

Module d'Immunogénétique

Master-I Génétique Fondamentale et Appliquée

Chapitre III

A.Ghidouche

Complexe Majeur d'histocompatibilité

- Molécules protéiques exprimées à la surface des cellules
- Rôle principal : présentation antigénique
- 3 classes différentes: CMH-I/CMH-II/CMH non classiques
- Expression différente selon le type de tissu
- Chez les humains,
CMH = HLA: Human Leucocyte Antigen

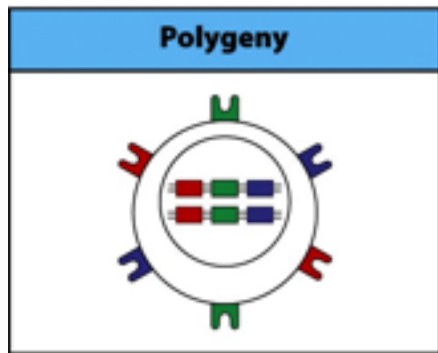
Tissue	MHC class I	MHC class II
Lymphoid tissues		
T cells	+++	+
B cells	+++	+++
Macrophages	+++	++
Dendritic cells	+++	+++
Epithelial cells of the thymus	+	+++
Other nucleated cells		
Neutrophils	+++	-
Hepatocytes	+	-
Kidney	+	-
Brain	+	- †
Non-nucleated cells		
Red blood cells	-	-

Complexe Majeur d'histocompatibilité

☑ *Caractéristiques des CMH*

- Les molécules de CMH sont :
polygéniques & polymorphiques

Polygénie

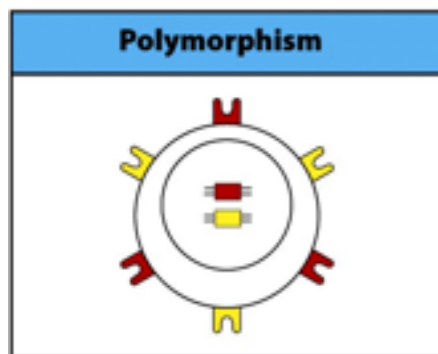


Chaque individu exprime au moins

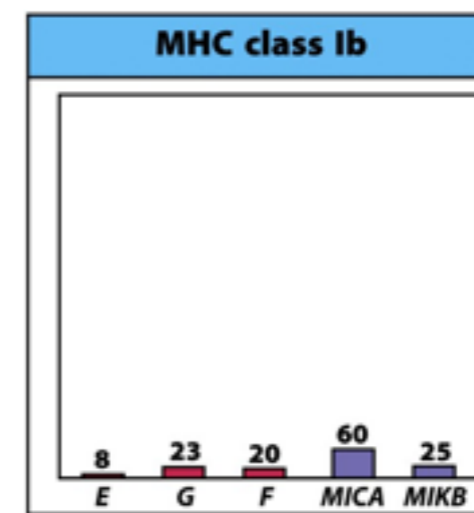
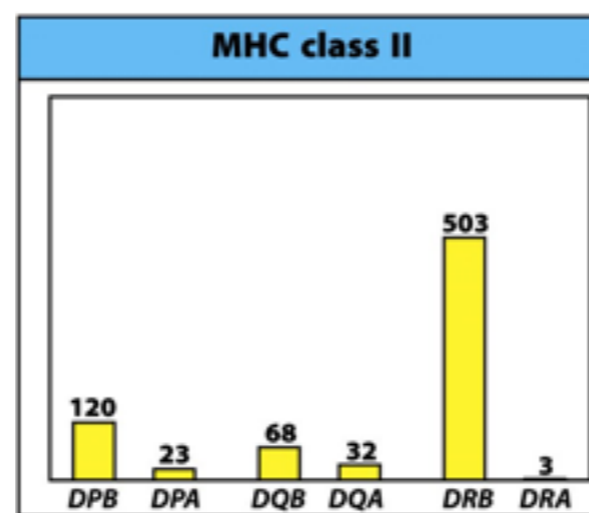
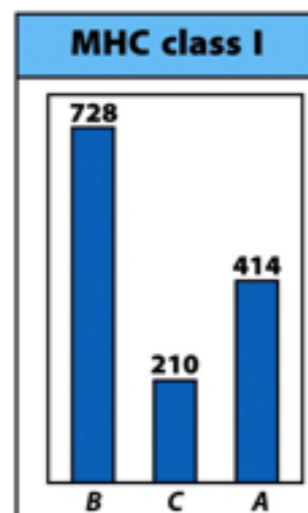
03 molécules CMH-I

03 molécules CMH-II

Polymorphisme



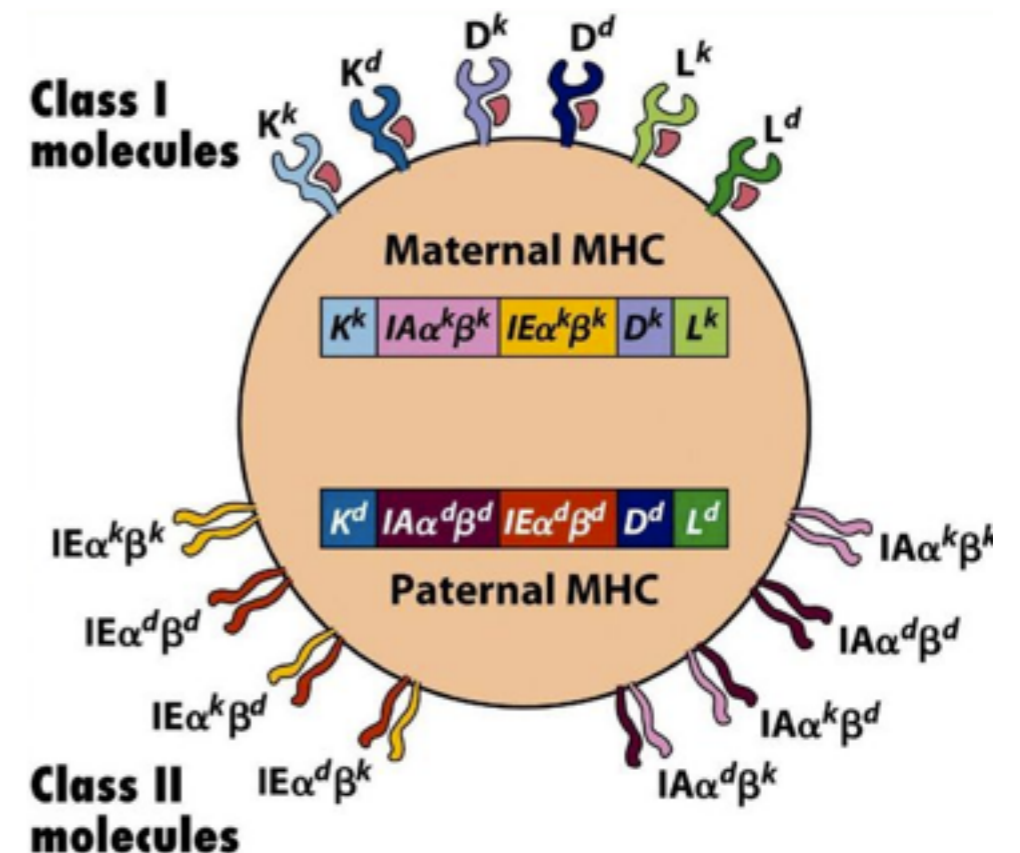
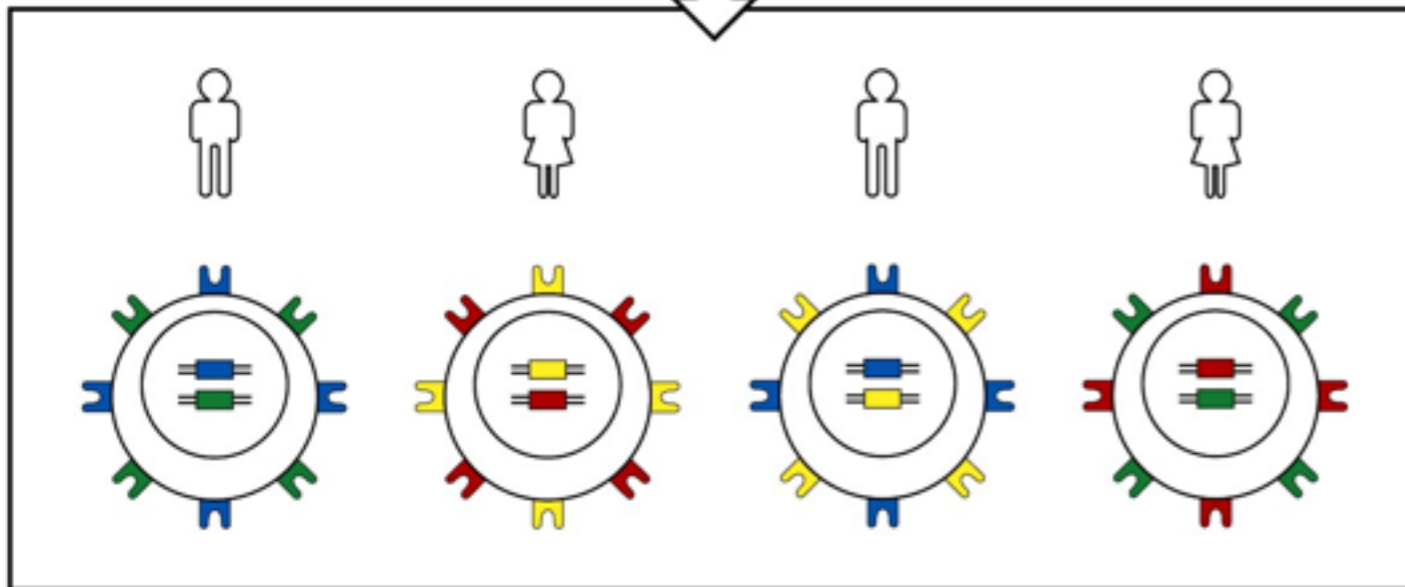
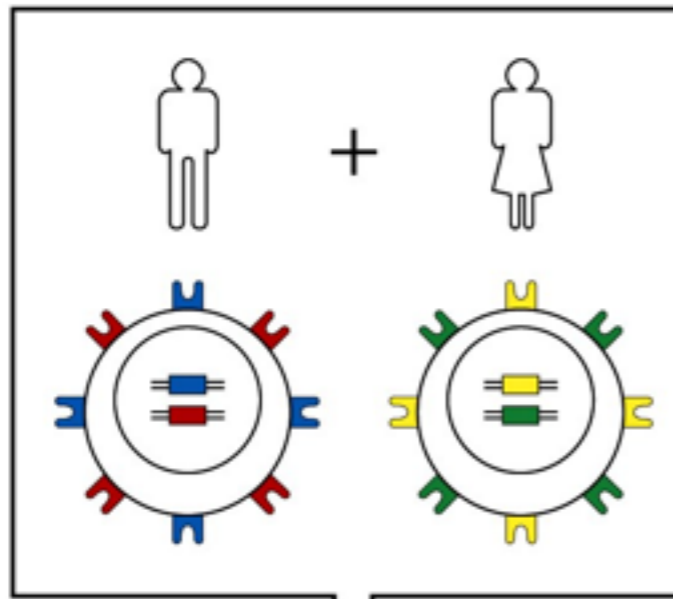
Existence de plusieurs variants pour le meme gène
Exemple: HLA-A1/HLA-A2/HLA-A3-HLA-A24.....



Complexe Majeur d'histocompatibilité

☑ *Caractéristiques des CMH*

- Les gènes codant les molécules CMH sont : *co-dominants* & *transmis en bloc*



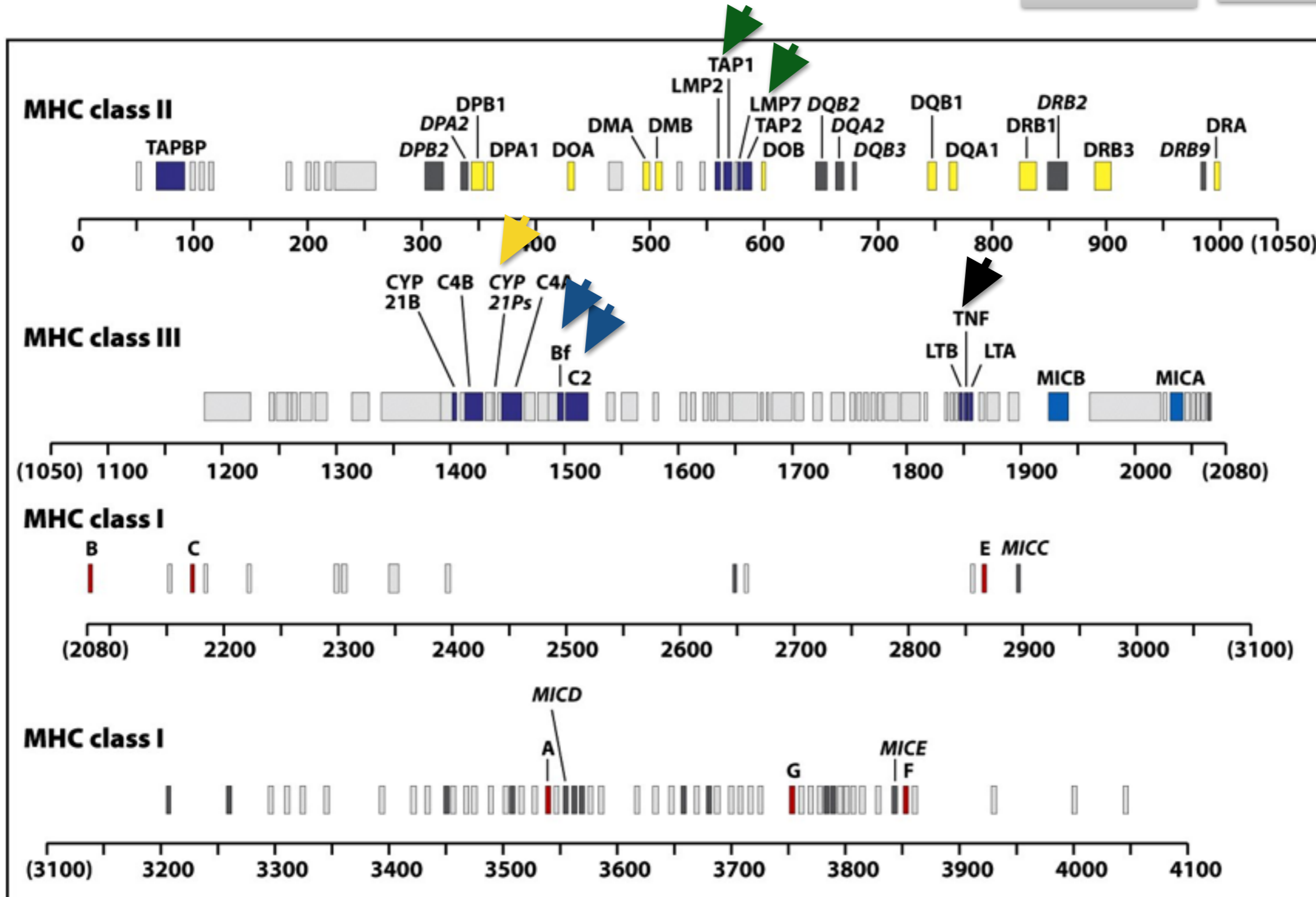
Heterozygotie: expression de 6 molécules de CMH-I & 8 molécules de CHM-II

Complexe Majeur d'histocompatibilité

☑ Organisation génomique des gènes du CMH

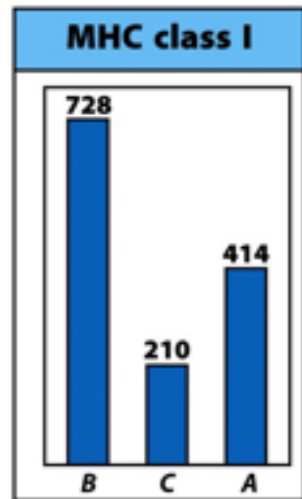
6p21

4x10E6 pb à 7x10E6pb



Complexe Majeur d'histocompatibilité

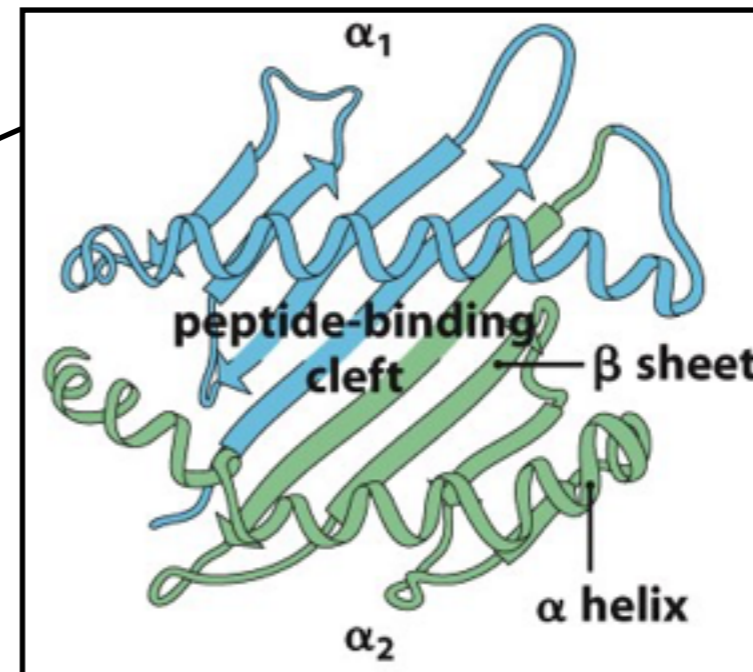
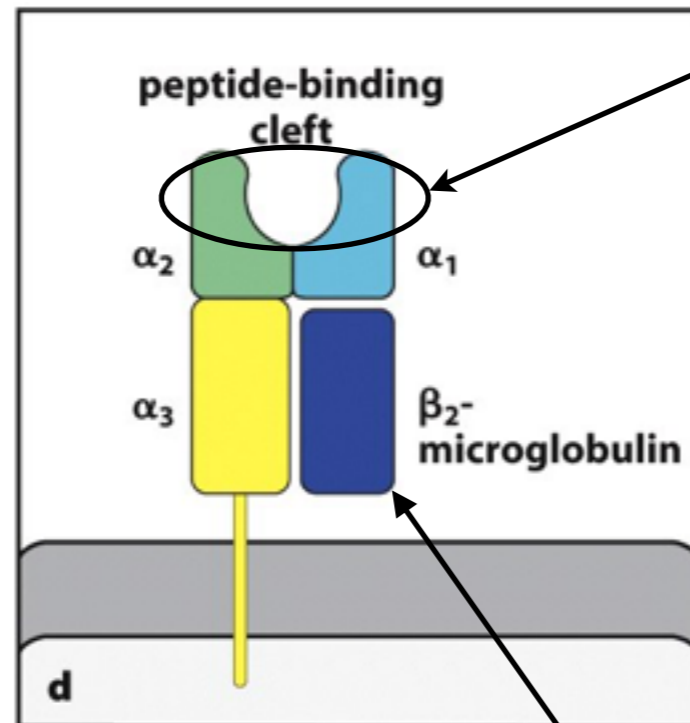
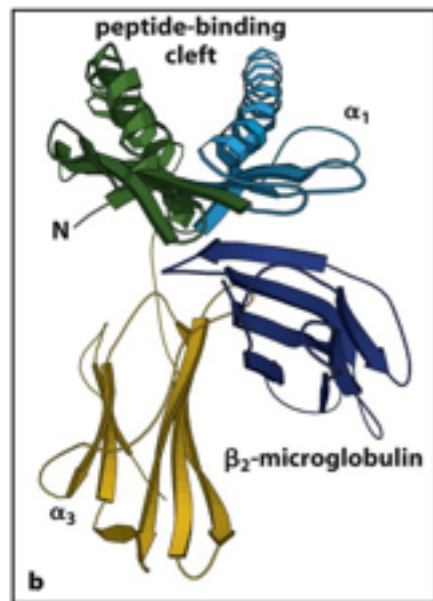
CMH-I



HLA-A: HLA-A1/HLA-A2/HLA-A3/HLA-A11/HLA-A24.....

HLA-B: HLA-B7/HLA-B8/HLA-B15/HLA-B44/HLA-B52.....

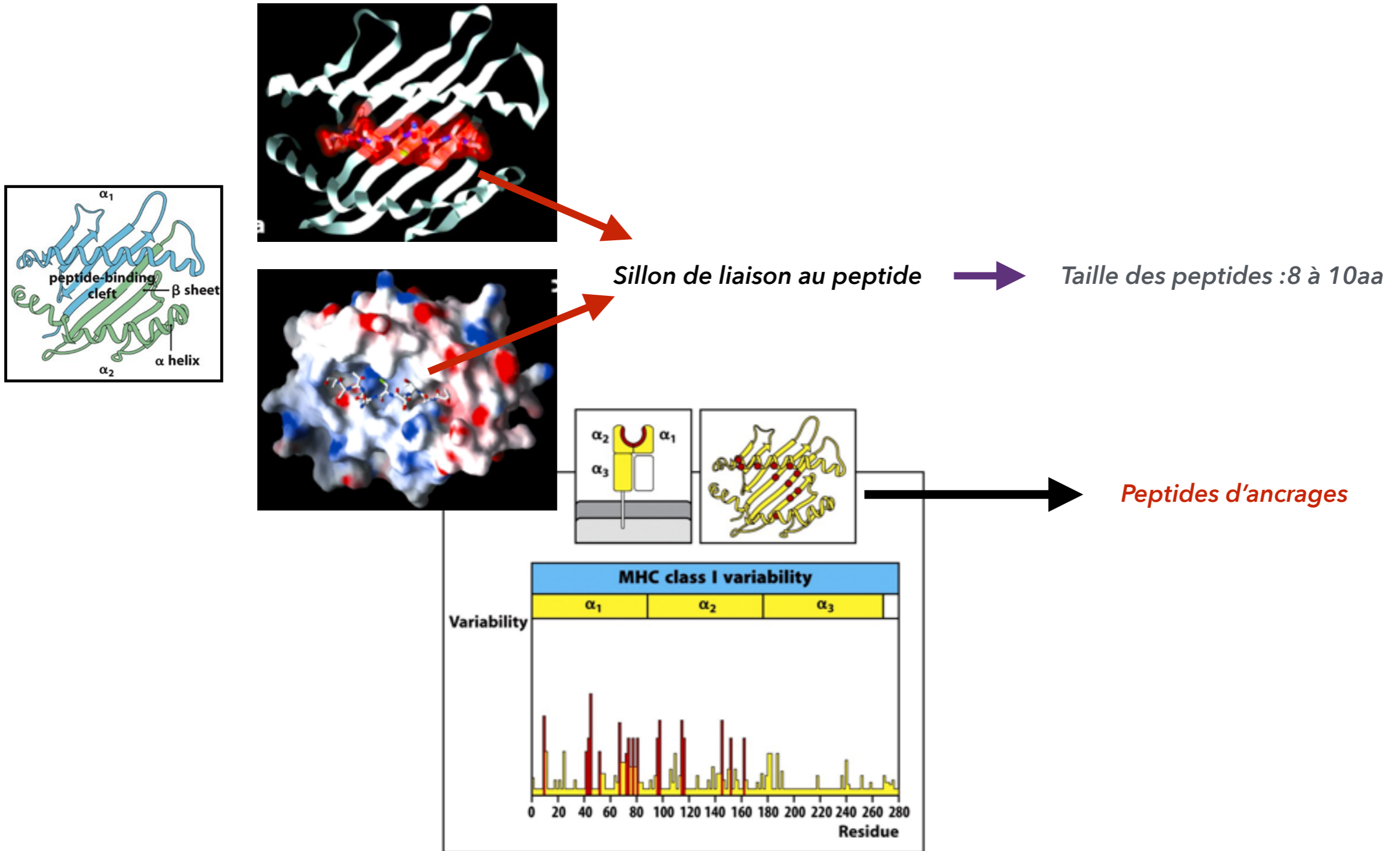
HLA-C: HLA-C1/HLA-C2/HLA-Cw3/HLA-Cw4/HLA-C6.....



Chromosome 15

Complexe Majeur d'histocompatibilité

☑ **CMH-I** : nature des peptides & motifs d'ancrage



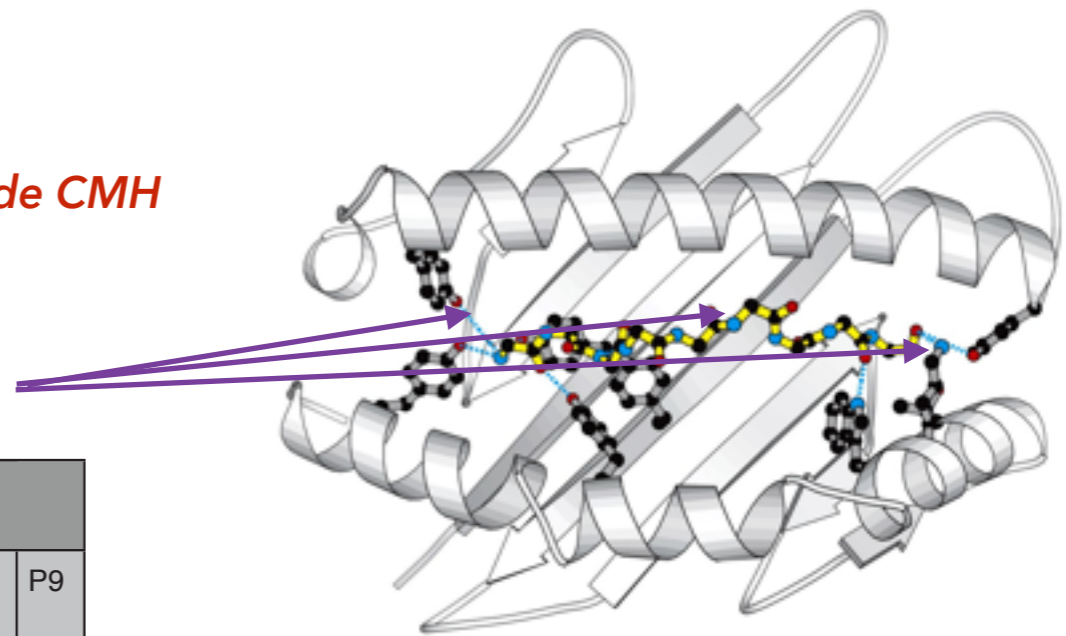
Complexe Majeur d'histocompatibilité

☑ **CMH-I** : nature des peptides & motifs d'ancrage

Interaction CMH-Peptide → Stabilisation de la molécules de CMH

Sites d'interactions entre le CMH et le peptides:

la force d'interaction est dépendante de la nature des acides aminés aux sites d'interaction



H ₃ N ⁺	R	G	Y	V	Y	Q	Q	L	COO ⁻	
H ₃ N ⁺	S	I	I	N	F	E	K	L	COO ⁻	
H ₃ N ⁺	A	P	G	N	Y	P	A	L	COO ⁻	
H ₃ N ⁺	T	Y	Q	R	T	R	A	L	V	COO ⁻
H ₃ N ⁺	S	Y	F	P	E	I	T	H	I	COO ⁻
H ₃ N ⁺	K	Y	Q	A	V	T	T	T	L	COO ⁻
H ₃ N ⁺	S	Y	I	P	S	A	E	K	I	COO ⁻

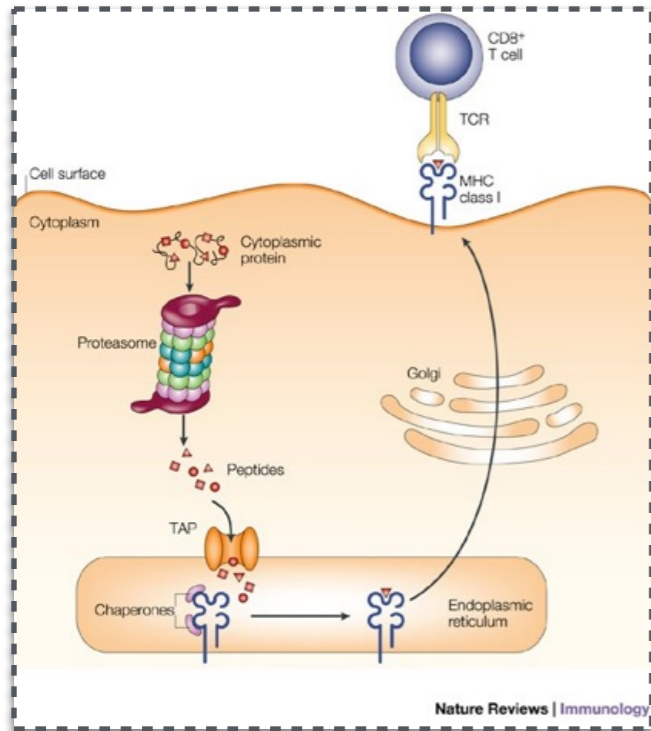
Allèle	Position								
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9
HLA-A*0101		T S	D E				L		Y
HLA-A*0201		M L				V			V L
HLA-A*0301		L V M				I M F V L	I L M F		K Y F
HLA-A*1101		V I F Y	M L F Y I A				L I Y V F		K R
HLA-A*2402		Y F							L F I
HLA-B*0702		P							L
HLA-B*0801			K						
HLA-B*1501		Q L			/ V				F Y

	P1	P2	P3	P4	—	P5	P6	P7	P8
Ovalbumin (257–264)	S	I	I	N		F	E	K	L
HBV SA (208–215)	I	L	S	P		F	L	P	L
Influenza NS2 (114–121)	R	T	F	S		F	Q	L	I
LCMV NP (205–212)	Y	T	V	K		Y	P	N	L
VSV NP (52–59)	R	G	Y	V		Y	Q	G	L
Sendai virus NP (324–332)	F	A	P	G	N	Y	P	A	L

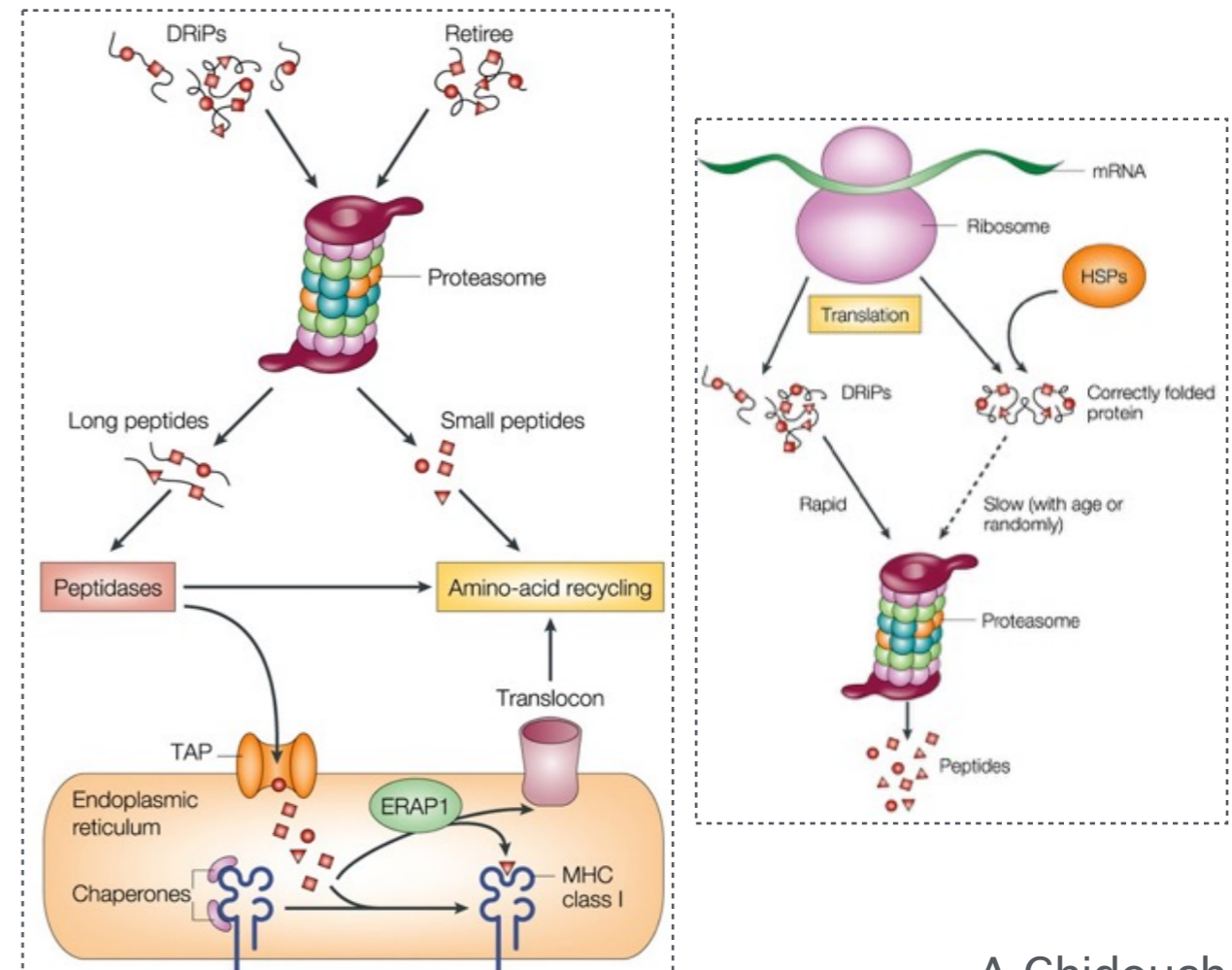
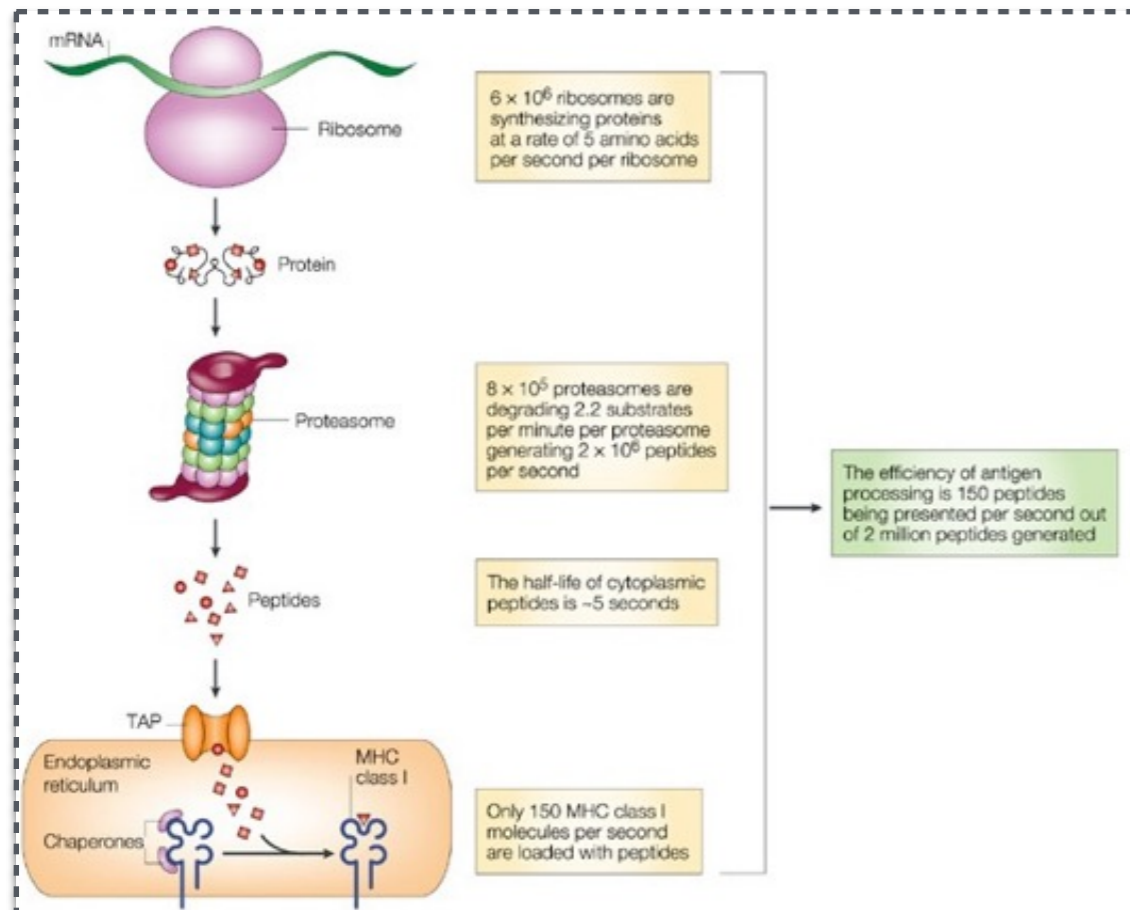
	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9
Influenza NP (147–155)	T	Y	Q	R	T	R	A	L	V
tERK2 kinase (136–144)	Q	Y	I	H	S	A	N	V	L
P198 (14–22)	K	Y	Q	A	V	T	T	T	L
<i>P. yoelii</i> CS (280–288)	S	Y	V	P	S	A	E	Q	I
<i>P. berghei</i> CS (25)	G	Y	I	P	S	A	E	K	I
JAK1 kinase (367–375)	S	Y	F	P	E	I	T	H	I

Complexe Majeur d'histocompatibilité

CMH-I : Processus de la présentation antigénique

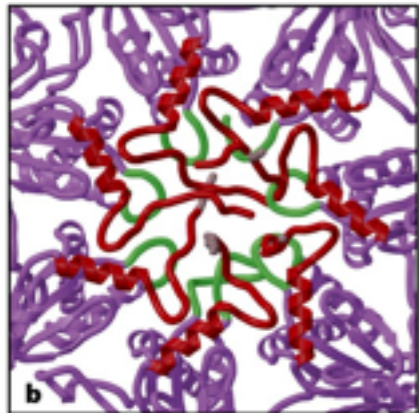


- **DRiP** : Defective Ribosomal Products, ~30%
- **TRiC** : TCP-1 Ring Complex, protéine chaperonne, protection de la dégradation complète
- **ERAAP** : Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase associated with Antigen Processing, réarrangement de la taille des peptides par clivage de la partie aminoterminal, régulée par *INFγ*



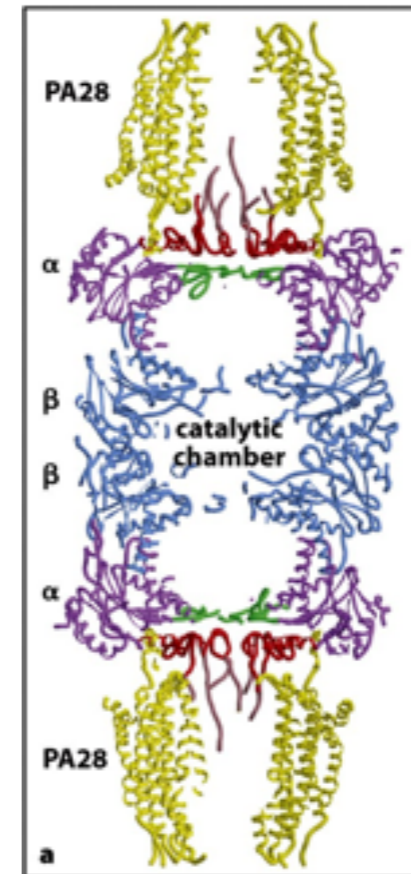
Complexe Majeur d'histocompatibilité

☑ **CMH-I** : *Processus de la présentation antigénique*

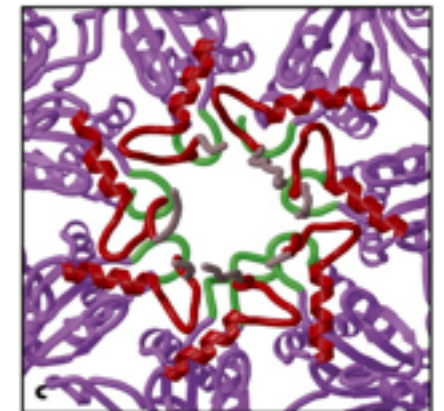


Chambre catalytique du proteasome

- 28 sous-unités
- LMP2, LMP7, & MECL-1 induites par INF : formation de l'immunoprotéasome
- Augmentation du clivage après résidus hydrophobes
- Liaison de PA28 induite par INF γ : amplification du clivage par le protéasome



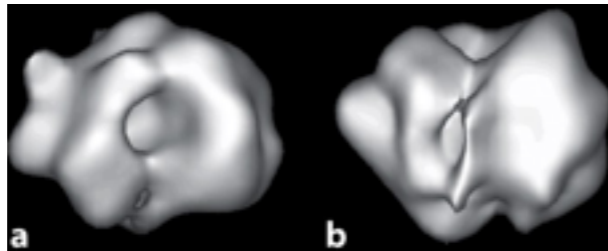
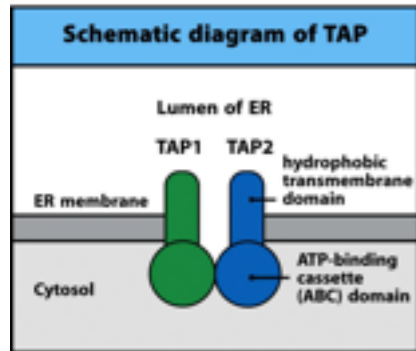
Immunoproteasome



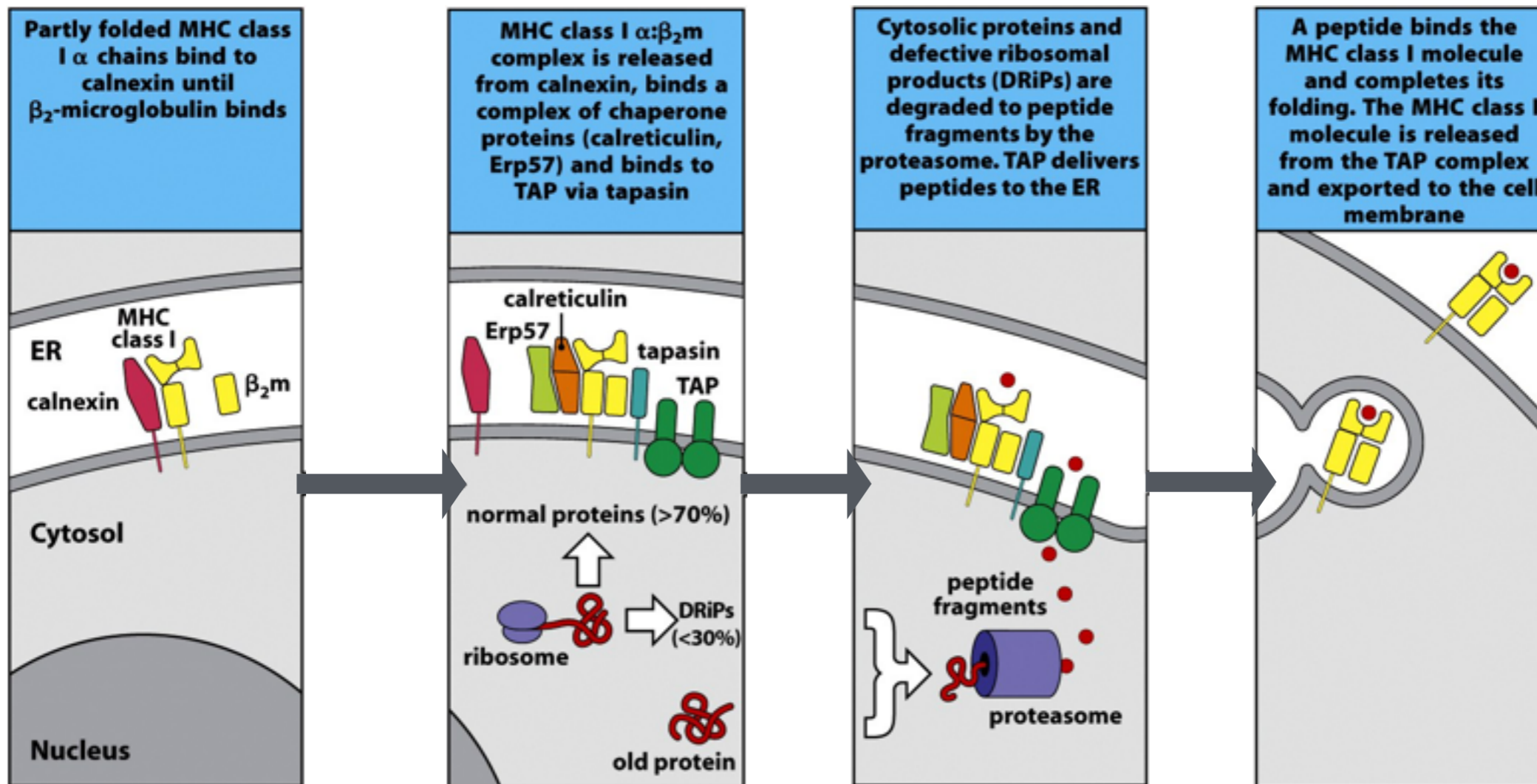
Chambre catalytique de l'Immunoproteasome

Complexe Majeur d'histocompatibilité

☑ CMH-I : *Processus de la présentation antigénique*

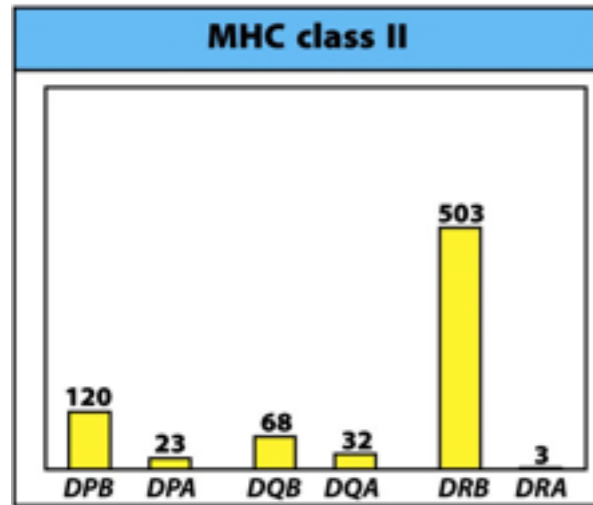


- Membre de la famille des protéines ABC
- **ABC** : ATP Binding Cassette, transport des ions, sucre, Aa, peptides
- **TAP** : Transporter associated with Antigen Processing, induites par INF

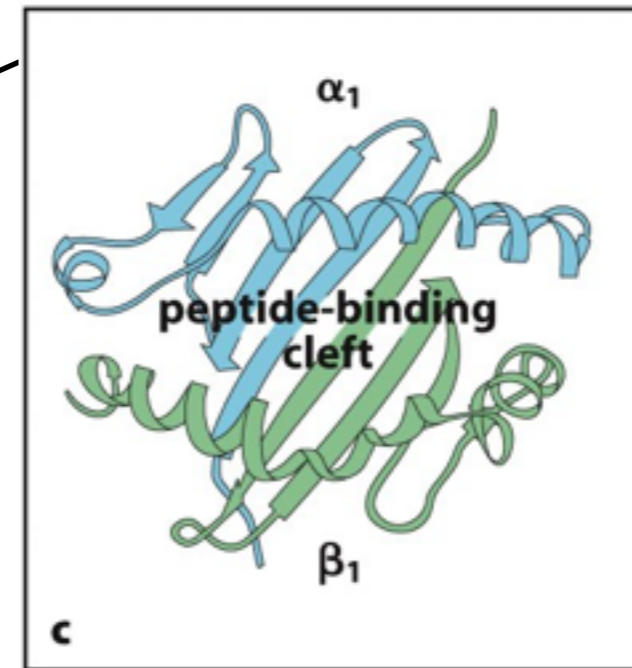
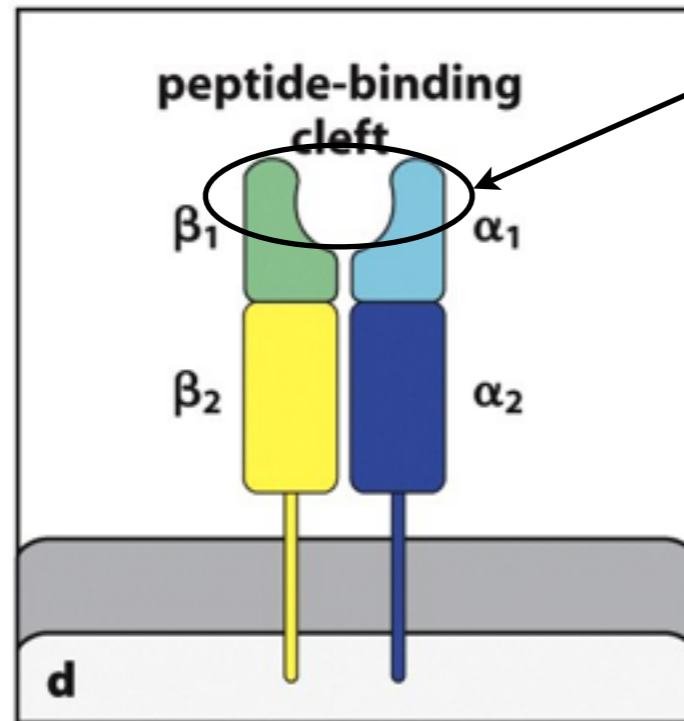
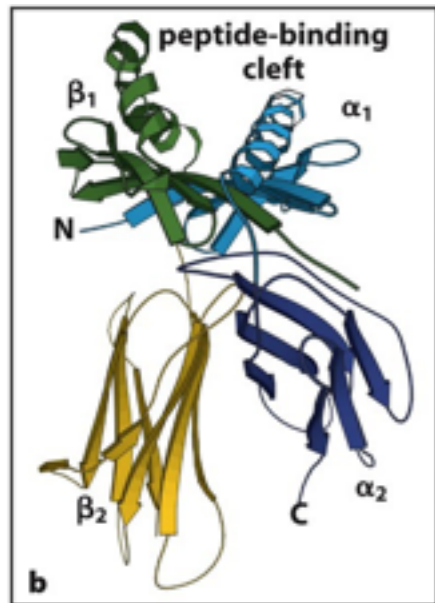


Complexe Majeur d'histocompatibilité

✓ CMH-II

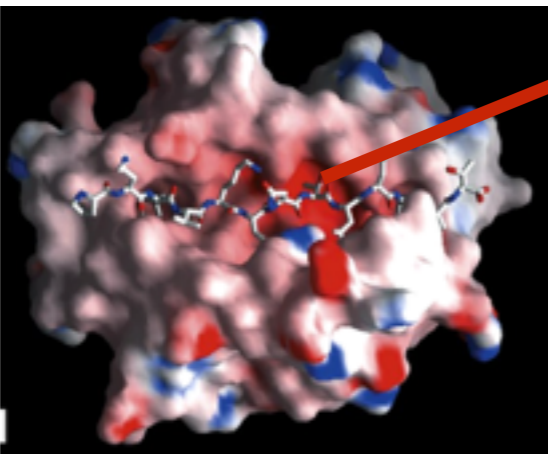
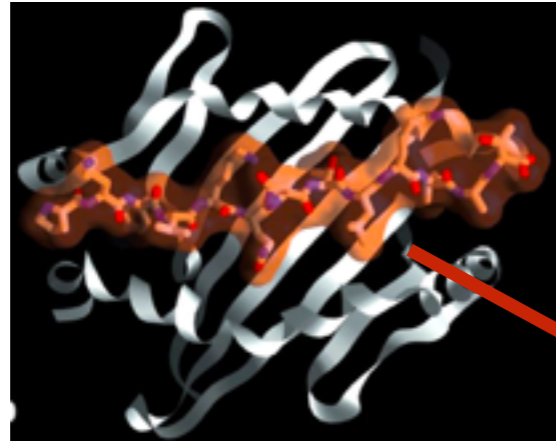
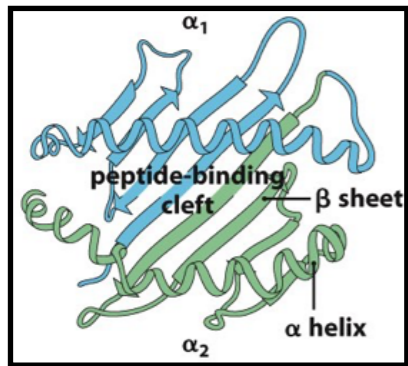


- **HLA-DP:** HLA-DPB1*119:01/HLA-DPB1*112:01/HLA-DPB1*126:01/HLA-DPB1*129:01.....
- **HLA-DQ:** HLA-DQB1*02:01/HLA-DQB1*02:02/HLA-DQB1*02:03.....
- **HLA-DR:** HLA-DR1/HLA-DR7/HLA-DR11/HLA-DR15/HLA-DR4.....



Complexe Majeur d'histocompatibilité

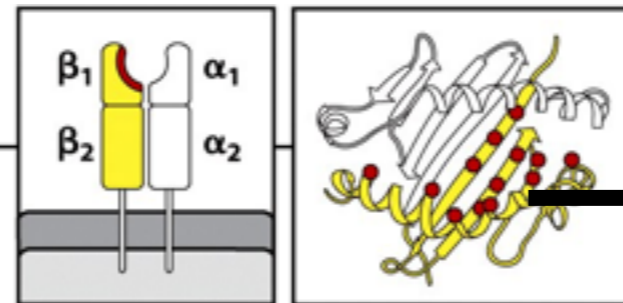
☑ **CMH-II** : nature des peptides & motifs d'ancrage



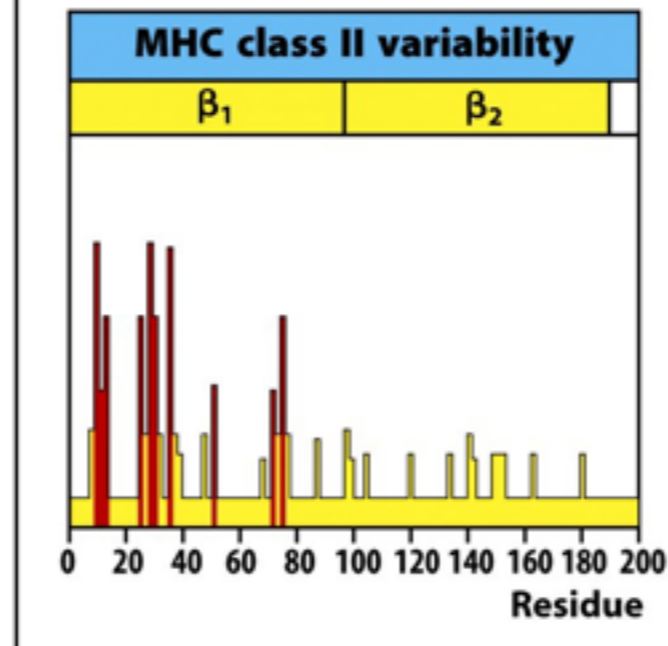
Sillon de liaison au peptide

Taille des peptides : 10 à 20aa

Taille moyenne : 15aa



Peptides d'ancrages



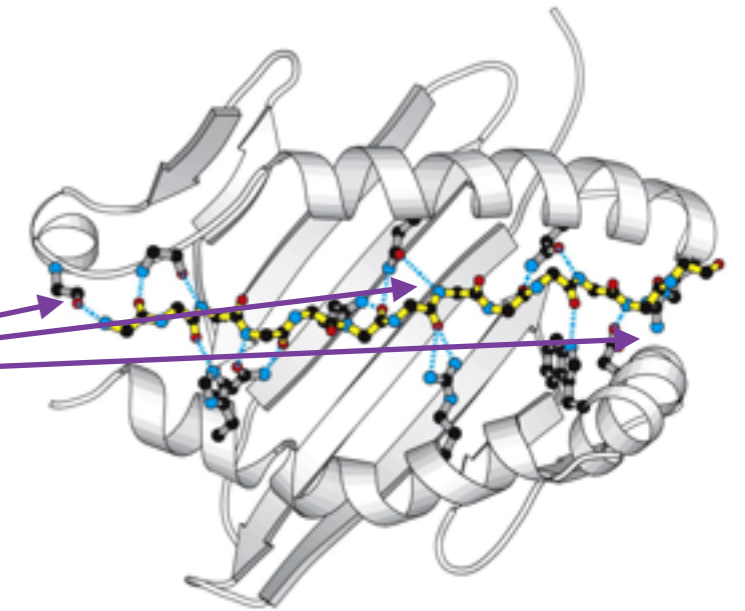
Complexe Majeur d'histocompatibilité

✓ CMH-II : nature des peptides & motifs d'ancrage

Interaction CMH-Peptide → Stabilisation de la molécule de CMH

Sites d'interactions entre le CMH et le peptides:

la force d'interaction est dépendante de la nature des acides aminés aux sites d'interaction

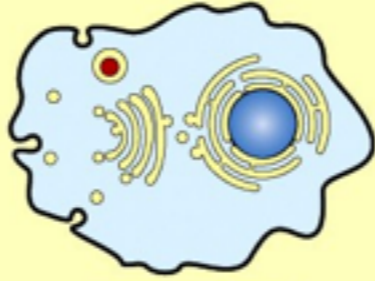
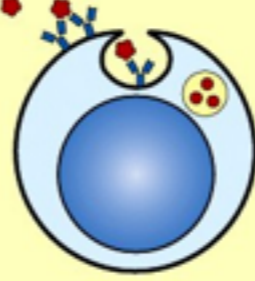


D	G	S	T	D	Y	G	I	L	Q	I	N	S	R	W													
G	S	T	D	Y	G	I	L	Q	I	N	S	R	W	W	C												
Q	A	T	N	R	N	T	D	G	S	T	D	Y	G	I	L	Q	I	N	S	R	W	W	C	N	D	G	R

I	S	N	Q	L	T	L	D	S	N	T	K	Y	F	H	K	L	N		
V	D	T	F	L	E	D	V	K	N	L	Y	H	S	E	A				
K	P	R	A	I	V	V	D	P	V	H	G	F	M	Y					
K	Q	T	I	S	P	D	Y	R	N	M	I								
Y	P	D	F	I	M	D	P	K	E	K	D	K	V						
G	P	P	K	L	D	I	R	K	E	E	K	Q	I	M	I	D	I	F	H
G	F	K	A	I	R	P	D	K	K	S	N	P	I	I	R	T	V		
I	P	D	N	L	F	L	K	S	D	G	R	I	K	Y	T	L	N	K	N
V	T	T	L	N	S	D	L	K	Y	N	A	L	D	L	T	N			

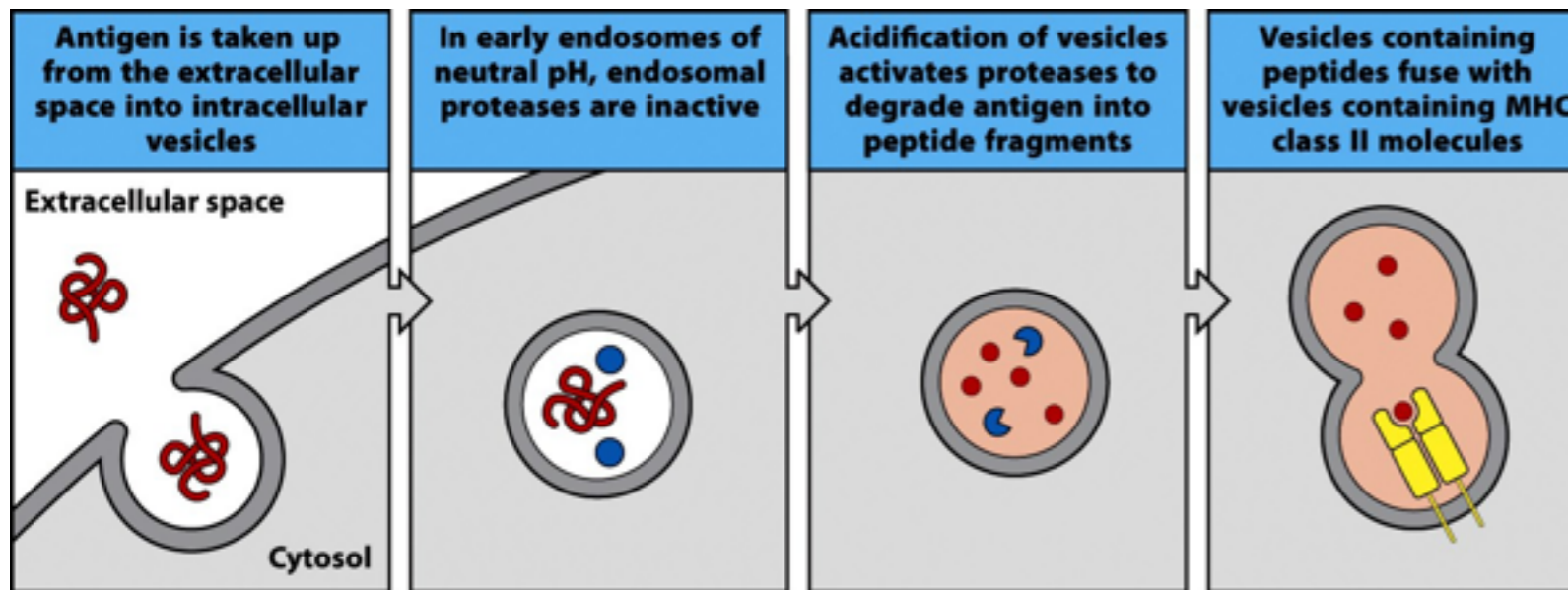
Complexe Majeur d'histocompatibilité

☑ **CMH-II** : *Processus de la présentation antigénique*

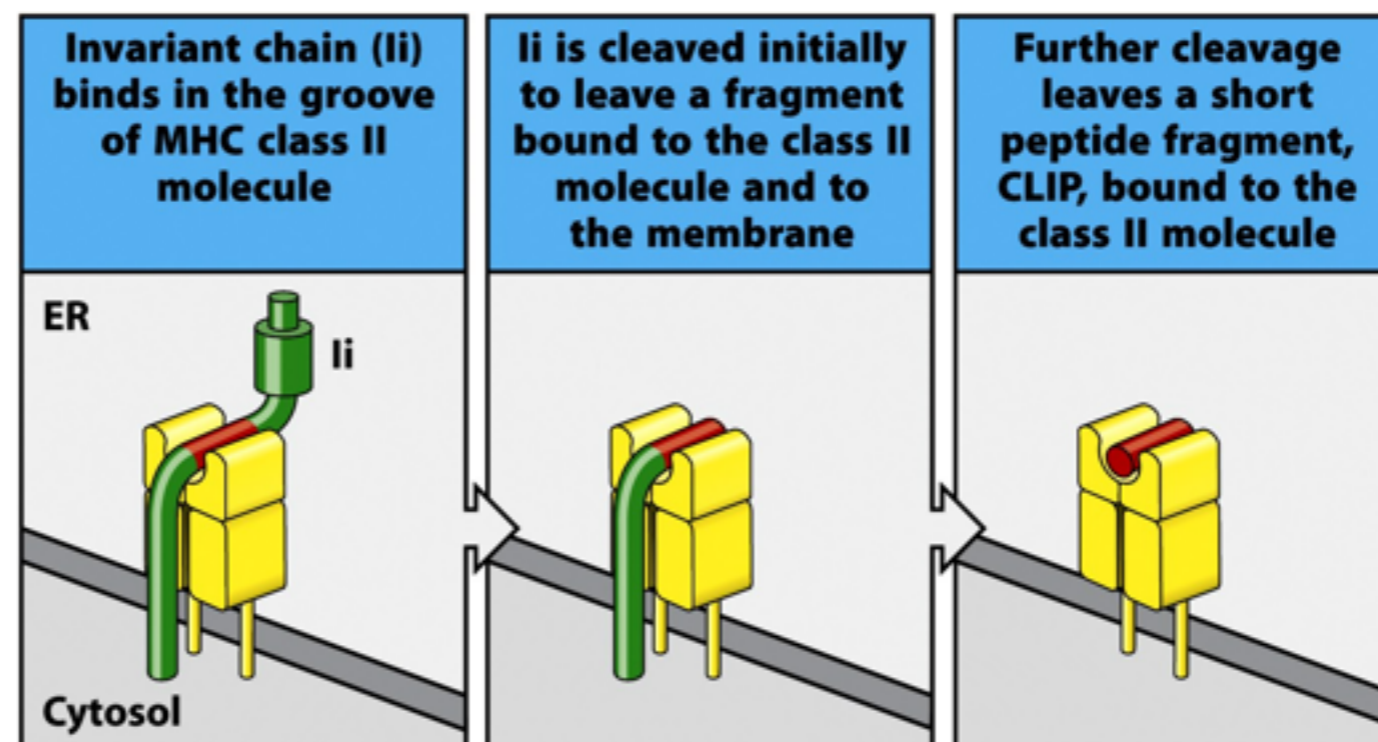
	Intravesicular pathogens	Extracellular pathogens and toxins
	 <p>macrophage</p>	 <p>B cell</p>
Degraded in	Endocytic vesicles (low pH)	Endocytic vesicles (low pH)
Peptides bind to	MHC class II	MHC class II
Presented to	Effector CD4 T cells	Effector CD4 T cells
Effect on presenting cell	Activation to kill intravesicular bacteria and parasites	Activation of B cells to secrete Ig to eliminate extracellular bacteria/toxins

Complexe Majeur d'histocompatibilité

☑ **CMH-II** : *Processus de la présentation antigénique*

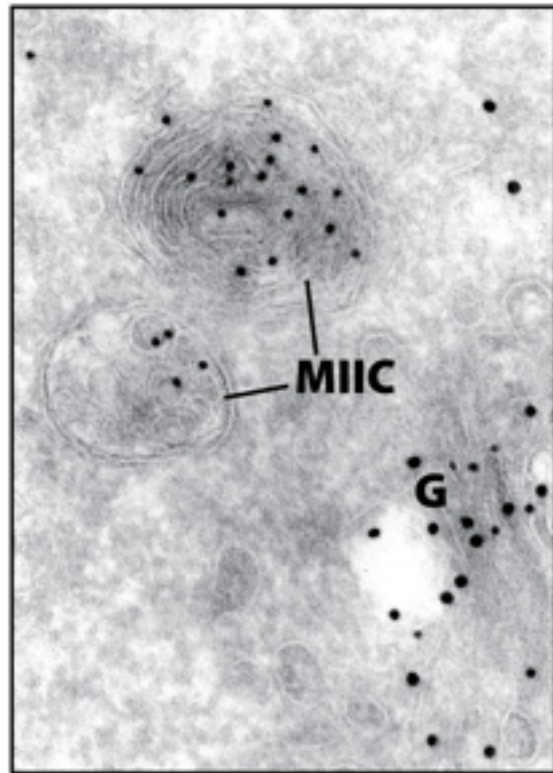


Cathépsines S&L: protéases



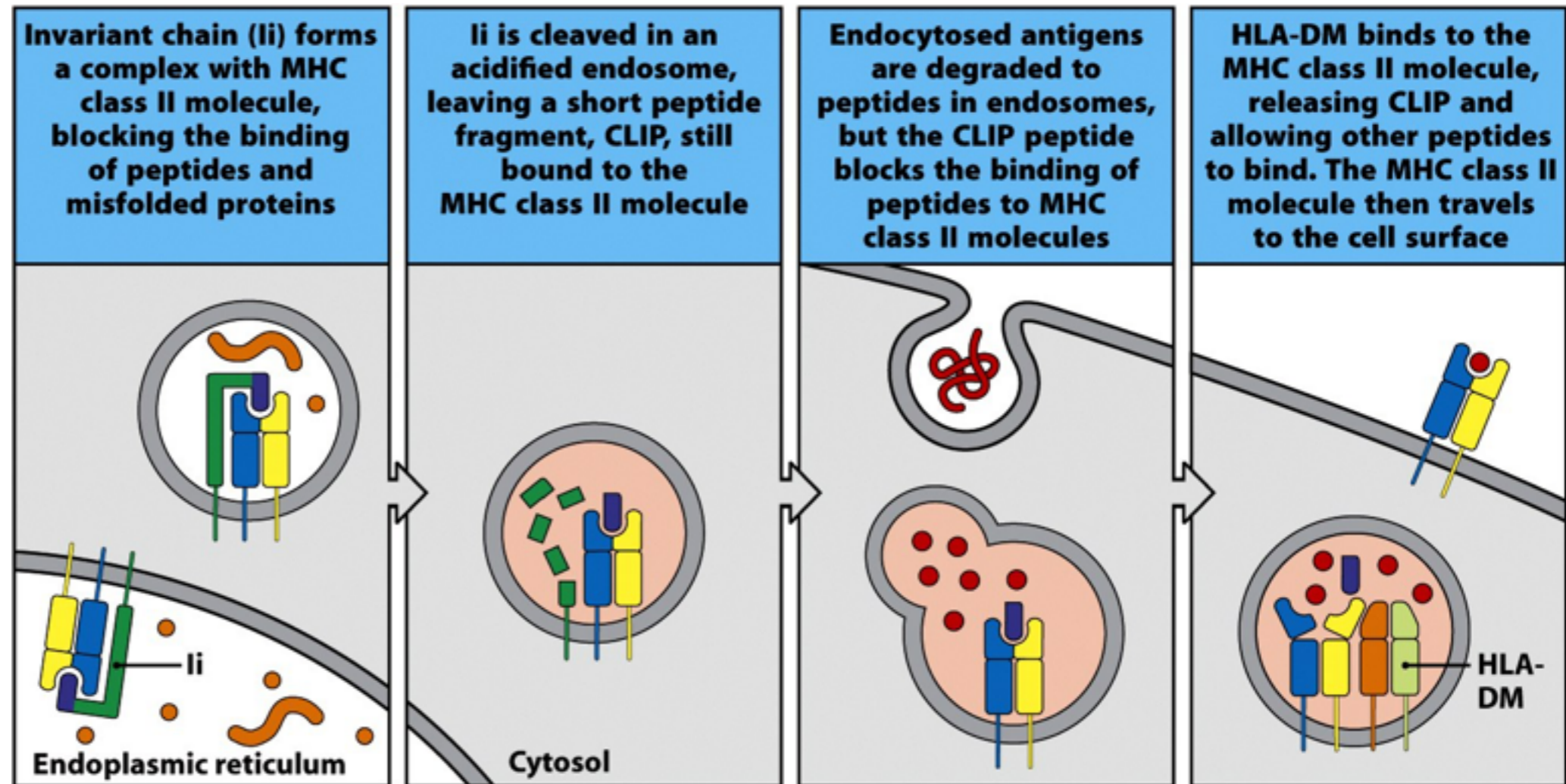
Complexe Majeur d'histocompatibilité

✓ **CMH-II** : *Processus de la présentation antigénique*



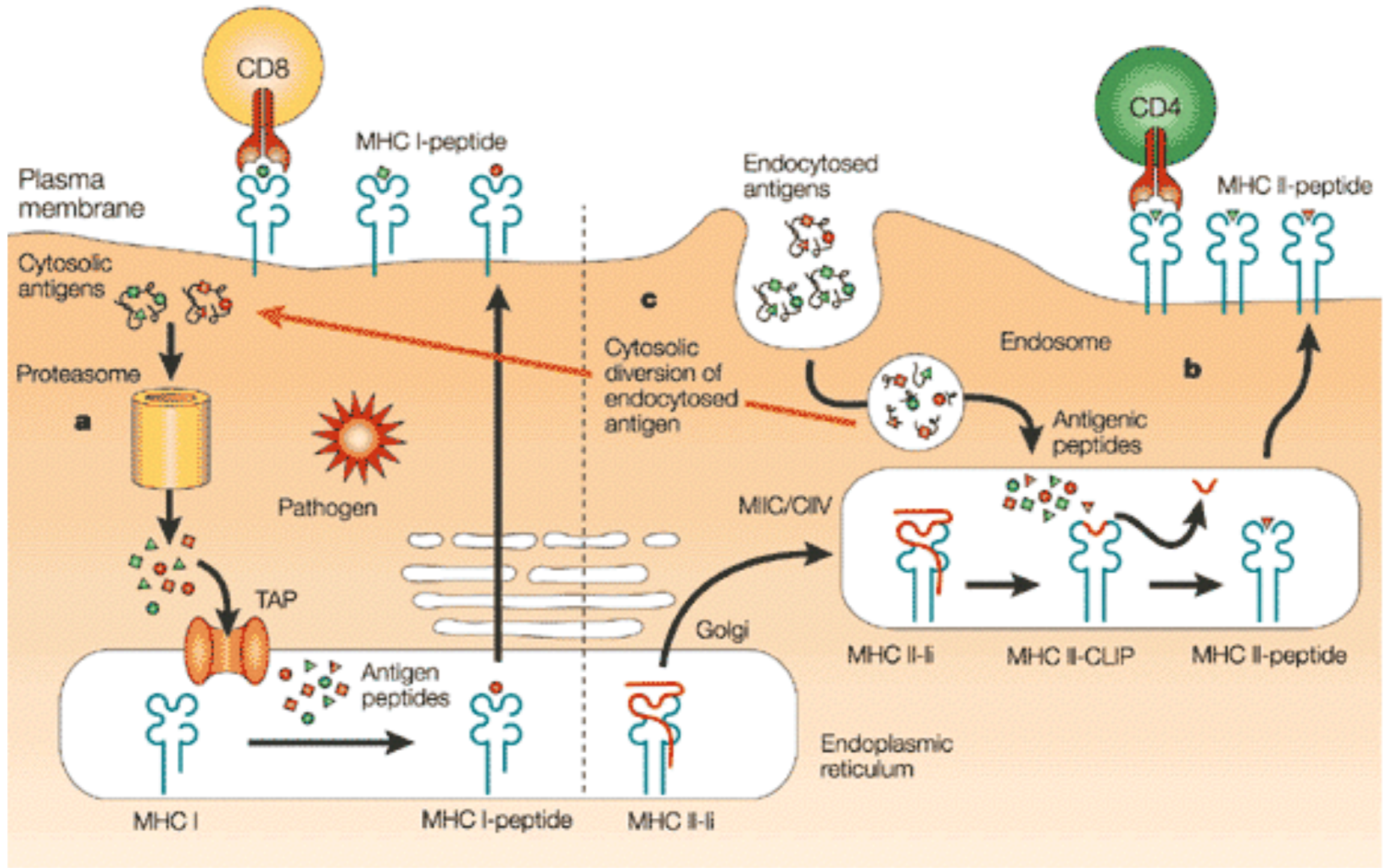
MIIC: Compartiment CMH classe II

G: Appareil de Golgi



Complexe Majeur d'histocompatibilité

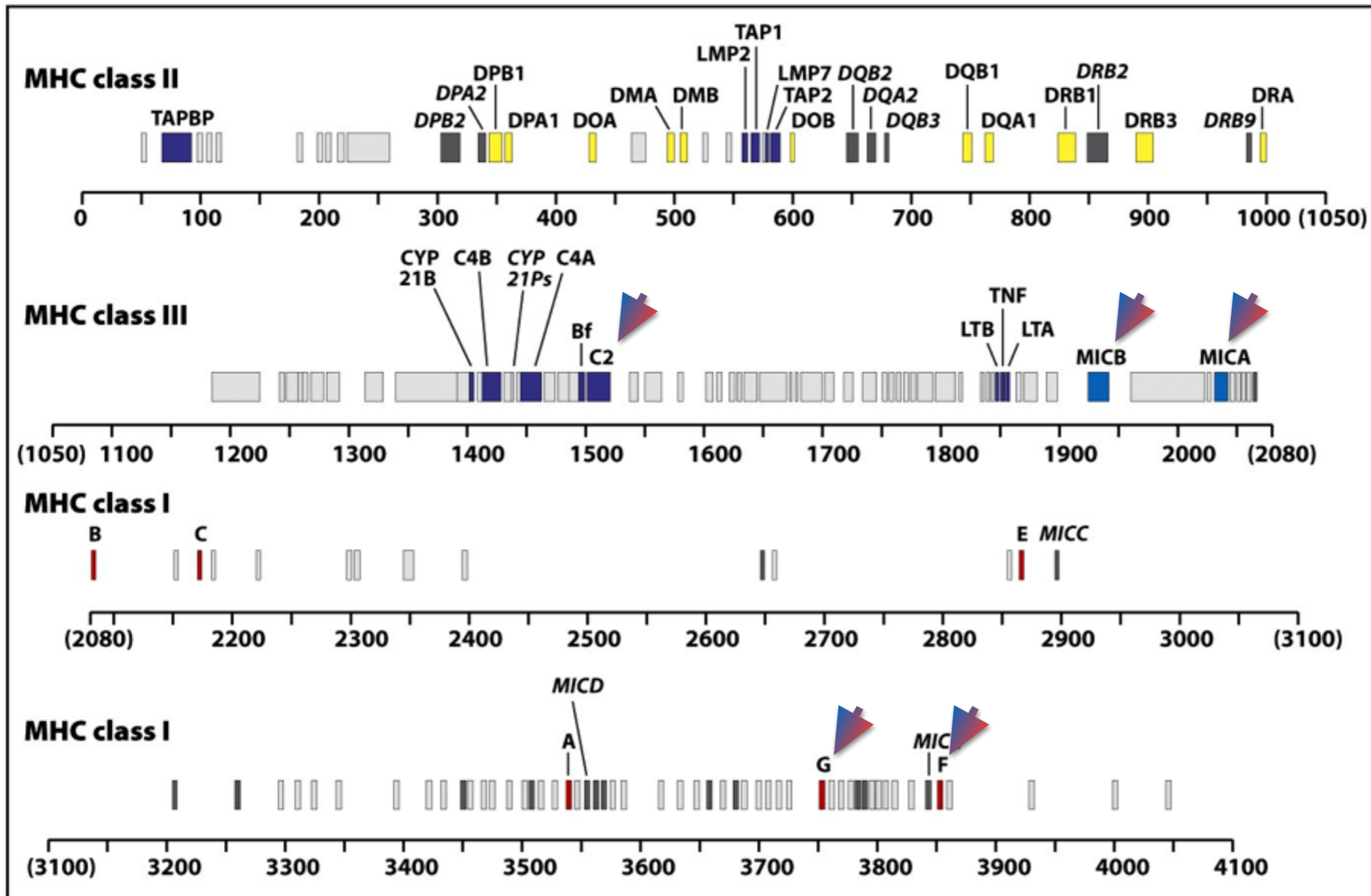
☑ **CMH-I & CMH-II** : *La présentation croisée*



Nature Reviews | Immunology

Complexe Majeur d'histocompatibilité

☑ CMH non classiques



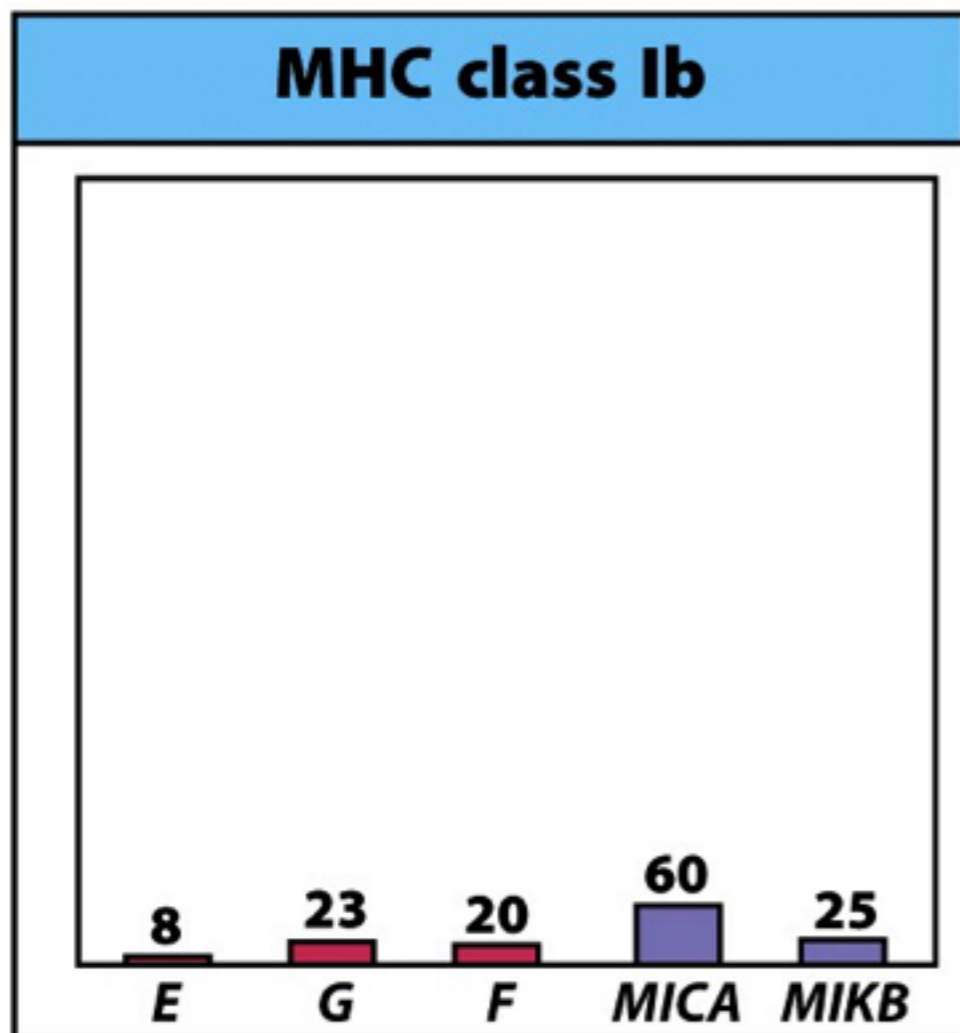
Complexe Majeur d'histocompatibilité

☑ CMH non classiques

CMH- Non classiques
CMH-Ib



- Majorité avec une homologie structurelle avec le CMH-I
- Faible polymorphisme



Complexe Majeur d'histocompatibilité

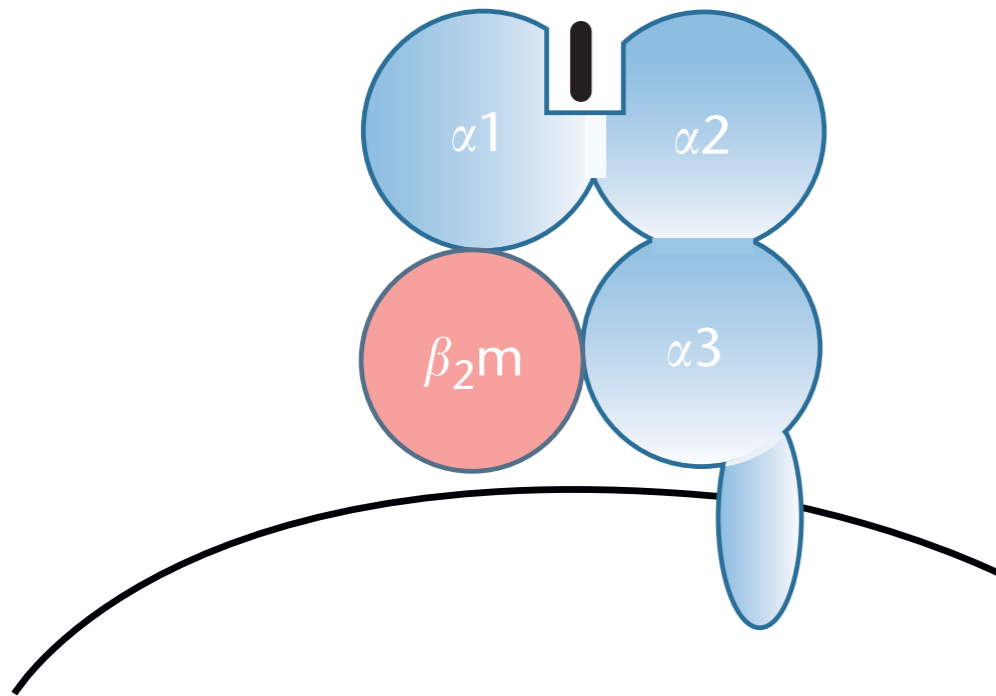
☑ CMH non classiques

	Class 1b molecule					Receptors or interacting proteins				
	Human	Mouse	Expression pattern	Associates with β_2m	Poly-morphism	Ligand	T-cell receptor	NK receptor	Other	Biological function
MHC encoded	HLA-E	Qa-1	Ubiquitous	Yes	Low	MHC leader peptides (Qdm)		NKG2A NKG2C		NK cell inhibition
	HLA-F		Widely expressed	Yes	Low	Peptide?		LILRB1 LILRB2		Unknown
	HLA-G		Maternal/fetal interface	Yes	Low	Peptide	TCR	LILRB1		Modulate maternal/fetal interaction
	MIC-A MIC-B		GI tract, widely expressed	No	Moderate	None		NKG2D		Stress-induced activation of NK and CD8 cells

Complexe Majeur d'histocompatibilité

☑ CMH non classiques

HLA-E

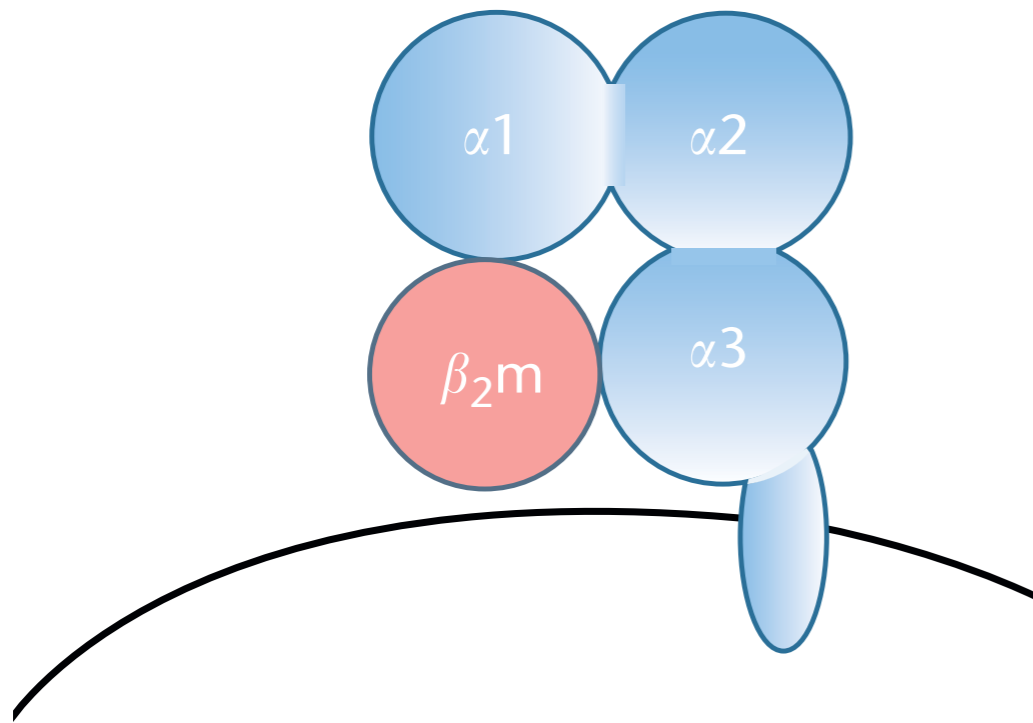


- Grande homogénéité structurale avec les CMH-I classique
- Interaction avec le $TCR_{\alpha\beta}$
- Interaction avec CD94/NKGD2A-C
- Reconnaissance de peptides de petite taille, issues de la séquence leader des antigènes
- Reconnaissances de peptides de pathogènes (ex *Mycobacterium tuberculosis*)
- Expression ubiquitaire
- Corrélation entre l'expression entre CMH-I classique & HLA-E
- Sous-expression de HLA-E : reconnaissance la cellule par les cellules NK.

Complexe Majeur d'histocompatibilité

☑ CMH non classiques

HLA-F

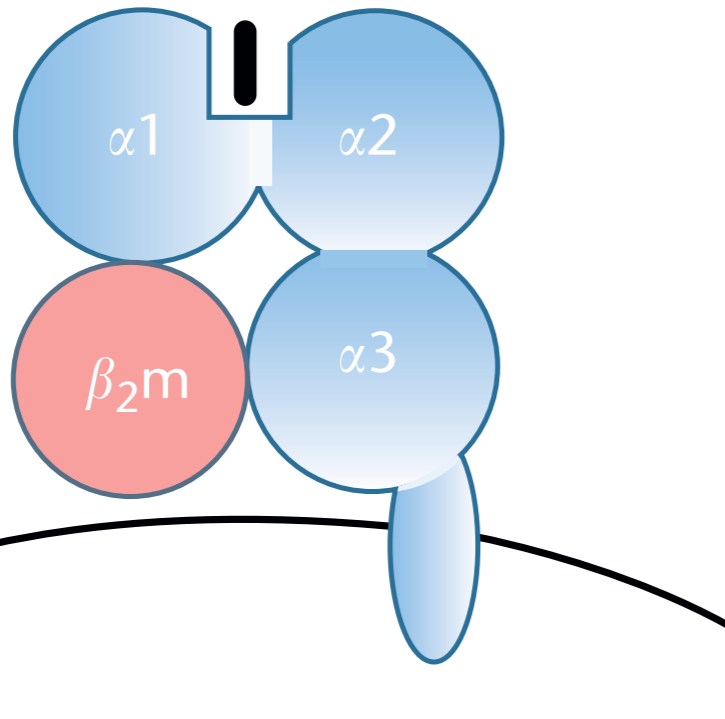


- *Pas de site de fixation d'antigène*
- *Pas de présentation antigénique*
- *Interaction avec CD94/NKG2A-C*
- *Expression intracellulaire dans la majorité des cellules*
- *Expression sur la surface des cellules lymphocytaires activés*
- *Absente d'expression de surface au niveau des lymphocytes T régulateurs*
- *Joue le rôle de ligand des récepteurs inhibiteurs de l'immunité innée (LILRB1 & LILRB2)*

Complexe Majeur d'histocompatibilité

☑ CMH non classiques

HLA-G

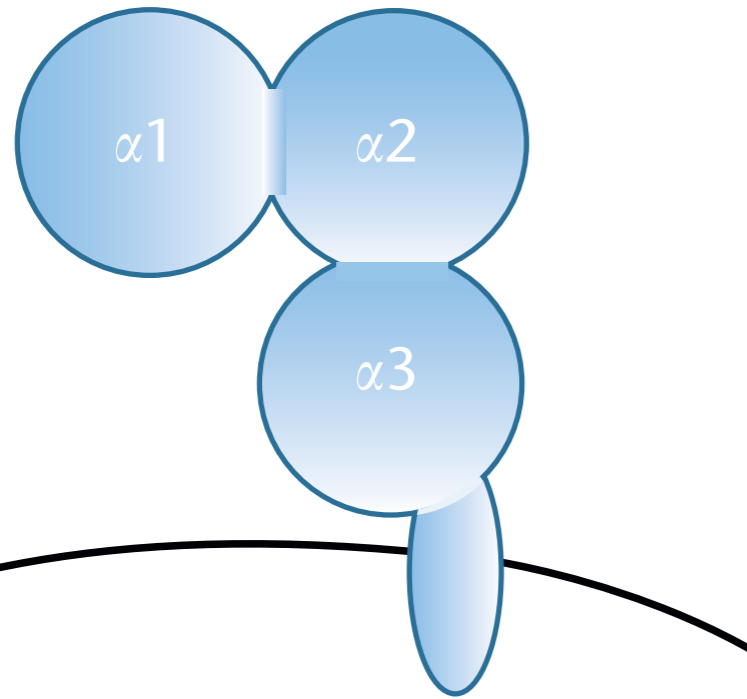


- *Profil d'expression restreint*
- *Inhibition de la réponse immunitaire locale (phénomène de tolérance)*
- *Expression au niveau placentaire (Trophoblaste)*
- *Expression de nombreux isoformes (Niveau placentaire): HLAG1-HLAG7/ interaction ou non avec la β_2m /Formes membranaires et solubles*
- *Protection du fœtus contre le système immunitaire maternel*
- *Expression dans certains types de cellules cancéreuses*
- *Interaction avec les récepteurs de famille des KIR & LILR : inhibition de l'activité des LT/LB & NK*
- *Action immuno-modulatrice via l'interaction avec HLA-E*

Complexe Majeur d'histocompatibilité

☑ CMH non classiques

MICA & MICB



- Faible similarité structurale avec les molécules de CMH classique
- Absence d'interaction avec la B2m
- Grand degré de polymorphisme: ~70 MICA & 30 MICB
- Rôle dans la translation d'organes (Antigènes mineurs d'histocompatibilité)
- Expression à la surface quand la cellule est en état de stress(transformation maligne/infection): c'est un signal de danger
- Ligand du récepteur NKG2D (LT/NK/macrophages)
- Interaction de MICA avec les récepteurs de type $T\gamma\delta$