DES de Biologie Médicale
Enseignement d'Immunologie

CM3.1

Structure et polymorphisme du CMH; Présentation de l'antigène au TCR

Adrien Six (adrien.six@upmc.fr)
Université Pierre et Marie Curie

Phnom Penh
septembre 2009

Structure et polymorphisme du CMH; Présentation de l'antigène au TCR

1. Structure et polymorphisme du CMH
2. Rôle du CMH: greffe & cytotoxicité
3. Présentation antigénique par le CMH
4. Structure du complexe TCR-CD3
5. Conclusion

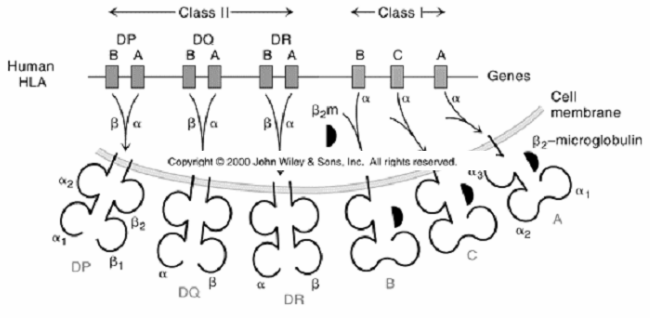
Structure et polymorphisme du CMH; Présentation de l'antigène au TCR

1. **Structure et polymorphisme du CMH**
2. Rôle du CMH: greffe & cytotoxicité
3. Présentation antigénique par le CMH
4. Structure du complexe TCR-CD3
5. Conclusion

Complexe majeur d'histocompatibilité

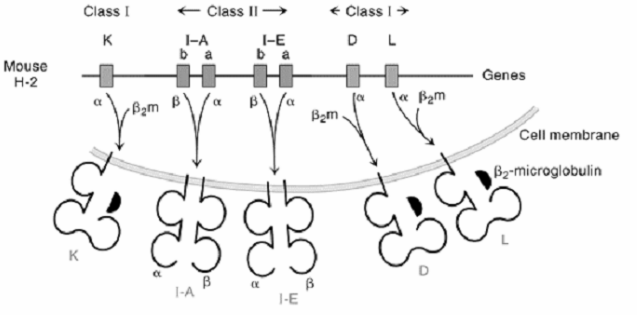
- Complexe génétique codant les molécules du CMH de classes I et II → présentation antigénique de peptides aux lymphocytes T
- Expression cellulaire:
  - CMH I → expression ~ubiquitaire
  - CMH II → ¢ dendritiques, macrophages, ¢ B (APC)
- Fort degré de polymorphisme
- Rôle dominant en transplantation → rejet de greffe
- MHC de classe III: molécules du complément, TNFα et lymphotoxine

Le complexe HLA



Copyright © 2000 John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Le complexe H-2



Copyright © 2000 John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Définition des haplotypes du CMH

TABLE 8-1 H-2 haplotypes of some mouse strains

Prototype strain	Other strains with the same haplotype	Haplotype	H-2 ALLELES K	IA	IE	S	D
CBA	AKR, C3H, B10.BR, C57BR	*k*	*k*	*k*	*k*	*k*	*k*
DBA/2	BALB/c, NZB, SEA, YBR	*d*	*d*	*d*	*d*	*d*	*d*
C57BL/10 (B10)	C57BL/6, C57L, C3H.SW, LP, 129	*b*	*b*	*b*	*b*	*b*	*b*
A	A/He, A/Sn, A/Wy, B10.A	*a*	*k*	*k*	*k*	*d*	*d*
B10.A (2R)*		*b2*	*k*	*k*	*k*	*d*	*b*
B10.A (3R)		*i3*	*b*	*b*	*k*	*d*	*d*
B10A. (4R)		*b4*	*k*	*k*	*b*	*b*	*b*
A.SW	B10.S, SJL	*s*	*s*	*s*	*s*	*s*	*s*
A.TL		*t1*	*s*	*k*	*k*	*k*	*d*
DBA/1	STOLI, B10.Q, BDP	*q*	*q*	*q*	*q*	*q*	*q*

*The R designates a recombinant haplotype, in this case between the H-2^a and H-2^b types. Gene contribution from the *a* strain is shown in yellow and from the *b* strain in red.

Table 8-1
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W.H.Freeman and Company

Haplotype: combinaison d'allèles au locus du CMH

Polymorphisme allélique du CMH

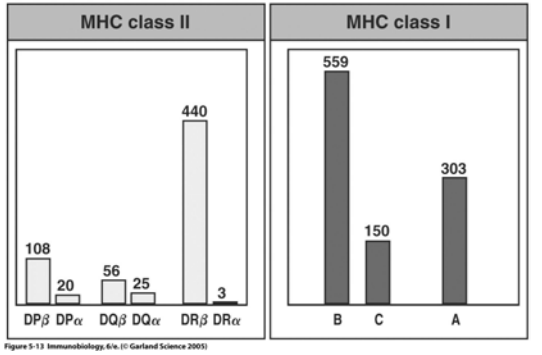


Figure 5-13 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Expression codominante du CMH

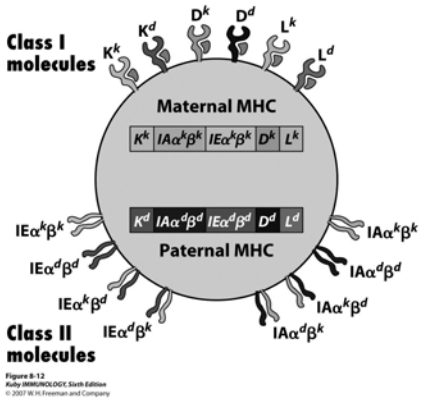


Figure 8-12
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W.H.Freeman and Company

Structure et polymorphisme du CMH; Présentation de l'antigène au TCR

1. Structure et polymorphisme du CMH
2. **Rôle du CMH: greffe & cytotoxicité**
3. Présentation antigénique par le CMH
4. Structure du complexe TCR-CD3
5. Conclusion

Le CMH contrôle le rejet de greffe

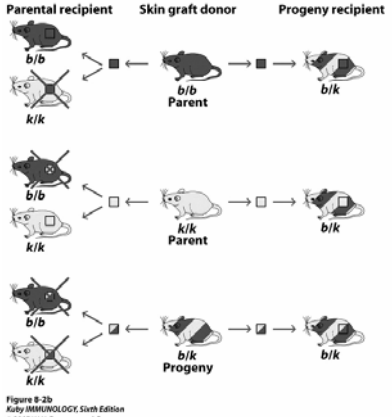


Figure 8-2b
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W.H.Freeman and Company

Le CMH contrôle les réponses cellulaires

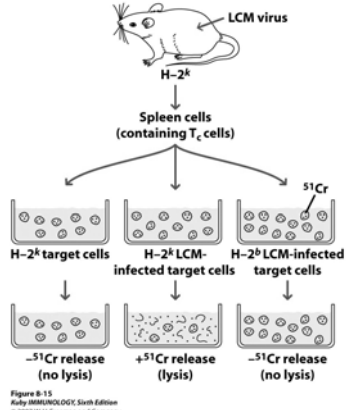
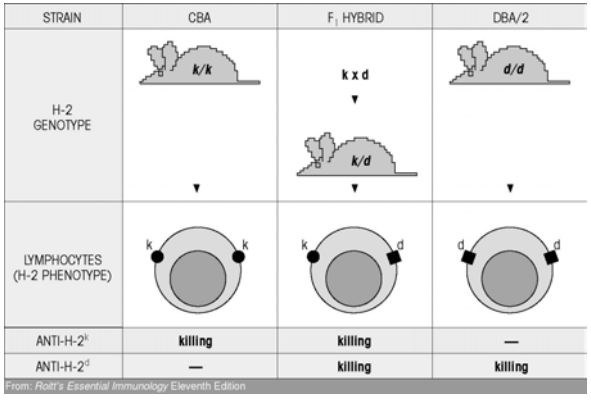


Figure 8-15
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W.H.Freeman and Company

Le CMH contrôle les réponses cellulaires



Structure et polymorphisme du CMH; Présentation de l'antigène au TCR

1. Structure et polymorphisme du CMH
2. Rôle du CMH: greffe & cytotoxicité
3. **Présentation antigénique par le CMH**
4. Structure du complexe TCR-CD3
5. Conclusion

Rappel de biologie cellulaire

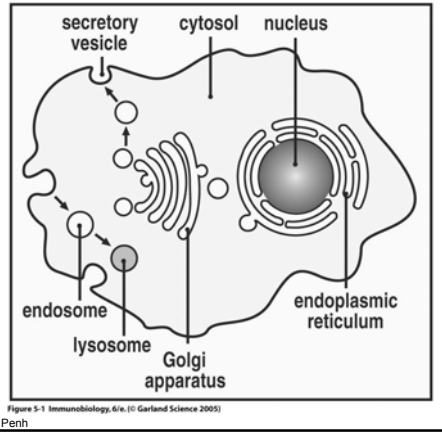


Figure 5-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Les molécules de CMH fixent des peptides

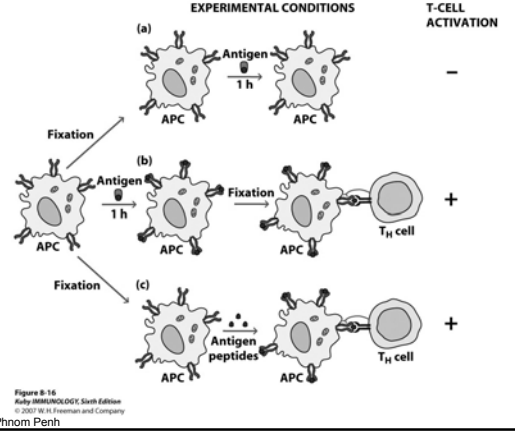
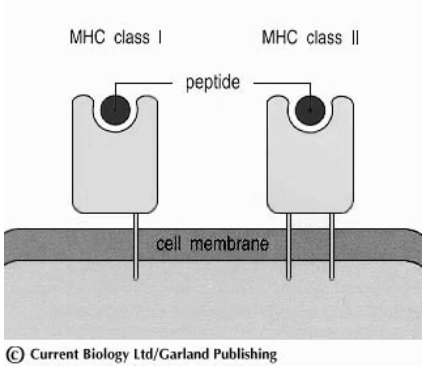
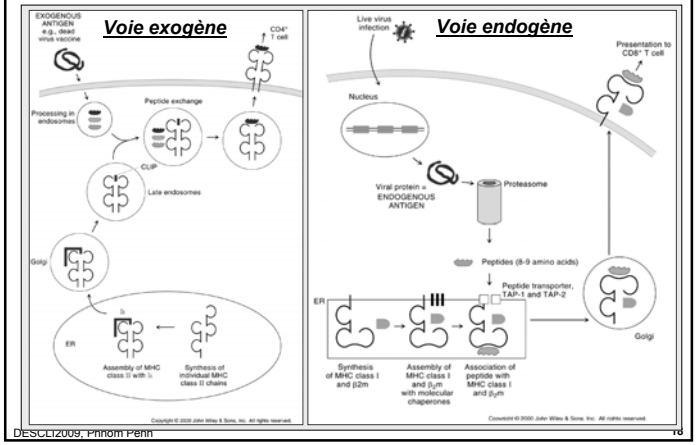


Figure 8-16
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

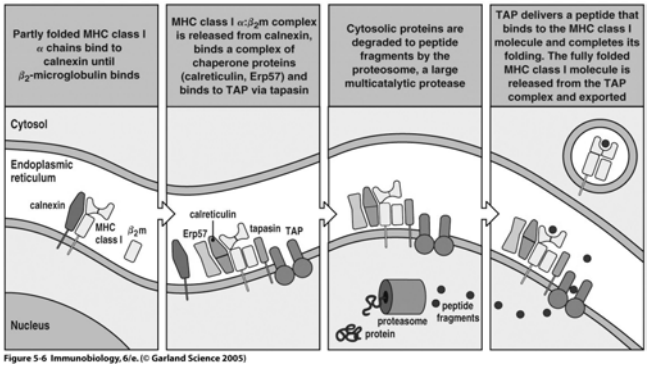
La présentation antigénique



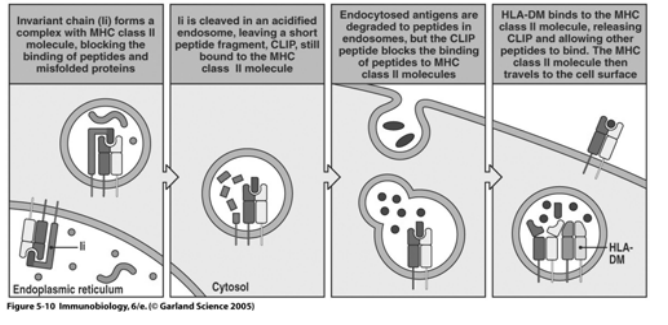
La présentation antigénique



La voie de présentation endogène



La voie de présentation exogène



Structure des molécules du CMH

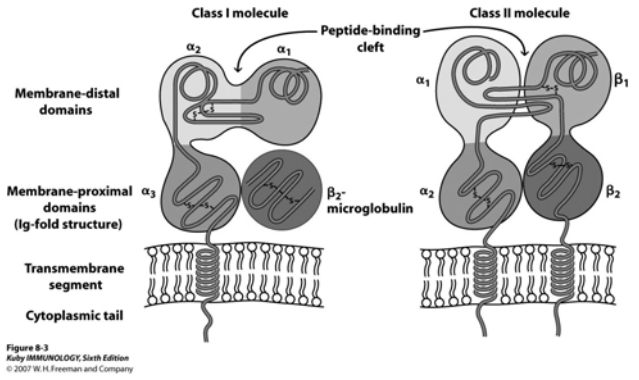


Figure 8-3
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W.H.Freeman and Company

Nature des peptides liés au CMH

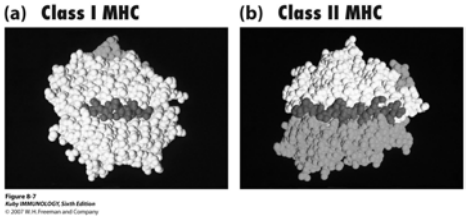


Figure 8-7
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W.H.Freeman and Company

Domaine de fixation	$\alpha 1/\alpha 2$	$\alpha 1/\beta 1$
Nature de la poche	fermée	ouverte
Taille des peptides	8-10 aa	13-18 aa
Résidus d'ancrage	aux extrémités	tout au long
Nature du peptide	structure étirée aux extrem. arche au centre	structure étirée à plat au fond

Conformation des peptides MHC I

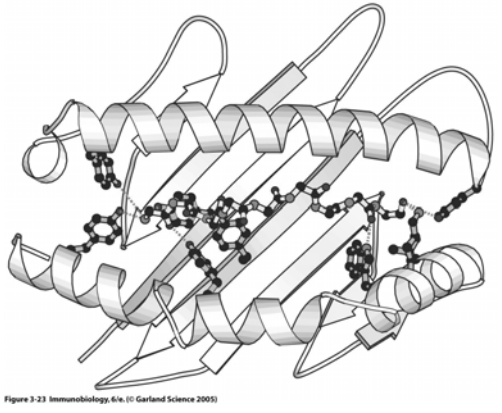


Figure 3-23 Immunobiology, 6/e, (© Garland Science 2005)

Résidus d'ancrage peptidique MHC I

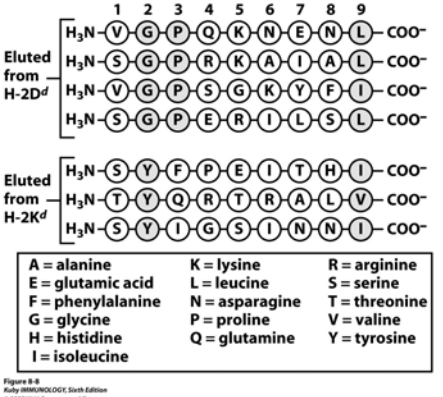


Figure 8-8
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W.H.Freeman and Company

Conformation des peptides MHC II

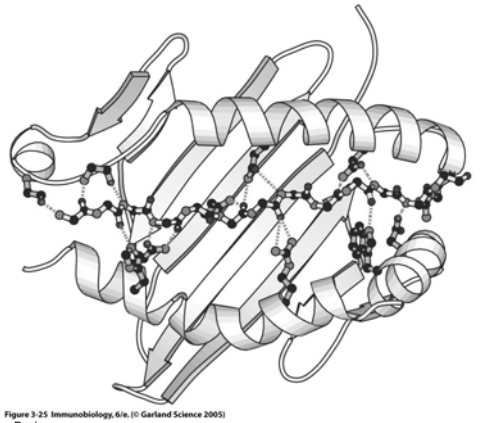


Figure 3-25 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Résidus d'ancrage peptidique MHC II

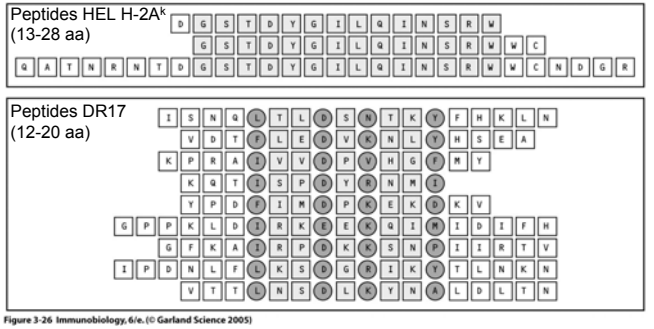


Figure 3-26 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Polymorphisme et présentation peptidique

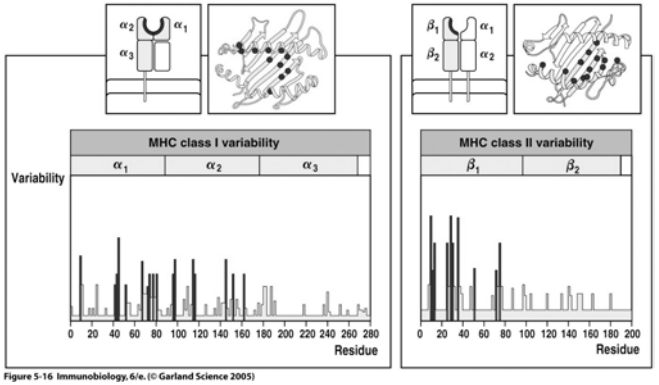
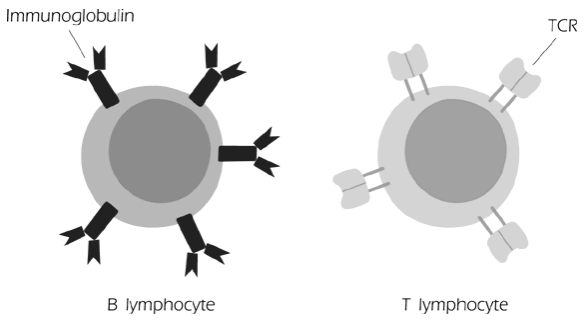


Figure 5-16 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Structure et polymorphisme du CMH; Présentation de l'antigène au TCR

1. Structure et polymorphisme du CMH
2. Rôle du CMH: greffe & cytotoxicité
3. Présentation antigénique par le CMH
4. **Structure du complexe TCR-CD3**
5. Conclusion

Les lymphocytes B et T



→ caractérisés par leur récepteur spécifique d'antigène

Identification du récepteur T (TCR)

Supposé être un variant d'anticorps:

- Structure similaire
- Formes membranaires et solubles
- Sécrétion importante

→ Essai de purification de récepteur

mais…

Anticorps monoclonaux contre le TCR montre une expression membranaire exclusive et faible (1983)

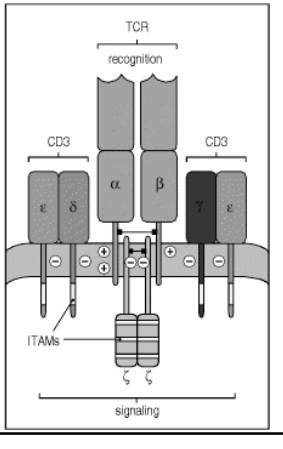
Lymphocytes T αβ et γδ

Les lymphocytes T comprennent deux populations :

	PBL	
Lymphocytes T αβ	-> TCRαβ	90-99%
Lymphocytes T γδ	-> TCRγδ	1-10%

Le complexe TCR – CD3

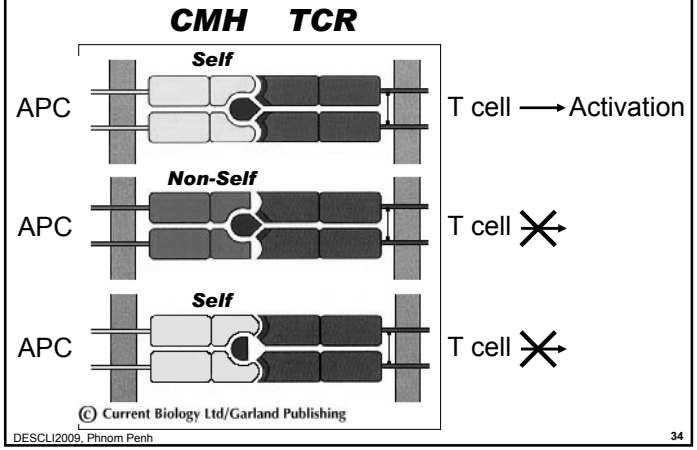
- Hétérodimère de chaînes α et β (ou γ et δ)
- Chaque chaîne comprend une région constante et une région variable
- Les régions variables portent le site de liaison au complexe peptide-CMH
- Le TCR est associé aux molécules de transduction du signal CD3 (ITAM)



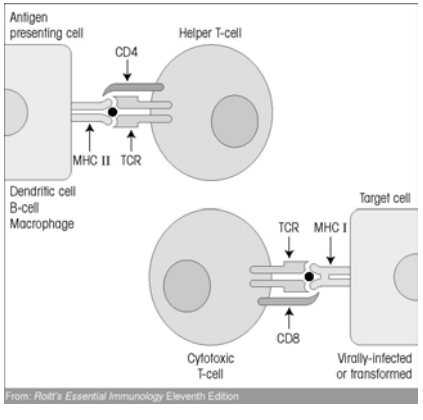
Reconnaissance par le TCR$\alpha\beta$

- A l'inverse des anticorps qui reconnaissent les protéines natives, le TCR reconnaît des petits *peptides*
  - produits de dégradation des protéines
  - présentés par les molécules du CMH
- Pendant leur différenciation dans le thymus, les lymphocytes T sont "*éduqués*" pour reconnaître les molécules du CMH de l'organisme → *restriction par le CMH*
- Lymphocytes T périphériques:
  - Auxiliaires CD4+ ⇔ CMH de classe II
  - Cytotoxiques CD8+ ⇔ CMH de classe I

Restriction par le CMH



La reconnaissance TCR/CMH/Peptide



Liaison CD4/CMH II & CD8/CMH I

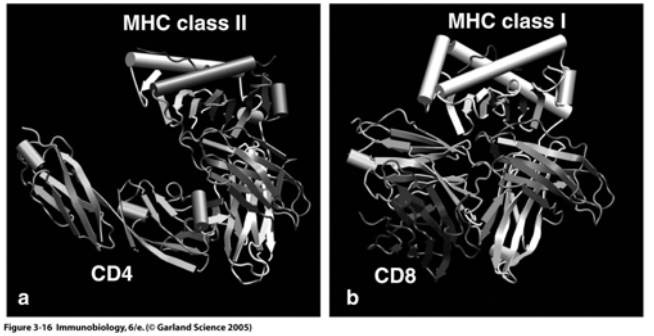
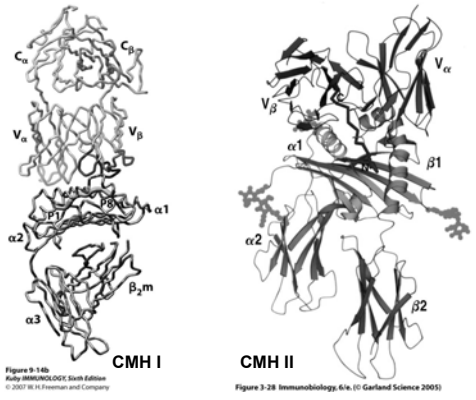


Figure 3-16 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Le complexe TCR/CMH/Peptide

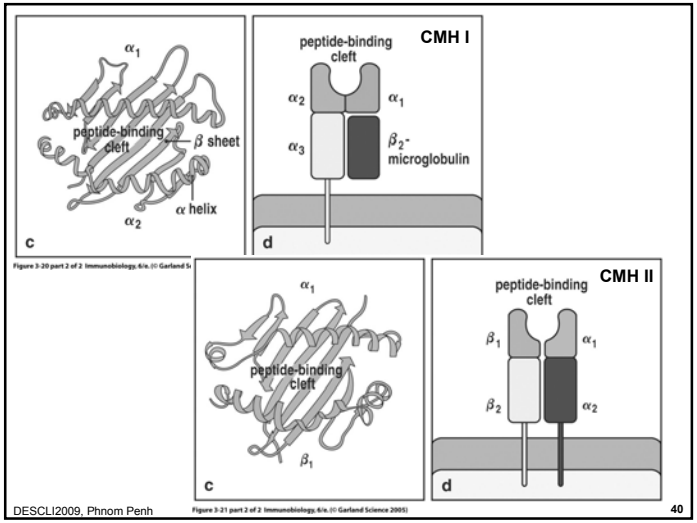


Reconnaissance par le TCR$\gamma\delta$

- Intermédiaire entre anticorps et TCR$\alpha\beta$ en structure et fonction
- Reconnaît l'antigène de différentes manières:
  - reconnaissance restreinte par le CMH
  - présentation par des molécules du CMH non classiques (class Ib, CD1)
  - reconnaissance directe de l'antigène
  - reconnaissance d'antigènes non-peptidiques (lipides, glycolipides, phospholipides)

Structure et polymorphisme du CMH; Présentation de l'antigène au TCR

1. Structure et polymorphisme du CMH
2. Rôle du CMH: greffe & cytotoxicité
3. Présentation antigénique par le CMH
4. Structure du complexe TCR-CD3
5. **Conclusion**



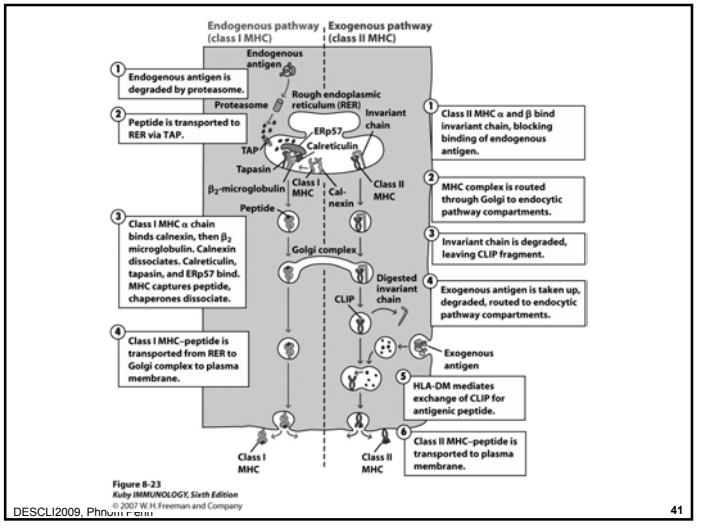


Figure 8-23
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

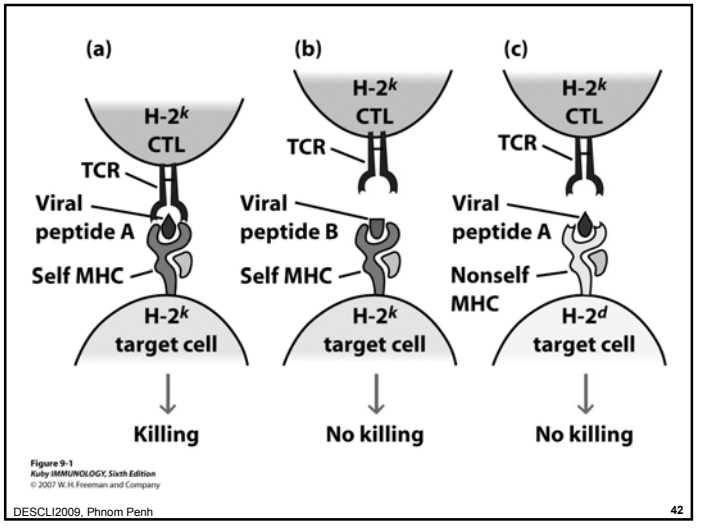


Figure 9-1
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company