

Les antigènes

Dr M.Messatfa

Maitre assistant en immunologie
m_immuno@yahoo.fr

I) Antigène

- Immunogénicité et Antigénicité
- Caractéristiques moléculaires des antigènes
- Contribution apportée par le système biologique de l'hôte à l'immunogénéité.

II) Epitopes

- Définition
- Epitopes B et épitopes T
 - Epitopes séquentiels et non séquentiels
 - Interaction des épitopes et des CDR
 - Compétition des épitopes
 - Épitopes dominants et épitopes cryptiques

III) Haptènes

- Définition et exemples
- Implications cliniques.

Introduction:

- Une substance qui induit une réponse immunitaire est habituellement appelée **antigène**
- **Antigènes** : molécules reconnues par des immunorécepteurs (BCR, immunoglobulines, TCR)

1) Antigène

- *Concept qualitatif*

Une substance sera dite antigénique si *au moins* dans certaines conditions, et *au moins* chez certains sujets, elle est capable d'*induire* une réponse en se liant de façon spécifique aux immunorécepteurs (immunoglobulines ou TCR)

1-1) Immunogénicité et antigénicité

Immunogénicité

- Pouvoir d'un antigène à induire une réponse immunitaire chez un individu donné et dans des conditions données
- Certains antigènes sont très immunogènes, d'autres le sont peu.

Immunogénicité

- Immunogénicité est la capacité à induire une réponse immunitaire humorale et/ou à médiation cellulaire

- Cellule B + Antigène \longrightarrow Cellule B effectrice + Cellule B à mémoire



Plasmocyte

- Cellule T + Antigène \longrightarrow Cellule T effectrice + Cellule T à mémoire



CTL + Th

Antigénicité

- L'Antigénicité est la capacité à se combiner spécifiquement avec les produits finals des réponses : Anticorps et / ou récepteurs de surface cellulaire
- Bien que toutes les molécules qui possèdent la propriété d'immunogénicité aient aussi la propriété d'antigénicité, l'inverse n'est pas vrai. Quelques petites molécules appelées **Haptènes** sont antigéniques mais sont incapables par elles mêmes, d'induire une réponse immunitaire spécifique.

1-2) Caractéristiques moléculaires des antigènes

- Protéines +++
- Polysaccharides+
- Acides nucléiques
- Lipides et glycolipides

1-3) Facteurs influençant l'immunogénéicité

a) Propriétés des antigènes qui influencent leur immunogénéicité.

Caractère étranger de l'antigène et le degré d'altérité

- Pour susciter une réponse immunitaire une molécule doit être reconnue par le système immunitaire comme ne faisant pas partie du soi
- Plus un antigène provient d'un organisme distant dans l'évolution?, plus il sera immunogène



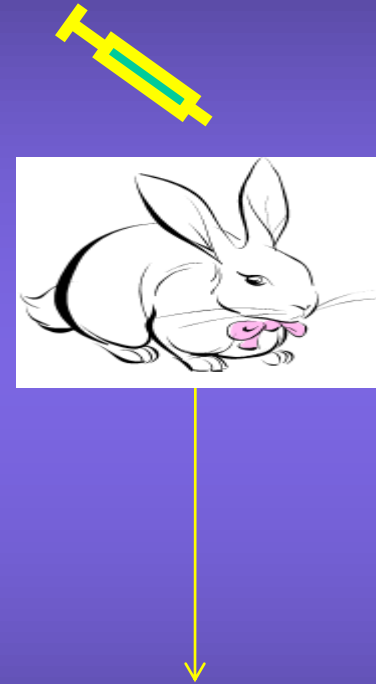
« Distance phylogénique entre les espèces. »

BSA (Albumine sérique bovine)



Immunogénéicité -

BSA (Albumine sérum bovine)



Immunogénéicité +++

Le poids moléculaire

- Il existe une corrélation entre la taille d'une macromolécule et son immunogénéicité.
-
- Poids moléculaire idéal : 100 kD
- Les protéines de poids moléculaire < 5 kD sont parfois antigéniques mais généralement peu immunogènes

Composition et hétérogénéité chimique.

- Homopolymères synthétiques (polymères composés d'un seul acide aminé) tendent à manquer d'immunogénicité
- Copolymères synthétiques (2 acide aminé ou plus) lorsqu'ils ont une certaine taille, expriment une meilleur immunogénécité. L'addition d'un acide aminé aromatique (tyrosine ou phénylalanine) augmentent considérablement l'immunogénécité.

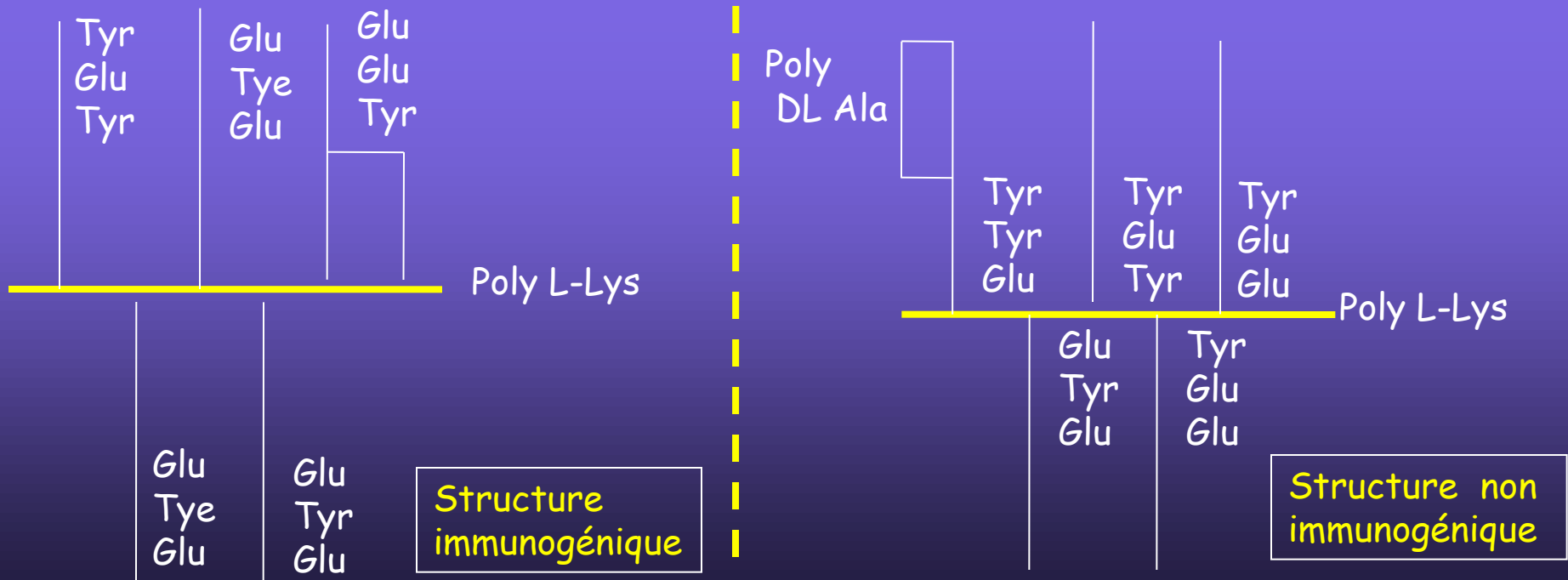
Ex;

Le copolymère d'acide glutamique et de lysine doit avoir 1 poids moléculaire minimum de 30000 D pour être immunogène, alors que l'addition d'un aa tyrosine à ce copolymère réduit ce poids à 10000 D.

L'adition des 2 aa (tyrosine+ phénylalanine) réduit ce poids à 4000D

Rôle de la position spatiale des résidus (M.SELLA 1964).

-L'utilisation de polypeptides ayant un squelette central unique mais des chaînes latérales a montré que l'expression de l'immunogénéicité pouvait dépendre de la position vers l'**extérieur** de certains résidus. Cette orientation externe sous-entend une accessibilité de Motifs structuraux indispensables à l'activité immunogénique.



Capacité à être apprêté et présenté par une molécule du CMH

- phagocytose par une cellule présentatrice d'antigène
 - Grosses protéines insolubles, agrégats
- affinité pour une molécule du CMH
 - Les molécules CMH ne sont pas les mêmes chez tous les individus (chez toutes les espèces)
 - La nature des molécules CMH présentes détermine l'immunogénicité de l'antigène considéré

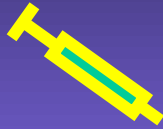
b) Contribution apportée par le système biologique de l'hôte à l'immunogénéicité

Facteurs génétiques

- L'immunogénéicité d'un antigène n'est pas la même chez tous les individus d'une même espèce
 - Molécules du CMH différentes chez tous les individus
 - Autres facteurs

Expérience de Hugh Mc Devitt

Polypeptide synthétique

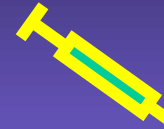


Souche 1



Faible réponse en anticorps

Polypeptide synthétique



Souche 2



Forte réponse en anticorps

X



Souche 1x2

Réponse intermédiaire en anticorps

Voie d'entrée (ou d'administration)

- Selon la porte d'entrée de l'antigène, il interagira avec différentes cellules présentatrices d'antigènes et induira des réponses immunitaires d'intensité différentes
- La voie orale est généralement (mais pas toujours) peu immunogène voire génératrice de tolérance
- La voie la plus efficace : sous-cutanée ou intramusculaire

Concentration de l'antigène (dosage)

- Une concentration optimale est requise pour une bonne immunogénicité
- Si l'antigène est trop ou trop peu concentré, l'immunogénicité sera mauvaise. Une *tolérance* peut même s'installer

Adjuvants

- Substances utilisées dans les vaccins et qui permettent d'augmenter l'immunogénicité des antigènes utilisés

TABLE 3-2 POSTULATED MODE OF ACTION OF SOME COMMONLY USED ADJUVANTS

Adjuvant	Postulated mode of action			
	Prolongs antigen persistence	Enhances costimulatory signal	Induces granuloma formation	Stimulates lymphocytes nonspecifically
Freund's incomplete adjuvant	+	+	+	-
Freund's complete adjuvant	+	++	++	-
Aluminum potassium sulfate (alum)	+	?	+	-
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	-	?	+	-
<i>Bordetella pertussis</i>	-	?	-	+
Bacterial lipopolysaccharide (LPS)	-	+	-	+
Synthetic polynucleotides (poly IC/poly AU)	-	?	-	+

Les adjuvants

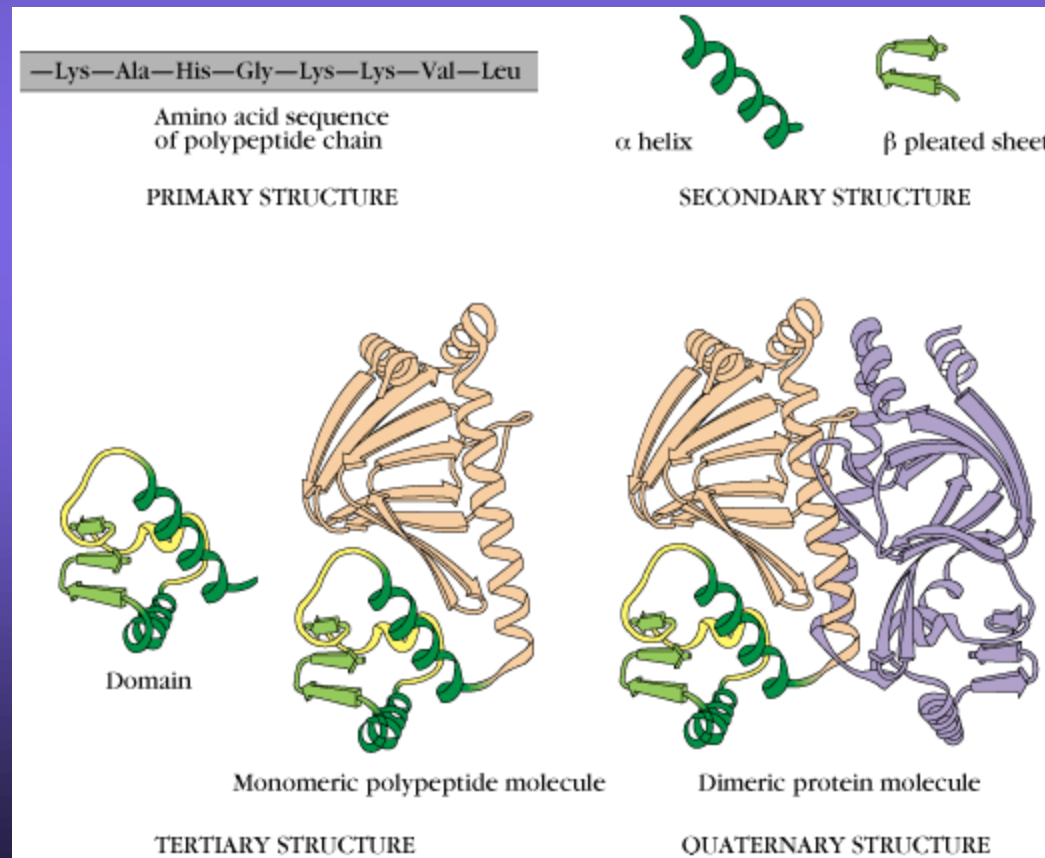
- Deux types d'adjuvants avec des fonctions différentes
 - Favoriser et prolonger la durée de l'interaction entre l'antigène et le système immunitaire
 - Ex. hydroxyde d'alumine
 - Recruter et activer des cellules de l'immunité naturelle pour qu'elles induisent la réponse adaptative
 - Les PAMP sont souvent de bons adjuvants

II) Epitope ou déterminant antigénique

- Le terme d'antigène désigne généralement la molécule antigénique dans son ensemble même si seule une partie de celle-ci est reconnue par l'immunorécepteur
- On réserve le terme d'épitope (= déterminant antigénique) à la partie de l'antigène qui interagit réellement avec l'immunorécepteur
- Un même antigène peut avoir de multiples épitopes

Epitope

- L'épitope peut impliquer les *quatre niveaux de structure* d'une protéine



Epitope T / épitope B

- Les épitopes reconnus par les lymphocytes T sont distincts de ceux reconnus par les lymphocytes B

TABLE 3-3 COMPARISON OF ANTIGEN RECOGNITION
BY T CELLS AND B CELLS

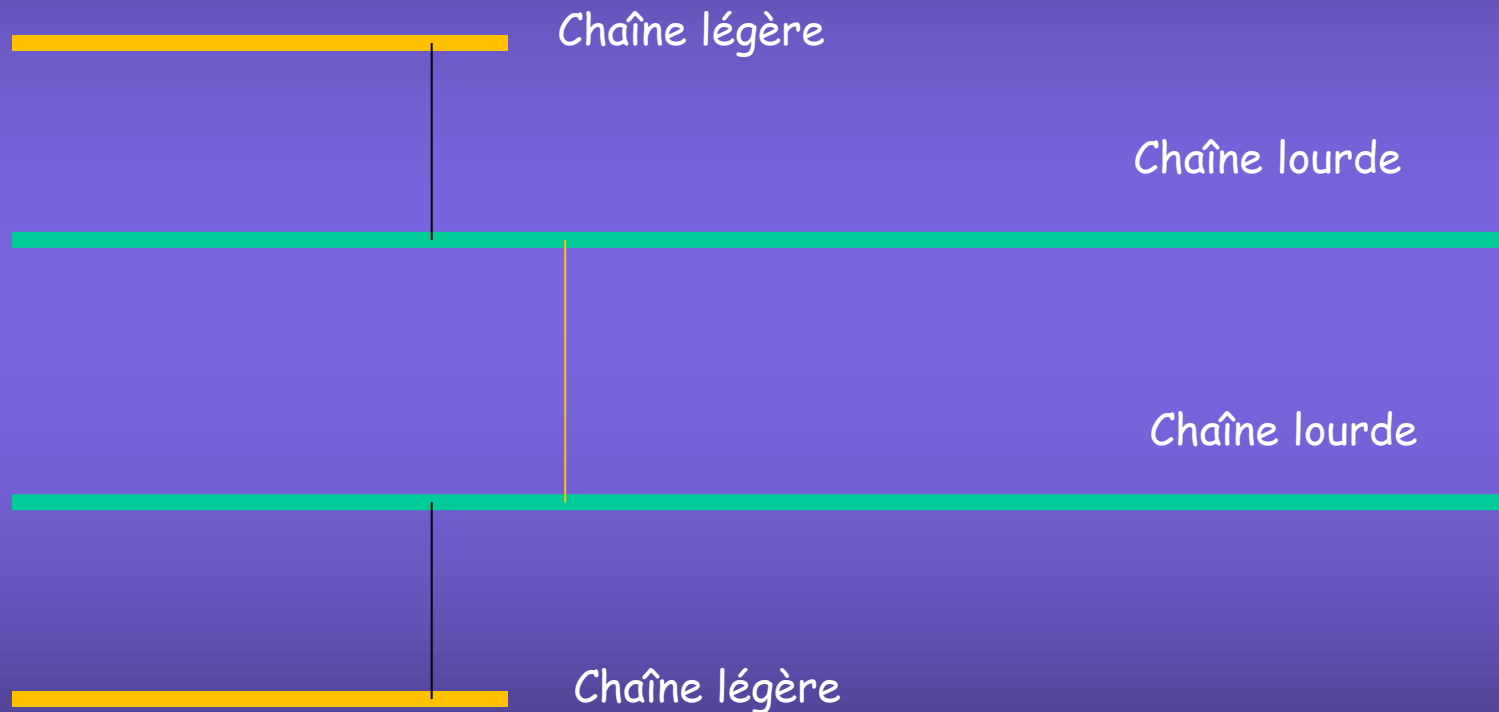
Characteristic	B cells	T cells
Interaction with antigen	Involves binary complex of membrane Ig and Ag	Involves ternary complex of T-cell receptor, Ag, and MHC molecule
Binding of soluble antigen	Yes	No
Involvement of MHC molecules	None required	Required to display processed antigen
Chemical nature of antigens	Protein, polysaccharide, lipid	Mostly proteins, but some lipids and glycolipids presented on MHC-like molecules
Epitope properties	Accessible, hydrophilic, mobile peptides containing sequential or nonsequential amino acids	Internal linear peptides produced by processing of antigen and bound to MHC molecules

Epitopes B

- L'anticorps se lie à l'épitope par des interactions non covalentes, de faible affinité
 - Proximité directe des structures moléculaires qui interagissent
 - La taille de l'épitope B ne peut être supérieure à celle du site de liaison sur l'anticorps

Notion de complémentarité : la structure du site de liaison de l'anticorps est complémentaire de celle de l'épitope considéré

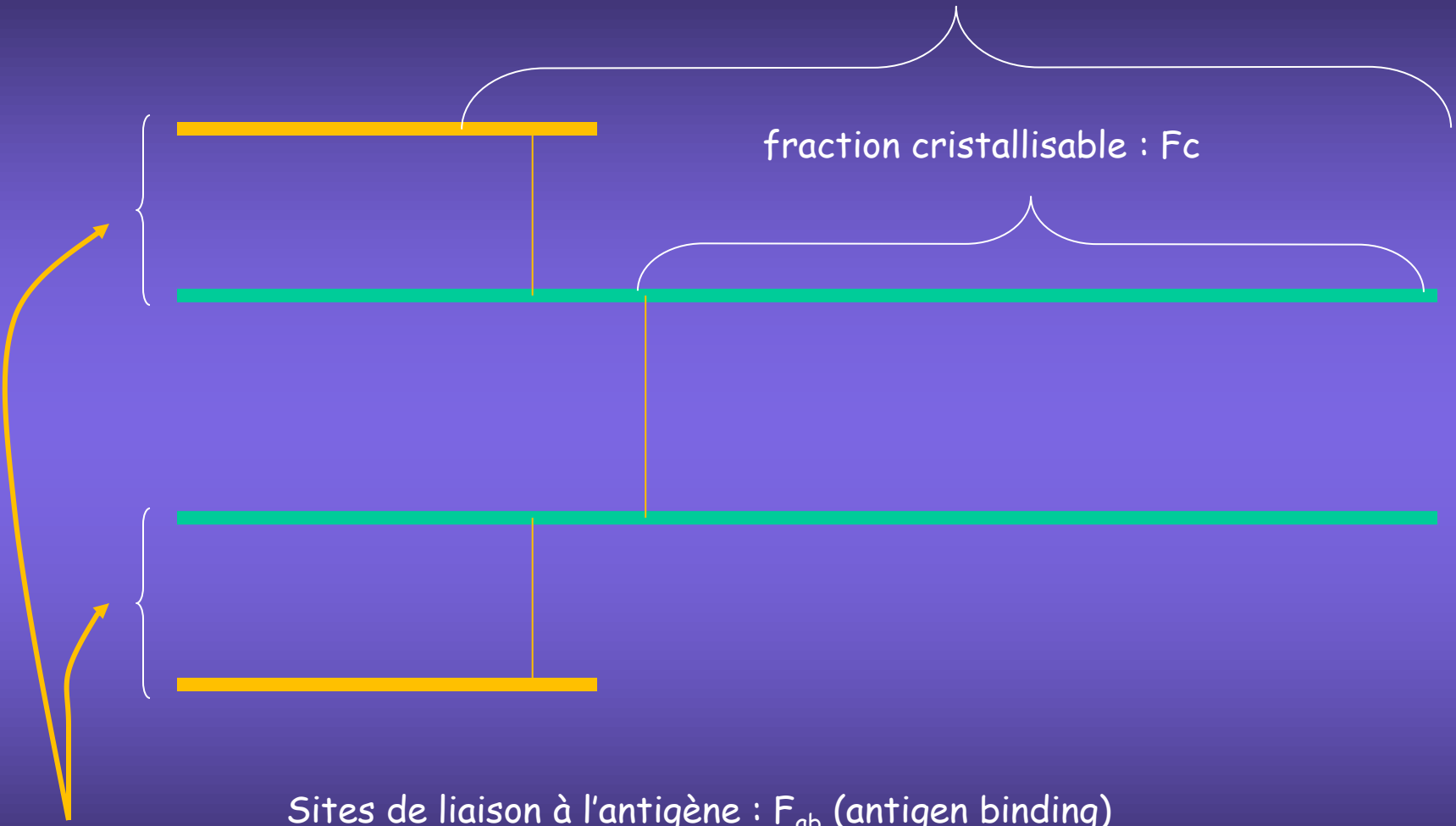
Site de liaison à l'antigène



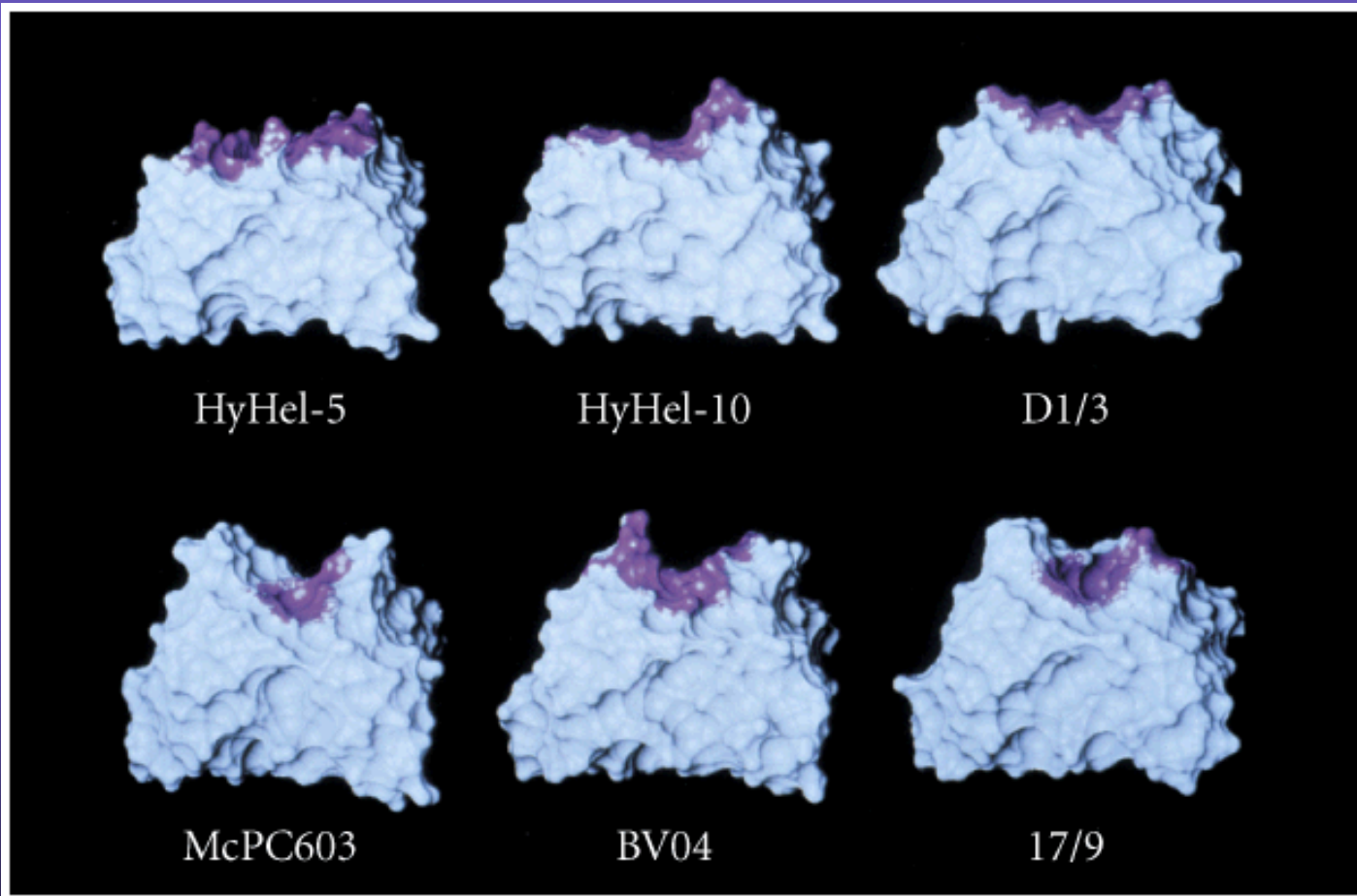
Partie constante

fraction cristallisable : F_c

Sites de liaison à l'antigène : F_{ab} (antigen binding)



Sites de liaison à l'antigène

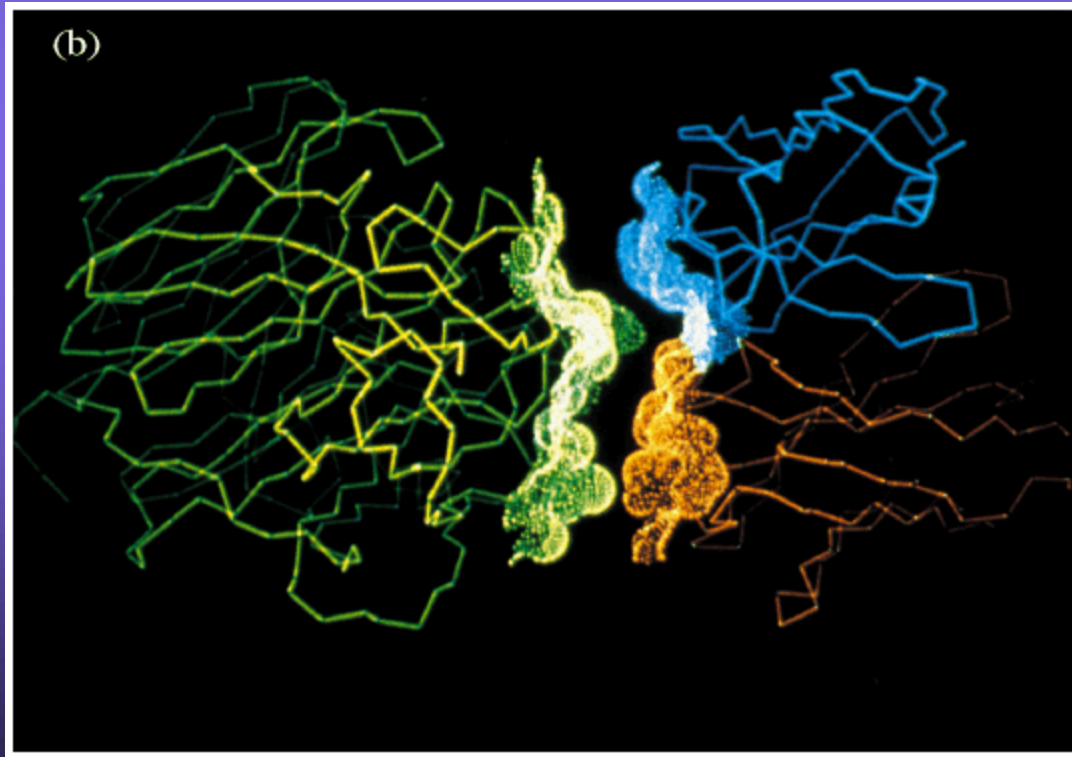


Sites de liaison sur l'anticorps

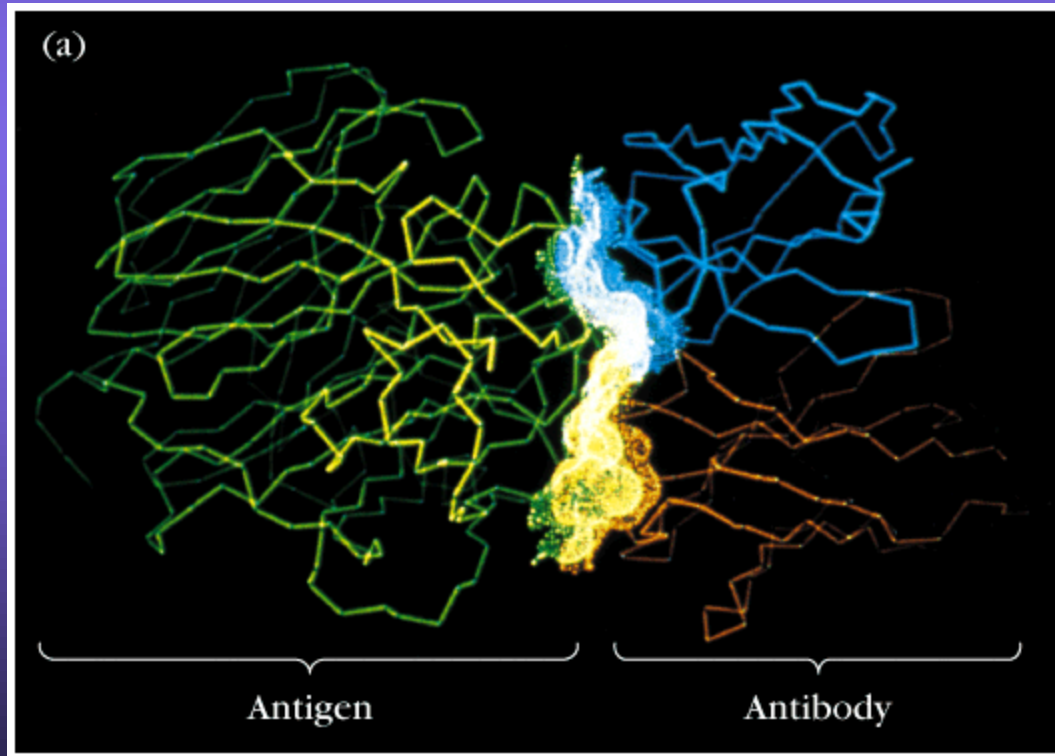
- Deux types de site de liaison
 - « poche » dans le Fab
 - petites molécules de structure compacte (peptides, oligonucléotides, sucres, autres agents chimiques : haptènes)
 - surface du Fab dans son ensemble
 - grosses protéines

Les épitopes B doivent être
directement accessibles à la
surface de la protéine

La structure de l'épitope B et du Fab correspondant sont
complémentaires



La structure de l'épitope B et du Fab correspondant sont
complémentaires



Epitopes séquentiels et non séquentiels

Epitopes séquentiels

- Epitopes séquentiels : reconnaissance d'une séquence d'acides aminés (qui se suivent sur la protéine), indépendamment de la structure tertiaire du segment considéré
 - *les anticorps dirigés contre des épitopes séquentiels les reconnaîtront même si la protéine native est dénaturée*

Epitopes non séquentiels

- Reconnaissance d'acides aminés non contigus dans la structure primaire mais que la structure tertiaire de la protéine fait entrer en interaction étroite avec le site Fab de l'anticorps : on parle aussi d'épitopes conformationnels
 - *les anticorps dirigés contre des épitopes non séquentiels (conformationnels) ne reconnaissent plus ces derniers si la protéine est dénaturée*

Multiplicité des épitopes et immunodominance

- les protéines possèdent généralement de nombreux épitopes potentiels dont certains peuvent se chevaucher ou entrer en compétition lors d'une réponse immunitaire
- un individu (ou un animal donné) ne développent cependant pas d'anticorps contre tous ces épitopes potentiels : il y a *dominance* de certains épitopes par rapport à d'autres

Multiplés mécanismes de l'immunodominance

- Compétition entre différents épitopes lors des différentes étapes de l'induction d'une réponse immunitaire
- En vaccinologie, les épitopes les plus « intéressants » ne sont pas nécessairement immunodominants

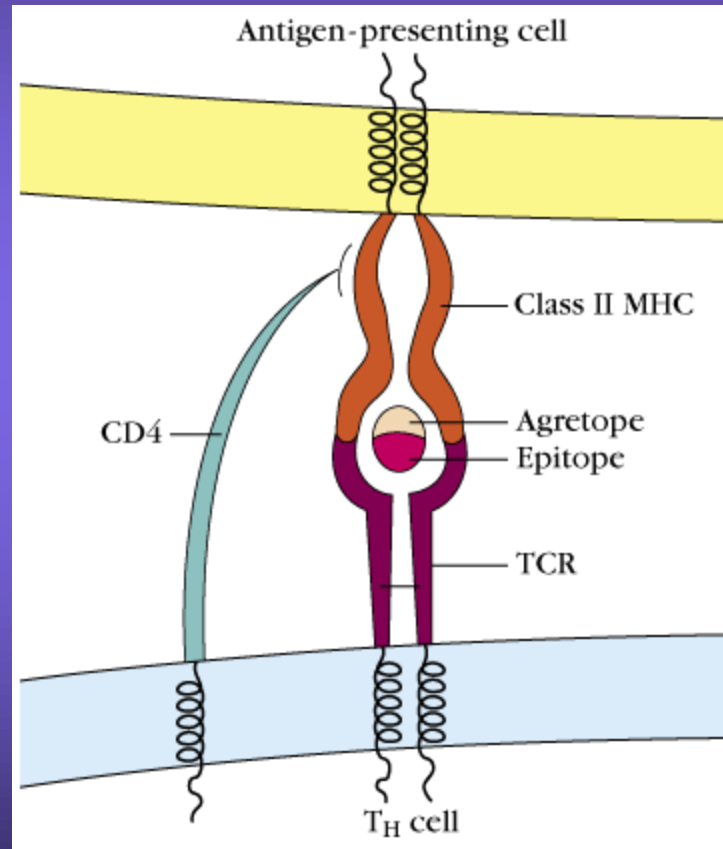
Epitopes T

TABLE 3-4 ANTIGEN RECOGNITION BY T AND B LYMPHOCYTES REVEALS QUALITATIVE DIFFERENCES

Primary immunization	Secondary immunization	Secondary immune response	
		Antibody production	Cell-mediated T_{DTH} response*
Native protein	Native protein	+	+
Native protein	Denatured protein	-	+

* T_{DTH} is a subset of $CD4^+$ T_H cells that mediate a cell-mediated response called delayed-type hypersensitivity (see Chapter 14).

Epitopes T



Epitope et agrétope

- les antigènes reconnus par les lymphocytes doivent avoir un site de liaison pour le TCR (épitope) et un site de liaison pour la molécule CMH (agrétope)

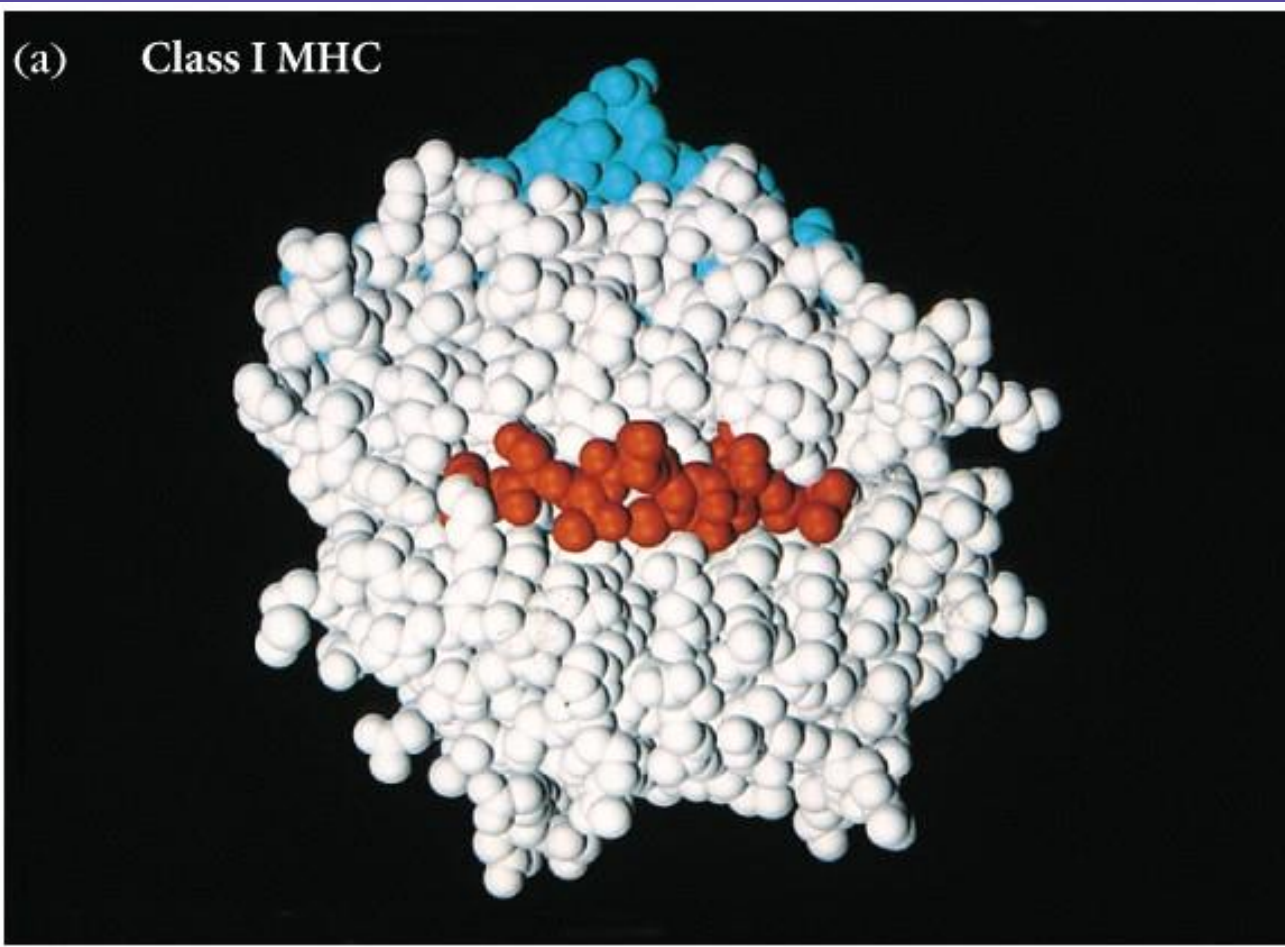
Epitopes T

- Epitopes présentés par molécules CMH I :
séquences de neuf acides aminés (nonamères)
- Epitopes présentés par molécules CMH II :
séquences de 11 à 25 acides aminés

Agrétope

- la liaison de l'antigène à la molécule CMH (via l'agrétope) est sélective mais n'a pas du tout la spécificité fine de la liaison de l'épitope sur le TCR
 - une même molécule du CMH peut fixer un grand nombre de peptides différents

Agrétope



Dominance et CMH

- une même protéine comporte de multiples épitopes T potentiels
- seuls les peptides capables de se lier aux molécules CMH de l'individu ou de l'animal considéré pourront provoquer une réponse immunitaire T

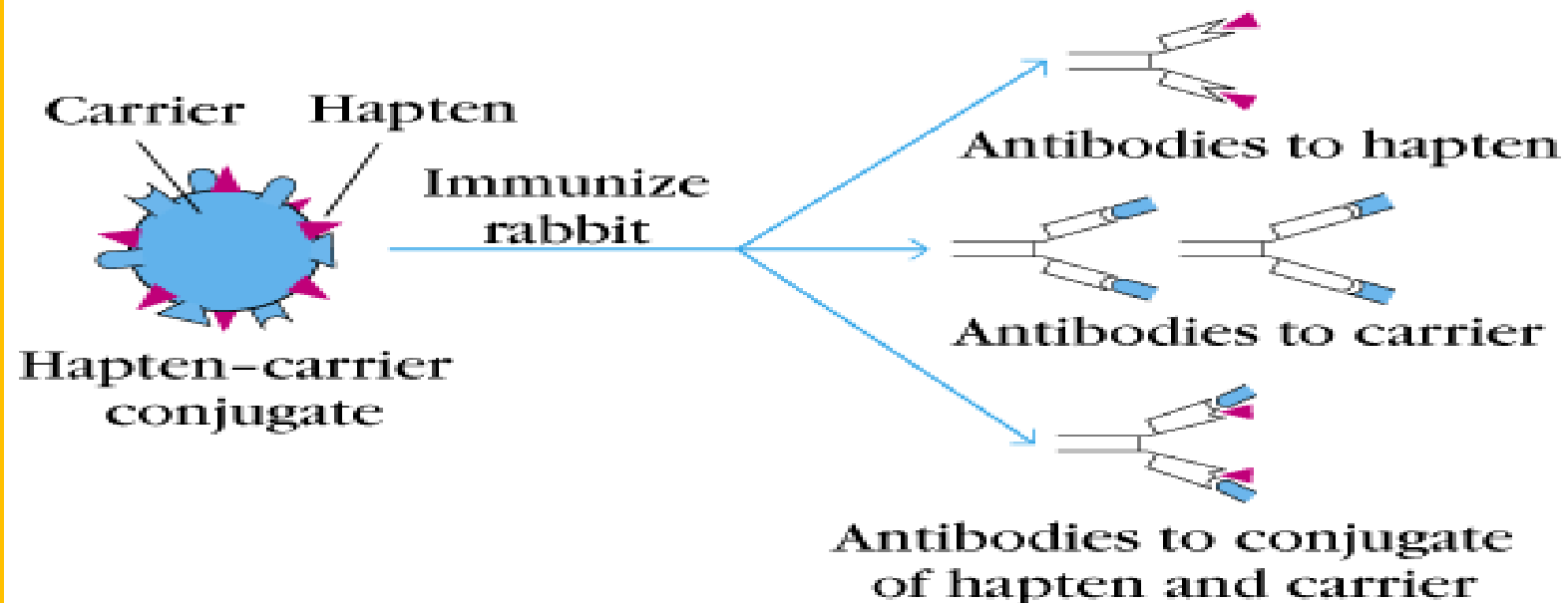
III) Haptènes et porteurs

- Certaines molécules de faible poids moléculaire peuvent être reconnues par des anticorps mais ne peuvent pourtant induire la synthèse d'anticorps spécifiques

Haptènes et porteurs

- Pour qu'une réponse soit induite, il faut que l'haptène soit lié à une grosse protéine *porteuse*

Haptènes et porteurs



Injection with:

Hapten (DNP)
 Protein carrier (BSA)
 Hapten-carrier
 conjugate (DNP-BSA)

Antibodies formed:

None
 Anti-BSA
 Anti-DNP (major)
 Anti-BSA (minor)
 Anti-DNP/BSA (minor)

Exemples de haptènes

- Hormones stéroïdiennes
- Médicaments
 - Base des allergies médicamenteuses