

# LES ANTIGÈNES

COURS ADAPTÉ PAR:

Docteur M ARIBI  
Maître de Conférences (A)

*Dernière mise à jour en mai 2009*

Dr. M. ARIBI, MCF-A Univ-TLM

**ANTIGÈNES** : molécules reconnues par des immunorécepteurs  
(BCR, immunoglobulines, TCR)

# ANTIGÈNE

- Concept *minimaliste, 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 ou *au moins* de se lier de façon spécifique aux immunorécepteurs (immunoglobulines ou TCR)

# ANTIGÈNE

- Donc on peut parler de l'injection d'un antigène qui pourtant ne provoquera dans les conditions et chez l'individu considérés *aucune* réponse immunitaire

# IMMUNOGÉNICITÉ

- Définition plus maximaliste, plus quantitative
- 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*

# ANTIGÈNES - NATURE

- Protéines
- Polysaccharides
- Acides nucléiques
- Lipides et glycolipides

# PROPRIÉTÉS DES ANTIGÈNES QUI INFLUENCENT LEUR IMMUNOGÉNÉICITÉ

# LE DEGRÉ D'ALTÉRITÉ

- Plus un antigène provient d'un organisme distant dans l'évolution, plus il sera immunogène



# POIDS MOLÉCULAIRE

- Poids moléculaire idéal : 100.000 D
- Les protéines de poids moléculaire  $< 5000$  D sont parfois antigéniques mais rarement immunogènes

# 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

# FACTEURS GÉNÉTIQUES

- L'immunogénicité 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

# 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

# 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

# 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)	—	?	—	+

# 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 n naturelle pour qu'elles induisent la réponse adaptative
    - Les PAMP sont souvent de bons adjuvants

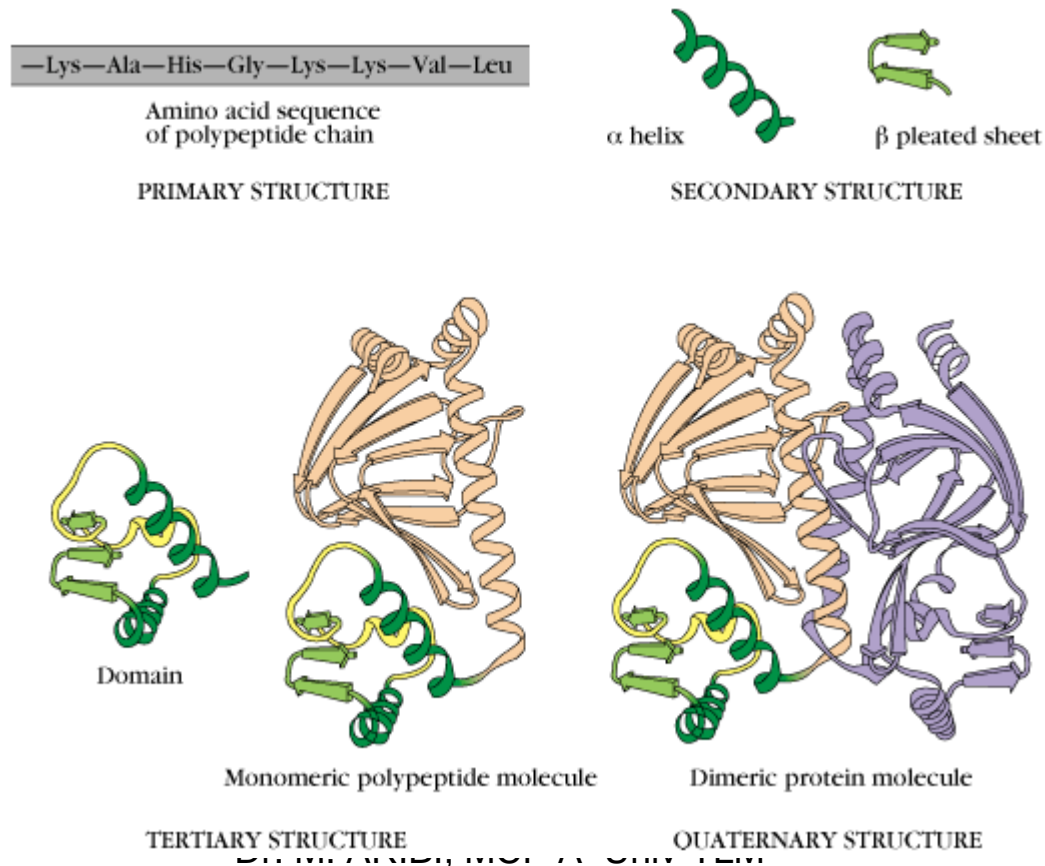
# EPITOPE OU DÉTERMINANT ANTIGÉNIQUE

- 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



# ÉPITOPE 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

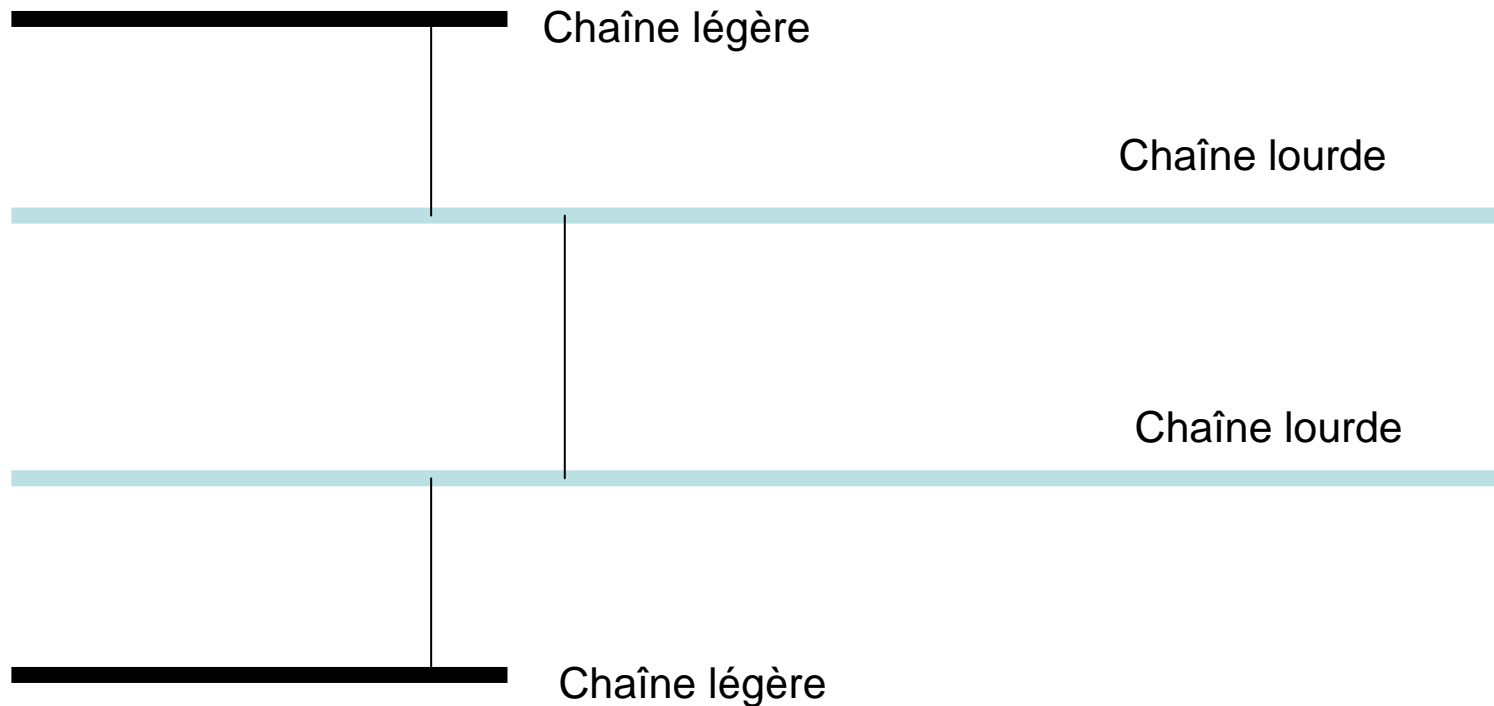
Characteristic	B cells	T cells
Interaction with antigen	Involves binary complex of membrane Ig and Ag	Involves ternary complex of T-cell receptor, Ag, and MHC molecule
Binding of soluble antigen	Yes	No
Involvement of MHC molecules	None required	Required to display processed antigen
Chemical nature of 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

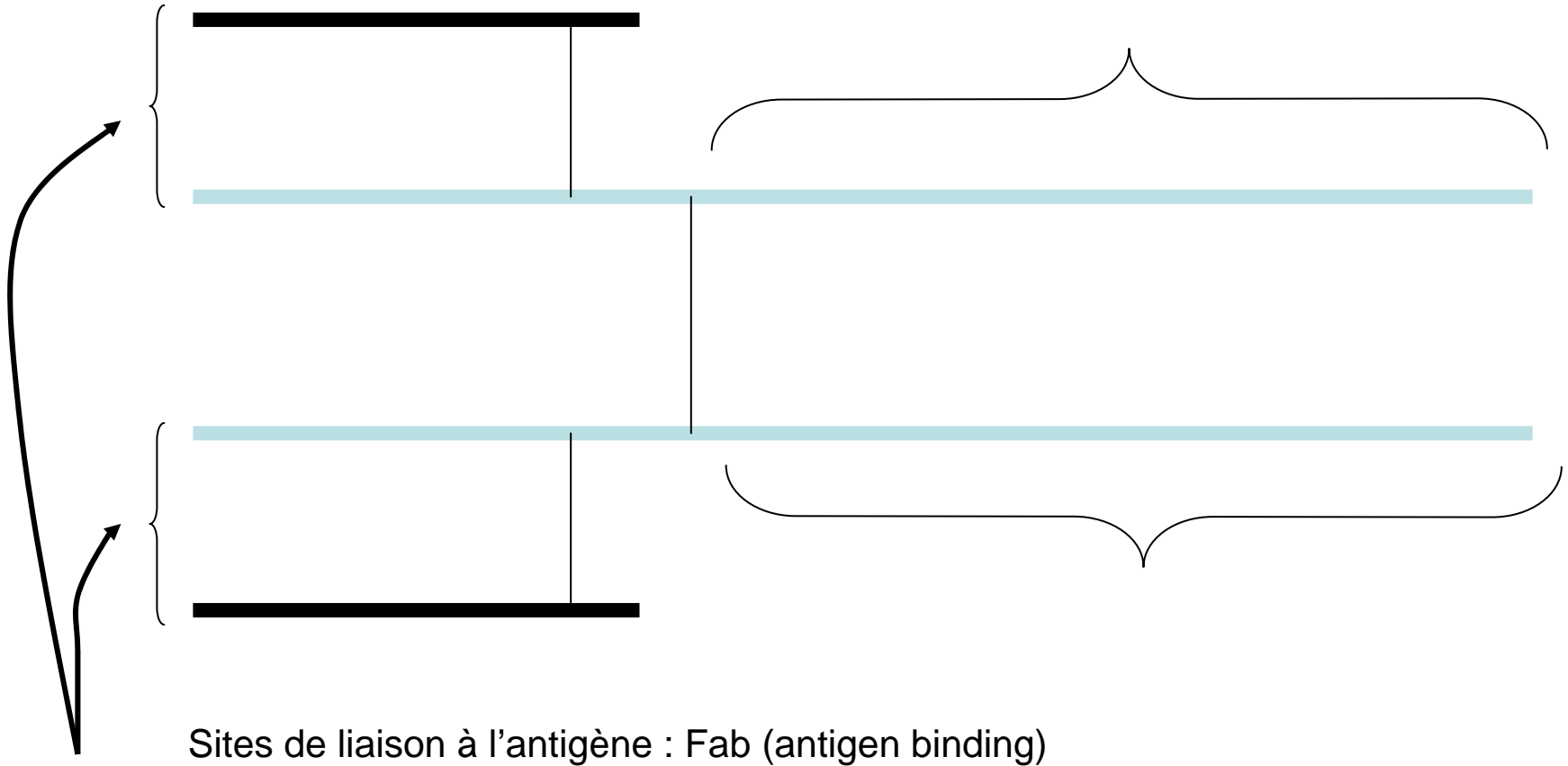
*Notion de complémentarité : la structure du site de liaison de l'anticorps est complémentaire de celle de l'épitope considéré*

# SITE DE LIAISON À L'ANTIGÈNE



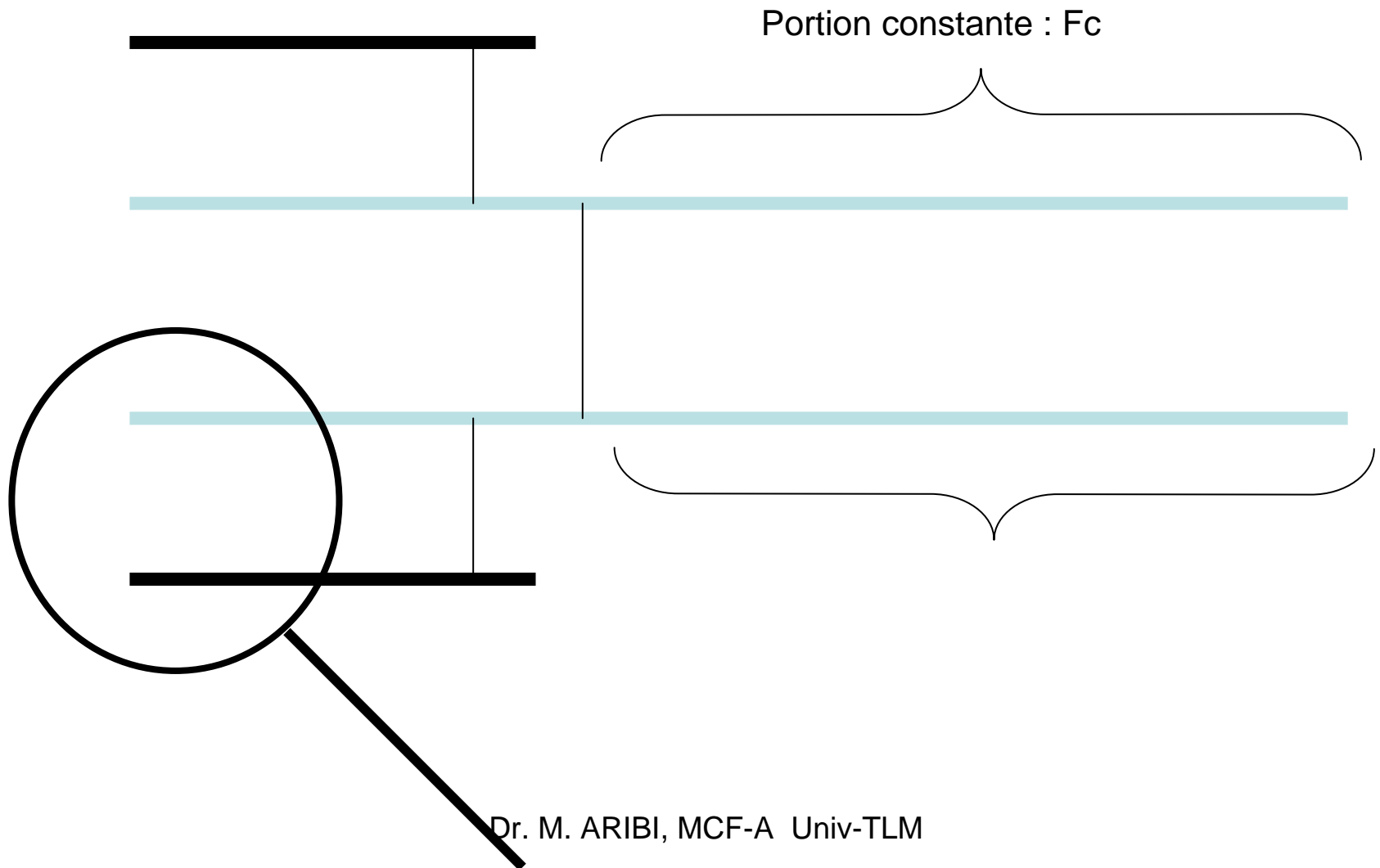
# Site de liaison à l'antigène

Portion constante (fraction cristallisable) : Fc

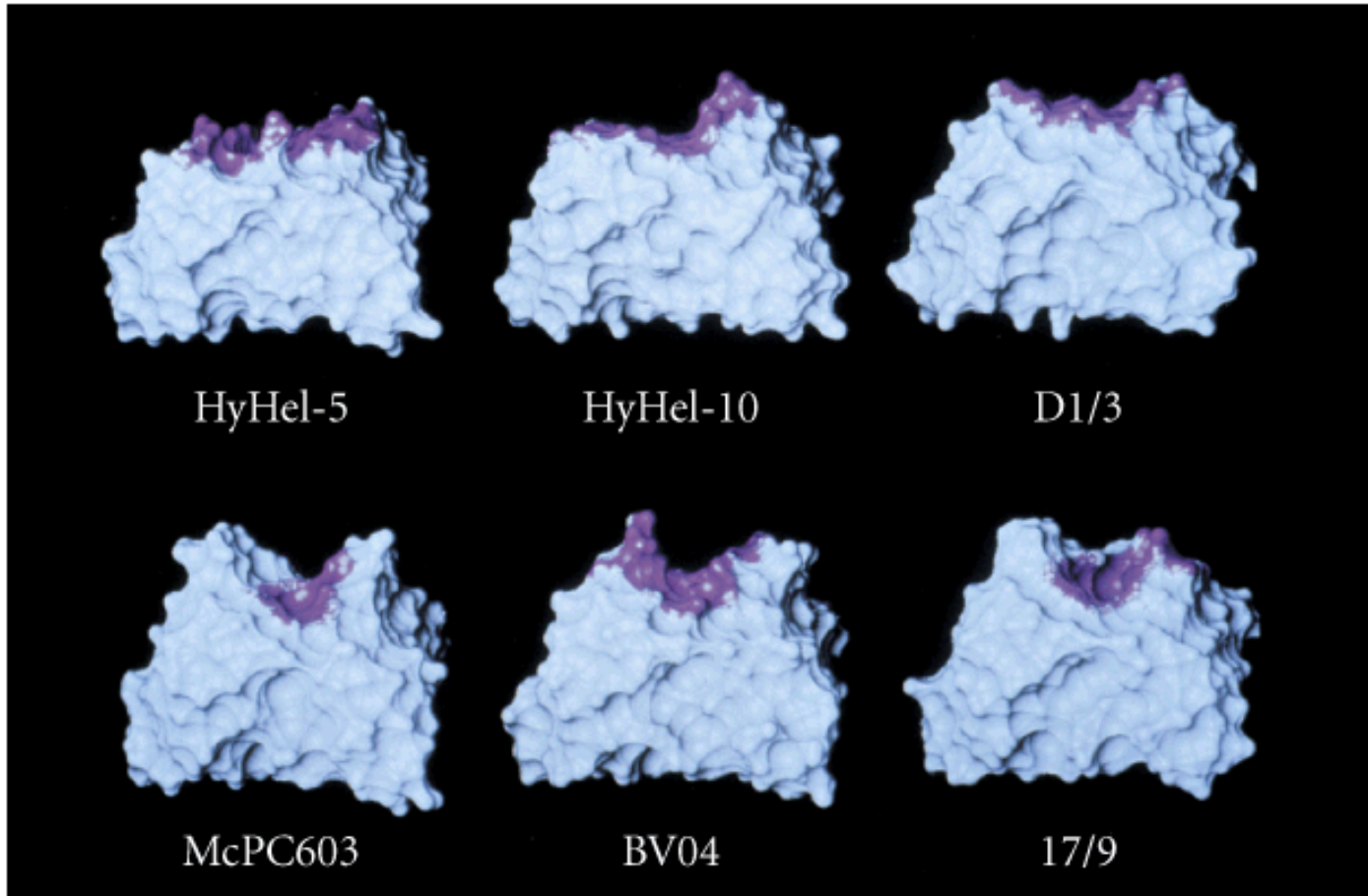


# DEUX SITES DE LIAISON APAR IMMUNOGLOBULINE (FAB<sub>2</sub>)

# SITE DE LIAISON À L'ANTIGÈNE



# SITES DE LIAISON À L'ANTIGÈNE



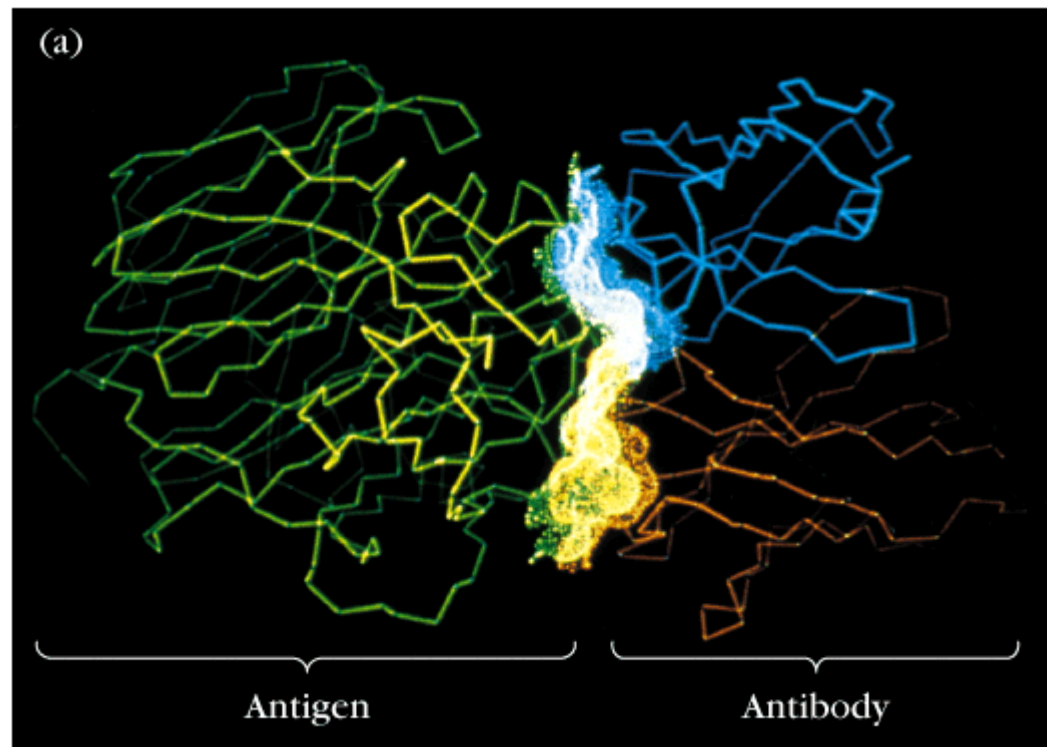


# SITES DE LIAISON SUR L'ANTICORPS

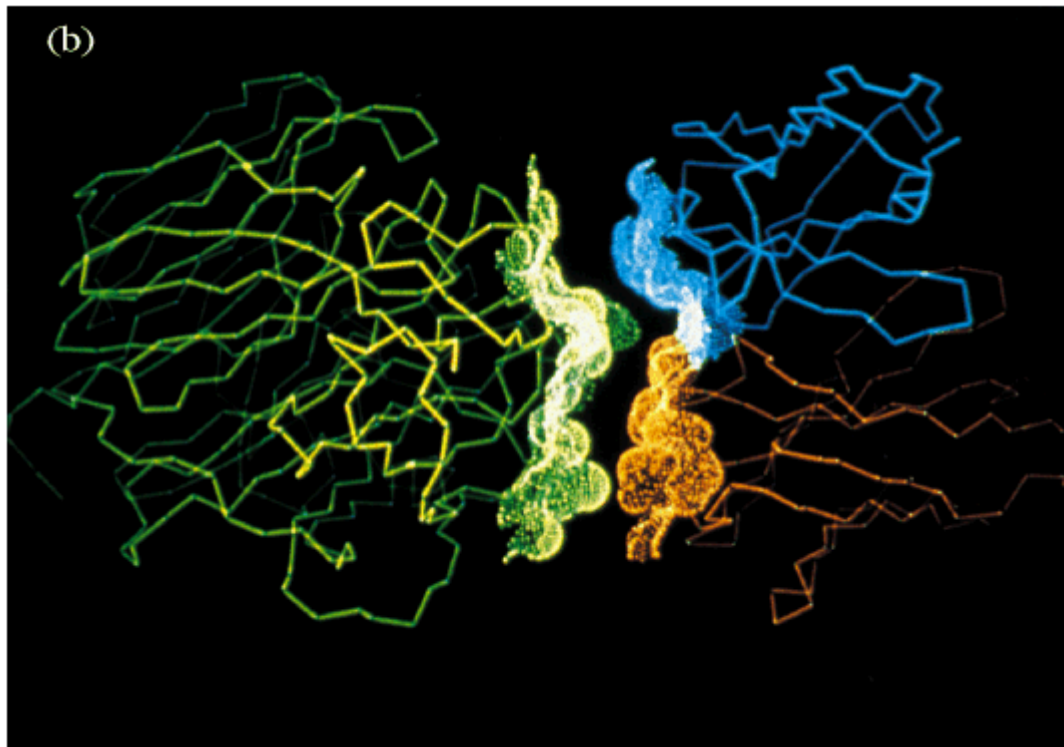
- Deux types de site de liaison
  - « poche » dans le Fab
    - petites molécules de structure compacte (peptides, oligonucléotides, sucres, autres agents chimiques : haptènes)
  - surface du Fab dans son ensemble
    - grosses protéines

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*



# LES CDR (COMPLEMENTARITY DETERMINING REGIONS)

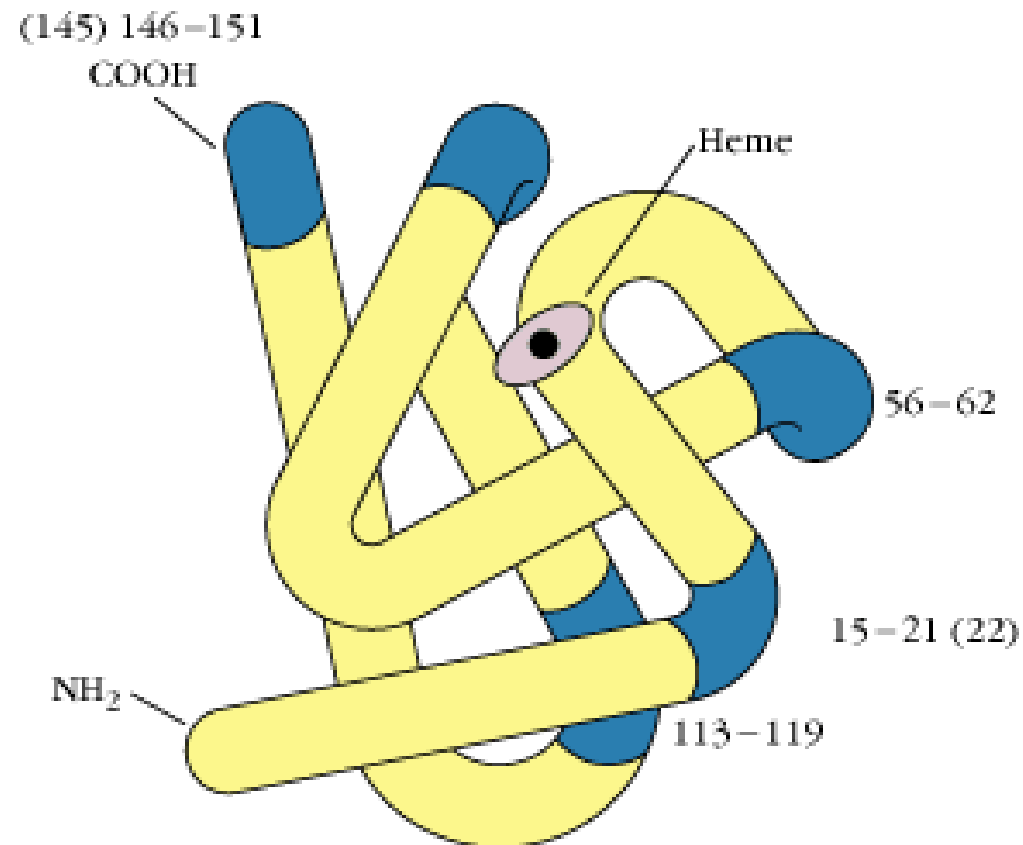
- Il existe dans la partie variable des chaînes légères et des chaînes lourdes des régions particulièrement impliquées dans la liaison à l'antigène, dans la complémentarité à la structure de celui-ci : ce sont les régions déterminant la complémentarité ou CDR (CDR1, CDR2, CDR3)

# EPITOPES SÉQUENTIELS ET NON 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*

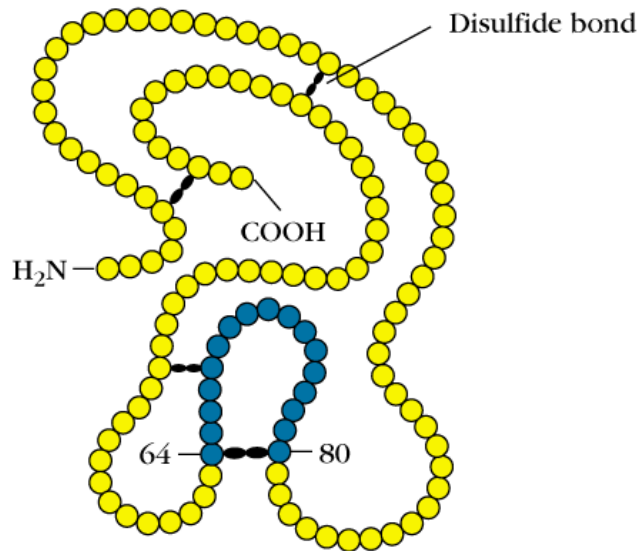
# EPITOPES SÉQUENTIELS

(a)

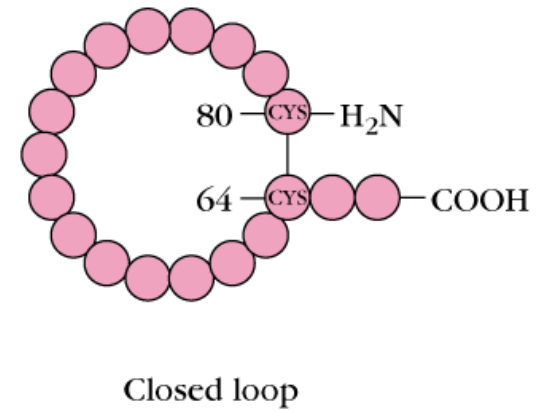
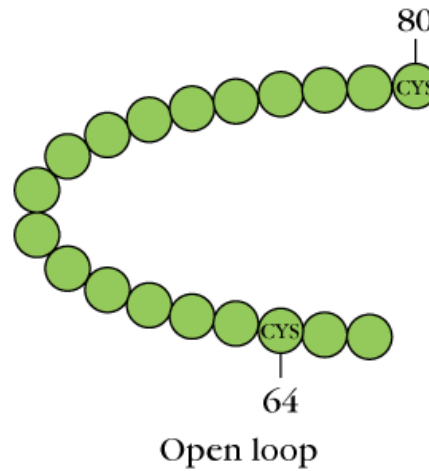


# EPITOPES NON SÉQUENTIELS

(a) Hen egg-white lysosome



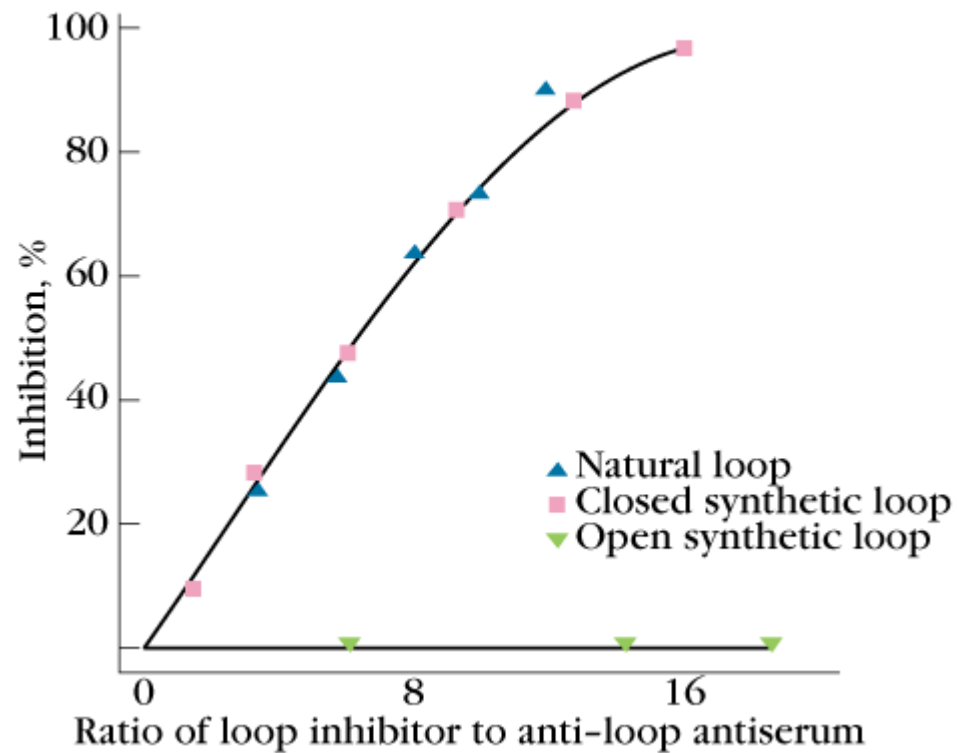
(b) Synthetic loop peptides





# EPITOPES NON SÉQUENTIELS

(c) Inhibition of reaction between HEL loop and anti-loop antiserum



# MULTIPLICITÉ DES ÉPITOPES ET IMMUNODOMINANCE

- les protéines possèdent généralement de nombreux épitopes potentiels dont certains peuvent se chevaucher
- 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

# MULTIPLES 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

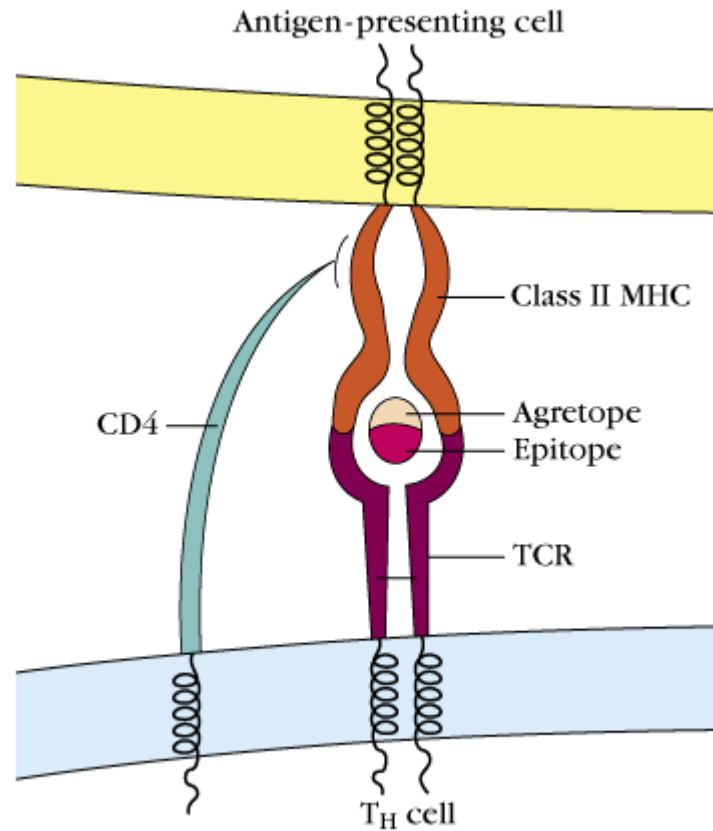
# EPITOPES T

**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



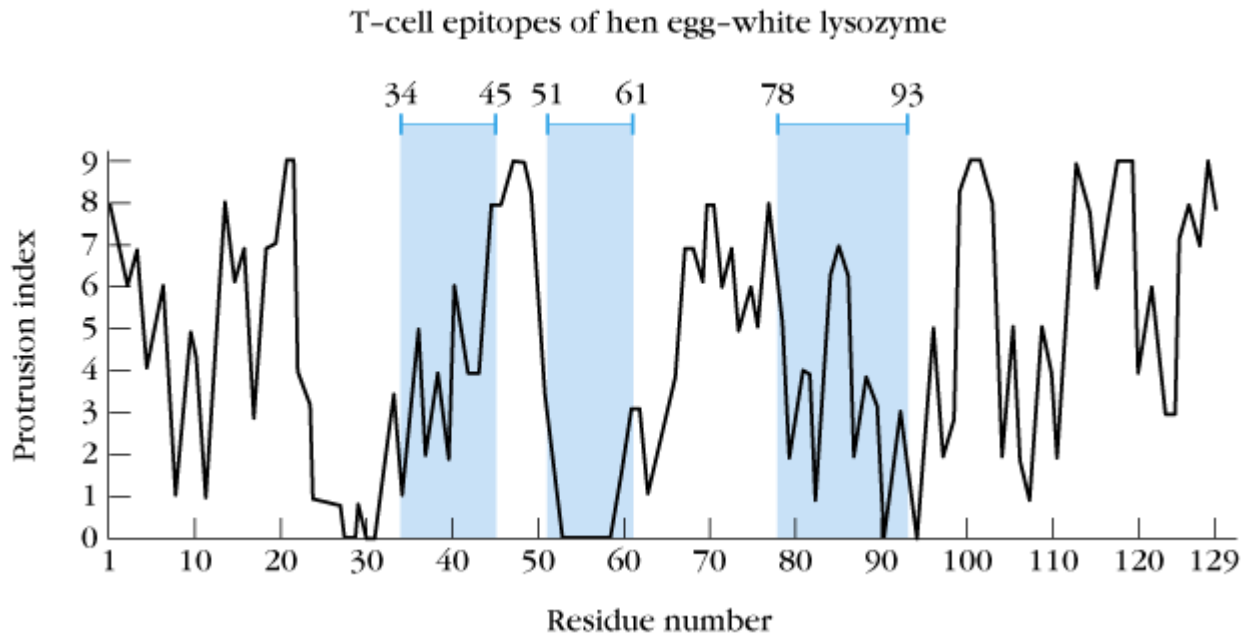
# EPITOPE ET AGRÉTOPE

- 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

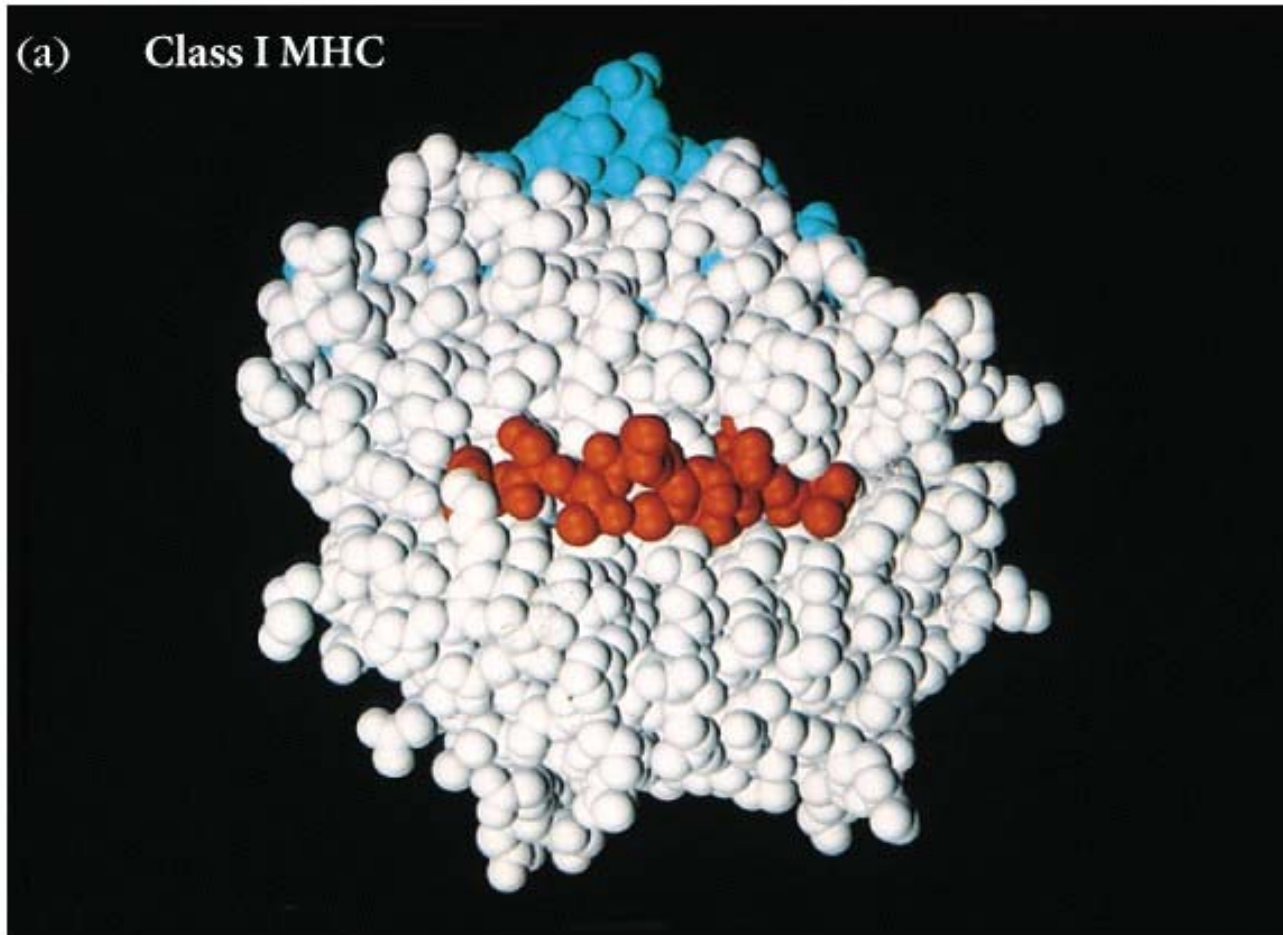
# LES ÉPITOPES T SONT SOUVENT DES PARTIES « INTERNES » OU CACHÉES DE LA STRUCTURE PRIMAIRE





PAS D'ÉPITOPES NON SÉQUENTIELS POUR  
LES ÉPITOPES T!

# AGRÉTOPE



# 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

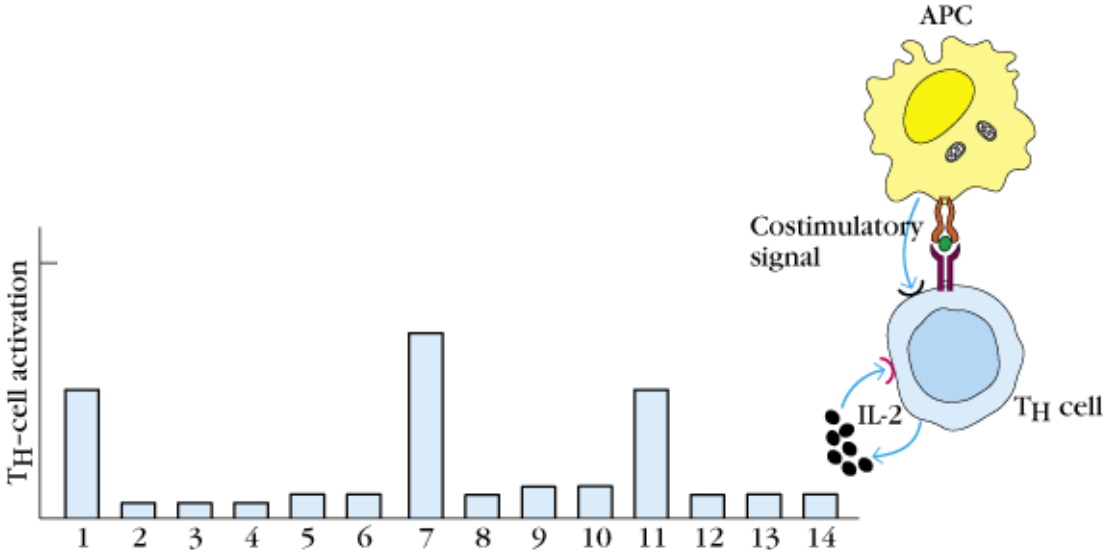
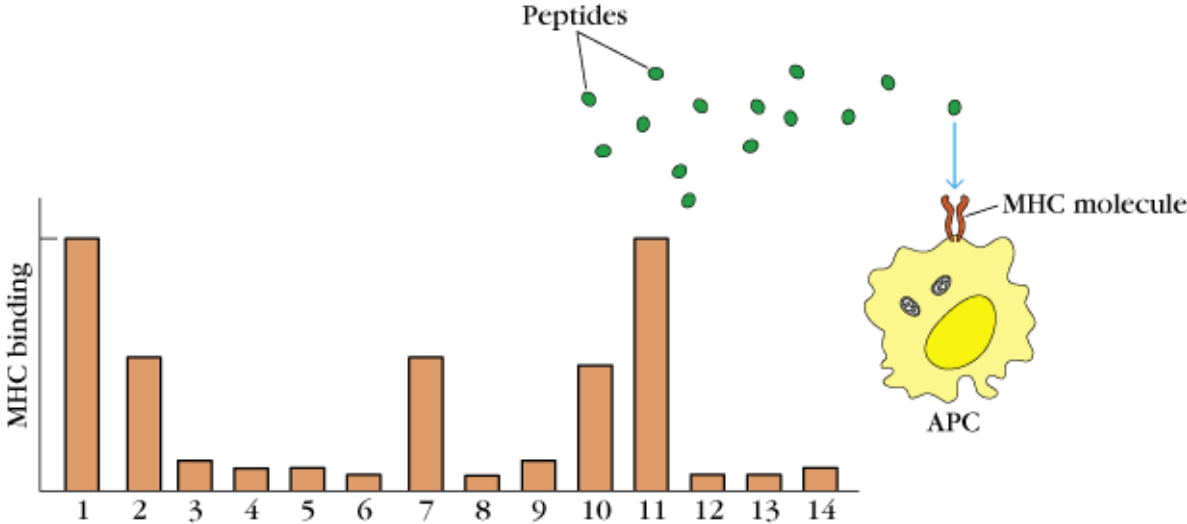
# EPITOPE ET AGRÉTOPE

- Tous les acides aminés du peptide participent à la constitution de l'épitope, par contre seuls une partie de ceux-ci contribuent à la liaison à la molécule CMH, à l'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

# DOMINANCE ET CMH



# 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
  - elles sont antigéniques sans être immunogènes

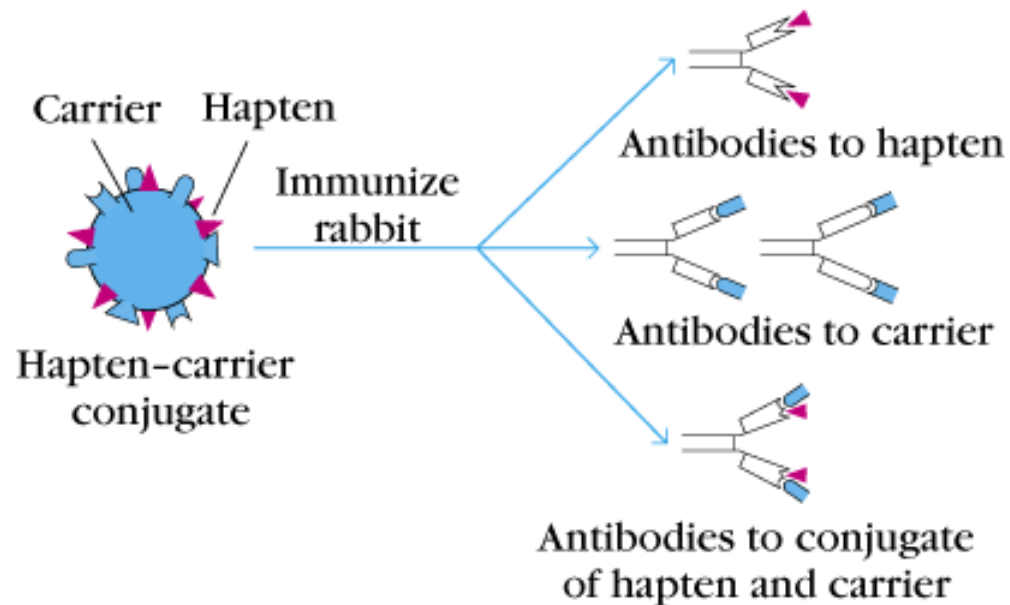
*Ce sont des haptènes (haptein : nouer)*

# HAPTÈNES ET PORTEURS

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



# HAPTÈNES ET PORTEURS

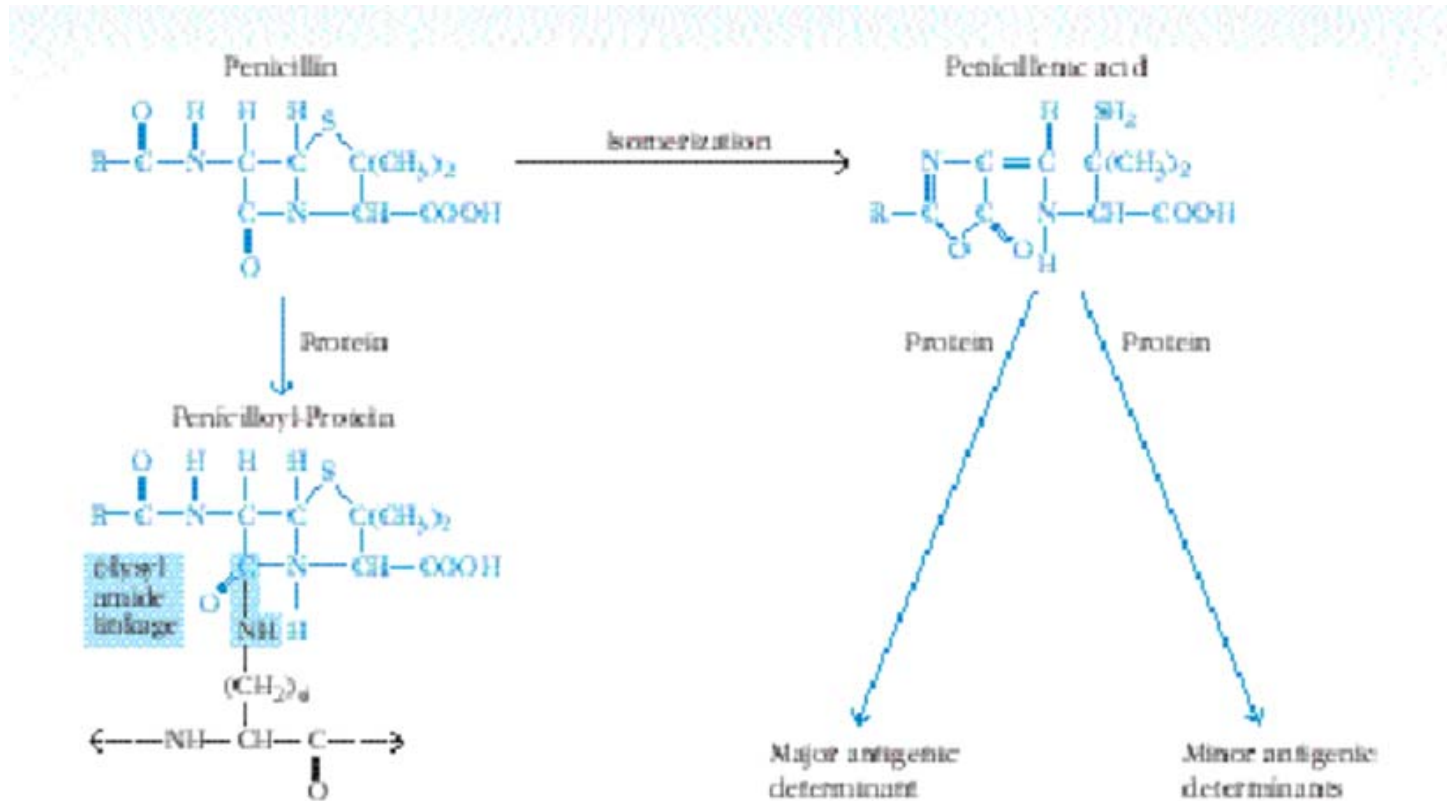


Injection with:	Antibodies formed:
Hapten (DNP)	None
Protein carrier (BSA)	Anti-BSA
Hapten-carrier conjugate (DNP-BSA)	Anti-DNP (major) Anti-BSA (minor) Anti-DNP/BSA (minor)

# EXEMPLES DE HAPTÈNES

- Hormones stéroïdiennes
  - Dosages d'hormones par anticorps
- Médicaments
  - Base des allergies médicamenteuses

# ALLERGIE À LA PÉNICILLINE



# ALLERGIES MÉDICAMENTEUSES

- Les médicaments qui forment des conjugués covalents avec les protéines ont un risque important de générer des allergies
- Les médicaments qui ne forment pas de conjugués covalents avec les protéines ont un risque faible de générer des allergies