

THEME 3A - Le maintien de l'intégrité de l'organisme
TP3 - La réaction immunitaire acquise (RIA)

La **réaction immunitaire acquise** (RIA) est une réaction qui se met en place après la réaction inflammatoire. Elle nécessite un apprentissage basé sur la reconnaissance des corps étrangers et de leurs **antigènes**. Cette réaction aboutit notamment à 2 conséquences :

- la **production d'anticorps spécifiques des antigènes**
- la **destruction des cellules infectées** par des parasites intracellulaires (virus par exemple)



Problème posé : Comment la RIA permet-elle de détruire les éléments du non-soi par l'intermédiaire des anticorps ?

Ressources :

- Microscope optique et frottis sanguin
- PC équipé des logiciels courant dont le logiciel Mesurim
- Images numériques de divers leucocytes
- Documents : 1 à 6 et document de référence (secours)

Propositions d'activités	Capacités
<p><u>Activité 1 : Les cellules productrices d'anticorps (entraînement ECE)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Réalisez le travail du poste 1 afin d'identifier les cellules sécrétrices d'anticorps. ➤ Aidez-vous des documents 1 et 2 pour conclure. 	<p>Utiliser le microscope optique</p>
<p><u>Activité 2 : Sélection, multiplication et différenciation des cellules productrices d'anticorps (Exercice type 2A)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ A partir des documents 3 et 4, expliquez comment sont sélectionnés les lymphocytes B afin de produire (après différenciation en plasmocytes) des anticorps spécifiques de l'agent pathogène et identifier le rôle des LT4 dans ces processus. 	<p>Présenter une observation par une image numérique</p> <p>Utiliser un logiciel de mesures (Mesurim)</p>
<p><u>Activité 3 : Mode d'action des anticorps pour l'élimination du pathogène (Exercice type 2A)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ A partir des documents 5 et 6, expliquez en quoi la production du complexe immunitaire facilite l'élimination des pathogènes par les macrophages et comment la différenciation des LTc est à l'origine de la destruction des cellules infectées. 	<p>Adopter une démarche explicative</p> <p>Réaliser des schémas explicatifs</p>
<p><i>Rangez votre matériel et fermez votre session informatique</i></p>	

POSTE 1 : Mise en situation et recherche à mener

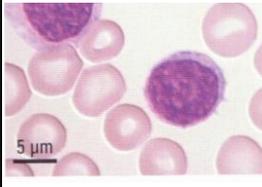
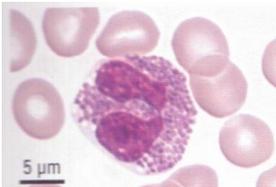
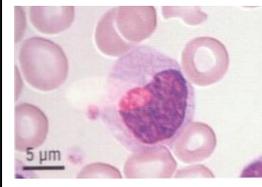
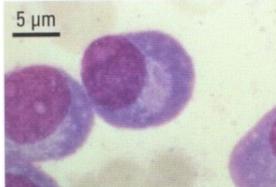
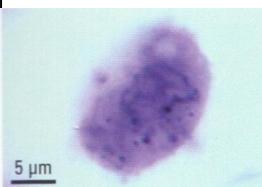
Lors de la **réaction immunitaire adaptative**, des **anticorps** (protéines) sont sécrétés par les leucocytes. On sait que les protéines sont produites dans le **réticulum endoplasmique granuleux (REG)** qui comprend de nombreux ribosomes. Ainsi, des cellules produisant beaucoup de protéines ont un cytoplasme de plus grande taille (présence de beaucoup de REG) mais la part relative (%) du noyau est plus faible. On peut évaluer cette part relative du noyau et du cytoplasme par la mesure du **rapport nucléocytoplasmique** comme étant le rapport de la surface du noyau sur la surface totale de la cellule.

On cherche à identifier quelles cellules sont responsables de la production d'anticorps.

Ressources**Les leucocytes**

Les globules blancs (leucocytes) sont subdivisés en 3 grands groupes :

- **Les cellules sentinelles** sont les **mastocytes**, les **cellules dendritiques** : des cellules capables de détecter des antigènes et de produire des médiateurs chimiques de l'inflammation durant la réaction inflammatoire
- **Les phagocytes** sont les **macrophages**, **granulocytes** et **monocytes** qui sont capables de détruire les corps étrangers et éléments pathogènes par la phagocytose.
- **Les lymphocytes** : ce sont de petites cellules rondes avec un gros noyau. Il en existe 2 types : les **lymphocytes T et B**.
- **Les plasmocytes** : ce sont de grandes cellules très granuleuses qui sont généralement associées aux lymphocytes B.

Cellule dendritique		Lymphocyte	
Granulocyte		Monocyte	
Plasmocyte		Macrophage	

Etape 1 : Concevoir une stratégie pour résoudre une situation problème (durée maximale : 10 minutes)

Proposer une stratégie de résolution réaliste permettant de **déterminer** quelle(s) est(sont) les leucocytes permettant de produire des anticorps.

Appeler l'examineur pour présenter oralement votre proposition et obtenir la suite du sujet.

Etape 2 : Mettre en œuvre un protocole de résolution pour obtenir des résultats exploitables

Mettre en œuvre le protocole de mesure du rapport nucléocytoplasmique des cellules proposées. Les surfaces identifiées seront exprimées en μm^2 .

Remarque : le diamètre d'une hématie (globule rouge) est de l'ordre de $7 \mu\text{m}$

Appeler l'examineur pour vérifier le résultat et éventuellement obtenir une aide.

Etape 3 : Présenter les résultats pour les communiquer

Sous la forme de votre choix présenter et traiter les données brutes pour qu'elles apportent les informations nécessaires à la résolution du problème.

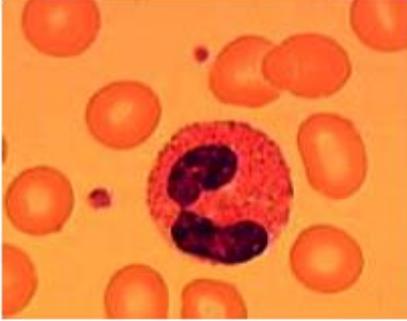
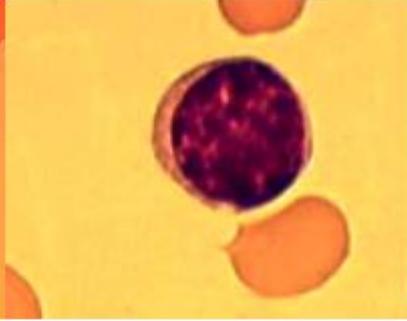
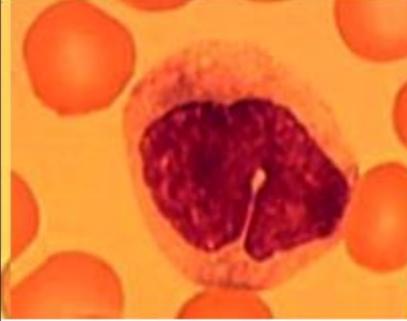
Répondre sur la fiche-réponse candidat, appeler l'examineur pour vérification de votre production.

Etape 4 : Exploiter les résultats obtenus pour répondre au problème

Exploiter les résultats pour déterminer quelle(s) est(sont) les leucocytes permettant de produire des anticorps.

Répondre sur la fiche-réponse candidat.

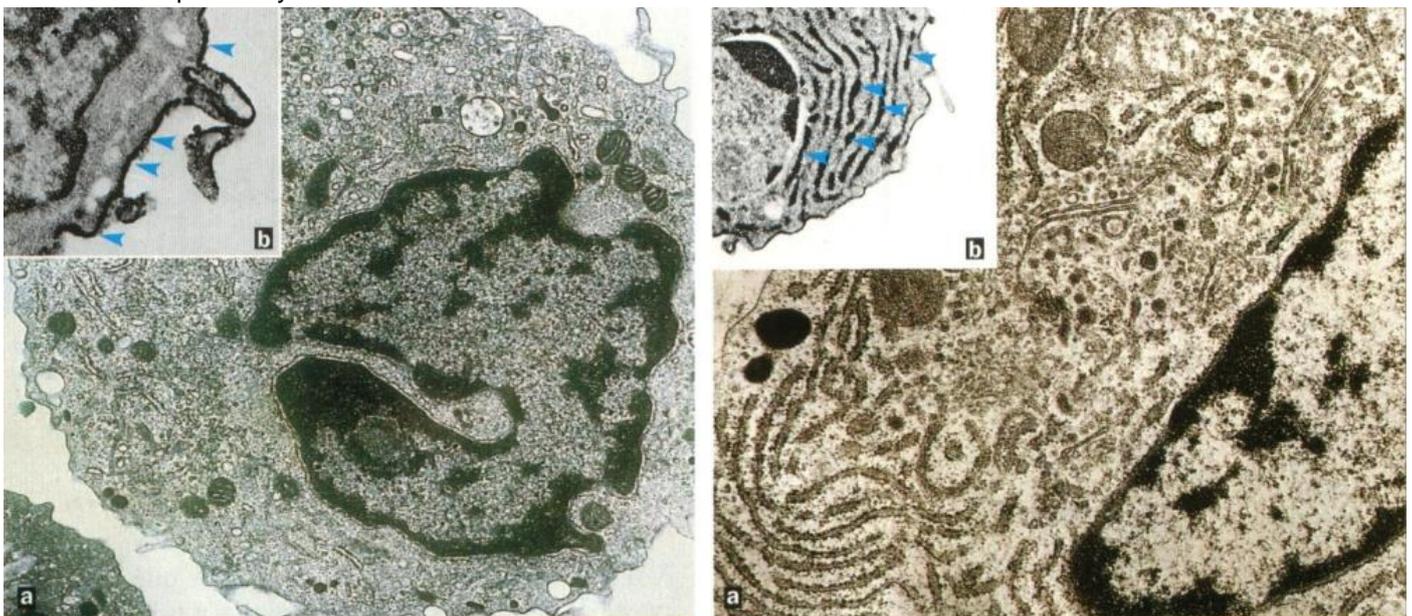
Document 1 : Microphotographies de leucocytes

Trois types de leucocytes entourés d'hématies observés au microscope optique		
un granulocyte = un polynucléaire	un lymphocyte	un monocyte
		
x1000	x1700	x2000

Source : extrait d'un manuel scolaire de SVT (Bordas)

Document 2 : Comparaison LB - plasmocyte

Quelques jours après la pénétration d'un antigène dans l'organisme, l'apparition d'anticorps spécifiques dans le sérum s'accompagne du gonflement des ganglions lymphatiques. Un prélèvement dans un tel ganglion révèle la présence de lymphocytes B et de plasmocytes. Chez un individu non infecté, un prélèvement ne révèle que la présence de lymphocytes B. Plusieurs études ont montré qu'après leur rencontre avec l'antigène, les lymphocytes B peuvent se différencier en plasmocytes



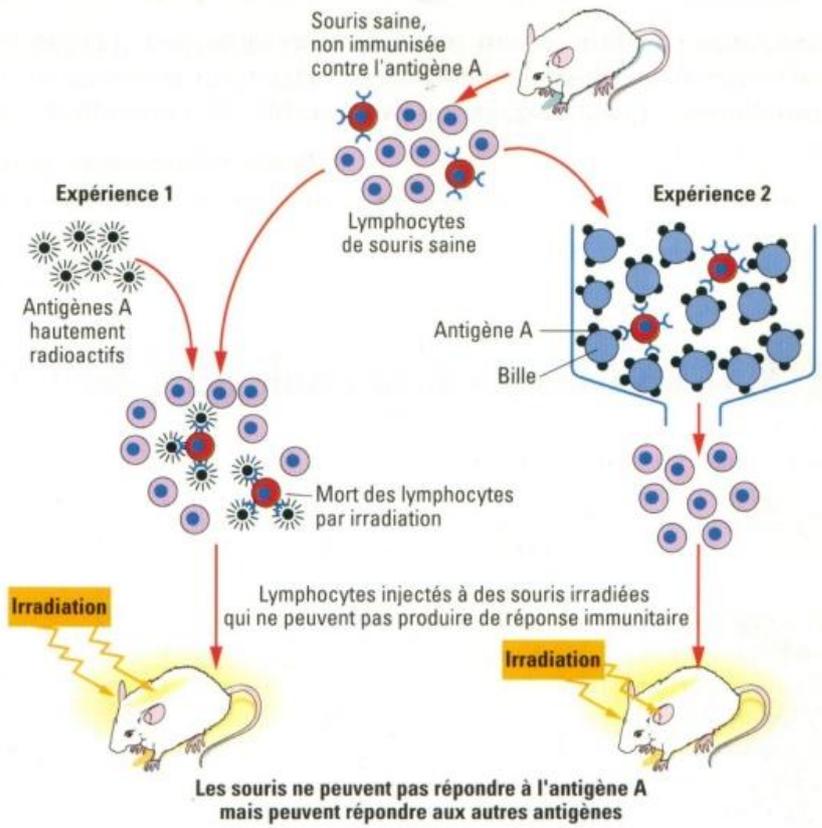
1 a. Lymphocyte B observé au microscope électronique à transmission (X 10 000) ; b. même cellule après marquage par un anticorps reconnaissant la partie constante des anticorps. Les flèches localisent le marquage (noir dense).

2 a. Plasmocyte observé au microscope électronique à transmission (X 10 000) ; b. même cellule après marquage par un anticorps reconnaissant la partie constante des anticorps. Les flèches localisent le marquage (noir dense).

Document 3a : Sélection des clones de LB

Quelques données. Comment le système immunitaire peut-il produire une diversité incroyable d'anticorps spécifiques? La réponse a commencé à émerger dans les années 50 avec la **théorie de la sélection clonale**. Selon cette théorie, chaque animal génère au hasard une grande diversité de lymphocytes; parmi ceux-ci, seuls ceux qui réagissent contre les antigènes étrangers que l'animal rencontre sont sélectionnés pour agir. Cette théorie est fondée sur le fait que, durant son développement, chaque lymphocyte est déterminé pour réagir avec un antigène particulier, avant d'y être exposé. Chaque cellule réalise cette fonction en exprimant des **anticorps de surface**, capables de ne reconnaître qu'un antigène et un seul. La fixation de l'antigène sur ces récepteurs active le lymphocyte et induit sa **multiplication** et sa **différenciation**. Il forme ainsi un **clone**. Les deux expériences présentées ont contribué à la vérification expérimentale de cette théorie.

D'après Alberts *et al.*, *Biologie Moléculaire de la Cellule*, p. 1199, Flammarion Médecine-Science, 1995, p. 1199.



1. La théorie de la sélection clonale.

Quelques données. En 1994, des expériences techniquement délicates ont permis de progresser dans la compréhension des phénomènes à l'origine de la sécrétion des anticorps. Une substance chimique reconnue comme un antigène étranger par le système immunitaire a été injectée à des souris. À différents temps après l'injection, ces animaux ont été sacrifiés. Leurs ganglions lymphatiques ont été disséqués, et les lymphocytes B ont été isolés puis étudiés.

D'après Przylepa *et al.*, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, vol. 229, 1998.

Temps écoulé depuis l'injection de l'antigène	Taille des ganglions	Nombre de clones différents de lymphocytes B détectables	Efficacité de l'anticorps
5 jours après	Début de gonflement	10	Moyenne
10 jours après	Fort gonflement	1 ou 2	Très bonne

2. Une expérience d'analyse individuelle des lymphocytes B dans un ganglion lymphatique. Seuls les clones reconnaissant l'antigène injecté sont mentionnés.

Document 3b : Sélection des lymphocytes par les macrophages

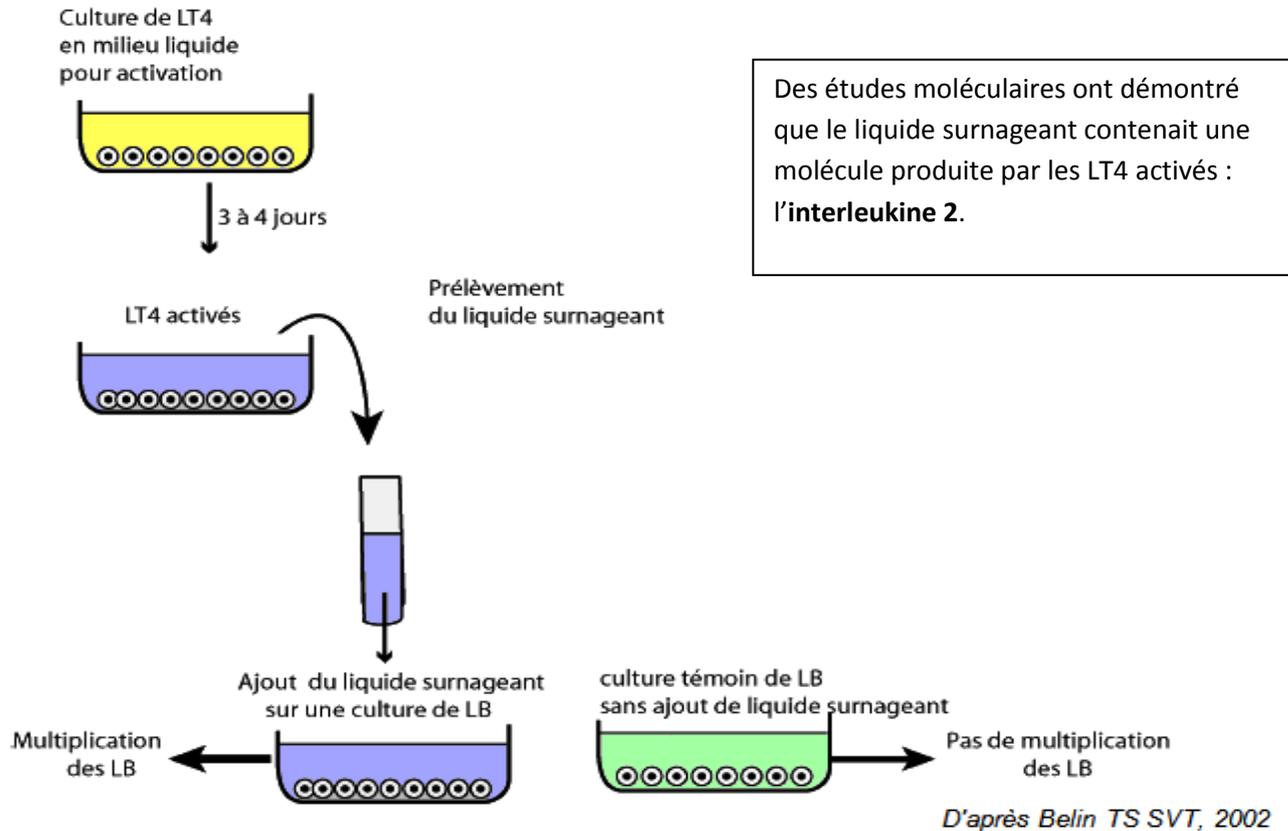
Pour identifier comment les lymphocytes sont sélectionnés, on a réalisé diverses expériences de culture cellulaire récapitulées ci-dessous. La culture 1 est filtrée pour ne conserver que les cellules.

Exp	Contenu de la culture 1	Culture 2	Résultat
1	LB seuls	LB	Aucun anticorps produit
2	LB seuls + antigène	LB	Présence d'anticorps
3	Macrophage seul + antigène	Macrophage	Aucun anticorps produit
4	LB + antigène + macrophages	LB + macrophages	Forte présence d'anticorps
5	Macrophages + antigènes	Macrophages + ajout LB	Forte présence d'anticorps
6	Macrophages + antigènes	Macrophages + ajout LT4	Aucun anticorps produit
7	Macrophages + LT4 + antigènes	Macrophages + ajout LB	Production maximale d'anticorps

Document 4 : Coopération cellulaire : rôle des LT4

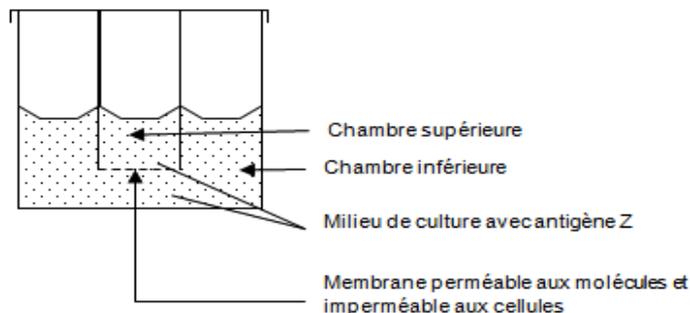
Expérience 1 : Rôle des LT4 activés

Des LT4 provenant d'un individu non porteur du VIH sont mis en culture en présence d'une substance qui agit comme un antigène : on dit que les LT4 sont alors activés.
Le liquide surnageant de cette culture est ensuite prélevé : il contient des molécules émises par les LT4.
On effectue parallèlement des cultures de lymphocytes B en présence d'un antigène ; certaines de ces cultures sont mises au contact du liquide surnageant, d'autres servent de témoin.



Expérience 2 : Chambre de culture de Marbrook

Des lymphocytes T et B sensibilisés par contact avec un antigène soluble Z, sont placés dans une chambre de culture de Marbrook.

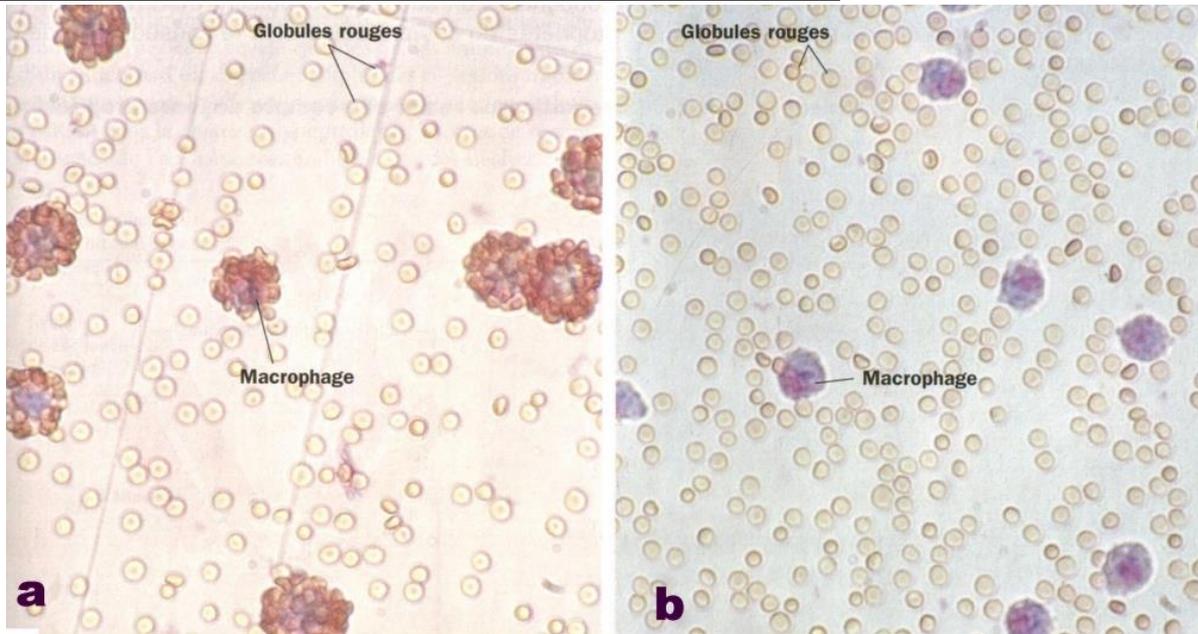


Les résultats des différentes cultures sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Cultures	Nature des lymphocytes sensibilisés placés dans la chambre :		Nombre de plasmocytes sécréteurs d'anticorps anti-Z présents dans la chambre inférieure
	supérieure	inférieure	
1	Pas de cellule	T+B	960 x10 ⁶
2	Pas de cellule	B	72 x10 ⁶
3	T4	B	1011 x10 ⁶

d'après Belin TS 2002

Document 5 : Elimination des complexes immuns par phagocytose



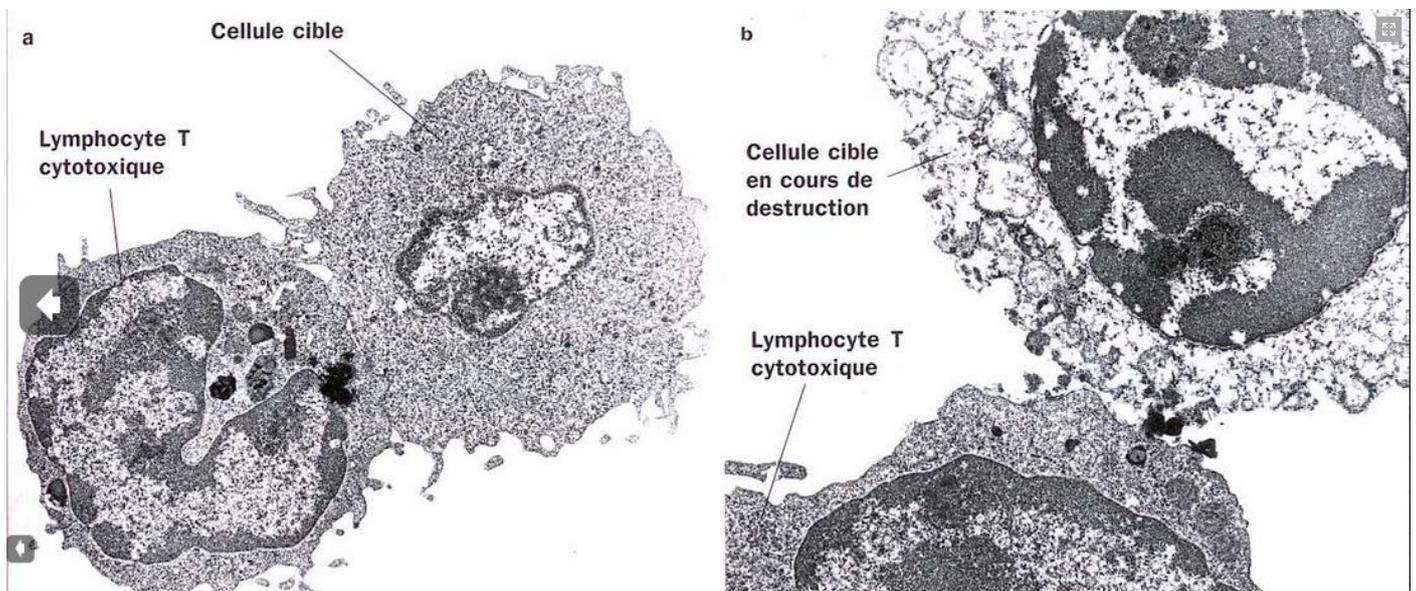
Comparaison de l'efficacité de fixation aux macrophages de globules rouges de mouton (GRM) préalablement incubés (a) ou non (b) avec des anticorps anti-GRM (MO X 400). La fixation sur les macrophages est l'étape qui précède la phagocytose des GRM.

Document 6 : Elimination des cellules infectées par les lymphocytes T cytotoxiques

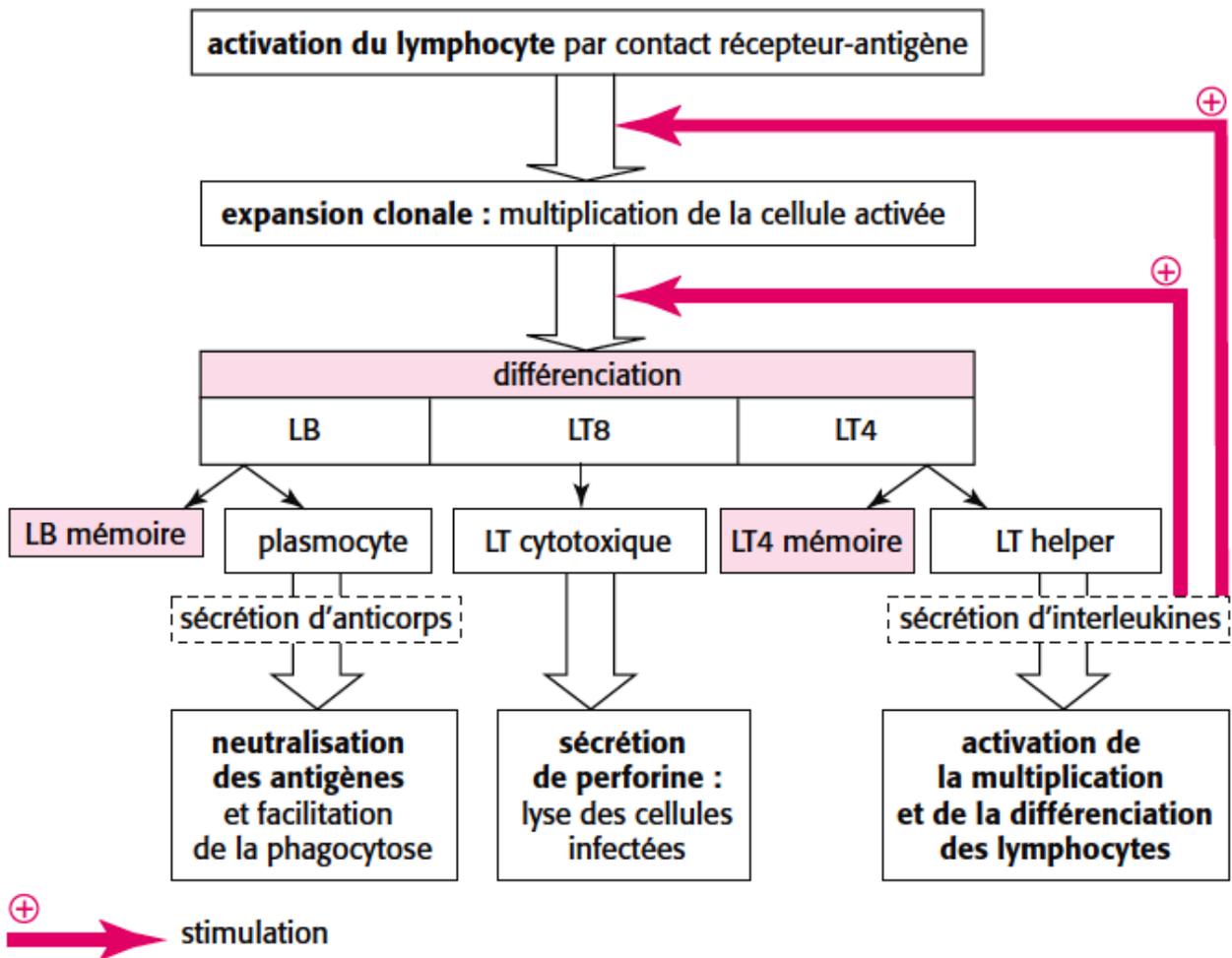
Pour comprendre comment les leucocytes éliminent les cellules infectées, on a réalisé plusieurs expériences et observations récapitulées ci-dessous.

Exp	Contenu de la culture	Résultat
1	Macrophages + cellules infectées	Quelques cellules phagocytées
2	LB + cellules infectées	Cellules infectées intactes
3	LT4 + cellules infectées	Cellules infectées intactes
4	LT8 + cellules infectées	Quelques cellules détruites
5	LT4 + LT8 + cellules infectées	Nombreuses cellules détruites
6	Macrophages + LT4 + LT8 + cellules infectées	Toutes les cellules sont détruites

L'observation de la culture 4 a permis d'identifier un contact entre les LT8 et les cellules infectées. Ce contact (a) permet la différenciation du LT8 en **LTc (cytotoxique)**. Les LTc sont alors capables de produire des molécules toxiques comme les **perforines** : ce sont des petits canaux qui perforent la membrane des cellules infectées et contribuent à leur destruction. Les LTc sont aussi capables d'initier l'**apoptose** (mort cellulaire programmée des cellules).



Document de référence : schéma bilan des étapes de la réaction immunitaires adaptative



Remarques :

- Le mode d'action des LT8 et LTc sera traitée en cours et n'est pas à considérer dans ce TP.
- La formation et le rôle biologique des lymphocytes mémoire (LB mémoire et LT4 mémoire) seront traités avec le TP4.

Document de référence : un aspect des réactions immunitaires adaptatives, mode d'action et production des anticorps

