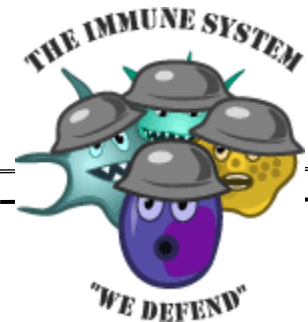




Université de Médecine et Pharmacie "Victor Babes" Timișoara
Département d'immunologie
Département des Sciences Fonctionnelles



Capture des antigènes et présentation aux lymphocytes

Cours 7



Antigènes reconnus par les lymphocytes T

La majorité des lymphocytes T reconnaissent les antigènes peptidiques liés aux molécules du **complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)** des **cellules présentatrices d'antigènes (APC)**.

Le CMH est un locus génique dont les produits principaux assurent la fonction de molécules de présentation des peptides au sein du système immunitaire.

Chez chaque individu, les différents clones de lymphocytes T ne peuvent déceler des peptides que lorsque ceux-ci sont présentés par les molécules du CMH de l'individu.

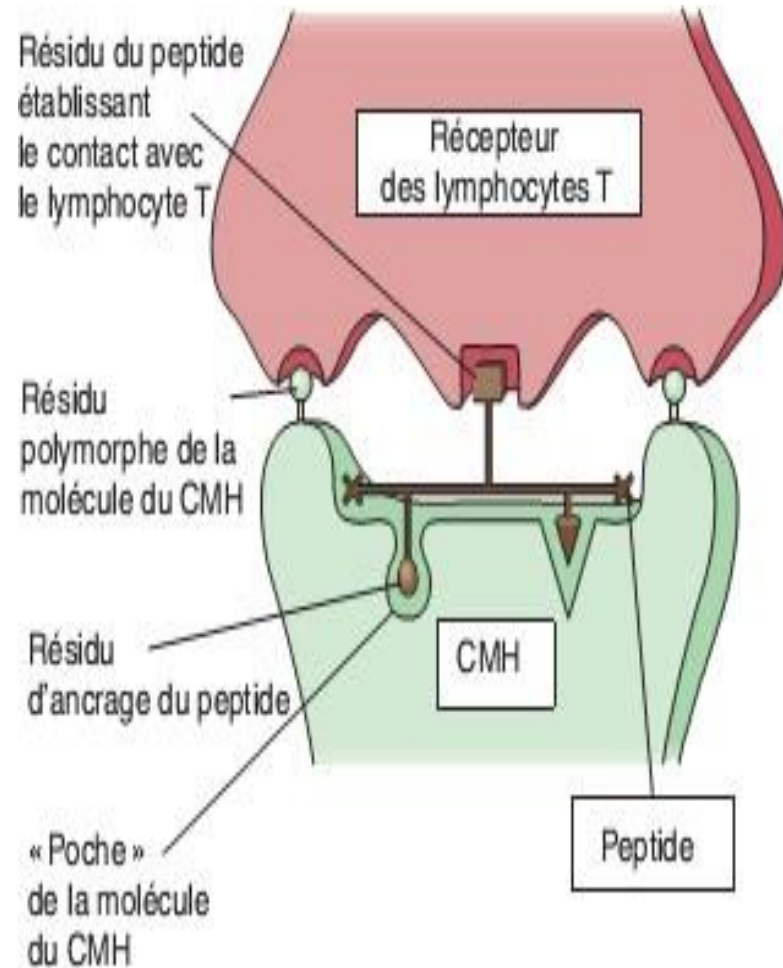
Cette propriété des lymphocytes T porte le nom de **restriction par le CMH**. Par conséquent, chaque lymphocyte T a une double spécificité : le récepteur des lymphocytes T (TCR) reconnaît certains résidus d'antigènes peptidiques, mais reconnaît également les résidus de la molécule du CMH qui présente ce peptide.

Comment un TCR reconnaît un complexe formé d'un antigène peptidique présenté par une molécule du CMH?

Les molécules du CMH sont exprimées sur les cellules présentatrices d'antigène et présentent des peptides provenant d'antigènes protéiques.

Les peptides se lient aux molécules du CMH par l'intermédiaire des résidus d'ancrage, qui fixent les peptides dans des poches se trouvant dans les molécules du CMH.

Le TCR de chaque lymphocyte T reconnaît certains résidus du peptide et certains résidus (polymorphes) de la molécule du CMH.



Les cellules spécialisées qui capturent les antigènes microbiens et les présentent afin qu'ils soient reconnus par les lymphocytes T portent le nom de **cellules présentatrices d'antigènes**.

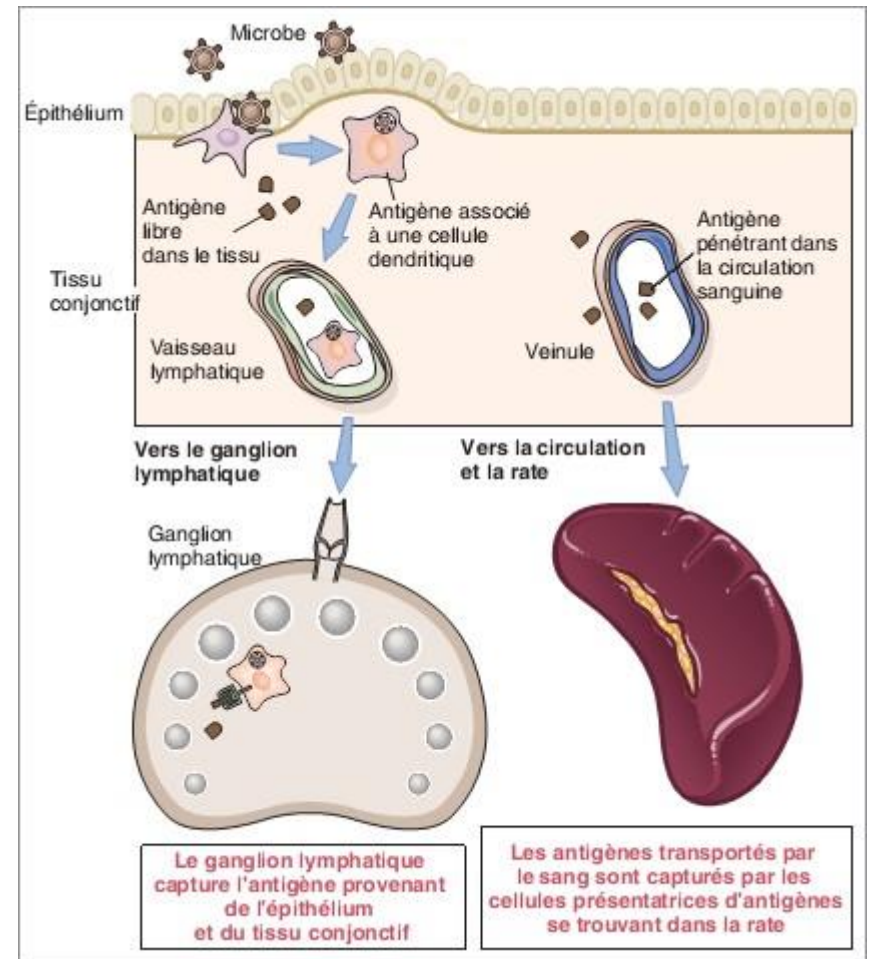
Il est nécessaire que les lymphocytes T naïfs voient les antigènes présentés par des cellules dendritiques, les APC «professionnelles» les plus efficaces, afin de déclencher l'expansion clonale et la différenciation des cellules effectrices.

Les lymphocytes T effecteurs différenciés ont à nouveau besoin de voir les antigènes présentés par différentes APC afin d'activer leurs fonctions effectrices dans le cadre des réponses immunitaires humorale et cellulaire.

Capture des antigènes protéiques par les cellules présentatrices d'antigènes

Les antigènes protéiques microbiens qui pénètrent dans l'organisme sont capturés surtout par les cellules dendritiques et concentrés dans les organes lymphoïdes périphériques dans lesquels les réponses immunitaires sont déclenchées.

Les **microbes** pénètrent à travers un **épithélium** et sont capturés par des **cellules présentatrices d'antigènes** résidant dans l'épithélium, ou bien ils pénètrent dans les **vaisseaux lymphatiques** ou les **vaisseaux sanguins**. Les microbes et leurs antigènes sont transportés vers les **organes lymphoïdes périphériques**, les **ganglions lymphatiques** et la **rate**, où les antigènes protéiques sont présentés pour être reconnus par les **lymphocytes T**.



Les microbes pénètrent dans l'organisme principalement par contact cutané, par ingestion gastro-intestinale et par inhalation respiratoire. Certains microbes transportés par les insectes peuvent être injectés dans la circulation sanguine après morsure ou piquûre par ces insectes.

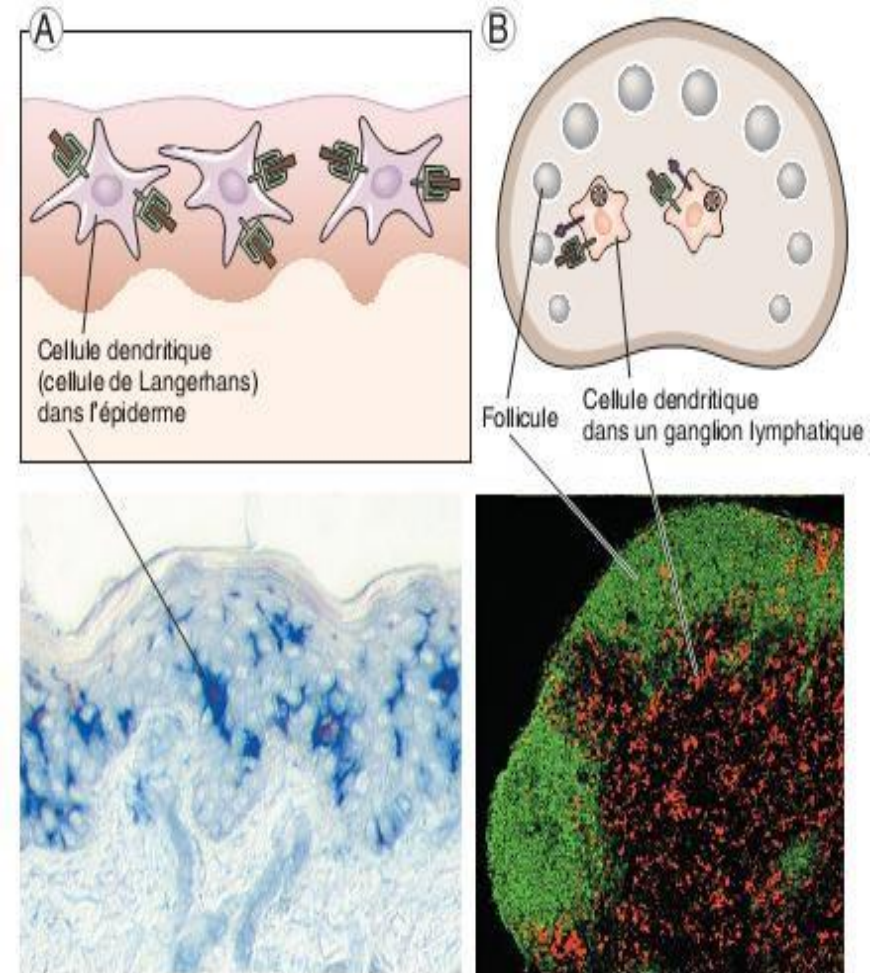
Toutes les interfaces entre l'organisme et l'environnement extérieur sont bordées par des épithéliums continus, dont la principale fonction est d'opposer une barrière physique à l'infection.

Les épithéliums contiennent un réseau de cellules dendritiques ; les mêmes cellules sont présentes dans les zones riches en lymphocytes T des organes lymphoïdes périphériques, et, en quantité plus réduite, dans la plupart des autres organes.

Les antigènes protéiques microbiens qui pénètrent dans l'organisme sont capturés surtout par les cellules dendritiques et concentrés dans les organes lymphoïdes périphériques dans lesquels les réponses immunitaires sont déclenchées.

A. Les cellules dendritiques immatures résident dans les épithéliums, notamment la peau, et forment un réseau de cellules présentant des prolongements, apparaissant en bleu sur une coupe de peau marquée par immunohistochimie avec un anticorps spécifique des cellules dendritiques.

B. Les cellules dendritiques matures résident dans les zones riches en lymphocytes T des ganglions lymphatiques (et de la rate), et sont visibles sur la coupe d'un ganglion lymphatique exposée à des anticorps conjugués à un fluorochrome et dirigés contre les cellules dendritiques (rouge) ou contre les lymphocytes B des follicules (vert).





Les cellules dendritiques activées perdent leur adhérence à l'épithélium et commencent à exprimer le récepteur de surface CCR7, spécifique des cytokines chimiotactiques (chimiokines) produites dans la zone des cellules T des ganglions lymphatiques.

Ces chimiokines attirent, hors de l'épithélium, les cellules dendritiques, qui gagnent alors, par les vaisseaux lymphatiques, les ganglions qui drainent cet épithélium.

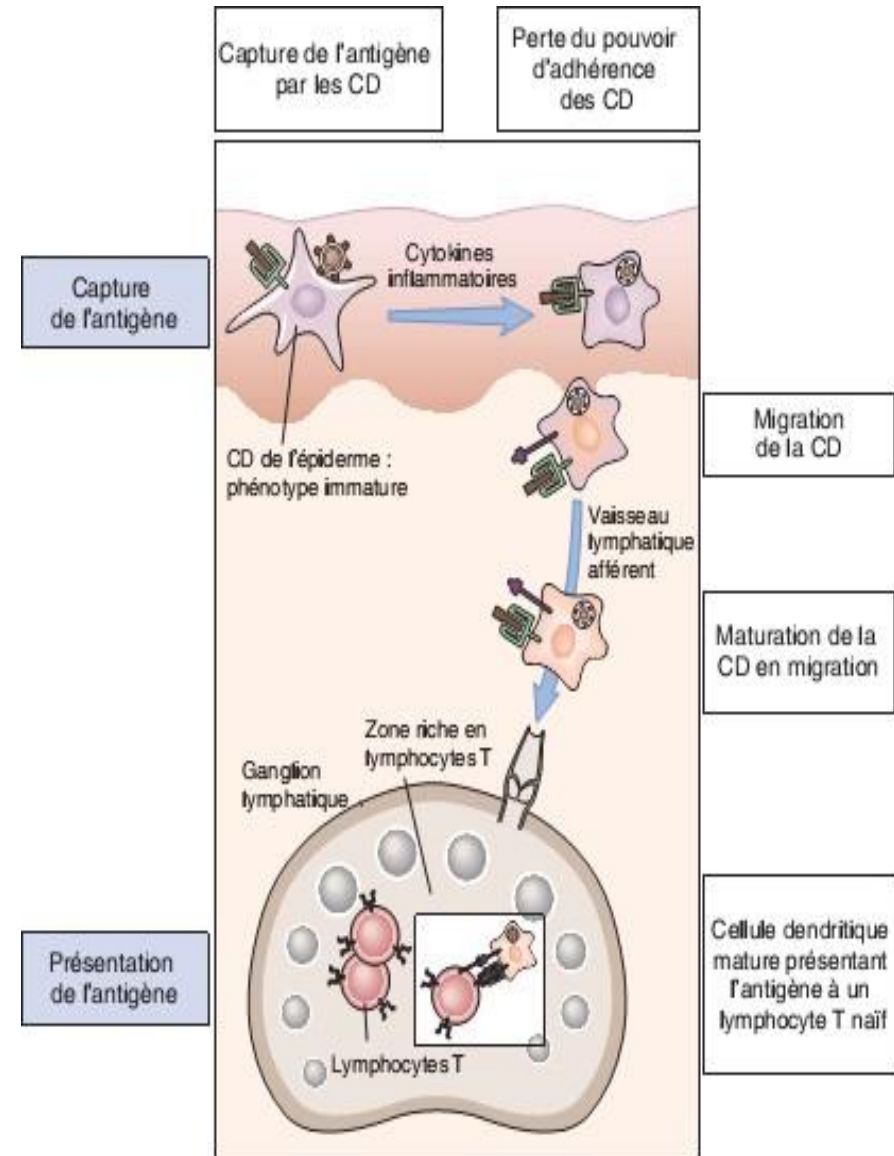
Au cours du processus de migration, les cellules dendritiques deviennent matures, c'est-à-dire que ces cellules aptes à capturer les antigènes se transforment en APC capables de stimuler les lymphocytes T.

Cette maturation se traduit par une augmentation de la synthèse et par une expression stable des molécules du CMH présentant l'antigène aux lymphocytes T, mais également d'autres molécules, appelées molécules de costimulation, qui sont nécessaires pour que les réponses des lymphocytes T soient complètes.

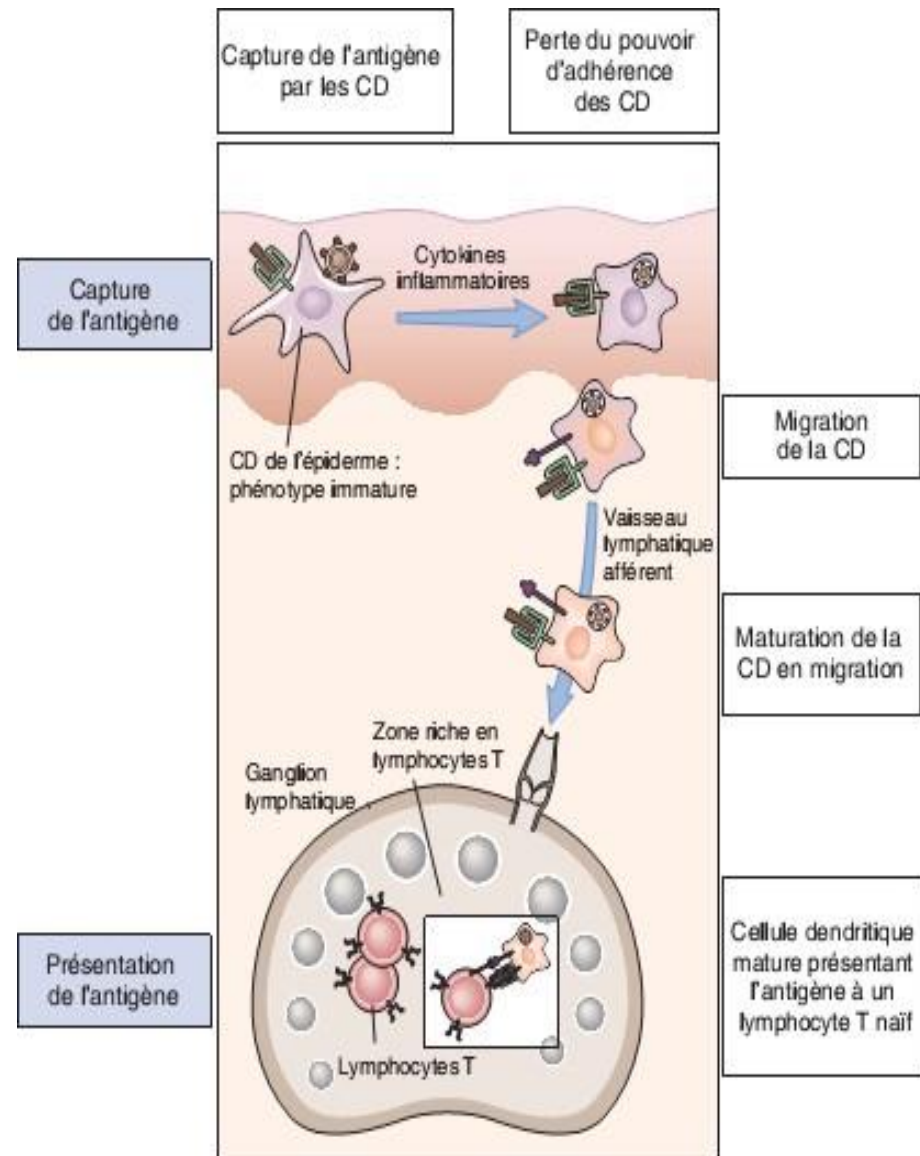
Capture et présentation des antigènes protéiques par les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques immatures se trouvant dans l'épithélium (la peau dans l'exemple présenté, dans laquelle les cellules dendritiques portent le nom de cellules de Langerhans) capturent les antigènes microbiens et quittent l'épithélium.

Les cellules dendritiques migrent vers les ganglions lymphatiques locorégionaux, car ils sont attirés dans ces zones par des chimiokines produites dans les ganglions.

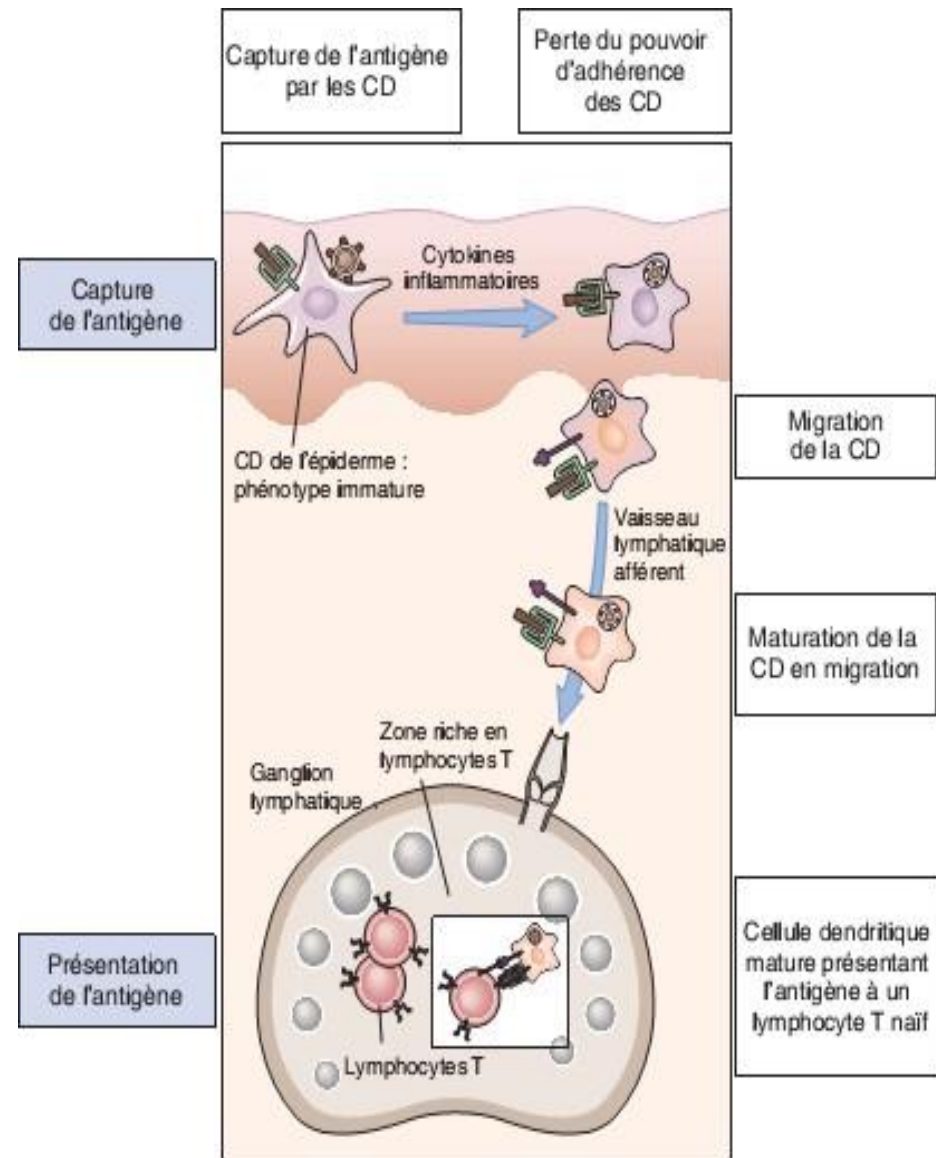


Au cours de leur migration, et probablement en réponse au microbe, les cellules dendritiques arrivent à maturité ; puis, dans les ganglions lymphatiques, les cellules dendritiques présentent les antigènes aux lymphocytes T naïfs. Les cellules dendritiques, lors des différentes étapes de leur maturation, peuvent exprimer différentes protéines membranaires.



Les cellules dendritiques immatures expriment des récepteurs de surface qui capturent les antigènes microbiens, tandis que les cellules dendritiques matures expriment de nombreuses molécules du CMH et de costimulation, dont la fonction est de stimuler les lymphocytes T.

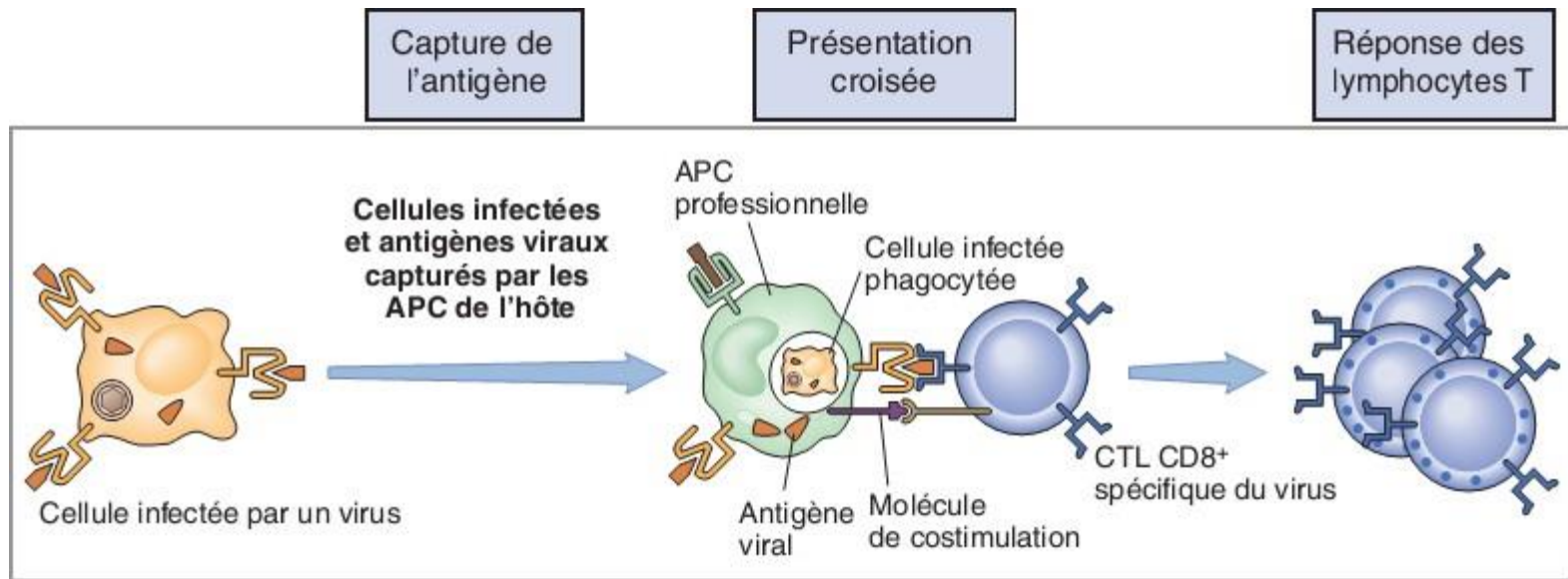
- Différents types d'APC assurent des fonctions distinctes dans les réponses immunitaires dépendantes des lymphocytes T.
- Les cellules dendritiques peuvent également participer à l'induction des réponses des lymphocytes T CD8+ contre les antigènes microbiens intracellulaires.



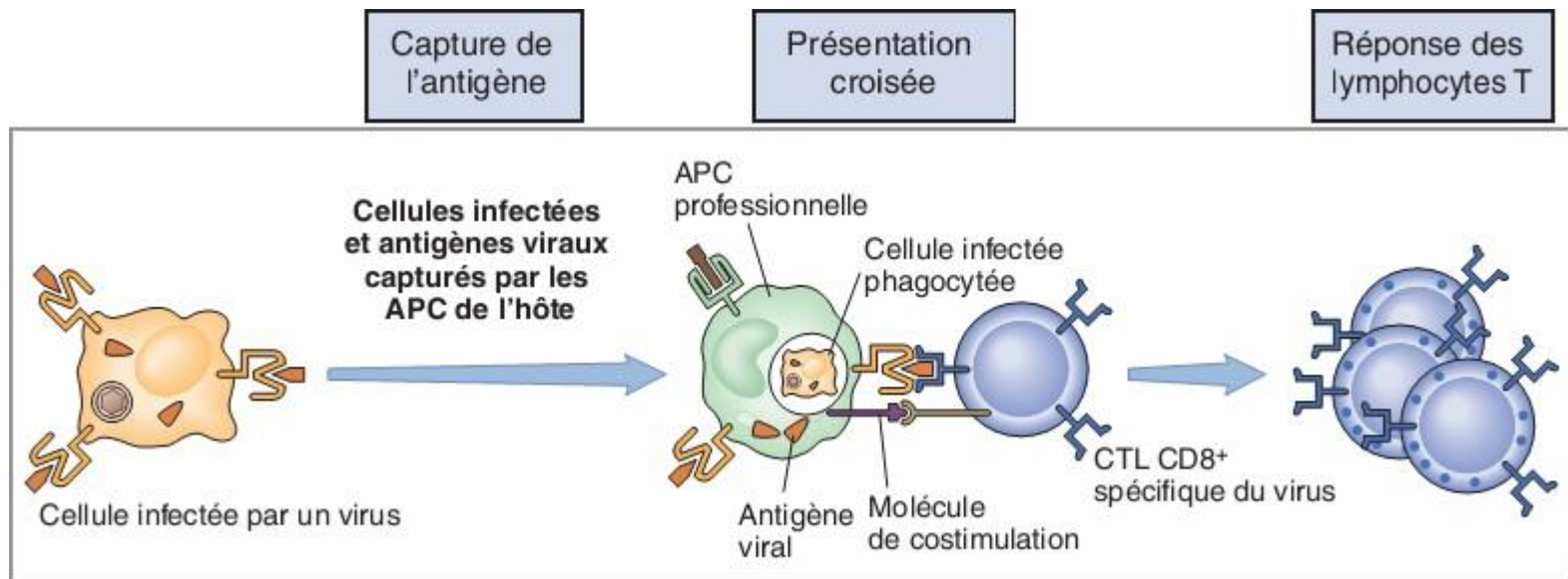
Présentation croisée, par des cellules présentatrices d'antigènes (APC) professionnelles, d'antigènes microbiens provenant de cellules infectées.

Les cellules infectées par des microbes intracellulaires, comme les virus, sont ingérées (capturées) par les APC professionnelles, puis les antigènes des microbes infectieux sont dégradés et présentés en association avec des molécules du CMH par les APC.

Les lymphocytes T reconnaissent les antigènes microbiens et des molécules de costimulation exprimés sur les APC, ce qui entraîne l'activation des lymphocytes T.



Dans la plupart des cas, l'expression présentation croisée (ou **sensibilisation croisée**) s'applique aux cellules T CD8 +– lymphocytes T cytotoxiques (CTL) – reconnaissant des antigènes associés au CMH de classe I; la même APC assurant une présentation croisée peut présenter des antigènes microbiens associés au CMH de classe II afin qu'ils soient reconnus par des lymphocytes T auxiliaires CD4+.





Structure et fonction des molécules du CMH

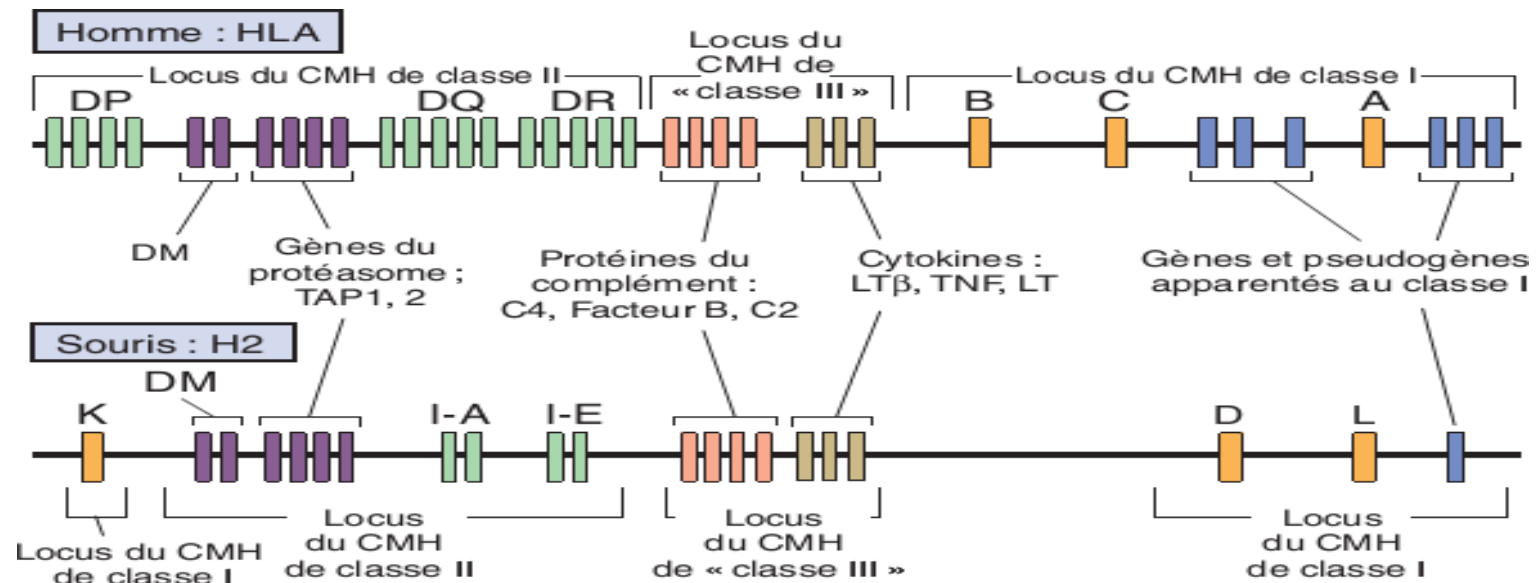
Les molécules du CMH sont des protéines membranaires se trouvant sur les APC qui présentent des antigènes peptidiques afin qu'ils soient reconnus par les lymphocytes T.

Le locus du CMH comprend un **ensemble de gènes** présents chez tous les mammifères et qui codent non seulement le CMH, mais aussi d'autres protéines.

Les protéines du CMH rencontrées chez l'homme portent le nom **d'antigènes leucocytaires humains** (HLA, human leukocyte antigens), car ces protéines ont été découvertes comme des antigènes leucocytaires identifiés par des anticorps spécifiques.

Gènes du locus du CMH

Les représentations schématiques du CMH humain (portant le nom de complexe HLA) et du CMH de la souris (appelé complexe H2) sont présentées, illustrant les principaux gènes codant les molécules participant aux réponses immunitaires. La taille des gènes et les distances qui les séparent ne sont pas représentées à l'échelle. Les locus de classe II sont montrés comme des blocs uniques, mais chacun comprend au moins deux gènes. Le locus du CMH de classe III (terme utilisé peu souvent) concerne des gènes qui codent des molécules autres que des molécules présentatrices de peptides. On trouve aussi de multiples gènes du type de ceux de la classe I ainsi que des pseudogènes (non montrés). LT : lymphotoxine ; TAP, transporter associated with antigen processing.



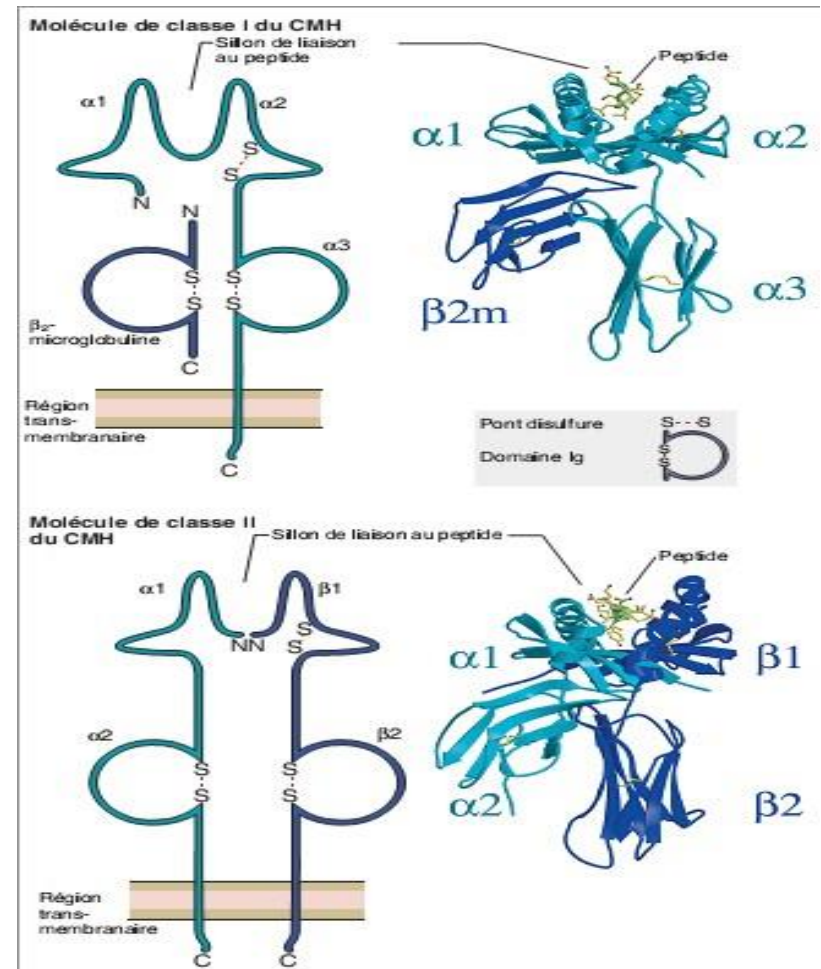


Les molécules du CMH de classe I et de classe II sont des protéines membranaires qui contiennent chacune un site de liaison au peptide en forme de sillon ou de gouttière à leur extrémité aminoterminal.

- Les domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ aminoterminaux de la molécule de classe I du CMH forment un site de liaison au peptide en forme de sillon, qui est suffisamment large pour accueillir des peptides de 8 à 11 acides aminés.
- Les molécules du CMH de classe II sont composées de deux chaînes, appelées α et β . Les régions aminoterminales des deux chaînes, portant le nom de domaine $\alpha 1$ et $\beta 1$, contiennent des résidus polymorphes qui forment une gouttière suffisamment large pour recevoir des peptides de 10 à 30 résidus.

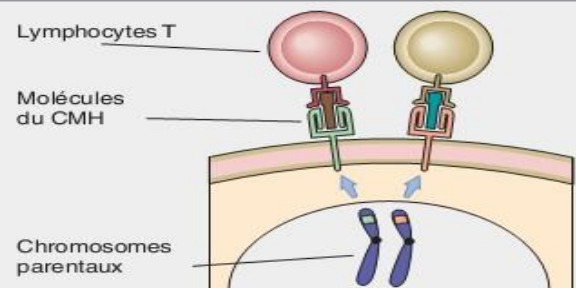
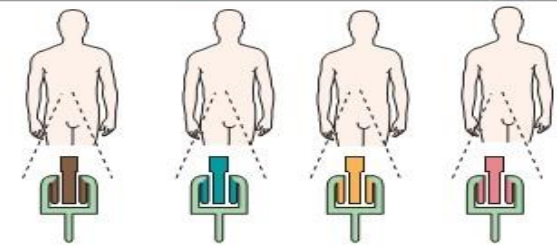
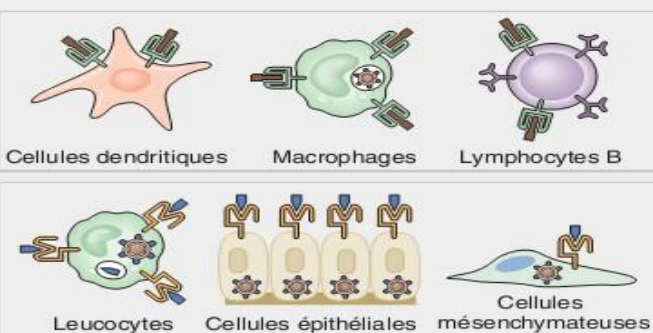
Les molécules du CMH de classe I et de classe II sont des protéines membranaires qui contiennent chacune un site de liaison au peptide en forme de sillon ou de gouttière à leur extrémité aminoterminale.

Les schémas (à gauche) et les modèles (à droite) des structures cristallines des molécules du CMH de classe I et de classe II montrent les domaines des molécules et leurs similitudes fondamentales. Les deux types de molécules du CMH contiennent des sillons de liaison au peptide et des parties invariantes qui se lient au CD8 (domaine $\alpha 3$ de classe I) ou au CD4 (domaine $\beta 2$ de classe II). $\beta 2m$: $\beta 2$ -microglobuline.



Propriétés des molécules et des gènes du CMH

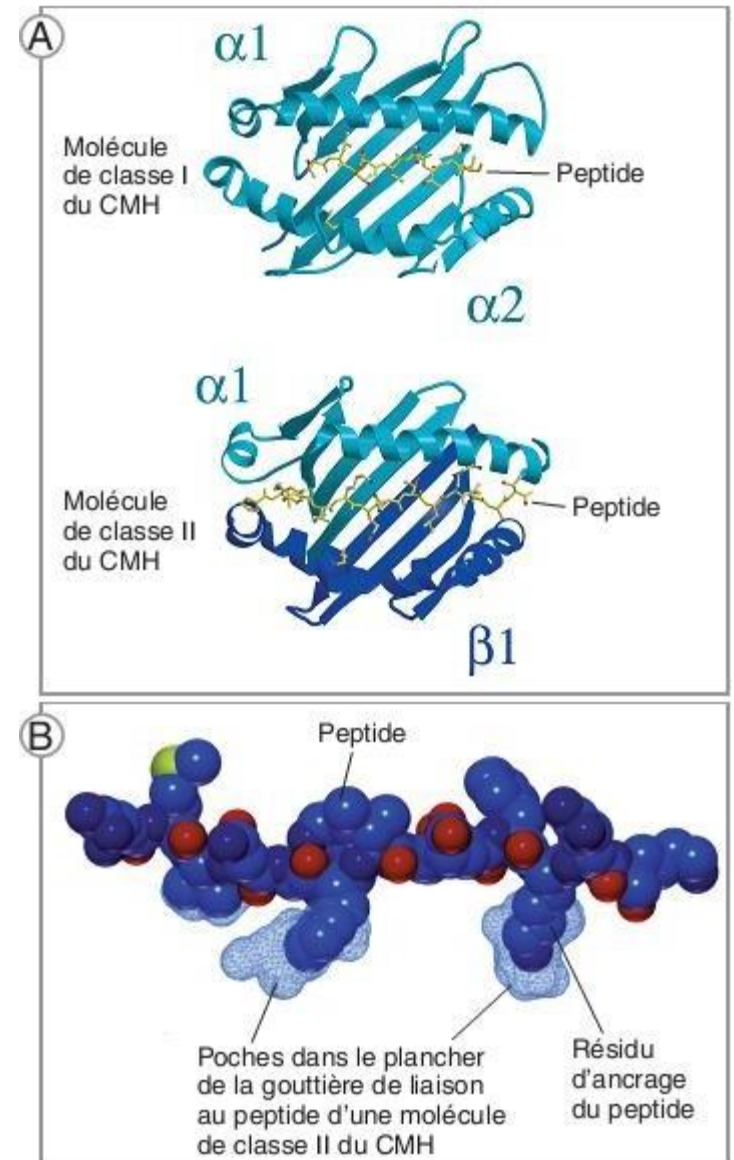
Le tableau présente quelques-unes des caractéristiques importantes des molécules du CMH et leurs rôles dans les réponses immunitaires.

Caractéristiques	Intérêt	
<p>Expression codominante : les deux allèles parentaux de chaque gène du CMH sont exprimés</p>	<p>Augmentation du nombre de molécules du CMH différentes susceptibles de présenter des peptides aux lymphocytes T</p>	 <p>Lymphocytes T</p> <p>Molécules du CMH</p> <p>Chromosomes parentaux</p>
<p>Gènes polymorphes : de nombreux allèles différents sont présents dans la population</p>	<p>Cette caractéristique assure que des individus différents sont capables de présenter différents peptides microbiens et d'y répondre</p>	
<p>Types de cellules exprimant le CMH</p> <p>Classe II : Cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes B</p> <p>Classe I : toutes les cellules nucléées</p>	<p>Les lymphocytes T auxiliaires CD4⁺ interagissent avec les cellules dendritiques, les macrophages, les lymphocytes B</p> <p>Les CTL CD8⁺ peuvent détruire toute cellule infectée par un virus</p>	 <p>Cellules dendritiques Macrophages Lymphocytes B</p> <p>Leucocytes Cellules épithéliales Cellules mésenchymateuses</p>

Liaison des peptides aux molécules du CMH

A. Ces structures cristallines (vues par le dessus) des molécules du CMH montrent comment les peptides (en jaune) se fixent sur les planchers des sillons de liaison aux peptides et peuvent alors être reconnus par les lymphocytes T.

B. La vue latérale d'une partie d'un peptide lié à une molécule de classe II du CMH montre comment les résidus d'ancrage du peptide le maintiennent dans les poches de la gouttière de la molécule du CMH.



Caractéristiques de la liaison du peptide aux molécules du CMH

Certaines caractéristiques importantes de la liaison du peptide aux molécules du CMH sont indiquées, ainsi que leurs intérêts pour les réponses immunitaires.

Caractéristique	Intérêt	
Large spécificité	De nombreux peptides différents peuvent se lier à la même molécule du CMH	
Chaque molécule du CMH présente un peptide à la fois	Chaque lymphocyte T répond à un peptide unique lié à une molécule du CMH	
Les molécules du CMH ne lient que des peptides	Les lymphocytes T restreints par le CMH répondent uniquement aux antigènes protéiques, et non aux autres substances	<p>Lipides </p> <p>Glucides </p> <p>Acides nucléiques </p> <p>Protéines </p> <p>Peptides </p>
Les peptides sont acquis au cours de l'assemblage intracellulaire	Les molécules de classe I et de classe II du CMH présentent des peptides issus de compartiments cellulaires différents	<p>Peptide dans une vésicule d'endocytose</p> <p>$\alpha + \beta + I_i$ </p> <p>CMH de classe II</p> <p>β_2-microglobuline + α + Peptide cytosolique transporté dans le RE </p> <p>CMH de classe I</p>
Une expression stable d'une molécule du CMH nécessite la présence d'un peptide	Seules les molécules du CMH qui présentent des peptides sont exprimées afin que ceux-ci soient reconnus par les lymphocytes T	<p></p> <p>Molécule du CMH avec un peptide lié</p> <p>Molécule du CMH « vide »</p>
Taux de dissociation très lent	La molécule du CMH présente le peptide lié suffisamment longtemps pour qu'il soit localisé par les lymphocytes T	<p>β_2-microglobuline + α + Peptide </p> <p>Jours </p>



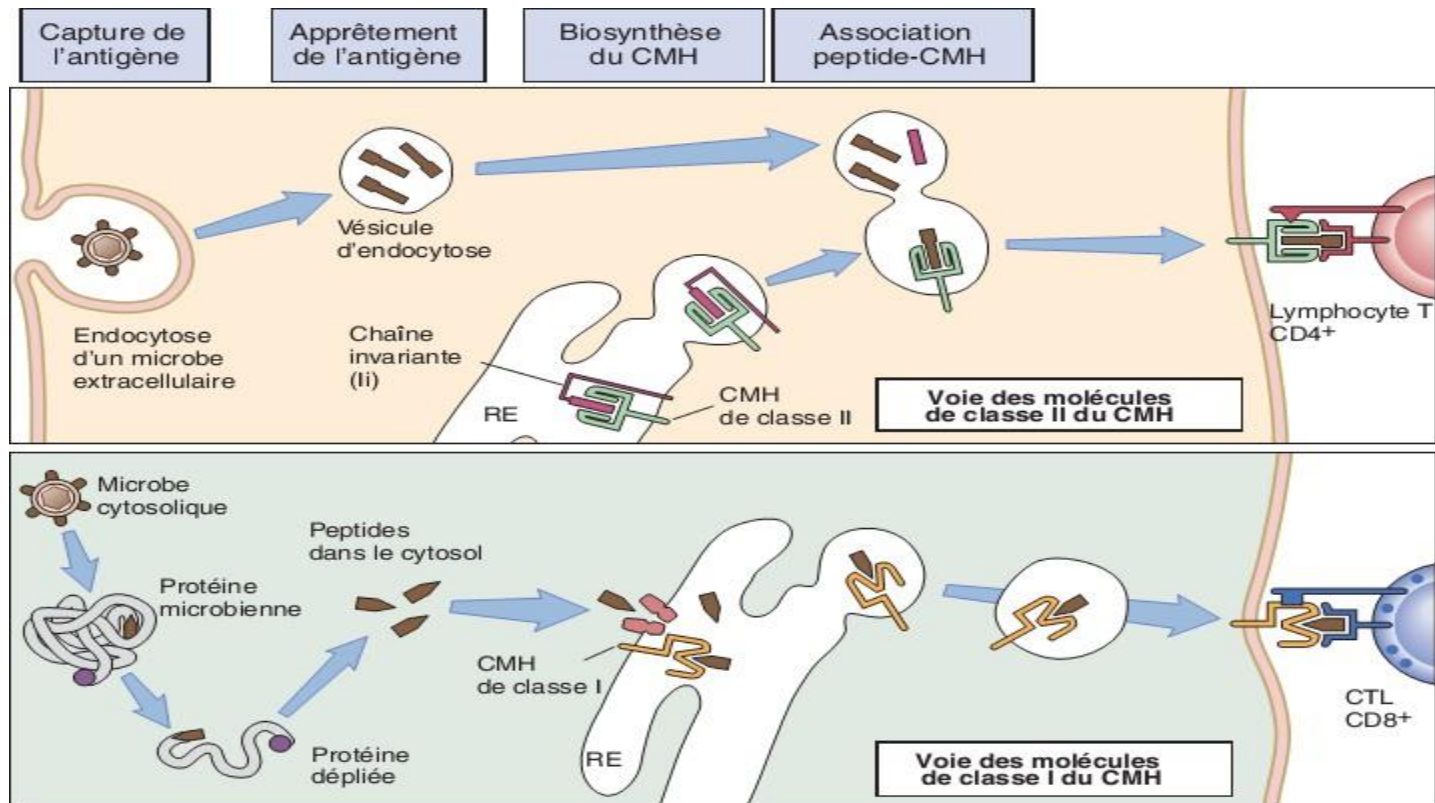
Apprêtement et présentation des antigènes protéiques

Les protéines extracellulaires qui sont internalisées par les APC spécialisées (cellules dendritiques, macrophages et cellules B) dans des vésicules sont traitées et présentées par des molécules du CMH de classe II, tandis que les protéines se trouvant dans le cytosol des cellules nucléées sont traitées et présentées par les molécules du CMH de classe I.


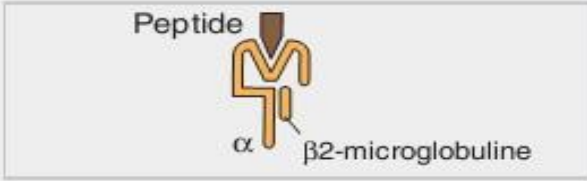
Ces deux voies d'apprêtement des antigènes font intervenir différents organites et protéines cellulaires. Ils sont destinés à examiner toutes les protéines présentes dans l'environnement extracellulaire et intracellulaire. La ségrégation des voies d'apprêtement des antigènes assure également que différents type de lymphocytes T reconnaissent les antigènes provenant de différents compartiments.

Voies d'apprêtement intracellulaire des antigènes protéiques

La voie des molécules du CMH de classe II des cellules présentatrices d'antigènes convertit les antigènes protéiques endocytés dans des vésicules en peptides qui se lient aux molécules de classe II du CMH pour être reconnus par les lymphocytes T CD4+. La voie des molécules du CMH de classe I convertit les protéines se trouvant dans le cytoplasme en peptides qui se lient aux molécules de classe I du CMH afin qu'ils soient reconnus par les lymphocytes T CD8+.

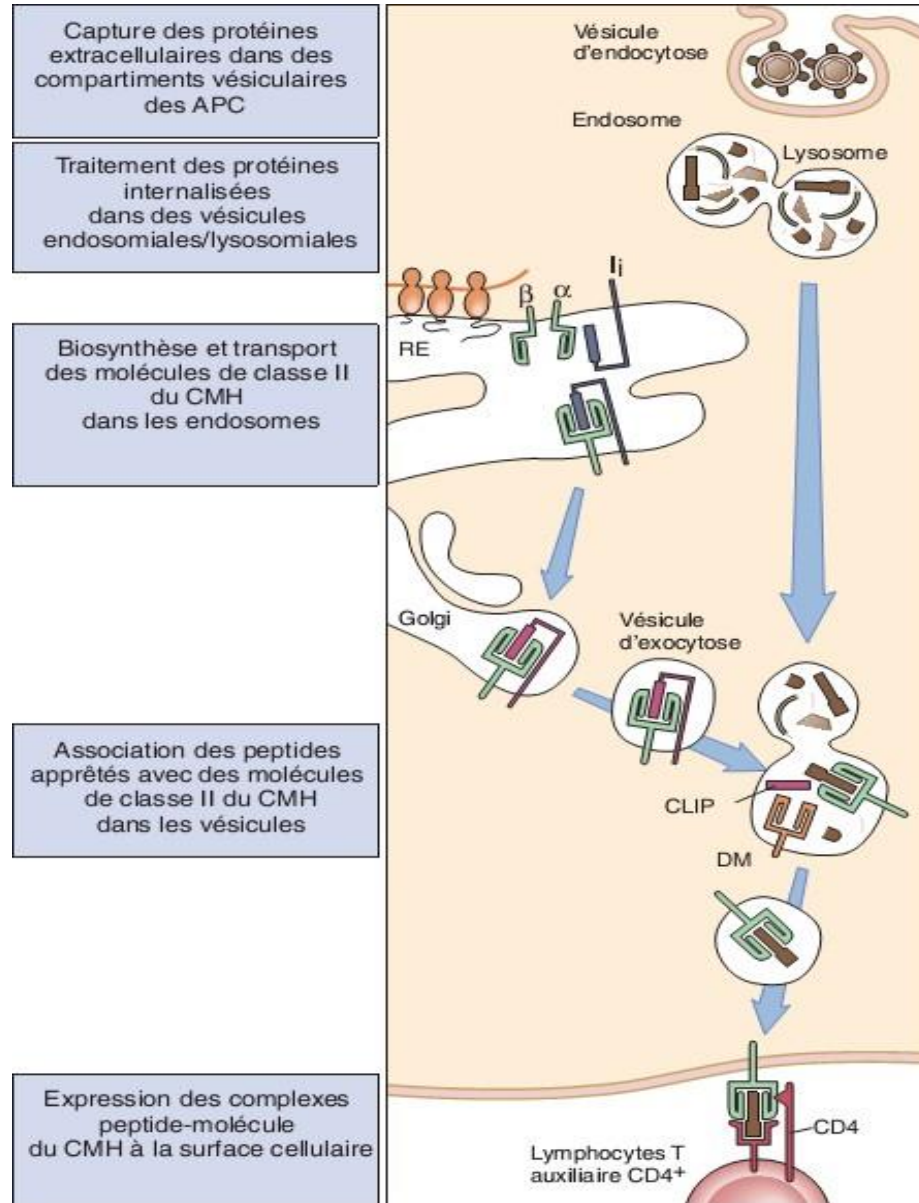


Caractéristiques des voies d'apprêtement des antigènes

Caractéristiques	Voie des molécules de classe II du CMH	Voie des molécules de classe I du CMH
Composition du complexe peptide-CMH stable	<p>Chaînes α et β polymorphes, peptide</p> 	<p>Chaîne α polymorphe, β2-microglobuline, peptide</p> 
Types d'APC	Cellules dendritiques, phagocytes mononucléés, lymphocytes B ; cellules endothéliales, épithélium thymique	Toutes les cellules nucléées
Lymphocytes T répondeurs	Lymphocytes T CD4 ⁺ (principalement lymphocytes T auxiliaires)	Lymphocytes T CD8 ⁺ (CTL)
Source des antigènes protéiques	Protéines endosomiales/lysosomiales (principalement internalisées à partir de l'environnement extracellulaire)	Protéines cytosoliques (principalement synthétisées dans la cellule ; peuvent pénétrer dans le cytosol à partir des phagosomes)
Enzymes responsables de la production des peptides	Protéases endosomiales et lysosomiales (par exemple cathepsines)	Protéasome cytosolique
Site de chargement du peptide sur la molécule du CMH	Compartiment vésiculaire spécialisé	Réticulum endoplasmique
Molécules participant au transport des peptides et au chargement des molécules du CMH	Chaîne invariante, protéine DM	TAP

Apprêtement des antigènes internalisés pour une présentation par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II

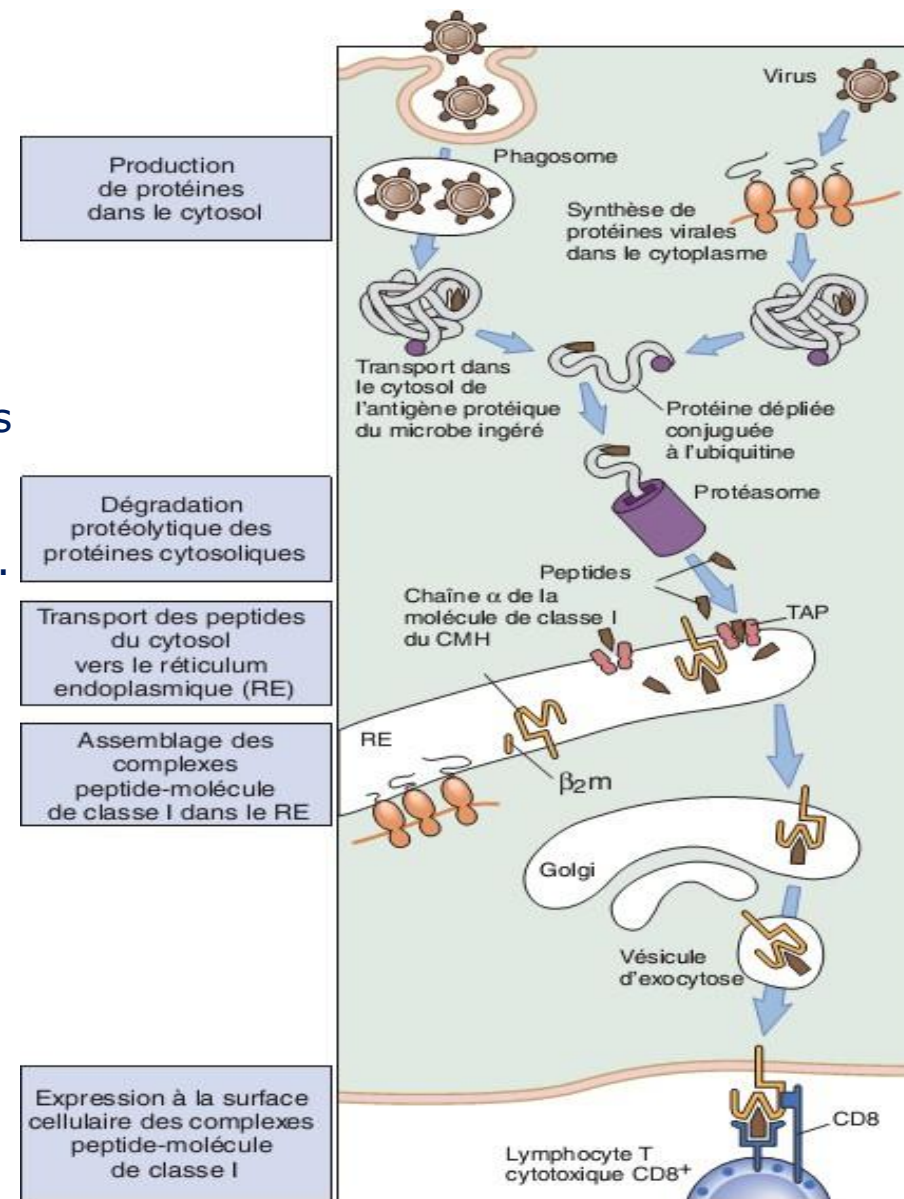
Voie des molécules de classe II du CMH pour l'apprêtement des antigènes vésiculaires internalisés. Les antigènes protéiques sont ingérés par les APC dans des vésicules, où ils sont dégradés en peptides. Les molécules du CMH de classe II pénètrent dans les mêmes vésicules et perdent leur peptide **CLIP** qui occupe le sillon des molécules de classe II nouvellement synthétisées. Ces molécules de classe II sont en mesure de lier les peptides dérivés de la protéine ingérée par endocytose. La molécule **DM** facilite l'élimination de CLIP et la liaison subséquente d'un peptide antigénique. Les complexes peptide-molécule du CMH de classe II sont transportés vers la surface cellulaire et sont reconnus par les lymphocytes T CD4+.





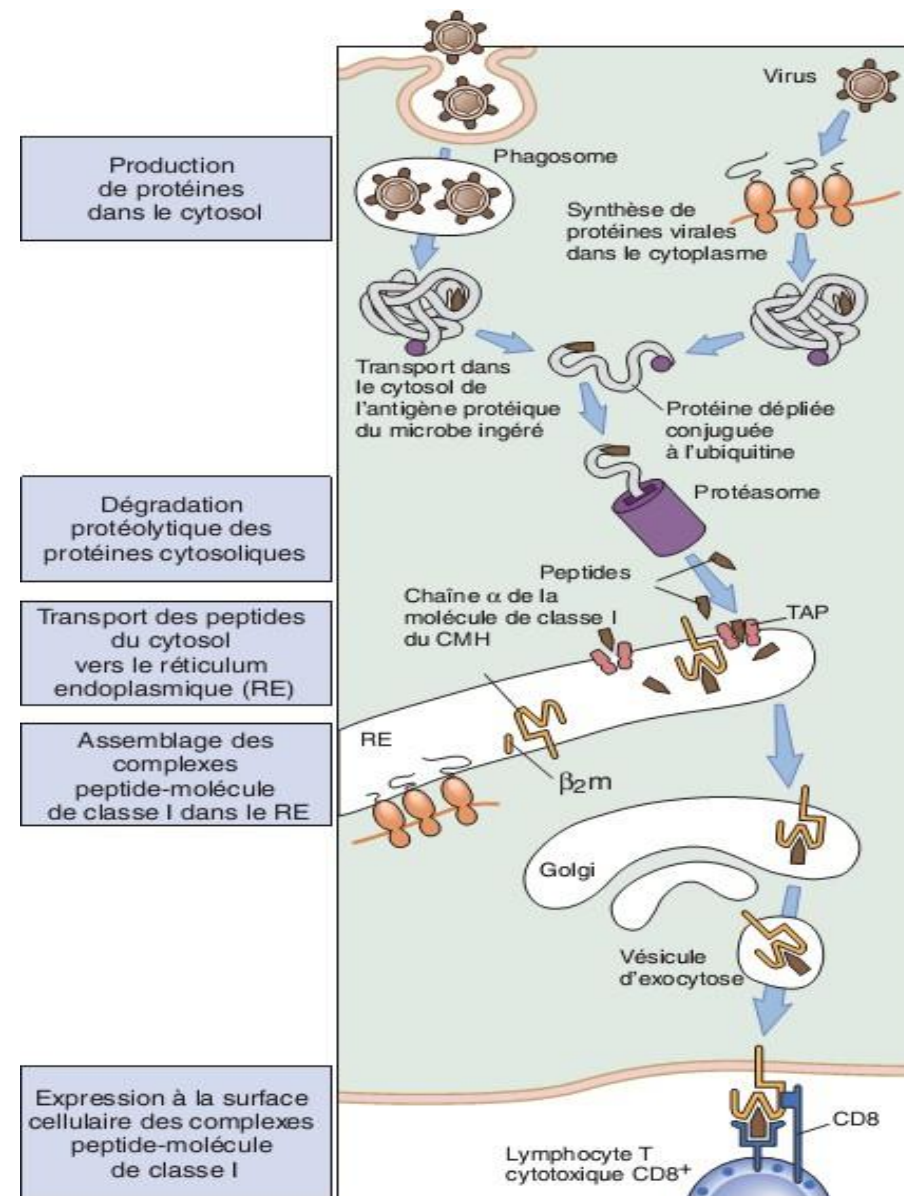
Apprêtement des antigènes cytosoliques pour une présentation par les molécules de classe I du CMH

Voie des molécules de classe I du CMH pour l'apprêtement des antigènes cytosoliques. Les protéines accèdent au cytoplasme des cellules soit à partir des microbes phagocytés, soit à partir d'une synthèse endogène, par exemple par des virus, qui résident dans le cytoplasme des cellules infectées. Les protéines cytoplasmiques sont dépliées, conjuguées à l'ubiquitine et dégradées dans les protéasomes. Les peptides résultants sont transférés par le transporteur **TAP** dans le **RE**, où les peptides peuvent encore être raccourcis par une aminopeptidase du RE ; ils se lient ensuite à des molécules de classe I du CMH nouvellement synthétisées. Les complexes peptide-molécule de classe I du CMH sont transportés vers la surface cellulaire et sont reconnus par les lymphocytes T CD8+.



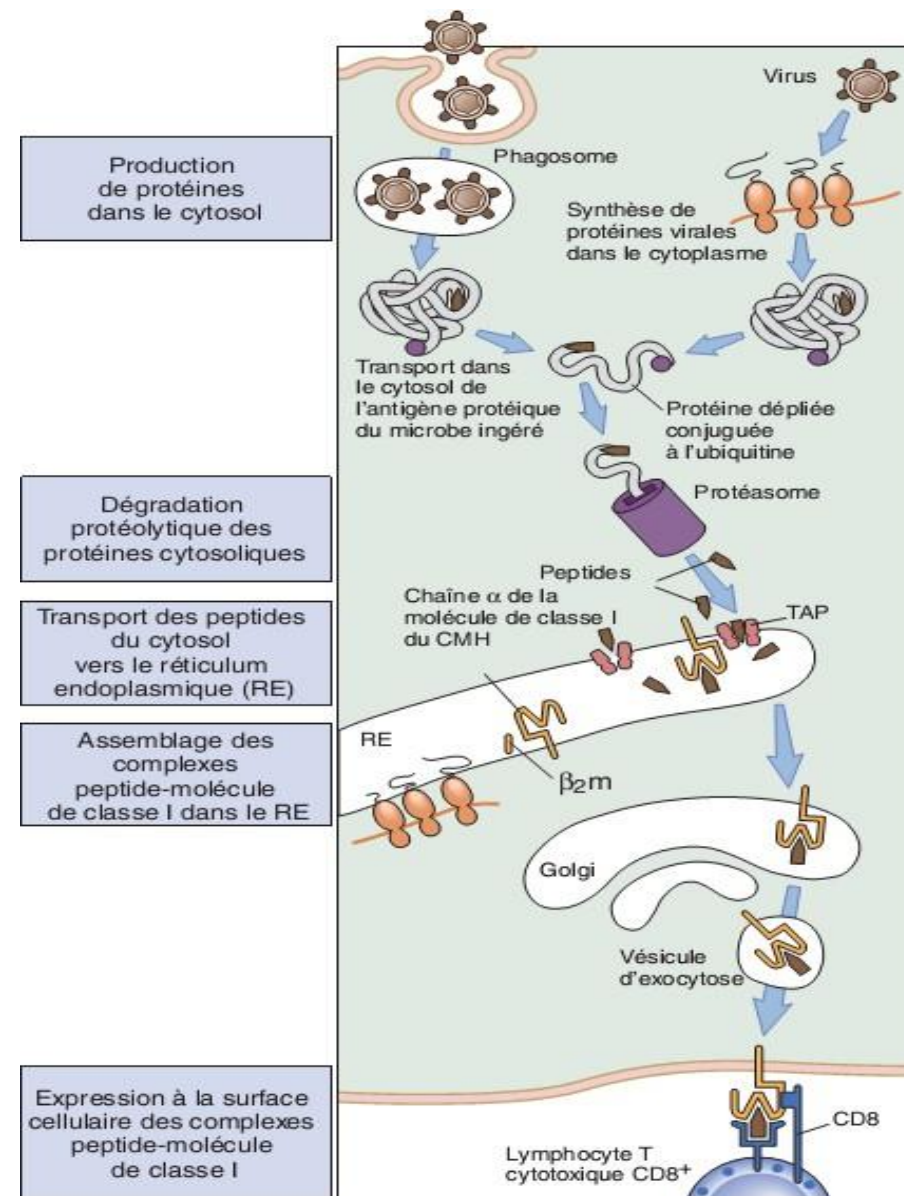
Signification physiologique de la présentation des antigènes par le CMH

A. Les antigènes protéiques des microbes ingérés par endocytose à partir de l'environnement extracellulaire par les macrophages et les lymphocytes B suivent la voie d'apprêtement des antigènes utilisant les molécules de classe II du CMH. Par conséquent, ces protéines sont reconnues par les lymphocytes T auxiliaires CD4+, dont les fonctions sont d'activer les macrophages afin de détruire les microbes phagocytés et d'activer les lymphocytes B afin qu'ils produisent des anticorps contre les microbes et les toxines extracellulaires.



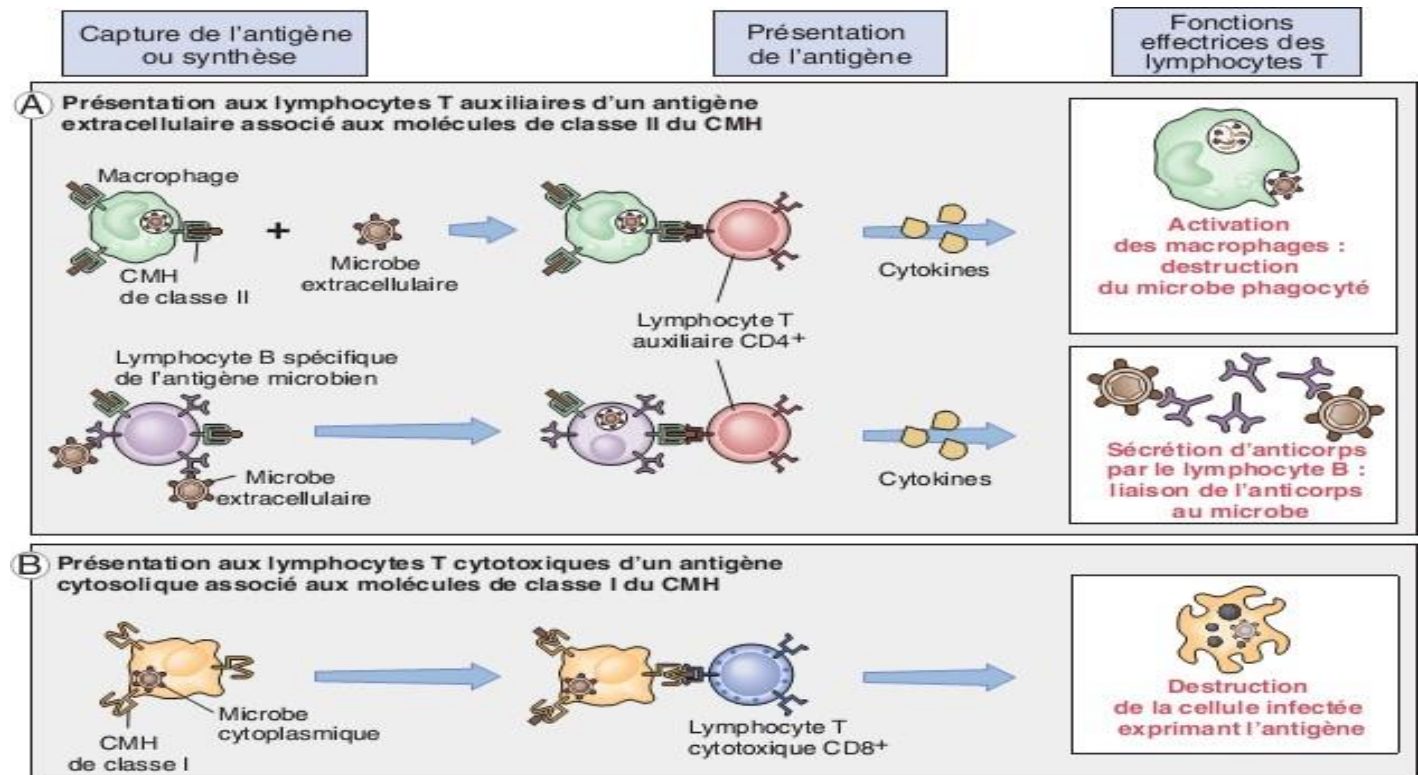
Signification physiologique de la présentation des antigènes par le CMH

B. Les antigènes protéiques des microbes qui vivent dans le cytoplasme de cellules infectées suivent la voie d'apprêtement des antigènes utilisant les molécules de classe I du CMH. Par conséquent, ces protéines sont reconnues par les lymphocytes T cytotoxiques CD8+, dont la fonction est de détruire les cellules infectées.



Signification physiologique de la présentation des antigènes par le CMH

A. Les antigènes protéiques des microbes ingérés par endocytose à partir de l'environnement extracellulaire par les macrophages et les lymphocytes B suivent la voie d'apprêtement des antigènes utilisant les molécules de classe II du CMH. Par conséquent, ces protéines sont reconnues par les lymphocytes T auxiliaires CD4+, dont les fonctions sont d'activer les macrophages afin de détruire les microbes phagocytés et d'activer les lymphocytes B afin qu'ils produisent des anticorps contre les microbes et les toxines extracellulaires.



Signification physiologique de la présentation des antigènes par le CMH

B. Les antigènes protéiques des microbes qui vivent dans le cytoplasme de cellules infectées suivent la voie d'apprêtement des antigènes utilisant les molécules de classe I du CMH. Par conséquent, ces protéines sont reconnues par les lymphocytes T cytotoxiques CD8+, dont la fonction est de détruire les cellules infectées.

