

Le Complexe majeur d'Histocompatibilité

CMH

Introduction

La reconnaissance des antigènes par les LT exigent leur dégradation préalable et leur présentation par des molécules spécialisées connues sous le vocable de Human Leukocyte antigen (HLA) chez l'homme, et dont les gènes se retrouvent regroupés en cluster formant le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

Dans ce cours, sera traité d'abord le CMH en précisant son organisation et ses caractéristiques. En second lieu, il aborde les protéines HLA et leur biologie.

I- Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)

1- Organisation

Le CMH code des protéines impliquées dans la présentation antigénique désignées « HLA » chez l'homme. Ce complexe se localise sur le bras court du chromosome 6, s'étalant sur un segment d'environ 4000 kilobases.

Les gènes du CMH sont regroupés en deux régions principales dont les produits diffèrent par leur localisation, leur structure et leur fonction.

a- La région de classe I

En position télomérique, elle s'étend sur environ 2000kb. Elle comprend plus de 20 gènes identifiés dont les principaux sont :

❖ **Les Gènes HLA-A, HLA-B, HLA-C de classe I classiques ou de classe Ia**

Bien définis, ils codent pour la chaîne α des molécules HLA de classe I (HLA-A, B, C) qui sont impliquées dans la présentation antigénique.

❖ **Les Gènes HLA-E, HLA-F, HLA-G de classe I non classiques ou de classe Ib**

De découverte récente, ils codent pour des molécules similaires aux molécules HLA Ia mais diffèrent de celles-ci par leur polymorphisme limité, leur expression tissulaire restreinte et leur fonction.

b- La région de classe II

En position centromérique, elle s'étend sur environ 1000 kb. Elle comprend environ 32 gènes dont les principaux sont les gènes **DR, DQ et DP** qui codent pour les chaînes α (gènes A) et β (gènes B) des molécules HLA de classe II.

Dans cette région sont localisés de nombreux autres gènes dont certains codent pour des molécules qui interviennent dans les voies intracellulaires de présentation antigénique.

Entre ces deux régions, on retrouve la région de classe III qui contient des gènes codant des protéines diverses sans relation avec la présentation antigénique.

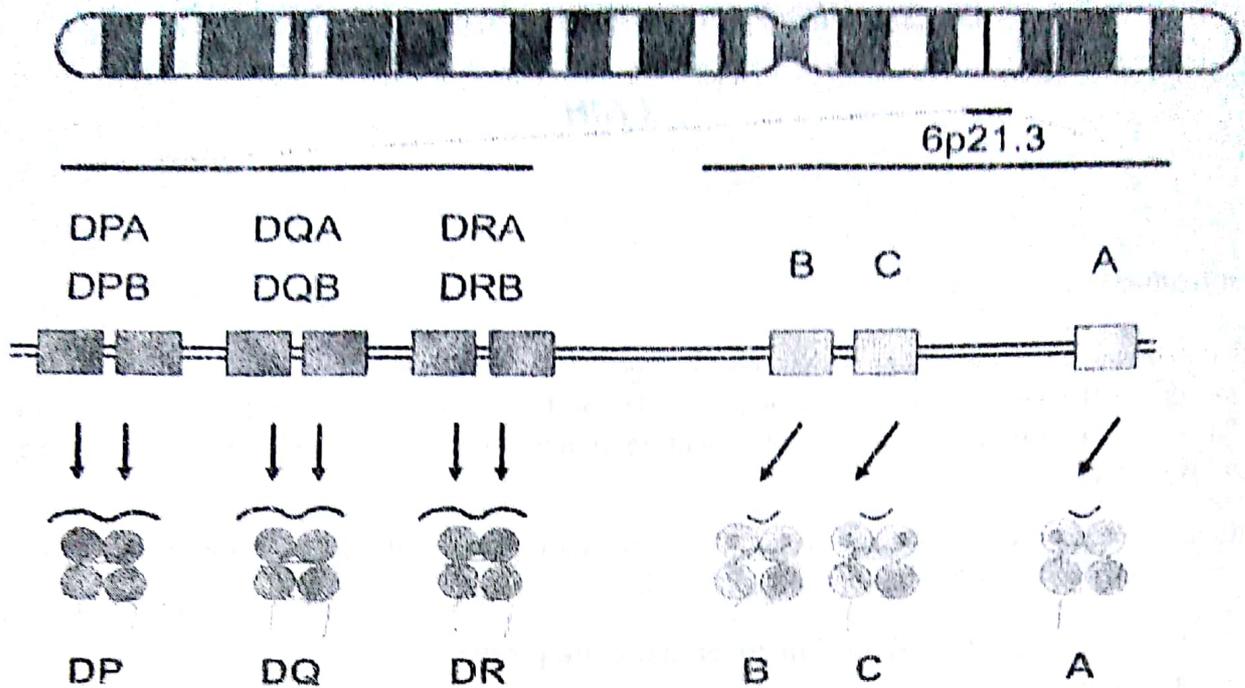


Figure 1: Organisation du CMH

2- Caractéristiques des gènes du CMH

Ce complexe présente quatre caractéristiques principales : le polymorphisme extrême, l'expression codominante, la liaison étroite et le déséquilibre de liaison.

a- Polymorphisme

Correspond à l'existence d'un très grand nombre de formes alléliques à chaque locus. Ce polymorphisme résulte de différences nucléotidiques pouvant aller d'un seul nucléotide à une centaine. Ces variabilités nucléotidiques peuvent entraîner ou pas des variabilités en acides aminés constituant la molécule.

La présence de ce grand nombre d'allèle rend difficile de trouver deux personnes portant les mêmes molécules HLA en dehors de la fratrie. Ces différences sont également à l'origine de phénomène d'allo-immunisation et de production d'anticorps anti-HLA.

b- L'expression codominante

Chaque allèle sur chaque chromatide est exprimé et son produit protéique est détecté à la surface des cellules. Les chromatides sont des chromosomes homologues dont l'un est paternel et l'autre est maternel. Les gènes portés par une chromatide constituent l'haplotype, et les deux haplotypes constituent le génotype. Les produits des gènes exprimés constituent le phénotype.

Ex : un individu possède le phénotype suivant : A3 A11 ; B7 B45 ; Cw3 Cw5.

Il a hérité d'un haplotype paternel qui est A3B7Cw5, et d'un haplotype maternel qui est A11B45Cw3.

Le génotype s'écrit alors comme suit : $\frac{A3B7Cw5}{A11B45Cw3}$ ou bien A3B7Cw5/A11B45Cw3

Des études familiales sont nécessaires pour déterminer le génotype, c'est-à-dire la position respective des gènes sur chacun des deux chromatides.

Tenant compte de cette expression, une personne portera à la surface de ces cellules 6 molécules HLA de classe I (2 HLA-A, 2 HLA-B et 2 HLA-Cw) et 6 à 8 molécules HLA de classe II (2 à 4 HLA-DR, 2 HLA-DP, 2 HLA-DQ) en respectant le profil de répartition des molécules HLA.

c- Liaison étroite ou Transmission en bloc

Les allèles portés par le même chromosome (c'est-à-dire présents en haplotype) se transmettent en bloc des parents aux enfants, sauf en cas de rares recombinaisons entraînant l'apparition d'un nouveau haplotype dit recombinant (l'enfant E5 dans l'exemple fig.2).

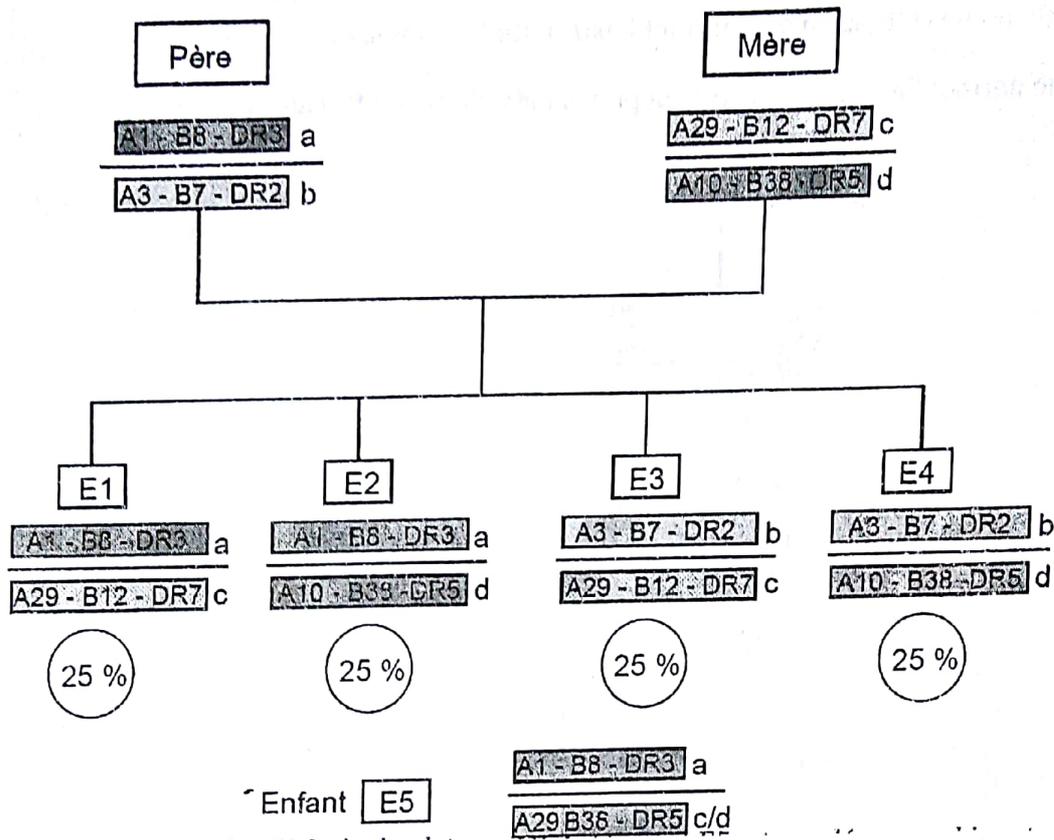


Figure 2: Transmission en bloc des gènes du CMH

d- Déséquilibre de liaison

En théorie, tout allèle d'un locus HLA peut être associé à n'importe quel allèle d'un autre locus. Cependant, certains allèles se trouvent associés préférentiellement avec certains allèles d'un autre locus. Cette association est plus fréquente que ne le voudrait le hasard et on parle alors de déséquilibre de liaison.

II- Molécules et gènes HLA de classe I

a- Structure des molécules HLA de classe I

Les molécules HLA de classe I (HLA-A, B, C) sont des glycoprotéines transmembranaires appartenant à la superfamille des immunoglobulines. Ce sont des hétérodimères résultant de l'association non covalente d'une chaîne lourde α polymorphe, codée par le CMH de

classe I et d'une chaîne légère monomorphe ; la β 2-microglobuline codée par le chromosome 15. La chaîne α est constituée de trois parties :

- ❖ Une partie extracellulaire : elle renferme l'extrémité N-terminale, et elle est organisée en trois domaines α 1, α 2, et α 3. Les domaines α 1 et α 2 forment à la surface, une cavité ou un sillon qui représente le site de fixation du peptide antigénique (la niche à peptide).
- ❖ Une partie transmembranaire hydrophobe, qui permet l'ancrage de la molécule dans la membrane cytoplasmique.
- ❖ Une courte queue cytoplasmique portant l'extrémité C-terminale.

La niche à peptide permet l'ancrage de courts peptides faits d'environ 9 acides aminés.

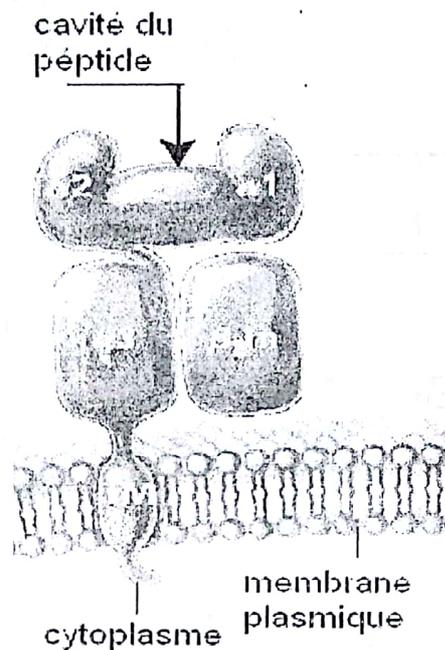


Figure 3: structure de la molécule HLA I

b- Structure des gènes de classe I

Trois gènes de classe I (A, B, C) codent chacun pour la chaîne α des molécules HLA-A, HLA-B et HLA-C respectivement.

Chaque gène est constitué de 8 exons : le 1^{er} exon code pour le peptide signal. Le 2^{ème} et le 3^{ème} exon codent pour les domaines α 1 et α 2 respectivement. Le 4^{ème} code pour le domaine α 3. Les autres exons codent pour le reste de la molécule. L'essentiel du polymorphisme est condensé dans les exons 2 et 3.

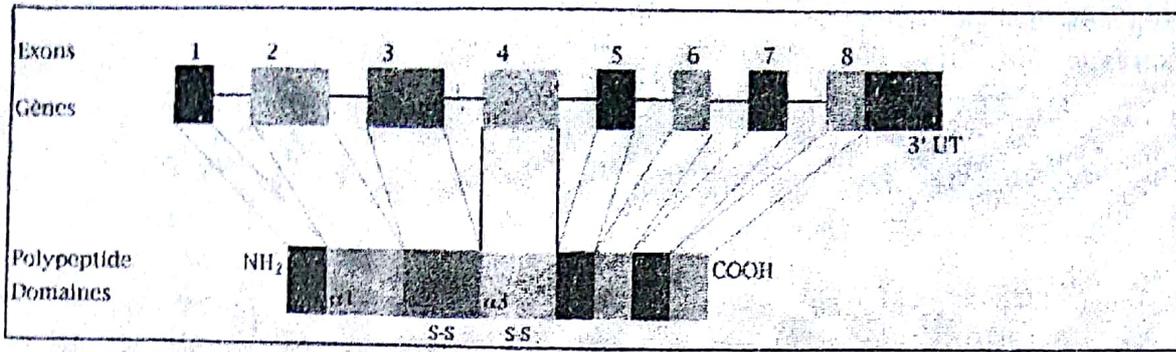


Figure 4: structure des gènes CMH I

c- Répartition

Les molécules HLA de classe I sont exprimées par la plupart de cellules nucléées de l'organisme à quelques exceptions près. Elles ne sont pas exprimées par les cellules du système nerveux central, les cellules endothéliales de la cornée, les cellules épithéliales pancréatiques et salivaires et les cellules du trophoblaste.

Rq : Les plaquettes bien que dépourvues de noyau, expriment fortement les molécules HLA I (elles sont synthétisées lors de l'étape de mégacaryocytes).

d- Biosynthèse des molécules HLA de classe I

Les molécules HLA de classe I présentent aux lymphocytes T CD8+ les peptides issus de la dégradation de protéines d'origine endogène ou d'origine exogène dans certains cas (pour la présentation croisée). Il peut s'agir de protéines de soi (protéines intracellulaires normales), de soi modifié (protéines tumorales) ou de protéines virales.

La présentation de peptide antigénique passe par plusieurs étapes. Certaines se déroulent dans le cytoplasme et d'autres dans le réticulum endoplasmique.

Dans le cytoplasme :

- Dégradation dans le cytoplasme des protéines endogènes par une protéase multicatalytique appelée protéasome. Ce complexe enzymatique permet de dégrader les protéines en courts peptides de différente taille qui seront par la suite transportés activement vers le réticulum endoplasmique.

Dans le réticulum endoplasmique :

- La chaîne α codée par le CMH s'associe à la β 2microglobuline pour former un hétérodimère. Ce dimère est stabilisé par des molécules chaperonnes.
- Les peptides antigéniques issus de la dégradation cytoplasmique par les protéasomes pénètrent dans le RE de façon active dépendante d'ATP via des molécules transporteuses TAP1/TAP2 (transporter associated with antigen processing) qui sélectionnent les peptides en fonction de leur taille.
- Dans le RE, l'association de la molécule HLA-I est achevée lors de chargement du peptide antigénique le mieux adapté sur la molécule HLA-I. La molécule ainsi

assemblée (chaîne- α/β -m/peptide), est alors transportée vers l'appareil de Golgi pour subir une glycosylation.

- Expression à la surface cellulaire.

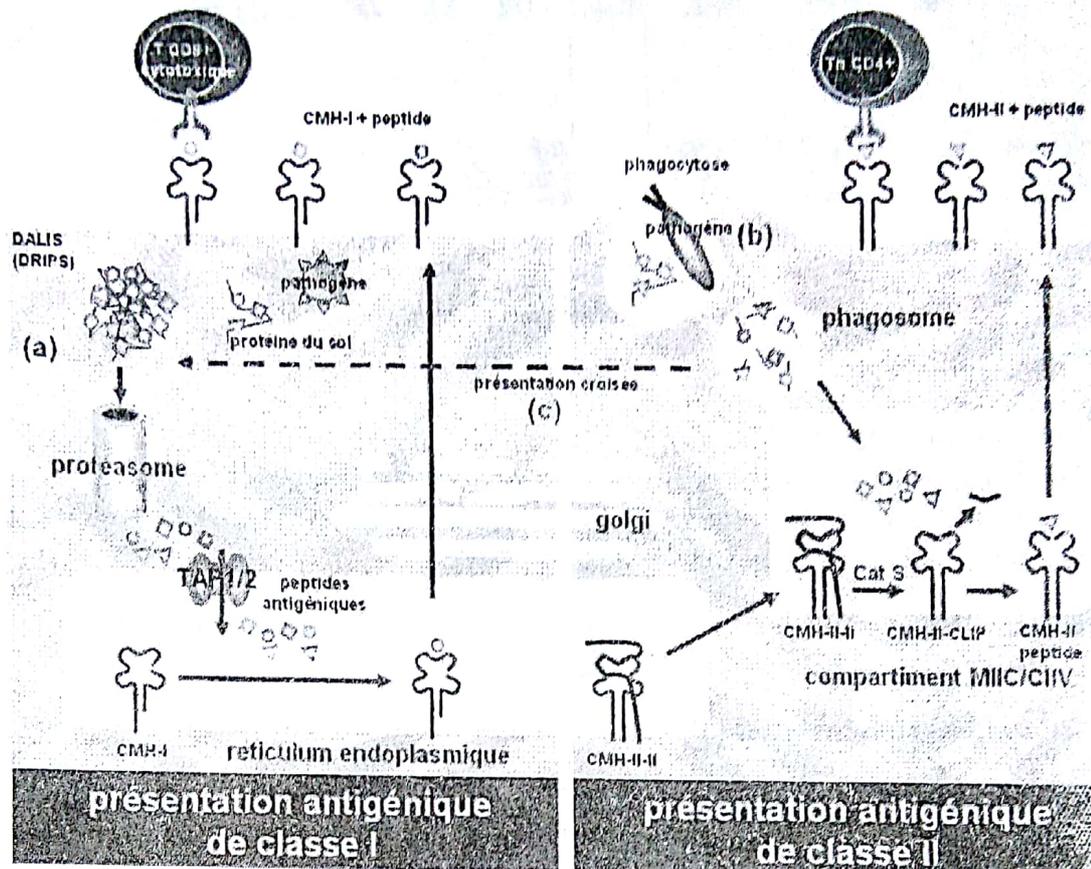


Figure 5: Biosynthèse des molécules HLA

3- Les molécules et les gènes de classe II

a- Structure des molécules HLA classe II

Ce sont des dimères constitués d'une chaîne lourde α et d'une chaîne légère β , toutes deux codées dans la région CMH de classe II. Chaque chaîne est organisée en trois parties :

- Une partie extracellulaire portant l'extrémité N-terminale, et organisée en deux domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ (pour la chaîne α), $\beta 1$ et $\beta 2$ (pour la chaîne β). Les domaines $\alpha 1$ et $\beta 1$ sont les plus polymorphes, ils forment une cavité plus ouverte sur les côtés logeant un peptide de taille variable allant de 12 à 25 acides aminés. Les domaines $\alpha 2$ et $\beta 2$ maintiennent la conformation de la molécule, de plus, le domaine $\beta 2$ porte le site d'interaction avec la molécule CD4.
- Une partie transmembranaire hydrophobe.
- Une courte queue intracytoplasmique portant l'extrémité C-terminale.

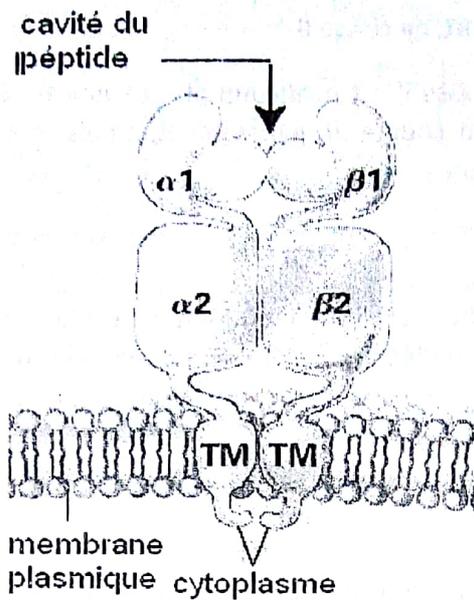


Figure 6: structure des molécules HLA II

b- Structure des gènes de classe II

La région de classe II ou la région HLA D comprend un grand nombre de gènes regroupés sous trois régions principales : HLA DR, HLA DP, HLA DQ.

Pour les trois locus, il existe pour chacun d'eux :

- Des gènes A (DRA, DPA, DQA) qui codent pour la chaîne α .
- Des gènes B (DRB, DPB, DQB) qui codent pour la chaîne β .

Les gènes A des trois locus et le gène DQB1 possèdent 5 exons, les gènes DRB et DPB1 sont faits de 6 exons.

Le 1^{er} exon code pour le peptide signal, le 2^{ème} et le 3^{ème} exon codent pour les domaines extracellulaires, les deux domaines restant codent pour le reste de la molécule.

Tous les gènes de classe II sont polymorphes à l'exception du gène DRA.

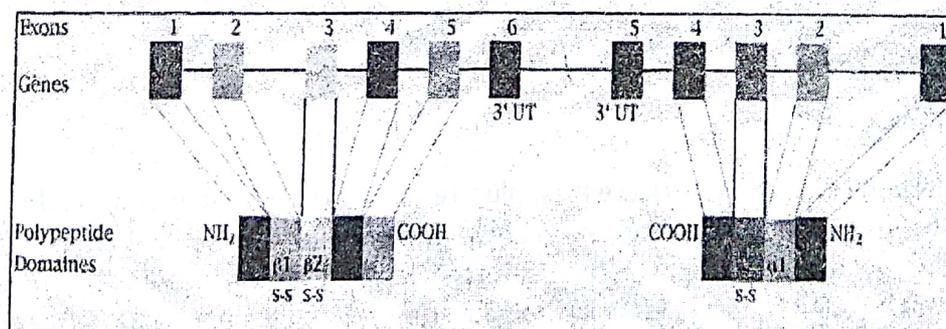


Figure 7: structure des gènes CMH I

➤ Polymorphisme des gènes de classe II

L'organisation des gènes de classe II est beaucoup plus complexe. Pour chaque sous-région (DR, DQ ou DP), on trouve un couple de gènes fonctionnels et un couple de gènes non fonctionnels appelés pseudogènes.

- Pour la sous-région DP

- Les gènes fonctionnels sont mentionnés : DPA1, DPB1, ils codent pour les chaînes $\alpha\beta$ 1 des molécules HLA-DP exprimées à la surface des cellules.
- Les pseudogènes non fonctionnels : DPA2, DPB2. Ces gènes ne vont être traduits en protéines.

- Pour la sous-région DQ

- Les gènes fonctionnels sont écrits : DQA1, DQB1 qui codent pour les chaînes $\alpha\beta$ 1 des molécules HLA-DQ exprimées à la surface des cellules.

• Les gènes non fonctionnels : ~~DQA2, DQB2~~

DQA2

- Pour la sous-région DR

Le gène DRA est monomorphe (absence de variation) est donc s'associe aux différents allèles du gène DRB. La sous-région DR est particulière. Elle renferme un seul gène DRA mais plusieurs gènes DRB dont certains sont fonctionnels d'autres sont des pseudogènes.

Les gènes DRB fonctionnels sont : DRB1, DRB3, DRB4, DRB5. Les pseudogènes sont alors, DRB2, DRB6, DRB7, DRB8 et DRB9.

Les gènes fonctionnels codent pour différentes molécules HLA-DR :

- Le couple DRA/DRB1 code les chaînes $\alpha\beta$ 1 qui constituent la molécule HLA-DR polymorphe qui s'exprime à la surface des cellules obligatoirement chez tous les individus (le polymorphisme est toujours respecté).
- Le couple DRA/DRB3 code les chaînes $\alpha\beta$ 3 de la molécule HLA-DR52.
- Le couple DRA/DRB4 code les chaînes $\alpha\beta$ 4 de la molécule HLA-DR53.
- Le couple DRA/DRB5 code les chaînes $\alpha\beta$ 5 de la molécule HLA-DR51.

Les molécules $\alpha\beta$ 1 sont présentes chez tous les individus, mais les autres molécules DR52, DR53 et DR51 ne sont pas obligatoirement exprimées par tous les sujets. De ce fait, une personne peut exprimer de 2-4 molécules HLA-DR.

c- Répartition

L'expression des molécules HLA de classe II est plus restreinte. Elles sont exprimées de façon constitutive sur les cellules présentatrices d'antigènes (monocytes/macrophages, cellules dendritiques, les lymphocytes B), sur les cellules myéloïdes et érythroblastiques et les cellules épithéliales thymiques. Elles sont retrouvées après activation à la surface des cellules T et des cellules endothéliales.

d- Biosynthèse des molécules HLA-II

Les molécules HLA-II présentent aux lymphocytes TCD8+ des peptides dérivés de protéines d'origine exogène (à l'extérieur de la cellule) qui seront internalisées par différents mécanismes (phagocytose, endocytose ou pinocytose).

La synthèse des molécules HLA-II passe par plusieurs étapes, certaines ont lieu au sein de compartiments spécialisés situés dans le cytoplasme et d'autres dans le réticulum endoplasmique (fig.5) :

- Les protéines exogènes internalisées par les différents mécanismes cités seront dégradées par les protéases présentes dans le compartiment endolysosomal, qui est caractérisé par son pH acide. Les peptides qui en résultent ont une taille très variable allant de 12-25 acides aminés.
- Les chaînes α et β des molécules HLA-II sont synthétisées dans le RE où elles forment les dimères $\alpha\beta$ stabilisés par une protéine chaperonne appelée « li » (chaîne invariante).
- Les molécules HLA-II associées à la molécule « li » migrent ensuite à travers l'appareil de Golgi vers le compartiment endosomal appelé MIIC (MHC Class II compartment).
- Dans le compartiment endosomal, un peptide antigénique se charge sur la molécule HLA-II, puis le complexe HLA-II/peptide est transporté vers la membrane cytoplasmique pour être exposé.