

Le complexe majeur d'histocompatibilité : recombinaisons, pressions sélectives et évolution

Jean-Pierre Abastado

Société Française de Génétique

Président

A. Nicolas

Président d'honneur

F. Jacob

Vice-présidents

R. Berger

H. Pinon

C. Stoll

Secrétaire général

M. Solignac

Trésorier

P.-M. Sinet

*Prière d'adresser toute correspondance au
Secrétariat général de la SFG, Michel
Solignac, laboratoire de biologie et gé-
nétique évolutives, bâtiment 13, Cnrs,
91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France.*

Comité de rédaction

A. Bernheim

M. Bolotin-Fukuhara

M. Fellous

J. Génarmont

B. Michel

R. Motta

A. Nicolas

S. Sommer

D. de Vienne

Secrétaire

M.-L. Prunier

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) est une vaste région du génome regroupant des gènes impliqués dans un grand nombre de phénomènes immunitaires et, en particulier, le rejet des allogreffes [1]. Un CMH a été découvert chez de nombreuses espèces de vertébrés, notamment chez les mammifères, les oiseaux, les amphibiens et récemment chez certains poissons téléostéens ; c'est chez l'homme et la souris que la fonction des gènes situés dans ce complexe a été le mieux étudiée et c'est essentiellement à ces deux espèces que nous ferons référence ici.

Chez l'homme et la souris, le CMH est appelé HLA et H-2 respectivement ; il s'étend sur plus de 1 000 kilobases ; certains de ses gènes sont extrêmement polymorphes : jusqu'à 50 ou 100 allèles ont été identifiés pour un même gène ; de plus, dans les populations naturelles, la fréquence des allèles les mieux représentés dépasse rarement 20 % [1].

Le CMH de l'homme et celui de la souris contiennent une centaine de gènes [2]. Ces gènes peuvent être regroupés en trois classes.

- Les gènes de classe I (entre 20 et 50, selon les individus) constituent, du point de vue structural, une famille multigénique très homogène. Deux gènes de classe I pris au hasard ont, en général, 90 % d'homologie. D'un point de vue fonctionnel, les gènes polymorphes sont les mieux connus. Il s'agit, chez l'homme, des gènes HLA-A, B, C et, chez la souris, des gènes H-2K, D et éventuellement L. Les produits de ces gènes sont aussi appelés parfois antigènes de transplantation ou molécules de classe I cano-

niques. Les gènes de classe I non canoniques, qui sont beaucoup moins polymorphes, voire monomorphes, sont moins bien connus.

- Les gènes de classe II, une quinzaine chez l'homme et huit ou neuf chez la souris, sont également regroupés sur la base de leur homologie structurale [2]. Ils constituent une famille multigénique homogène, mais plus restreinte que celle des gènes de classe I.

- Outre les gènes de classe I et II, le CMH compte de nombreux gènes codant pour des produits aussi divers que les « facteurs de nécrose des tumeurs » $TNF\alpha$ et $TNF\beta$, les composants du complément C4, C2 et Bf, les transporteurs de peptides TAP1 et TAP2, des protéines de choc thermique Hsp70, une vanyl-ARNt synthétase, des cytochromes P450, etc. Comme ces gènes ne sont pas apparentés, leur identification a donc été plus difficile, et leur liste n'est certainement pas exhaustive. Malgré leur grande diversité, on notera la prépondérance des gènes impliqués dans des phénomènes immunitaires. On peut également remarquer que beaucoup de ces gènes vont par paires et résultent vraisemblablement d'une duplication récente.

Les molécules du CMH

Molécules de classe I canoniques

Les molécules de classe I canoniques sont des glycoprotéines exprimées à la surface de la plupart des cellules. Elles sont constituées d'une chaîne lourde polymorphe de 45 kDa associée de façon non covalente à une chaîne

légère de 12 kDa non polymorphe, la β 2-microglobuline. La structure tridimensionnelle de ces molécules a été déterminée par cristallographie [3-7]. Ces molécules présentent, à leur sommet, un sillon constitué de deux hélices α parallèles, reposant sur un large feuillet β ; ce sillon a une taille suffisante pour contenir un peptide de huit à dix acides aminés. De fait, on peut extraire des molécules de classe I purifiées, une population hétérogène de peptides dérivés des protéines synthétisées dans la cellule. La détermination de la séquence de ces peptides a montré qu'ils peuvent provenir de protéines du soi (c'est-à-dire de protéines exprimées normalement par la cellule) ou de protéines du non-soi, c'est-à-dire tumorales ou provenant de virus, bactéries ou parasites ayant infecté la cellule. Ces peptides s'associent aux molécules de classe I au cours de leur biosynthèse et sont ensuite présentés à la surface de la cellule. Là, ils peuvent être reconnus par le récepteur de lymphocytes T spécifiques cytotoxiques (exprimant le marqueur de surface CD8). Si tel est le cas, la cellule est lysée par le lymphocyte T. Ainsi, lorsqu'une cellule devient tumorale ou est infectée par un pathogène, les molécules de classe I le signalent au système immunitaire, qui peut éventuellement éliminer la cellule [8].

Tous les peptides possibles dérivant des protéines synthétisées dans la cellule ne sont pas présentés par les molécules de classe I de cette cellule. Des règles précises président à la production, au transport puis à la fixation des peptides aux molécules de classe I. Ces règles diffèrent selon les allèles de molécules de classe I considérés [9]. Le répertoire des peptides présentés par une molécule de classe I est complètement différent de celui présenté par une autre molécule de classe I, pourtant très homologues. On estime que, en moyenne, un ou deux peptides dérivant d'une protéine sont susceptibles d'être présentés par une molécule de classe I donnée.

Tous les peptides présentés par les molécules de classe I ne sont pas reconnus par des lymphocytes T. Tout d'abord, il existe un niveau d'expression minimal en dessous duquel un

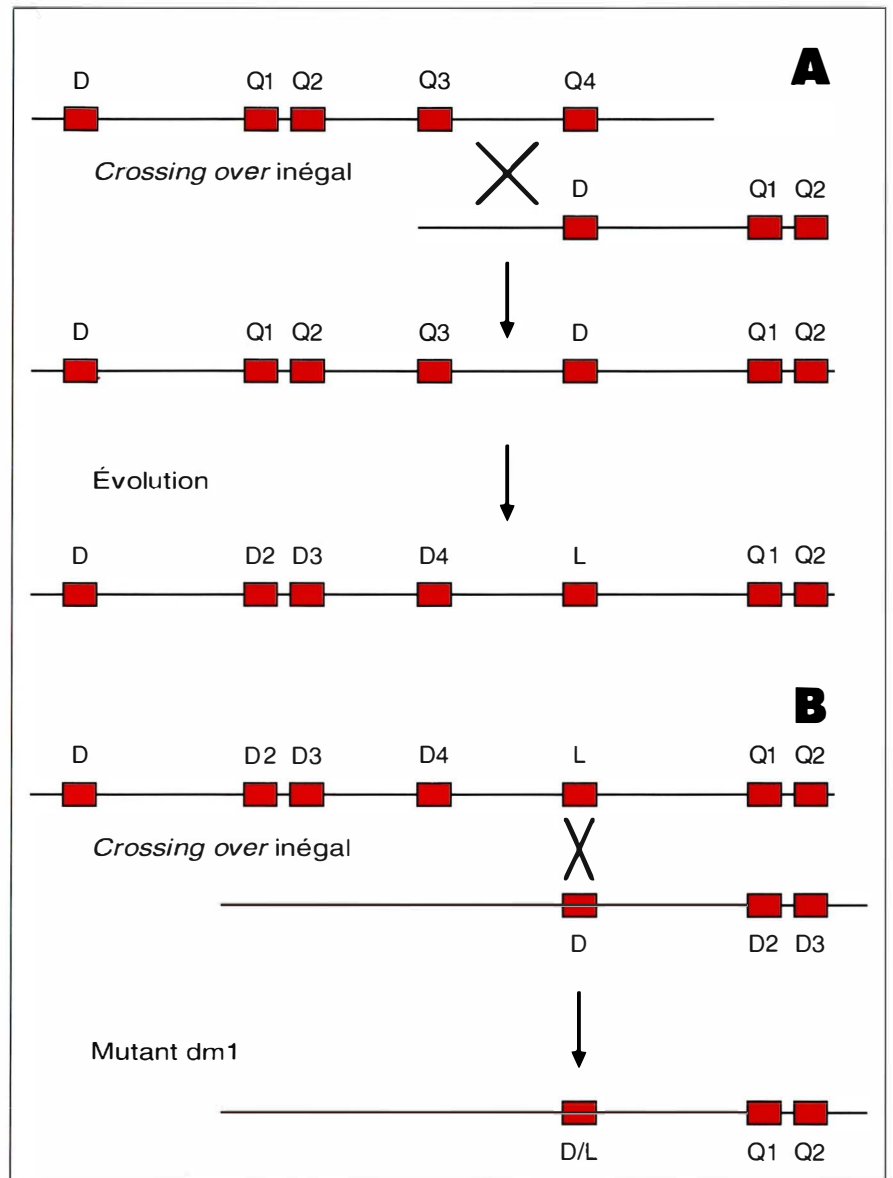


Figure 1. **A. Amplification de la région D chez la souris Balb/C. B. Contraction de la région D chez le mutant dm1.**

complexe CMH-peptide n'est pas reconnu. On a pu déterminer qu'il faut au moins 100 à 200 exemplaires du même complexe CMH-peptide à la surface d'une cellule pour que celle-ci soit reconnue par le lymphocyte spécifique. De plus, les clones de lymphocytes susceptibles de reconnaître des peptides dérivant de protéines du soi sont délévés ou « anergisés » au

cours de leur maturation, en particulier au moment de leur développement dans le thymus, au cours d'un processus complexe entraînant la tolérance au soi.

En résumé, les molécules de classe I servent de vitrine à la cellule, en exposant au système immunitaire le contenu protéique de la cellule. Elles effectuent un choix, en n'exposant que cer-

tains peptides. Ce choix est en partie responsable des phénomènes de restriction et de rejet de greffe.

Molécules de classe I non canoniques

Les molécules de classe I non canoniques, quoique plus nombreuses, sont moins bien étudiées. Leur distribution tissulaire et leur polymorphisme sont plus réduits. Certaines sont capables de présenter des peptides (Qa-1, TL, Qa-2, H2-M3). Certaines semblent même spécialisées dans la présentation de peptides ayant des caractéristiques structurales particulières. Par exemple, la molécule de classe I non polymorphe H2-M3 est capable de présenter des peptides commençant par une méthionine formylée et par conséquent dérivant nécessairement de bactéries (ou de mitochondries) [10]. De même, il a été proposé que la molécule Qa-2 soit spécialisée dans la présentation aux lymphocytes $\gamma\delta$ des peptides dérivés de pathogènes ayant un tropisme pour les épithéliums (notamment intestin, poumons et peau) [11].

Molécules de classe II

Les molécules de classe II sont constituées de l'association d'une chaîne α de 34 kDa et d'une chaîne β de 28 kDa, codées chacune par un gène différent situé dans le CMH. Les molécules de classe II ne sont exprimées que sur certaines cellules : les lymphocytes B, les cellules T activées humaines, les macrophages, les cellules de Langerhans, les cellules interdigitantes et les cellules dendritiques épithéliales thymiques [12].

Des expériences de mutagenèse dirigée, ainsi que les tout premiers éléments de cristallographie, semblent indiquer que la structure tridimensionnelle générale des molécules de classe II est similaire à celle des molécules de classe I, notamment au niveau du site de fixation des peptides. Toutefois, le sillon est plus ouvert aux extrémités et les peptides que l'on peut éluer des molécules de classe II ont une taille plus longue et plus hétérogène [13].

Ces peptides proviennent, en général, de protéines solubles exogènes circulant dans le milieu extracellulaire. Les molécules du CMH de classe II servent de présentoir à peptides pour les

lymphocytes T auxiliaires (exprimant le marqueur de surface CD4).

Évolution du complexe

Depuis le clonage des premiers gènes de classe I et II au début des années 1980, la compréhension de l'histoire évolutive du CMH a été l'une des préoccupations majeures des immunologistes.

Évolution de la structure générale du CMH

La comparaison de la structure générale du CMH dans plusieurs classes de l'embranchement des vertébrés permet de retracer plusieurs centaines de millions d'années d'évolution. Les événements moléculaires principalement révélés par ce type d'étude sont surtout des dilatations et des contractions du complexe. Ceux-ci peuvent résulter de duplications, de *crossing over* inégaux ou de recombinaisons intrachromosomiques. Des événements de translocation ou d'inversion sont également à l'origine de grands réarrangements de la structure du CMH.

La figure 1A illustre, par exemple, comment un *crossing over* inégal semble être à l'origine de l'amplification de la région D chez la souris Balb/C [14]. Chez cette souris, la région D compte cinq gènes, dont deux au moins sont fonctionnels (D et L), alors que la plupart des autres souches de souris n'en compte qu'un seul (D). L'analyse fine des sites de restriction de la région et la comparaison des gènes supplémentaires par hybridation indiquent que les gènes D et L sont les plus apparentés,

alors que les gènes D2, D3 et D4 sont homologues aux gènes Q1, Q2 et Q3 respectivement. Cette observation suggère que l'amplification de la région D chez la souris Balb/C est due à une duplication du segment D-Q1-Q2-Q3. Cette duplication résulterait d'un *crossing over* inégal : un alignement imparfait des deux chromatides sœurs apparie le gène Q4 avec le gène D ; après *crossing over*, une des deux chromatides contient une répétition en tandem du segment D-Q3, alors que l'autre a perdu les gènes D, Q1, Q2 et Q3.

Cette amplification de la région D n'est pas complètement stable : deux mutants de l'haplotype H-2^d (dm1 et dm2) ont, au contraire, subi des contractions de la région D et ne comptent plus à nouveau qu'un seul gène. Le cas du mutant dm1 est illustré dans la figure 1B. Un *crossing over* inégal entre les gènes D et L entraîne la délétion des gènes D2, D3 et D4, et la création d'un gène hybride D/L [15].

Conversion génique des gènes du CMH

A une échelle plus fine, d'autres types d'événements moléculaires peuvent être révélés. La construction d'arbres phylogénétiques par la méthode de parcimonie maximale permet de retracer la filiation des séquences de gènes contemporains. Lorsqu'on applique cette méthode aux séquences des gènes de classe I, on obtient souvent des arbres phylogénétiques différents selon que l'on considère des séquences dérivées du domaine $\alpha 3$ ou des séquences dérivées des régions polymorphes des domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ constituant le site de fixation des peptides [16]. Ce type de contradiction est en général interprété comme la trace d'un événement de microrecombinaison entre deux allèles. L'échange d'une petite séquence entre deux gènes, ou deux allèles d'un même gène, modifie localement l'arbre phylogénétique.

Par analogie avec ce que l'on observe chez les champignons filamenteux ou les levures, ce type de recombinaison est parfois appelé « conversion génique ». Un événement de conversion génique, *stricto sensu*, est un échange unidirectionnel de matériel génétique entre une séquence donneuse et une

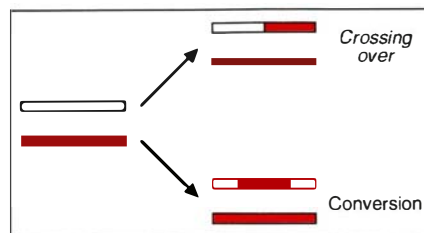


Figure 2. Le *crossing-over* est un échange réciproque alors que la *conversion* est un transfert d'information directionnel.

séquence receveuse. Il est souvent impossible de distinguer un tel échange d'un double *crossing over* (figure 2). Dans le cas des événements de conversion génique observés dans les familles multigéniques du CMH, le caractère unidirectionnel n'a jamais été démontré.

L'existence de tels échanges entre séquences du CMH a été postulée, à l'origine, pour expliquer la structure du mutant naturel H-2K^{bm1} du gène de classe I murin H-2K^b (figure 3). La séquence de ce mutant diffère de la séquence parentale par sept substitutions regroupées sur un segment de 13 nucléotides [17]. Il est improbable que ces sept mutations soient survenues de façon indépendante. En fait, on retrouve une séquence identique à la séquence du mutant dans un autre gène de la famille, le gène Q10. L'identité entre K^{bm1} et Q10 s'étend sur 51 nucléotides. Il a donc été proposé que le mutant bm1 résulte du transfert d'un segment, de longueur comprise entre 13 et 51 nucléotides, de Q10 vers K^b. De nombreux autres exemples similaires ont été décrits ensuite, pour des mutants de classe I et de classe II chez la souris [18, 19]. Chez l'homme aussi, certains variants semblent résulter d'un événement de conversion génique [20].

La comparaison des séquences d'un grand nombre d'allèles suggère que ces événements de microrecombinaison ne sont pas limités à un petit nombre de mutants mais participent au polymorphisme de certains *loci* [21]. L'importance est cependant variable selon les *loci*.

Génération de diversité et homogénéisation par conversion génique

Il peut paraître paradoxal que des événements de conversion génique soient

à l'origine du polymorphisme des molécules de classe I du CMH alors que le même mécanisme a aussi été invoqué pour expliquer l'homogénéité des gènes ribosomiques [22]. En fait, on peut montrer (figure 4) que, selon la longueur des séquences échangées, des événements de conversion génique conduiront soit à une homogénéisation des membres de la famille, soit à une diversification allélique. Si les échanges se font sur des distances égales ou supérieures à la longueur d'un gène, ils homogénéiseront les différentes séquences. Si, au contraire, ils n'impliquent que de petits segments d'un gène, ils engendreront un grand nombre de variants différents [23]. Une grande diversité allélique en résultera au prix d'une légère homogénéisation des séquences.

Dans le cas des gènes H-2 ou HLA, les traces laissées par les événements de conversion génique sont limitées à quelques dizaines de nucléotides. Ces observations sont donc tout à fait compatibles avec un effet de diversification des événements de conversion génique. La conversion génique a également été invoquée pour expliquer la génération de diversité des immunoglobulines de la poule et du lapin [24].

Histoire du polymorphisme

Le polymorphisme du CMH humain a été particulièrement étudié par les immunologistes en raison de ses implications fonctionnelles et, par les généticiens, pour ses apports à l'anthropologie moléculaire.

Modèle d'évolution trans-spécifique

La comparaison des différents allèles de gènes de classe I ou de classe II chez

l'homme et les primates révèle que certaines familles d'allèles identifiées chez l'homme se retrouvent chez nos lointains cousins. De nombreux allèles HLA dans les populations contemporaines sont très anciens et certainement antérieurs au processus de spéciation qui a conduit à la séparation des lignages de l'homme et du chimpanzé (figure 5). Cela implique que le polymorphisme est ancien et a été maintenu pendant plusieurs millions d'années. Cela implique aussi que la transition qui a conduit à l'émergence de l'espèce humaine a impliqué des populations de tailles considérables et que, tout au long de son histoire, l'espèce humaine a maintenu une taille minimale, estimée à au moins 10⁴ individus [25].

Apports de l'étude du polymorphisme HLA à l'anthropologie moléculaire

Le polymorphisme du CMH humain a été étudié d'abord par la sérologie puis, de façon plus fine, par la cartographie des sites de coupure par des enzymes de restriction ou RFLP (*restriction fragment length polymorphism*). On a pu ainsi montrer que les populations africaines sub-sahariennes sont, de toutes les populations humaines et du point de vue du CMH, les plus diverses. Environ 50 % des haplotypes HLA de classe II identifiés dans les populations sub-sahariennes sont absents des autres populations alors que l'immense majorité des haplotypes décrits chez les Européens, les Américains et les Asiatiques sont présents chez les Africains [26]. Ces résultats, qui confirment les thèses d'une origine africaine de l'espèce humaine actuelle, sont également en accord avec des études antérieures sur l'ADN mitochondrial. L'explication la plus probable de ces observations est que les populations non africaines descendent toutes d'un groupe de taille trop limitée pour inclure la totalité des haplotypes de la population de départ (effet fondateur).

Les Amérindiens, dont les ancêtres ont émigré vers l'Amérique il y a environ 12 000 ans, présentent un degré très limité de polymorphisme du CMH, résultant, vraisemblablement là aussi, d'un effet fondateur. Cependant, alors

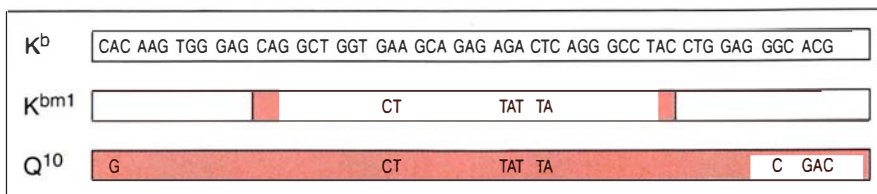


Figure 3. La mutation *bm1* résulterait du transfert d'un segment de 13 à 51 nucléotides de Q10 dans le gène K^b.

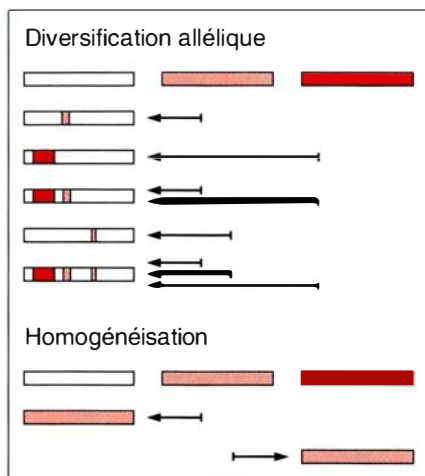


Figure 4. **Selon la longueur des échanges, la conversion génique peut soit contribuer à la diversification allélique, soit homogénéiser la famille multigénique.**

que les allèles séquencés chez les Amérindiens du Nord sont identiques à certains allèles isolés dans des populations caucasoïdes ou orientales, des variants mineurs ont été isolés chez les Amérindiens du Sud ; ceux-ci sont apparus probablement par conversion génique [20]. Ainsi, la vitesse de production de nouveaux allèles peut varier au cours du temps et en fonction des populations.

Origine du polymorphisme et pressions sélectives

Sans sélection, sous une forme ou une autre, beaucoup d'allèles HLA auraient été perdus par simple dérive génétique. Or nous avons vu, au paragraphe précédent, que le polymorphisme HLA est très ancien, qu'il s'est maintenu sur plusieurs millions d'années et que de nombreux allèles sont même antérieurs à la séparation de l'homme d'avec les grands singes. Il est donc généralement accepté que le polymorphisme des molécules du CMH n'est pas neutre du point de vue de la sélection mais a été sélectionné au cours de l'évolution. Deux autres arguments renforcent cette idée : premièrement, le polymorphisme est

principalement concentré dans la région du site de fixation des peptides [27], et même, plus précisément, sur des acides aminés contactant le peptide ou le récepteur du lymphocyte T. Or, il a également été montré que ces mutations changent le répertoire des peptides capables de se fixer. Le polymorphisme concerne donc préférentiellement des acides aminés fonctionnellement importants. Deuxièmement, contrairement à ce que l'on trouve pour la plupart des gènes, lorsqu'on examine les substitutions nucléotidiques et que l'on calcule le rapport du nombre des substitutions non silencieuses (induisant un changement d'acide aminé) à celui des substitutions silencieuses, on trouve un rapport supérieur à ce que l'on attendrait si ces substitutions étaient neutres du point de vue de la sélection ; elles ont donc été positivement sélectionnées [28].

Si la réalité de la sélection en faveur du polymorphisme fait peu de doute, la nature des forces sélectives impliquées est plus sujette à discussions. Trois explications non exclusives sont généralement avancées.

- Lorsqu'on laisse des souris mâles H-2^b et H-2^k choisir entre des femelles en œstrus de ces deux haplotypes, elles montrent une nette préférence pour les femelles de l'autre haplotype. Ce type d'observations, fait tout d'abord sur des souris de laboratoire, a ensuite été étendu à des souris sauvages [29]. On ne sait pas si elle est

applicable à l'homme, mais il est clair qu'un biais, même très léger, tendrait à augmenter la fréquence des hétérozygotes et, ce faisant, suffirait à expliquer un degré important de polymorphisme.

- Il a été observé depuis longtemps que les fœtus hétérozygotes ont une taille et une viabilité supérieure aux fœtus homozygotes. Il semble que, dans cette observation, des facteurs immunologiques soient impliqués et, notamment, le CMH [30]. De plus, dans des croisements induisant un taux élevé d'avortements spontanés, une immunisation préalable par des cellules allogéniques ou une grossesse antérieure a un effet bénéfique [31]. Comme dans l'explication précédente, cet avantage en faveur des hétérozygotes pourrait contribuer au polymorphisme.

- Un troisième type d'explications a été avancé pour expliquer la sélection en faveur du polymorphisme ; il fait appel au rôle central que joue le CMH dans l'immunité.

Tout d'abord, on peut penser que, si différents allèles sont associés à des protections immunologiques contre différents agents infectieux, les individus hétérozygotes auront un avantage. On observe, dans les populations naturelles, une déficience en homozygotes. Cet avantage des hétérozygotes a tendance, à la longue, à favoriser le polymorphisme [32].

De plus, afin d'assurer la tolérance du système immunitaire vis-à-vis du soi,

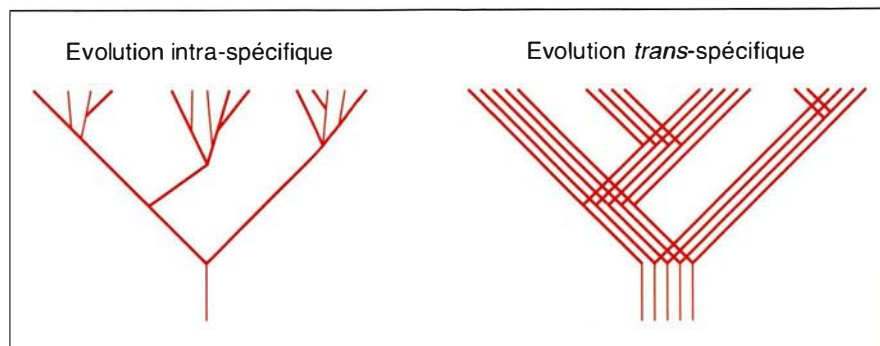


Figure 5. **Dans le modèle d'évolution intraspécifique (à gauche), chaque nouvelle espèce débute avec un seul allèle par locus, puis diversifie ce locus. Dans le modèle d'évolution trans-spécifique (à droite), le polymorphisme préexiste à la spéciation et chaque nouvelle espèce hérite d'un nombre important d'allèles à chaque locus.**

les lymphocytes susceptibles de réagir contre des peptides du soi sont éliminés au cours de leur développement. Ainsi, certains peptides sont présentés par les molécules du CMH mais non reconnus par le système immunitaire. Le répertoire des cellules T possède donc des « trous ». Un pathogène particulièrement redoutable pourrait profiter de ces trous pour passer inaperçu du système immunitaire en n'exprimant que des épitopes également présents dans des protéines du soi. On parlerait alors de mimétisme moléculaire. Mais puisque le CMH est polymorphe, et que les règles de fixation des peptides aux molécules du CMH varient d'un allèle à l'autre, chaque individu présente des peptides différents. Les « trous » dans le répertoire T varient selon le CMH des individus, ce qui réduit la possibilité pour un pathogène d'envahir toute la population. Cette hypothèse, qui est loin d'être démontrée, a néanmoins l'avantage d'expliquer non seulement la sélection en faveur du polymorphisme, mais aussi son maintien. En effet, le risque de mimétisme moléculaire favoriserait les allèles rares. Une épidémie a d'autant plus de chances de se propager que la fréquence des individus susceptibles au pathogène est élevée. Plus un allèle est fréquent, plus les individus qui le portent risquent d'être la victime d'un pathogène opportuniste. Inversement, les individus portant des allèles rares ont un avantage face aux risques d'épidémie car ils ont une probabilité plus faible d'être en contact avec un individu porteur d'un pathogène auquel ils sont susceptibles. Ainsi, sous la pression des pathogènes, les allèles rares envahiraient la population et les allèles fréquents seraient décimés. Une situation d'équilibre en résulterait où aucun allèle ne deviendrait vraiment prépondérant.

Les explications liant la sélection en faveur du polymorphisme à la fonction immunologique du CMH posent cependant un problème. A l'exception du paludisme chez l'homme et de la maladie de Marek chez le poulet, les associations entre maladies infectieuses et génotypes du CMH ne sont pas vraiment significatives. Certes, l'épitope du virus de la grippe reconnu par les

lymphocytes T dépend de l'haplotype du CMH. Mais tous les haplotypes, sans exception, sont répondeurs.

Dans le cas du paludisme toutefois, la résistance à *Plasmodium falciparum* semble associée à certains allèles de classe I ou de classe II [33]. Ainsi, les parasites pourraient constituer l'une des pressions sélectives majeures opérant sur les gènes du CMH. Nous avons vu que le CMH des Amérindiens du Sud avait évolué plus rapidement que celui des Amérindiens du Nord. L'exposition à de nouveaux pathogènes dans les tropiques américains, et en particulier à *Trypanosoma cruzi* et à *Leishmania brasiliensis*, a été invoquée [20].

Il est probablement important, du point de vue sélectif, qu'une molécule du CMH fixe un nombre optimal de peptides. En effet, le système immunitaire a la délicate fonction de reconnaître (et de neutraliser) les pathogènes étrangers sans endommager les cellules de l'organisme. Pour cela, nous avons vu que les cellules T autoréactives étaient éliminées ou anergisées. Si davantage de peptides sont présentés par les molécules du CMH, davantage de clones de cellules T doivent être neutralisés. Un pathogène peut alors profiter d'un « trou » dans le répertoire T. Cependant, si moins de peptides sont présentés, un pathogène peut également passer inaperçu parce qu'aucun de ses peptides ne se fixe à une molécule du CMH. Un équilibre doit être maintenu entre la taille du répertoire des peptides présentés et celle du répertoire des cellules T. Certaines mutations semblent avoir été sélectionnées en raison de leur capacité à réduire le nombre des peptides capables de se fixer.

Conclusion

Les gènes du CMH codant pour les molécules de classe I et de classe II constituent des familles multigéniques. La taille de ces familles varie d'une espèce à l'autre et au sein d'une même espèce. Des mécanismes moléculaires particuliers opèrent sur ces familles de gènes et résultent dans des contractions, des dilatations, des duplications et des échanges de matériel génétique.

La nature des pressions sélectives opérant sur le CMH est encore l'objet de discussions. Il ne fait cependant aucun doute qu'en favorisant les hétérozygotes ou les allèles rares, ces pressions conduisent à la diversification de la famille multigénique et au maintien du polymorphisme ■

J.-P. Abastado : unité de biologie moléculaire du gène, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, 75015 Paris, France.

Références

1. Klein J. *Natural History of the Major Histocompatibility Complex*. New York : J. Wiley and Sons, 1986.
2. Trowsdale J, Ragoussis J, Campbell R. Map of the human MHC. *Immunol Today* 1991 ; 12 : 443-6.
3. Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, Bennett WS, Strominger JL, Wiley DC. Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature* 1987 ; 329 : 506-12.
4. Fremont D, Matsumura M, Stura E, Peterson P, Wilson I. Crystal structures of two viral peptides in complex with murine MHC class I H-2K^b. *Science* 1992 ; 257 : 919-27.
5. Garrett TPJ, Saper MA, Bjorkman PJ, Strominger JL, Wiley DC. Specificity pockets for the side chains of peptide antigens in HLA-Aw68. *Nature* 1989 ; 342 : 692-6.
6. Madden DR, Gorga JC, Strominger JL, Wiley DC. The three-dimensional structure of HLA-B27 at 2.1 Å resolution suggests a general mechanism for tight peptide binding to MHC. *Cell* 1992 ; 70 : 1035-48.
7. Silver M, Guo HC, Strominger J, Wiley D. Atomic structure of a human MHC molecule presenting an influenza virus peptide. *Nature* 1992 ; 360 : 367-9.
8. Townsend ARM, Gotch FM, Davey J. Cytotoxic T cells recognize fragments of the influenza nucleoprotein. *Cell* 1985 ; 42 : 457-67.
9. Falk K, Rötzschke O, Stevanovic S, Jung G, Rammensee H. Allele-specific motifs revealed by sequencing of self-peptides eluted from MHC molecules. *Nature* 1991 ; 351 : 290-6.



10. Kurlander R, Shawar S, Brown M, Rich R. Specialized role for a murine class I-b MHC molecule in prokaryotic host defenses. *Science* 1992 ; 257 : 678-9.
11. Röttsche O, Falk K, Stevanovic S, Grahovac B, Soloski M, Jung G, Rammensee HG. Qa-2 molecules are peptide receptors of higher stringency than ordinary class I molecules. *Nature* 1993 ; 361 : 642-4.
12. Gerlier D, Calin-Laurens V, Bertolino P, Rabourdin-Combe C. Molecular biology of antigen presentation. In : Fornusek L, Vetrovicka V, eds. *Immune System Accessory Cells*. Boca Raton : CRC Press Inc, 1992.
13. Hunt DF, Michel H, Dickinson TA, Shabanowitz J, Cox AL, Sakaguchi K, Appella E, Grey HM, Sette A. Peptides presented to the immune system by the murine class II major histocompatibility complex molecule I-A^d. *Science* 1992 ; 256 : 1817-20.
14. Stephan D, Sun H, Fisher-Lindahl K, Mehler E, Hämmerling G, Hood L, Steinmetz M. Organization and evolution of D region class I genes in the major histocompatibility complex. *J Exp Med* 1986 ; 163 : 1227-44.
15. Burnside S, Hunt P, Ozato K, Sears D. A molecular hybrid of the H-2D^d and H-2L^d genes expressed in the dm1 mutant. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984 ; 81 : 5204-8.
16. Erlich H, Gyllensten U. Shared epitopes among HLA class II alleles : gene conversion, common ancestry and balancing selection. *Immunol Today* 1991 ; 12 : 411-4.
17. Schulze D, Pease L, Geier S, Reyes A, Sarmiento L, Wallace R, Nathenson S. Comparison of the cloned H-2K^{bmi1} variant gene with the H-2K^b gene shows a cluster of seven nucleotide differences. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983 ; 80 : 2007-11.
18. Geliebter J, Nathenson SG. Microrecombinations generate sequence diversity in the murine major histocompatibility complex : analysis of the Kbm3, Kbm4, Kbm10, and Kbm11 mutants. *Mol Cell Biol* 1988 ; 8 : 4342-52.
19. Hemmi S, Geliebter J, Zeff RA, Melvold RW, Nathenson SG. Three spontaneous H-2Db mutants are generated by genetic microrecombination (gene conversion) events. Impact on the H-2-restricted immune responsiveness. *J Exp Med* 1988 ; 2319-35.
20. Watkins D, McAdam S, Liu X, Strang C, Millford E, Levine C, Garber T, Dogon A, Lord C, Ghim S, Troup G, Hughes A, Letvin N. New recombinant HLA-B alleles in a tribe of South American Amerindians indicate rapid evolution of MHC class I loci. *Nature* 1992 ; 357 : 329-32.
21. Jaulin C, Perrin A, Abastado JP, Dumas B, Papamatheakis J, Kourilsky P. Polymorphism in the mouse and human class I H-2 and HLA genes is not the result of random independent point mutations. *Immunogenetics* 1985 ; 22 : 453-70.
22. Baltimore D. Gene conversion : some implications for immunoglobulin genes. *Cell* 1981 ; 24 : 592-4.
23. Abastado JP, Kourilsky P. Gene conversion and the generation of polymorphism in class I genes of the mouse major histocompatibility complex. In : Silver J, ed. *Molecular Biology of HLA Class II Antigens*. Boca Raton : CRC Press Inc, 1990 : 185-200.
24. Thompson CB. Creation of immunoglobulin diversity by intrachromosomal gene conversion. *Trends Genet* 1992 ; 8 : 416-22.
25. Riley E, Olerup O. HLA polymorphisms and evolution. *Immunol Today* 1992 ; 13 : 333-6.
26. Olerup O, Troye-Blomberg M, Schreiber GMT, Riley EM. HLA-DR and DQ gene polymorphism in West Africans is twice as extensive as in North European Caucasians : evolutionary implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 8480-4.
27. Pullen JK, Horton RM, Cai ZL, Pease LR. Structural diversity of the classical H-2 genes : K, D and L. *J Immunol* 1992 ; 148 : 953-67.
28. N'Guyen C, Sodoyer R, Truay J, Stacham T, Jordan B. The HLA-Aw24 gene : sequence, surroundings and comparison with HLA-A2 and HLA-A3 genes. *Immunogenetics* 1985 ; 21 : 479-84.
29. Potts W, Manning C, Wakeland E. Mating patterns in seminatural populations of mice influenced by MHC genotype. *Nature* 1991 ; 352 : 619-21.
30. Clark D. Are there immune abortions ? *Res Immunol* 1990 ; 141 : 202-7.
31. Chaouat G, Menu E, Szekeres-Bartho J, Rebut-Bonneton C, Bustany P, Kinsky R, Clark D, Wegmann T. Lymphokines, steroids, placental factors and trophoblast intrinsic resistance to immune-cell-mediated lysis are involved in pregnancy success or immunologically mediated pregnancy failure. In : Wegmann TG, Wegmann T, eds. *Molecular Immunology of the Foeto-Maternal Interface*. London : Oxford University Press, 1989.
32. Apt A. MHC heterozygosity and enhanced disease resistance — an example. *Immunol Today* 1990 ; 11 : 387.
33. Hill A, Allsopp C, Kwiatkowski D, Ansley N, Twumasi P, Rowe P, Bennett S, Brewster D, McMichael A, Greenwood B. Common West African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. *Nature* 1991 ; 352 : 595-600.

Summary

The major histocompatibility complex

Genes coding for the major histocompatibility complex (MHC) class I and class II molecules belong to relatively large multigene families. Most of these genes have been involved in immunological phenomena such as graft rejection, anti-virus and anti-tumor collaboration, T- and B lymphocyte collaboration and susceptibility to various diseases. All these functions seem to result from the unique capability of MHC class I and class II molecules to associate with hundreds of thousands of peptides derived from self or nonself proteins and to present these peptides to specific T cells. Selective pressure operating on MHC class I and class II molecules have selected recombination events causing major alterations of the MHC multigene families and, for some members of the family, sequence diversity among different alleles of the same locus. This genetic diversity makes the MHC one of the most polymorphic regions of the genome. Analysis of these polymorphisms is proving useful in unravelling the origin of the human species and the historical relationships between actual populations.

TIRÉS A PART

J.-P. Abastado.