

Éléments de la reconnaissance innée et acquise

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

IF-Ia
février 2010

Éléments de reconnaissance

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

Éléments de reconnaissance

1. Historique

2. Quelques définitions

3. Reconnaissance acquise de l'antigène

4. Reconnaissance innée de l'antigène

5. Conclusion

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

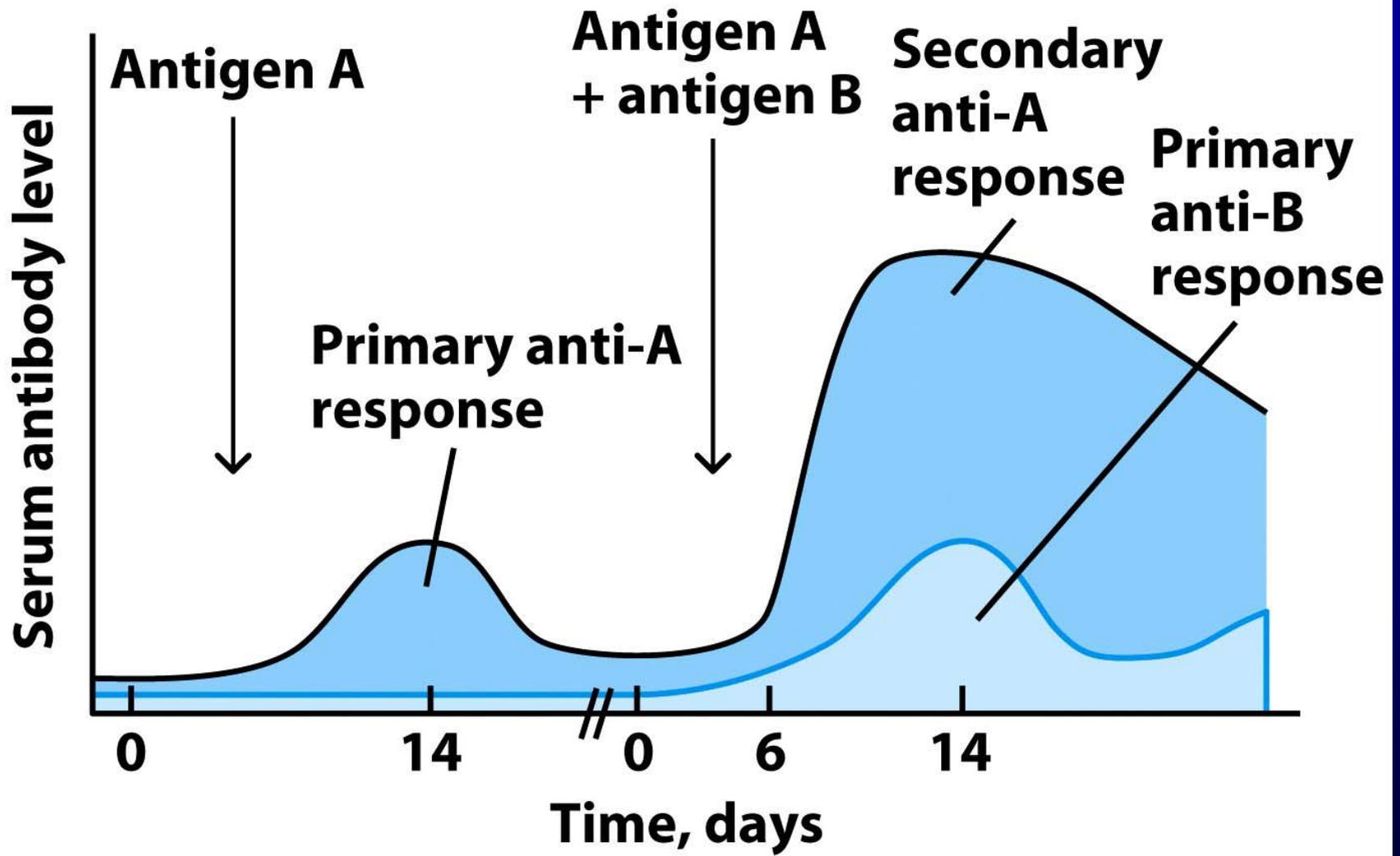


Figure 1-13
 Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
 © 2007 W.H. Freeman and Company

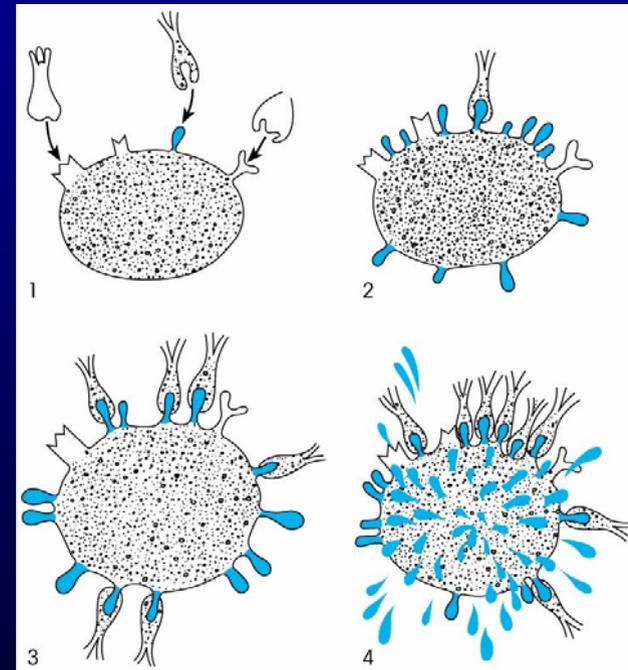
Théorie humorale de l'immunité

- 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

Théorie des chaînes latérales

P.Erhlich (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



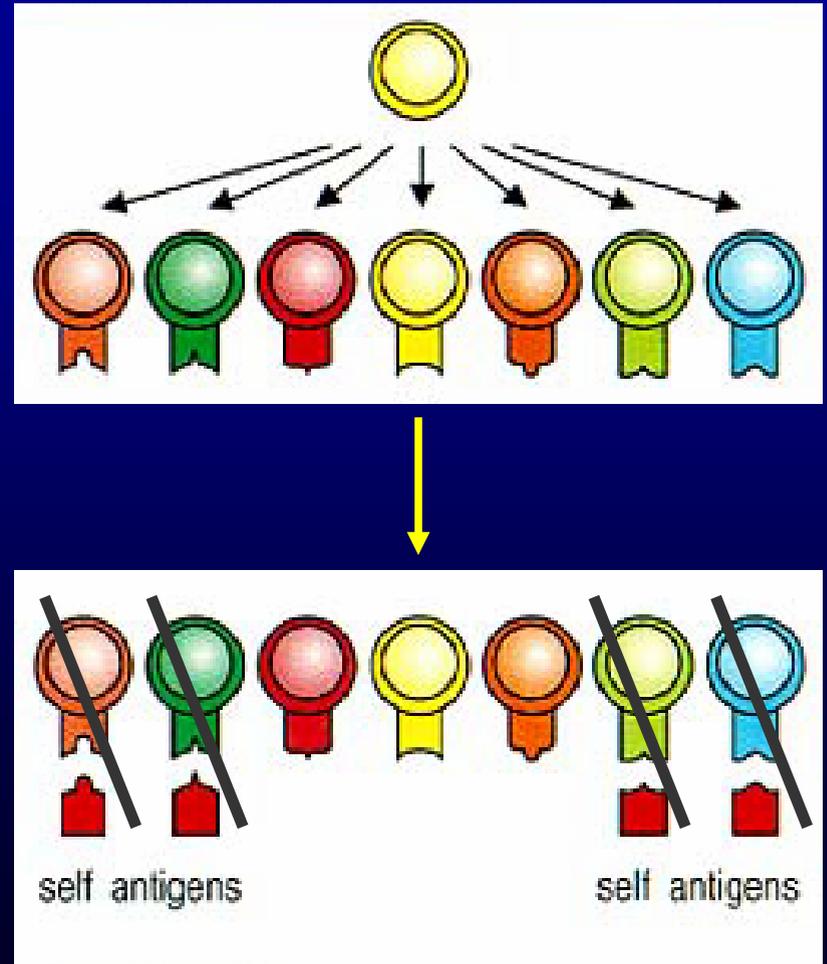
Théories de la diversité des Ac

- **Théorie sélective** de Ehrlich 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)

Théorie de la sélection clonale (1)

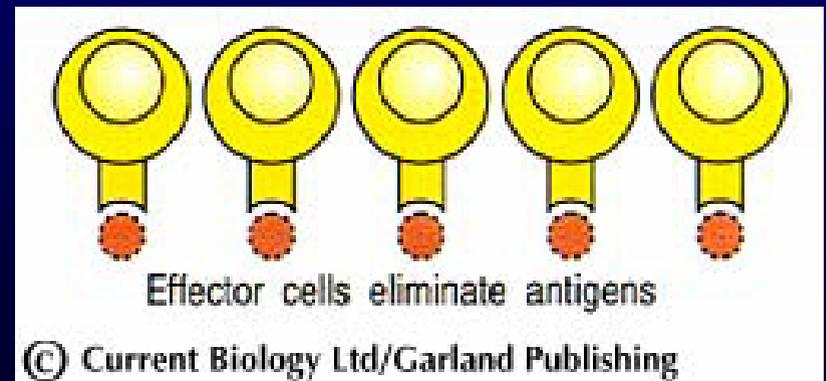
Burnet (1899–1985)

- 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



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



Le système immunitaire

1. Fonction reconnaissance

réactions liaison récepteur-ligand

2. Fonction effectrice

- Phagocytose
- Anticorps
- Cytotoxicité...

3. Fonction régulatrice

- Sélection
- Tolérance
- Régulation...

Éléments de reconnaissance

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

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

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

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)

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...)

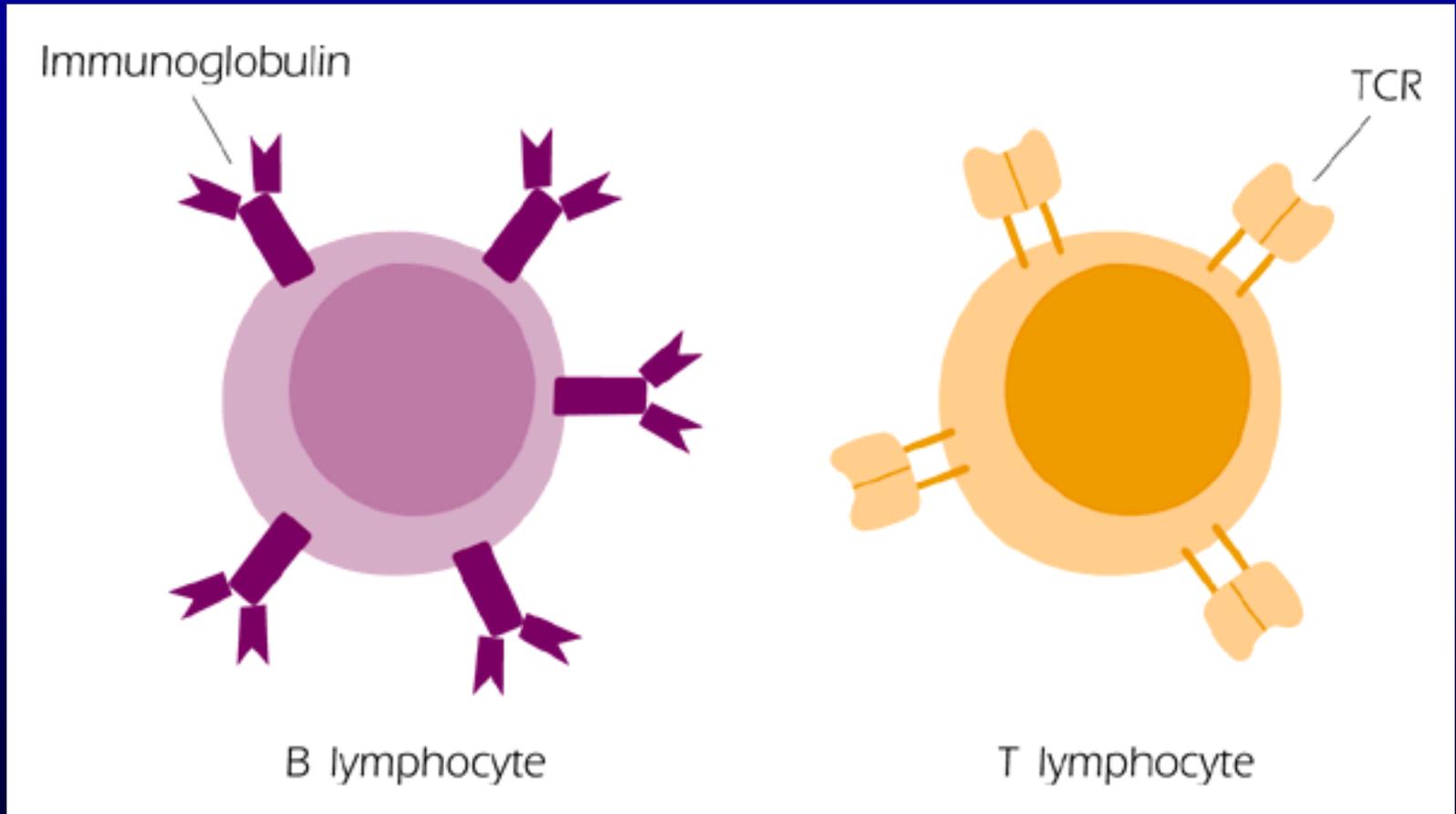
Spécificité

- **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)

Éléments de reconnaissance

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

Les lymphocytes B et T



→ caractérisés par leur récepteur spécifique d'antigène

La molécule anticorps

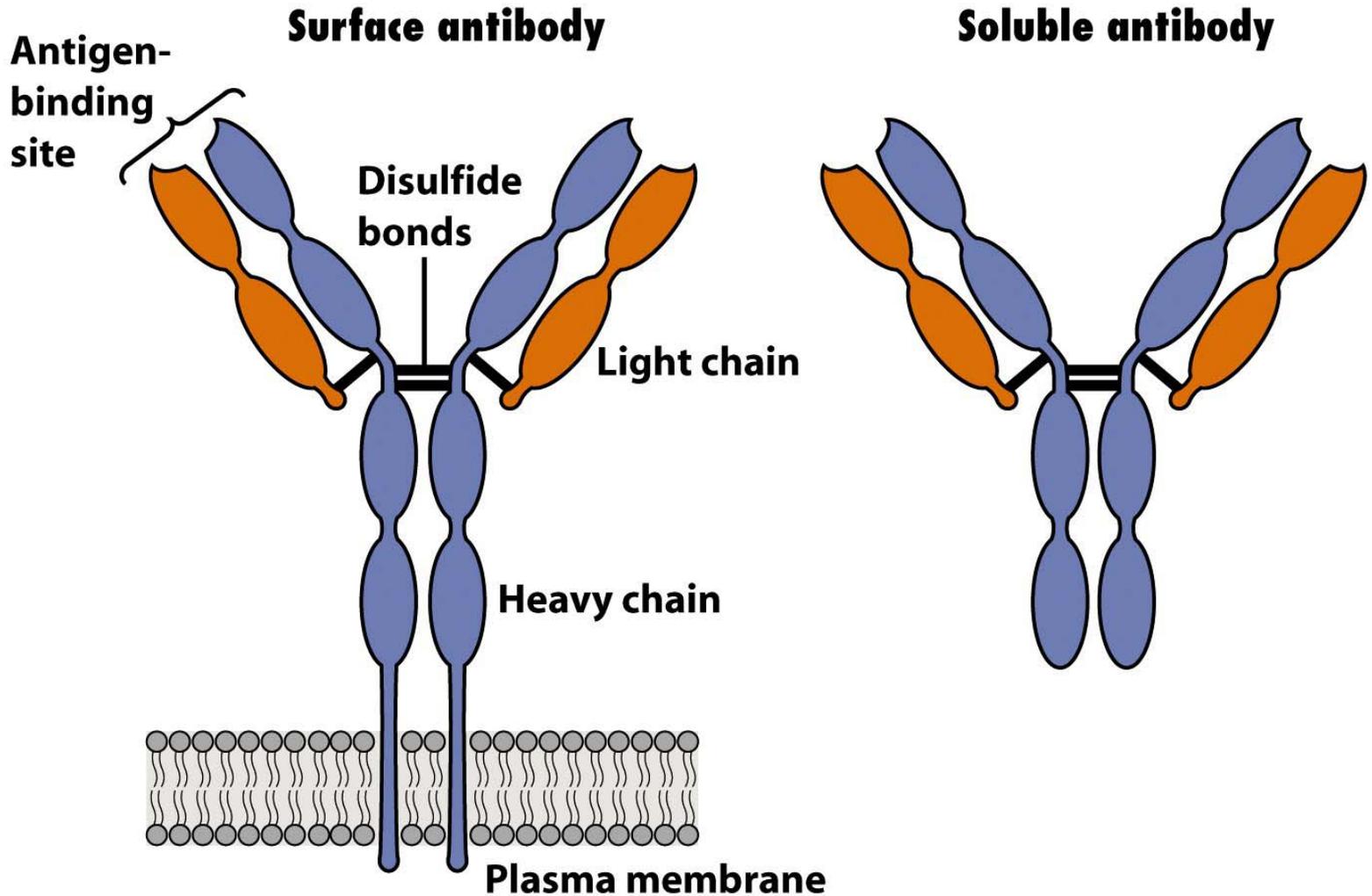
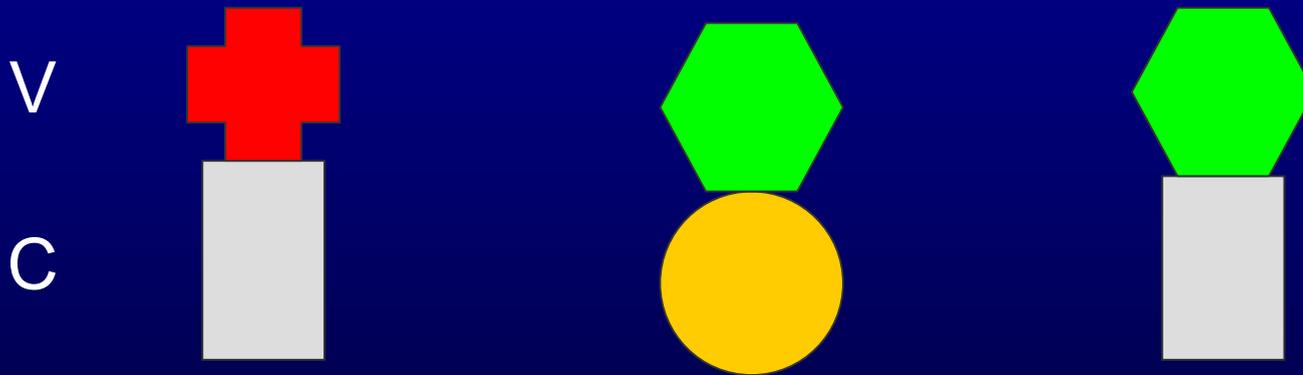


Figure 1-7b
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

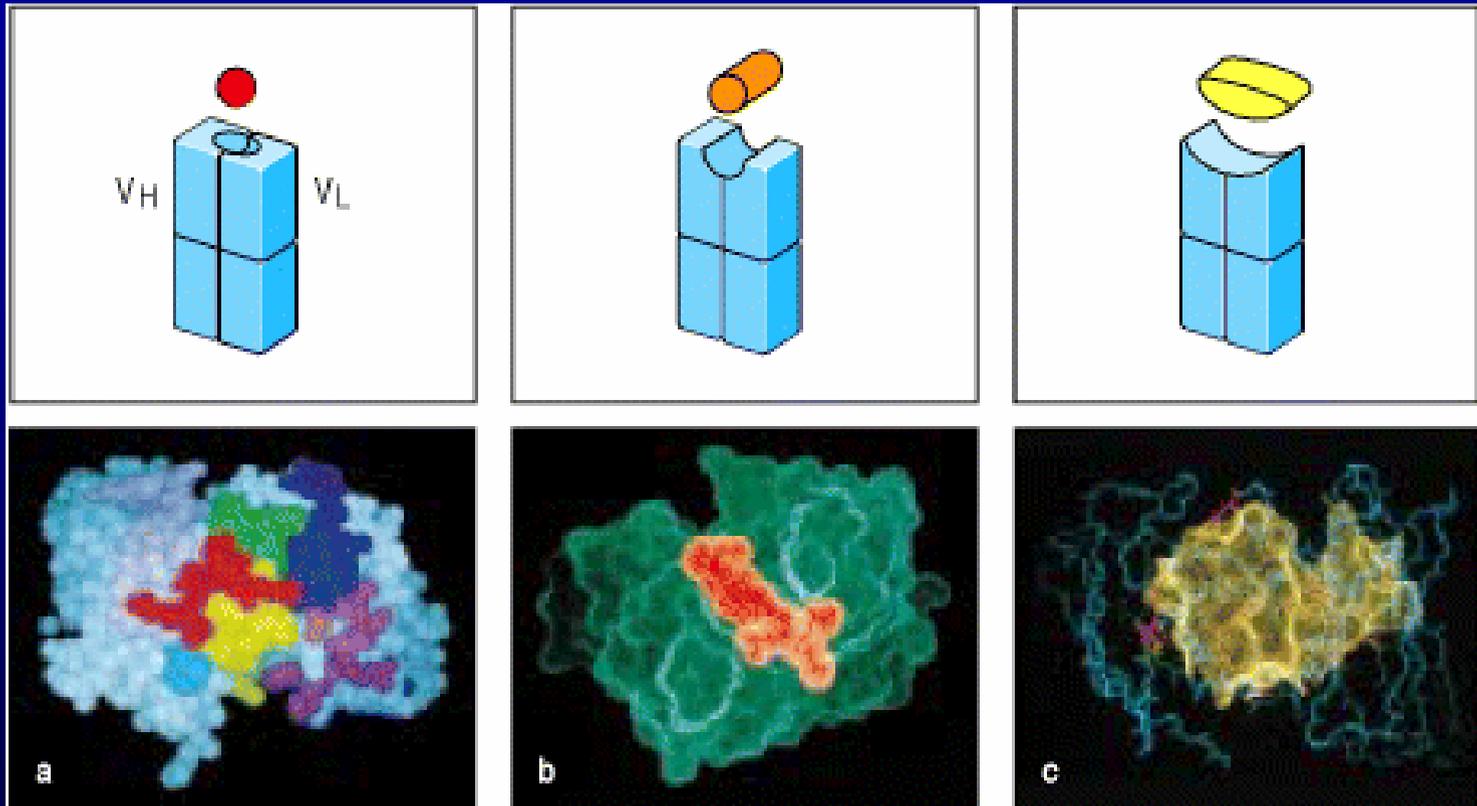
Fonctions anticorps et effectrice

Fonction spécifique = Fonction anticorps
→ « reconnaissance »



Fonction non spécifique = Fonction effectrice

Reconnaissance d'une forme



L'anticorps reconnaît directement l'antigène:

Paratope

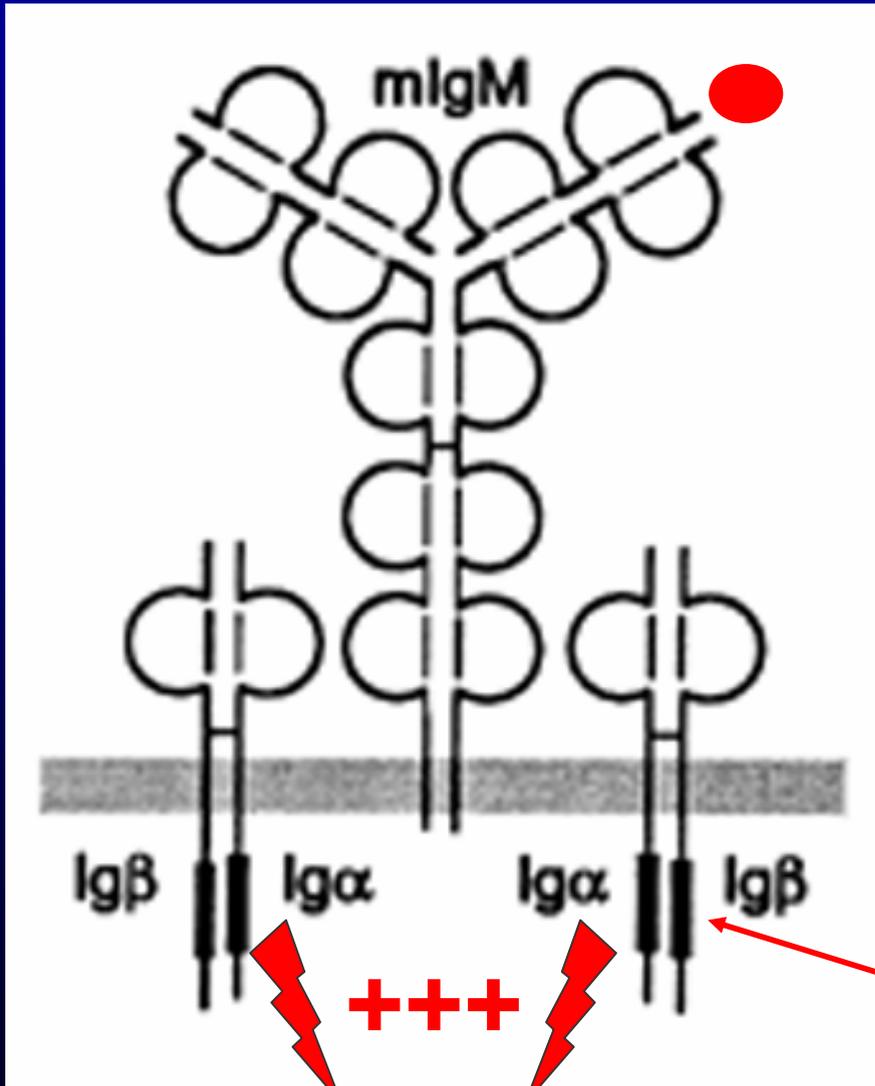


Epitope

Site de liaison à l'Ag

déterminant antigénique

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

$(D/E)XXYXXLX_{(6-8)}YXXL$

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+ \leftrightarrow CMH de classe II
 - Cytotoxiques CD8+ \leftrightarrow CMH de classe I

La reconnaissance TCR/CMH/Peptide

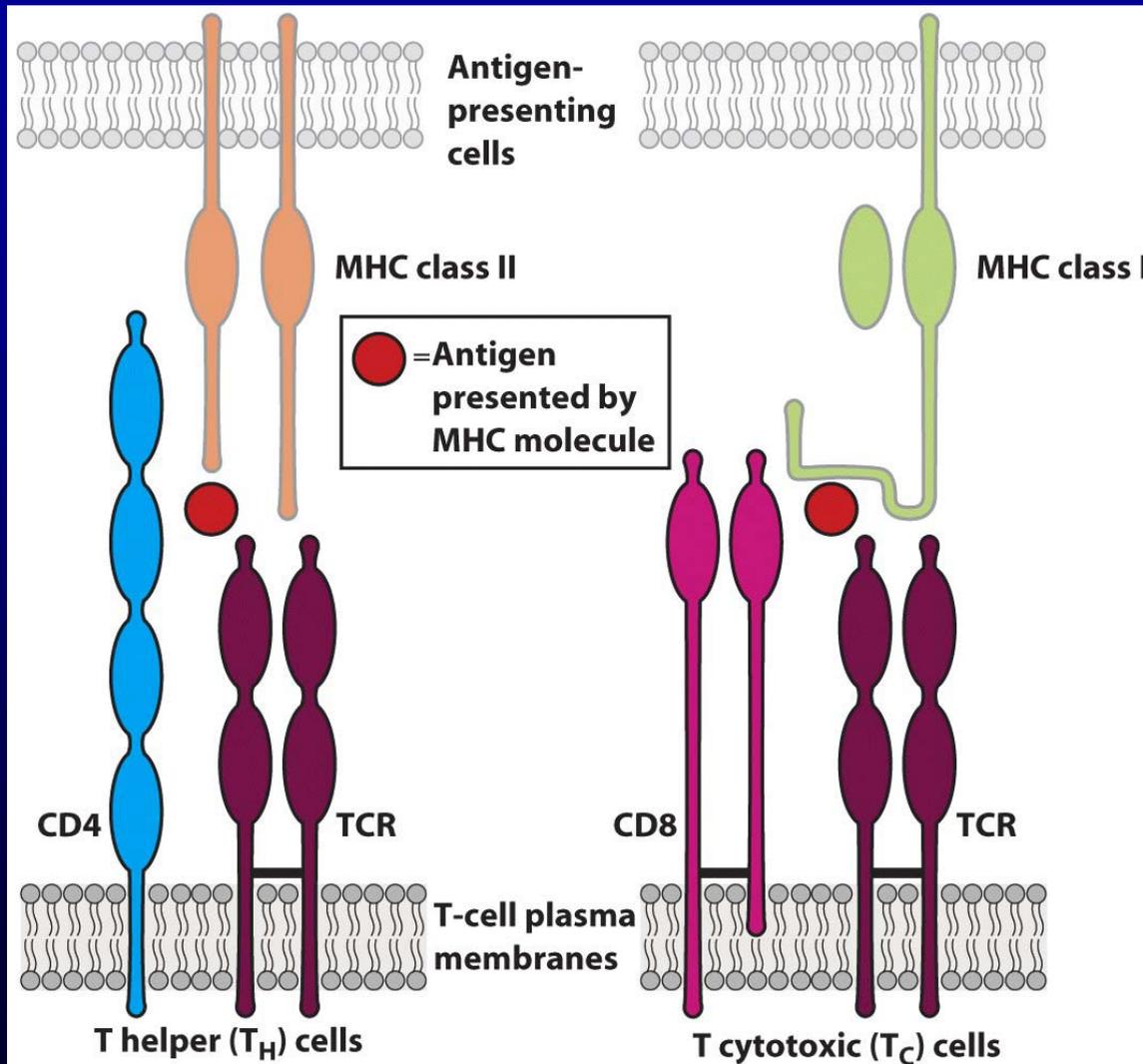
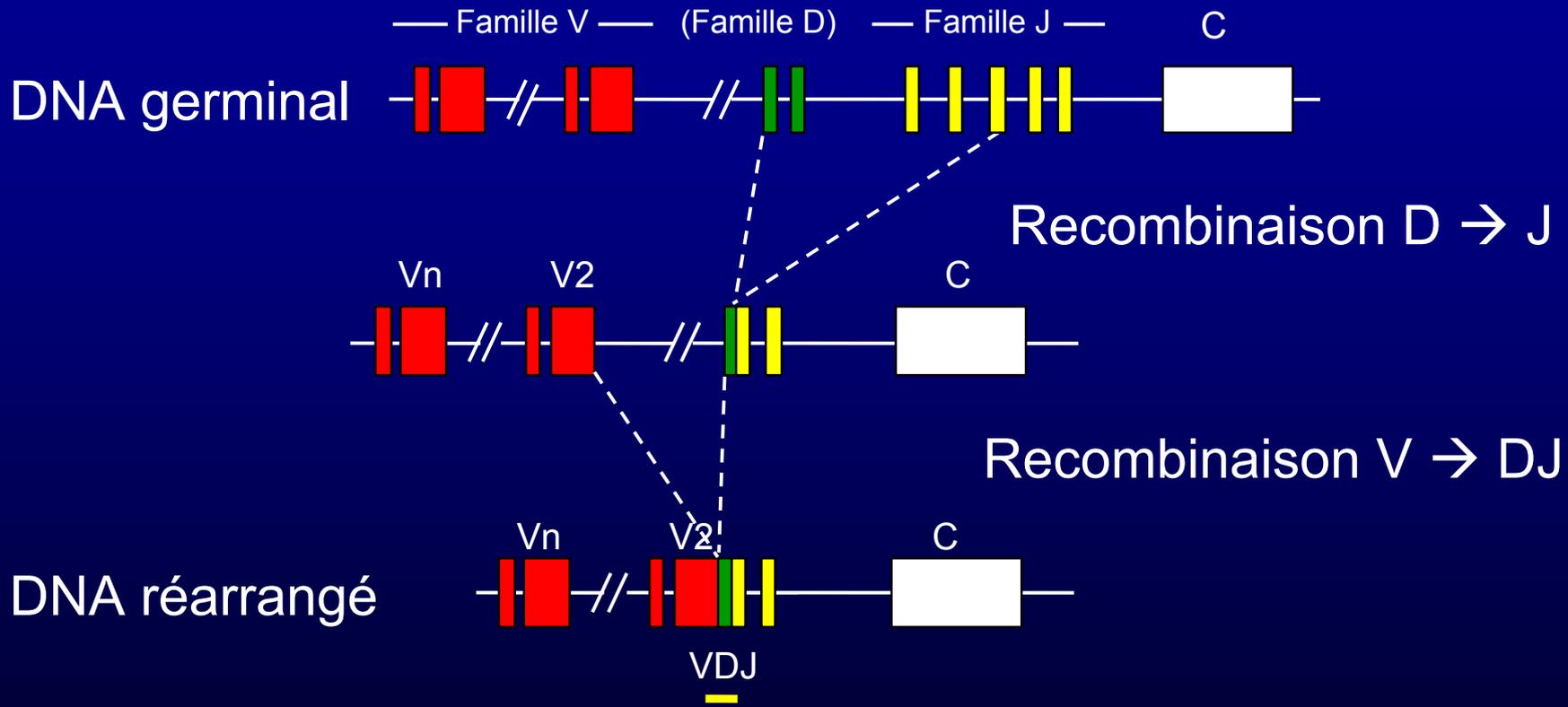


Figure 1-8c
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

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



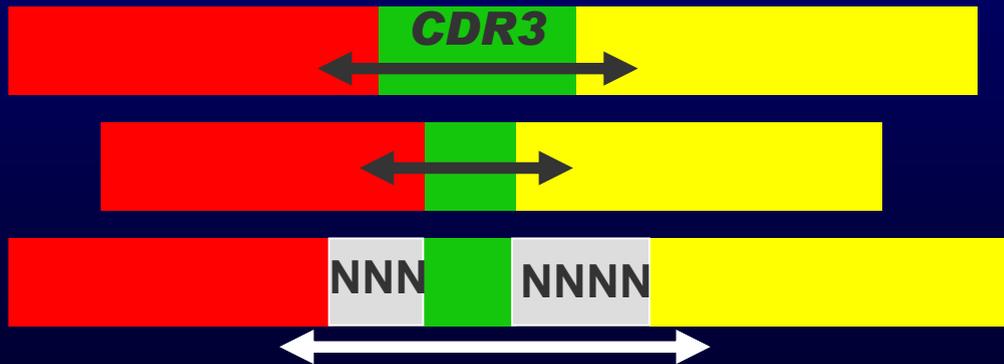
CDR3 = jonction V(D)J

→ Contact avec l'antigène (Ig)

→ Contact avec le complexe CMH/peptide (TCR)

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 recombinaés sont les mêmes mais les jonctions CDR3 résultantes varient en séquence et en longueur.

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	$\sim 10^{11}$		$\sim 10^{15}$		$\sim 10^{18}$	

^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).

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...

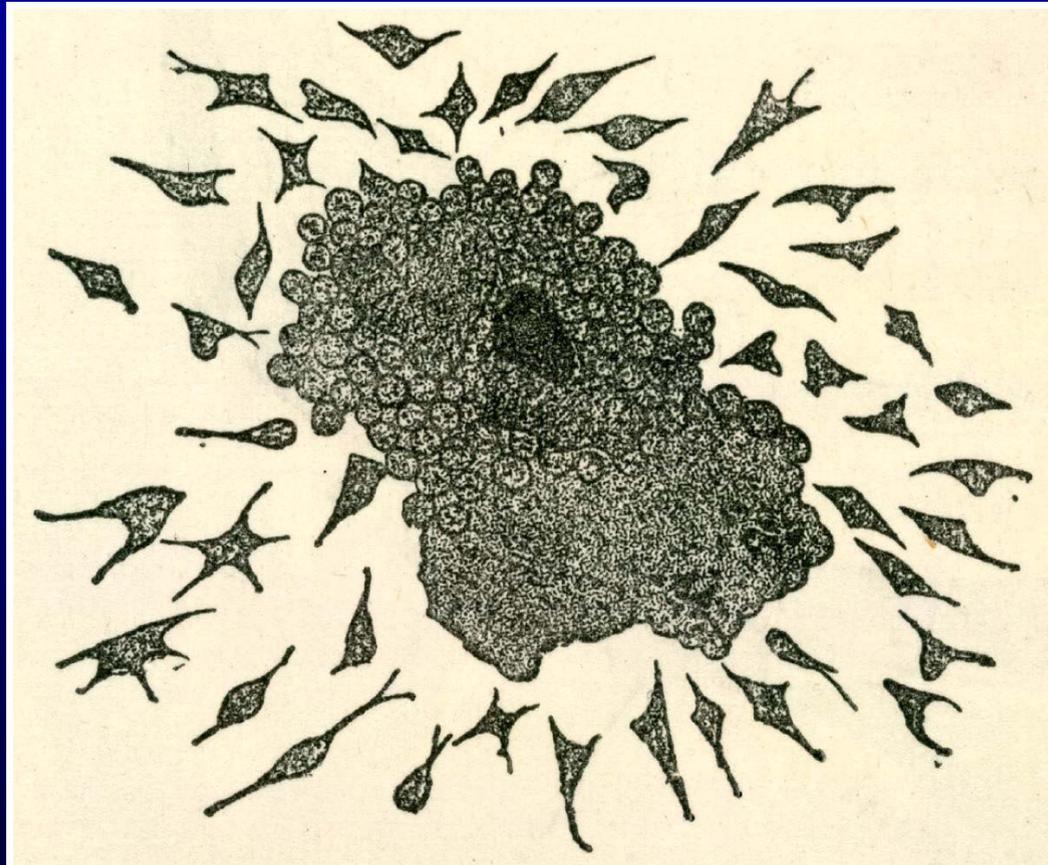
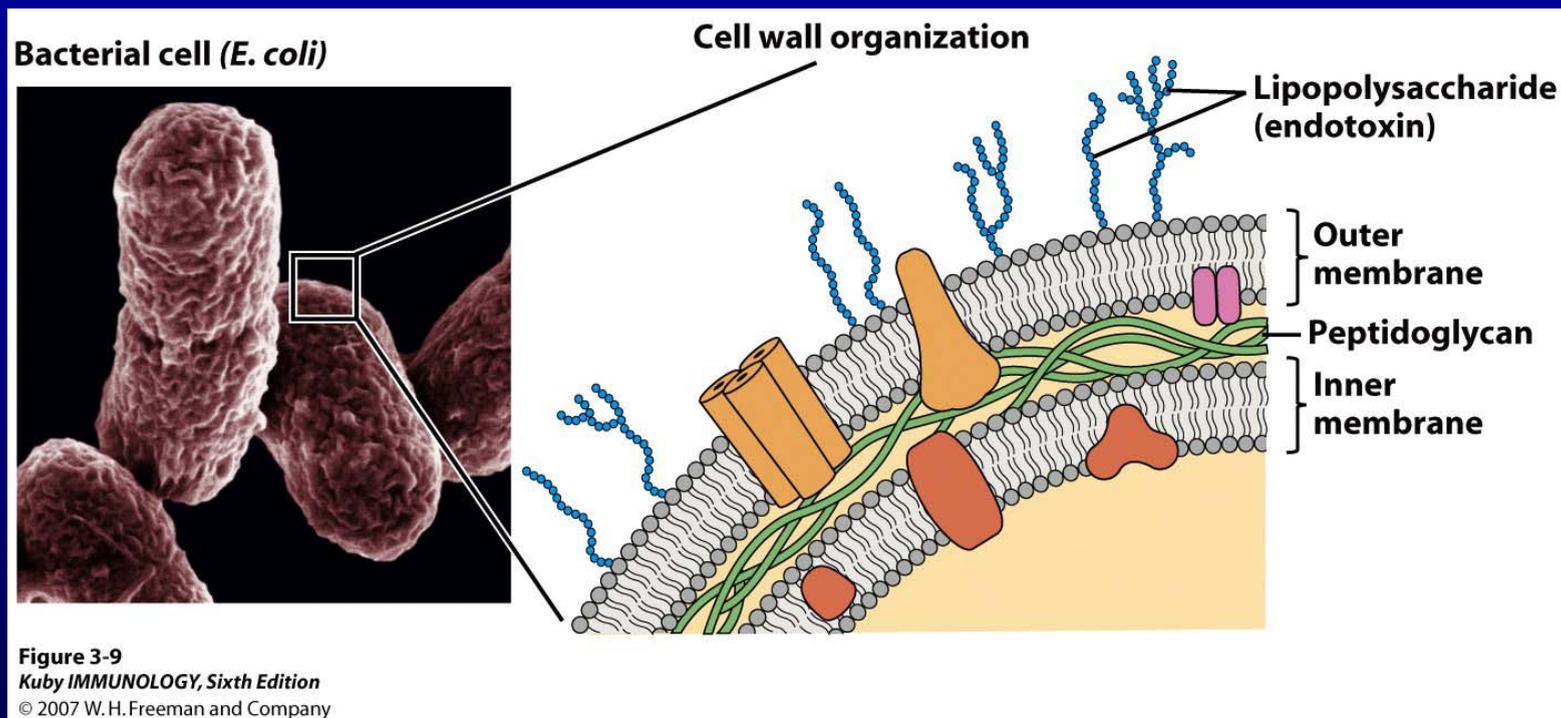


Figure 1-3
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W.H. Freeman and Company

... “non spécifique” ?

Motifs moléculaires des pathogènes



- 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

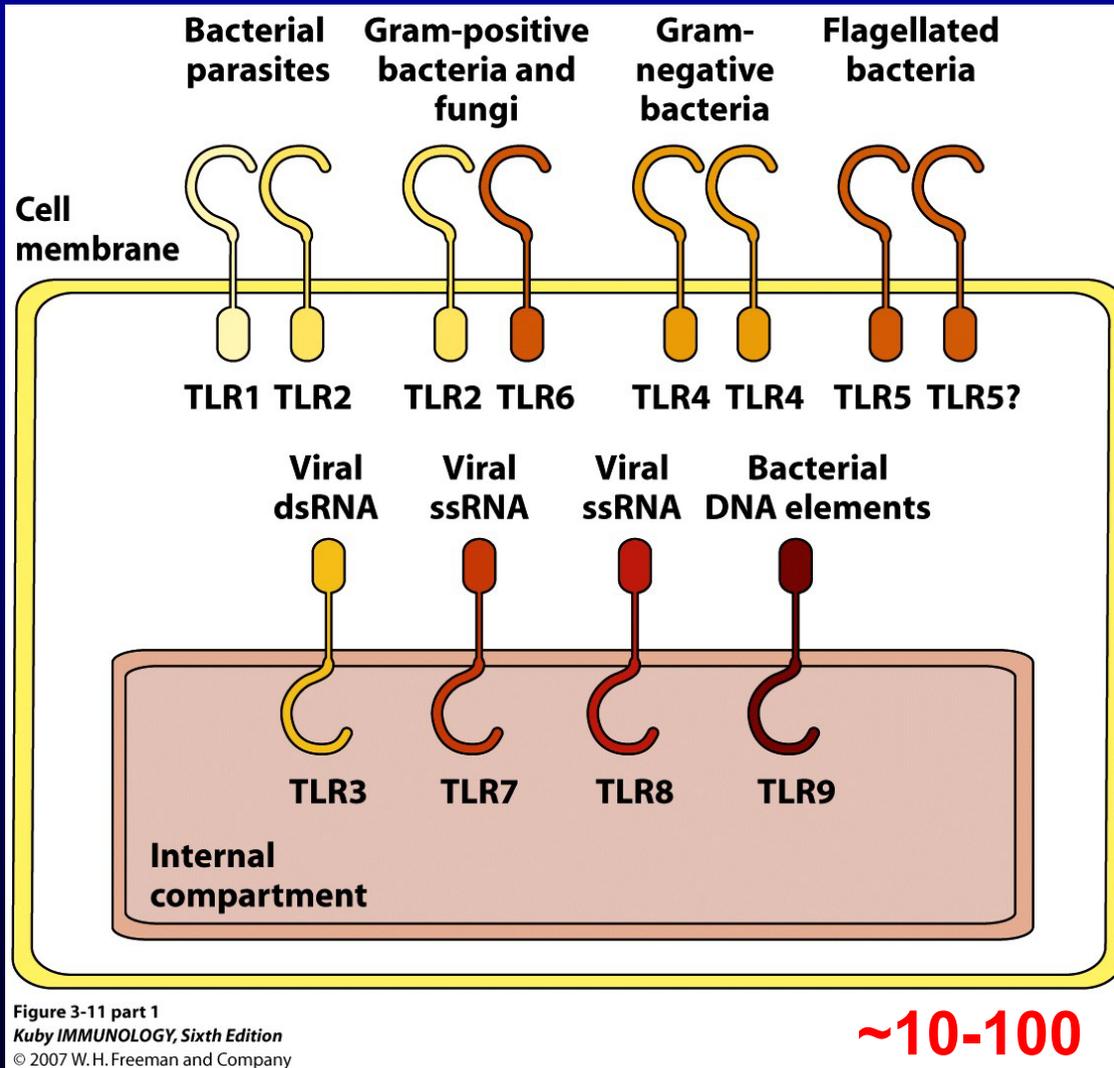
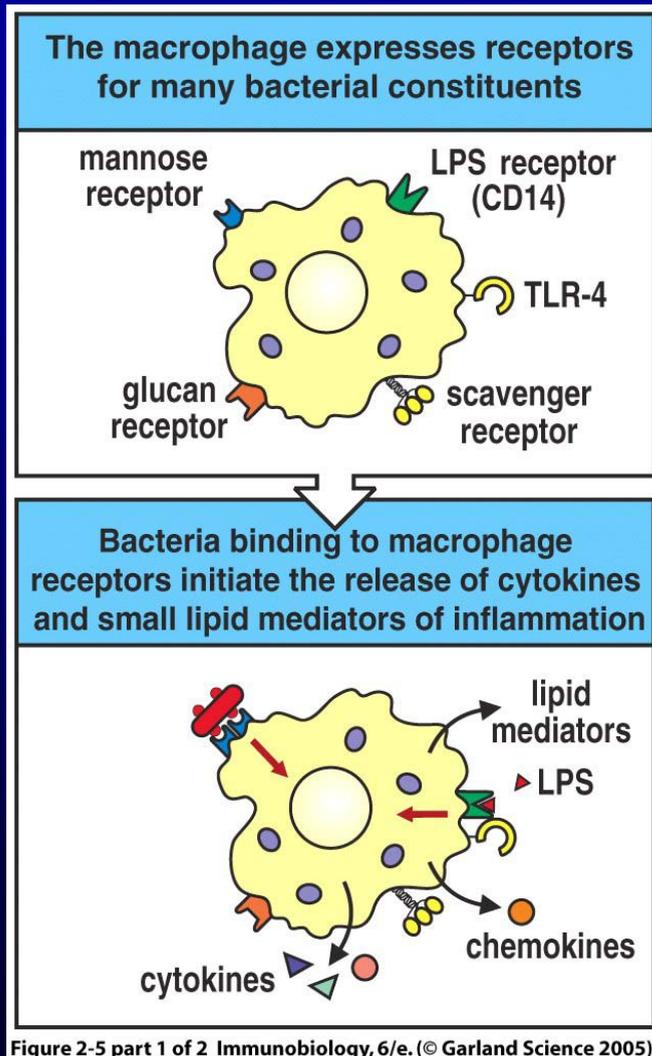


Figure 3-11 part 1
 Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
 © 2007 W. H. Freeman and Company

Récepteurs de l'immunité innée



- 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.

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

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

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

Le système immunitaire

