

Chapitre II : Nomenclature des marqueurs et groupes de différenciation en immunologie

1. Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)

1.1. Structure des molécules du CMH

Les molécules de classe I du CMH contiennent une chaîne lourde α de 45kDa associée de façon non covalente à la β 2-microglobuline (12kDa). La chaîne α est une glycoprotéine ancrée dans la membrane plasmique par son segment transmembranaire hydrophobe et par une queue cytoplasmique hydrophile. Elle est organisée en trois domaines externes (α 1, α 2 et α 3) contenant chacun approximativement 90 aa, un domaine transmembranaire d'environ 25 aa hydrophobes suivi d'un court segment d'acides aminés chargés hydrophiles et un segment d'ancrage cytoplasmique de 30 aa. Par sa taille (environ 100aa) et son organisation, la β 2-microglobuline est semblable au domaine externe α 3 ; elle ne contient pas de région transmembranaire et elle est liée de façon non covalente à la glycoprotéine de classe I.

La poche de liaison de peptide est localisée à la face supérieure de la molécule de classe I du CMH et elle est suffisamment grande pour fixer un peptide de 8-10 aa, ces peptides sont l'antigène apprêté ou peptides du soi liés aux domaines α 1 et α 2 dans cette cavité (voir Diapo.61). Vu l'homologie de séquence avec les régions constantes des immunoglobulines, les molécules de CMH de classe I sont classées comme membres de la superfamille des immunoglobulines.

Les molécules de classe II du CMH contiennent deux chaînes polypeptidiques différentes, une chaîne α de 33 kDa et une chaîne β de 28kDa, qui s'associent par des interactions covalentes. Comme les molécules de classe I, les molécules de classe II du CMH sont des glycoprotéines membranaires qui contiennent des domaines externes, un segment transmembranaire et un segment d'ancrage cytoplasmique. Chaque chaîne d'une molécule de classe II contient deux domaines externes : les domaines α 1 et α 2 pour la chaîne α et les domaines β 1 et β 2 pour la chaîne β . Les domaines α 2 et β 2 proches de la membrane, comme les domaines α 3/ β 2-microglobuline des molécules de classe I, présentent une homologie de séquence avec une structure immunoglobulinique ; c'est pour cela les molécules de classe II du CMH sont elles aussi classées dans la superfamille des immunoglobulines. La partie des molécules de

classe II éloignée de la membrane est composée des domaines $\alpha 1$ et $\beta 1$ et forme la poche de fixation du peptide de l'antigène apprêté (**Figure 1**).

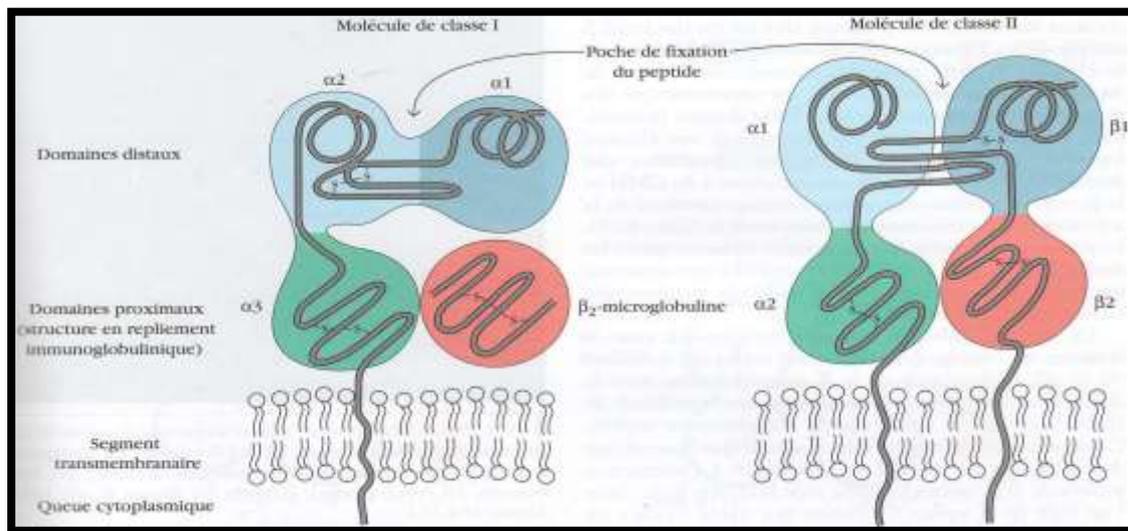


Figure 1

1.2. Gènes du CMH

Trois gènes de chaînes α de classe I chez l'homme nommés HLA-A, -B et -C ainsi que trois paires de gènes des chaînes α et β du CMH de classe II appelées HLA-DR, -DP et -DQ (**Figure 2**). Toutes les molécules du CMH de classe I et de classe II peuvent présenter des peptides aux cellules T, mais chaque protéine lie différentes gammes de peptides. Ainsi la présence de nombreux gènes différents de chaque classe du CMH permet à chaque individu de présenter une gamme beaucoup plus large de peptides. Le nombre des molécules différentes du CMH exprimées sur les cellules de la plupart des gènes est plus grand en raison de l'extrême polymorphisme du CMH et de l'expression codominante des produits des gènes du CMH.

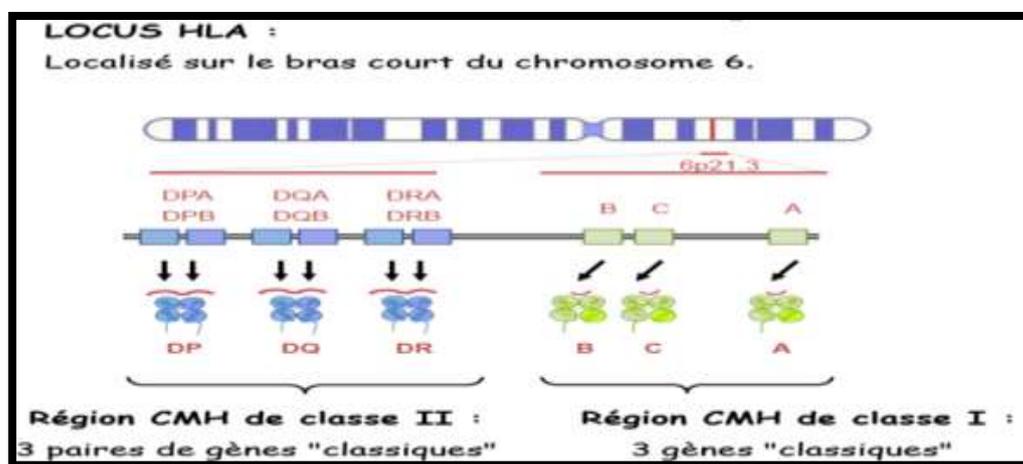


Figure 2

Le terme de polymorphisme désigne la variabilité d'un locus génique au sein d'une même espèce et de la chaîne polypeptidique correspondante ; les variants sont appelés allèles. On dénombre plus de 400 allèles de certains gènes humains du CMH de classe I et de classe II. La combinaison particulière des allèles du CMH trouvés sur un chromosome donné est appelée haplotype du CMH. L'expression des allèles du CMH est codominante, les protéines correspondantes aux deux allèles du même locus étant exprimées par une même cellule avec la capacité de présenter des antigènes aux cellules T. Le polymorphisme important de chaque locus peut ainsi doubler le nombre de molécules différentes du CMH exprimées chez un individu donné et augmente d'autant la diversité génétique offerte par la polygénie.

1.3. Distribution tissulaire

D'une manière générale, les molécules de classe I classiques sont exprimées sur la plupart des cellules nucléées, mais leur taux d'expression diffère selon les divers types cellulaires. Les taux les plus élevés sont retrouvés sur les lymphocytes, en revanche les fibroblastes, les cellules musculaires, les hépatocytes et les neurones expriment des taux très faibles de molécules de classe I.

Contrairement aux molécules de classe I, les molécules de classe II ne sont exprimées constitutivement qu'à la surface des cellules présentatrices d'antigène ; les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules B.

1.4. L'apprêtement des antigènes et présentation par le CMH de classe I

Dans le cytosol, les protéasomes sont impliqués dans le renouvellement régulier et la dégradation des protéines. Les protéines cytosoliques destinées à la présentation antigénique, entre autres les protéines virales, sont dégradées en peptides en passant par les protéasomes. Ces protéines peuvent alors être apprêtées en vue de leur présentation par des molécules de classe I. À cet effet, les protéines sont couplées de manière covalente à plusieurs molécules d'ubiquitine au cours d'un processus dépendant de l'ATP. L'ubiquitinylation des polypeptides les destine aux protéasomes. Les peptides générés par les protéasomes sont transférés dans le RE par les transporteurs associés à l'apprêtement de l'antigène (TAP1 et TAP2, transporters associated with antigen processing).

La chaîne lourde de classe I nouvellement synthétisée est retenue dans le RE par la calnexine, une chaperonne moléculaire, qui paraît contribuer au repliement, à la formation des ponts disulfure et à l'assemblage avec la β 2-microglobuline. Lorsque la

β 2-microglobuline se lie à la chaîne α , la calnexine est libérée et la molécule de classe I s'associe aux chaperons calréticuline et tapasine. La tapasine (TAP-associated protein) amène le transporteur TAP à proximité de la molécule de classe I et permet à cette dernière d'acquies un peptide antigénique. Une autre protéine ayant une activité enzymatique appelée Erp57, forme un pont dissulfure avec la tapasine et s'associe de manière non covalente avec la calréticuline pour stabiliser leur interaction, ce qui permet la libération du complexe chaîne α - β 2 microglobuline une fois qu'un peptide s'est fixé. Suite à la fixation d'un peptide adapté, la molécule de classe I acquies une stabilité accrue et peut se dissocier du complexe qu'elle formait avec la calréticuline, la tapasine et Erp57, sortir du RER puis se diriger vers la surface cellulaire via le Golgi (**Figure 3**).

1.5. L'apprêtement des antigènes et présentation par le CMH de classe II

Les complexes du CMH de classe II avec le peptide antigénique sont générés par un mécanisme intracellulaire fondamentalement différent, puisque les cellules présentatrices d'antigène qui interagissent avec les cellules T auxiliaires doivent apprêter des antigènes des compartiments extracellulaires et intracellulaires. Essentiellement, une vésicule du trans-Golgi contenant des molécules de classe II doit croiser un endosome tardif contenant un antigène protéique exogène introduit dans la cellule par endocytose.

Quant aux molécules de classe II elles-mêmes, elles sont assemblées à partir des chaînes α , et β dans le RE et sont associées à la chaîne invariante transmembranaire (Ii), qui trimérise pour recruter trois molécules du CMH de classe II dans un complexe nonamérique. Ii a plusieurs fonctions : d'abord, elle agit comme une chaperonne spécialisée pour assurer le repliement correct des molécules de classe II. Ensuite, une séquence interne de la portion luminale de Ii est insérée dans le sillon du CMH pour inhiber une liaison prématurée des peptides dans le RE avant que les molécules de classe II n'atteignent le compartiment endocyttaire contenant l'antigène. De plus, la combinaison de Ii avec l'hétérodimère $\alpha\beta$ de classe II inactive un signal de rétention et permet le transport vers le Golgi.

Entre-temps, la protéine exogène est fragmentée en peptides par des endopeptidases et des exopeptidases. Les endosomes fusionnent avec la vacuole contenant la molécule de classe II complexée à Ii. Les cathepsines dégradent la chaîne Ii, sauf la partie insérée dans le sillon du CMH qui, en attendant reste fixé comme un peptide appelé CLIP

(classe II-invariant chain peptide). Une molécule HLA-DM catalyse l'élimination de CLIP et garde le sillon ouvert de manière que les peptides générés dans l'endosome puissent être insérés (**Figure 3**).

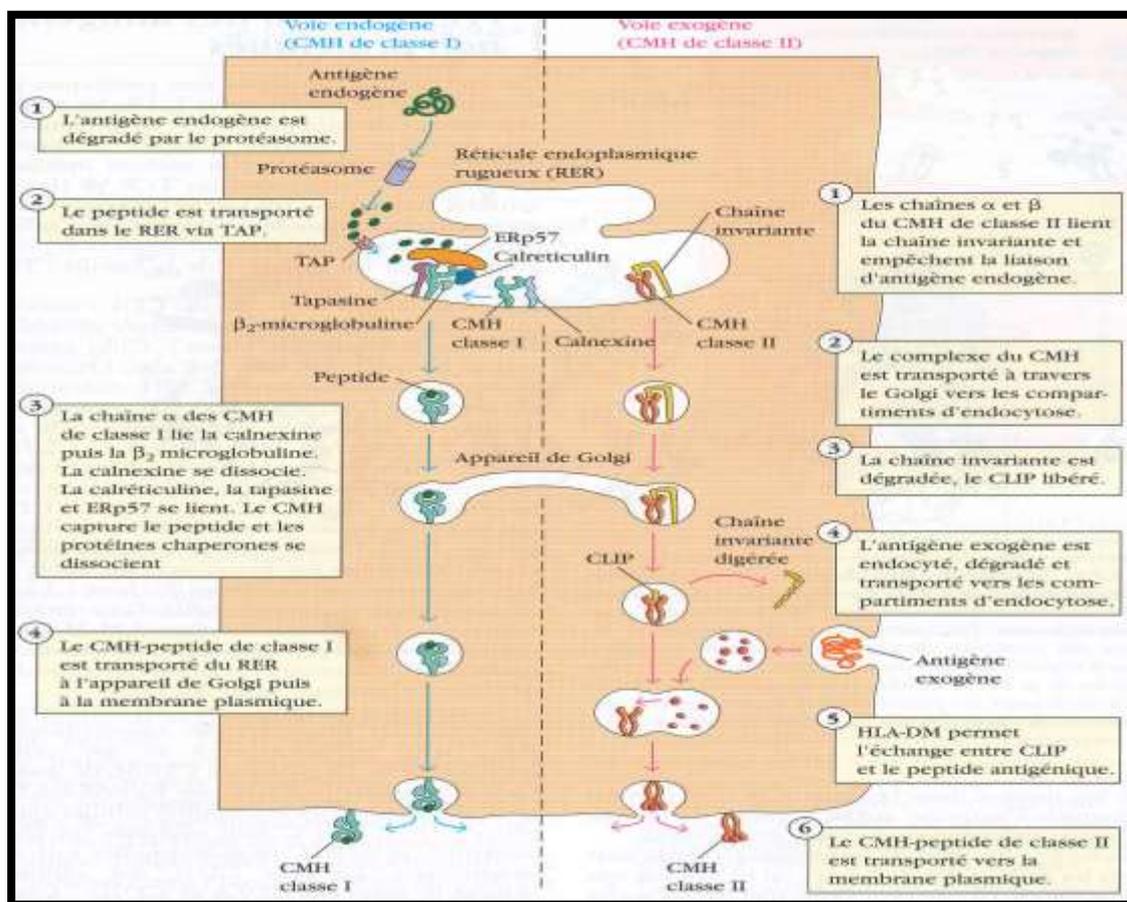


Figure 3

1.6. Présentation croisée pour l'activation des cellules T CD8 naïves

Nous venons de voir comment, en général, le CMH de classe I présente les antigènes endogènes alors que le CMH de classe II présente les antigènes exogènes. Cependant, étant donné que les cellules T naïves requièrent des cellules dendritiques pour leur activation, nous allons expliquer comment les cellules T cytotoxiques spécifiques de peptides présentés par le CMH de classe I peuvent-elles être activées par les antigènes exogènes.

Il s'agit du processus de « présentation croisée ». Les antigènes phagocytés ou endocytés peuvent s'échapper de la vacuole dans laquelle ils ont été ingérés et gagner ainsi le cytosol ; la voie suivie pourrait être le canal multimoléculaire Sec61.

Dès qu'ils entrent dans le cytosol, ils sont ubiquitinylés, dégradés ensuite par les protéasomes, transférés par TAP dans le RE et présentés par le CMH de classe I.

Il est possible également que certains antigènes endocytés puissent être chargés directement sur des molécules du CMH de classe I qui sont recyclées dans les endosomes sans qu'ils ne doivent être apprêtés dans le cytosol (**Figure 4**).

En plus des cellules dendritiques, les macrophages paraissent également capables de présentation croisée, quoique de manière moins efficace.

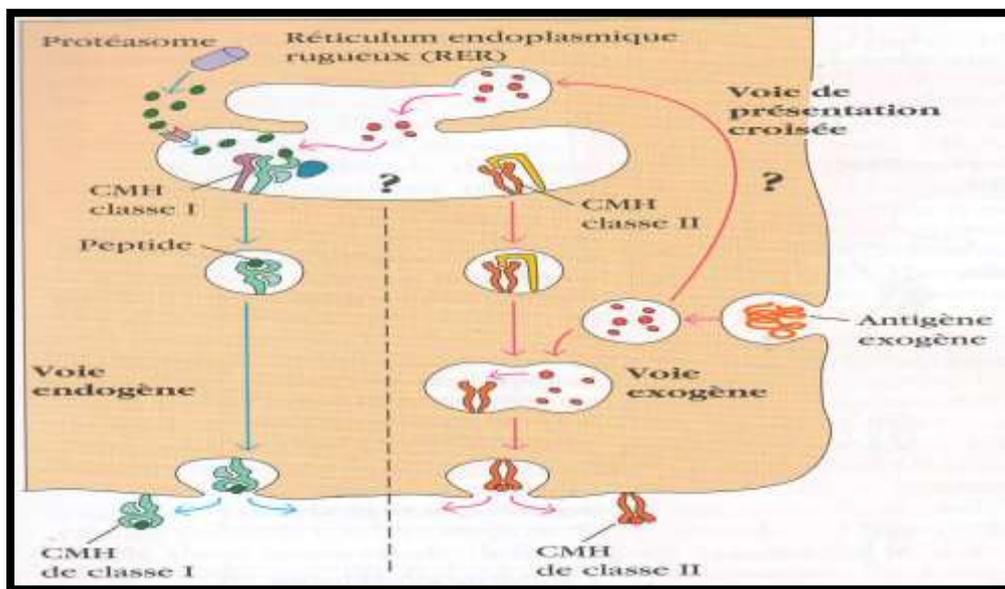


Figure 4

1.7. Liaison des peptides antigéniques aux molécules de CMH

Malgré les similitudes de structure de la poche de liaison au peptide des molécules de classe I ou de classe II, celles-ci présentent certaines différences de leur liaison aux peptides. La poche des molécules de classe I est fermée à ses deux extrémités ; tandis qu'elle est ouverte dans les molécules de classe II. Une conséquence de cette différence est que les molécules de classe I fixent typiquement des peptides de 8-10 résidus, alors que la cavité ouverte des molécules de classe II accueille des peptides légèrement plus longs de 13-18 aa.

Le peptide fixé aux molécules de CMH classe I présente interagit avec la cavité du CMH au niveau des deux extrémités mais forme un arc qui au milieu s'éloigne du plancher de la cavité. Les peptides qui forment un arc par rapport à la molécule CMH sont plus exposés vers l'extérieur et par conséquent peuvent interagir plus directement avec le récepteur des cellules T. cependant au niveau des molécules de classe II le peptide lié à une structure étirée qui est maintenue à un niveau constant au-dessus du fond de la cavité du CMH (**Tableau 1**).

Tableau 1

	Molécules de classe I	Molécules de classe II
Domaine de fixation des peptides	$\alpha 1/\alpha 2$	$\alpha 1/\beta 1$
Nature de la poche de fixation aux peptides	Fermée aux deux extrémités	Ouverte aux deux extrémités
Taille générale des peptides liés	8-10 amino acides	13-18 amino acides
Motifs peptidiques impliqués dans la liaison à la molécule du CMH	Résidus d'ancrage aux deux extrémités du peptide; ancre carboxy-terminale généralement hydrophobe	Résidus d'ancrage distribués le long du peptide
Nature du peptide lié	Structure étiré dont les deux extrémités entrent en interaction avec la cavité du CMH, mais dont le milieu forme une arche qui s'écarte de la molécule du CMH	Structure étirée qui est maintenue à un niveau constant au dessus du fond de la cavité du CMH

1.8. Reconnaissance de l'antigène et restrictions aux molécules de CMH

Le récepteur d'antigène de cellule T (TCR) reconnaît un complexe formé du peptide antigénique et du CMH du soi. En conséquence, une cellule T spécifique d'un peptide x et d'un allèle du CMH particulier. Une molécule de CMH de type a, ne reconnaîtra pas le complexe du même peptide x avec le CMHb ou le complexe du peptide y avec le CMHa. La reconnaissance conjointe du peptide et du CMH est appelée restriction par le CMH ou au CMH, parce que la molécule du CMH " restreint " la capacité de reconnaissance antigénique de la cellule T (**Figure 5**).

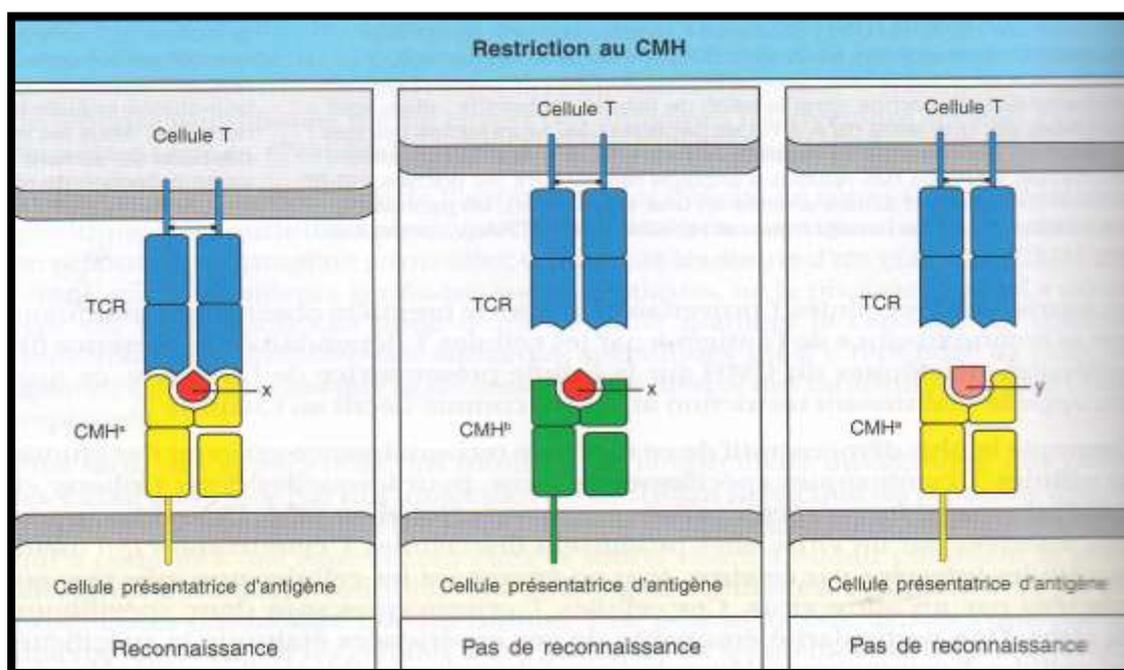


Figure 5

2. Les antigènes

2.1. Définitions

Un antigène est une molécule qui se lie spécifiquement aux paratopes d'une immunoglobuline et au paratope du récepteur du lymphocyte T (TCR). Cette molécule est le plus souvent de nature peptidique ou glucidique ; il peut s'agir aussi des lipides ou d'acides nucléiques.

L'antigénicité est la propriété que possèdent tous les antigènes de se lier spécifiquement aux paratopes d'une immunoglobuline et au paratope du TCR.

L'immunogénicité est la propriété que possèdent certains antigènes de provoquer une réponse immunitaire spécifique dans un organisme.

Toute molécule capable de provoquer une réponse immunitaire spécifique est qualifiée d'immunogène. Tous les antigènes ne sont pas des immunogènes, c'est le cas des haptènes.

L'immunogénicité est déterminée par 4 propriétés de l'antigène :

- Son caractère étranger
- Taille moléculaire
- Composition et complexité chimique
- Capacité à être appréhendé et associé à une molécule de CMH

2.2. Les différentes catégories d'antigènes

2.2.1. Les macromolécules

Les biomolécules d'une masse moléculaire supérieure à 1kDa sont immunogènes :

- Les protéines et les peptides : ce sont des molécules de taille importante et présentant un nombre important d'épitopes constitués chacun de 6 à 10 acides aminés ; on dit que ce sont des molécules présentant une mosaïque d'épitopes. Il s'agit le plus souvent d'épitopes différents bien qu'il existe certaines protéines (multivalentes) présentant des épitopes identiques, dits répétitifs (ex. : la flageline). Les protéines sont des molécules particulièrement immunogènes.

- les polysides (ou polysaccharides) : il s'agit de bons immunogènes du fait de leur taille et leurs structures diverses au sein du monde vivant. Contrairement aux protéines, les polysides comportent le plus souvent des épitopes séquentiels répétitifs composés chacun de la même séquence de cinq à six oses.

- les lipides et les acides nucléiques sont faiblement immunogènes ; cependant dans le cas de certaines maladies auto-immunes, le système immunitaire produit une quantité importante d'auto-anticorps dirigés contre les acides nucléiques.

2.2.3. Les haptènes

Un haptène est un composé, de faible masse moléculaire (inférieure à 1 kDa), antigénique mais non immunogène par lui-même.

Pour provoquer une réponse immunitaire dirigée contre l'haptène (donc pour le rendre immunogène), il est nécessaire au préalable de coupler chimiquement l'haptène à une macromolécule porteuse appelée aussi porteur (ou carrier) : cette dernière est une protéine ou un polysaccharide. L'injection de ce conjugué haptène-porteur provoque :

- la production en grande quantité d'anticorps dirigés contre l'haptène (anticorps anti-haptène) ;
- la production d'anticorps dirigés contre les épitopes du porteur (anticorps anti-porteur) ;
- la production d'anticorps dirigés contre les nouveaux épitopes formés par l'association des épitopes du porteur et de l'haptène (anticorps anti-haptène-porteur) (**Figure 6**).

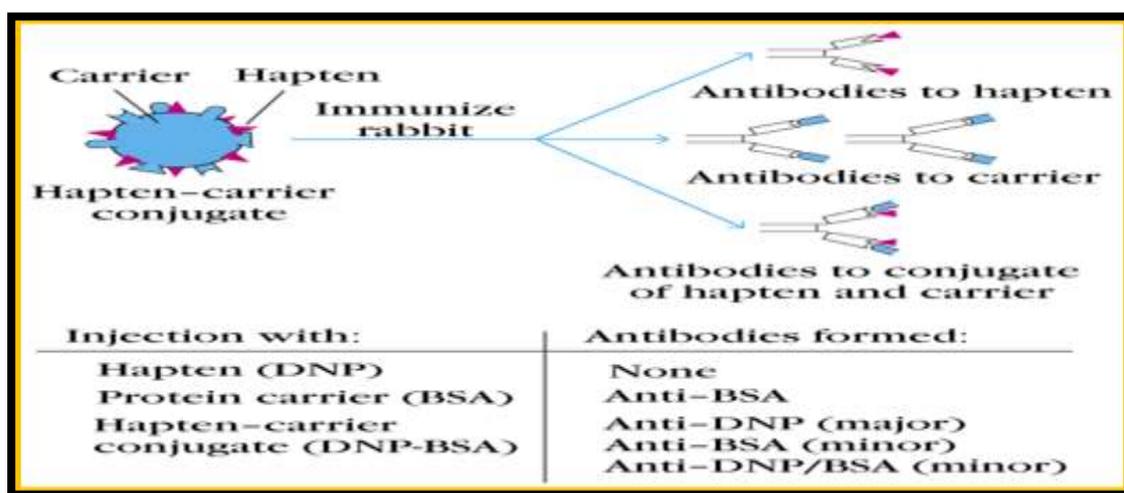


Figure 6

2.2.4. Les superantigènes

Les superantigènes sont des protéines virales ou bactériennes qui sont reconnus par un ou plusieurs types du domaine V β des TCR et par les molécules du CMH II notamment HLA-DR. Ces antigènes ont ainsi la capacité de relier aux molécules de CMHII tous les TCR portant les domaines V β capables de reconnaître le superantigène.

Ils activent ainsi une grande proportion des lymphocytes T indépendamment de leur spécificité pour un CMH-peptide (**Figure 7**).

Il existe 2 types de superantigènes :

- Les superantigènes exogènes : qui sont des protéines solubles sécrétées par les bactéries exp : les exotoxines sécrétées par les bactéries gram-positives
- Les superantigènes endogènes : qui sont des protéines des membranes cellulaires codées par certains virus qui infectent des cellules de mammifères exp : Les antigènes MIs (Minor lymphocyte stimulating) codées par le virus de la tumeur mammaire de la souris.

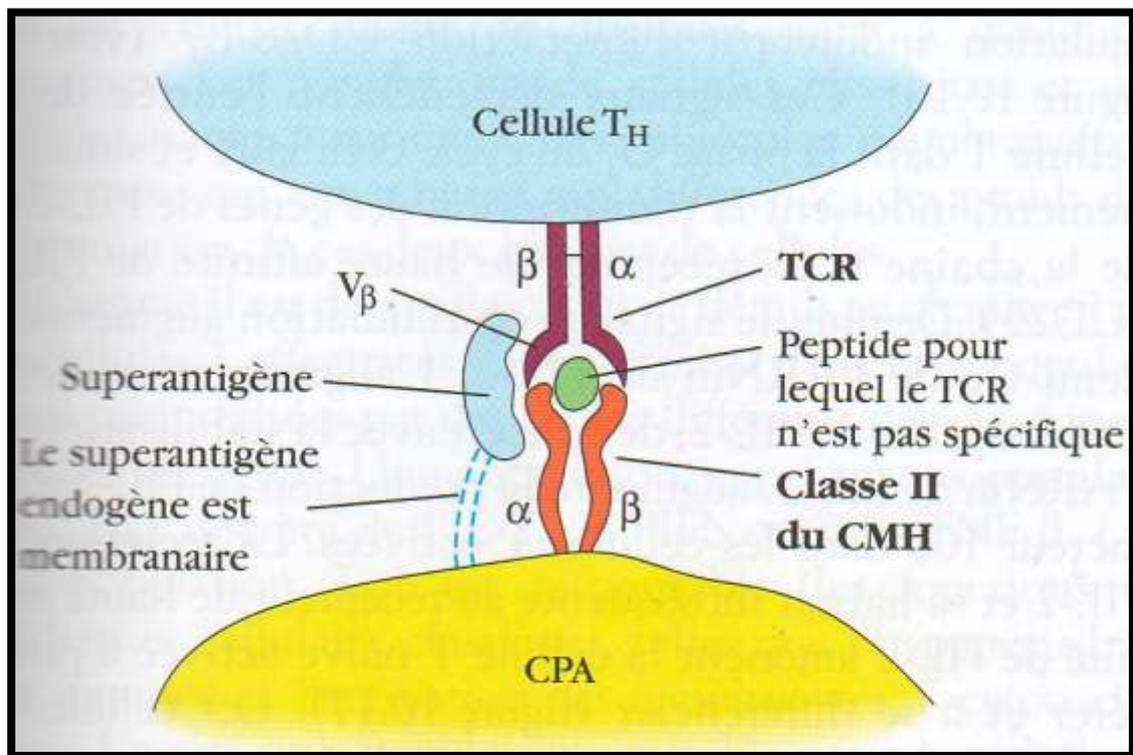


Figure 7