

# 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](mailto: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

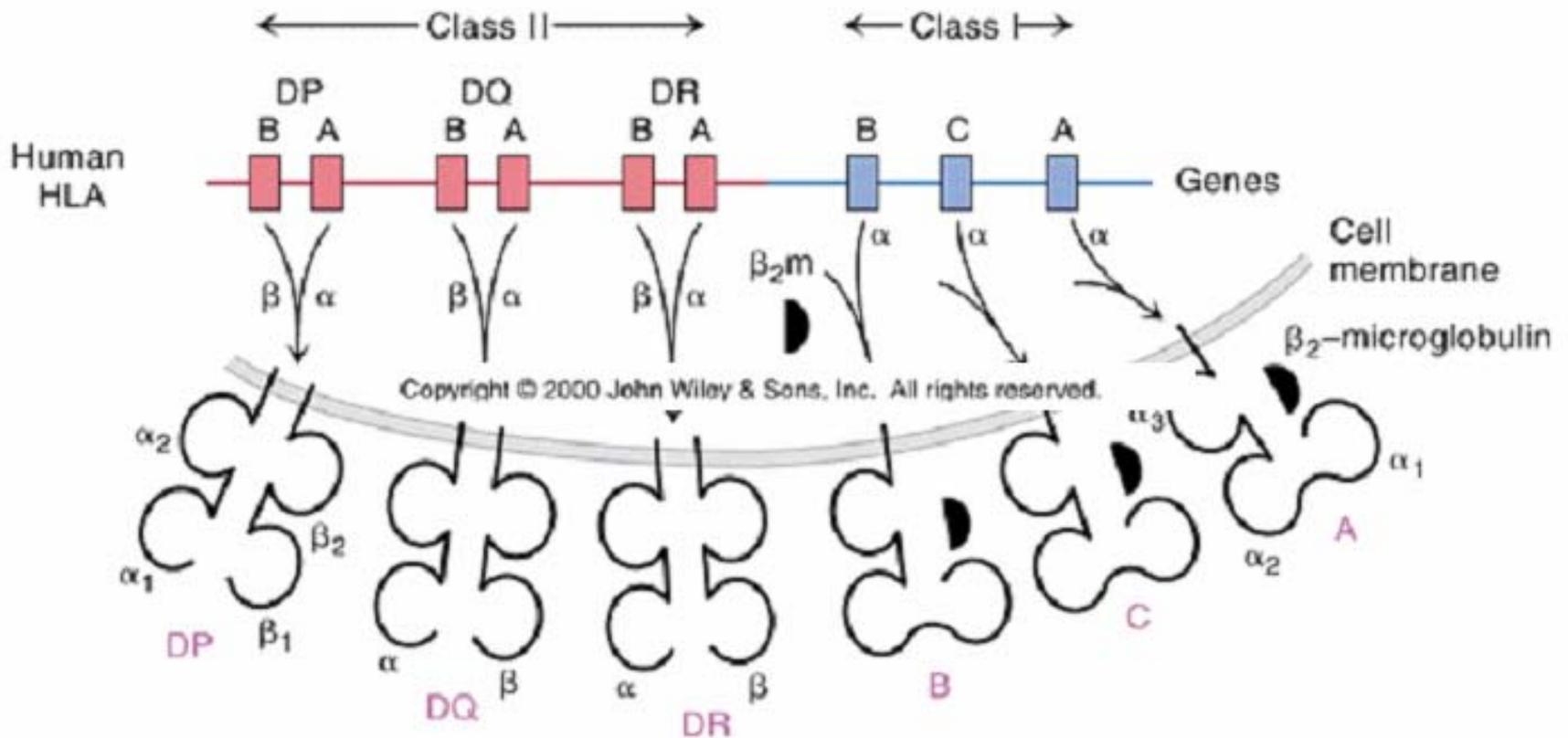
# Structure et polymorphisme du CMH; Présentation de l'antigène au TCR

- 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

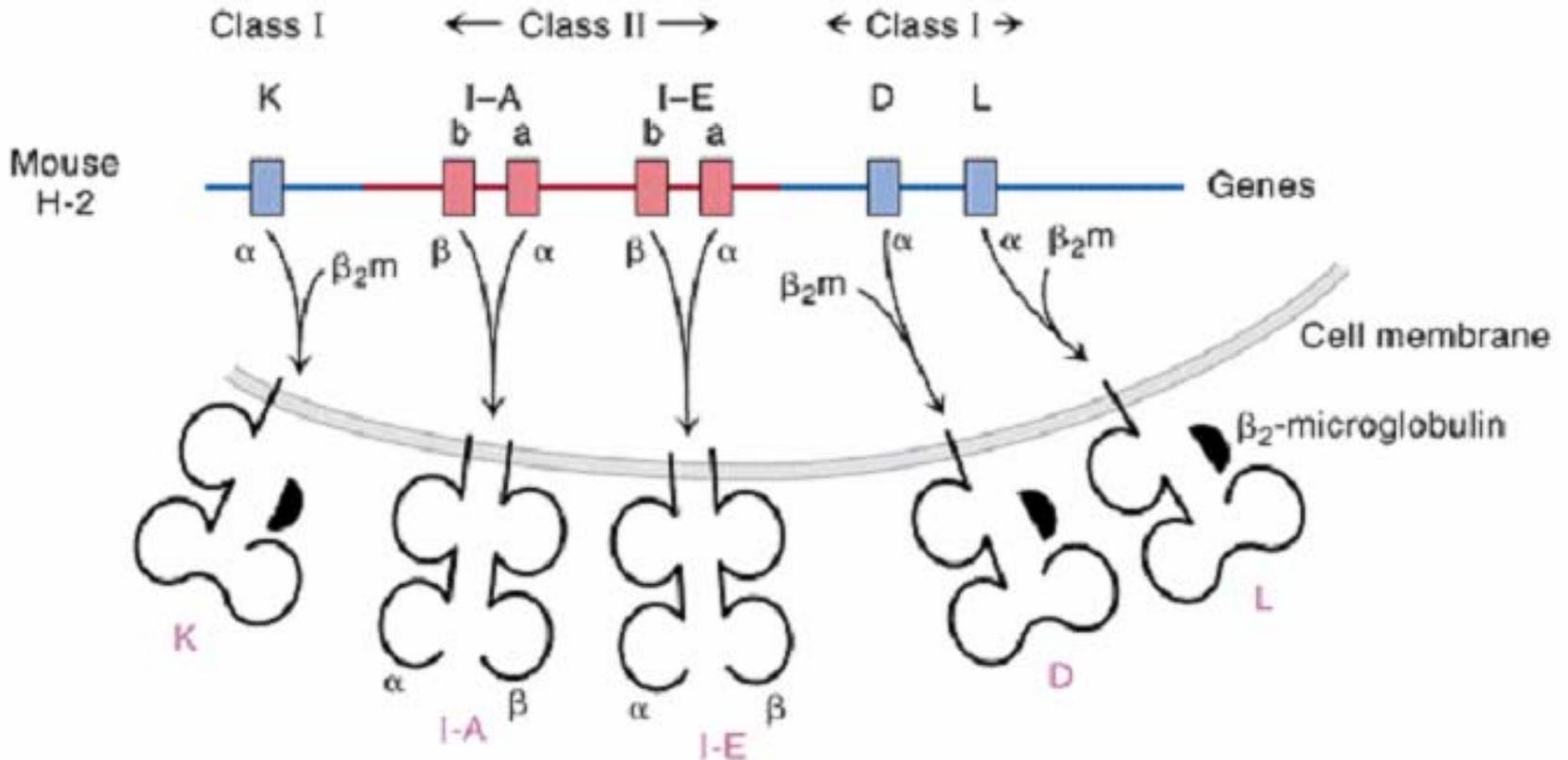
- Complexe génétique codant les molécules du CMH de classes I et II → présentation antigénique de peptides aux lymphocytes T
- Expression cellulaire:
  - CMH I → expression ~ubiquitaire
  - CMH II →  $\phi$  dendritiques, macrophages,  $\phi$  B (APC)
- Fort degré de polymorphisme
- Rôle dominant en transplantation → rejet de greffe
- MHC de classe III: molécules du complément,  $\text{TNF}\alpha$  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				
			<i>K</i>	<i>IA</i>	<i>IE</i>	<i>S</i>	<i>D</i>
CBA	AKR, C3H, B10.BR, C57BR	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>k</i>
DBA/2	BALB/c, NZB, SEA, YBR	<i>d</i>	<i>d</i>	<i>d</i>	<i>d</i>	<i>d</i>	<i>d</i>
C57BL/10 (B10)	C57BL/6, C57L, C3H.SW, LP, 129	<i>b</i>	<i>b</i>	<i>b</i>	<i>b</i>	<i>b</i>	<i>b</i>
A	A/He, A/Sn, A/Wy, B10.A	<i>a</i>	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>d</i>	<i>d</i>
B10.A (2R)*		<i>b2</i>	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>d</i>	<i>b</i>
B10.A (3R)		<i>i3</i>	<i>b</i>	<i>b</i>	<i>k</i>	<i>d</i>	<i>d</i>
B10A. (4R)		<i>b4</i>	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>b</i>	<i>b</i>	<i>b</i>
A.SW	B10.S, SJL	<i>s</i>	<i>s</i>	<i>s</i>	<i>s</i>	<i>s</i>	<i>s</i>
A.TL		<i>t1</i>	<i>s</i>	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>d</i>
DBA/1	STOLI, B10.Q, BDP	<i>q</i>	<i>q</i>	<i>q</i>	<i>q</i>	<i>q</i>	<i>q</i>

\*The R designates a recombinant haplotype, in this case between the H-2<sup>a</sup> and H-2<sup>b</sup> 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

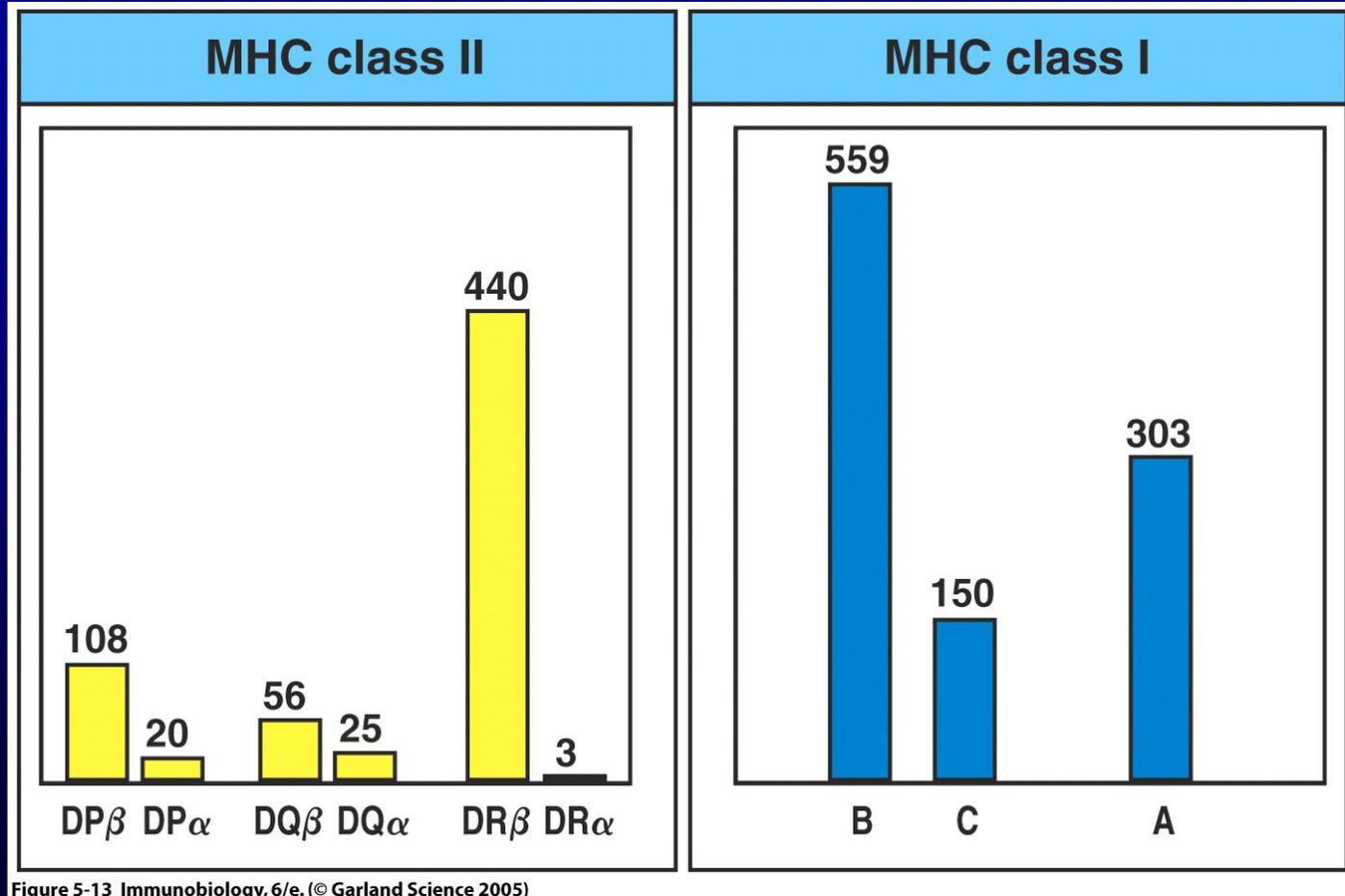
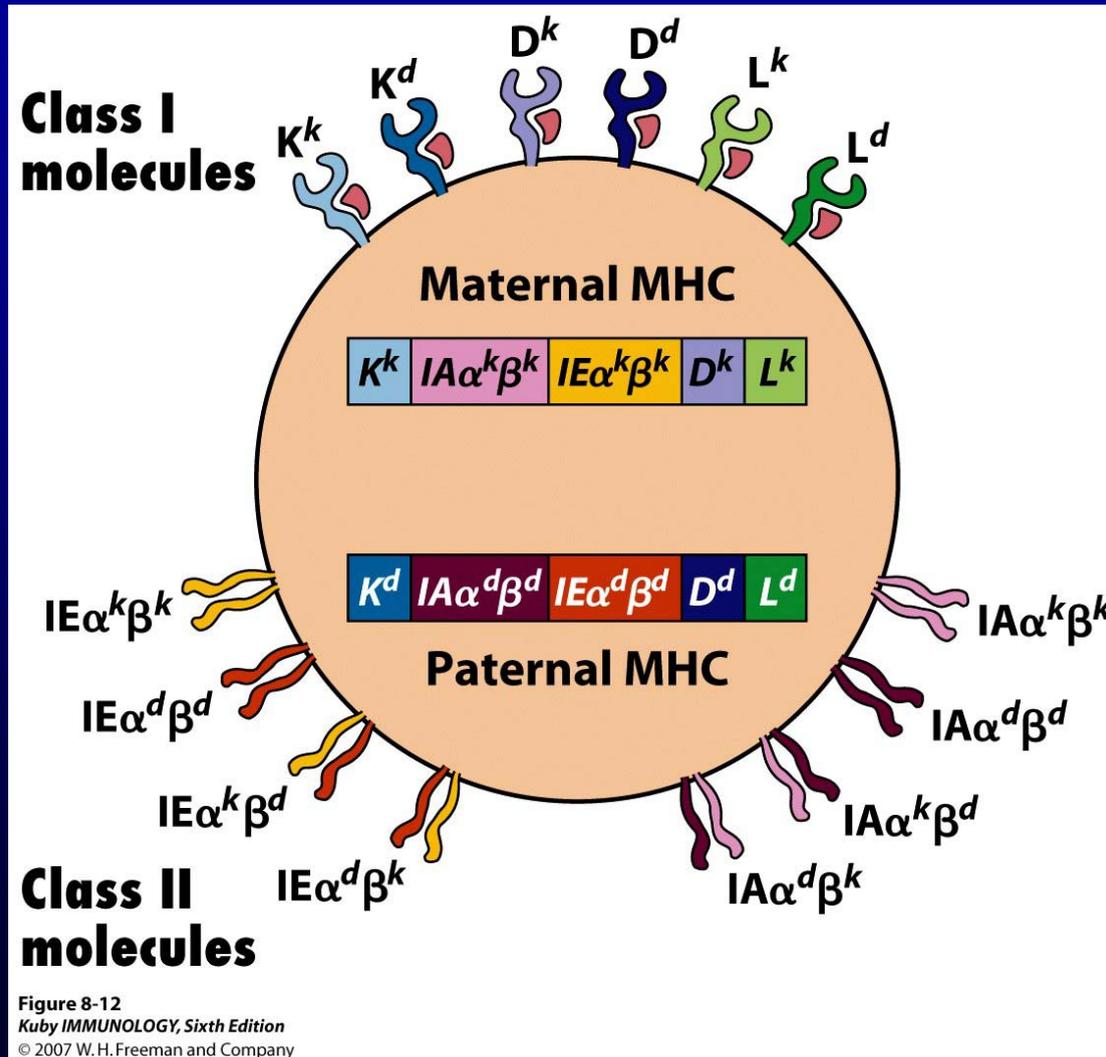


Figure 5-13 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Expression codominante du CMH



# 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

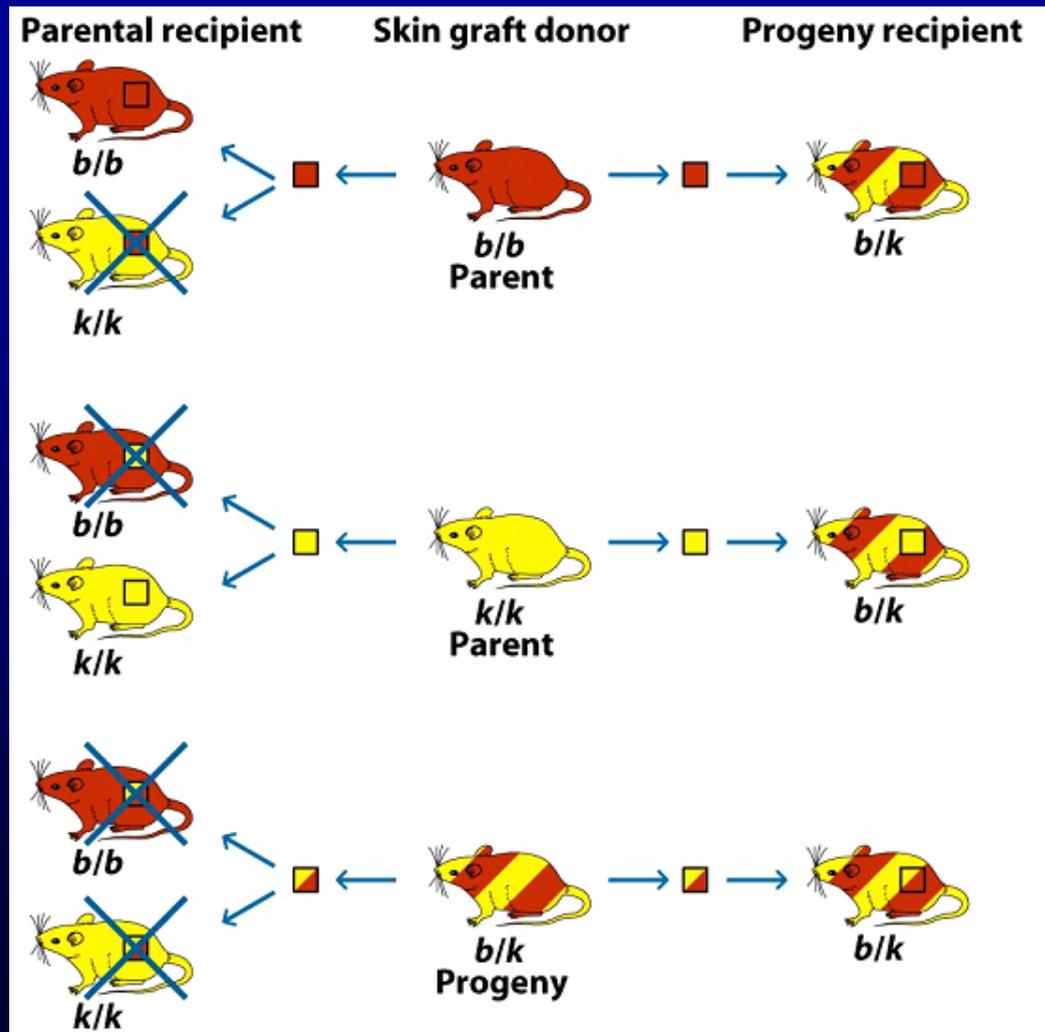
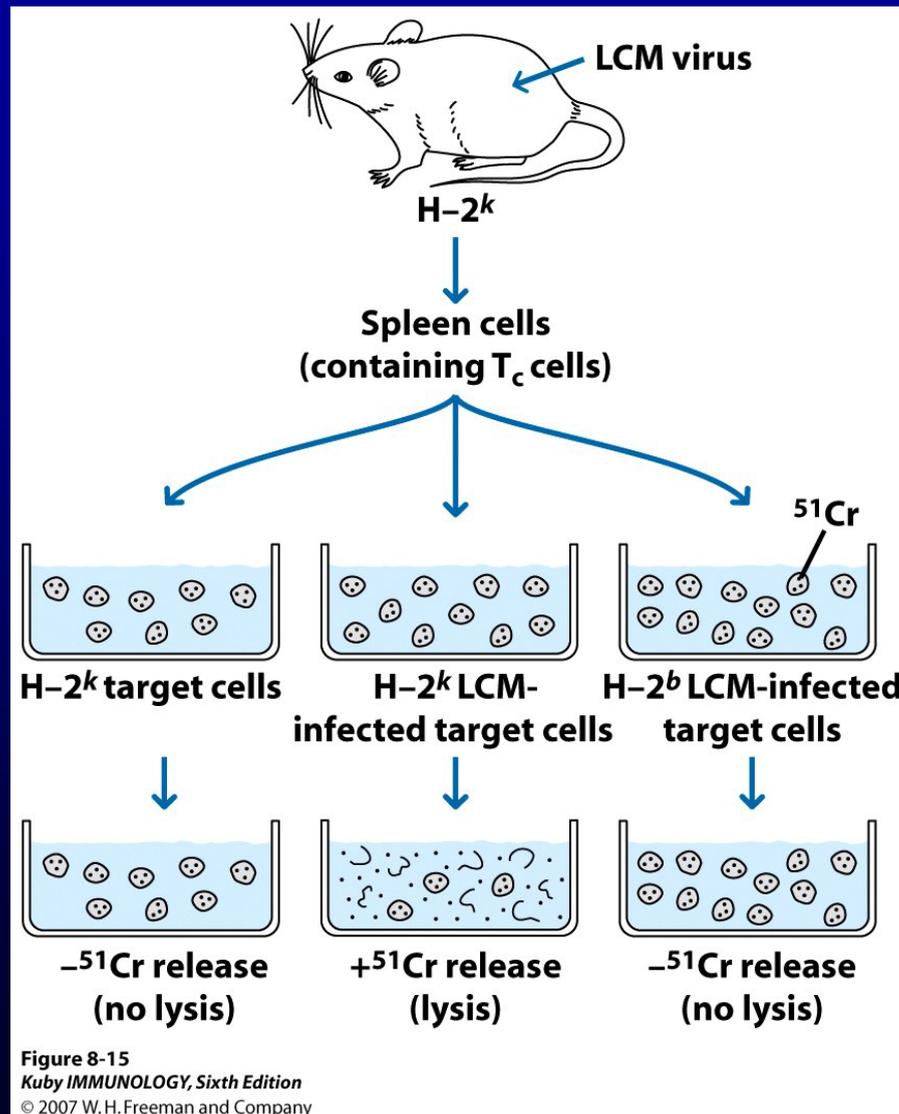
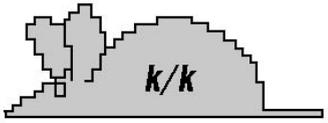
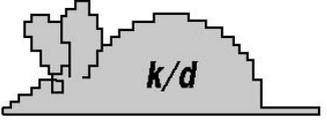
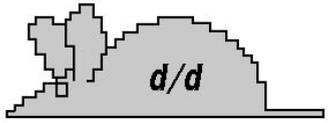
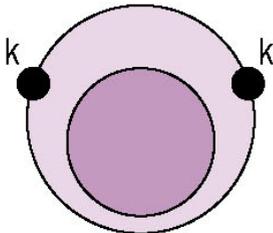
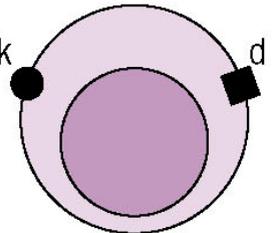
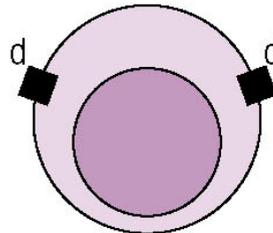


Figure 8-2b  
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
© 2007 W.H. Freeman and Company

# Le CMH contrôle les réponses cellulaires



# Le CMH contrôle les réponses cellulaires

STRAIN	CBA	F <sub>1</sub> HYBRID	DBA/2
H-2 GENOTYPE		<p>k x d</p> 	
LYMPHOCYTES (H-2 PHENOTYPE)			
ANTI-H-2 <sup>k</sup>	<b>killing</b>	<b>killing</b>	—
ANTI-H-2 <sup>d</sup>	—	<b>killing</b>	<b>killing</b>

From: *Roitt's Essential Immunology* Eleventh Edition

# 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

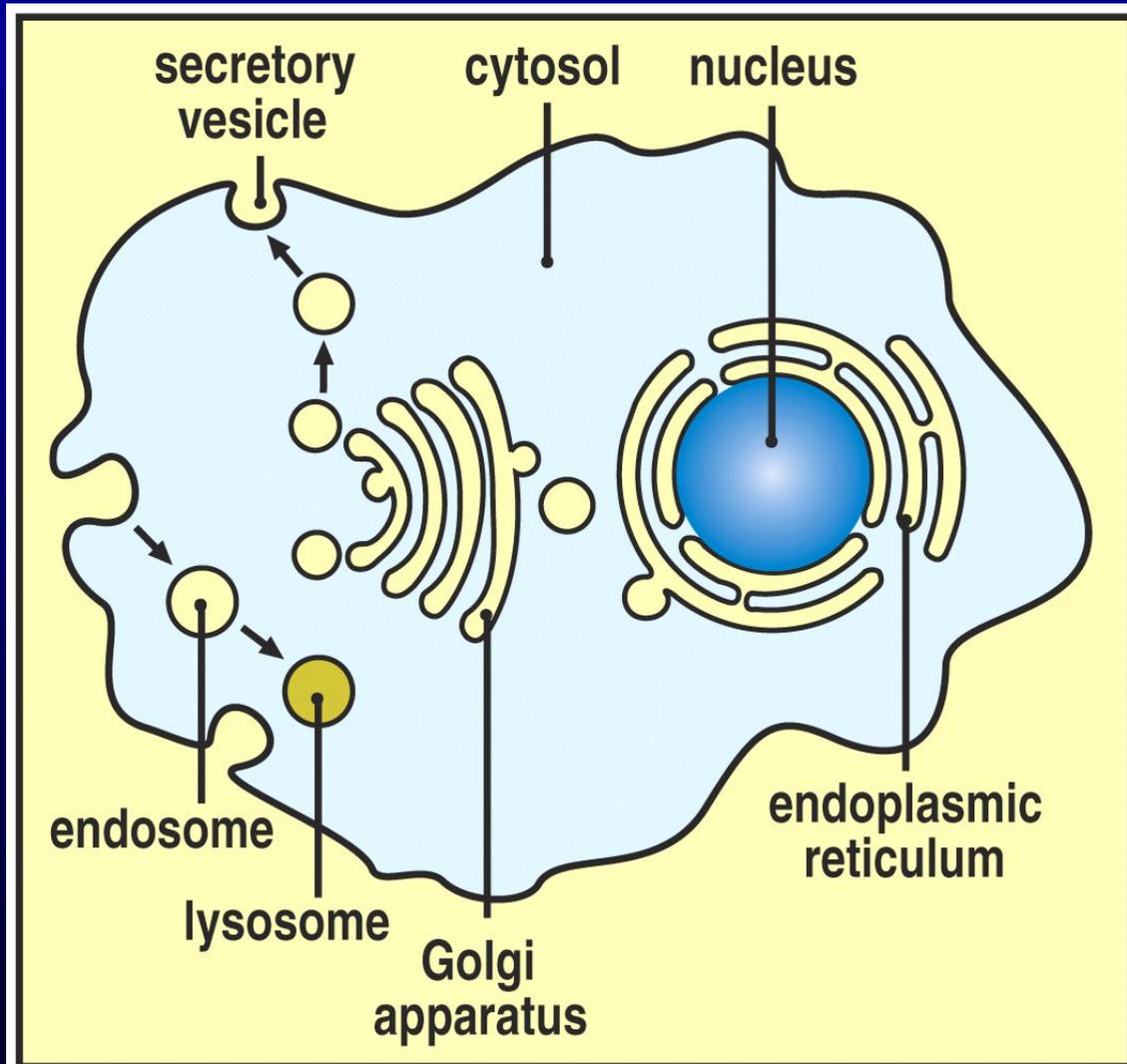


Figure 5-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Les molécules de CMH fixent des peptides

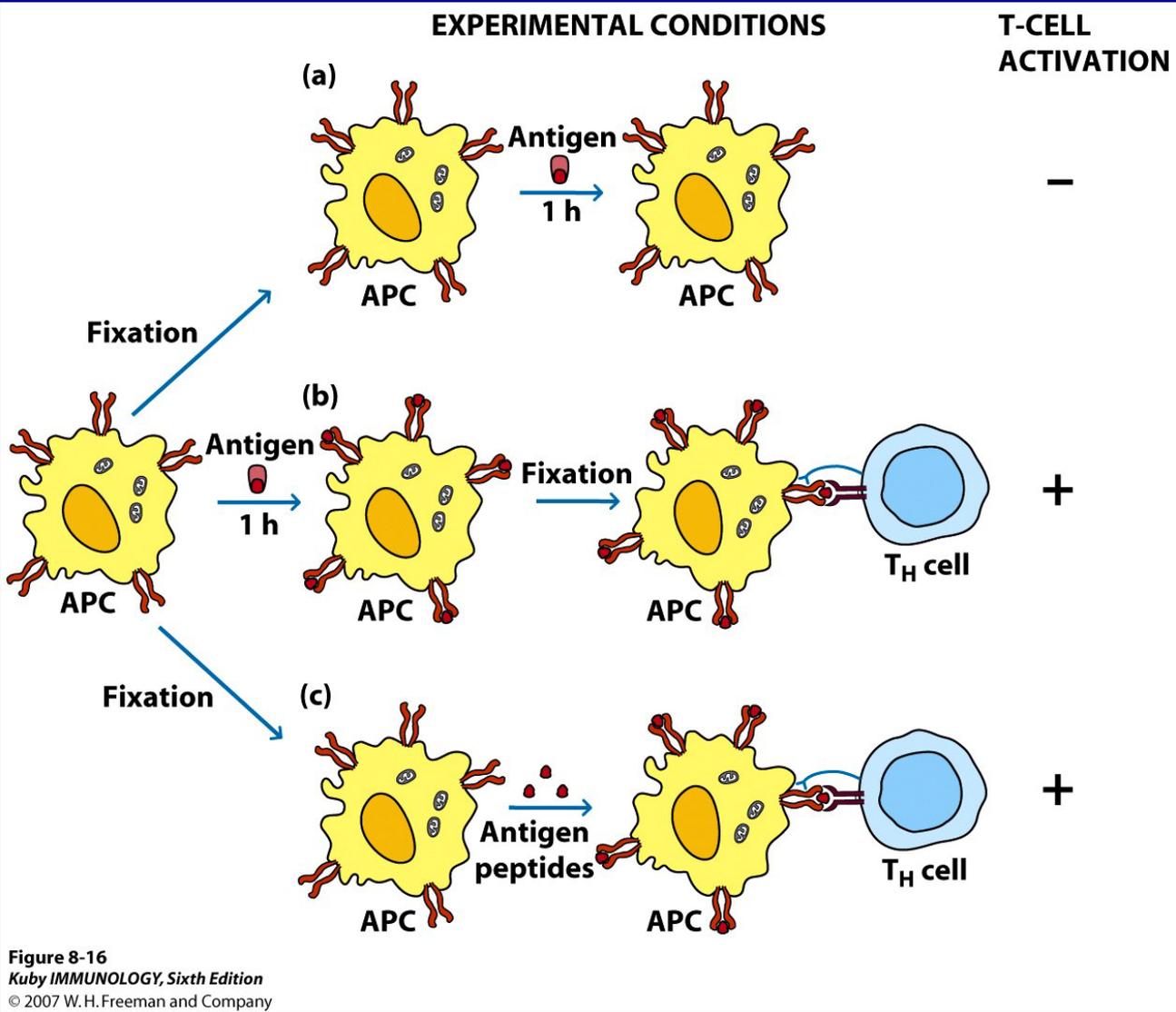
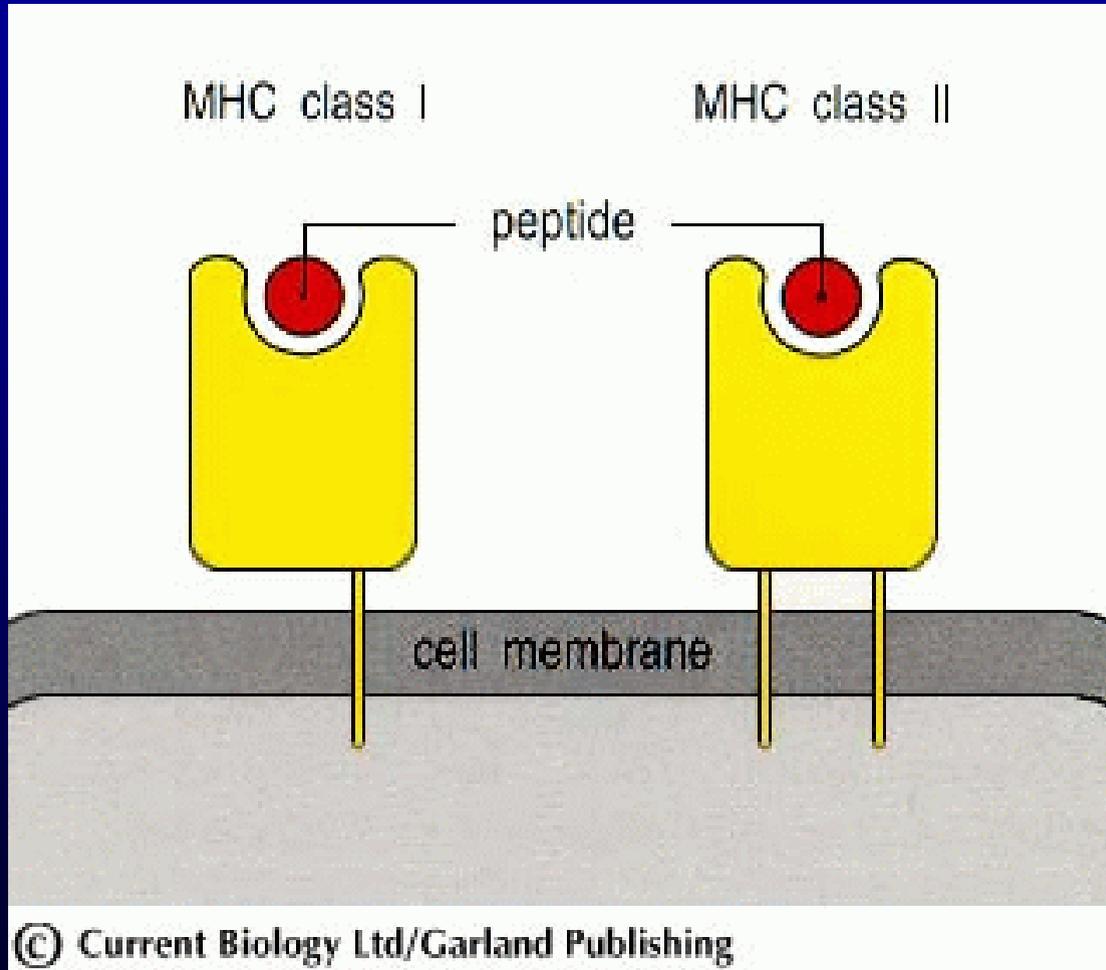


Figure 8-16  
 Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
 © 2007 W.H. Freeman and Company

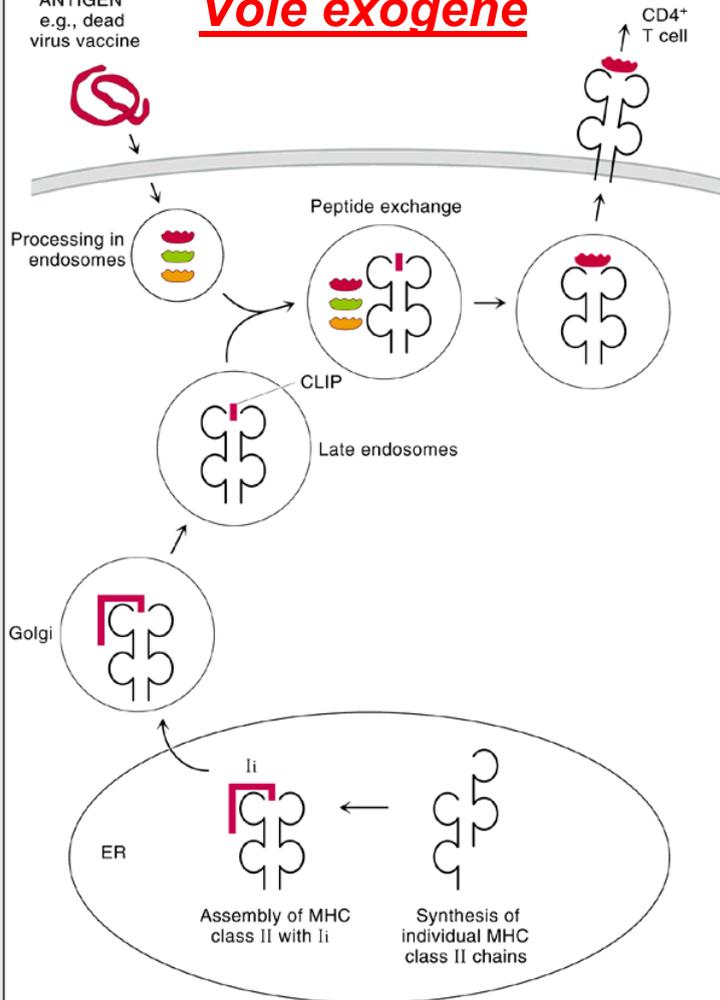
# La présentation antigénique



# La présentation antigénique

EXOGENOUS ANTIGEN  
e.g., dead virus vaccine

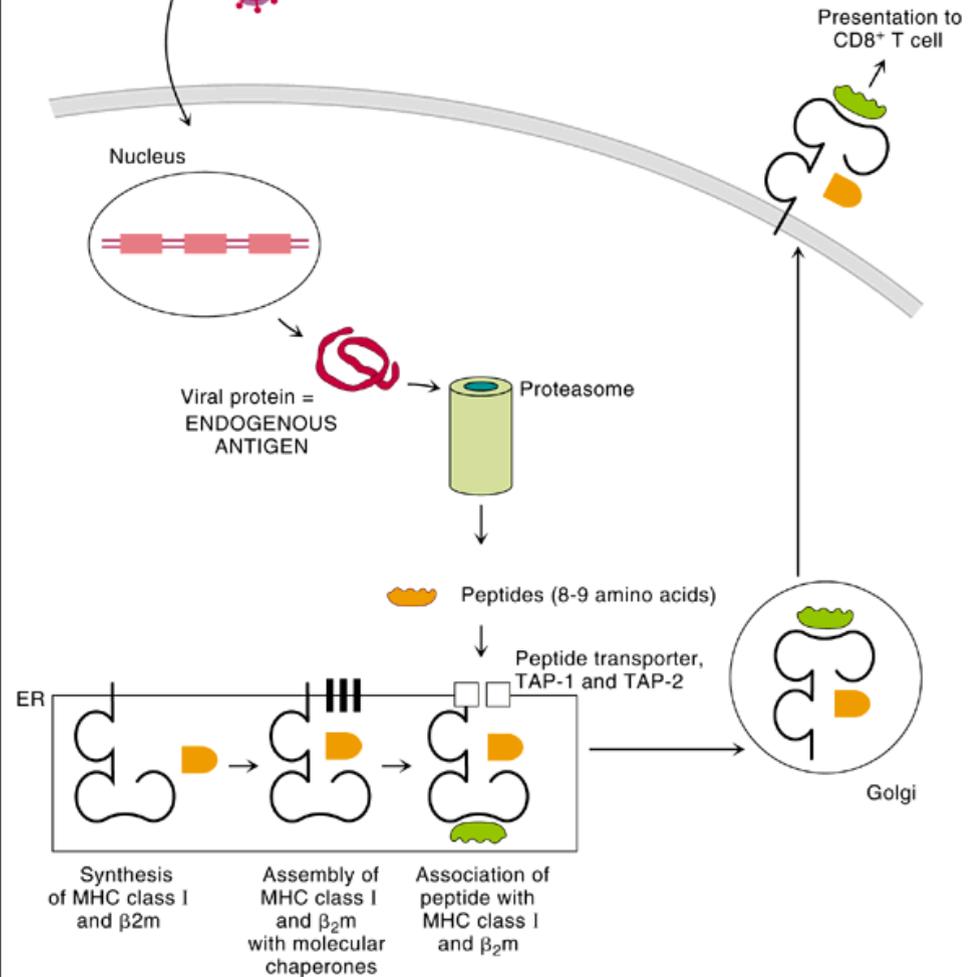
## Voie exogène



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

Live virus infection

## Voie endogène



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

# La voie de présentation endogène

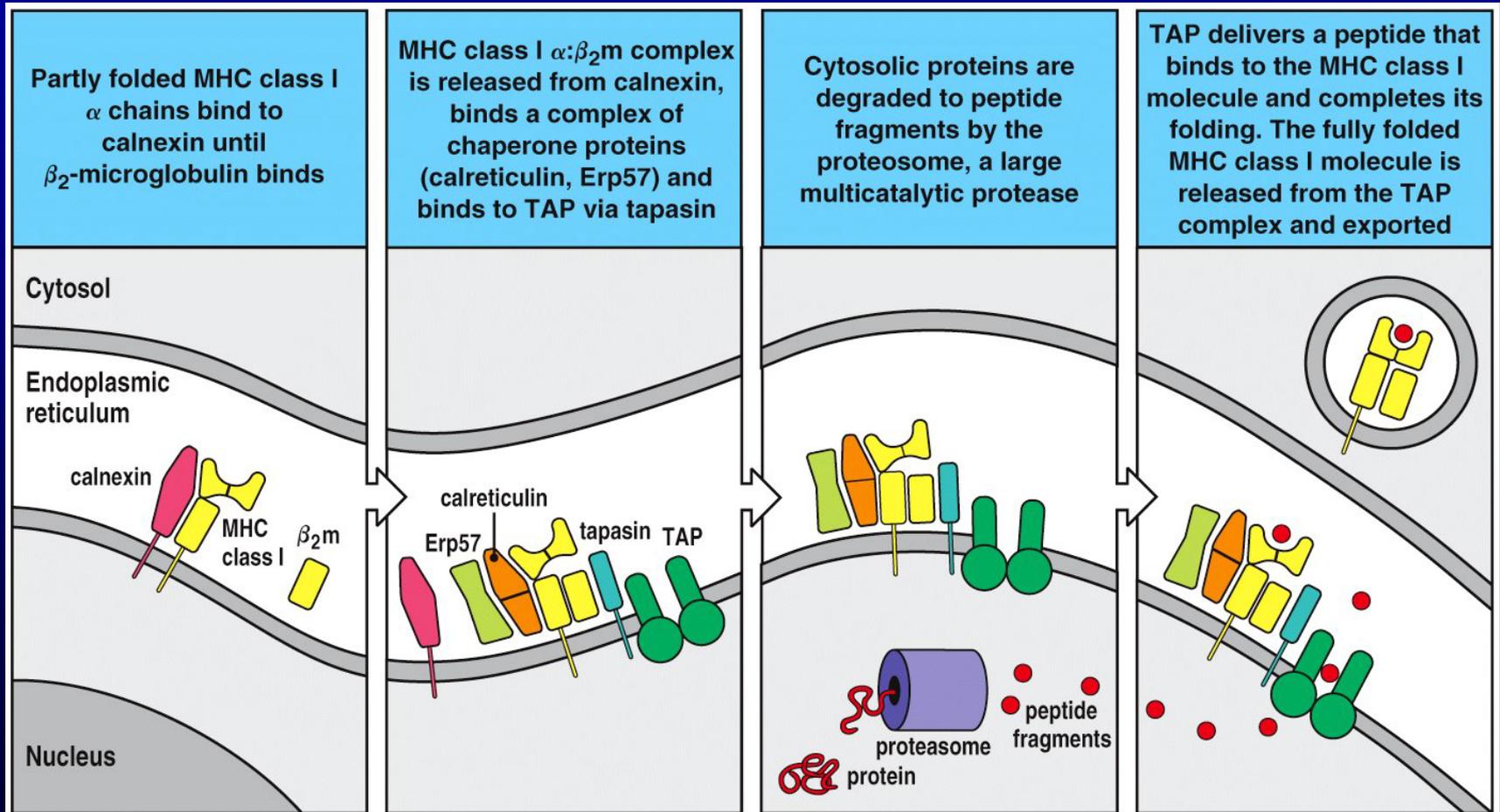
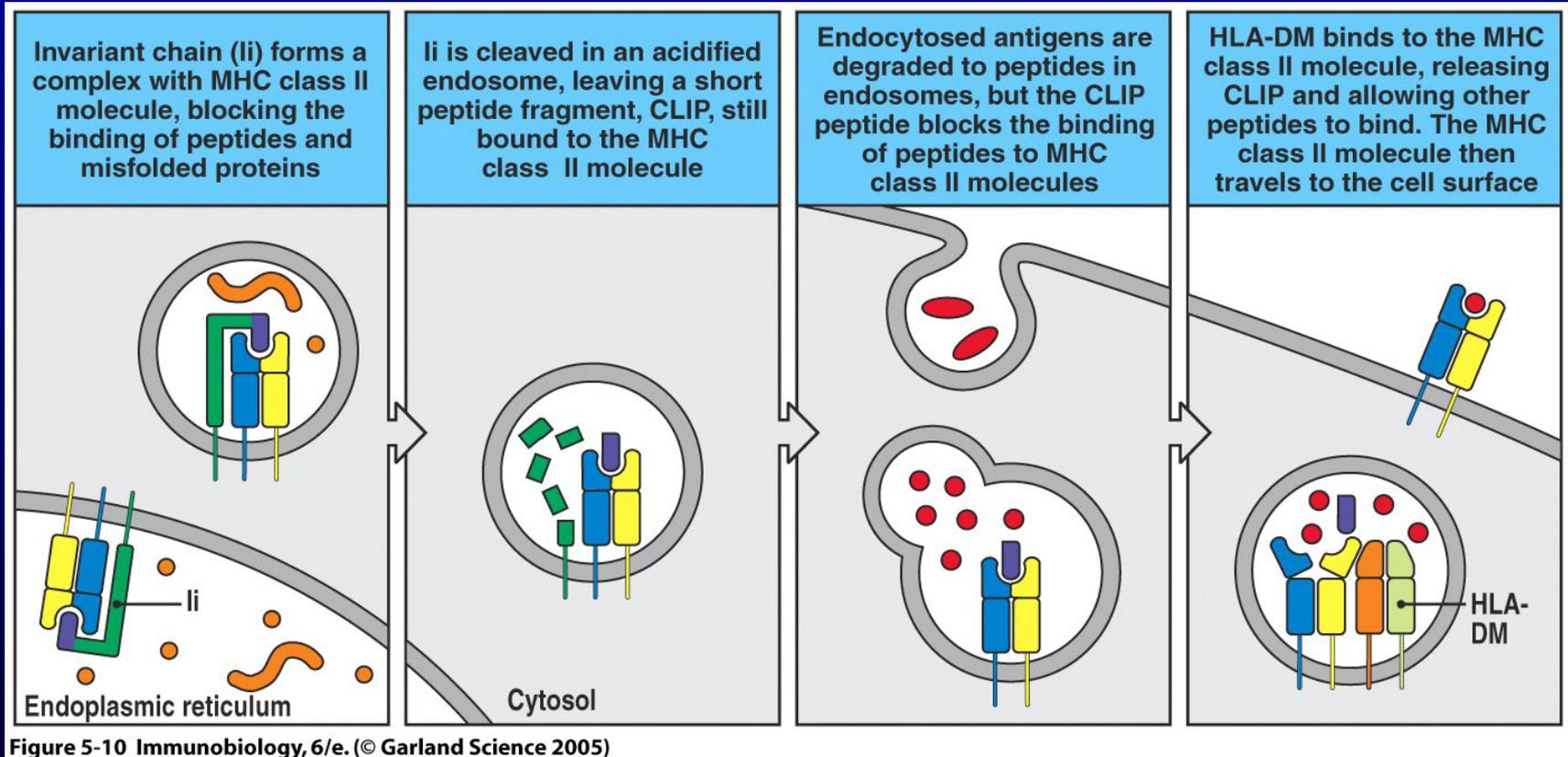


Figure 5-6 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# La voie de présentation exogène



# Structure des molécules du CMH

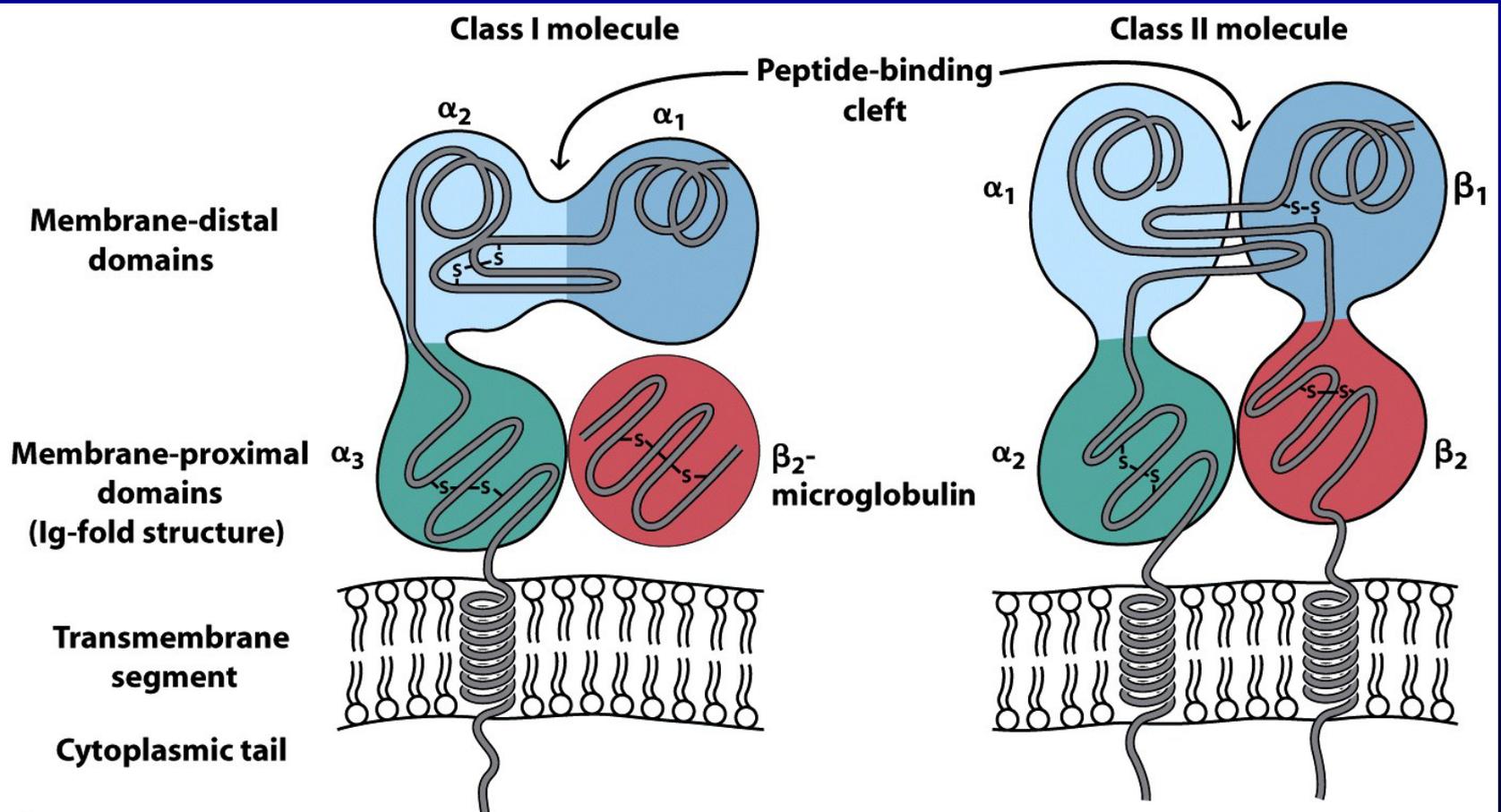
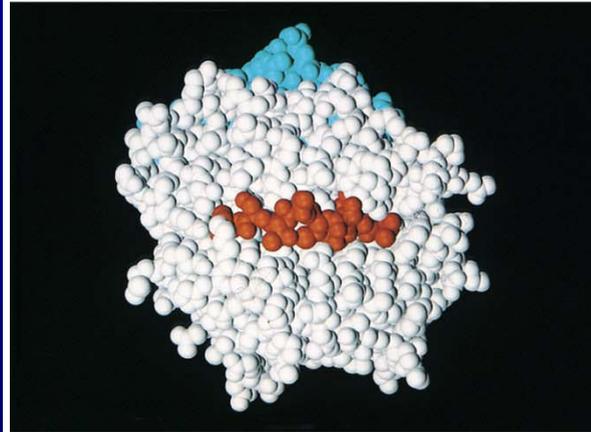


Figure 8-3  
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
© 2007 W. H. Freeman and Company

# Nature des peptides liés au CMH

(a) **Class I MHC**



(b) **Class II MHC**

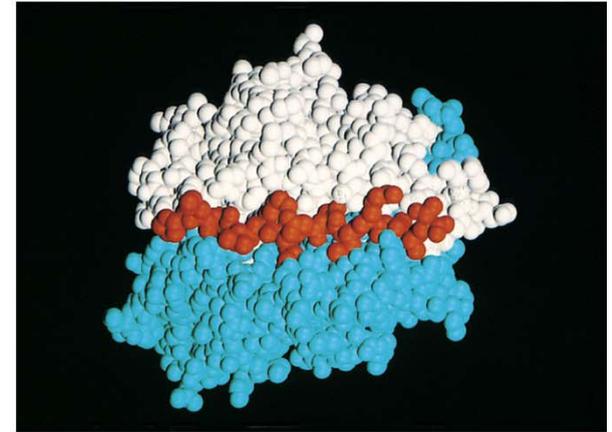


Figure 8-7  
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
© 2007 W.H. Freeman and Company

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

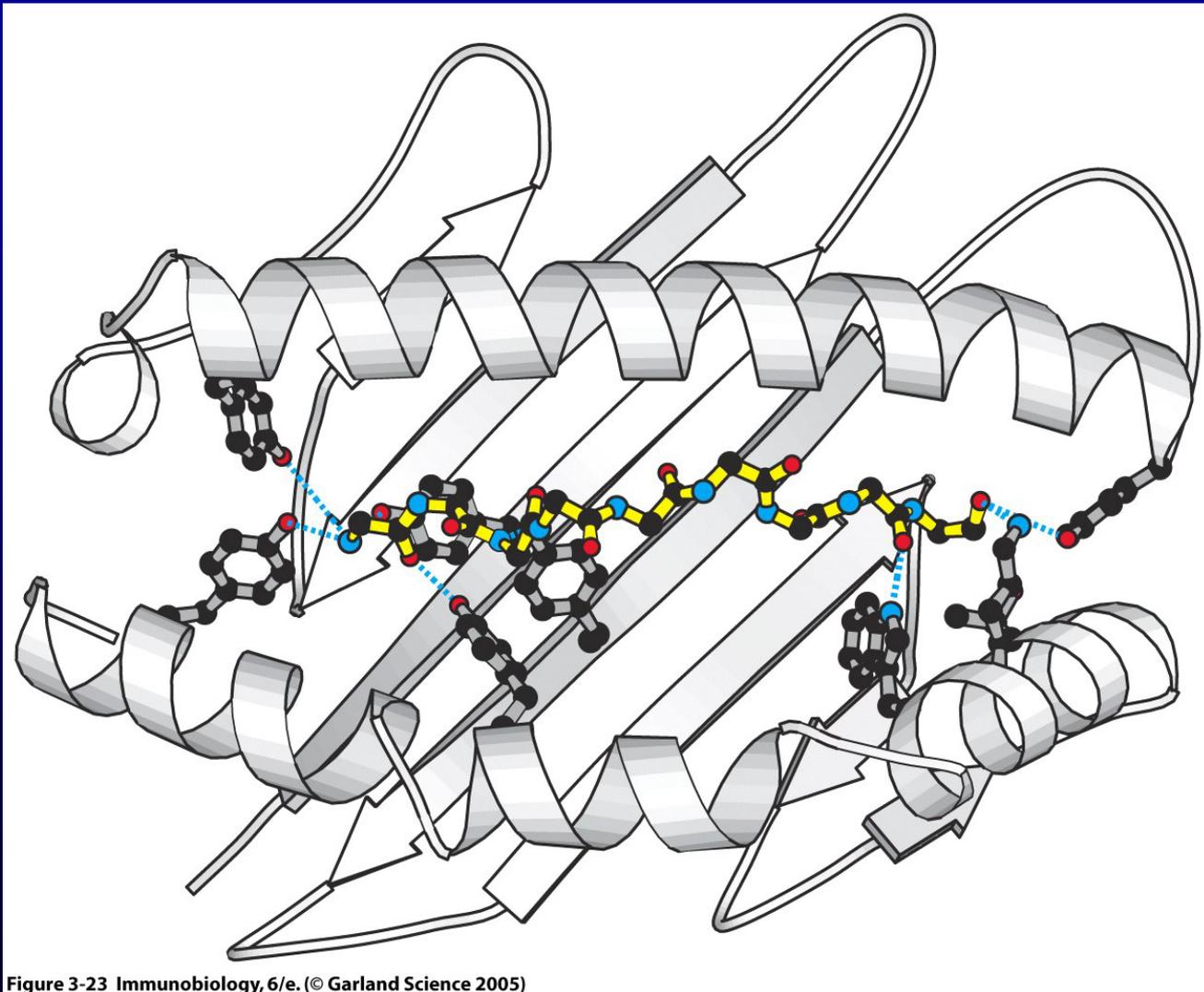


Figure 3-23 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Résidus d'ancrage peptidique MHC I

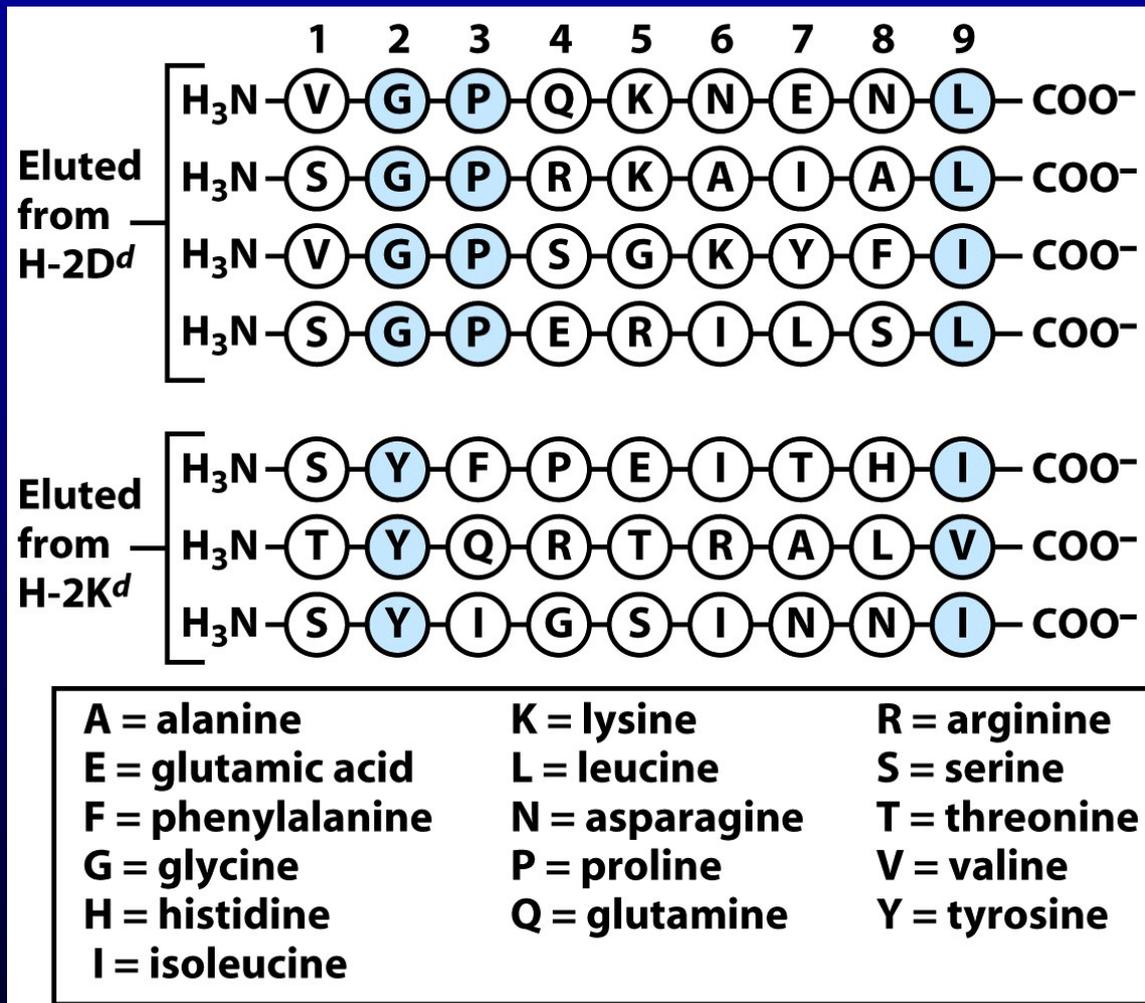


Figure 8-8  
 Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
 © 2007 W. H. Freeman and Company

# Conformation des peptides MHC II

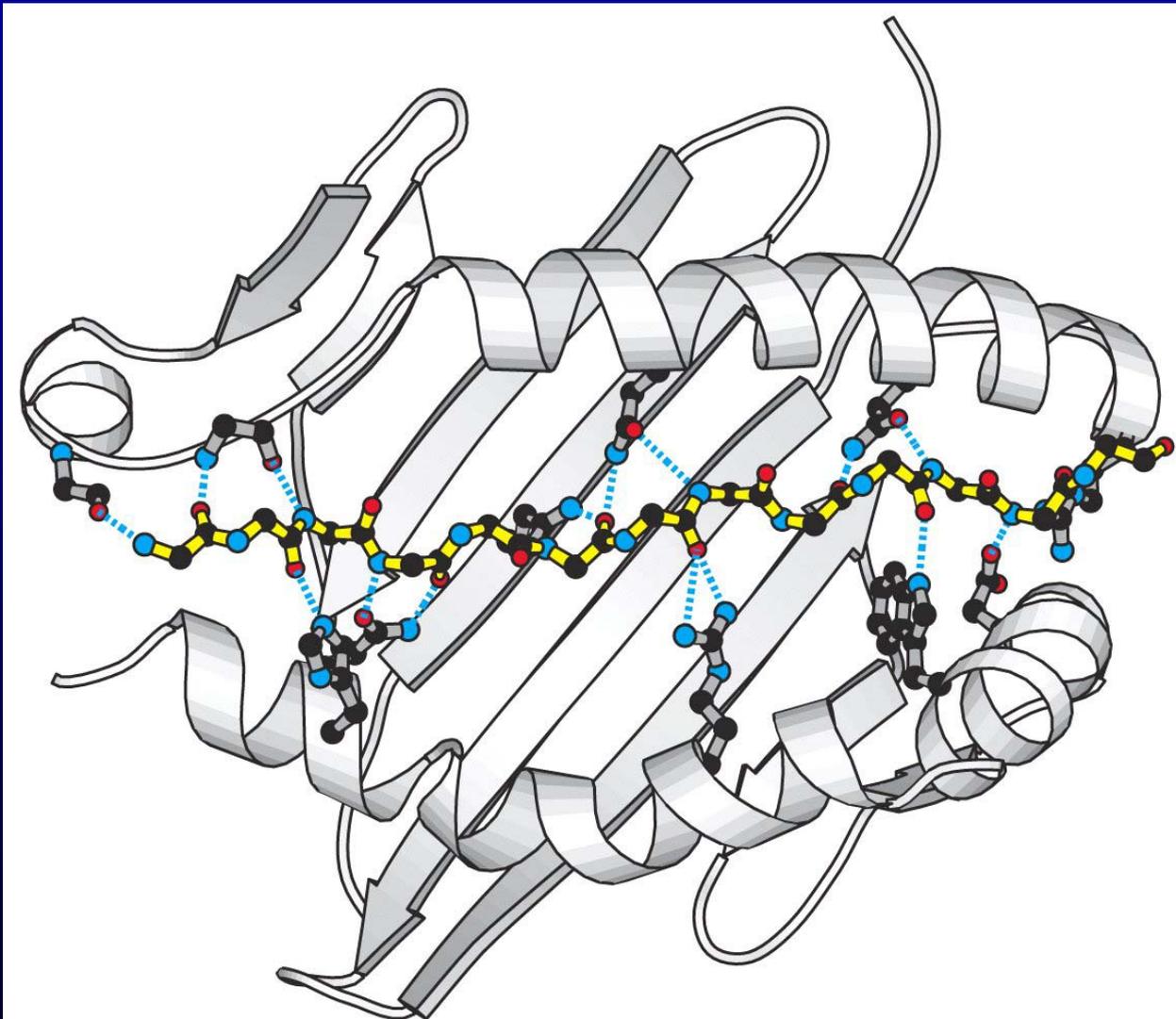
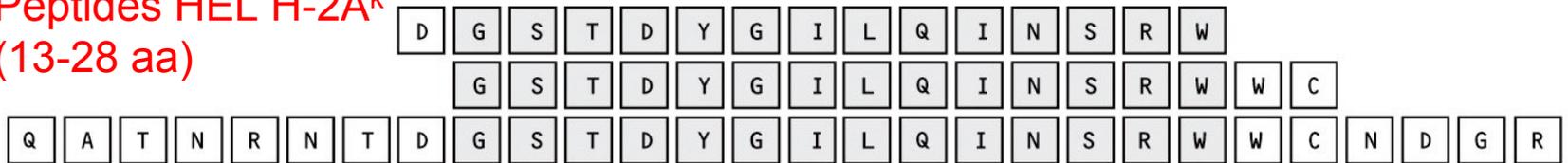


Figure 3-25 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Résidus d'ancrage peptidique MHC II

Peptides HEL H-2A<sup>k</sup>  
(13-28 aa)



Peptides DR17  
(12-20 aa)

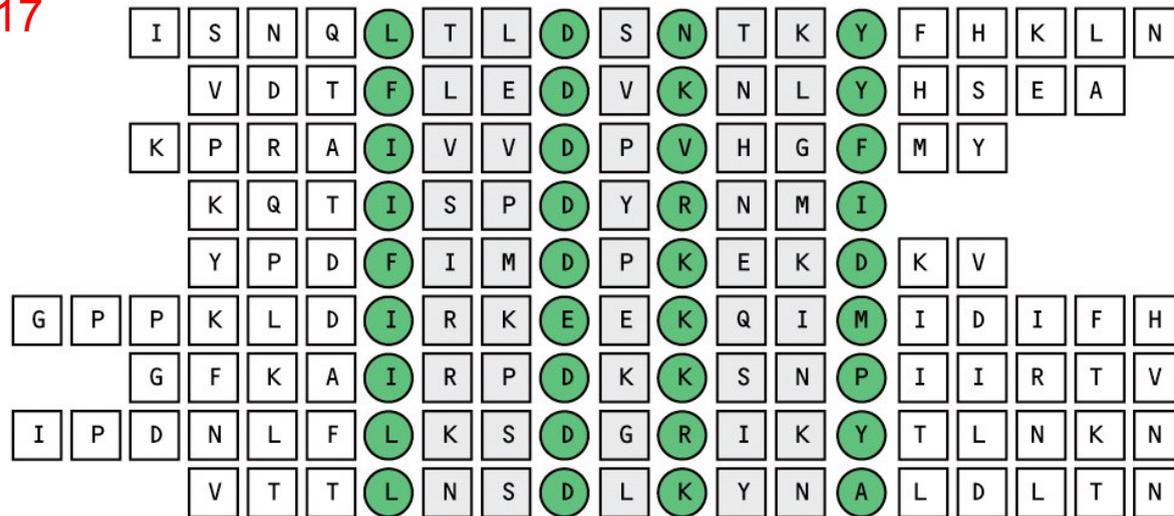


Figure 3-26 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Polymorphisme et présentation peptidique

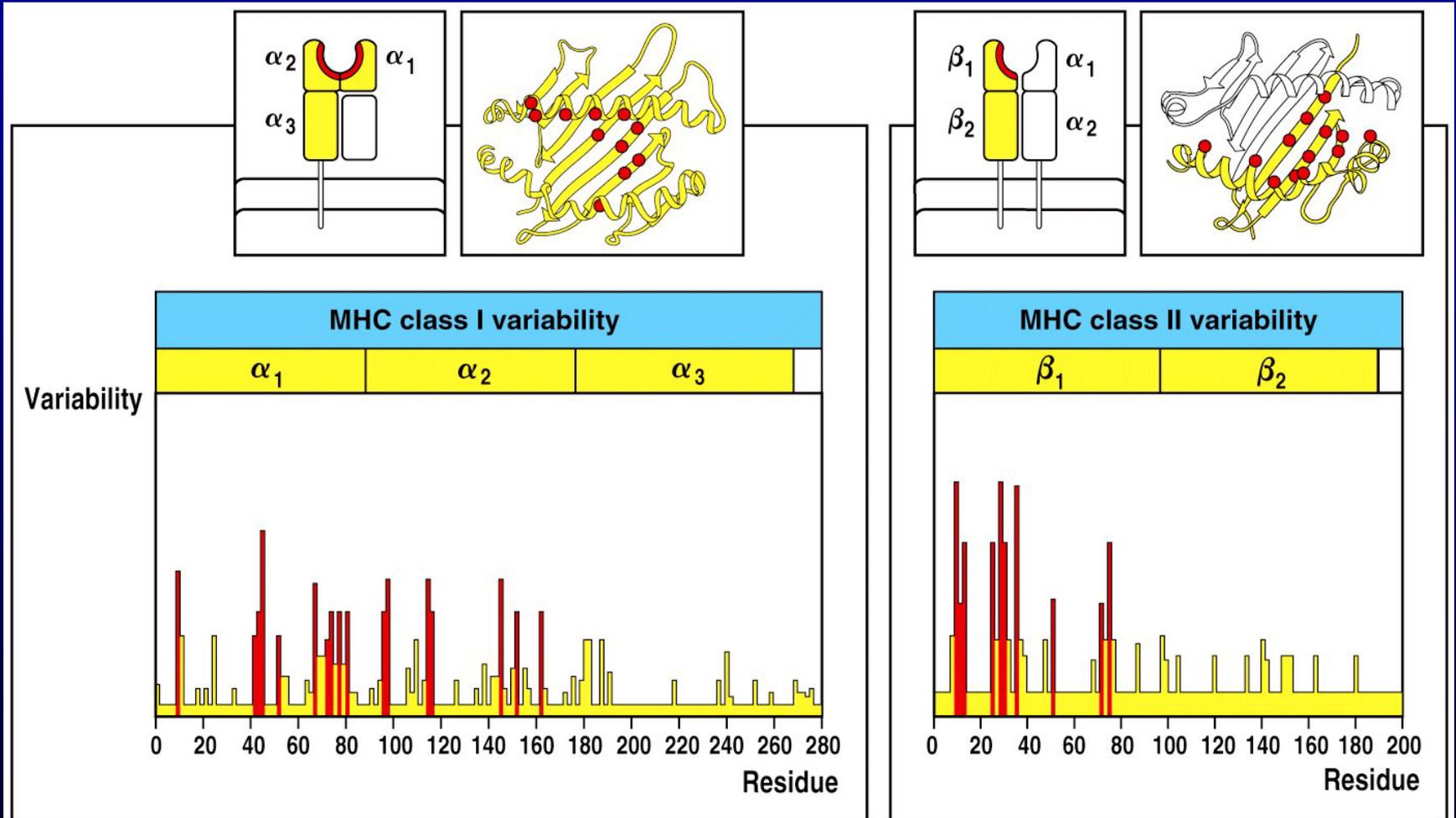
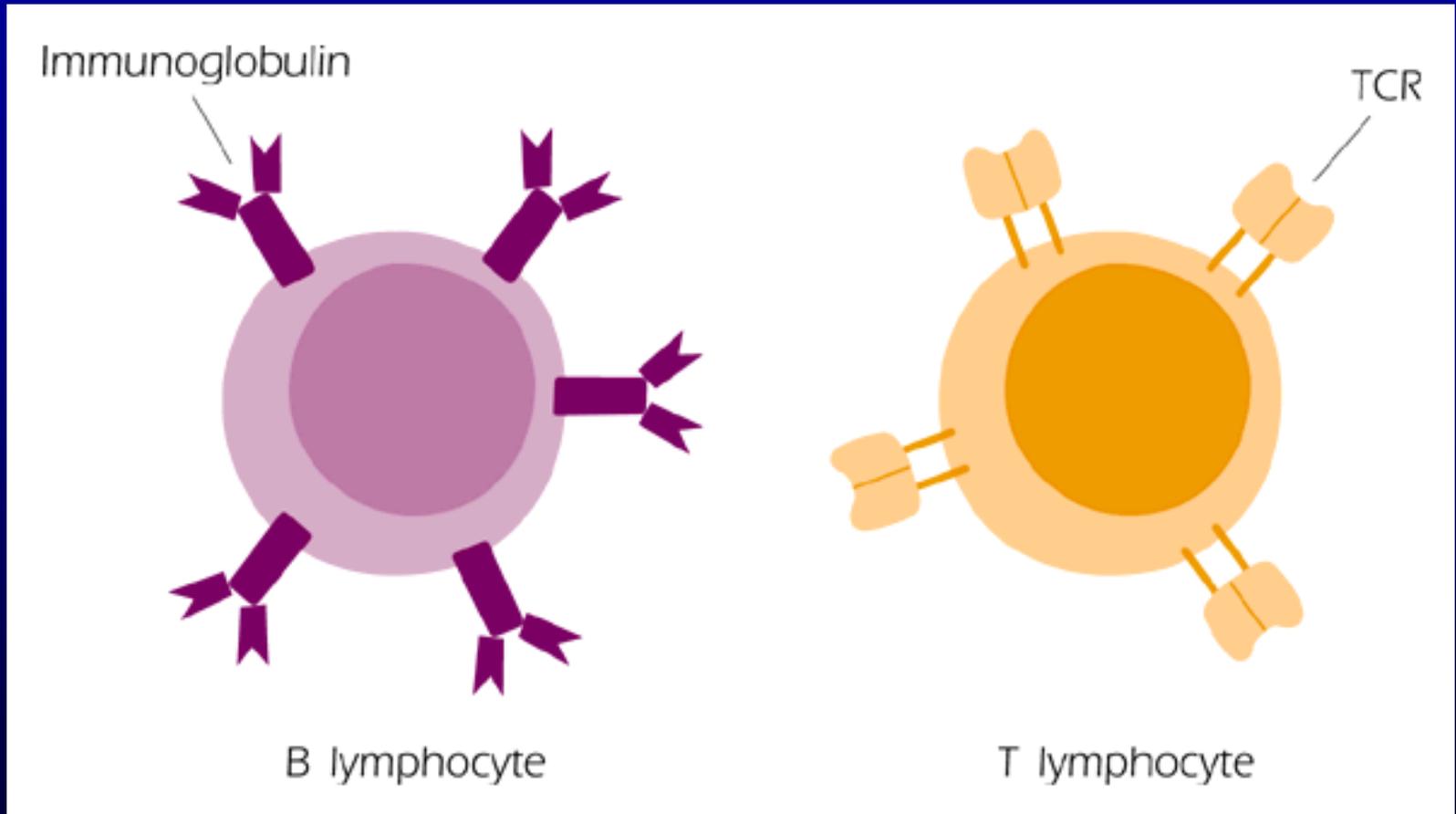


Figure 5-16 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# 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 $\alpha\beta$ et $\gamma\delta$

Les lymphocytes T comprennent deux populations :

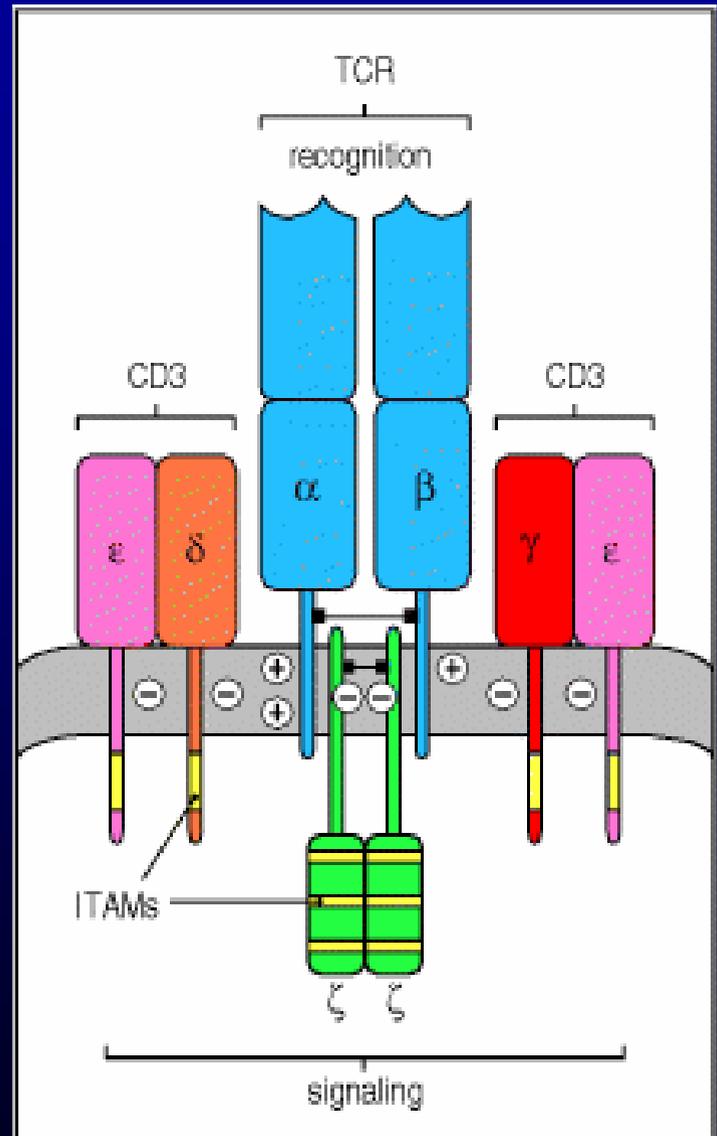
PBL

Lymphocytes T  $\alpha\beta$      $\rightarrow$  TCR $\alpha\beta$     90-99%

Lymphocytes T  $\gamma\delta$      $\rightarrow$  TCR $\gamma\delta$     1-10%

# Le complexe TCR – CD3

- Hétérodimère de chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  (ou  $\gamma$  et  $\delta$ )
- 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)

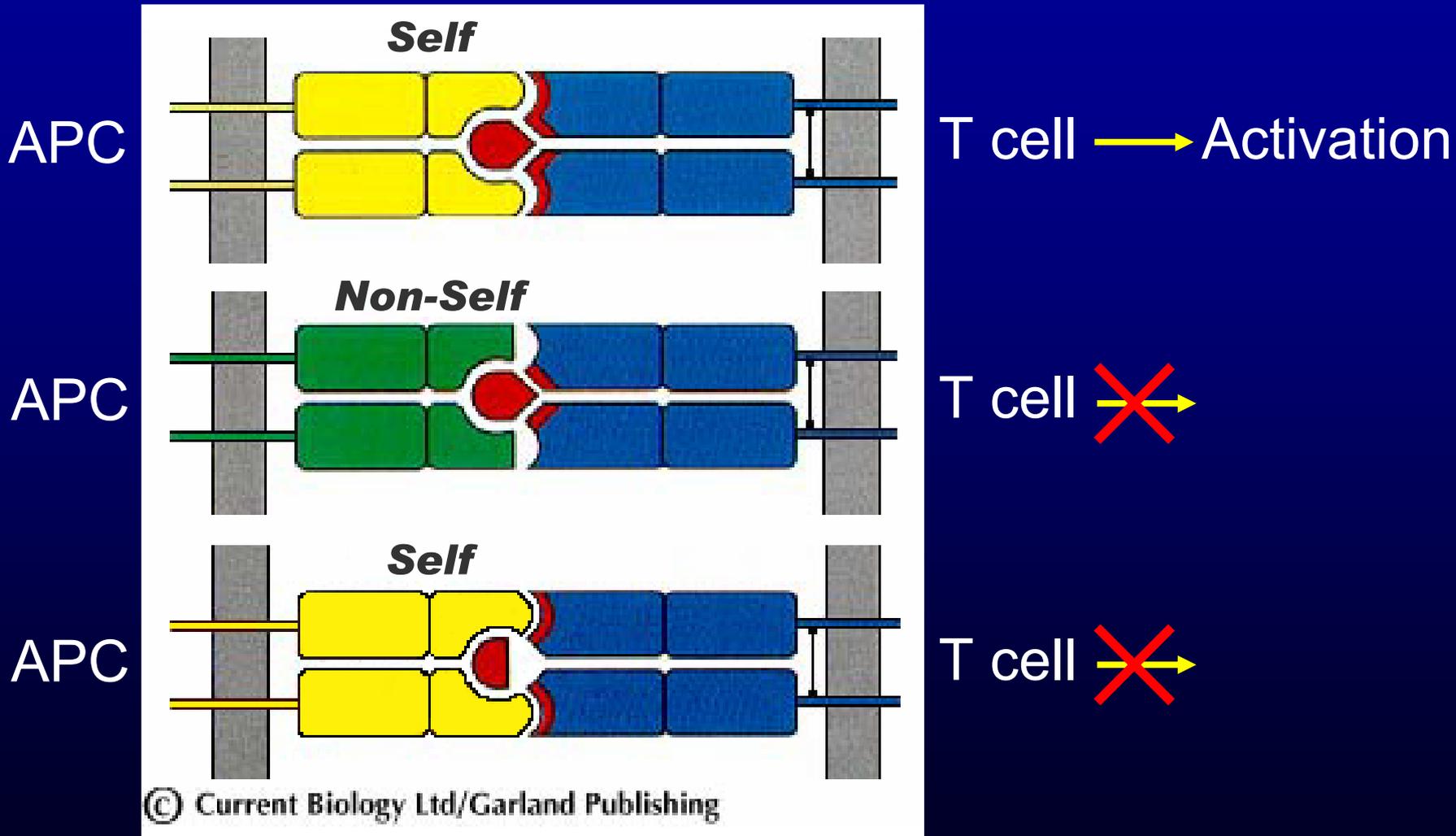


# Reconnaissance par le TCR $\alpha\beta$

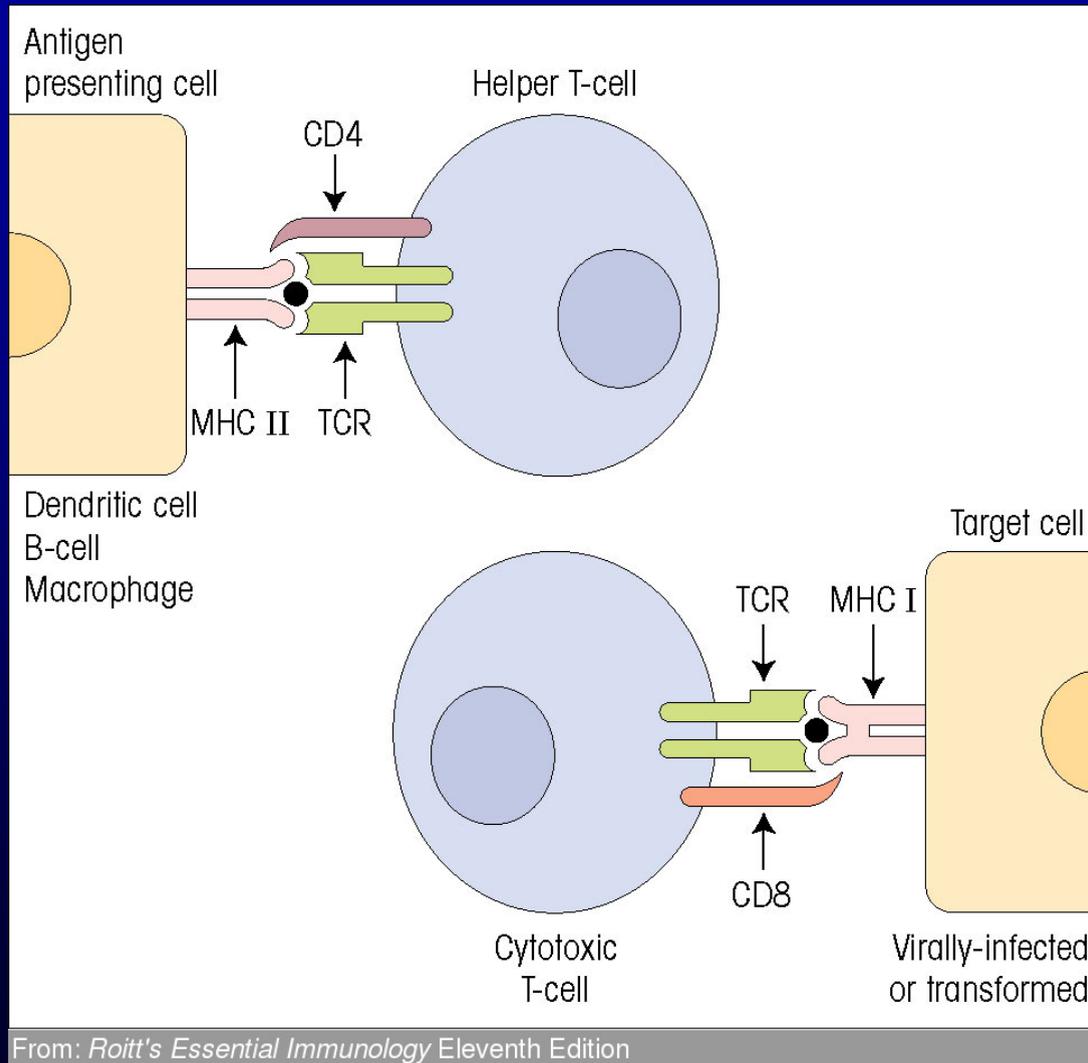
- A l'inverse des anticorps qui reconnaissent les protéines natives, le TCR reconnaît des petits *peptides*
  - produits de dégradation des protéines
  - présentés par les molécules du CMH
- Pendant leur différenciation dans le thymus, les lymphocytes T sont “*éduqués*” pour reconnaître les molécules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

# Restriction par le CMH

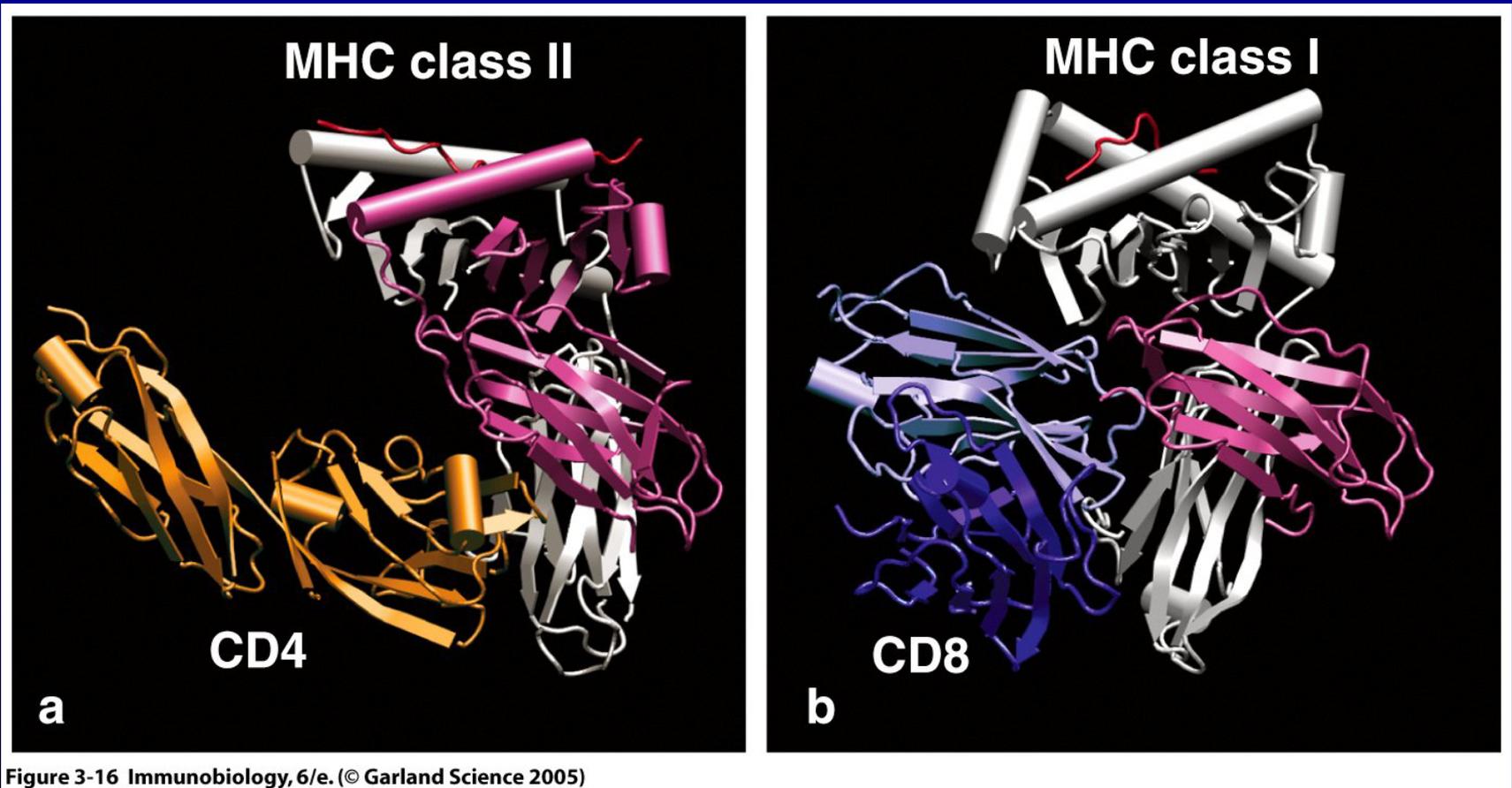
**CMH TCR**



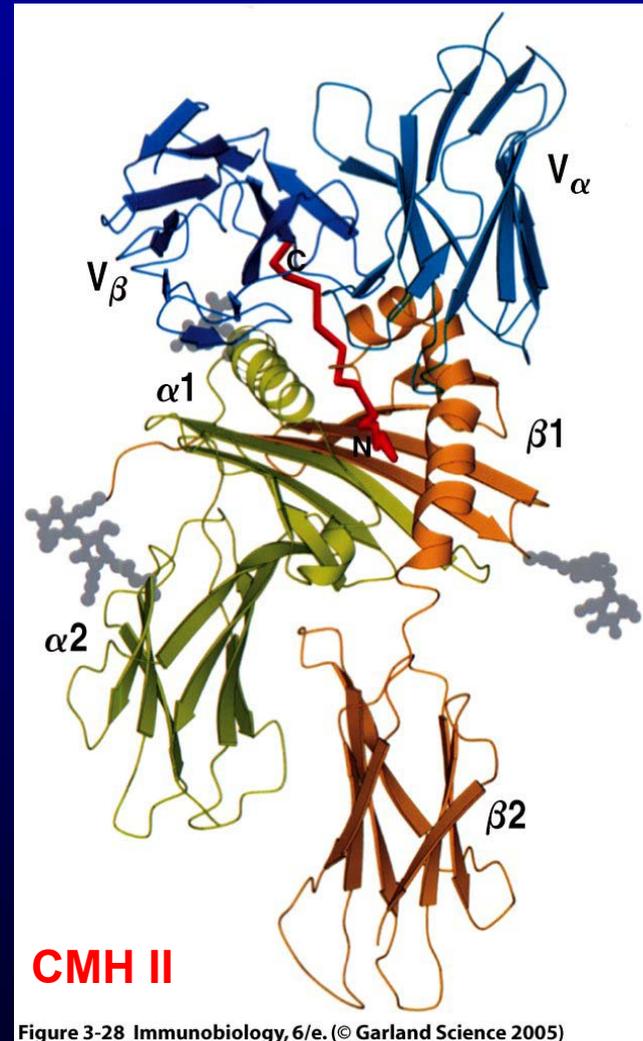
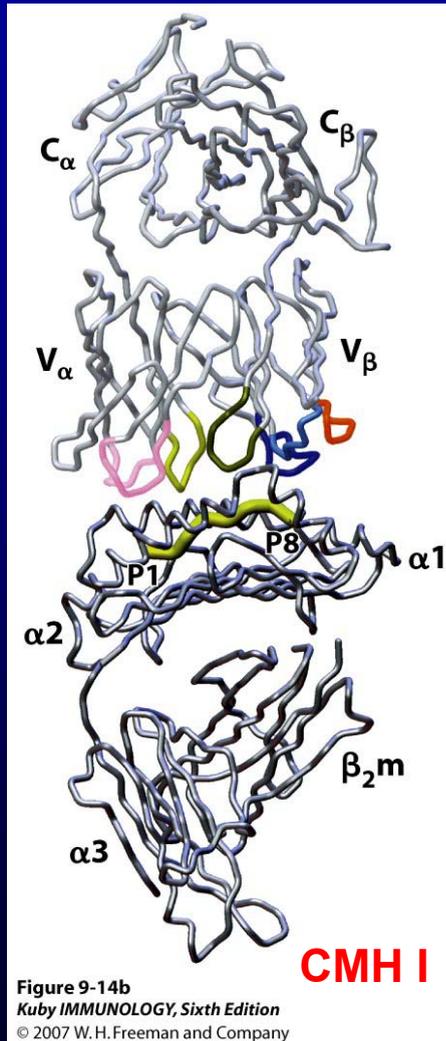
# La reconnaissance TCR/CMH/Peptide



# Liaison CD4/CMH II & CD8/CMH I



# 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**

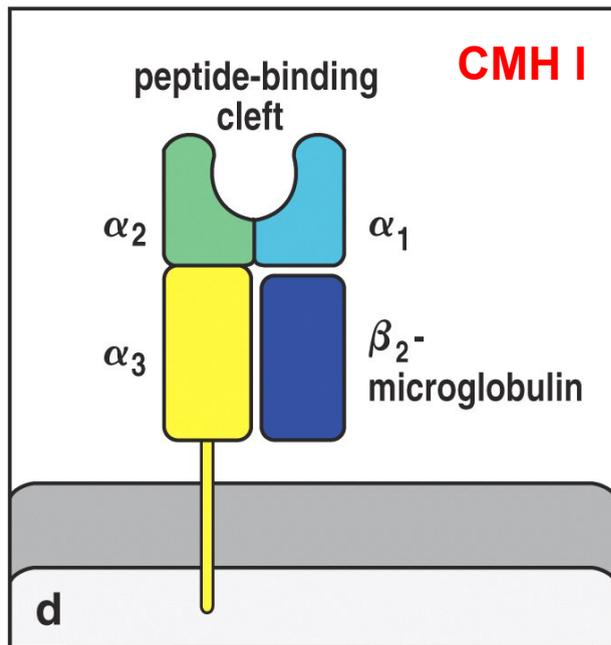
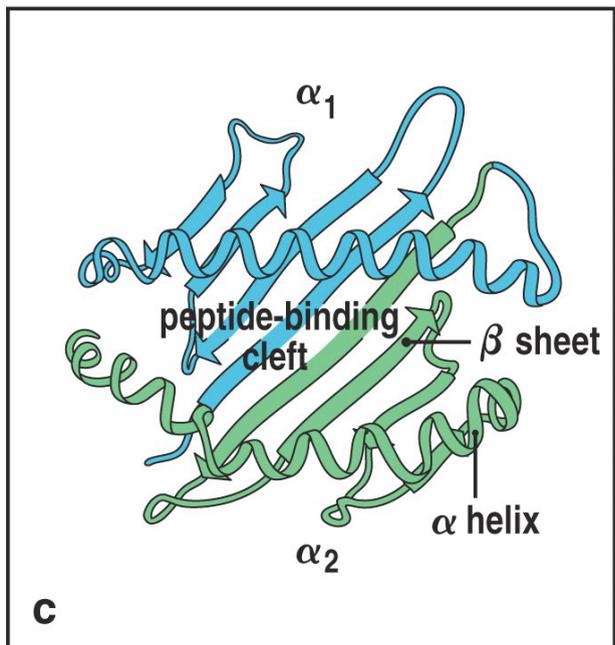


Figure 3-20 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

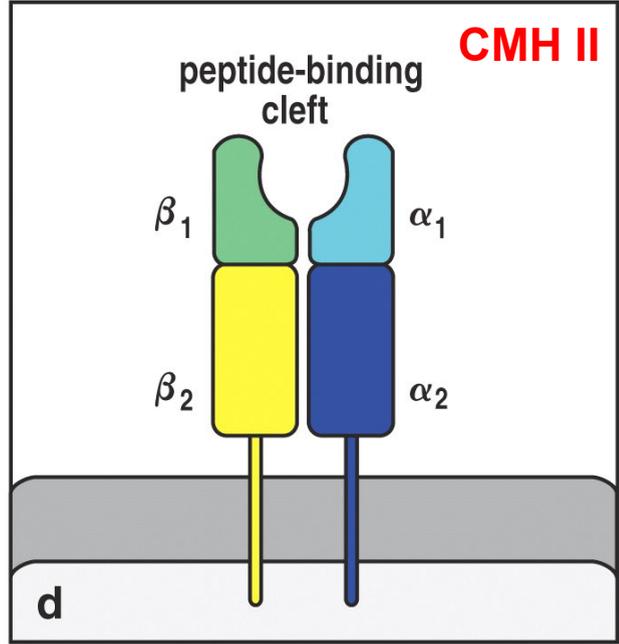
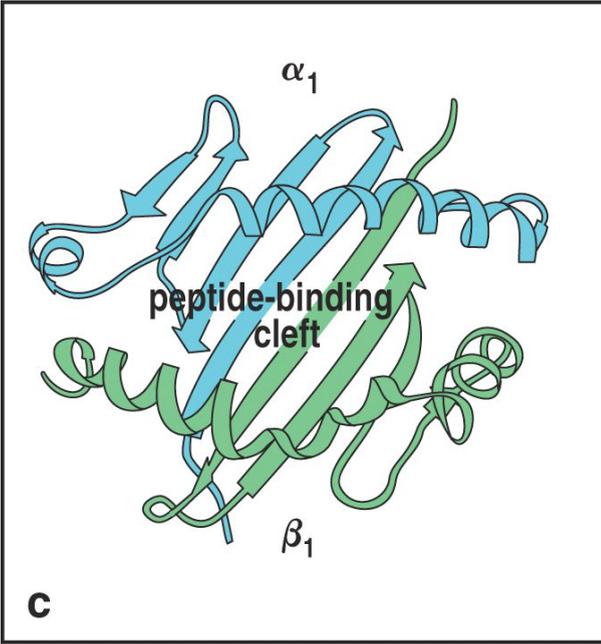


Figure 3-21 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

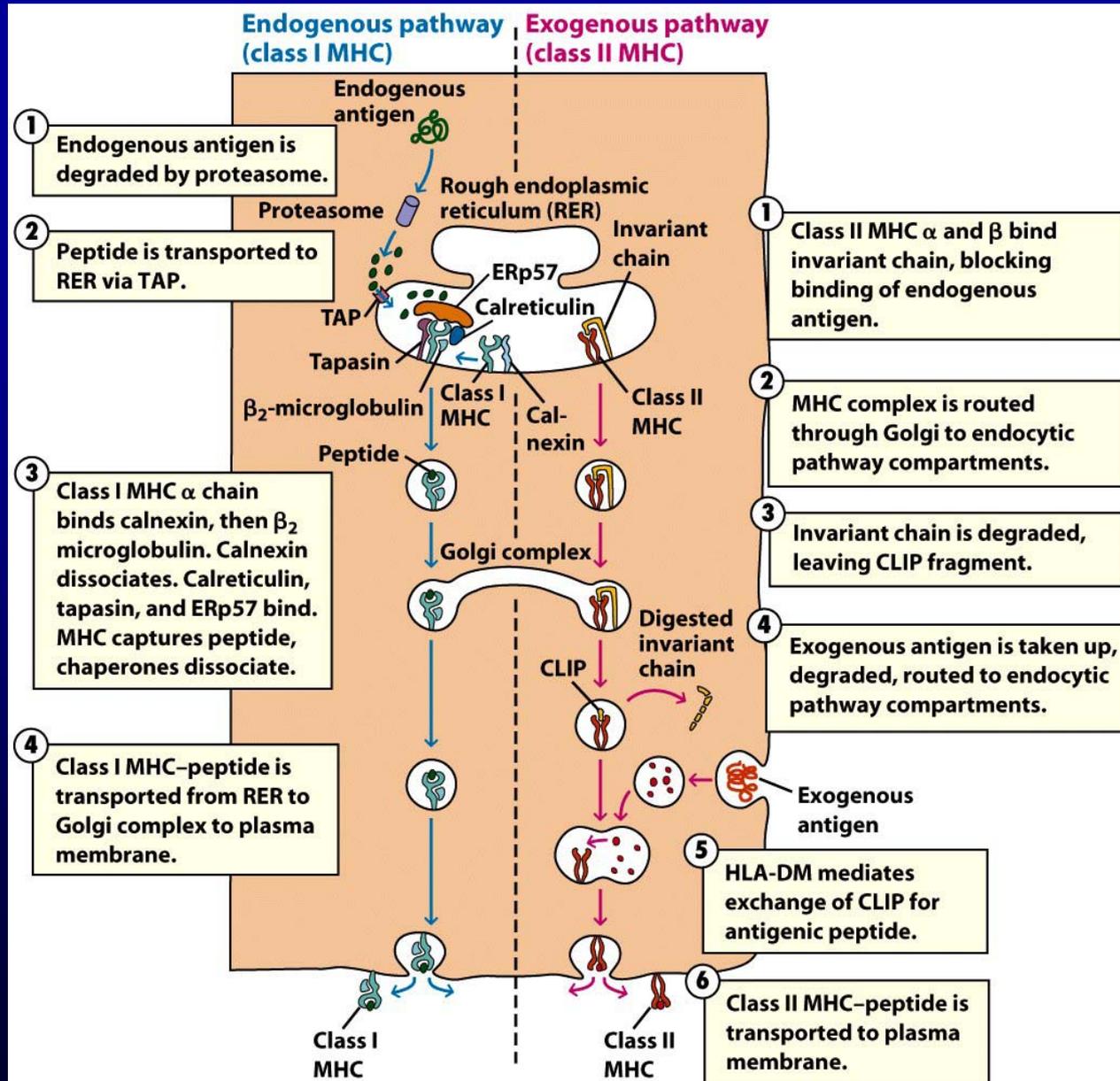


Figure 8-23  
 Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
 © 2007 W. H. Freeman and Company

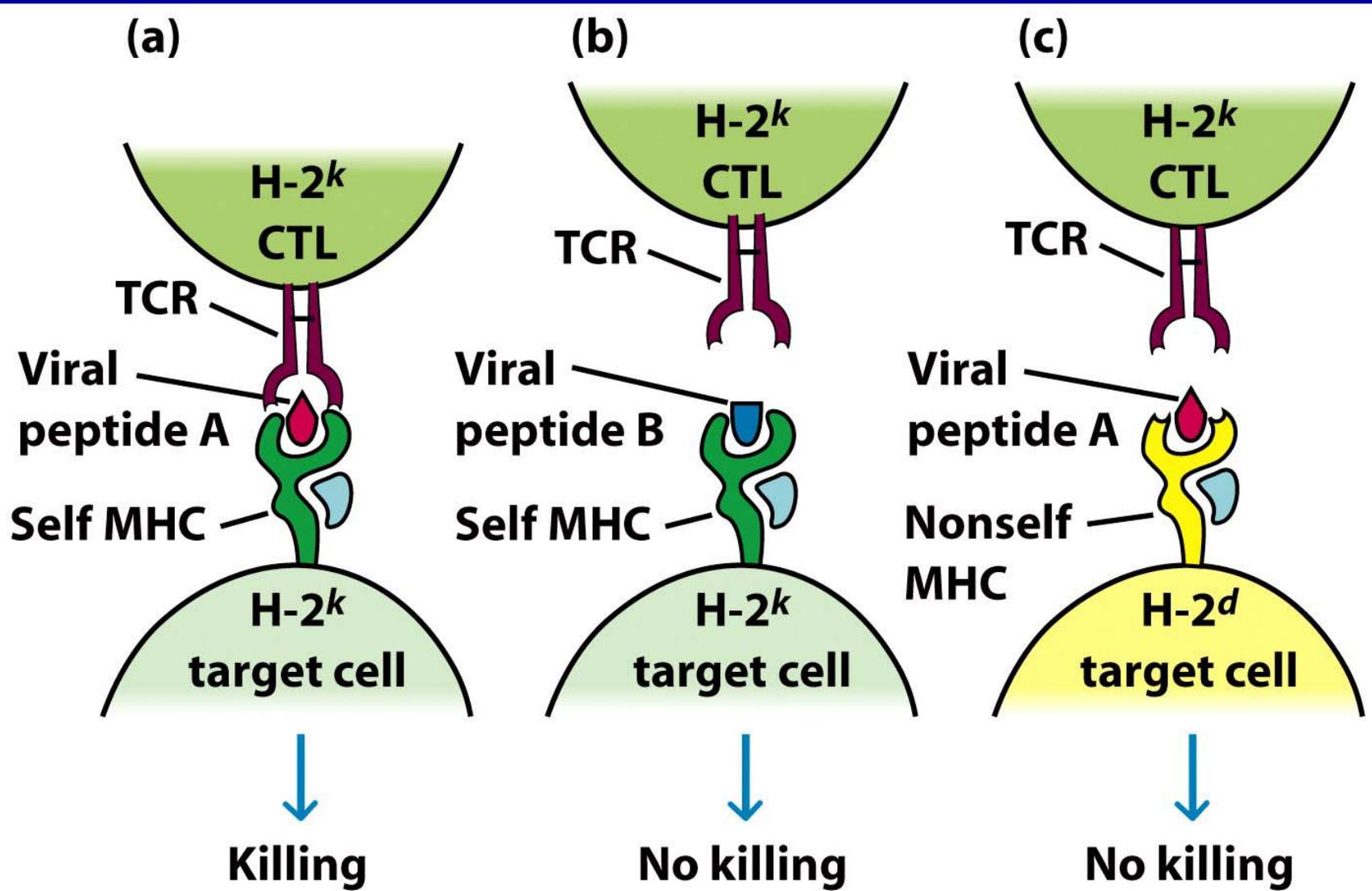


Figure 9-1  
 Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
 © 2007 W. H. Freeman and Company