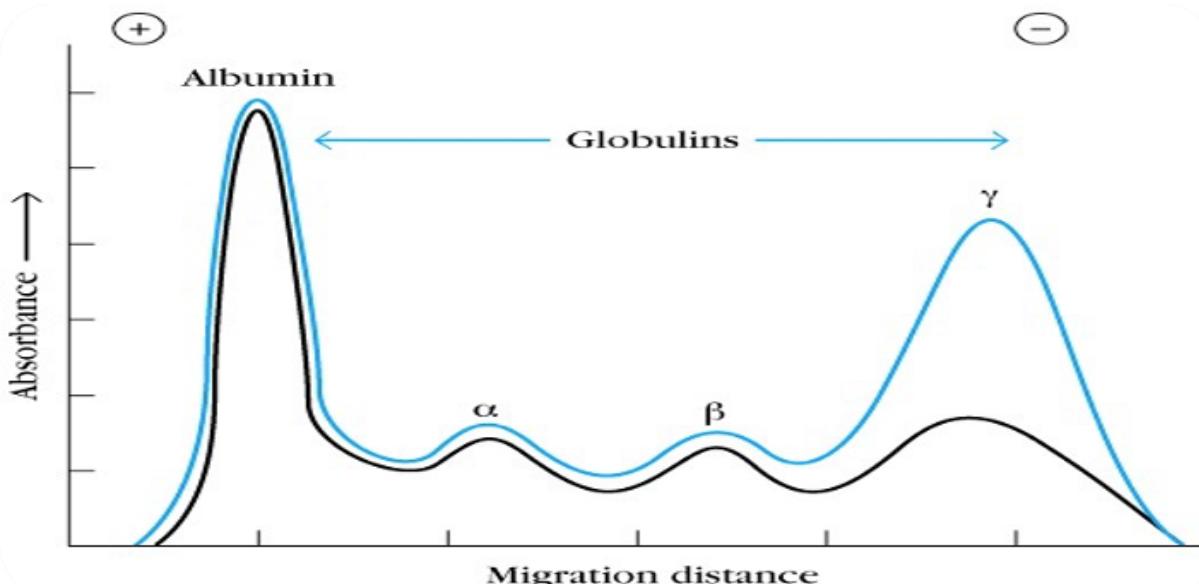
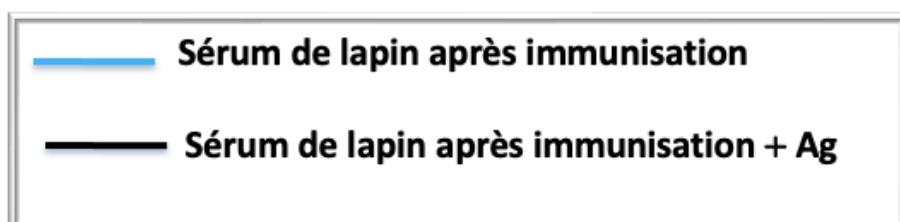




# LES IMMUNOGLOBULINES

## INTRODUCTION

1949, Kabat et Tiselius ont immunisé des lapins avec de l'ovalbumine



## Les immunoglobulines (Ig) :

Les **immunoglobulines (Ig)** :

- famille de protéines globulaires : « globulines ».
- ce sont des glycoprotéines douées d'activité **anticorps**
- Largement représentées dans les sérums et liquides biologiques des vertébrés.
- Produites par les plasmocytes après différentiation des lymphocytes B.
- Solubles , ou retrouvées à la surface des lymphocytes B où elles constituent le récepteur spécifiques pour l'Ag (BCR).
- Effecteurs de l'immunité spécifique humorale.

## STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES

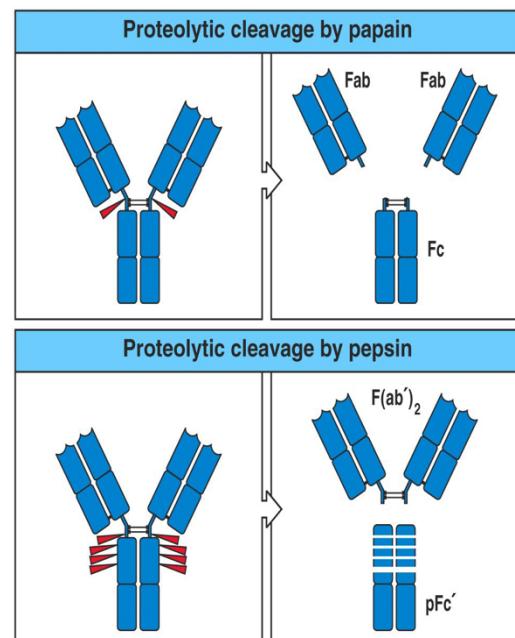
**PORTER RODNEY ROBERT** a découvert la structure chimique des anticorps, ce qui lui a valu le prix Nobel de physiologie ou médecine en 1972, partagé avec l'Américain Gerald Edelman.

Utilisant une technique de digestion protéasique des anticorps par la papaïne (1958), Porter a établi la composition peptidique des immunoglobulines et proposé le modèle structural en « Y » selon lequel le site antigénique est localisé au niveau des branches du Y.

### Le modèle de PORTER

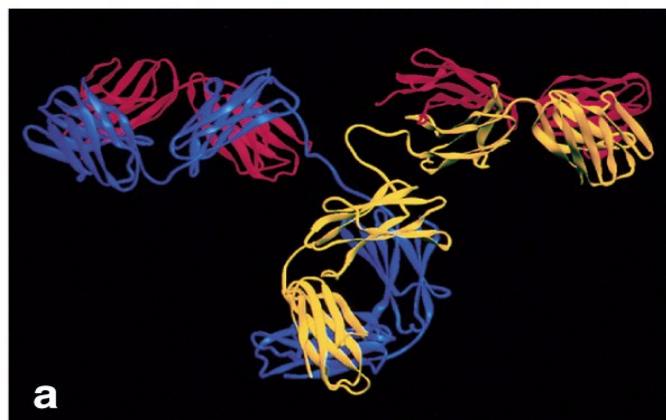


Rodney Robert PORTER



modèle structural en « Y » selon lequel le site antigénique est localisé au niveau des branches du Y.

### Le modèle d'EDELMAN



Gerald Maurice EDELMAN



Une structure en « domaines »

Des « domaines variables » et

des « domaines constants »

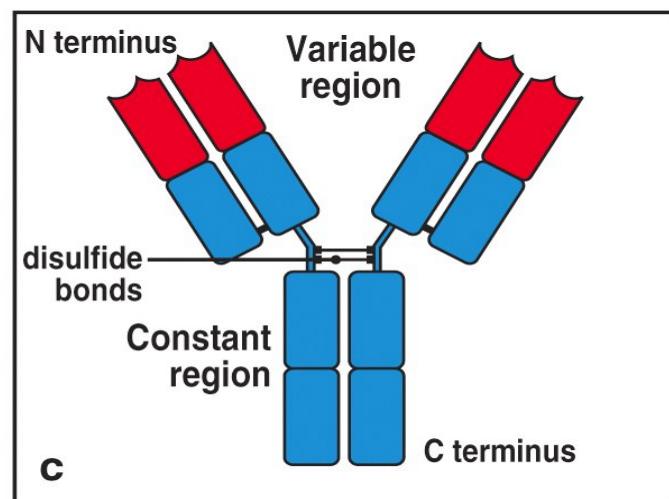
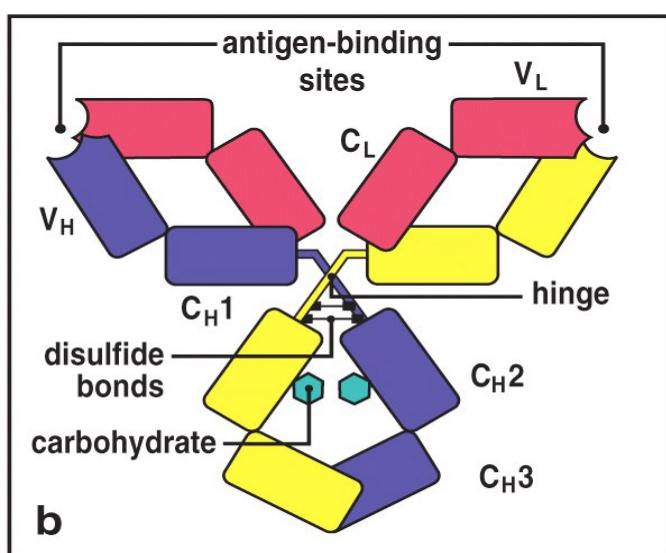


Figure 3-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

## STRUCTURE DE BASE (modèle d'étude : IgG1)

Malgré la variété extraordinaire de leur spécificité anticorps, les Ig possèdent en commun, **une structure de base symétrique en Y et pluricaténaire comprenant 4 chaînes polypeptidiques :**

### Deux chaînes légères identiques « L »

( light) de PM = 25 KD , d'environ **210 à 220** acides aminés et qui peuvent être de deux types : **Kappa ( $\kappa$ ) ou lambda ( $\lambda$ )**

### Deux chaînes lourdes identiques « H »

( Heavy) de PM compris entre 50 kD d'environ **450 à 600** acides aminés. 05 types :

- **gamma ( $\gamma$ )**,
- **alpha ( $\alpha$ )**,
- **mu ( $\mu$ )**
- **delta ( $\delta$ )**
- **epsilon ( $\epsilon$ )**.

Ces chaînes sont reliées entre elles :

- Par des ponts disulfure inter-caténaires;
- Par des liaisons non

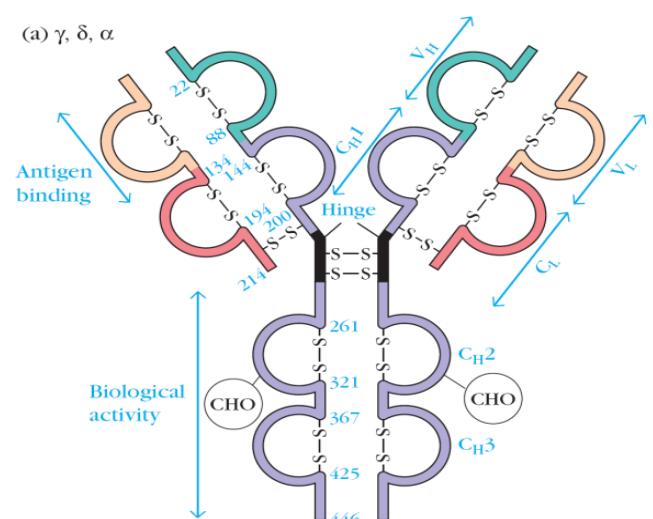
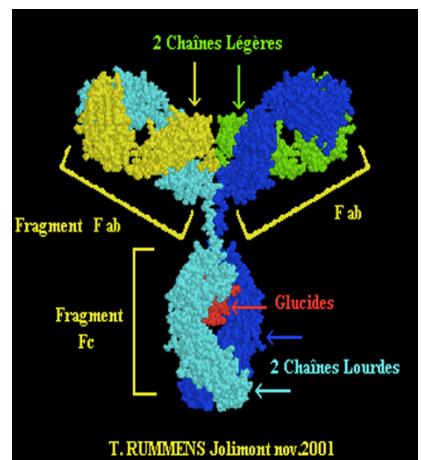
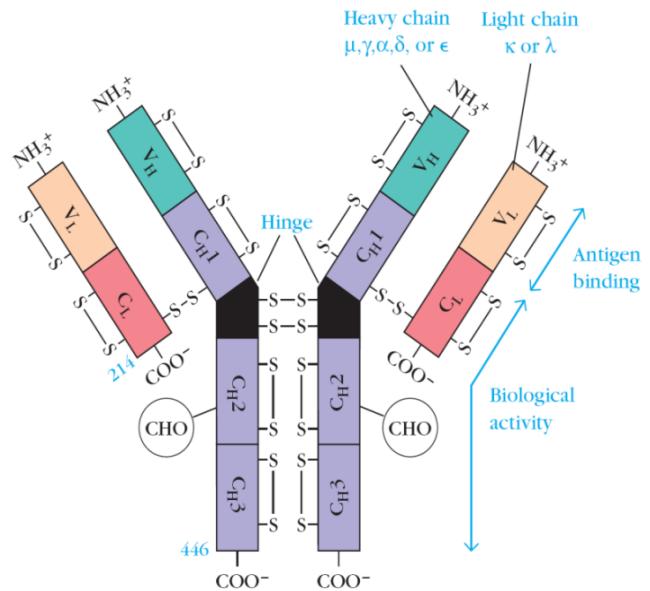
covalente (hydrogène, hydrophobes électrostatiques, dipolaires) aboutissant à des structures secondaires et tertiaires qui jouent un rôle déterminant dans la fonction des molécules d'Ig.

Les chaînes lourdes et légères contiennent des ponts disulfures intra-caténaires, chaque pont permettant la formation d'une boucle peptidique qui représente la partie centrale d'une région fonctionnelle d'environ 100 aa appelée **DOMAINE**.

Les chaînes H : **4** ou **5** domaines ( **01** variable ou **VH** et **03** ou **04** domaines constants ou **CH**)

Les chaînes L : **02** domaines (01 **VL** et 01 **CL**)

Il existe sur les chaînes lourdes une séquence relativement linéaire appelée : **région charnière** (Hinge region), cette région constitue la cible des enzymes protéolytiques et permet à la molécule d'Ig une **certaine flexibilité**.



## Les chaînes lourdes

440 aa environ, formée de 02 parties :

### ➤ Une partie constante C terminale (CH) :

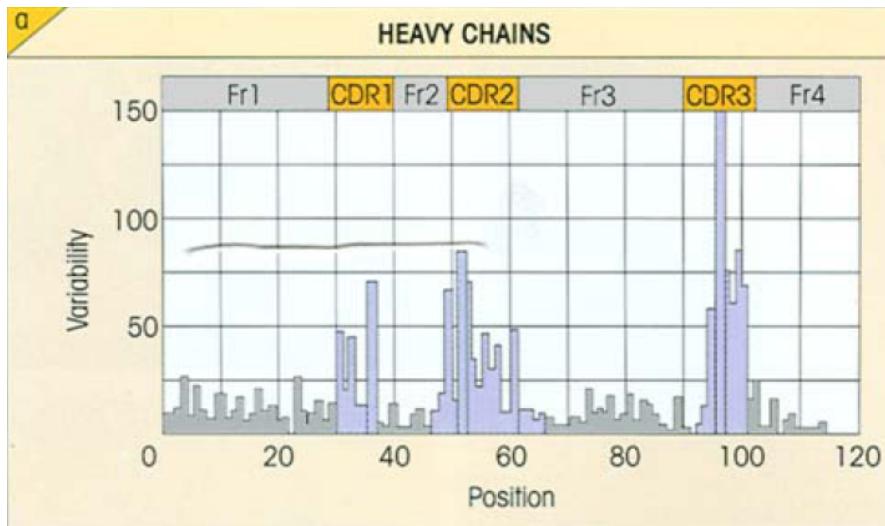
De 330 aa environ, contenant des ponts disulfure intra-caténaires formant les boucles **CH<sub>1</sub>, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>**.

### ➤ Une partie variable N terminale (VH) :

110 aa environ, comportant une boucle VH formée par un pont S-S intra-caténaire.

**RQ :** Séquence primaire variable d'une molécule à une autre; cette variabilité est inégalement répartie avec :

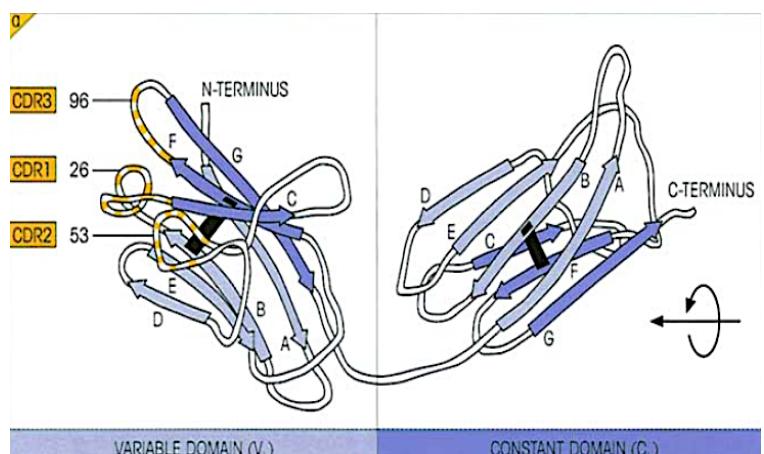
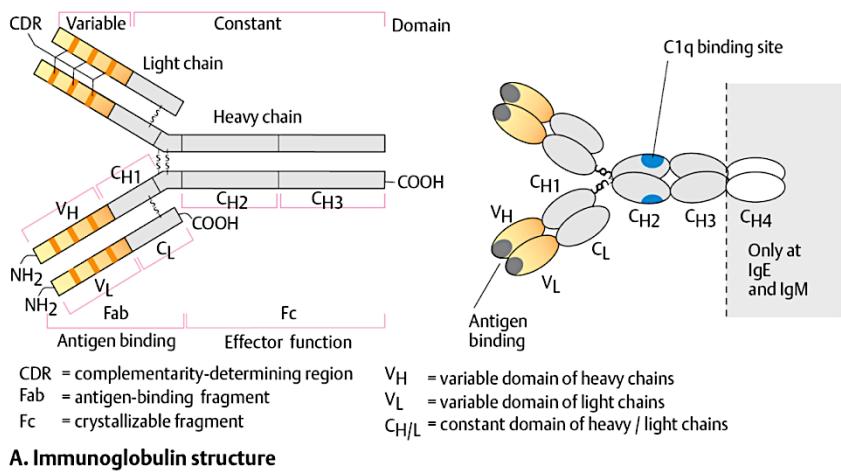
- ✓ Des régions constituant la charpente (Framework) qui sont peu variables;
- ✓ Des zones **hypervariables** dénommées **CDR**.



## Les chaînes légères

- 212 à 220 acides aminés (aa).
- Deux types de chaînes légères ( $\kappa$ ,  $\lambda$ ) retrouvés chez tous les mammifères mais en proportions variables selon l'espèce (1/3 de  $\lambda$  et 2/3 de  $\kappa$  chez l'Homme).
- 02 domaines de 110 aa :

**Une région variable (VL)** : correspondant à la moitié N terminale, comportant un pont disulfure intra-caténaire formant la boucle **VL** et faisant partie du site anticorps.



Séquence primaire variable d'une molécule à l'autre, mais cette variabilité est inégalement répartie. Il existe :

- ✓ Des régions peu variables constituant la charpente (**Framework FR**);
- ✓ Des zones hypervariables dénommées **CDR** (Complementary Determining Region)

**Une région constante (CL) :** représentée par la partie

C terminale avec un pont disulfure intracaténaire formant la boucle CL et

responsable de la différence antigénique entre les chaînes  $\kappa$  et  $\lambda$ .

### Copules glucidiques

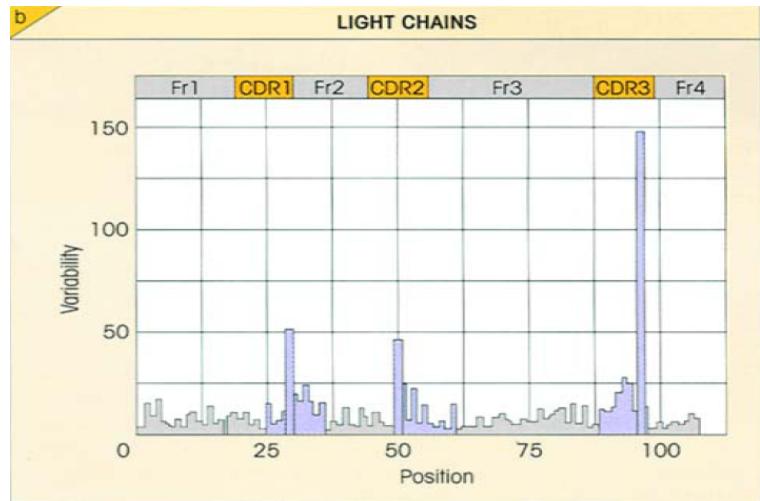
Les Ig contiennent une ou plusieurs copules glucidiques (selon les classes et la sous-classes), localisées sur les chaînes lourdes.

La teneur et la disposition des glucides sur les chaînes sont variables et souvent mal connues.

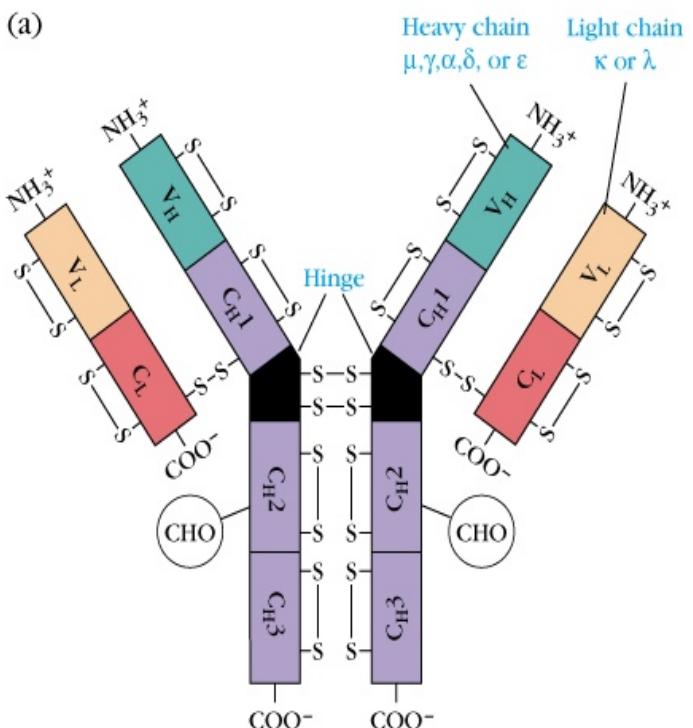
Leur fonction semble très importante dans :

- ✓ L'activation du complément ;
- ✓ La fixation sur le récepteur du Fc ;
- ✓ Le catabolisme des Ig.

### CLASSIFICATION DES IMMUNOGLOBULINES



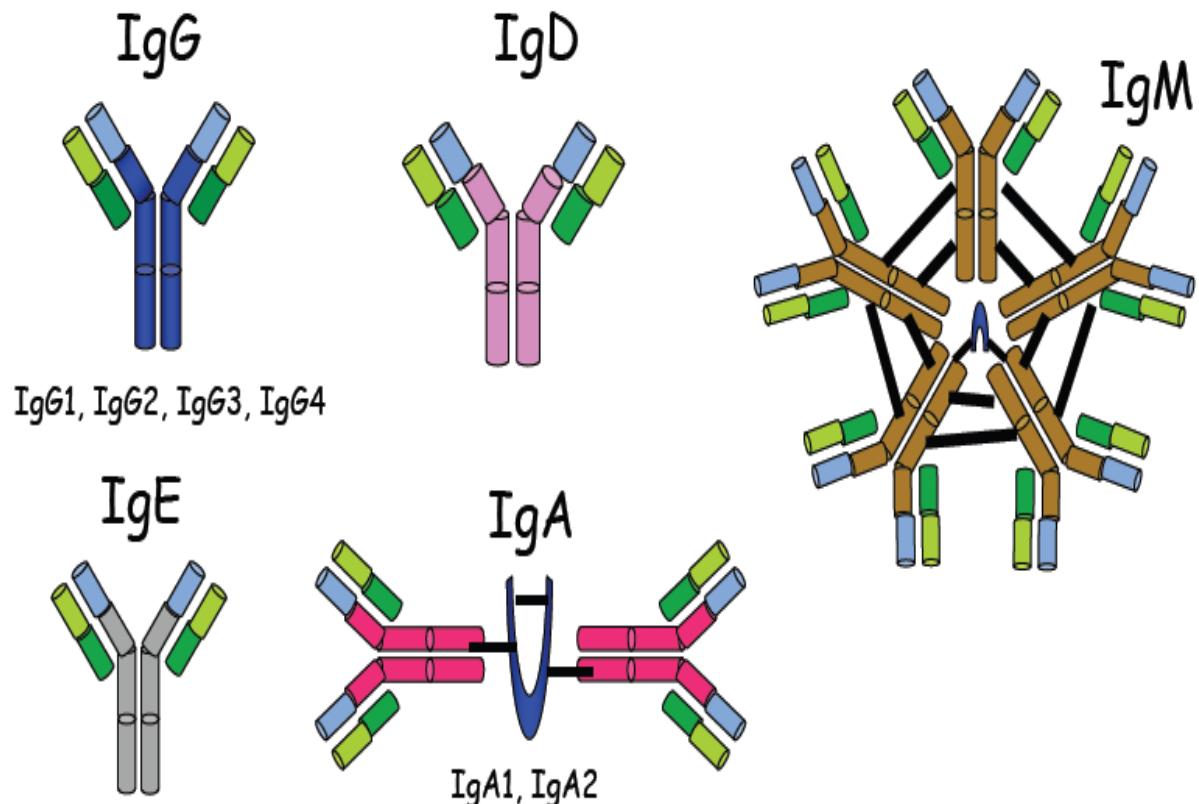
(a)



## Classes d'anticorps humains

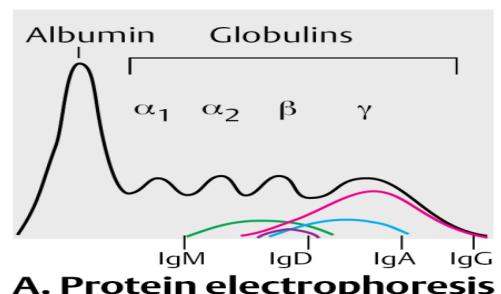
L'isotype est défini d'après la chaîne lourde

- IgG – Chaîne lourde Gamma
- IgM – Chaîne lourde Mu
- IgA – Chaîne lourde Alpha
- IgD – Chaîne lourde Delta
- IgE – Chaîne lourde Epsilon



Classement selon la nomenclature internationale reconnue par l'OMS en **5 classes** grâce aux différentes méthodes d'exploration des protéines plasmatiques :

- IgG
- IgA
- IgM
- IgD
- IgE



Ces différentes classes sont actuellement définies, non plus par leurs propriétés anticorps, mais grâce à leurs déterminants antigéniques.

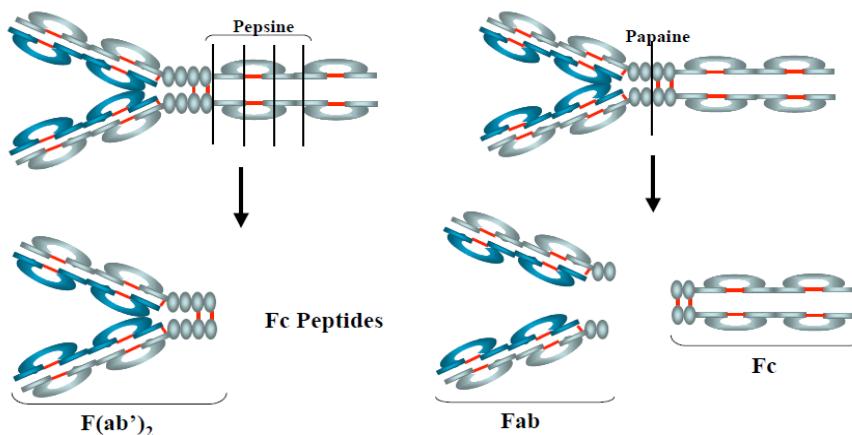
### FONCTIONS DES IMMUNOGLOBULINES

Les Ig sont caractérisées par une dualité structurale et fonctionnelle :

- La dualité structurale : existence de parties constantes et de parties variables sur les chaînes lourdes et légères.
- La dualité fonctionnelle :
- ✓ La fonction de reconnaissance de l'Ag ,localisée au niveau du fragment Fab qui est commune à toutes les Ig.
- ✓ Les fonctions effectrices dont le support est le fragment Fc et qui varient selon la classe d'Ig.

L'utilisation des enzymes protéolytiques (papaïne, pepsine, trypsine) a permis à PORTER et NISONOFF de mener les premières études structurales sur l'IgG de lapin :

## Fragments d'Immunoglobulines : Relations Structure/Function

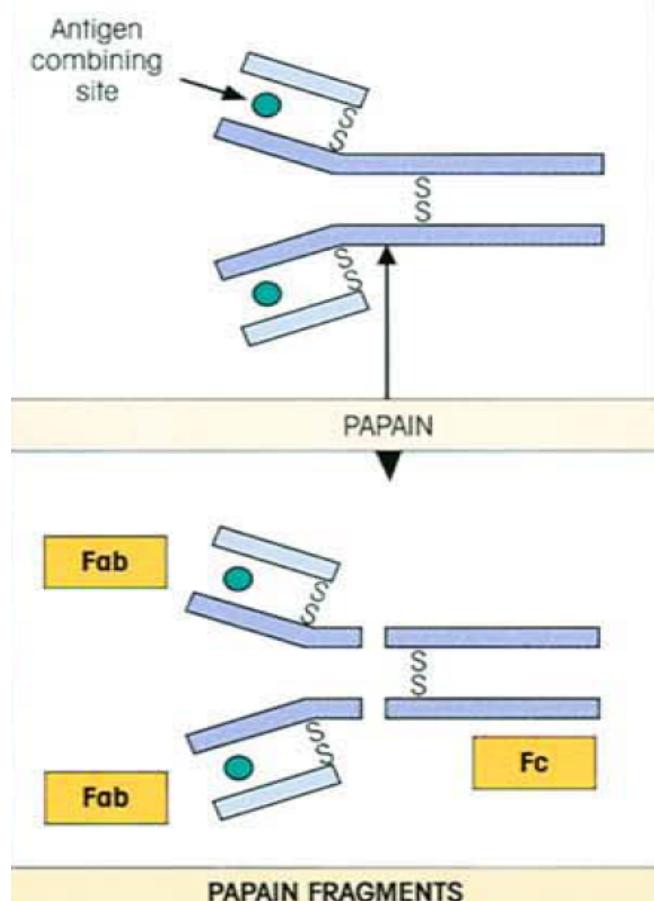


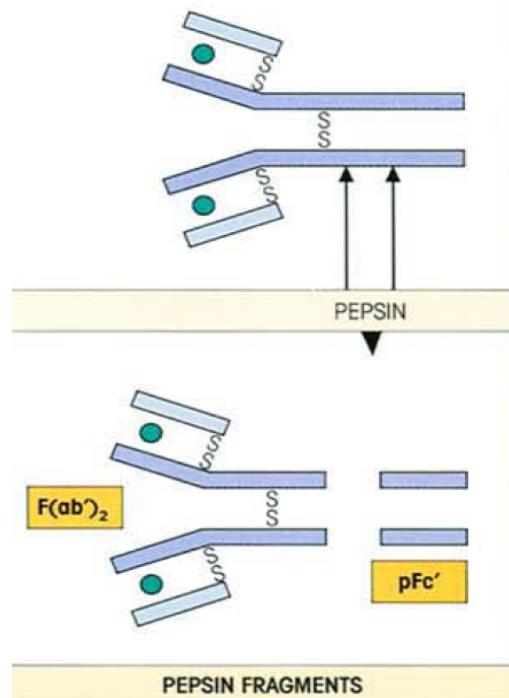
### Action de la papaïne (PORTER) :

La papaïne coupe la molécule d'IgG au niveau de la région charnière en trois fragments :

Deux fragments **Fab** « Fragment antigen binding » identiques de PM = de 45.000, correspondant à la moitié N terminale d'une chaîne lourde et à la totalité d'une chaîne légère.

Un fragment **Fc** « fragment cristallisable » (parce que il cristallise à froid) qui correspond à l'ensemble des deux moitiés restantes des chaînes lourdes avec un PM de 80.000 environ, et qui porte la plupart des glucides et les structures responsables des propriétés biologiques spécifiques de chaque classe d'Ig.





### Action de la pepsine (NISONOFF) :

Une brève digestion par la pepsine donne un seul fragment d'un PM de 100.000 et composé de deux fragments semblables au Fab et désigné **F(ab')<sub>2</sub>**.

Le fragment Fc est par contre digérée en de multiples fragments **Fc'**.

## A. FONCTION DE RECONNAISSANCE

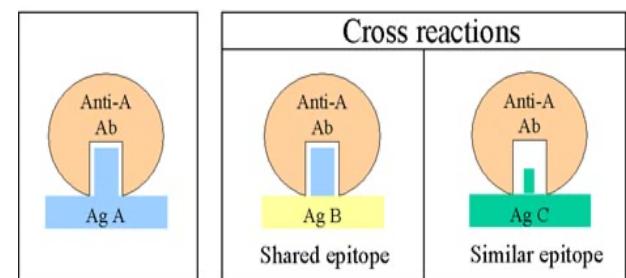
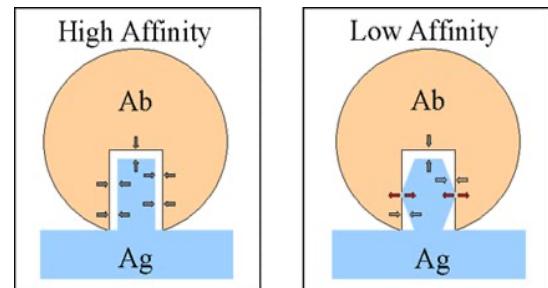
C'est la fonction anticorps.

portée par le fragment **Fab**.

L'interaction Ac-Ag (impliquant l'épitope sur l'Ag et le paratope sur l'Ac) est basée sur la **complémentarité de structure** qui détermine **l'affinité** de l'anticorps pour l'antigène.

Cette interaction est **spécifique** mais, il peut exister des **réactions croisées** :

- Un même Ac reconnaît un épitope présent sur deux molécules d'Ag différentes ;
- Un même paratope peut se lier avec des affinités différentes à des épitopes de structure semblable, mais légèrement différents les uns des autres.



## B. FONCTIONS BIOLOGIQUES DES IMMUNOGLOBULINES

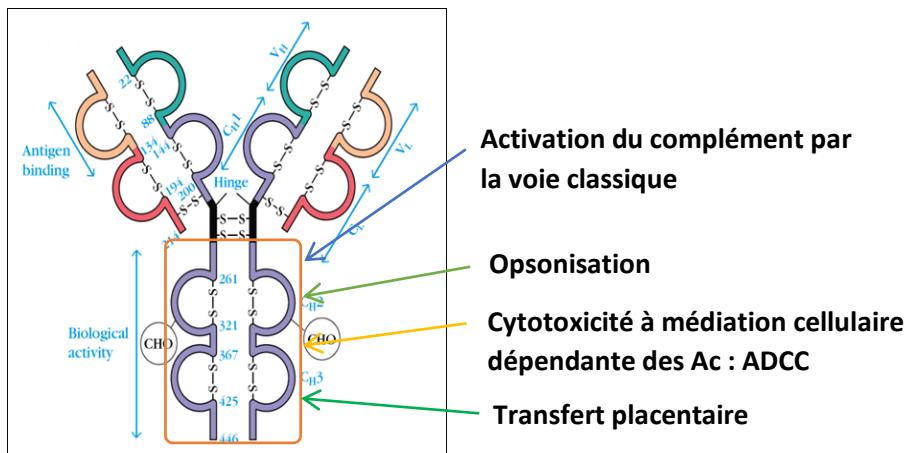
Liée au **fragment Fc** des immunoglobulines.

Trois fonctions effectrices essentielles, résultent de l'interaction entre le **Fragment Fc** des Ig et **d'autres protéines sériques** ou des **récepteurs membranaires des cellules** :

- L'activation de la voie classique du complément ;
- L'opsonisation ;
- La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des Ac : ADCC.

Autres fonctions biologiques :

- Le transfert placentaire
- Le catabolisme



Les fonctions biologiques des Ig sont liées aux régions constantes des chaînes lourdes qui diffère d'une classe à une autre, ceci implique que **toutes les classes d'immunoglobulines n'ont pas les mêmes propriétés biologiques**.

### CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES CLASSES D'Ig

## IgG

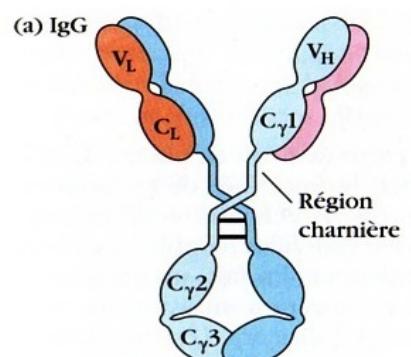
- Propriétés
  - Isotype le + abondant dans le **sérum**
  - Le + abondant dans les espaces **extra-vasculaires**
  - **Passage transplacentaire** (faible pour IgG4)
  - Fixe le **complément** (C1q, C3b et C4b sauf IgG4)
  - Interagit avec les **Fc récepteurs** (sauf IgG2, IgG4)
    - Phagocytes - **opsonisation**
    - NK cells - **ADCC**

### LES IMMUNOGLOBULINES G (IgG)

Représentent **75 à 85 %** environ, des Ig sériques humaines.

concentration sérique comprise entre **8 à 12 g/l**.

Molécules monomériques formées par l'association de 2 chaînes lourdes  $\gamma$  (contenant 4 domaines) et 2 chaînes légères  $\kappa$  ou  $\lambda$ .

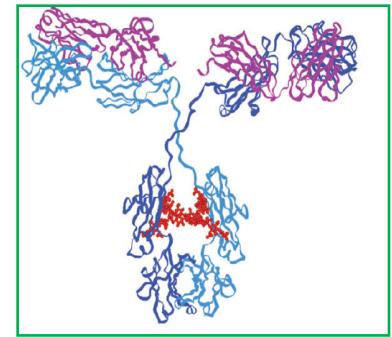


## Propriétés physicochimiques :

PM : 150.000

Constante de sédimentation : 7 unités SVEDBERG

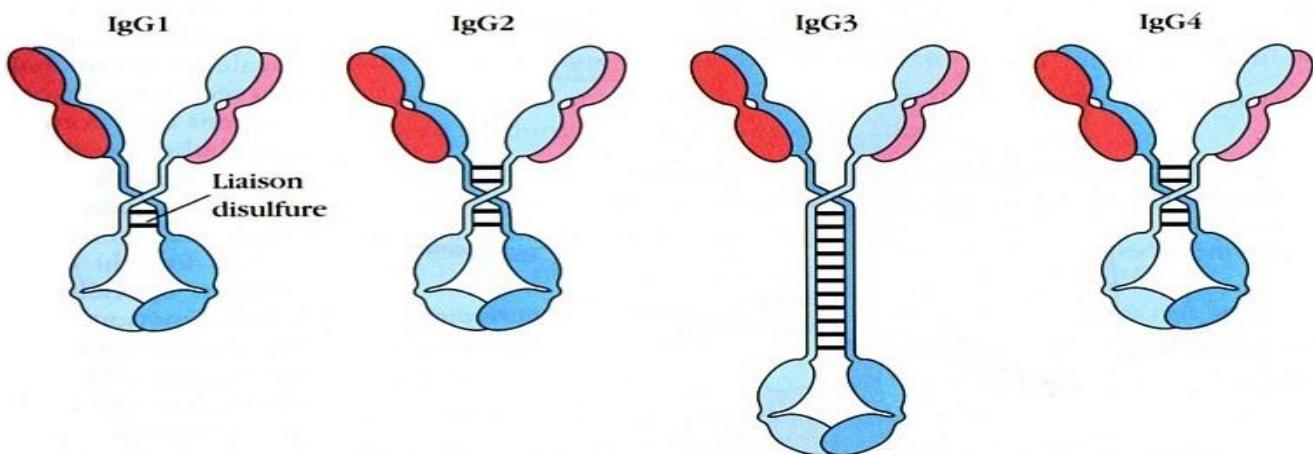
Teneur en glucides : 2 à 3 %



### Sous classes d'IgG

4 sous classes dénommées **IgG1, IgG2, IgG3, IgG4** se distinguant entre elles par :

- Des déterminants antigéniques de s/classe distincts et localisés dans la partie constante des chaînes lourdes (fragment Fc).
- Le nombre des ponts disulfure inter-chaînes lourdes localisés dans la région charnière.



IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
70 %	18 %	8 %	4 %
23	23	8	23

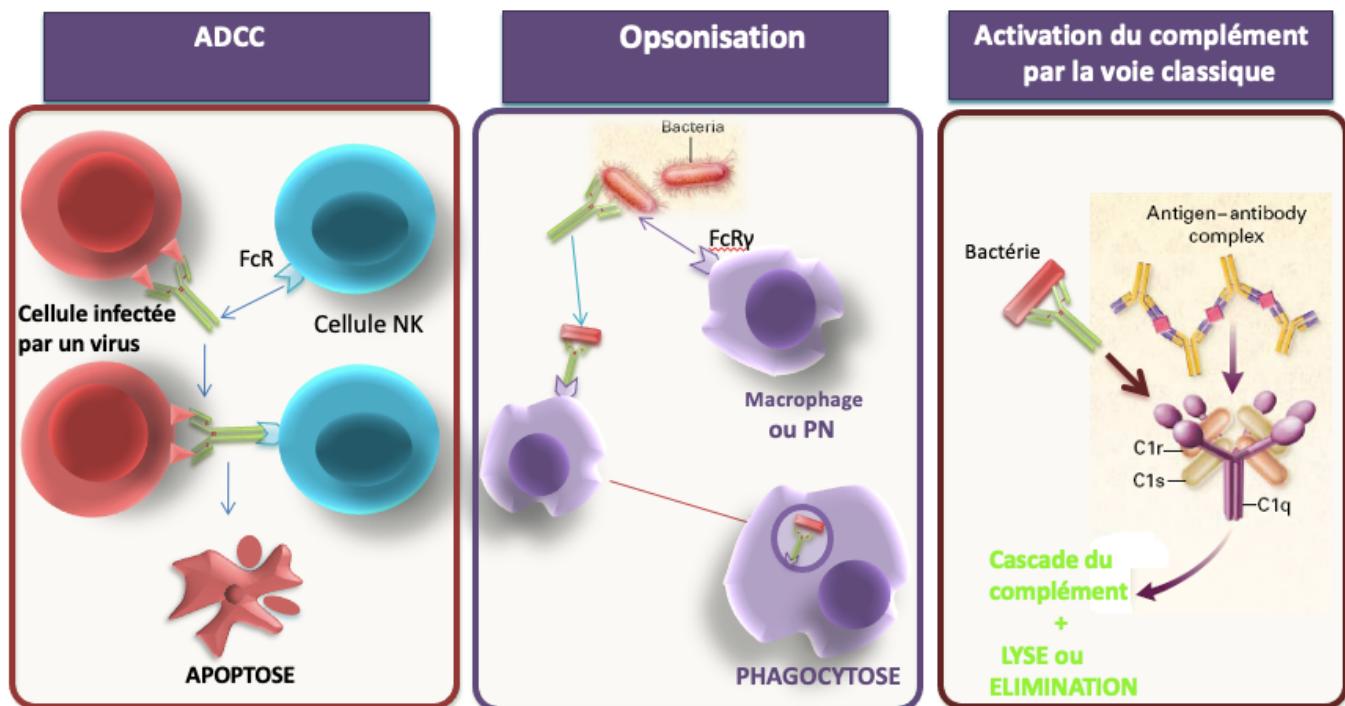
### Fonctions biologiques

La liaison d'IgG fixé à des cellules cibles (cellule de l'hôte infecté par un virus par exemple) aux récepteurs du Fc des cellules NK peut provoquer la mort de la cellule par un processus appelé cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps ou ADCC.

Seules les sous-classes IgG1, IgG2 et IgG3 ont la propriété d'activer la complément par la voie classique, le site de fixation du composant C1q se trouve sur les domaines CH2 et CH3 des chaînes  $\gamma$ .

L'IgG1 et IgG3 se lient avec une forte affinité aux récepteurs du Fc des cellules phagocytaires et médient ainsi l'opsonisation, l'IgG4 a une affinité intermédiaire et l'IgG2 a une affinité extrêmement faible.

Les IgG constituent la majeure partie des Ac anti-bactériens et anti-viraux. En outre, elles possèdent les propriétés biologiques suivantes :



### Transfert placentaire

Les IgG sont les seules Ig à pouvoir traverser la barrière placentaire grâce à un site de Fixation au placenta se trouvant sur les domaines CH<sub>2</sub> et CH<sub>3</sub> de la chaîne gamma.

Les IgG1, IgG3 et IgG4 passent facilement la barrière placentaire et jouent un rôle important dans la protection du fœtus au cours de son développement.

### Fixation sur les tissus hétérologues

Se fait grâce à un site de fixation présent sur le fragment Fc.

Seules les IgG3 sont incapables de se fixer sur les tissus hétérologues.

### Les IgA sériques

Représentent **15%** environ des Ig circulantes.

Concentration sérique de **2 à 4 g/l**.

Proportion relativement faible due au catabolisme rapide ( $1/2$  vie = **6J**). la quantité quotidienne d'IgA synthétisée (**60 mg/kg/jour**) > IgG (30mg) > IgM

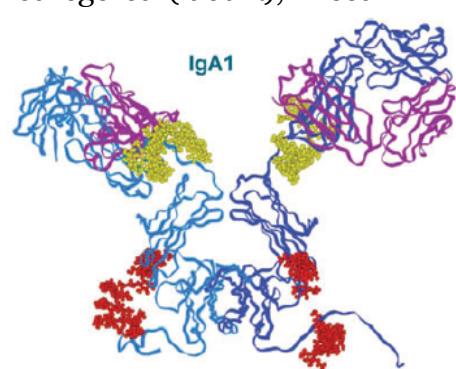
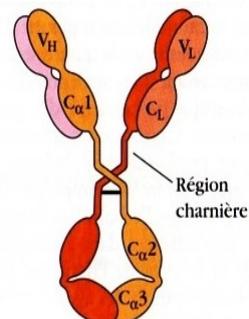
(8mg), ce qui fait de cette protéine une « **Ig majeure** ».

Monomères construits sur le modèle des molécules d'IgG : deux chaînes légères ( $\kappa$  ou  $\lambda$ ), fixées à deux chaînes lourdes  $\alpha$  possédant 4 domaines.

Deux sous-classes : **IgA1** (80 %) et **IgA2** (20 %), qui diffèrent entre elles par la structure de leurs chaînes  $\alpha$ .

Elles ont tendance à se polymériser en formant des ponts disulfure entre des résidus cystéine des chaînes  $\alpha$ . (on retrouve dans le sérum environ 10 % d'oligomères d'IgA).

Se combinent facilement de façon covalente à certaines protéines sériques telle que l'albumine.



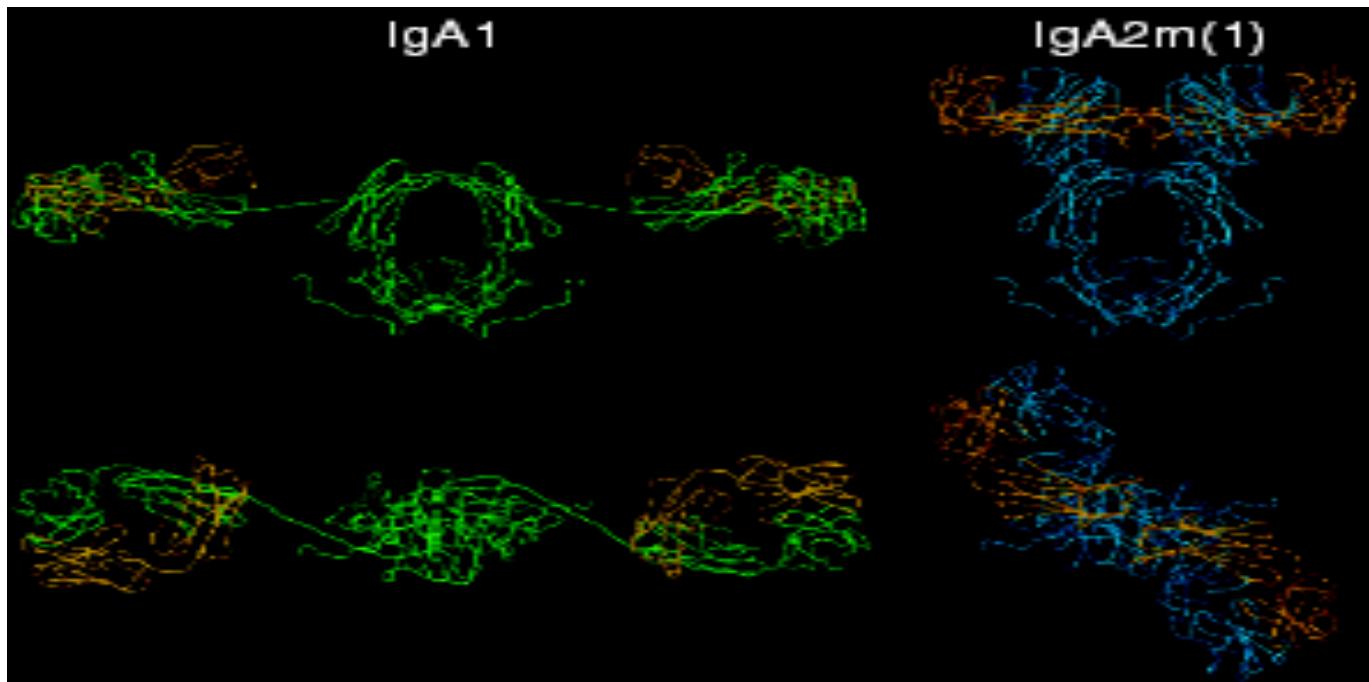
## Propriétés physicochimiques :

PM : 160.000

Constante de sédimentation : 7S

Teneur en glucides : 6 à 9 %

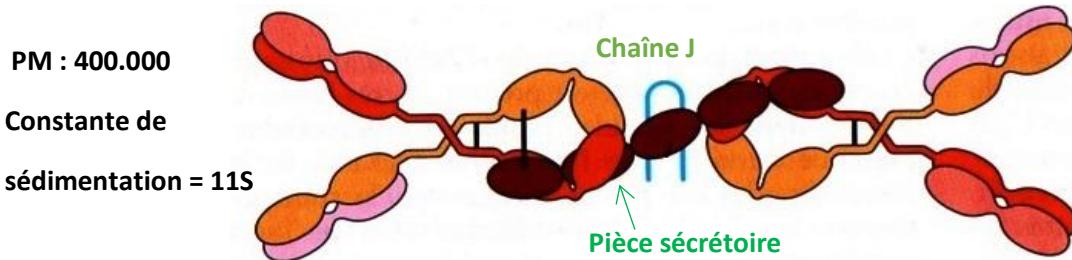
### Modèle moléculaire des IgA 1 et IgA2 ( rayon-X)



### Les IgA sécrétaires (IgAs)

Constituent chez l'Homme l'essentiel des Ig présentes dans **la salive, les larmes, le colostrum, le lait, la bile, les** sécrétions nasales, bronchiques et gastro-intestinales.

N.B. = On peut trouver également dans ces liquides biologiques des IgM en quantité non négligeable et des traces d'IgG et d'IgE.



Complexes constitués de **deux molécules d'IgA** réunies par une **chaîne J** et liées par des liaisons covalentes (pont s-s), et non covalentes à une glycoprotéine de PM = 80 Kd appelée **Pièce sécrétoire (SC)** :

- **La chaîne J (Joining) :** Glycoprotéine de jonction de PM = 16.000, synthétisée par les cellules productrices d'Ig et se liant à elles juste avant l'excration.
- **Le composant sécrétoire :** Synthétisé indépendamment des molécules d'IgA par les cellules épithéliales des surfaces muqueuses et glandulaires .

**Constitue le fragment ectoplasmique du récepteur membranaire poly-Ig de PM = 100.000.** l'assemblage avec les dimères d'IgA contenant la chaîne J se fait lorsque ces dernières traversent les épithéliums muqueux.

### Synthèse des IgA sécrétaires (IgAs)

L'IgAs est formée lors du transport à travers les cellules épithéliales des muqueuses et des glandes (ex : bordure du tractus digestif, respiratoire ou génital) de l'IgA dimérique sécrétée par les plasmocytes du tissus sous-épithelial :

- l'IgA dimérique se lie au récepteur des Ig polymérisées (récepteur poly-Ig) sur la membrane baso-latérale d'une cellule épithéliale et elle est internalisée par endocytose médiée par un récepteur.
- Après transport du complexe récepteur-IgA dimérique vers la surface lumineuse, le récepteur des Ig polymérisée est clivé enzymatiquement, ce qui libère le composant sécrétoire lié à l'IgA dimérique, **c'est la transcytose.**

Le composant sécrétoire masque les sites sensibles au clivage par les protéases de la région charnière d'IgAs ce qui lui permet d'exister dans l'environnement muqueux riche en protéases.

Chaque jour, l'Homme sécrète de 5 à 15 g d'IgAs dans ses sécrétions muqueuses.

### Fonctions biologiques des IgA

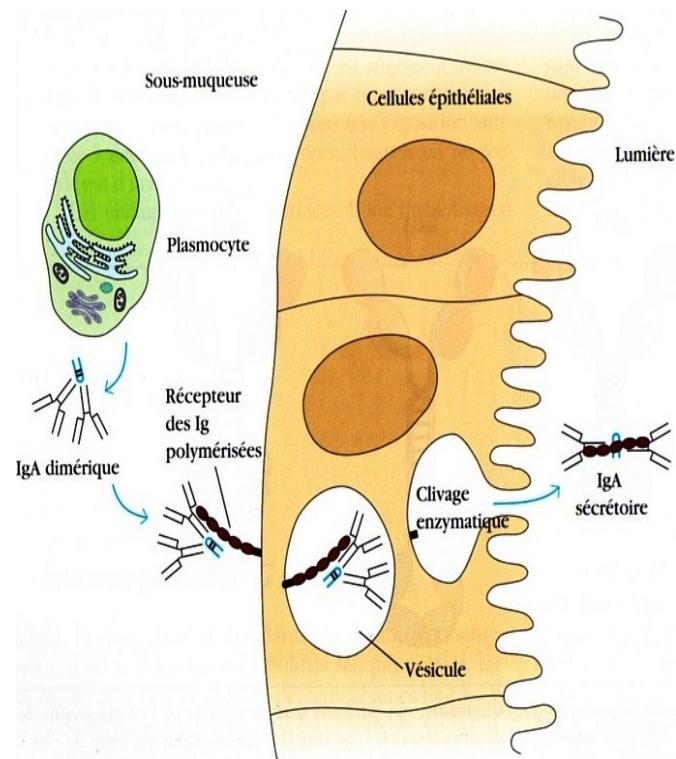
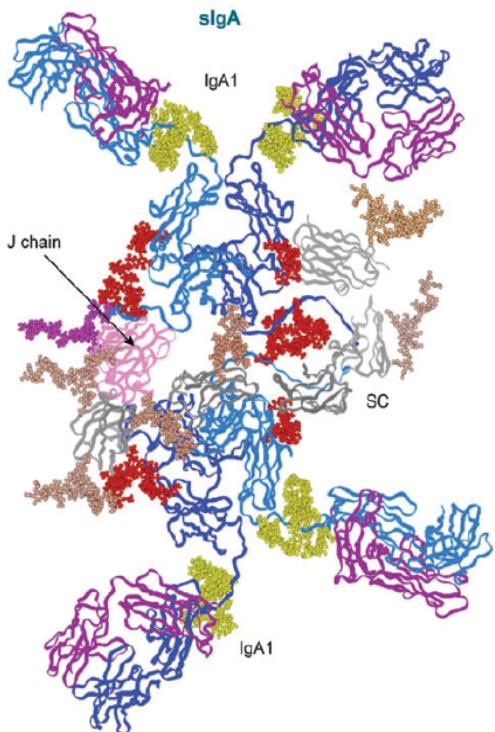
#### Les IgA :

- Ne fixent pas le complément par la voie classique ;
- Ne traversent pas la barrière placentaire.

Les IgA présentent des fonctions biologiques spécifiques pour chacune des formes :

#### 1. IgA sériques :

- Une grande variété de spécificités a été retrouvée pour les IgA sériques (antibactériens, antiviraux...) mais cette classe ne représente jamais la fraction essentielle correspondant à 1 antigène précis.



- Les IgA sériques monomériques induites par une immunisation ancienne, auraient une action anti-inflammatoire liée à leur capacité de rentrer en compétition avec les IgG et les IgM et empêcheraient ainsi le déclenchement de la cascade du complément.

## 2. IgAs :

### Rôle de barrière immune :

En s'opposant à l'entrée des agents étrangers dans les épithéliums :

- Diminuent l'adhésion des bactéries (**salmonella, vibrio cholerae, neisseria gonorrhoeae ...**) aux muqueuses, facilitant leur mélange au mucus et donc leur élimination.
- Neutralisent les virus (**virus de la poliomyélite**), en empêchant leur fixation sur les cellules cibles.
- Des mécanismes analogues d'exclusion semblent intervenir contre les parasites.

En empêchant l'absorption d'immunogènes alimentaires non dégradés (protéines du lait, protéines du bœuf...) à travers le tractus gastro-intestinal et qui risquent de provoquer des réactions d'hypersensibilité de type I ou III.

### Régulation de flore bactérienne :

Action bactériostatique en synergie avec la lactoférine ;

Puissent augmenter l'action bactériolytique du lysozyme.

### LES IMMUNOGLOBULINES M (IgM)

**5 à 10 %** de l'ensemble des Ig.

Concentration sérique moyenne = **2g/l**.

Demi vie moyenne = **5 j**

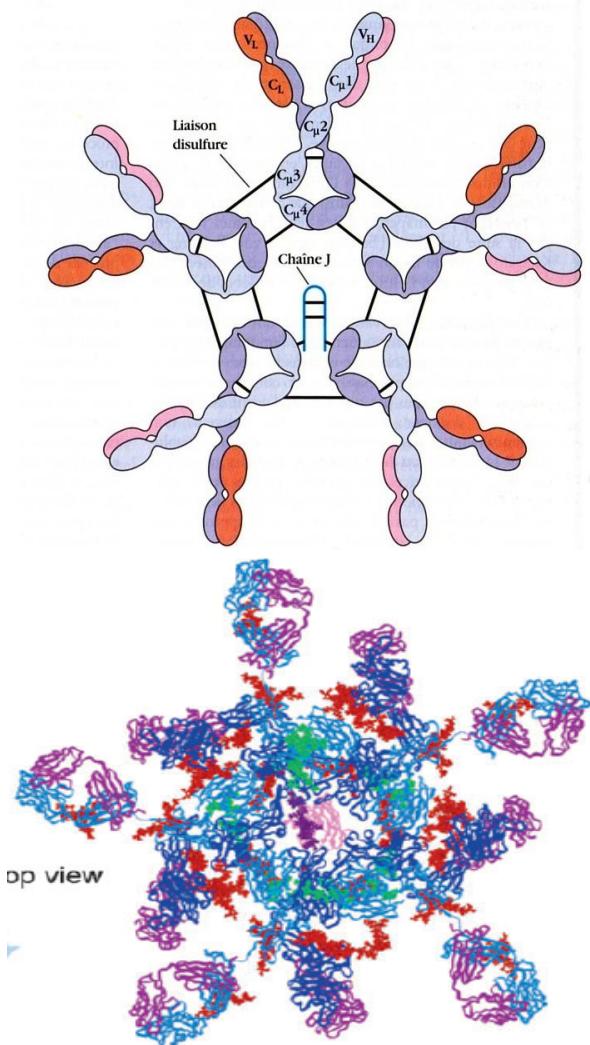
Existents dans le sérum, sous forme de pentamère dont l'unité de base est constituée, sur le modèle des IgG, par deux chaines légères ( $\kappa$  ou  $\lambda$ ) et par deux chaînes lourdes  $\mu$  qui comportent **5 domaines** :

CL ,CH1, CH2, CH3 et CH4.

Les 5 monomères sont reliés entre eux par des ponts disulfure et par des chaines J, analogues à celles retrouvées dans les IgAs.

Cette architecture particulière confère à la molécule une structure caractéristique en étoile, avec au bout de chacune des 5 branches, deux fragments Fab.

Le nombre de sites actifs varie entre 5 et 10 selon la taille du déterminant antigénique complémentaire.



## Propriétés physicochimiques :

Ce sont des euglobulines, elles précipitent dans l'eau distillée

PM : 960.000

Constante de sédimentation : 19 S

Teneur en glucides : 10 à 12 %

## Fonctions biologiques

Apparaissent précocement au cours de la vie foetale.

Les IgM sont les premiers anticorps à être synthétisés lors d'une réponse immunitaire humorale.

Essentiellement confinées au compartiment intra-vasculaire (Ne diffusent pas bien en raison de leur grande taille)

Particulièrement actives dans les processus suivants :

- **Anticorps dits naturels** comme les iso-agglutinines intra vasculaires **anti-A** et **anti-B** des groupes sanguins ;
- **Anticorps immuns** (bactéries à Gram négatif) ;
- **Auto-anticorps** (facteur rhumatoïdes, agglutinines froides).

Macromolécules multivalentes constituant un édifice parfaitement adapté à la capture des gros antigènes, elles sont les plus efficaces pour :

- Agglutiner les antigènes corpusculaires ;
- Provoquer une neutralisation ;
- Fixer le complément par la voie classique.

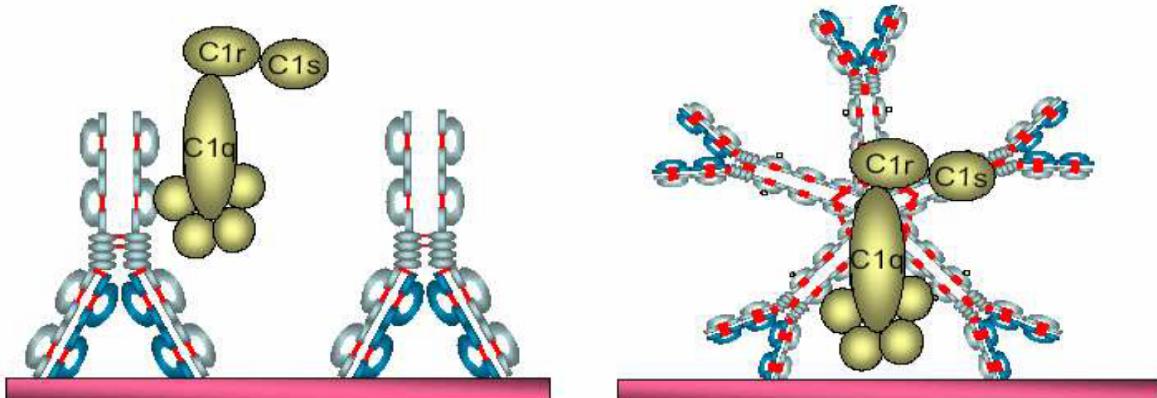
Ne traversent pas la barrière placentaire.

Jouent un rôle accessoire important en tant qu'immunoglobuline de sécrétion.

## Recrutement de C1 par les IgG et les IgM

Nécessité de 2 fragments Fc à proximité :

IgM > IgG



#### 4. LES IMMUNOGLOBULINES D (IgD)

Découvertes par **ROWE** et **FAHEY** en **1965**.

Les IgD ont la même structure générale que les IgG, avec les chaînes

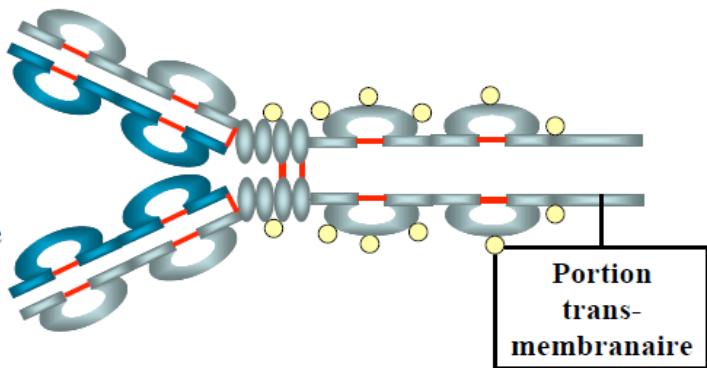
Lourdes **δ** constituées de **4 domaines** et comportant **une très longue région charnière** d'environ 50 acides aminés.

Taux sériques faibles (25 à 40 mg/l), moins de 1 % des Ig sériques.

Demie vie très courte (3 jours en moyenne) en raison de leur tendance exagérée à se dégrader spontanément.

## IgD

- Structure
  - Monomère
  - Portion trans-membranaire
  - Très rare dans le sérum

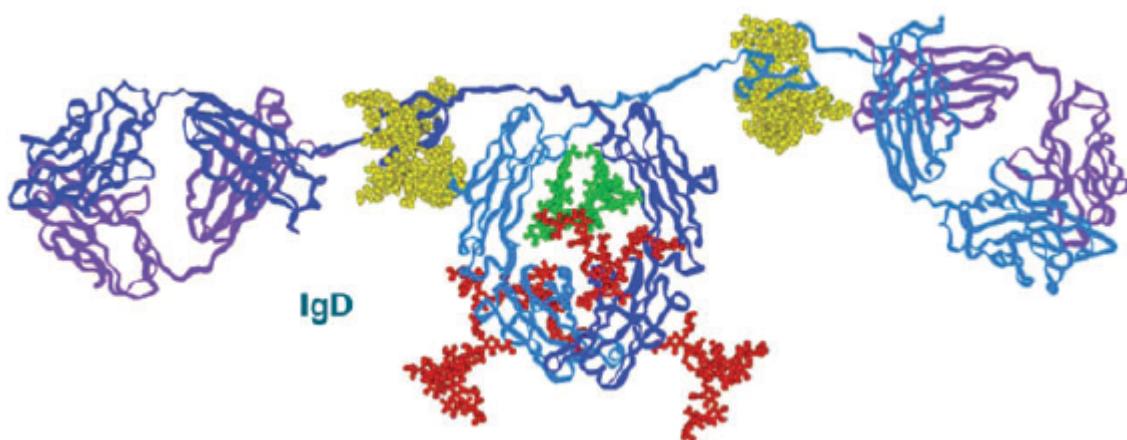


#### Propriétés physicochimiques :

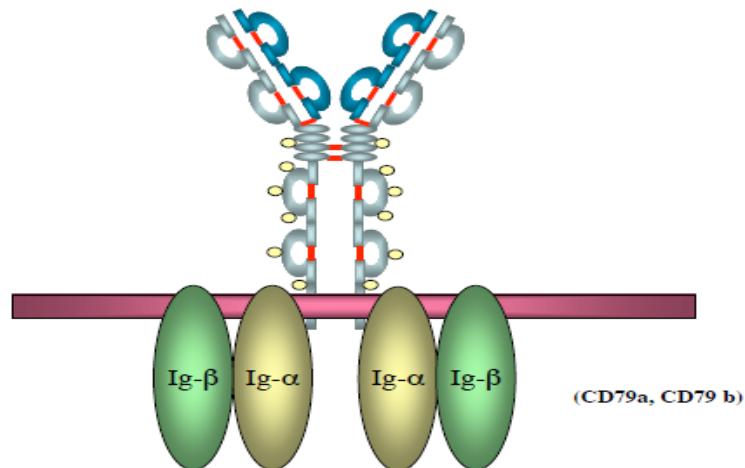
PM : 180.000

Constante de sédimentation : 7S

Teneur en glucides : 7 à 14 %



# Récepteur des cellules B (BCR)



## Fonctions biologiques

Les IgD sont présentes à la surface des lymphocytes B du sang périphérique. Elles constituent, à ce niveau, (avec les IgM de surface) les récepteurs spécifiques par lesquels ces cellules reconnaissent les antigènes.

En outre, elles semblent jouer un rôle facilitant dans la grossesse au cours de laquelle on trouve des taux sériques élevés.

## 5. LES IMMUNOGLOBULINES E (IgE)

Dernière classe d'Ig à être découverte (**ISHIZAKA-1966**)

Constituées, comme les autres Ig par deux chaines légères ( $\kappa$  ou  $\lambda$ ), et par deux chaînes lourdes  $\epsilon$ .

Les chaînes  $\epsilon$  possèdent comme les chaînes  $\mu$ , **cinq domaines** dont un variable.

Concentration très faible (**3 mg/l en moyenne chez l'adulte**).

Demie vie très courte : **2 à 4 J**

**Propriétés physicochimiques :**

PM : 190.000

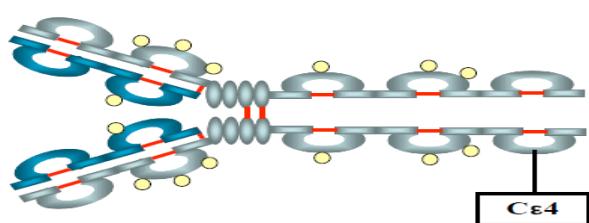
Constante de sédimentation :

Teneur en glucides : 12 %

Thermolabiles sensibles aux acides.

## IgE

- **Structure**
  - Monomère
  - Domaine supplémentaire ( $C_{H4}$ )



## Fonctions biologiques

- Ne fixent pas le complément par la voie classique.
- Ne traversent pas la barrière placentaire.
- La propriété biologique la plus importante des IgE est leur capacité de se fixer sur les tissus de la même espèce.

On dit qu'elles sont **homocytotropes**. Cette particularité explique :

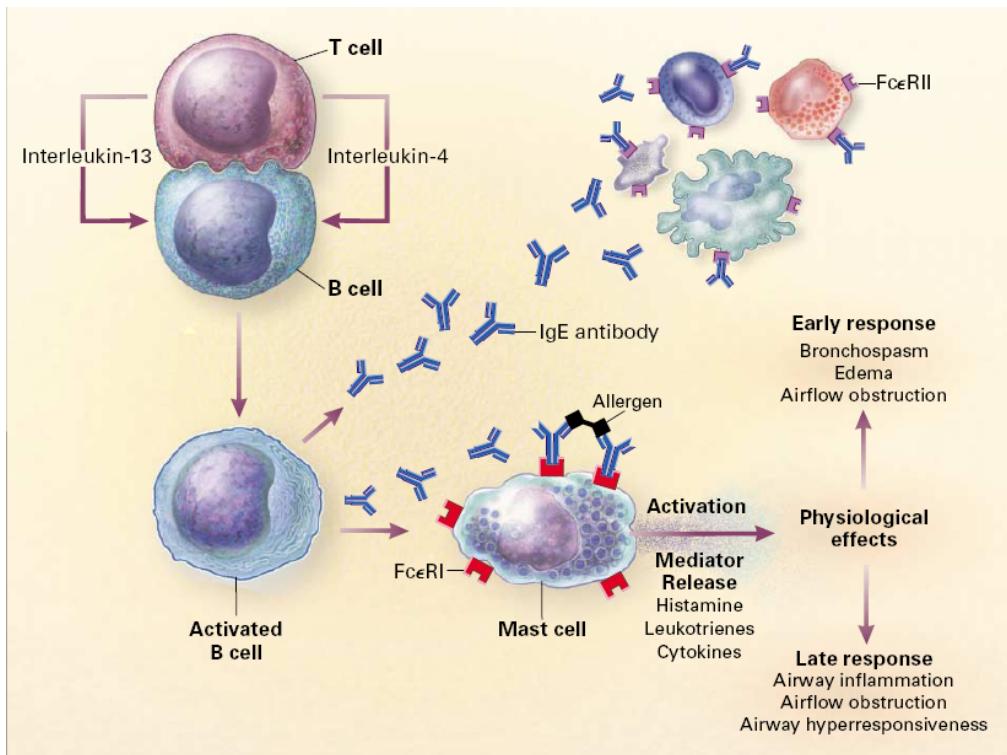
## Le rôle des IgE dans les manifestations allergiques :

l'intérêt en pathologie de ces IgE réside dans la médiation des réactions atopiques chez l'Homme.

## Le rôle cytotoxique des IgE :

Il s'agit d'une fonction de protection pour l'organisme contre certains parasites.

Les IgE contribuent à la destruction immune des parasites par le biais des polynucléaires éosinophiles.



## En résumé

Les cinq classes d'Ig diffèrent par leur **capacité à effectuer les diverses fonctions effectrices**, par leur **concentrations sériques moyennes** et par leur **demi-vie**.

**L'IgG**, la classe la plus abondante du sérum, particulièrement importante pour éliminer les antigènes par divers mécanismes ; elle est aussi la seule classe à pouvoir traverser la barrière placentaire.

**L'IgM** sérique existe sous forme de pentamère ; en raison de sa valence élevée, l'IgM est plus efficace que les autres classes dans la neutralisation des virus, l'agglutination des bactéries, et l'activation du complément.

**L'IgA** est la classe prédominante des sécrétions externes, y compris le lait et le mucus.

Dans ces sécrétions, l'IgA sécrétée existe sous forme de dimère (principalement) ou de tétramères unis par des liaisons disulfures à la chaîne J et au composant sécrétoire.

**L'IgD et l'IgE** sont les deux classes les moins abondantes du sérum. L'IgD (de concert avec l'IgM) est l'Ig membranaire des cellules B matures. L'IgE médie la dégranulation des mastocytes.

Propriété/Activité	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	IgM	IgE	IgD
Poids moléculaire	150.000	150.000	150.000	150.000	160.00-600.000	160.00-600.000	900.000	190.000	180.000
Composant de la chaîne lourde	$\gamma 1$	$\gamma 2$	$\gamma 3$	$\gamma 4$	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\mu$	$\epsilon$	$\delta$
Taux sérique normal (mg/ml)	9	3	1	0,5	3	0,5	1,5	0,003	0,03
Demi vie dans le sérum in vivo (jours)	23	23	8	23	6	6	5	2,5	3
Active la voie classique du complément	+	+/-	++	-	-	-	+++	-	-
Passe à travers le placenta	+	+/-	+	+	-	-	-	-	-
Présent sur la membrane des cellules B matures	-	-	-	-	-	-	+	-	+
Se lient aux récepteurs du Fc des phagocytaires	++	+/-	++	+	-	-	?	-	-
Transfert à travers la muqueuse	-	-	-	-	++	++	+	-	-
Induit la dégranulation des mastocytes	-	-	-	-	-	-	-	++	-

## HETEROGENIETE DES Ig

Les Ig sont caractérisées par une très grande hétérogénéité qui s'exprime à trois niveaux : **L'isotypie, l'allotypie et l'idiotypie.**

### 1. L'ISOTYPIE :

Les caractères isotypiques sont **communs à tous les individus d'une même espèce** etdéfinissent les **classes** et les **sous-classes** d'immunoglobulines ainsi que les types et les sous-types de chaînes légères.

Les déterminant isotypiques sont portés par les domaines **constants** des chaînes **lourdes** et **légères**. Il existe :

**9** isotypes différents pour les chaînes lourdes permettant de distinguer :

**5 classes d'Ig** : IgG, IgA, IgM, IgE, IgD incluant :

- **4** sous/classes d'IgG : IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.
- **2** sous/ classes d'IgA : IgA1, IgA2.

**o2 Isotypes pour** les chaînes légères permettant de distinguer : **Kappa et Lambda** incluant :

## 2. L'ALLOTYPE

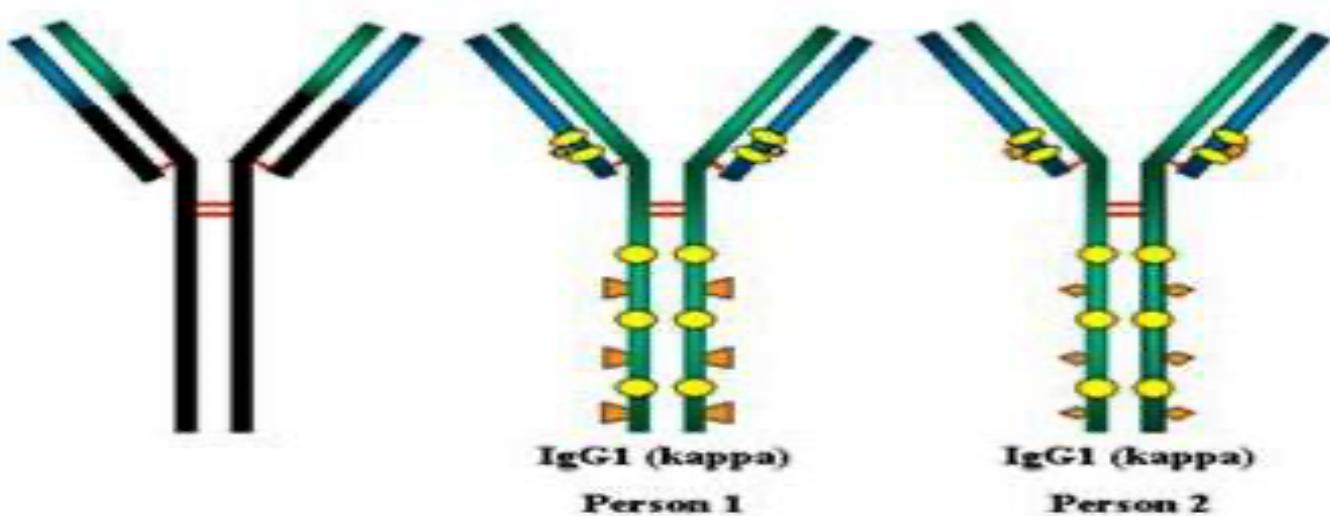
les spécificités allotypiques, sont des déterminants antigéniques qui permettent de distinguer **les Ig de deux individus ou de groupes d'individus au sein d'une même espèce.**

Les déterminants allotypiques sont présents au niveau de **régions constantes** des **chaînes γ, des chaînes α et des chaînes κ.**

les allotypes de la chaîne γ sont appelés marqueurs **Gm**. Au moins, **25** allotypes Gm différents ont été identifiés.

La chaîne α de l'IgA2 présente 2 allotypes : **A2m(1)** et **A2m(1)**

La chaîne légère κ a trois allotypes : **Km(1), Km(2)** et **Km(3)**



## ONTOGENIE DES IMMUNOGLOBULINES

L'évolution du taux des Ig synthétisées par l'enfant durant les premiers mois de la vie est influencée par :

- Le taux d'anticorps maternels acquis par transmission transplacentaire ;
- L'importance des stimulations antigéniques tant de la flore saprophyte que de la flore pathogène qu'il est appelé à rencontrer.

### Les IgG :

Le taux à la naissance est égal ou quelque fois supérieur à celui de la mère. La décroissance rapide des IgG maternelles au cours du premier trimestre explique l'hypogammaglobulinémie observée de façon physiologique aux alentours de 2 à 3 mois.

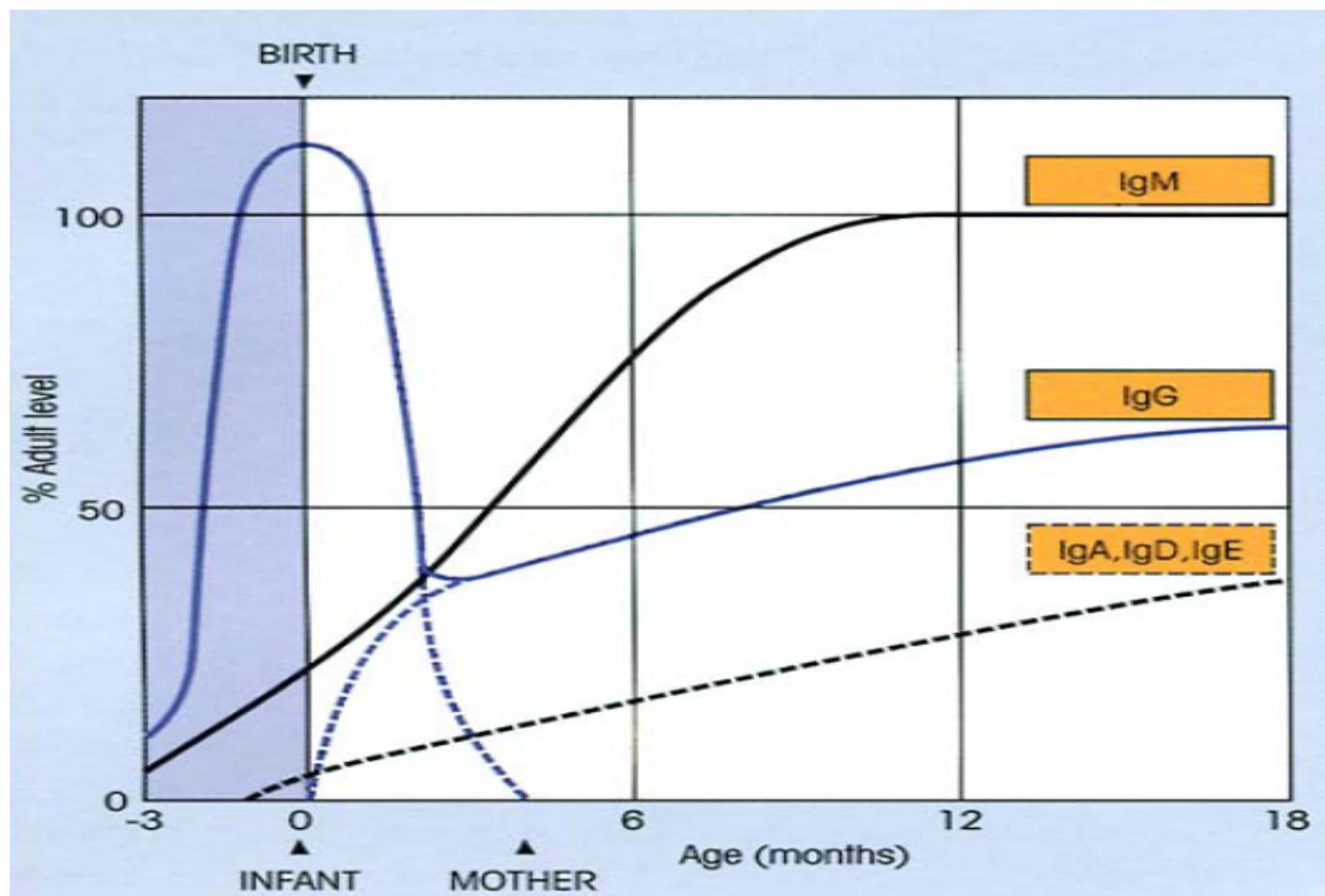
Quant aux IgG de l'enfant, leur taux va augmenter pour atteindre celui de l'adulte après l'âge de deux ans.

### Les IgM :

Le taux augmente régulièrement depuis la naissance pour atteindre celui de l'adulte après l'âge de **un an**.

## Les IgA, IgD, IgE :

Elles se développent plus lentement que les précédentes et n'atteignent les valeurs de l'adulte que vers la dixième année



## PRODUCTION DES Ac APRES STIMULATION ANTIGENIQUE :

### Réponse primaire / Réponse secondaire

#### **Réponse humorale primaire et secondaire**

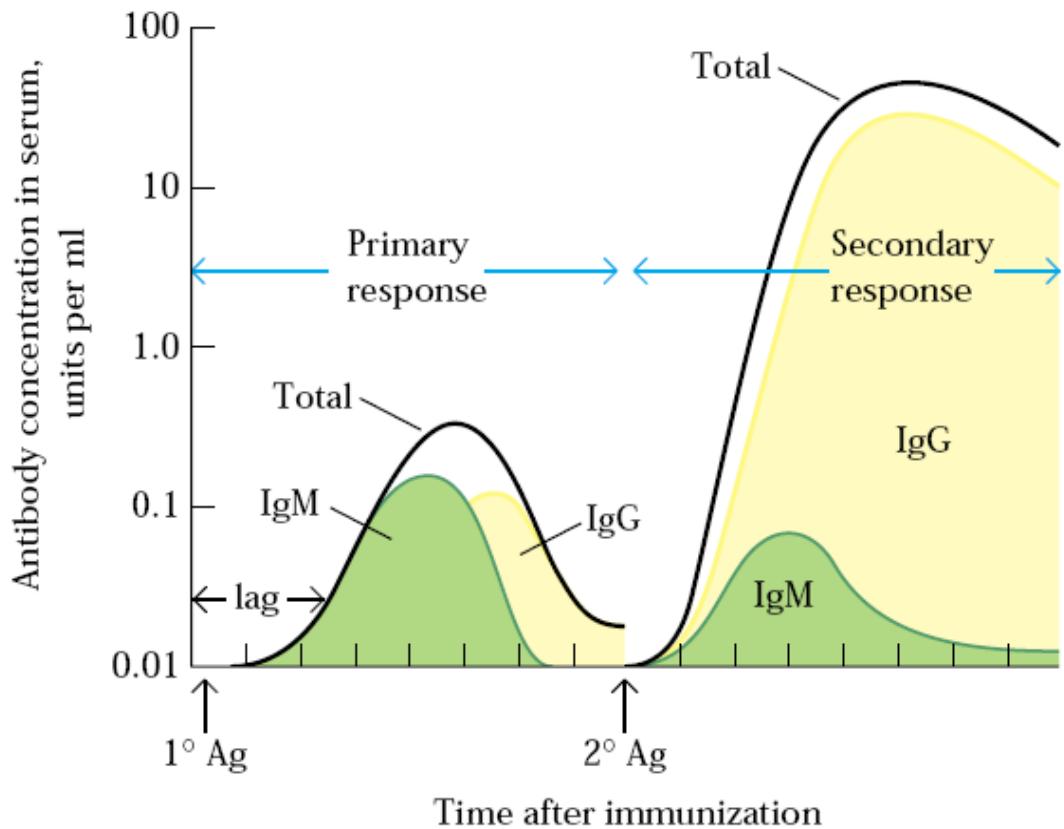
L'introduction d'un Ag donné donne lieu à deux types de réponses selon l'état immunitaire de l'organisme

receveur:

- **La réponse primaire :** Survenant lors du premier contact avec l'antigène.
- **La réponse secondaire :** Survenant après un deuxième contact, ou lors des contacts ultérieurs avec l'antigène.

Ces deux types de réponse se distinguent par :

- L'isotype des Ac produits ;
- La quantité d'anticorps produits ;
- Le délai d'apparition des Ac ;
- L'affinité des Ac produits.



### CARACTERISTIQUES DES REPONSES PRIMAIRES ET SECONDAIRES

	Réponse primaire	Réponse secondaire
Délai de réponse	5 à 10 J	1 à 3 jours
Amplitude de réponse	Faible	100 à 1000 fois plus forte que la réponse primaire
Isotype des Ac produits	IgM > IgG	Prédominance des IgG dans certaines conditions : IgA, IgE
Affinité des Ac produits	Faible	Forte
Nature des Ag Inducteurs	Ag T dépendants et Ag T indépendants	Ag T dépendants
Type d'immunisation nécessaire	Haute dose d'Ag, de façon optimale avec des adjuvants	Faible dose d'Ag, sans besoin d'adjuvant
LB répondeurs activés	naïfs	Mémoire
Variation en fonction de :		
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ La nature de l'Ag ;</li> <li>➤ La voie d'administration ;</li> <li>➤ La présence d'adjuvant ;</li> <li>➤ L'individu.</li> </ul>		
Elle peut être induite jusqu'à plusieurs années après primo-stimulation, en fonction de la persistance de l'Ag d'où la nécessité des rappels dans les vaccinations.		

## BASES GENETIQUES

**On estime que le système immunitaire des mammifère peut générer plus de  $10^{10}$  d'anticorps différents.**

Cette énorme diversité de la structure des Ig doit nécessairement dériver d'un système génétique capable de créer cette formidable diversité.

Les **réarrangements du DNA**, intervenant au cours de la **différenciation des Lymphocytes B** et entraînant la formation d'un bloc de gènes fonctionnels codant pour les chaînes légères et lourdes d'Ig.

Les chaînes légères et lourdes sont codées par **trois familles multigéniques** distinctes localisées sur des chromosomes différents:

- chaînes  $\lambda \rightarrow$  **chromosomes 22**
- chaînes  $\kappa \rightarrow$  **chromosomes 2**
- chaînes lourdes  $\rightarrow$  **chromosomes 14**

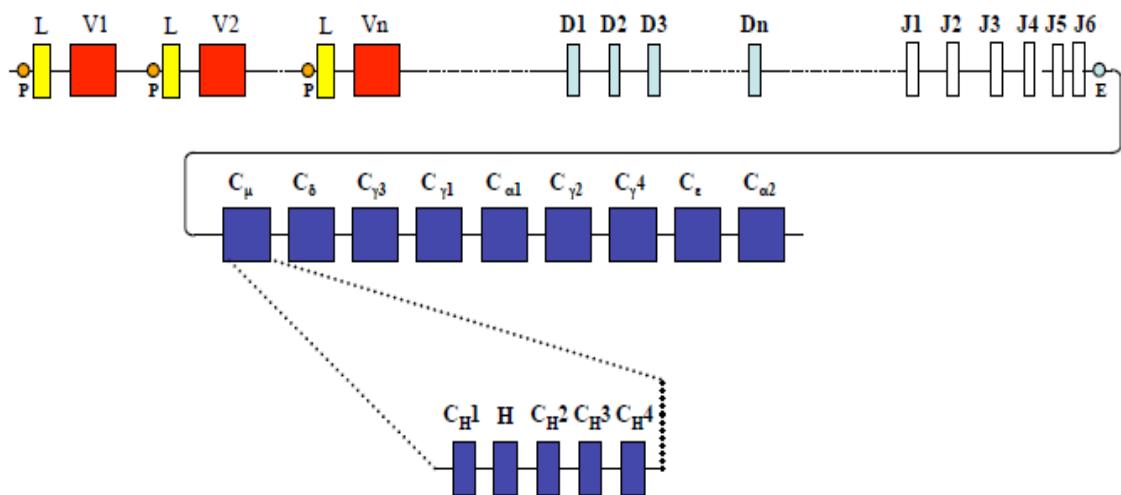
Element	Immunoglobulin		$\alpha:\beta$ T-cell receptors	
	H	$\kappa+\lambda$	$\beta$	$\alpha$
Variable segments (V)	40	70	52	$\sim 70$
Diversity segments (D)	25	0	2	0
D segments read in three frames	rarely	—	often	—
Joining segments (J)	6	5( $\kappa$ ) 4( $\lambda$ )	13	61
Joints with N- and P-nucleotides	2	50% of joints	2	1
Number of V gene pairs	$1.9 \times 10^6$		$5.8 \times 10^6$	
Junctional diversity	$\sim 3 \times 10^7$		$\sim 2 \times 10^{11}$	
Total diversity	$\sim 5 \times 10^{13}$		$\sim 10^{18}$	

Figure 4-13 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Organisation du Locus des Chaines Lourdes

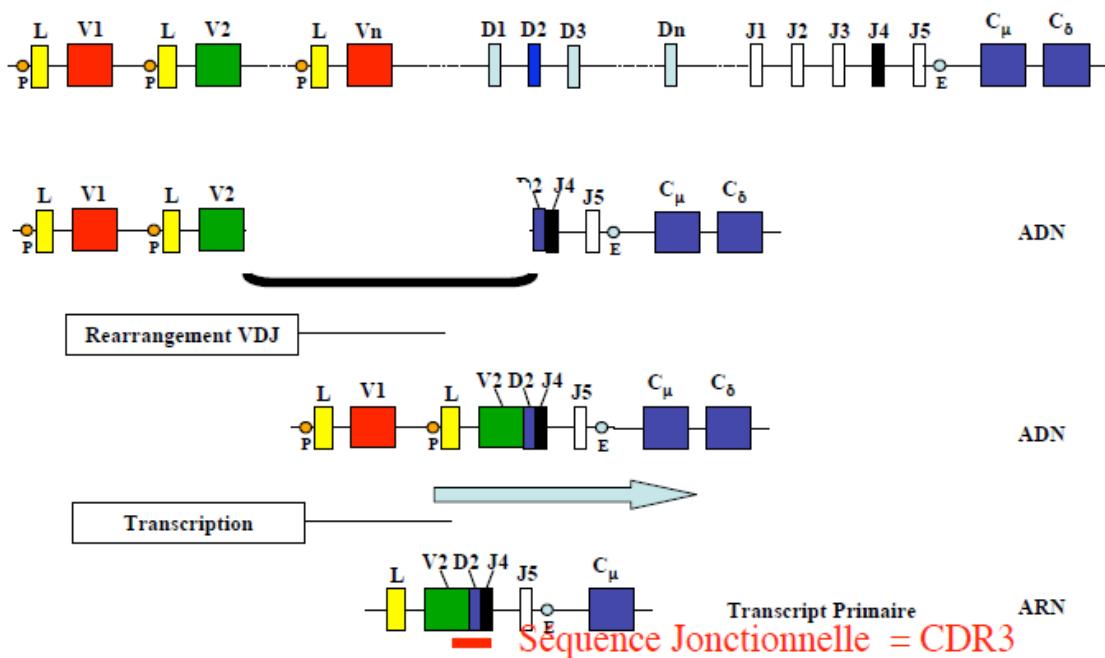
14q32.33

Gènes VH; Vn=65 (32pseudogenes) , Dn=27



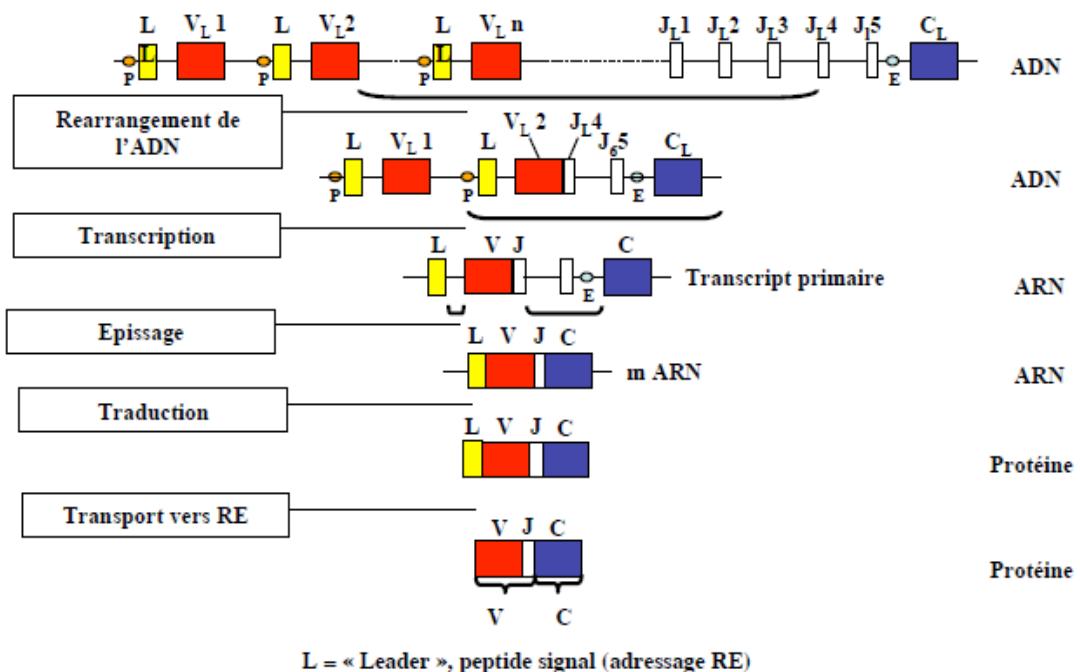
H = « Hinge » région charnière, L = « Leader », peptide signal (adressage RE), V = Segment variable, D = Segment de Diversité, J = Segment de Jonction, C = Segment Constant.

## Réarrangement des segments de gènes du locus des chaines lourdes

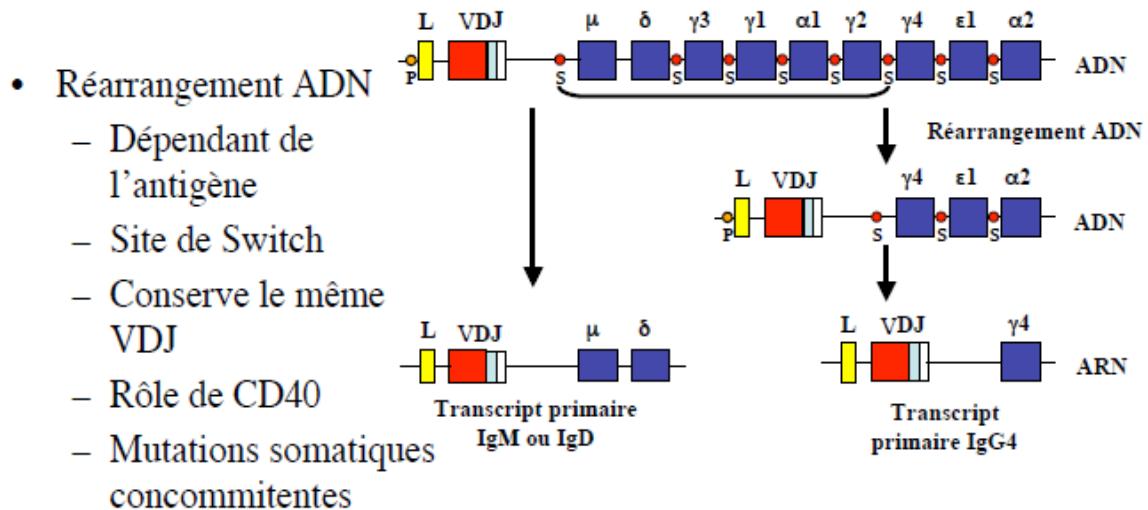


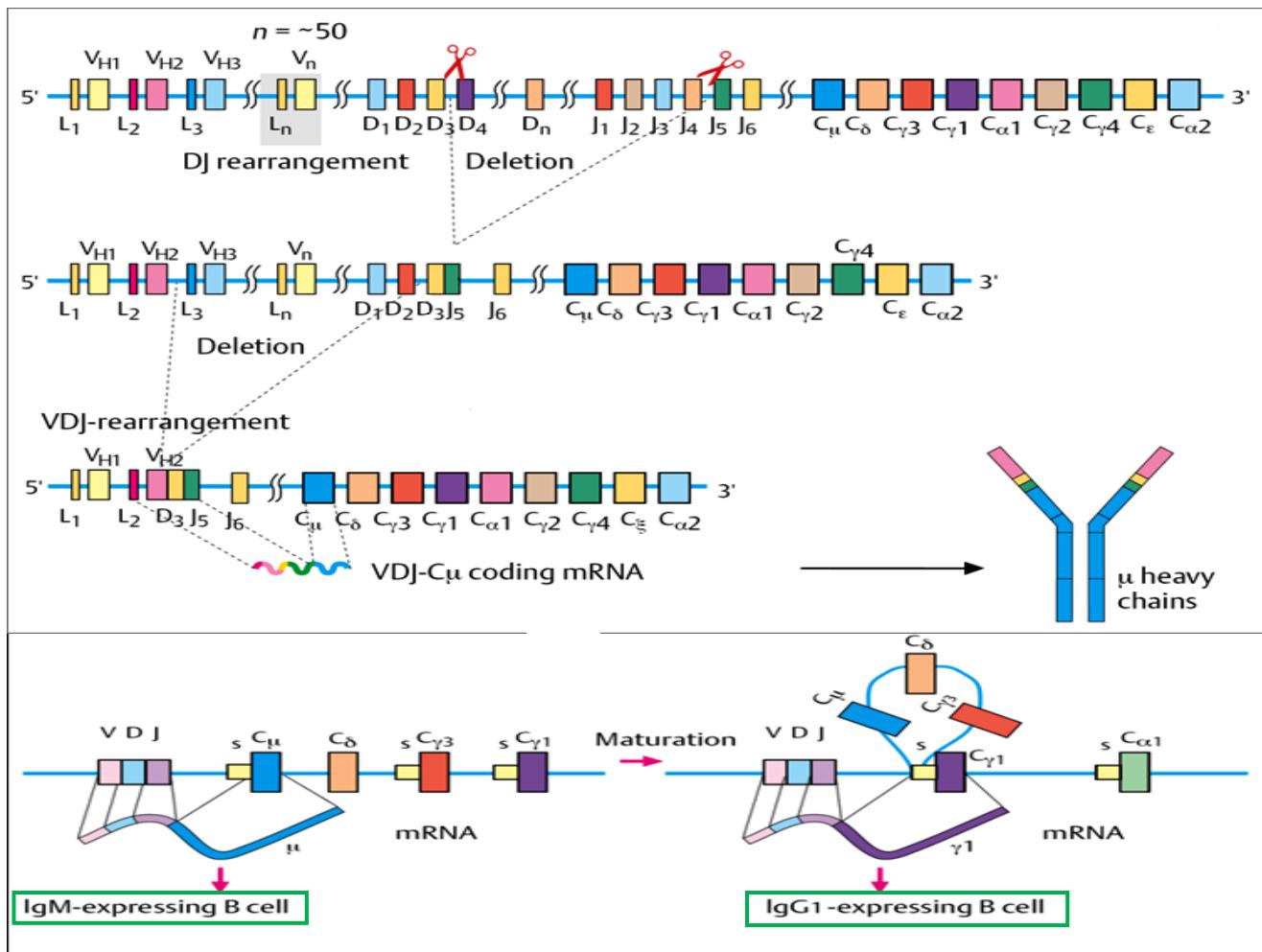
# Locus des chaînes légères

## Réaménagement et expression

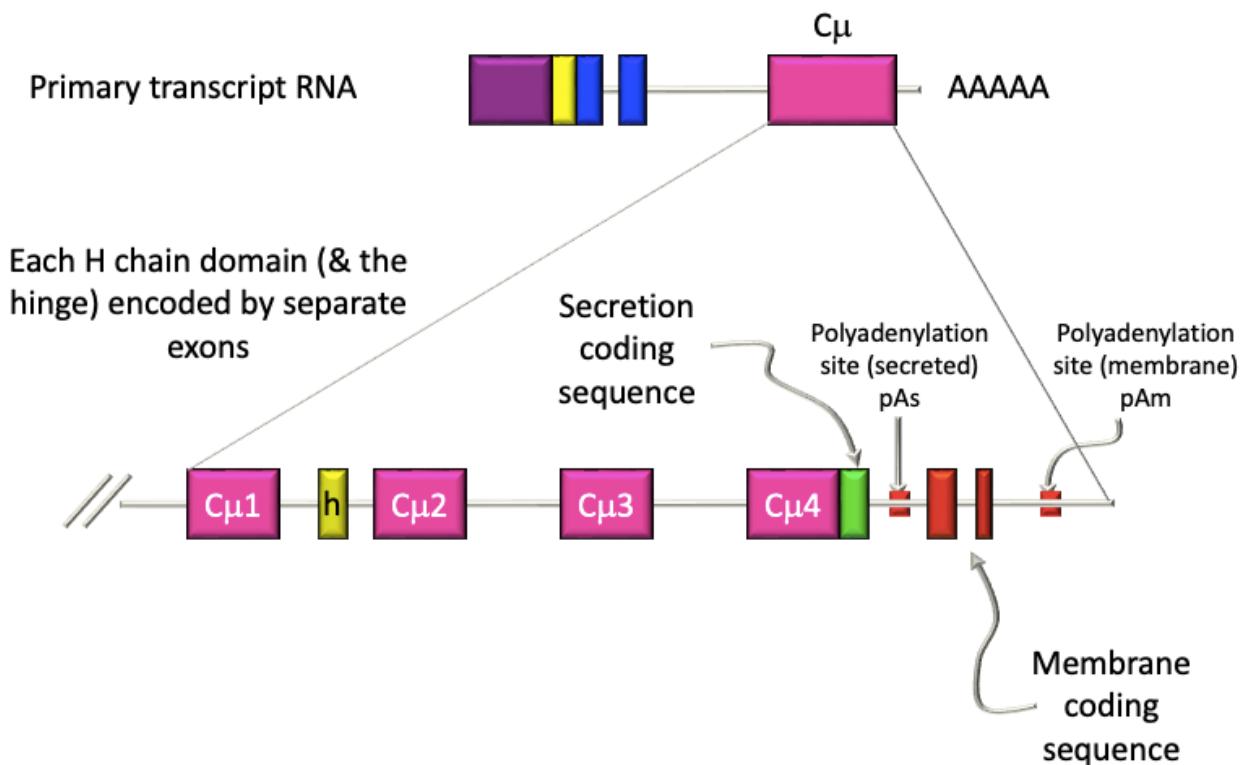


## Commutation de classe ou “switch”

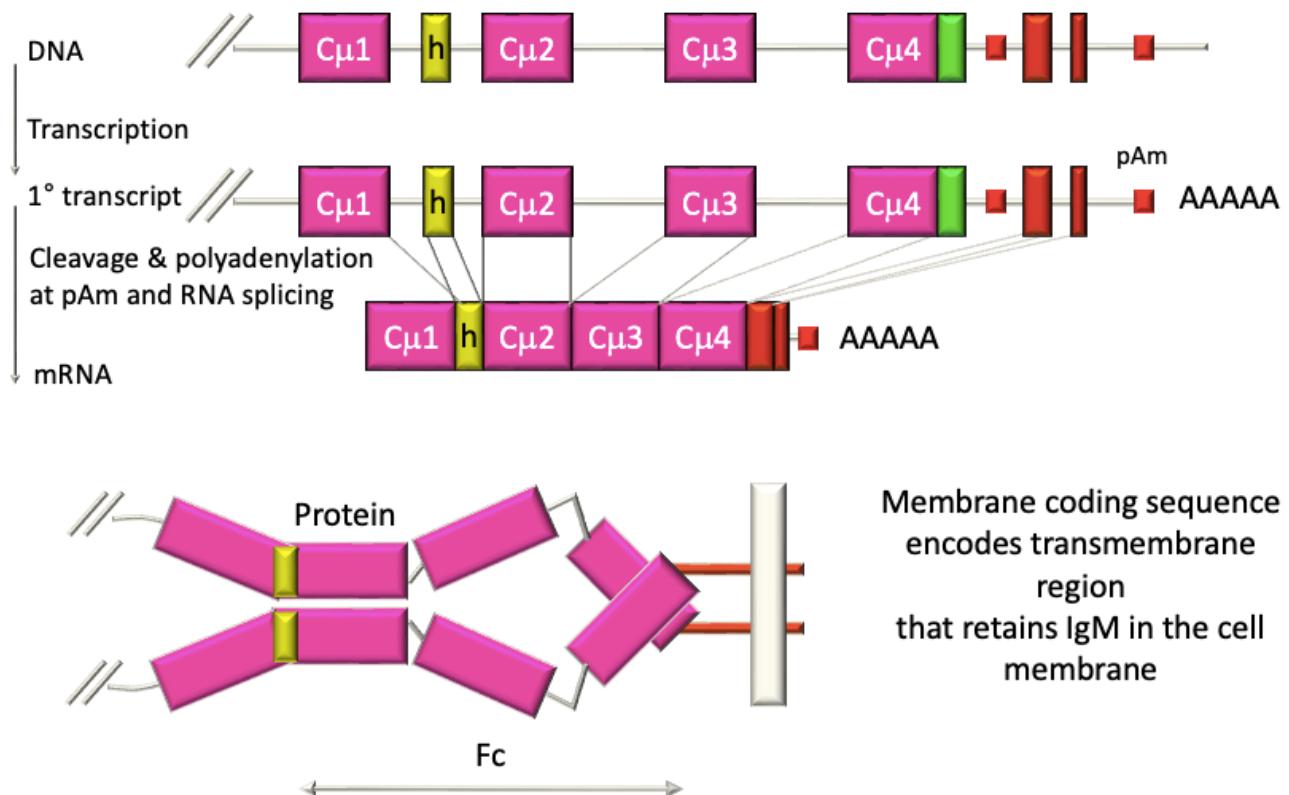




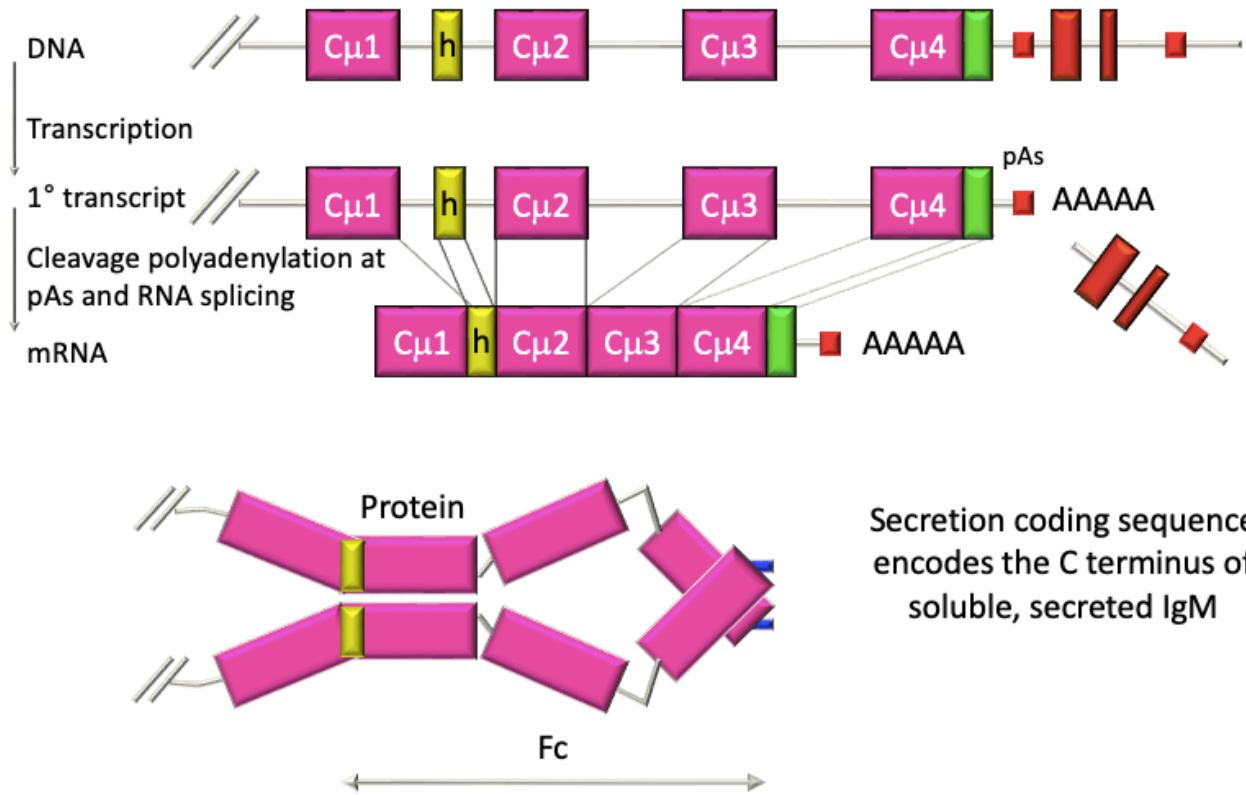
## The constant region has additional, optional exons



## Membrane IgM constant region

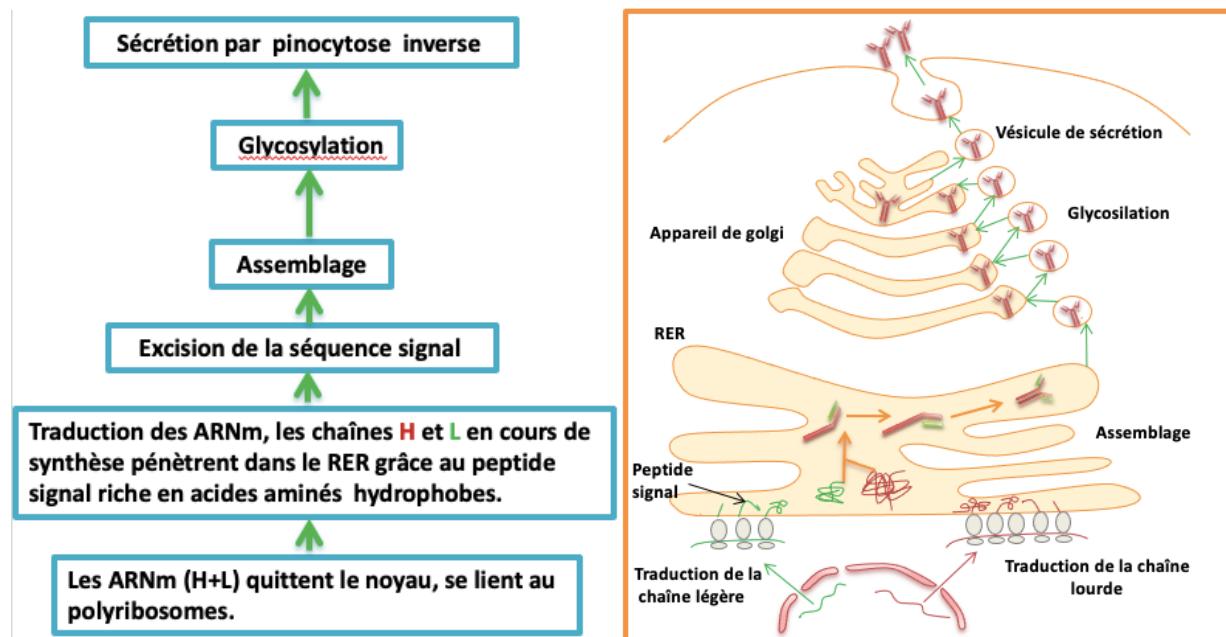


## Secreted IgM constant region



## BIOSYNTHESE DES IMMUNOGLOBULINES

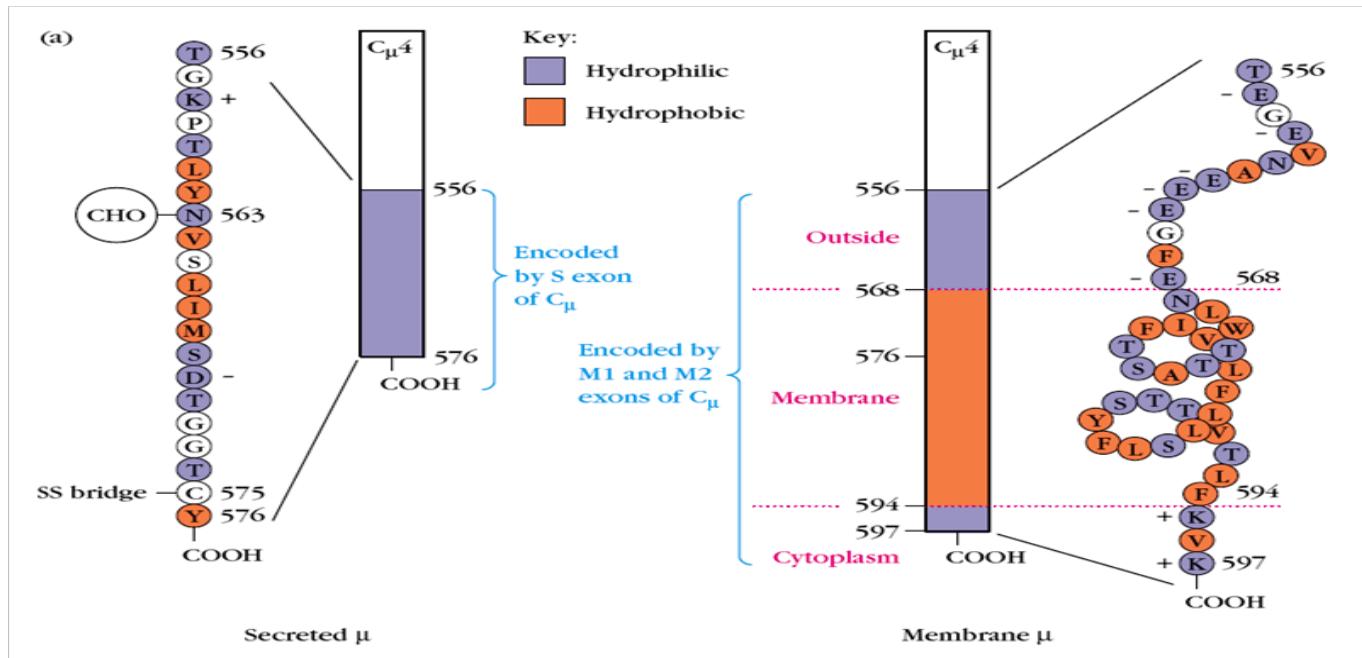
20 à 30 % des protéines synthétisées par le plasmocyte sont des chaînes **H** et **L** d'Ig. Cette synthèse nécessite, au préalable, l'excision des introns de l'ARN primaires.



### Cas particulier des Ig membranaires

L'Ig de membrane produite par une cellule et qui lui sert de récepteur antigénique, est identique à l'Ig sécrétée par cette même cellule à l'exception d'une séquence d'acide aminés dans la partie C terminale des chaînes lourdes.

L'Ig de la membrane est donc plus long que son homologue sécrétée, les acides aminés supplémentaires servant à ancrer la molécule à la membrane cellulaire.



## **Les réarrangements permettent une économie de l'information**

- La combinatoire génique permet d'engendrer environ 10.000 chaînes lourdes et 1.000 chaînes légères.
- La combinatoire des chaînes conduit à la formation de 10 millions de molécules d'anticorps différentes.
- **Les réarrangements ne conduisent à un gène fonctionnel que dans moins de 10% des cas.**
- **Seules les cellules ayant des réarrangements fonctionnels survivent...**

### **DIVERSITE DES ANTICORPS PRODUITS**

Plusieurs mécanismes concourent à la diversité des anticorps synthétisés par un individu. Cette diversité provient :

**plusieurs genes V, D, J.**

**Des réarrangements aléatoires des différents gènes codant pour les chaînes H et L.**

**Des mutations somatiques ponctuelles qui interviennent lors de la division des lymphocytes B, au niveau des régions hyper-variables des chaînes H et L..**

**De l'assemblage au hasard des chaînes H et L produites.**