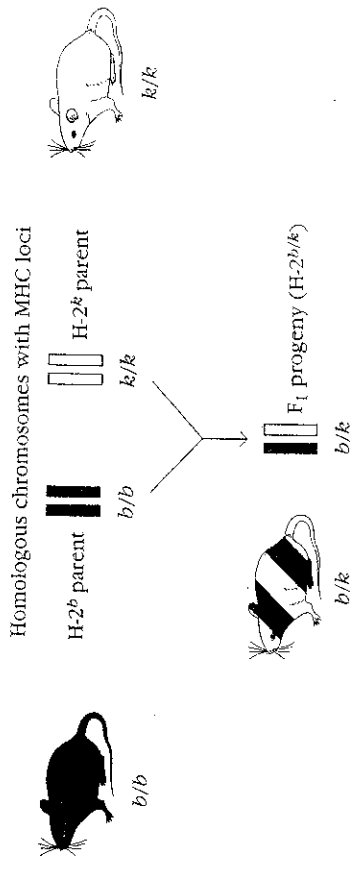
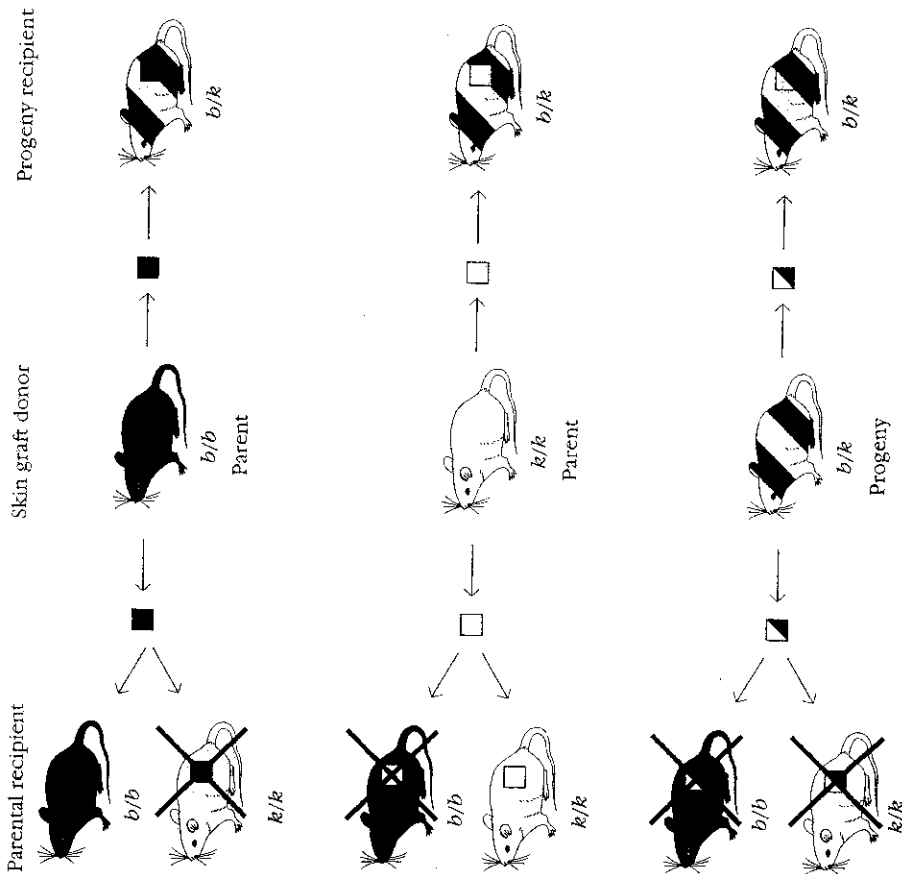


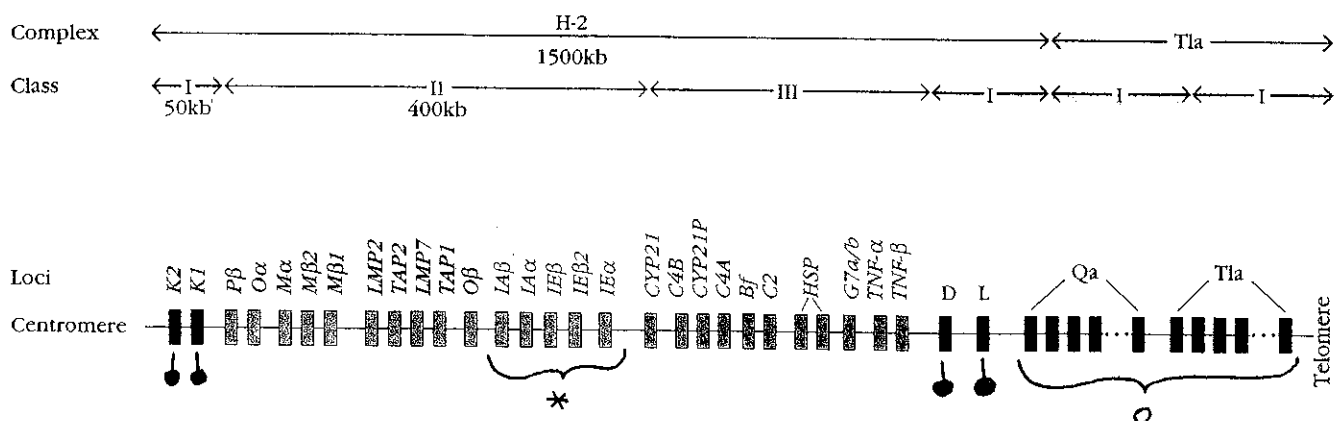
(a) Mating of inbred mouse strains with different MHC haplotypes



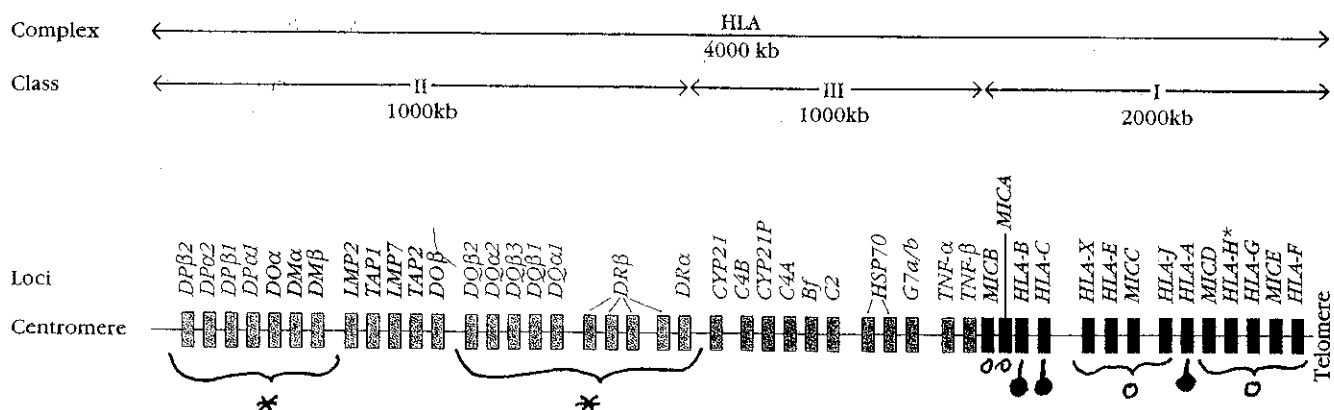
(b) Skin transplantation between inbred mouse strains with same or different MHC haplotypes



MOUSE CHROMOSOME 17



HUMAN CHROMOSOME 6



KEY

Gene

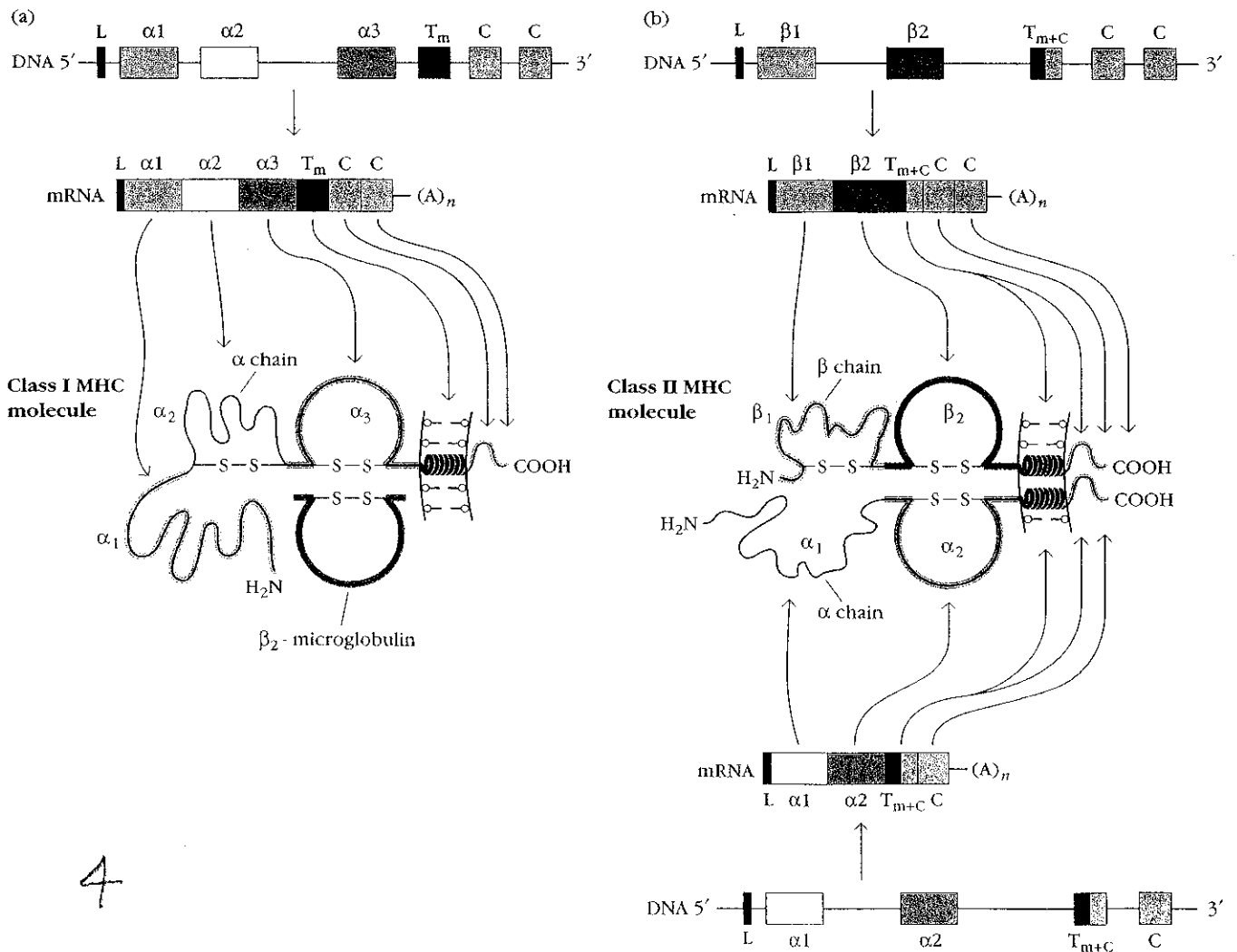
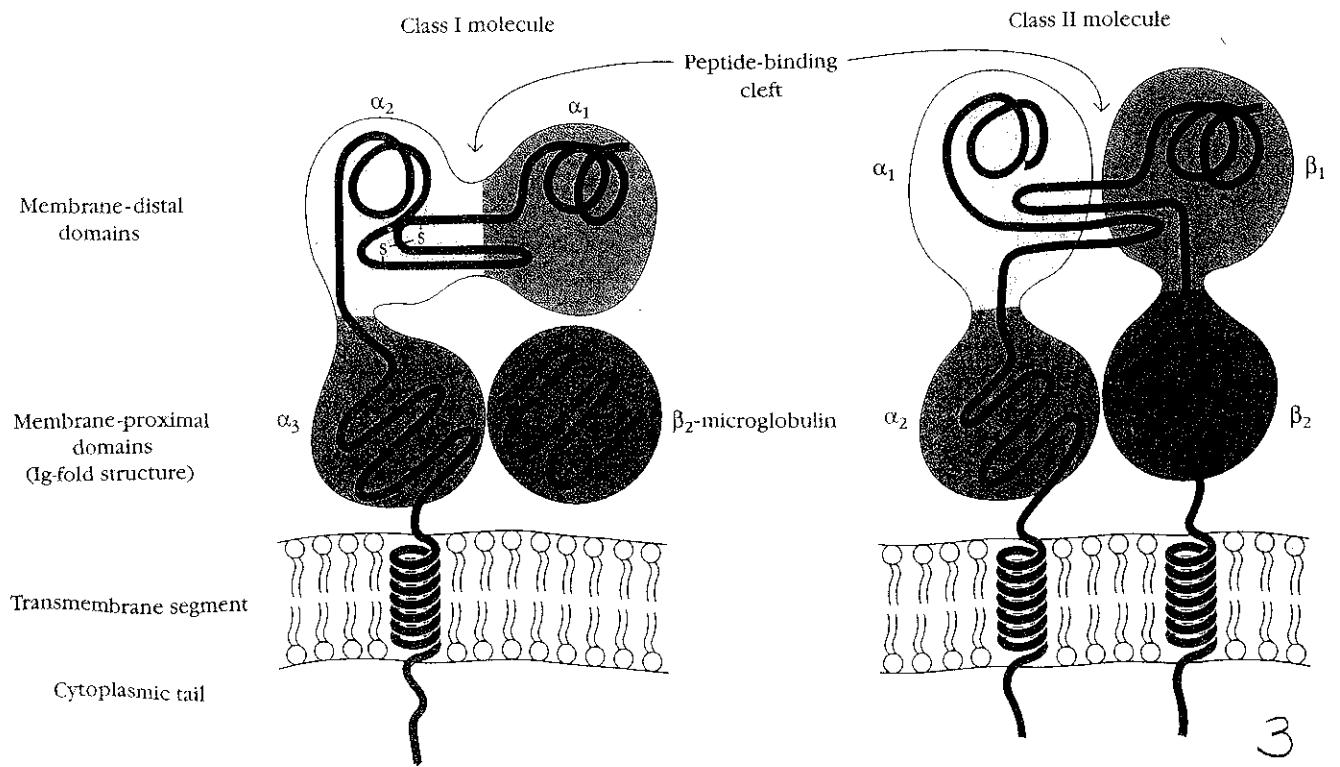
C2, C4A, C4B, Bf
CYP21, CYP21P
G7a/b
HSP
LMP2, LMP7
TAP1, TAP2
TNF- α , TNF- β

Encoded protein

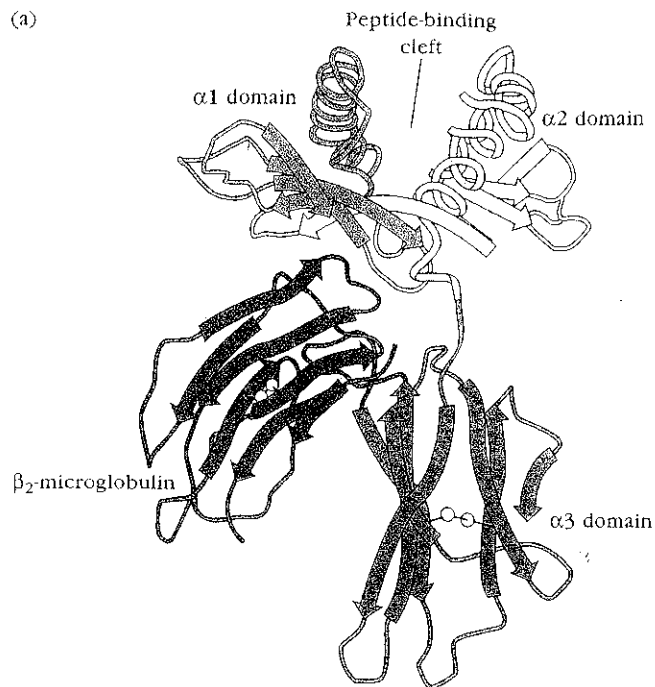
Complement components
Steroid 21-hydroxylases
Valyl-tRNA synthetase
Heat-shock protein
Proteasome-like subunits
Peptide-transporter subunits
Tumor necrosis factors α and β

● classe Ia
○ classe Ib
* classe II

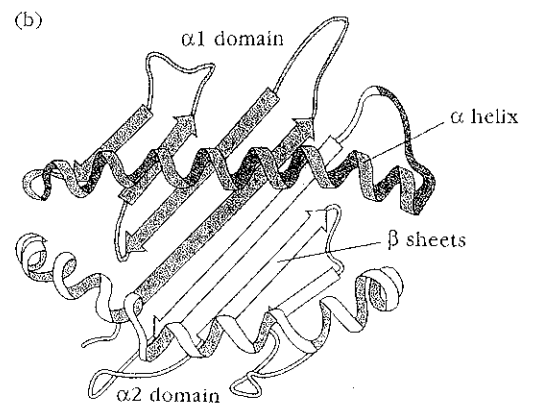
*Now designated HFE



(a)

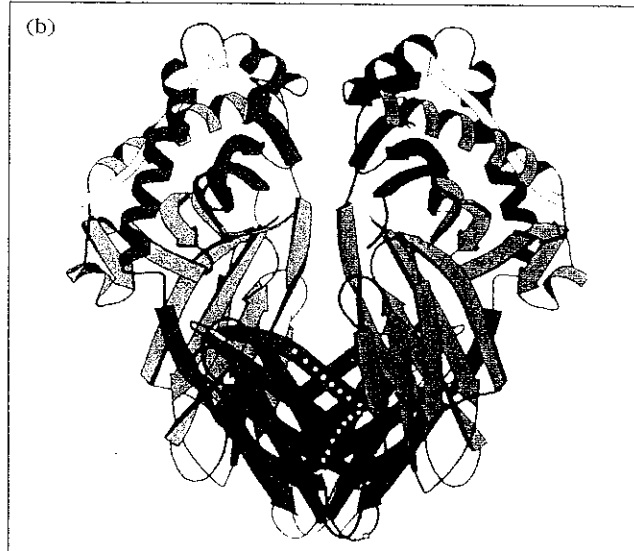


(b)



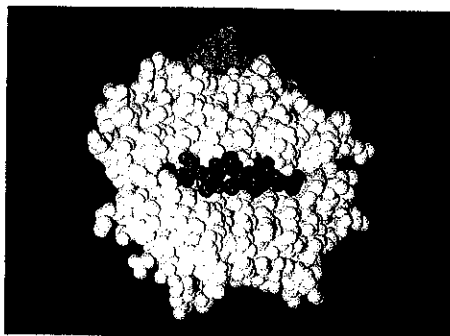
5

(b)

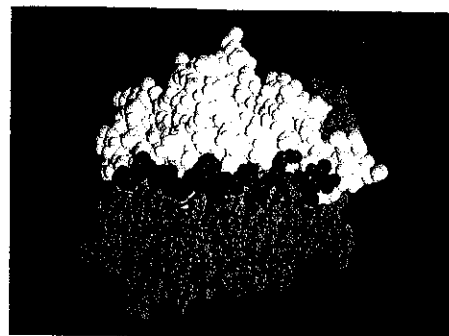


6

(a) Class I MHC



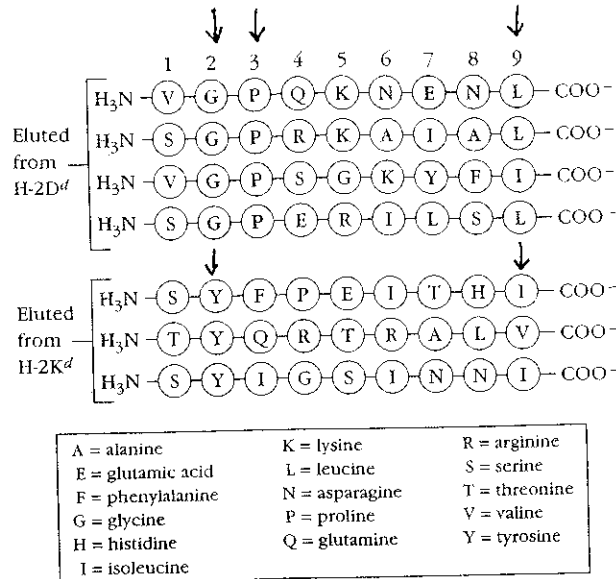
(b) Class II MHC



7

Peptide-binding domain	$\alpha 1/\alpha 2$	$\alpha 1/\beta 1$
Nature of peptide-binding cleft	Closed at both ends	Open at both ends
General size of bound peptides	8–10 amino acids	13–18 amino acids
Peptide motifs involved in binding to MHC molecule	Anchor residues at both ends of peptide; generally hydrophobic carboxyl-terminal anchor	Anchor residues distributed along the length of the peptide
Nature of bound peptide	Extended structure in which both ends interact with MHC cleft but middle arches up away from MHC molecule	Extended structure that is held at a constant elevation above the floor of MHC cleft

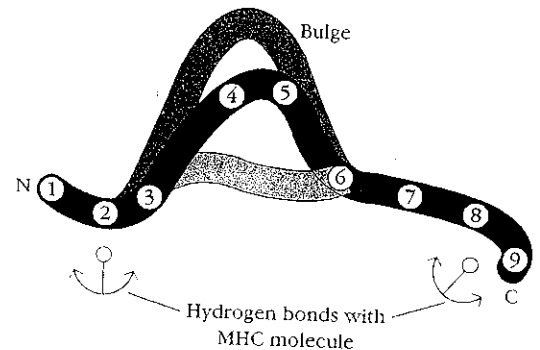
8



9

Conformation (schématique) de peptides de différentes longueurs liés à des molécules de classe I. Les peptides les plus longs font une bosse, les plus courts étant plus étendus.

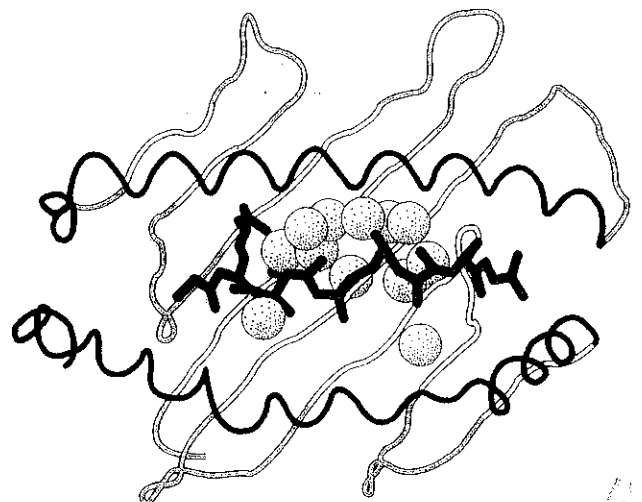
(Contacts avec la molécule classe I par liaison hydrogène aux résidus d'ancrage 1/2 et 8/9)



10

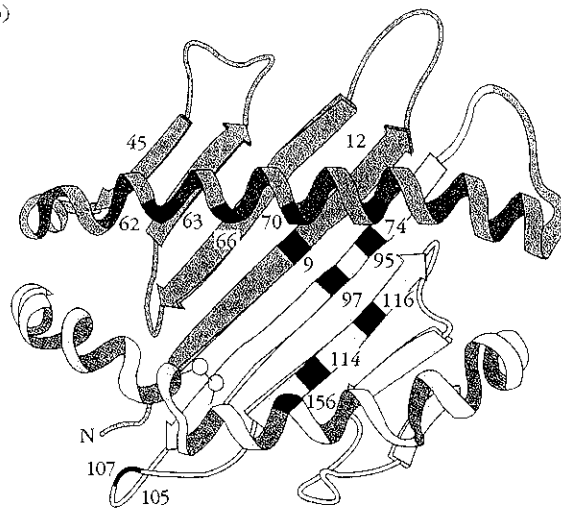
Peptide lié aux domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ de classe I.

Le peptide fait une arche au-dessus du plancher (feuillet β) de la poche à peptides et interagit avec 12 molécules H₂O (sphères sur la fig.)



11

(b)



12

13

PERCENTAGE OF LABELED PEPTIDE BOUND TO[†]

Labeled peptide*	MHC restriction of responders [†]	IA ^d	IE ^d	IA ^k	IE ^k
Ovalbumin (323–339)	IA ^d	11.8	0.1	0.2	0.1
Influenza hemagglutinin (130–142)	IA ^d	18.9	0.6	7.1	0.3
Hen egg-white lysozyme (46–61)	IA ^k	0.0	0.0	35.2	0.5
Hen egg-white lysozyme (74–86)	IA ^k	2.0	2.3	2.9	1.7
Hen egg-white lysozyme (81–96)	IE ^k	0.4	0.2	0.7	1.1
Myoglobin (132–153)	IE ^d	0.8	6.3	0.5	0.7
Pigeon cytochrome c (88–104)	IE ^k	0.6	1.2	1.7	8.7

Polymorphisme des Classes I et classes II

14

Enorme diversité des molécules MHC dans une espèce donnée, mais aussi dans un individu de cette espèce.

Classe I :

► **Polymorphisme polygénique (isotypes)** : plusieurs gènes ayant les mêmes fonctions sont présents chez chaque individu, par exemple HLA-A, -B et -C chez l'homme, H2-K, -D, -L chez la souris.

► **Polymorphisme génétique (allotypes)** : allèles complexes.

Très grand nombre d'allèles à chaque locus.

Allèles différents l'un de l'autre dans leurs séquences de DNA de 5 à 10% (les séquences protéiques peuvent différer jusqu'à 20 résidus).

Pour HLA-A : 240 allèles, -B : 470, -C : 110 (très sous-évalué puisque la majorité des résultats a été obtenue chez des populations d'origine européenne).

Classe II :

► **Polymorphisme polygénique** : idem que classe I. Une diversité supplémentaire est ajoutée par le nombre non constant de gènes pour la chaîne β de HLA-DR qui varie de 2 à 9 selon les populations.

► **Polymorphisme génétique** : idem que classe I. Par ailleurs, chez un individu hétérozygote, les molécules de classe II étant des hétérodimères, des molécules constituées d'une chaîne dérivée de l'allèle maternel et d'une chaîne dérivée de l'allèle paternel sont produits (fig. 16).

Ordre de grandeur du polymorphisme :

► Nombre de combinaisons possibles pour les formes alléliques de HLA-A, -B et -C :
240 x 470 x 110 = 12 millions

► Pour les classes II :

pour les 5 HLA - DRB : 304, 1, 35, 11 et 15 allèles

pour DQ A1 et B1 : 22 et 49

pour DP B1 : 96 allèles

donc $1,8 \times 10^{11}$ combinaisons

Pour classe I et II : $2,25 \times 10^{18}$ combinaisons théoriques !

Exemple :

HLA-A1 présent chez 16% d'une population :

Fréquence = 0,16 %

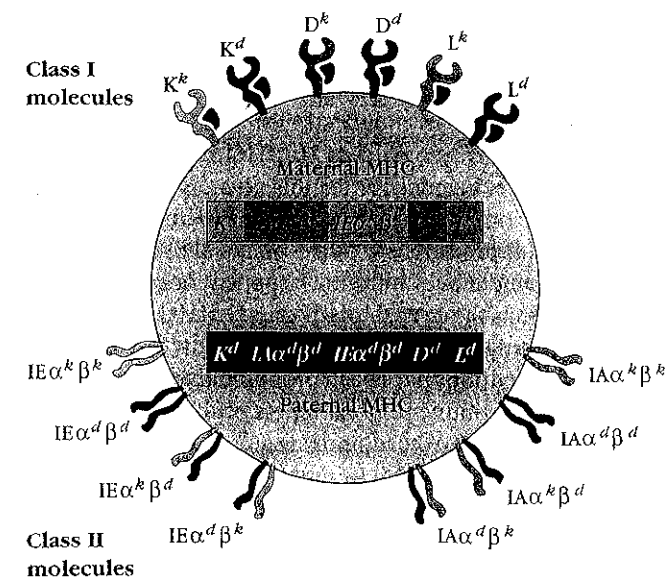
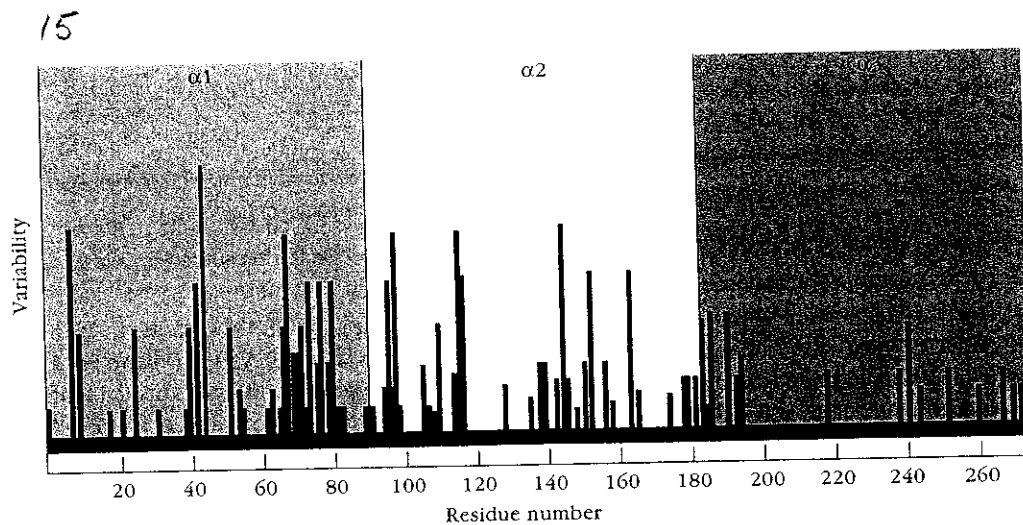
HLA-B8 : chez 9% de la même population :

Fréquence = 0,09

Donc la fréquence théorique d'avoir en même temps les deux allèles est de $0,16 \times 0,09 = 0,014$.
Or la fréquence observée est de 0,088. La différence mesure le déséquilibre de liaison entre ces allèles de gène de classe I.

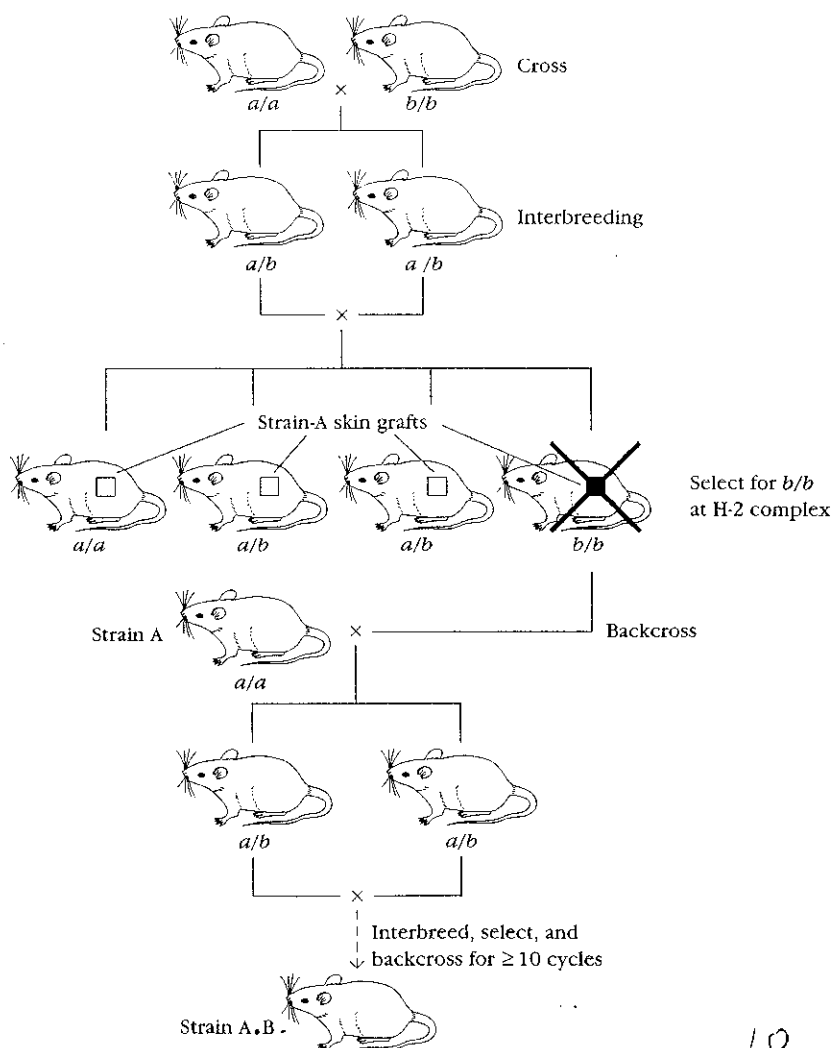
Hypothèses :

- trop peu de générations à partir des fondateurs de la population pour atteindre l'équilibre,
- rôle de la sélection, par exemple pour résistance à certaines maladies infectieuses ou auto-immunes,
- existence de « hotspots » de recombinaison.



Prototype strain	Other strains with the same haplotype	Haplotype	K	IA	IE	S	D
CBA	AKR, C3H, B10.BR, C57BR	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>k</i>
DBA/2	BALB/c, NZB, SEA, YBR	<i>d</i>	<i>d</i>	<i>d</i>	<i>d</i>	<i>d</i>	<i>d</i>
C57BL/10 (B10)	C57BL/6, C57L, C3H.SW, LP, 129	<i>b</i>	<i>b</i>	<i>b</i>	<i>b</i>	<i>b</i>	<i>b</i>
A	A/He, A/Sn, A/Wy, B10.A	<i>a</i>	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>d</i>	<i>d</i>
A.SW	B10.S, SJL	<i>s</i>	<i>s</i>	<i>s</i>	<i>s</i>	<i>s</i>	<i>s</i>
A.TL		<i>i1</i>	<i>s</i>	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>k</i>	<i>d</i>
DBA/1	STOLI, B10.Q, BDP	<i>q</i>	<i>q</i>	<i>q</i>	<i>q</i>	<i>q</i>	<i>q</i>

17



18

		H-2 loci						
		Strain	H-2 haplotype	K	A β	A α	E β	E α
Parental	{	A	<i>a</i>					
		B10	<i>b</i>					
Congenic	{	B10.A	<i>a</i>					
		B10.A (2R)	<i>b2</i>					
Recombinant congenic	{	B10.A (3R)	<i>i3</i>					
		B10.A (4R)	<i>b4</i>					
		B10.A (18R)	<i>i18</i>					

19

Régulation de l'expression du MHC

- ▶ Séquences promoteur en 5' des gènes I et II se liant à des facteurs de transcription séquences-spécifiques.
Exemple pour la classe II : transactivateur (CIITA) et facteur de transcription (RFX) se fixent à la région promoteur des gènes de classe II. Leur défaut entraîne une absence de molécules de classe II résultant en une immunodéficience profonde.
- ▶ L'expression des molécules codées par le MHC est aussi régulée par des cytokines.
Exemples : $\text{IFN}\gamma$ induit la synthèse d'un facteur de transcription se liant au promoteur des gènes de classe I, entraînant une sur-expression des chaînes.
 $\text{IFN}\gamma$ augmente aussi l'expression des classes II à la surface de différentes cellules incluant des cellules non présentatrices d'antigène.
Rôle de IL-4 dans l'augmentation de l'expression des molécules de classe II à la surface des cellules B au repos.
- ▶ Certaines infections ont pour conséquence de diminuer l'expression des molécules du MHC.