

Chapitre III. Le Complexe majeur d'histocompatibilité CMH

Le système HLA (human leucocyte antigène) est un ensemble de gènes situés sur le bras court du chromosome 6 et s'exprimant sous forme de glycoprotéines transmembranaires à la surface des cellules de l'organisme. Ces molécules sont responsables des réactions allo-géniques et de la réponse immunitaire cellulaire et humorale.

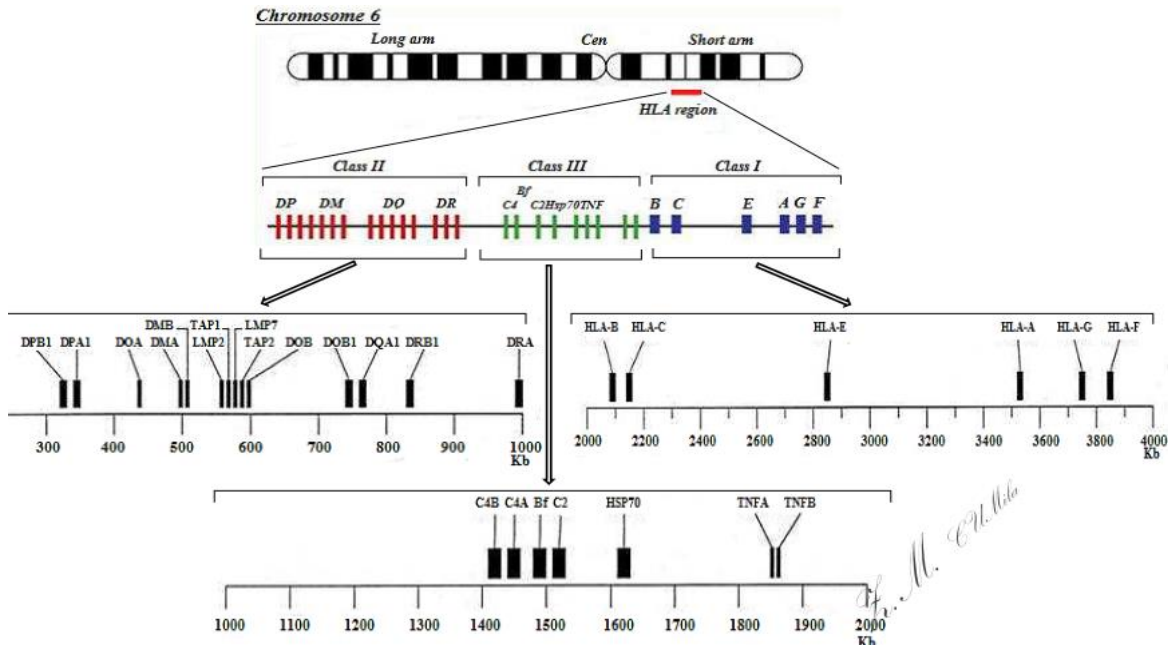


Figure 12: Gènes du système HLA et carte physique de la région HLA

III.1. Structure du système HLA

Du centromère au télomère le locus est formé de 3 grandes régions.

1- Région HLA de classe I: Il s'agit de la région télomérique du chromosome où se situent les gènes B, C, A qui codent pour la chaîne lourde de la molécule CMH de classe I.

2- Région HLA de classe II: Il s'agit de la région centromérique où se trouvent les gènes HLA DR, elle est subdivisée en: HLA DP, HLA DQ, HLA DR. Ces gènes codent pour les chaînes α et β des molécules CMH-II.

3- Région HLA de classe III: Code pour quelques protéines du complément et certaines cytokines.

Chapitre III. Le Complexe majeur d'histocompatibilité CMH

III.2- Caractéristiques principales du CMH

1- Polymorphisme: Plusieurs allèles pour chaque locus.

2- Transmission en haplotype(en bloc): chaque individu reçoit en bloc un haplotype paternel et un haplotype maternel.

3- Codominance: Tous les allèles sont transmis et exprimés phénotypiquement et obéissent aux lois de Mendel.

III.3. Les molécules CMH

III.3.1. Les molécules CMH de classe I

Ces molécules sont présentes à la surface de toutes les cellules du corps à l'exception des neurones et des globules rouges. Elles sont constituées d'une chaîne lourde peptidique comportant **3 domaines $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$** liées de façon non covalente à une chaîne invariable appelée **B2 microglobuline**.

La fonction des molécules CMH I est de présenter les peptides endogènes synthétisés à l'intérieur de la cellule.

Les molécules du CMH-I sont constituées de 4 parties caractéristiques:

A) La région de liaison au peptide antigénique ou région PBR (pour Peptide Binding Region): Elle est formée par les domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$. En se repliant ces domaines forment une seule structure constituée de deux segments d'hélices α allongés sur un feuillet de huit brins β antiparallèles. Cette disposition des deux domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ crée une cavité dans laquelle ira se loger le peptide antigénique.

B) La région immunoglobuline-like: Elle est formée par les domaines $\beta 2m$ et $\alpha 3$ est la région qui fixe le **CD8 exprimé à la surface des L_Tc**. Le site de fixation est porté par le domaine $\alpha 3$.

C) La région transmembranaire qui est unique, la chaîne $\beta 2m$ ne présentant pas de segment transmembranaire.

D) La région intracytoplasmique qui est également unique pour les mêmes raisons que pour la région transmembranaire.

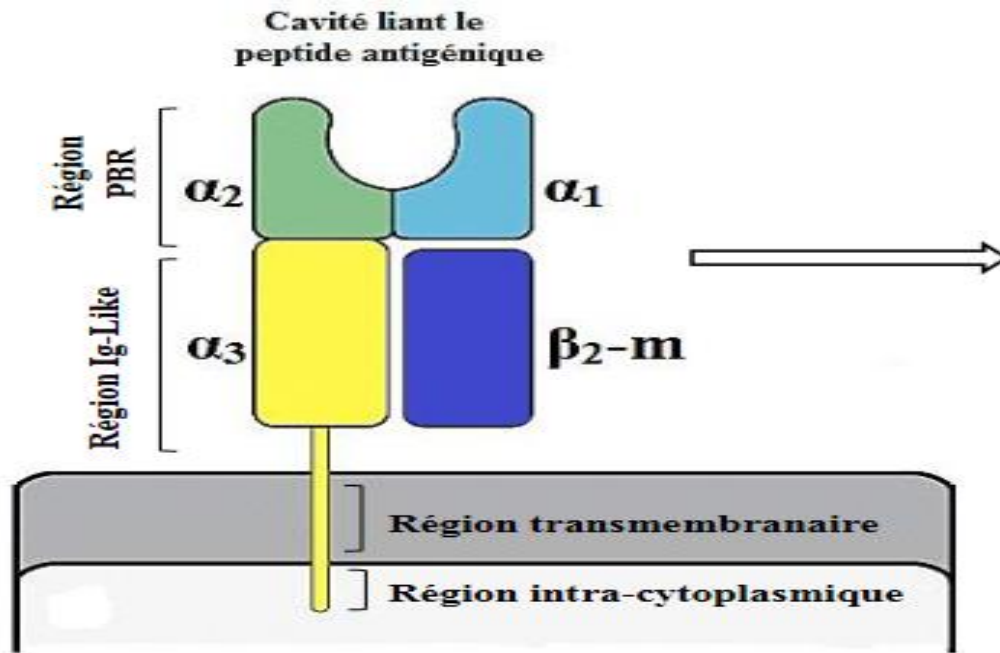


Figure 13: Structure d'une molécule du CMH-I.

III.3.2. Les molécules CMH de classe II

Ces molécules ne s'expriment qu'à la surface des cellules présentatrices de l'antigène (macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes B). Elles sont formées de 2 chaînes α et β . Chaque chaîne est formée de 2 domaines.

La fonction de la molécule CMH II est de présenter les peptides provenant d'un antigène exogène (extra cellulaire) ayant été phagocyté et fragmenté dans les endosomes de la cellule présentatrice.

Les molécules du CMH-II sont constituées de 4 parties caractéristiques :

A) La région de liaison au peptide antigénique ou région PBR: Elle est formée par les domaines polymorphiques α_1 et β_1 appartenant chacun à une chaîne glycoprotéique différente. Les deux domaines constituant la cavité de liaison peptidique ne sont pas joints par une liaison covalente. Les extrémités de la cavité formée sont plus ouvertes comparativement à celles de la cavité dans les molécules du CMH-I.

B) La région immunoglobuline-like: Elle est formée par les domaines α_2 et β_2 . C'est la région qui fixe le CD4 des LTh. En effet, la partie externe du domaine β_2 porte un site d'interaction avec cette molécule.

C) La région transmembranaire: Constituée de deux segments, un provenant de la chaîne α et l'autre de la chaîne β .

Chapitre III. Le Complexe majeur d'histocompatibilité CMH

D) La région intracytoplasmique: Constituée de deux segments pour les mêmes raisons que la région transmembranaire.

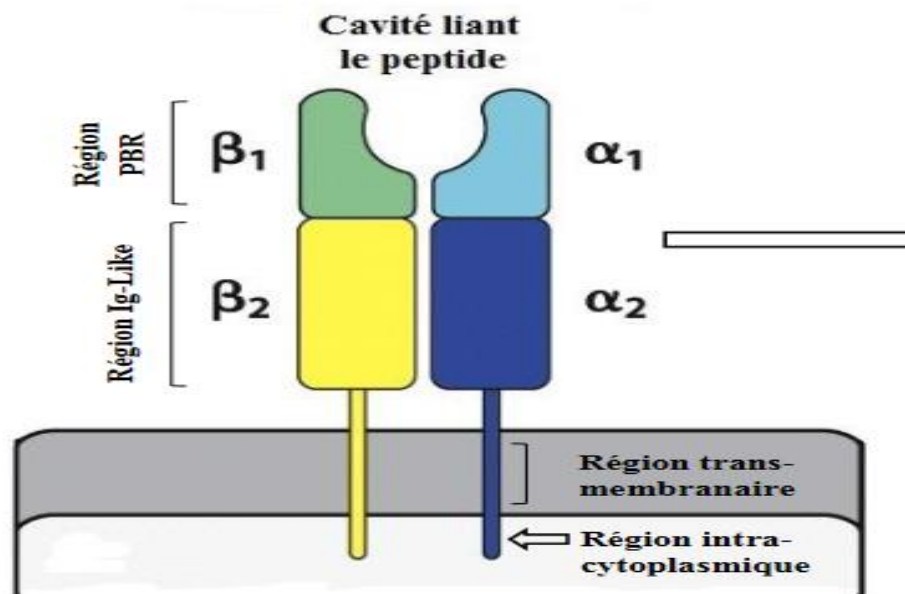


Figure 14: Structure d'une molécule du CMH-II.

III.4. Rôle du CMH

- Présentation de l'antigène aux lymphocytes Th et T8. (Activation des lymphocytes et orientation de la réponse immunitaire en réponse cellulaire ou humorale).
- Le CMH est responsable de l'acceptation ou le rejet des greffes.

III.5. Autres molécules présentatrices d'antigènes CD1

A côté des molécules présentatrices d'Ag classiques (CMH-I et CMH-II), il existe une autre famille de glycoprotéines membranaires exprimées par un nombre restreint de cellules à savoir : les cellules cortico-thymocytes le plus souvent double positives (CD4+, CD8+), les cellules dendritiques de la zone médullaire, les cellules de Langerhans présentes dans l'épiderme et dans certains autres épithéliums et une sou-population de lymphocytes B. Elles servent pour la présentation des antigènes lipidiques microbiens ou endogènes aux lymphocytes T : il s'agit du CD1.