

**Master1 Biologie animale (2019/2020)**  
**Matière : Immunologie**

## **VI COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE(CMH)**

Le CMH est un ensemble de protéine membranaire se trouvant sur les cellules présentatrices d'antigène (CPA), essentiel à la reconnaissance des antigènes par le système immunitaire

Le CMH est un système multi génique, multiallélique polymorphiques et d'expression codominante. Il correspond à des régions génétiques responsables de la synthèse de glycoprotéines membranaires impliquées dans le rejet de greffe histo incompatible et le fonctionnement par signaux entre les lymphocytes et cellules présentatrices de l'Ag.

On dit complexe parce que chez chaque individu ce sont plusieurs caractères chacun d'eux déterminé par un gène, qui représentent l'ensemble du système.

-Majeur d'histocompatibilité : parce que les caractères en question sont les plus importants des structures tissulaires impliquées dans le rejet de greffe.

Histocompatibilité étant le terme qui désigne la compatibilité(capacité d'accepter les greffes. Il existe deux(02) systèmes, les plus connus sont : celui de la souris( système murin) appelé le système **H-2** et celui de l'Homme appelé HLA (Human leukocytes antigens).

### **Système H-2 :**

Il est déterminé par des gènes portés sur le chromosome 17 de la souris. Du point de vue génétique le segment de chromosome murin ou haplo type codant pour le système **H-2**. La conception actuelle du système **H-2** distingue les gènes K et D qui codent pour les produits dits de **classe I**.

La région I(comprend 4 gènes :  $A\beta$  ;  $A\alpha$  ;  $E\beta$  ; et  $E\alpha$  ) gouvernant la production des produits de **classe II**.

Le C4 code pour le facteur du complément correspondant au produit de **classe III**.

## **6.1. Bases génétiques du CMH**

### **6.1.1 Génétique du CMH**

Chez l'Homme, le système du CMH est porté sur le chromosome 6, au niveau du bras court. Il est séparé en 3 classes de gènes :

des molécules de classe II, de classe III et de classe I (**ordre de découverte**).

On ne détaillera pas la classe III. Il faut cependant savoir qu'on continue à l'appeler HLA alors qu'aucune molécule HLA n'est codée par des gènes présents sur cette région.

Néanmoins, on s'aperçoit que parmi les gènes présents sur cette région HLA de classe III, il y a de nombreux gènes très importants dans les réponses immunitaires (notamment des gènes qui codent pour **des fractions du complément C4A C4B C2**, des gènes qui codent pour le  $TNF\alpha$ ... Ces gènes codent donc pour des protéines qui vont avoir un rôle important dans la réponse immunitaire innée en particulier).

**HLA de classe I** : trois(0 3) gènes polymorphes : HLA-A, HLA-B, HLA-C. Chacun de ces gènes code pour une protéine  $\alpha$ . HLA de classe II : plus complexe avec plusieurs sous régions. Cette région de classe II donne naissance à 3 types de protéines.

**HLA de classe II :**

- **HLA-DR** : la chaîne  $\alpha$  est codée par le gène DRA. Contrairement aux molécules HLA de classe I, la chaîne  $\beta$  est aussi codée par la région HLA de classe II. DRB1, DRB2 et DRB3 codent pour la chaîne  $\beta$  mais DRB1 est le plus important car il est toujours présent chez tous les individus. En fonction des gènes (ce n'est pas du polymorphisme), on peut avoir un deuxième gène : DRB2 ou DRB3, qui va coder pour une 2<sup>ème</sup> chaîne  $\beta$  et donne la possibilité aux individus qui portent ce gène supplémentaire d'avoir une molécule supplémentaire HLA-DR qui va diversifier le nombre de molécules différentes qui va exister à la surface des cellules.

- **HLA-DQ** : DQA1 et DQB1 codent pour les gènes  $\alpha$  et  $\beta$  de la molécule HLA-DQ.

- **HLA-DP** : DPA1 et DPB1 codent pour la molécule HLA-DP.

On retrouve également toutes sortes de gènes qui codent pour des protéines qui ne sont pas des protéines HLA mais qui jouent un rôle dans la fonction des molécules HLA.

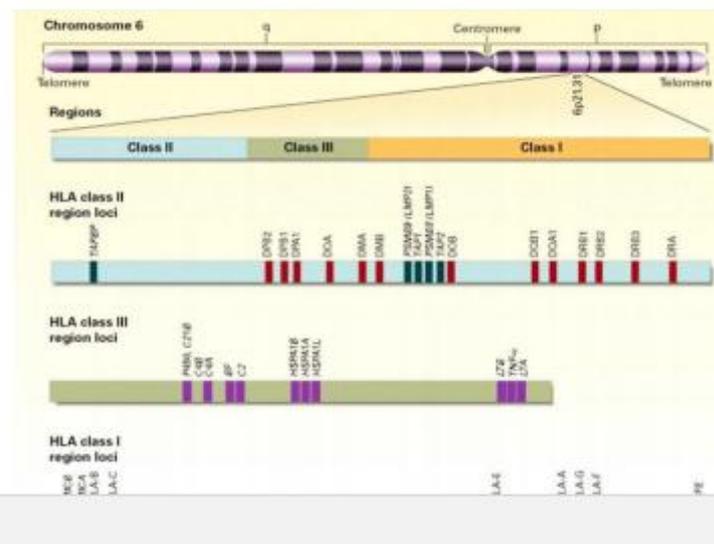


Figure 1 : organisation des gènes du CMH

## 6.1.2. Caractéristiques du système HLA :

**Variabilité** : degré de différence entre 2 gènes ou molécules (cette variabilité est le support du polymorphisme qui va permettre de déterminer si on a 2 allèles dans notre système, mais ne le définit pas)

**Polymorphisme** : un grand nombre de formes alléliques à chaque locus.

- se définit au niveau d'une population

- On dit qu'un locus est polymorphe si on le retrouve chez 1% de la population.

**Transmission en Haplotypes** : liaison étroite entre les différents gènes HLA (une chromatide héritée de chaque parent contient l'ensemble des gènes, si il n'y a pas beaucoup

de crossing over les allèles portés par le père et par la mère sont transmis en bloc à l'enfant, mais en réalité il y a des crossing over et souvent des doubles crossing over...)

### **Codominance :**

les 2 allèles parentaux de chaque gène du CMH sont exprimés (chaque allèle exprimé est en général exprimé de la même façon : pas de gène dominant ou récessif)

- augmentation du nombre de molécules du CMH différentes susceptibles de présenter des peptides aux lymphocytes T. La signification du polymorphisme est que l'on a un grand nombre de formes alléliques pour chaque locus.

La polygénie c'est la présence de plusieurs gènes exprimés de manière simultanée avec des fonctions similaires. Si l'on additionne polygénie et polymorphisme cela produit la diversité des molécules du CMH au niveau individuel et de la population générale (beaucoup de molécules HLA à la surface des cellules).

## **6.2. Structure des molécules du CMH(HLA) :**

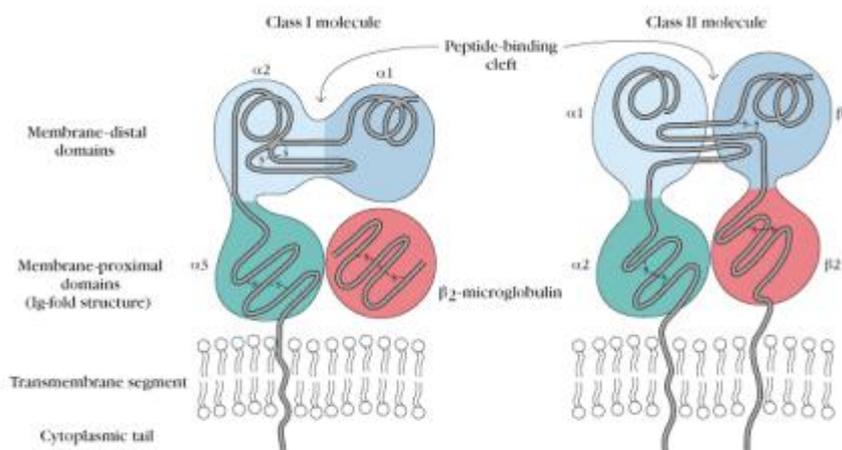
### **6.2.1-Molécules HLA de classe I et de classe II ( figure 2) :**

Elles sont organisées en domaines globulaires de 100 acides aminés. Elles appartiennent à la superfamille des **immunoglobulines**.

**Molécule HLA de classe I** : chaque molécule du CMH-1 est composé de chaîne  $\alpha$  organisée en 3 domaines ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  et  $\alpha 3$ ) avec des ponts disulfures pour maintenir son organisation, une partie transmembranaire et une partie intracytoplasmique. La chaîne  $\beta$  (la  $\beta 2$ microglobuline) est codée par le chromosome 15 et non 6 et se fixe de manière non covalente à cette molécule.

**Molécule HLA de classe II** : les molécules du CMH de classe II sont composées de deux(02) chaînes( $\alpha$  et  $\beta$ ) sont codées par le même gène au niveau de la région HLA de classe II (un pour la chaîne  $\alpha$  et un pour la chaîne  $\beta$ ).

Une petite poche sert à présenter des fragments d'antigènes aux lymphocytes et joue donc un rôle majeur. .



**Figure 2 : structure des molécules du CMH de classe I et II**

## 6.2 .2 Présentation antigénique :

Ces molécules diffèrent dans la manière de présenter les antigènes :

### 6.2.2.1 Molécules HLA de classe I :

- Ubiquitaires : exprimées par toutes les cellules nucléées de l'organisme (donc pas au niveau des GR, moins bien exprimées au niveau des cellules de la spermatogénèse et du cerveau, ni au niveau de la cornée ( pas de typage HLA nécessaire pour les greffes de cornée)).

- Présentent des peptides propres à la cellule (pas forcément du Soi mais fabriqué par la cellule comme les virus par exemple qui nécessitent la machinerie cellulaire pour proliférer) appelés « antigènes endogènes ». **Molécule HLA de classe I** : la cavité de présentation est plus réduite, restreinte, fermée. Les molécules de CMH de classe I fixent donc des petits **peptides de 8 à 10**

### 6.2.2.2- Molécules HLA de classe II :

- Expression constitutive, beaucoup plus restreinte, par une famille de cellules appelées « Cellules Présentatrices de l'Antigène ». Parmi elles : cellules dendritiques, Lymphocytes B et macrophages (surtout pas les T ; Uniquement si les lymphocytes T sont activés \ pour voir si un lymphocyte T est activé on regarde si il exprime les molécules HLA de classe II. Sinon, il est au repos.)

- Présentent majoritairement des antigènes d'origine extracellulaire : **bactéries, parasites, cellules infectées**. Toutes ces molécules sont exprimées à la surface d'une cellule uniquement si elles ont fixé un peptide (pas stables sinon). Ainsi le système immunitaire surveille continuellement ce qui est exprimé à la surface de la cellule (du Soi : il ne se passe rien, si étranger : réaction immunitaire) **Molécule HLA de classe II** : la cavité de présentation est beaucoup plus lâche. Les molécules de CMH de classe II fixent donc des peptides plus longs de plus de 13 acides aminés.

### 6.2.2.3-Poche de présentation du peptide :

Vue du dessus d'une molécule HLA de classe I( **figure 3**) : le domaine  $\alpha 1$  s'agence en hélice  $\alpha$  avec des feuillets  $\beta$  et le domaine  $\alpha 2$  s'agence en hélice  $\alpha$  et en feuillet  $\beta$ . Les feuillets  $\beta$  aménagent un plancher et les hélices maintiennent le peptide antigénique. Chaque molécule du CMH ne peut présenter qu'un seul peptide à la fois. Chaque molécule du CMH peut présenter de nombreux peptides **différents**.

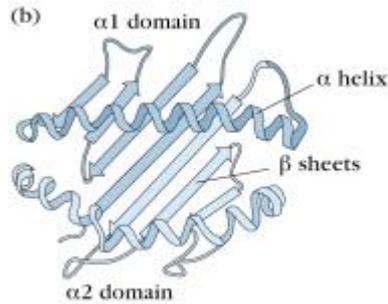


Figure3 :vue du dessus d'une molécule HLA de classe I

### **6.3. Fonctions du CMH :**

#### **6.3.1-Apprêtement et présentation des antigènes peptidiques sur les molécules du CMH :**

Les molécules du CMH ont le rôle fondamental de présenter les peptides de l'Ag dégradé aux lymphocytes T auxiliaires (T4) ou T cytotoxiques(T8)résumé dans le **Tableau I** .

	<b>HLA I</b>	<b>HLA II</b>
<i>Expression</i>	Ubiquitaire	CAP
<i>Composition</i>	- Chaîne légère $\alpha$ ( $\alpha_1$ $\alpha_2$ $\alpha_3$ ) codée par gènes A, B et C du chromosome 6 - Chaîne $\beta$ -2-microglobuline codée par le chromosome 5	- Chaîne légère $\alpha$ ( $\alpha_1$ et $\alpha_2$ ) - Chaîne lourde $\beta$ ( $\beta_1$ et $\beta_2$ ) Codées par gènes DP, DQ, DR du chromosome 6
<i>Origine des peptides présentés</i>	Endogène	Exogène
<i>Dégradation protéolytique</i>	Ubitiquite-protéasome	Endolysosome : l'acidité active les protéases acides
<i>Lieu de rencontre peptide/HLA</i>	RE : peptides transportés active- ment par TAP1 –TAP2	Vésicule cytoplasmique (fusion de la vésicule contenant le nonamère HLA-2 + chaîne invariante avec l'endolysosome)
<i>Site d'assemblage peptide/HLA</i>	Sillon peptidique HLA 1 = chaînes $\alpha_1$ et $\alpha_2$ à extrémités fermées. Capacité de 8 à 11 aa	Sillon peptidique HLA-2 = $\alpha_1$ et $\beta_1$ à extrémités ouvertes. Capacité de 10 à 30 aa
<i>Chaperonnes impliquées</i>	Calnexine, calréticuline, tapan- sine	HLA2-DM
<i>Reconnaissance lymphocytaire</i>	LT CD 8	LT CD4

Dans cette communication intercellulaire mettant en contact deux(02) cellules , il faut une reconnaissance du complexe-HLA-peptide antigénique par le TCR( T cell receptor).

#### **6.3.1.1-Voie de présentation par les molécules HLA de Classe I (peptide d'origine endogène).**

Tout d'abord, la chaîne  $\alpha$  d'une molécule HLA de classe I est complètement formée, aidée de plusieurs chaperonnes (calnexine, calcineurine...). La  $\beta$ 2-microglobuline va s'associer mais cette molécule HLA de classe I n'est toujours pas stable car elle n'a toujours pas son peptide. Comment va arriver ce peptide ? Une protéine au niveau du cytoplasme (qui a fini sa durée de

vie ou en gros nombre ou a été taguée par de l'ubiquitine sur ses résidus lysine) transmet un signal à cette protéine pour être dirigée vers le protéasome.

Le protéasome est un gros complexe multicatalytique enzymatique à l'intérieur duquel des sites catalytiques débobinent cette protéine et la découpent en petits peptides de 8 à 10 acides aminés. Ces peptides arrivent au niveau de la lumière du réticulum endoplasmique grâce aux Ag transporteurs : transportor associated with Ag processing( TAP1 et TAP2) (codés par LMP2 et LMP7) (**Low molecular mass polypeptide**) qui permettent son passage de manière énergie dépendante et aussi longueur dépendante (les peptides de plus de 12 Aa ne peuvent pas passer). L'arrivée de ces peptides va stabiliser la molécule qui va se libérer des chaperonnes et partir à travers le trans et le cis Golgi vers la surface cellulaire.

#### Chargement en peptides des molécules HLA de classe I dans le RE( Figure 4) :

Association de la calnexin (molécule chaperonne) et de la  $\beta$ 2microglobuline à la chaîne  $\alpha$ . La tapasin s'associe à la molécule HLA de classe I qui a sa  $\beta$ 2microglobuline mais pas encore son peptide et va s'associer au système TAP : fait comme un pont.

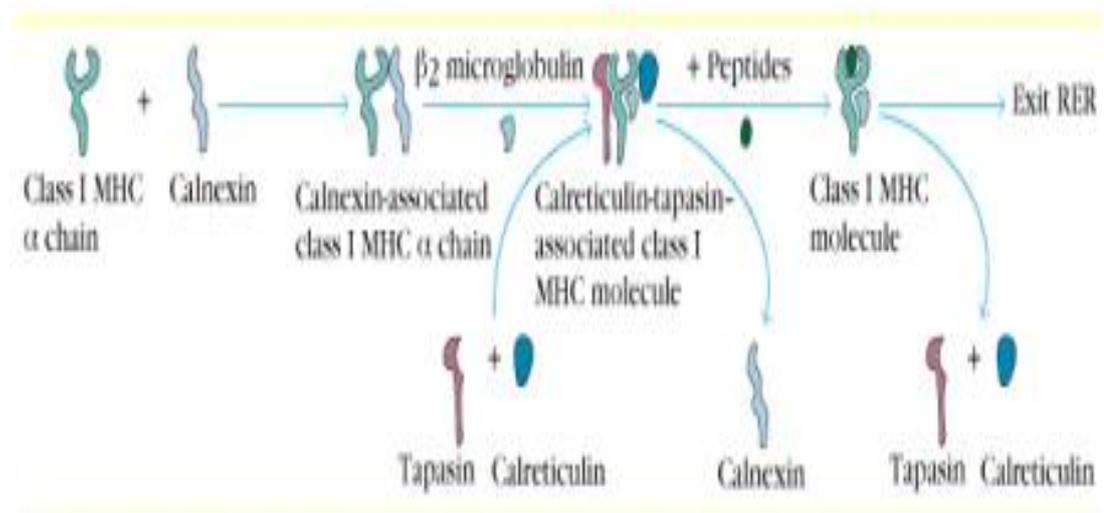


Figure4 : Apprêtement et présentation des Ag endogènes (voie cytosolique).

#### 6.3.1.2-Voie de présentation par les molécules HLA de classe II (peptide d'origine exogène) ( figure 5) :

Ces peptides/protéines/bactéries peuvent se fixer à un récepteur (1).  
 Ce récepteur ainsi que ce qu'il a à sa surface va être endocyté (2) pour devenir un endosome précoce (3). Ces vésicules vont peu à peu s'acidifier en descendant et s'enrichir en enzymes (qui fonctionne à pH acide pour découper les fragments issus des pathogènes).

Au niveau du RE, les molécules HLA de classe II sont nouvellement formées (chaîne  $\alpha$  et chaîne  $\beta$ ). Dans ce RE la « chaîne invariante », une molécule chaperonne (Ii en forme de tube sur le schéma), a pour fonction :

- de stabiliser la molécule nouvellement formée de classe II (7)

Voie de présentation par les molécules HLA de classe I  
Chargement en peptides des molécules HLA de classe I dans le réticulum endoplasmique  
Chargement en peptides des molécules HLA de classe I dans le réticulum endoplasmique

- d'empêcher la fixation prématurée des peptides passés via le complexe TAP pour aller vers les molécules de classe I, - d'adresser l'ensemble de cette molécule à travers le Golgi pour arriver au niveau des late endosomes (8). Tout ça va se fusionner avec le lysosome qui a découpé en peptides antigéniques les protéines (6) pour former un compartiment MIIC (9) c'est-à-dire un compartiment riche en molécules HLA de classe II. Dedans va continuer la dégradation de la chaîne invariante de manière séquentielle mais il reste toujours une sorte de « bouchon » qui empêche la fixation d'un peptide antigénique : le CLIP. Comment ces peptides antigéniques se fixent au niveau des molécules HLA de classe II nouvellement formées ? Elles se servent de la molécule HLA-DM (très semblable à la molécule HLA de classe II, avec une chaîne  $\alpha$  et une chaîne  $\beta$ ) qui va rejoindre ce compartiment (11) pour former un compartiment (12). Cette molécule DM se fixe à la molécule HLA de classe II classique qui ouvre ses sous unités et libère son CLIP. Pendant cette fraction de millième de seconde les peptides antigéniques essaient de s'y fixer (si ils n'y arrivent pas, ça sort et CLIP revient).

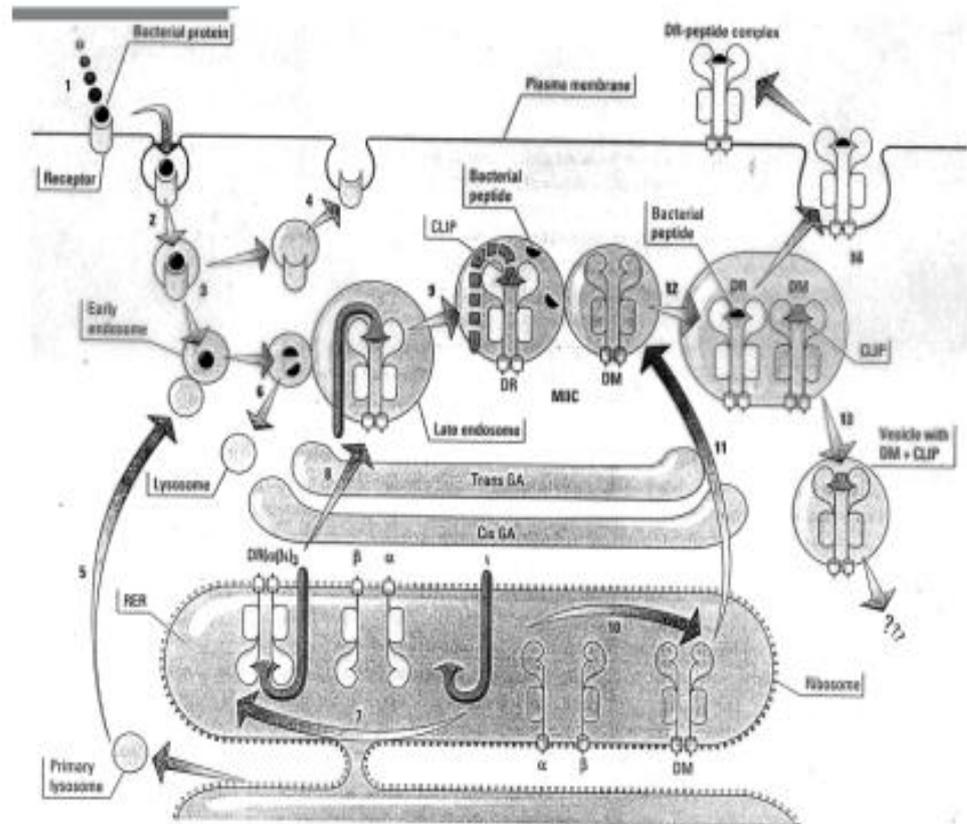


Figure 5 : apprêtement et présentation des Ag exogènes (voie d'endocytose)

#### **6. 4. Caractéristiques de la présentation antigénique :**

**Chaque molécule du CMH ne présente qu'un peptide à la fois :**

- Un lymphocyte T ne répond qu'à un seul complexe CMH/peptide

**Chargement intracellulaire des peptides :**

- Les peptides sont issus de différents compartiments cellulaires.

**Faible affinité et large spécificité :**

- plusieurs peptides peuvent être présentés par une molécule du CMH

**Dissociation lente du complexe CMH/peptide :**

- Présentation antigénique suffisamment longue pour activer les lymphocytes T.

**Peptide nécessaire pour une expression stable :**

- Pas (ou peu) de molécules du CMH « vides » à la surface cellulaire.

**Les molécules du CMH ne présentent que des peptides :**

- Les lymphocytes T ne répondent qu'à des antigènes protéiques (et non lipidiques,

