

Les systèmes immunitaires dans l'évolution des espèces (Évolution du Système Immunitaire)

BMC 423

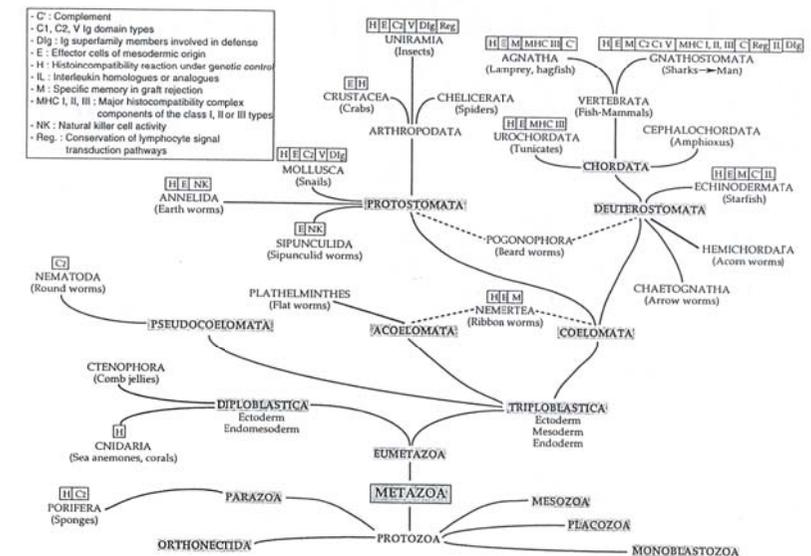
Julien Fellah

L'étude de l'évolution du système immunitaire permet :

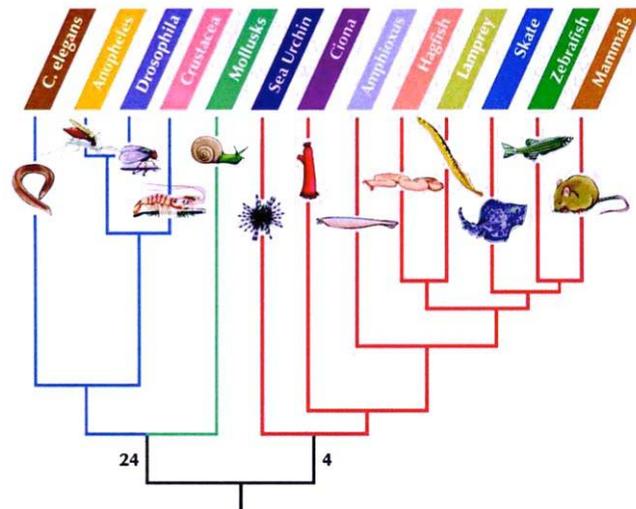
- de définir l'origine des principaux éléments du système immunitaire (S.I.)
- d'analyser l'évolution des principaux éléments et mécanismes du S.I.
- de mieux comprendre le fonctionnement du S.I. des mammifères

L'étude de l'évolution du système immunitaire permet de tenter de répondre à certaines questions :

- Pour quelles raisons (pressions de sélection) le S.I. est -il apparu?
- Pour quelles raisons (pressions de sélection) le S.I.A. est -il apparu?
- Quels ont été les éléments qui ont permis l'évolution du S.I.A.?
- A quoi sert le S.I.A.?
- Pour quelles raisons les invertébrés ne possèdent-ils pas de S.I.A.?

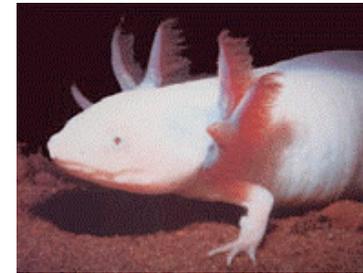


Modèles utilisés



Modèles amphibiens

L'Axolotl du Mexique



Le Xénope



Cette étude se heurte à plusieurs problèmes :

- Énorme diversité du règne animal :
 - ↳ chaque embranchement a choisi des solutions spécifiques adaptées en fonction de leurs caractéristiques et de leur biotope
- À l'intérieur de chaque embranchement, il y a également une hétérogénéité au niveau des différentes espèces
- Les embranchements étudiés ne sont que les rares survivants d'une faune antérieure beaucoup plus importante

Apports de l'immunologie comparée

- Phagocytose découverte chez l'étoile de mer par Metchnikoff
- Etude du S.I. des oiseaux : . étude des fonctions des LT et LB . diversité des répertoires des Ac
- Récepteurs Toll chez la drosophile
- Peptides anti-microbiens
- Immunité innée chez les invertébrés

1/ Système immunitaire = système ancestral

Pressions de sélection qui ont abouti à l'apparition

d'un système de défense ?

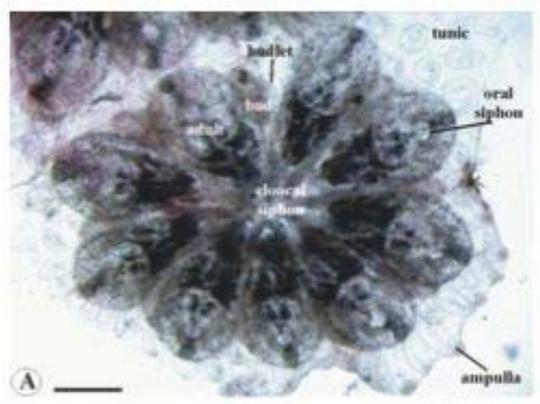
Les deux hypothèses en présence :

- Résistance aux microorganismes (parasites) devenus de plus en plus divers et pathogènes
 - Préservation de l'espèce : compétition pour l'espace, lutte contre le parasitisme intra-espèce
- apparition de l'allorecognition

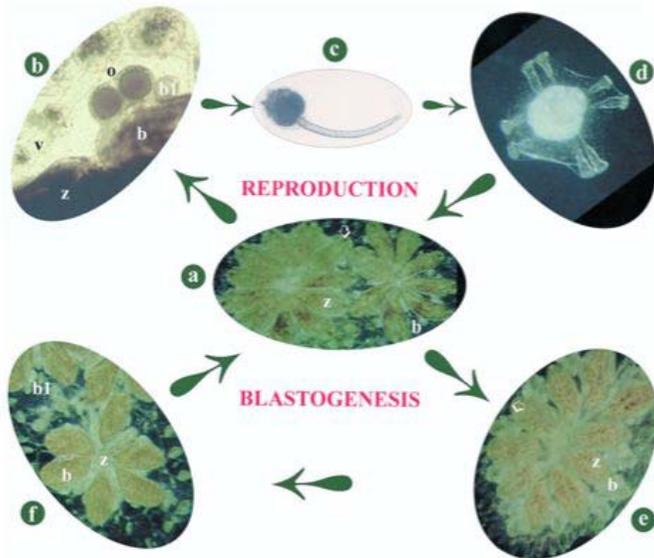
L'alloréactivité

Universalité du phénomène de rejet

Travaux récents chez l'ascidie (protochordé) *Botryllus Schlosseri*



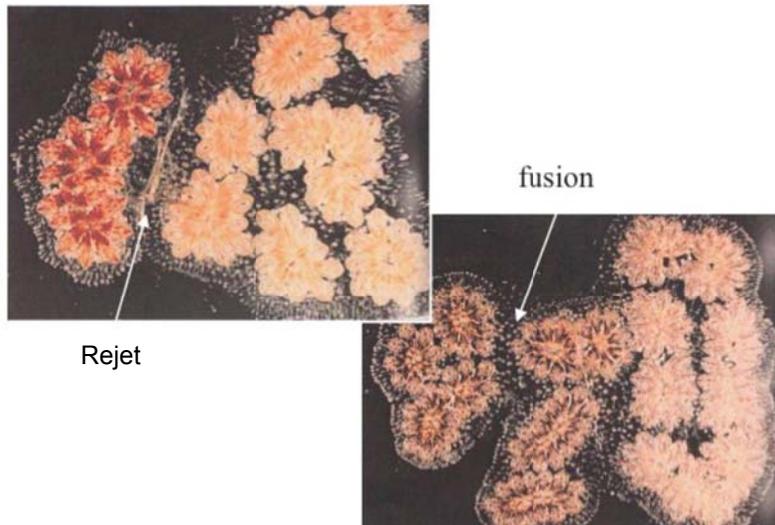
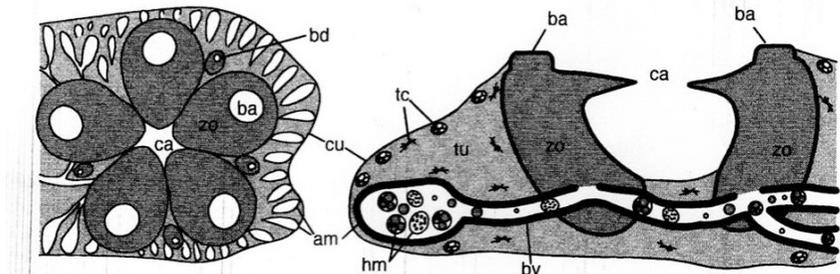
Reproduction sexuée et asexuée



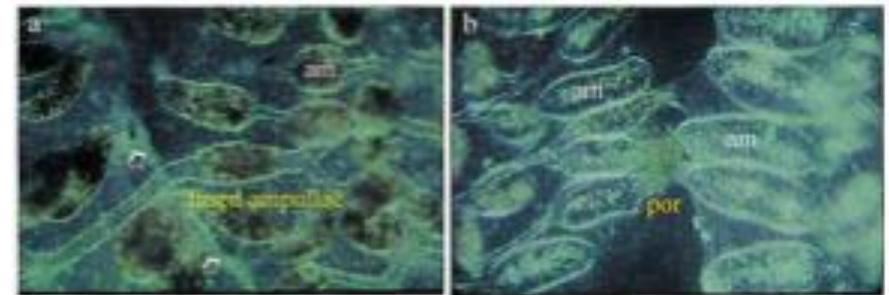
Présence d'un réseau vasculaire commun terminé par des ampoules (*ampullae*)

Plusieurs catégories de cellules circulantes (hémocytes) :

hémoblastes, macrophages, granulocytes, cellules pigmentaires, cellules de la morula.



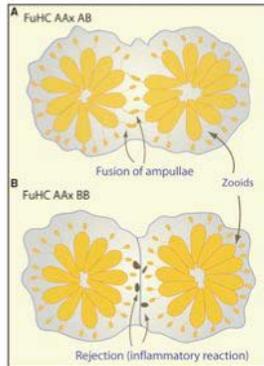
Soit fusion pour former un parabionte vasculaire
Soit développement d'une zone de nécrose



Ampoules : sites de réaction d'histocompatibilité (rejet ou fusion)

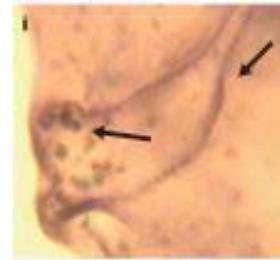
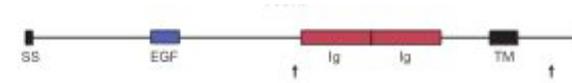
Intervention des cellules de la morula (phenoloxydase, quinones)

L'alloréactivité est contrôlée par un seul gène **très polymorphe** et **co-dominant** appelé FU/HC (fusibility/histocompatibility)



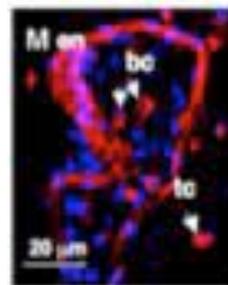
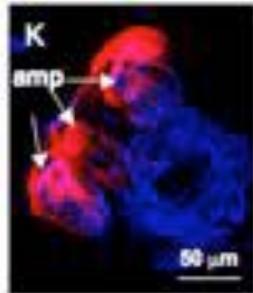
La fusion nécessite que les colonies aient au moins un allèle en commun

FU/HC code pour une protéine de la super famille des Ig
Polymorphisme associé à la totalité de la région extracellulaire



Expression de FU/HC au niveau de l'ampoule, des vaisseaux sanguins et de certaines cellules circulantes

Fester, nouveau gène polymorphe et co-dominant situé à 200Kb de FU/HC → Ligand (Récepteur?) de FU/HC



Quels types d'interactions FU/HC-Fester? De type NK-CMH?

Quelle est la signification biologique de l'allorecognition chez *Botryllus Schlosseri* ?

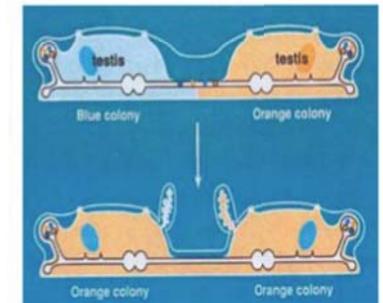
→ Éviter le parasitisme intra-espèces

Les cellules souches peuvent migrer d'une colonie à l'autre

Les tissus peuvent être récupérés par une des deux souches

→ Compétition entre les cellules souches somatiques génétiquement différentes (reproduction asexuée)

→ Compétition entre les cellules souches germinales génétiquement différentes (reproduction sexuée)



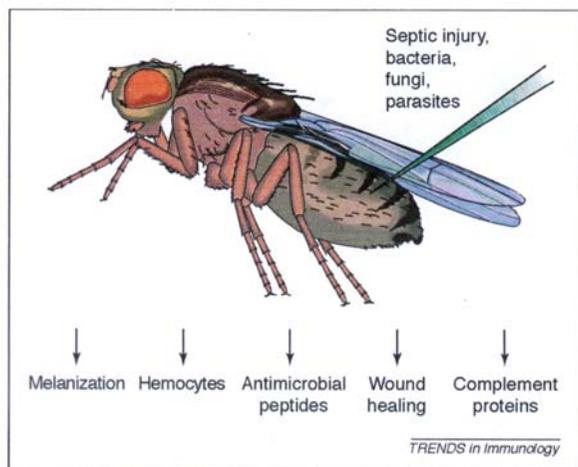
L'un des deux génotypes est dominant

2/ Le système immunitaire chez les invertébrés

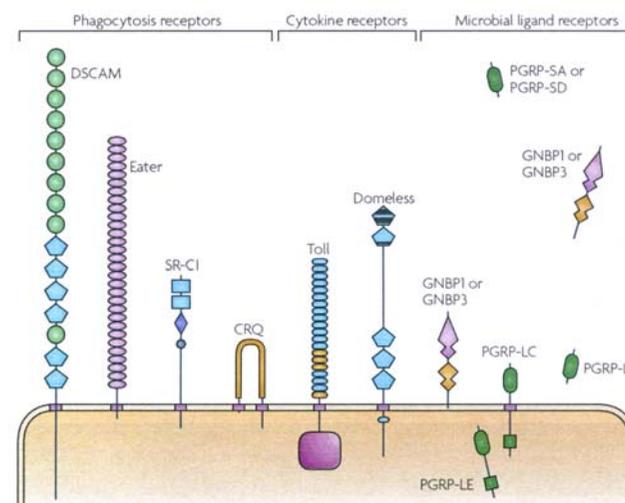
Pas de S.I. adaptatif (spécifique)

- Pas d'Ig, pas de TcR, pas de lymphocytes, pas de CMH, pas de mémoire immunitaire (?)
- Protection uniquement par l'intermédiaire de la réponse immunitaire innée

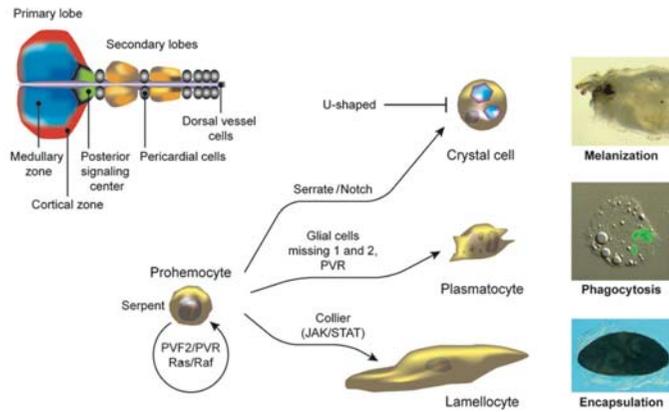
Le système immunitaire chez les insectes Le modèle drosophile



Les récepteurs de l'immunité chez la drosophile



Immunité cellulaire



Immunité humorale

Les peptides anti-microbiens (20-40 a.a)

Synthétisés par les cellules du corps gras en réponse à une infection

-Les peptides à hélice ↑: Cécropine (GRAM⁻)

-Les peptides à Cystéines :

La drosomycine 8 Cyst (champignons)

Les défensines 6 Cyst (GRAM⁺)

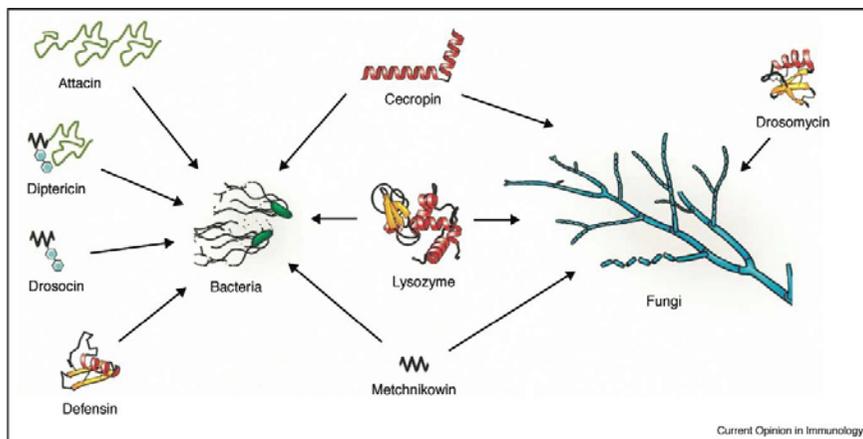
-Les peptides riches en un acide aminé:

. riches en glycines: Diptéricine et les attacines (GRAM⁻)

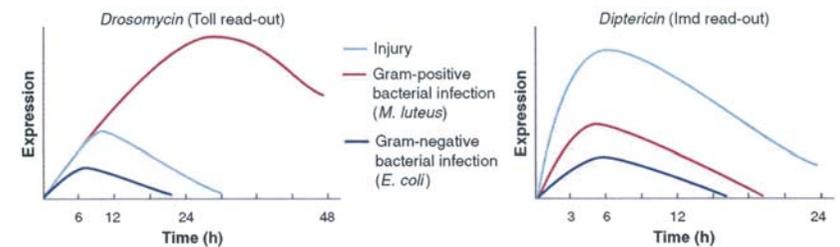
. riches en prolines: Drosocine (GRAM⁻)

Metchnikowine (GRAM⁺ et champignons)

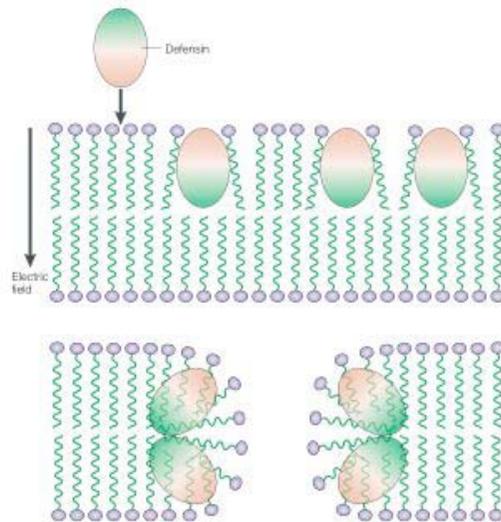
Les peptides anti-microbiens



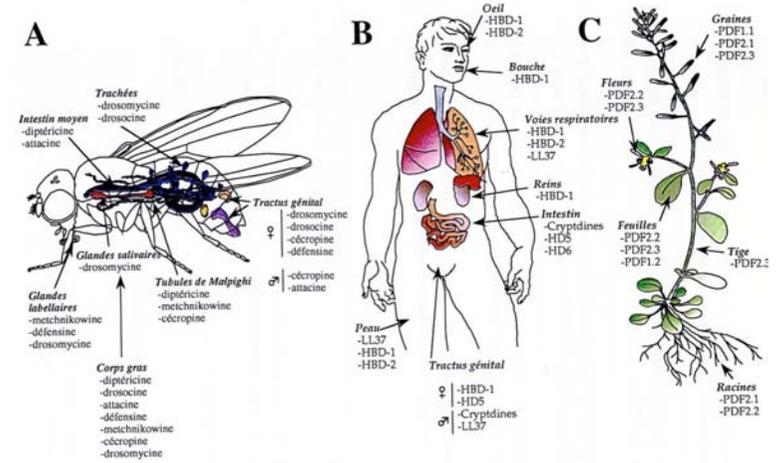
Synthèse des peptides en réponse à l'infection



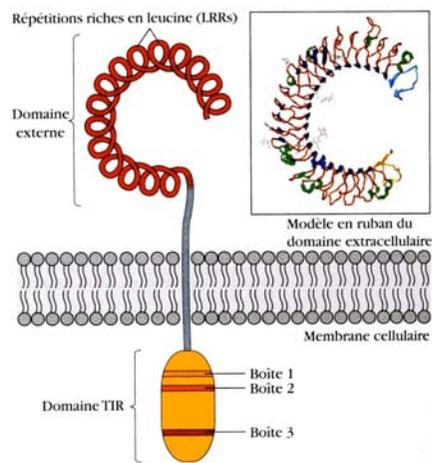
Mode d'action des peptides anti-microbiens Exemple des défenses



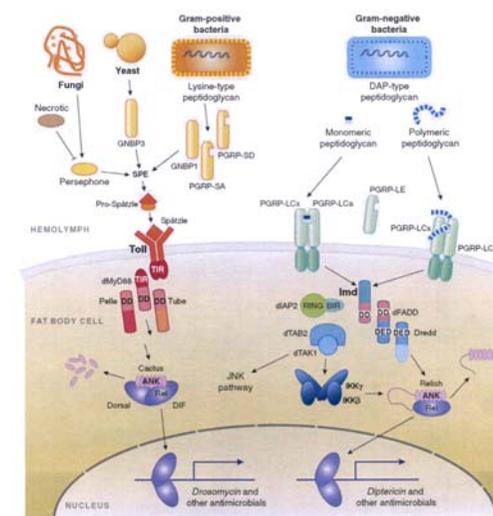
Conservation des peptides anti-microbiens au cours de l'évolution



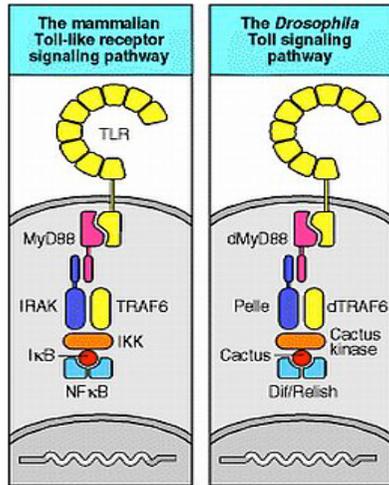
Les récepteurs Toll chez la Drosophile



Les deux voies d'activation Toll et Imd



Conservation des voies de signalisation(NF-κB)



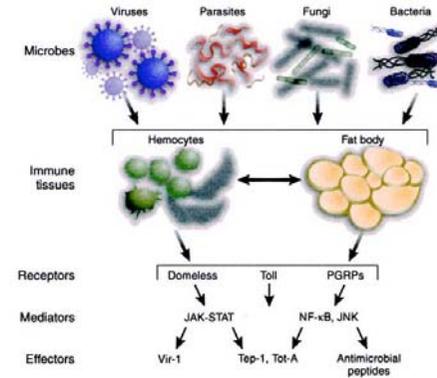
Fortes homologies structurales entre protéines. Exemples:

- Récepteurs : partie intracellulaire TIR
- Protéines kinases : Pelle et IRAK
- Inhibiteurs : Cactus et I-κB
- FT : NFκB et Dorsal

Immunité anti-virale chez la drosophile

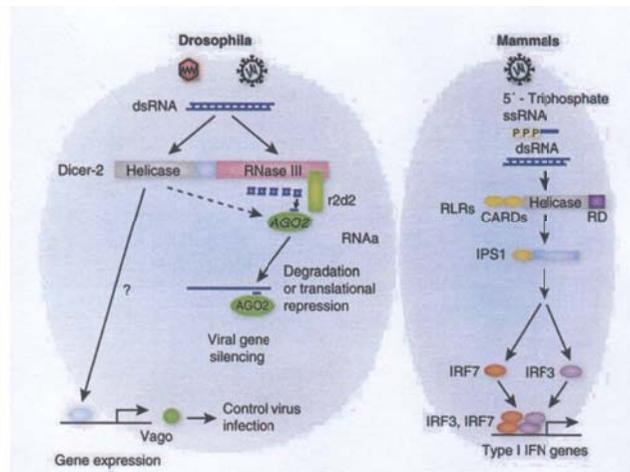
Exemple du virus DCV(drosophila C virus)

→ Implication de la voie JAK-STAT

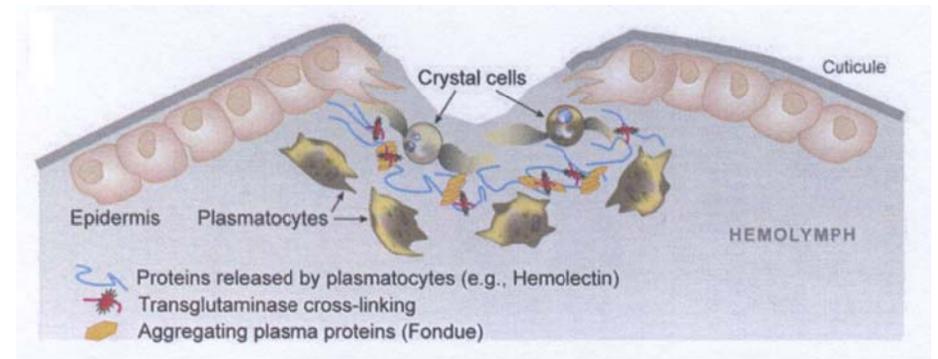


Implication de Dicer-2 dans l'immunité anti-virale chez la drosophile

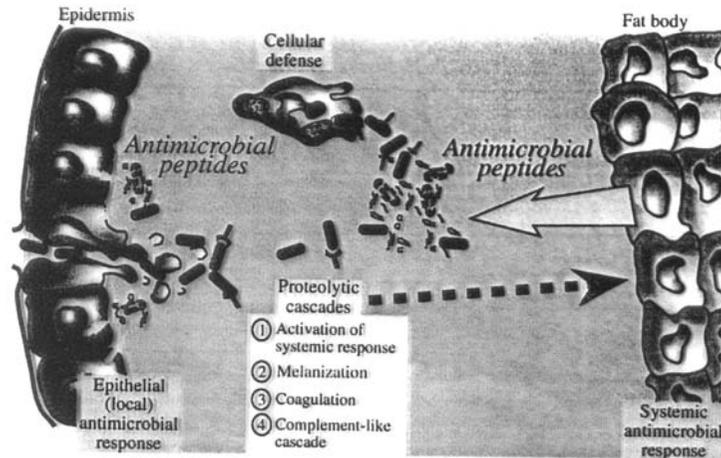
→ Importance des siRNA



La coagulation chez la drosophile



Les mécanismes de défense de la drosophile

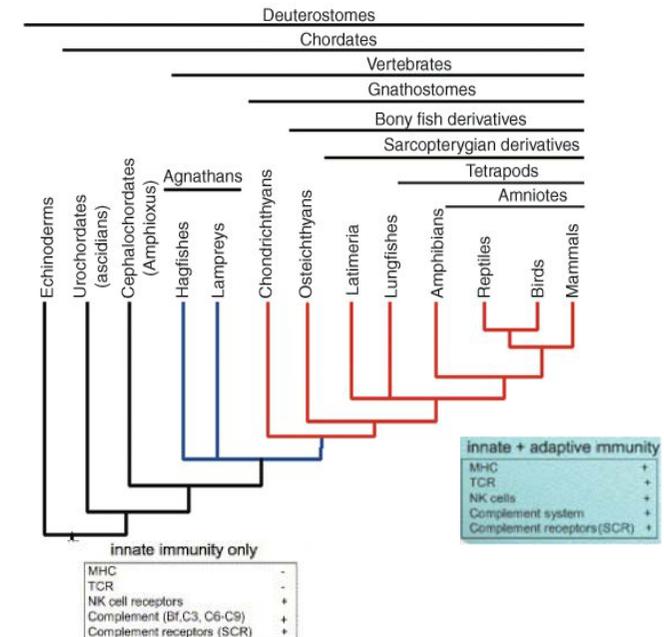


3/ L'immunité adaptative

a/ Émergence de l'immunité adaptative

- Présence de lymphocytes T et B
- Présence de récepteurs spécifiques (Ig et TcR) codés par des gènes qui se réarrangent
- Présence du CMH
- Présence d'organes lymphoïdes secondaires
- Sélection clonale
- Mémoire immunitaire

↳ Apparition chez les premiers vertébrés à mâchoires (Gnathostomes) il y'a environ 500 millions d'années





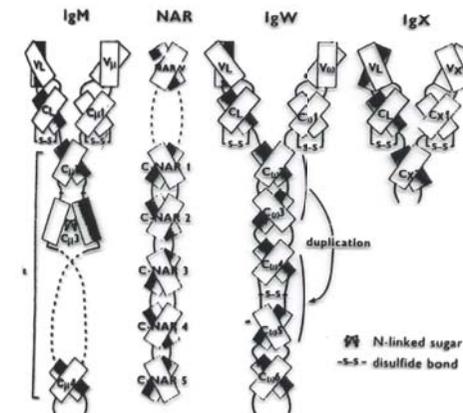
Les deux hypothèses de l'apparition du S.I. adaptatif

Apparition des gènes RAG

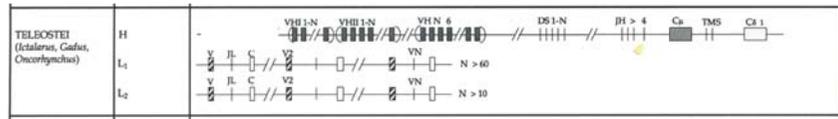
Duplication des génomes (WGD: whole genome duplication)

b/ Origine et évolution des récepteurs spécifiques à l'antigène

Les anticorps chez les poissons cartilagineux
(requins et raies)



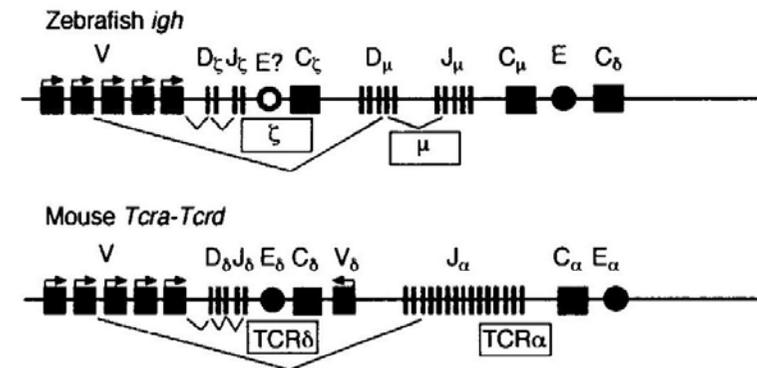
Les gènes d'Ig chez les Téléostéens (poissons osseux)



→ Diversité combinatoire équivalente à celle des mammifères

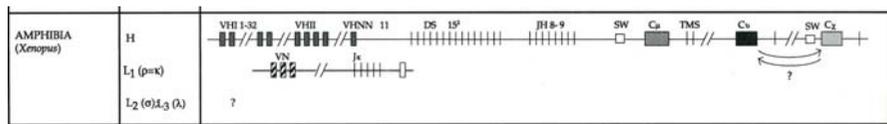
Les gènes d'Ig chez les Téléostéens (poissons osseux)

IgZ / IgT

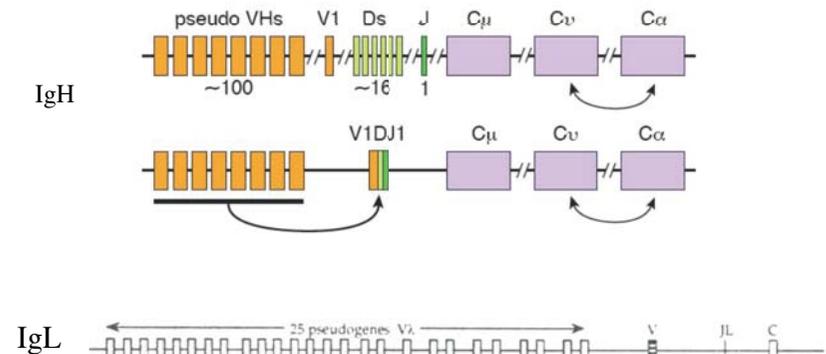


Les gènes d'Ig chez les Amphibiens (Xénope)

Apparition de la commutation interclasses



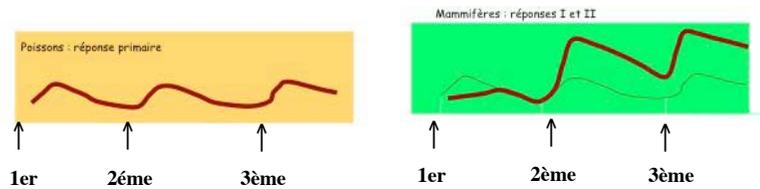
Les gènes d'Ig chez les oiseaux (Poulet)



→ Diversité par conversion génique

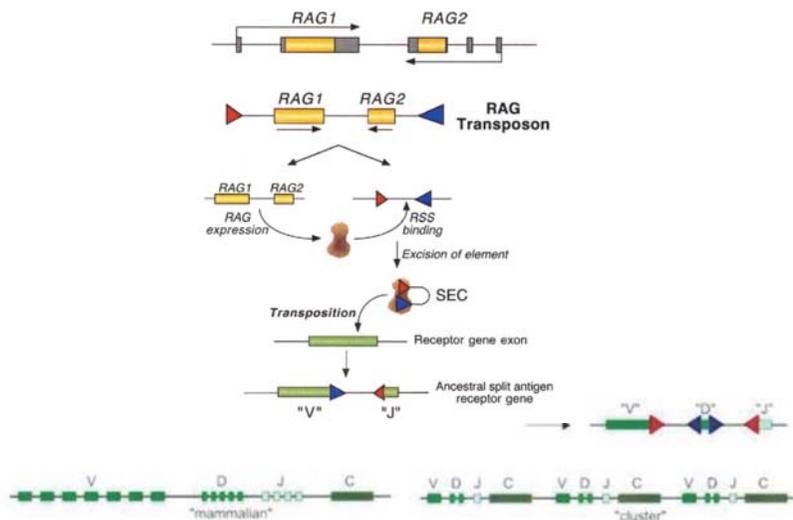
d/ Caractéristiques de la réponse immunitaire chez les vertébrés à sang froid (poissons, amphibiens et reptiles)

- Réponse lente: Premiers anticorps spécifiques détectés 1 mois après l'immunisation
- Anticorps de faible affinité
- Réponse qui dépend de la température
- Pas de réponse anticorps secondaire type mammifère
- Pas de maturation de la « réponse secondaire »



4/ Emergence de l'immunité adaptative

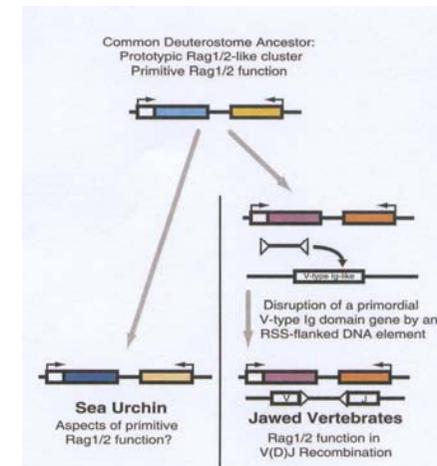
a/ Apparition des gènes RAG chez les vertébrés (hypothèse du transposon)



An ancient evolutionary origin of the *Rag1/2* gene locus

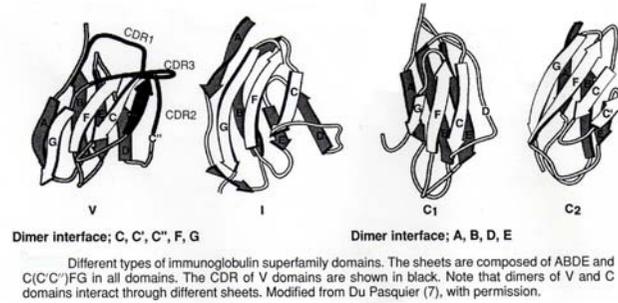
Sebastian D. Fugmann*, Cynthia Messier¹, Laura A. Novack², R. Andrew Cameron³, and Jonathan P. Rast^{1§}

^{*}Laboratory of Cellular and Molecular Biology, National Institute on Aging, Baltimore, MD 21224; ¹Sunnybrook and Women's Research Institute and Department of Medical Biophysics, University of Toronto, 2075 Bayview Avenue, Room 5-126B, Toronto, ON, Canada M4N 3M5; and ²Division of Biology, 156-29 California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125

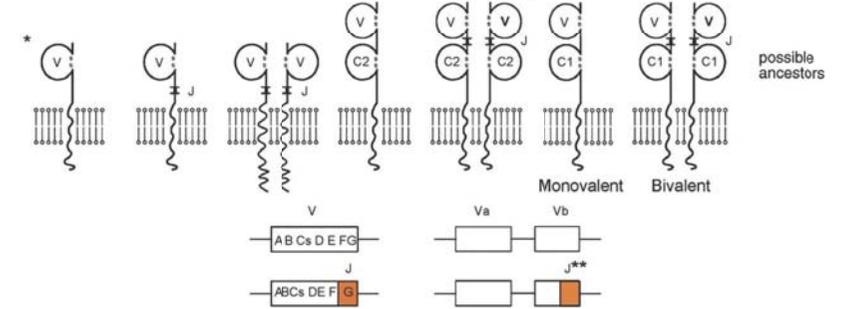


b/ À la recherche du gène ancestral

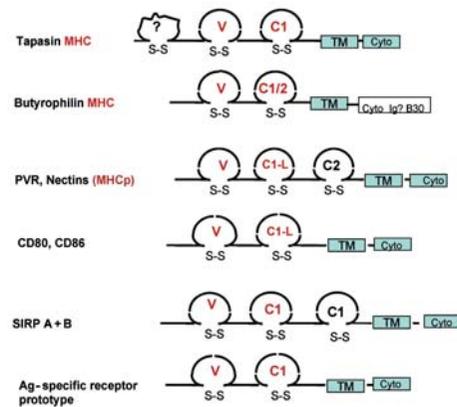
Les domaines d'Ig



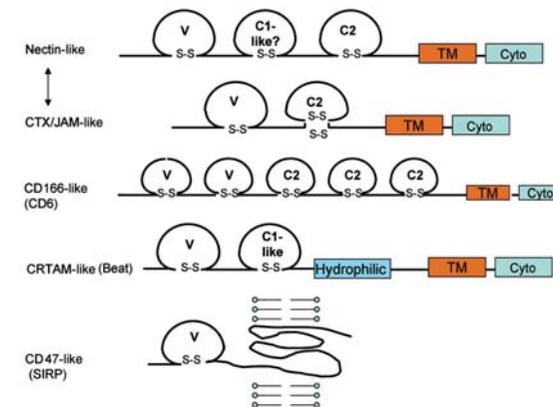
À la recherche du gène ancestral



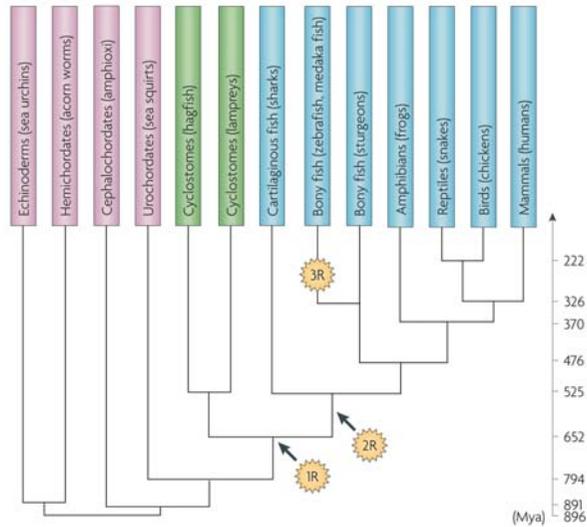
Molécules de la superfamille des Ig de type VJ-C1 chez les mammifères



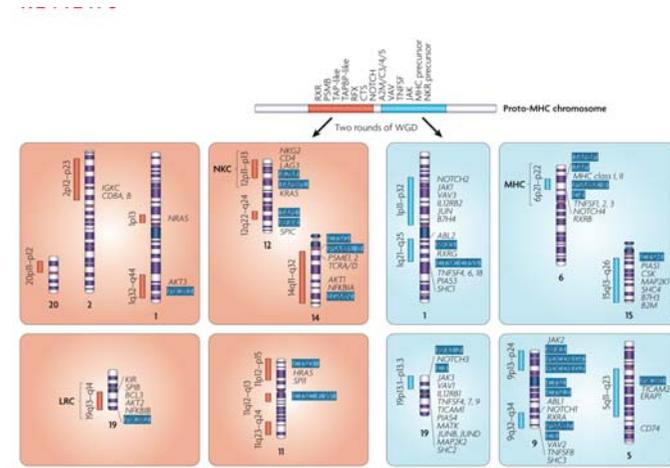
Molécules de la super famille des Ig chez protochordés et la drosophile



c/ Duplication du génome au cours de l'évolution



Exemple des gènes du CMH



5/ Diversité de molécules impliquées dans la reconnaissance des agents pathogènes chez les invertébrés et les vertébrés agnathes

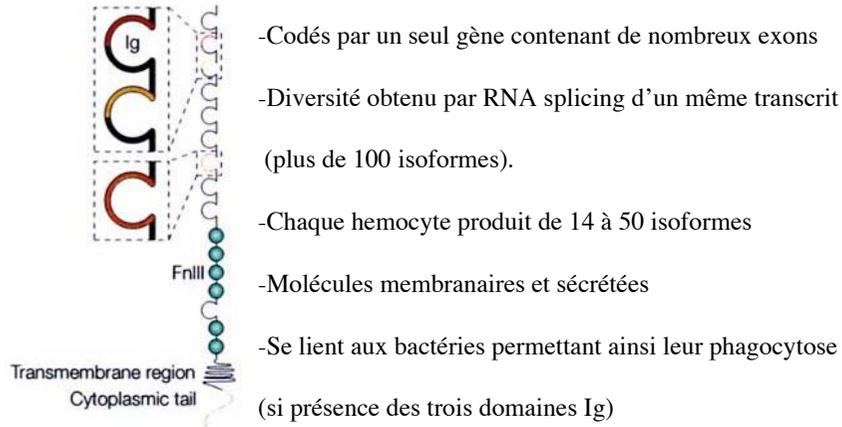
Les molécules FREP des mollusques (Fibrinogen-Related hemolymph proteins)

Biomphalaria glabrata

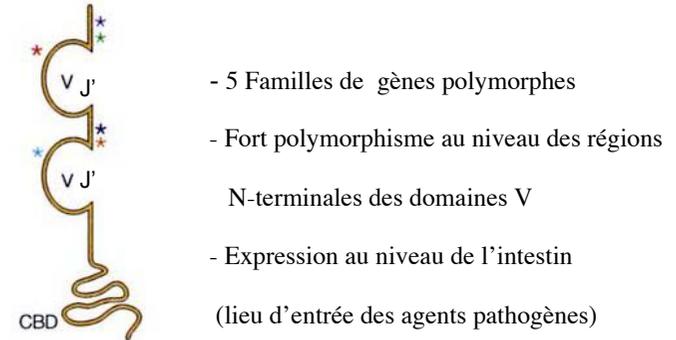


- Sécrétées dans l'hémolymphe par les hémocytes
- Expression augmente lors d'infections parasitaires
- Permet la précipitation du parasite ou de ses éléments (activité lectin-like)
- Plusieurs familles de gènes (2 à 5 gènes)
- Diversité du domaine V et du domaine fibrinogène obtenues par des mécanismes d'hypermutations somatiques et conversions géniques

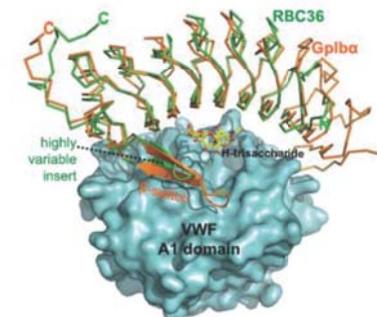
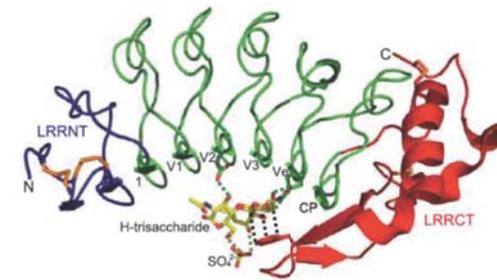
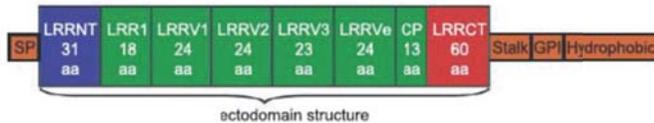
Les molécules Dscams(Down's syndrome cell adhesion molecule) de la drosophile



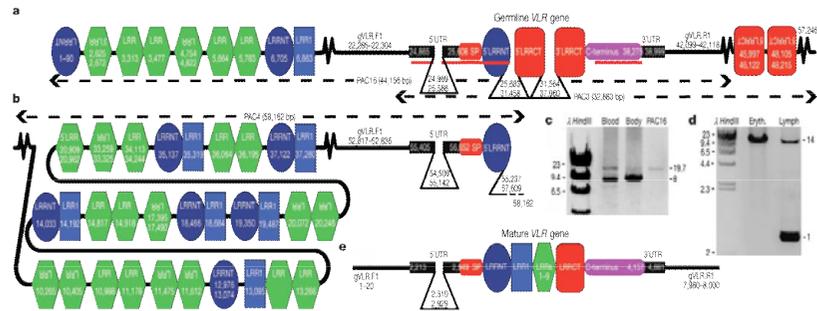
Molécules VCBP (Variable région containing Chitin Binding Protein) chez les protochordés (*Amphioxus et Ciona*)



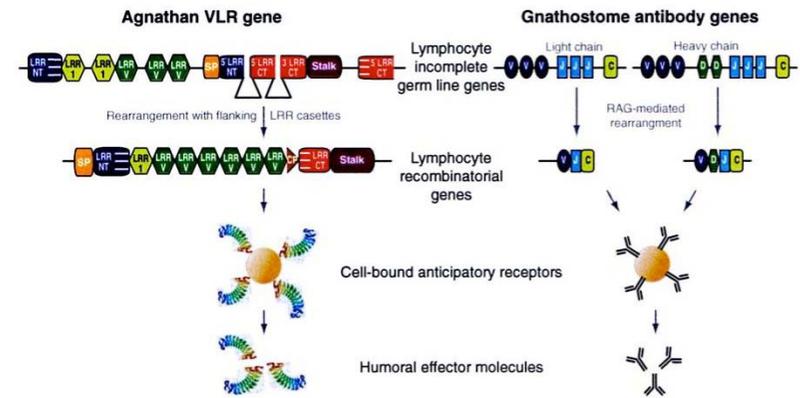
Les récepteurs VLR (variable lymphocyte receptor) des vertébrés agnathes (lamproies et myxines)



Diversité des VLR obtenu par recombinaison somatique (RAG indépendant)



→ Répertoire potentiel > 10¹⁴ récepteurs VLR différents



Nombreuses similitudes avec les récepteurs spécifiques des vertébrés à mâchoires (Ig et TcR)

- Diversité générée par recombinaison somatique
- Expression clonale par les lymphocytes-like
- Expression monoallélique
- Sécrétée après stimulation (*Bacillus anthracis*)

Hypothèse sur l'apparition des deux types de récepteurs à l'antigène

