

THÈME 3-B
CHAPITRE 2 :
L'IMMUNITÉ ADAPTATIVE

Introduction

L'immunité innée ne permet pas toujours l'élimination des éléments étrangers (= **Antigène** : molécule étrangère à l'organisme et qui déclenche une réaction immunitaire) qui peuvent alors infecter l'organisme. Des maladies apparaissent. L'organisme met en place une immunité adaptative ciblée sur un antigène précis.

* **Antigène** : molécule étrangère à l'organisme et qui déclenche une réaction immunitaire

Problèmes : Comment cette immunité se met-elle en place ?

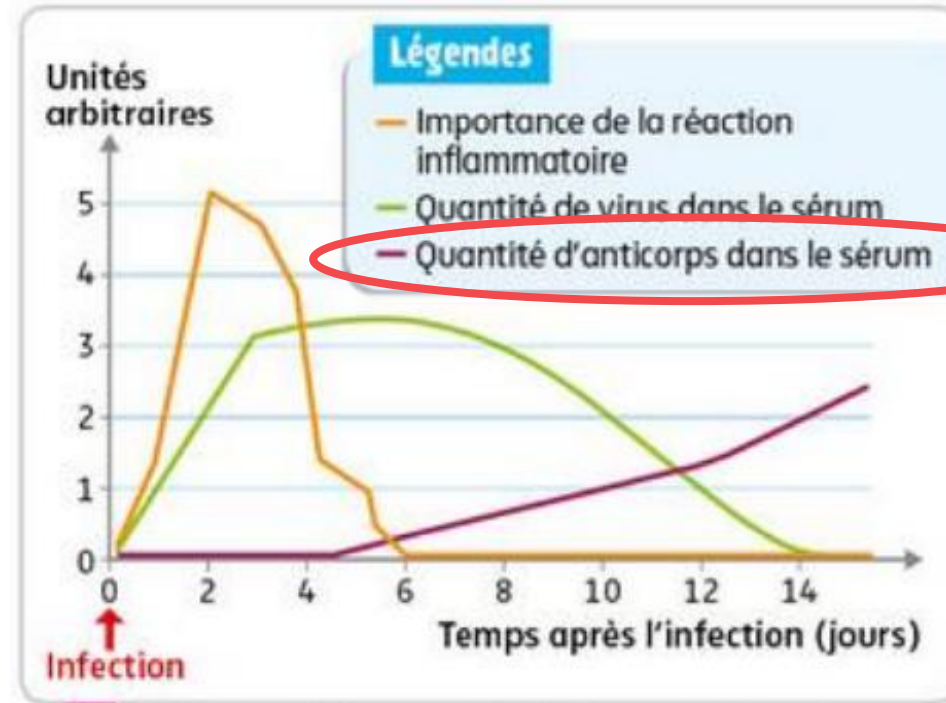
Quelles cellules servent de support à cette immunité et par quels mécanismes parviennent-elles à éliminer les agresseurs de l'organisme. ?

1. Les acteurs de l'immunité adaptative

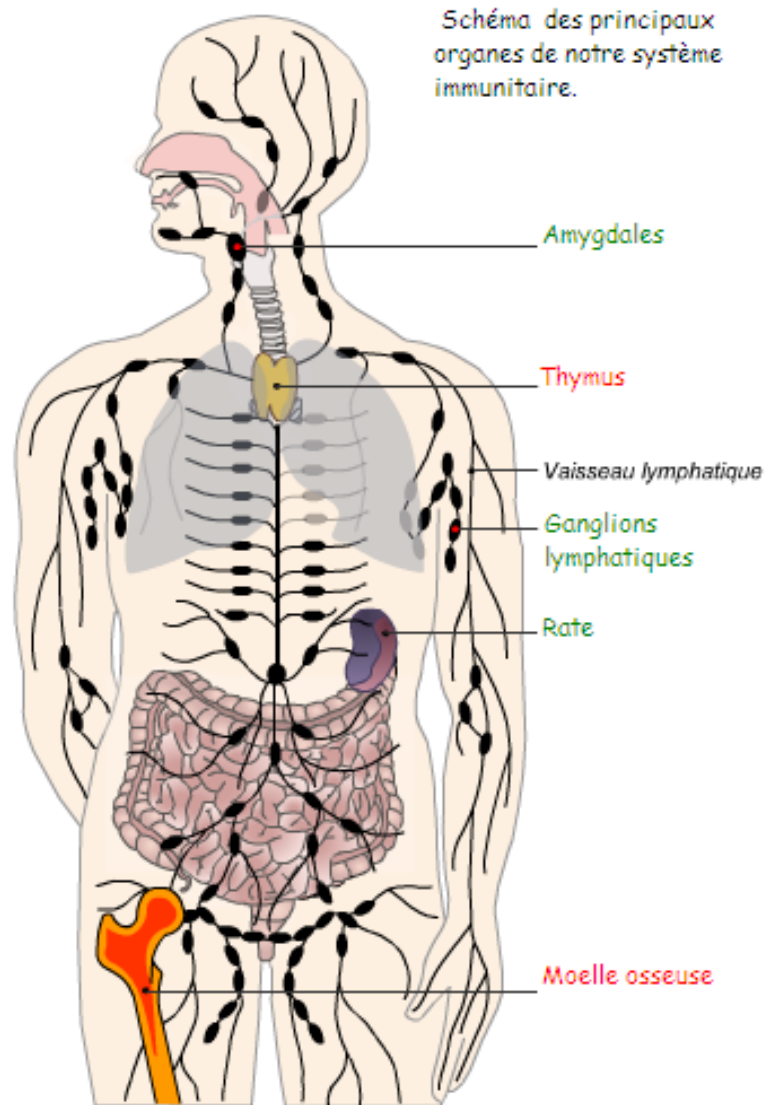
Le sérum correspond au sang débarrassé de ses cellules et des protéines de la coagulation. On suit au cours du temps, après une infection virale, la quantité de virus dans le sérum ainsi que l'importance de la réaction inflammatoire (réaction innée) et la quantité d'anticorps. Les résultats sont donnés dans le graphique.

	Résultats pour l'individu	Valeurs de références (normes pour un individu sain)
Numération globulaire		
Hématies ou globules rouges	4 373 000 / mm ³	de 4 000 000 à 5 000 000
Hémoglobine	12 g / 100 mL	11,5 à 15
Hématocrite	42,3 %	37 à 47
Leucocytes ou globules blancs	12 300 / mm ³	3 500 à 10 000
Formules sanguines		
Lymphocytes B et T	9 105 / mm ³	de 1 000 à 4 000
Monocytes	923 / mm ³	de 200 à 1 200
Numération des plaquettes	209 000 / mm ³	de 150 000 à 500 000

Résultats simplifiés d'une analyse sanguine chez un individu atteint d'une angine virale.



Graphique de la quantité de virus dans le sérum, de la quantité d'anticorps et de l'importance de la réaction inflammatoire au cours du temps après l'infection.

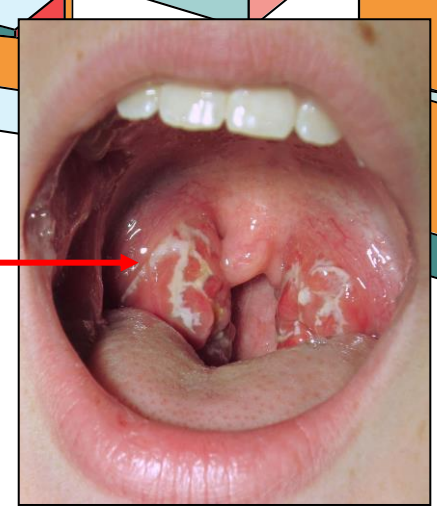


Organes lymphoïdes primaires

Organes lymphoïdes secondaires



Ganglion gonflé = signe d'une infection; le système immunitaire réagit pour lutter contre l'antigène



Le **système immunitaire** :

Il est composé **d'organes lymphoïdes primaires** et **secondaires** :

- Le **thymus** et la **moelle osseuse**, deux organes lymphoïdes primaires où se différencient, prolifèrent et sont sélectionnés des lymphocytes;
- La **rate** et les **ganglions lymphatiques**, organes lymphoïdes secondaires et point de départ de l'immunité adaptative.
- Les **lymphocytes**, cellules effectrices de la réponse immunitaire adaptative, sont les principaux composants cellulaires des organes lymphoïdes.

Ces organes sont reliés par des **vaisseaux sanguins et lymphatiques** qui circulent dans tout le corps humain.

Les cellules de l'immunité adaptative

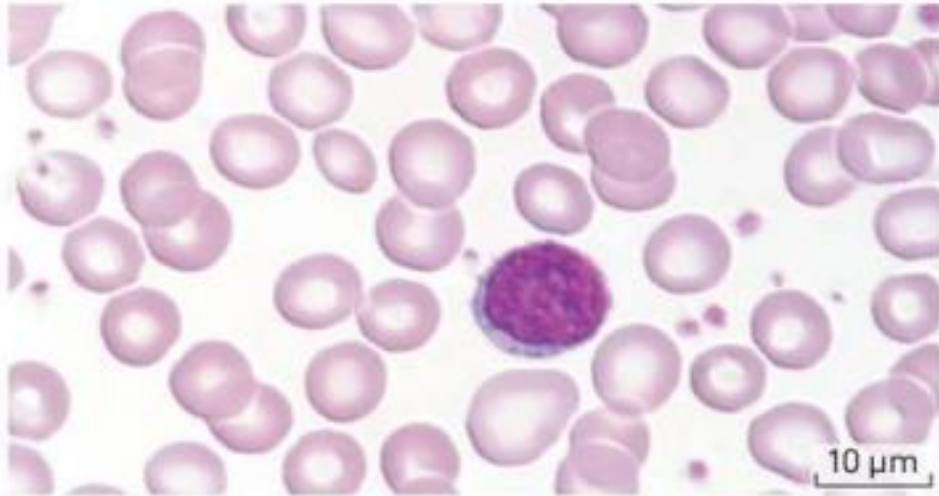
Forme : plus ou moins sphérique, avec un gros noyau.

Diamètre : 8 à 12 μm , à peine plus gros que les hématies.

Nombre : 1 000 à 4 000 par mm^3 de sang, soit à 20 à 40 % de la totalité des leucocytes .

Deux catégories principales de lymphocytes, les **lymphocytes B** (ou LB) et les **lymphocytes T** ou LT), très semblables au microscope, qui se distinguent par la nature de leurs récepteurs membranaires (récepteurs B, aussi appelés **anticorps** membranaires, et récepteurs T), qui déterminent leurs fonctions.

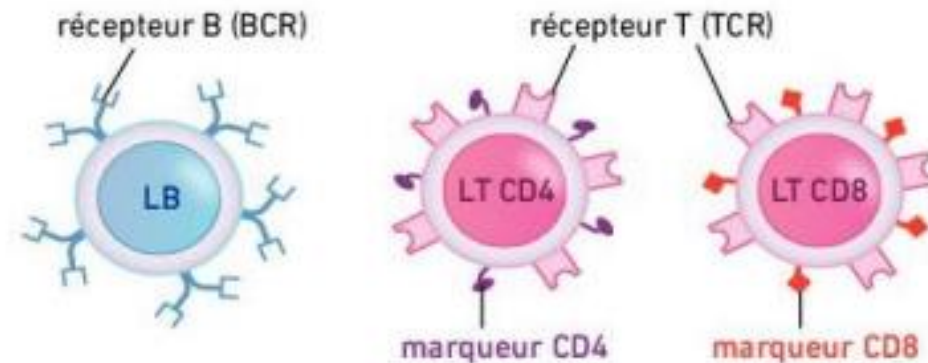
Les LT sont divisés en deux sous-types : les **LT CD4** et les **LT CD8** , caractérisés par des marqueurs membranaires appelés CD4 et CD8.



A Un lymphocyte au milieu d'hématies (sang, microscope optique).

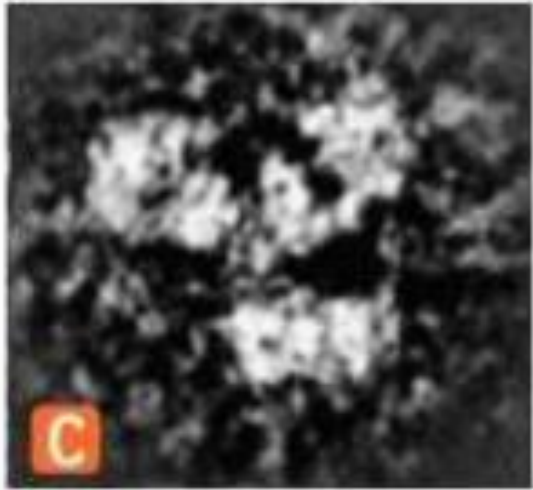


B Lymphocyte (MET).



C Récepteurs et marqueurs des lymphocytes.

Les anticorps



La photographie **C**, à plus fort grossissement, présente une molécule d'anticorps. Celui-ci a la forme d'un Y et c'est par les extrémités de ses « bras » qu'il se fixe à l'antigène. Les antigènes sont alors immobilisés et neutralisés : ils ne peuvent plus exercer leur action pathogène.



anticorps
(en rouge : sites de fixation sur l'antigène)

Source bordas 1ère Spé SVT

Lors de la **réaction adaptative** de l'organisme, on observe dans le sang et la lymphe une **augmentation du nombre des lymphocytes** et/ou de la quantité de protéines de la famille des globines appelées **anticorps** ou **immunoglobulines**.

On dit que le patient est **séropositif** s'il possède des anticorps contre un antigène précis dans son sérum (plasma débarrassé des protéines de la coagulation).

Les **lymphocytes** sont de petites cellules sphériques présentes dans le plasma et la lymphe. On distingue deux familles selon leur récepteur membranaire :

- les **lymphocytes B** ou **LB** (B=os pour bone en anglais) possédant dans leur membrane **des anticorps** ;
- les **lymphocytes T** ou **LT** (T pour Thymus) possédant **des récepteurs T**. Il existe deux sous-familles de LT en fonction d'autres marqueurs membranaires : **les CD4** et **les CD8 (cluster of differentiation 4 or 8)**.

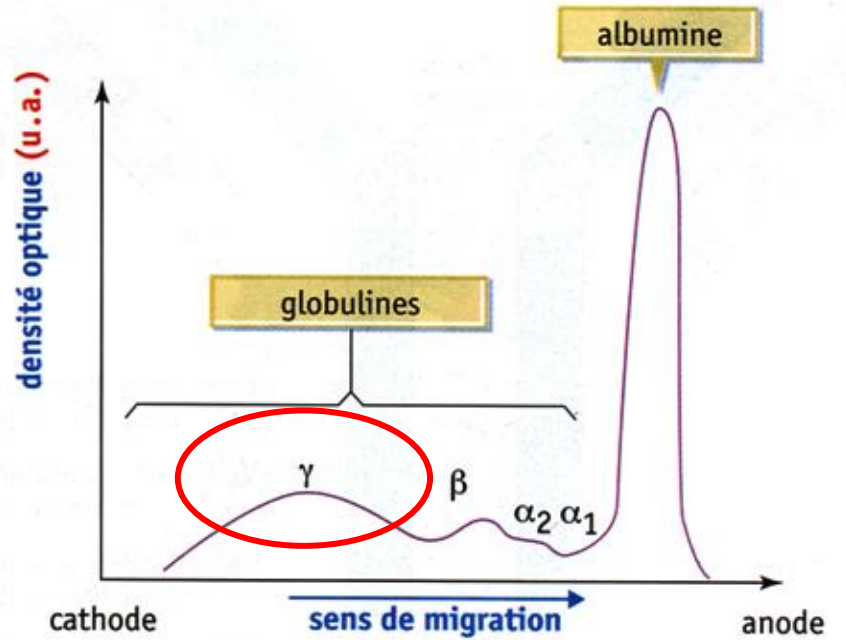
Il existe 2 types d'anticorps :

- anticorps comme **récepteur membranaire** pour l'antigène (on parle de **BCR** pour « **B cell receptor** »)
- anticorps sécrétés **circulants**, structurellement identiques à leur équivalent membranaire (à l'exception d'un segment transmembranaire et d'une petite partie intracytoplasmique que l'on ne retrouve que dans la version membranaire).

Les **anticorps** sont aussi appelés **immunoglobulines** car on les retrouve, après électrophorèse des protéines du sérum, dans les différentes fractions (α , β et γ) des globulines.

On distingue **cinq classes d'immunoglobulines** : **IgG, IgM, IgA, IgE et IgD**

Activité 2 : structure et propriété des anticorps



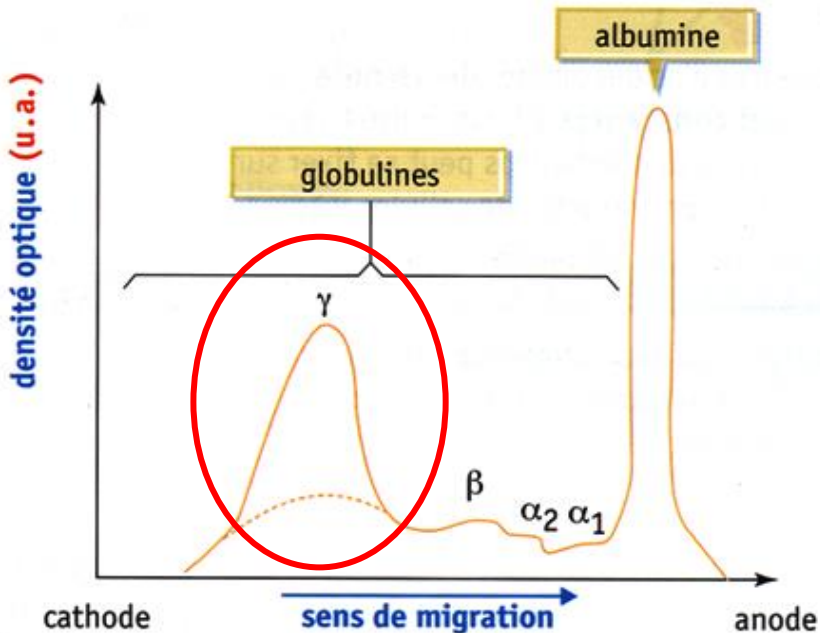
Document : Profils électrophorétiques d'un animal non immunisé (*en haut*) et d'un **animal immunisé*** c'est-à-dire après injection d'un antigène* (*en bas*).

les immunoglobulines γ ou gammaglobulines sont encore appelées **anticorps**.

Après avoir injecté un **antigène** à un animal et après un **délai**, on constate une augmentation de la concentration en immunoglobulines γ dans le **sérum** des lapins : ce sont des molécules circulantes appelées **anticorps**. La présence de ces anticorps permet de dire que les lapins ont été **immunisés**.

Rq : Avant l'injection, le sérum du lapin contient tout de même ces immunoglobulines γ . **Les anticorps préexistent avant tout contact avec un antigène.**

Une réaction immunitaire va donc consister à **amplifier** leur nombre

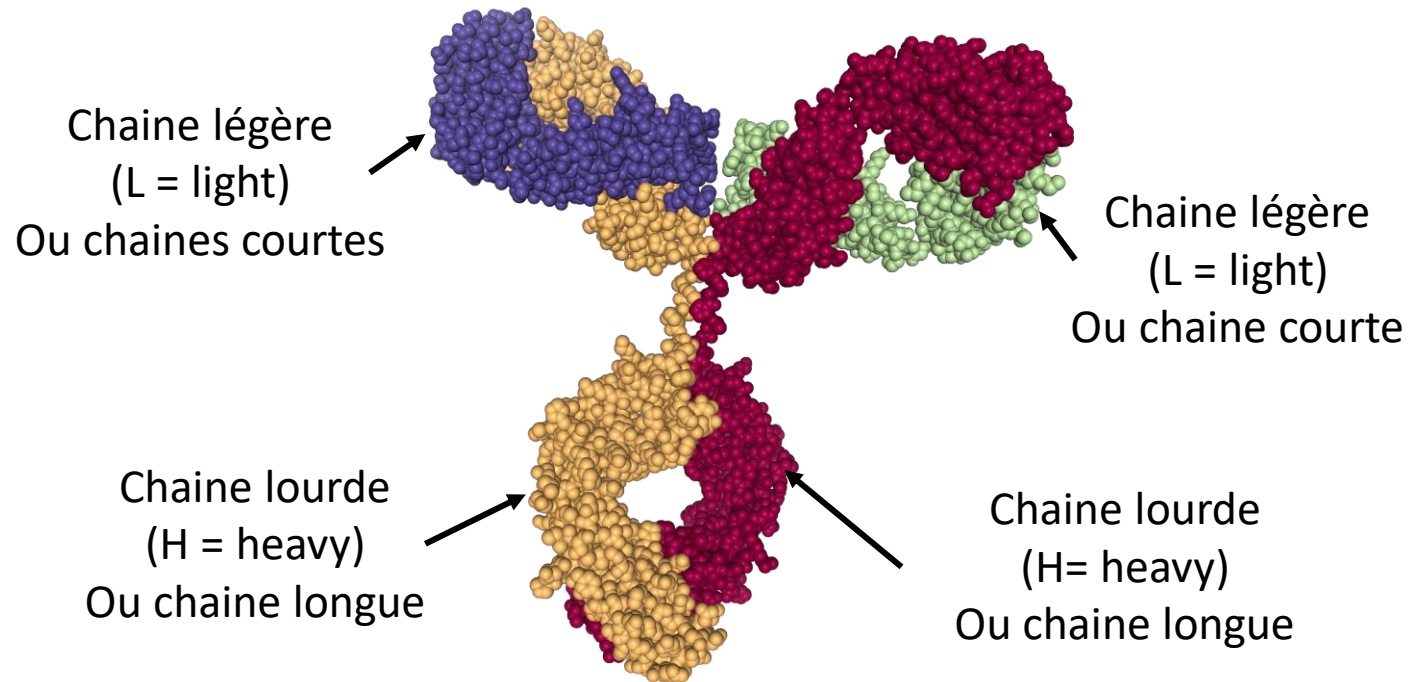


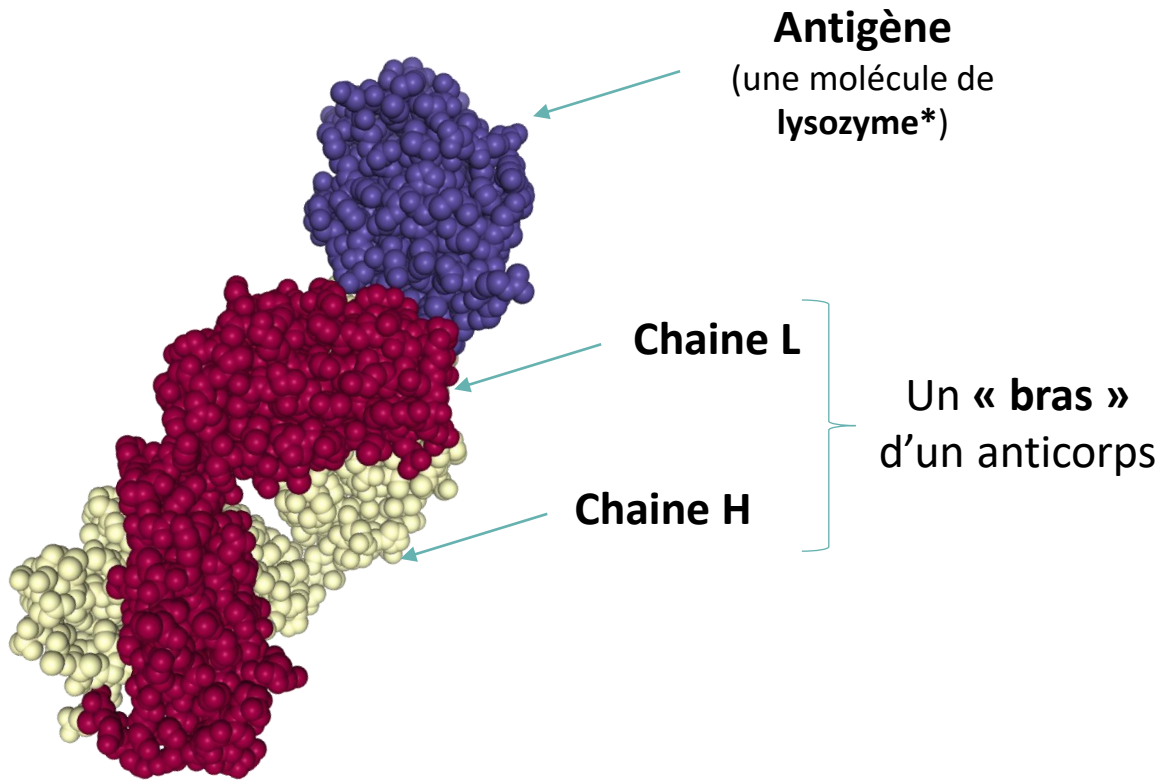
La forme générale d'un anticorps est un « Y ».

Un anticorps est une molécule complexe formée de **4 chaînes protéiques** : **2 chaînes longues** (ou « **lourdes** » en référence à leur poids moléculaire = **chaînes « H »** = *heavy* en anglais) et **2 chaînes courtes** (ou « **légères** » = **chaînes « L »** = *light*). Chaînes lourdes et légères sont torsadées et forment les 2 « bras » de l'anticorps. Les anticorps sont des protéines donc composés d'un ensemble d'acides aminés.

Rq (pour aller plus loin) : Ces éléments ne sont pas à prendre en compte dans le programme de 1^{ère} Spécialité.

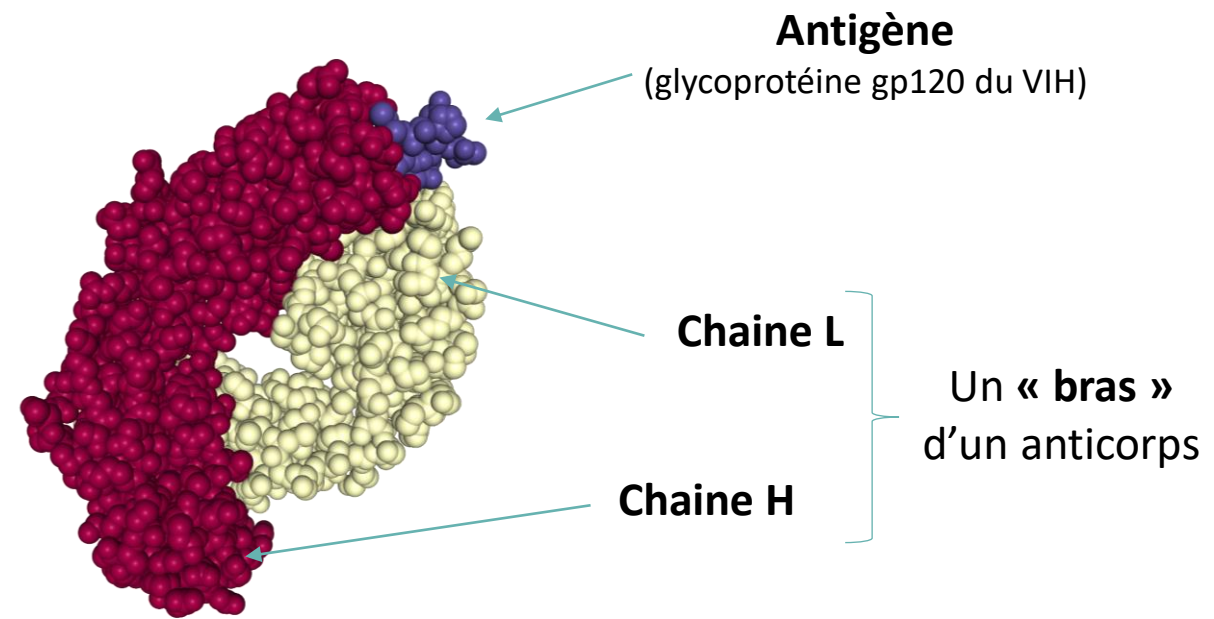
Pour la cohésion de l'ensemble, chaînes lourdes et légères sont unies par des liaisons appelées « **ponts disulfures** » (liaison entre 2 acides aminés soufrés comme la cystéine). Entre les deux chaînes lourdes formant la « **jambe** » de l'anticorps se trouve un sucre.



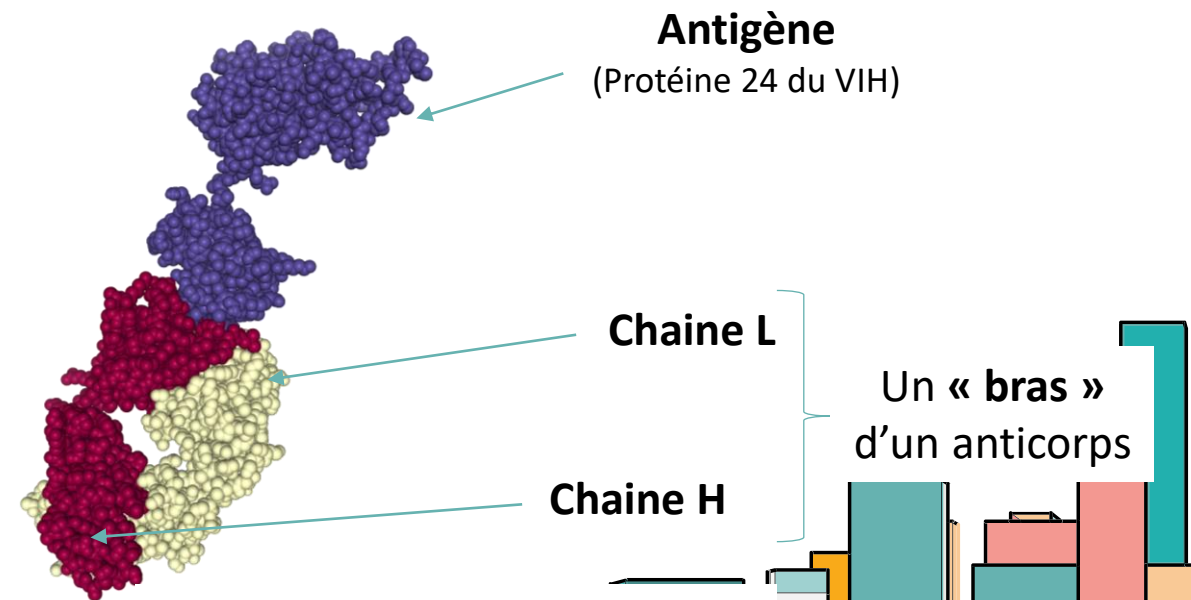


Anticorps anti-lysozyme

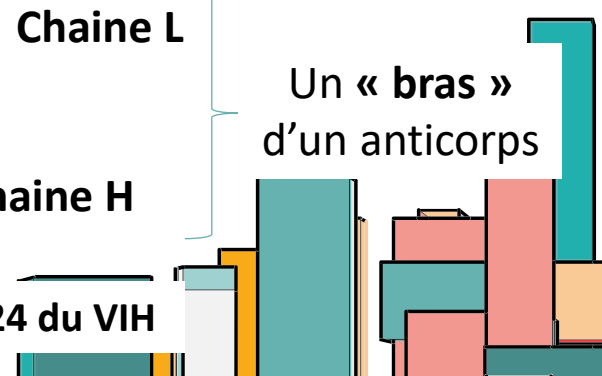
*Lysozyme : enzyme dégradant la paroi de certaines bactéries, le lysozyme est impliqué dans la défense contre les infections bactériennes



Anticorps anti-GP120-VIH



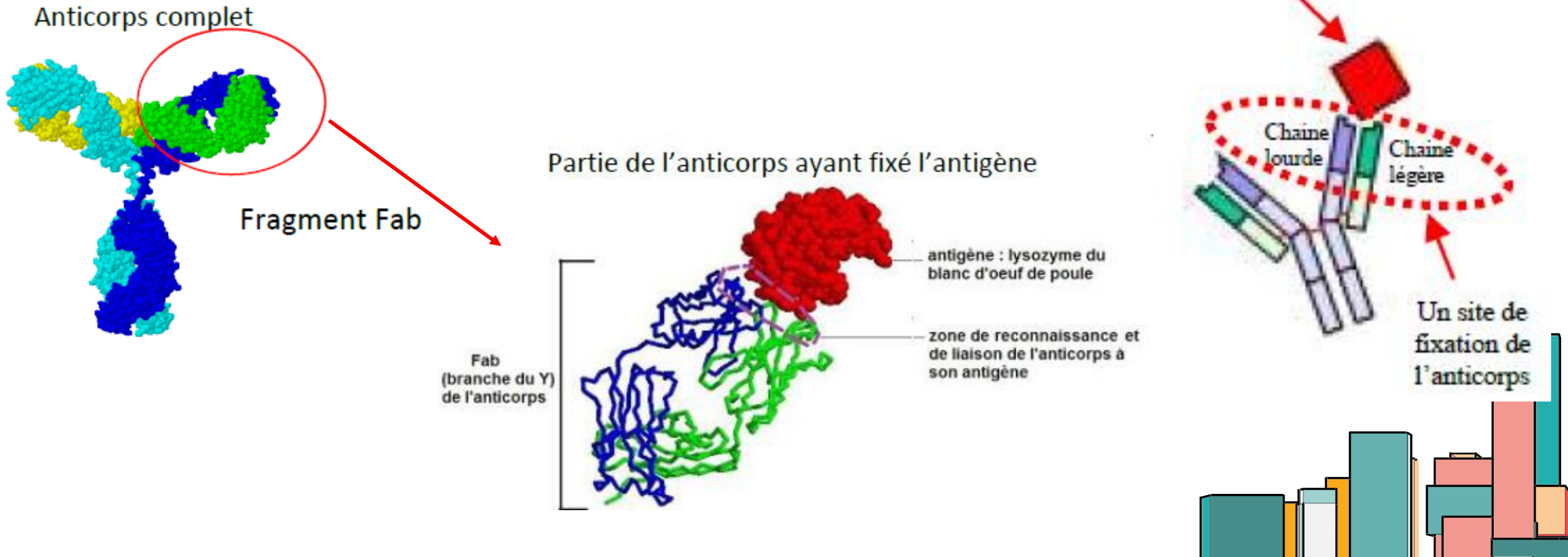
Anticorps anti-protéine 24 du VIH



L'ouverture de plusieurs fichiers permet de montrer qu'un **antigène (Ag)** est fixé à l'extrémité d'un "bras" de l'**anticorps (Ac)**. Donc, le site de fixation de l'antigène est formé à la fois par une partie d'une des deux chaînes lourdes et par une des deux chaînes légères.

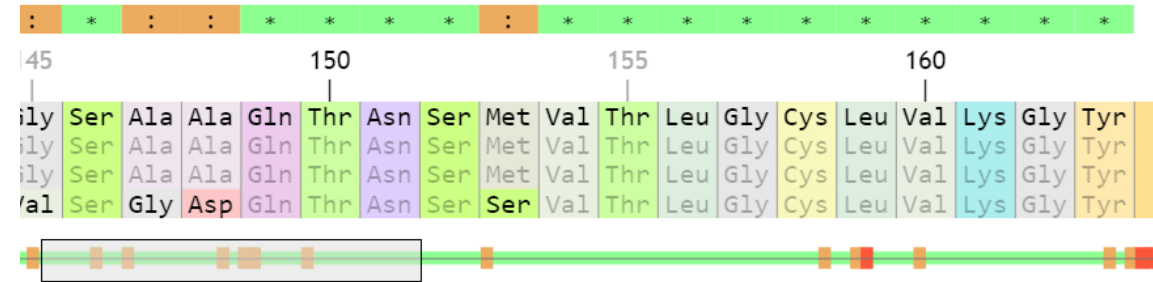
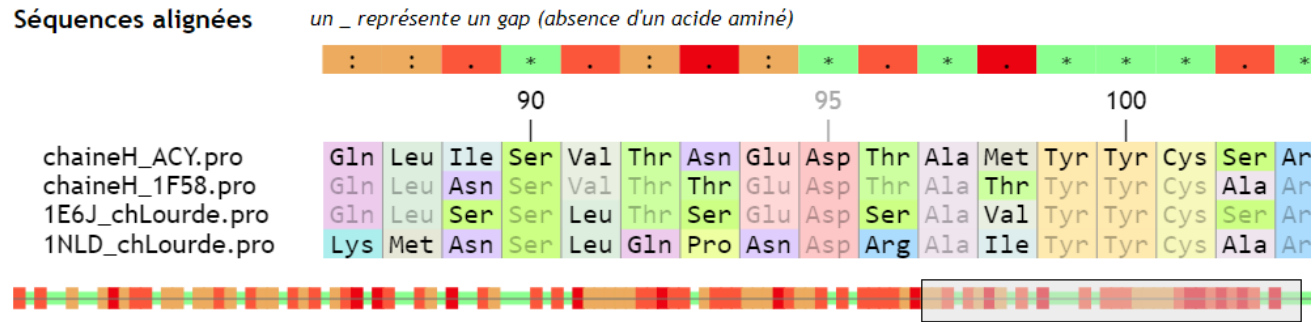
Un **anticorps** possède donc **deux sites de fixation de l'antigène**. Par conséquent la réaction antigène-anticorps (Ag-AC) se fait par contact.

Rq. Un Ac ne détruit pas un Ag, il le neutralise.



Comparaison de 4 chaînes lourdes de 4 anticorps différents

Ces 4 anticorps sont spécifiques de 4 molécules antigéniques portés par le virus de l'immunodéficience humaine (V.I.H) nommés : 1F58 – ACY – 1E6j – 1NLD

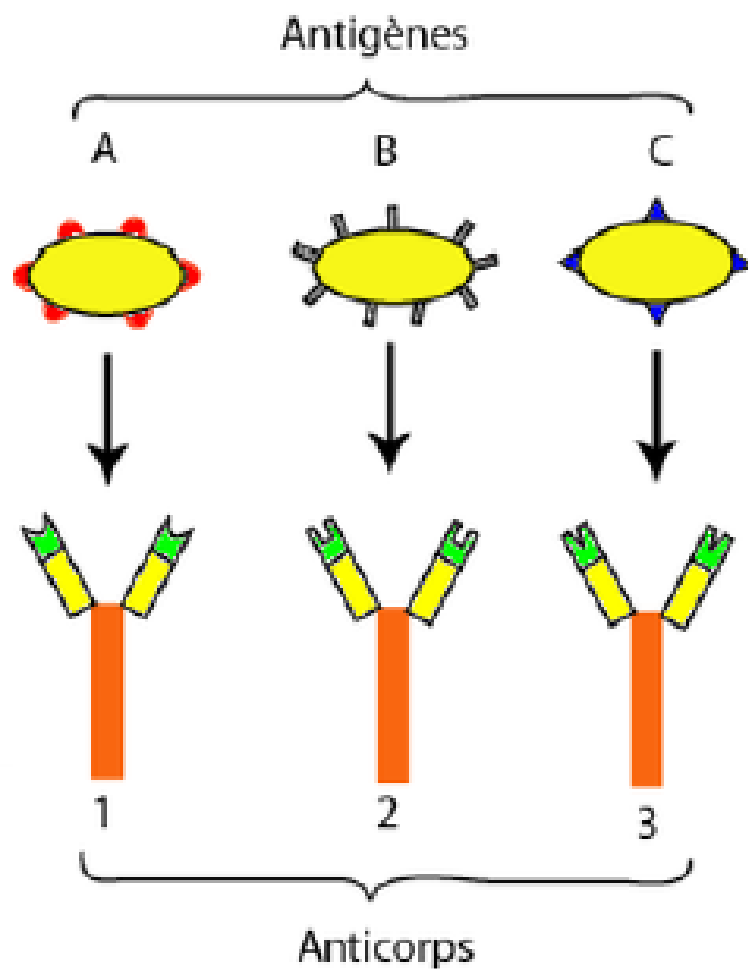


On retrouve de nombreuses différences de l'acide aminé 1 jusqu'à l'acide aminé 120.
On qualifie cette région d'hypervariable

En revanche de l'acide aminé 121 jusqu'à la fin de la séquence, il y a une identité presque parfaite.
On qualifie cette région de constante

On réalise le même constat avec les chaînes légères : une **région hypervariable** de l'acide aminé 1 jusqu'à l'acide aminé 115 puis une **région identique** de l'acide aminé 116 jusqu'à la fin de la séquence primaire.

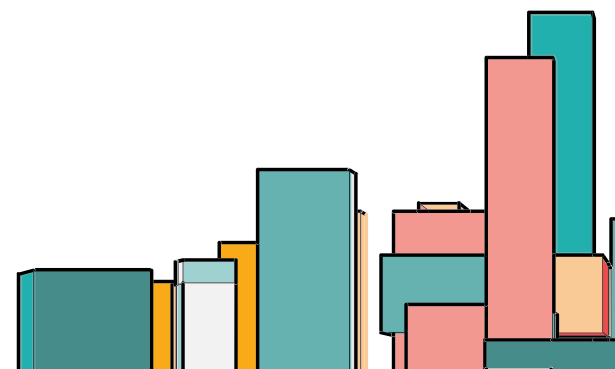




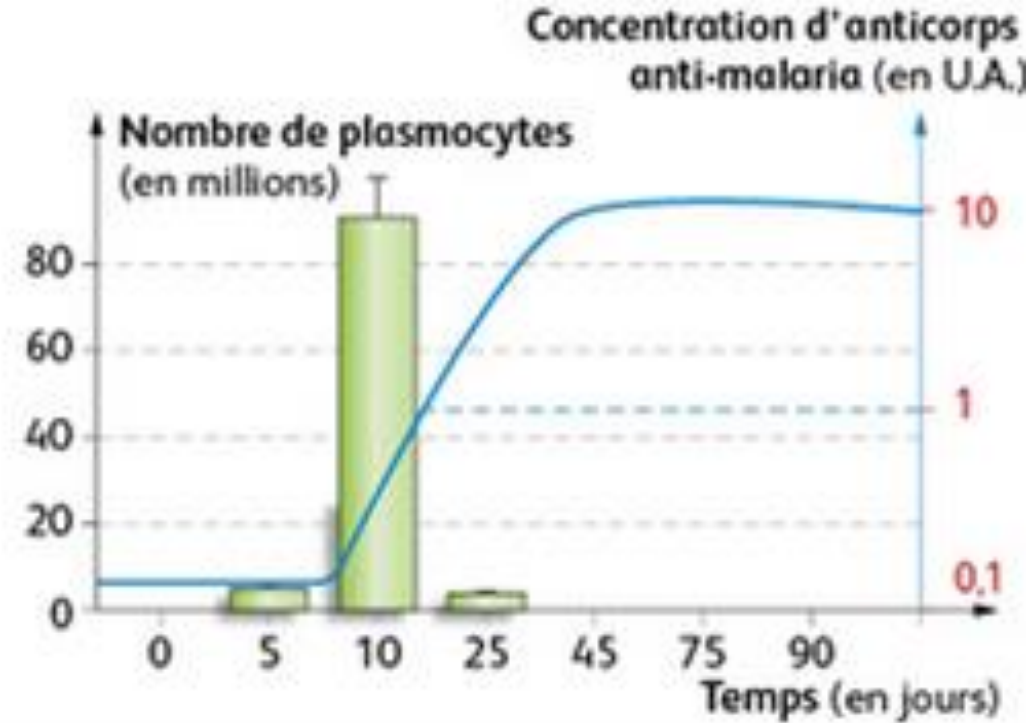
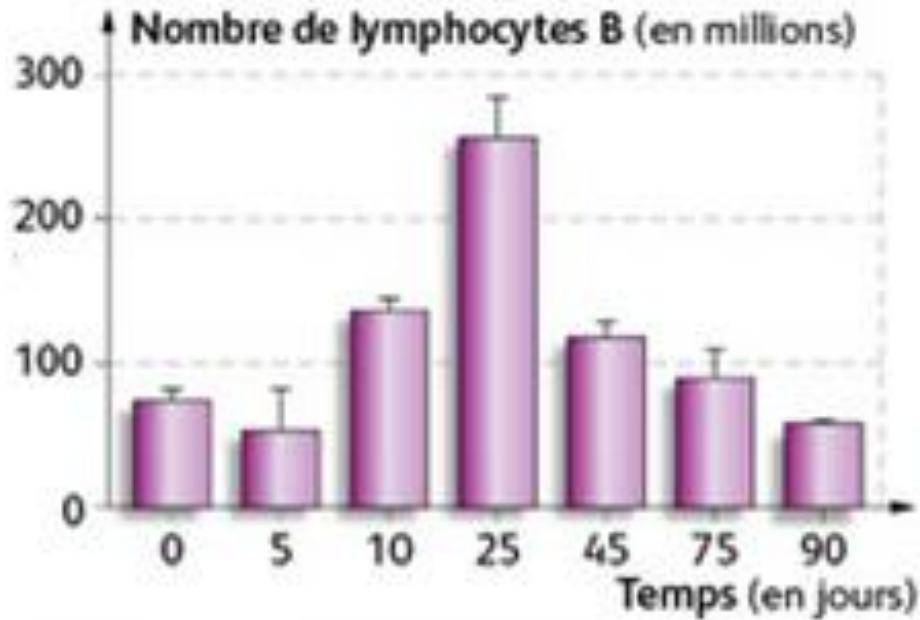
La spécificité d'un anticorps pour un antigène réside dans la forme de ses 2 sites de fixation qui est unique pour chaque anticorps et qui est complémentaire de celle de l'antigène.

Cette spécificité est liée à la partie hypervariable des séquences primaires des chaînes lourdes en parallèle avec celle des chaînes légères.

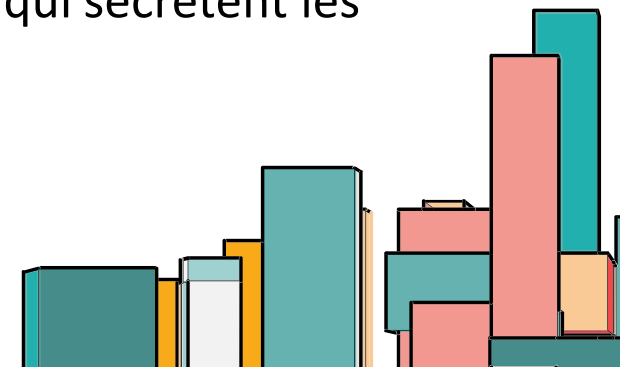
Rappel : La séquence primaire d'une protéine conditionne sa structure tertiaire (sa forme dans l'espace en 3D) et par conséquent sa fonction



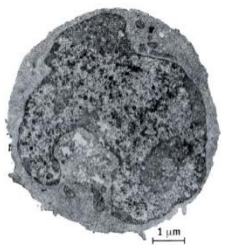
La réponse adaptative met en jeu des cellules spécialisées, les lymphocytes, et des molécules, les anticorps



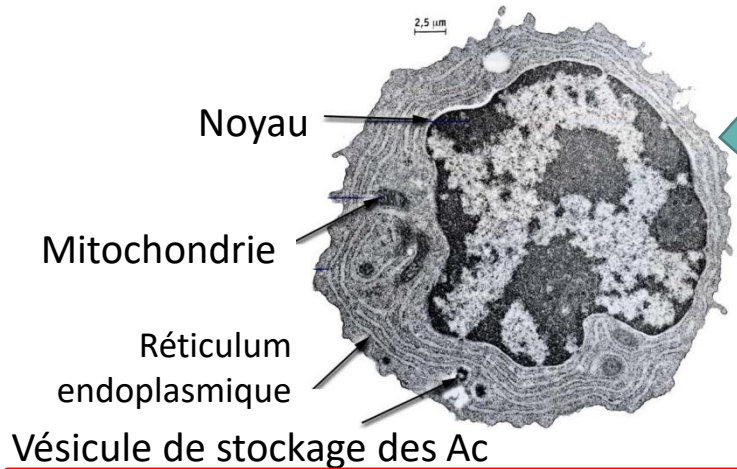
Cette libération d'anticorps s'accompagne du gonflement des **ganglions lymphatiques** dans lesquels on trouve de grosses cellules immunitaires appelées **plasmocytes**. Leur quantité augmente légèrement avant augmentation du nombre d'anticorps.... donc je suppose que ce sont les plasmocytes qui sécrètent les anticorps



Lymphocyte B

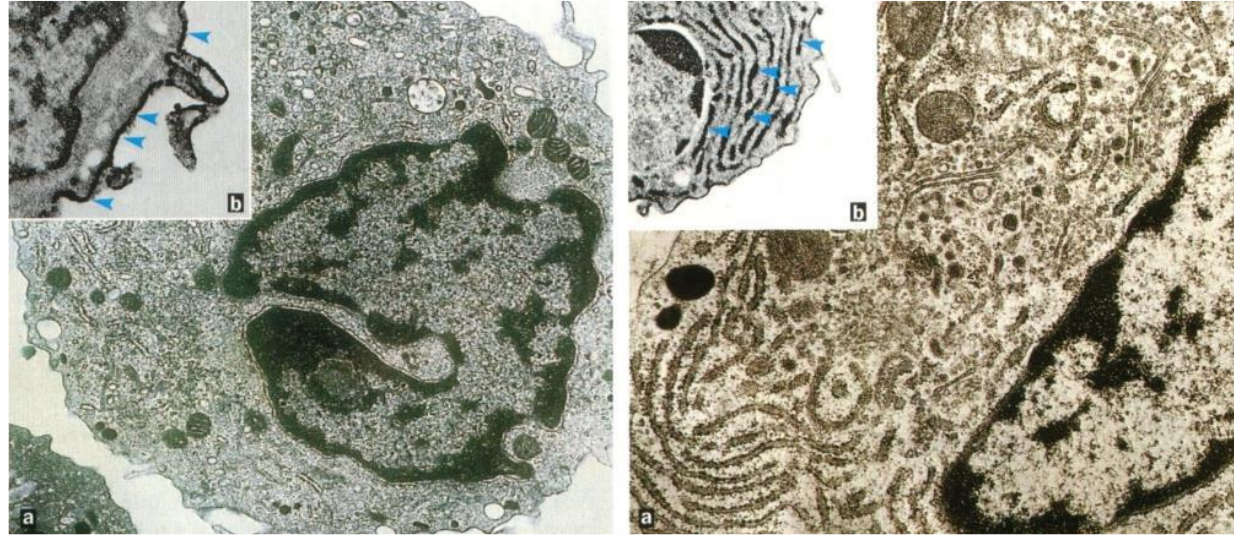


Plasmocyte : une cellule sécrétrice d'anticorps



Différenciation

On a marqué avec des flèches bleues la présence d'anticorps sur des LB et des plasmocytes



Dans le cas d'un **lymphocyte B**, les **anticorps** sont **membranaires**. Chez un **plasmocytes**, les **Anticorps** sont fabriqués dans la cellule puis **secrétés vers l'extérieur**.

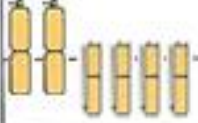



LE PLASMOCYTE SYNTHÉTISE DES ANTICORPS IDENTIQUES ENTRE EUX ET SEMBLABLES AUX ANTICORPS FIXÉS SUR LA MEMBRANE DU LYMPHOCYTE B DONT IL DÉRIVE !!

Le lymphocyte B observé au MET, présente un noyau de grande taille, un cytoplasme réduit, où sont visibles des mitochondries et un réticulum endoplasmique peu abondant. Le plasmocyte est environ deux fois plus gros que le LB, avec un cytoplasme très volumineux, contenant un réticulum endoplasmique rugueux très développé.

Ainsi, le LB se transforme en plasmocyte en développant son cytoplasme et son RER.

Un plasmocyte peut sécréter jusqu'à 5 000 molécules d'anticorps par seconde.

RQ. Ces cellules ont ainsi une activité sécrétoire intense, développée grâce à leur « équipement » en organites cellulaires impliqués dans la synthèse et la sécrétion des protéines.

Expérience (traitement de l'anticorps)	Masse moléculaire des fragments obtenus	Propriétés biologiques		
		Fixation sur la SAB		Fixation sur les phagocytes
1. Aucun	150 000	OUI		OUI
2. Rupture des liaisons faibles et des ponts disulfures	 53000	NON		NON
	 23000	NON		NON
3. Digestion par la pepsine (protéase)	 100 000	OUI		NON
	 50000	NON		OUI

L'expérience ci-dessus montre que la fixation sur la SAB qui joue ici le rôle d'antigène est possible si les chaînes lourdes et légères sont bien associées entre-elles.

On remarque avec la dernière expérience, que c'est bien la partie contenant les parties variables des chaînes légères et lourdes qui permettent une fixation sur la SAB.

En revanche, il peut y avoir une fixation sur les phagocytes sur la partie constante des chaînes lourdes.

La phagocytose est permise par la **fixation de la partie constante** des anticorps sur un **récepteur membranaire des phagocytes (macrophages, granulocytes etc)**.

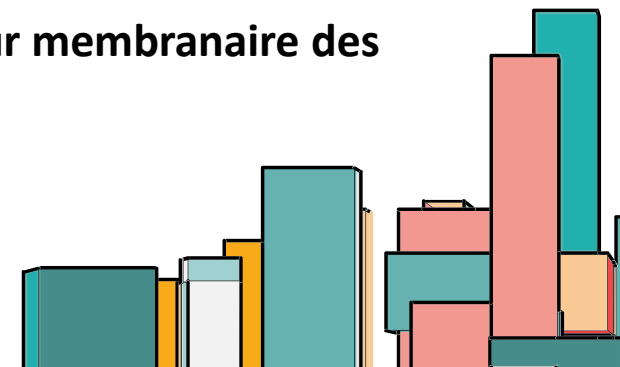
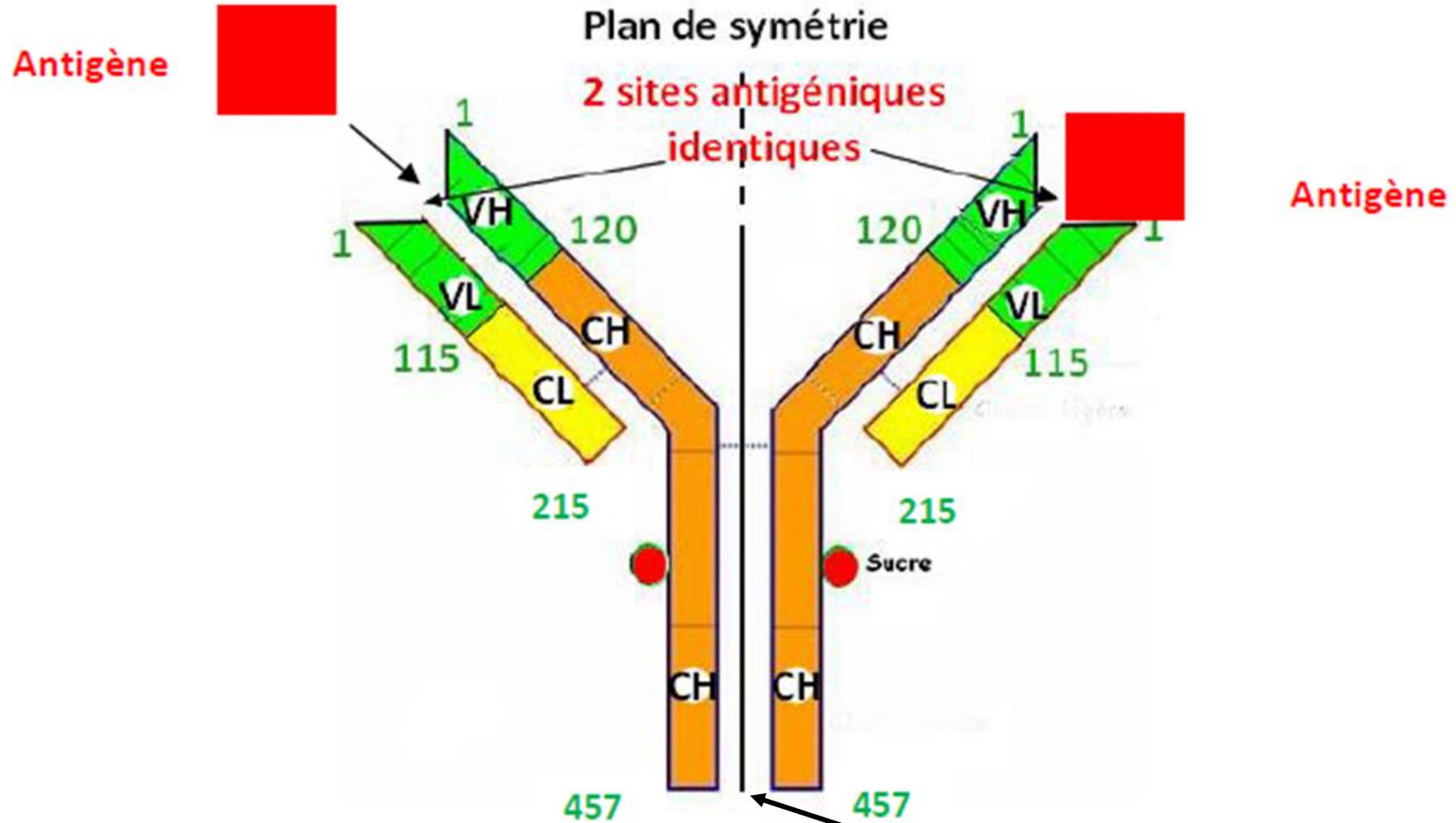


Schéma bilan

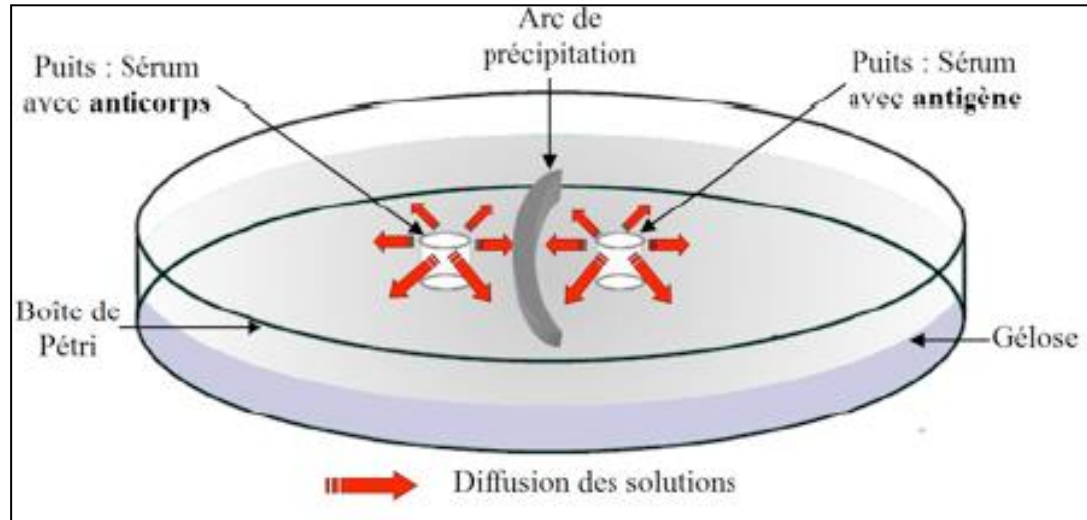


CH, CL : Parties constantes des chaînes lourdes et légères
VH, VL : Parties hypervariables des chaînes lourdes et légères
115 : position de l'acide aminé dans la séquence primaire

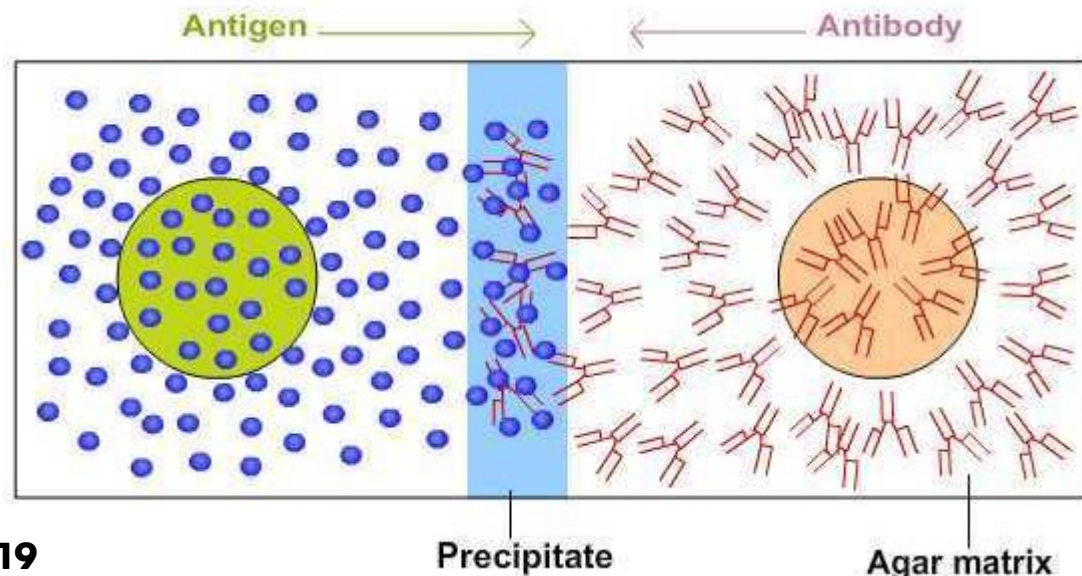
Site de fixation sur un phagocyte

Activité 3 Mise en évidence de la réaction antigène- anticorps : le test d'OUCHTERLONY

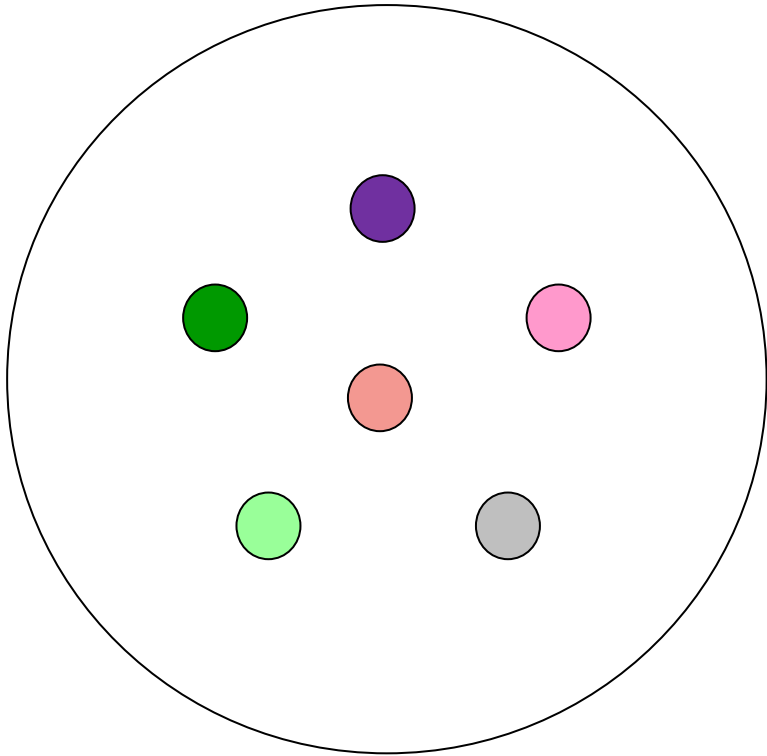
Les protéines en général et les immunoglobulines ou les substances antigéniques en particulier, possèdent la propriété de **diffuser**, (dans toutes les directions) dans la gélose.



S'il s'avère qu'un **sérum contient des anticorps (immunoglobulines) spécifiques** d'une des **substances antigéniques** présentes, il y aura alors formation, à égale distance des deux puits concernés, d'un **précipité en forme d'arc (arc de précipitation)** correspondant au **complexe immun** dans le cas contraire, aucune réaction n'aura lieu entre les deux solutions, la zone de contact reste invisible.








Répartition des produits dans la boîte de pétri



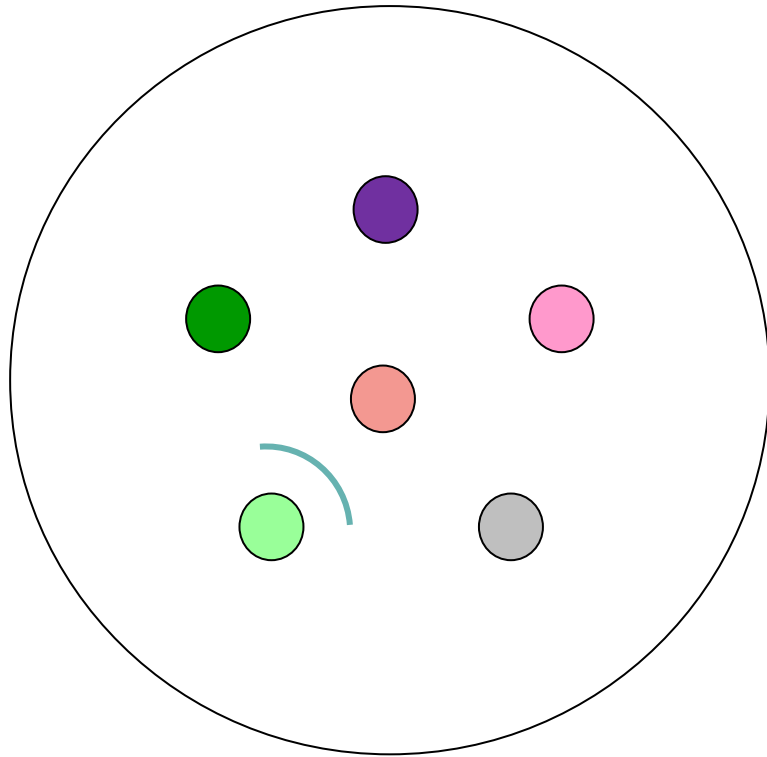
Produit anti-venin à tester

Il contient des anticorps dirigés contre les différents antigènes contenus dans les venins de vipères

-  Venins de vipères population A (sud de l'Italie)
-  Venins de vipères population B (Centre et Nord de l'Italie)
-  Venins de vipères population C (Région Alpine France et Italie)
-  Venins de vipères population D (Centre et Midi Pyrénées de la France)
-  Venins de vipères population E (France Région Pyrénéenne)

La présence d'un arc de précipitation entre le produit à tester et les différents venins indiquera que les anticorps du produit anti-venin sont efficaces, dans le cas contraire, le produit est inefficace.

Exemple de résultat



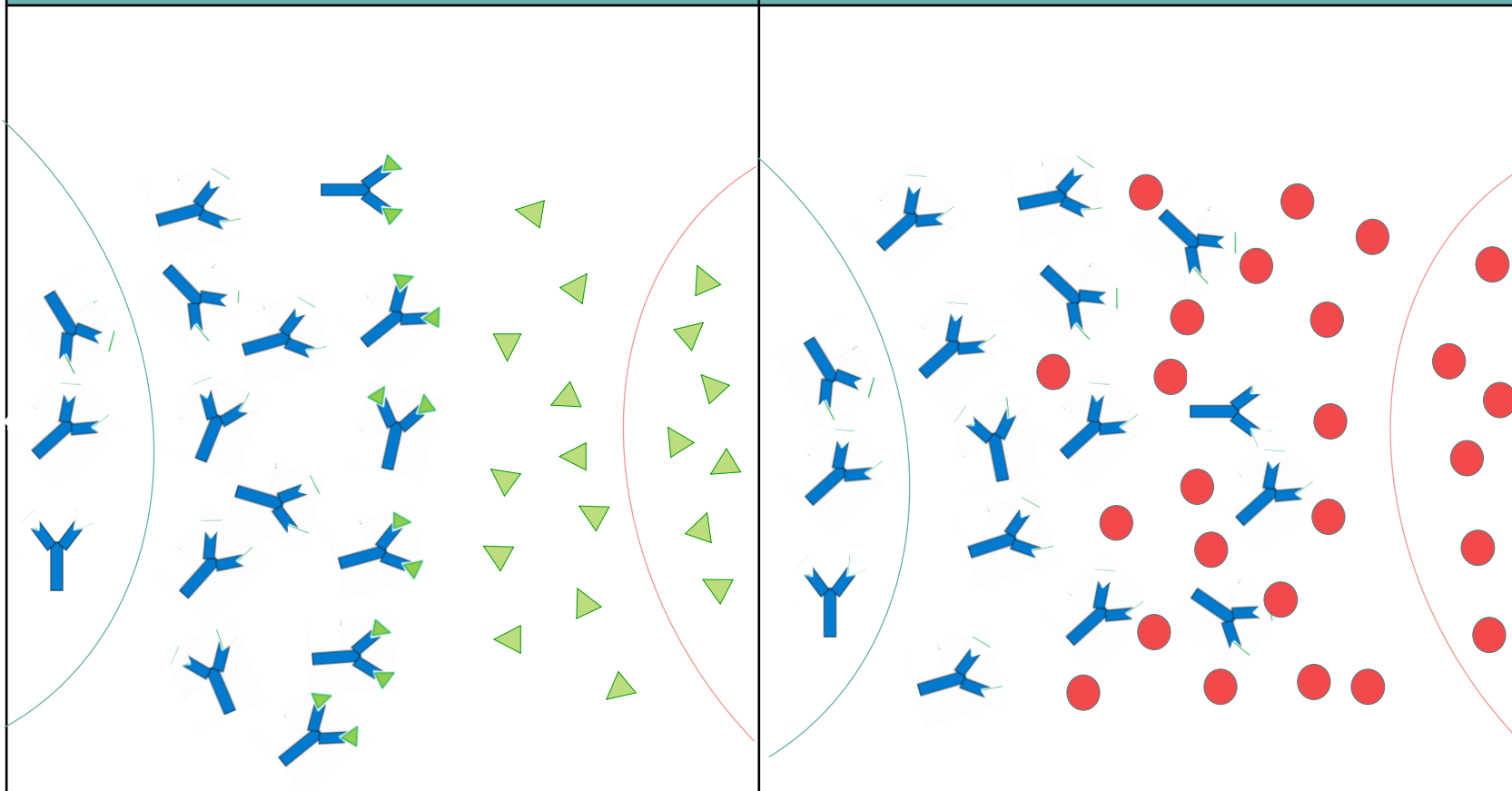
- **Produit anti-venin à tester**
- Venins de vipères population A (sud de l'Italie)
- Venins de vipères population B (Centre et Nord de l'Italie)
- Venins de vipères population C (Région Alpine France et Italie)
- Venins de vipères population D (Centre et Midi Pyrénées de la France)
- Venins de vipères population E (France Région Pyrénéenne)
- Arc de précipitation

Dans ce cas, le produit anti-venin est efficace contre les venins des population D donc pas contre toutes les vipères française.

Ce produit n'est donc pas commercialisable en France.

Cas 1 : réaction antigène – anticorps
(arc de précipitation)

Cas 2 : pas de réaction antigène –
anticorps (pas d’arc de précipitation)



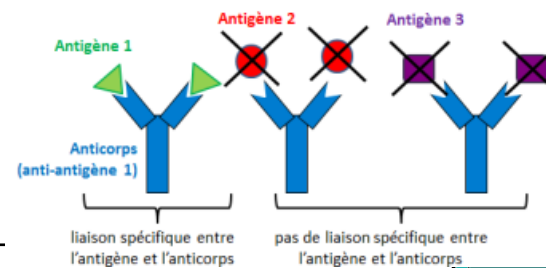
Légendes utilisées :

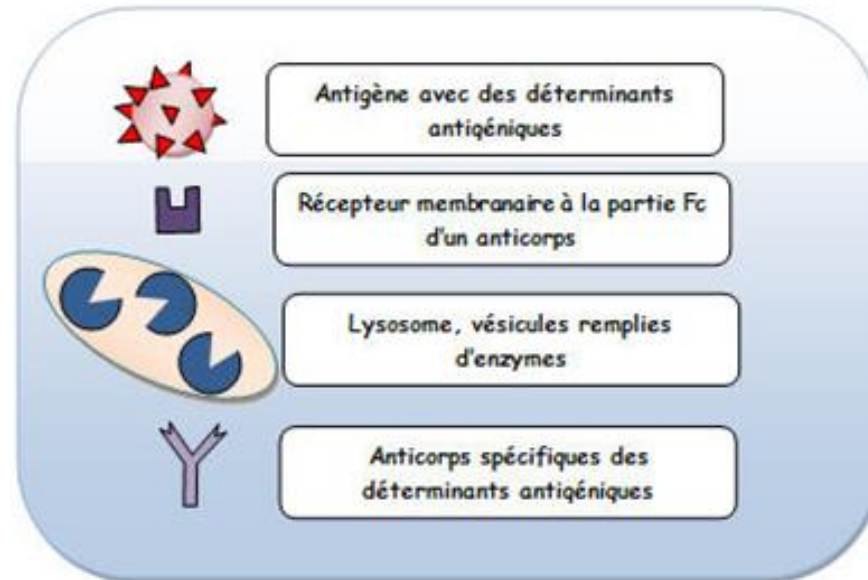
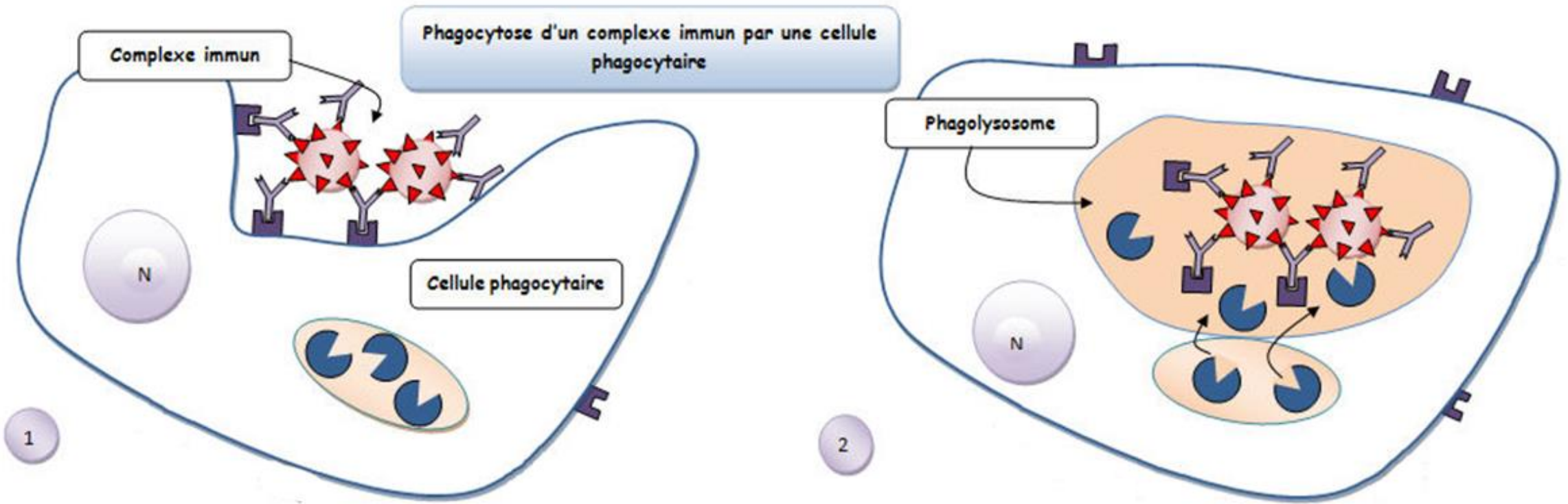


Anticorps du produit
anti-venin



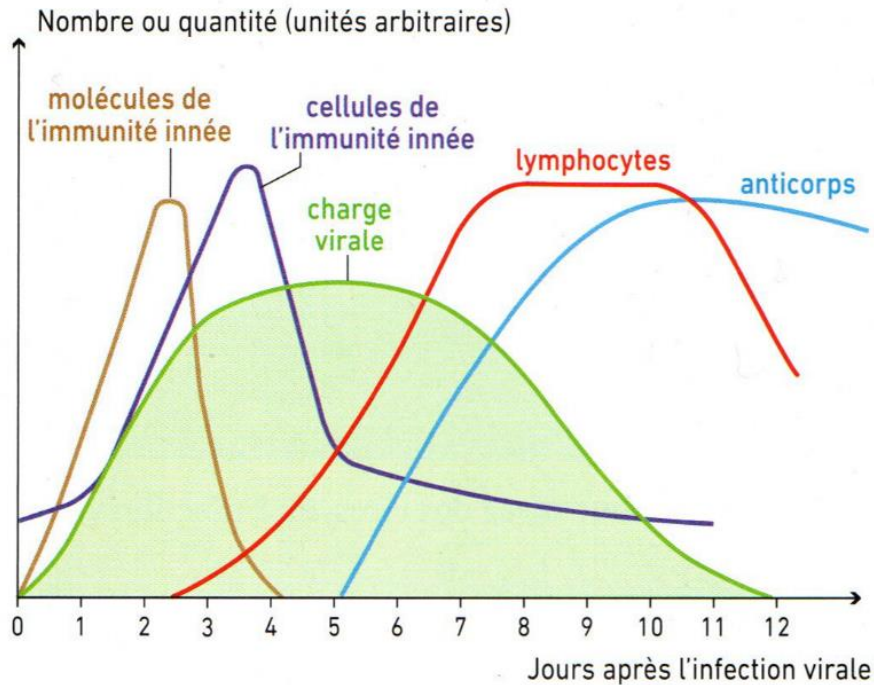
Antigènes de venins
de serpent





Activité 4 : Les acteurs cellulaires et moléculaires de l'immunité adaptative

1. Le support de la réponse immunitaire adaptative



Le graphique ci-contre présente d'une part l'évolution de la charge virale, et d'autre part les quantités de molécules et de cellules immunitaires après contamination par le virus de la grippe au jour $j = 0$. La charge virale est l'expression utilisée pour décrire la quantité de virus dans le sang. Elle est généralement mesurée par le nombre de copies d'ARN viral par millilitre de sang.

Après une contamination par le virus de la grippe, on observe une augmentation dès le début de l'infection, des acteurs de l'immunité innée. Ces résultats confirment ceux vus dans le chapitre 1. 2 à 4 jours après l'infection, la quantité de cellules de l'immunité innée diminue tandis que la charge virale augmente. On semble observer un ralentissement de l'action des cellules de l'immunité innée. Cependant, dans le même temps d'autres cellules voient leur quantité augmenter : les **lymphocytes et les anticorps**. Leur augmentation semble faire diminuer la charge virale. Ces cellules ont pris le relai de l'immunité innée.



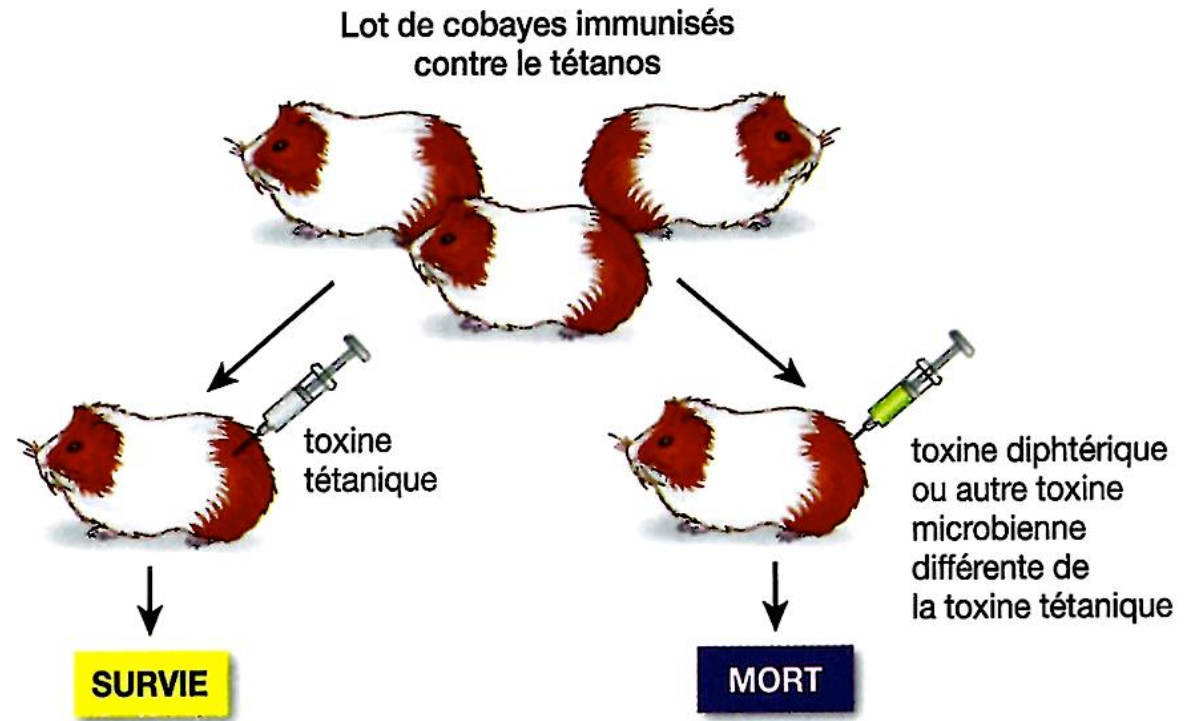
1. Le support de la réponse immunitaire adaptative

Expérience 1

Dans les expériences ci-contre, les cobayes ont été vaccinés par injection d'un vaccin approprié plusieurs semaines avant la réalisation de l'expérience.

Ils sont donc immunisés.

1. Immunisé signifie protéger contre le tétanos.
2. On observe que des cobayes immunisés contre le tétanos ne le sont pas contre une autre toxine, l'immunisation est donc spécifique à un type de toxine (antigène)



1. Le support de la réponse immunitaire adaptative

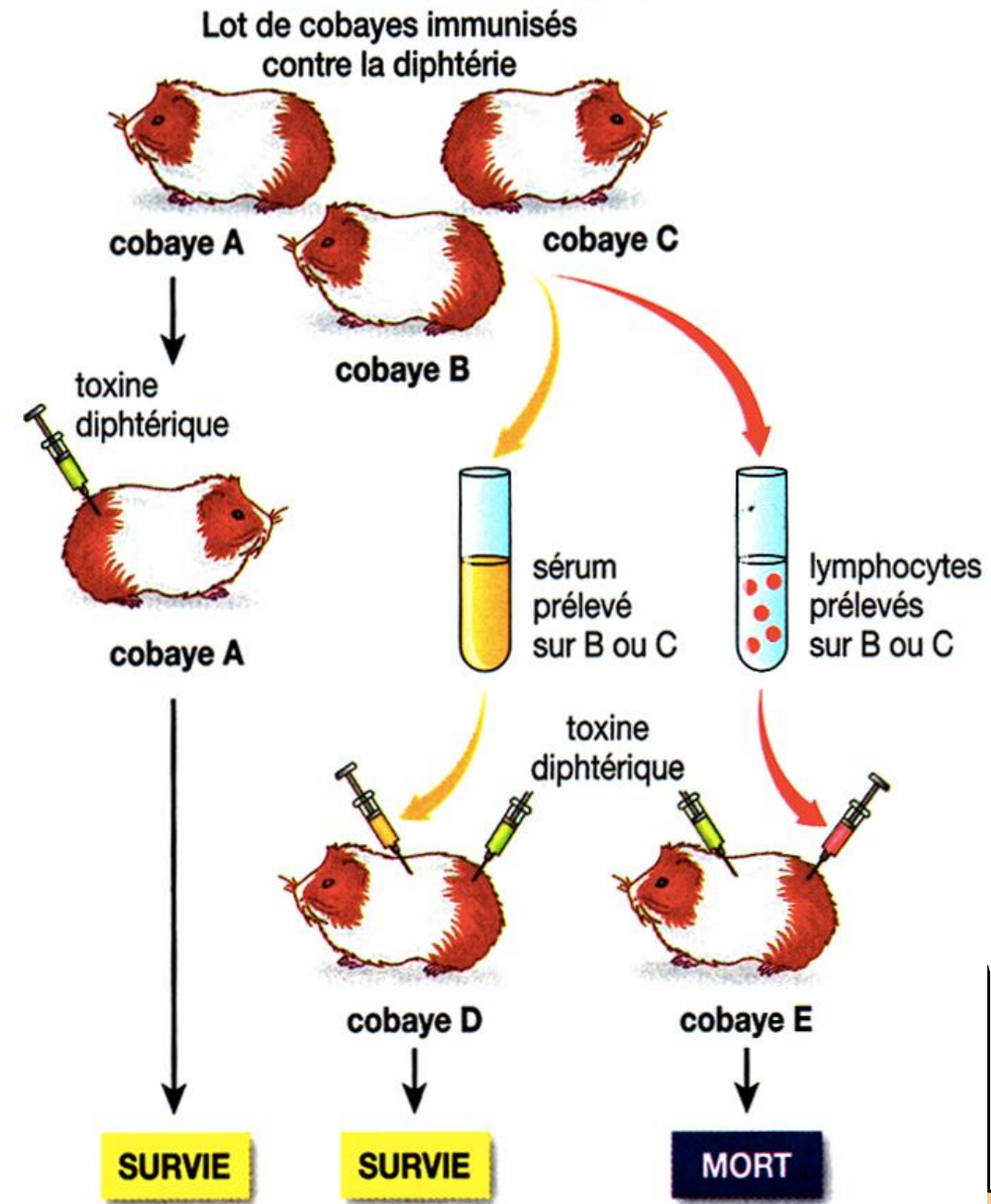
Expériences 2

La diphtérie est une maladie infectieuse contagieuse due à une bactérie ou bacille ([Corynebacterium diphtheriae](#)). Cette maladie se caractérise par des symptômes proches de l'angine : mal de gorge, fièvre, toux. La bactérie responsable de cette maladie produit une **toxine diphtérique** qui est une molécule **présente dans les liquides extracellulaires**. Cette toxine est responsable des affections décrites ci-dessus.

1. La bactérie diphtérique produit une toxine présente dans les liquides extra-cellulaires (plasma). Celle-ci est responsable de l'infection des cellules de la voie respiratoire.
2. L'organisme doit donc éliminer cette **toxine qui circule dans le sang**.
3. Un cobaye immunisé contre la diphtérie est protégé contre une nouvelle injection de cette toxine.

Du sérum prélevé d'un animal immunisé contre la diphtérie (cobaye B ou C) et injecté à un autre animal (cobaye D) permet de protéger ce dernier contre l'injection de la toxine diphtérique.

On peut donc supposer que la protection se situe dans le sérum, or on trouve dans ce dernier des **anticorps** (ou immunoglobulines). Ce sont donc ces derniers qui sont fabriqués par les cobayes immunisés et qui se retrouvent dans le sang pour éliminer la toxine diphtérique.



Les cobayes D et E sont des cobayes non immunisés contre la diphtérie.

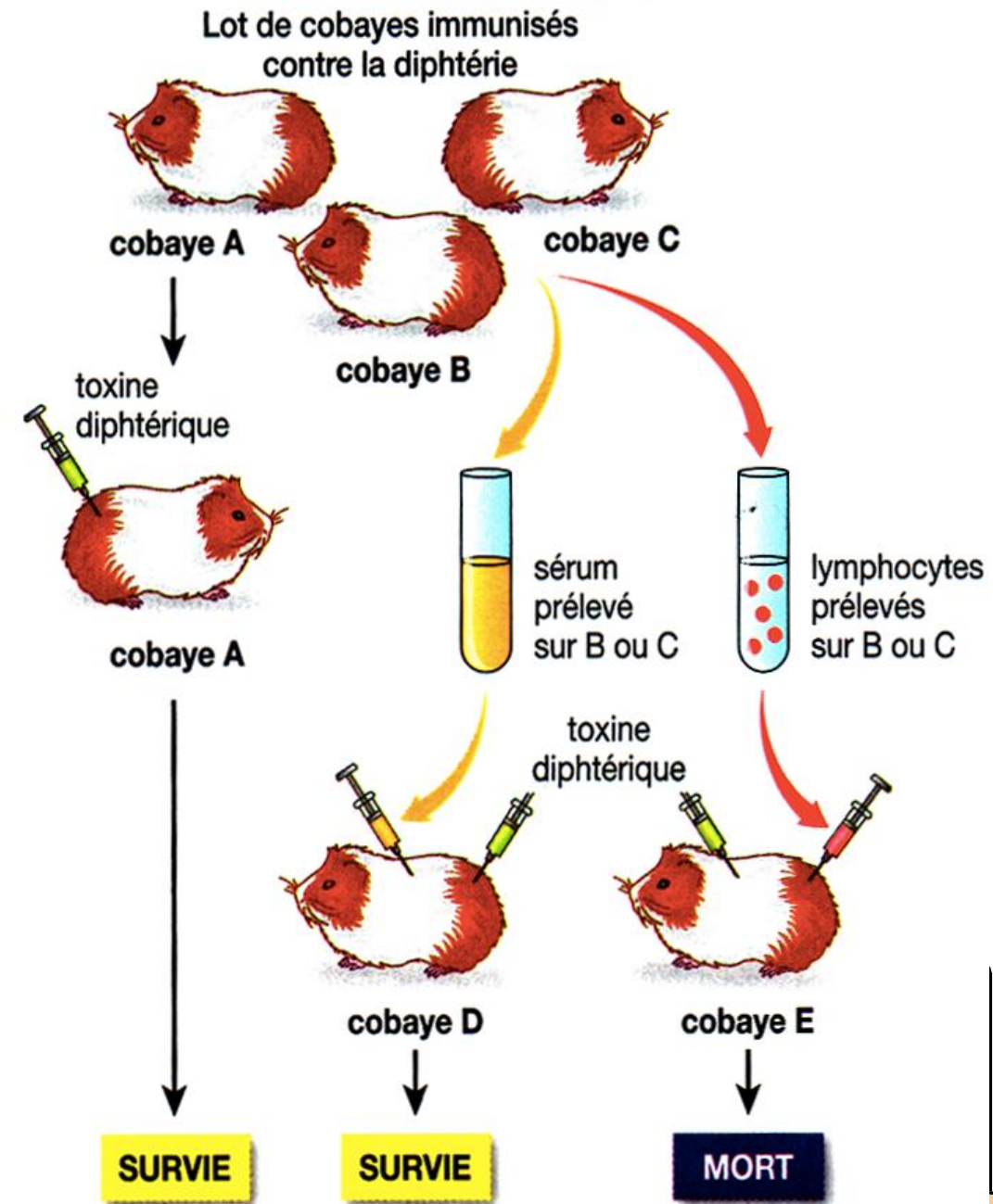
1. Le support de la réponse immunitaire adaptative

Expériences 2

La maladie de Bruton se caractérise par une défense immunitaire très affaiblie et de nombreuses infections bactériennes. Les individus atteints ne fabriquent pas d'anticorps.

Une analyse sanguine montre que la répartition des lymphocytes entre les différentes catégories n'est pas conforme à la normalité : il présente un fort déficit en lymphocytes B.

4. Pour le cobaye E on a injecté des lymphocytes provenant d'un cobaye immunisé mais ces cellules ne parviennent pas à le protéger contre l'injection de toxine diphtérique. A priori, **il faut donc des anticorps et pas de Lymphocytes pour protéger contre la diphtérie.**
5. Cependant, la maladie de Burton aboutit à un déficit en lymphocytes B et en anticorps. **On peut supposer que les lymphocytes B restent indispensables à la fabrication d'anticorps**



Les cobayes D et E sont des cobayes non immunisés contre la diphtérie.

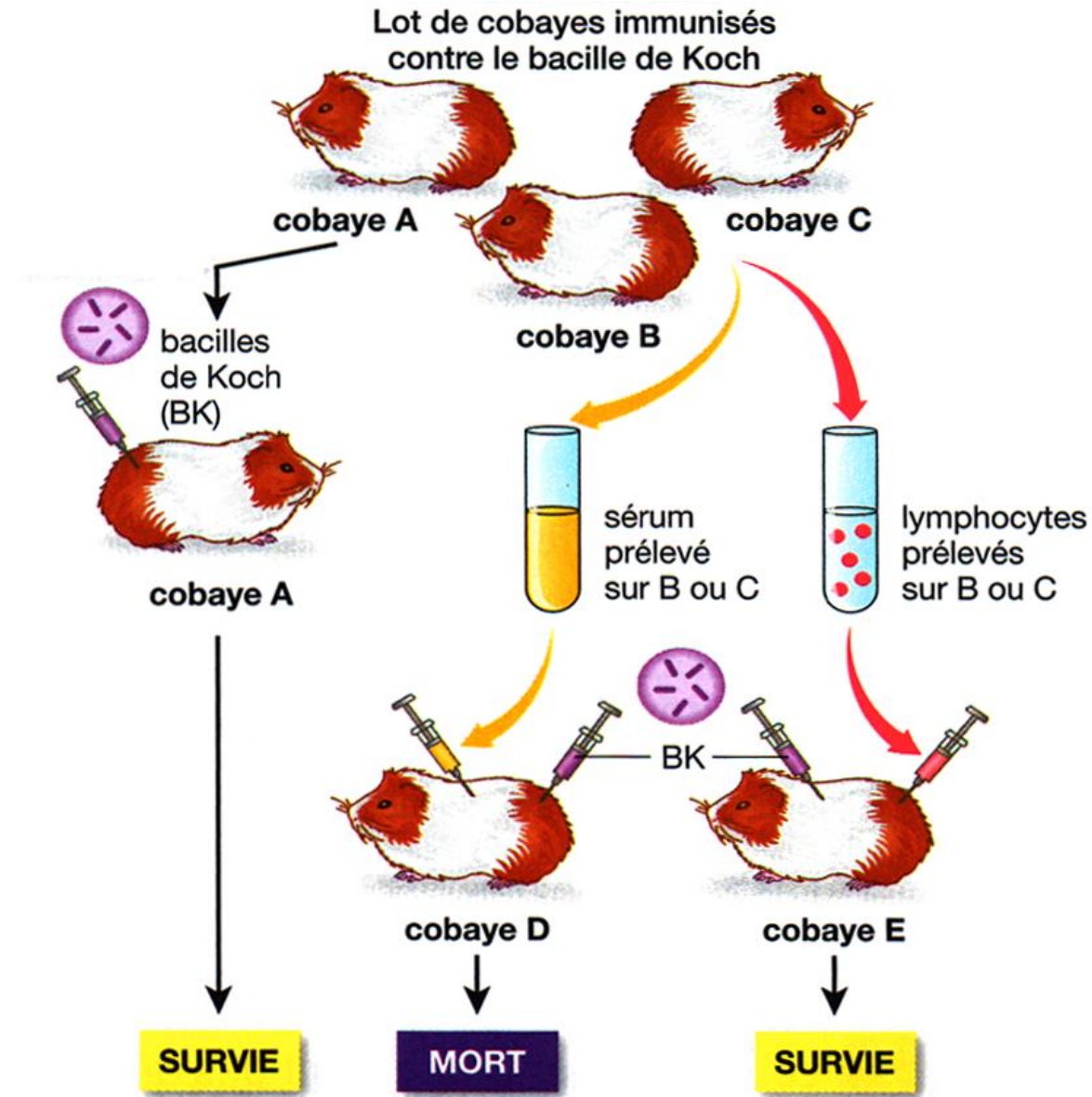
1. Le support de la réponse immunitaire adaptative

Expériences 3

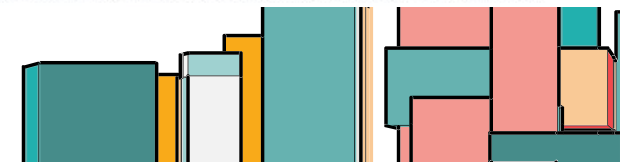
Le bacille de Koch en référence à son découvreur : Robert Koch, est une bactérie responsable de la **Tuberculose**. Elle se caractérise par des infections pulmonaires grave encore mortelle de nos jours.

Ce bacille se développe dans les cellules de l'organisme (cellules des voies respiratoires)

1. Le bacille de Koch agit dans les cellules de l'organisme. Elle infecte les cellules des voies respiratoires.
2. L'organisme doit éliminer **les cellules infectées par ce bacille**, ou le bacille situé dans les cellules.
3. Un cobaye immunisé contre le bacille de Koch est protégé contre une nouvelle injection de ce bacille. Cette fois du sérum prélevé d'un animal immunisé contre le bacille de Koch (cobaye B ou C) et injecté à un autre animal (cobaye D) ne permet pas de protéger ce dernier contre l'injection du bacille de Koch. **Le sérum contient peut-être des anticorps mais ils ne peuvent pas agir contre le bacille de Koch car il est dans les cellules.**
4. Pour le cobaye E on a injecté des lymphocytes provenant d'un cobaye immunisé, cette fois, ces cellules parviennent à le protéger contre l'injection du bacille de Koch. **Les lymphocytes permettent donc d'éliminer des éléments étrangers qui se situent dans les cellules.**



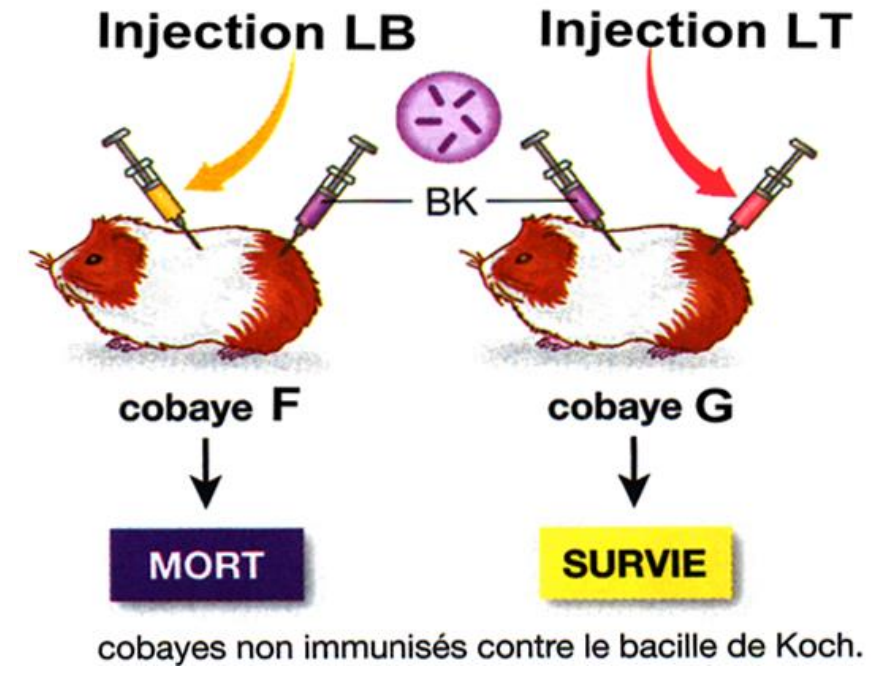
Les cobayes D et E sont des cobayes non immunisés contre le bacille de Koch.



1. Le support de la réponse immunitaire adaptative

Expériences 3

Injection de lymphocytes B et T provenant d'un cobaye immunisé contre le bacille de Koch



5. Plus précisément, c'est **l'injection de lymphocytes T** qui **protège les cellules**, les Lymphocytes B ne permettent pas une survie et donc une protection.

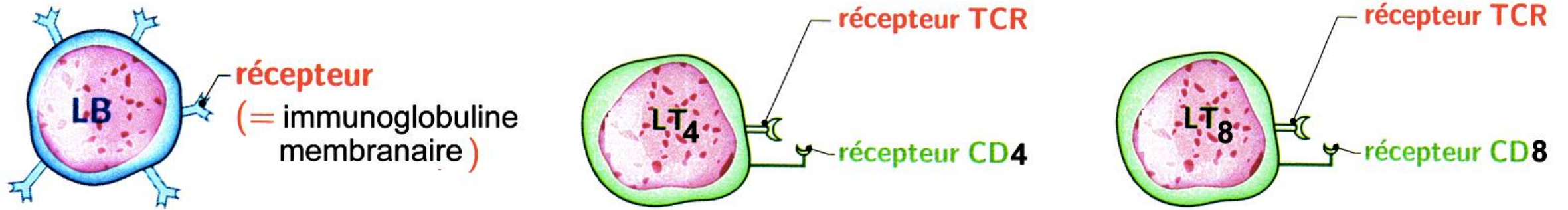


2. Les Lymphocytes : les cellules de l'immunité adaptative

Les lymphocytes B et les lymphocytes T sont très semblables au microscope et ne sont pas différenciables.

Ils se distinguent par la nature du récepteur de l'Antigène (Ag) présent sur la membrane de leur cellule.

En outre, les lymphocytes T peuvent être divisés en deux sous-types caractérisés par des marqueurs membranaires appelés CD4 et CD8.



Nom du Lymphocyte	LB	LT4 (LT CD4)	LT8 (LT CD8)
Aspect au microscope	Noyau volumineux qui prend presque toute la place dans la cellule. Noyau bien sphérique. Taille d'environ 12 μm , un peu plus grand qu'une hématie : 7 μm		
Récepteur de l'Ag présent sur la membrane	Immunoglobuline = anticorps membranaire	Récepteurs T et CD4	Récepteurs T et CD8

Jusque ici, on a pu démontrer que :

- les lymphocytes B restent indispensables à la fabrication d'anticorps et que ces derniers sont indispensables à l'élimination des antigènes situés dans les liquides extracellulaires.
- les lymphocytes T permettent d'éliminer des éléments étrangers qui se situent dans les cellules.

Il semble donc y avoir une coopération cellulaire pour éliminer les antigènes.

3. Une coopération entre les différentes catégories de cellules de l'immunité

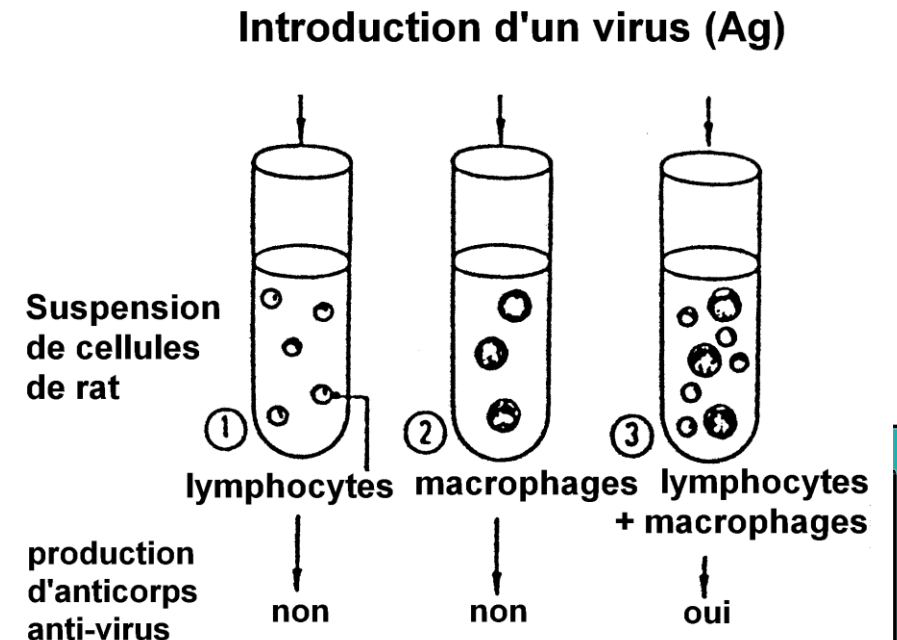
MISE EN EVIDENCE D'UNE COOPERATION CELLULAIRE DANS LA REPOSE ACQUISE HUMORALE (PRODUCTRICE D'ANTICORPS)

Expérience 1

Des cellules de rat en suspension sont mises en contact avec un virus (Ag).

Après quelques jours, on constate la présence ou l'absence d'anticorps anti-virus





1. Des lymphocytes seuls, ne permettent pas la production d'Anticorps (Ac).
2. Des macrophages seuls, ne permettent pas la production d'Ac.
3. En présence de macrophages et de lymphocytes, il y a production d'Ac.



Expérience 2

Des souris après traitement sont réparties en 3 lots et reçoivent des injections de cellules immunitaires compatibles. Les 3 lots de souris, ainsi que le lot de souris témoins, reçoivent l'injection de globules rouges (GRM) de mouton qui jouent le rôle d'antigènes.

Une semaine plus tard, on recherche la présence d'anticorps anti-GRM dans le sérum des souris.

Souris après traitement ne possédant aucun lymphocyte (ni B, ni T)			Souris témoin (aucun traitement)
lot 1 lymphocytes B 	lot 2 lymphocytes T 	lot 3 lymphocytes B et T 	lot 4 
Immunisation : Injection de globules rouges de mouton (GRM) Une semaine plus tard, recherche d'anticorps anti-GRM dans le sérum de chaque lot			
Absence d'AC anti-GRM	Absence d'AC anti-GRM	Présence d'AC anti-GRM	Présence d'AC anti-GRM

Lot 1 : Les LB seuls ne permettent pas la production d'anticorps
Lot 2 : Les LT seuls ne permettent pas la production d'anticorps
Lot 3 : La présence de LB et LT, ensemble, permet la production d'anticorps
Lot 4 : Souris témoins qui possèdent des LB et LT : production d'anticorps

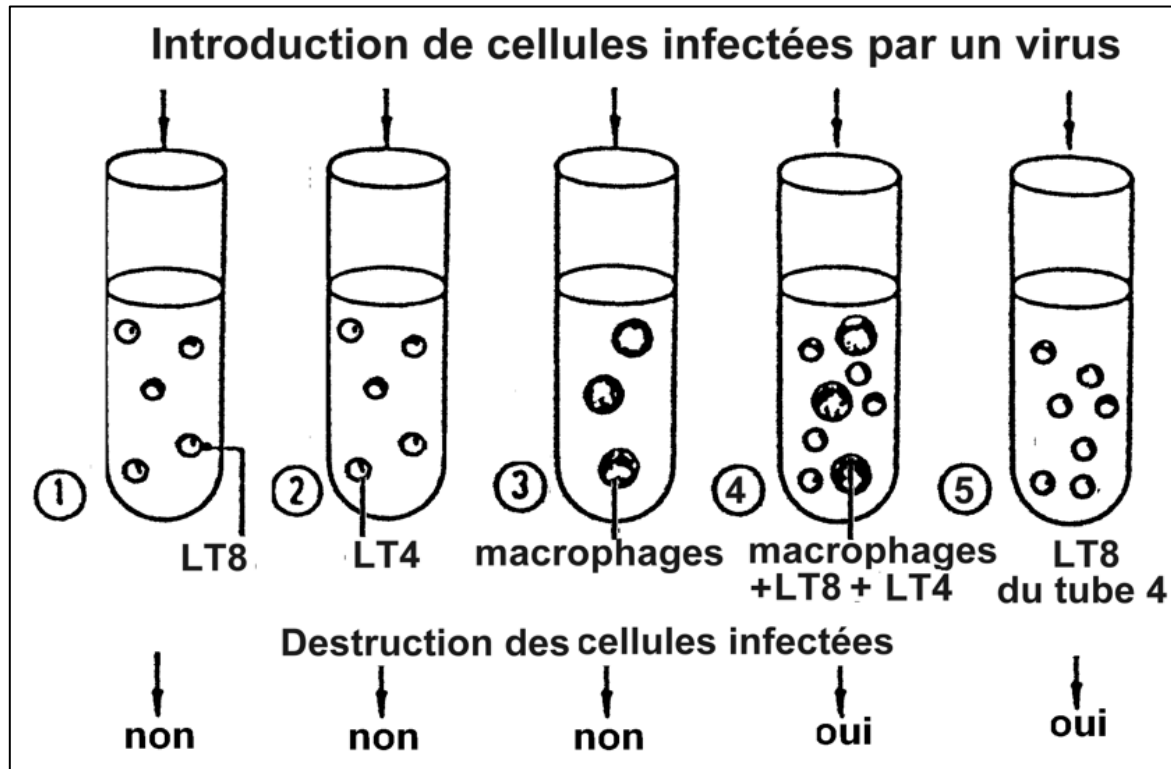
Conclusion : La **RIA humorale** nécessite la présence de **LB et LT** pour permettre la fabrication **d'Ac**. Ils se retrouvent circulant dans le sang. **La présence de macrophage est également indispensable à la production d'Ac.**



3. Une coopération entre les différentes catégories de cellules de l'immunité

MISE EN EVIDENCE D'UNE COOPERATION CELLULAIRE DANS LA REPONSE ACQUISE CELLULAIRE

On cherche à préciser les lymphocytes T responsables de l'élimination de l'antigène dans la réponse acquise ainsi que les cellules impliquées dans cette réponse.



Lots 1, 2 et 3 : Les LT8 ou les LT4 ou les macrophages seuls ne permettent pas la destruction des cellules infectées.

Lot 4 : La présence des LT8, LT4 et macrophages ensemble, permet la destruction des cellules infectées.

Lot 5 : Les LT8 après contact avec macrophages et LT4 détruisent des cellules infectées.

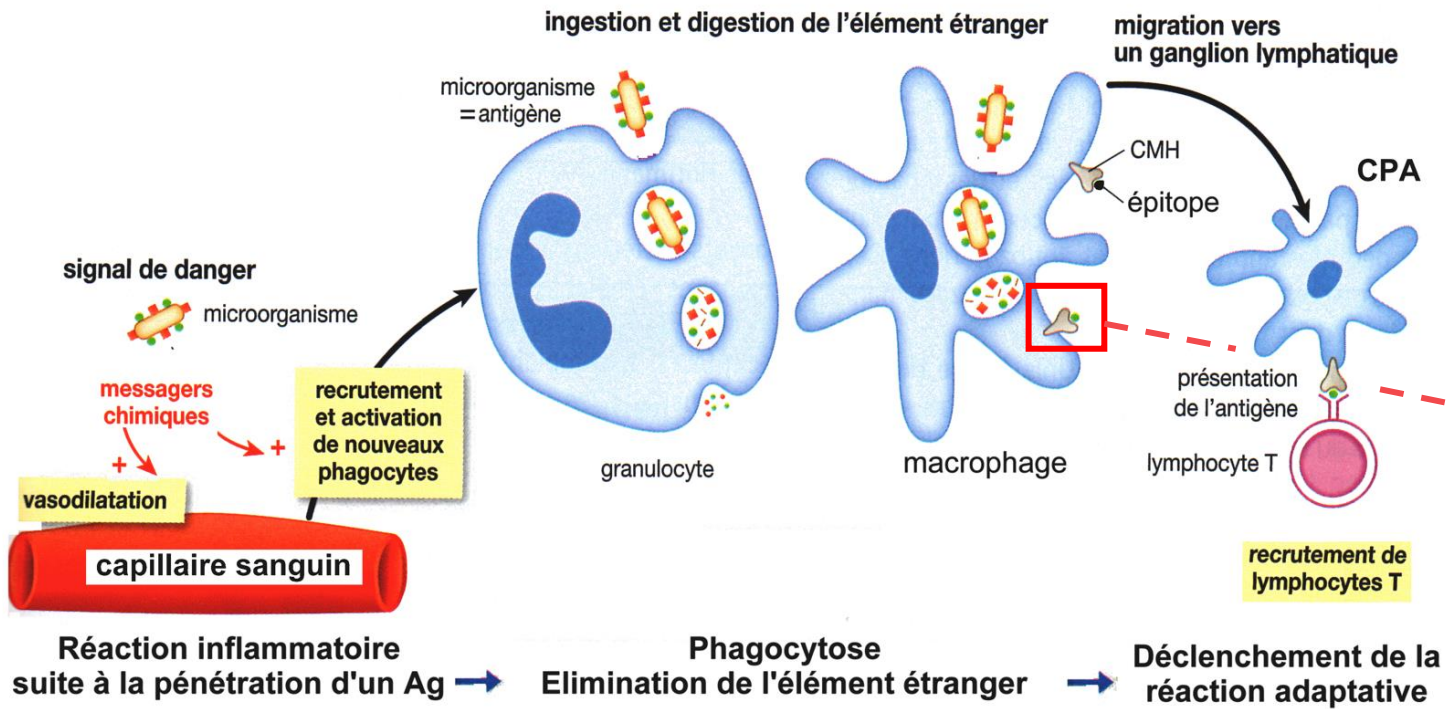
Conclusion : la RIA cellulaire nécessite la présence de **LT4 et LT8** mais pas de LB. Là aussi, la **présence de macrophages** est indispensable à ce mécanisme. Les **LT8** seul après avoir réagi avec les **LT4** et les **macrophages** permettent la destruction des cellules infectées par le virus.

	RIA Humorale	RIA Cellulaire
Caractéristiques	Synthèse d'anticorps spécifiques qui permettent de détruire l'antigène	LT8 responsables de la destruction de cellules infectées
Acteurs cellulaires	Coopération des LB avec des LT et des macrophages pour la synthèse des anticorps	Coopération des LT8 avec LT4 et des macrophages pour permettre l'activation des LT8

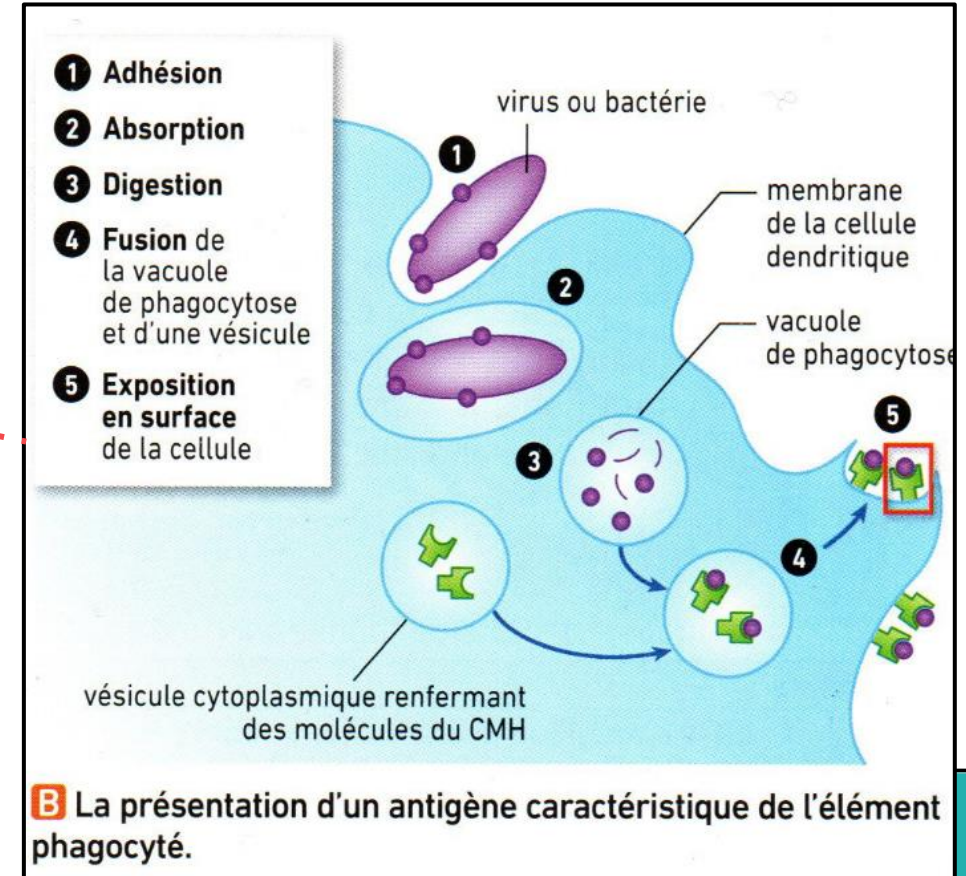


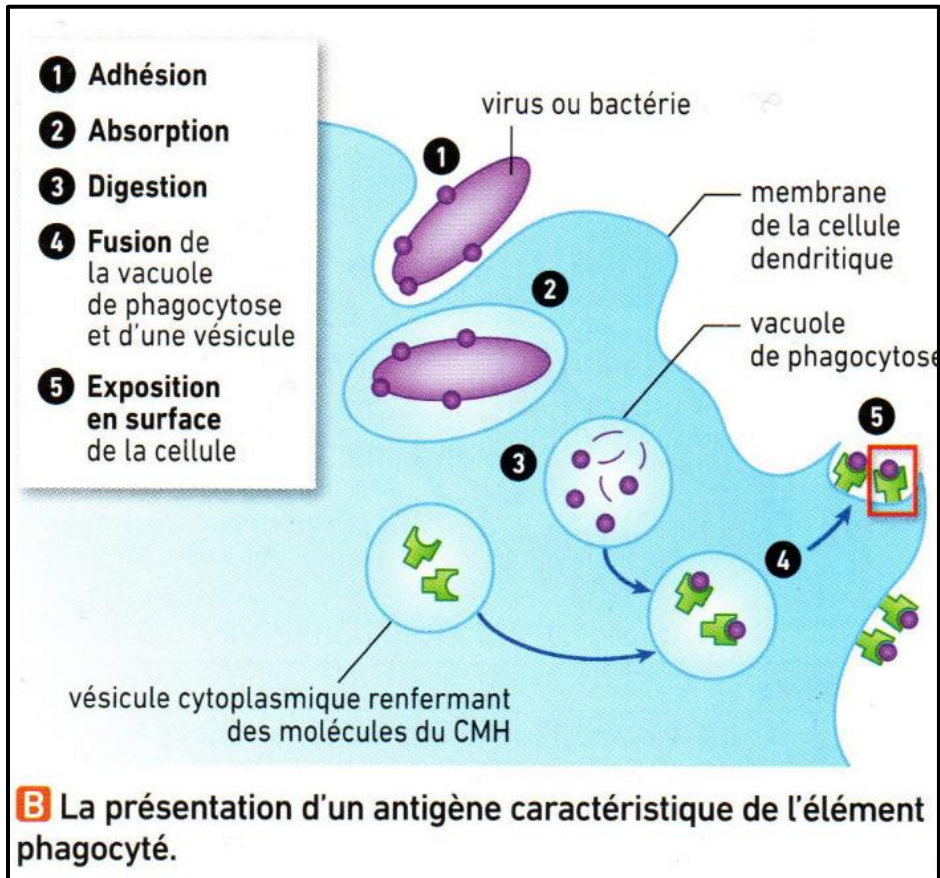
Comme nous l'avons vu dans l'activité 4, les **macrophages** sont indispensables au déclenchement de la RIA humorale productrice d'anticorps mais aussi à la RIA cellulaire productrice de LT8

Etapes 1 et 2 - l'initiation et la stimulation de la réponse immunitaire adaptative



CPA : Cellule Présentatrice de l'Antigène
épitope = antigène

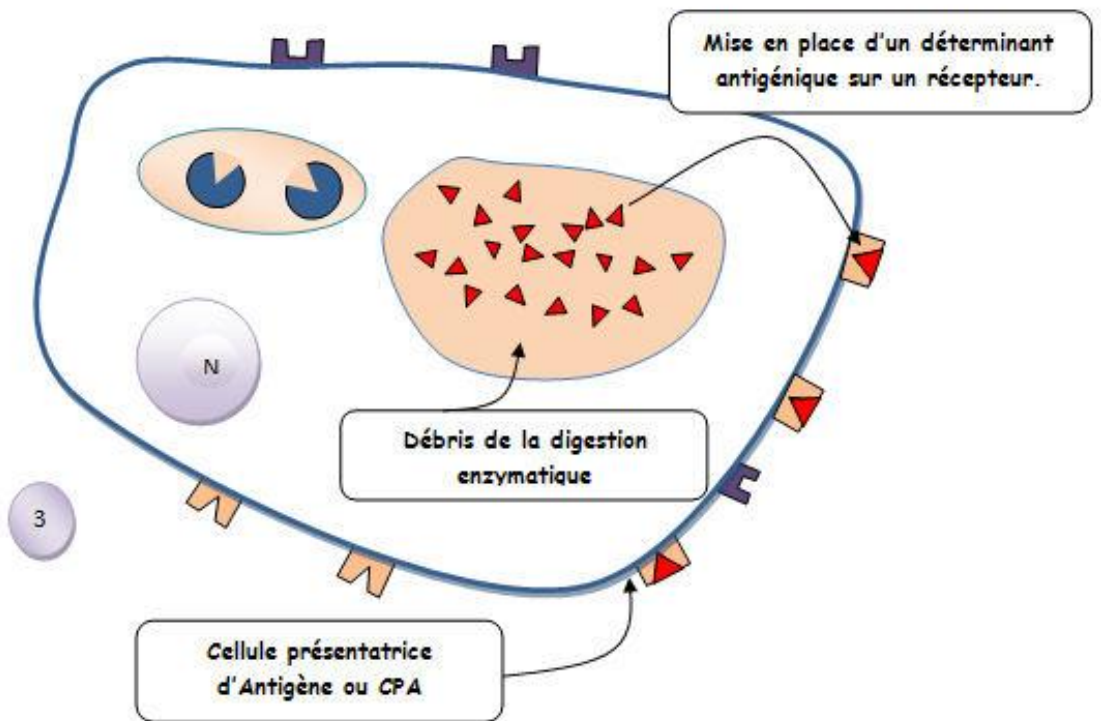
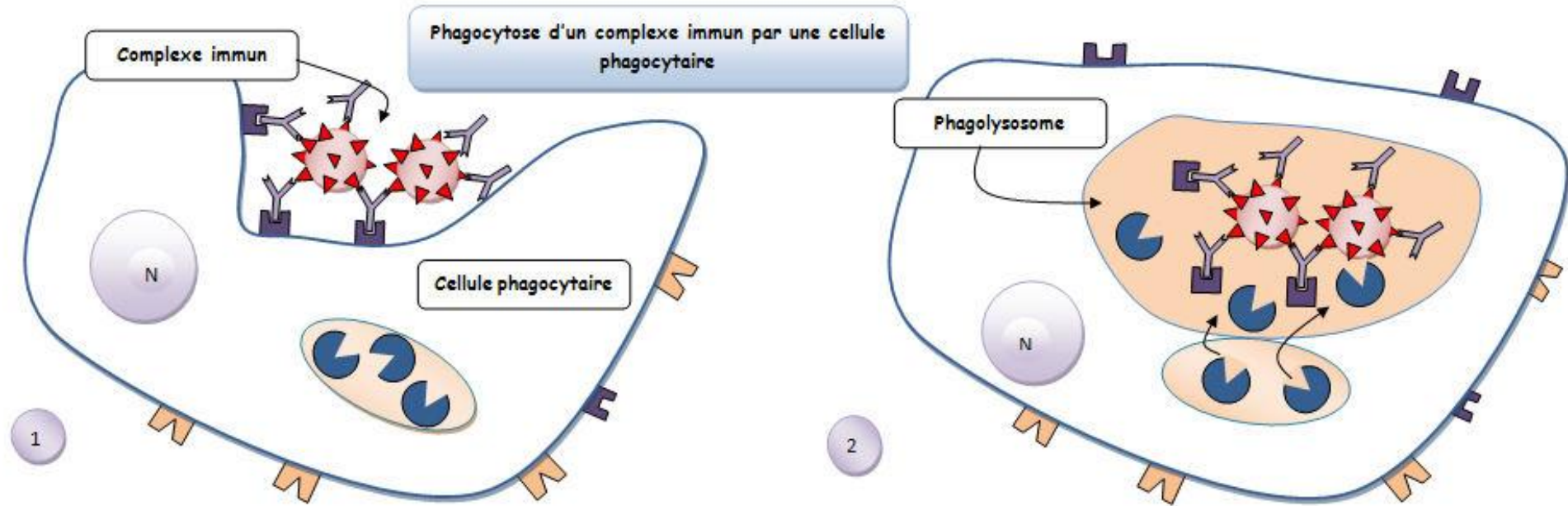




1. Les **cellules dendritiques** de la réaction immunitaire innée sont les principaux acteurs de ce **recrutement des lymphocytes**. Après avoir effectué la phagocytose, ces cellules migrent vers les ganglions lymphatiques les plus proches. Les cellules dendritiques possèdent des **molécules de surface**, appelées **molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité)** qui peuvent exposer de petits fragments, des **peptides antigéniques**, issus de l'élément phagocyté. Le peptide antigénique présenté, spécifique de l'élément agresseur, qualifié d'antigène, permet le contact avec certains lymphocytes et peut générer une réaction spécifiquement dirigée contre cet antigène. Les cellules dendritiques sont ainsi appelées des **cellules présentatrices de l'antigène (CPA)**. **Seuls les lymphocytes reconnaissant l'antigène présenté seront sélectionnés.**

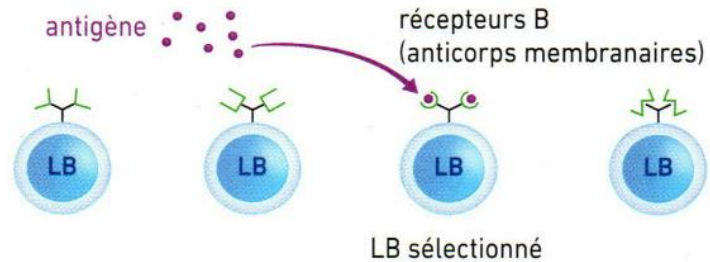
Ces nouvelles données nous permettent de modifier le schéma de la phagocytose des complexes immuns.





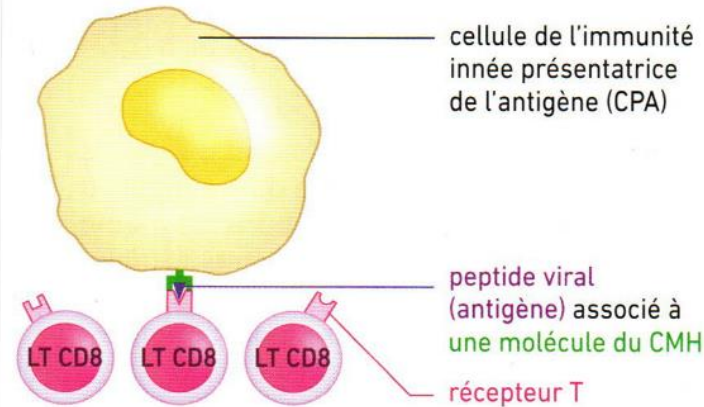
- Antigène avec des déterminants antigéniques
- Association molécule du CMH et antigène
- Récepteur membranaire à la partie constante d'un AC
- Lysosome, vésicules remplies d'enzymes
- Anticorps spécifiques des déterminants antigéniques

Il préexiste dans l'organisme des centaines de millions de LB et de LT CD8, à l'état dormant, se distinguant par leurs récepteurs membranaires (anticorps pour les LB et récepteurs T pour les LT). Un lymphocyte porte à sa surface un grand nombre de récepteurs tous identiques et spécifiques d'un antigène donné. Chaque type de lymphocyte constitue un clone de quelques milliers d'exemplaires. Un antigène pénétrant dans l'organisme est reconnu par un (ou des) clone(s) de lymphocytes spécifiques.



Remarque : sur ces schémas, les sites anticorps ont été agrandis pour montrer la diversité de leurs formes.

La reconnaissance et la fixation de l'antigène au récepteur déclenche l'activation des lymphocytes sélectionnés. On parle de **sélection clonale***. Les LB reconnaissent directement l'antigène circulant, alors que les LT ne le reconnaissent que s'il est présenté par une cellule de l'immunité innée (cellule dendritique ou macrophage), appelée **cellule présentatrice de l'antigène*** ou CPA (voir p. 335). Cette reconnaissance est à l'origine d'événements qui n'affecteront que ces lymphocytes.

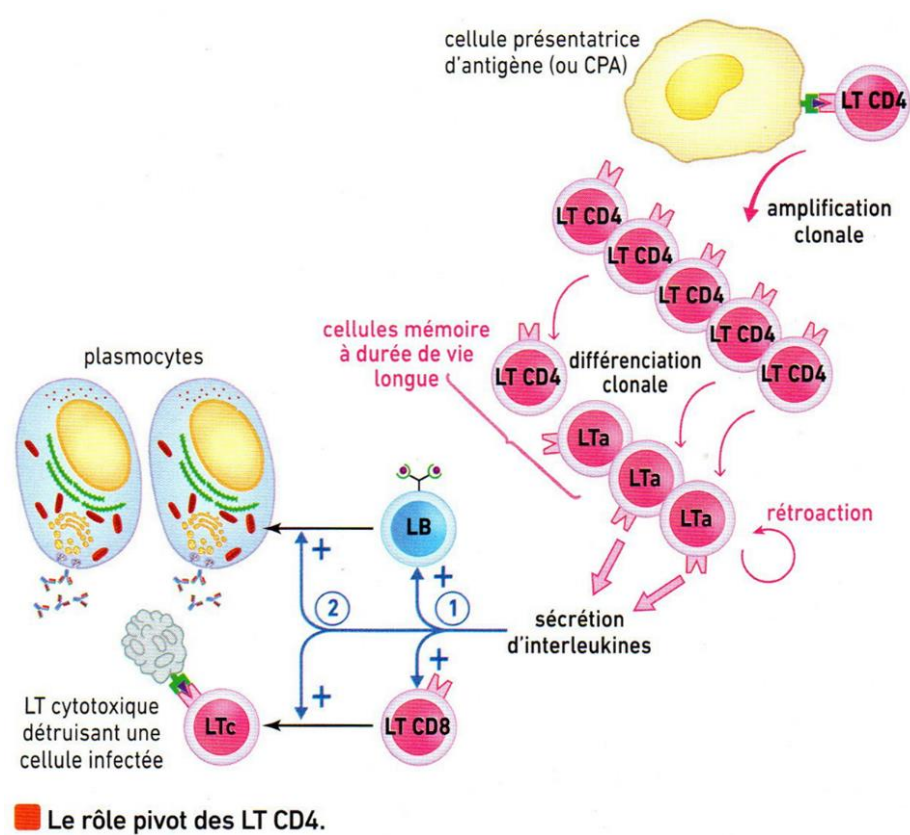


2. Les cellules intervenant dans la réponse immunitaire adaptative sont des lymphocytes B et des lymphocytes T.

Préciser comment s'effectue la sélection clonale des LB et de LT.

3. A l'aide des résultats de l'activité 4, rappelez quelles cellules coopèrent pour réaliser la RIA humorale et la RIA cellulaire.

2. Un antigène pénétrant dans l'organisme est reconnu par un (ou des) clone(s) de lymphocytes spécifiques. Les lymphocytes B et T possèdent des récepteurs de surface spécifiques d'un antigène donné. La **reconnaissance** et la fixation de l'antigène au récepteur déclenche l'activation des lymphocytes sélectionnés. On parle de **sélection clonale**. Les LB reconnaissent directement l'antigène circulant ... alors que les LT ne le reconnaissent que s'il est présenté par une CPA de l'immunité innée. **Seuls les lymphocytes ayant reconnus directement ou indirectement l'antigène seront donc sélectionnés.**



Document : Rôle des LT4 activés

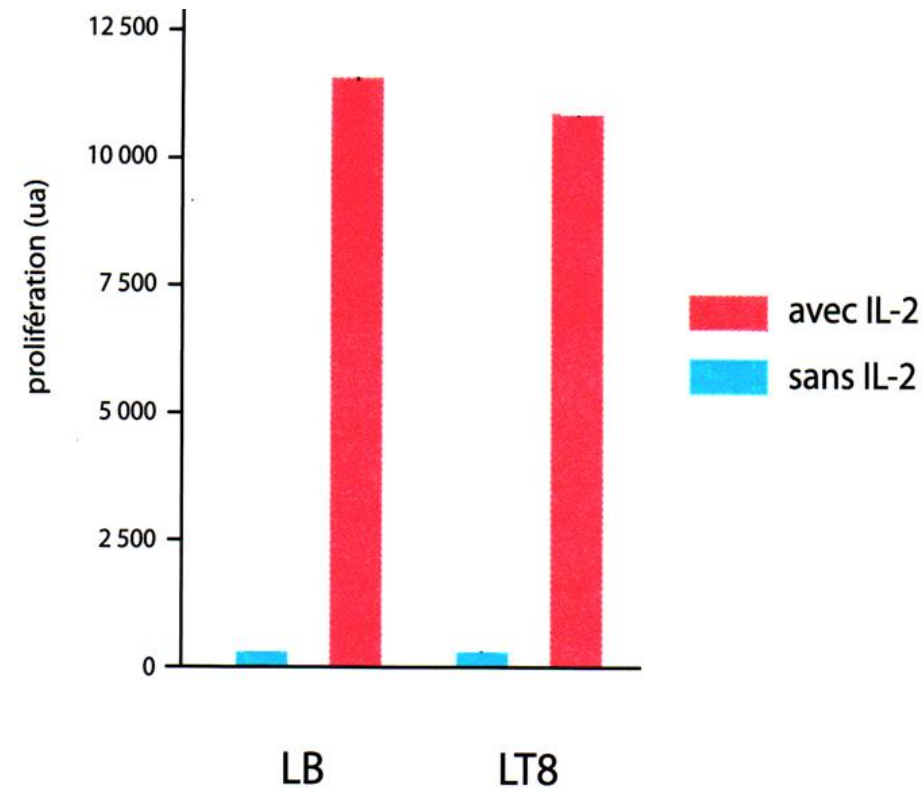
Les LT4 sélectionnés par la CPA sont activés de la même façon que les LT8 ou les LB. Ils se différencient en LT4 auxiliaires (LTa) qui sécrètent des messagers chimiques : des **interleukines 2** ou IL2.

Des lymphocytes B et T8 sont mis en culture en présence et en absence d'interleukine 2 (IL2).

Au bout de 3 jours, on évalue la prolifération des lymphocytes (en unité arbitraire : ua) dans chacune des cultures.

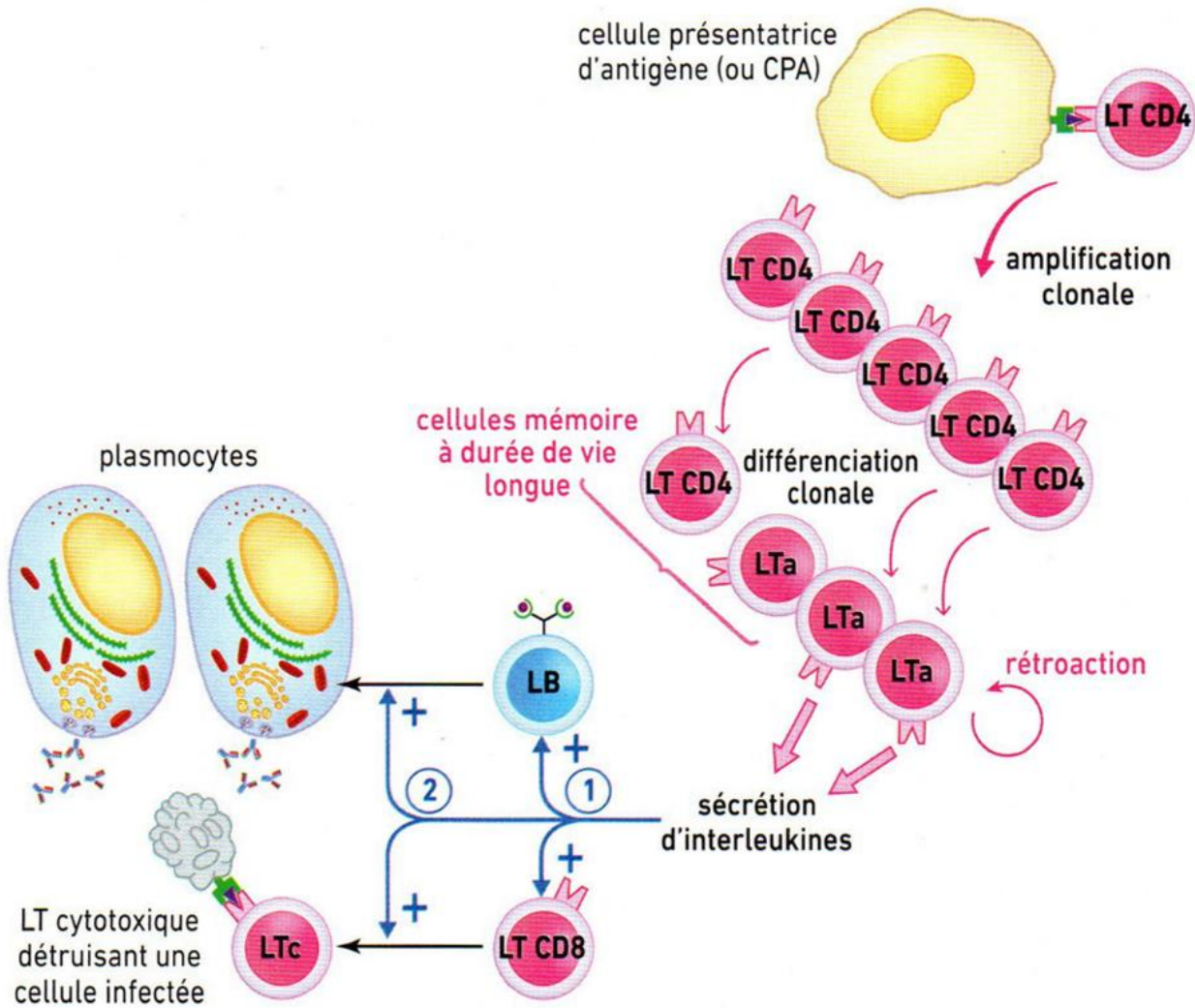
Rappel :

*Les LB interviennent dans la réponse acquise humorale grâce à la production d'Ac.
Les LT8 interviennent dans la réponse acquise cellulaire*



4. Les **messagers chimiques** sont appelés « **interleukines** » produits par les **LTa**, **LT auxiliaires (helper)** venant de la différenciation de **LT4** sélectionnés par la reconnaissance d'un antigène au niveau d'une CPA. Les interleukines, par **effet rétroactif** vont agir sur les **LTa** qui produisent plus d'interleukines qui vont **induire l'amplification clonale** des deux types de réponses immunitaires adaptatives : stimulation des **LT CD4, CD8 et LB** sélectionnés.

En l'absence de la stimulation par les interleukines, les réponses immunitaires adaptatives sont très faibles voire inexistantes.



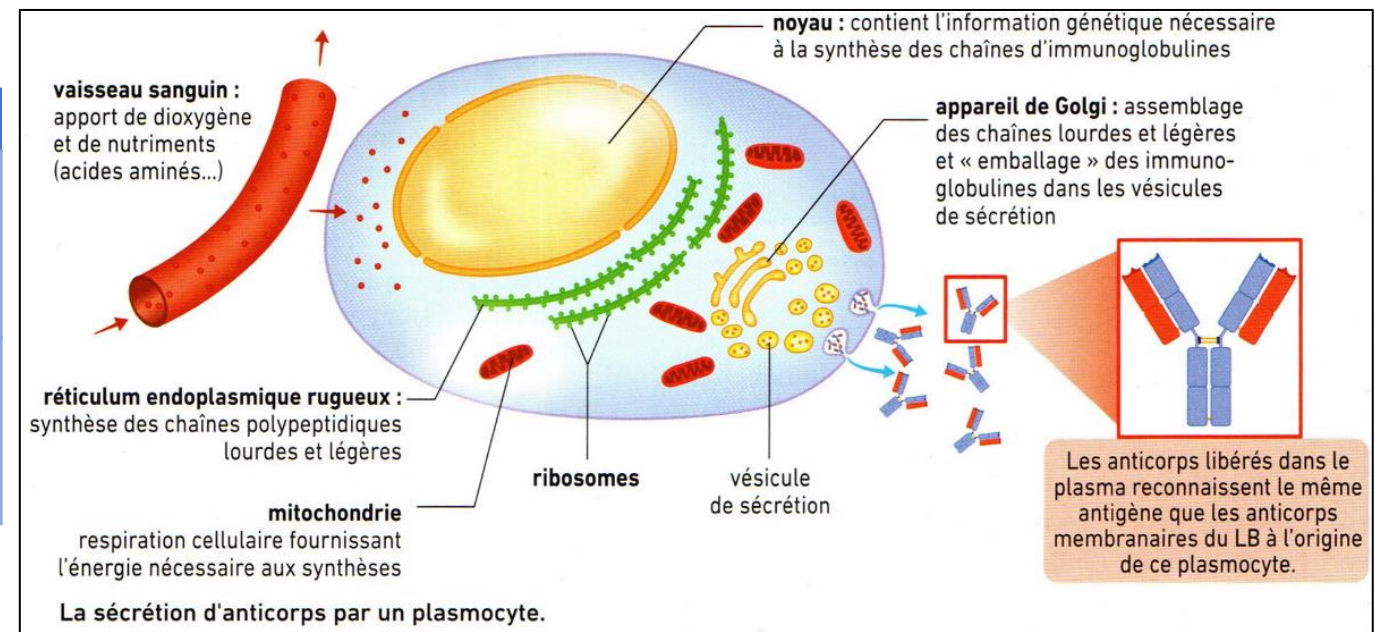
■ Le rôle pivot des LT CD4.

5. La sélection des LT4 et leur activation entraîne donc l'activation des LT8 et LB de même spécificité. **L'activation des LT4 est indispensable à l'activation des 2 autres populations de lymphocytes, sans elle, il n'y a pas de RIA.** Leur rôle est donc central dans ce mécanisme. On dit qu'ils sont le **chef d'orchestre de la RIA.**



ETAPE 3 – LA RIA A MEDIATION HUMORALE

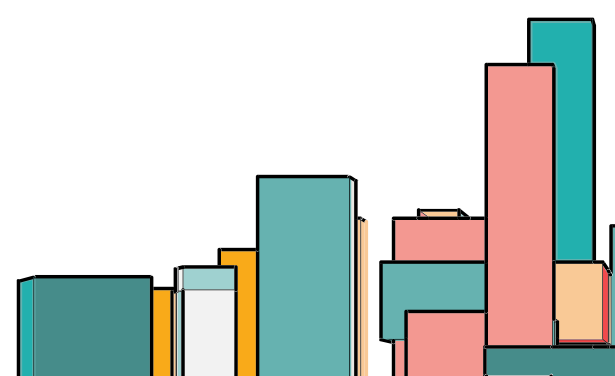
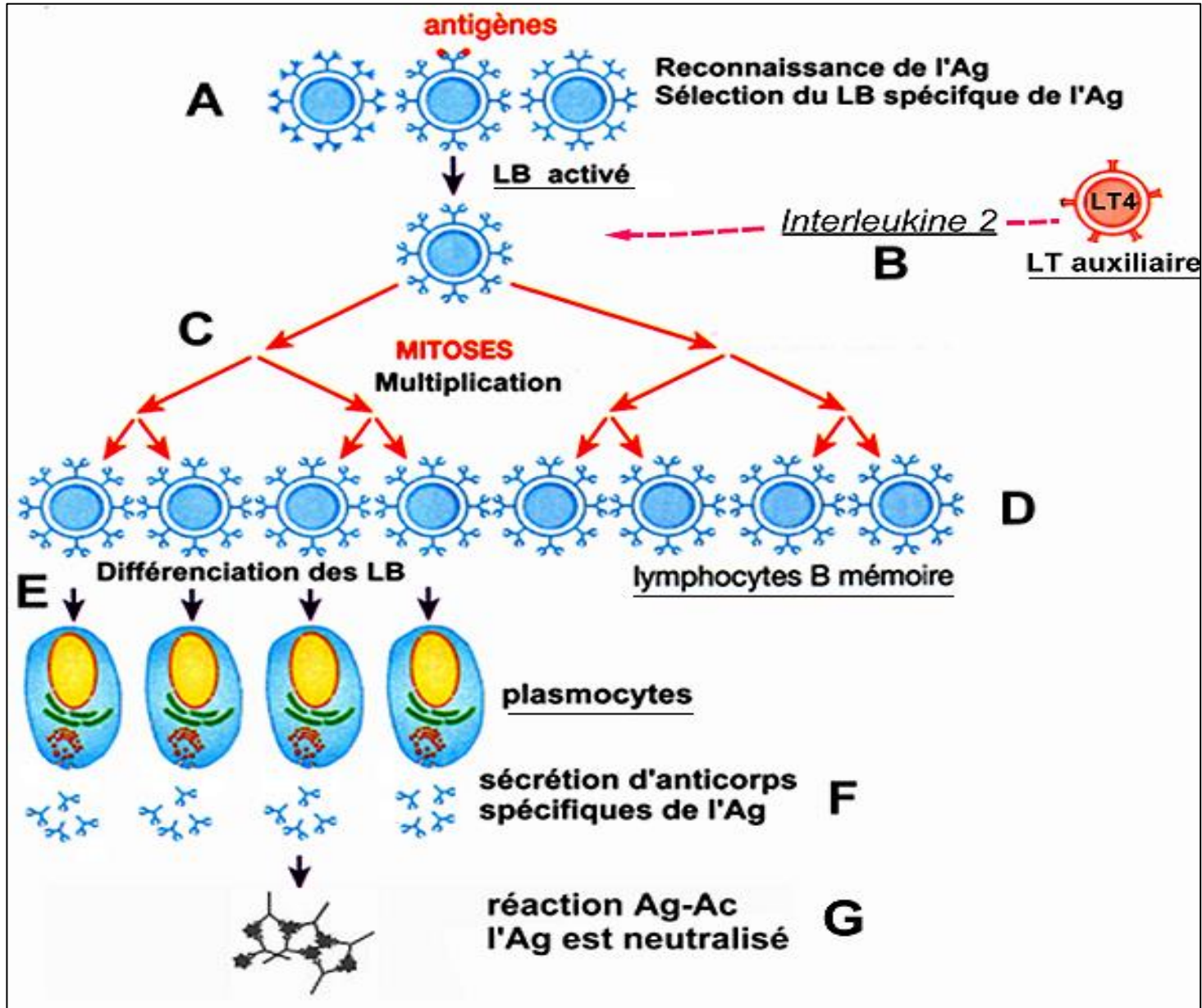
RIA Humorale	
Caractéristiques	Synthèse d'anticorps spécifiques qui permettent de détruire l'antigène
Acteurs cellulaires	Coopération des LB avec des LT et des macrophages pour la synthèse des anticorps

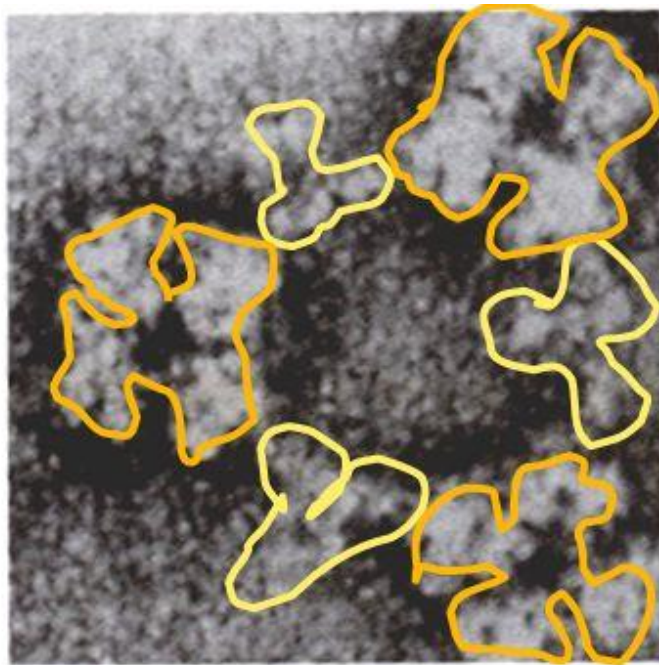


1. le LB se transforme en plasmocyte en développant son cytoplasme et son RER. Le schéma précise les rôles des organites intervenant dans la synthèse et la sécrétion des anticorps. Le **plasmocyte** prélève dans le sang les acides aminés nécessaires à la **synthèse des chaînes polypeptidiques H et L**. Elle s'effectue au **niveau des ribosomes qui tapissent les canaux du réticulum endoplasmique**, grâce aux **ARNm**, provenant de la transcription dans le **noyau des gènes codant pour ces chaînes**. Les chaînes H et L sont **assemblées pour former les anticorps dans l'appareil de Golgi**, qui les exporte, via des **vésicules de sécrétion par exocytose**, vers le plasma sanguin.

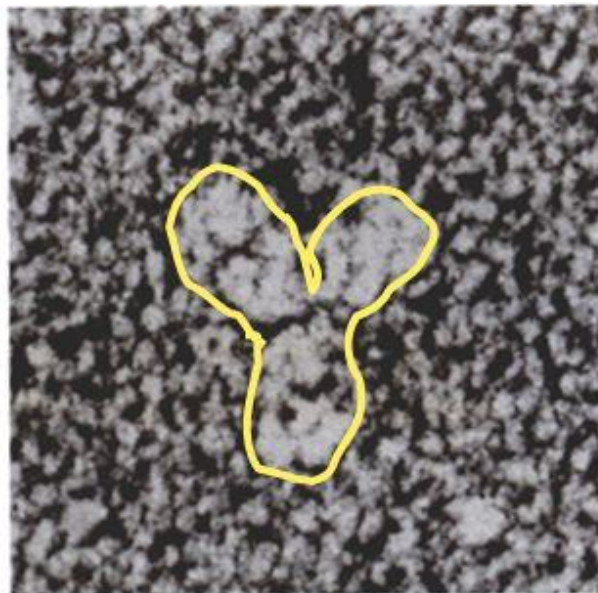
Un **plasmocyte peut sécréter jusqu'à 5 000 molécules d'anticorps par seconde**. Ces cellules ont ainsi une activité sécrétoire intense, développée grâce à leur « équipement » en organites cellulaires impliqués dans la synthèse et la sécrétion des protéines.

ETAPE 3 – LA RIA A MEDIATION HUMORALE



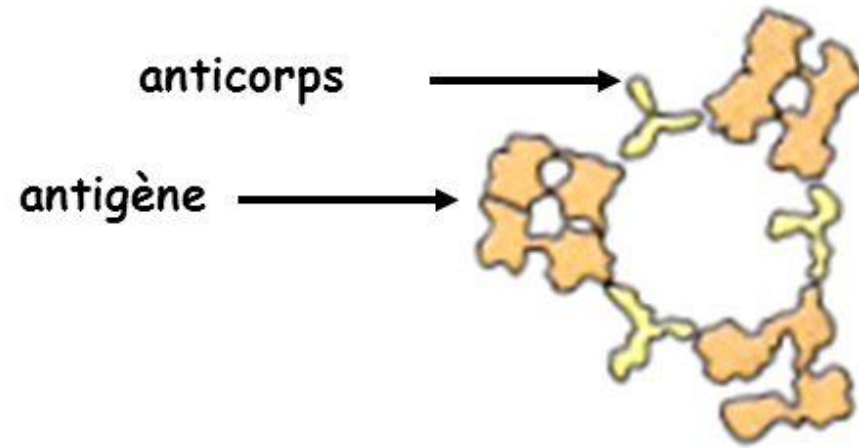


× 5000



× 1 000 000

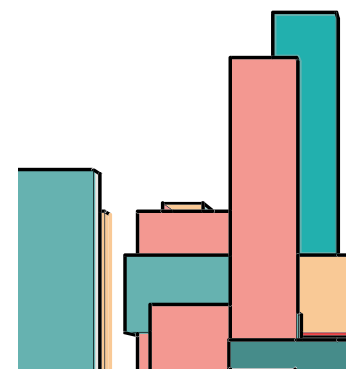
Photographies d'un complexe immunitaire et d'un anticorps



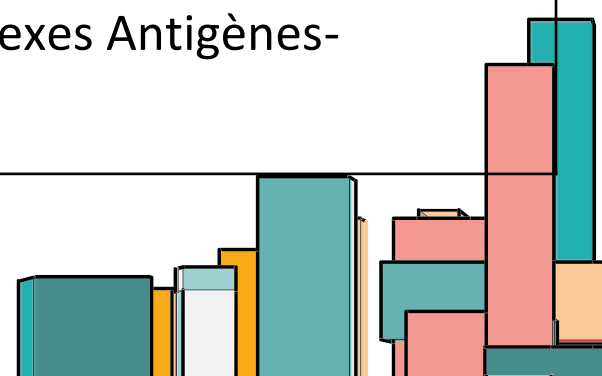
complexe immunitaire



anticorps

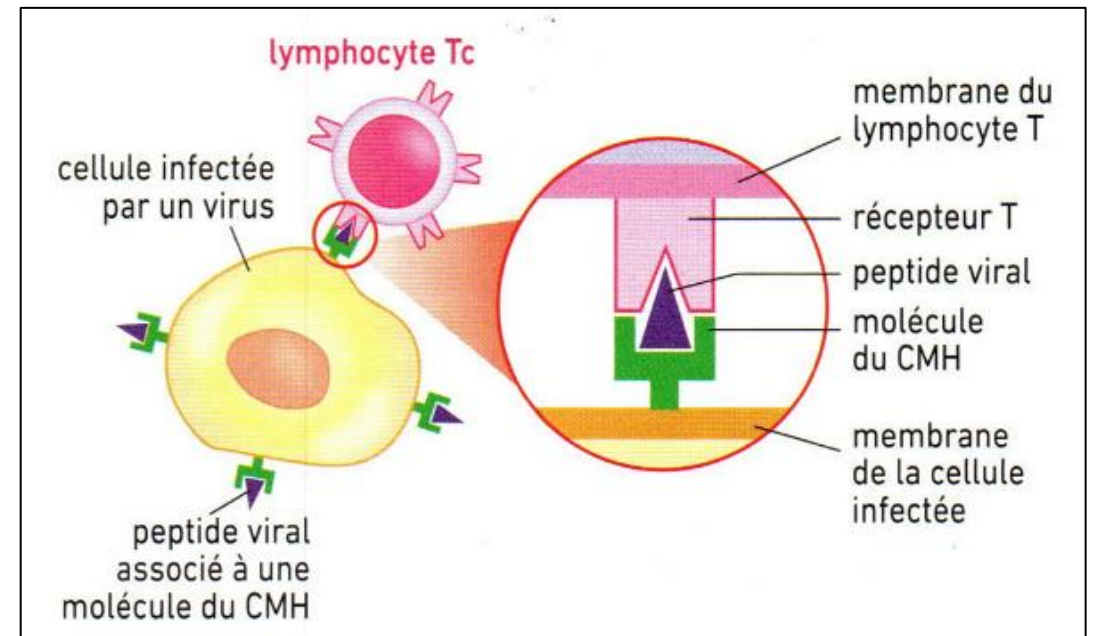


Les étapes		Description
<u>Sélection et activation du LB sélectionné</u>	A	Reconnaissance spécifique de l'Ag par le LB grâce à ses anticorps membranaire et sélection du LB spécifique de l'Ag
	B	Activation du LB par l'interleukine sécrétées par les LT4 sélectionnés (LT4 activés après reconnaissance de l'épitope de l'Ag présenté par une CPA)
<u>Multiplication et différenciation</u>	C	Les LB activés se multiplient par mitose
	E	Une partie des LB se différencie en plasmocytes : cellules au réticulum abondant.
	D	Une autre partie des LB se transforme en LB mémoire
<u>Production d'Ac</u>	F	Les plasmocytes sécrètent des anticorps circulants Les anticorps sont libérés dans le sang
<u>Neutralisation et élimination de l'Ag</u>	G	Les Ac se lient aux antigènes à l'origine de leur production et forme des complexes immun : c'est la réaction « Antigène – Anticorps ». Les complexes Antigènes-Anticorps sont éliminés par phagocytose



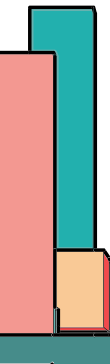
ETAPE 4 – LA RIA A MEDIATION CELLULAIRE

RIA Cellulaire	
Caractéristiques	LT8 responsables de la destruction de cellules infectées
Acteurs cellulaires	Coopération des LT8 avec LT4 et des macrophages pour permettre l'activation des LT8



Les LTc sont des LT8 capables de détecter les cellules infectées ou anormales grâce à leurs récepteurs T. Chaque récepteur T ne reconnaît l'antigène que s'il lui est présenté en association avec une molécule du CMH. Un LT donné ne possédant qu'un seul type de récepteur T, il ne peut donc reconnaître qu'un seul type d'AG associé à une molécule du CMH.

- 1. les lymphocytes Tc reconnaissent les cellules à détruire.** Une cellule infectée, dans laquelle le génome viral s'est intégré à son propre génome, expose au niveau de sa membrane des **molécules du CMH**, qui **marquent l'identité cellulaire**, associées à des molécules virales, différentes de celles fabriquées par une cellule « normale ». **Les LTc peuvent ainsi faire la distinction entre cellules infectées et cellules saines.** La reconnaissance des cellules infectées ou devenues « anormales » repose sur l'existence de **récepteurs T ayant un site de reconnaissance capable de reconnaître spécifiquement les molécules (CMH + peptide viral ou « modifié » (comme pour une CPA)) arborées par les cellules devenues « étrangères »** et de s'y fixer.



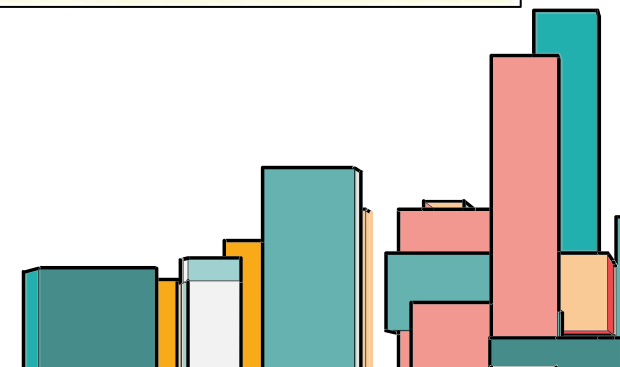
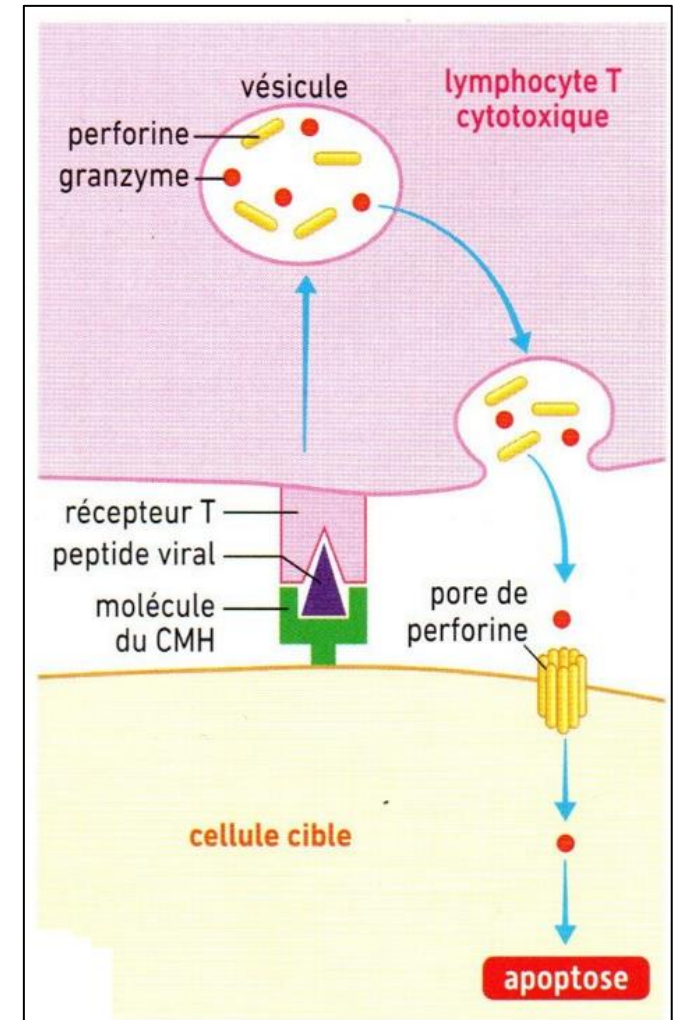
ETAPE 4 – LA RIA A MEDIATION CELLULAIRE

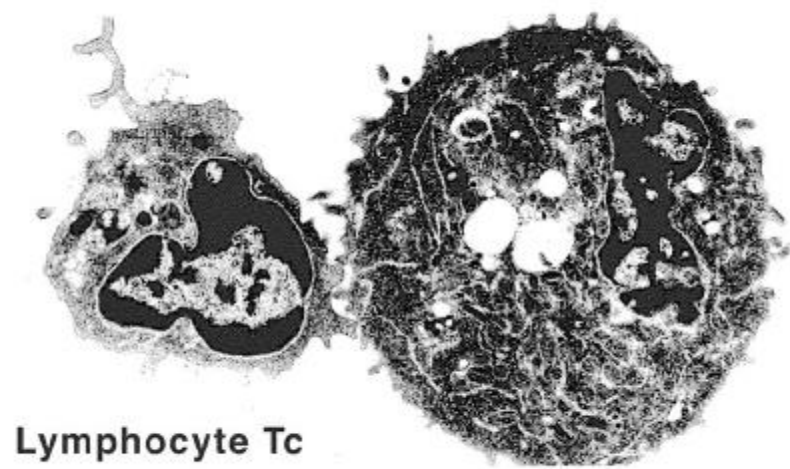
La fixation d'un LTc à une cellule infectée est suivie d'une série d'évènements conduisant à la destruction de la cellule cible. Le LTc, après s'être accolés à la cellule cible, libèrent des protéines (perforine) qui provoquent la formation de pores dans la membrane plasmique de la cellule cible, permettant ainsi l'entrée d'autres molécules qui déclenchent l'apoptose de la cellule, c'est-à-dire sa mort par fragmentation de l'ADN, du noyau et du cytoplasme.

1. les cellules cibles seront ensuite **détruites** : les LTc accolées à la cellule cible libèrent **des protéines (perforines, granzymes)** provoquant la **formation de pores** dans la membrane plasmique de la cellule cible, permettant **l'entrée d'autres molécules**.

RQ. il existe d'autres signaux qui déclenche la mort cellulaire par autodestruction : l'apoptose.

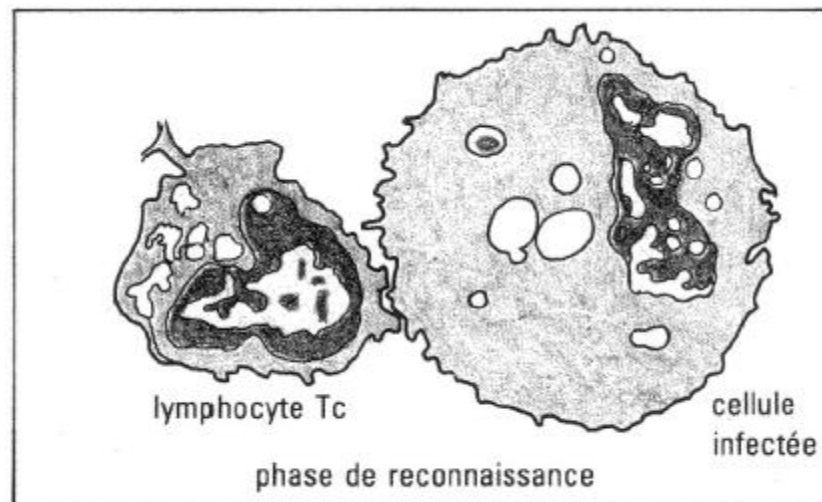
2. D'après ces deux documents, il apparaît que les **LTc effectuent une double reconnaissance**, celles de **molécules du CMH** (de l'organisme) et celles de **l'antigène (virus)**. **Cette reconnaissance est spécifique**





Lymphocyte Tc

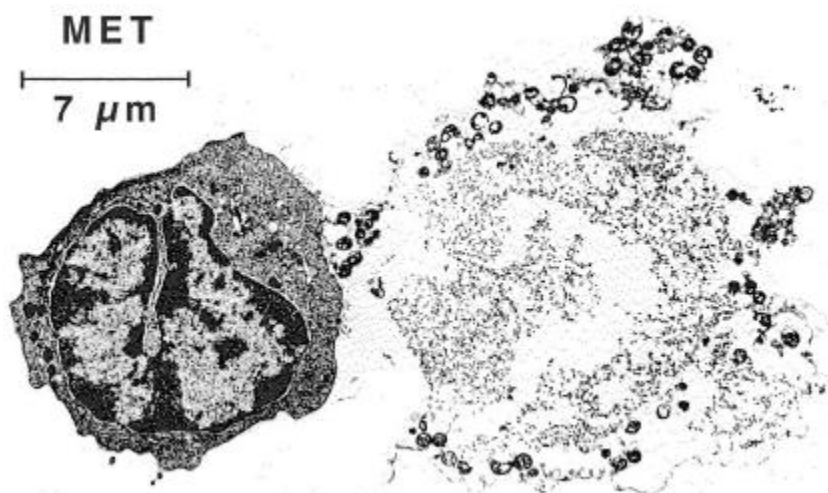
Cellule étrangère



lymphocyte Tc

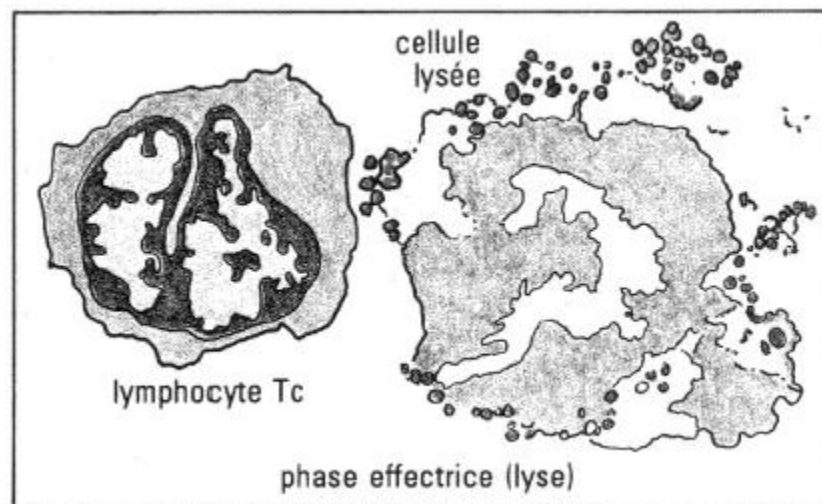
cellule infectée

phase de reconnaissance



MET

7 μ m

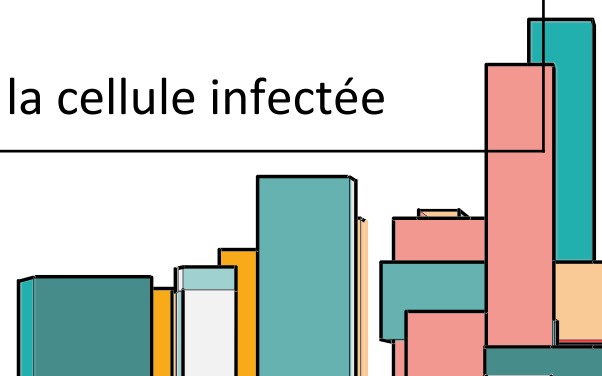


lymphocyte Tc

cellule lysée

phase effectrice (lyse)

Les étapes		Description
Sélection et activation du LT8 sélectionné	A	Reconnaissance spécifique de l'Ag par les lymphocytes T8 grâce à leur récepteur T et sélection du LT8 spécifique de l'Ag (reconnaissance de l'épitope de l'Ag présenté par la CPA associé à sa molécule du CMH)
	B	Activation du LT8 par l'interleukine sécrétées par les LT4 sélectionnés (LT4 activés après reconnaissance de l'épitope de l'Ag présenté par une CPA)
Multiplication et différenciation	C	Les LT8 activés se multiplient par mitose
	E	Une partie des LT8 se différencie en Lymphocyte T cytotoxique (LTc)
	D	Une autre partie des LT8 se transforme en Lymphocyte T mémoire
Lyse de la cellule cible infectée	F	Reconnaissance par les LT cytotoxique des cellules infectées. (Reconnaissance de l'épitope présenté par la molécule du CMH de la cellule cible par le récepteur du LTc) Libération par les LT cytotoxiques de perforine , lyse de la cellule infectée



Les réactions immunitaires adaptatives dans le cas d'une infection virale

à médiation humorale

et

à médiation cellulaire

