

Chapitre II

La superfamille des gènes de l'immunité

Chargé du cours: **Dr. OURABAH Asma**

Immunoglobulines (Ig)

Les immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines porteuses de l'activité d'anticorps (Ac, en anglais Ab), c'est-à-dire capables de se lier, via le paratope, spécifiquement à un déterminant antigénique unique, ou épitope. Ce sont les effecteurs solubles de l'immunité humorale spécifique d'antigène.

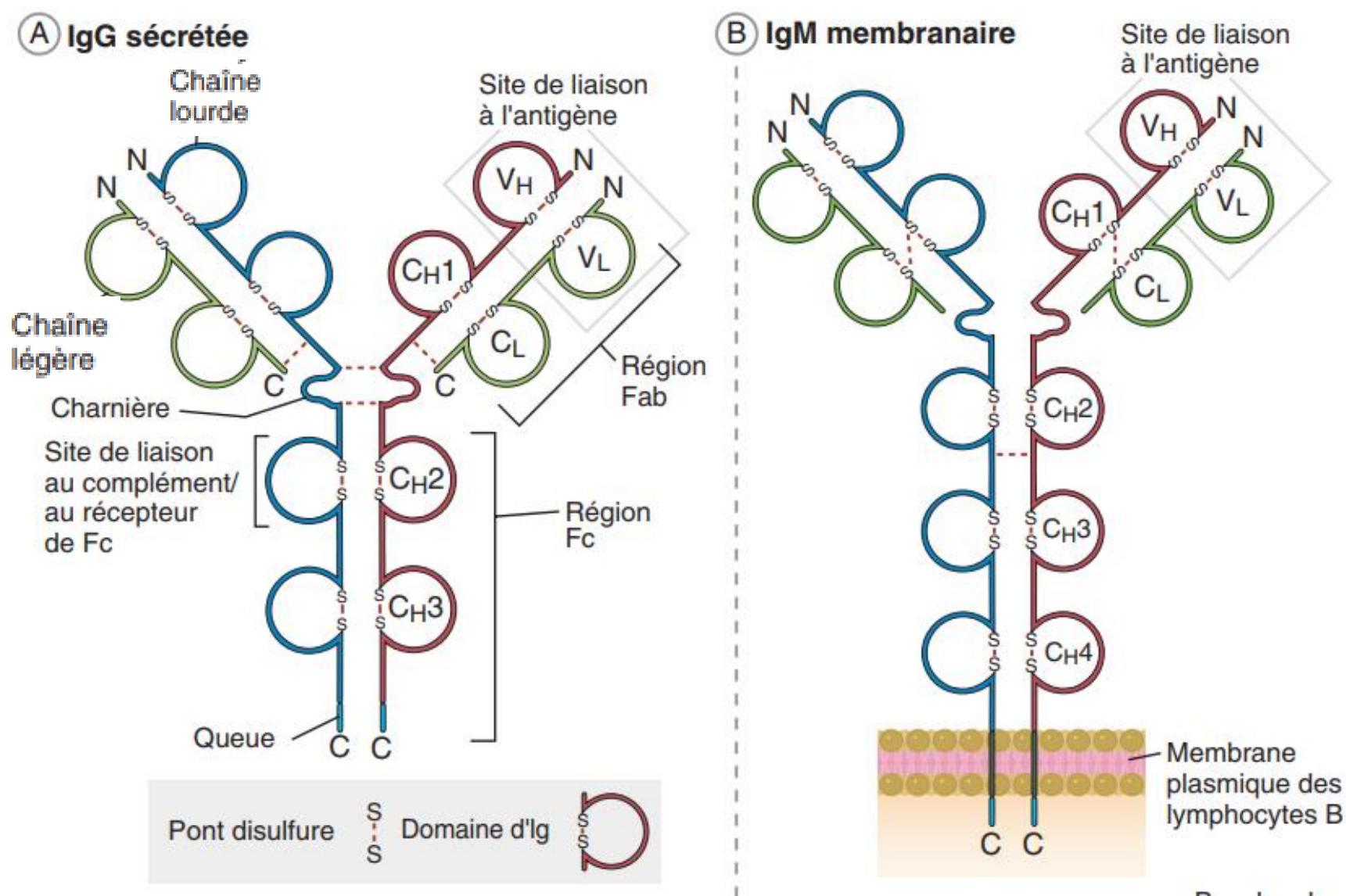
Sous forme libre en solution, dans le sang et les liquides extravasculaires, l'immunoglobuline sécrétée peut exercer sa fonction d'anticorps. Ancrée à la membrane du lymphocyte B, l'immunoglobuline membranaire participe à la formation du récepteur du lymphocyte B pour l'antigène (ou BCR pour B-Cell Receptor). Les deux types de molécules ne diffèrent que par un court segment peptidique, qui sert précisément d'ancrage dans la membrane du lymphocyte B. La reconnaissance de l'antigène est ainsi assurée de façon identique par les deux formes de la molécule d'immunoglobuline.

Les anticorps liés à la membrane plasmique, qui servent de récepteurs d'antigène aux lymphocytes B, peuvent reconnaître une gamme de nombreux types de structures chimiques, alors que les récepteurs d'antigène des lymphocytes T ne reconnaissent que des peptides liés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Les récepteurs d'antigène des lymphocytes B et les anticorps qu'ils sécrètent peuvent reconnaître les formes, ou conformations, de macromolécules natives : des protéines, des lipides, des glucides et des acides nucléiques, ainsi que de simples et petits groupements chimiques. Cette large spécificité des cellules B envers des types moléculaires de structure différente dans leur forme native permet au système de l'immunité humorale de reconnaître divers microbes et toxines, d'y répondre et de les éliminer.

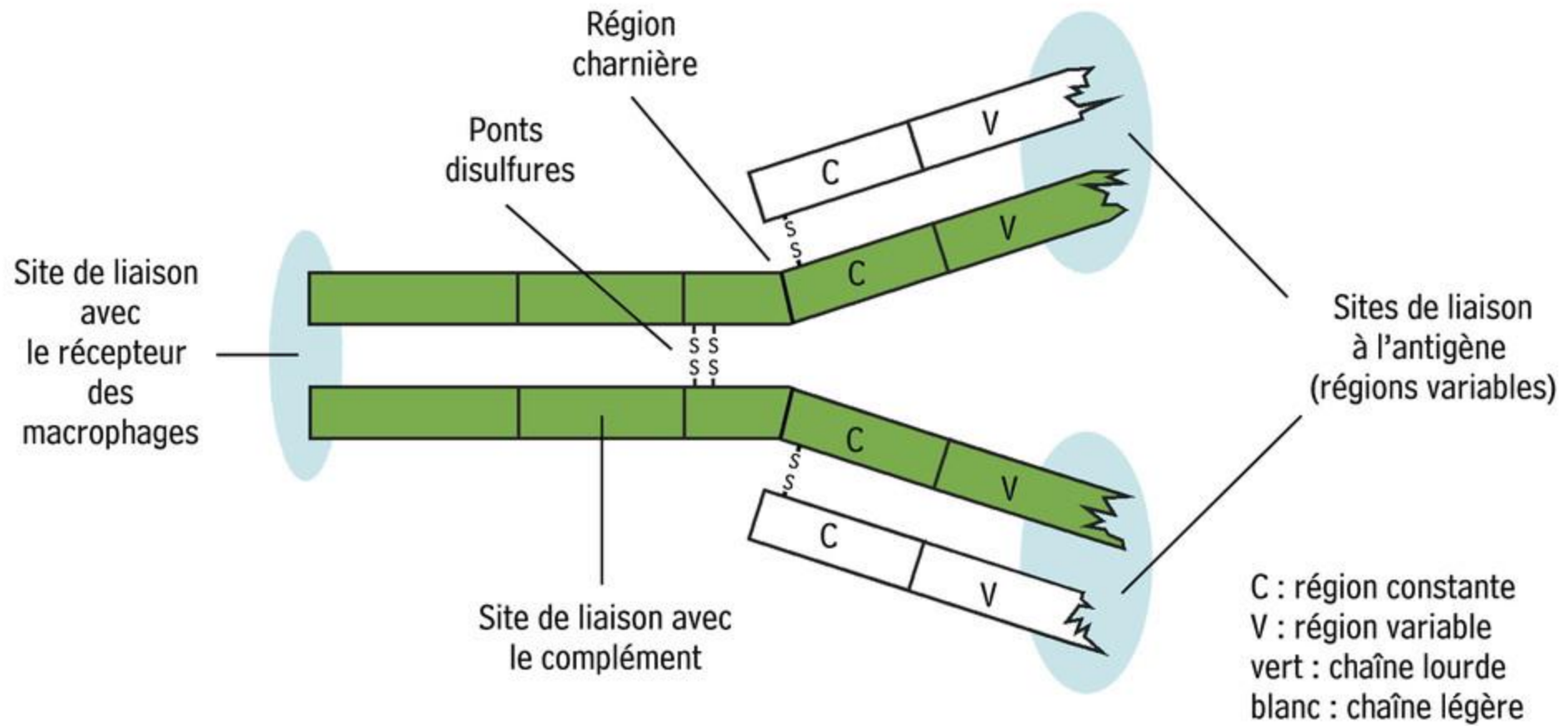
La structure de base d'une immunoglobuline

Une molécule d'anticorps est composée de quatre chaînes polypeptidiques, à savoir deux chaînes lourdes (H) identiques et deux chaînes légères (L) identiques, chaque chaîne contenant une région variable et une région constante. Les quatre chaînes sont assemblées pour former une molécule en forme de « Y ». Chaque chaîne légère est liée à une chaîne lourde, et les deux chaînes lourdes sont liées entre elles, toutes ces liaisons étant assurées par des ponts disulfures. Une chaîne légère est constituée d'un domaine V et d'un domaine C, tandis qu'une chaîne lourde comprend un domaine V et trois ou quatre domaines C. Chaque domaine se replie pour adopter une conformation tridimensionnelle caractéristique, portant le nom de domaine d'immunoglobuline (Ig).

La protéolyse des molécules d'anticorps a fourni des fragments de fonctions distinctes. Celui qui contient la totalité de la chaîne légère (avec ses seuls domaines V et C) attachée au domaine V et au premier domaine C d'une chaîne lourde est nécessaire à la reconnaissance de l'antigène, et dès lors s'appelle région **Fab** (*fragment antigen binding*). Les autres domaines C de la chaîne lourde constituent la région **Fc**, le sigle Fc signifiant fragment cristallin. Il peut, en effet, cristalliser en solution puisqu'il est identique dans toutes les molécules d'anticorps d'un type particulier.



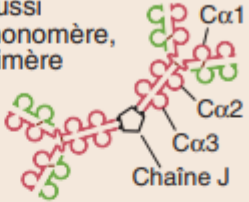
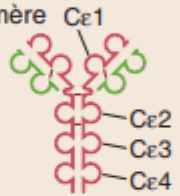

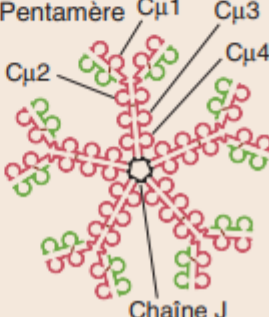
Structure des anticorps. Schémas d'une molécule d'immunoglobuline G (IgG) sécrétée (A), et d'une molécule d'immunoglobuline M (IgM) membranaire (B). Ils montrent les domaines des chaînes lourdes et légères et les régions protéiques qui participent à la reconnaissance des antigènes et aux fonctions effectrices. N et C désignent respectivement les extrémités aminoterminal et carboxyterminale des chaînes polypeptidiques.



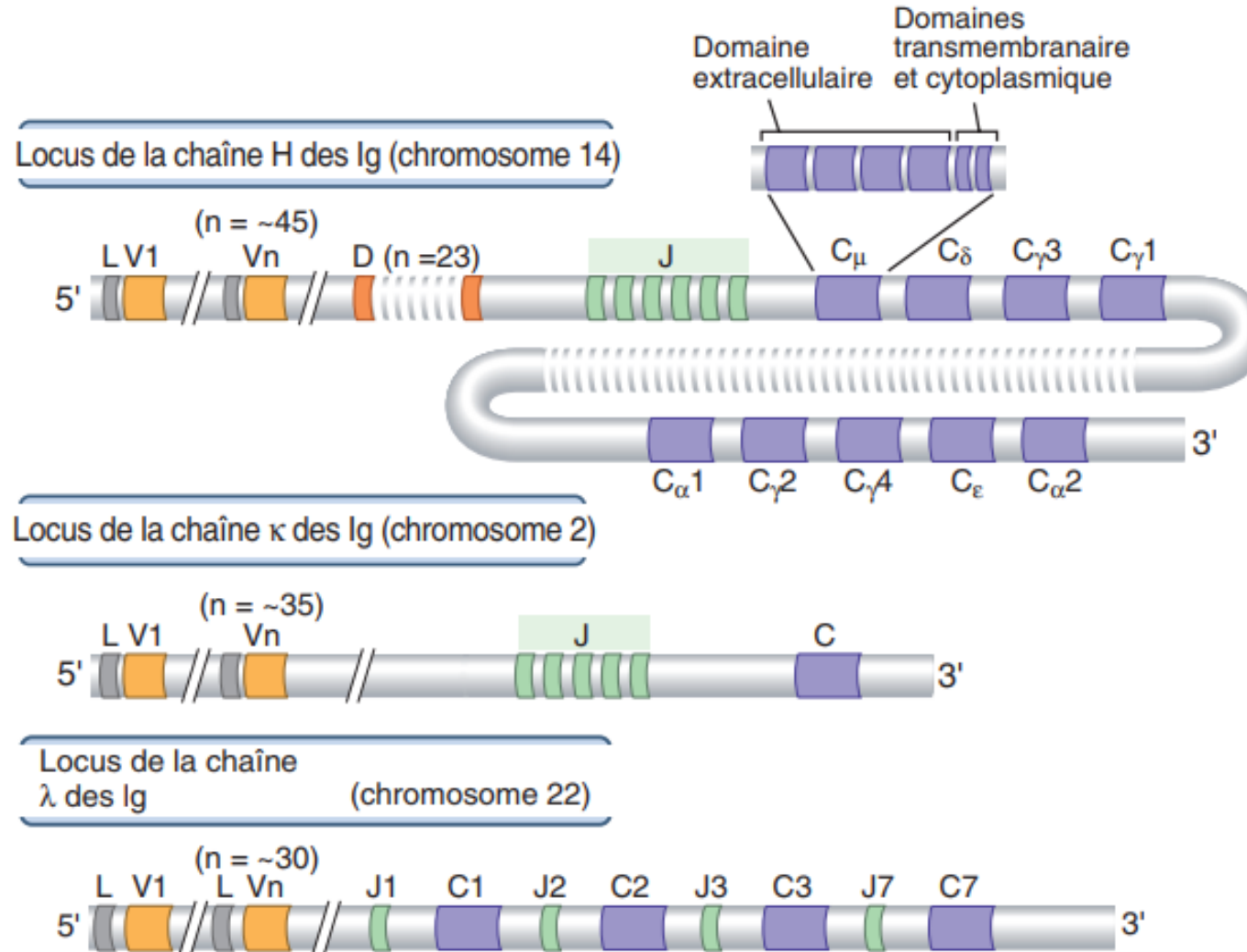
L'extrémité carboxyterminale de la chaîne lourde peut être ancrée dans la membrane plasmique, ce qui est le cas des BCR, ou bien cette chaîne lourde peut se terminer par une extrémité incapable de s'ancrer à la membrane, ce qui fait de l'anticorps une protéine sécrétée. Les chaînes légères dans les molécules d'Ig ne sont pas fixées directement aux membranes cellulaires.

Il existe cinq types de chaînes lourdes d'Ig, appelées μ , δ , γ , ϵ , α et deux types de chaînes légères appelées κ (kappa) et λ (lambda). Les chaînes lourdes diffèrent dans leurs régions C. Les anticorps qui diffèrent par leurs chaînes lourdes appartiennent à des **isotypes**, ou **classes**, distincts et sont nommés en fonction de leur chaîne lourde, IgM, IgD, IgG, IgE et IgA. Les récepteurs d'antigène des lymphocytes B naïfs, qui sont des lymphocytes B matures n'ayant pas rencontré d'antigène, sont des IgM et des IgD membranaires. Après stimulation par l'antigène et par les lymphocytes T auxiliaires, le clone de lymphocytes B spécifique de l'antigène peut se développer et se différencier pour former des cellules filles sécrétant des anticorps. Une fraction de la descendance des lymphocytes B exprimant des IgM et des IgD peut sécréter des IgM, tandis qu'une autre fraction de la descendance des mêmes lymphocytes B peut produire des anticorps comprenant d'autres classes de chaînes lourdes. Ce changement dans la production d'isotypes d'Ig est appelé **commutation de classe**, ou **commutation isotypique**, des chaînes lourdes.

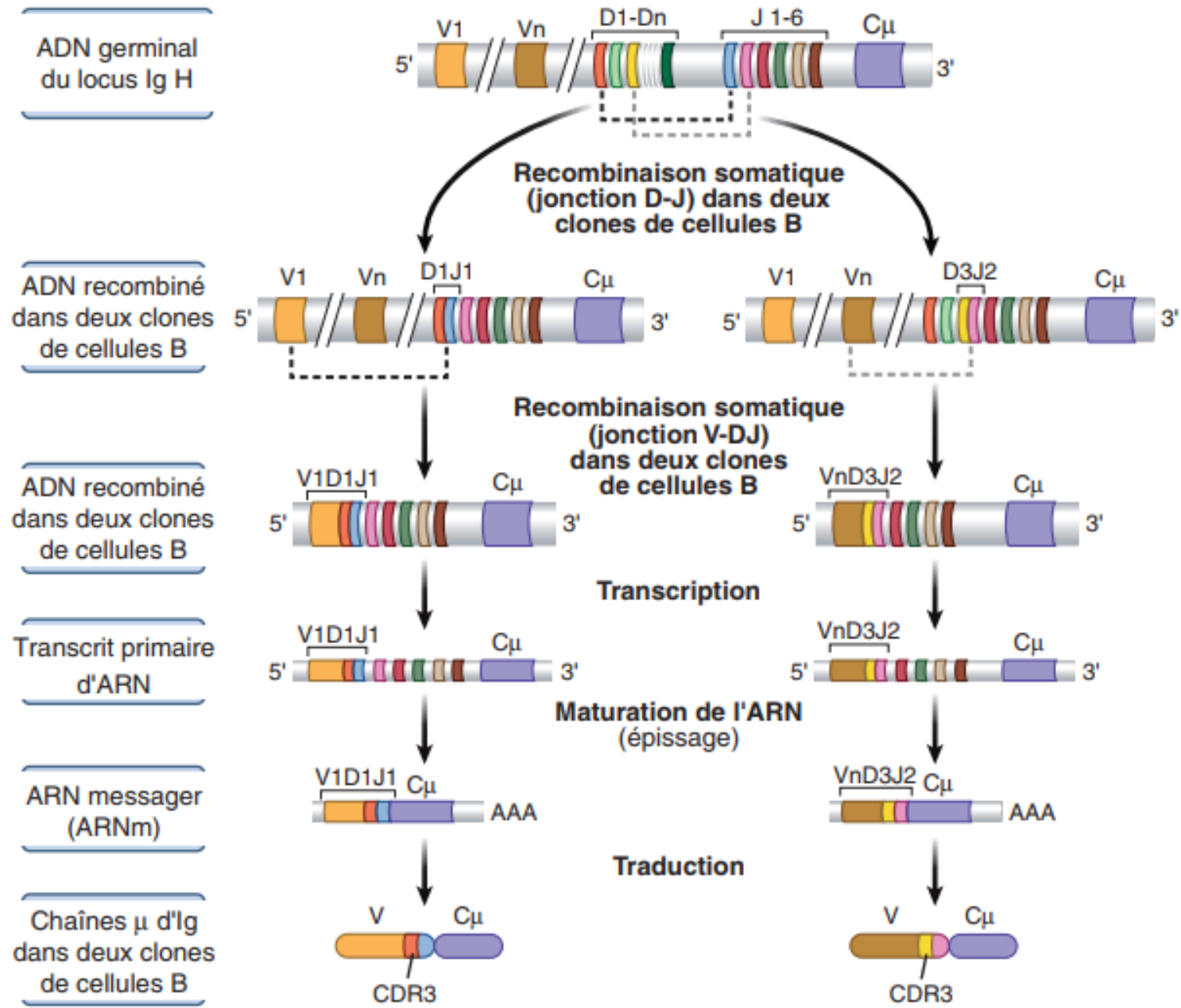
Caractéristiques des principaux isotypes (classes) d'anticorps.

Isotype des anticorps	Sous-types (chaîne H)	Concentration plasmatique (mg/ml)	Demi-vie plasmatique (jours)	Forme sécrétée	Fonctions
IgA	IgA1,2 ($\alpha 1$ ou $\alpha 2$)	3,5	6	Surtout dimère, aussi monomère, trimère 	Immunité des muqueuses
IgD	Aucun (δ)	Trace	3	Monomère	Récepteur d'antigène des cellules B naïves
IgE	Aucun (ϵ)	0,05	2	Monomère 	Défense contre les helminthes, hypersensibilité immédiate
IgG	IgG1-4 ($\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$ ou $\gamma 4$)	13,5	23	Monomère 	Oponisation, activation du complément, cytotoxicité à médiation cellulaire dépendant des anticorps, immunité néonatale, inhibition rétroactive des cellules B
IgM	Aucun (μ)	1,5	5	Pentamère 	Récepteur d'antigène des cellules B naïves (forme monomérique), activation du complément

Recombinaison somatique et expression des gènes des récepteurs antigéniques



Organisation des locus des gènes des récepteurs d'antigène



Recombinaison et expression des gènes d'Ig. L'expression d'une chaîne lourde d'Ig comprend deux événements de recombinaison génique (union de D-J, suivie par l'union d'une région V au complexe DJ, avec délétion et perte de segments géniques). Le gène recombiné est transcrit et le complexe VDJ du premier ARN de la chaîne lourde (qui est μ) subit un épissage qui donne l'ARNm μ . L'ARNm est traduit et produit la protéine de la chaîne lourde μ . La recombinaison d'autres gènes codant les récepteurs d'antigène, c'est-à-dire la chaîne légère d'Ig et les chaînes α et β du TCR, suit pratiquement la même séquence, à l'exception du fait que dans les locus ne contenant pas de segments D (chaînes légères d'Ig et chaîne α du TCR), un gène V recombine directement avec un segment génique J.

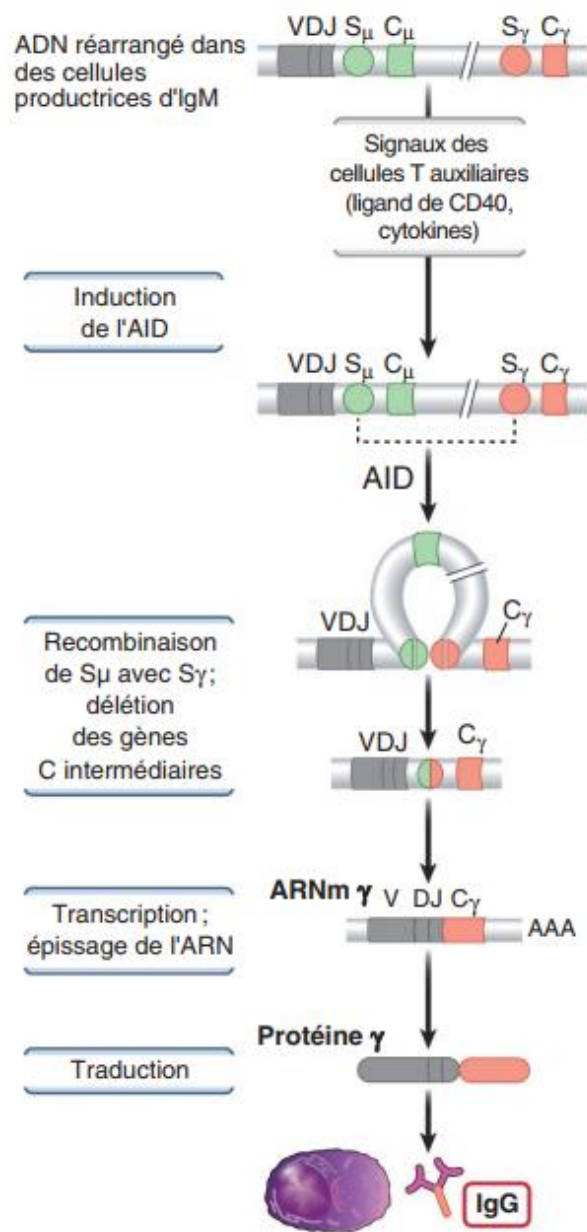
Recombinaison somatique et expression des gènes des récepteurs antigéniques

La différenciation d'un progéniteur lymphocytaire en lymphocyte B est associée à la recombinaison de segments géniques sélectionnés de manière aléatoire dans le locus de la chaîne lourde d'Ig, d'abord un segment D avec un segment J pour former un complexe DJ fusionné, puis d'un segment V avec le complexe D-J fusionné. Par conséquent, le lymphocyte B engagé dans sa maturation, mais encore immature, possède un exon V-D-J recombiné dans le locus de la chaîne lourde. Ce gène est transcrit et, dans le transcrit primaire, l'exon V-D-J, subit un épissage qui joint le complexe V-D-J aux exons de la région C de la chaîne μ , en position 5' des gènes codant les régions C. L'ARNm μ qui en résulte est traduit en la chaîne lourde μ , première protéine d'Ig synthétisée au cours de la maturation des lymphocytes B.

Une séquence essentiellement similaire de recombinaison de l'ADN et d'épissage de l'ARN conduit à la production d'une chaîne légère, sauf que les locus des chaînes légères sont dépourvus de segments D ; aussi, un exon de la région V recombine directement avec un segment J.

	Immunoglobuline			Récepteur des cellules T	
	Chaîne lourde	κ	λ	α	β
Nombre de segments géniques V	~45	35	30	45	48
Nombre de segments géniques de diversité (D)	23	0	0	0	2
Nombre de segments géniques de jonction (J)	6	5	4	50	12

La diversité des immunoglobulines (Ig) et des récepteurs des lymphocytes T (TCR) est obtenue par des combinaisons aléatoires de segments géniques V, D et J, processus limité par le nombre de ces segments, mais le retrait et l'addition de nucléotides à hauteur des jonctions V-J ou V-D-J introduisent une variabilité pratiquement illimitée.



Mécanisme de commutation isotypique des chaînes lourdes d'immunoglobulines. Dans un lymphocyte B producteur d'immunoglobuline M (IgM), le gène réarrangé VDJ codant la région V est adjacent aux gènes des régions constantes μ ($C\mu$). Des signaux provenant des lymphocytes T auxiliaires (le ligand de CD40 et des cytokines) peuvent induire une recombinaison des régions de commutation (S, *switch*) en sorte que le gène VDJ réarrangé est rapproché d'un gène C en aval de $C\mu$ qui, dans l'exemple choisi, est un gène $C\gamma$. Une enzyme, la désaminase induite par activation (AID, *activation-induced deaminase*), qui est induite dans les cellules B par des signaux provenant des cellules Tfh, modifie les nucléotides dans les régions de commutation de telle manière qu'elles peuvent être clivées par d'autres enzymes et jointes à d'autres régions de commutation en aval. Ensuite, quand le gène de chaîne lourde est transcrit, l'exon VDJ est rapproché, par épissage, des exons du gène C en aval, produisant une chaîne lourde comprenant une nouvelle région constante et, par conséquent, une nouvelle classe d'Ig. Par simplification, les exons codant les chaînes lourdes γ et α ne sont pas représentés. Notez que, bien que la région C change, la région VDJ, et donc la spécificité de l'anticorps, est conservée.

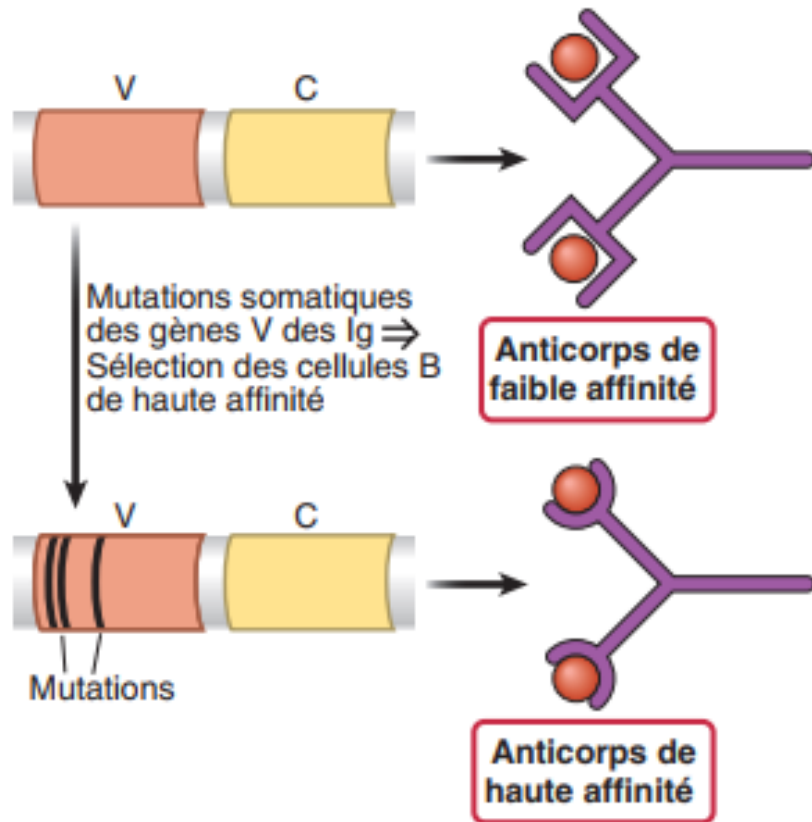
Les cytokines produites par les lymphocytes T folliculaires auxiliaires déterminent la classe de la chaîne lourde produite

- La production d'anticorps IgG opsonisants, qui se lient aux récepteurs de Fc des phagocytes, est stimulée par l'IL-10 et d'autres cytokines chez l'homme et surtout par l'IFN- γ chez la souris. Dans les réponses à anticorps, ces cytokines sont sécrétées par les cellules Tfh. Les anticorps IgG qui sont produits opsonisent les microbes, favorisant ainsi leur phagocytose et leur destruction intracellulaire.
- En revanche, la commutation vers la classe IgE est stimulée par l'IL-4 produite par les cellules Tfh. La fonction des IgE est d'éliminer les helminthes, en agissant en collaboration avec les éosinophiles qui sont activés par une autre cytokine des lymphocytes Th2, l'IL-5. De manière prévisible, les helminthes induisent de fortes réponses des cellules Th2 et des Tfh qui leur sont apparentées. Ainsi, le type de sous-population de lymphocytes T auxiliaires répondant à un microbe guide la réponse anticorps qui en découle, ce qui la rend optimale pour combattre l'agresseur. Ces exemples illustrent bien comment différents composants du système immunitaire sont régulés de manière coordonnée et collaborent dans les défenses contre différents pathogènes, les lymphocytes T auxiliaires assurant la fonction de contrôleur « en chef » des réponses immunitaires.

La nature des classes d'anticorps produites est également influencée par le site des réponses immunitaires. Par exemple, les anticorps IgA constituent le principal isotype produit dans les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses, probablement parce que des cytokines, comme le TGF- β (*transforming growth factor*), qui favorisent la commutation vers les IgA sont abondantes dans ces tissus. Les IgA constituent la principale classe d'anticorps qui peuvent être activement sécrétés à travers les muqueuses. Les lymphocytes B s'avèrent aussi une source importante d'IgA dans les muqueuses, spécialement contre les antigènes non protéiques.

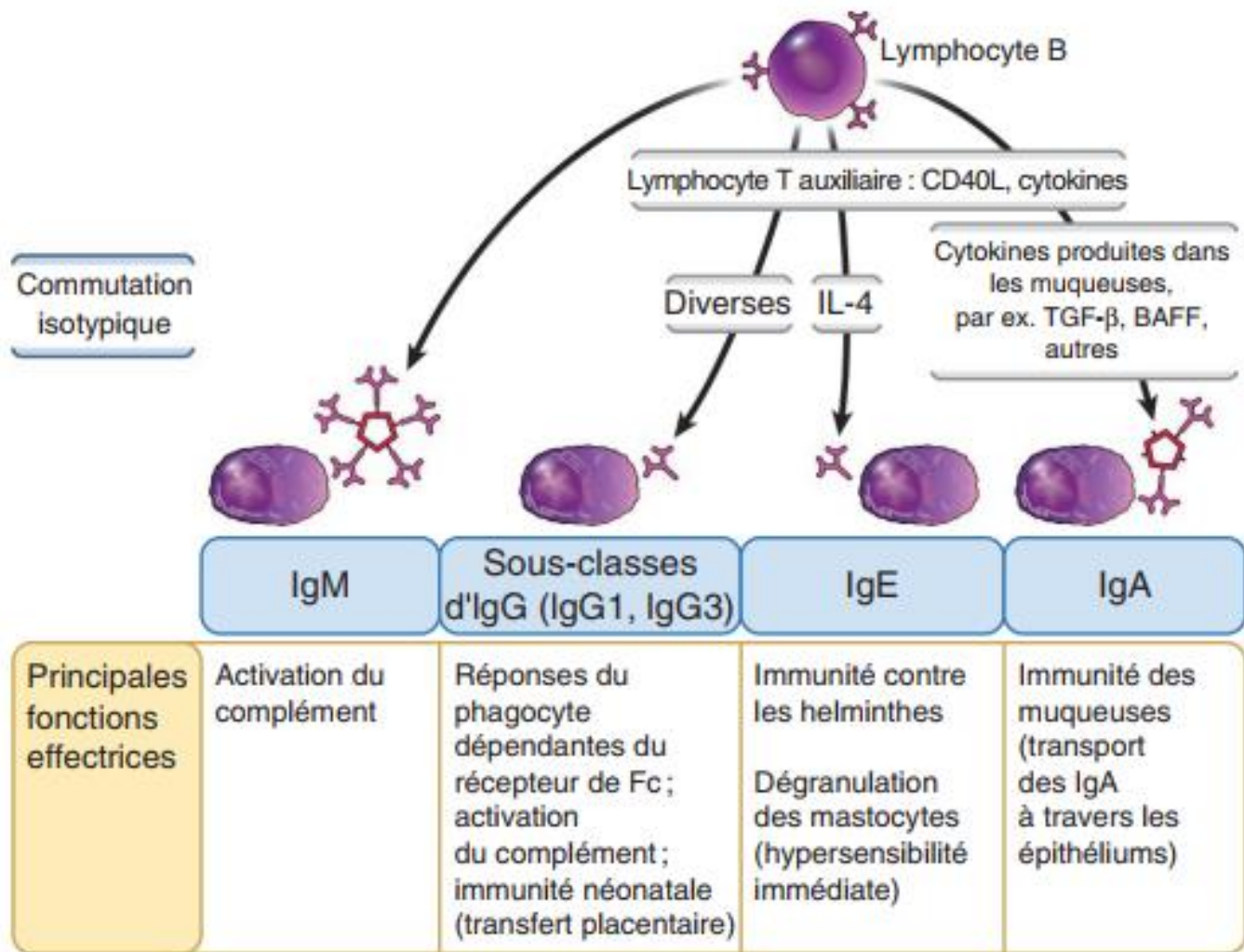
Maturation d'affinité

La maturation d'affinité est le processus par lequel l'affinité des anticorps pour des antigènes protéiques augmente avec la durée ou la répétition de l'exposition aux antigènes. Le processus est induit par des signaux venant des lymphocytes Tfh, aboutissant à la migration des lymphocytes B dans les follicules et à la formation des centres germinatifs. Là, les lymphocytes B prolifèrent rapidement et leurs gènes codant les régions V des Ig subissent de nombreuses mutations somatiques. Les lymphocytes B qui reconnaissent l'antigène avec une affinité élevée sont sélectionnés et survivent ; c'est la maturation d'affinité de la réponse à anticorps.



Maturation d'affinité dans les réponses à anticorps.

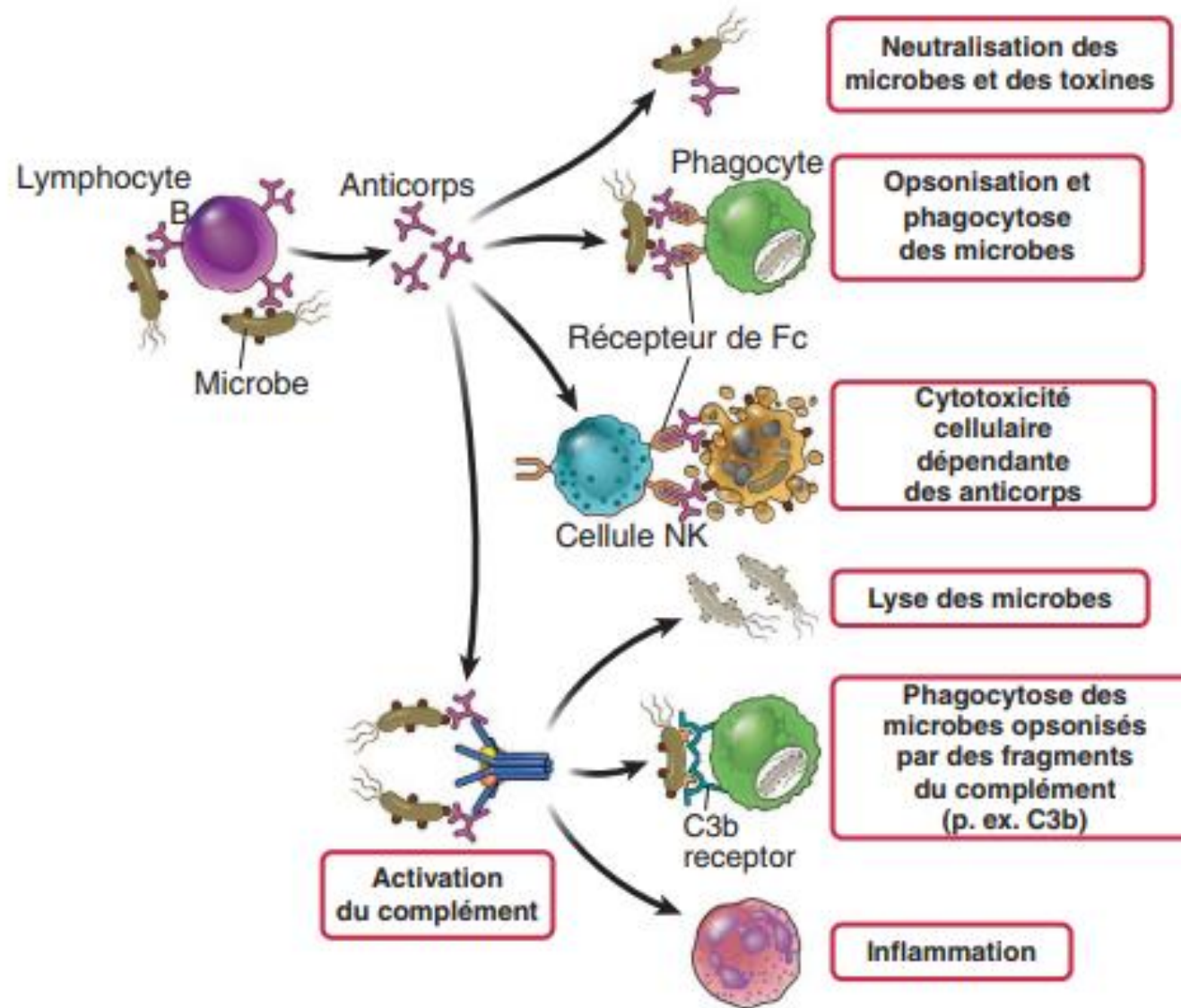
Au début de la réponse immunitaire, des anticorps de faible affinité sont produits. Pendant la réaction du centre germinatif, une mutation somatique des gènes V d'Ig et la sélection des cellules B mutées porteuses des récepteurs d'antigène de haute affinité aboutissent à la production d'anticorps de forte affinité antigénique



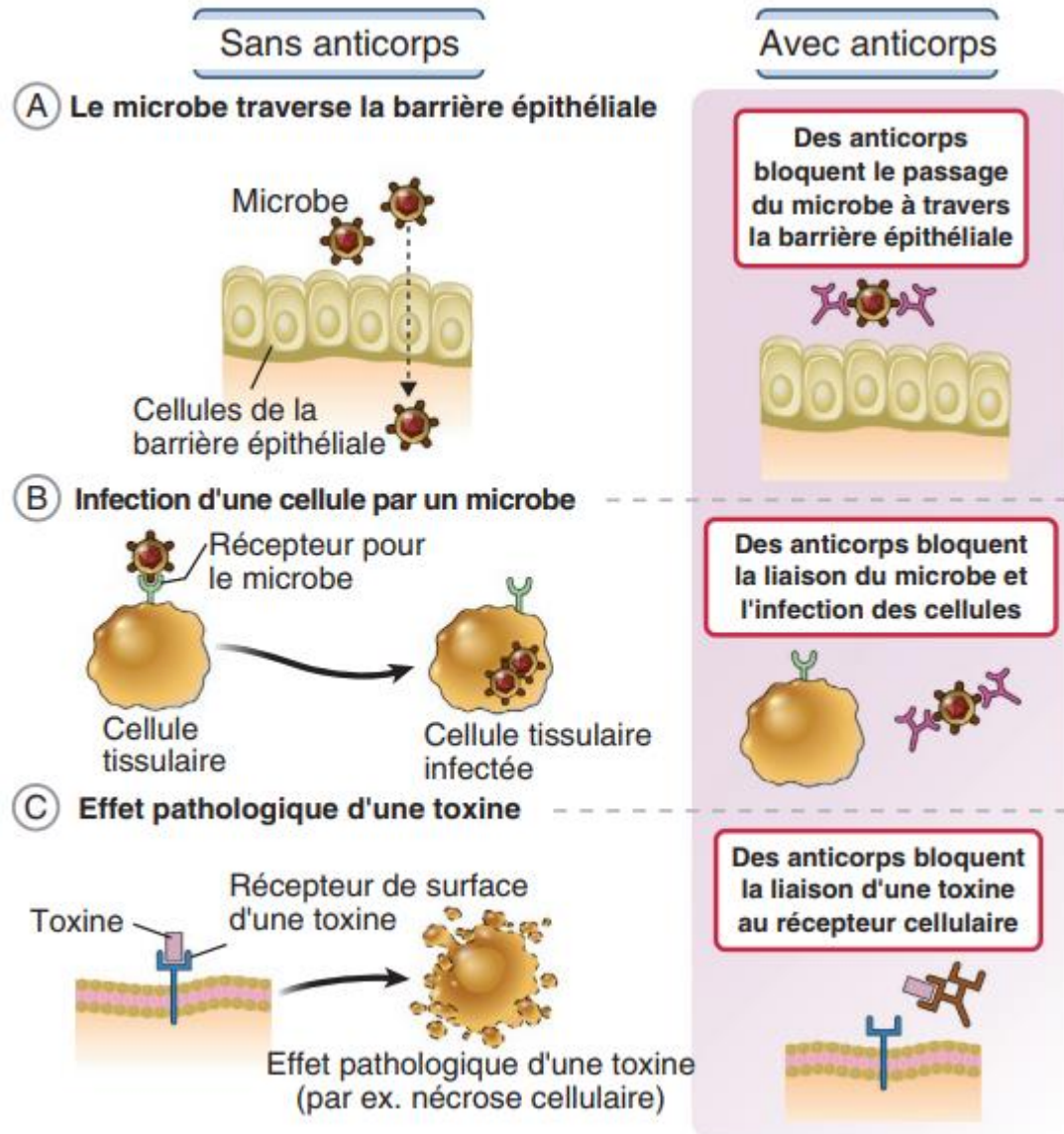
Commutation isotypique (classe) de chaîne lourde d'immunoglobulines (Ig).

Les lymphocytes B stimulés par l'antigène peuvent se différencier en cellules sécrétant des anticorps IgM, ou, sous l'influence de CD40L et des cytokines, certains lymphocytes B peuvent se différencier en cellules produisant différentes classes de chaînes lourdes d'Ig. Les principales fonctions effectrices de certaines de ces classes sont indiquées dans le tableau; tous les isotypes peuvent neutraliser les microbes et les toxines. BAFF (*B cell-activating factor belonging to the TNF family*) est une cytokine qui active les lymphocytes B et qui peut être impliquée dans la commutation IgA, spécialement, lors de réponses T-indépendantes.

Fonctions effectrice des anticorps



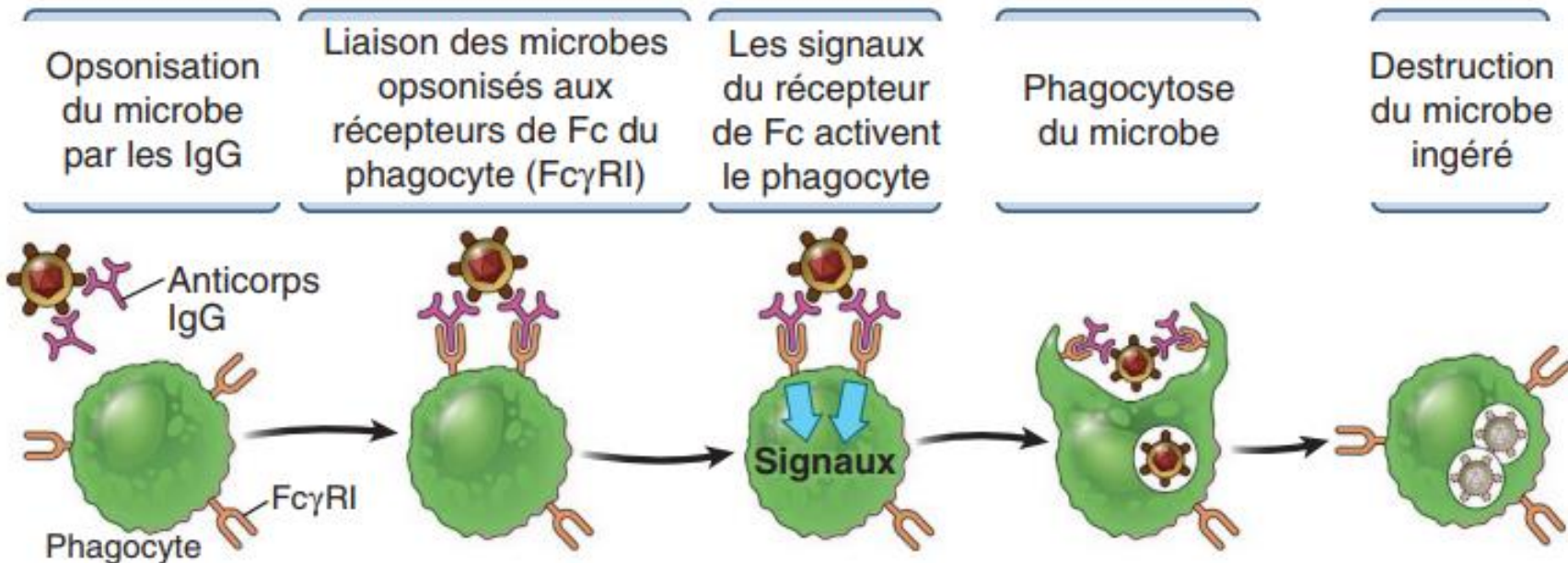
Neutralisation des microbes et des toxines microbiennes



Les anticorps présents dans les sécrétions muqueuses de l'intestin et des voies respiratoires bloquent l'entrée des microbes ingérés et inhalés. Une fois que les microbes pénètrent dans l'hôte, ils utilisent les molécules de leur enveloppe ou de leur paroi cellulaire pour se lier aux cellules et pénétrer à l'intérieur de celles-ci. Les anticorps peuvent se fixer aux molécules de la surface microbienne et empêcher les microbes d'infecter les cellules.

Oponisation et phagocytose

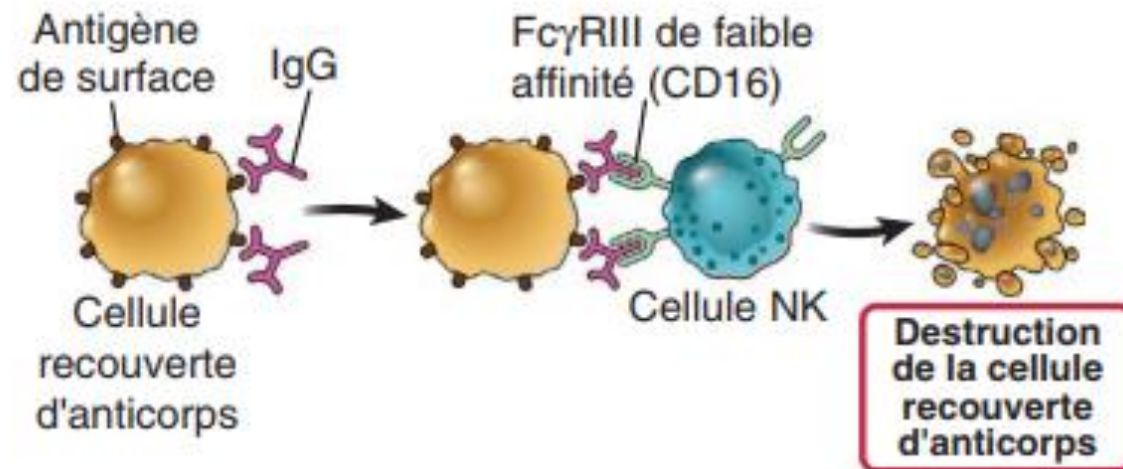
Lorsque plusieurs molécules d'IgG se lient à un microbe, une rangée de leurs régions Fc, se projetant à distance de la surface microbienne, se forme à la surface du microbe. Si les anticorps appartiennent à certains isotypes (IgG1 et IgG3 chez l'homme), leurs régions Fc se lient à un récepteur de haute affinité pour les régions Fc des chaînes γ , dénommé Fc γ RI (CD64), qui est exprimé à la surface des neutrophiles et des macrophages. Le phagocyte déploie sa membrane plasmique autour du microbe opsonisé et l'ingère dans une vacuole portant le nom de phagosome, qui fusionne avec les lysosomes. La liaison de l'extrémité de la région Fc des anticorps aux récepteurs Fc γ RI active également les phagocytes, car le récepteur Fc γ RI contient une chaîne de signalisation qui déclenche de nombreuses voies biochimiques dans les phagocytes. Des dérivés réactifs de l'oxygène, du monoxyde d'azote et d'enzymes protéolytiques sont produits en abondance dans les lysosomes des neutrophiles et des macrophages activés, cet arsenal contribuant à la destruction du microbe ingéré.



Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps

Les cellules NK expriment un récepteur de Fc, dénommé Fc γ RIII (CD16), qui fait partie des divers types de récepteurs activateurs des cellules NK. Le Fc γ RIII se lie aux rangées d'anticorps IgG couvrant une cellule. À la suite des signaux émis par le récepteur Fc γ RIII, les cellules NK sont activées et déchargent les protéines de leurs granules, qui tuent la cellule couverte d'anticorps par les mêmes mécanismes que ceux utilisés par les lymphocytes T CD8 $^{+}$ cytotoxiques pour tuer les cellules infectées. Ce processus est appelé **cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps** (ADCC, *antibody-dependent cellular*

cytotoxicity).



B)

Isotype de l'anticorps

Fonctions effectrices

IgG

Neutralisation des microbes et des toxines
Opsonisation des antigènes pour la phagocytose par les macrophages et les neutrophiles
Activation de la voie classique du complément
Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps assurée par les cellules NK
Immunité néonatale : transfert d'anticorps maternels à travers le placenta et l'intestin
Inhibition rétroactive de l'activation des lymphocytes B

IgM

Activation de la voie classique du complément

IgA

Immunité des muqueuses : sécrétion d'IgA dans les lumières des tractus gastro-intestinal et respiratoire, neutralisation des microbes et des toxines

IgE

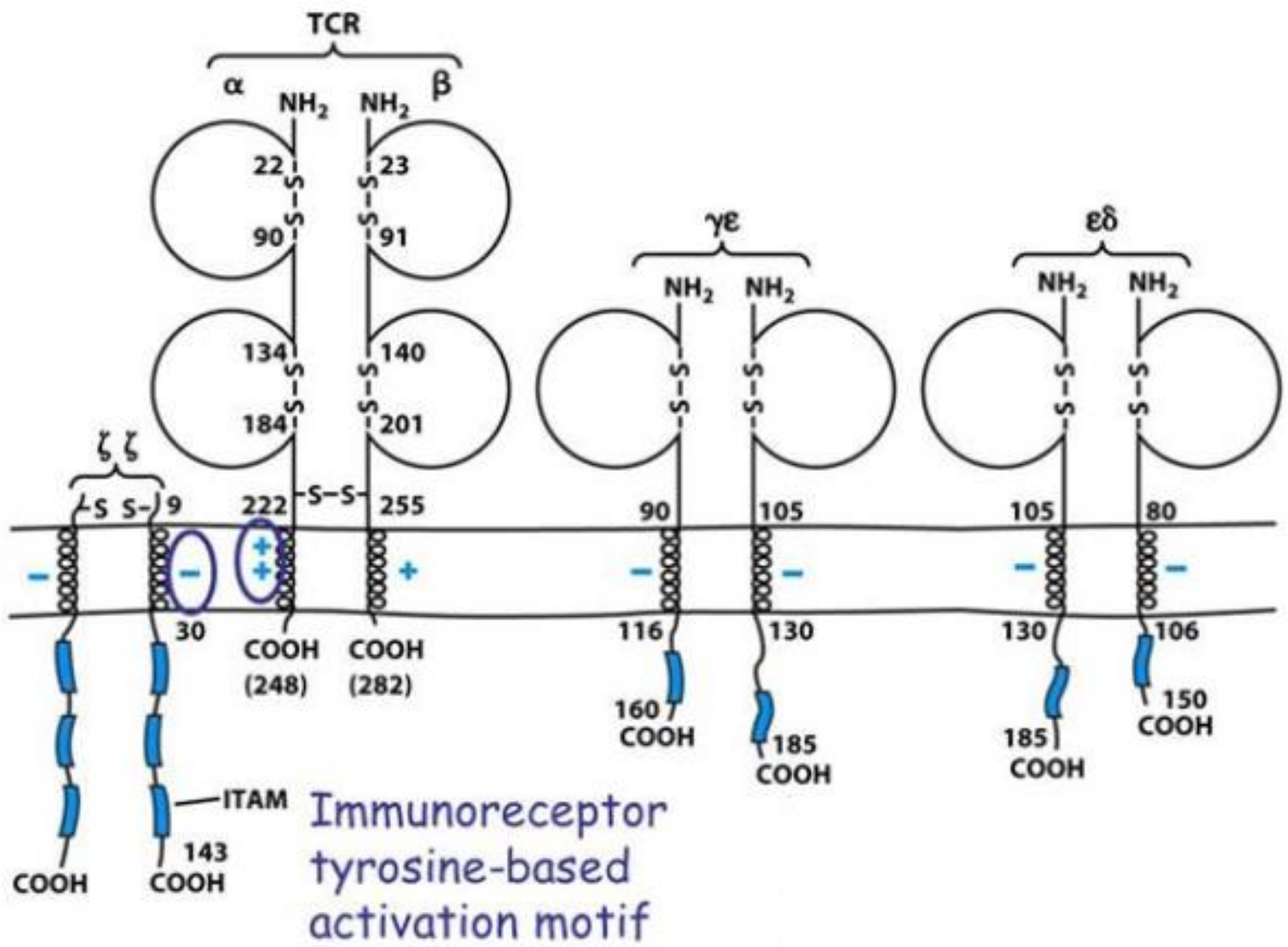
Défense contre les helminthes assurée par des éosinophiles et des mastocytes.

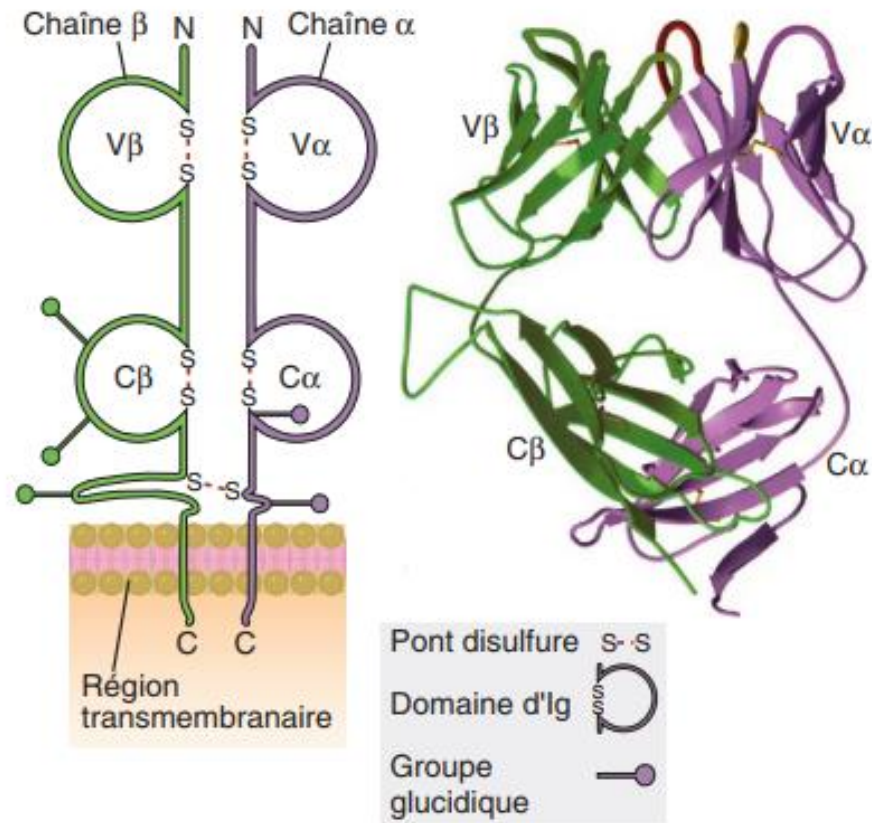
Récepteur des lymphocytes T (TCR)

Le récepteur à l'antigène des cellules T (TCR) est composé de deux chaînes polypeptidiques α et β ou γ et δ associées au complexe CD3. Les hétérodimères $\alpha\beta$ et $\gamma\delta$ assure la fonction de reconnaissance spécifique du LT. Ces hétérodimères ne possèdent pas une partie cytosolique suffisamment longue pour contenir les motifs permettant la transduction. Ce qui fait, que ces hétérodimères sont toujours associés au CD3 dont la fonction est la transduction du signal d'interaction TCR/CMH-peptide. Le TCR est exprimé de façon clonale à la surface des LT. Dans 95% des cas les LT expriment un TCR $\alpha\beta$.

L'hétérodimère, qu'il soit $\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$, est composé de deux chaînes polypeptidiques reliées entre elles par un pont disulfure. Chacune de ces chaînes est composée de deux domaines (variable et constant) en forme de boucle maintenue par un pont disulfure possédant ainsi une structure de type domaine d'immunoglobuline. Le domaine variable permet la reconnaissance spécifique de l'antigène. Le domaine variable des TCR possède 3 régions hypervariables CDR (complementary determining region). Alors que la CDR1 et la CDR2 sont codées de façon germinale par les gènes V, la CDR3 est codée par la juxtaposition des segments V, D et J réarrangés pour former le gène de la chaîne du TCR considérée.

Structure du récepteur des lymphocytes T





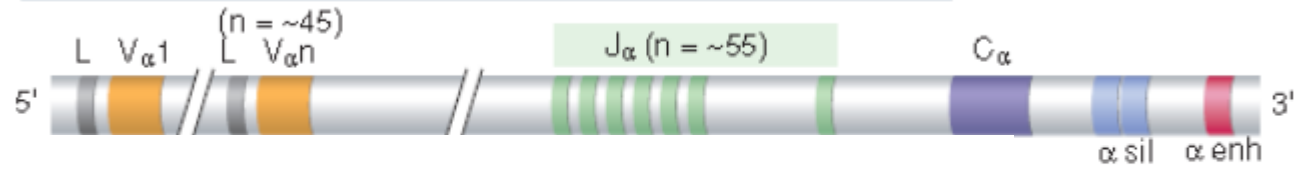
Structure du récepteur d'antigène des lymphocytes T (TCR). Ce schéma d'un TCR $\alpha\beta$ (à gauche) montre les domaines d'un TCR typique spécifique d'un complexe peptide-CMH. La portion de liaison à l'antigène du TCR est formée par les domaines V des chaînes α et β . N et C désignent les extrémités aminoterminal et carboxyterminale des polypeptides. Le schéma en ruban (à droite) montre la structure de la partie extracellulaire d'un TCR révélée par cristallographie aux rayons X.

Organisation des gènes du TCR

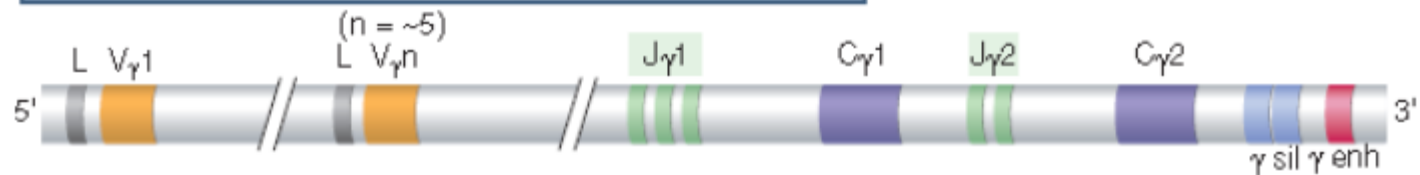
En configuration germinale, les gènes codants pour les chaînes du TCR sont morcelés et doivent être réarrangés par un processus de recombinaison somatique dirigée pour pouvoir être exprimés. Ce processus nommé recombinaison V(D)J prend place dans le thymus lors de la maturation des précurseurs lymphocytaires.

Organisation génétique des loci codant pour les chaînes du TCR

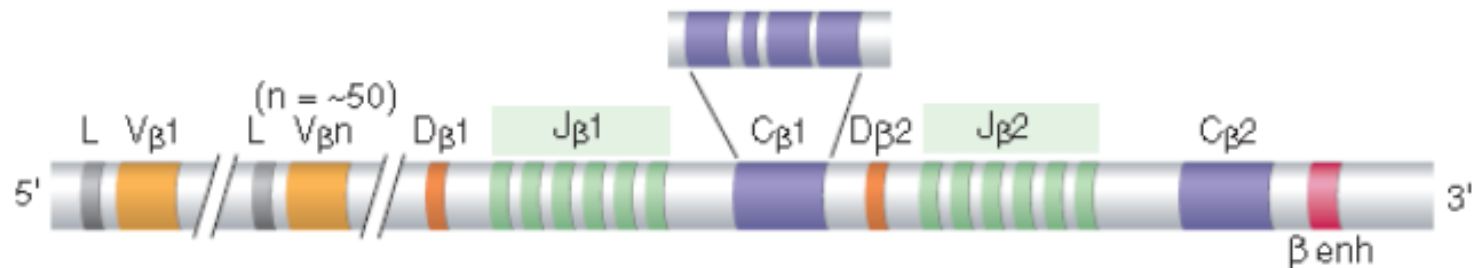
Human TCR α , δ chain locus (1000 kb; chromosome 14)



Human TCR γ chain locus (200 kb; chromosome 7)



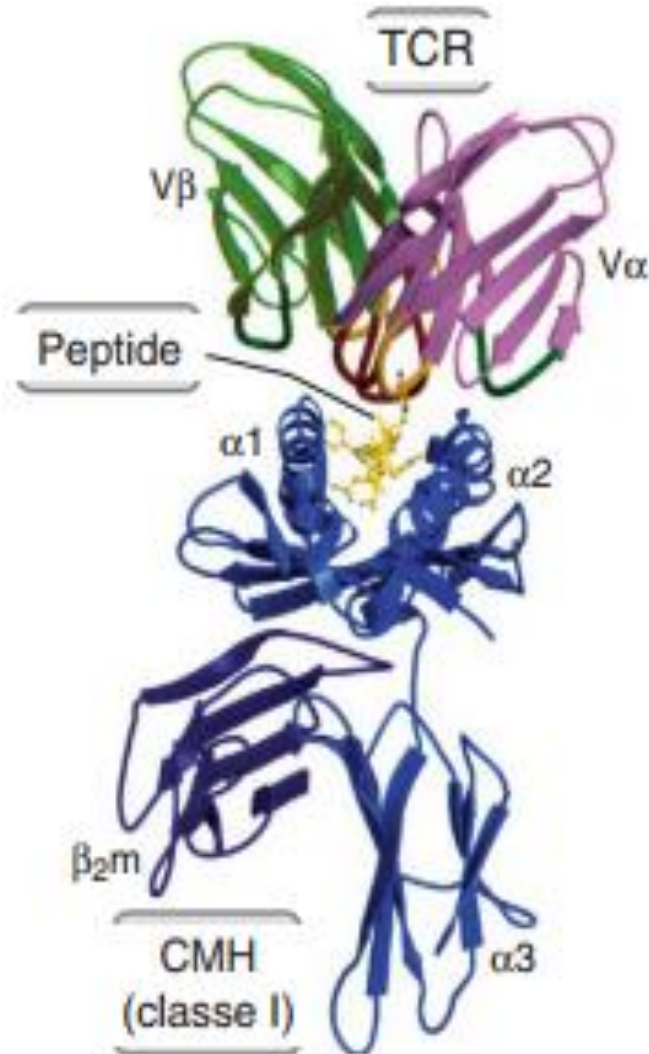
Human TCR β chain locus (620 kb; chromosome 7)



Production des divers récepteurs d'antigène

La formation des gènes fonctionnels qui codent les récepteurs d'antigène des lymphocytes B et T débute par une recombinaison somatique de segments géniques codant les régions variables des récepteurs, la diversité des récepteurs étant générée durant ce processus. Les cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse et les progéniteurs lymphoïdes précoces contiennent des gènes codant les Ig et le TCR dans leur configuration héréditaire, ou germinale. Dans cette configuration, les locus de la chaîne lourde et de la chaîne légère des Ig et les locus de la chaîne α et de la chaîne β du TCR contiennent chacun de multiples segments géniques de régions variables (V), pouvant atteindre une centaine, et un seul ou quelques gènes de régions constantes (C). Entre les segments géniques V et C se trouvent des groupes de plusieurs courtes séquences codantes, appelées segments géniques de jonction (J) et de diversité (D). Tous les locus des gènes des récepteurs d'antigène contiennent des segments géniques V, J et C, mais seuls les locus de la chaîne lourde des Ig et de la chaîne β du TCR contiennent en plus des segments géniques D.

Reconnaissance de l'antigène par le récepteur de cellule T



La chaîne α et la chaîne β du TCR participent toutes deux à la reconnaissance spécifique des molécules du CMH et des peptides liés. L'une des caractéristiques de la reconnaissance des antigènes par le lymphocyte T, apparue lors des études de cristallographie aux rayons X de TCR liés à des complexes peptide-CMH, est que chaque TCR n'interagit qu'avec un à trois résidus d'acides aminés du peptide associé à la molécule du CMH et interagit aussi avec la molécule du CMH présentant le peptide.

Le TCR reconnaît l'antigène mais, comme les Ig membranaires des lymphocytes B, il ne peut transmettre les signaux à l'intérieur des lymphocytes T. On trouve, associé au TCR, un groupe de protéines, CD3 et la chaîne ζ (zéta), qui constituent avec le TCR le complexe du TCR. Les chaînes CD3 et ζ sont essentielles pour l'initiation de la signalisation lorsque le TCR reconnaît l'antigène. En outre, l'activation des lymphocytes T nécessite la participation de molécules coréceptrices, CD4 ou CD8, qui reconnaissent des parties non polymorphes des molécules du CMH.

Cluster of differentiation (CD)

Molécules de la surface cellulaire qui sont exprimées sur différents types cellulaires du système immunitaire; elles sont désignées selon une nomenclature CD (*cluster of differentiation*, ou classe de différenciation). Chaque molécule unique se voit attribuer une désignation numérique différente, ce qui permet l'identification des phénotypes cellulaires.

Marqueur de CD	Fonction biologique		
CD1	Présentation des glycolipides aux cellules NKT	CD34	Marqueur de cellules souches hématopoïétiques
CD2	Molécule d'adhésion des lymphocytes T	CD40	Allumage de classe sur les cellules B
CD3	Chaînes de signalisation associées au TCR	CD44	Adhésion lymphocytaire
CD4	Corécepteur du CMH de classe II sur les cellules T	CD54	Molécule d'adhésion
CD8	Corécepteur du CMH de classe I sur les cellules T	CD58	Molécule d'adhésion
CD11	Adhérence leucocytaire	CD59	Régulateur du complément assemblage MAC
CD18	Intégrine $\beta 2$	CD62L	Adhésion des lymphocytes T aux veinules endothéliales élevées
CD19	Transduction du signal des cellules B	CD80	Récepteur co-stimulateur sur les APC
CD20	Activation des canaux calciques des cellules B	CD86	Récepteur co-stimulateur sur les APC
CD21	Activation des cellules B	CD95	Induction de l'apoptose
CD25	Chaîne α du récepteur de l'IL-2	CD152	Régulateur négatif pour les cellules T
CD28	Molécule costimulatrice des lymphocytes T	CD154	Impliqué dans la prolifération des lymphocytes B et le changement de classe
CD32	Récepteur IgG		

Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)

Les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) sont des protéines membranaires se trouvant sur les APC (cellule présentatrice d'antigène) qui présentent des antigènes peptidiques afin qu'ils soient reconnus par les lymphocytes T.

Le CMH a été découvert comme le principal locus génique déterminant la prise ou le rejet de greffons tissulaires entre des individus (« *histo* » pour tissu). En d'autres termes, des individus dont le locus du CMH est identique (animaux consanguins et vrais jumeaux) accepteront des greffes, tandis que des individus ayant des locus du CMH différents rejeteront ces greffons.

Chez l'Homme le CHM est appelé HLA pour *human leukocyte antigens* (antigènes leucocytaires humain)

Les molécules HLA sont des glycoprotéines membranaires codées par une série de gènes regroupés sur un segment chromosomique de 4000 kb (kilobases), ce qui correspond à 1/1000 du génome humain, appelé région HLA et porté par le bras court du chromosome 6.

La région chromosomique HLA est subdivisée en 3 sous-régions : HLA I, II, III

HLA de classe I:

En position télomérique, Elle s'étend sur environ 2000 kb. Elle comprend plus de 20 gènes identifiés dont les principaux sont les gènes **HLA A, HLA B, HLA C**; ils codent pour la **chaîne α** . A coté des gènes HLA-A, HLA-B et HLA-C exprimés chez tous les individus de l'espèce, d'autres gènes sont positionnés dans cette région : HLA-E, HLA-F, HLA-G, HLA-H, dont l'expression est restreinte et le rôle encore mal défini.

HLA de classe II:

En position centromérique, elle s'étend sur environ 1000 kb. Elle comprend environ 32 gènes dont 3 loci principaux : HLA-DP, HLA-DQ et HLA-DR, et 2 loci supplémentaires, dont l'expression est mal connue : DN et DO. Les 3 loci principaux comportent chacun des gènes A et B (DPA, DQA, DRA, DPB, DQB et DRB) codant respectivement pour des chaînes α et β . C'est l'assemblage de ces 2 chaînes qui formera la molécule de classe II.

Le nombre de gènes A et B varie selon le locus considéré. Les loci DP et DQ comportent chacun, 2 gènes A et 2 gènes B (DPA1, DPA2, DQA1, DQA2) seuls les loci A1 et B1 vont s'exprimer les gènes A2 et B2 sont des pseudogènes. Pour le locus HLA-DR la situation est différente, en effet il existe un seul gène DRA qui code pour la chaîne α et plusieurs gènes DRB (DRB1 à DRB9) dont le nombre varie avec l'haplotype considéré.

HLA de classe III:

La région de classe III est localisée entre B et DR, elle s'étend sur environ 1000kb, avec au moins 30 gènes dont les principaux codent pour les composants du complément C2, facteur B, C4 (C4A et C4B), pour les TNF (tumor necrosis factor) et pour les protéines de choc thermique Hsp 70 (Heat Shock Protein). Ces gènes n'ont aucun rôle de présentation de peptides antigéniques et seuls les gènes de classe I et II codent pour les antigènes d'histocompatibilité.

Chromosome 6



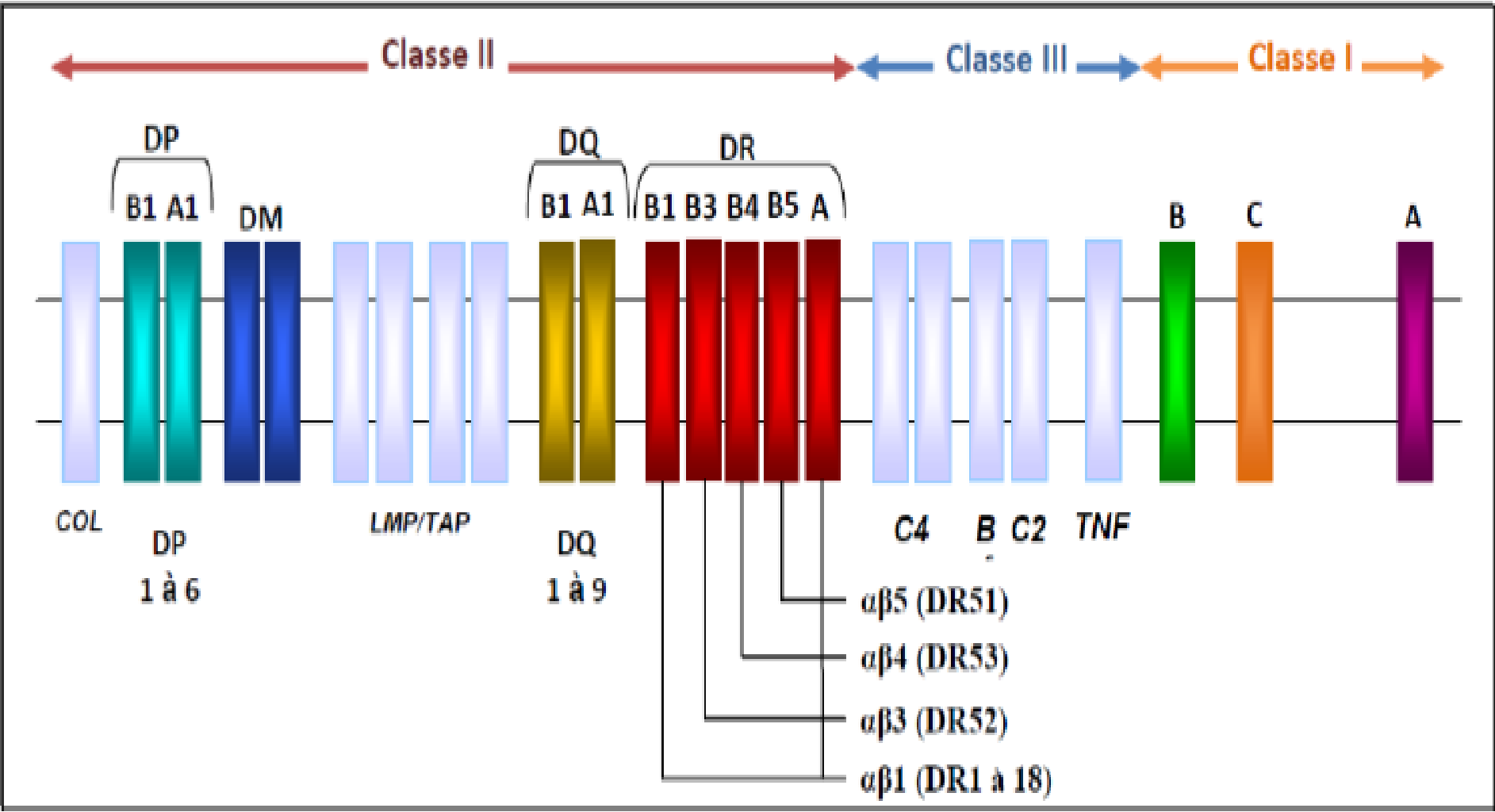
HLA Region
6p21.1-21.3



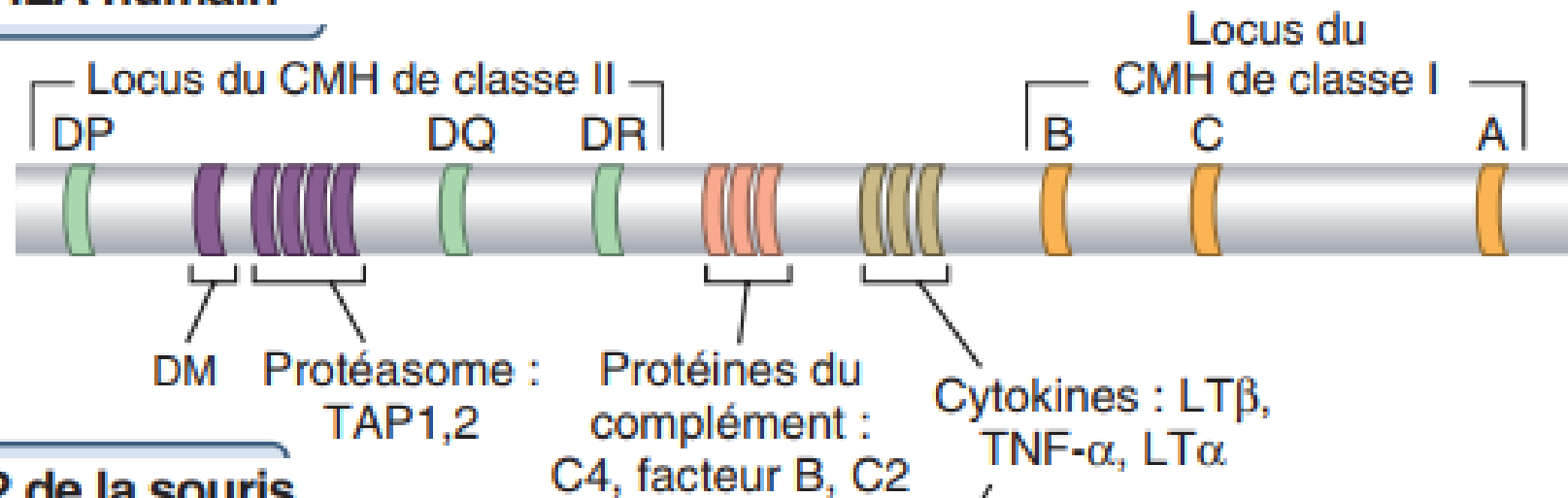
HLA Class II

HLA Class III

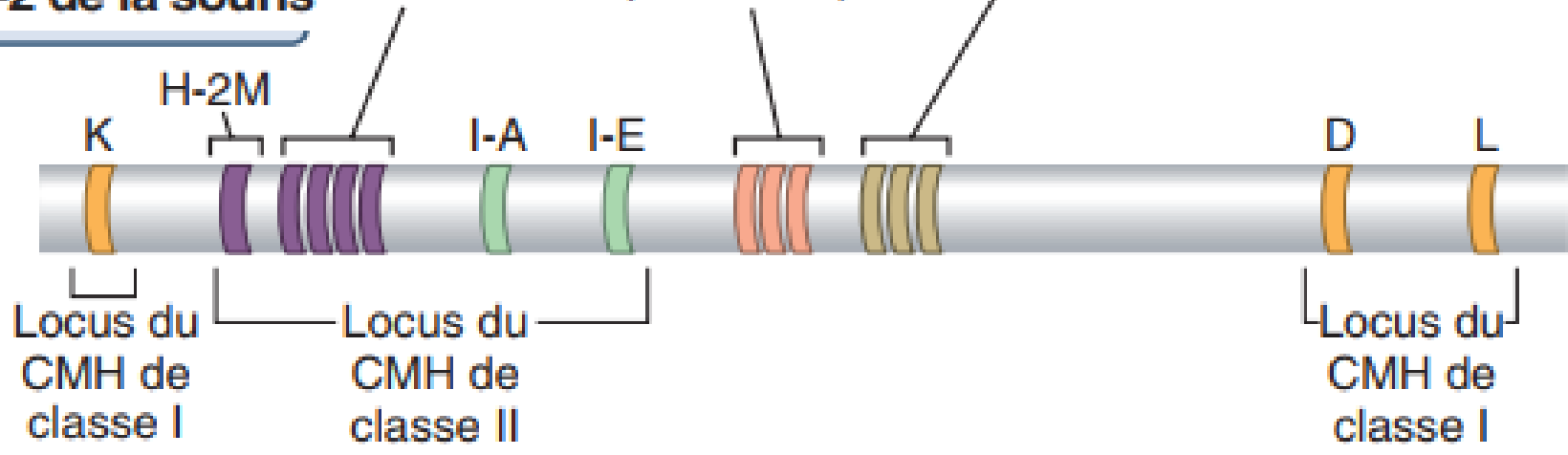
HLA Class I



HLA humain



H-2 de la souris



Structure des molécules du CMH

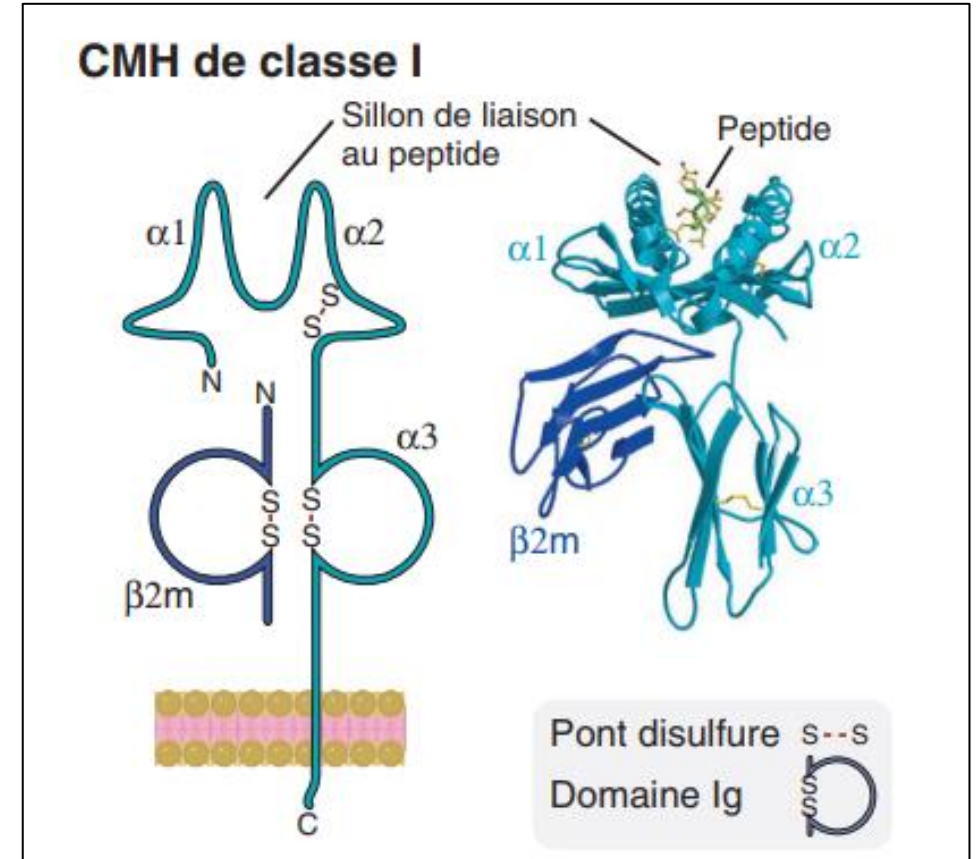
Les molécules du CMH de classe I et de classe II sont des protéines membranaires dont chacune comporte un sillon extracellulaire liant un peptide. Bien que les deux classes de molécules diffèrent dans la composition de leurs sous-unités, elles se ressemblent fort par leur structure générale.

Molécules du CMH de classe I

Chaque **molécule du CMH de classe I** est composée d'une chaîne α associée de manière non covalente à une protéine dénommée β_2 -microglobuline, qui est codée par un gène se trouvant en dehors du locus du CMH. La chaîne α est constituée de trois domaines extracellulaires, suivis par deux domaines, un transmembranaire et un cytoplasmique.

- Les domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ aminoterminaux de la chaîne α du CMH de classe I forment deux parois et un sillon liant un peptide et pouvant accueillir typiquement des peptides longs de 8 à 9 acides aminés.

- Le domaine $\alpha 3$ est constant, il contient un site de liaison au corécepteur CD8 des lymphocytes T. L'activation des lymphocytes T nécessite la reconnaissance simultanée de l'antigène peptidique associé au CMH par le récepteur des lymphocytes T, et de la molécule du CMH par le corécepteur. Par conséquent, les lymphocytes T CD8⁺ ne peuvent répondre qu'à des peptides présentés par des molécules du CMH de classe I, qui sont les molécules du CMH auxquelles se lie le corécepteur CD8.

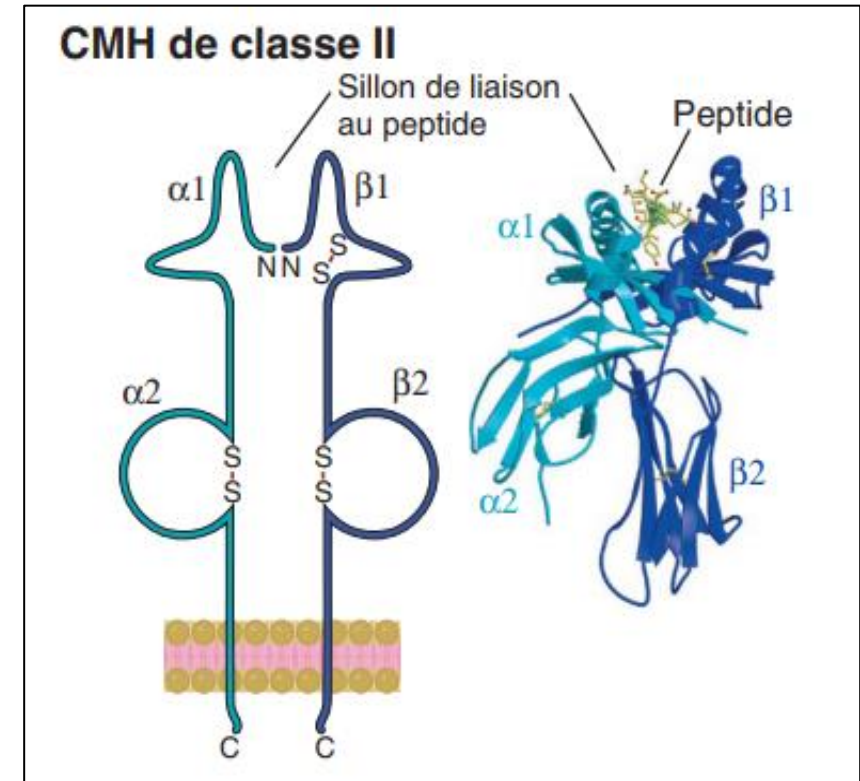


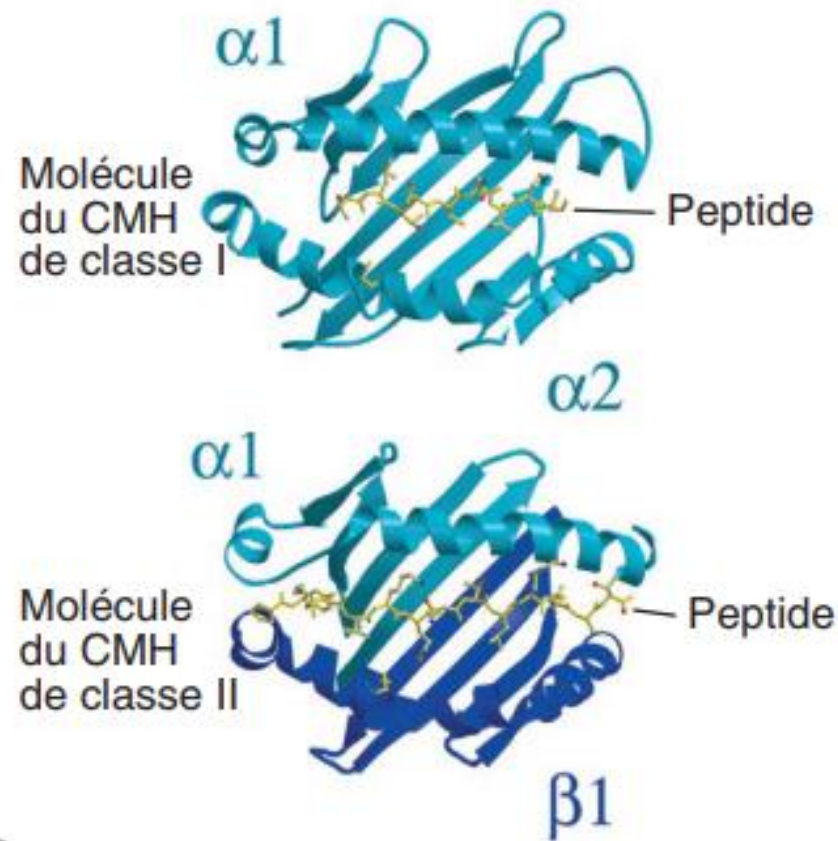
Molécules du CMH de classe II

Chaque **molécule du CMH de classe II** est composée de deux chaînes transmembranaires, dénommées α et β . Chaque chaîne α comporte deux domaines extracellulaires, suivis des régions transmembranaire et cytoplasmique.

■ Les régions aminotermiales des deux chaînes, portant le nom de domaine $\alpha 1$ et $\beta 1$, contiennent des résidus polymorphes qui forment un sillon suffisamment large pour recevoir des peptides de 10 à 30 résidus.


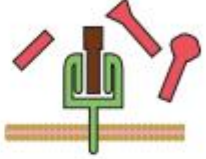
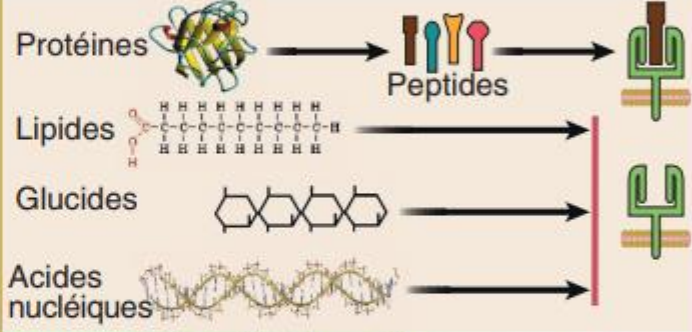
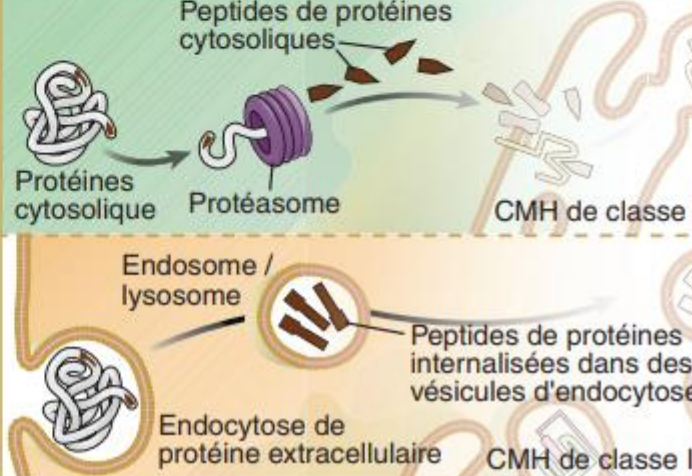
■ Les domaines non polymorphes $\alpha 2$ et $\beta 2$ contiennent le site de liaison au corécepteur CD4 des lymphocytes T. Puisque CD4 se lie aux molécules du CMH de classe II et non de classe I, les lymphocytes T CD4+ ne peuvent répondre qu'aux peptides présentés par les molécules du CMH de classe II.

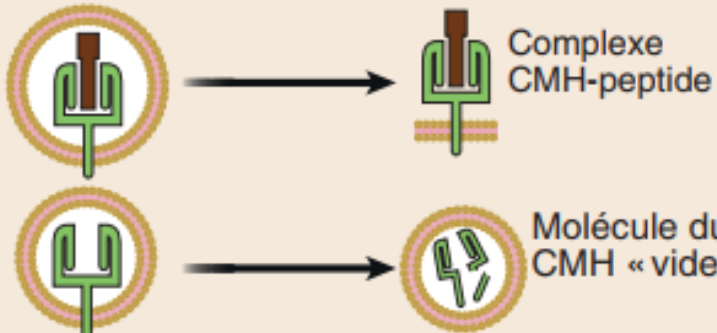
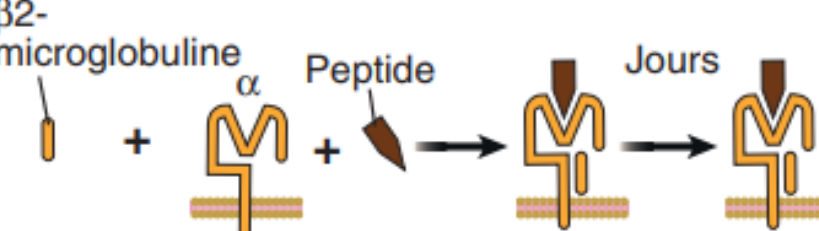




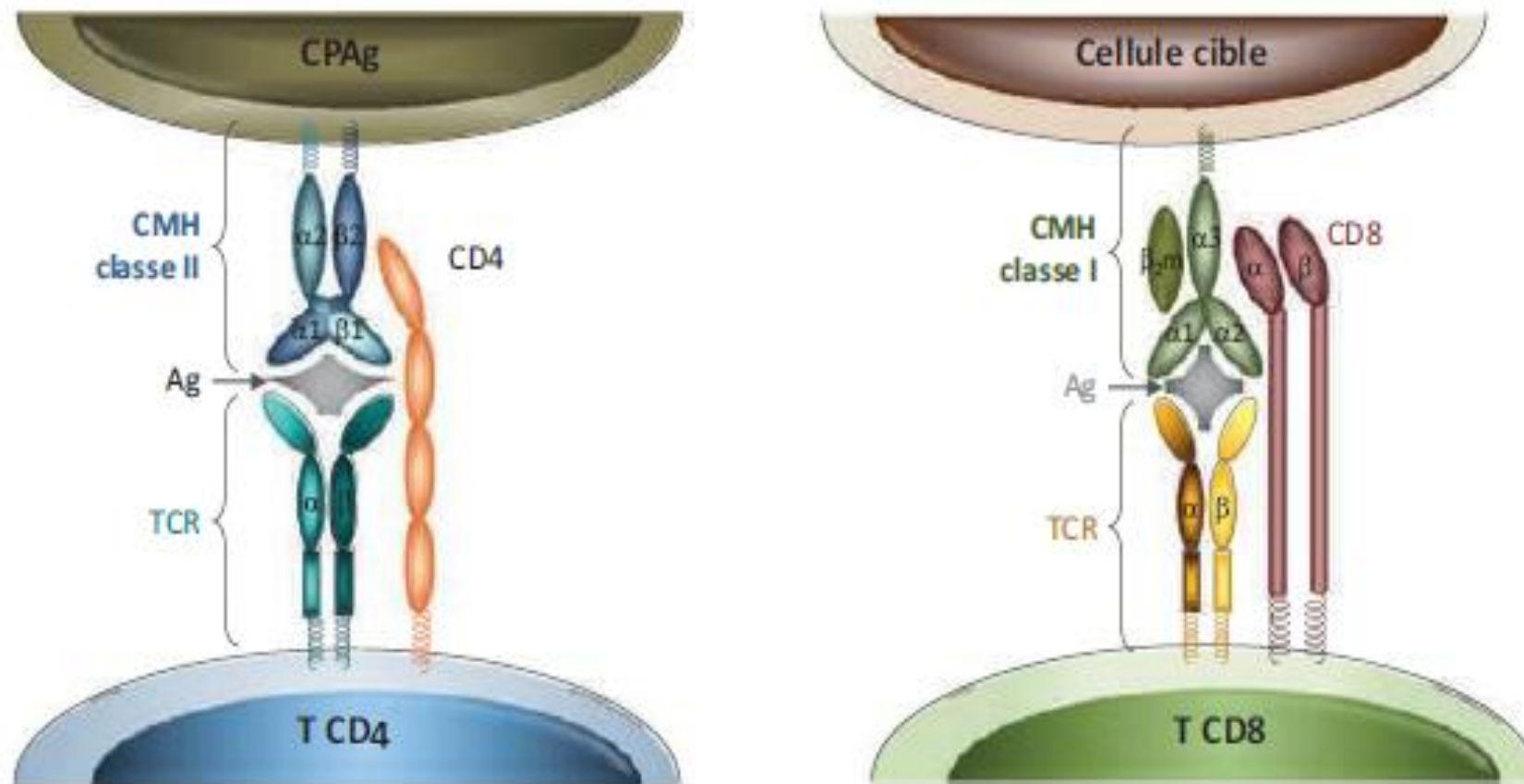
Liaison des peptides aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)

Caractéristiques de la liaison du peptide au molécules du CMH

Caractéristique	Effets immunitaires
Large spécificité	De nombreux peptides différents peuvent se lier à la même molécule du CMH 
Chaque molécule du CMH présente un peptide à la fois	Chaque cellule T répond à un seul peptide lié à une molécule du CMH 
Les molécules du CMH ne lient que des peptides	Les cellules T restreintes par le CMH répondent surtout à des antigènes protéiques* 
Les molécules de classe I et de classe II du CMH présentent des peptides issus de différents compartiments cellulaires	Les molécules de classe I et de classe II du CMH assurent une surveillance immunitaire contre des microbes dans différentes localisations 

Caractéristique	Effets immunitaires	
<p>Une expression stable en surface d'une molécule du CMH nécessite la liaison à un peptide</p>	<p>Seules les molécules du CMH chargées d'un peptide sont exprimées à la surface des cellules pour être reconnues par des cellules T</p>	 <p>The diagram illustrates two pathways for MHC expression. In the first, a green MHC molecule (represented as a U-shaped structure) binds to a brown peptide (represented as a vertical bar), forming a 'Complexe CMH-peptide'. In the second, a green MHC molecule is shown without a peptide, labeled as 'Molécule du CMH « vide »'.</p>
<p>Dissociation très lente</p>	<p>Une molécule du CMH présente un peptide suffisamment longtemps pour être repérée par une cellule T</p>	 <p>The diagram shows the assembly of a CMH-peptide complex. It starts with β2-microglobuline (a small orange dot), an α chain (an orange M-shaped structure), and a peptide (a brown shape). These combine to form a complex. An arrow labeled 'Jours' (Days) points to a second complex, indicating that the peptide remains bound to the MHC for a long duration.</p>

La reconnaissance des molécules CMH à la surface de la cellule par les lymphocytes T



L'interaction entre le récepteur pour l'antigène (TCR) du lymphocyte T, son co-récepteur (CD4 ou CD8) et le complexe CMH-peptide:
La molécule CD4 du lymphocyte T CD4 se lie au domaine $\beta 2$ non polymorphique de la chaîne β du CMH de classe II. La molécule CD8 du lymphocyte T CD8 se lie au domaine $\alpha 3$ non polymorphique de la chaîne α du CMH de classe I.

Propriétés des gènes et des protéines du CMH

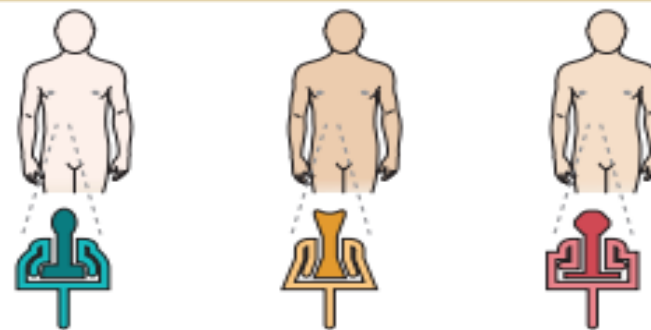
- **Les gènes du CMH sont hautement polymorphes**, ce qui signifie qu'il existe de nombreux allèles différents (variants) dans l'ensemble des individus. Le nombre total de protéines HLA différentes dans la population est estimé à plus de 14 000, avec environ 10 500 pour la classe I et 3 500 pour la classe II, ce qui rend les molécules du CMH les plus polymorphes de toutes les protéines mammaliennes. En fait, ce polymorphisme est tellement important qu'il est extrêmement improbable que deux individus, dans une population non consanguine, aient exactement le même ensemble de molécules du CMH.
- **Les gènes du CMH sont exprimés de manière codominante, ce qui signifie que les allèles hérités des deux parents sont exprimés de manière équivalente.** L'expression codominante maximise le nombre de protéines HLA exprimées par chaque individu, et permet ainsi à chacun de présenter un grand nombre de peptides.
- **Les molécules de classe I sont exprimées sur toutes les cellules nucléées, alors que les molécules de classe II sont principalement exprimées sur les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes B.**
- **Transmission en haplotype:** Chaque individu hérite donc d'un haplotype (une chromatide) de chacun de ses parents. L'assortiment de gènes du CMH présent sur chaque chromosome est nommé **haplotype CMH**. Les gènes d'un haplotype du CMH sont étroitement liés et hérités de manière mendélienne. Par conséquent, la probabilité que deux frères et sœurs héritent d'ensembles identiques d'allèles HLA est de 25 %. C'est pourquoi on teste souvent les frères et sœurs avant des personnes non apparentées pour déterminer s'ils peuvent être donneurs en cas de transplantation — les chances de trouver une compatibilité HLA avec le receveur sont beaucoup plus grandes pour les frères et sœurs.

Caractéristique

Effets sur les réponses immunitaires

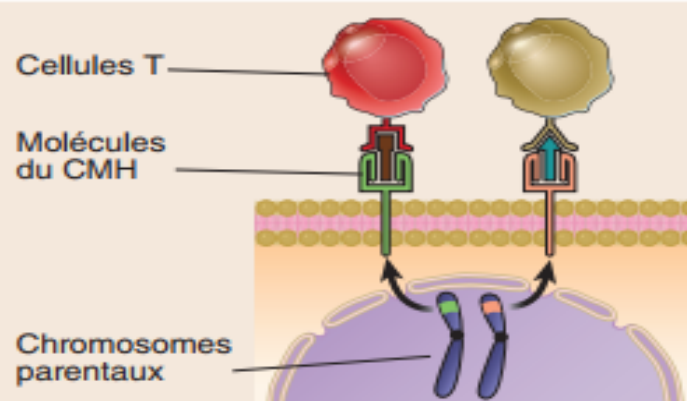
Gènes polymorphes :
de nombreux allèles différents sont présents dans la population

Divers individus peuvent présenter différents peptides microbiens et y répondre



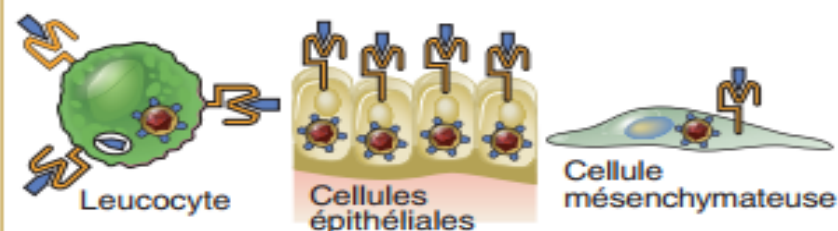
Expression codominante :
les deux allèles parentaux de chaque gène du CMH sont exprimés

Nombre accru de molécules différentes du CMH qui peuvent présenter des peptides aux cellules T



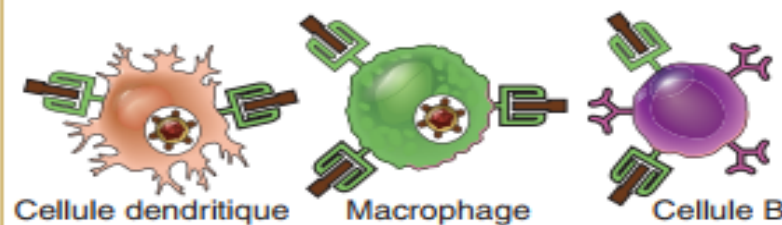
Types de cellules exprimant le CMH :
Classe I : toutes les cellules nucléées

Les CTL CD8⁺ peuvent tuer toute cellule infectée par un virus



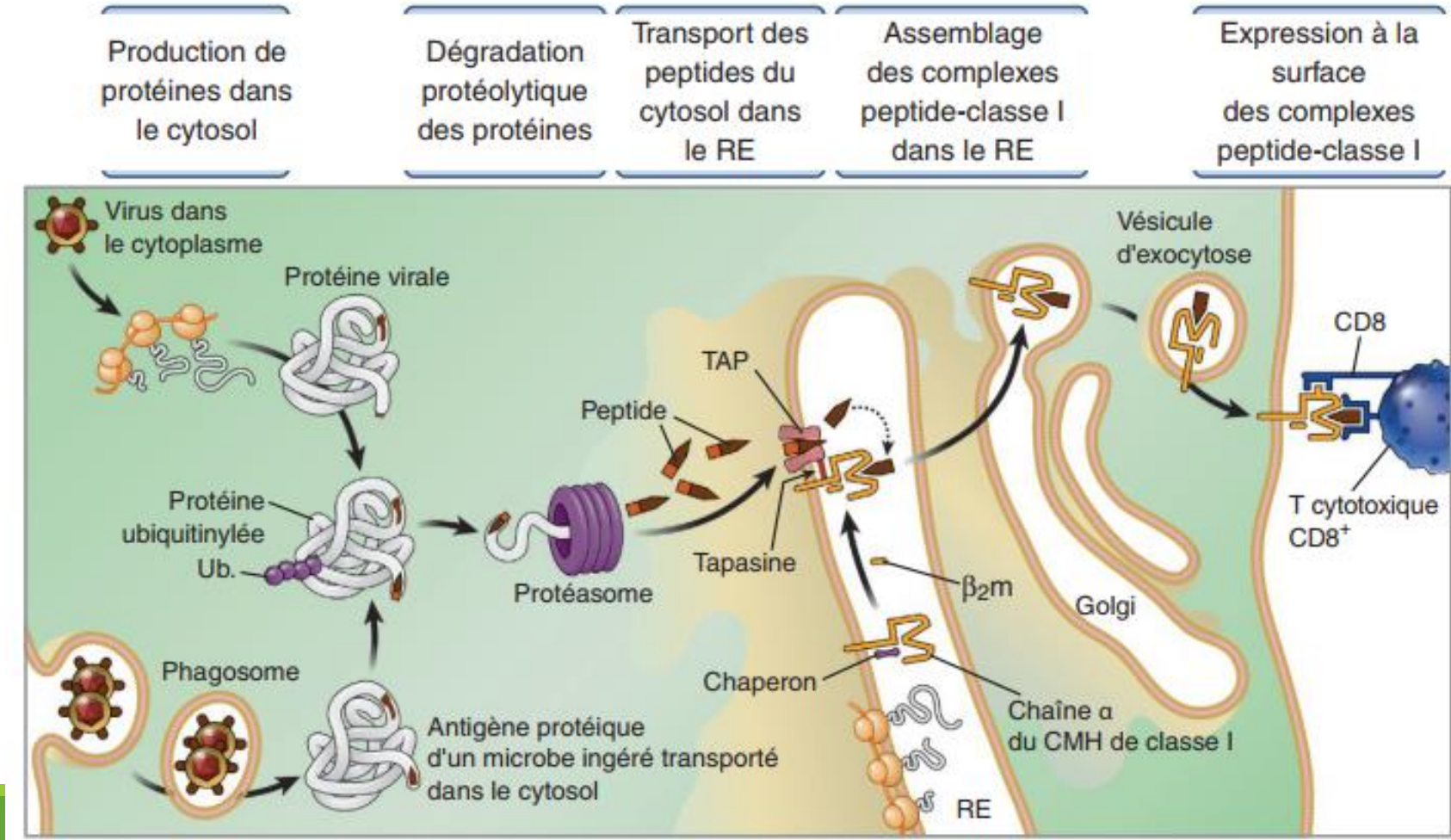
Classe II : cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes B

Les lymphocytes T auxiliaires CD4⁺ interagissent avec les cellules dendritiques, les macrophages, les lymphocytes B



Apprêtement des antigènes cytosoliques pour une présentation par les molécules du CMH de classe I

Les principales étapes de présentation de l'antigène par des molécules du CMH de classe I sont le marquage des antigènes dans le cytosol ou le noyau en vue de la protéolyse, la génération protéolytique de fragments peptidiques de l'antigène par un complexe enzymatique cytosolique spécialisé, le transport des peptides dans le réticulum endoplasmique (RE), la liaison de peptides aux molécules de classe I nouvellement synthétisées et le transport des complexes peptide-CMH à la surface de la cellule.



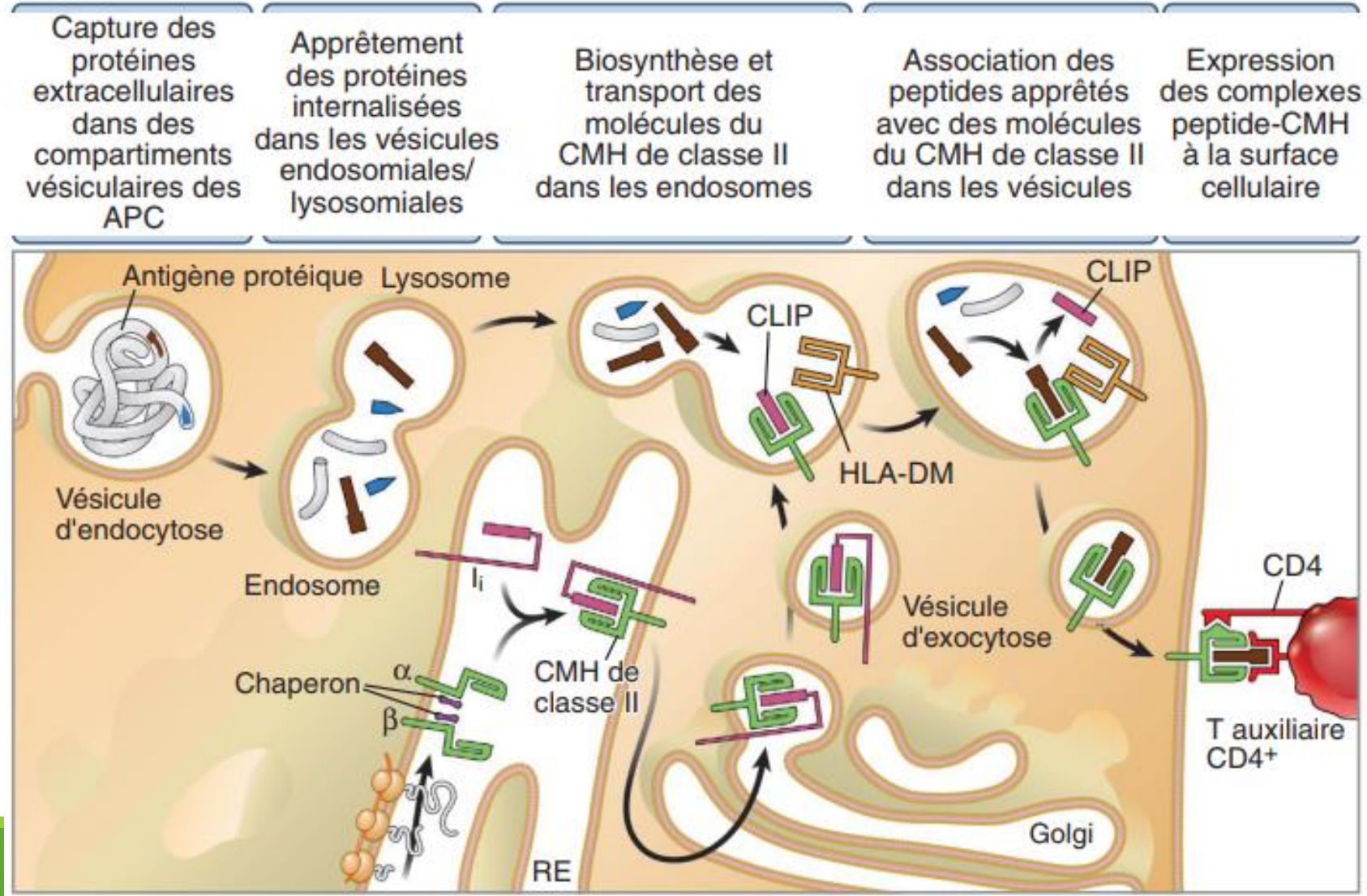
Des protéines antigéniques peuvent provenir de virus présents dans le cytoplasme, de certains microbes phagocytés qui peuvent s'échapper ou être transportés en dehors de phagosomes dans le cytosol, ou de protéines cytosoliques ou nucléaires codées par des gènes mutés ou altérés, comme dans les cellules tumorales. Toutes ces protéines, ainsi que des protéines propres à la cellule, cytosoliques ou nucléaires, lorsqu'elles sont mal repliées, sont destinées à la digestion protéolytique par la voie ubiquitine-protéasome.

Ces protéines seront taguées par de l'ubiquitine sur leur résidus lysine ce qui transmet un signal aux protéines pour être dirigées vers le protéasome. Les molécules antigéniques sont dégradées au niveau du cytosol par le protéasome (*C'est un gros complexe multicatalytique enzymatique à l'intérieur duquel des sites catalytiques débloquent la protéine et la découpent en petits peptides de 8 à 10 acides aminés*) et au niveau de la lumière du réticulum endoplasmique par l'ERAP (Endoplasmic Reticulum Associated Peptidase) si nécessaire.

La chaîne lourde α et la chaîne légère β vont être synthétisées de manière indépendante dans le réticulum endoplasmique de la cellule nucléée. Le complexe formé de la chaîne α et de la chaîne β 2- microglobuline nécessite une association avec des protéines chaperonnes qui serviront à maintenir la conformation et à stabiliser la molécule HLA. Parmi elles on compte la **calréticuline**, la **calnexine** et la **tapasine (c'est des protéine chaperone)**. Le peptide antigénique obtenu pénètre à l'intérieur du réticulum endoplasmique grâce au transporteur TAP (*transportor associated with Ag processing*) codés par *LMP2 et LMP7(Low molecular mass polypeptide)* qui permettent le passage de l'antigène de manière énergie dépendante et aussi longueur dépendante à l'intérieur du RE (les peptides de plus de 12 aa ne peuvent pas passer). Ce canal permet le passage de peptides antigéniques formés dans le cytoplasme lors de la digestion préalable par le protéasome. Une fois dans la lumière du réticulum un peptide antigénique peut subir une autre dégradation par l'ERAP. Le peptide obtenu (taille entre 8 et 10 aa) se fixe dans la région de liaison au peptide antigénique. Alors que les protéines chaperonnes se détachent du complexe qui pourra ainsi migrer vers la membrane plasmique via l'appareil de Golgi.

Apprêtement des antigènes internalisés pour une présentation par les molécules du CMH de classe II

Les étapes principales dans la présentation des peptides par les molécules du CMH de classe II sont : l'internalisation de l'antigène, la protéolyse dans des vésicules d'endocytose, l'association des peptides aux molécules de classe II, le transport des complexes peptide-CMH à la surface de la cellule.



Les molécules du CMH-II présentent les peptides antigéniques produits à l'extérieur de la cellule (peptides exogènes) tel que les bactéries, les parasites et les cellules infectées. L'antigène sera cette fois-ci dégradé par le système endo-lysosomal (enzyme protéolytique) en peptide de taille variable (entre 10 et 30 acides aminés).

La chaîne α et la chaîne β du CMH vont être synthétisées de manière indépendante dans le réticulum endoplasmique de la cellule présentatrice d'antigène et vont former un complexe avec la **chaîne invariante (Ii)**. Cette chaîne invariante possède un segment transmembranaire et un fragment appelé fragment CLIP (class II invariant chain associated peptide) qui s'associe avec la région de liaison au peptide antigénique. Une fois le complexe est formé, il migrera vers l'appareil de Golgi. Ce dernier forme une vésicule responsable de la dégradation de la chaîne invariante par des **cathepsines**, mais sans dégrader le fragment CLIP qui a comme rôle le blocage du site de fixation de l'Ag. Au niveau de ces vésicules se trouvent d'autres molécules jouant un rôle indispensable dans l'expression des molécules du CMH-II à la membrane plasmique, ce sont les protéines HLA-DM. En effet, elle facilite l'élimination de CLIP et la liaison subséquente d'un peptide antigénique. Une fois le peptide chargé, le complexe sera envoyé à la membrane plasmique des cellules présentatrices d'Ag.

HLA et maladie

HLA	Maladie
Classe I	
B8	Tuberculose pulmonaire
B35	HIV
B53	Malaria
B57	HIV
Classe II	
DRB1*1302	Hépatite B
DRB1*1352	Malaria
DRB1*1101	Hépatite C
DRB1*04	Typhoïde
DR2	Tuberculose pulmonaire
DR2	Lèpre
DR7	Hépatite B

Son expression ↑ le risque
Son expression ↑ le risque
Son expression ↓ le risque
Son expression ↓ le risque
Son expression ↓ le risque
Son expression ↓ le risque
Son expression ↓ le risque
Son expression ↓ le risque
Son expression ↓ le risque
Son expression ↑ le risque
Son expression ↑ le risque
Son expression protège ≠