

# **Le complexe majeur d'histocompatibilité (Système CMH ou système HLA)**

## **I-Introduction :**

A la différence des lymphocytes B qui reconnaissent par l'intermédiaire de leur récepteur immunoglobulinique des protéines solubles, les lymphocytes T ne reconnaissent que de courts peptides antigéniques présentés par des molécules spécialisées à la surface cellulaire. Ces molécules sont les produits de gènes du complexe majeur d'histocompatibilité, et représentent les molécules HLA (human leukocyte antigen) chez l'homme, et H-2 chez la souris.

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) est localisé sur le bras court du chromosome 6 sur un segment d'environ 4000 kilobases. Le CMH est complexe car il contient plus d'une centaine de 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'histocompatibilités pour lesquelles il code sont responsables des phénomènes de rejet de greffe entre sujets incompatibles.

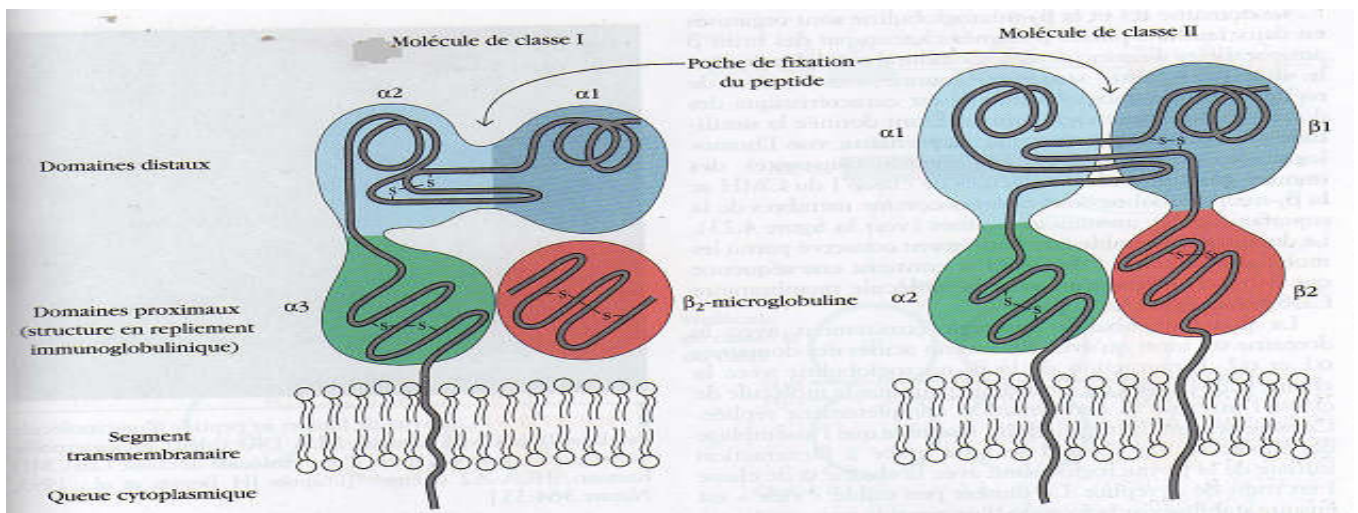
## **II- Structure des molécules de classe I**

Les molécules de classe I du CMH contiennent une chaîne lourde  $\alpha$  de 45 kDa associée de façon non covalente à la  $\beta_2$ -microglobuline (12 kDa) (figure 1). La chaîne  $\alpha$  est une glycoprotéine transmembranaire polymorphique (voir la figure 1). L'association de la chaîne  $\alpha$  et de la  $\beta_2$ -microglobuline est nécessaire à l'expression des molécules de classe I à la membrane des cellules. La chaîne  $\alpha$  est ancrée dans la membrane plasmique par son segment transmembranaire hydrophobe et par une queue cytoplasmique hydrophile.

Les études structurales ont révélé que la chaîne  $\alpha$  des molécules CMH de classe I est organisée en trois domaines externes ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  et  $\alpha 3$ ) contenant chacun approximativement 90 amino acides, un domaine transmembranaire d'environ 25 amino acides hydrophobes suivi d'un court segment d'acides aminés chargés (hydrophiles) et un segment d'ancrage cytoplasmique de 30 amino acides. Par sa taille (environ 100 amino acides) et son organisation, la  $\beta_2$ -microglobuline est semblable au domaine externe  $\alpha 3$ ; elle ne contient pas de région transmembranaire et elle est liée de façon non covalente à la glycoprotéine de classe I. La comparaison des séquences a montré une homologie considérable entre le domaine  $\alpha 3$ , la  $\beta_2$ -microglobuline et les domaines de la région constante des immunoglobulines.

## **III-Structure des molécules de classe II**

Les molécules de classe II du CMH contiennent deux chaînes polypeptidiques différentes, une chaîne  $\alpha$  de 33 kDa et une chaîne  $\beta$  de 28 kDa, qui s'associent par des interactions non covalentes (voir la figure 1, droite). Comme les molécules de classe I, les molécules de classe II du CMH sont des glycoprotéines membranaires qui contiennent des domaines externes, un segment transmembranaire et un segment d'ancrage cytoplasmique. Chaque chaîne d'une molécule de classe II contient deux domaines externes : les domaines  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  pour la chaîne  $\alpha$  et les domaines  $\beta 1$  et  $\beta 2$  pour la chaîne  $\beta$ . Les domaines  $\alpha 2$  et  $\beta 2$  proches de la membrane (proximaux), comme les domaines  $\alpha 3$ / $\beta_2$ -microglobuline des molécules de classe I, présentent une homologie de séquence avec une structure immunoglobulinique; pour cette raison, les molécules de classe II du CMH sont elles aussi classées dans la superfamille des immunoglobulines. La partie des molécules de classe II éloignée de la membrane (distale) est composée des domaines  $\alpha 1$  et  $\beta 1$  et forme la poche de fixation du peptide de l'antigène apprêté.



**FIGURE 1 :** Représentations schématiques des molécules de classe I ou de classe II du CMH, montrant les domaines externes, le segment transmembranaire et la queue cytoplasmique. La poche de fixation du peptide est formée par les domaines distaux des molécules de classe I ou de classe II. Les domaines proximaux possèdent la structure de base du repliement immunoglobulinique ; ainsi, les molécules de classe I ou de classe II du CMH sont considérées comme des membres de la superfamille des immunoglobulines.

#### IV- Distribution cellulaire des molécules du CMH

D'une manière générale, les molécules de classe I classiques sont exprimées sur la plupart des cellules nucléées, mais leur taux d'expression diffère selon les divers types cellulaires. Les taux les plus élevés sont retrouvés sur les lymphocytes, où ces molécules constituent approximativement 1 % des protéines totales de la membrane plasmique, soit  $5 \times 10^5$  molécules par cellule. En revanche, les fibroblastes, les cellules musculaires, les hépatocytes et les neurones expriment des taux très faibles de molécules de classe I. Le faible taux de molécules de classe I sur les cellules du foie pourrait réduire la probabilité de reconnaissance d'un greffon par les lymphocytes T cytotoxiques du receveur, et contribuer au succès considérable des greffes hépatiques. Quelques types cellulaires (par exemple, les neurones et les cellules du sperme à certains stades de différenciation) semblent totalement dépourvus de molécules de classe I.

Une molécule CMH donnée peut fixer de nombreux peptides différents. Chez l'Homme, un individu hétérozygote exprime les allèles A, B et C de chaque parent (six molécules différentes de classe I) sur la membrane de chaque cellule nucléée. L'expression d'autant de molécules de classe I permet à chaque cellule de présenter un grand nombre de peptides au sein de leur poche de fixation. Dans une situation normale, les molécules de classe I présenteront des peptides du Soi provenant du turnover normal des protéines du Soi. Par exemple, des peptides du Soi dérivés du cytochrome c, des histones ou des protéines ribosomiques ont été élués des molécules de classe I de cellules normales.

Dans une cellule infectée par un virus, les peptides viraux comme les peptides du Soi, seront présentés par les molécules de classe I. Ainsi, une seule cellule infectée par un virus, avec diverses molécules de classe I sur sa membrane, pourra présenter différents groupes de peptides viraux. En raison des différences alléliques individuelles des molécules de classe I, les différents individus d'une même espèce peuvent présenter des groupes différents de peptides viraux.

Contrairement aux molécules de classe I, les molécules de classe II ne sont exprimées constitutivement qu'à la surface des cellules présentatrices de l'antigène, c'est-à-dire les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules B ; les cellules épithéliales du thymus et quelques autres types cellulaires peuvent se comporter en cellules présentatrices de l'antigène et peuvent donc exprimer des molécules de classe II, dans certaines conditions et après stimulation par certaines cytokines. Le taux d'expression des molécules de classe II varie selon le type cellulaire et peut dépendre du stade de différenciation de la cellule. Par exemple, les molécules de classe II ne sont pas détectées sur les cellules pré-B mais sont exprimées sur la membrane des cellules B matures. Les monocytes et les macrophages expriment des taux faibles de molécules de classe II, mais cette expression augmente après activation.

Étant donné que chaque molécule de classe II du CMH classique est composée de deux chaînes polypeptidiques différentes codées par des locus différents, un individu hétérozygote peut exprimer non seulement les molécules de classe II parentales, mais aussi des molécules contenant les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  des chromosomes différents. Il existe 6 gènes pour la classe II DPA, DPB, DQA, DQB, DRA et DRB. Le nombre et la structure de ces gènes varient selon l'haplotype HLA.

## **V - Relation entre peptides antigéniques et molécules du CMH**

Plusieurs centaines de variants alléliques différents des molécules de classe I ou de classe II du CMH ont été identifiées chez l'Homme. Cependant, chaque individu n'exprime qu'un petit nombre de ces molécules, au maximum 6 molécules différentes de classe I et 12 de classe II. Ce nombre limité de molécules du CMH doit néanmoins être capable de présenter une immense quantité de peptides antigéniques différents aux cellules T, permettant ainsi au système immunitaire de répondre spécifiquement à une large gamme de défis antigéniques. En fait, la fixation de peptides par les molécules de classe I ou de classe II ne présente pas l'extrême spécificité caractéristique de la liaison des antigènes aux anticorps ou aux récepteurs des cellules T. Bien au contraire, une molécule donnée du CMH peut se lier à de nombreux peptides différents et certains peptides peuvent se fixer à plusieurs molécules différentes du CMH.

## **VI-Apprêtage des antigènes pour les molécules du CMH de classe I**

Les molécules de classe I du CMH fixent les peptides et les présentent aux cellules TCD8<sup>+</sup>. En général, ces peptides dérivent de protéines intracellulaires endogènes qui sont digérées en peptides au sein du cytosol ou protéines virales synthétisées dans le cytoplasme et dégradés en peptides courts. Ces peptides sont ensuite transportés du cytosol dans les citernes du réticulum endoplasmique, où ils s'associent aux molécules de classe I nouvellement synthétisées. Ce processus, connu sous le nom de voie d'apprêtement cytosolique ou endogène.

À la différence des molécules du CMH de classe II, les sites des molécules de CMH 1 sont accessibles. Si les peptides correspondent bien aux sites de fixation de la molécule du CMH (c'est-à-dire qu'ils sont restreints par cette dernière), les complexes peptides/CMH ainsi formés sont transportés à travers l'appareil de Golgi à la surface cellulaire.

Les cellules T CD8 reconnaissant les complexes peptides/CMH de classe I sont activées et peuvent lyser la cellule présentatrice du peptide par sécrétion d'enzymes lytiques (perforine, granzyme). Plus rarement, les peptides endogènes parviennent à partir du RE vers les phagosomes qui fusionnent avec les lysosomes et permettent ainsi la fixation des peptides aux molécules HLA de classe II. Inversement, des peptides exogènes peuvent, dans certains cas, être présentés par les molécules du CMH de classe I.

## **VII- Apprêtage des antigènes pour les molécules du CMH de classe II**

Les molécules de classe II fixent des peptides qu'elles présentent aux cellules T CD4<sup>+</sup>. Comme les molécules de classe I, les molécules de classe II peuvent fixer toute une variété de peptides. En général, ces peptides dérivent de protéines exogènes (venant du Soi ou du non Soi) qui dérivent de protéines membranaires ou de protéines étrangères internalisées par phagocytose puis apprêtées par la voie endocytaire (dégradées au sein de cette voie).

Le pH acide des endosomes facilite la digestion des micro-organismes ou des protéines endocytosés en peptides de 10 à 20 AA par diverses protéases telles que la cathepsine B et D. Les endosomes fusionnent avec d'autres vésicules contenant des molécules du CMH de classe II nouvellement synthétisées.

Les différents allèles des molécules du CMH sélectionnent des peptides différents en fonction de certains résidus situés dans des positions clés (AA «ancre»). La fixation d'un peptide stabilise les molécules du CMH ; la demi-vie d'une molécule du CMH vide à la surface cellulaire est courte. Les peptides incapables de fixer une molécule du CMH sont entièrement dégradés dans les lysosomes.