



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

*Professeur Philippe Kourilsky*

**Cours 2007 - 2008**

**Les systèmes immunitaires  
dans l'évolution des espèces**

*8 Avril 2008 : Colloque*

*L'Arche de Noé immunologique :  
l'immunité chez les êtres des airs, des eaux et de la terre*

*Noah's Ark and the Immune System:  
Immunity in living creatures from the sky, the water, and the earth  
Amphithéâtre Marguerite de Navarre*

*Arbre de vie, Gustav Klimt*



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

*Professeur Philippe Kourilsky*

*Année 2008*

# INTRODUCTION GENERALE DU COURS 2007-2008

**I. Généralités**

**II. L'évolution des méthodologies**

**III. Depuis la vision classique de l'immunité chez les mammifères,  
un décentrage progressif du regard.**

**IV. Plan du cours**



## **I. GENERALITES**

- ▶ **Tous les organismes disposent de mécanismes de défense contre :**
  - **les agents infectieux, dont les virus,**
  - **divers désordres internes, notamment les cancers.**
  
- ▶ **Les défenses contre les acides nucléiques étrangers (ARN et ADN) :**
  - **Extension de la notion de défense aux invasions de transposons.**
  - **Mixage des génomes bactériens, restriction – modification.**
  - **Vérification de l'intégrité des génomes et dispositifs de réparation.**



- ▶ **Les systèmes de défense sont extrêmement divers, et incluent des mécanismes très fondamentaux, tels que :**
  - la phagocytose,
  - l'apoptose.
  
- ▶ **Dans toutes les branches de l'arbre évolutif de la vie, on trouve des dispositifs que l'on peut qualifier d'immunitaires, mais ceci n'implique pas qu'ils aient été créés dans ce but.**
  
- ▶ **L'apoptose : mécanisme suicide pour limiter la propagation d'un agent infectieux, mais important au cours du développement ou dans la lutte contre les cancers.**



## Rappel de quelques définitions

- ▶ **Métazoaire :** Animal pluricellulaire (émergence: 600 ma).
- ▶ **Vertébrés :** Mammifères + oiseaux + reptiles + amphibiens + poissons.
- ▶ **Euthérien :** Mammifère à développement placentaire prolongé.
- ▶ **Marsupial :** Mammifère à placentation courte.
- ▶ **Téléostéen :** Poisson osseux à mâchoires et branchies (squelette ossifié, exceptions : requin et raie).



- ▶ **Invertébrés :** Insectes + crustacés + mollusques +helminthes (vers)  
+ échinodermes, etc.
- ▶ **Arthropodes :** Animaux invertébrés à squelette externe chitineux et corps segmenté (insectes + arachnides + crustacés, etc.)
- ▶ **Cordés :** Animaux présentant une corde dorsale = Procordés + vertébrés.
- ▶ **Procordés :** Cordés sans colonne vertébrale ni crâne.
- ▶ **Echinodermes :** Invertébrés marins à symétrie rayonnée d'ordre 5.
- ▶ **Cnidaires :** Invertébrés primitifs (coraux, méduses...)



# Prochordés

- **Céphalochordés : Amphioxus (Branchiostome)**

Dépassant rarement 5 à 6 cm, transparent, il ne se voit que lorsqu'on lave le sable dans lequel il se trouve à travers un tamis aux mailles serrées.

- **Urochordés (Tuniciers) : Botryllus (Botryllus schlosseri)**

Animaux filtreurs très répandus, qu'on peut voir sur les coquilles de moules ou d'huîtres et sur les objets immergés (quais, pontons).



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

*Professeur Philippe Kourilsky*

*Année 2008*

Chaire d'Immunologie Moléculaire

# Végétaux

**Plantes supérieures**

**Arabidopsis thaliana**

*La plante modèle des biologistes moléculaires*

**Le genre Petunia, etc.**





## II. L'EVOLUTION DES METHODOLOGIES

### A. Pour l'étude de l'évolution des espèces

#### 1. Etudes « traditionnelles » fondées sur l'observation d'espèces vivantes et fossiles

- morphologie,
  - anatomie,
  - étude des organes, des fonctions et de leur évolution.
  - corrélations géographiques et climatiques,
  - datations.
- Un énorme corpus de connaissances organisé dans des classifications et des branches.



## 2. Les débuts de la biologie moléculaire

**a) La biochimie de protéines abondantes  
(hémoglobines, myoglobines, etc.).**

**b) Les premières séquences de gènes ( à partir de 1975)**

- **petits génomes, mitochondries.**
- **gènes ou groupes de gènes spécifiques : ARN ribosomique, gène de la globine, des histones, etc.**



## **c) La problématique des mécanismes génétiques et des horloges évolutives.**

- Premières horloges fondées sur les seules mutations ponctuelles.
- Découverte de l'importance d'autres mécanismes.
  - ▶ duplications et amplifications,
  - ▶ conversions géniques,
  - ▶ recombinaisons inégales,
  - ▶ recombinaisons illégitimes et translocations,
  - ▶ transposons.

## **d) La découverte de l'ADN « inutile », des introns, etc.**



### 3. L'ère du séquençage à haut débit (à partir de 1995)

#### a) Il ouvre un accès :

- au séquençage total des génomes,
- au développement des cartes chromosomiques (SNIPs), et aux études de polymorphismes,
- à des comparaisons d'un nouveau type.

Huttley GA, et al. Rates of genome evolution and branching order from whole genome analysis. *Mol Biol Evol.* 2007 Aug;24(8):1722-30.



Chaire d'Immunologie Moléculaire

- **2000** Séquençage du génome d'*Arabidopsis thaliana*
- **2001** Séquençage du génome humain.
- **2002** séquençage du génome d'*Anopheles gambiae*
- **2002** Séquençage du génome de la souris.
- **2004** Séquençage du génome du rat.
- **2005** Séquençage du génome du riz.
- **2006** Séquençage du génome de la paramécie
- **2007** Séquençage du génome de la vigne.
- **2007** Séquençage du génome de l'opossum.



## **b) La constitution de bases de données et la comparaison des séquences et des génomes :**

- Séquences de gènes et de protéines spécifiques.
- Motifs nucléotidiques.
- Homologies de structure dans les protéines (non visibles au niveau des séquences).
- Cartes génétiques : alignement des chromosomes, synténie, etc.
- Une vaste base de données sur l'ADN mitochondrial humain, répertoriant près de 80.000 génotypes humains, est disponible.

Behar DM, et al. The Genographic Project Public Participation Mitochondrial DNA Database. PLoS Genet. 2007 Jun 29;3(6):e104.



## 4. Un autre apport de la biologie moléculaire : l'ADN fossile.

### a) On parvient à extraire l'ADN de fossiles :

Rohland N, Hofreiter M. - Ancient DNA extraction from bones and teeth.-  
Nat Protoc. 2007;2(7):1756-62.

Drancourt M, D. Raoult - Palaeomicrobiology: Current issues and perspectives -Nature Reviews Microbiology  
3, 23-35 (2005);

- ▶ Des tissus gelés (permafrost) ou momifiés se prêtent aussi à l'extraction d'ADN, y compris d'ADN microbien associé à l'hôte (jusqu'à 500.000 ans et 20.000 ans respectivement).
- ▶ Mais certaines de ces techniques sont délicates.

Binladen J, et al. 800,000 year old mammoth DNA, modern elephant DNA or PCR artefact? Biol Lett. 2007 Feb  
22;3(1):55-6; discussion 60-3.



## **b) Ces techniques permettent de retracer l'histoire de population humaines et animales : Paléo épidémiologie.**

- ▶ **Les trois pandémies historiques de peste ont été provoquées par la souche de Yersinia dite Orientalis.**

Drancourt M, et al. *Yersinia pestis Orientalis* in remains of ancient plague patients. *Emerg Infect Dis.* 2007 Feb;13(2):332-3.

Gao SZ, et al. Tracing the genetic history of the Chinese people: mitochondrial DNA analysis of aneolithic population from the Lajia site. 1: *Am J Phys Anthropol.* 2007 Aug;133(4):1128-36.

Dalén L, et al. Ancient DNA reveals lack of postglacial habitat tracking in the arctic fox. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Apr 17;104(16):6726-9. Epub 2007 Apr 9.

- ▶ **Le virus de l'hépatite B dans les momies coréennes.**





## **B. Pour l'étude des systèmes immunitaires dans différentes espèces.**

- **L'immunologie est très concentrée sur l'homme et la souris.**
- **Pourtant l'approche comparative de l'immunologie a considérablement influencé l'immunologie. Ex :**
  - ▶ **La phagocytose et le concept de soi et de non soi (en 1891).**
  - ▶ **La séparation des lignages B et T par l'étude des oiseaux (dès 1965).**
  - ▶ **La conversion génique dans la diversification des anticorps chez le poulet (1987).**
  - ▶ **La découverte des récepteurs de type Toll (TLR) chez le drosophile en 1996.**



**Litman GW, Cooper MD. «Why study the evolution of immunity?» Nat Immunol. 2007 Jun;8(6):547-8.**

- ▶ **L'irruption de la biologie et de la génétique moléculaires ont bouleversé le champ : clonage des cADN et des gènes des anticorps, du CMH et des TcR(1976 – 1985)**
- ▶ **Les premières investigations moléculaires dans d'autres espèces sont ciblées (gènes du CMH, du complément, etc.)**
- ▶ **Le séquençage des génomes permet la comparaison des immunomes.**
- ▶ **Mais les études fonctionnelles liées à l'immunologie expérimentale soulèvent des difficultés pratiques redoutables (problèmes de réactifs...).**



### III. DEPUIS LA VISION CLASSIQUE DE L'IMMUNITÉ CHEZ LES MAMMIFÈRES, UN DÉCENTRAGE PROGRESSIF DU REGARD.

#### 1. L'immunité innée

- Parfois qualifiée de « non spécifique », elle recouvre l'ensemble des processus de défense –notamment contre les agents infectieux, supposés être le moteur de leur évolution – dotés des attributs suivants :
  - ▶ Immédiats, ou du moins d'activation rapide (quelques heures).
  - ▶ A priori, dépourvus de mémoire (notion à critiquer).
  - ▶ Fondés sur la reconnaissance de motifs moléculaires absents chez l'hôte, donc « non-soi » par nature. Ex: LPS.



- **Si chaque mécanisme de défense innée est une réponse dirigée contre un pathogène ou une classe de pathogènes, la diversité des gènes de l'immunité innée doit être plus ou moins accordée à la diversité des pathogènes qui peuplent l'environnement de l'hôte.**

## 2. L'immunité adaptative

- **Elle est fondée sur :**
  - ▶ **La fabrication par anticipation d'un grand nombre de structures (anticorps, récepteurs T) capables de reconnaître un univers de motifs moléculaires.**
  - ▶ **L'expansion clonale des quelques cellules porteuses de l'anticorps (BcR) ou du TcR ad hoc.**



- Elle est donc :
- ▶ Capable de « tout » reconnaître –mais au prix de l'apprentissage et de la discrimination entre soi et non soi.
- ▶ Non immédiate (quelques jours).
- ▶ Dotée d'une mémoire.

### 3. Les questions de la génération de la diversité (G.O.D)

et de la nature et de la fonction du Complexe Majeur d'Histocompatibilité ont fasciné les immunologistes et dominé la recherche pendant des décennies. Deux épisodes phares :

Tonegawa, S. et al. Cloning of an Immunoglobulin Variable Region Gene from Mouse Embryo - PNAS 1977 74: 3518-3522.



**Allen, PM. et al. Processing of Lysozyme by Macrophages: Identification of the Determinant recognized by Two T-Cell Hybridomas – PNAS 1984 81: 2489-2493.**

**Townsend, A. - Cytotoxic T cells recognize fragments of the influenza nucleoprotein – Cell – Vol.42, Issue 2, September 1985, Pages 457-467**

- ▶ **Après le clonage des gènes codant pour les immunoglobines et les récepteurs T chez l'homme et la souris, les études moléculaires ont fait apparaître nombre de similarités remarquables, bien que les deux espèces aient divergé depuis de 60 millions d'années.**



- ▶ **En particulier, les machineries de recombinaison, impliquées dans la diversification des chaînes variables et dans la commutation isotypiques, sont très semblables. Voir par exemple :**

**Pan-Hammarström Q, Class switch recombination: a comparison between mouse and human. - Adv Immunol. 2007;93:1-61.**

- ▶ **L'idée s'est alors répandue que l'immunité adaptative chez les eucaryotes supérieurs s'était imposée comme une solution évolutive dominante, tant dans son principe que dans ses mécanismes.**



- ▶ **En 1987, la mise en évidence d'un mécanisme de conversion génique dans la génération de la diversité des immunoglobulines du poulet a ouvert une brèche dans cette conception.**

**Reynaud CA, et al. A hyperconversion mechanism generates the chicken light chain preimmune repertoire. - Cell. 1987 Feb 13;48(3):379-88**

- ▶ **Depuis, les perspectives n'ont cessé de s'élargir et de se diversifier, au point de commencer à brouiller la distinction classique entre immunité innée et immunité adaptative.**





## IV. PLAN DU COURS

- ▶ Une analyse « descendante » des mammifères aux plantes : pour décrire les divers systèmes.
- ▶ Une analyse transversale : pour repérer les similarités et les différences.

Il sera peu question des mécanismes d'évolution (y compris des phénomènes liés aux populations).



**8 Avril 2008 : Colloque**

**L'Arche de Noé immunologique :  
l'immunité chez les êtres des airs, des eaux et de la terre**

**Noah's Ark and the Immune System:  
Immunity in living things from the sky, the water, and the earth”**  
*Amphithéâtre Marguerite de Navarre*



## OVERVIEW

**9h** **Louis Du Pasquier**, University of Basel, Switzerland

*Immune defenses in plants : Guy Riba*

**9h30** **Olivier Le Gall**, INRA Bordeaux, France  
*Multiple resistant traits control infection in plants*

**10h** **Olivier Voinnet**, CNRS Strasbourg, France  
*RNA Silencing pathways and anti viral defense in plants*

*Bugs and infection : Jacques Louis*

**11h** **Elena Levashina**, CNRS Strasbourg, France  
*Immunity in disease-vector mosquitoes*

**11h30** **Christine Coustau**, Institut Pasteur Lille, France  
*Immunity in parasite-vector molluscs*

**12h** **Noel Tordo**, Institut Pasteur Paris, France  
*Bats as carrier of human diseases, strategies of prevention*

**14h** **Jean-Michel Escoubas**, University of Montpellier, France  
*X-tox: a new family of immune related protein specific to Lepidoptera*

**14h30** **Jonathan Ewbank**, University of Marseille Luminy, France  
*Resistance to fungal infection in *Caenorhabditis elegans**



*Fishes and immunity : Louis Du Pasquier*

- 15h** **Pierre Boudinot**, INRA Jouy en Josas, France  
*A functional analysis of rainbow trout immune system*
- 15h30** **Jean Pierre Levraud**, Institut Pasteur Paris, France  
*The zebrafish, an enlightening tool to study the immune system in fish*

*The hen or the egg : Dominique Buzoni-Gatel*

- 16h30** **Yves Nys**, INRA Nouzilly, France  
*Eggs have their own anti microbial defense system*
- 17h** **Peter Kaiser**, Compton University, UK  
*Cytokines, chemokines and their implication in resistance to chicken infection*
- 17h30** **Jim Kaufman**, Cambridge University, UK  
*The genomic organization of the chicken MHC leads to gene co-evolution, resistance to infection and insight into the origin of the adaptive immune system*
- 18h** **Véronique Jestin**,  
AFSSA Ploufragan, France  
*Vaccination against avian influenza infection*

*CONCLUSION : Philippe Kourilsky*



# Les systèmes immunitaires dans l'évolution des espèces

Date des  
Cours 2008

30 janvier

6 février

13 février

20 février

27 février

## INTRODUCTION / 1<sup>ère</sup> partie : ANALYSE DESCENDANTE

- L'Homme et la souris
- Les mammifères

- Les autres vertébrés avec mâchoires: oiseaux et poissons
- Les vertébrés sans mâchoires et les procordés

- Les invertébrés
- Les plantes

## 2<sup>ème</sup> partie : ANALYSE TRANSVERSALE ET CONCLUSIONS

- Bilan de l'analyse descendante
- L'émergence de l'immunité adaptative
  
- Quelle frontière entre immunité adaptative, anticipative, innée ?
- Les invariants
- Quelles forces de sélection ?



# L'Homme et la souris

## Introduction

### I. L'immunité adaptative

A. Le complexe majeur d'Histocompatibilité (CMH)

B. Les gènes segmentés

C. Recombinaisons génétiques, commutation isotypique et maturation des anticorps et de commutation isotypique

### II. L'immunité innée

A. Récepteurs

B. Molécules

C. Signalisation



## Immunome de l'Homme

**847 gènes**

- 236 protéines membranaires.
- 160 protéines extracellulaires.
- 228 protéines réceptrices.
- 47 chémokines.
- 4816 pseudogènes pour 313 gènes.
- 130 gènes ont des pseudogènes dupliqués.
- 175 protéines ont un domaine Ig.
- 177 gènes sont liés à des immunodéficiences.

## **603 gènes orthologues chez la souris**

**Ortutay C, et al. Molecular characterization of the immune system: emergence of proteins, processes, and domains. Immunogenetics. 2007 May;59(5):333-48.**



# I. L'immunité adaptative

## A. Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH)

### 1. Les molécules classiques

- Une des inventions majeures de l'immunité adaptative : des **protéines composites** constituées d'une partie « constante » (un récepteur ancré dans la membrane) et d'une partie « variable », i.e. un peptide.
- Une même molécule du CMH peut « présenter (i.e lier) des myriades de peptides pour autant que ceux-ci possèdent une dimension et des résidus d'ancrage congrus avec la poche de présentation.



- La partie « constante », est très polymorphe (Grande variabilité d'un individu à l'autre).
- Au total, les molécules du CMH d'un individu sélectionnent un sous-ensemble de tous les peptides possibles.
- Cette sélection s'applique aussi bien aux peptides issus des protéines protéines étrangères à l'hôte qu'aux protéines du soi (notion de « soi peptidique »).

Kourilsky, P. & Claverie, J.-M.: The peptidic self model: a hypothesis on the molecular nature of the immunological self. *munol.* (1986) 137D, 3-21.

- Les complexes CMH-peptides sont reconnus par le récepteur des cellules T et jouent un rôle essentiel dans leur activation, leur régulation et leur ontogénie.
- D'où leur importance majeure dans l'immunité adaptative au sens large, dans la composition « personnalisée » des répertoires des cellules T.

Rudolph, MG. et al. How TCRs bind MHCS, peptides, and coreceptors. *Annual Review of Immunology Vol. 24:* 419-466 (2006).

## 2. Les molécules non classiques (CMH - I b) et apparentées au CMH

- HLA-E, HLA-F et HLA-G chez l'homme. Molécules codées dans les loci H2-M, H2-Q et H2-T chez la souris (dont H2-M3 et Qa-1b).
- Peu polymorphes, elles présentent un spectre restreint de peptides, parfois avec une spécificité marquée (H2-M3).

Sullivan, LC. A structural perspective on MHC class Ib molecules in adaptive immunity -Trends in Immunology Volume 27, Issue 9, Sept. 2006, p. 413-420

- HFE (HLA-H) interagit avec la transferrine.
- MIC-A et MIC-B sont un mode de réponse au stress.
- Les molécules CDI sont spécialisées dans la présentation des lipides aux cellules T.

Schrambach S, et al. In vivo expression pattern of MICA and MICB and its relevance to auto-immunity and cancer. PLoS ONE. 2007 Jun 13;2(6):e518.

Barral DC, Brenner MB. CD1 antigen presentation: how it works. Nat Rev Immunol. 2007 Dec;7(12):929-41.



### 3 . Conservation Homme - souris

- **Les molécules de CMH-I que CMH-II sont structurellement et fonctionnellement très conservées entre l'Homme et la souris (souris transgénique avec gènes humains).**
- **Le locus du CMH est remanié mais les synténies sont reconnaissables.**
- **Les machineries amont qui approvisionnent les molécules du CMH en peptides sont, elles aussi, bien conservées.**
- **Les molécules, non classiques ou analogues, et les fonctions afférentes, sont relativement bien conservées entre l'homme et la souris.**
- **Forte conservation évolutive verticale des molécules classiques. Déploiement latéral plus variable, dont l'origine évolutive doit être aussi repérée.**



## **B. Les gènes segmentés des chaînes lourdes et légères des BCR et des TCR**

**Market E, Papavasiliou FN. V(D)J recombination and the evolution of the adaptive immune system. PLoS Biol. 2003 Oct;1(1):E16. (Table 1)**



## **C. RAG-1, RAG-2 et les mécanismes de recombinaison et de commutation isotypique**

### **1. Les mécanismes de recombinaison**

- **Un événement de transposition vieux de plus de 500 Millions d'années ?**
- **La recombinase et Rag-1 et Rag-2 des séquences spécifiques (RSS = recombination signal séquence).**
- **Une réaction compliquée par les imprécisions liées à l'action de nucléases et de la terminal-déoxynucléotidyl transferase (TdT).**
- **Des régulations diverses, où l'accessibilité de la chromatine joue un rôle important.**



Spicuglia S, et al. - Regulation of V(D)J recombination. - *Curr Opin Immunol.* 2006 – Apr;18(2):158-63

Teng G, Papavasiliou FN. - Immunoglobulin somatic hypermutation. *Annu Rev Genet.* 2007;41:107-20.

Chaudhuri J, et al. - Evolution of the immunoglobulin heavy chain class switch recombination mechanism. *Adv Immunol.* 2007;94:157-214

- **La régulation est essentielle : des recombinaisons aberrantes peuvent entraîner des translocations, elles-mêmes responsables de cancers.**



## 2. Les mécanismes de maturation des anticorps et de commutation isotypique :

- Ils font intervenir, notamment, l'AID = Activation induced cytidine deaminase.
- Ils sont très conservés chez l'homme et la souris.

Pan-Hammarström Q, Class switch recombination: a comparison between mouse and human.  
- *Adv Immunol.* 2007;93:1-61.

Or-Guil M, et al. Recirculation of germinal center B cells: a multilevel selection strategy for antibody maturation. *Immunol Rev.* 2007 Apr;216:130-41

Okazaki IM, et al. Role of AID in tumorigenesis. *Adv Immunol.* 2007;94:245-73



## II. L'immunité innée

- **Classiquement décrite comme la première ligne de défense contre les agents infectieux, elle fait intervenir des molécules et des cellules qui détectent leur présence, propagent l'information, déclenchent des mécanismes défensifs variés, et règlent l'ampleur et la durée de la réponse.**
- **L'immunité innée est interconnectée de façon complexe avec l'immunité adaptative, certaines molécules (et cellules) étant « intermédiaires » dans la classification. D'autres (cytokines) étant impliquées dans de nombreuses étapes de la réponse globale.**





## A. Cytokines et chemokines et leurs récepteurs

- **Entre conservation et divergence aux niveaux génétiques et fonctionnels.**
- **Les duplications en tandem sont fréquentes au niveau génétique.**
- **Les fonctions sont globalement bien conservées.**
- **Interferons**

Chelbi-Alix MK, Wietzerbin J. - Interferon, a growing cytokine family: 50 years of interferon research. *Biochimie*. 2007 Jun-Jul;89(6-7):713-8. Epub 2007 May 10.



■ **IL-17**

Steinman L. A brief history of TH17, the first major revision in the TH1/TH2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage - *Nature Medicine* 13, 139 - 145 (2007)

■ **Chemokines**

Zlotnik A, et al. The chemokine and chemokine receptor superfamilies and their molecular evolution. *Genome Biol.* 2006;7(12):243.

Colobran R, et al. The chemokine network. How the genomic organization of chemokines contains clues for deciphering their functional complexity. *Clin Exp Immunol.* 2007 May;148(2):208-17



## B. Les récepteurs des cellules NK:

- Deux types :
- Membres de l'IgSF.
  - Apparentés aux lectines de type C.

### 1. Chez l'Homme : les KIR

- Molécules transmembranaires de type I. Ectodomaine IgC2.
- Variation haplotypique importante (recombinaison méiotique).
- 1 seule séquence lectine de type C: pseudo-gène.

Kelley J, et al. Comparative genomics of natural killer cell receptor gene clusters. PLoS Genet. 2005 Aug;1(2):129-39.



## 2. Chez la souris: Ly 49

- **Molécules transmembranaires de type II.**
- **Variation haplotypique importante**
- **Plasticité d'expression et épigénétique.**

Rouhi A, et al. Plasticity of Ly49g expression is due to epigenetics. *Mol Immunol.* 2007 Feb;44(5):821-6.



### 3. Les cibles reconnues par les récepteurs

- **Molécules du CMH (ou leurs absence).**
- **Molécules du CMH non classiques et molécules de stress.**
- **Molécules virales**
- **Autres récepteurs des NK.**

### 4. Les mécanismes

- **Activateurs ou inhibiteurs (ITAM, ITIM)**



## C. Les lectines de type Ig qui lient l'acide sialique :

Crocker PR, et al. Siglecs and their roles in the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2007 Apr;7(4):255-66.

- **Protéines transmembranaires de type I avec:**
  - 1 domaine IgV (N terminal)
  - 1 à 16 domaines IgC
  
- **Deux catégories :**
  - **CD169, CD22, MAG, Siglec 4**                      **Tous les mammifères**
  - **Famille CD33 (Siglec3)**                              **Homme, souris...?**



- **Reconnaissance des acides sialiques :**
  - Plus de 50 dérivés, principalement de l'acide N-actétyl neuraménique (Neu 5AC)
  - Combinatoire impliquant divers sucres.
  - Affinité variable, généralement assez faible.
  - Interactions en trans, mais aussi en cis.
  - Plus de 20 pathogènes incorporent l'acide sialique dans leur propres glyconjugués.
  
- **Fonctions :**
  - Médier les interactions cellule-cellule.
  - Signalisation (la plupart possèdent ITIM).
  - Interactions en cis masquage ?
  - Interactions en cis avec pathogène reconnu.



- **Pourquoi la famille CD33 évolue-t-elle si vite ?**
  - **Expression sur cellules de l'immunité innée (neutrophiles, eosinophiles, macrophages, NK, DC, mastocytes).**
  - **Régulation de la croissance et de l'apoptose.**
  - **Action endogène (présentation).**
  - **La plupart des bactéries pathogènes *syalilées* infectent strictement l'Homme (N.meningitidis, Campylobacter jejuni, H.influenzae B, E. coli pathogènes...).  
Mimiques ?**





## **D. Les « senseurs » de l'immunité innée TLR et NLR :**

- « Décomposition » des agents infectieux en éléments ou sous ensemble d'éléments (LPS, ARN, flagelline, peptidoglycane , etc.) reconnus par :
  - TLR = Toll Like Receptors
  - NLR = Nod Like Receptors (ou NACHT-LRR ou CATERPILLER)... etc.



## **a) Récepteurs extracellulaires**

### **- Les TLR :**

West AP, Koblansky AA, Ghosh S. Recognition and signaling by toll-like receptors. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2006;22:409-

- **D'abord identifiés chez la drosophile.**
- **10 chez la souris, 9 chez l'Homme.**
- **Reconnaissance spécialisée / dégénérée.**
- **Contiennent des LRR = Leucine RICH Repeat (de 16 à 28).**



- **Autres Récepteurs extracellulaires :**
  - **TREM = Triggering receptors expressed on myeloid cells.**
  - **Siglecs.**
  - **Recepteurs de lectines de type C (CLR = C-type lectin receptors).**
  - **17 sous-groupes (dectin-1, DC-SIGN)**

Robinson MJ. et al. Myeloid C-type lectins in innate immunity - Nature Immunology December 2006, Volume 7 No 12 pp1258 - 1265

## a) Récepteurs intracellulaires ou cytosoliques

- D'abord identifiés chez les plantes  
(protéines de résistance R: les récepteurs NBS-LRR)
- Nod1 et Nod2 reconnaissent DAPT et MDP (pas la protéine intégrale comme dans les plantes) = muranyl tripeptide et tetrapeptide DAP ; muranyl dipeptide.
- La famille NLR : 20 protéines
  - Un domaine LRR C terminal.
  - Un site de liaison de nucléotide (NACHT).
  - Un domaine N terminal (fonctions diverses).
  - Ex:
    - NALP3: ARN bactérien, imizaquinolones ; acide urique.
    - IPAF, NAIP : flagelline.



## ■ Les protéines antivirales RIG-1 et MDA 5

**Meylan, J. et al. Intracellular pattern recognition receptors in the host response. Nature Vol.442:39-44**

**Coussens, NP et al. Crystal structure of the Nod1 caspase activation and recruitment domain. Biochem Biophys Res Commun. 2007 Feb 2;353(1):1-5.**

**Sansonetti PJ. The innate signaling of dangers and the dangers of innate signaling. Nat Immunol. 2006 Dec;7(12):1237-42**

**Kaparakis M, et al. Mammalian NLR proteins; discriminating foe from friend. Immunol Cell Biol. 2007 Aug-Sep;85(6):495-502.**



## CONCLUSIONS

- **Survol non exhaustif ayant privilégié les gènes et les molécules (plus facile à tracer dans l'évolution que les mécanismes).**
- **Divergence : 65 millions d'années. Autres organismes (primates).**
- **Grandes similarités homme-souris, plus fonctionnelles que structurelles.**
  - **défauts dans la verticalité (récepteurs de NK).**
  - **diversifications horizontales (Siglec CD 33, défensines)**

Mestas J, Hughes CC. Of mice and not men: differences between mouse and human immunology. *J Immunol.* 2004 Mar 1;172(5):2731-8. Review.



- La souris, « modèle » de l'Homme ? Peu prédictif (vaccination).
- La « redécouverte » de l'immunité innée:
  - Intrication dans l'immunité adaptative.
  - Frontières incertaines : exemples des NK.

Vivier E, Malissen B. Innate and adaptive immunity: specificities and signaling hierarchies revisited. *Nat Immunol.* 2005 Jan;6(1):17-21

- La cohérence du système adaptatif explique pourquoi il a été perçu longtemps comme LA solution évolutive dominante.