

E. Expression d'antigènes, marqueurs de virulence et de récepteurs cellulaires

I. Expression d'antigènes

Notre environnement contient une multitude d'être vivant (virus, protozoaires, champignon...) et de substances capables d'envahir notre organisme et de menacer son intégrité. Généralement quand un élément étranger pénètre ou apparaît dans l'organisme, celui-ci répond par un ensemble de réactions appelées : réactions immunitaires qui lui permettent de neutraliser ou d'éliminer l'agent étranger et ainsi de maintenir son intégrité.

La réaction immunitaire repose sur l'aptitude de l'organisme à discriminer ses propre constituants (le « soi ») des éléments étrangers (le « non soi ») puis à éliminer sélectivement ces derniers.

L'espèce humaine possède plusieurs systèmes de marqueurs antigéniques :

- Le système ABO (groupes sanguins) ;
- Le système CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) ou HLA (Human Leucocytes Antigens : car il a d'abord été découvert à la surface des leucocytes).

I.1. Les complexes majeurs d'histocompatibilités

Le complexe majeur d'histocompatibilité humain est appelé le système HLA qui est présent au niveau du bras court du chromosome 6. Ces gènes sont extrêmement polymorphique au sein de l'espèce humaine. Les gènes du CMH sont répartis en trois classes :

- Les gènes de classe 1 codent pour les molécules de classes 1 du CMH. Les plus importants sont les gènes HLA-A, HLA-B et HLA-C qui codent pour les molécules du même nom. Les molécules de classes I du CMH permettent la présentation du peptide antigénique aux lymphocytes T CD8.
- Les gènes de classe 2 codent pour les molécules de classes 2 du CMH. Les plus importantes sont les gènes HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR qui codent pour les molécules du même nom. Les molécules de classes II du CMH permettent la présentation du peptide antigénique aux lymphocytes T CD4.
- Les gènes de classe 3 codent pour des molécules n'intervenant pas dans la présentation de l'antigène.

On distingue deux grands types selon leurs propriétés biochimiques, leur expression phénotypique et leur fonction :

- CMH de classe I, exprimées par la quasi-totalité des cellules nucléées des espèces vertébrées ;
- CMH de classe II, exprimées uniquement par quelques cellules spécialisées dans la présentation antigénique (lymphocytes, macrophages).

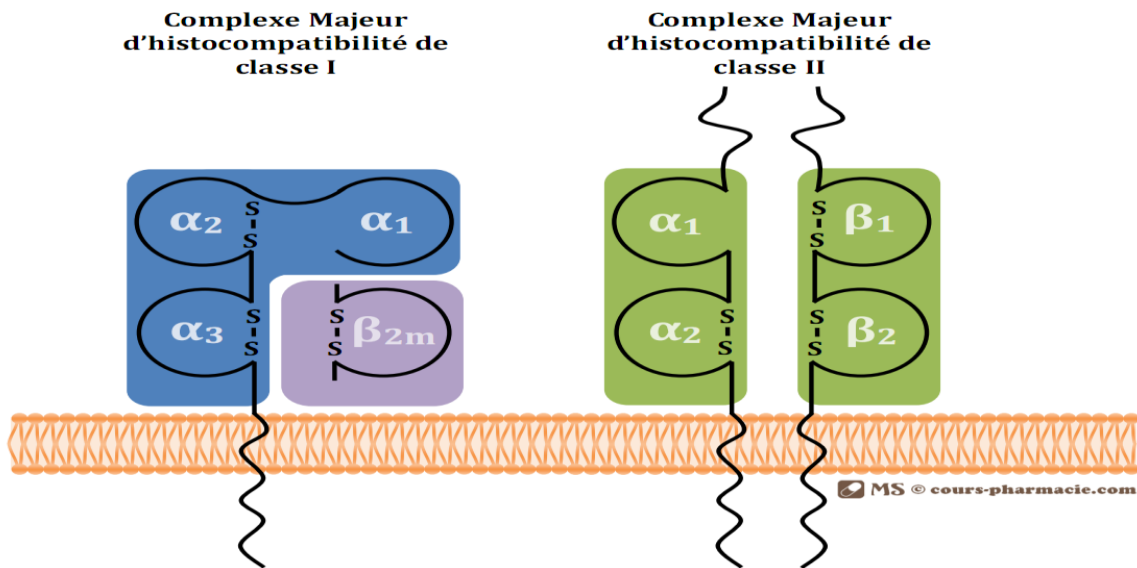


Figure II.19. Structure des molécules CMH de classe I et de classe II [19].

I.2. Apprêtement des antigènes protéiques

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

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.

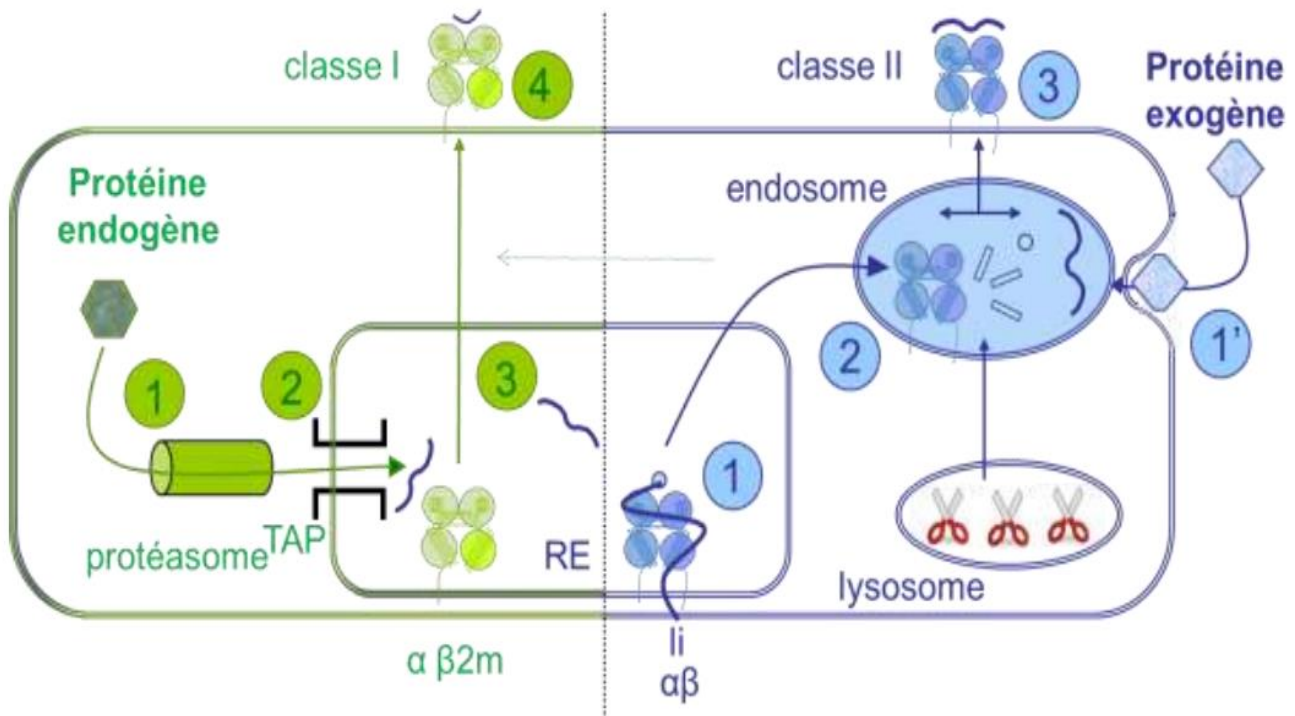


Figure II.20. Formation des complexes CMH-peptides [20].

II. Marqueurs de virulence

La pathogénicité de certaines bactéries repose sur de nombreux facteurs de virulence. Un facteur de virulence est une molécule produite par un agent infectieux (bactéries, virus, mycètes, protozoaires) qui contribue au caractère pathogène (la virulence) de ces organismes en leur permettant :

- d'occuper une niche chez l'hôte (colonisation), ce qui passe par l'attachement à ses cellules ;
- d'échapper au système immunitaire de l'hôte (immunoévasion) ;
- d'inhiber le système immunitaire de l'hôte (immunosuppression) ;
- d'entrer et de sortir des cellules de l'hôte dans le cas des infections intracellulaires (typiquement pour les virus) ;
- d'absorber les nutriments de l'hôte.

Parmi eux les adhésines, qui sont des protéines membranaires ou des pili qui permettent aux bactéries d'adhérer aux cellules cibles, étape indispensable à l'infection. Elles réagissent avec des récepteurs des cellules hôtes.

III. Récepteurs cellulaires

Un récepteur membranaire est capable de reconnaître et de fixer une substance spécifique extérieure à la cellule et porteuse d'une information ou d'un signal : hormone, neurotransmetteur, facteur de croissance, etc. Ce faisant, il provoque des modifications chimiques à l'intérieur de la cellule, qui se traduit par une réponse spécifique.

Dans la plupart des cas, ces récepteurs sont des protéines transmembranaires situées à la surface de la cellule cible. Lorsqu'ils fixent la molécule de signalisation extracellulaire (ou le ligand), ils s'activent et engendrent une cascade de signaux intracellulaires qui modifient le comportement de la cellule.

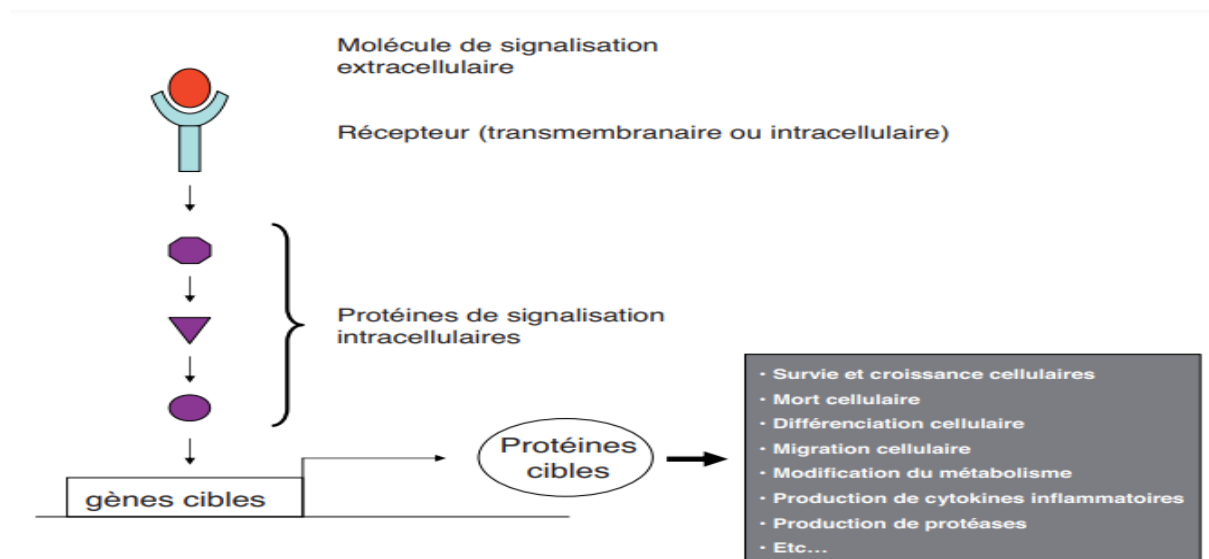


Figure II.21. Schéma général de la signalisation intracellulaire [21].

Il y a trois familles principales de récepteurs cellulaires de surface, qui effectuent chacun différemment la transduction des signaux extracellulaires.

- **Les récepteurs couplés aux canaux ioniques** sont impliqués essentiellement dans la signalisation synaptique rapide entre les cellules électriquement excitables. Ce type de signalisation s'effectue par l'intermédiaire de neurotransmetteurs qui ouvrent et ferment

transitoirement le canal ionique formé par des protéines à plusieurs domaines transmembranaires.

- **Les récepteurs couplés aux protéines G** régulent directement l'activité d'une autre protéine liée à la membrane plasmique, qui peut être soit une enzyme soit un canal ionique. L'interaction entre le récepteur et la protéine se fait par l'intermédiaire de la protéine trimérique de liaison au GTP (ou protéine G). Tous les récepteurs couplés à la protéine G appartiennent à une grande famille de protéines homologues à 7 domaines transmembranaires.
- **Les récepteurs couplés aux enzymes**, lorsqu'ils sont activés, fonctionnent directement comme une enzyme ou sont directement associés aux enzymes qu'ils activent. Ils sont formés de protéines à un seul domaine transmembranaire qui ont leur site de liaison au ligand situé à l'extérieur de la cellule et leur site catalytique ou de liaison enzymatique situé à l'intérieur. La grande majorité de ces récepteurs sont des protéine-kinases, ou sont associés à des protéine-kinases et les ligands qui s'y fixent provoquent la phosphorylation de groupes spécifiques de protéines dans la cellule cible.

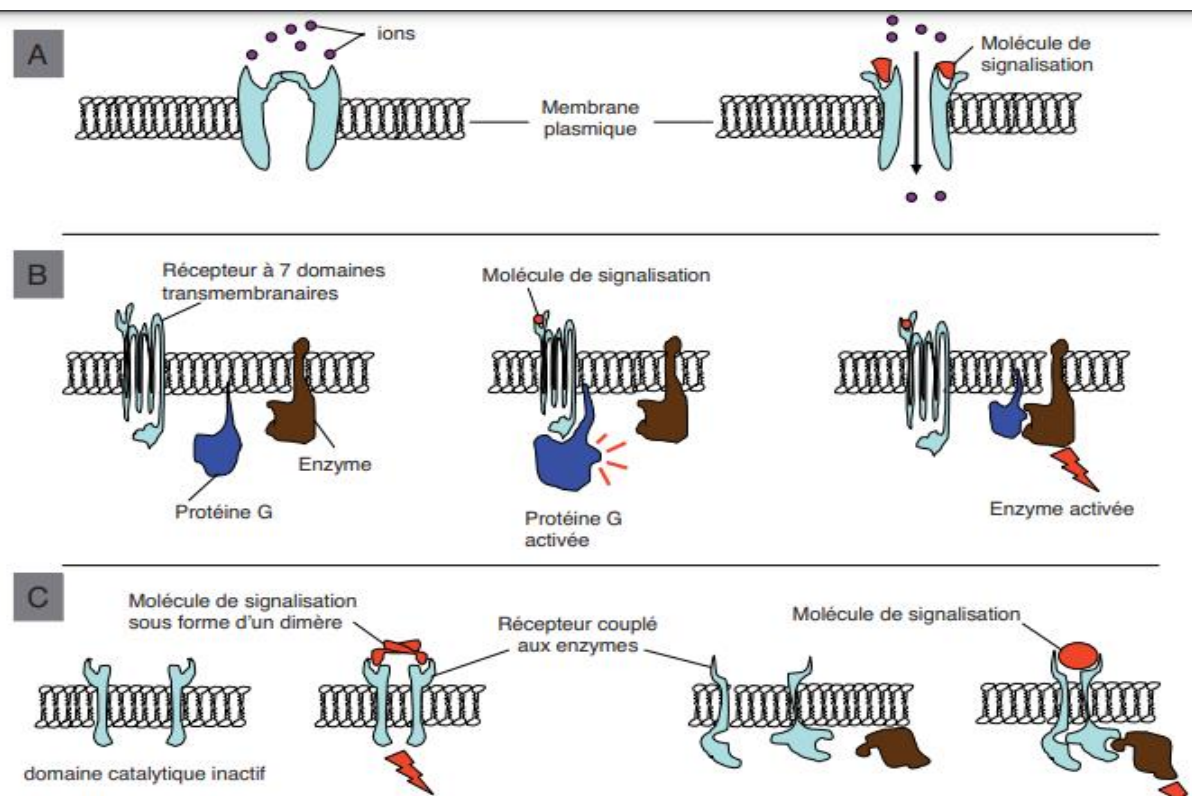


Figure II. 22. Trois classes de récepteurs cellulaires de surface. (A) Les récepteurs couplés aux canaux ioniques. (B) Les récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G. (C) Les récepteurs couplés aux enzymes [21].

F. Récepteur, désensibilisation et régulation de la réponse cellulaire

I. Désensibilisation de la communication cellulaire

La désensibilisation de la réponse à ligand d'un récepteur peut être liée à une perturbation des voies de signalisation cellulaire, ou à la diminution de l'expression membranaire de ce récepteur par déséquilibre entre son endocytose, sa dégradation intracellulaire et son recyclage vers la membrane ou sa néosynthèse. La désensibilisation d'un récepteur est homologue lorsqu'elle est induite par un ligand de ce récepteur. Elle est hétérologue lorsqu'elle est induite par stimulation d'un autre récepteur, mettant en jeu une voie de signalisation.

I.1. Niveau ligand

La première étape de la désensibilisation concerne le ligand. Plusieurs processus contribuent à la suppression de l'agoniste du milieu extracellulaire. L'élimination du ligand de l'environnement extracellulaire est l'évènement le plus précoce et le plus efficace lorsque celui-ci est un neurotransmetteur. Deux mécanismes permettent son élimination :

- Recapture du ligand par des transporteurs.
- Dégradation extracellulaire du ligand.

I.2. Niveau récepteur

Le phénomène est souvent appelé désensibilisation du récepteur. Il survient quelques secondes ou quelques minutes après l'activation de ce dernier. Il implique :

- Une phosphorylation du récepteur.
- Une diminution temporaire du nombre de récepteurs présents au niveau de la membrane plasmique.