LES IMMUNOGLOBULINES

Dr BENYAHIA AMEL

e mail : benyamel@yahoo.fr

INTRODUCTION :

Les immunoglobulines (Ig) sont les effecteurs de l'immunité adaptative humorale. Elles sont produites par les plasmocytes (LB activés). Elles se présentent sous la forme soluble dans les liquides biologiques, mais peuvent être membranaires, exprimées à la surface des LB où elles constituent le récepteur spécifique de l'antigène « BCR ».

Elles sont de nature biochimique glycoprotéique et se présentent sous une configuration globulaire dans le sérum d'où l'appellation globulines. A l'électrophorèse des protéines sériques, elles se recrutent dans les zones βγ.

Les Ig sont caractérisées par une dualité structurale et fonctionnelle.

Elles ont une organisation structurale similaire et se distinguent par une diversité extrême. Elles sont codées par des gènes appartenant à la superfamille des Ig (**SFIg**). Dans cette famille se recrutent les gènes qui codent pour le **TCR**, le **BCR**, les molécules du **CMH**…

Les gènes de la SFIg codent pour des protéines qui ont une organisation structurale en domaine. Chaque domaine est une séquence de 100 aa stabilisée par un pont disulfure.

Bien qu'elles présentent une organisation structurale similaire, les Ig sont très diversifiées.

STRUCTURE DES Ig :

Les Ig ont une structure pluri-caténaire, elles sont constituées de:

2 chaînes polypeptidiques de 446aa (PM 50-80 kD):

chaînes lourdes (**Heavy**) « **H** »

2 chaînes polypeptidiques de 220aa (PM ≈23 kD):

chaînes légères (**Light**) « **L** »

Les Ig sont formées de:

- 2 chaînes L identiques entre elles
- 2 chaînes H identiques entre elles

Le séquençage des acides aminés

Une partie ***Nt variable***

Une partie ***Ct conservée***

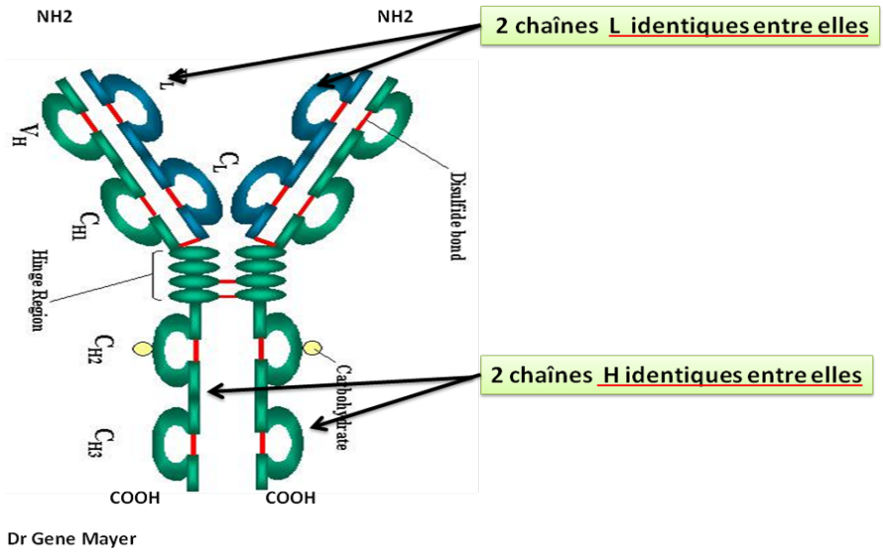


Figure 1: Structure des immunoglobulines.

Il existe 5 types de chaîne H : **Gamma** (**γ**), **Alpha** (**α**), **Mu** (**μ**), **Delta** (**δ**) et **Epsilon** (**ε**) et deux types de chaînes L : **Kappa** (**κ**) et **Lambda** (λ) (**Fig :2**)

Les chaînes H comportent, à partir de l'extrémité NH2 terminale 1 domaine variable dénoté **VH** suivi par des domaines constants dénotés **CH** dont le nombre varie selon le type de chaîne lourde (**CH**)$_n$. Les IgG, IgA et IgD possèdent 3 CH : CH1, CH2 et CH3. Alors que les IgM et les IgE possèdent 4 CH : CH1, CH2, CH3 et CH4. Les chaînes L comportent toujours 1domaine variable NH2 terminal (**VL**) et 1domaine constant COOH terminal (**CL**).

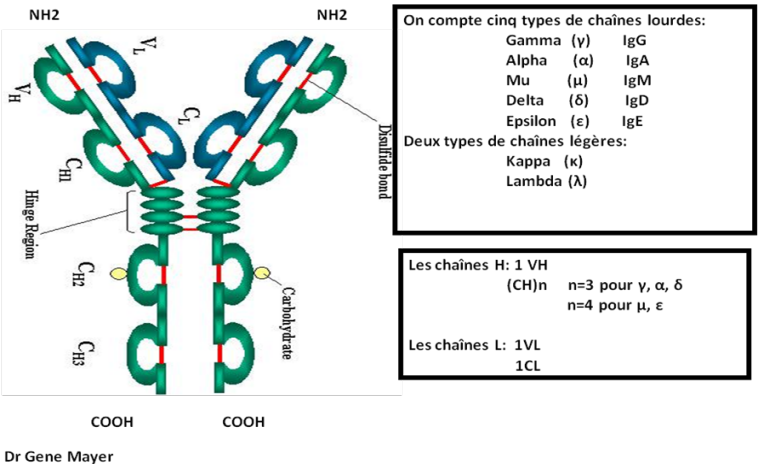


Figure 2: Types de chaînes H et de chaînes L constituant les Ig.

Il est clair que l'extrémité NH2 terminale des Ig comporte les domaines variables des chaînes lourdes et légères (VH et VL) et que l'extrémité COOH terminale comporte les domaines constants des chaînes lourdes : CH.

C'est la ***dualité structurale des Ig***.

L'extrémité Nt porte la variabilité et la fonction anticorps (**paratope**) et l'extrémité Ct porte les domaines constants et les **fonctions effectrices** de l'anticorps (activation du complément, opsonisation …) on parle alors de ***dualité fonctionnelle des Ig*** (**Fig :3**).

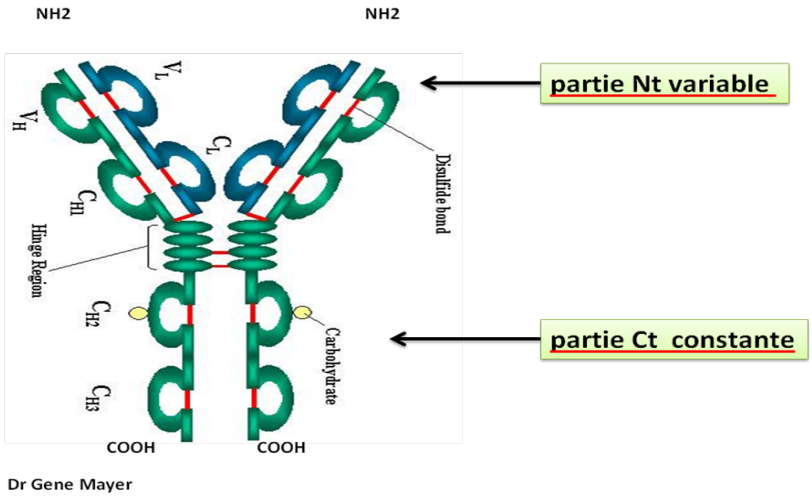


Figure 3: Dualité structurale des Ig.

Expériences de PORTER & EDELMAN (1959):

- **La digestion enzymatique par la PAPAINE: (Fig :4)**
  Trois fragments de tailles égales (≈ 50kD) chacun
    - **2 Fab (Fragment antigen binding)**
    - **1 Fc (Fragment cristallisable)**

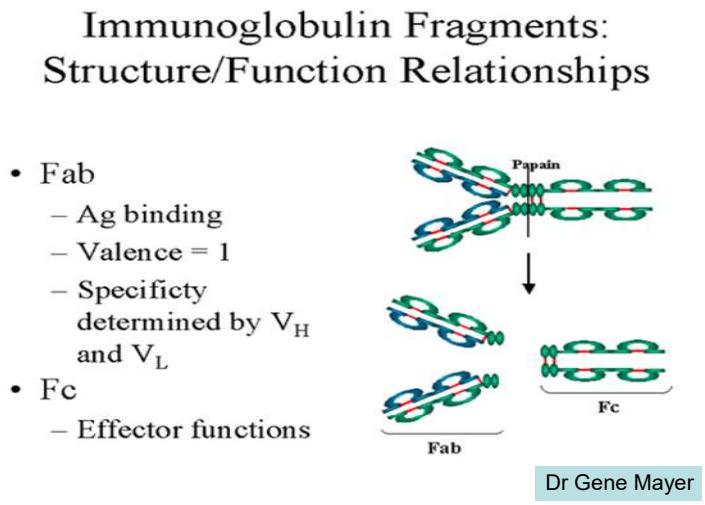


Figure 4 : Digestion enzymatique par la papaïne.

- **La digestion enzymatique par la PEPSINE: (Fig : 5)**
  - **1 F(ab)'2 (Fragment antigen binding)**
  - **p Fc' (polypeptides issus du clivage du Fc)**

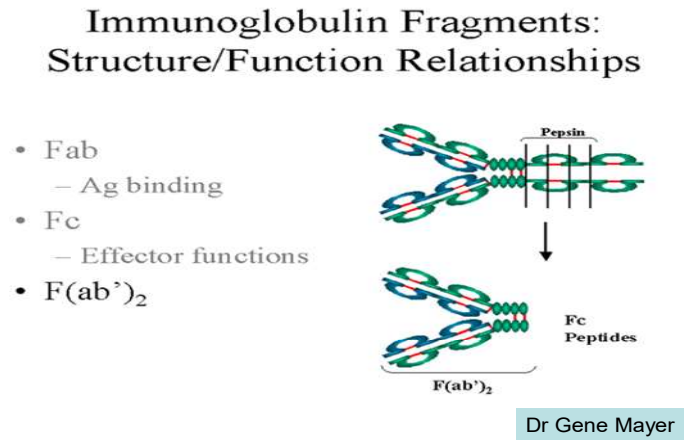
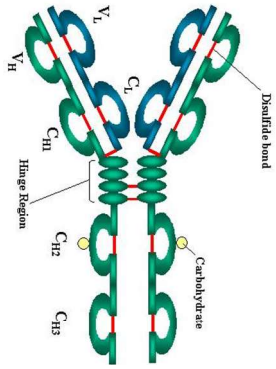


Figure5 : Digestion enzymatique par la pepsine.

LA DUALITE STRUCTURALE ET LA FONCTIONNELLE DE L'Ig



Dr Gene Mayer

Fonction de reconnaissance
Paratope (VH-VL)

La région charnière (Hinge)

Fonction effectrices de Ig
Fc (CH2-CH3)

Figure 6 : Dualité fonctionnelle des Ig.

PROPRIETES FONCTIONNELLES DES Ig:

1) **La fonction de reconnaissance:**

- **Est portée par les Fab (VH+VL)**
- **Organisation du site actif: le paratope est constitué de CDR (Complimentarity Determining Regions) et de FR(Framework)**
- **La taille du site actif a été estimée à ≈ 10aa**
- **L'interaction Ag-Ac implique l'épitope sur l'Ag et le paratope sur l'Ac elle est basée sur la complémentarité de structure et l'affinité de l'anticorps pour l'antigène.**

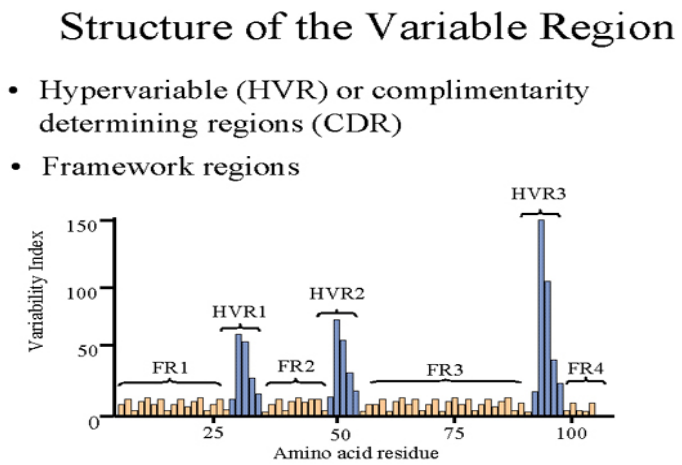


Figure7 : CDR et Frame work dans les domaines variables.

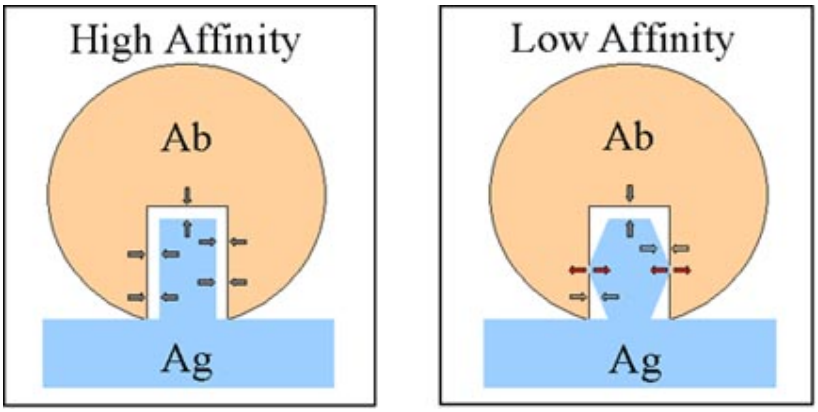


Figure 8 : Interaction Ag -Ac.

La liaison Ag – Ac est basée sur la spécificité, cependant il peut exister des réactivités croisées lorsque deux Ag expriment le même épitope ou lorsqu'il existe une similitude entre deux épitopes sur deux Ag différents (Fig : 9).

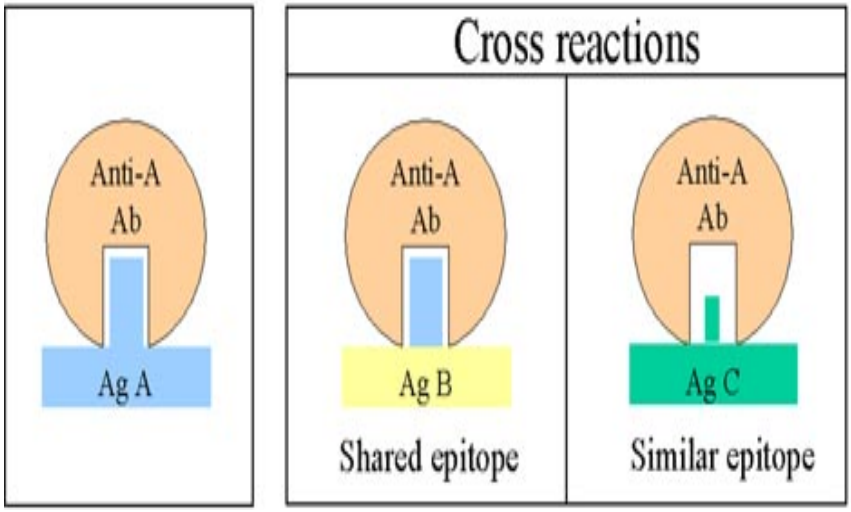


Figure 9 : Réactivité croisée.

2) **<u>Les fonctions effectrices :</u>**

Sont portées par le Fc :

- **L'activation du systèmedu complément par la voie classique**
- **Le passage transplacentaire des IgG**
- **L'opsonisation/phagocytose**
- **L'ADCC.**

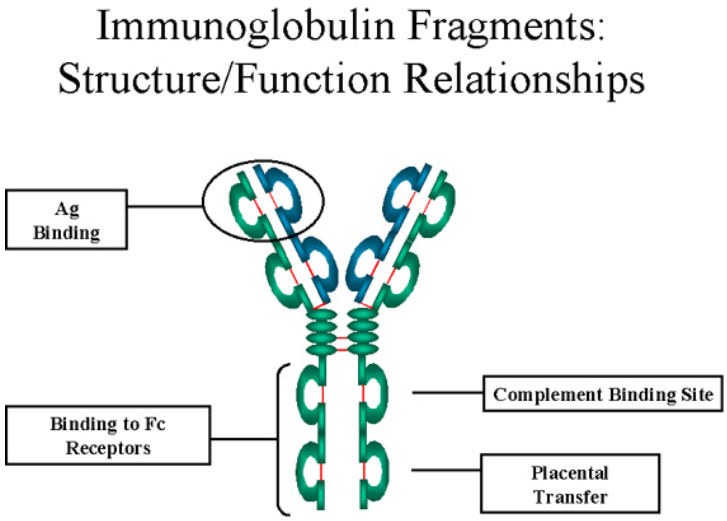


Figure 10: Fonctions effectrices des anticorps.

HETEROGENEITE DES IMMUNOGLOBULINES:

1) **<u>ISOTYPIE:</u>**

- Les déterminants isotypiques sont portés par les domaines constants des chaines lourdes et légères.
- Ils définissent les classes et sous classes d'Ig.
- On distingue:
  - Pour H: l'iso type Gamma (γ) IgG
    - (γ1) IgG1
    - (γ2) IgG2
    - (γ3) IgG3
    - (γ4) IgG4

l'isotype Alpha (α) IgA

- (α1) IgA1
- (α2) IgA2

l'isotype Mu (μ) IgM

l'isotype Delta (δ) IgD

l'isotype Epsilon (ε) IgE

- Pour L: il existe deux isotypes

  l'isotype ***Kappa*** (κ) et l'isotype ***Lambda*** (λ)

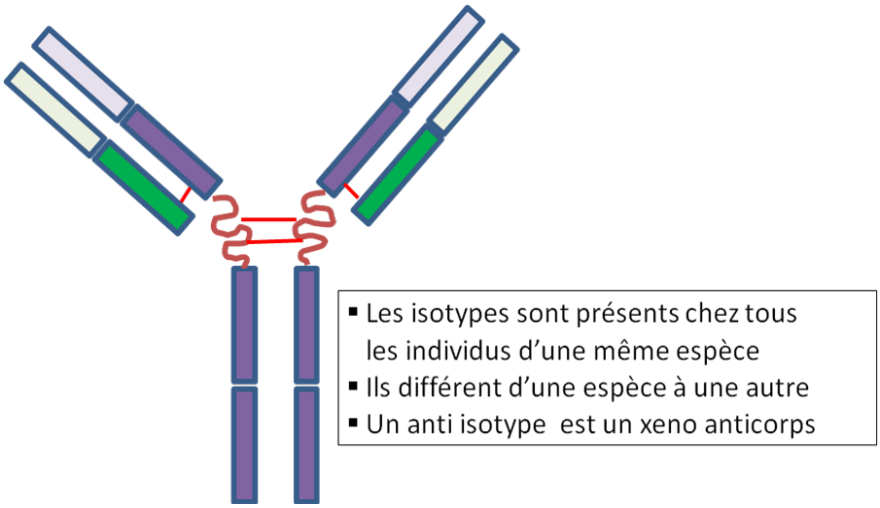


Figure 11: Isotypie

2) **<u>ALLOTYPIE:</u>**

- Les marqueurs allotypiques sont des déterminants antigéniques qui permettent de distinguer les Ig de deux individus ou groupes d'individus au sein d'une même espèce.
- Les allotypes sont présents au niveau de certaines régions sur les domaines constants des IgG, IgA et de la chaîne légère kappa.
- La transmission génétique est autosomique codominante avec exclusion allélique.
- Bases biochimiques: substitutions d'acides aminés au niveau des chaines polypeptidiques γ, α et κ.

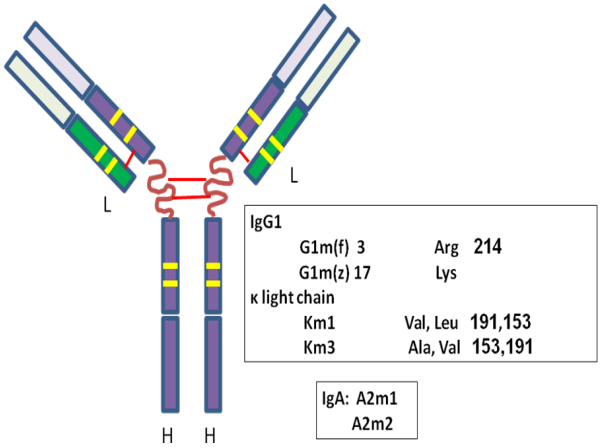


Figure 12 : Allotypie.

3) <u>IDIOTYPIE</u>

- déterminants antigéniques (séquences) uniques présents dans les domaines variables.
- Peuvent être confondus avec les séquences impliqués dans le site actif (la liaison de l'idiotype avec l'anti idiotype est bloquée par un haptène).
- Peuvent être localisés en dehors du site actif (l'haptène ne bloque pas la liaison de l'ID avec l'anti ID).
- L'ID est caractéristique d'un anticorps, lui-même spécifique d'un antigène.
- L'idiotypie définie la clonotypie.

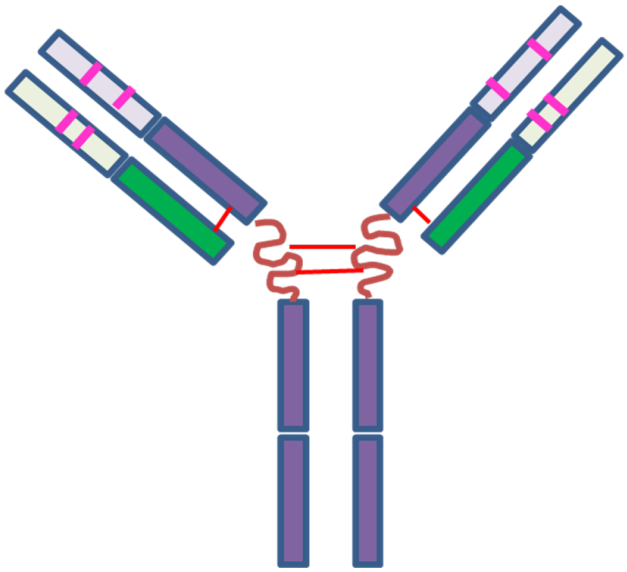


Figure 13 : Idiotypie.

PROPRIETES DES IMMUNOGLOBULINES:

1) **<u>Les IgG:</u> (Fig : 14)**

- Elles sont constituées de γ2κ2 ou γ2λ2

- Quatre sous classes: γ1, γ2, γ3, γ4
- γ3 présente la région charnière la plus longue.
- Les IgG possèdent au niveau du CH2 (γ1, γ3) un site de fixation pour le C1q (activation du complément par la voie classique).
- Les IgG ont la propriété de se fixer aux cellules phagocytaires →Opsonisation (Fcγ-RI,Fcγ-RII,FcγRIII)
- NK → ADCC (FcγRIII)
- Les IgG assurent le transfert de l'immunité maternelle.

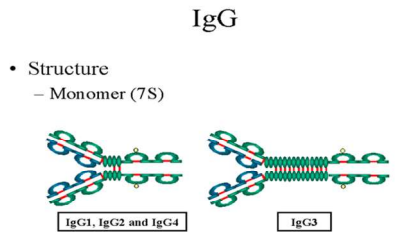


Figure 14 : Les sous classes d'IgG.

1) **<u>Les IgM:</u> (Fig : 15)**

- Pentamériques
- L'unité de base μ2κ2 ou μ2λ2
- La polymérisation par les ponts disulfures et la chaîne J.
    - la chaîne J: 15kD 129aa
    - renferme 8 demi cystéine
    - pas d'homologie avec les Ig.

- Peuvent activer le complément par la voie classique
- pouvoir lytique

- ont un pouvoir agglutinant > IgG
- premier Ac produit lors d'une réponse immune primaire

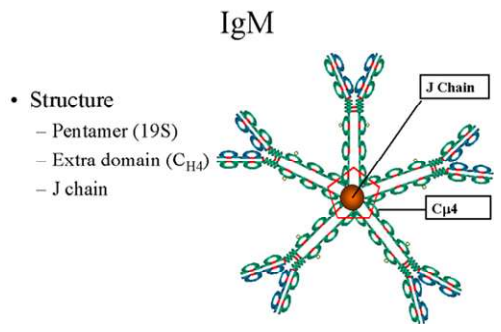


Figure15 : Organisation structurale des IgM.

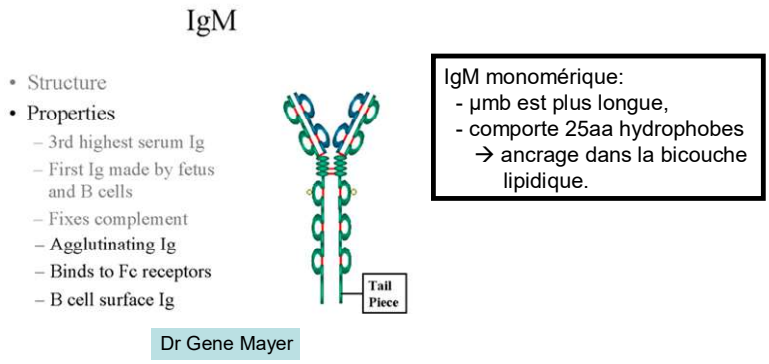
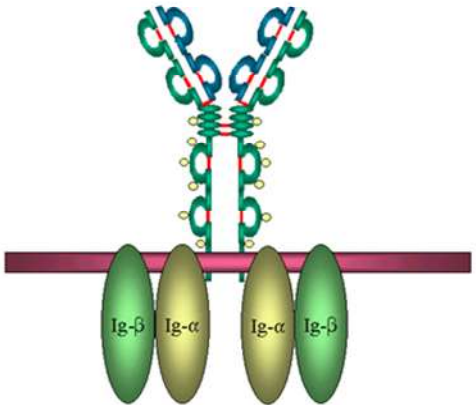


Figure16 : L'immunoglobuline M membranaire.

B Cell Antigen Receptor (BcR)



Dr Gene Mayer

2) . <u>Les IgA:</u>

- Peut se présenter sous forme monomérique ou dimérique
- Deux sous classes: α1, α2
- Assurent l'immunité des muqueuses
- Les IgA1 sont majoritaires dans le sérum
- La chaîne α1 a une région charnière longue → sensible
- La chaîne α2 manque de région charnière → résistance aux pathogènes.
- L'IgA2 a une structure originale dans le sens qu'elle est constituée de chaînes légères unies entre elles par des liaisons covalentes, les chaînes lourdes unies entre elles par des liaisons covalentes, il n'existe aucune interaction covalente entre H et L (Fig :)
- Les IgAs sont les principales Ig retrouvées au niveau des sécrétions muqueuses des sécrétions.

- Elles sont dimériques,
- La polymérisation est assurée par la chaîne J,

- L'organisation structurale est stabilisée par le composant sécrétoire qui n'a pas d'homologie avec les Ig et qui confère aux IgAs une résistance aux enzymes protéolytiques. Il est produit par la cellule épithéliale.

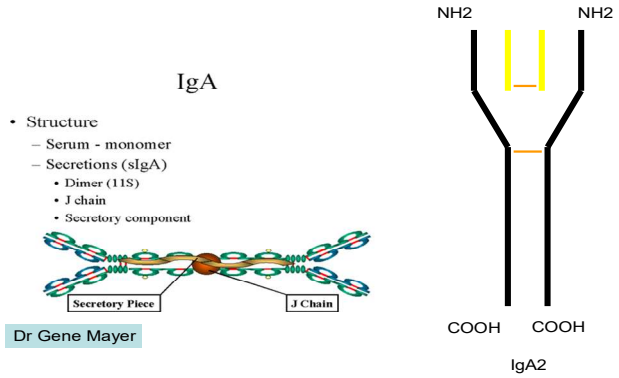
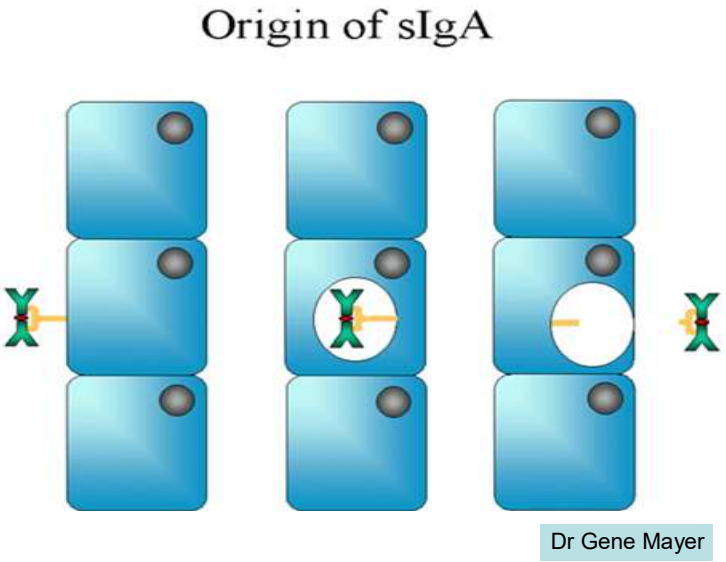
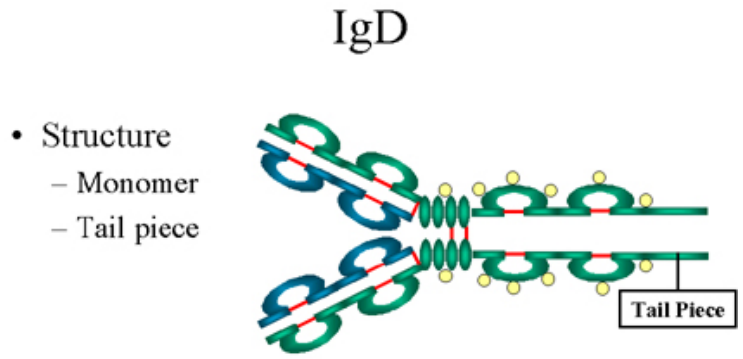


Figure 17: Les immunoglobulines A (IgA2).



3) **Les IgD:**

- Existe dans le sérum à l'état de traces
- A été mise en évidence grâce à l'étude
- de Myélome ,
- A une région charnière longue
  - → grande sensibilité à la protéolyse
- Elle est intra vasculaire,
- Pas de fonction connue,
- Elle constitue avec l'IgM le BCR.

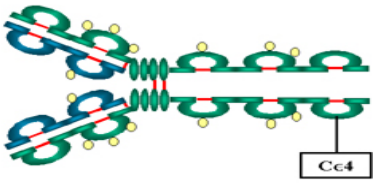


4) **Les IgE:**

- Existe a l'état de trace dans le sérum humain normal
- Sa concentration sérique augmente en cas de :
  - Atopie
  - Parasitoses
- C'est l'Ig la plus glycosylée
- C'est l'Ig qui a la demi vie la plus courte
- Elle est Homocytotrope.

IgE

- Structure
  - Monomer
  - Extra domain (C_{H4})



Propriétés des immunoglobulines humaines

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
H	γ	α	μ	δ	ε
L	κ/λ	κ/λ	κ/λ	κ/λ	κ/λ
Sous classe	γ1,γ2,γ3,γ4	α1,α2	------	------	------
Allotype	Gm / Km	Gm / Km	Km	Km	Km
CS	7S	7S-14S	19S	7S-8S	8S
Glucides	3%	5%	10%	9%	13%
Part sérique	(75-85)%	(7-15)%	(5-10)%	≈0,3%	0,003%
½ vie	21j	6j	5j	3j	2,5j
Valence	2	2/+	5/+	2	2
Domaines H	4	4	5	4	5
PM	150 000D	(150-350) 000D	900 000D	(170-200) 000D	190 000D
Propriétés	Précipitation Neutralisation Hémolyse	Neutralisation Agglutination Précipitation	Agglutination Hémolyse Agglutination	-------	------
Fixation du C1q	(γ1,γ3)++ +/-γ2	------	+++	-------	------
Voie alterne	Agrégées	Agrégées			Agrégées
Fixation au cellules	PN, Mono MØ, NK	Cellules épith.			Masto, Baso
Transfert placent.	+	---	---	---	---
Liaison Prot A Staph	+	---	---	---	---
Liais. Prot G Staph	+	---	---	---	---

PRODUCTION D' IMMUNOGLOBULINES:

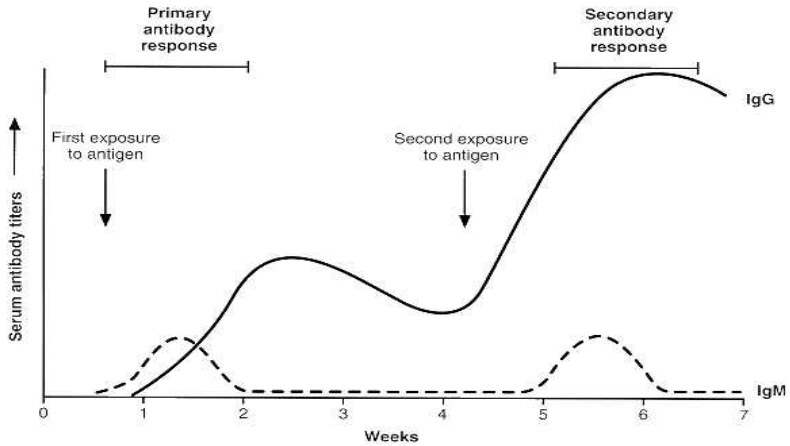


Figure18 : Cinétique de la production des anticorps.

La majorité des réponses immunes sont dirigés contre un Ag T dépendant. Elle résulte de la reconnaissance de cet Ag (protéique) par les LT et LB.

La réponse immune suite à la première inoculation de cet l'Ag est caractérisée par la présence d'une phase de latence au cours de laquelle aucune production d'anticorps n'est détectée, puis la concentration des Ac augmente de façon exponentielle pour atteindre un taux maximal puis décroit.

L'Ac produit est d'isotype IgM. C'est la réponse immune primaire.

Après la réintroduction du même Ag, on assiste au développement de la réponse immune secondaire caractérisée par une phase de latence courte et une forte production d'Ac (le taux est 10 fois plus élevé), le plateau dure plus longtemps et décroît plus lentement.

L'Ac produit est d'isotype l'IgG (commutation isotypique ou switch). Cette commutation nécessite la coopération T-B et l'intervention des cytokines.

Il y a également une maturation d'affinité (mutations somatiques des gènes des Ig) (Fig :14).

Il existe un petit nombre d'Ag qui induisent une production d'anticorps sans coopération des LT avec les LB, ils sont dits : Ag T indépendants.

Caractéristiques des Ag T indépendants :

Sont fait de déterminants répétitifs.

Sont généralement de nature polysaccharidique.

N'induisent pas de mémoire.

Induisent une faible production d'Ac d'isotype l'IgM en réponse immune primaire et secondaire.

ONTOGENESE DES IMMUNOGLOBULINES:

A partir du 6e mois de gestation, le placenta atteint son plein développement, c'est la période de transfert de l'immunité de la mère à son fœtus. Ce dernier peut produire les IgM (ce qui a été démontré), cependant les taux de production des IgG sont faibles. A la naissance le nouveau né possède le même taux d'IgG que la maman.

Les autres anticorps à savoir les IgA, IgE et IgD n'atteignent les taux équivalents à ceux de l'adulte qu'à l'âge pré pubère.

Au 3e mois après la naissance le nouveau né présente une décroissance du taux d'IgG du fait du catabolisme normal des Ac maternels. A cette période de sa vie, il est en hypogammaglobulinémie physiologique. C'est l'âge choisi pour commencer la vaccination afin de stimuler son système immunitaire pour produire des anticorps et acquérir une immunité durable (Fig :15).

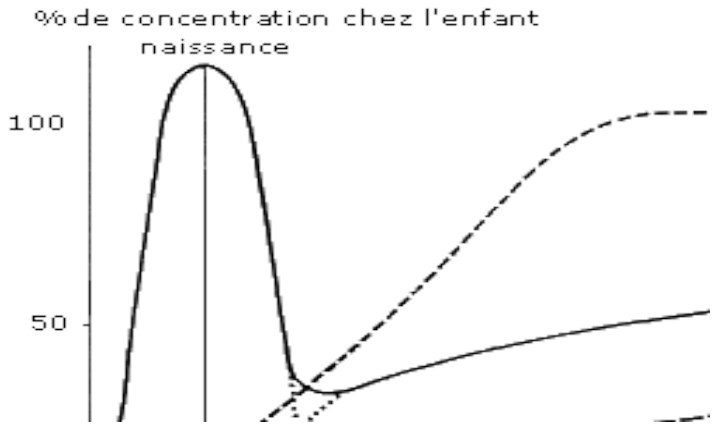


Figure19 : Ontogénèse des immunoglobulines.

GENES D'IMMUNOGLOBULINES:

Les immunoglobulines se distinguent par une hétérogénéité extrême localisée au niveau des domaines variables situés à l'extrémité NH2 terminale de ces molécules.

Cette diversité est basée sur l'existence pour les Ig d'une probabilité combinatoire importante impliquant les segments génétiques nombreux qui codent pour les chaînes lourdes et légères.

En effet le tableau de la figure, récapitule l'ensemble des gènes d'Ig, on note qu'il existe plusieurs localisations chromosomiques :

Les gènes qui codent pour les chaînes H sont localisés sur le chromosome 14,

Les gènes qui codent pour la chaîne κ sont localisés sur le chromosome 2

Les gènes qui codent pour la chaîne λ sont localisés sur le chromosome 22

De plus, les domaines variables sont codés par plusieurs segments génétiques organisés différemment sur les chromosomes respectifs. Il existe également plusieurs types de segments génétiques qui codent pour les domaines constants des Ig.

Les domaines variables VH sont codés par plusieurs segments : V, D et J

Les domaines variables VL sont codés par plusieurs segments : V et J.

Des recombinaisons génétiques au hasard sont nécessaires pour construire le gène fonctionnel des domaines variables de H et de L qui sera assemblé avec le gène qui code pour le ou les domaines constants, dès lors il y aura transcription en ARN puis traduction au niveau des ribosome en chaînes polypeptidiques qui seront assemblées en Ig (Fig :16).

La recombinaison génétique des gènes qui codent pour les domaines variables des chaînes légères se fait en une étape (Fig :17, 18, 19) :

- Une recombinaison **V – J**.

Les recombinaisons génétiques des gènes qui codent pour les domaines variables des chaînes lourdes se font en deux étapes :

- Une recombinaison **D – J** suivie par
- Une recombinaison **V – DJ** (issu de la 1ère recombinaison génétique).

Chaîne	Chromo.	V	D	J	C
Kappa	2p12	<300	0	5	1
Lambda	22q11	?	0	>6	>6
H	14q32	<300	10	4	9

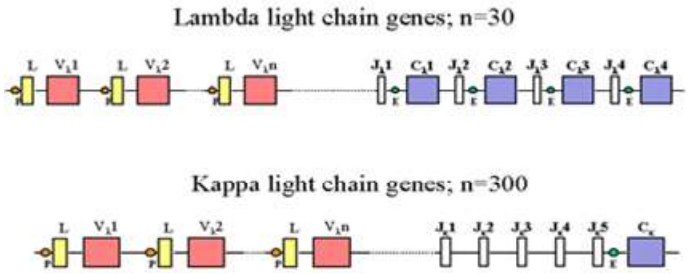


Figure20 / Gènes des immunoglobulines.

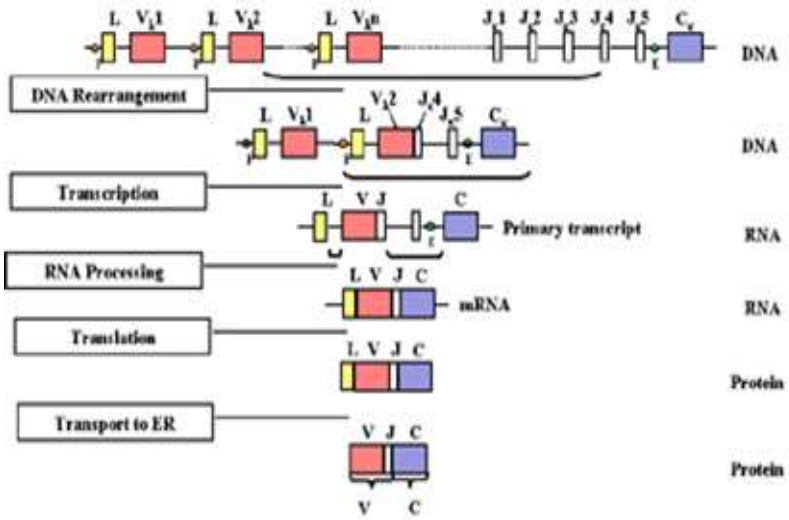


Figure21 : Recombinaison des gènes de chaîne L.

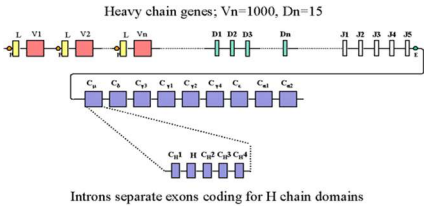


Figure22 : Organisation génétiques des gènes de chaînes lourdes.

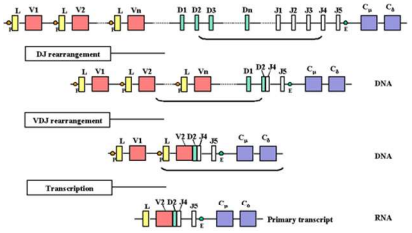


Figure23 : Recombinaisons génétiques des gènes de chaînes lourdes.