

Le complexe majeur d'histocompatibilité

Introduction

Alors que les LB reconnaissent par l'intermédiaire de leurs BCR, des protéines intactes, les LT reconnaissent de courts peptides présentés par des molécules spécialisées à la surface de la cellule. Ces molécules sont les produits de gènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), et représentent les molécules HLA (Human Leukocyte Antigen) chez l'Homme. Le principal rôle biologique de ces molécules est donc, la présentation des antigènes peptidiques aux LT.

I- Molécules HLA

Les molécules HLA (human leucocyte antigen) sont des glycoprotéines exprimées par divers types cellulaires. Leur première caractérisation était sur des leucocytes d'où leur dénomination.

Les molécules HLA sont classées en deux familles ; les molécules HLA de classe I et les molécules HLA de classe II. Dans chaque famille, il y a des molécules HLA classiques responsables directement de la présentation antigénique et des molécules HLA non classiques ayant diverses fonctions biologiques autres que la présentation antigénique.



1- Les molécules 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 renfermant l'extrémité N-terminale. 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.

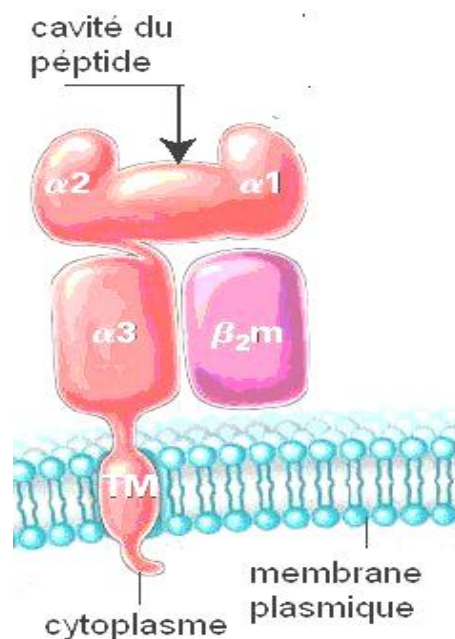


Figure 1: Structure d'une molécule HLA de classe I

b- Répartition

Les molécules HLA de classe I sont exprimées par la plupart de cellules nucléées de l'organisme. Leur taux d'expression varie d'un type cellulaire à un autre faisant qu'elles soient absentes de la surface des érythrocytes, très peu exprimées par les cellules du système nerveux central, les cellules endothéliales de la cornée, les cellules épithéliales

pancréatiques et salivaires, les hépatocytes et les cellules du trophoblaste. Les plaquettes bien que dépourvues de noyau, expriment fortement les molécules HLA I (elles sont synthétisées lors de l'étape de mégacaryocytes).

c- Biosynthèse des molécules HLA de classe I

Les molécules HLA de classe I présentent aux LTCD8+ les peptides issus de la dégradation de protéines endogènes présentes dans le cytoplasme des cellules. 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 différentes tailles 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 dimère. 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). Ces deux molécules ne permettent le passage que pour les peptides faisant 9-16 acides aminés.
- 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 2-m/peptide), est alors transportée vers l'appareil de Golgi pour subir une glycosylation.
- Expression à la surface cellulaire.

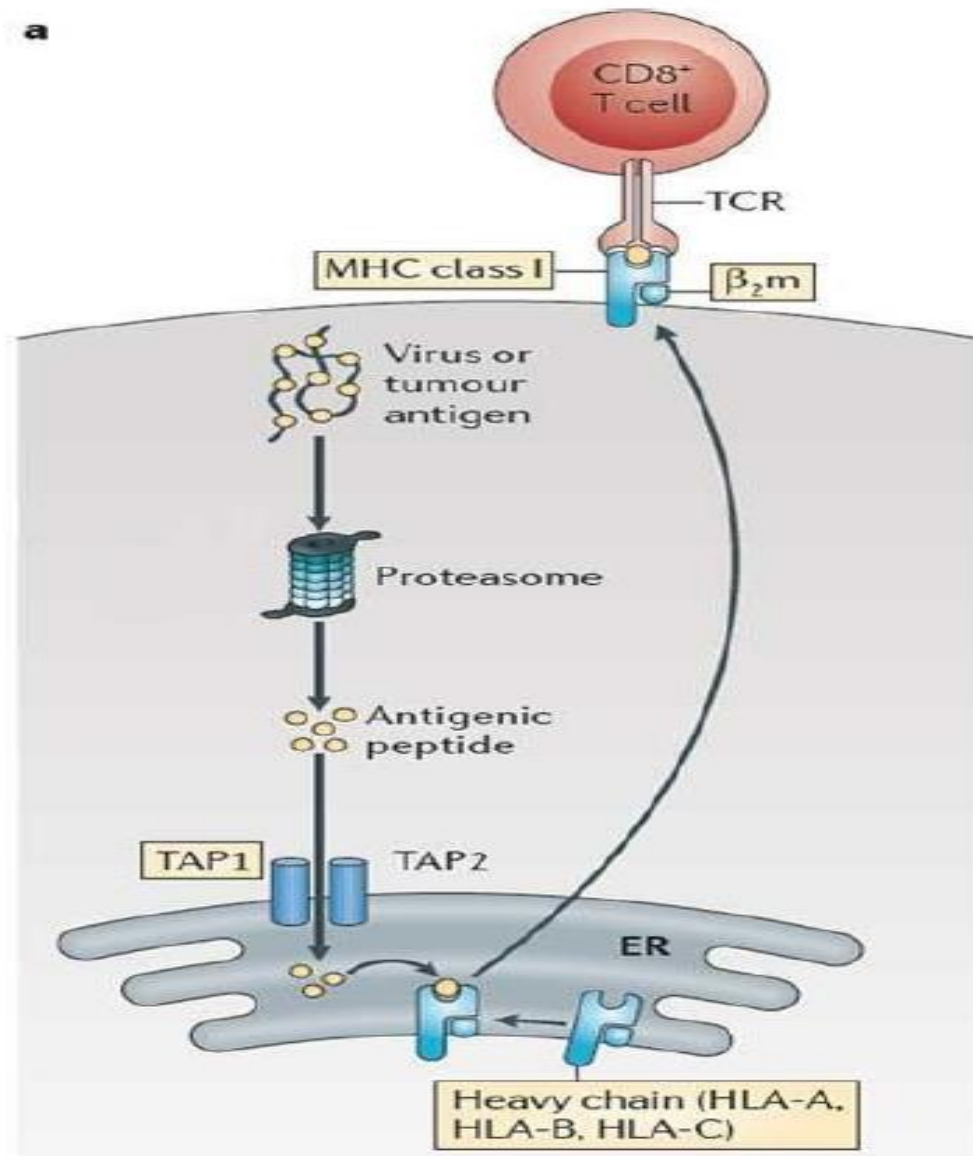


Figure2 : Biosynthèse des molécules HLA de classe I

- Cas particulier de la cross-présentation

Il faut savoir, que dans certaines situations, les molécules HLA I peuvent présenter des peptides issus de la dégradation des protéines exogènes qui sont internalisées par les mécanismes de capture des cellules présentatrices d'antigènes. Ce processus s'appelle la présentation croisée au cours duquel les protéines exogènes rejoignent les voies de dégradation cytoplasmique utilisées par la voie endogène. Les peptides exogènes produits dans le cytoplasme seront transportés dans le RE pour être chargés sur les molécules HLA de classe I.

2- Les molécules HLA 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.

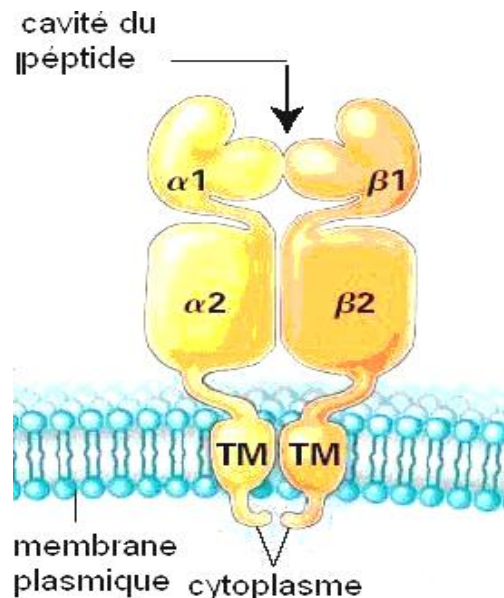


Figure3: Structure des molécules HLA II

b- Répartition

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

Il faut noter également que la densité des molécules HLA II sur les cellules varie en fonction du stade de maturation et/ou de l'état d'activation des cellules. (Ex : densité faible sur les

cellules dendritiques immatures vs densité élevée sur les cellules dendritiques matures, densité très faible sur les macrophages avant activation vs densité élevée sur les macrophages activés).

c- Biosynthèse des molécules HLA-II

Les molécules HLA-II présentent aux LTCD4+ des peptides dérivés de protéines d'origine exogène (protéines de bactéries à développement extracellulaire, protéines sécrétées, débris cellulaires). Ces protéines sont 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 :

- 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 « Ii » (chaîne invariante).
- Les molécules HLA-II associées à la molécule Ii 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 avec l'aide des molécules DM/DO, puis le complexe HLA-II/peptide est transporté vers la membrane cytoplasmique pour être exposé.

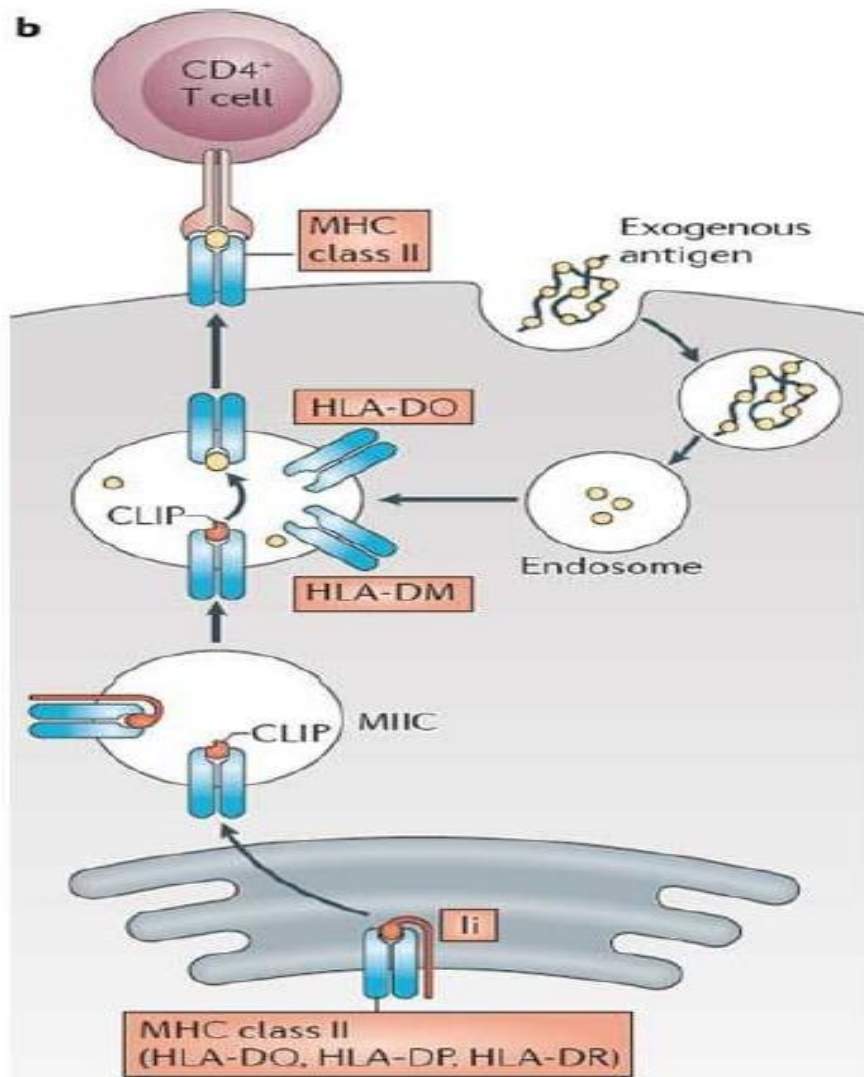


Figure 4 : Biosynthèse des molécules HLA II

3- La présentation antigénique dans les réponses immunitaire

a- Spécificité de la reconnaissance par le TCR

Les molécules HLA de classe I présentent aux LT CD8+ et les molécules HLA de classe II présentent aux LTCD4+.

Chaque molécule HLA ne peut présenter qu'un peptide à la fois, mais chaque type de molécule peut présenter différents peptides à condition qu'ils partagent les mêmes acides aminés d'ancrage. Ainsi, une seule molécule HLA peut présenter un grand nombre de peptides différents au fil du temps.

Les molécules HLA exprimées par une cellule ne peuvent présenter des antigènes pour induire soit une tolérance soit une réponse que lorsqu'elles sont reconnues par les LT appartenant au même individu. Ceci est le résultat d'une éducation thymique des LT à

reconnaitre les molécules HLA du Soi. Ce phénomène est appelé la restriction du CMH au Soi.

Il faut savoir que lorsqu'une cellule portant des molécules HLA différentes des molécules HLA du Soi, les LT de l'individu la reconnaissent comme un antigène du non Soi, s'activent et donnent naissance à une réponse allogénique. La restriction du CMH est l'obstacle majeur de la transplantation d'organe.

b- Rôles de la présentation antigénique

La présentation antigénique est un processus déterminant pour le fonctionnement des LT et dans la régulation de l'activité des cellules NK. Elle intervient dans :

- L'éducation thymique des LT à reconnaître les antigènes du Soi avec une affinité adéquate afin d'induire la tolérance au Soi
- Dans les tissus périphériques, les molécules HLA I présentent des Ag du Soi aux LT permettant le maintien de la tolérance au Soi
- Les molécules HLA I permettent la régulation de l'activation des cellules NK en interagissant avec les récepteurs KIR sur les cellules NK
- En présentant des antigènes du non Soi par les molécules HLA I et II, des réponses immunitaires adaptatives sont déclenchées

II- Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)

Les molécules HLA sont codées par une série de gènes constituant le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Ce complexe est localisé chez l'Homme, sur le bras court du chromosome 6 sur un segment d'environ 4000 kilobases. Les gènes HLA sont regroupés en deux régions principales dont les produits diffèrent par leur localisation, leur structure et leur fonction.

1- Organisation du CMH humain

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 (classe Ia)

Ils codent chacun pour la chaîne α d'une des molécules HLA de classe I (HLA-A, B, C).

❖ Les Gènes HLA-E, HLA-F, HLA-G de classe I non classiques (classe Ib)

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. La disposition des gènes de classe I est représentée dans la fig. 5

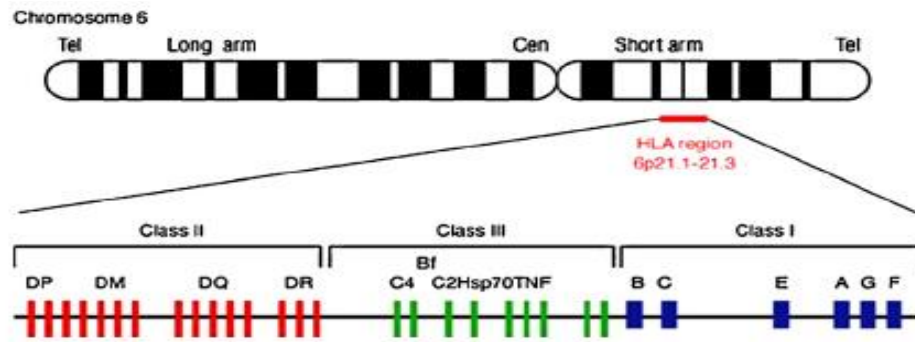


Figure 5 : Organisation du CMH humain

Rq :

Il est à noter que dans la région de classe I, on retrouve des gènes codant des protéines apparentées aux molécules HLA de classe I comme les protéines MIC-A et MIC-B.

b- La région de classe II

b-1- Les gènes de classe II

En position centromérique, elle s'étend sur environ 1000 kb. Elle comprend environ 32 gènes dont les principaux sont :

- ❖ Les gènes codant les molécules HLA II classiques ; **HLA DR, HLA DQ, HLA DP**. Pour chaque locus, il y a un couple de gènes A et B codant respectivement les chaînes α et β des molécules HLA de classe II.
- ❖ Les gènes codant les molécules HLA II non classique DOA, DOB, DMA, DMB intervenant dans la biosynthèse des molécules HLA II classiques.
- ❖ Certains gènes codent pour des molécules qui interviennent dans les voies intracellulaires de présentation antigénique comme: TAP1 et TAP2 (transporter of antigen peptides), LMP2 et LMP7 (large multifonctionnel antigen), TAPASIN (TAP associated protein).

b-2- Organisation des gènes de classe II classiques

Pour chaque locus, il y a un couple de gènes A et B. Le nombre de gènes A et/ou B diffère d'un locus à un autre (tableau 1).

Tableau 1: Organisation des gènes du CMH de classe II

Locus	Nombre de gènes	Gènes fonctionnels	Pseudogènes
DRA	1	DR α	-
DRB	9	DRB1, DRB3, DRB4, DRB5	DRB2, DRB6, DRB7, DRB8, DRB9
DQA	2	DQA1	-

DQB	3	DQB1	-
DPA	3	DPA1	DPA2, DPA3
DPB	2	DPB1	DPB2

- Locus DQ

Renferme un couple de gènes fonctionnels (DQA1, DQB1) codant les molécules HLA-DQ retrouvées à la surface des cellules.

- Locus DP

Renferme un couple de gènes fonctionnels (DPA1, DPB1) codant les molécules fonctionnelles HLA-DP retrouvées à la surface des cellules. A côté de ce couple, il y a des pseudogènes qui ne sont pas fonctionnels et ne sont pas ainsi, traduits en protéines.

- Locus DR

Renferme un couple de gènes fonctionnels (DRA1, DRB1) codant les molécules HLA-DR retrouvées à la surface des cellules de tous les individus sains.

A côté de ce couple, le gène DRA1 peut s'associer à d'autres gènes DRB pour donner naissance à des molécules DR s'exprimant chez certains individus seulement (tableau 2).

En plus, il y a des pseudogènes non fonctionnels DRB qui ne sont pas traduits en protéines.

Tableau 2: polymorphisme numérique de la région DR

	DRB1	DRB3	DRB4	DRB5
DRA	Différentes spécificités alléliques (DR1, DR2, DR18,...)	DR52	DR53	DR51
Expression	Tous les individus	Certains individus	Certains individus	Certains individus

c- La région CMH III

Entre ces deux régions, on retrouve la région de classe III qui renferme des gènes divers n'intervenant pas dans la présentation antigénique et ne sont pas des gènes d'histocompatibilité mais leur présence entre les deux régions du CMH de classe I et II fait qu'ils soient appelés des gènes de CMH de classe III. Parmi eux on trouve les gènes codant les protéines du complément C2, FB ainsi que le gène codant la cytokine TNF α .

2- Caractéristiques des gènes du CMH

Les gènes du CMH présentent quatre caractéristiques principales : polymorphisme extrême, expression codominante, liaison étroite et déséquilibre de liaison.

a- Polymorphisme

Correspond à l'existence d'un très grand nombre de formes alléliques à chaque locus. C'est-à-dire, l'existence de molécules HLA-A, B, C, DR, DQ, et DP différentes d'une personne à une autre. Ce polymorphisme résulte de différences nucléotidiques pouvant aller d'un seul nucléotide à une centaine, qui se traduisent par des différences en acides aminés sur 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.

Tenant compte de cette expression, une personne portera à la surface 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).

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 de rares recombinaisons entraînant l'apparition d'un nouveau haplotype dit recombinant (l'enfant E5 dans l'exemple).

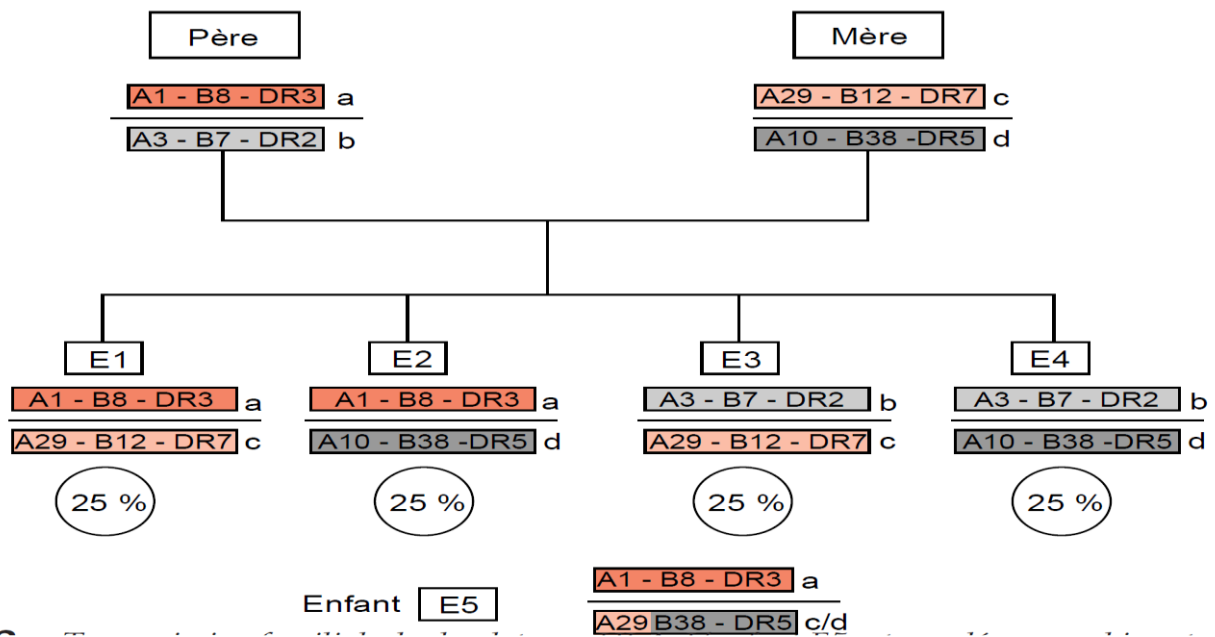


Figure 6: Transmission en bloc des gènes du CMH

3- Organisation des gènes du CMH

a- Les gènes du CMH I

Chaque gène (A, B ou Cw) 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 $\alpha 1$ et $\alpha 2$ respectivement. Le 4^{ème} code pour le domaine $\alpha 3$. Les autres exons codent pour le reste de la molécule. L'essentiel du polymorphisme est condensé dans les exons 2 et 3.

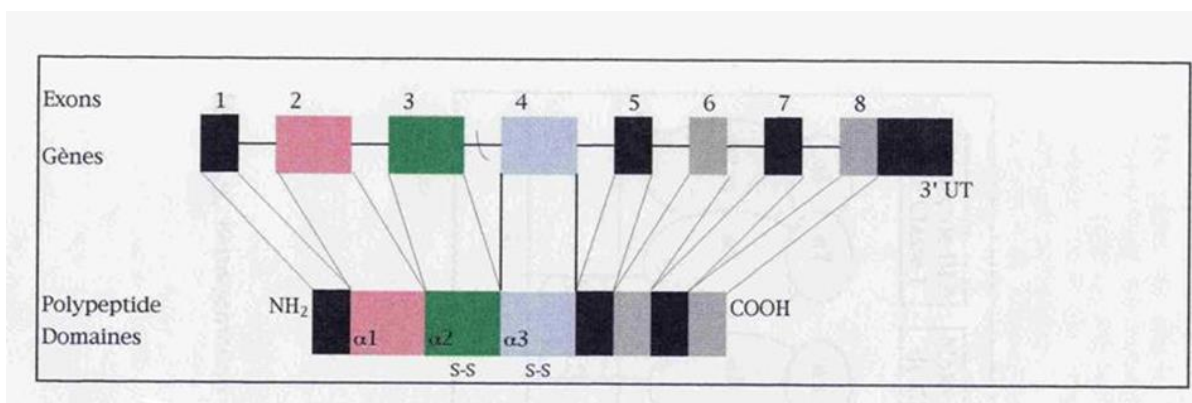


Figure 7 : Organisation des gènes de classe I

b- Les gènes du CHM II

Les gènes A des trois locus (DR, DQ et DP) 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.

Le polymorphisme des molécules HLA II étant concentré dans les domaines $\alpha 1$ et $\beta 1$, sur le plan génétique le polymorphisme est donc concentré dans les exons 2 de chaque gène.

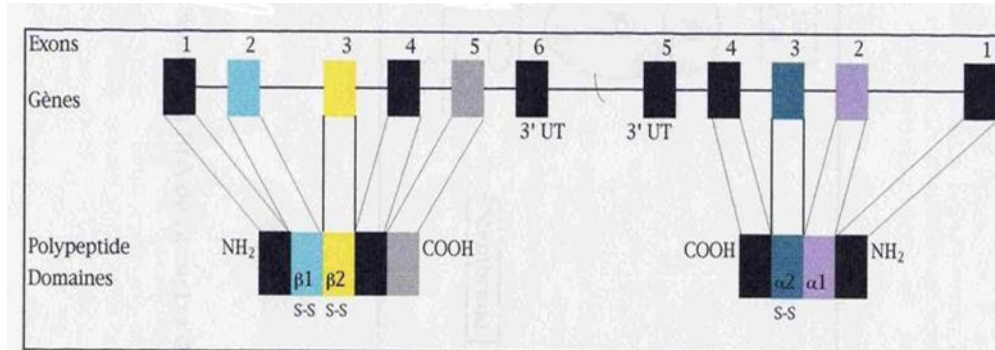


Figure 8 : Organisation des gènes de classe II

4- Etude du polymorphisme du CMH

a- Intérêt

L'étude du polymorphisme du CMH ou le typage HLA permet de :

- Appairer les couples donneurs/receveurs en transplantation d'organe afin d'éviter le rejet et augmenter la survie de l'organe transplanté.
- Etablir les liens de paternité.
- Aider au diagnostic de certaines pathologies. Certains allèles HLA sont souvent présents chez les patients atteints d'une pathologie donnée comme c'est le cas avec l'allèle HLA-B27 qui est souvent associé à la spondylarthrite ankylosante et les allèles DQ2/DQ8 souvent retrouvés chez les patients atteints de la maladie cœliaque.
- Etudier l'anthropologie et la migration des populations.

b- Techniques du typage HLA

Le typage HLA peut être réalisé par deux principaux groupes de techniques ; la technique sérologique et les techniques de biologie moléculaire.

- La technique sérologique

Cette technique s'intéresse à l'étude de protéines HLA exprimées par les cellules du sujet à typer. Pour cela une technique de microlymphocytotoxicité est utilisée.

La microlymphocytotoxicité (LCT) est une technique permettant de déterminer les antigènes HLA de classe I et de classe II exprimées à la surface des lymphocytes d'un sujet donné en utilisant des anticorps spécifiques aux différents antigènes HLA présents dans une population.

- Les techniques de biologie moléculaire

Permettent l'étude des allèles spécifiques en utilisant des techniques de biologie moléculaire basée sur la PCR (polymerisation chain reaction).

Ces techniques permettent de distinguer les différences même minimales entre deux allèles d'un même gène.

Les techniques de biologie moléculaire utilisées pour le typage HLA s'intéressent aux exons polymorphes des gènes du CMH.