Université Mohammed V-Agdal - Rabat
Faculté des Sciences
Filière SVI – Semestre 6

Module : **Biochimie et Immunologie**
Élément : Immunologie

Immunologie – Travaux dirigés

1- De l'Immunité innée à l'immunité adaptative

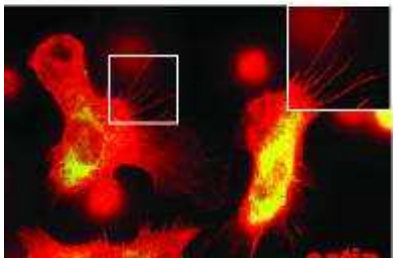
2- Organisation génétique et diversité des Ig

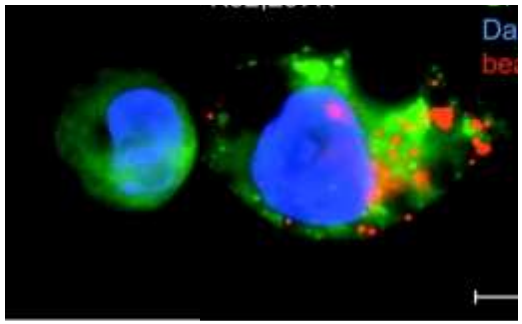
3- Organisation génétique et diversité du TCR

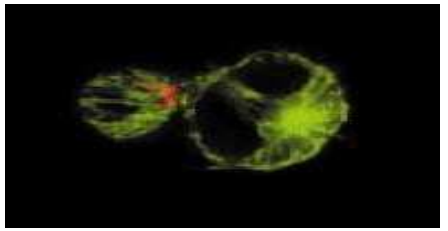
4- Mémoire immunologique

5- Régulation de la réponse immunitaire

6- Introduction à l'Immunité comparée & évolution du SI





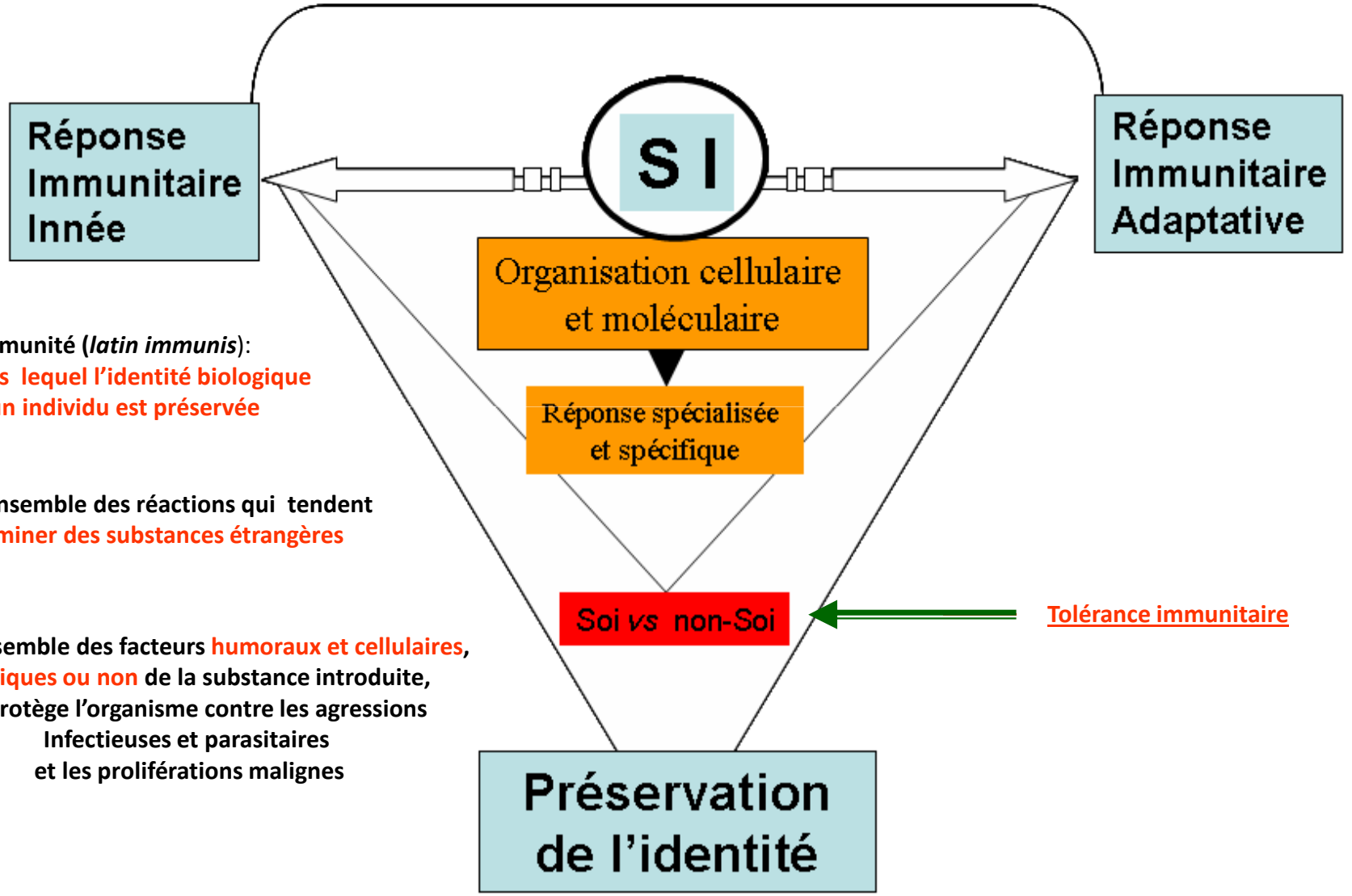


Pr. Youssef BAKRI
Laboratoire de Biochimie & Immunologie - Département de Biologie

1- De l’Immunité innée à l’immunité adaptative

Concept de défense immunitaire (schéma introductif)

Vu en cours



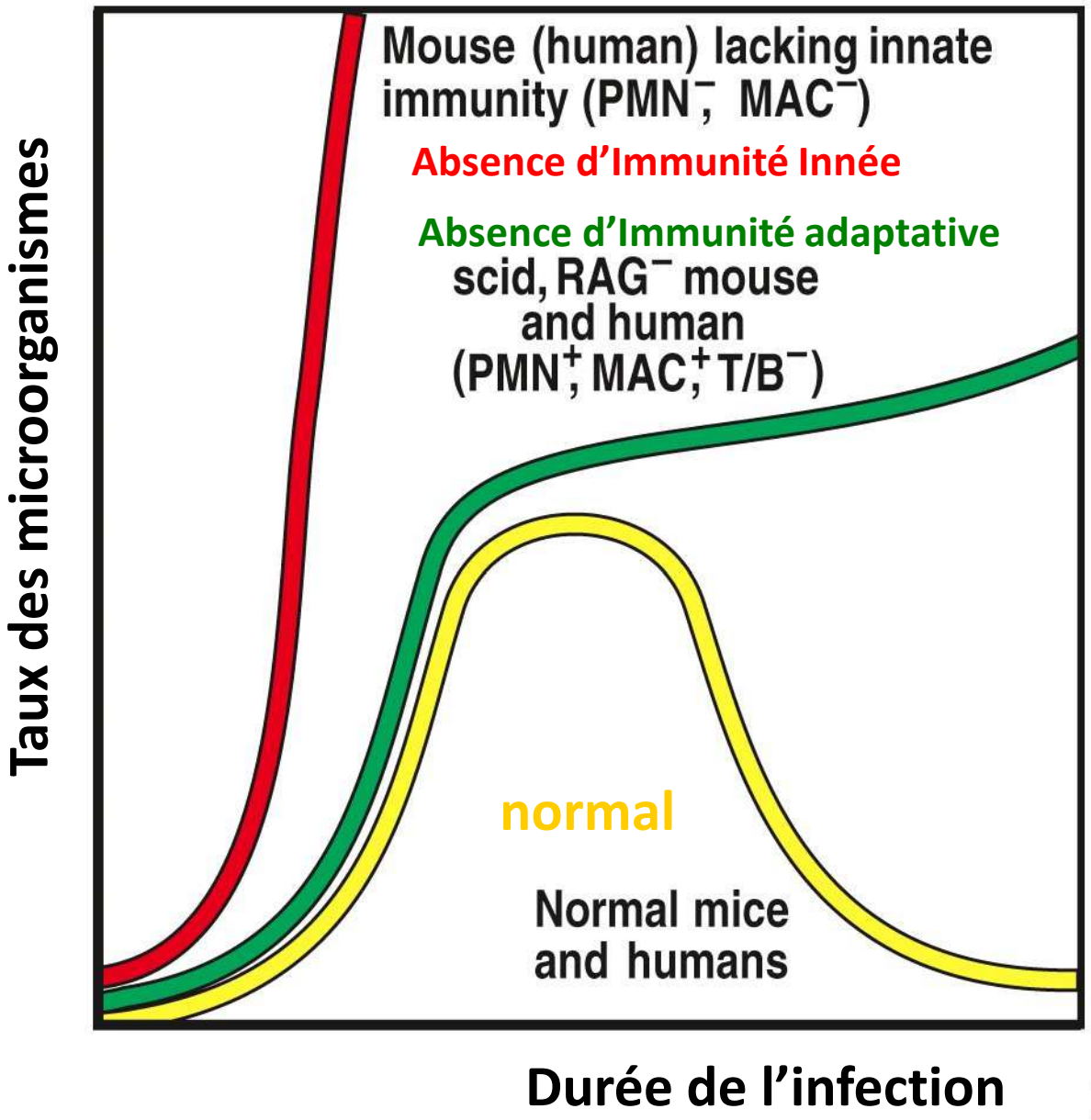
Immunité (*latin immunis*):
État dans lequel l'identité biologique d'un individu est préservée

C'est l'ensemble des réactions qui tendent à éliminer des substances étrangères

C'est l'ensemble des facteurs humoraux et cellulaires, spécifiques ou non de la substance introduite, qui protège l'organisme contre les agressions Infectieuses et parasitaires et les proliférations malignes

A. BENJOUAD

Interaction hôte- pathogène: importance des différents acteurs de l'immunité



Immunité Innée ou naturelle (rappel)

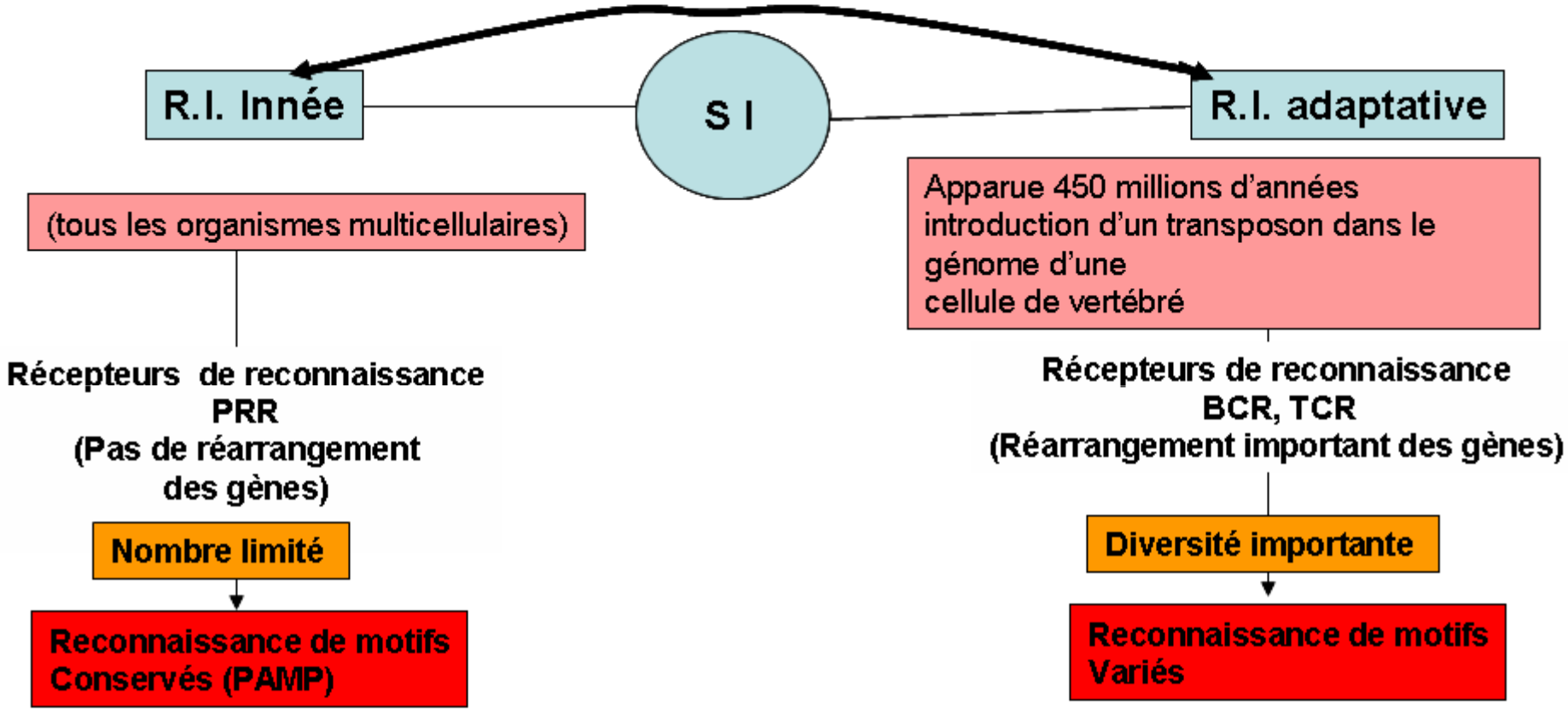
***Existe chez tous les organismes multicellulaires sous une forme relativement conservée au cours de l'évolution (les plantes les insectes et les mammifères).**

***Elle représente la première ligne de défense de l'organisme vis-à-vis d'un pathogène; réponse rapide, quasi-immédiate, agissant directement sur l'agent pathogène**

***n'est pas dirigée contre un agent pathogène en particulier**
(Non spécifique)
***repose sur le principe de la reconnaissance du non-soi infectieux**

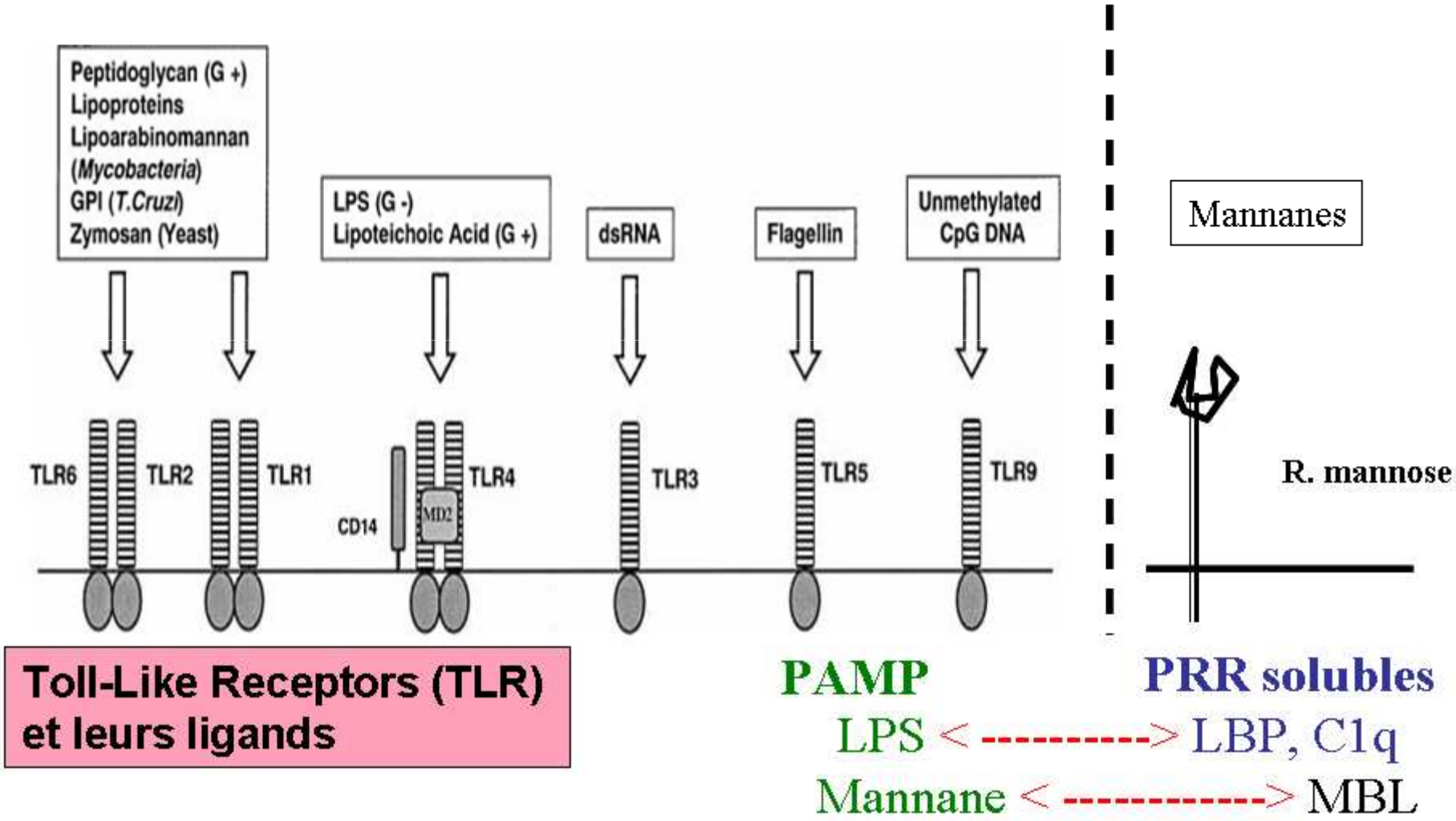
***envoie des signaux (infection) pour activer les cellules de l'immunité adaptative.**
***Ne conduit pas à une « mémoire » immunologique!!!**

Immunité Innée <<–>> Immunité adaptative



PAMP: ***Pathogen-associated molecular patterns***
(Motifs moléculaires associés aux pathogènes)

Reconnaissance de motifs Conservés (PAMP) par les PRR (récepteurs de reconnaissance des pathogènes)



Les PAMP

Les PAMP répondent à différents critères:

***ils sont spécifiques des pathogènes et n'ont donc pas d'équivalence chez l'hôte (protection du soi)**

***ce sont des structures indispensables à la survie et/ou au caractère invasif des micro-organismes.**

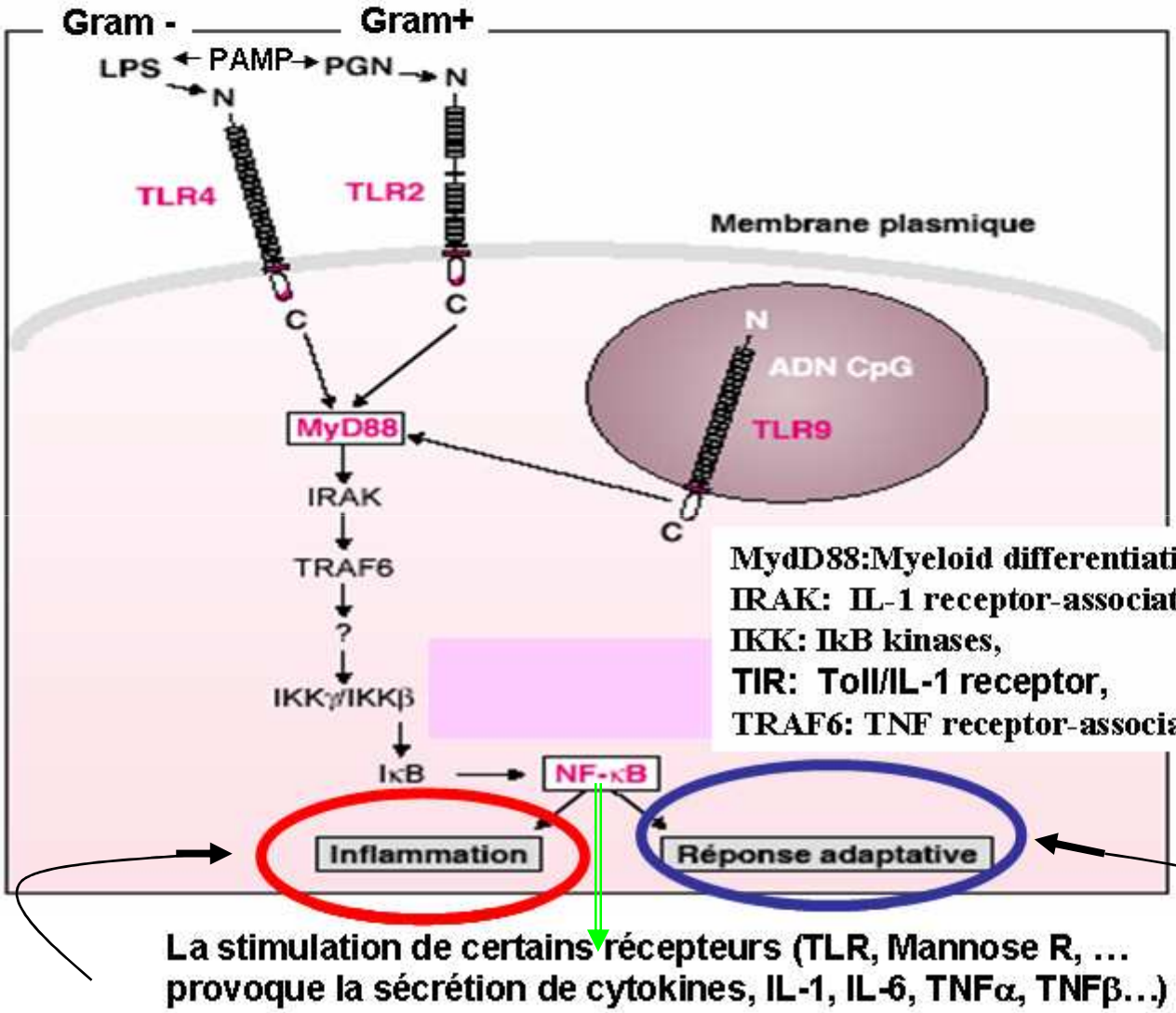
***ils représentent la signature moléculaire de groupes de micro-organismes.**
>>>> ce sont les différentes composantes de la paroi bactérienne

.....

PAMP: motifs moléculaires propres aux pathogènes
(pathogen-associated molecular patterns)

TLRs et leurs ligands

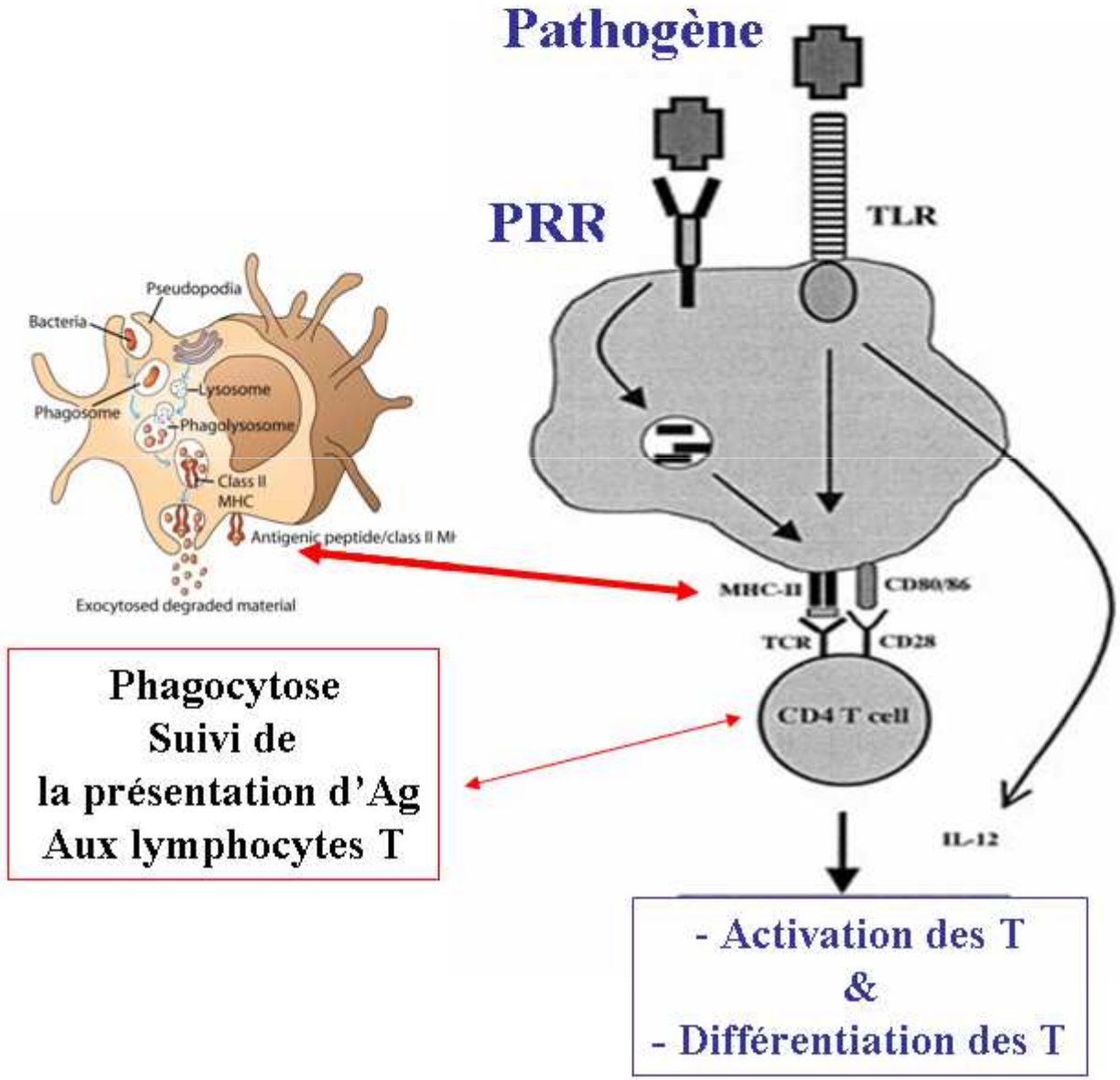
Signalisation intracellulaire via les TLRs



MydD88:Myeloid differentiation factor 88
IRAK: IL-1 receptor-associated kinase
IKK: IkB kinases,
TIR: Toll/IL-1 receptor,
TRAF6: TNF receptor-associated factor 6

La stimulation de certains récepteurs (TLR, Mannose R, …
provoque la sécrétion de cytokines, IL-1, IL-6, TNFα, TNFβ…)

L'immunité innée contrôle l'immunité adaptative



1-
la reconnaissance d 'infections microbiennes induit une réponse inflammatoire locale, principalement via les TLRs

2-
la reconnaissance des PAMPs par les TLRs et autres PRRs augmente l'expression de surface du MHC II et de co-stimulation (CD80 et CD86)

3-
induction des cytokines effectrices,
> Contrôle de manière critique le type de réponse effectrice montée par l 'immunité adaptative.

Exemple: IL12 ----> Th1
IL4 -----> Th2

En résumé

L'activation des récepteurs 'PRR' conduit à plusieurs réponses:

1er effet : phagocytose, suivi de la mort dans le phagocyte et **présentation de l'Ag**

2ème effet : Re-largage de cytokines et médiateurs pour permettre la mise en place d'un état **d'inflammation** dans le tissu

3ème effet : Induction de l'expression de molécules de co-stimulation sur CPA -->> permettant de déclencher la **R.I adaptative**

2- Organisation génétique et diversité des Ig

?! Mécanismes de la diversité

- Théorie de la chaîne latérale (théorie adaptative): 1896

- Théorie informatrice

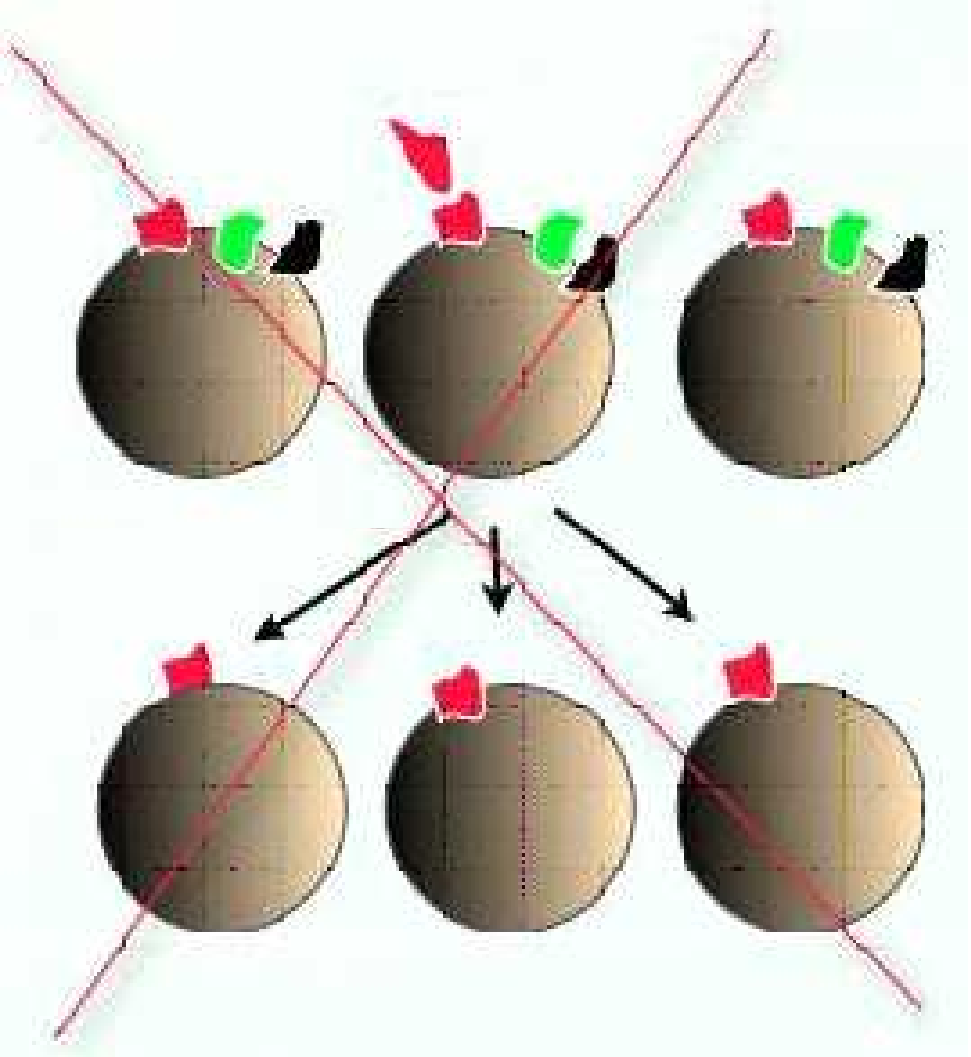
- Théorie de la sélection clonale: 1958

Quelques grandes dates de l'immunologie

dates	découvertes	auteurs [Prix Nobel]
1721	vaccination interhumaine	L. Montagu
1798	vaccination par la vaccine contre la variole	E. Jenner
1880	atténuation du bacille du choléra de la poule	L. Pasteur:
1884	phagocytose	E. Metchnikoff [1908]
1885	vaccin contre la rage	L. Pasteur:
1890	hypersensibilité retardée	R.Koch [1905]
1890	immunité antitoxine	P. Ehrlich
1890	antitoxine/sérothérapie	E. von Behring et Kitasato
1890	immunité humorale	E. von Behring [1901]
1895	complément	J. Bordet [1919]
1896	agglutination	M. Gruber et H. Durhal
1896	théorie de la chaîne latérale	P. Ehrlich [1908]
1896	immunoprécipitation	R. Kraus
1901	groupes sanguins A, B, O	K. Landsteiner [1930]
1902	hypersensibilité immédiate ou anaphylaxie	C. Richet [1913] et P. Portier
1903	hypersensibilité semi-retardée	M. Arthus
1903	opsonines	E. Wright et R. Douglas
1905	maladie sérique	C. Von Pirquet
1917	haptènes	K. Landsteiner
1932	anatoxine	G. Ramon
1936	CMH (H-2) de souris	P. Gorer et Snell [1980]
1938	anticorps sont des gammaglobulines	E. Kabat
1940	antigènes Rhésus	K. Landsteiner et A. Wiener
1942	immunofluorescence	A. Coons
1945	utilisation des antiglobulines	R. Coombs
1946	immunodiffusion	J. Oudin et O. Ouchterlöny
1953	immunoélectrophorèse	P. Grabar
1956	allotypes	J. Oudin
1956	auto-anticorps anti-thyroglobulines	I. Roitt et D. Doniach
1957	interféron	A. Isaacs
1957	auto-immunité	E. Witebsky
1958	CMH (HLA) de l'homme	J. Dausset [1980]
1958	séquence d'une immunoglobuline	G. Edelman
1958	théorie de la sélection clonale	F. Burnet [1960] et N.Jerne [1984]
1958	structure d'une immunoglobuline	R. Porter
1959	greffes de rein chez l'homme	J. Hamburger et J. Merrill
1959	phénomène de tolérance	P. Medawar
1960	dosages radio-immunologiques	R. Yalow et S. Berson
1962	rôle du thymus	J. Miller
1963	gènes de réponse immunitaire	B. Benacerraf [1980] et H.McDevitt
1963	glomérulonéphrites / dépôts de complexes immuns	F. Dixon
1963	idiotypes	J. Oudin et H. Hunkel
1967	rôle des IgE dans l'allergie	K. et T. Ishizaka
1975	hybridomes et anticorps monoclonaux	C. Milstein et G. Kölher
1975	gènes des immunoglobulines	S. Tonegawa [1987] et P. Leder
1975	restriction allogénique	P. Doherty / R. Zinkernagel[1996]
1984	gènes du récepteur des cellules T	M. Davis et T. Mak:
1986	cellules Th1 et Th2	T. Mosmann et R. Coffman
1987	la sélection négative intrathymique	P. Marrak et H. von Boehmer
1995	gènes de susceptibilité au diabète auto-immun	JA. Todd et coll.
1996	gènes candidats de l'asthme atopique	SE. Daniels et coll.

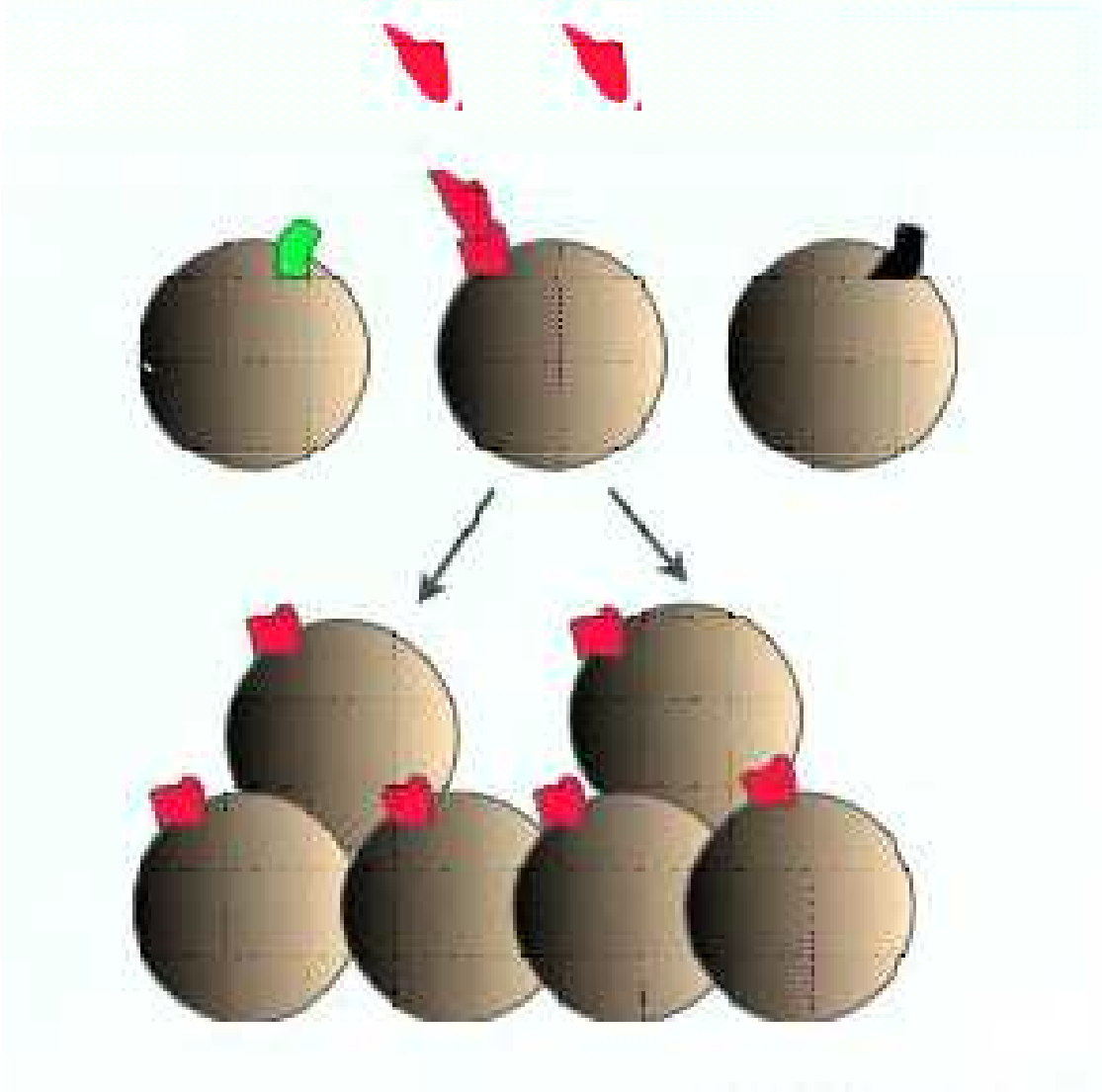
Théorie de la chaîne latérale

Ehrlich 1896



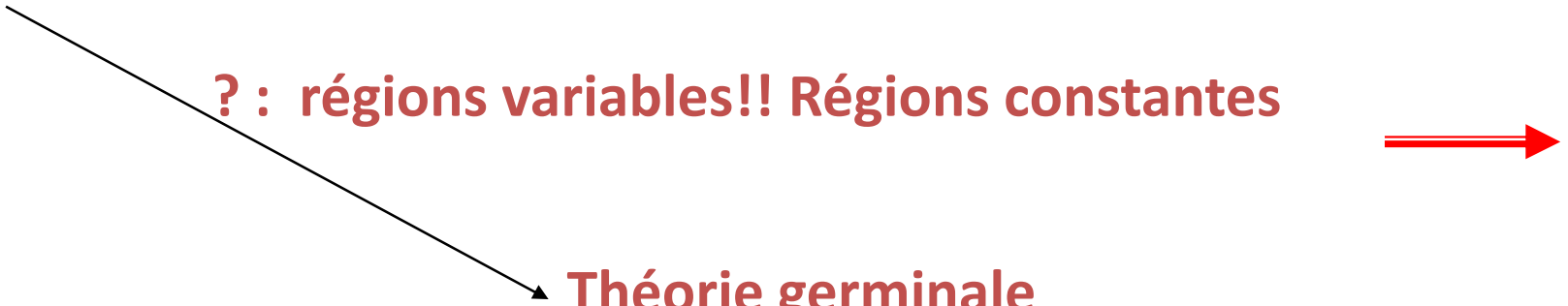
Théorie de la sélection clonale

Burnett & Jerne 1958



Théorie de la chaîne latérale (théorie adaptative): 1896

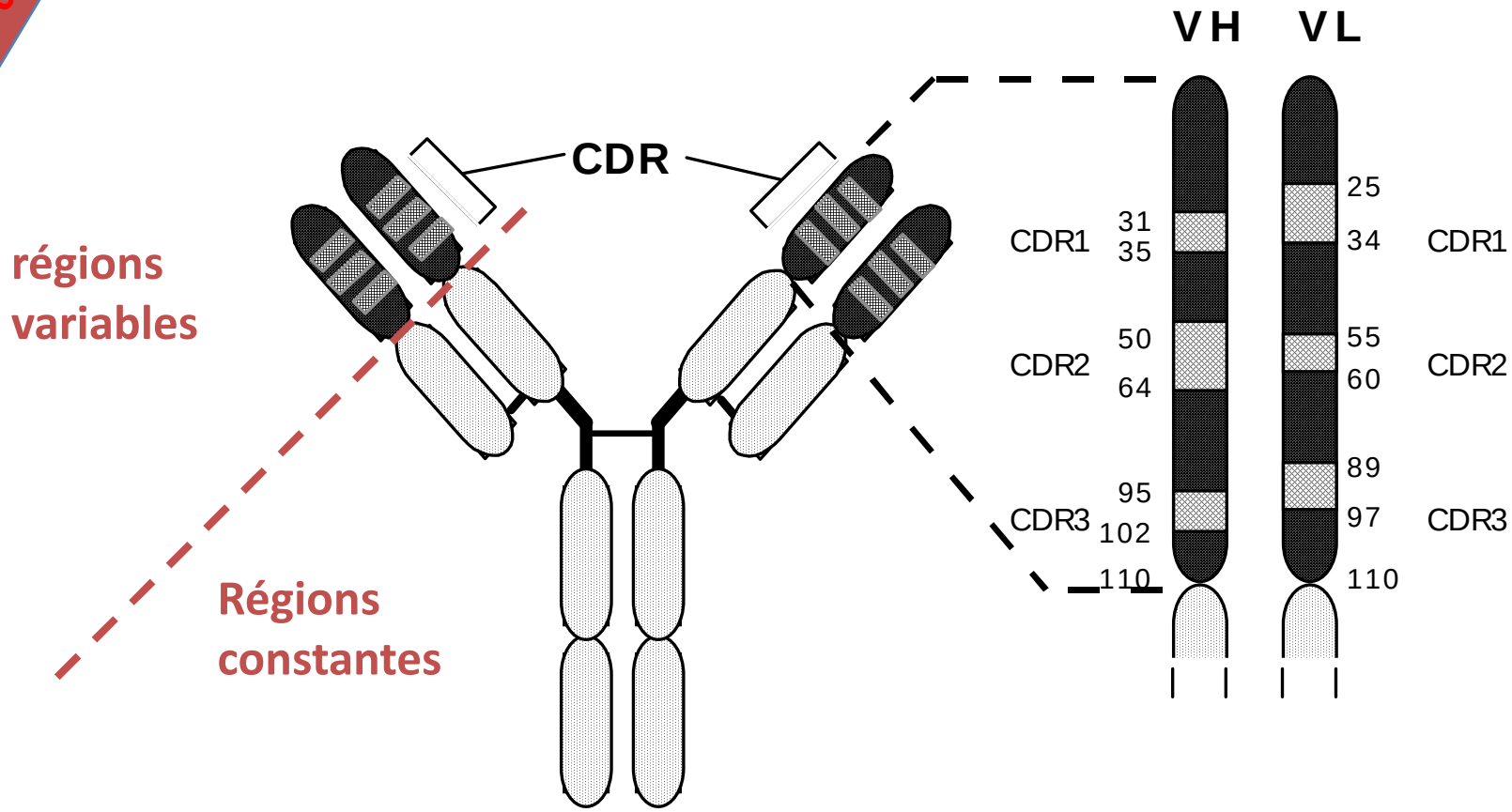
Théorie de la sélection clonale: 1958



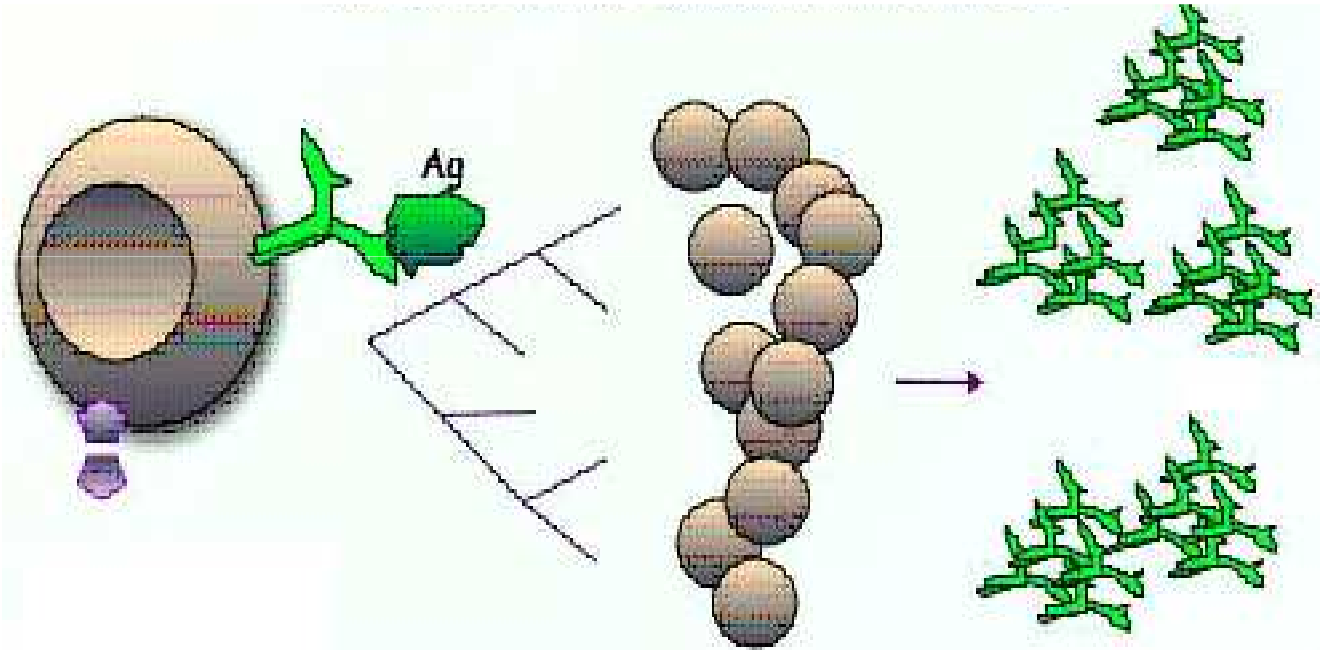
Vu en cours

Structure du site anticorps

régions déterminant la complémentarité (CDR)



Chaque anticorps est produit par un clone de lymphocyte B



Origine de la diversité des Anticorps

Principaux mécanismes qui permettent de générer la diversité des Anticorps chez les mammifères

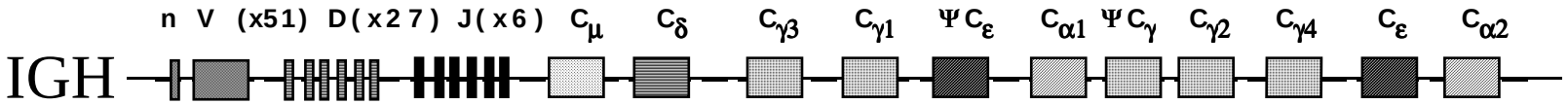
- Des gènes Variables en très grand nombre

- Des recombinaisons somatiques entre différents segments génétiques (V, J, D) permettant de former une région Variable

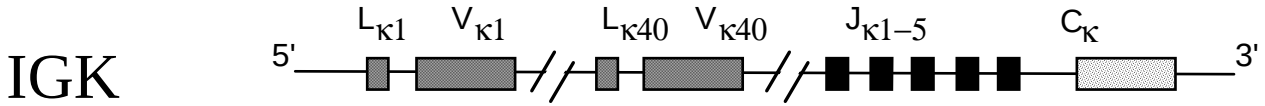
- Des mutations somatiques

- Association ‘chaînes lourdes/chaînes légères’

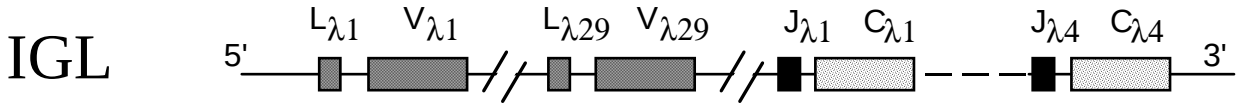
Organisation des Loci des chaînes des Ig



Chromosome 14



Chromosome 2

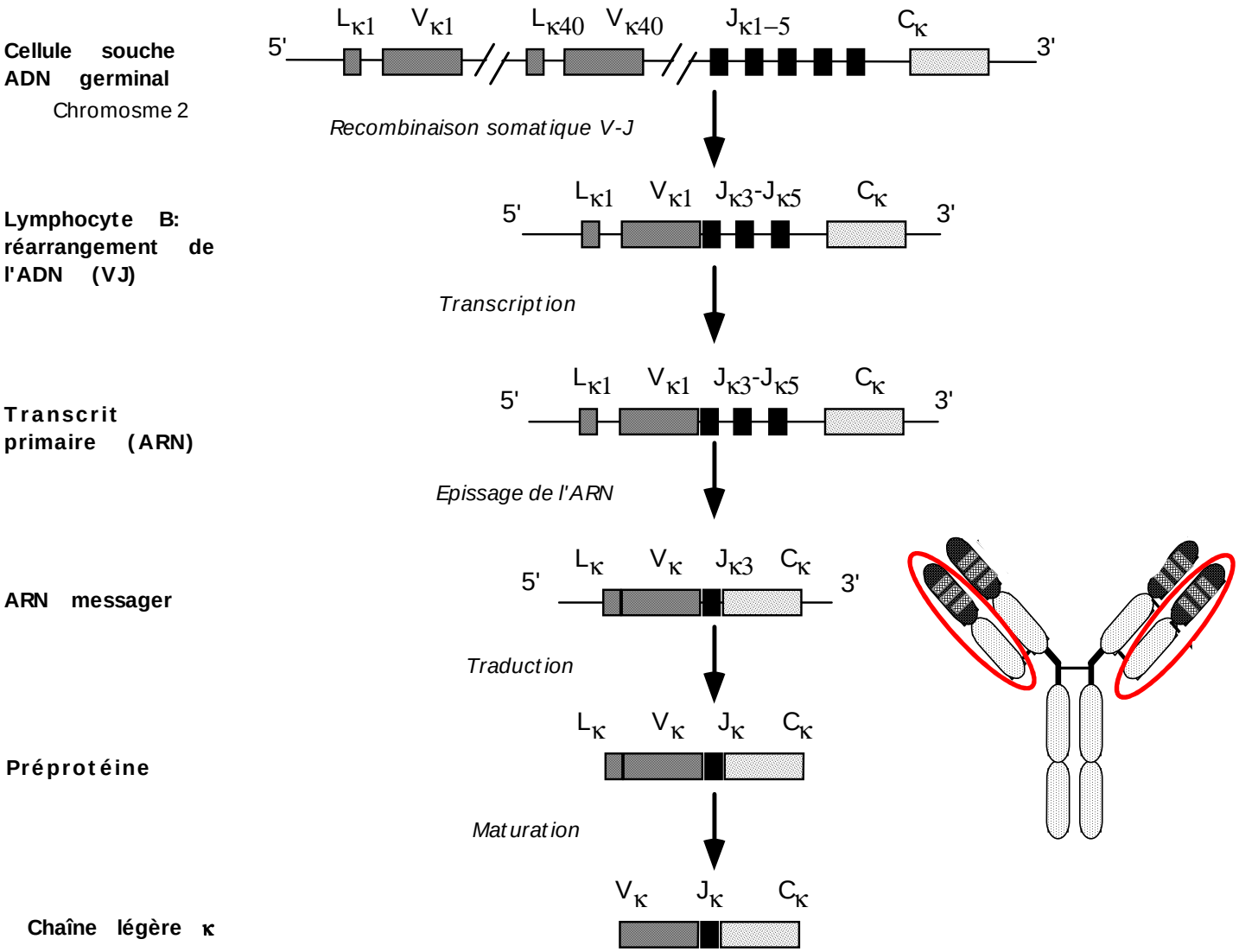


Chromosome 22

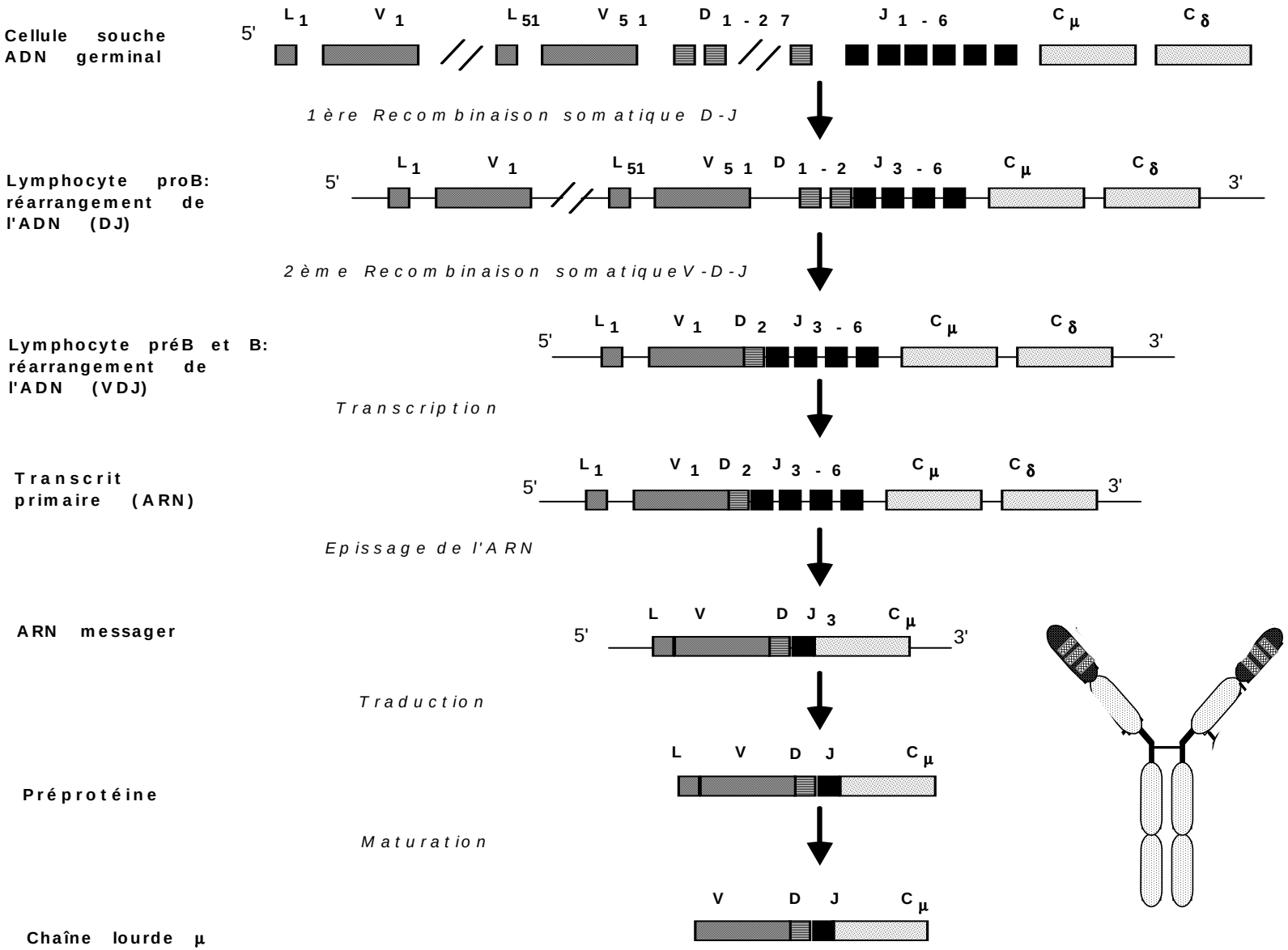
	Chr. 14	Chr. 2	Chr. 22
Locus	**IGH**	**IGK**	**IGL**
Chaînes d'Ig	**H**	**κ**	**λ**
nbre de gènes C	9	1	4
nbre de gènes V	51	40	29
nbre de segments J	6	5	4
nbre de segments D	27	0	0
Réarrangement	V-D-J	V-J	V-J
Diversité jonctionnelle	+++	++	++
Diversité N	+++	-	-
Mutations	++	++	++

Chaine légère

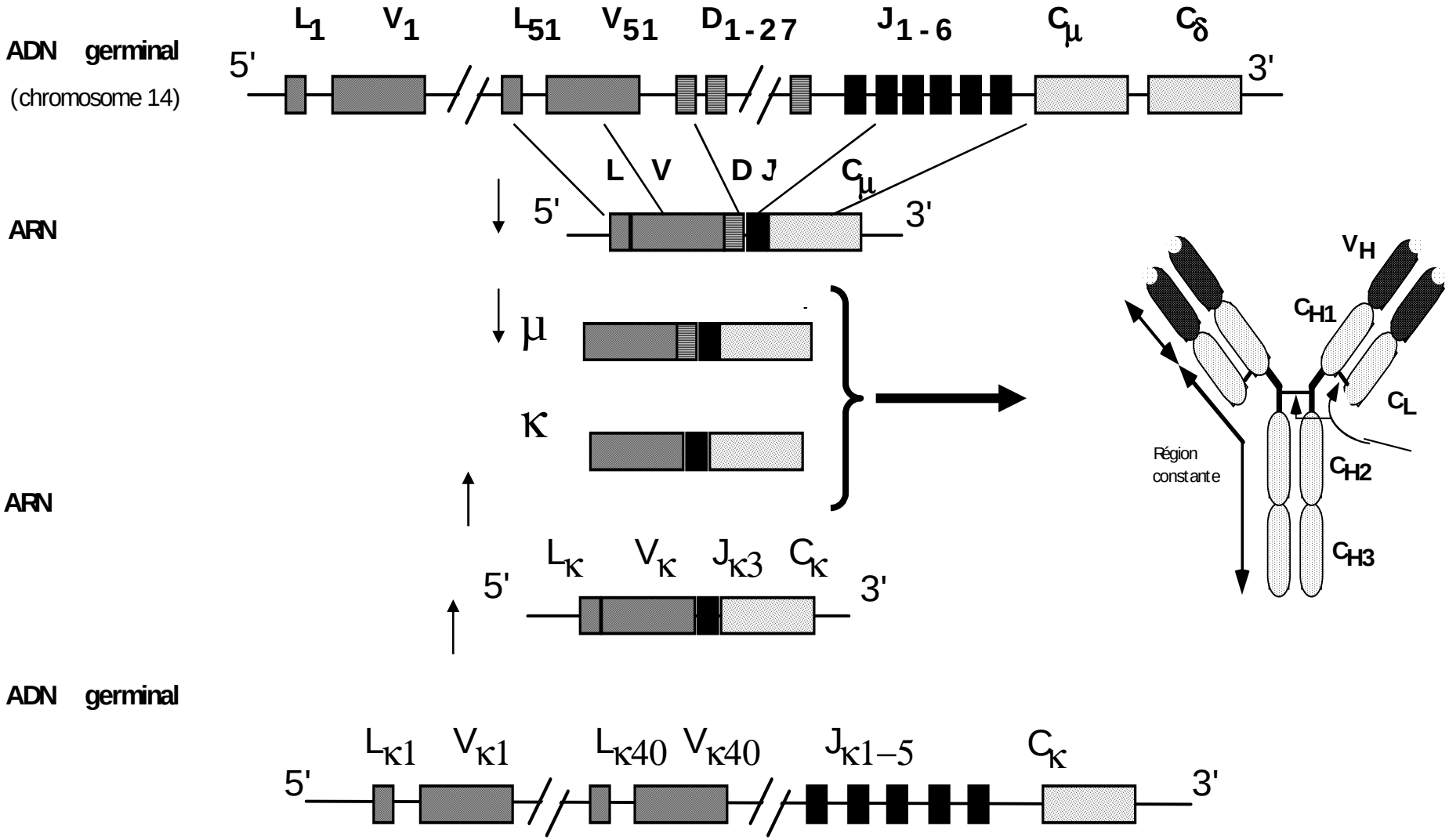
Organisation et réarrangement du locus de la chaîne κ



Chaine lourde (IGH)

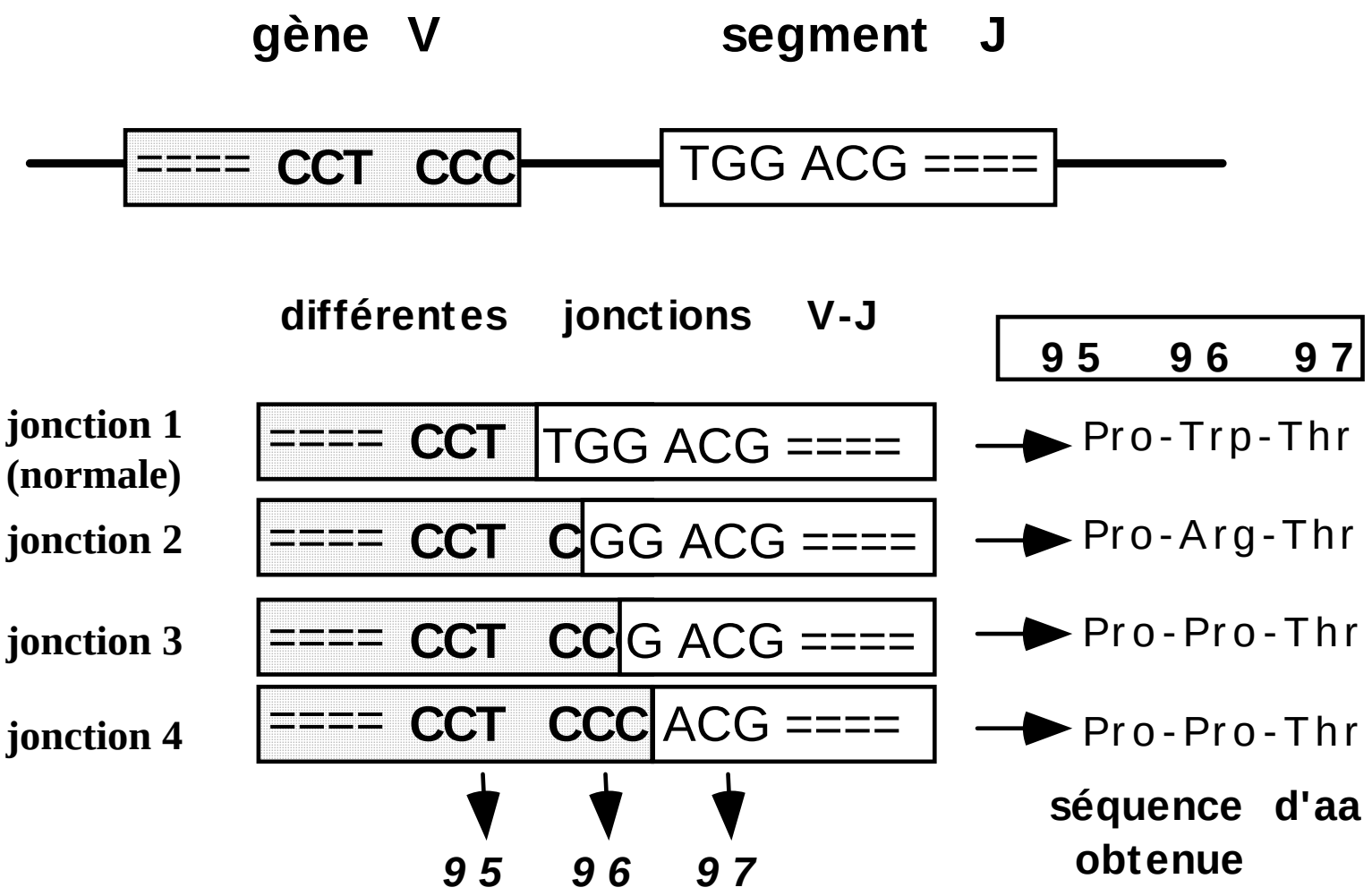


Réarrangement et expression des gènes des chaînes μ et κ



Locus **Chaînes d'Ig**	**IGH** **H**	**IGK** **κ**	**IGL** **λ**
nbre de gènes C	9	1	4
nbre de gènes V	51	40	29
nbre de segments J	6	5	4
nbre de segments D	27	0	0
Réarrangement	V-D-J	V-J	V-J
Diversité jonctionnelle	+++	++	++
Diversité N	+++	-	-
Mutations	++	++	++

Diversité jonctionnelle VL-JL



Locus **Chaînes d'Ig**	**IGH** **H**	**IGK** **κ**	**IGL** **λ**
nbre de gènes C	9	1	4
nbre de gènes V	51	40	29
nbre de segments J	6	5	4
nbre de segments D	27	0	0
Réarrangement	V-D-J	V-J	V-J
Diversité jonctionnelle	+++	++	++
Diversité N	+++	-	-
Mutations	++	++	++

κ = 1Cx40Vx5jx4(ij) = 800

λ= 4Cx29Vx4jx4(ij)=1856

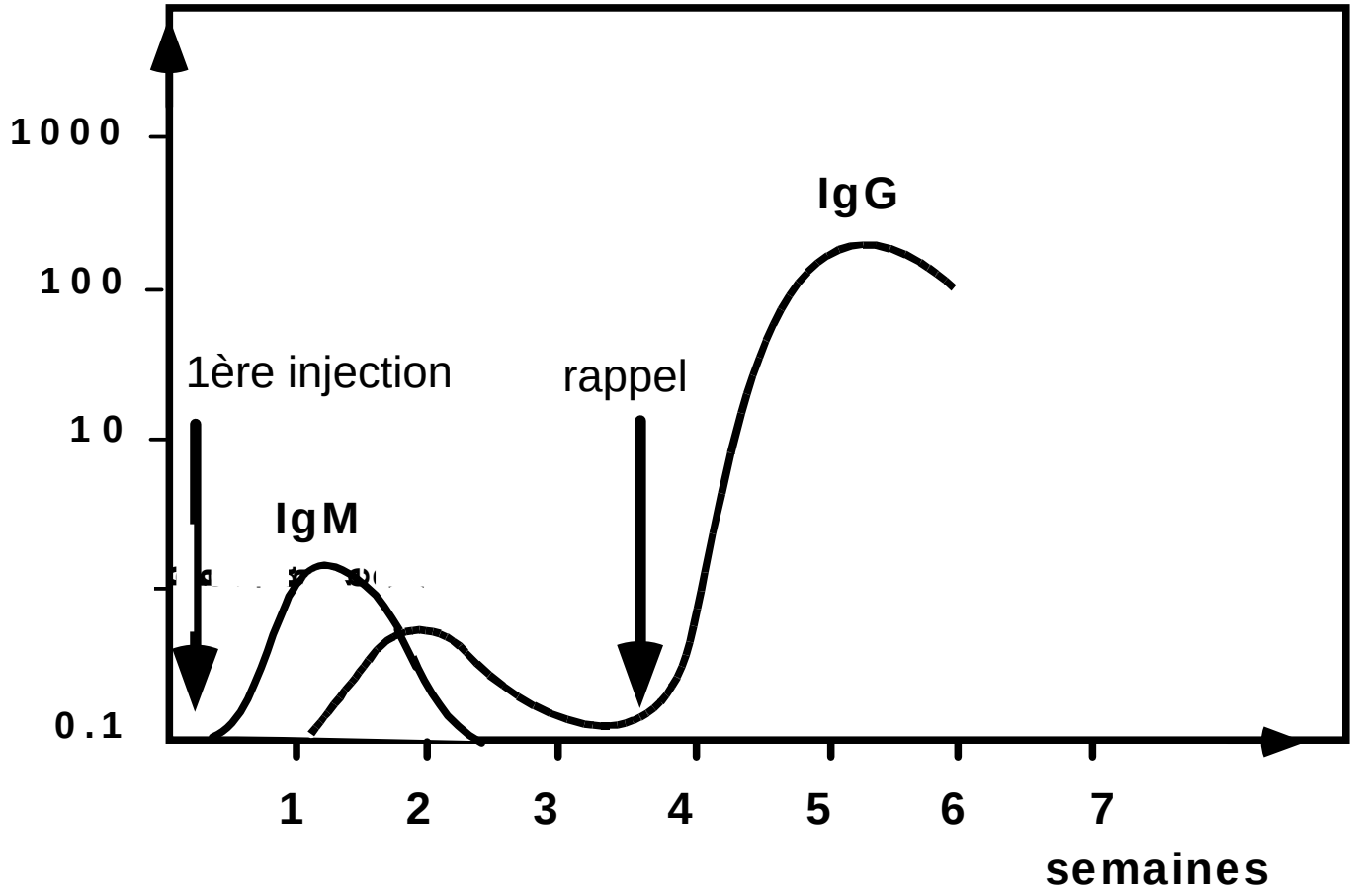
μ= 1Cx51Vx6jx27dx4(ij)x4(ij)=132192

IgM= μ (κ+λ) = 3.5×10^8

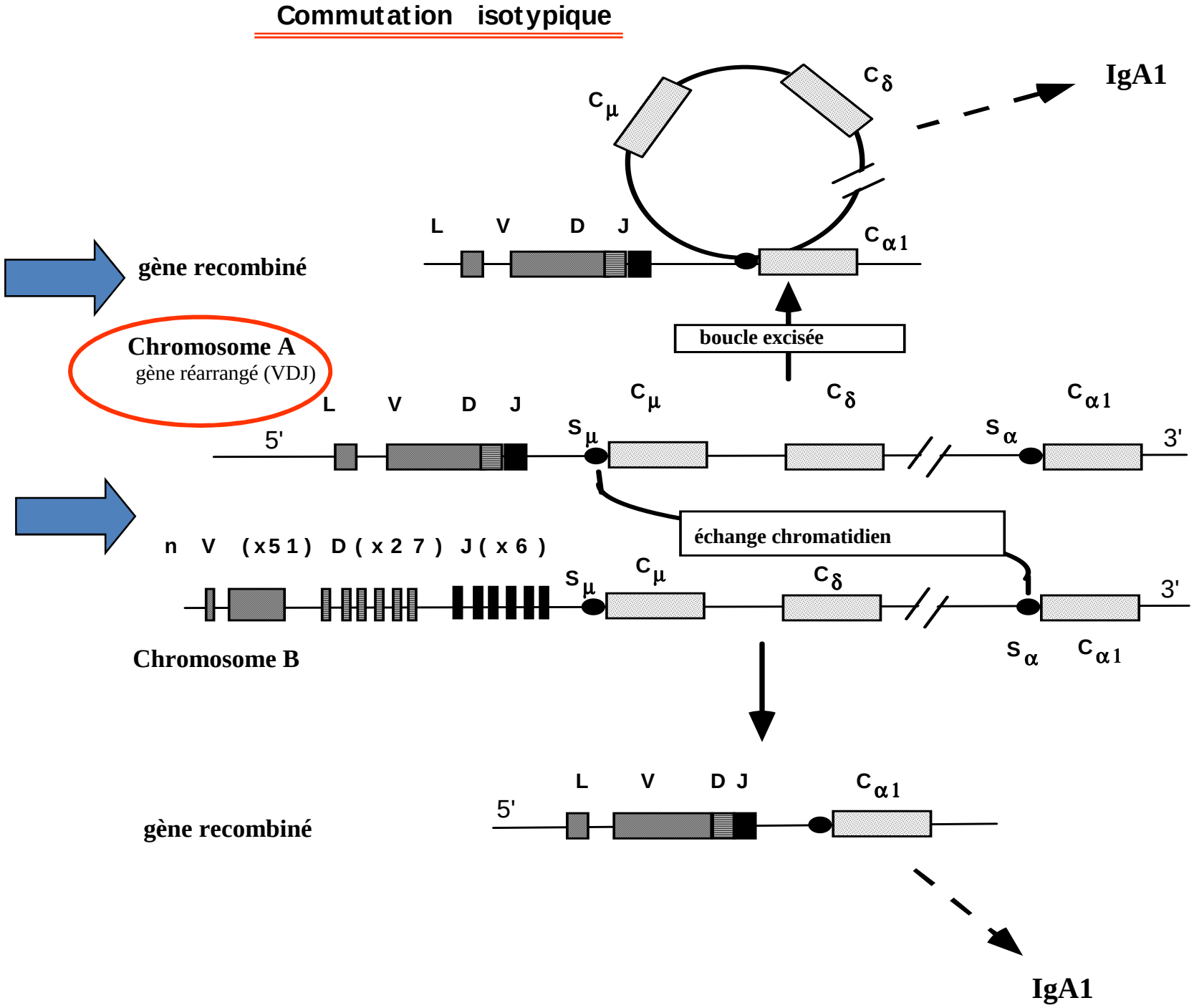
3.5×10^8 x Mutations Somatiques x diversité N

Maturation de la réponse immune et commutaion isotypique

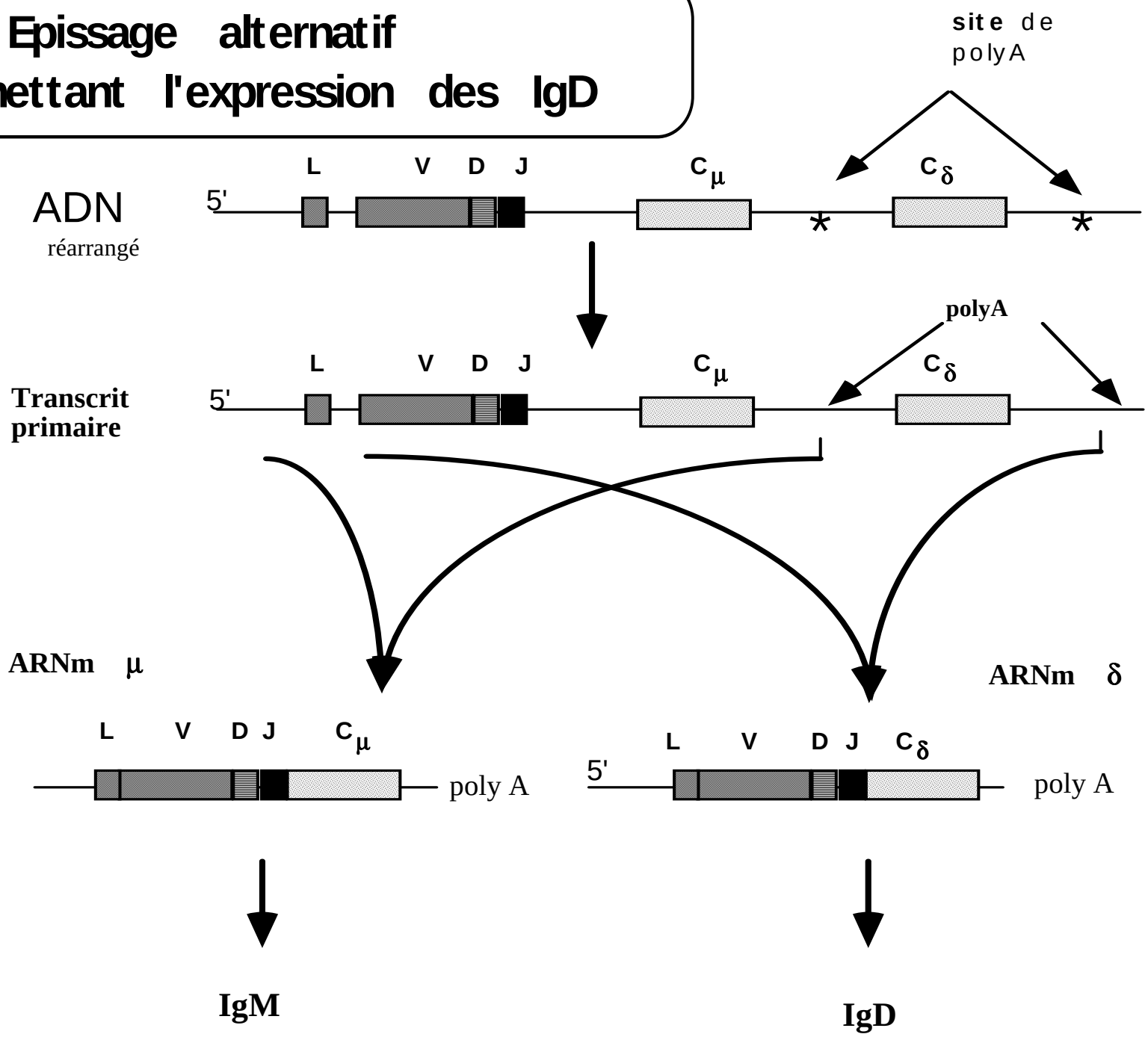
- cinétique des réponses Ac primaire et secondaire-



Commutation isotypique

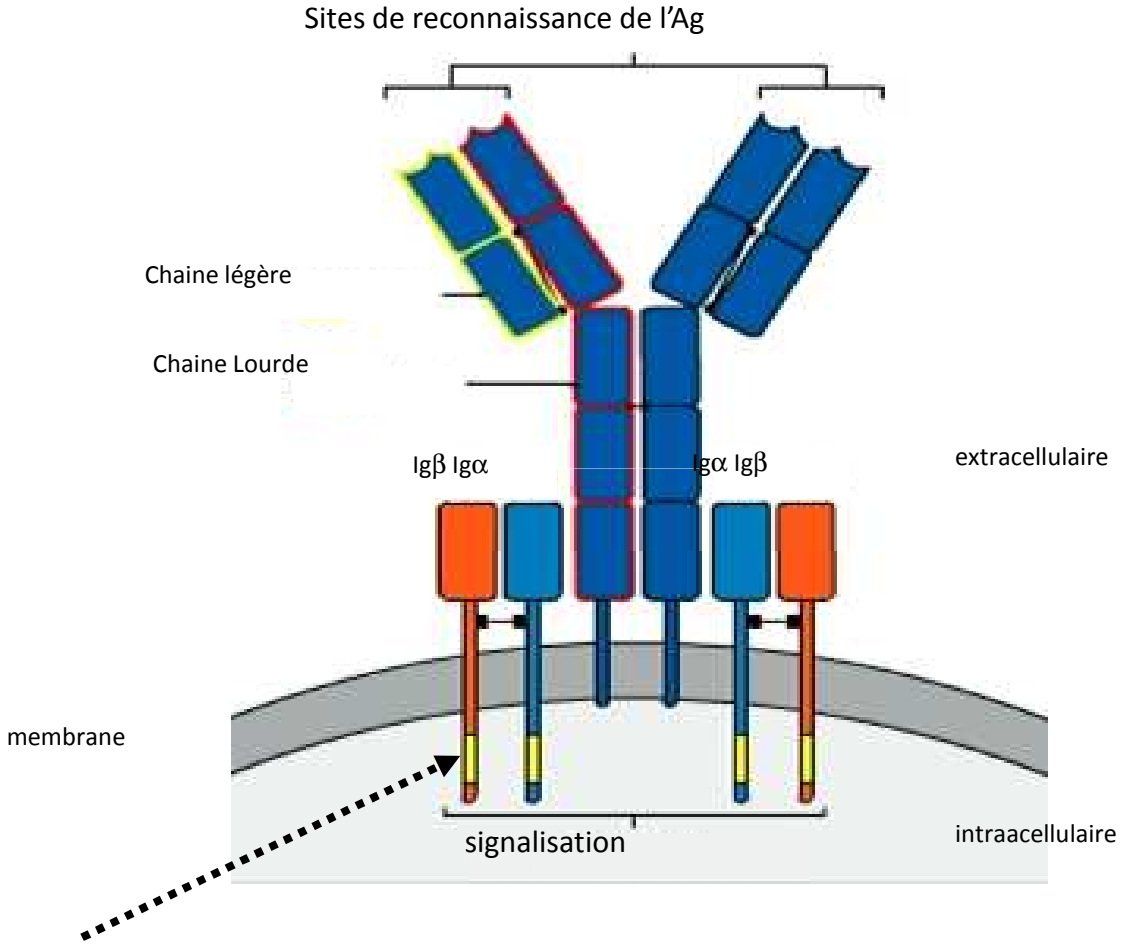


Epissage alternatif permettant l'expression des IgD



Vu en cours

BCR: Récepteur des lymphocytes B

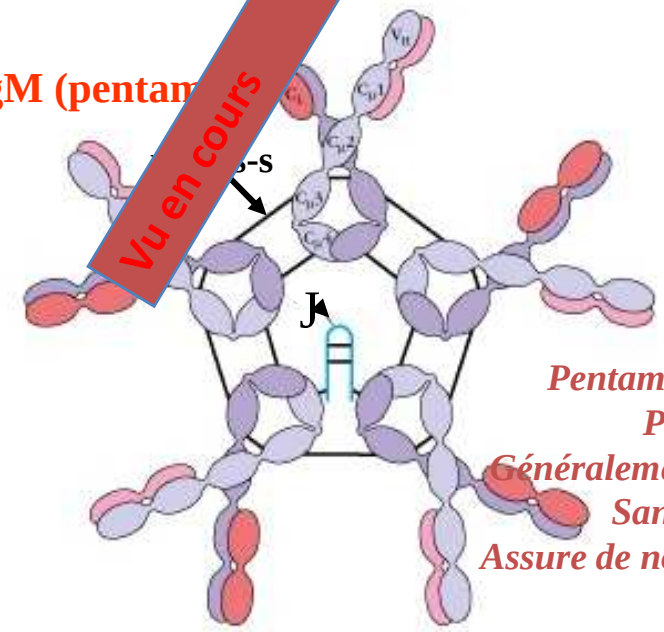


ITAM

(Immune Receptor Tyrosine-based Activation Motif)

IgM (pentam

Vu en cours



Pentamères: valence 10
Peu stables
Généralement de faible affinité
Sang et lymphe
Assure de nombreuses fonctions

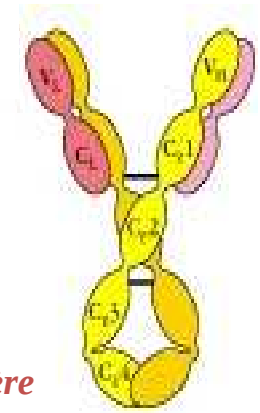
IgA
Dimérique
(forme sécrétoire)

- Monomère, dimère, et formes sécrétoires

- Forme sécrétoire stable

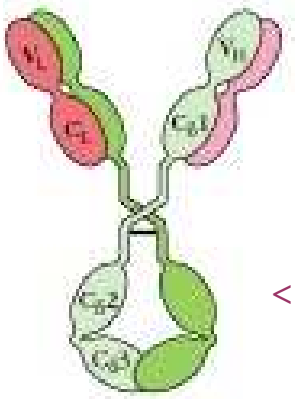
- Sang
muqueuses
et sécrétions
(bille, salive, larmes, mucus)

IgE



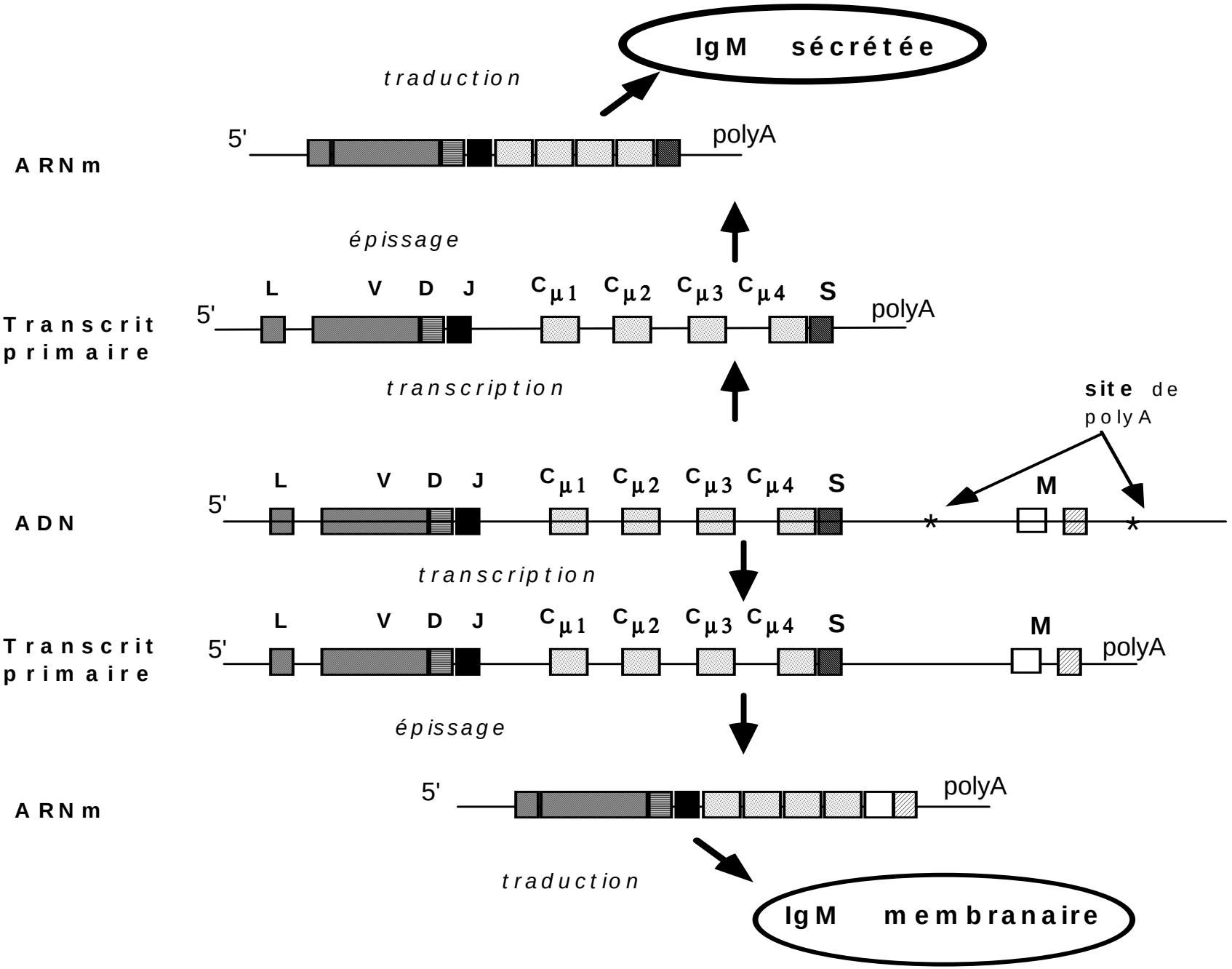
-Monomère
-Thermosensible
-Tissulaire (à l'état de trace dans le sang)
-Nombreuses fonctions

IgD



< 1% des Ig sériques

Très sensible au protéolyse
Tendance à se dégrader spontanément
Associée aux membranes des cellules B


IgM sécrétée
traduction
ARNm
5'
polyA
épissage
Transcrit primaire
L V D J Cμ1 Cμ2 Cμ3 Cμ4 S
5'
polyA
transcription
site de polyA
ADN
L V D J Cμ1 Cμ2 Cμ3 Cμ4 S M
5'
transcription
Transcrit primaire
L V D J Cμ1 Cμ2 Cμ3 Cμ4 S M
5'
polyA
épissage
ARNm
5'
polyA
traduction
IgM membranaire