

Éléments de la reconnaissance innée et acquise

Adrien Six (adrien.six@upmc.fr)
Université Pierre et Marie Curie

IF-Ia
février 2010

IF2010 BMC423 IF-Ia

1

Éléments de reconnaissance

1. Historique
2. Quelques définitions
3. Reconnaissance acquise de l'antigène
4. Reconnaissance innée de l'antigène
5. Conclusion

IF2010 BMC423 IF-Ia

2

Éléments de reconnaissance

1. **Historique**
2. Quelques définitions
3. Reconnaissance acquise de l'antigène
4. Reconnaissance innée de l'antigène
5. Conclusion

IF2010 BMC423 IF-Ia

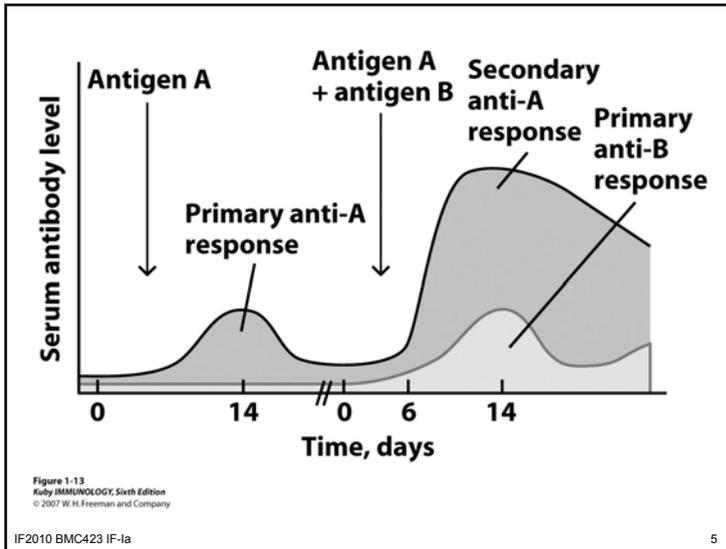
3

Emergence de l'Immunologie

- À la fin du 19^{ème} siècle, de la microbiologie
- Développement de la vaccination par Louis Pasteur (1822–1895) (choléra, anthrax, rage)
- Immunité naturelle ou innée:
Phagocytose des microorganismes par les macrophages (Metchnikoff)
- Immunité acquise ou adaptative:
Découverte des anticorps ou immunoglobulines (von Behring et Kitasato) → spécificité et mémoire de la réponse anticorps

IF2010 BMC423 IF-Ia

4



Théorie humorale de l'immunité

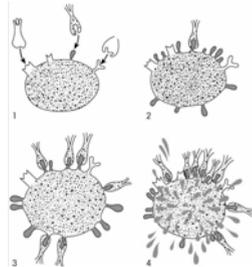
- La réponse immunitaire acquise est le résultat des anticorps sécrétés qui neutralisent les microorganismes (ou les toxines)
- Ces anticorps spécifiques peuvent être induits contre un vaste (infini?) ensemble d'antigènes

IF2010 BMC423 IF-Ia

6

Théorie des chaînes latérales P.Erlich (1854–1915)

- Les anticorps sont des substances naturelles ancrées à la surface des cellules
- Leur spécificité est prédéterminée par une configuration stéréochimique
- Le nombre de spécificités différentes disponibles est énorme
- Pour induire la production d'un anticorps donné en quantité, il suffit que l'antigène se lie au récepteur approprié et ainsi stimule la cellule qui le porte à libérer l'anticorps dans le sérum



IF2010 BMC423 IF-Ia

7

Théories de la diversité des Ac

- Théorie sélective de Erlich réfutée par Landsteiner
→ anticorps contre des antigènes artificiels
- Comment la sélection naturelle conserve des gènes codant des anticorps dirigés contre des molécules qui n'existaient pas auparavant?
⇒ Émergence des théories instructives et directives
- Développements de la génétique impliquent qu'un tel phénomène suppose une modification de la séquence ADN après l'interaction pré-Ac/Ag
⇒ Retour aux théories sélectives (Burnet/Jerne)

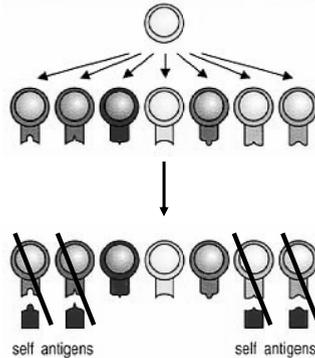
IF2010 BMC423 IF-Ia

8

Théorie de la sélection clonale (1)

Burnet (1899–1985)

- Chaque lymphocyte exprime un type unique de récepteur spécifique d'antigène
- Les lymphocytes exprimant un récepteur dirigé contre un antigène du soi sont éliminés lors de la différenciation

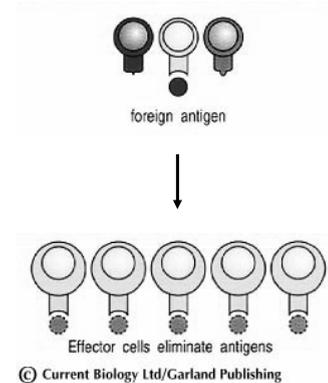


IF2010 BMC423 IF-Ia

9

Théorie de la sélection clonale (2)

- La liaison avec une bonne affinité d'une molécule étrangère et d'un récepteur entraîne l'activation du lymphocyte
- Les cellules effectrices différenciées à partir d'un lymphocyte activé donné expriment des récepteurs de même spécificité



© Current Biology Ltd/Garland Publishing

IF2010 BMC423 IF-Ia

10

Le système immunitaire

1. Fonction reconnaissance

réactions liaison récepteur-ligand

2. Fonction effectrice

- Phagocytose
- Anticorps
- Cytotoxicité...

3. Fonction régulatrice

- Sélection
- Tolérance
- Régulation...

IF2010 BMC423 IF-Ia

11

Éléments de reconnaissance

1. Historique
2. **Quelques définitions**
3. Reconnaissance acquise de l'antigène
4. Reconnaissance innée de l'antigène
5. Conclusion

IF2010 BMC423 IF-Ia

12

Quelques définitions (1)

- Antigène: Substance ayant la propriété de réagir avec les produits de la réaction immunitaire
 - Réaction humorale → anticorps
 - Réaction cellulaire → cellules lymphoïdes
- Immunogène: Antigène capable d'induire la production d'anticorps
- Haptène: Antigène non immunogène

IF2010 BMC423 IF-Ia

13

Pouvoir antigénique

TABLEAU I. – POUVOIR ANTIGENIQUE D'UNE SUBSTANCE SELON SA NATURE CHIMIQUE

SUBSTANCE	ANTIGENE COMPLET	HAPTENE
Protéine	oui	
Polysaccharide	oui	
Lipide		oui
Acide nucléique		oui
Corps chimique		oui

IF2010 BMC423 IF-Ia

14

Quelques définitions (2)

- Epitope: configuration stéréochimique = « forme » reconnue par l'anticorps (synonyme: déterminant antigénique)
- Antigène = collection d'épitopes (ou molécule reconnue par le système immunitaire)
- Anticorps: immunoglobuline reconnaissant un antigène (les deux notions sont liées)

IF2010 BMC423 IF-Ia

15

Reconnaissance

- Définition: Reconnaissance: action de **reconnaître**, de se **remettre** en l'esprit l'idée, l'image d'une personne ou d'une chose
 - Pour reconnaître, il faut avoir déjà vu!
 - Mémoire (individuelle, collective, évolution)
 - Spécificité (pouvoir de discrimination)
 - On peut croire reconnaître (cf. « déjà vu », jumeaux, mimétisme...)

IF2010 BMC423 IF-Ia

16

Spécificité

- Définition: Qualité de ce qui est spécifique, c'est-à-dire précis, déterminé
- Cette notion est relative au système étudié et au connu
- La spécificité à 100% n'existe pas (cf. dégénérescence)
- En terme de reconnaissance, la spécificité concerne les régions en interactions (directes ou indirectes) sans leur contexte (cf. clés, sondes ADN, épitopes, forme)

IF2010 BMC423 IF-Ia

17

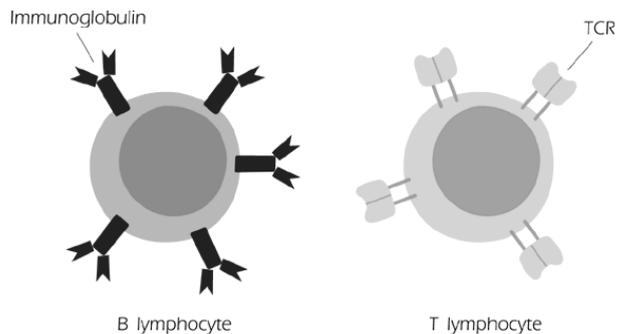
Éléments de reconnaissance

1. Historique
2. Quelques définitions
3. **Reconnaissance acquise de l'antigène**
4. Reconnaissance innée de l'antigène
5. Conclusion

IF2010 BMC423 IF-Ia

18

Les lymphocytes B et T



→ caractérisés par leur récepteur spécifique d'antigène

IF2010 BMC423 IF-Ia

19

La molécule anticorps

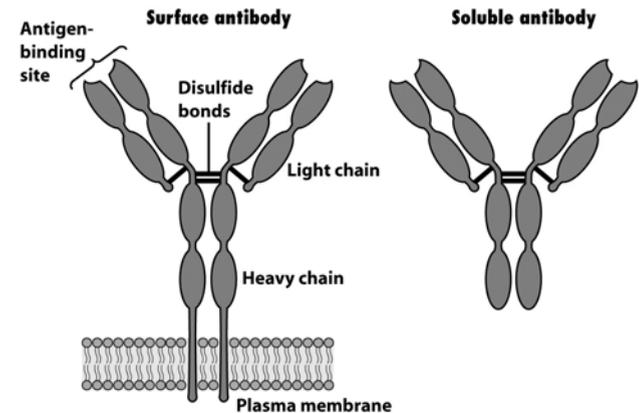


Figure 1-7b
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
IF2010 © 2007 W. H. Freeman and Company

20

Fonctions anticorps et effectrice

Fonction spécifique = Fonction anticorps
→ « reconnaissance »

V
C

Fonction non spécifique = Fonction effectrice

IF2010 BMC423 IF-Ia 21

Reconnaissance d'une forme

L'anticorps reconnaît directement l'antigène:

Paratope ↔ Epitope
Site de liaison à l'Ag déterminant antigénique

IF2010 BMC423 IF-Ia 22

Transduction du signal BCR

Reconnaissance de l'antigène par l'Ig

Transduction du signal par Igα/Igβ (CD79α/CD79β)

Motif ITAM: immunoreceptor tyrosine-based activation motif (D/E)XXYXXLX₍₆₋₈₎YXXL

IF2010 BMC423 IF-Ia 23

Reconnaissance par le TCR $\alpha\beta$

- A l'inverse des anticorps qui reconnaissent les protéines natives, le TCR reconnaît des petits *peptides*
 - produits de dégradation des protéines
 - présentés par les molécules du CMH
- Pendant leur différenciation dans le thymus, les lymphocytes T sont «*éduqués*» pour reconnaître les molécules du CMH de l'organisme → *restriction par le CMH*
- Lymphocytes T périphériques:
 - Auxiliaires CD4+ ↔ CMH de classe II
 - Cytotoxiques CD8+ ↔ CMH de classe I

IF2010 BMC423 IF-Ia 24

La reconnaissance TCR/CMH/Peptide

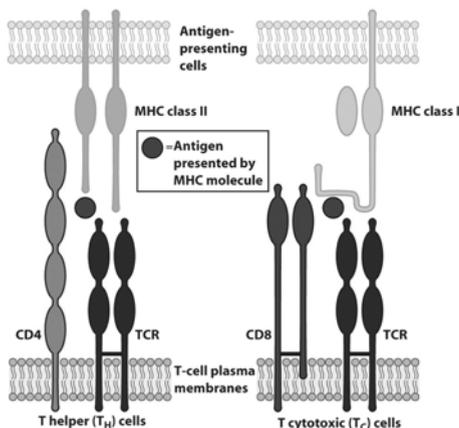


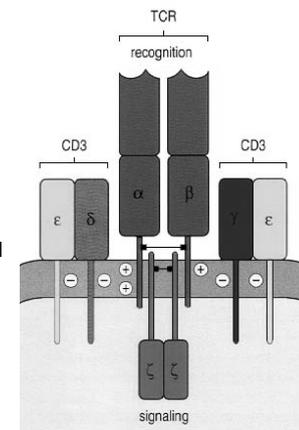
Figure 1-18c
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

IF2010 BMC423 IF-Ia

25

Le complexe TCR – CD3

- Hétérodimère de chaînes α et β (ou γ et δ)
- Chaque chaîne comprend une région constante et une région variable
- Les régions variables portent le site de liaison au complexe peptide-CMH
- Le TCR est associé aux molécules de transduction du signal CD3 (ITAM)

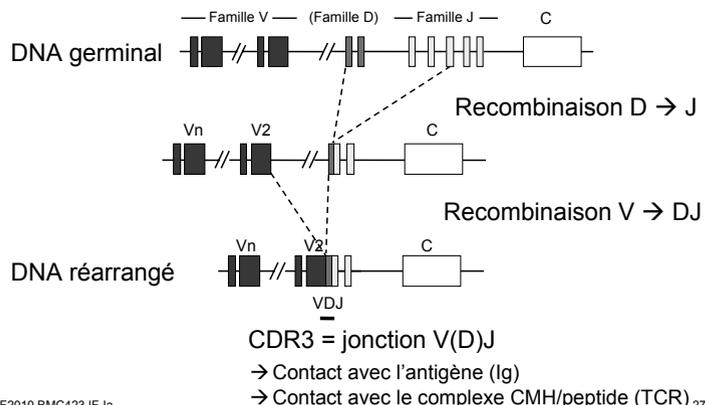


IF2010 BMC423 IF-Ia

© Current Biology Ltd/Garland Publishing

26

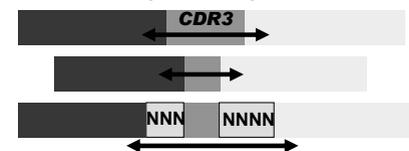
Les régions variables sont créées pendant la recombinaison V(D)J



IF2010 BMC423 IF-Ia

Diversité des chaînes Ig et TCR

- La diversité des chaînes d'Ig et de TCR est le produit de:
 - Combinatoire des segments V(D)J
 - Appariement IgH/L, TCR α/β or TCR γ/δ
 - Ajout/élimination aléatoire de nucléotides à la jonction des segments géniques (CDR3)



NB: dans cet exemple, les segments V, D et J recombinés sont les mêmes mais les jonctions CDR3 résultantes varient en séquence et en longueur.

IF2010 BMC423 IF-Ia

28

Estimation de la diversité

Table 1 Sequence diversity in T cell receptor and immunoglobulin genes

	IG		TCR $\alpha:\beta$		TCR $\gamma:\delta$	
	H	κ	α	β	γ	δ
Variable segments	250-1000	250	50	25	7	10
Diversity segments	10	0	0	2	0	2 ^a
Ds read in all frames	rarely	—	—	often	—	often
N-region addition	V-D, D-J	None	V-J	V-D, D-J	V-J	V-D1, D1-D2, D1-J
Joining segments	4	4	50	12	2	2
Variable region combinations	62,500-250,000		1250		70	
Junctional combinations	~10¹¹		~10¹⁵		~10¹⁸	

^a D regions in TCR δ can be used together in one expressed polypeptide (i.e. VD1 D2 JC), unlike other TCR or Ig loci, which use only one at a time (VDJC).

Davis, M.M. (1990) *Annu.Rev.Biochem.* 59:475-496.

Éléments de reconnaissance

1. Historique
2. Quelques définitions
3. Reconnaissance acquise de l'antigène
- 4. Reconnaissance innée de l'antigène**
5. Conclusion

Réponse immunitaire naturelle...

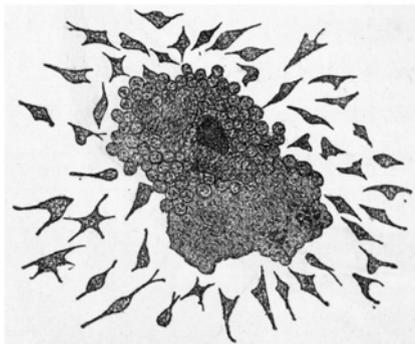


Figure 1.3
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

... "non spécifique" ?

Motifs moléculaires des pathogènes

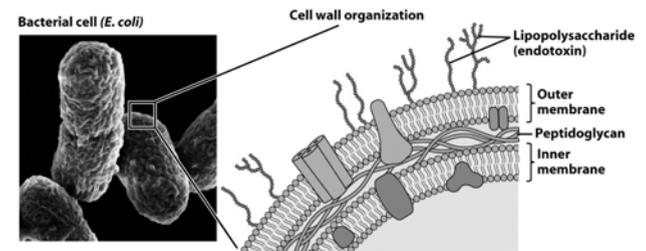


Figure 3-9
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

- Les différentes classes de pathogènes expriment des motifs moléculaires caractéristiques (PAMP)
- Ces motifs peuvent être reconnus par des récepteurs spécifiques (PRR)

La famille des récepteurs TLR

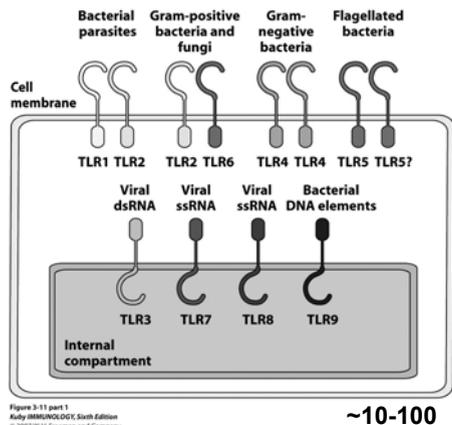


Figure 3-11 part 1
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

~10-100

Récepteurs de l'immunité innée

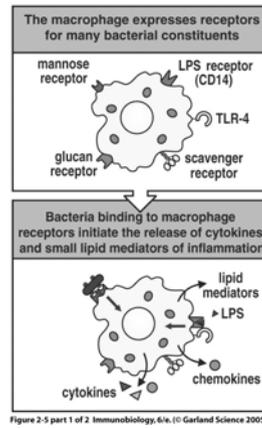


Figure 2-5 part 1 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

- Les cellules de l'immunité innée expriment un répertoire de récepteurs spécifiques des pathogènes.

- La reconnaissance des pathogènes via ces récepteurs va être la base de l'activation des cellules.

Éléments de reconnaissance

1. Historique
2. Quelques définitions
3. Reconnaissance acquise de l'antigène
4. Reconnaissance innée de l'antigène
5. Conclusion

TABLE 1-3

Comparison of innate and adaptive immunity

	Innate	Adaptive
Response time	Hours	Days
Specificity	Limited and fixed	Highly diverse; improves during the course of immune response
Response to repeat infection	Identical to primary response	Much more rapid than primary response
Major components	Barriers (e.g., skin); phagocytes; pattern recognition molecules	Lymphocytes; antigen-specific receptors; antibodies

Table 1.3
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

Quand parler de reconnaissance?

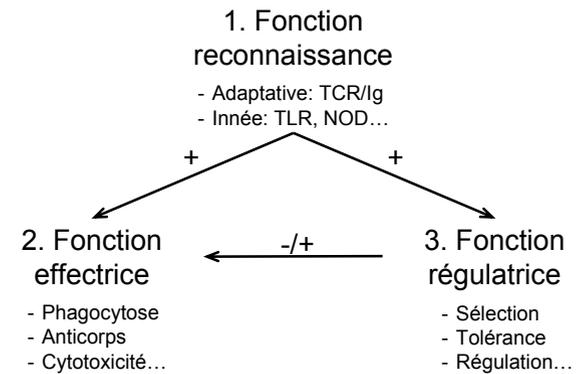
- Reconnaissance acquise (Ac/TCR):
 - Oui mais « rarement » au sens strict
 - Infection chronique, réinfection
 - Vaccination
 - Autoimmunité (cf. réseau, rupture de tolérance)
 - Réactivité croisée, mimétisme moléculaire
- Reconnaissance innée:
 - Oui → spécificité PRR inscrite dans le génome
 - Sélection au cours de l'évolution → PAMP
 - Pas de mémoire?

} Mémoire

IF2010 BMC423 IF-Ia

37

Le système immunitaire



IF2010 BMC423 IF-Ia

38