

Le complexe majeur d'histocompatibilité humain (HLA).

Polymorphisme et présentation des antigènes aux lymphocytes T.

Myriam Labalette, Siamak Bahram, Marie Christine Béné

I.Introduction	2
II-Le complexe génique HLA (Figure 5)	2
III-Les deux classes de gènes HLA classiques	3
III-1. Caractéristiques génétiques communes aux deux classes	3
III-2. Expression des gènes du CMH.....	3
III-2-a. Expression des gènes CMH de classe I	3
III-2-b. Expression des gènes CMH de classe II	4
III-3. Les deux classes de molécules CMH présentent les antigènes à deux populations de lymphocytes T distinctes.....	4
III-4. Les produits des gènes CMH (Figure 6).....	4
IV-Formation des complexes CMH-peptides (Figure 7)	5
IV-1. Les molécules de classe I présentent des fragments de protéines endogènes.....	6
IV-2. Les molécules de classe II présentent des protéines exogènes	7
V. Reconnaissance des molécules CMH à la surface de la cellule par les lymphocytes T	8
VI-Autres molécules HLA et molécules apparentées	9
VI-1. Les récepteurs de la famille KIR des cellules NK reconnaissent certaines molécules de classe I classique.....	9
VI-2. Reconnaissance des molécules apparentées au HLA	9

I.Introduction

Les antigènes peptidiques, pour être reconnus par les lymphocytes T, doivent au préalable être rendus accessibles à un récepteur pour l'antigène présent à la surface du lymphocyte T (TCR). Cette fonction de **présentation de l'antigène** (en réalité un peptide) est assurée par les molécules du **Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH)**.

L'extrême diversité (**polymorphisme génétique**) du CMH en fait également le déterminant principal de l'acceptation (**histocompatibilité**) ou du rejet des greffes entre donneur et receveur différents, ce qui fut à l'origine de sa découverte par Jean Dausset et de sa dénomination. Le CMH humain est dénommé HLA (**H**uman **L**eukocyte **A**ntigen) car la première molécule d'histocompatibilité identifiée avait été repérée comme un antigène leucocytaire.

Les différences génétiques entre les molécules du CMH des individus se traduisent en physiologie par des différences d'aptitude à répondre efficacement à une stimulation antigénique donnée et en pathologie par des différences de susceptibilité à de nombreuses maladies. A cet égard, le polymorphisme du complexe HLA conduit à une variabilité interindividuelle à présenter un peptide donné, donc à induire la réponse de lymphocytes T spécifiques. Outre cette fonction dans l'immunité adaptative impliquant les lymphocytes T, certaines molécules codées par des gènes du CMH ont aussi un rôle important dans **l'immunité innée**.

II-Le complexe génique HLA (Figure 5)

Les gènes HLA classiques codent pour les molécules qui assurent la fonction de présentation de l'antigène et l'histocompatibilité. Ils sont localisés sur le bras court du chromosome 6. Le complexe est subdivisé en 3 régions qui contiennent chacune de nombreux autres gènes avec ou sans fonction immunologique.

La région CMH de classe I comprend 3 gènes HLA de classe I dits "classiques", HLA-A, HLA-B, HLA-C.

La région CMH de classe II comprend 3 paires de gènes HLA de classe II dits "classiques", HLA-DP (gènes DPA et DPB), HLA-DQ (DQA et DQB) et HLA-DR (DRA et DRB1).

Située entre les régions I et II, **la région III** ne renferme pas de gènes intervenant dans la présentation antigénique. Elle contient des gènes codant pour des protéines du système du complément (C2, C4, facteur B), pour le TNF et pour les lymphotoxines.

Il existe enfin des antigènes HLA dits « non classiques », de classe I ou de classe II, présentant une structure proche, plus ou moins polymorphes, pouvant être impliqués dans certaines étapes des réponses immunitaires.

III-Les deux classes de gènes HLA classiques

III-1. Caractéristiques génétiques communes aux deux classes

- **Polymorphisme génétique multiallélique:** il existe dans l'espèce humaine un très grand nombre d'allèles pour chaque gène HLA classique (plusieurs centaines pour la plupart d'entre eux : ce sont les gènes les plus polymorphes de l'espèce humaine). Chaque individu est **hétérozygote** pour la plupart de ses gènes HLA de classe I et de classe II, et n'exprime qu'un ou deux des allèles de chaque gène présents dans l'espèce humaine. Cette caractéristique rend chaque individu quasiment unique.
- **Polymorphisme de la protéine correspondante (allotype HLA):** chaque allèle code pour une protéine caractérisée par un ou plusieurs acides aminés variants comparée aux protéines codées par d'autres allèles.
- **Codominance et transmission «en bloc»:** chez un individu donné, pour chaque gène, l'hétérozygotie se traduit par l'expression des deux allotypes portés chacun par un chromosome 6. L'ensemble des gènes HLA (**haplotype HLA**) de l'un des chromosomes 6 paternels et de l'un des chromosomes 6 maternels est donc transmis aux enfants. Au sein d'une famille, la probabilité d'une identité HLA entre frères ou sœurs est ainsi d'une chance sur quatre. Pour la même raison, il y a un **déséquilibre de liaison entre les allèles de gènes HLA différents** par exemple, dans la population caucasienne HLA-A1 coexiste très souvent avec HLA-B8 et HLA-DR3. Ceci signifie que la probabilité de trouver associés deux allèles particuliers est supérieure au simple hasard.

La nomenclature des gènes HLA classiques est très précise et harmonisée au niveau international. Les techniques initiales de typage HLA (typage sérologique) ont permis d'identifier des familles d'allotypes désignées par le nom du gène et un numéro (par exemple HLA-A1, HLA-B27, HLA-DR3 ...). La nomenclature actuelle (avril 2010) inclut le nom du gène, suivi des numéros de la famille allélique et de l'allèle dans cette famille (séparés par * et :). Exemple : HLA-A*02:101, HLA-DRB1*13:01.

III-2. Expression des gènes du CMH

L'expression des gènes du CMH classique dépend de leur classe, du type cellulaire et est influencée par des cytokines proinflammatoires.

III-2-a. Expression des gènes CMH de classe I

Pratiquement toutes les cellules nucléées expriment des molécules CMH de classe I. Leur densité varie selon le type cellulaire. On observe une forte densité (10^5 par cellule) sur les lymphocytes, les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques, une densité

intermédiaire (10^4) sur les cellules épithéliales et endothéliales, une densité faible voire nulle sur les cellules du pancréas, des glandes salivaires, les hépatocytes, la cornée, les hématies. La densité d'expression peut augmenter dans un contexte inflammatoire.

III-2-b. Expression des gènes CMH de classe II

L'expression des molécules CMH de classe II est limitée à l'état basal aux **cellules présentatrices d'antigène professionnelles**: cellules dendritiques, monocytes/macrophages et lymphocytes B. L'activation de ces cellules augmente la densité d'expression des molécules CMH II à leur surface.

Les lymphocytes T quiescents n'expriment pas les molécules CMH de classe II. Leur expression est induite par l'activation de ces cellules.

Les cellules épithéliales et endothéliales n'expriment pas les molécules CMH de classe II à l'état basal, mais peuvent les exprimer dans un contexte inflammatoire.

III-3. Les deux classes de molécules CMH présentent les antigènes à deux populations de lymphocytes T distinctes

Les lymphocytes T caractérisés par l'expression des molécules **CD8** sont susceptibles de répondre aux antigènes présentés par les molécules **CMH de classe I**. L'expression ubiquitaire de ces dernières permet aux mécanismes effecteurs de l'immunité dépendant des lymphocytes T CD8 de s'exercer vis-à-vis de la quasi-totalité des cellules nucléées.

Les lymphocytes T qui expriment les molécules **CD4** sont susceptibles de répondre aux antigènes présentés par les molécules **CMH de classe II** à la surface des cellules présentatrices d'antigène «professionnelles».

On parle de **restriction** de classe I ou de classe II de la reconnaissance au contexte CMH.

III-4. Les produits des gènes CMH (Figure 6)

Les molécules CMH sont des glycoprotéines de membrane. Les produits des gènes de classe I ou de classe II ont la même structure générale. Ce sont des hétérodimères dont les chaînes α et β s'apparient de manière non covalente.

La partie extracellulaire de l'hétérodimère expose deux domaines proximaux (proches de la membrane cellulaire) conformés selon le modèle «domaine immunoglobulinique» et deux domaines distaux de structure originale comportant chacun une plage de feuillets β plissés surmontée d'une hélice α .

L'appariement des deux domaines distaux délimite un sillon médian, ou **sillon de présentation**, dans lequel peut s'enchaîner un peptide. Cette fixation s'opère selon le

modèle « clé-serrure », ce qui exige une complémentarité suffisante entre la forme et les caractéristiques physicochimiques du sillon et celles du peptide.

Le sillon a pour vocation de contenir un peptide dont 2 à 4 acides aminés doivent se nicher dans des « **poches d'ancrage** » au fond du sillon, ce qui n'est possible que si les acides aminés d'ancrage du peptide ont des caractéristiques physicochimiques adéquates.

Le peptide est retenu par des liaisons non covalentes étagées sur toute la longueur du sillon, ce qui stabilise la molécule HLA. L'enchâssement du peptide est une nécessité pour que la molécule HLA puisse s'exprimer à la surface de la cellule.

Chaque gène **CMH de classe I** code pour une chaîne alpha, ancrée dans la membrane, qui possède trois domaines extracellulaires. Son domaine proximal $\alpha 3$ s'apparie à la **$\beta 2$ -microglobuline** qui est une protéine invariante formant un domaine immunoglobulinique, codée par un gène qui n'appartient pas au complexe génique HLA. Les domaines distaux $\alpha 1$ et $\alpha 2$ délimitent le sillon de présentation. Les extrémités des hélices alpha de ces domaines sont rapprochées, ce qui ferme le sillon. Le peptide enchâssé est donc de petite taille, en moyenne 9 acides aminés, car ses deux extrémités sont bloquées dans le sillon.

Chaque paire de gènes **CMH de classe II** code pour deux chaînes, une chaîne alpha et une chaîne beta, toutes deux ancrées dans la membrane, comportant chacune deux domaines extracellulaires. L'appariement des domaines distaux $\alpha 1$ et $\beta 1$ délimite le sillon de présentation. Les extrémités de leurs hélices alpha sont moins rapprochées que dans le cas de la classe I et le sillon de présentation est ouvert. Le peptide peut déborder et donc être plus long, entre 12 et 25 acides aminés. Sa partie médiane satisfait aux contraintes d'ancrage.

Si l'on considère l'ensemble des molécules HLA codées par le même allèle, on constate que des peptides de séquence différente peuvent s'y enchâsser, pourvu qu'ils respectent les conditions de taille et les critères d'ancrage. A la surface de la cellule, l'ensemble des molécules HLA d'un allotype donné présente ainsi une collection de peptides. L'origine de ces peptides diffère selon qu'il s'agit de molécules de classe I ou de classe II.

IV-Formation des complexes CMH-peptides (Figure 7)

L'expression à la surface des cellules des molécules de classe I et de classe II est subordonnée à l'enchâssement d'un peptide: il n'y a pratiquement pas de molécules CMH «vides» à la surface des cellules.

L'**apprêtement** (ou *processing*) des antigènes correspond à l'ensemble des étapes préalables à l'enchâssement d'un peptide. Les peptides issus de la fragmentation des

protéines intracellulaires sont présentés très rapidement, ce qui permet aux lymphocytes T d'exercer presque « en temps réel » la surveillance de toute modification du « *non soi* ».

L'approvisionnement des molécules du CMH en peptides tire parti des processus normaux du catabolisme cellulaire, différents selon qu'il s'agit de protéines endogènes (synthétisées par la cellule elle-même) ou exogènes (ingérées à partir du milieu extracellulaire). Ces processus sont complétés par l'intervention de **molécules spécialisées** (enzymes, transporteurs protéiques), qui pour certaines sont codées par des gènes (invariants ou très peu variants) localisés dans la région II du CMH.

L'origine des peptides présentés dépend de la classe du CMH, avec des particularités notables dans le cas des cellules dendritiques.

IV-1. Les molécules de classe I présentent des fragments de protéines endogènes

Les molécules présentées sont des protéines synthétisées dans le cytosol, protéines du « *soi* » en « fin de vie » ou défectueuses (protéines qui n'acquièrent pas leur conformation correcte ou « ratés » de la biosynthèse). La cellule traite de la même façon les protéines codées par son propre génome et les protéines « *non soi* » qui peuvent être présentes dans le cytosol après transformation maligne ou parce qu'elles sont codées par un génome viral.

On distingue 3 étapes dans l'apprêtement :

- Fragmentation : après "étiquetage" des protéines à éliminer par la fixation d'ubiquitine, elles sont dégradées par le **protéasome**, tunnel multi-enzymatique qui assure la dégradation de protéines en libérant des peptides de longueur variable.
- Translocation des peptides issus du protéasome vers le réticulum endoplasmique : la très grande majorité des peptides sera totalement dégradée, mais environ 1‰ sont injectés dans le réticulum endoplasmique par le **transporteur TAP (Transporter Associated with Antigen Processing)**.
- L'un des peptides injectés dans le réticulum pourra alors s'enchâsser dans le sillon béant d'une molécule de classe I en cours de formation, la stabiliser et permettre son acheminement vers la surface de la cellule.

L'extrémité N-terminale des peptides trop longs pour s'enchâsser peut éventuellement être raccourcie par des peptidases présentes dans le cytosol ou le réticulum endoplasmique.

Les cytokines proinflammatoires, en particulier l'interféron- γ , améliorent l'efficacité du processus d'apprêtement, notamment en induisant la formation de l'**immunoprotéasome**. Dans cet organite, les protéases du protéasome sont remplacées par des protéases spécialisées aboutissant à un meilleur respect des exigences d'enchâssement de l'extrémité C-terminale du peptide.

L'ensemble des peptides enchâssés par les diverses molécules de classe I exprimées à la surface de la cellule constitue donc un échantillon des **protéines endogènes** normales ou du « *non soi* ». Cette particularité permet d'éviter que les mécanismes effecteurs de l'immunité adaptative n'entraînent des dommages collatéraux : une cellule qui réalise une protéosynthèse anormale sera correctement repérée par les lymphocytes T CD8⁺ effecteurs, mais une cellule saine voisine (« *innocent bystander* ») ne risque pas d'être lésée.

IV-2. Les molécules de classe II présentent des protéines exogènes

Dès sa synthèse dans le réticulum endoplasmique, l'hétérodimère CMH de classe II s'associe à la **protéine invariante Ii**. La chaîne Ii s'enroule (comme le serpent d'un caducée) autour de l'hétérodimère, avec deux conséquences importantes :

- elle obstrue le sillon de présentation, ce qui empêche la capture d'un peptide présent dans le réticulum endoplasmique
- elle déroute le complexe [hétérodimère de classe II + Ii] vers les vésicules intracytoplasmiques composant l'endosome. L'endosome est un compartiment subcellulaire comprenant des vésicules d'acidité croissante qui assure le recyclage des membranes de la cellule (processus normal et permanent ; il s'agit donc de protéines endogènes du « *soi* »), l'**ingestion de protéines exogènes** et la fusion avec les lysosomes, qui apportent des protéases actives à pH acide.

La conjonction du transport du complexe [classe II + Ii] vers une vésicule de l'endosome permet aux protéases lysosomiales de fragmenter les protéines captées dans la vésicule et de rogner progressivement la chaîne Ii.

Un peptide intralysosomal, dérivé des protéines dégradées peut alors s'enchâsser, ce qui permet à la molécule de classe II chargée en peptide de gagner la membrane plasmique. Les molécules de classe II présentent donc en surface un échantillon « mixte », issu des protéines transmembranaires du « *soi* » recyclées et des protéines exogènes. Cet échantillonnage est le reflet du microenvironnement de la cellule.

Il existe une exception à cette présentation des antigènes exogènes par les molécules du CMH de classe II. En effet, comme les autres cellules nucléées, les cellules dendritiques portent des molécules CMH de classe I. Quand elles sont stimulées, elles peuvent exposer à leur surface des molécules de classe I qui ont la particularité d'enchâsser des peptides dérivés de protéines exogènes. On parle de **présentation croisée**.

Par ailleurs, certaines toxines bactériennes, appelées **super antigènes**, sont capables d'établir directement (sans apprêtement) un pontage entre une molécule HLA de classe II et divers lymphocytes T. Ces super antigènes se fixent à une région non polymorphique de la molécule CMH et à une région V β adéquate, partagée par de nombreux lymphocytes T (plus

de 1%) quelle que soit leur spécificité. Ce pontage a comme conséquence l'activation polyclonale de ces lymphocytes T générant une réponse inflammatoire importante.

V. Reconnaissance des molécules CMH à la surface de la cellule par les lymphocytes T

A l'étape de reconnaissance de l'antigène, les lymphocytes T examinent la surface de la cellule présentatrice. Quand des molécules HLA présentent un peptide qui correspond à la spécificité de l'immunorécepteur du lymphocyte T, le signal d'activation s'amorce. Dans le cas contraire, le lymphocyte T s'éloigne et reste quiescent.

Au niveau moléculaire, un complexe ternaire se forme dans lequel le peptide antigénique est en « sandwich » entre la molécule HLA et le TCR $\alpha\beta$. Le paratope du TCR $\alpha\beta$ est alors en contact avec :

- d'une part, les acides aminés du peptide accessibles entre les berges du sillon
- d'autre part, plusieurs acides aminés des hélices alpha qui bordent le sillon de la molécule HLA classique.

Le TCR $\alpha\beta$ reconnaît ainsi un « **ligand composite** » dans lequel :

- environ un tiers des acides aminés (2 à 4) sont ceux du peptide antigénique
- deux tiers sont des acides aminés des deux hélices du CMH

En raison du polymorphisme du CMH, et à partir d'une protéine donnée, chaque allotype HLA présente des peptides conformes à ses contraintes d'ancrage et comporte lui-même des acides aminés variants par rapport aux autres allotypes. La même protéine sera donc reconnue différemment par les lymphocytes T de deux individus distincts.

Le processus d'activation du lymphocyte T commence ainsi par un signal cognitif, initié par l'interaction du TCR $\alpha\beta$ avec son peptide antigénique enchâssé dans la molécule CMH. Il nécessite l'implication d'un « co-récepteur » (CD4 ou CD8 selon la population lymphocytaire T considérée) qui interagit avec la molécule HLA :

- la molécule CD4 se lie au domaine proximal non polymorphique d'une molécule de classe II.
- la molécule CD8 se lie au domaine proximal $\alpha 3$, non polymorphique d'une molécule de classe I.

Ainsi, les lymphocytes T CD4⁺ peuvent répondre face à des cellules qui expriment des molécules de classe II et les lymphocytes T CD8⁺ peuvent répondre face à toute cellule qui exprime des molécules de classe I.

Comme mentionné plus haut, selon le génotype de chaque individu, le CMH définit un ensemble de peptides, un « **répertoire de peptides** », capables de s'enchâsser dans au

moins une de ses molécules. Ce répertoire individuel conditionne des différences interindividuelles de réponse immune adaptative vis-à-vis de certains antigènes. On parle de sujets **bon ou mauvais répondeurs**. A l'extrême, certains individus s'avèrent incapables de répondre efficacement à un antigène donné, avec des conséquences sur l'immunité anti-infectieuse et l'efficacité de certains vaccins.

L'hétérozygotie constitue un avantage, car le nombre de molécules CMH exprimées à la surface des cellules, l'existence de plusieurs gènes dans chaque classe et leur allotypie multiplient les chances pour un peptide donné de pouvoir s'enchâsser, donc de pouvoir induire une réponse immune adaptative chez un individu donné. Comparés aux homozygotes, les sujets hétérozygotes ont un répertoire plus vaste de peptides présentables car ils ont une «double chance» de présentation pour chaque gène CMH exprimé.

En raison des contraintes d'apprêtement et d'enchâssement, une protéine antigénique donnée ne comporte généralement qu'un seul peptide apte à être présenté efficacement au lymphocyte T spécifique (**épitope dominant**). Pour un même antigène, en fonction du polymorphisme, l'épitope dominant peut cependant être différent selon les individus. Les autres fragments peptidiques, dits **sous-dominants ou privés**, de l'antigène n'interviennent généralement pas ou peu dans la réponse immune. Ils sont moins bien enchâssables ou plus fragiles quand la protéine est fragmentée, ils sont moins présents à la surface des cellules et sont donc moins aptes à stimuler les lymphocytes correspondants. La majorité des fragments peptidiques issus de l'antigène reste «invisible» pour les lymphocytes T. On parle de peptides **cryptiques**.

VI-Autres molécules HLA et molécules apparentées

VI-1. Les récepteurs de la famille KIR des cellules NK reconnaissent certaines molécules de classe I classique

La possibilité d'interaction est déterminée par un acide aminé critique à une position précise de l'hélice $\alpha 1$, sans que le peptide enchâssé n'intervienne dans la reconnaissance. Il s'agit:

- de HLA-C, dont les divers allotypes peuvent être répartis en deux sous-groupes (C1 / C2) cibles de la famille KIR2
- d'un sous-groupe d'allotypes de HLA-B, cible de la famille KIR3
- et de quelques allotypes de HLA-A

VI-2. Reconnaissance des molécules apparentées au HLA

Les molécules de classe I non classiques de type HLA-E s'expriment principalement en cas de stress et peuvent alors être reconnues par certains récepteurs des cellules NK. De même, les molécules HLA-G jouent un rôle lors de la grossesse. Elles sont exprimées par le

placenta ce qui leur permet de contrôler les cellules NK qui envahissent l'utérus gravide. Elles ont également un rôle dans l'immunité anticancéreuse.

Les molécules MICA ou MICB sont reconnues par certains récepteurs de cellules NK ou de lymphocytes T non conventionnels. Leur expression sur les épithéliums est induite par le stress et elles jouent un rôle important dans le maintien de l'intégrité de ces structures.

Les molécules CD1 ont une structure apparentée aux molécules HLA, mais leurs gènes sont localisés sur un autre chromosome. Elles présentent des antigènes non protéiques à des lymphocytes T non conventionnels, à l'interface de l'immunité innée et de l'immunité adaptative.

A retenir

- Les molécules du CMH sont extrêmement polymorphes (allotypie). Les individus sont généralement hétérozygotes pour leurs haplotypes CMH.
- Les molécules de classe I et de classe II comportent un sillon de liaison à un peptide antigénique dont la possibilité d'enchâssement est déterminée par l'allotypie du CMH.
- Les lymphocytes T ne peuvent reconnaître un antigène protéique qu'après que celui-ci ait été apprêté (fragmenté) et enchâssé par une molécule CMH.
- La reconnaissance de l'antigène est restreinte au CMH : les berges du sillon de la molécule CMH et le peptide antigénique enchâssé sont reconnus conjointement par l'immunorécepteur TCR du lymphocyte T.
- Les lymphocytes T CD4⁺ reconnaissent un peptide antigénique enchâssé par une molécule de classe II.
- Les molécules de classe II sont présentes sur les cellules présentatrices d'antigène permettant l'initiation de la réponse des lymphocytes T CD4⁺ ;
- Les lymphocytes T CD8⁺ reconnaissent un peptide antigénique enchâssé par une molécule de classe I.
- Les molécules de classe I sont présentes sur la plupart des cellules, qui peuvent être détruites par les lymphocytes T CD8⁺ si elles ont produit elles-mêmes la protéine antigénique reconnue comme du "non soi" (infection, cancer).
- La diversité interindividuelle considérable des molécules du CMH leur fait jouer un rôle majeur dans l'immunité adaptative et dans l'immunité de greffe.

Figure 5. Position des gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II et de classe I sur le bras court chromosome 6.

Les gènes des chaînes alpha (DPA, DQA et DRA) et beta (DPB, DQB et DRB) des molécules de classe II sont présents sur ce chromosome. Seules les chaînes alpha des molécules de classe I sont codées par des gènes localisés sur le chromosome 6. Le gène de la beta2 microglobuline est localisé sur le chromosome 15.

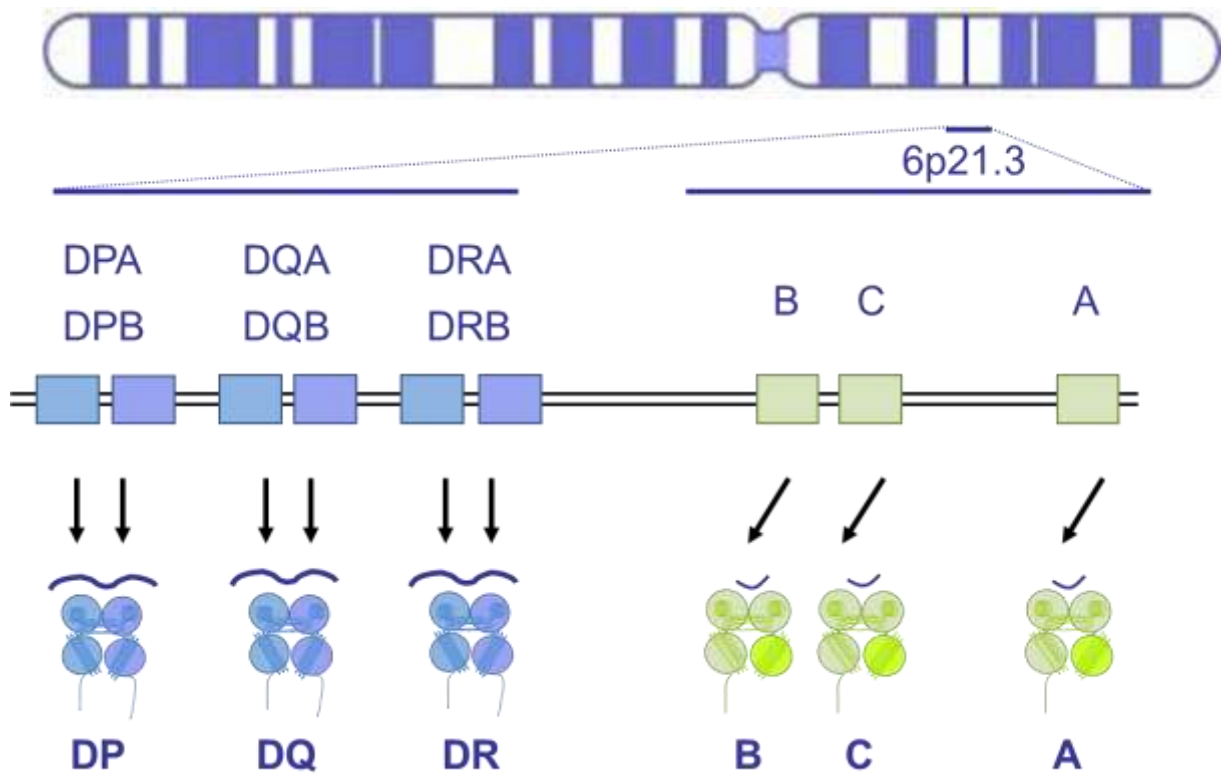


Figure 6. Structure moléculaire des molécules de classe I (en vert) et de classe II (en bleu) du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

A noter que ces molécules, y compris la beta2 microglobuline (en vert foncé), appartiennent à la superfamille des immunoglobulines pour leurs domaines proximaux (proches de la membrane phospholipidique, figurée en jaune) comme l'indique la présence de feuillets beta plissés. Par contre, les sillons de présentation ont une structure particulière avec un fond de feuillets beta-plissés et des hélices alpha.

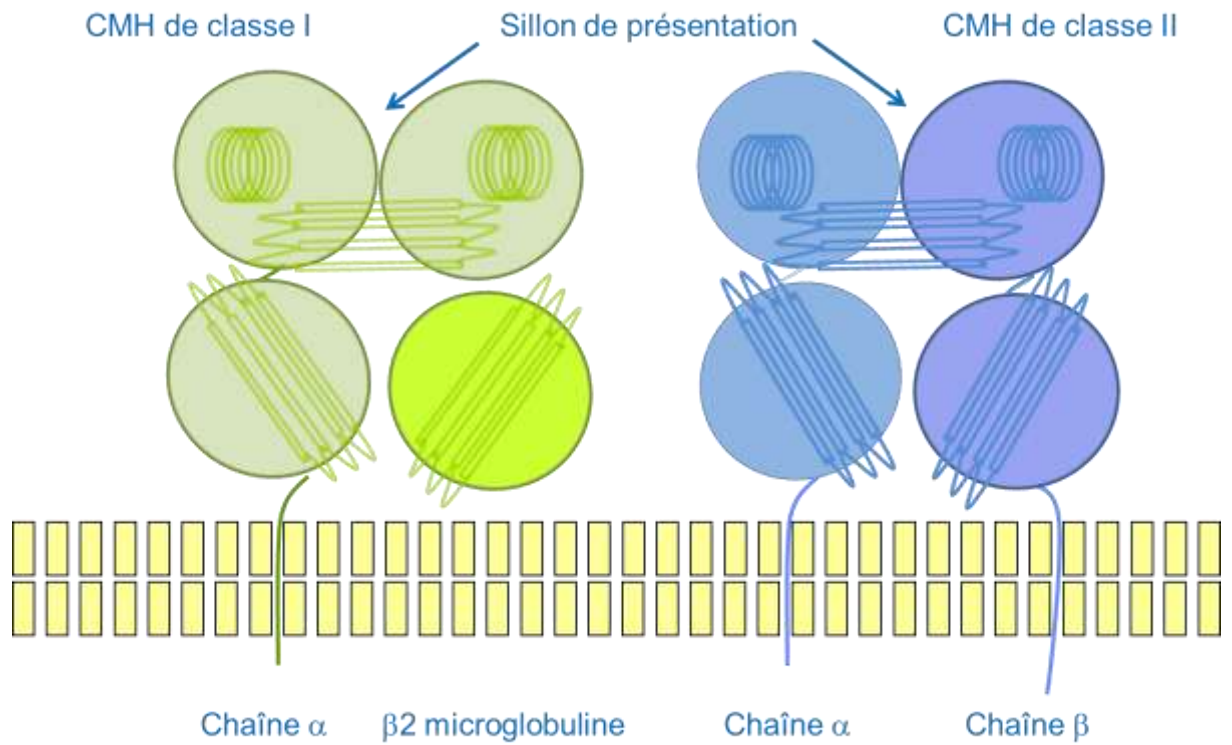


Figure 7. Apprêtement des antigènes protéiques.

La partie gauche de la figure (en vert) montre l'apprêtement des peptides présentés par les molécules de classe I. (1) Les protéines endogènes ubiquitinylées sont dégradées dans le protéasome. (2) les peptides ainsi produits sont transportés par les molécules TAP (Transporter Associated with antigen Processing) vers le réticulum endoplasmique (RE) où ils se lient (3) au sillon de présentation d'une molécule de classe I du CMH. (4) Le complexe CMH de classe I-peptide est rapidement exporté à la membrane cellulaire.

La partie droite de la figure (en bleu) montre l'apprêtement des peptides présentés par les molécules de classe II. (1) La molécule, protégée par la chaîne invariante (Ii), qui bloque le sillon de présentation, est synthétisée dans le réticulum endoplasmique (RE). (1') Parallèlement, des protéines exogènes sont endocytées par la cellule dans un endosome (2) Le complexe CMH de classe II/Ii est transporté également vers l'endosome. La fusion de l'endosome avec des lysosomes apporte des enzymes protéolytiques qui dégradent à la fois l'antigène et la chaîne Ii. Ceci permet aux peptides produits à partir de l'antigène de se fixer au sillon de présentation des molécules de classe II devenu accessible. (3) Le complexe CMH de classe II-peptide est alors exporté à la membrane cellulaire.

La flèche au milieu du schéma indique le phénomène de cross-présentation qui permet à certains antigènes exogènes d'être présentés par les molécules de classe I.

