

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

BMC 423

Julien Fella

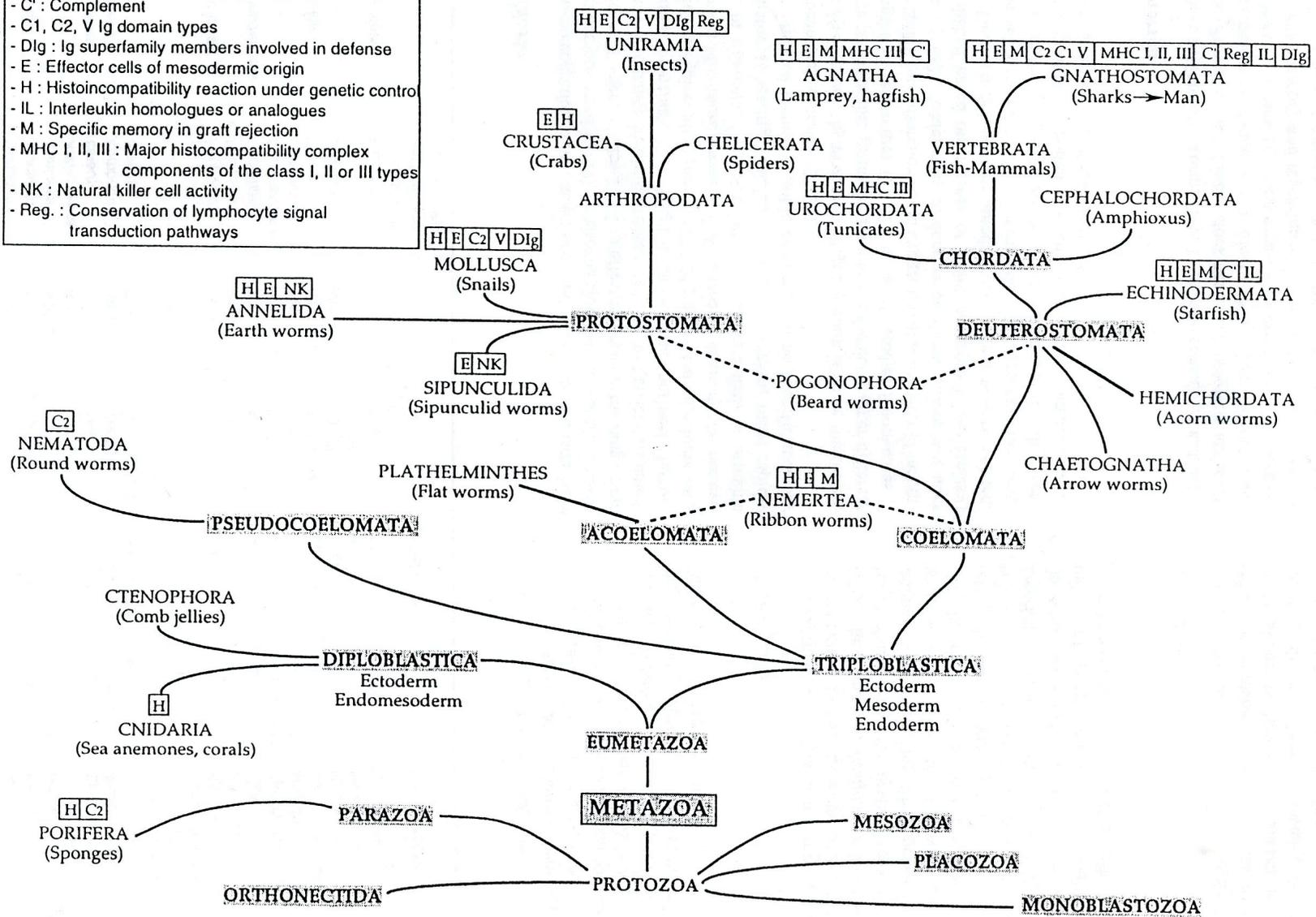
L'étude de l'évolution du système immunitaire permet :

- 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

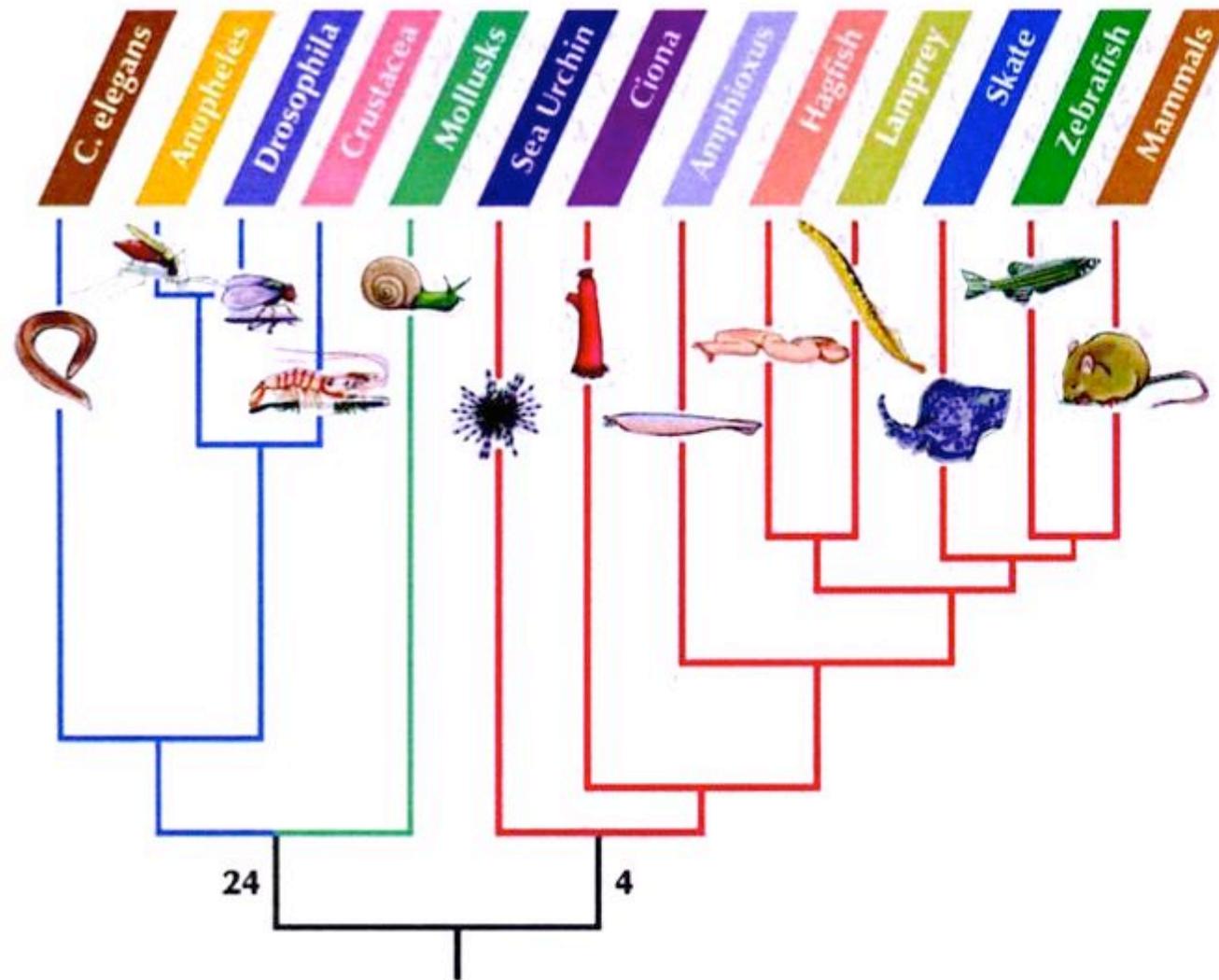
L'étude de l'évolution du système immunitaire permet de tenter de répondre à certaines questions :

- 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.?

- C' : Complement
- C1, C2, V Ig domain types
- Dlg : Ig superfamily members involved in defense
- E : Effector cells of mesodermic origin
- H : Histoincompatibility reaction under genetic control
- IL : Interleukin homologues or analogues
- M : Specific memory in graft rejection
- MHC I, II, III : Major histocompatibility complex components of the class I, II or III types
- NK : Natural killer cell activity
- Reg. : Conservation of lymphocyte signal transduction pathways



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 ?

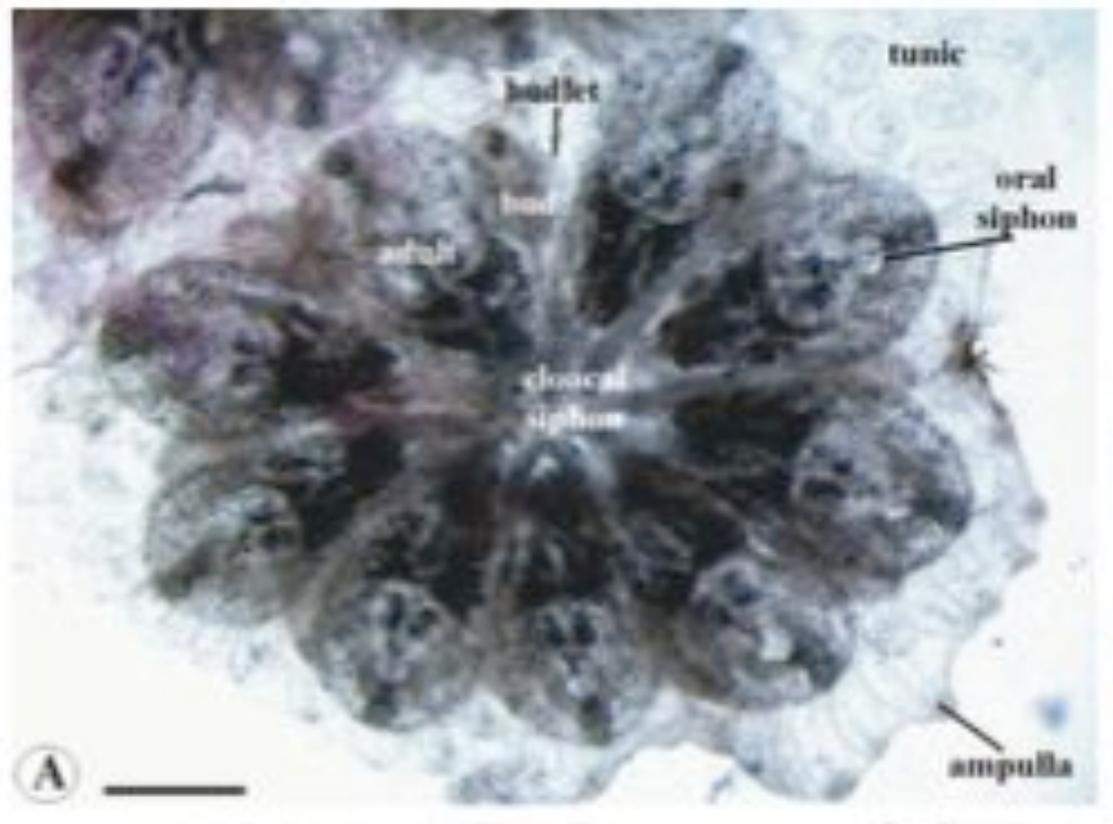
Les deux hypothèses en présence :

- 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

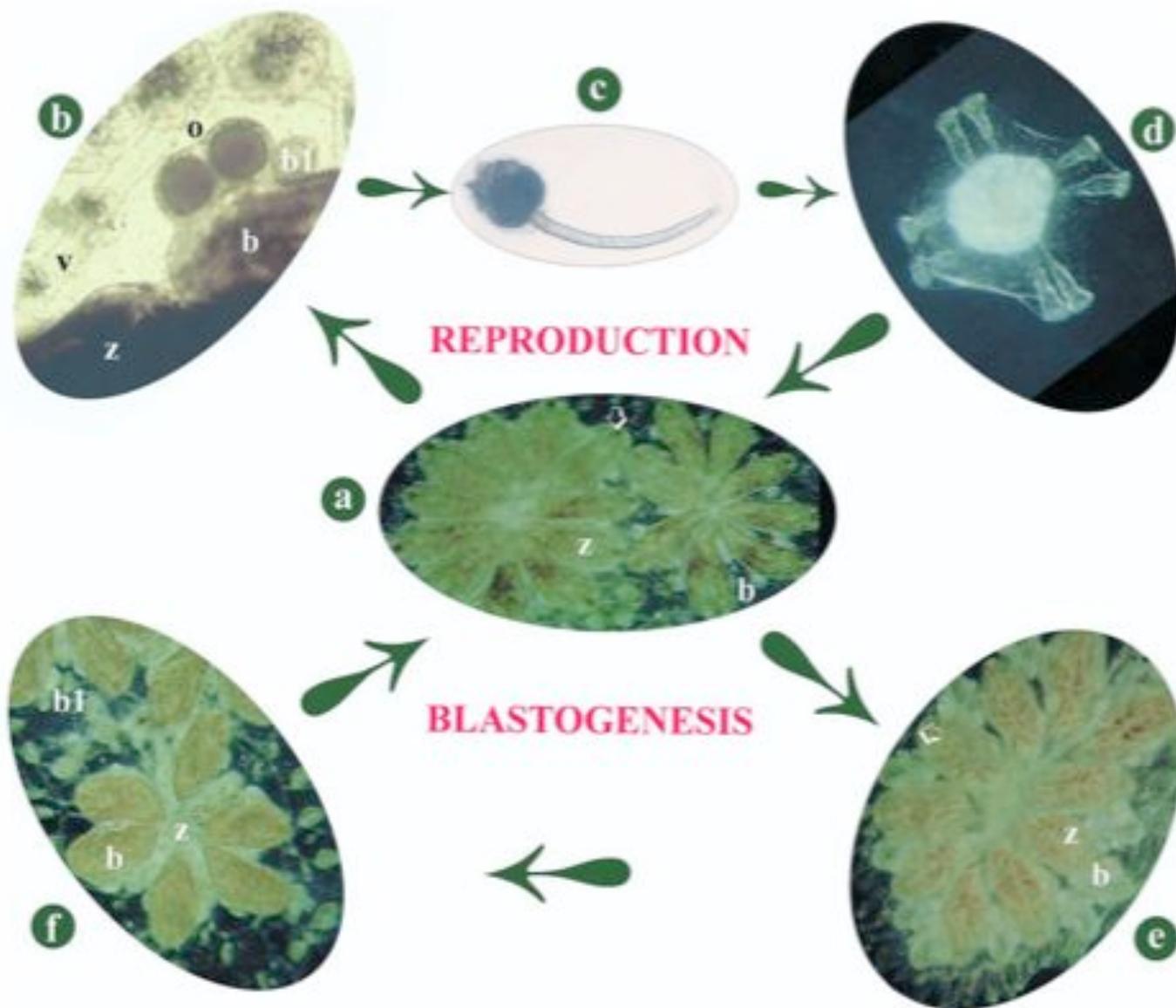
Travaux récents chez l'ascidie (protochordé) *Botryllus Schlosseri*





doris.ffessm.fr © Daniel BLIN

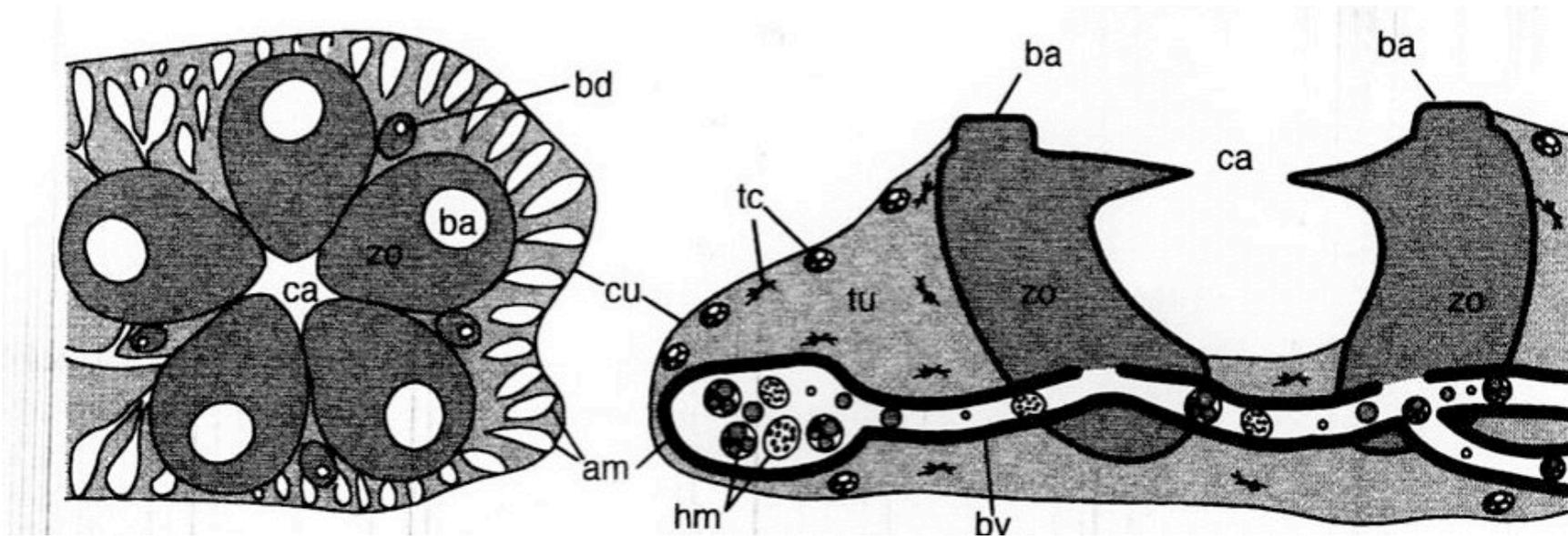
Reproduction sexuée et asexuée



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

Plusieurs catégories de cellules circulantes (hémocytes) :

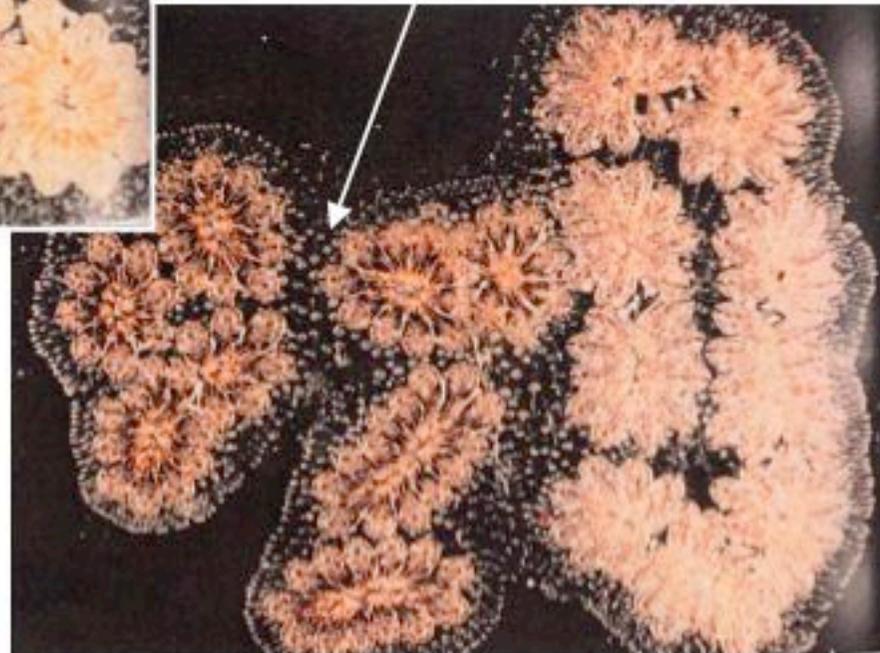
hémoblastes, macrophages, granulocytes, cellules pigmentaires, cellules de la morula.



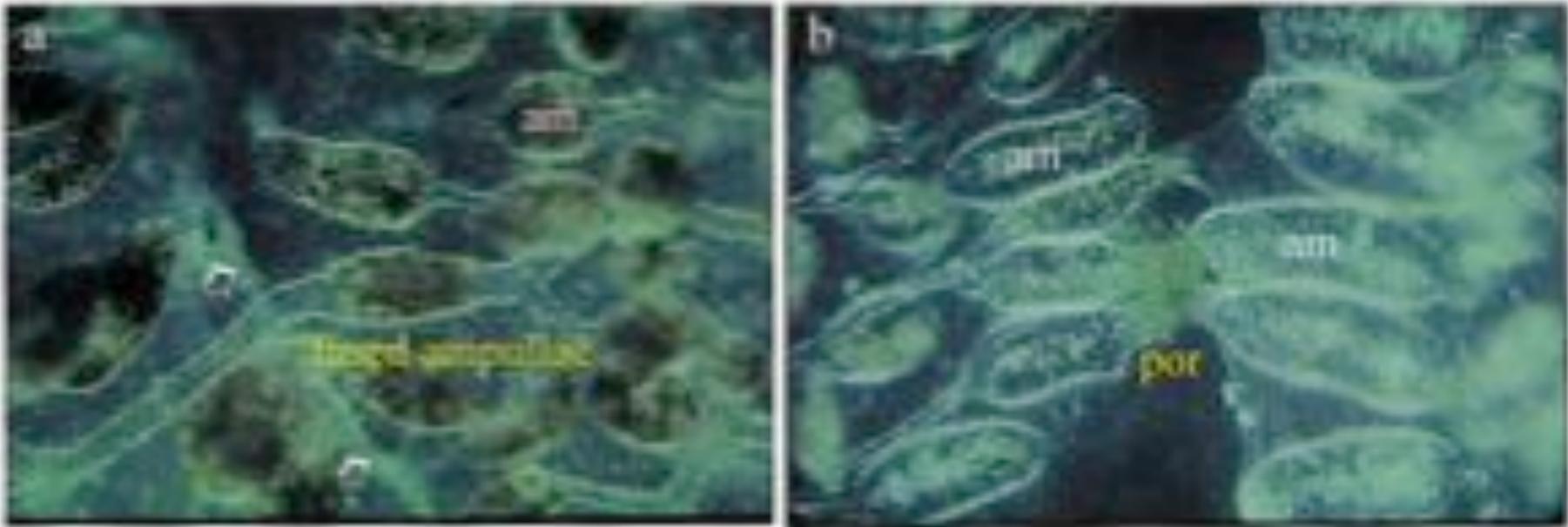


Rejet

fusion



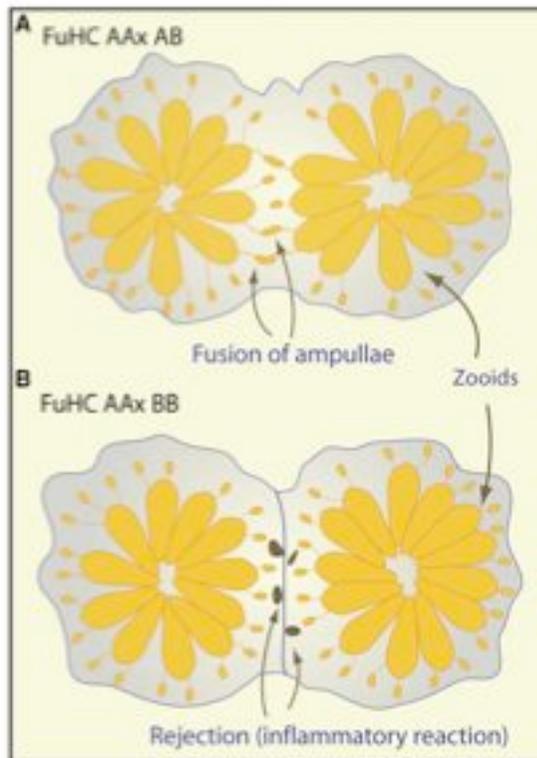
Soit fusion pour former un parabionte vasculaire
Soit développement d'une zone de nécrose



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

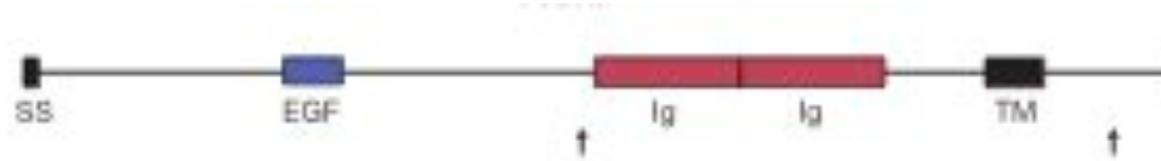
Intervention des cellules de la morula (phenoloxydase, quinones)

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



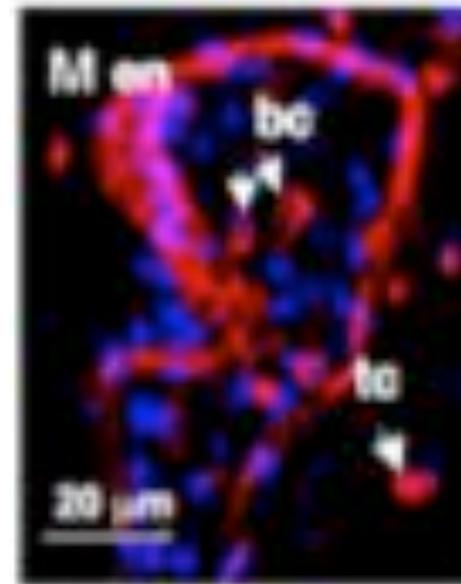
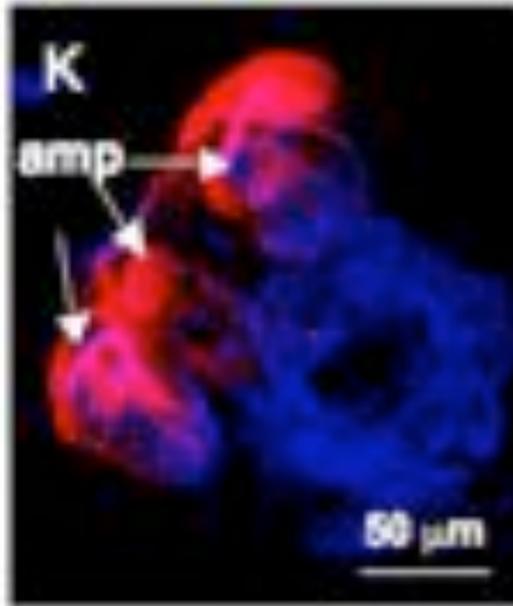
La fusion nécessite que les colonies aient au moins un allèle en commun

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?

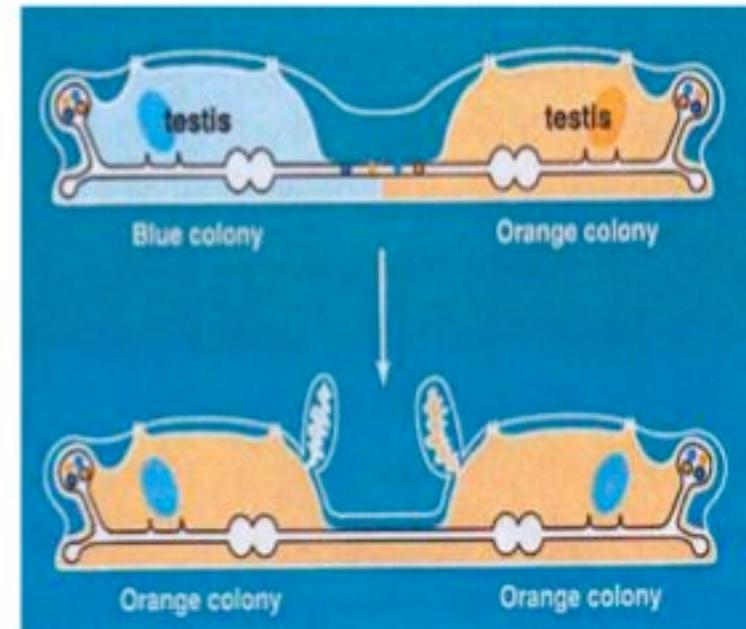
Quelle est la signification biologique de l'allorecognition chez *Botryllus Schlosseri* ?

→ 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

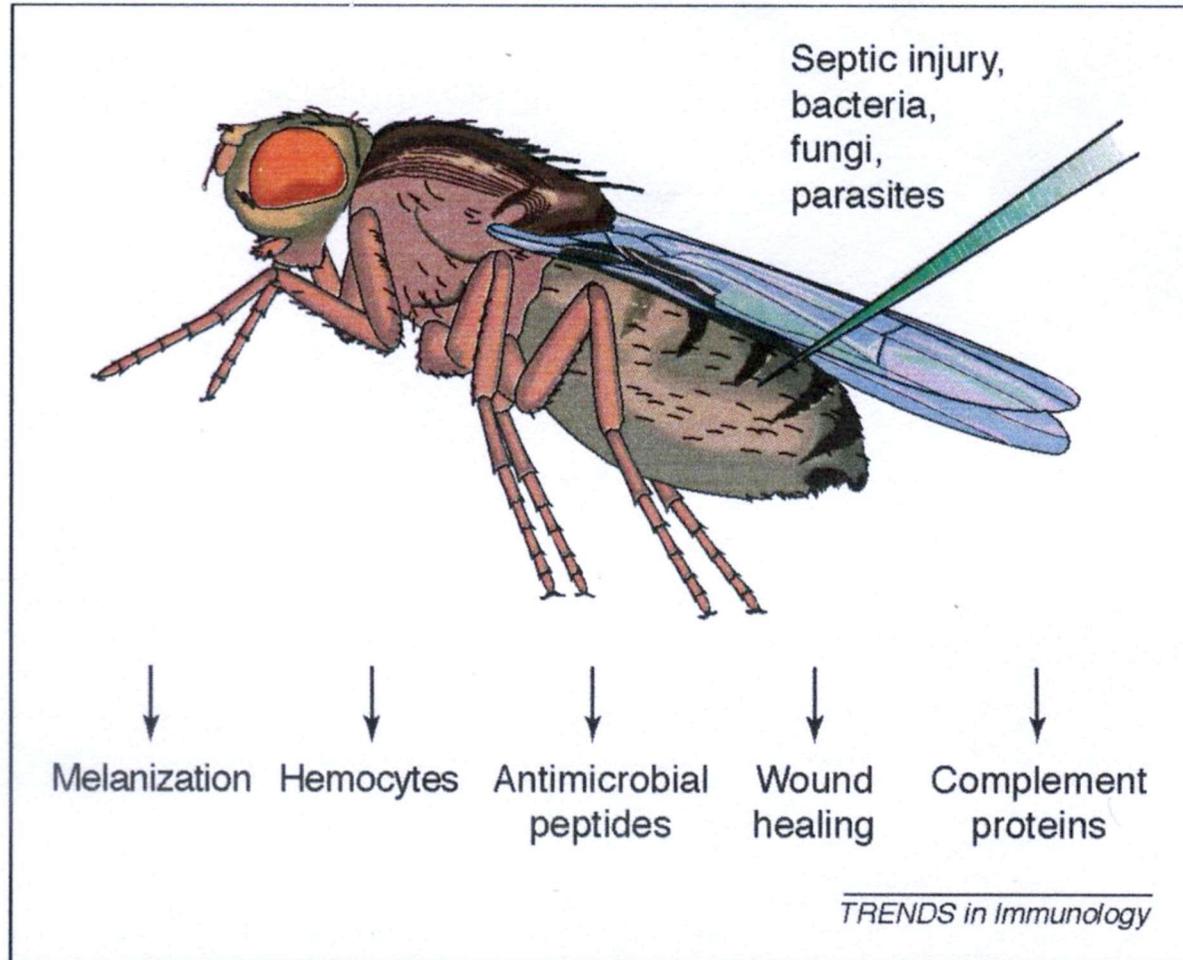
2/ Le système immunitaire chez les invertébrés

Pas de S.I. adaptatif (spécifique)

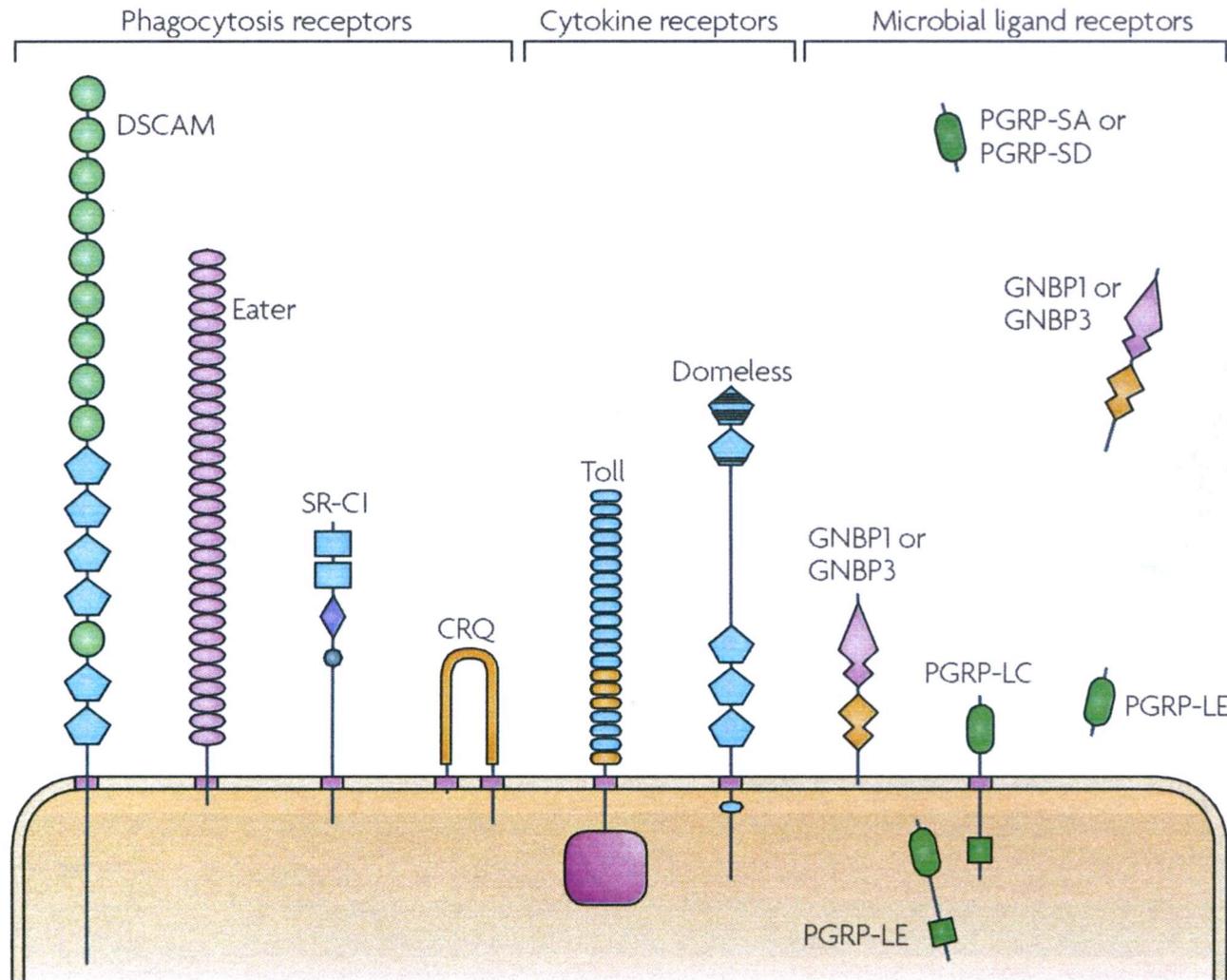
- Pas d'Ig, pas de TcR, pas de lymphocytes, pas de CMH,
pas de mémoire immunitaire (?)
- Protection uniquement par l'intermédiaire de la réponse
immunitaire innée

Le système immunitaire chez les insectes

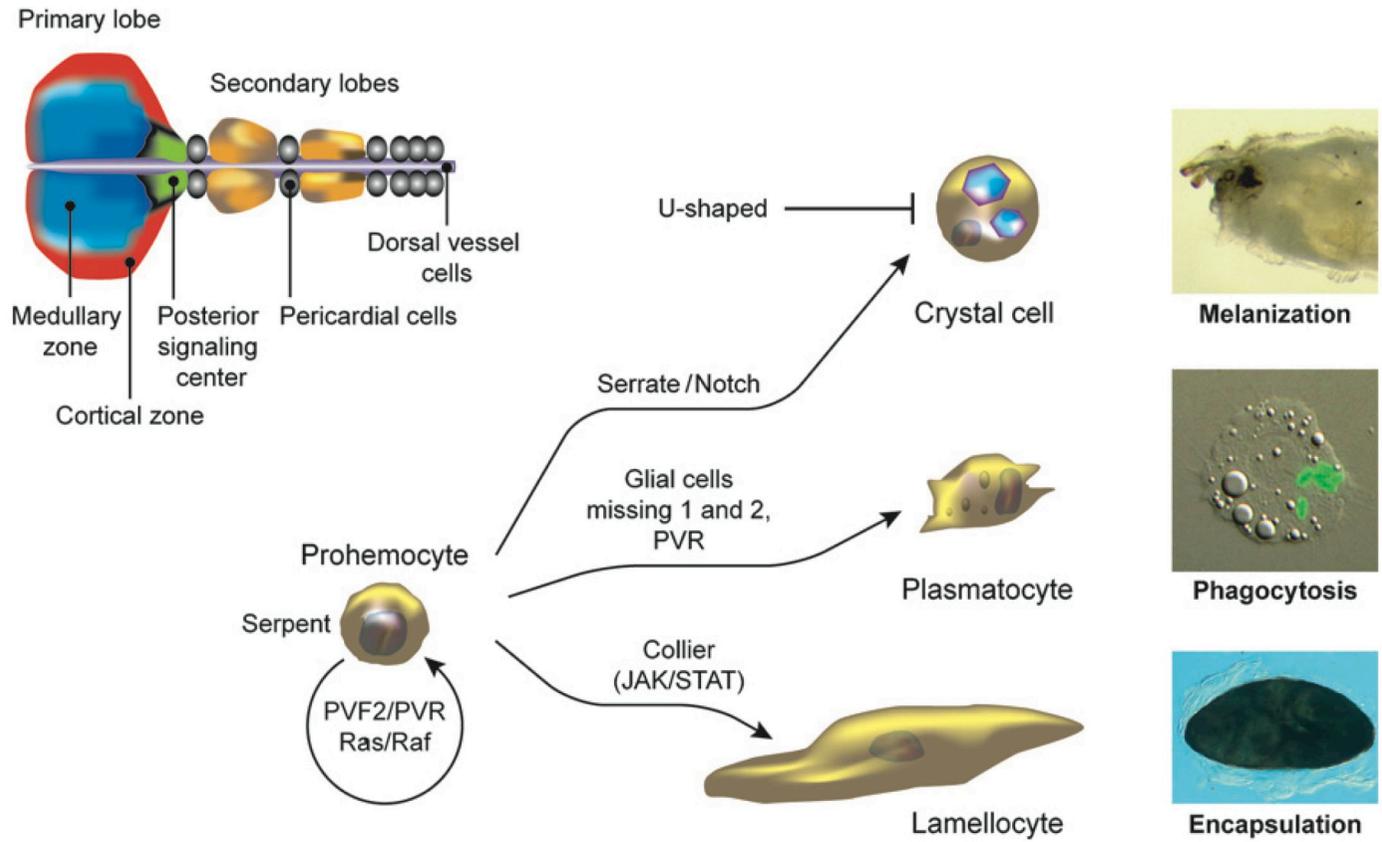
Le modèle drosophile



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 α : Cécropine (GRAM⁻)

-Les peptides à Cystéines :

La drosomycine 8 Cyst (champignons)

Les défensines 6 Cyst (GRAM⁺)

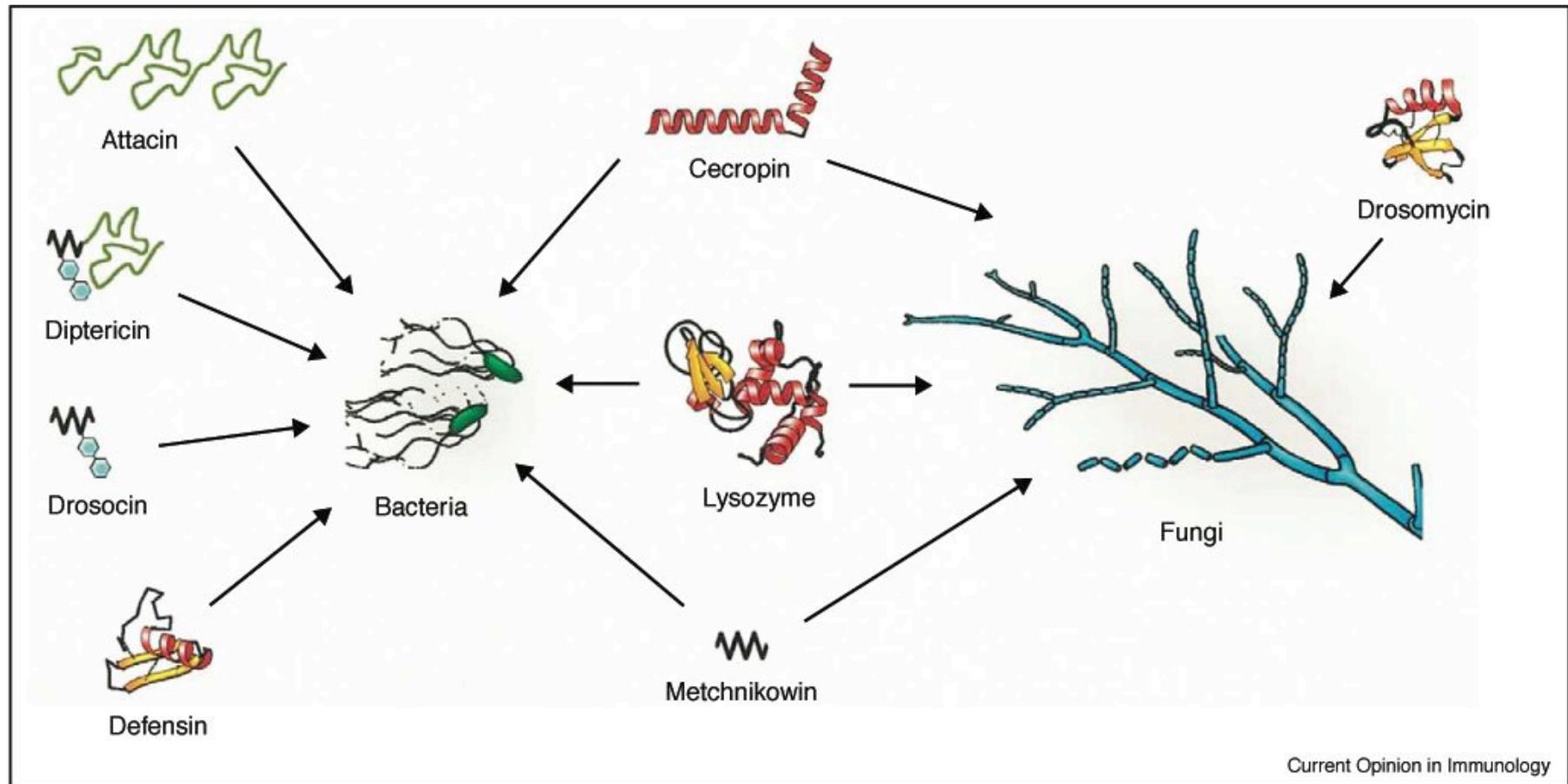
-Les peptides riches en un acide aminé:

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

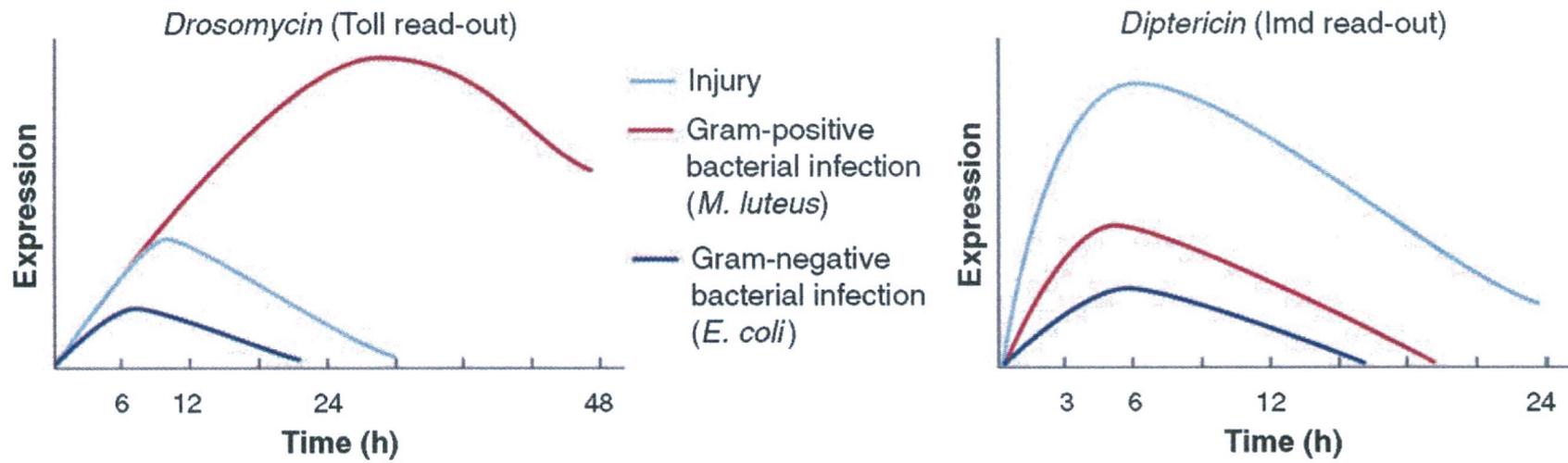
. riches en prolines: Drosocine (GRAM⁻)

Metchnikowine (GRAM⁺ et champignons)

Les peptides anti-microbiens

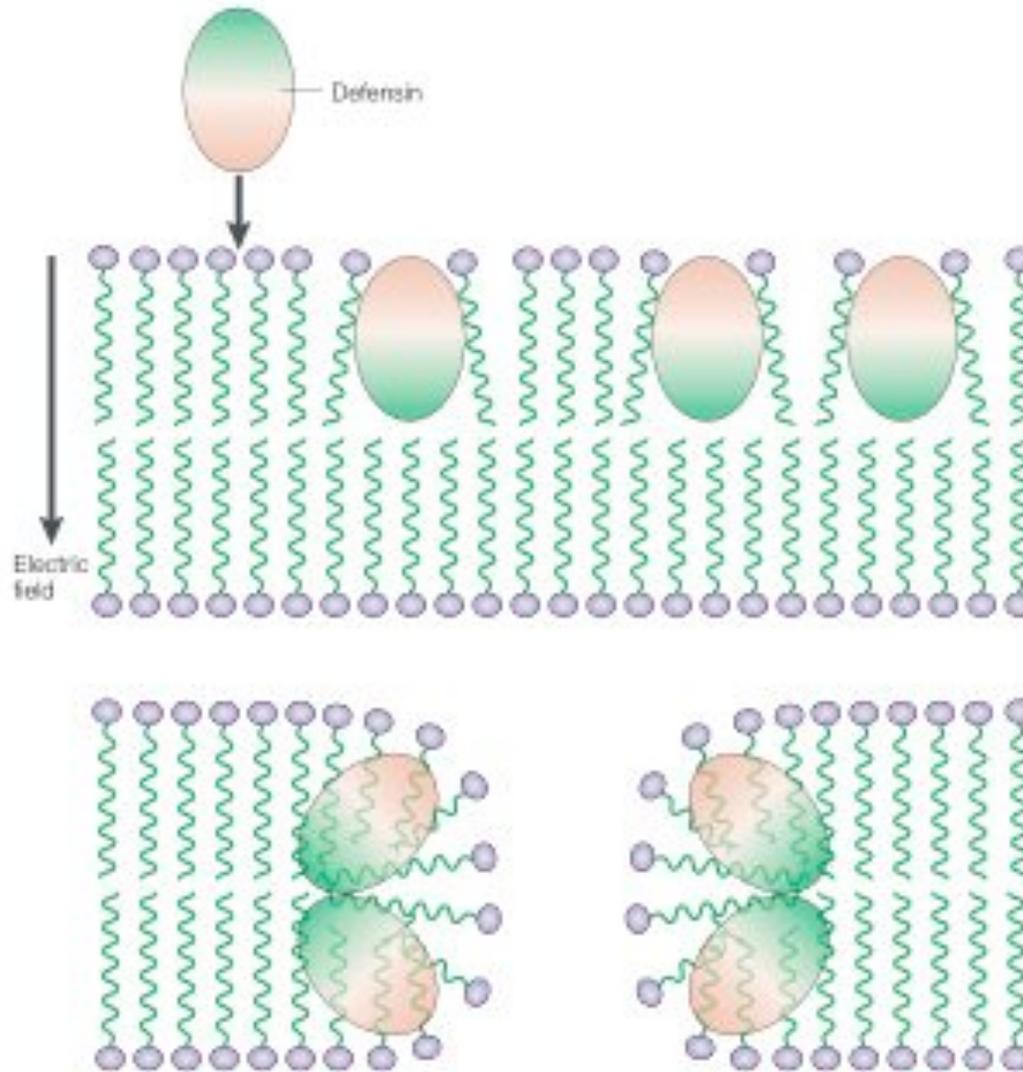


Synthèse des peptides en réponse à l'infection

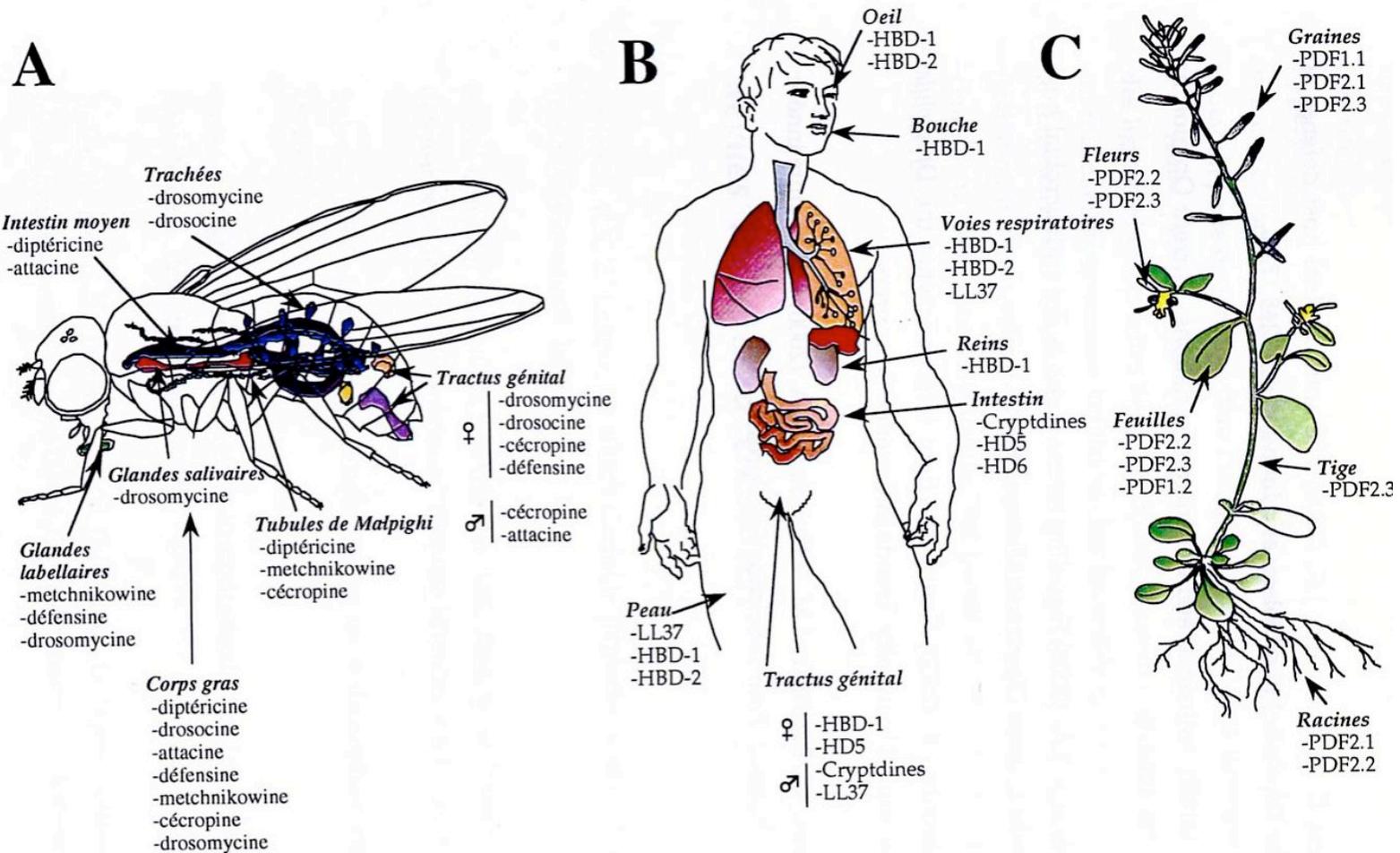


Mode d'action des peptides anti-microbiens

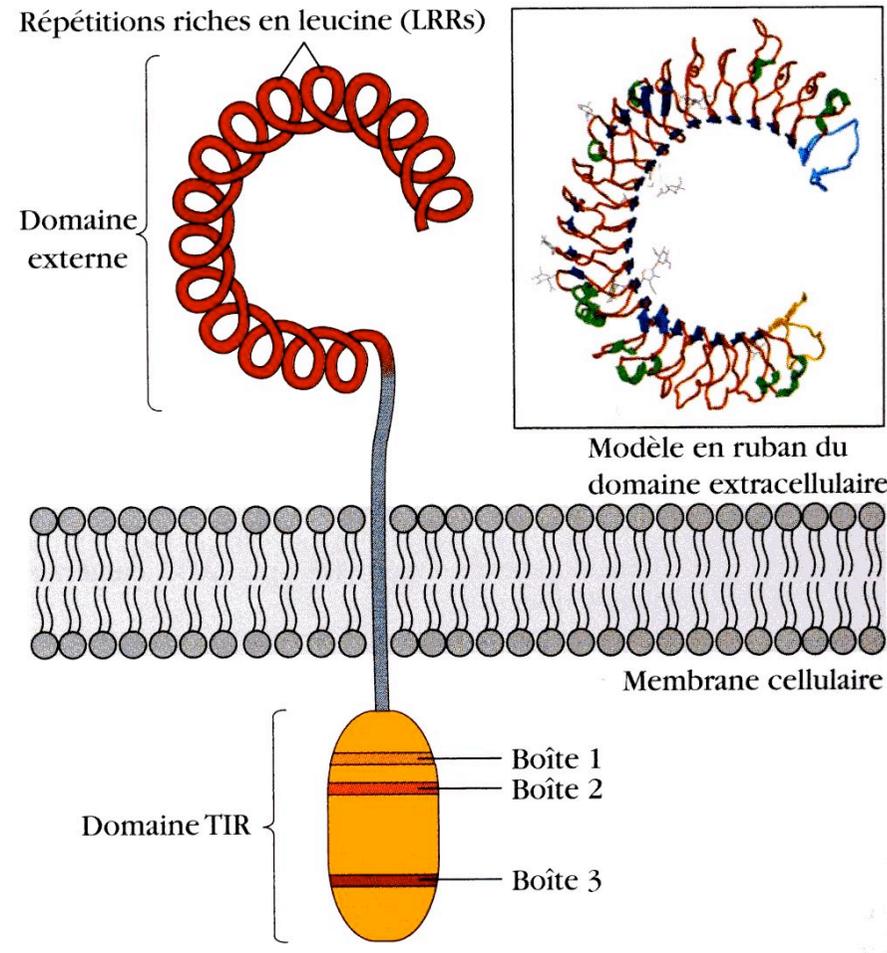
Exemple des défensines



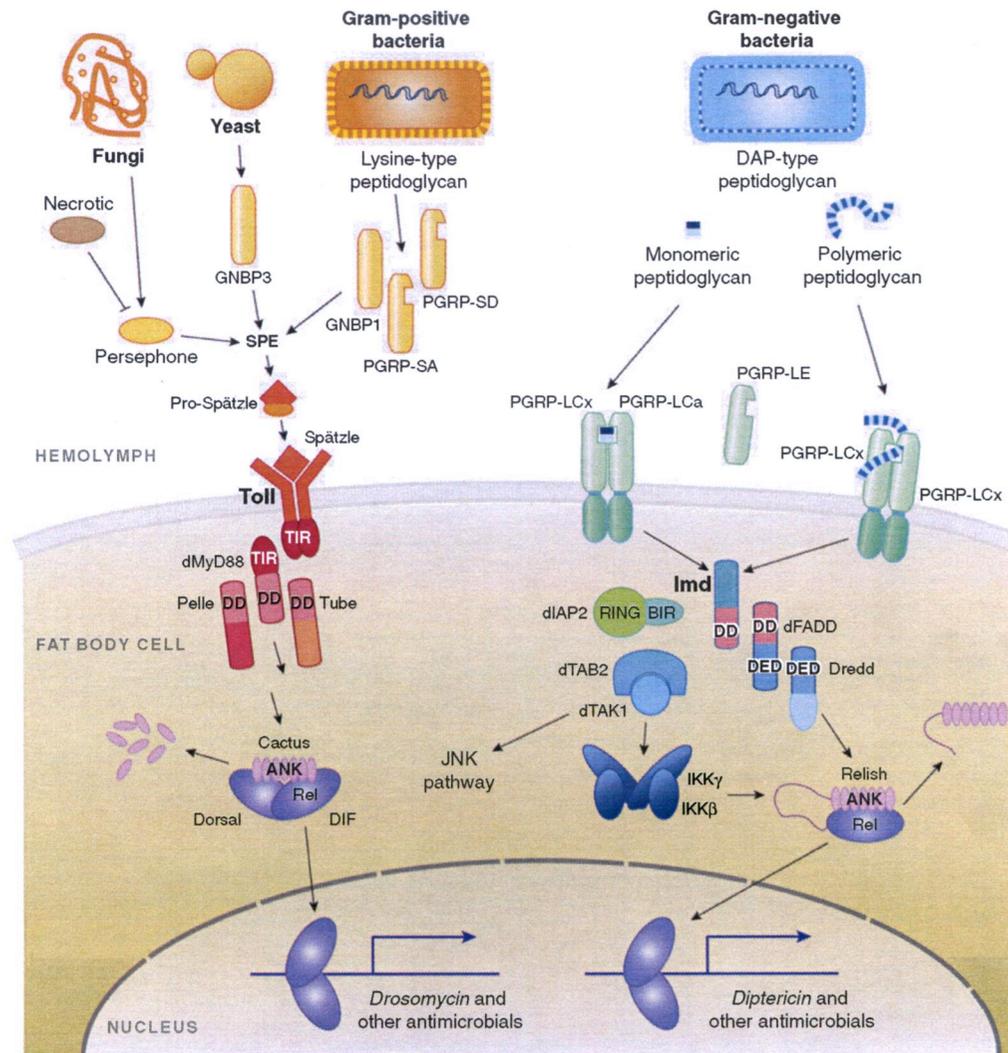
Conservation des peptides anti-microbiens au cours de l'évolution



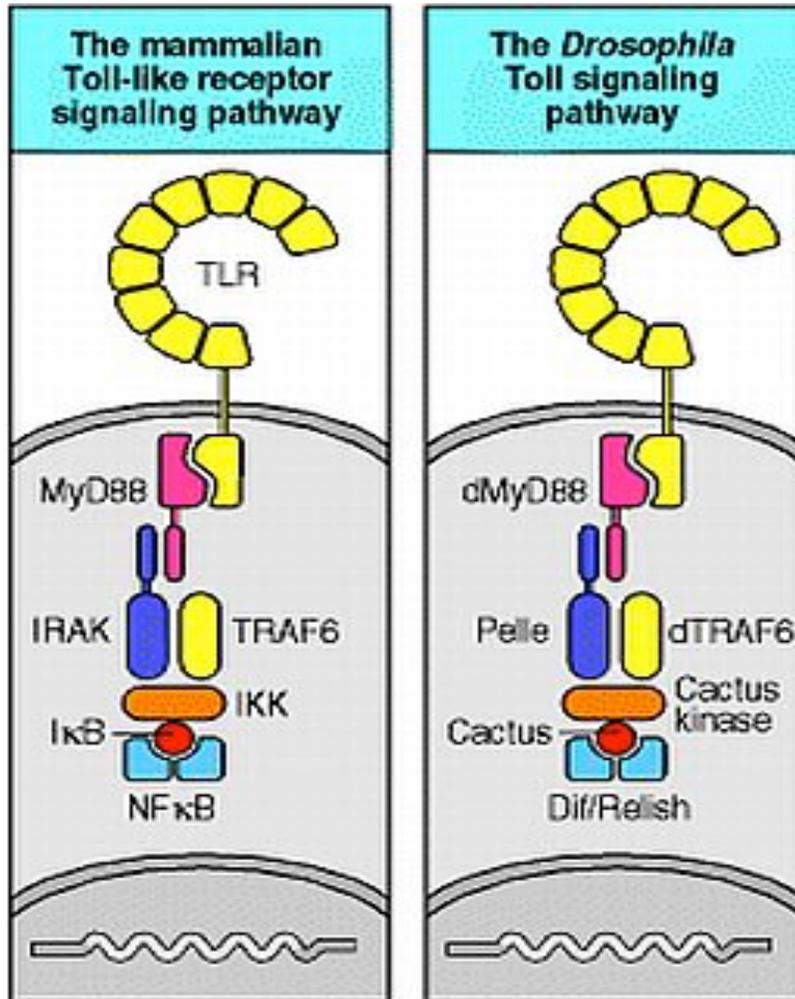
Les récepteurs Toll chez la Drosophile



Les deux voies d'activation Toll et Imd



Conservation des voies de signalisation(NF- κ B)



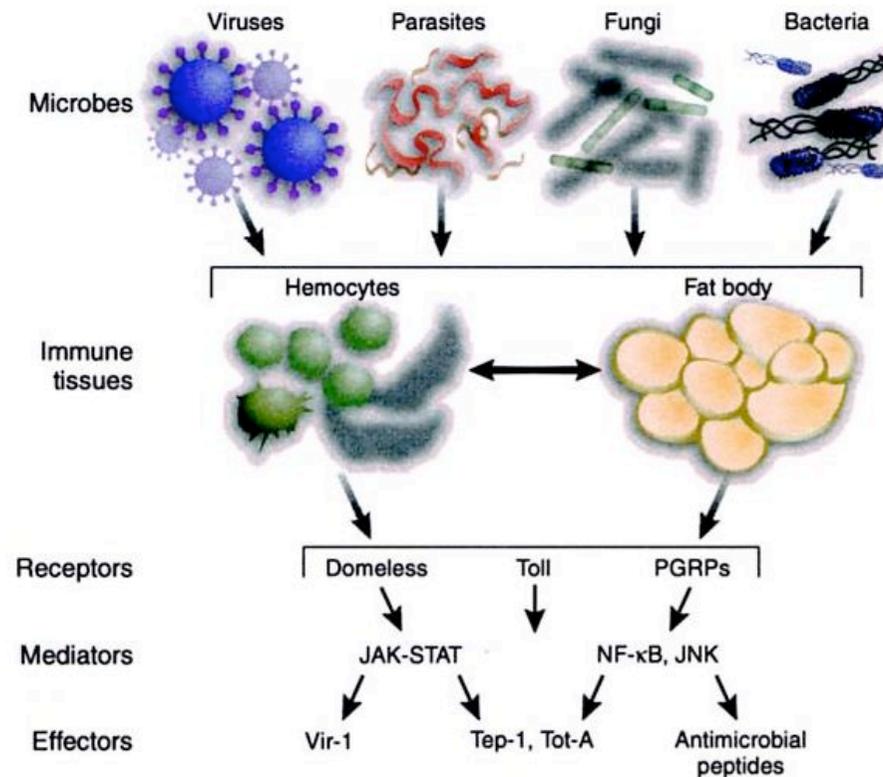
Fortes homologies structurales
entre protéines. Exemples:

- Récepteurs : partie intracellulaire TIR
- Protéines kinases : Pelle et IRAK
- Inhibiteurs : Cactus et I- κ B
- FT : NF κ B et Dorsal

Immunité anti-virale chez la drosophile

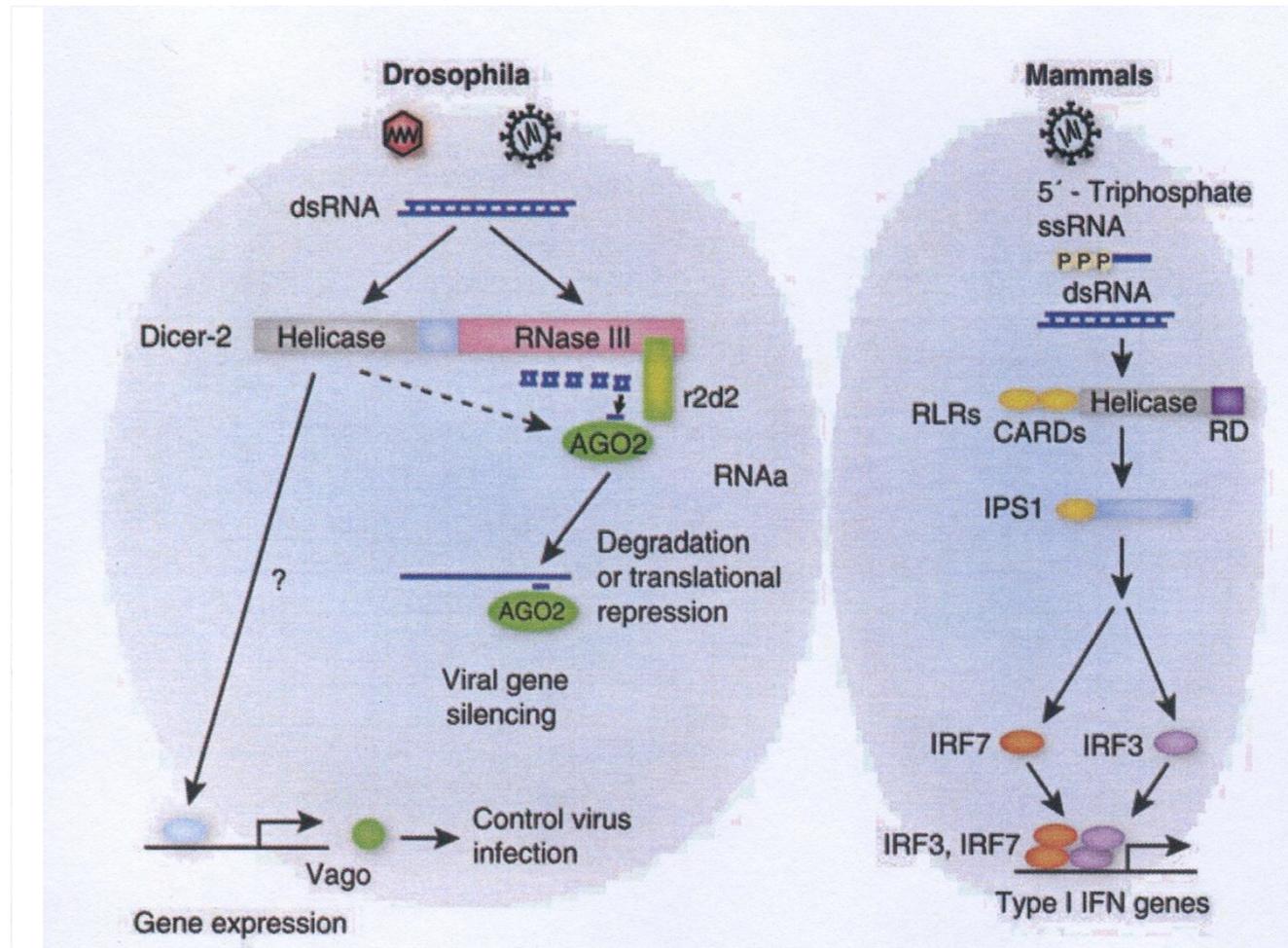
Exemple du virus DCV(drosophila C virus)

→ Implication de la voie JAK-STAT

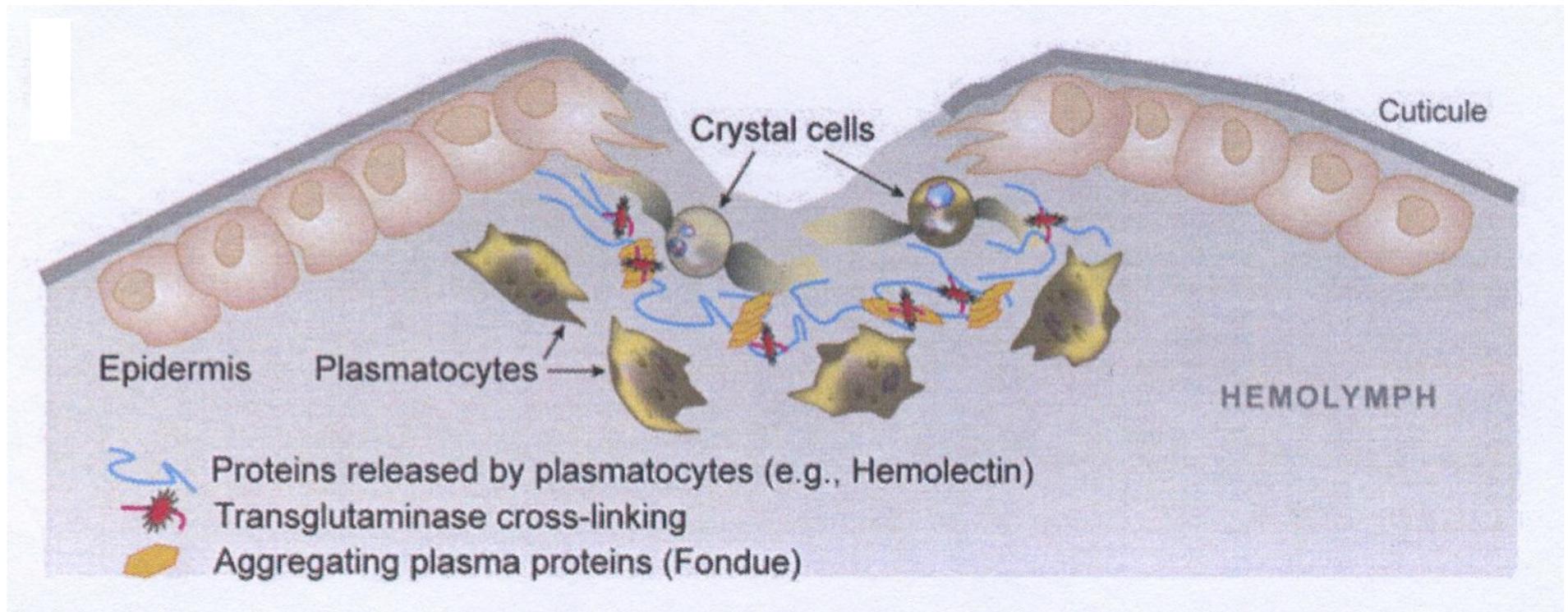


Implication de Dicer-2 dans l'immunité anti-virale chez la drosophile

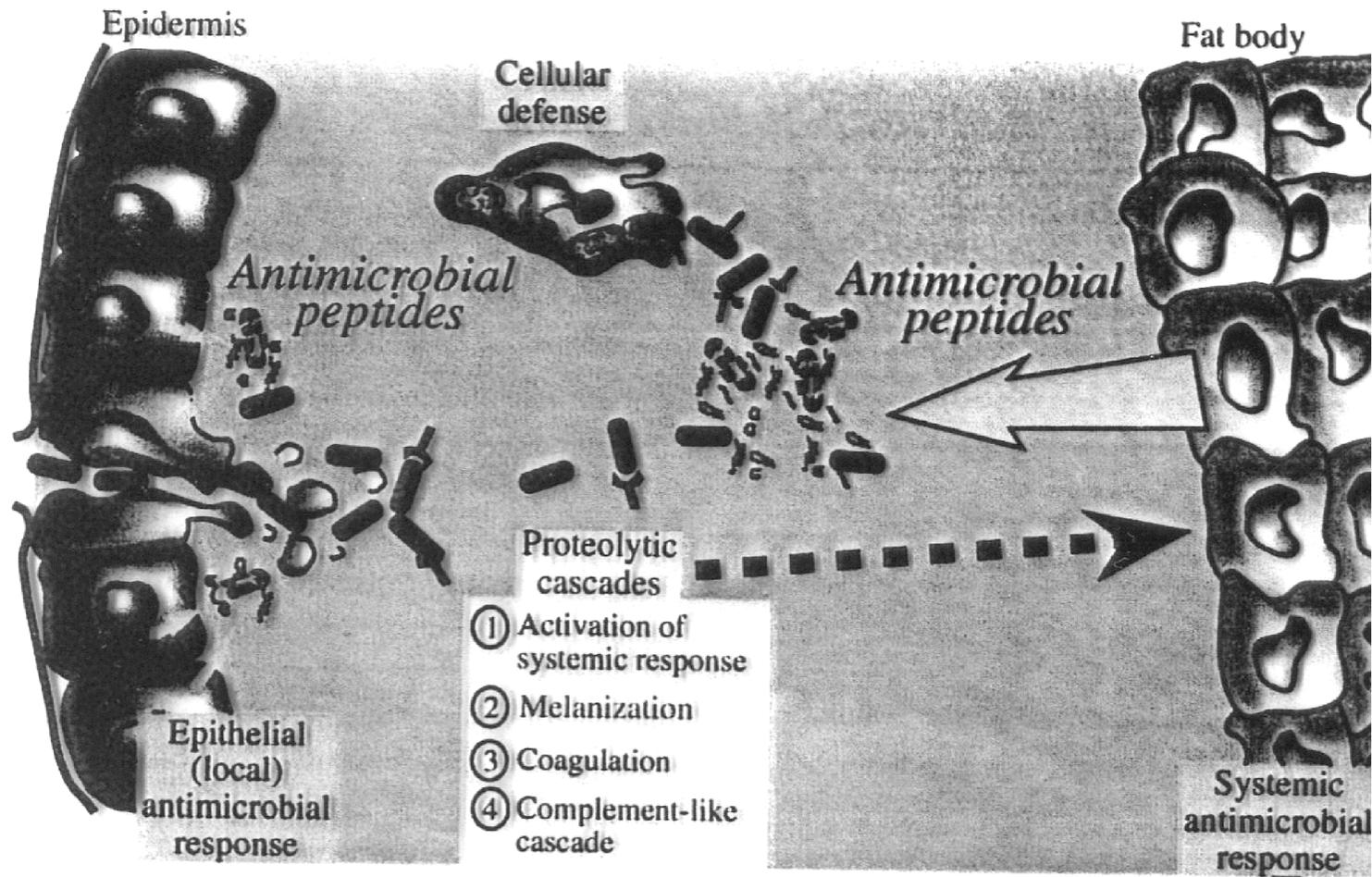
→ Importance des siRNA



La coagulation chez la drosophile



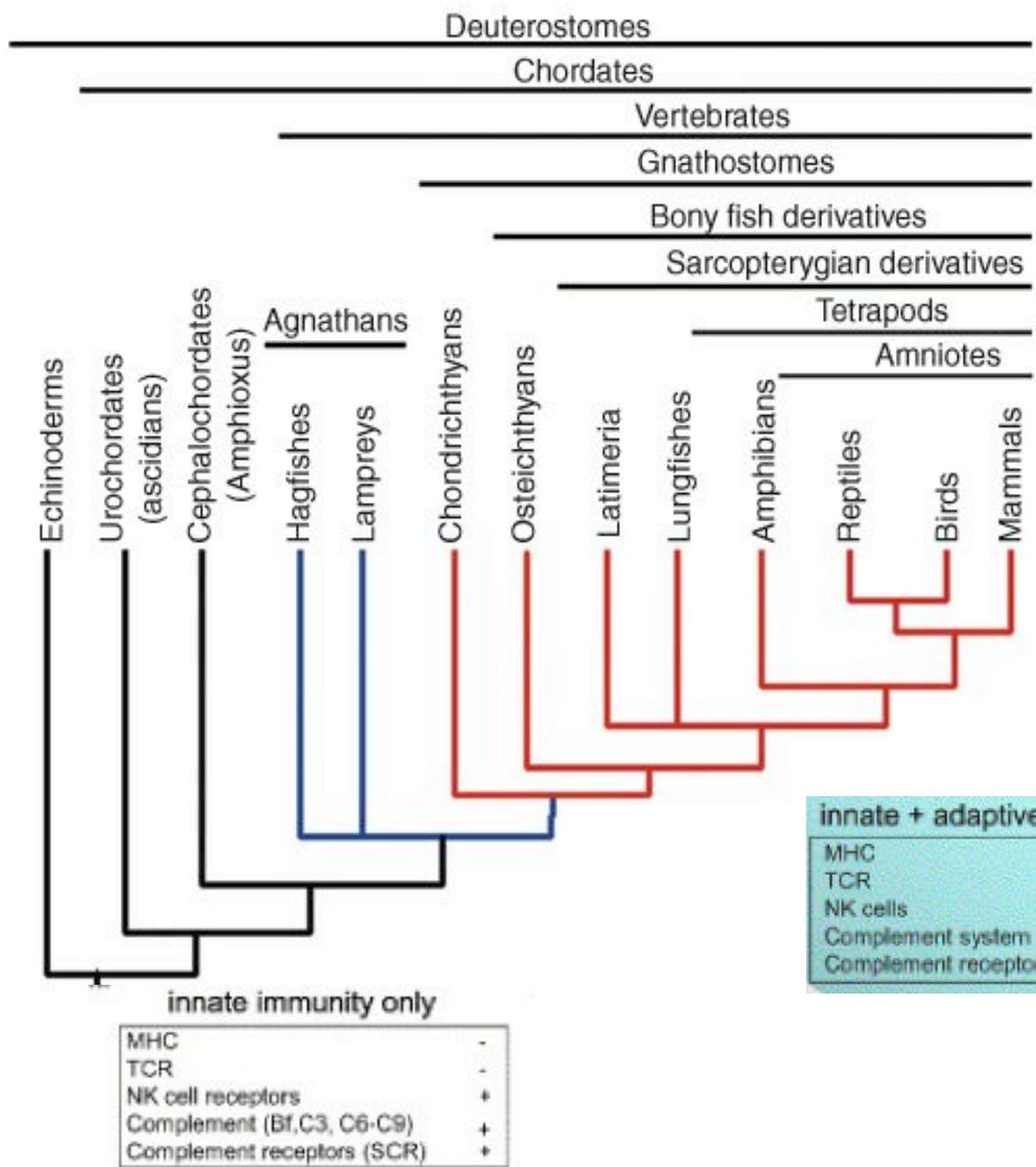
Les mécanismes de défense de la drosophile



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**



innate + adaptive immunity	
MHC	+
TCR	+
NK cells	+
Complement system	+
Complement receptors (SCR)	+

innate immunity only	
MHC	-
TCR	-
NK cell receptors	+
Complement (Bf, C3, C6-C9)	+
Complement receptors (SCR)	+





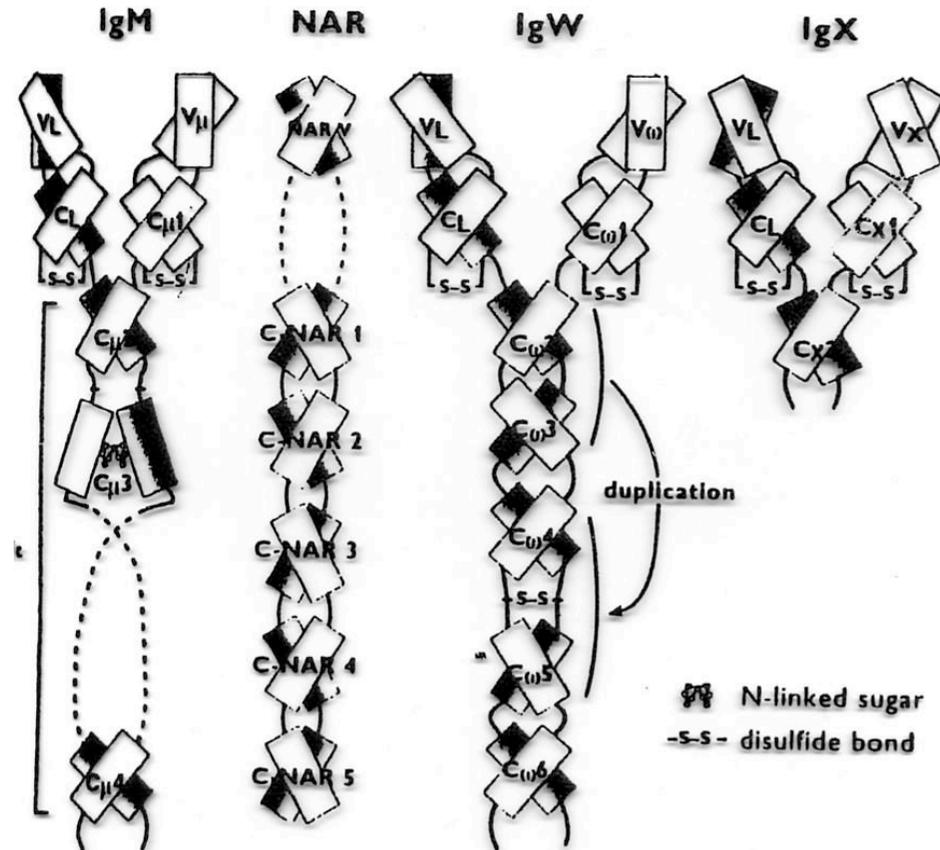
Les deux hypothèses de l'apparition du S.I. adaptatif

Apparition des gènes RAG

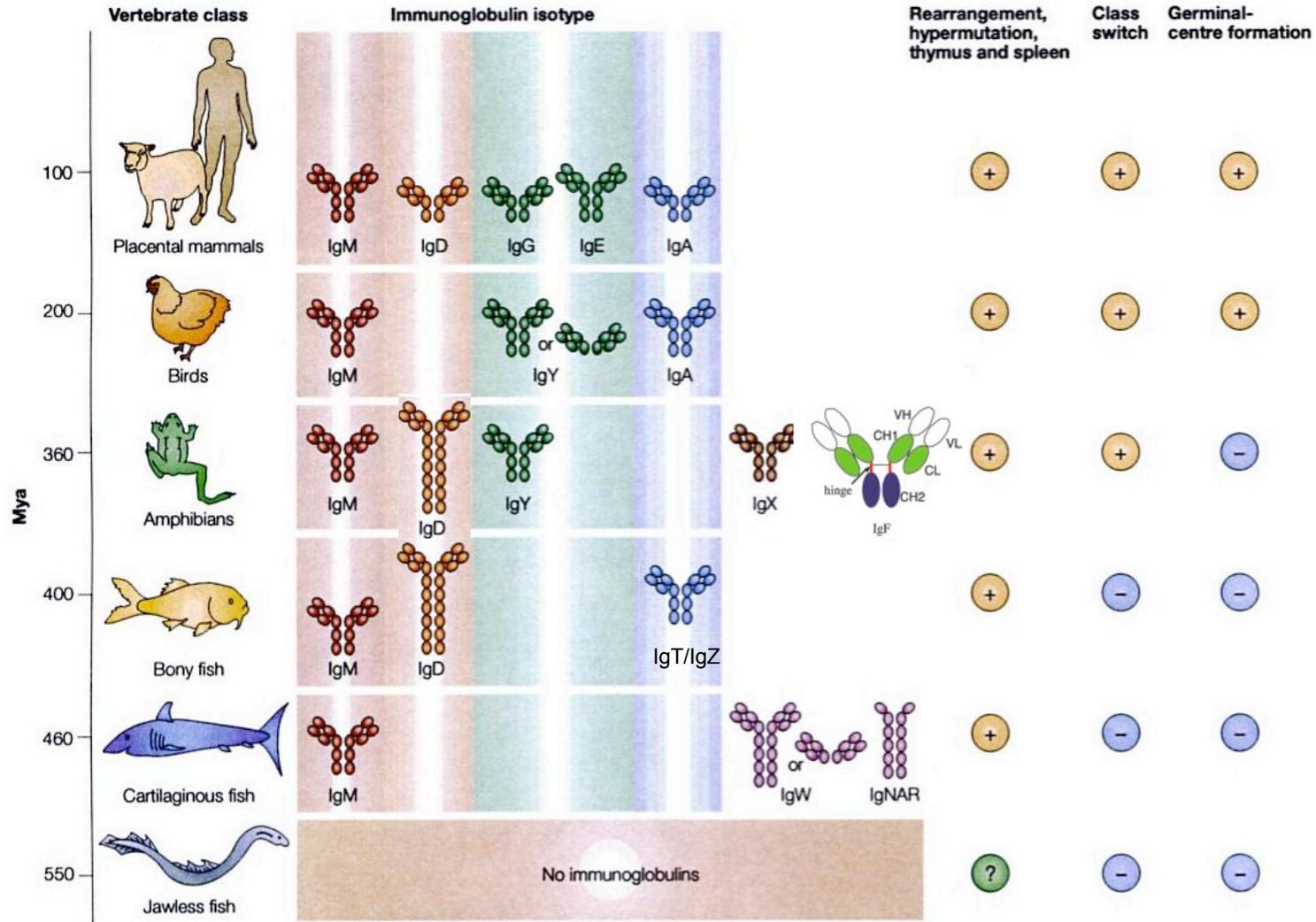
Duplication des génomes (WGD: whole genome duplication)

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

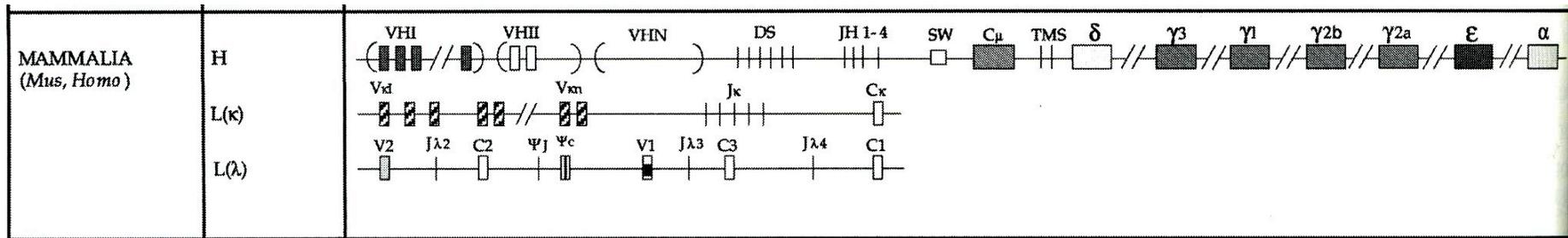
Les anticorps chez les poissons cartilagineux
(requins et raies)



Les classes d'anticorps chez les vertébrés



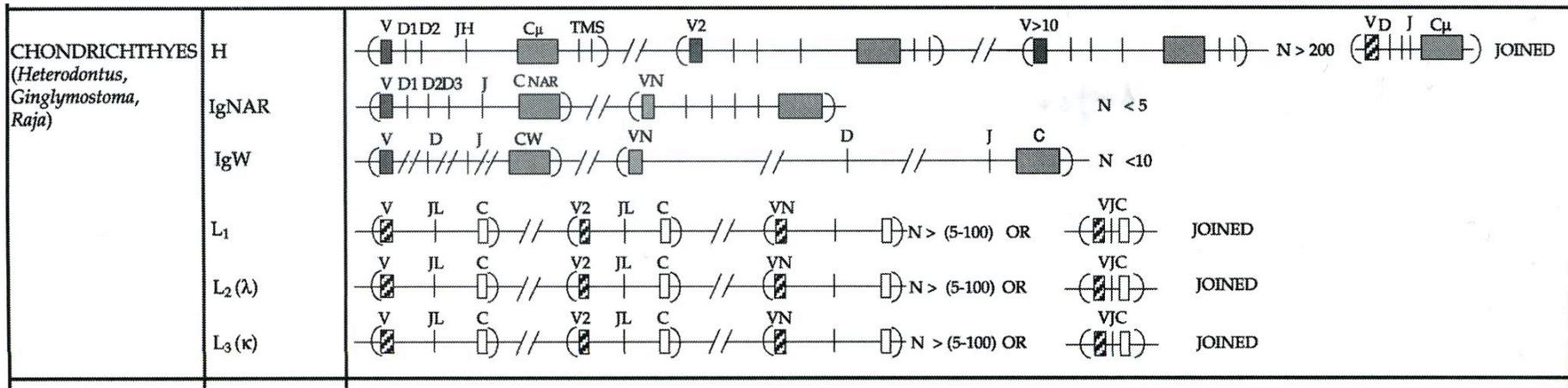
c/ Les gènes des Ig et les mécanismes impliqués dans la diversité des répertoires des récepteurs à l'antigène chez les vertébrés



→ Diversité combinatoire importante

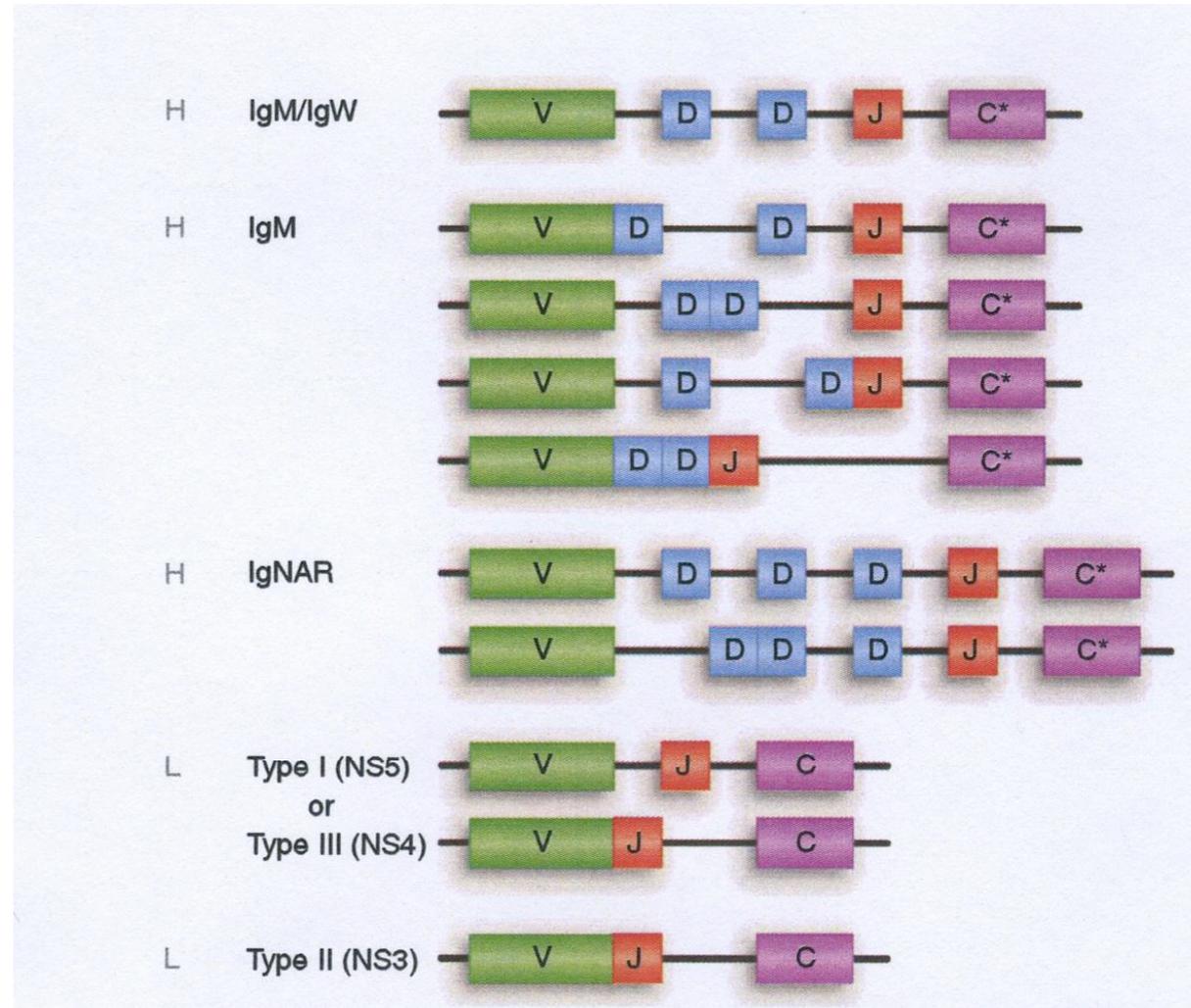
Poissons cartilagineux

Organisation en cassettes

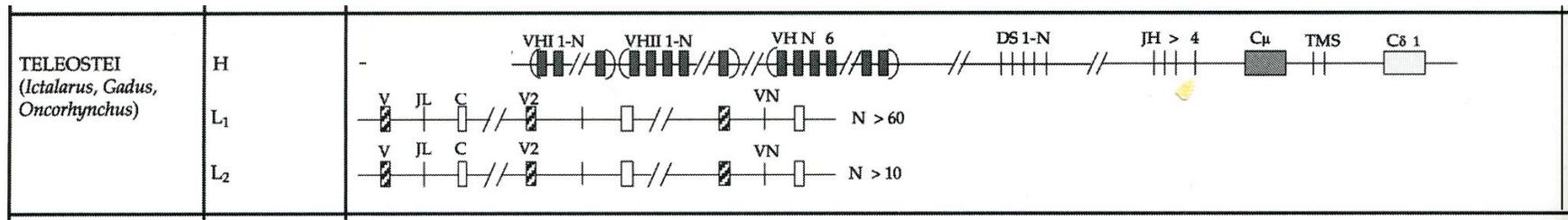


→ Restriction de la diversité combinatoire

Les gènes d'Ig chez les poissons cartilagineux



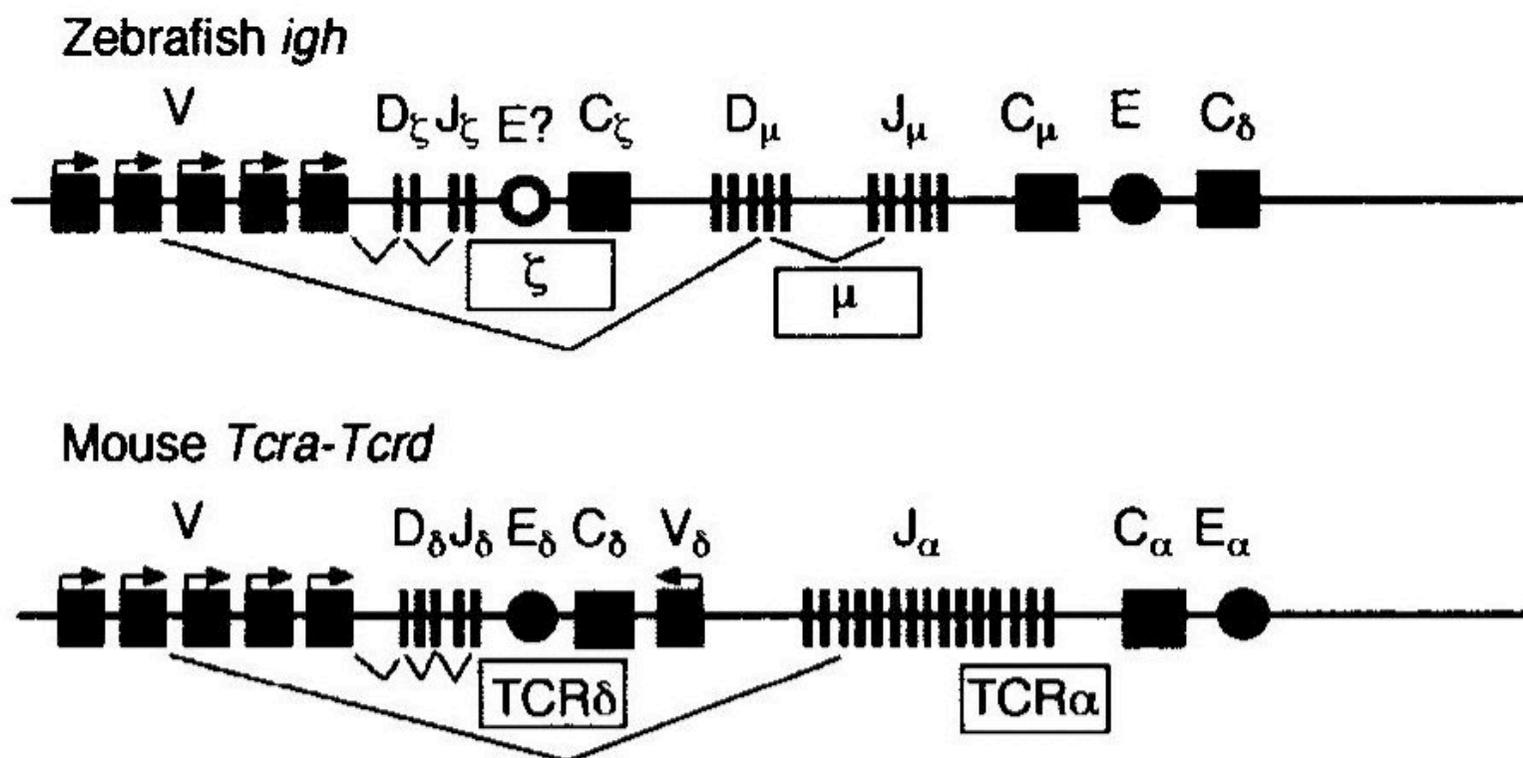
Les gènes d'Ig chez les Téléostéens (poissons osseux)



→ Diversité combinatoire équivalente à celle des mammifères

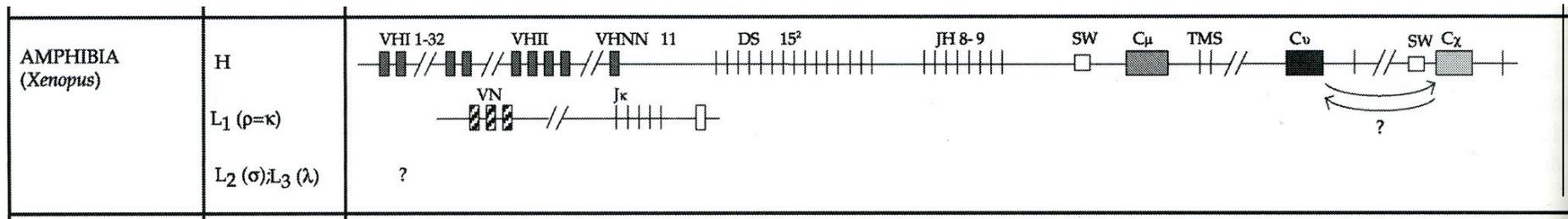
Les gènes d'Ig chez les Téléostéens (poissons osseux)

IgZ / IgT

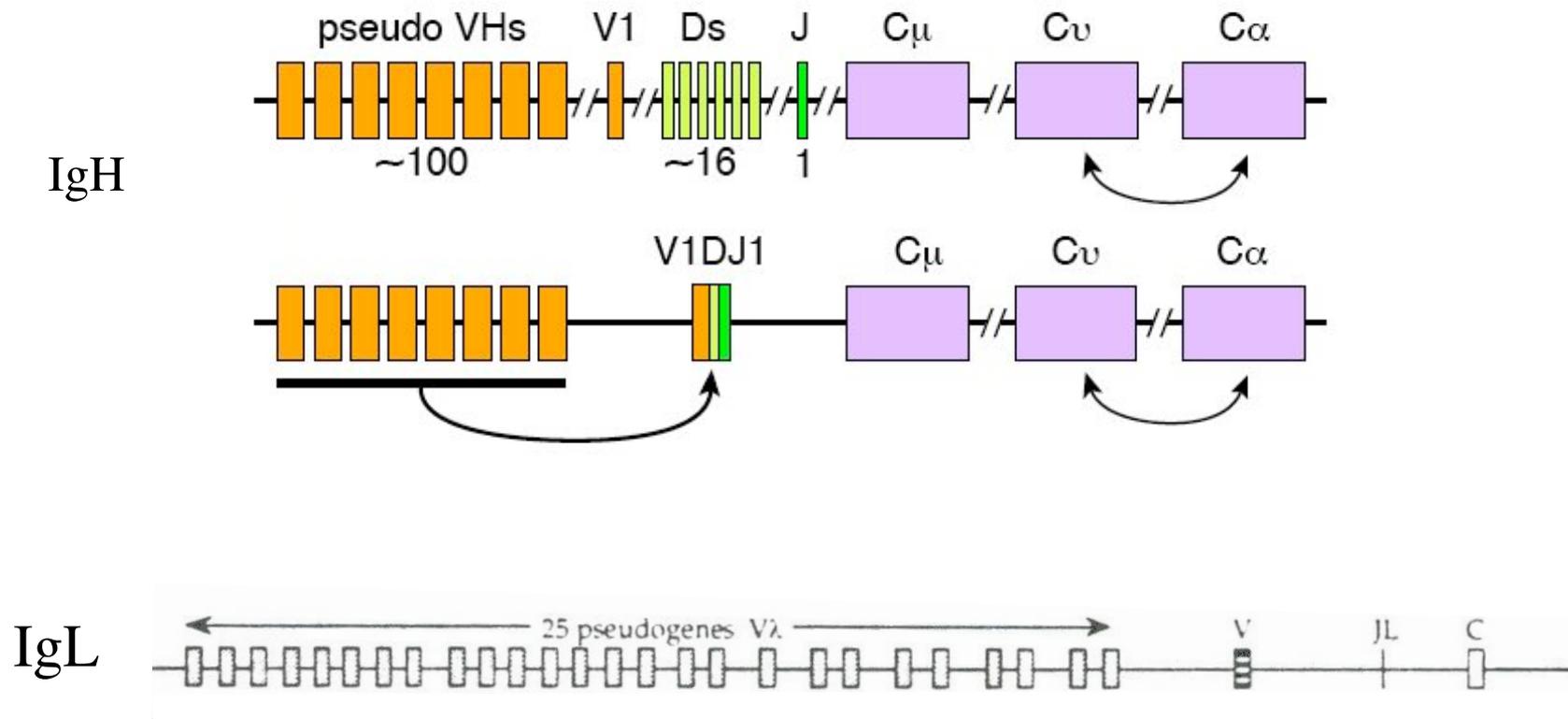


Les gènes d'Ig chez les Amphibiens (Xénope)

Apparition de la commutation interclasses



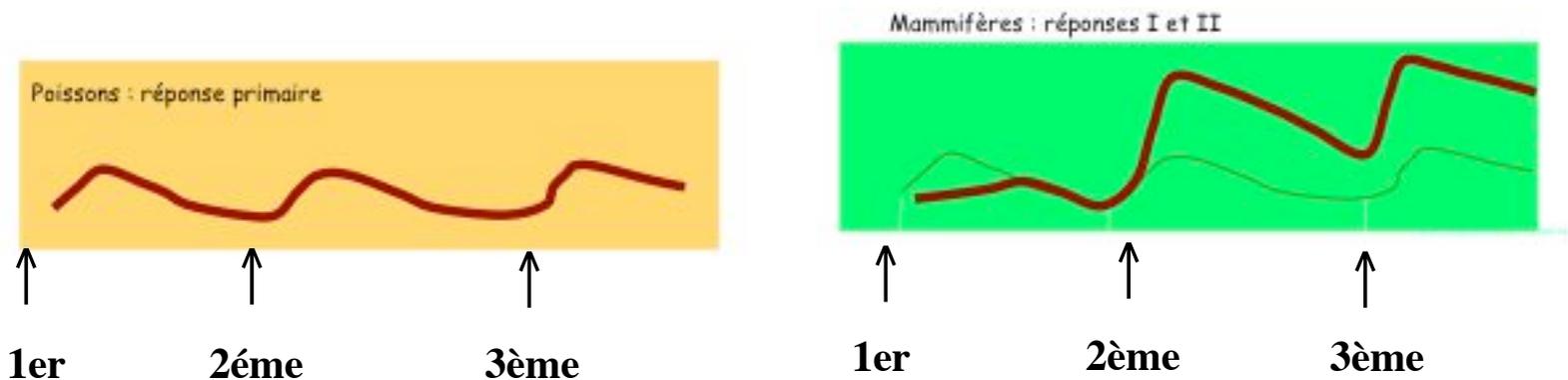
Les gènes d'Ig chez les oiseaux (Poulet)



→ Diversité par conversion génique

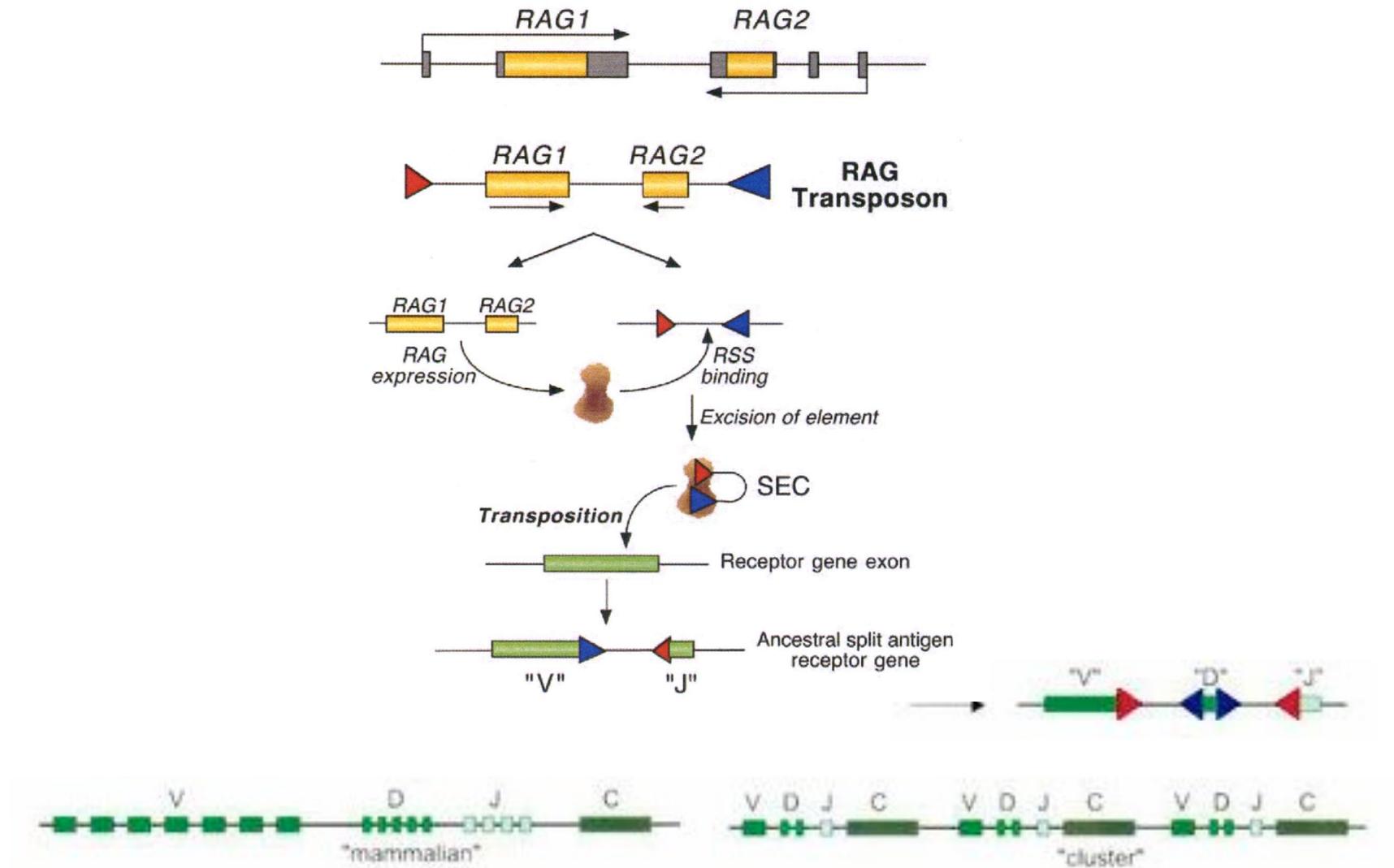
d/ Caractéristiques de la réponse immunitaire chez les vertébrés à sang froid (poissons, amphibiens et reptiles)

- 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

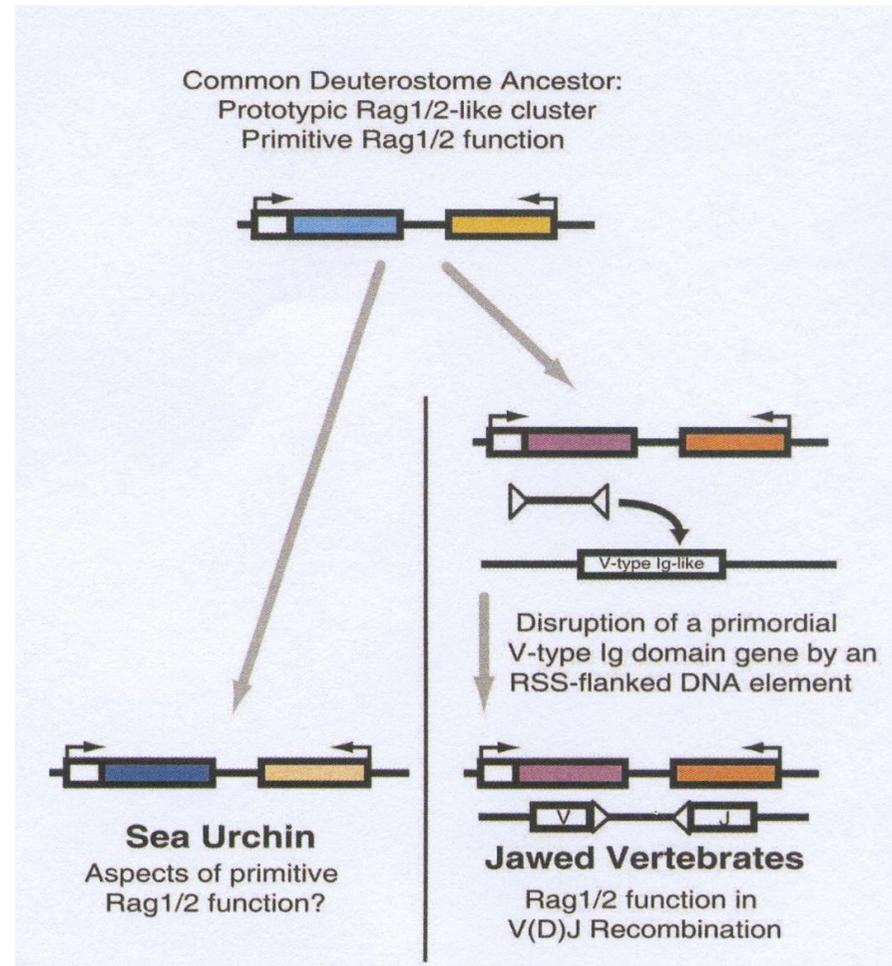
a/ Apparition des gènes RAG chez les vertébrés (hypothèse du transposon)



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

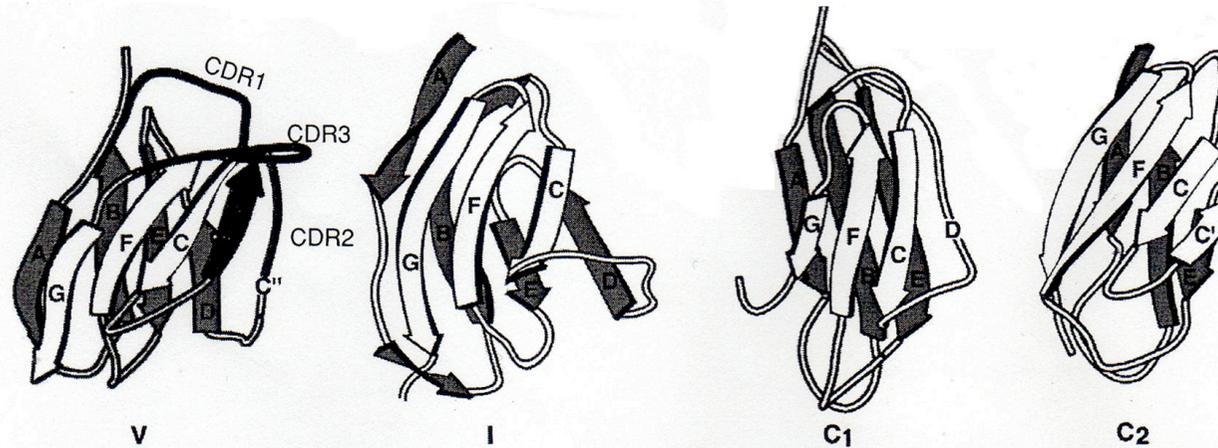
Sebastian D. Fugmann*, Cynthia Messier†, Laura A. Novack*, R. Andrew Cameron‡, and Jonathan P. Rast†§

*Laboratory of Cellular and Molecular Biology, National Institute on Aging, Baltimore, MD 21224; †Sunnybrook 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 ‡Division of Biology, 156-29 California Institute of Technology, Pasadena, CA 91125



b/ À la recherche du gène ancestral

Les domaines d'Ig

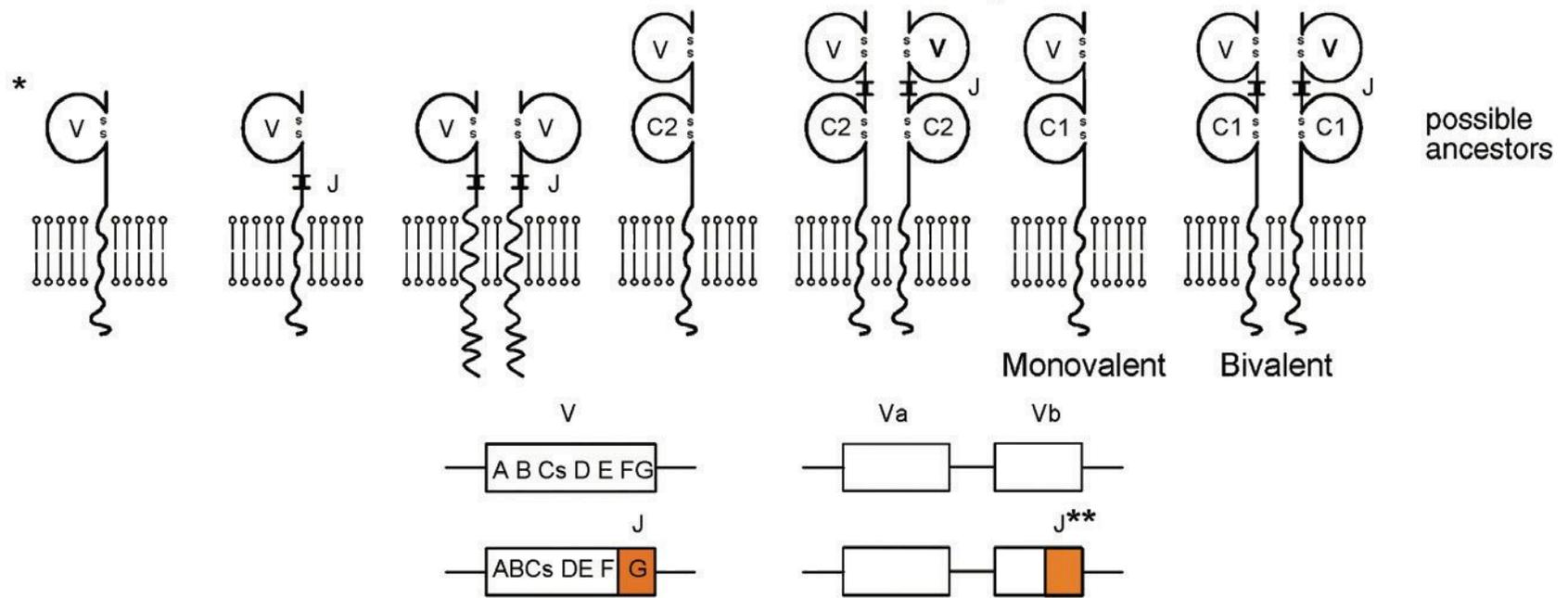


Dimer interface; C, C', C'', F, G

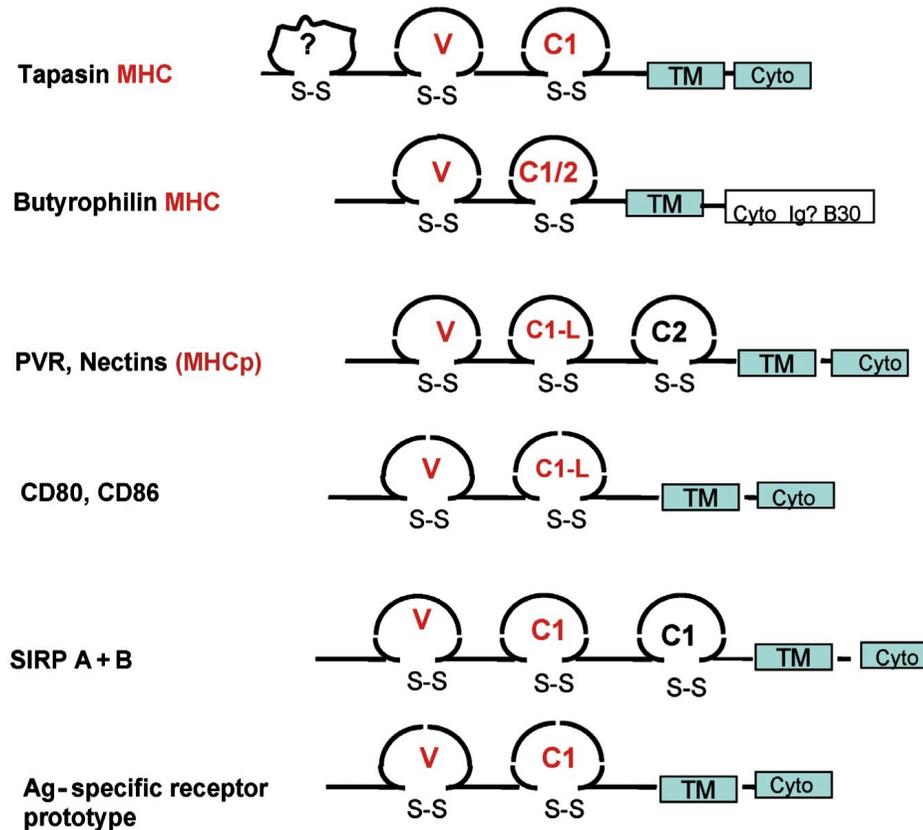
Dimer interface; A, B, D, E

Different types of immunoglobulin superfamily domains. The sheets are composed of ABDE and C(C'C'')FG in all domains. The CDR of V domains are shown in black. Note that dimers of V and C domains interact through different sheets. Modified from Du Pasquier (7), with permission.

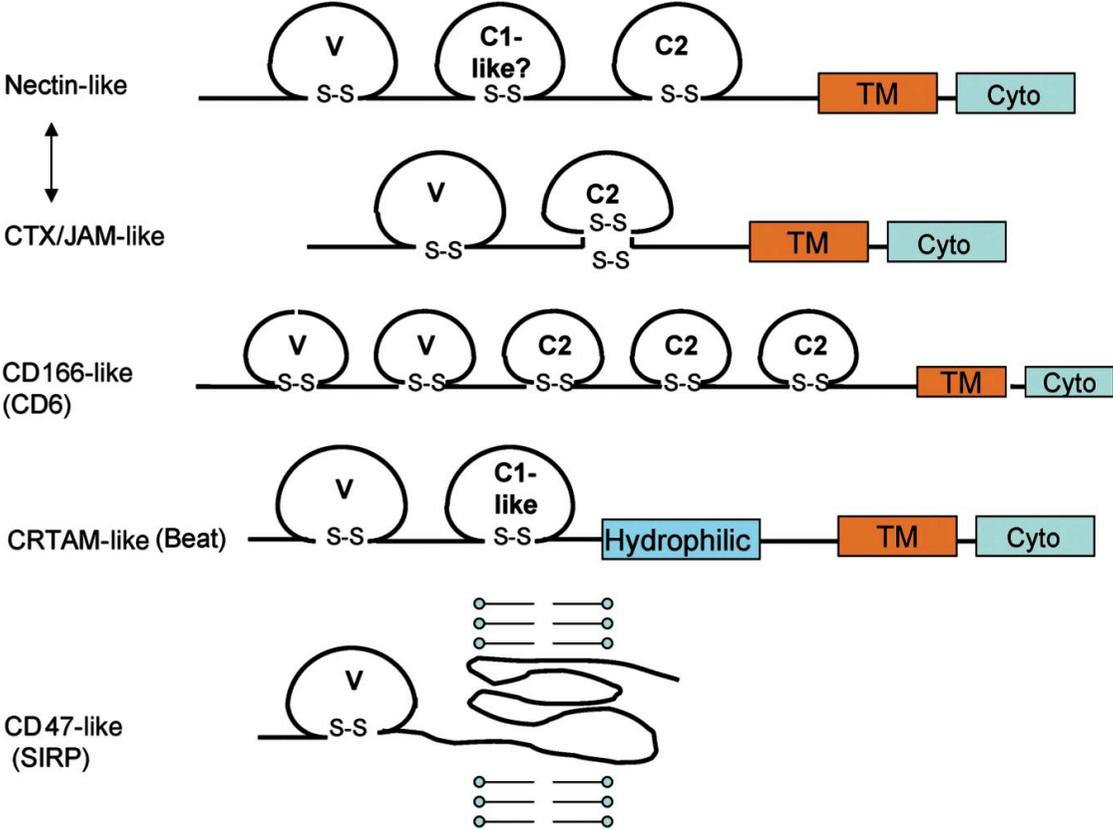
À la recherche du gène ancestral



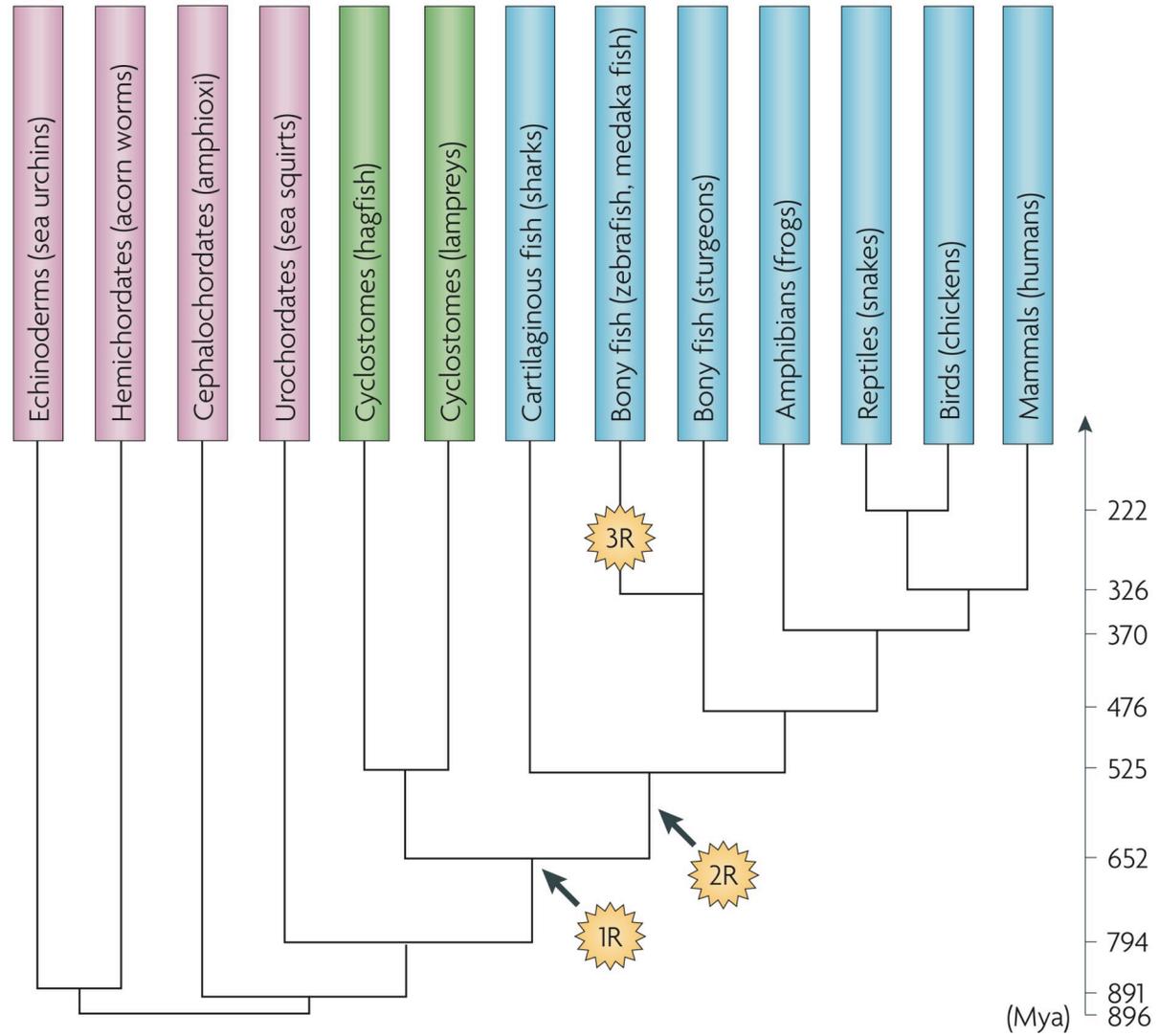
Molécules de la superfamille des Ig de type VJ-C1 chez les mammifères



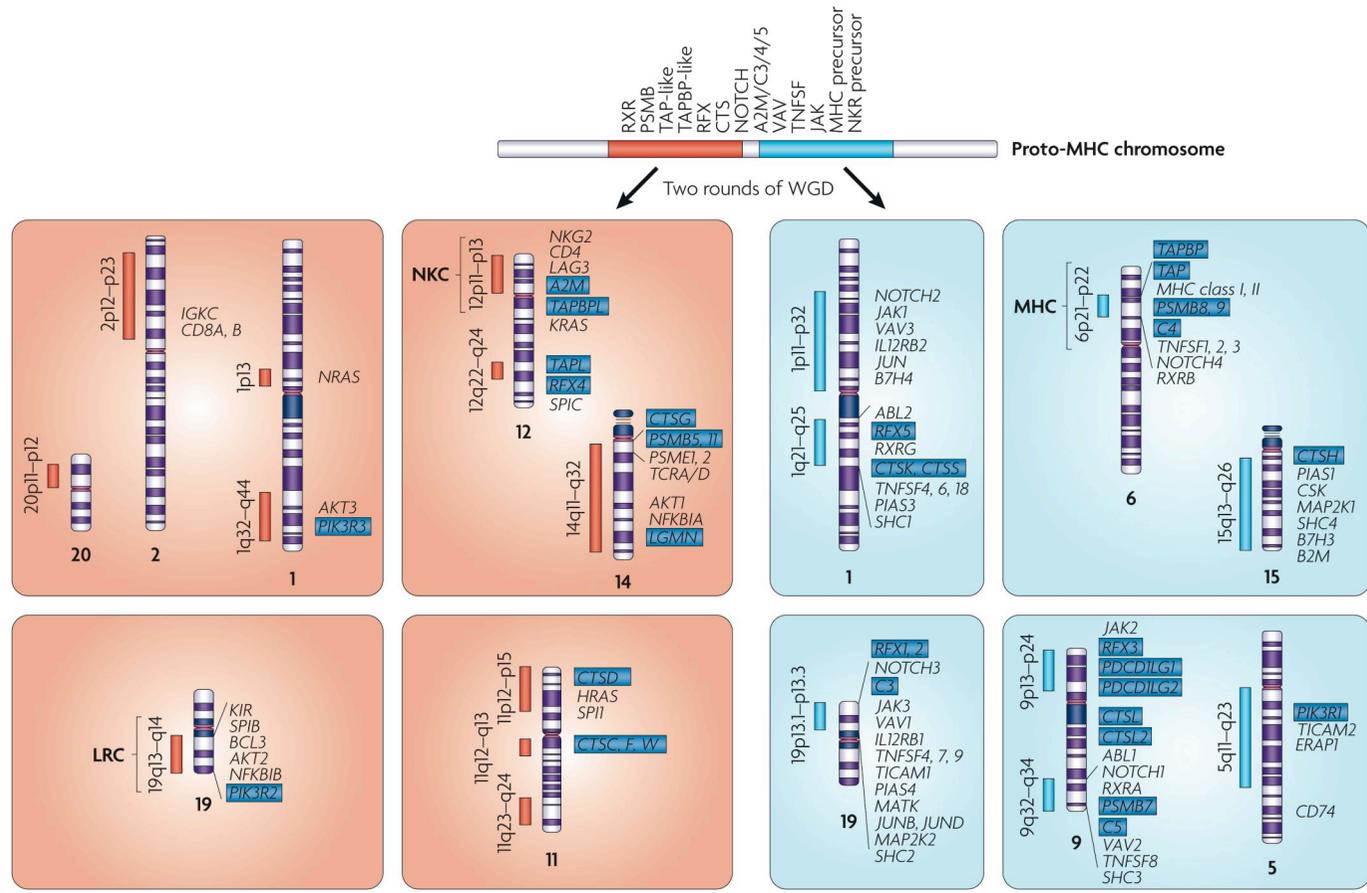
Molécules de la super famille des Ig chez protochordés et la drosophile



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

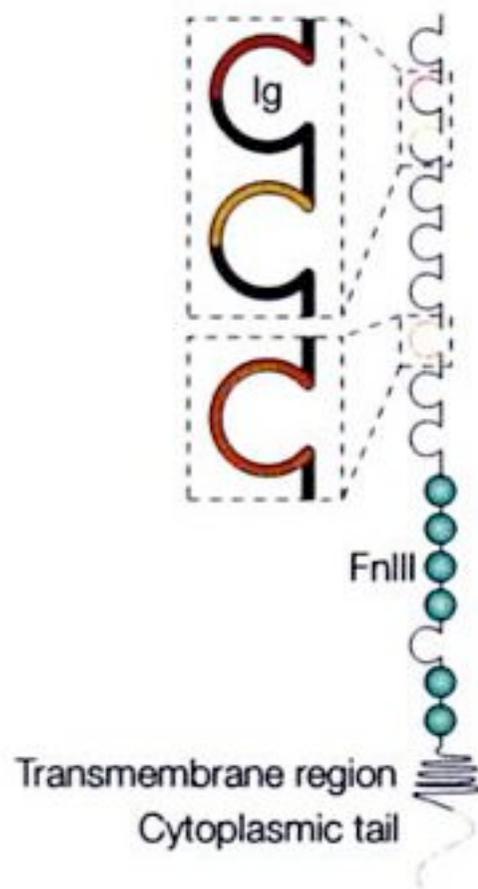
Les molécules FREP des mollusques (Fibrinogen-Related hemolymph proteins)

Biomphalaria glabrata



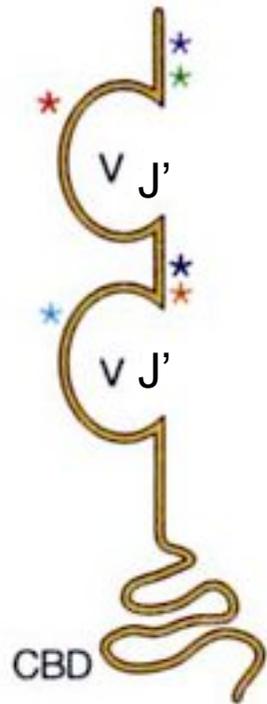
- Sécrétées dans l'hémolymphe par les hémocytes
- Expression augmente lors d'infections parasitaires
- Permet la précipitation du parasite ou de ses éléments
(activité lectin-like)
- Plusieurs familles de gènes (2 à 5 gènes)
- Diversité du domaine V et du domaine fibrinogène
obtenues par des mécanismes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

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



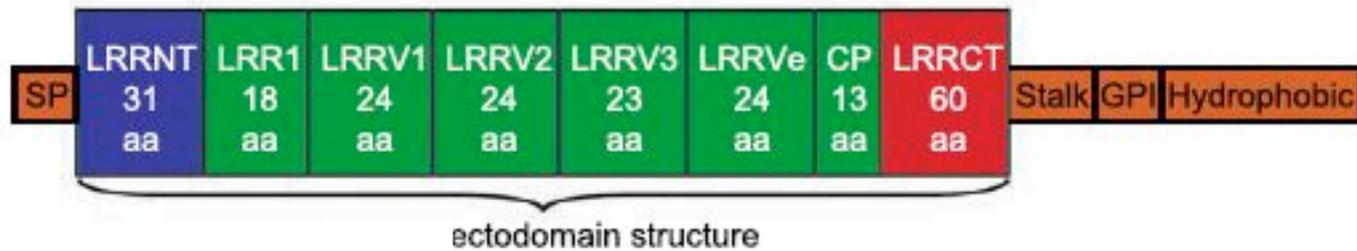
- Codés par un seul gène contenant de nombreux exons
- Diversité obtenu par RNA splicing d'un même transcrit (plus de 100 isoformes).
- Chaque hemocyte produit de 14 à 50 isoformes
- Molécules membranaires et sécrétées
- Se lient aux bactéries permettant ainsi leur phagocytose (si présence des trois domaines Ig)

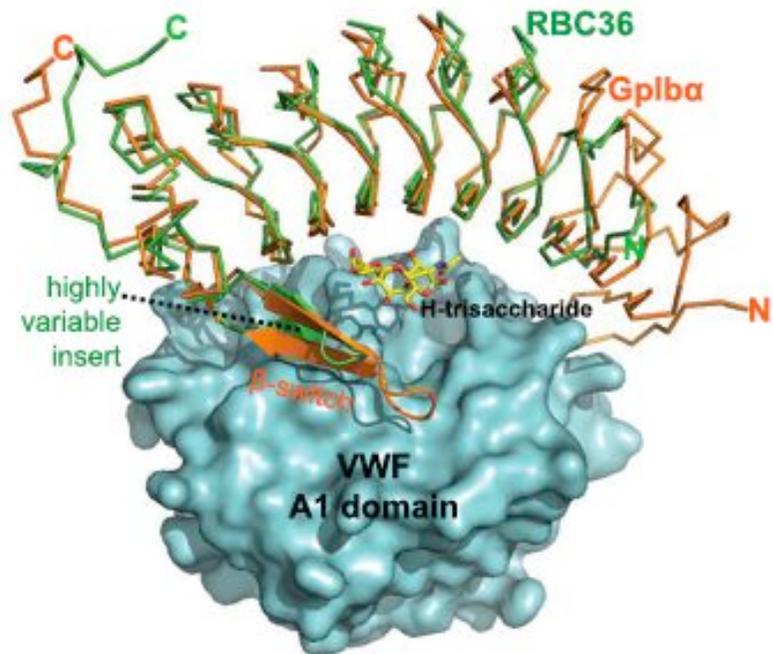
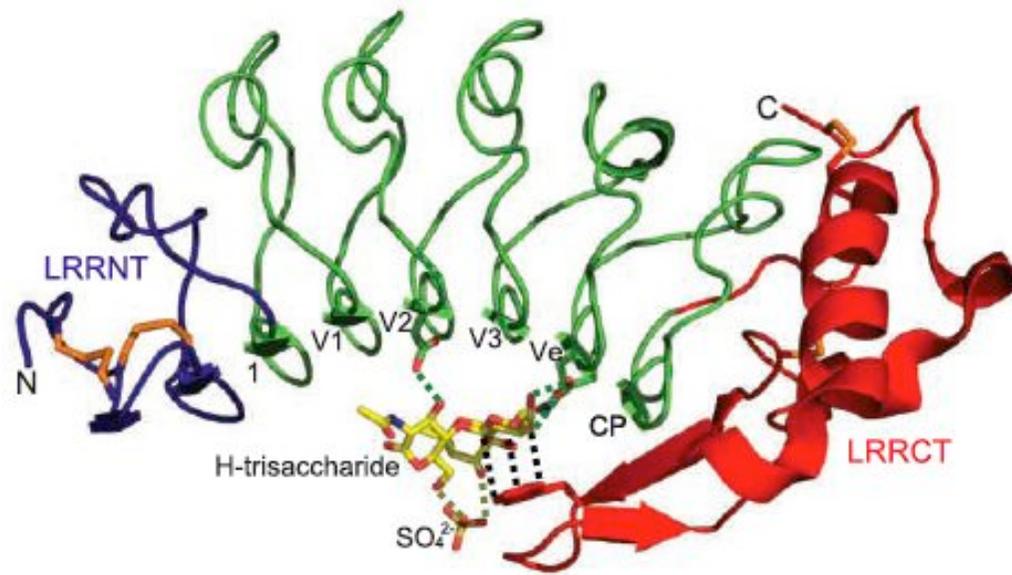
Molécules VCBP (Variable région containing Chitin Binding Protein) chez les protochordés (*Amphioxus et Ciona*)



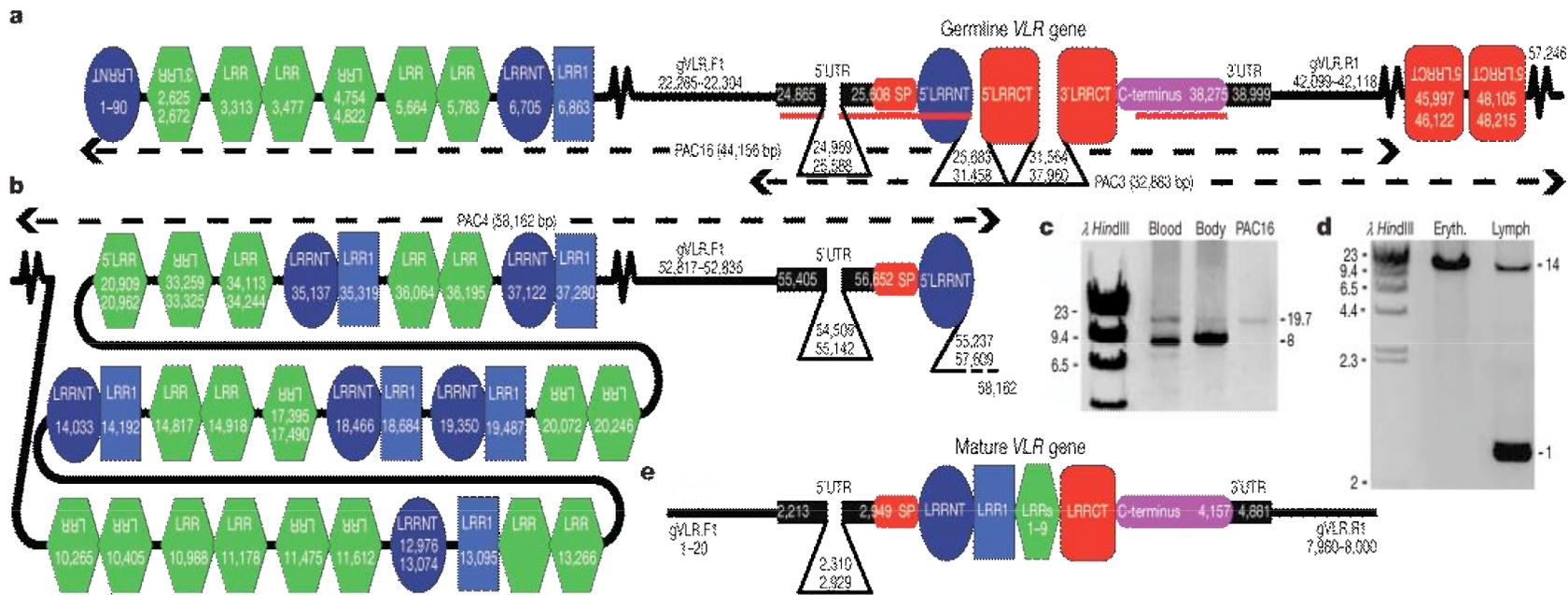
- 5 Familles de gènes polymorphes
- Fort polymorphisme au niveau des régions N-terminales des domaines V
- Expression au niveau de l'intestin (lieu d'entrée des agents pathogènes)

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

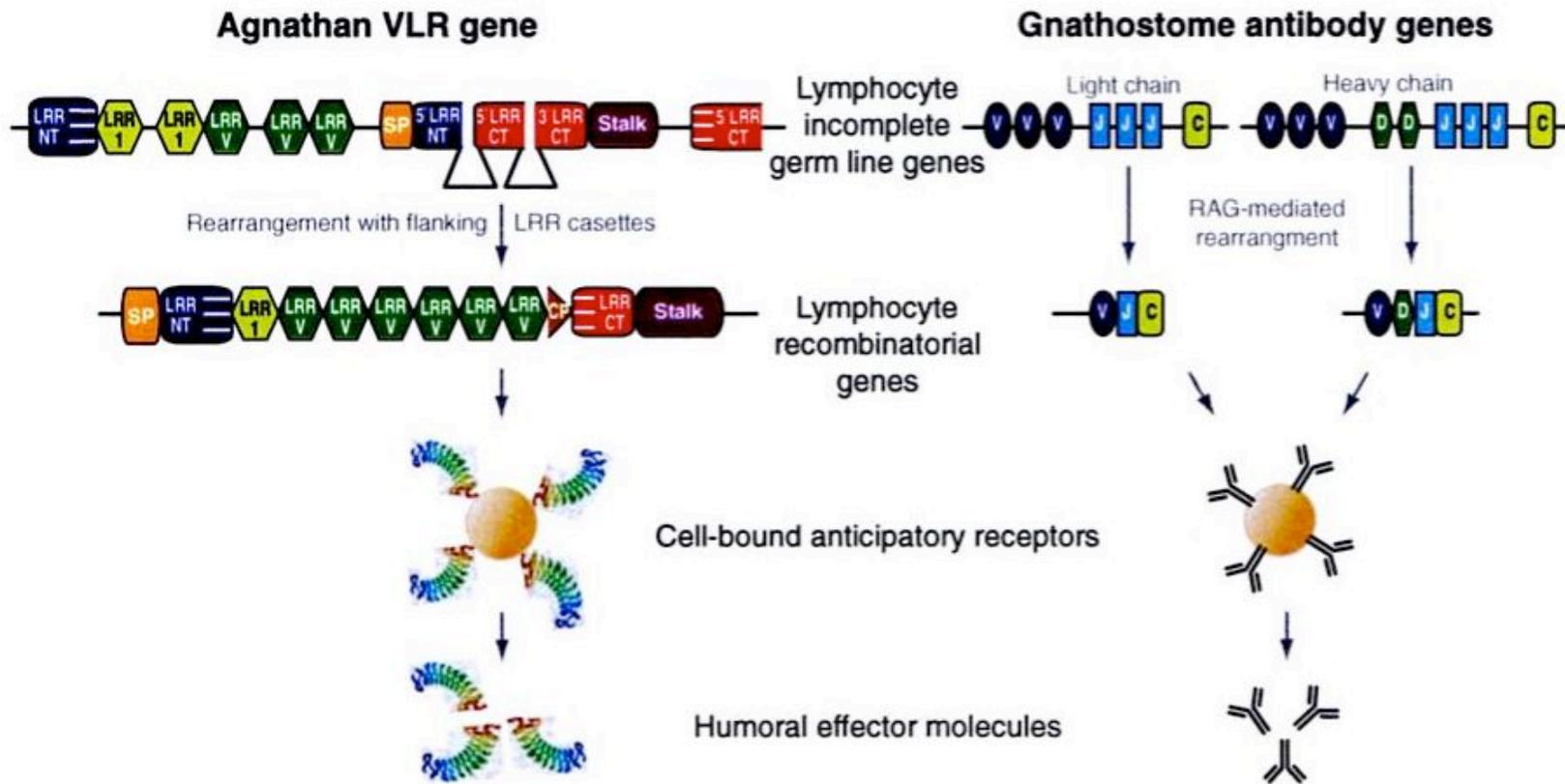




Diversité des VLR obtenu par recombinaison somatique (RAG indépendant)



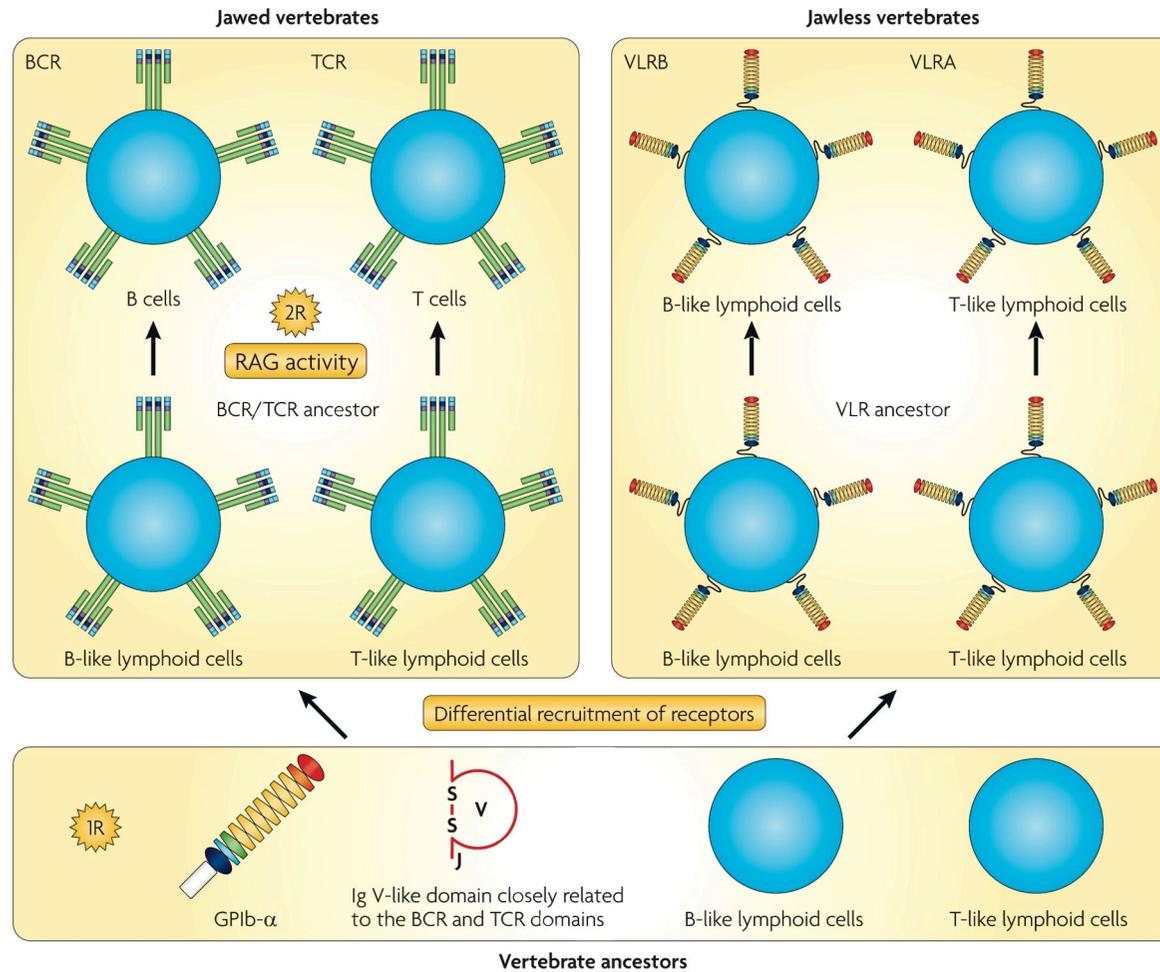
→ Répertoire potentiel $> 10^{14}$ récepteurs VLR différents



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



Quelques conclusions

Existence de trois types de S.I:

-**Innée** (invertébrés et vertébrés): récepteurs invariants et absence de mémoire

-**Innée induite** (invertébrés et agnathes) : Molécules et récepteurs diversifiés par des mécanismes somatiques RAG-indépendants.

Molécules effectrices induites lors d'infections: VBCP, FREP, Dscam, VLR.

Mémoire?

-**Adaptative** (Gnathostomes): récepteurs spécifiques diversifiés par réarrangements RAG-dépendants, mémoire

Quelques questions en suspens

- Les VLR existent-ils chez les vertébrés gnathostomes?
- Si non, pourquoi ont -ils été remplacés par les Ig et TcR?
- Comment se fait la sélection des répertoires des VLR, FREP..?

(maladies autoimmunes?)

- Évolution du CMH?

