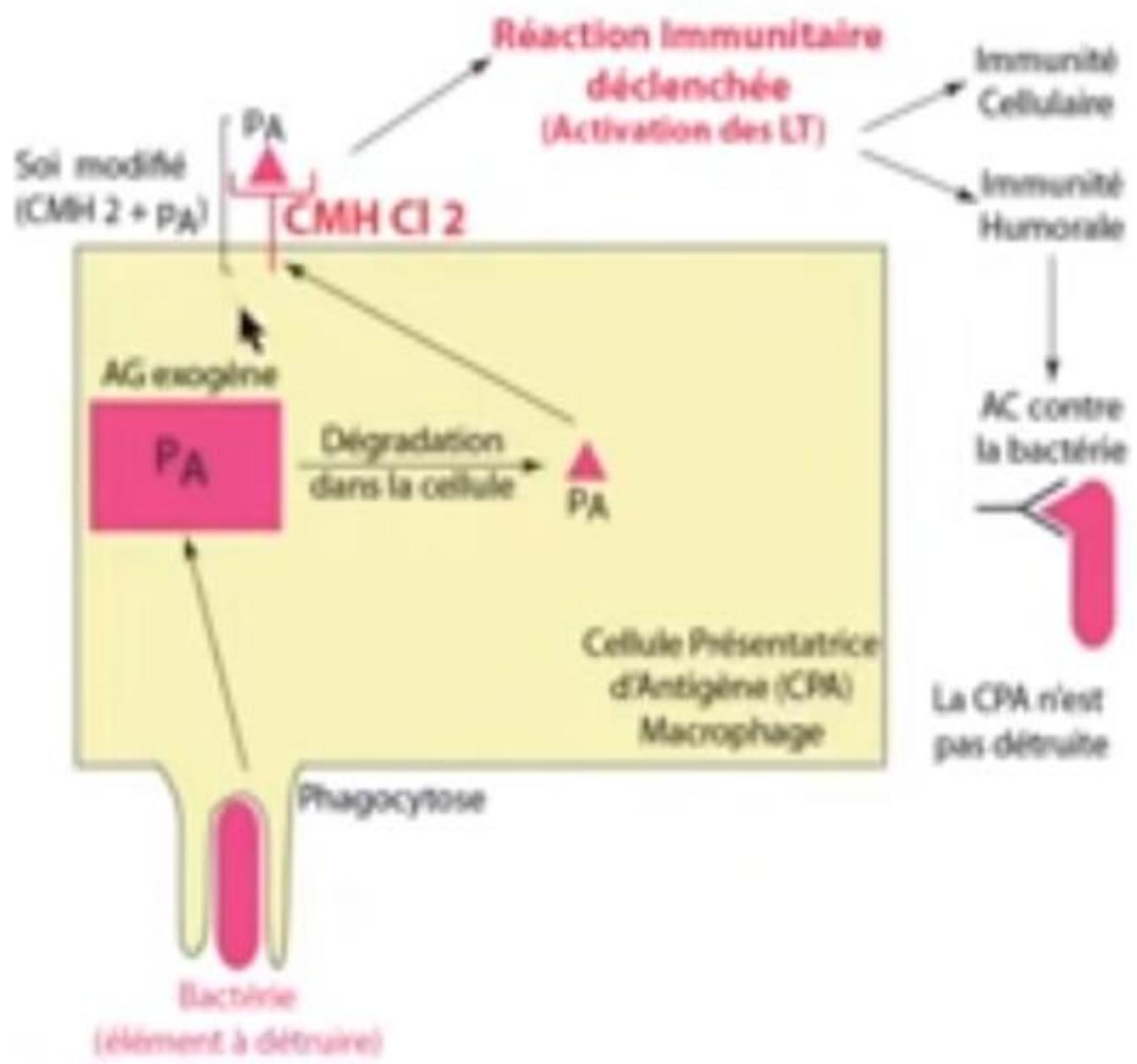
Fonctions des molécules HLA

1. Présentation de peptides antigéniques A/ Molécules HLA II

Les cellules qui apprêtent présentent les peptides antigéniques associés aux molécules de classe II du CMH sont appelées cellules présentatrices d'antigène (CPA).

- Trois types sont classés comme CPA : Cellules dendritiques, Lymphocytes B, Macrophages.





- Les protéines du CMH 2 présente des fragments d'antigènes (AG) **exogènes (AG étrangère phagocytés et dégradé dans la cellule)**. La cellule présentant ce peptide lié au CMH 2 déclenche une réaction immunitaire n'aboutissant pas à la destruction de cette cellule (CPA).

Les molécules CD1

- ❑ A côté des molécules de classe 1 et de classe 2 du CMH, il existe d'autres molécules ayant la capacité de présenter des antigènes, ce sont les molécules CD1. Ces molécules sont structurellement proches des molécules de classe 1 du CMH mais elles sont invariantes, bien qu'il en existe plusieurs isotypes.

Les molécules CD1

- Elles ont la caractéristique de présenter des **lipides** et des **glycolipides** qui seront reconnus par le TCR présenté par les **cellules (lymphocytes NKT)** (acronyme de l'anglais *natural killer T*, qui signifie « tueur naturel T ») et les lymphocytes présentant un **TCR- $\gamma\delta$** . Parmi les lipides reconnus on compte les glycosphingolipides d'origine bactérienne, ou d'origine endogène produit lors de l'interaction avec des bactéries.

Marqueur CD

- **Les lymphocytes et les leucocytes expriment à leur surface des molécules marqueurs «antigènes» qui permettent une classification des populations de cellules. Pour ces marqueurs, une nomenclature systématique et unique a été développée, le système CD (cluster of differentiation ou classes de différenciation**

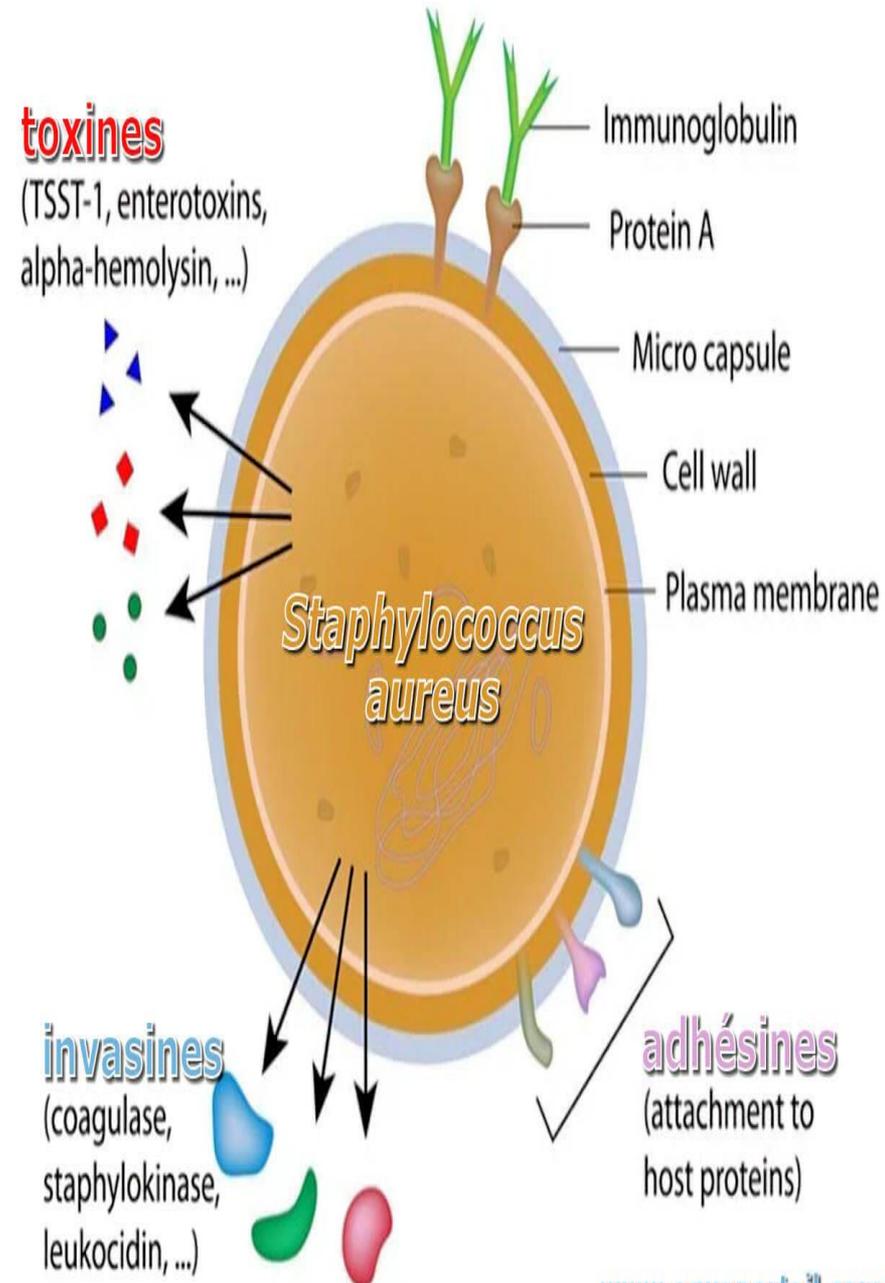
Marqueurs de virulence

- **La pathogénicité de certaines bactéries repose sur de nombreux facteurs de virulence. Parmi eux les adhésines, qui sont ancrées dans le peptidoglycane. Ces facteurs sont des complexes multiprotéiques, ils s'insèrent de façon permanente dans les membranes plasmiques formant ainsi des pores transmembranaires qui permettent le passage des exotoxines dans le cytoplasme de la cellule cible.**

Adhésine : définition

Une **adhésine** est un ligand, une protéine de liaison spécifique des glucides, faisant saillie sur les cellules procaryotes (bactéries) et servant à l'adhérence. Les adhésines agissent comme facteurs de virulence qui permettent aux bactéries de se fixer aux cellules hôtes.

Présentes à la surface des bactéries ou des champignons, les adhésines sont des protéines qui aident à se fixer aux surfaces biotiques ou abiotiques par adhésion.



Exemple de marqueurs de virulence

« les colicines »

- **Les colicines forment une famille d'antibiotiques naturels produits par des bactéries gram-négatives**
- **Le mode d'action de toutes les colicines peut être divisé en trois étapes ;**
- **La colicine se lie d'abord à un récepteur sur la membrane externe de la bactérie cible,**

Exemple de marqueurs de virulence

« les colicines »

- **traverse ensuite l'enveloppe bactérienne**
- **finalement rejoindre la cible cellulaire où elle va exercer son activité létale.**
- **Le groupe le plus important, est celui des colicines A qui forment des pores ioniques dans la membrane cytoplasmique des bactéries, induisant une dépolarisation de la cellule.**
- **L'addition de ces colicines à des bactéries provoque un flux sortant massif du K⁺ intracellulaire.**

Récapitulation

CMH I	CMH II
ubiquitaire	CPA
Peptides endogènes (synthèses)	Peptides exogènes (phagocytose)
Lymphocytes T8	Lymphocytes T4
cytolysse	Prolifération - activation
Reconnaissance du soi modifié	Reconnaissance du non soi