

## Chapitre 05: Complexe Majeur d'Histocompatibilité

### 1. Définition

Le CMH est un système impliqué dans les réponses immunitaires adaptatives (appelé aussi système HLA chez l'Homme pour Human Leukocyte Antigen).

Ce terme désigne un ensemble de gènes, étroitement liés sur un même chromosome. Le CMH est complexe car il contient plus de 200 gènes codant pour des produits très divers, il est majeur car ses produits sont à l'origine de différences allogéniques importantes entre individus de la même espèce, enfin les molécules d'histocompatibilité pour lesquelles il code sont à l'origine des phénomènes de rejet de greffe entre sujets incompatible.

Ces gènes codent pour un panel de glycoprotéines qui ont pour rôle la présentation de peptides antigéniques aux lymphocytes T pour l'initiation d'une réponse immunitaire adaptative. Elles participent ainsi à la discrimination entre le soi et le non soi et à la régulation de la réponse immunitaire.

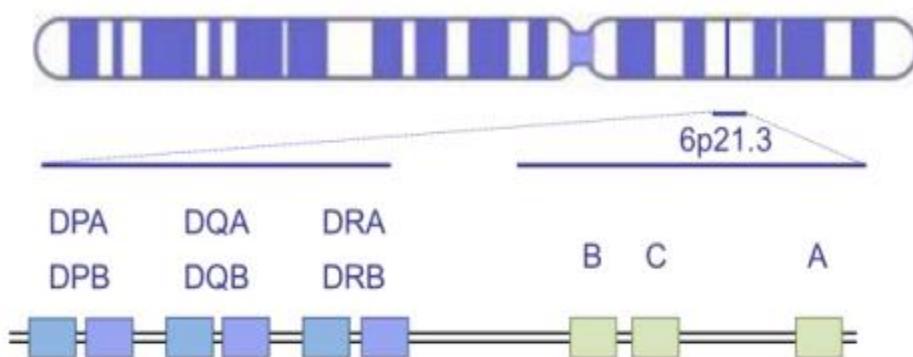
### 2. Organisation génétique du système HL A

Le complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme est une région du génome localisé sur le bras court du chromosome 6 qui comporte de nombreux gènes impliqués dans la réponse immune on distingue :

**Les gènes HLA de classe I:** ou gènes HLA A, HLA B, HLA C qui codent pour la chaîne α des molécules de classe I.

**Les gènes HLA de classe II :** ou gènes HLA DR, HLA DQ, HLADP qui codent pour les chaînes α (gènes A) et β (gènes B) des molécules HLA classe II.

Entre les gènes HLA de classe I et les gènes HLA de classe II, on trouve, les gènes de classe III dont les principaux codent pour les composants du complément (C2, C4, B) et pour les tumor necrosis factor (TNF). Ces gènes n'ont aucun rôle dans l'histocompatibilité et la présentation de l'antigène.



### 3. Structure moléculaire

#### 3-1. Les molécules HLA classe I

Comportent une chaîne lourde  $\alpha$  codée par les gènes A, B, C, reliée d'une façon non covalente à une chaîne légère invariante non glycosylée : la  $\beta$ microglobilin (un domaine extracellulaire), codé par un gène situé sur le chromosome 15.

La chaîne  $\alpha$  est une glycoprotéine transmembranaire polymorphe, organisée en :

- Trois domaines extracellulaires  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$
- Une partie transmembranaire et
- Une courte queue cytoplasmique.

La chaîne lourde interagit avec la  $\beta$ 2 par son domaine  $\alpha_3$

Le domaine  $\alpha_3$  porte un site d'interaction avec la molécule CD8 des lymphocytes T cytotoxiques.

Les domaines  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  délimitent une poche (le site de liaison du peptide antigénique) qui fixe un peptide d'environ 9 acides aminés.

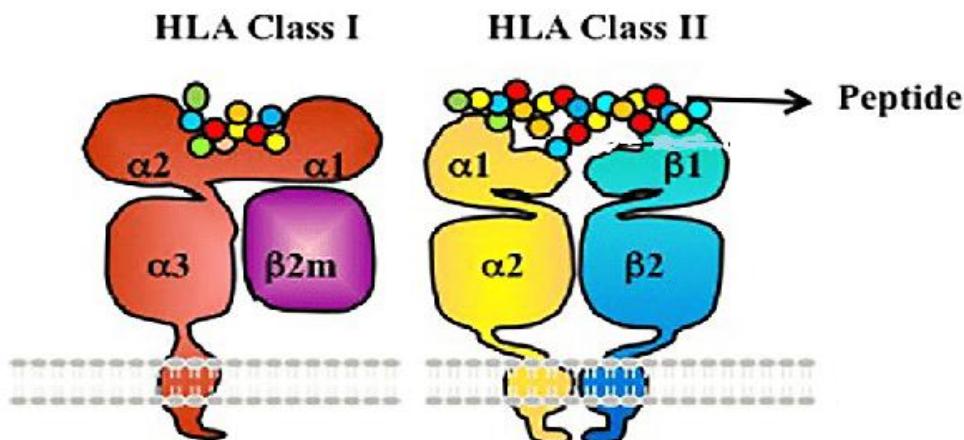
#### 3-2 Les molécules HLA classe II

Sont des glycoprotéines transmembranaires composées d'une chaîne  $\alpha$  codée par des gènes A (DRA, DQA, DPA) et d'une chaîne  $\beta$ , codée des gènes B :(DRB, DRQ, DRP ), associées d'une façon non covalente à la membrane cellulaire.

Chaque chaîne est organisée en domaines :

Deux domaines externes  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  et  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  respectivement. Un domaine hydrophobe transmembranaire. Un domaine intracytoplasmique C terminal.

Les domaines  $\alpha_1$  et  $\beta_1$  forment le site de liaison du peptide antigénique : peptides de 13 à 25 acides aminés.



#### 4. Distribution cellulaire

- **Le CMH classe I** est présent à la surface de la plupart des cellules nucléées de l'organisme, particulièrement sur les lymphocytes, les cellules dendritiques et les macrophages, mais en densité plus faible sur les hépatocytes, cellules de la spermatogénèse et du cerveau et nulle sur les érythrocytes, et la cornée.
- **LE CMH classe II** ne s'exprime qu'à la surface de certaines cellules spécialisées du système immunitaire (CPA, les cellules dendritiques, monocytes/macrophages, les LB et certaines LT actives lorsqu'ils sont activés)

#### 5. Formation du complexe, Apprêtement et présentation de peptides antigéniques

La biosynthèse du CMH est réalisée au niveau de R.E, cependant l'expression membranaire est différente :

Les molécules de CMH I classe atteignent rapidement la surface membranaire (30 à 60 mn)

CMH I+ peptide → se lie aux LCT CD8+

Les molécules de CMH classe II atteignent la surface membranaire en trois heures.

CMH II+ peptide → se lie aux LCT CD4+

##### 5-1 CMH classe I

Les peptides antigéniques pris en charge et présentés par les molécules HLA de classe I proviennent de la dégradation des protéinés intracellulaires. cette dégradation enzymatique est réalisée sous l'action de protéases dans le cytoplasme.

Les peptides qui en résultent passent de façon active dans le R.E où ils se fixeront sur les molécules du CMH néosynthétisées, puis vers la membrane cytoplasmique via l'appareil de Golgi.

##### 5-2 CMH classe II

Les peptides pris en charge et présentés par les molécules HLA de classe II proviennent de la dégradation enzymatique des protéines extracellulaires à l'intérieur des cellules présentant l'antigène.

Ces protéines pénètrent dans la cellule par endocytose. Elles sont progressivement dégradées par les enzymes du système endosomal.

Le CMH est synthétisé dans le R.E et migré vers l'endosome ou il va se lier au peptide exogène pour se présenté par la suite à la surface de la membrane cellulaire.

