



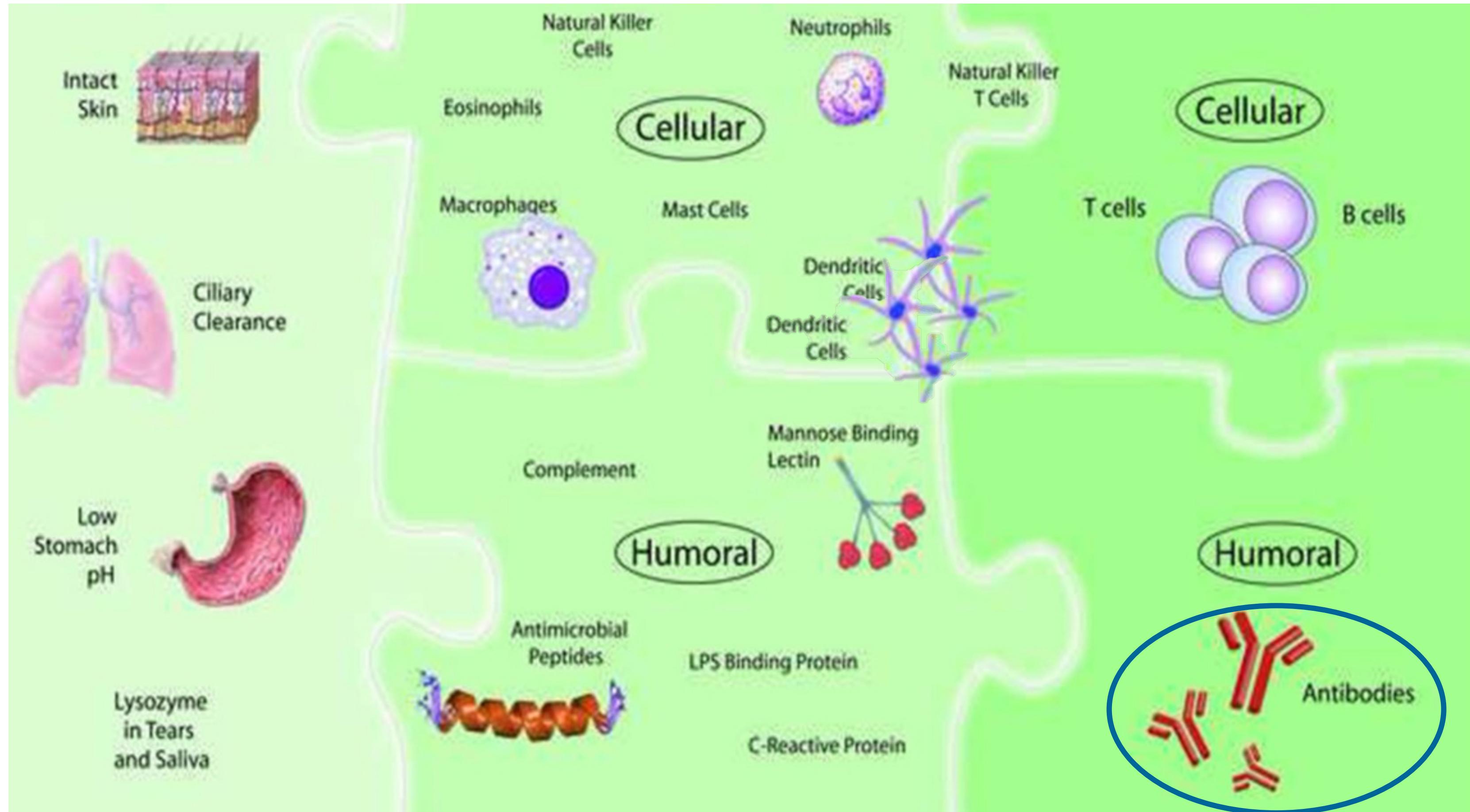
Faculté de Médecine Taleb Mourad
Département de Médecine
2^{ième} année de Médecine

Présenté par Dr YAHIAOUI.A

Immunoglobulines

Le 11/06/2025
Le 16 /06/ 2025

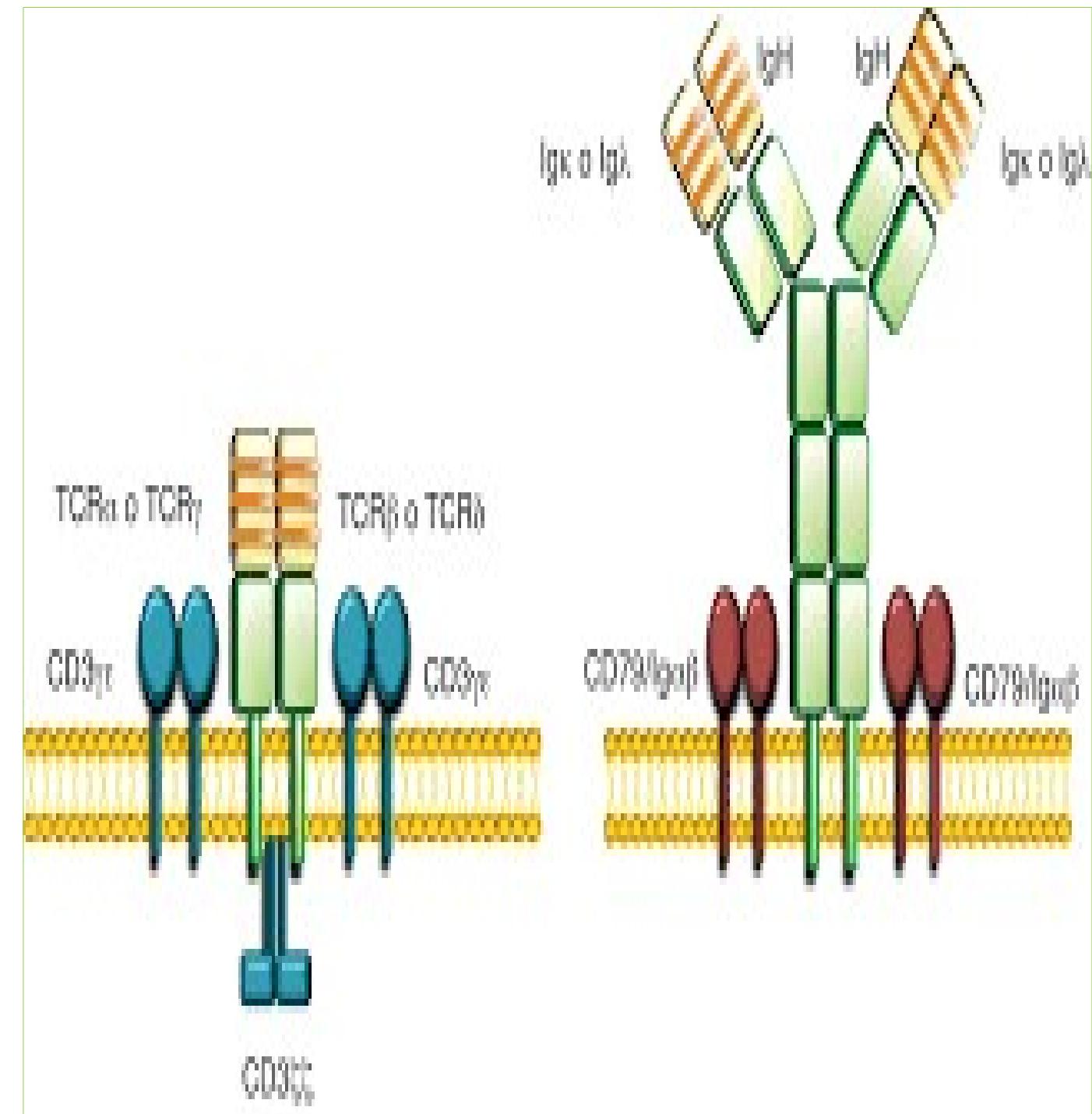
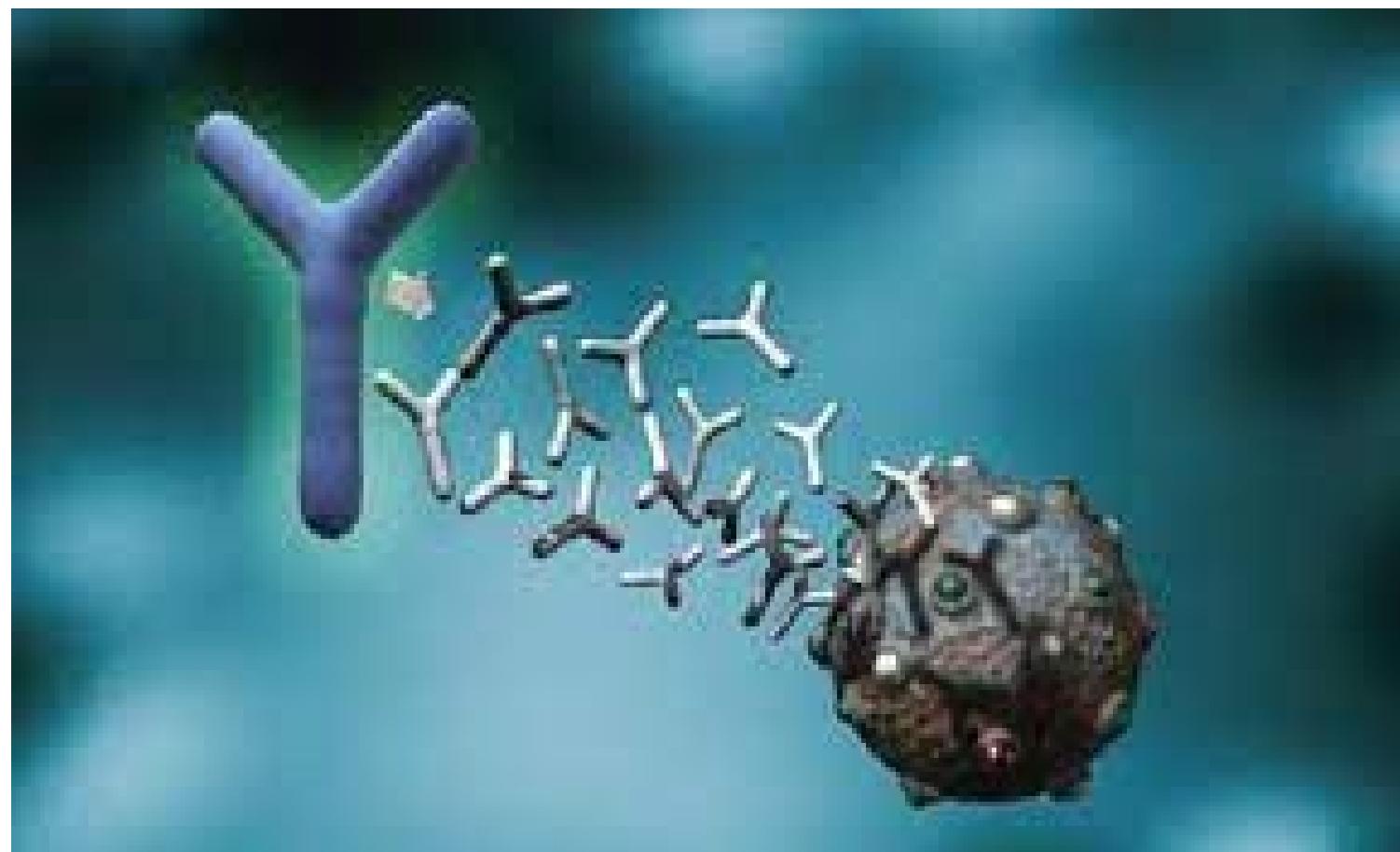
Introduction



Introduction

- Reconnaissance de l'antigène assurée par des molécules spécifiques :

→ Membranaires : TCR et BCR
→ Solubles = les immunoglobulines

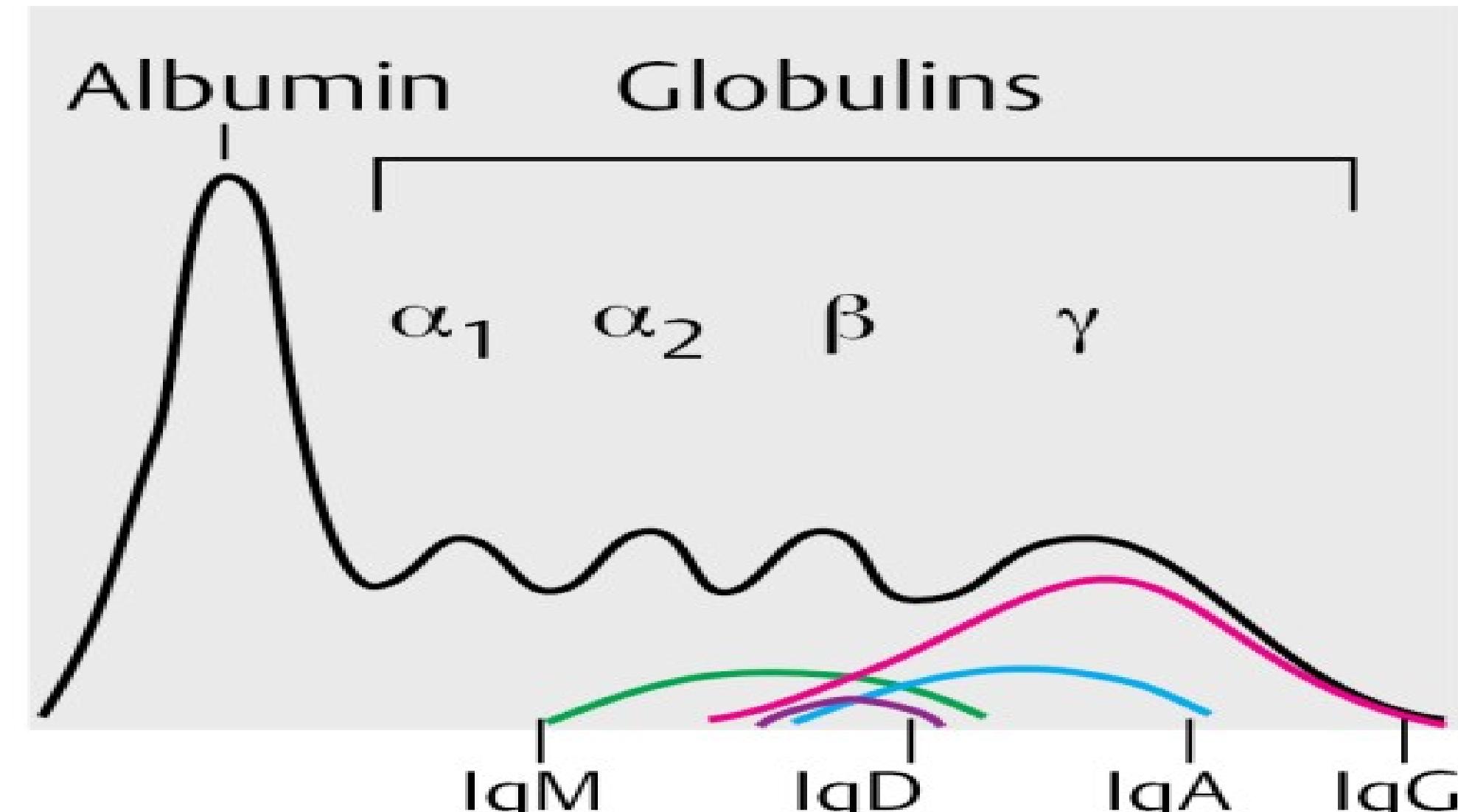


Introduction

- Constituent une famille de protéines globulaires (globulines)
- Largement représentées dans le sérum et liquides biologiques des vertébrés
- Présentes à la surface des LB
- Produites par les LB et les plasmocytes qui en dérivent après stimulation antigénique
- Effecteurs de l'immunité adaptative humorale (= les anticorps)
- Plus de 108 les variétés d'anticorps pouvant être synthétisées en réponse aux nombreuses stimulations antigéniques que subi chaque individu.

II. Classification des immunoglobulines

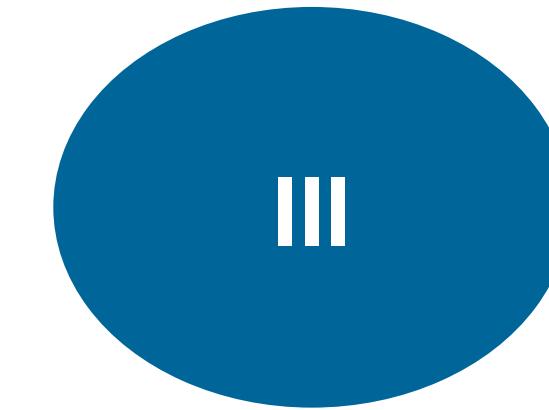
- IgG
- IgA
- IgM
- IgD
- IgE



A. Protein electrophoresis

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

— Immunoglobulines —



Structure des immunoglobulines

1. Structure de base

□ une structure de base symétrique en Y comprenant 04 chaînes polypeptidiques :

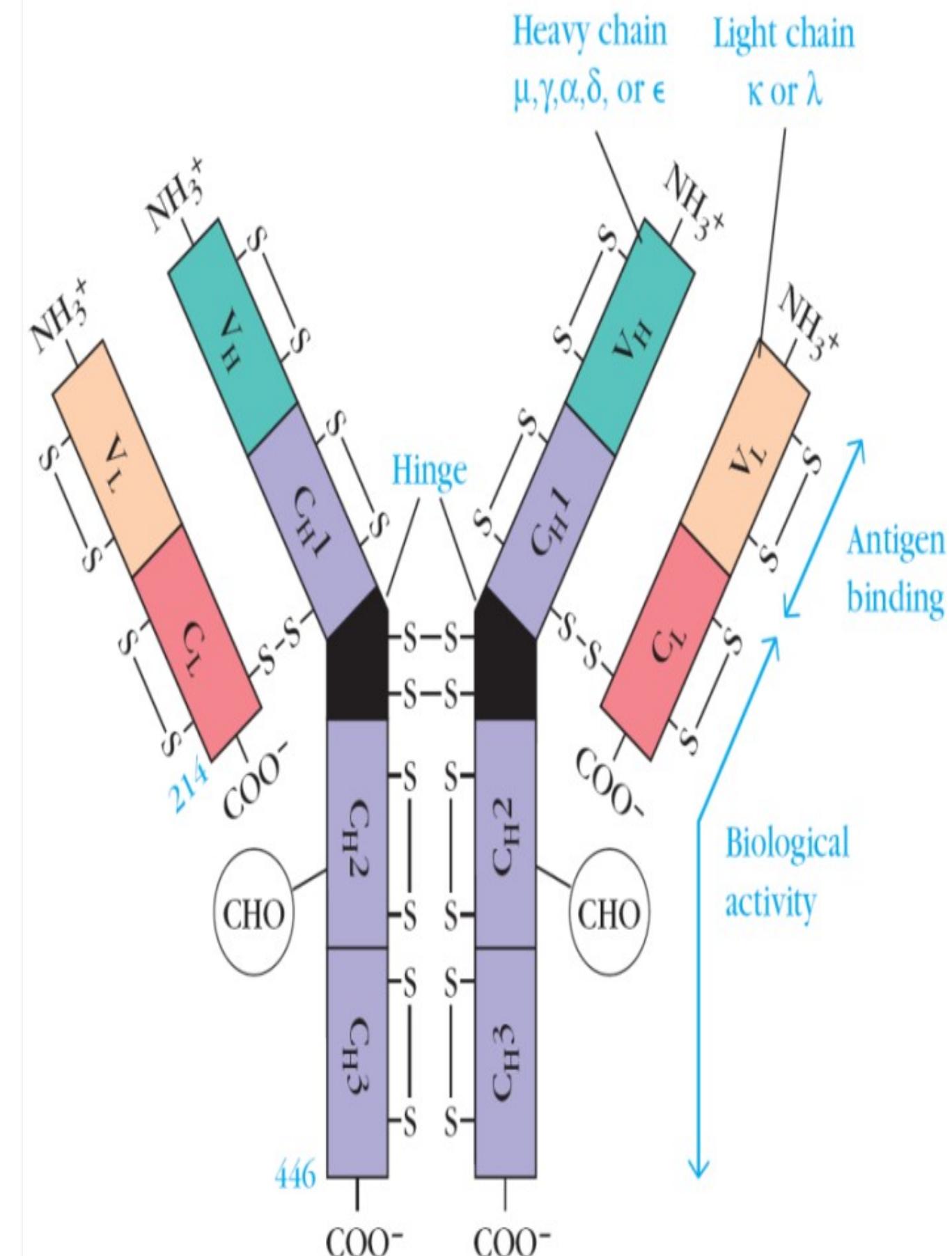
➤ 02 chaînes légères identiques « L » (light) pouvant être de deux types :

Kappa (κ) ou lambda (λ)

➤ 02 lourdes identiques « H » (Heavy) pouvant être :
gamma (γ), alpha (α) mu (μ) delta (δ) ou epsilon (ϵ)

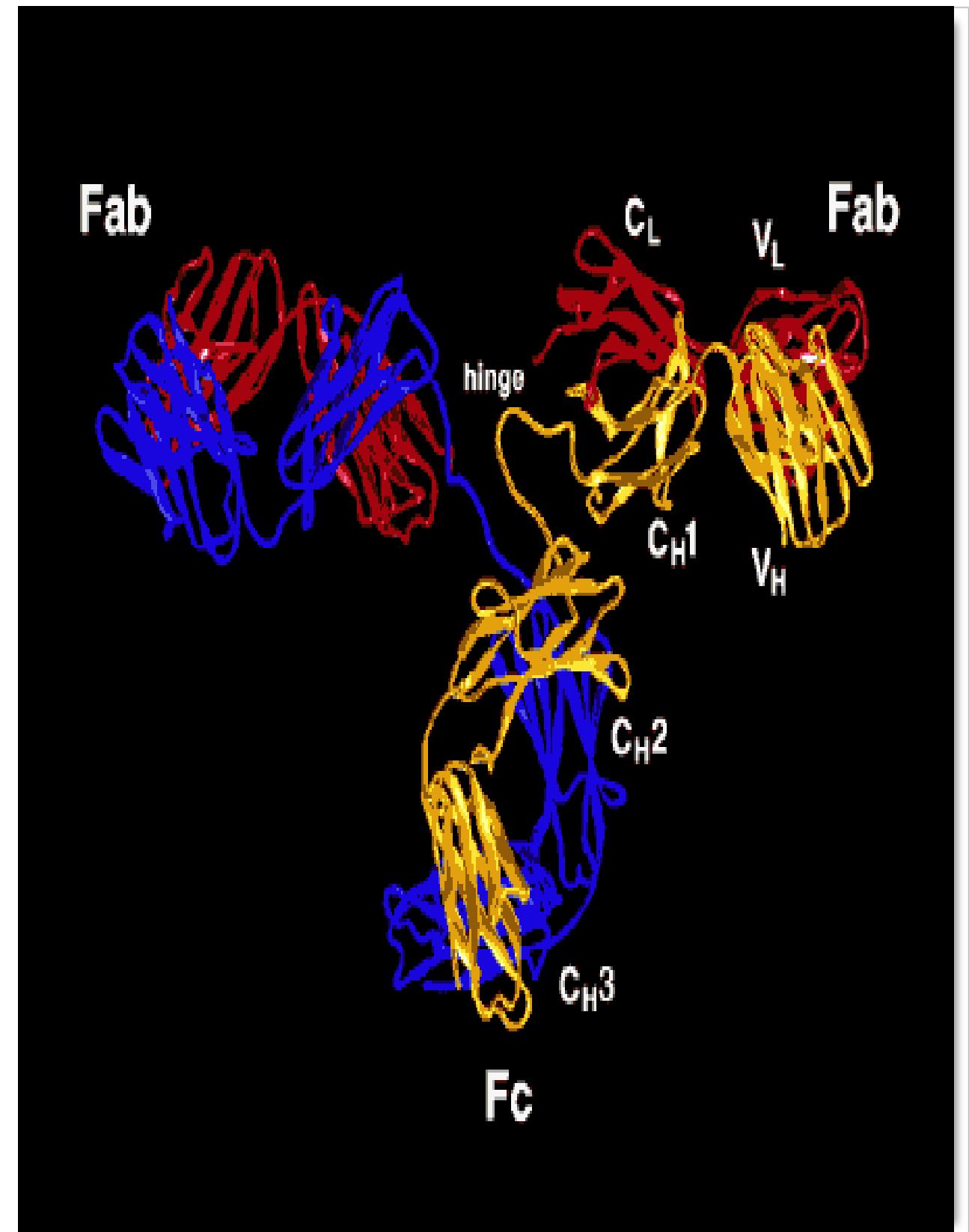
▪ Ces chaînes sont reliées entre elles :

- ✓ Par des ponts disulfure inter-caténaires
- ✓ Par des liaisons non covalentes
(hydrogène, hydrophobes, électrostatiques, dipolaires)



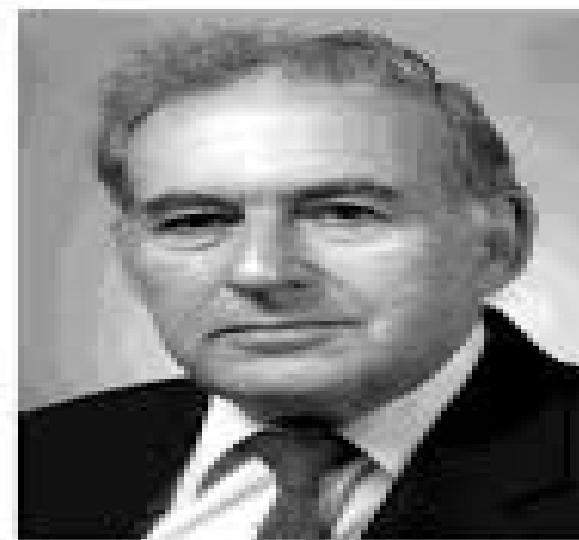
1. Structure de base

- 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 Ig comportent :
 - 4 ou 5 domaines par chaîne H (**un domaine variable ou VH** et 3 ou 4 domaines constants ou **CH**)
 - 2 domaines par chaîne L (**un VL** et **un CL**)
- Il existe sur les chaînes lourdes une séquence relativement linéaire :
réglage charnière (Hinge region)
 - cible des enzymes protéolytiques
 - flexibilité

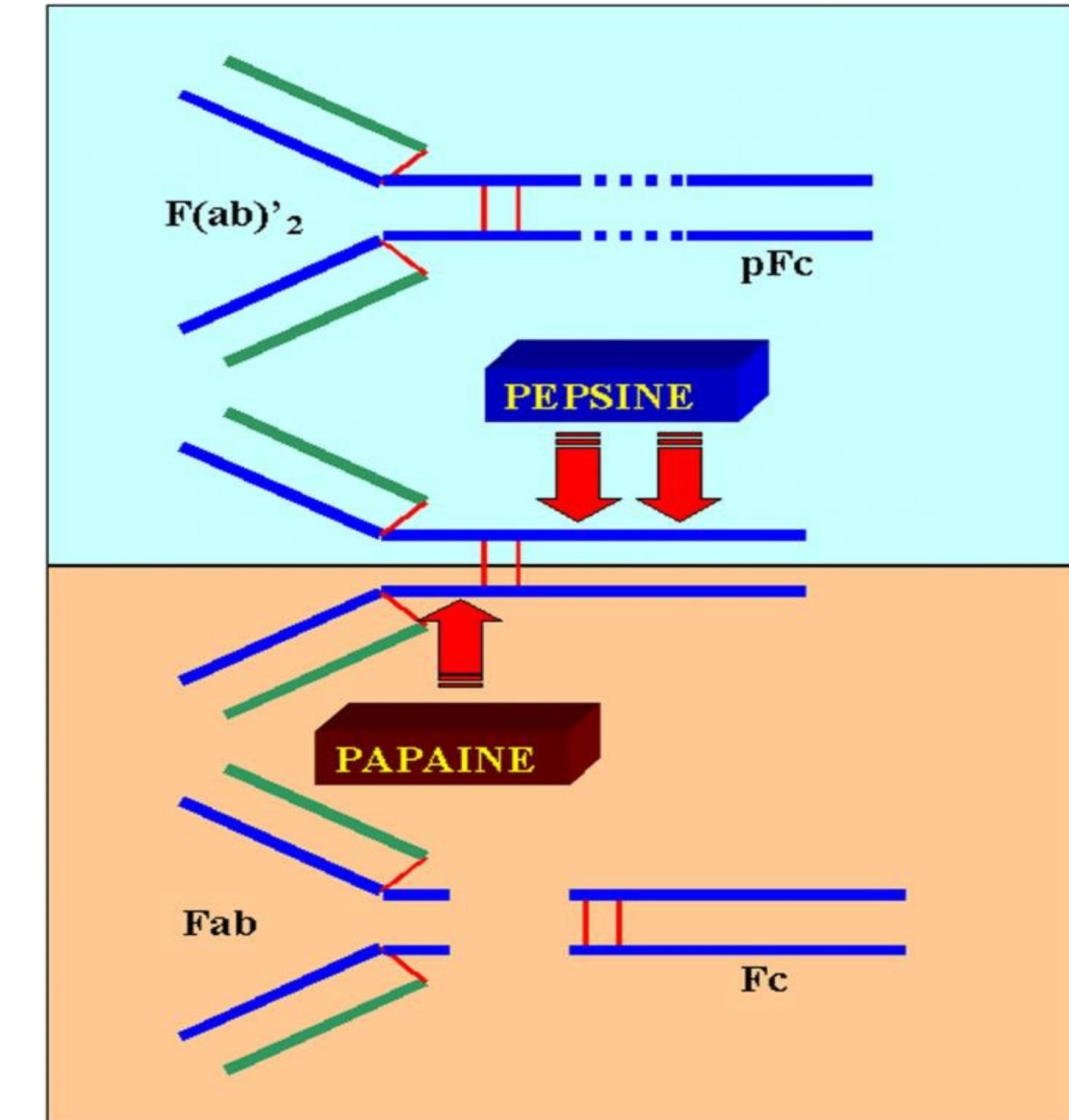


2. Fragmentation des immunoglobulines

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



David Porter



2. Fragmentation des immunoglobulines

□ Action de la papaïne (PORTER) :

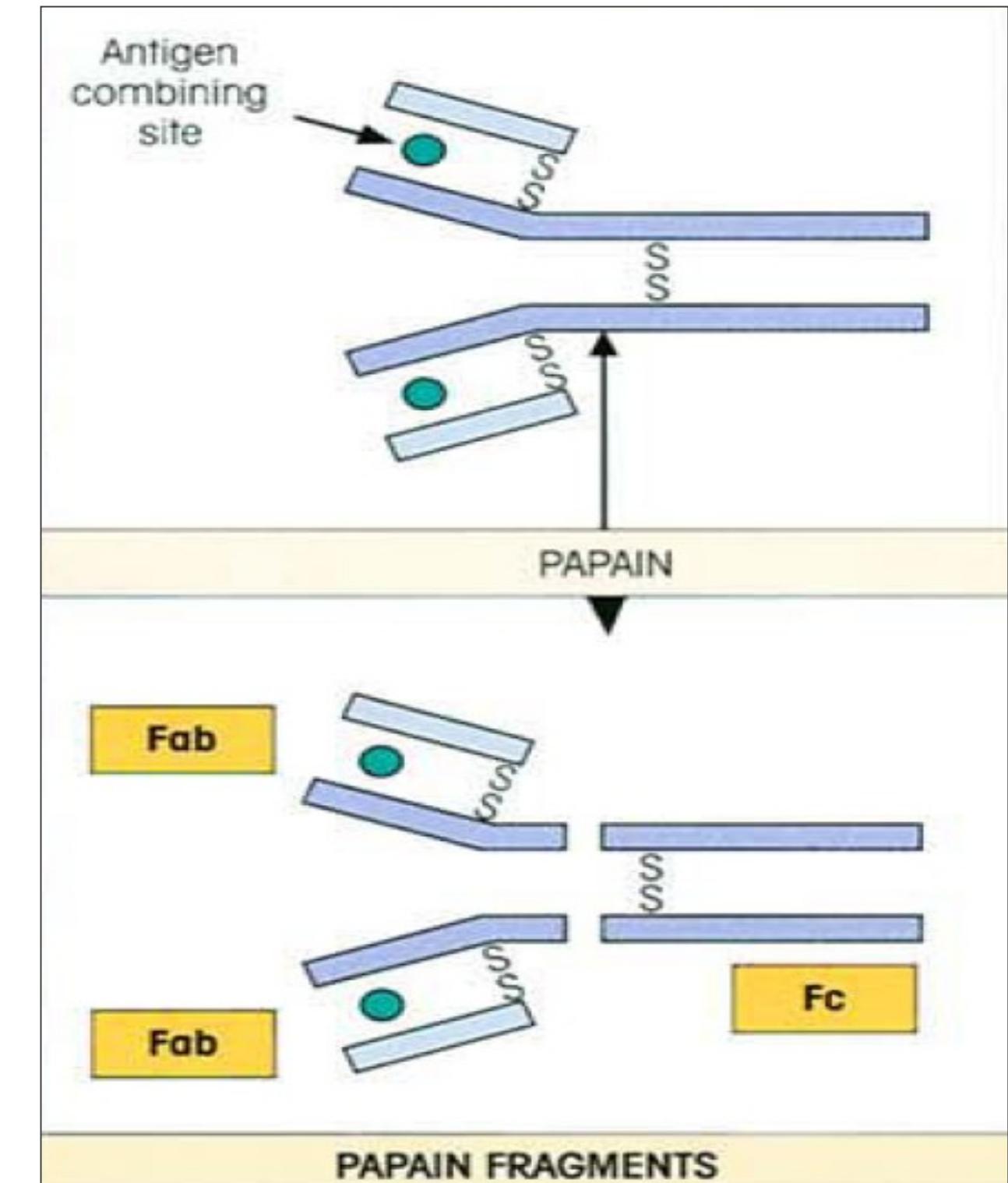
La papaïne coupe la molécule d'IgG au niveau de la région charnière en trois fragments :

→ Deux fragments Fab « Fragment antigen binding » :

- ✓ Identiques
- ✓ PM = de 45.000
- ✓ correspondant à la moitié N terminale d'une chaîne lourde et à la totalité d'une chaîne légère d'Ig

→ Un fragment Fc « fragment cristallisable » :

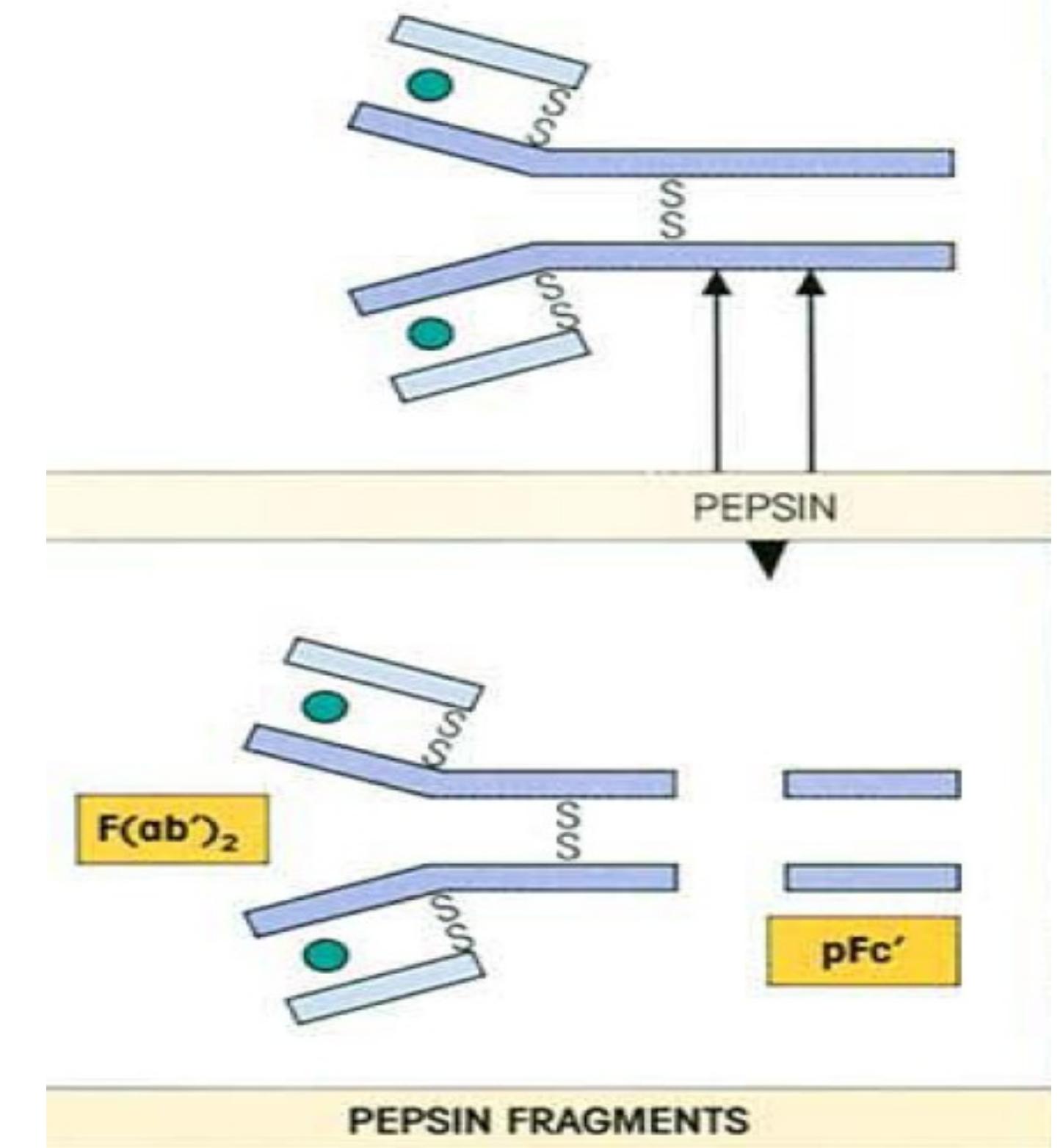
- ✓ correspond à l'ensemble des deux moitiés restantes des chaînes lourdes
- ✓ PM de 80.000 environ
- ✓ Portant la plupart des glucides et les structures responsables des propriétés biologiques spécifiques de chaque classe d'Ig



2. Fragmentation des immunoglobulines

□ Action de la pepsine (NISONOFF) :

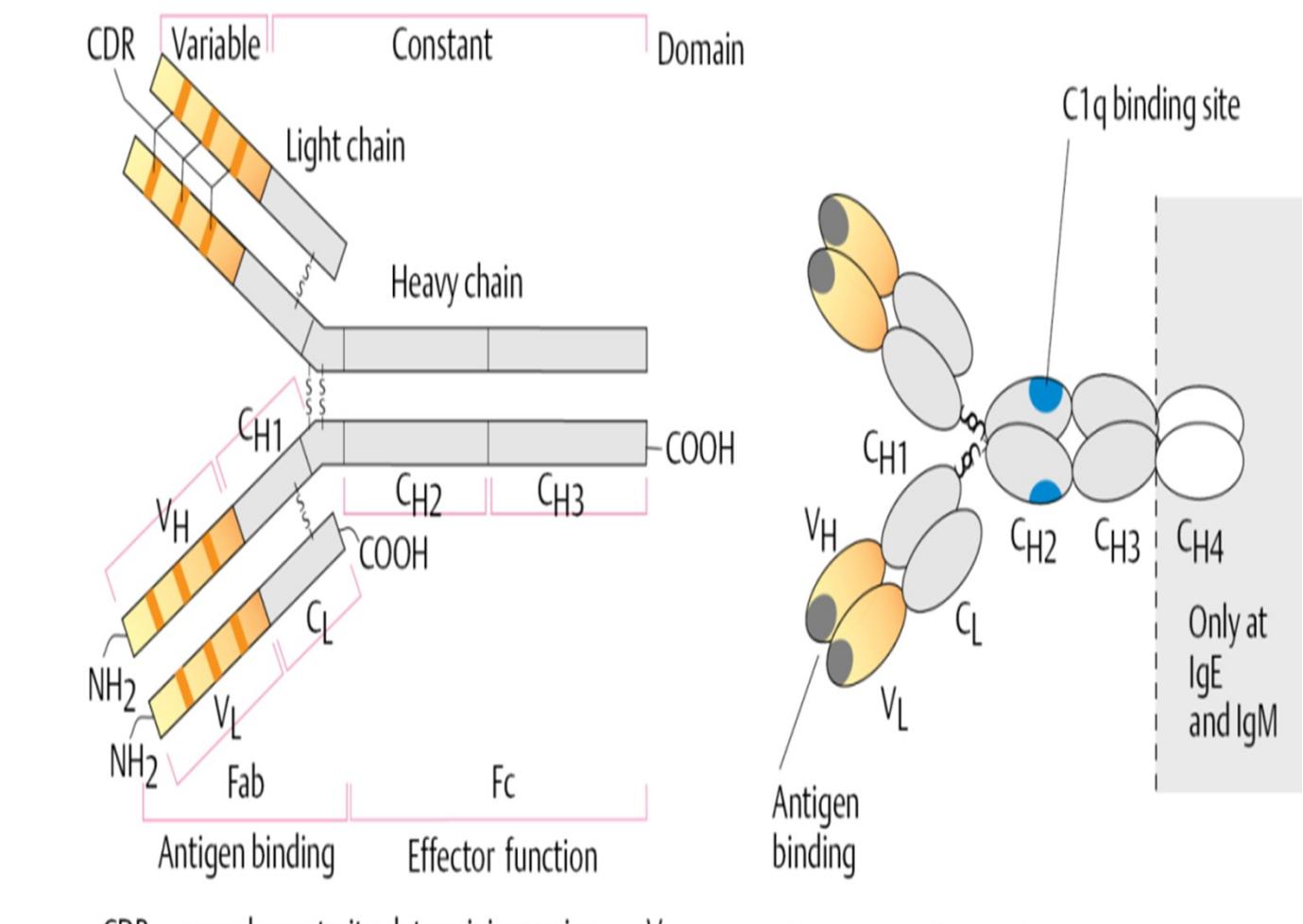
- Une brève digestion par la pepsine donne un seul fragment d'un PM de 100.000 et composé de deux fragments semblables au Fab et désigné **F(ab')₂**
- Le fragment Fc est par contre digéré en de multiples fragments Fc'



3. Composants de la molécule d'Ig (modèle d'étude : IgG)

Les chaînes légères

- 212 à 220 acides aminés (aa)
- 02 types de chaînes légères κ (, λ) retrouvés chez tous les mammifères mais en proportions variables selon l'espèce (1/3 de λ et 2/3 de κ chez l'Homme)
- Se divisent en deux parties sensiblement égales de 107 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)
 - ✓ Des zones hypervariables dénommées CDR (Complementary Determining Region)



- ❖ Une région constante (CL) :
 - ✓ représentée par la partie C terminale
 - ✓ avec un pont disulfure intra-caténaire formant la boucle CL et
 - ✓ responsable de la différence antigénique entre les chaînes κ et λ

3. Composants de la molécule d'Ig (modèle d'étude : IgG)

Les chaînes lourdes

440 aa environ

Subdivisées en deux parties :

❖ **Une partie constante C terminale (CH) :**

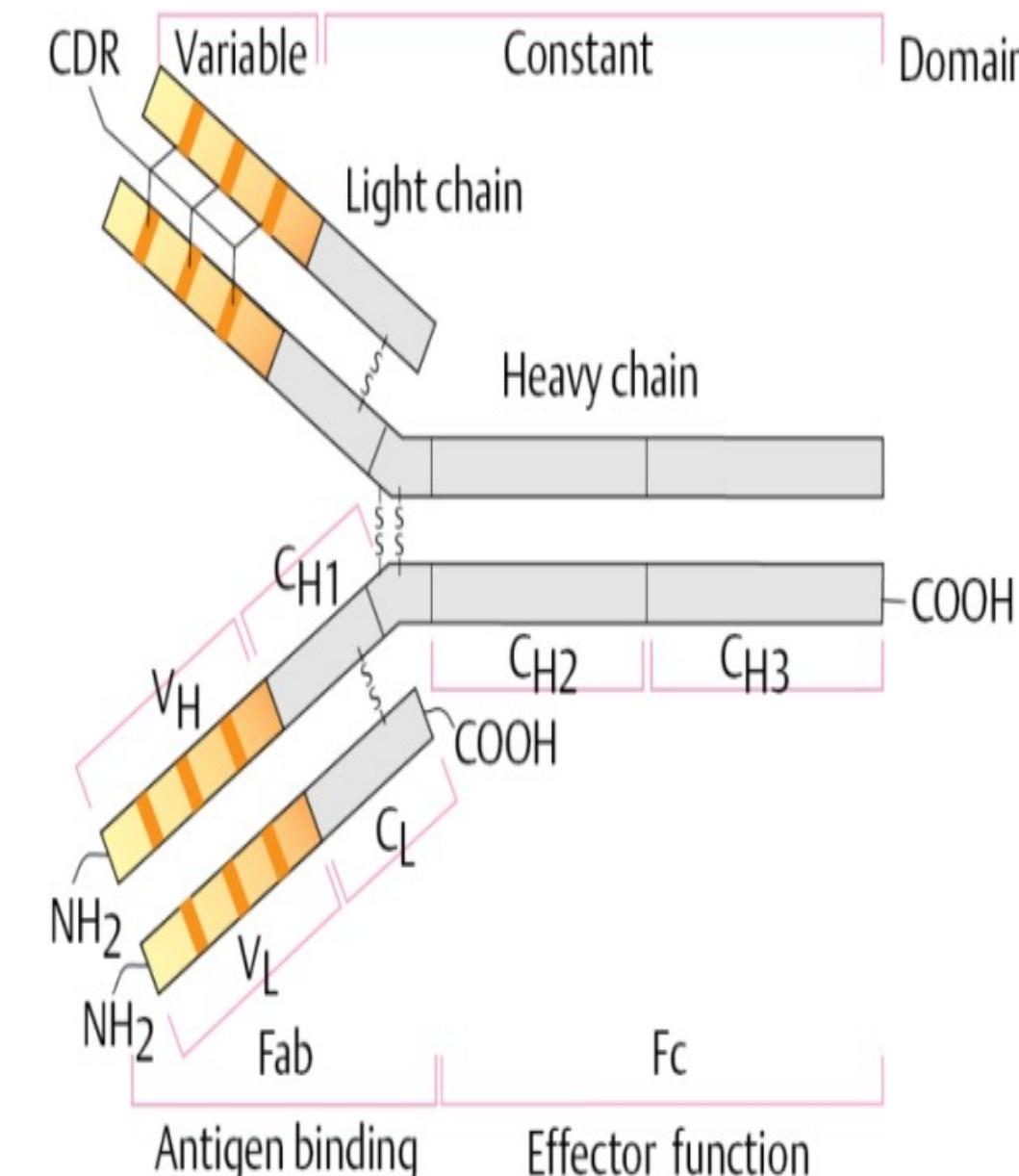
- De 330 aa environ
- contenant des ponts disulfure intra-caténaires formant les boucles **CH1, CH2, CH3**

❖ **Une partie variable N terminale (VH) :**

- 110 aa environ
- située dans le fragment Fab et comportant **une boucle VH**

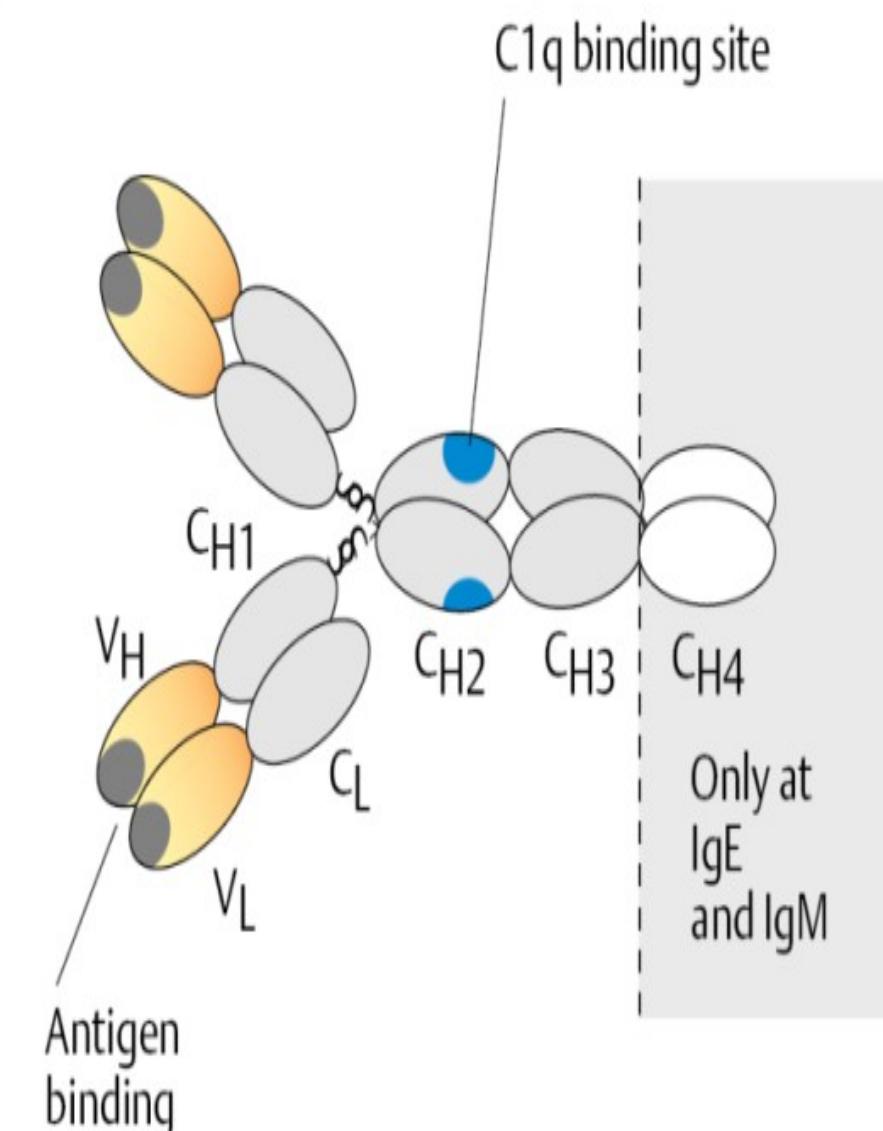
formée par un pont disulfure intra-caténaire

- 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**



CDR = complementarity-determining region
Fab = antigen-binding fragment
Fc = crystallizable fragment

A. Immunoglobulin structure



V_H = variable domain of heavy chains
V_L = variable domain of light chains
C_{H/L} = constant domain of heavy / light chains

3. Composants de la molécule d'Ig (modèle d'étude : IgG)

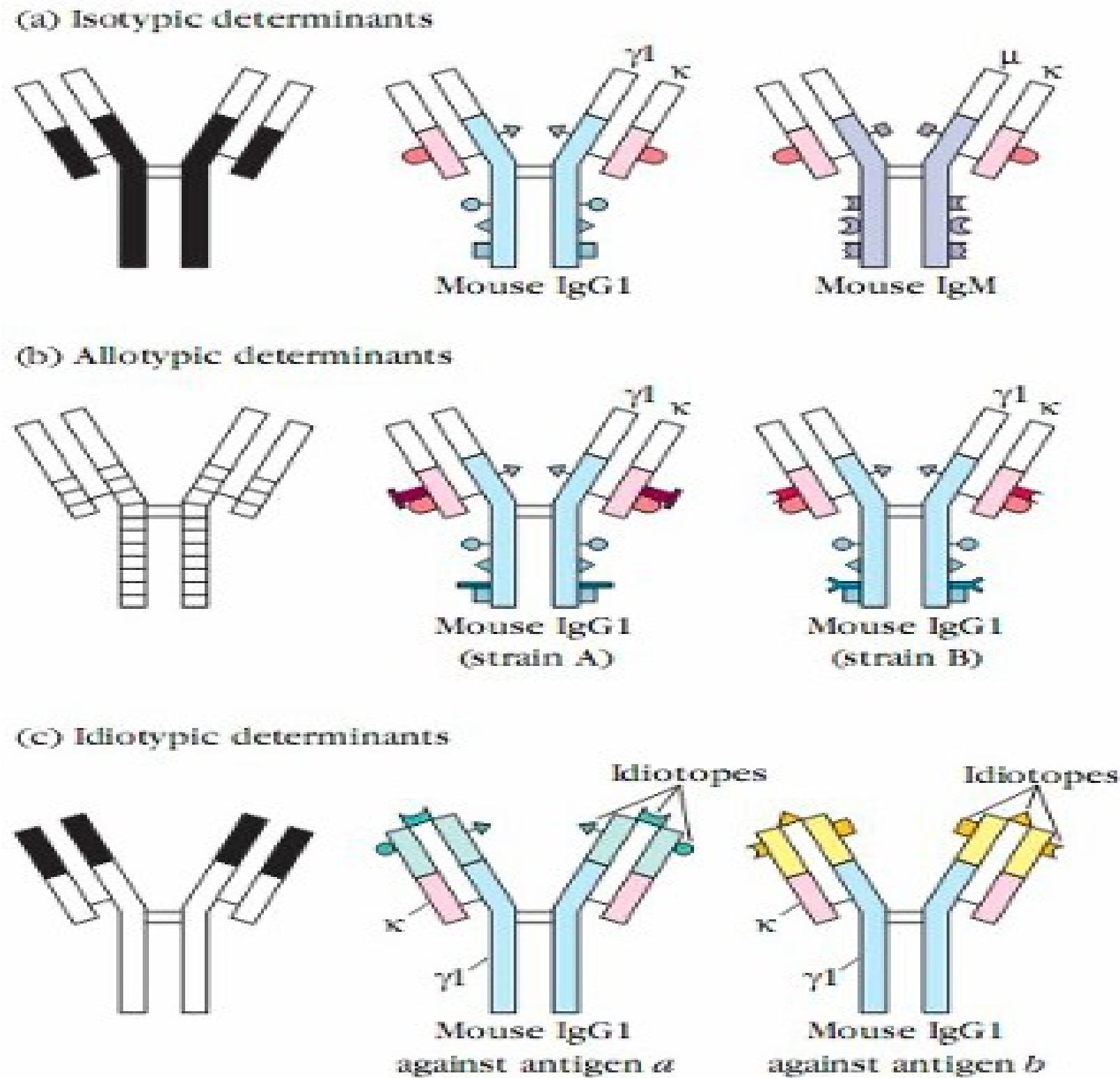
Cupules glucidiques

- Les Ig contiennent une ou plusieurs cupules 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

4. Hétérogénéité des Ig :

Les Ig sont caractérisées par une très grande hétérogénéité qui s'exprime à trois niveaux :

- L'isotypie
- l'allotypie
- l'idiotypie



4. Hétérogénéité des Ig :

1. L'ISOTYPIE :

- Les caractères isotypiques sont **communs à tous les individus d'une même espèce**
- définissent les classes et les sous-classes d'Igs 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**

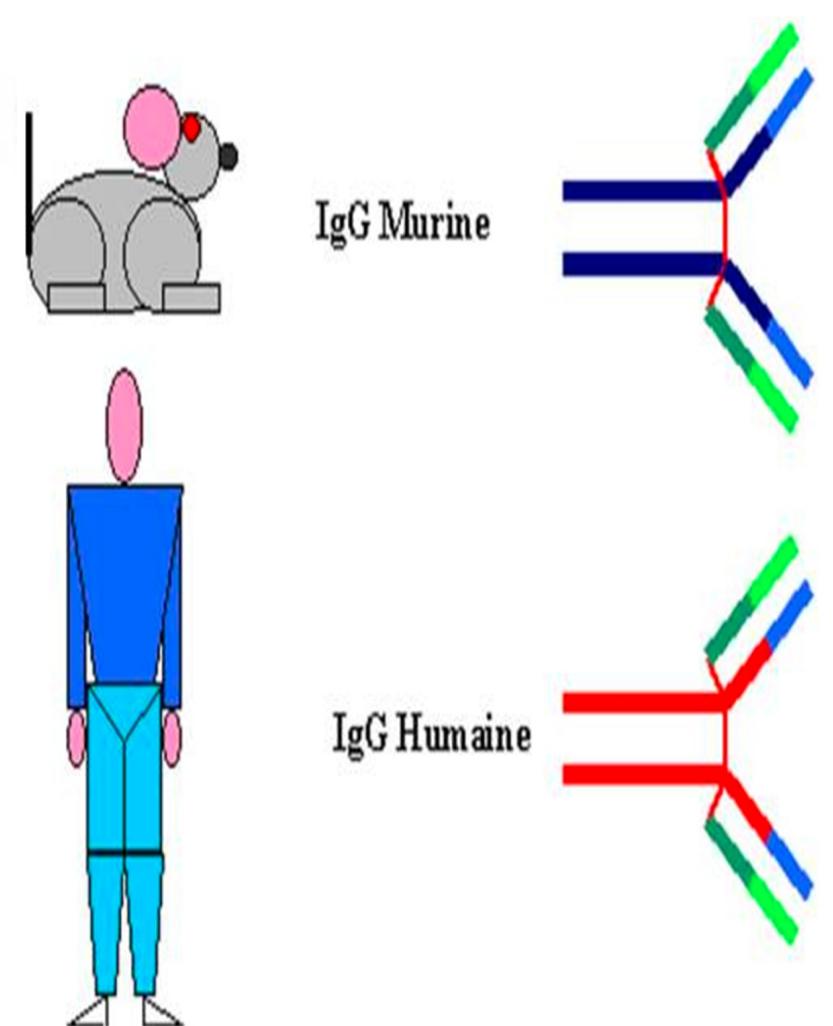
➤ Il existe :

→ **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

→ **5 Isotypes différents pour les chaînes légères permettant de distinguer:**

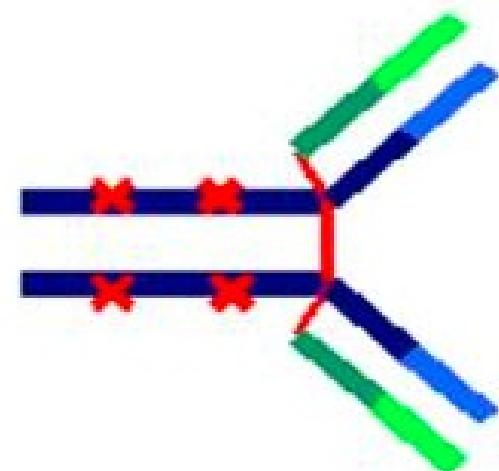
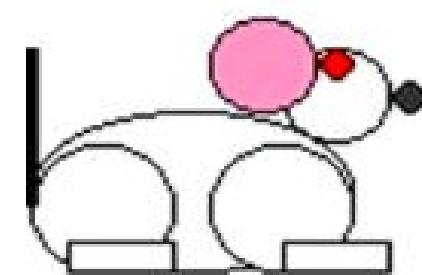
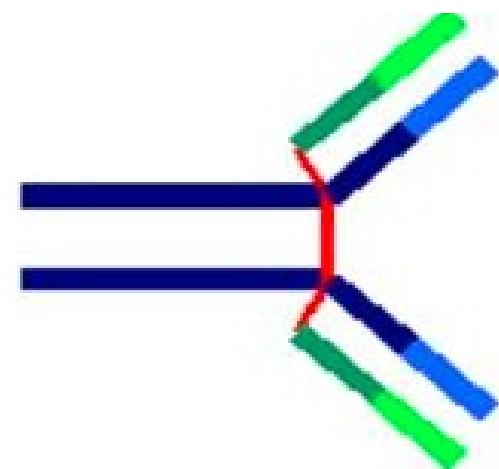
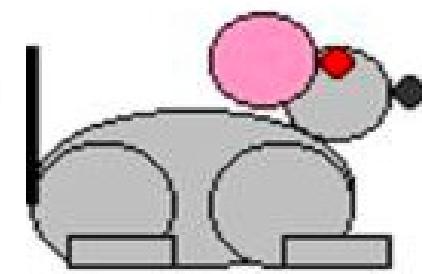
- 2 types de chaînes légères Kappa et Lambda incluant :
- 4 sous-types de chaîne lambda.



4. Hétérogénéité des Ig :

2. L'ALLOTYPE

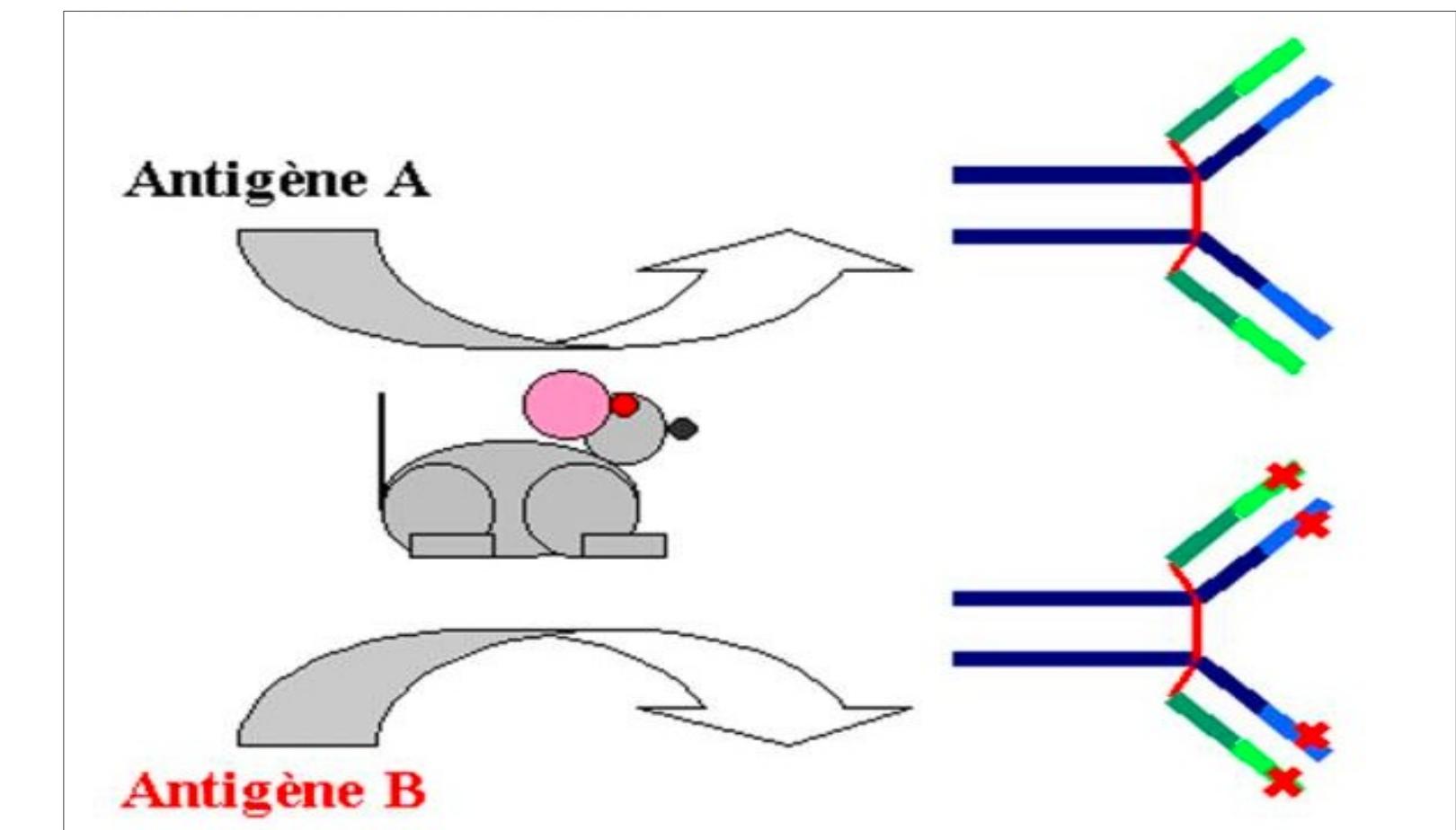
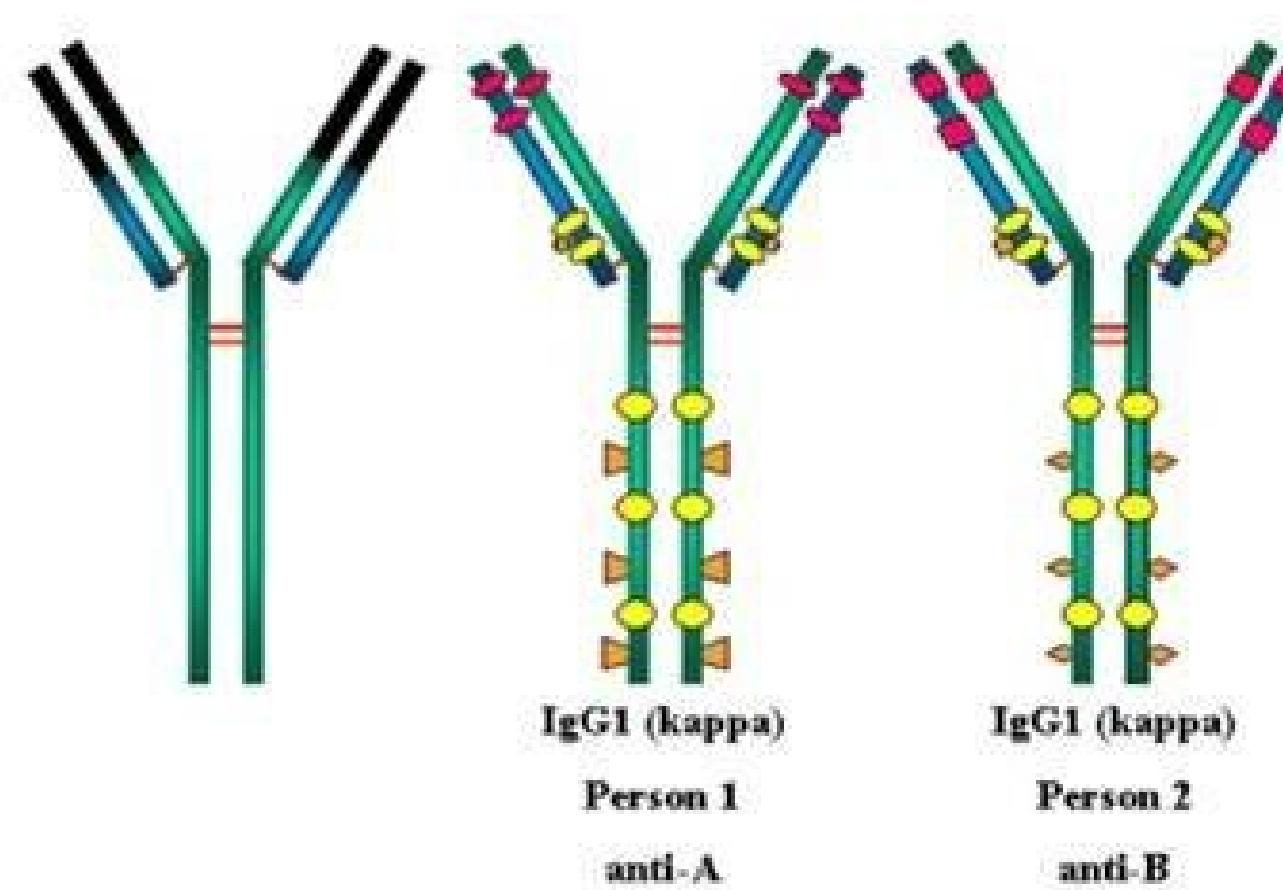
- les spécificités allotypiques, sont des déterminants antigéniques qui permettent de distinguer les Ig de deux individus ou de groupes d'individus au sein d'une même espèce
- Les déterminants allotypiques sont présents au niveau de certaines régions sur les domaines constants des chaînes γ , des chaînes 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)



4. Hétérogénéité des Ig :

3. L'IDIOTYPIE :

- Les spécificités idiotypiques sont des déterminants antigéniques qui caractérisent un anticorps donné chez un individu
- Elles sont portées par les **domaines variables** des Ig



— Immunoglobulines —

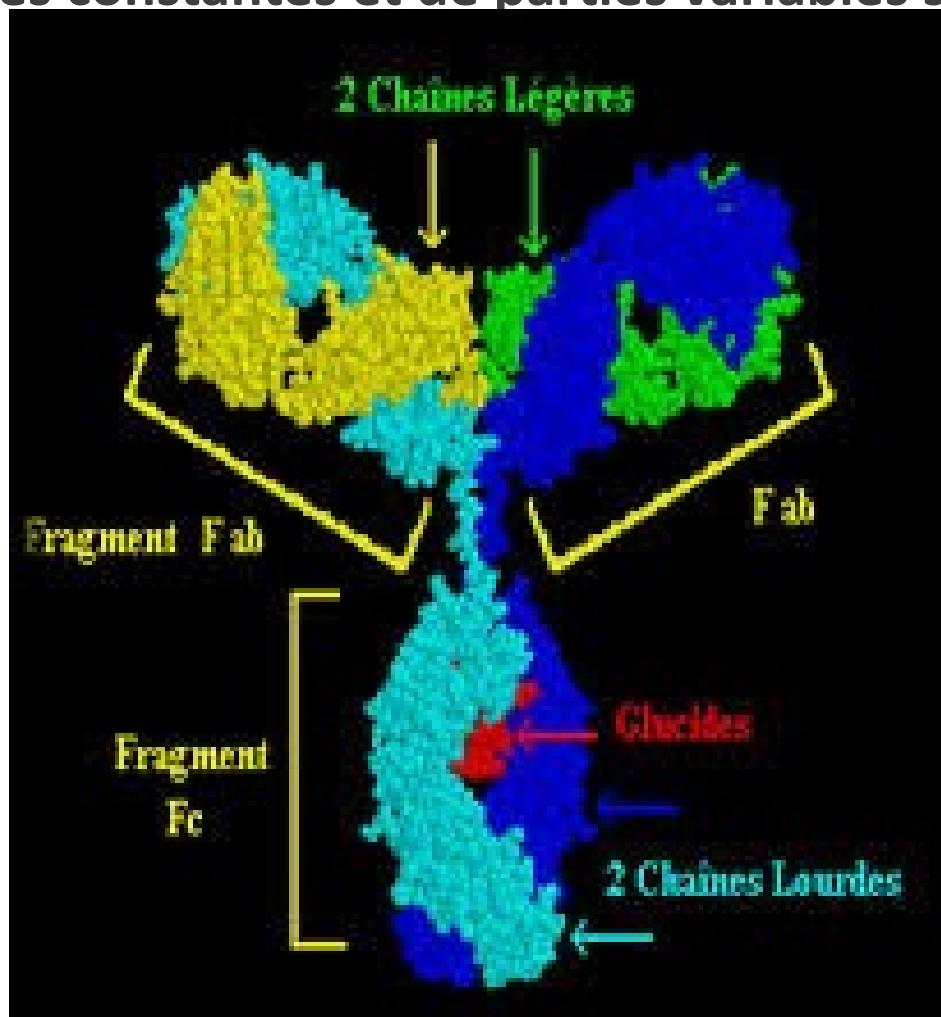
IV

Fonctions des immunoglobulines

Fonctions des immunoglobulines

- Les Ig sont caractérisées par une dualité **tant structurale que fonctionnelle** :

➤ **La dualité structurale** est liée à l'existence de parties constantes et de parties variables sur chaînes lourdes et légères

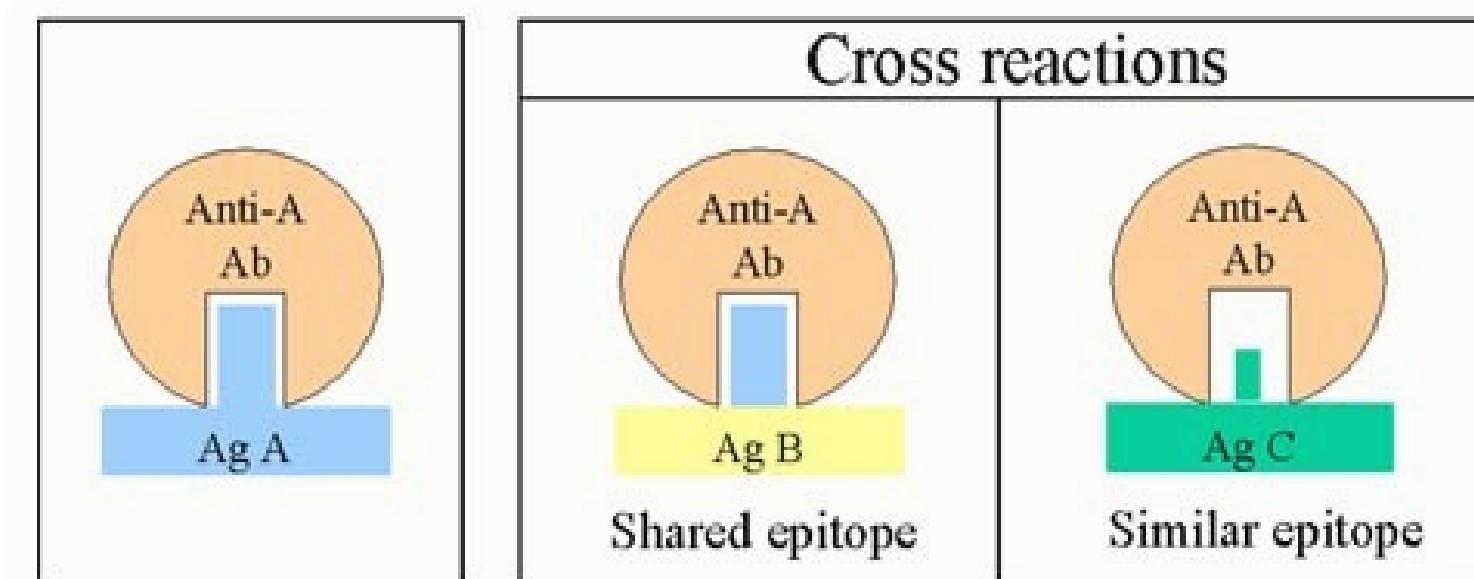
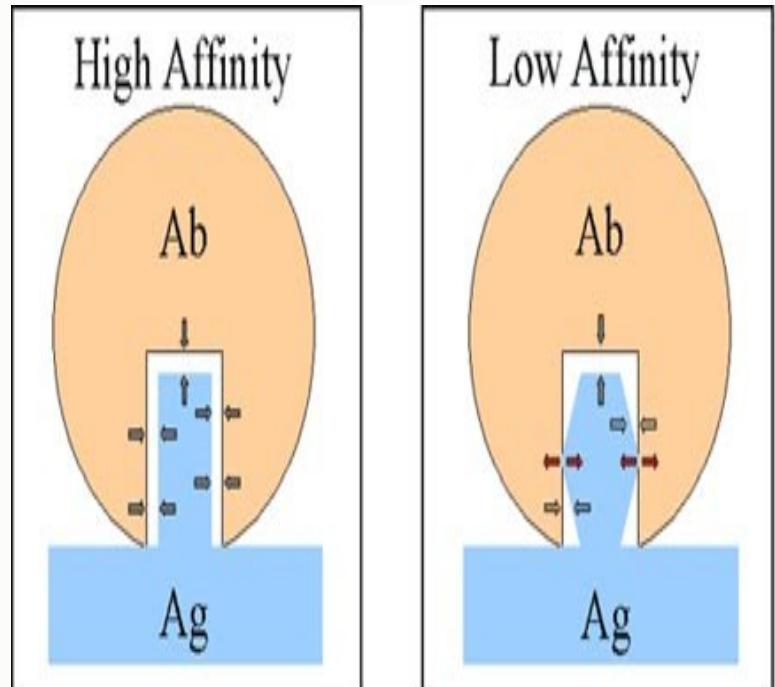


➤ **La dualité fonctionnelle** est représentée par :

- **Fonction de reconnaissance de l'Ag** qui est localisée au niveau du fragment Fab qui est commune à toutes les Ig
- **Fonctions effectrices** dont le support est le fragment Fc et qui varient selon la classe d'Ig.

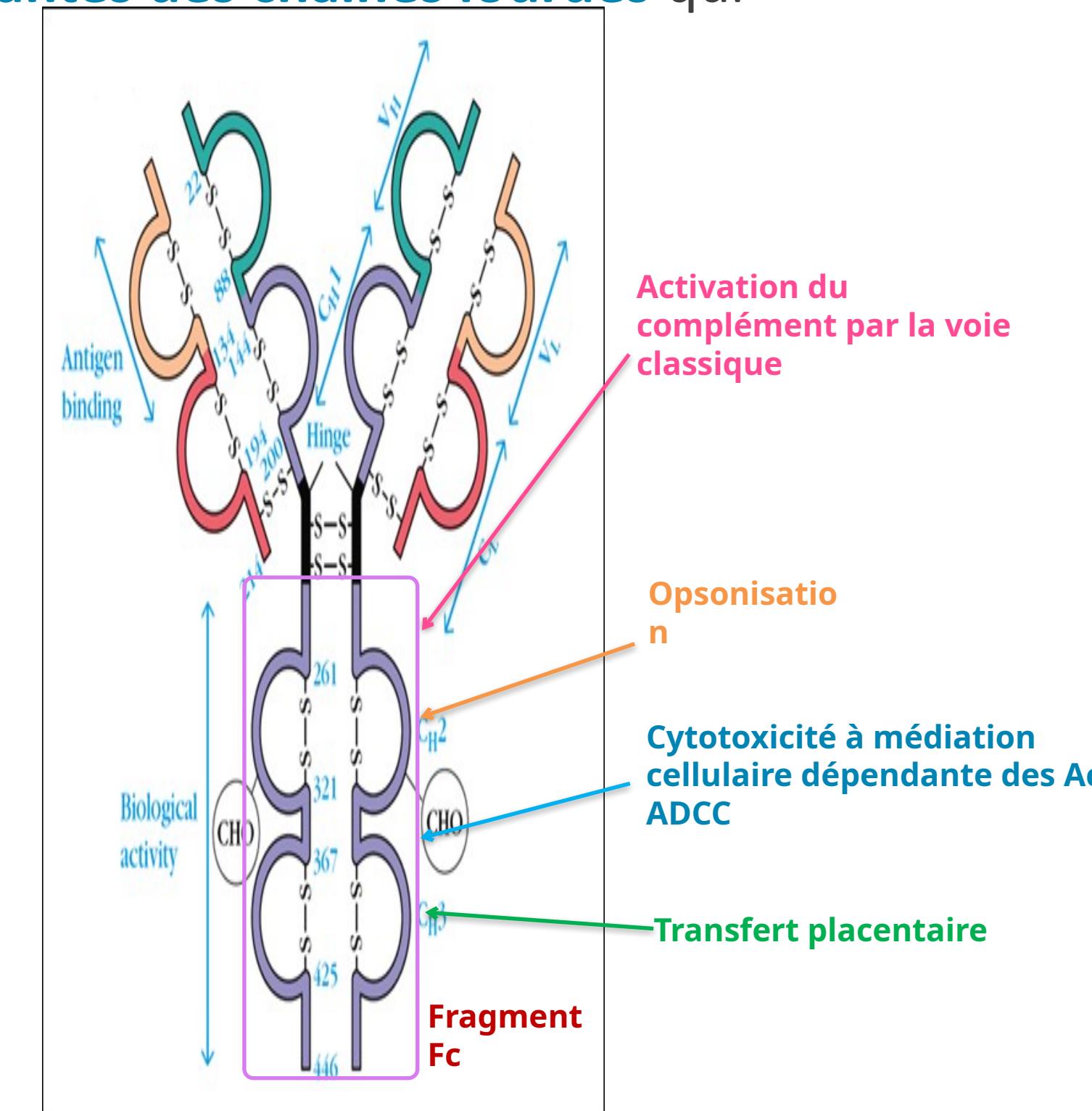
1. Fonction de reconnaissance:

- 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



2. Fonctions biologiques:

- Liée au **fragment Fc** des immunoglobulines
- 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 fonctionnelles



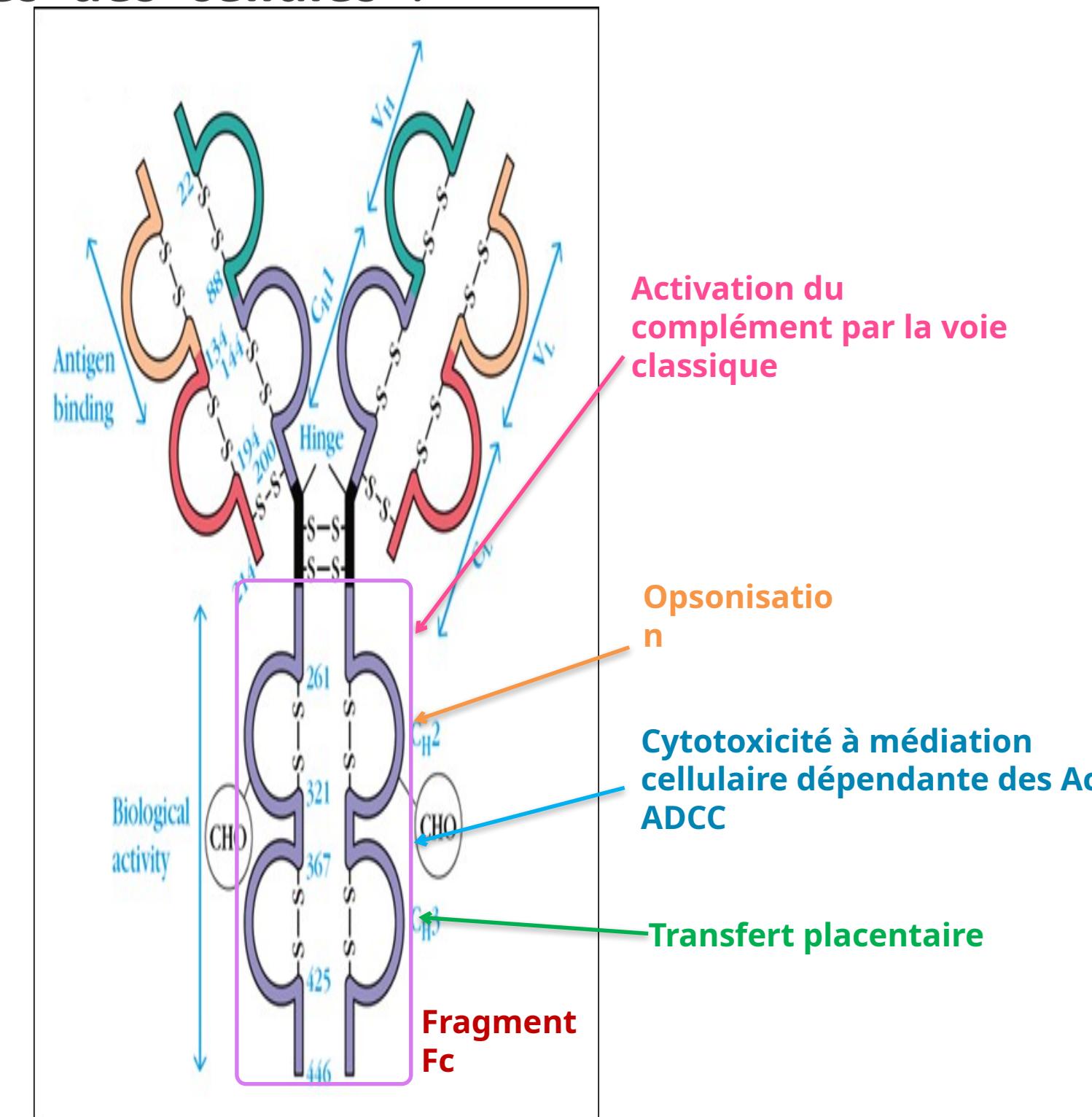
2. Fonctions biologiques:

- 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** :

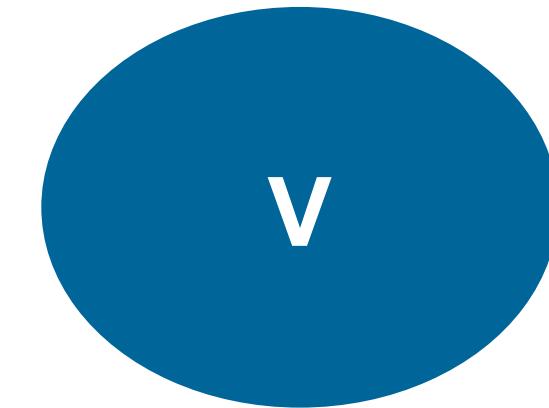
- ✓ L'activation du système du complément
- ✓ L'opsonisation
- ✓ La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des Ac : ADCC

➤ Autres fonctions biologiques :

- ✓ Transfert placentaire
- ✓ Catabolisme



— Immunoglobulines —



Caractéristiques des immunoglobulines

1. Immunoglobulines G: IgG

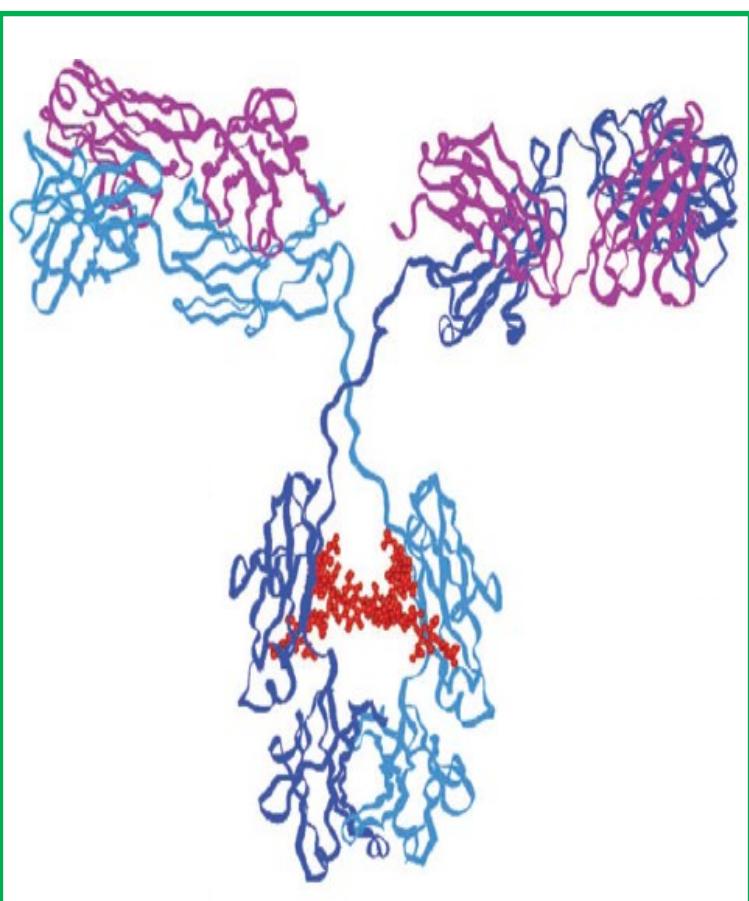
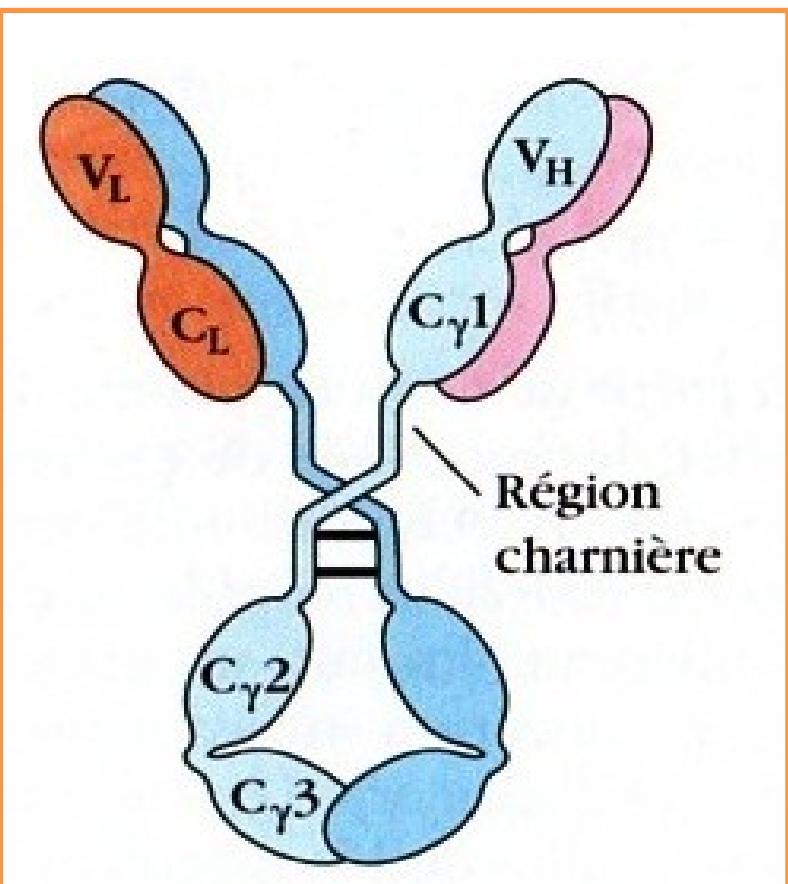
- Représentent 75 à 85 % environ, des Ig sériques humaines
- concentration sérique comprise entre 8 à 12 g/l
- Molécules monomériques formées par l'association de 2 chaînes lourdes γ (contenant 4 domaines) et 2 chaînes légères κ ou λ

Propriétés physicochimiques :

PM : 150.000 Da

Constante de sédimentation : 7 unités SVEDBERG

Teneur en glucides : 2 à 3 %

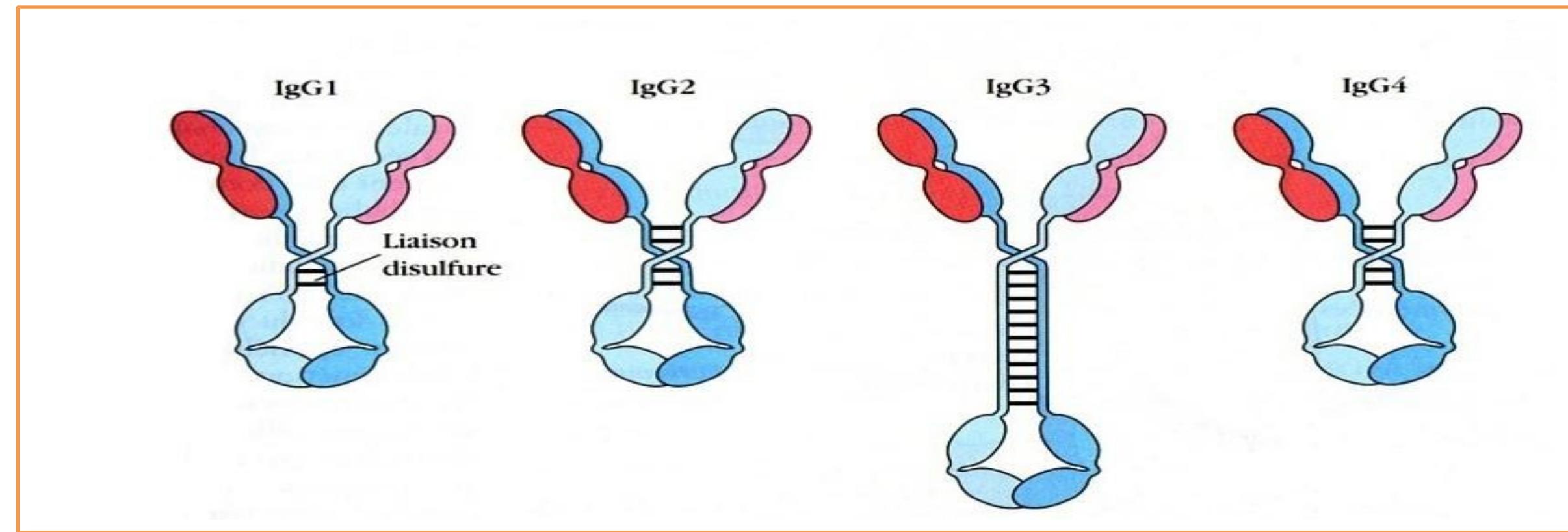


1. Immunoglobulines G: IgG

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



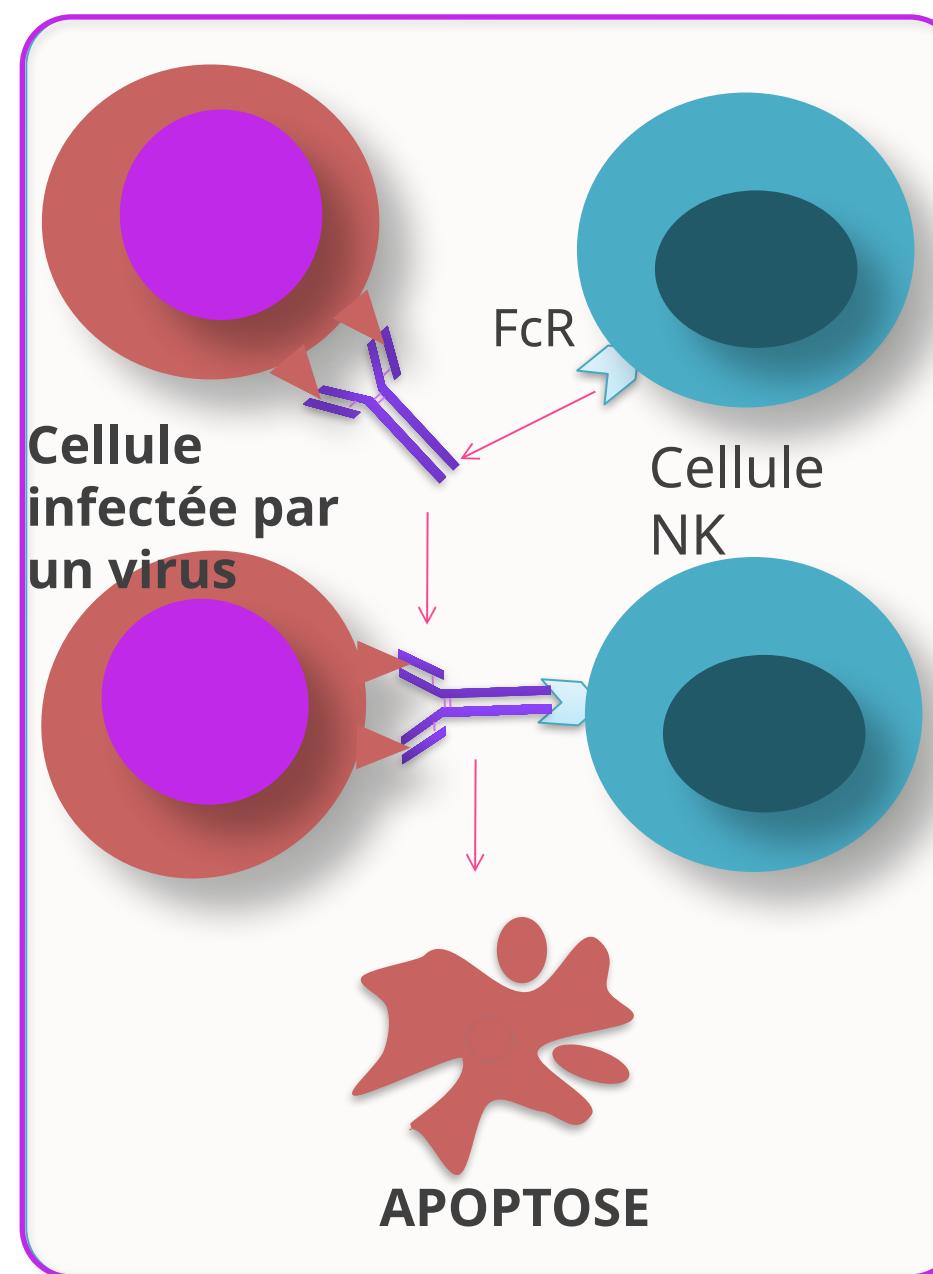
Distribution	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
70 %	18 %	8 %	4 %	
23	23	8	23	

1. Immunoglobulines G: IgG

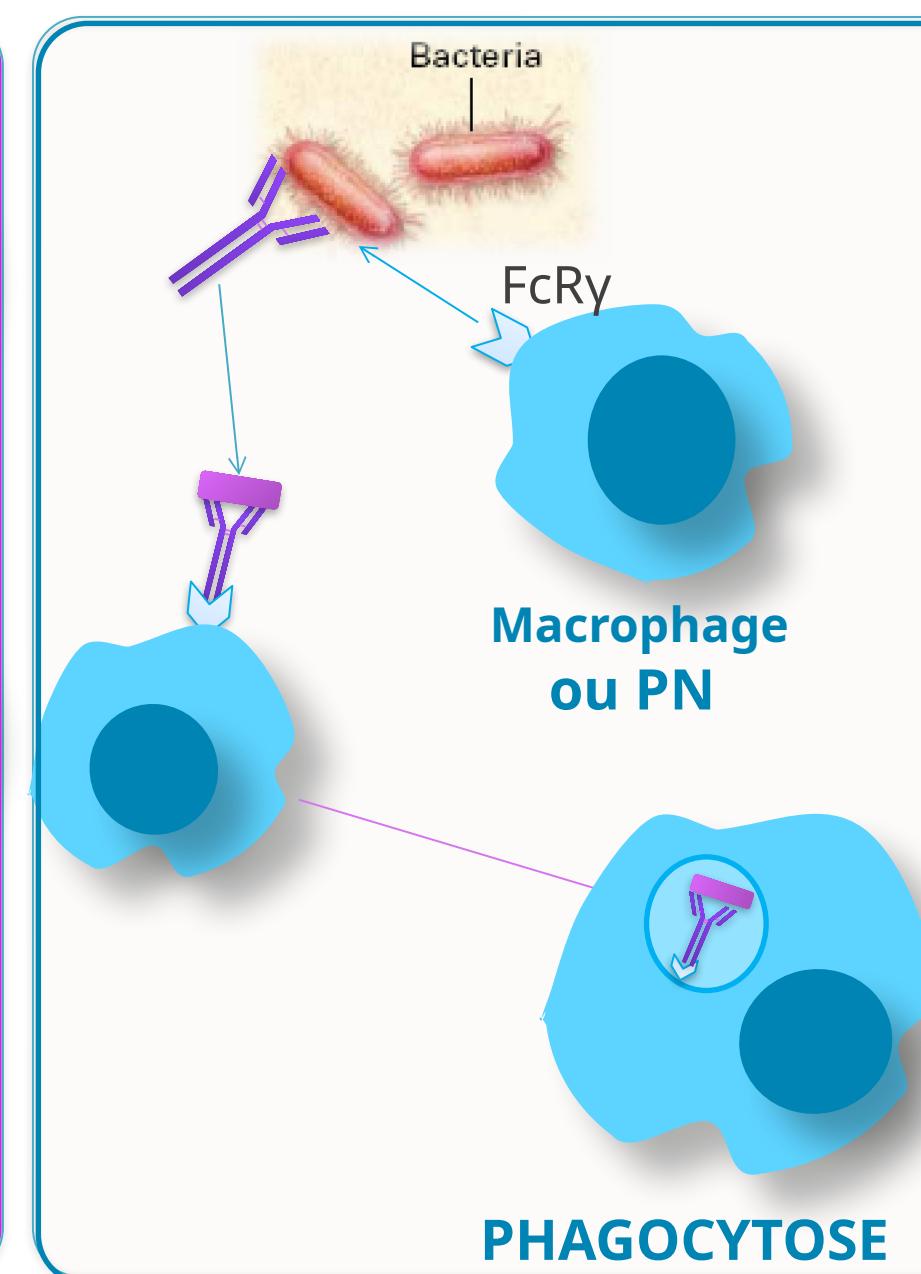
Fonctions biologiques

L'IgG est un IgG fixé à une surface cellulaire pour déclencher l'effacement. Il peut également être fixé aux cellules par le biais d'un récepteur et nécessite la présence d'isotypes IgG pour déclencher l'activation du complément par la voie classique, le site de fixation du complément C1q se trouve sur les domaines CH2 et CH3 des chaînes y.

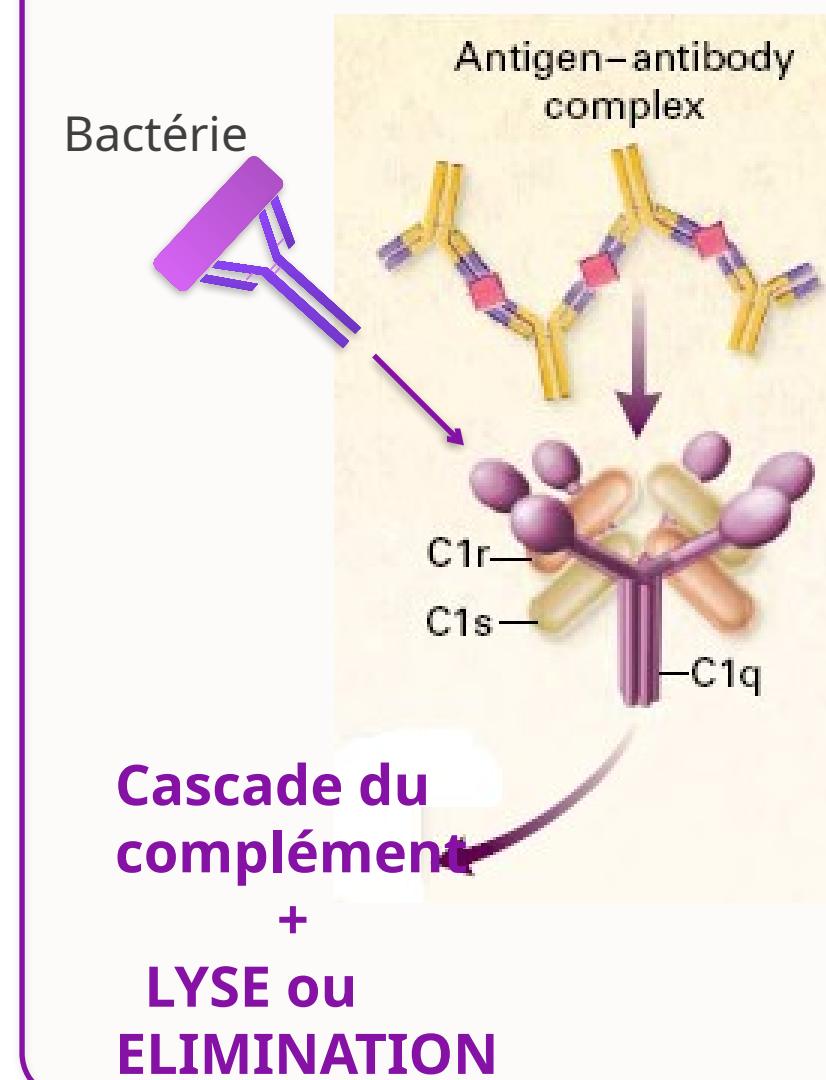
ADCC



Opsonisation



Activation du complément par la voie classique

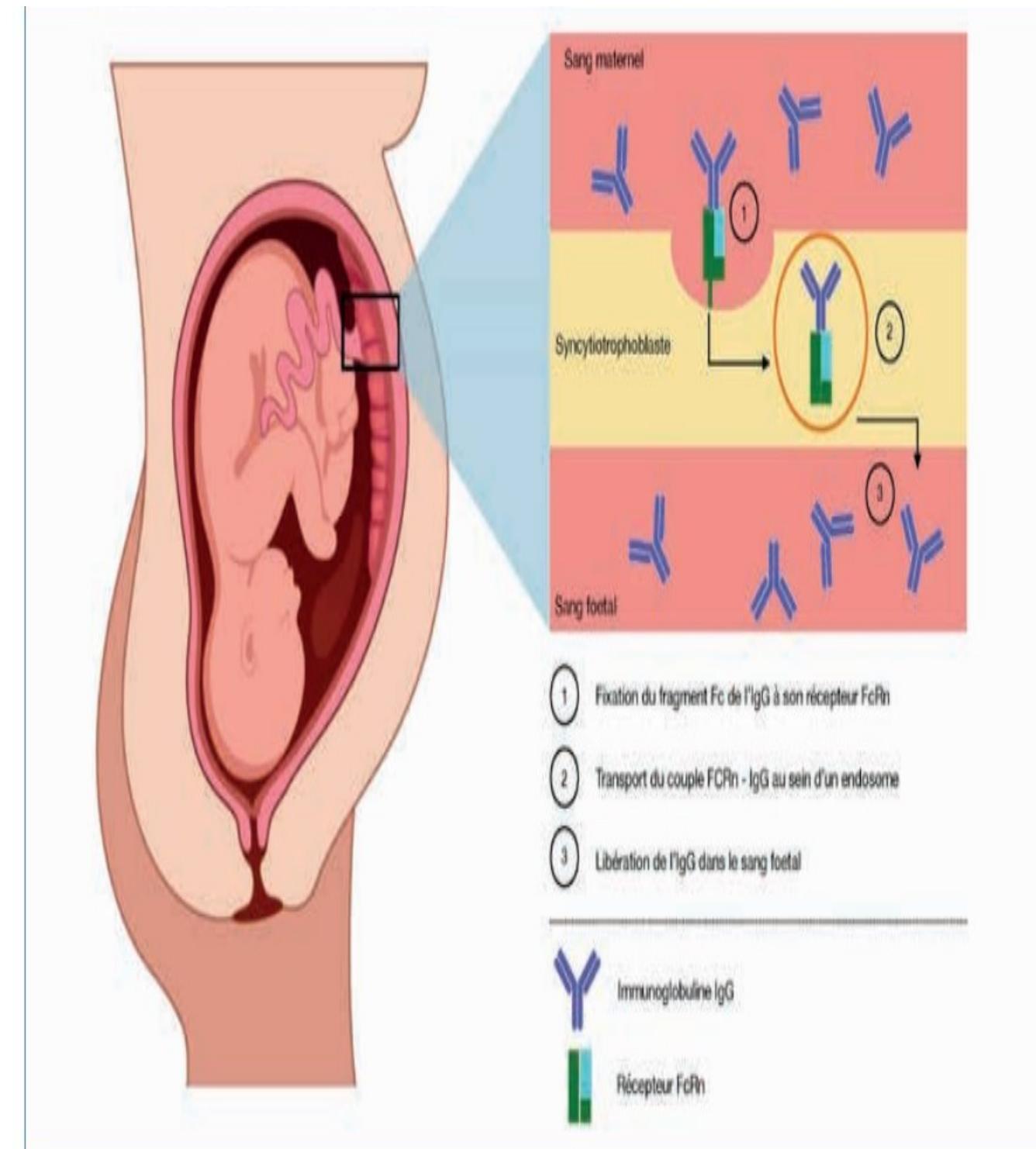


1. Immunoglobulines G: IgG

Fonctions biologiques

Transfert placentaire

- Les IgG sont les seules Ig à pouvoir traverser la barrière placentaire grâce à un site de traversée placentaire se trouvant sur les domaines CH2 et CH3 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

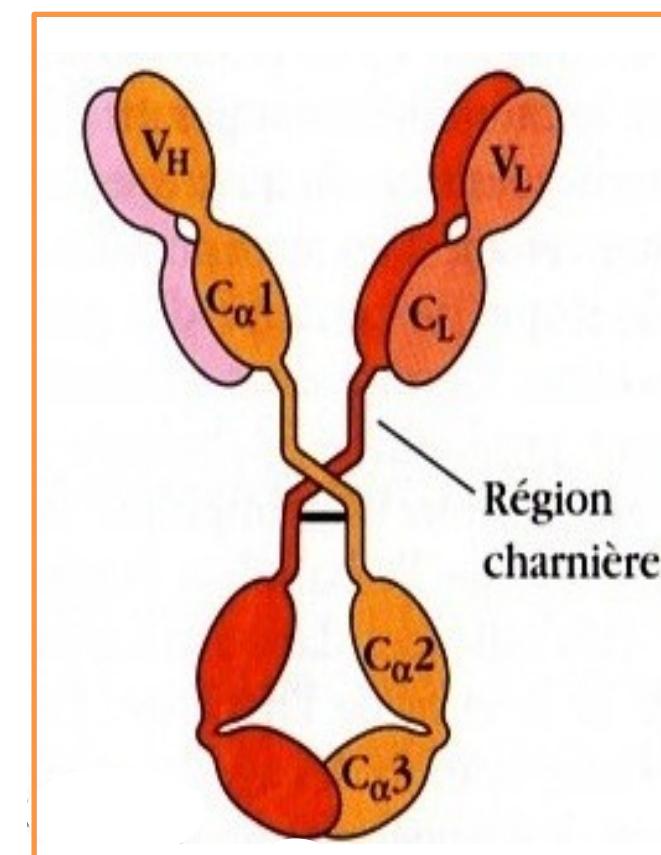
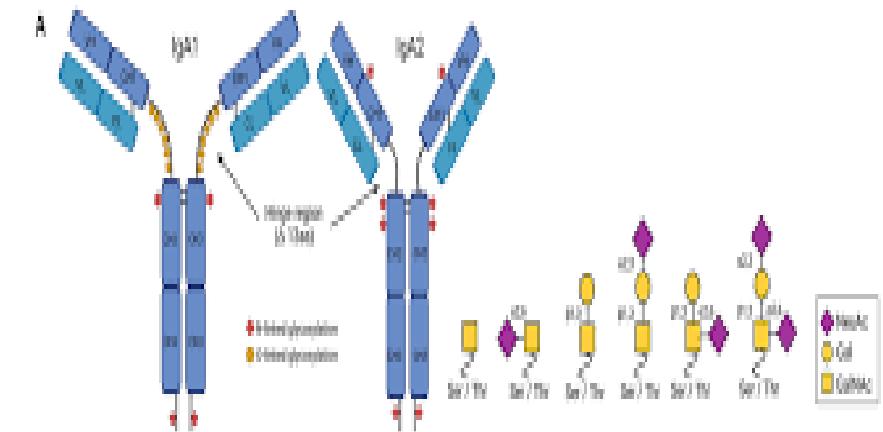
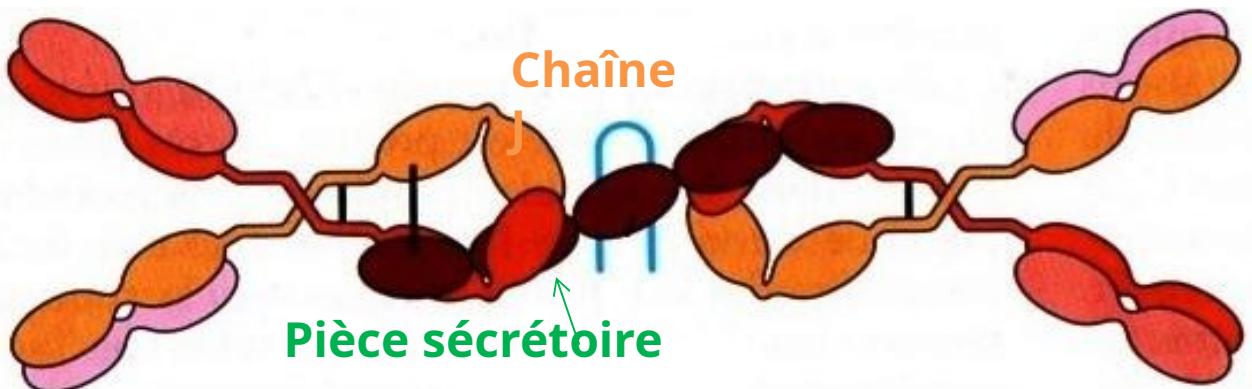


2. Immunoglobulines A: IgA

□ Elles sont essentiellement:

- ✓ **Monomériques dans le sérum**
- ✓ **Dimériques (IgA sécrétoires) dans les sécrétions**

➤ Cette polymérisation se fait grâce à une chaîne polypeptidique « J » ainsi qu'une pièce sécrétoire



2. Immunoglobulines A: IgA

Les IgA sériques

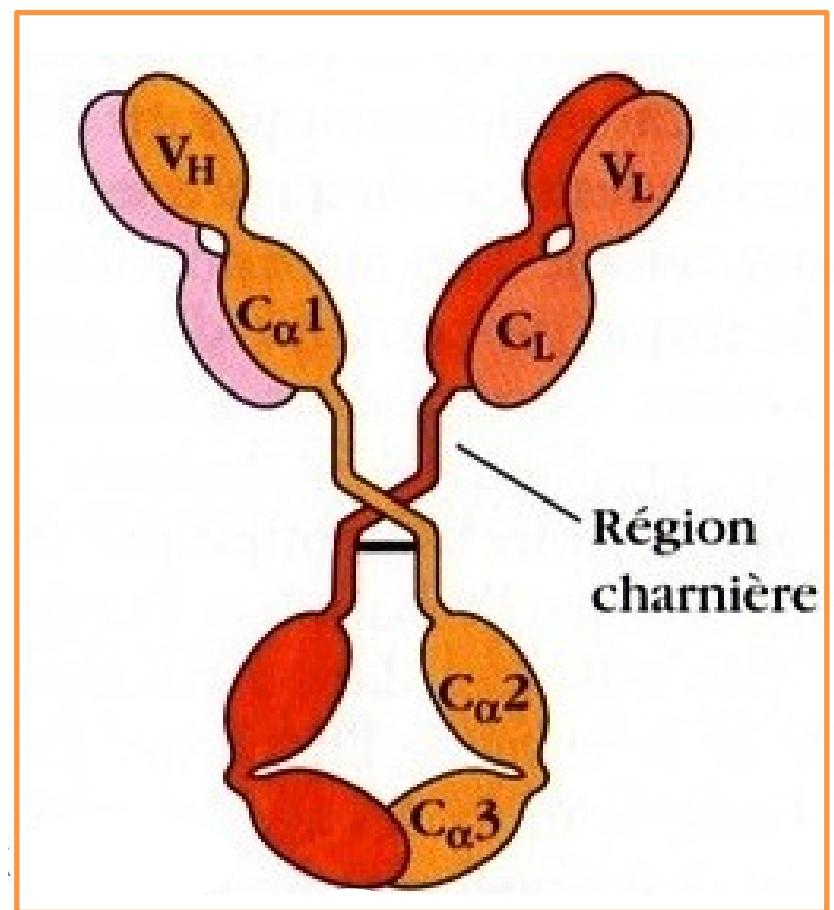
- Représentent 15% environ des Ig circulantes
- Concentration sérique de 2 à 4 g/l
- Proportion relativement faible due au catabolisme rapide ($\frac{1}{2}$ vie = 6J)
-
- la quantité quotidienne d'IgA synthétisée (60 mg/kg/jour) > IgG (30mg) > IgM (8mg),
- ce qui fait de cette protéine une « Ig majeure »

Propriétés physicochimiques :

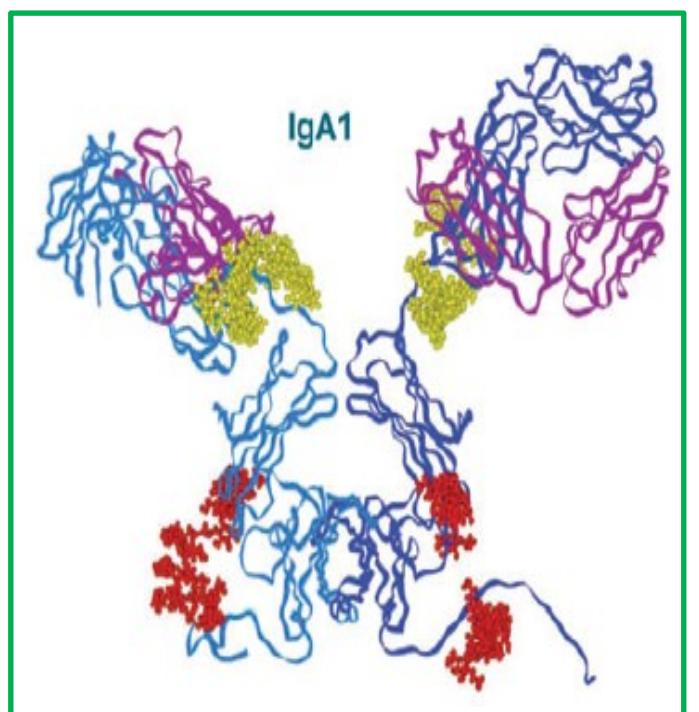
PM : 160.000

Constante de sédimentation : 7S

Teneur en glucides : 6 à 9 %



- **Monomères construits sur le modèle des molécules d'IgG : deux chaînes légères (κ ou λ), fixées à deux chaînes lourdes α possédant 4 domaines**
- **Deux sous-classes : IgA 1 (80 %) et IgA2 (20 %), qui diffèrent entre elles par la structure de leurs chaînes α**



2. Immunoglobulines A: IgA

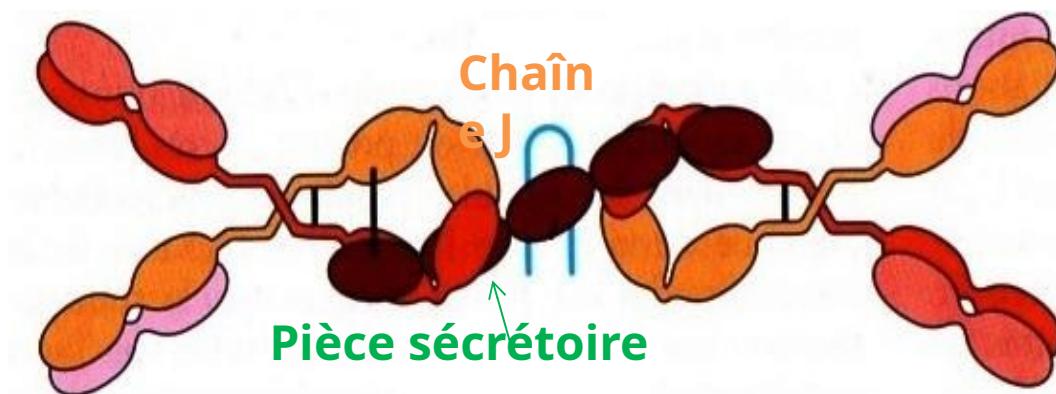
IgA sécrétaires (IgAs) :

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

Propriétés physicochimiques :

PM : 400.000

Constante de sédimentation = 11S



chaîne J (Joining) :
Glycoprotéine de jonction
PM = 16.000
synthétisée par les cellules productrices d'Ig et se liant à elles juste avant l'excrétion

- 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 sécrétatoire (SC)** :

composant sécrétatoire :

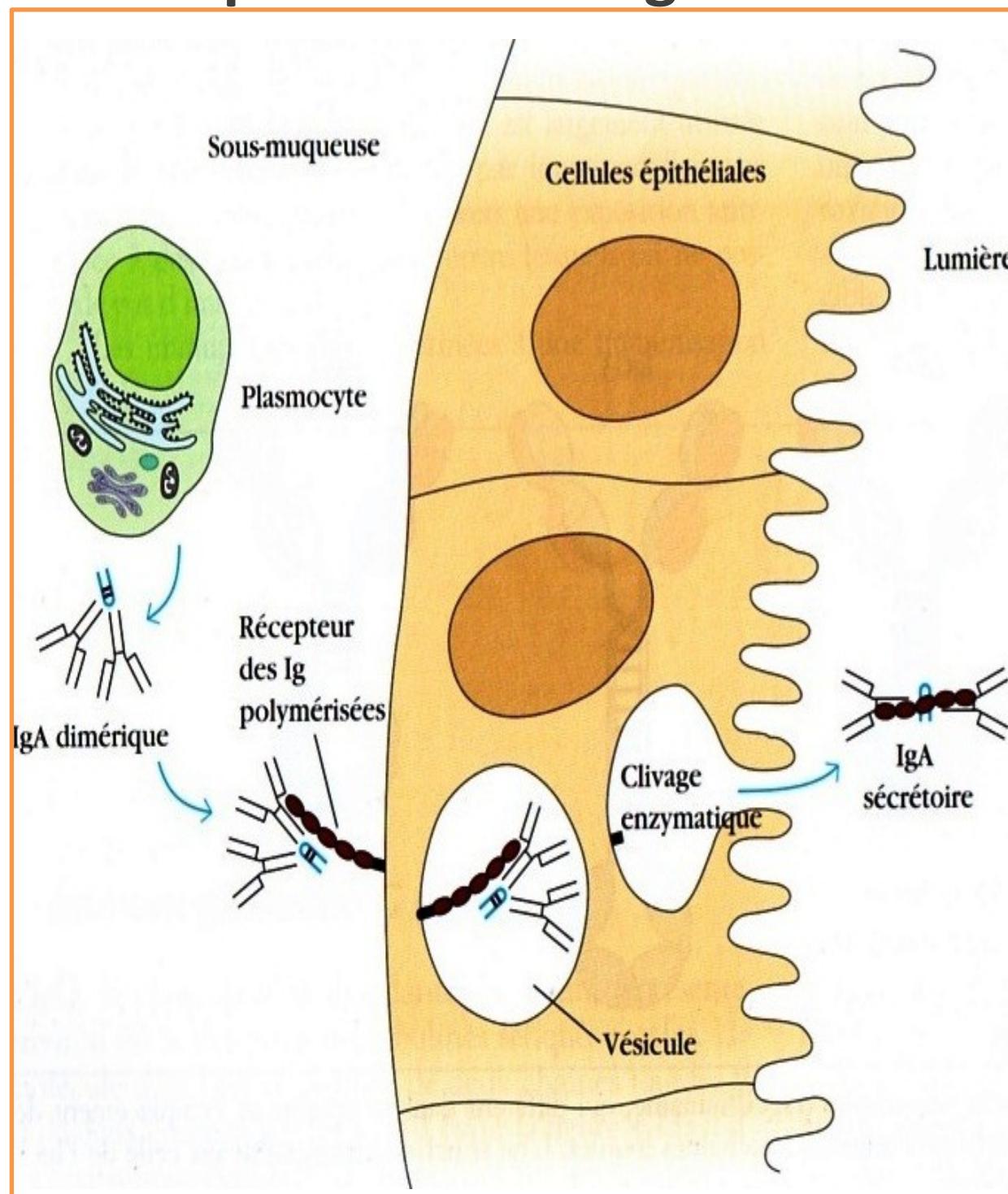
Synthétisé indépendamment des molécules d'IgA par les cellules épithéliales des surfaces muqueuses et glandulaires
Constitue le fragment ectoplasmique du récepteur membranaire poly-Ig de PM = 100.000

2. Immunoglobulines A: IgA

IgA sécrétaires (IgAs) :

L'IgAs est formée lors du transport à travers les cellules épithéliales des muqueuses et des glandes

- 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.



2. Immunoglobulines A: IgA

Fonctions biologiques

→ Toutes les formes d'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
- 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. Immunoglobulines A: IgA

Fonctions biologiques

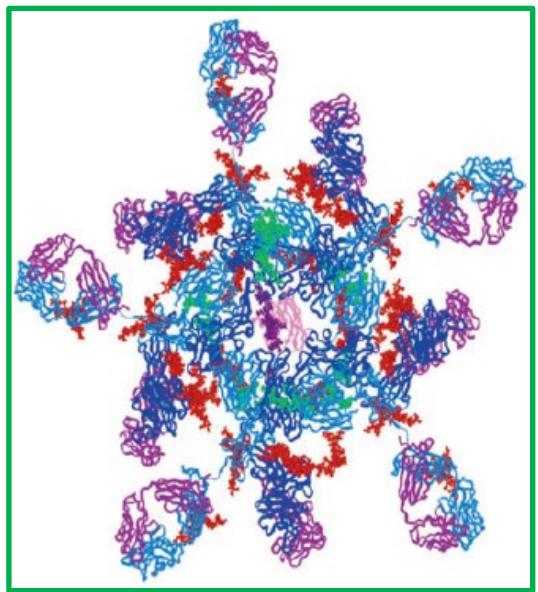
2. IgAs : Rôle de barrière immune :

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

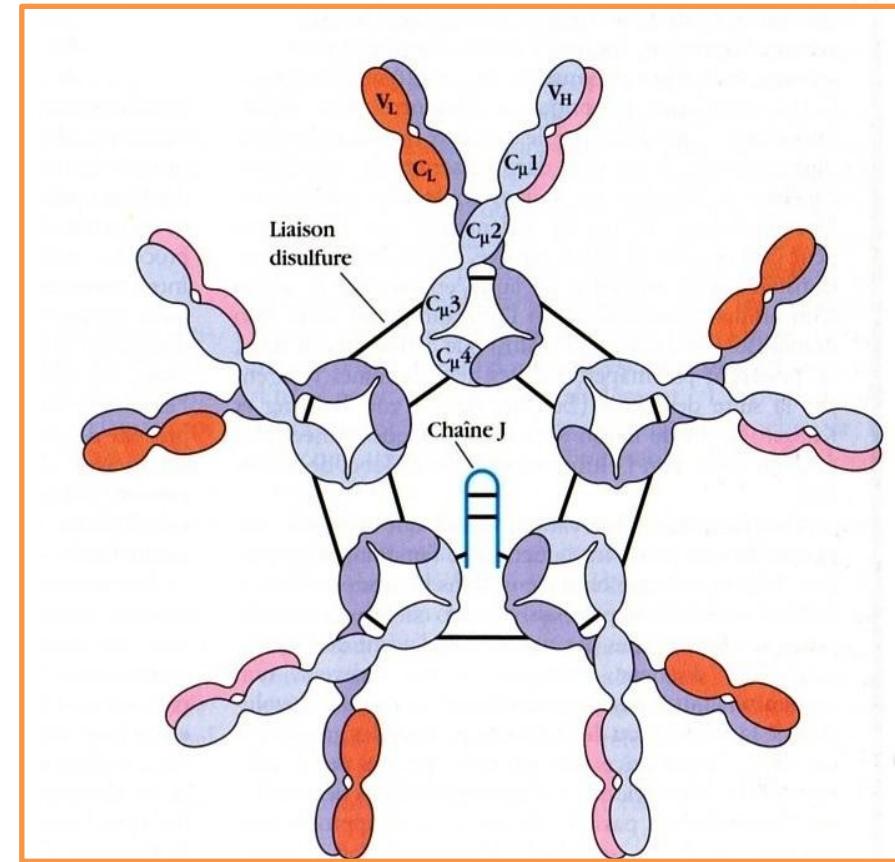
- **Diminuent l'adhésion des bactéries** (*salmonella, vibrio cholerae, neisseria gonorrhoeae ...*)
aux muqueuses, facilitant, leur mélange au mucus et donc leur élimination
- **Neutralisent les virus** (*virus de la poliomyélite*), en empêchant leur fixation sur les cellules cibles
- En empêchant **l'absorption 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
- **Régulation de flore bactérienne par leur action bactériostatique.**

3. Immunoglobulines M: IgM

- ✓ 5 à 10 % de l'ensemble des Ig
- ✓ Concentration sérique moyenne = 2g/l
- ✓ Demi vie moyenne = 5 j



- Existent dans **le sérum, sous forme de pentamère** dont l'unité de base est constituée, sur le modèle des IgG, par deux chaînes légères (κ ou λ) et par deux chaînes lourdes μ 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 confère à la molécule une structure caractéristique en étoile, avec au bout de chacune des 5 branches, deux fragments Fab



Propriétés physicochimiques :

PM : 960.000
Constante de sédimentation : 19 S
Teneur en glucides : 10 à 12 %

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

3. Immunoglobulines M: IgM

Fonctions biologiques

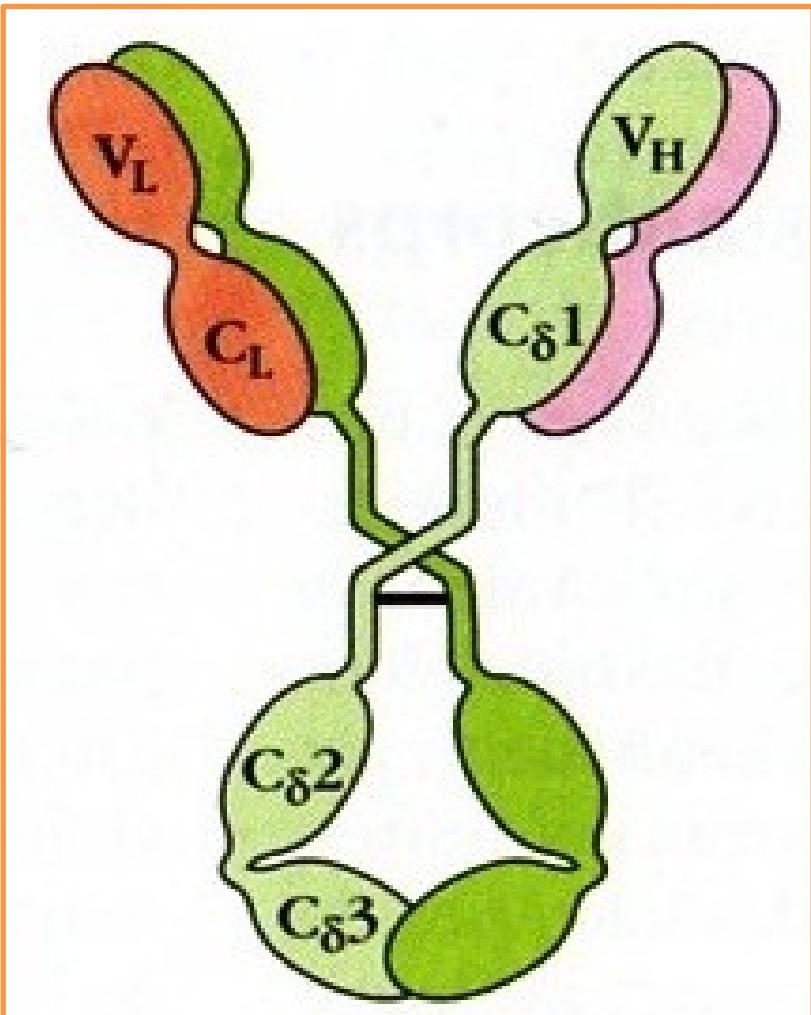
- Apparaissent précocement au cours de la vie fœtale
- Les IgM sont **les premiers** anticorps à être synthétisés lors d'une réponse immunitaire humorale
- Essentiellement confinées au compartiment **intra-vasculaire**
- Particulièrement actives dans les processus suivants :
 - **Anticorps dits naturels** 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

4. Immunoglobulines D: IgD

- ✓ 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

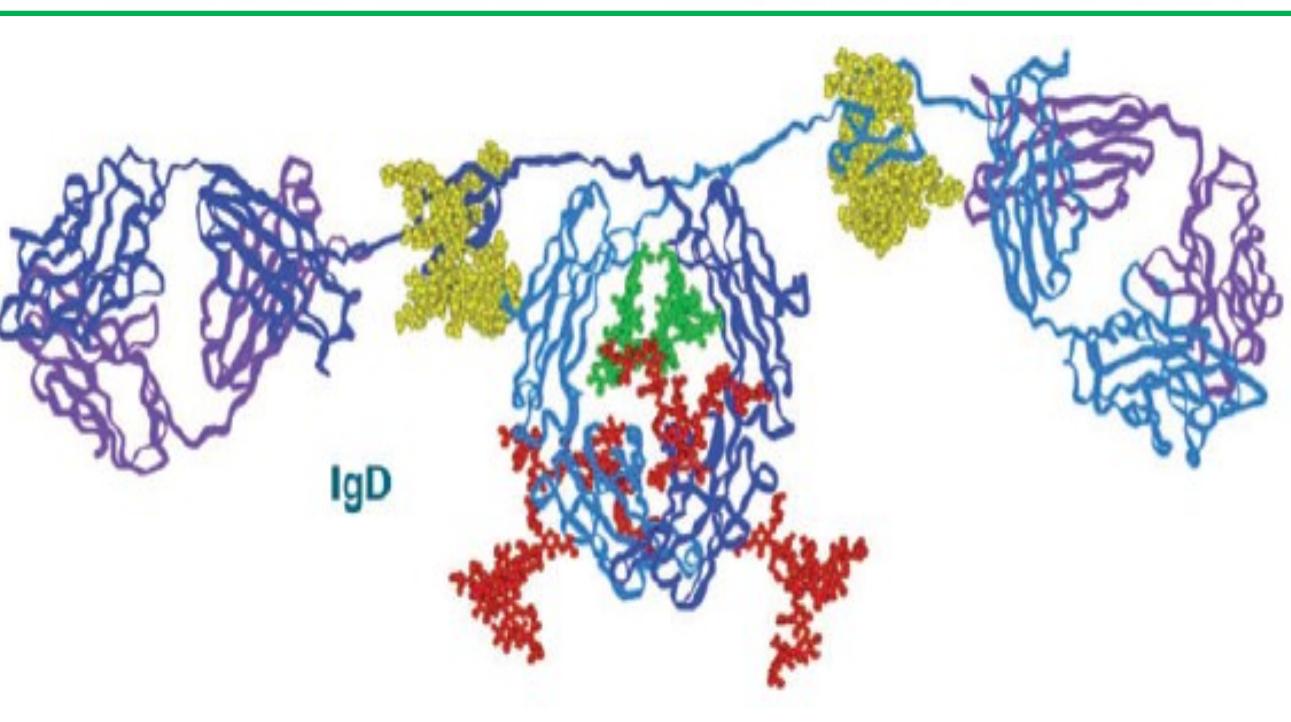
Propriétés physicochimiques :

PM : 180.000
Constante de sédimentation : 7S
Teneur en glucides : 7 à 14 %



Fonctions biologiques

- Les IgD sont présentes à la surface des lymphocytes B du sang périphérique
- Elles constituent les récepteurs BCR



5. Immunoglobulines E: IgE

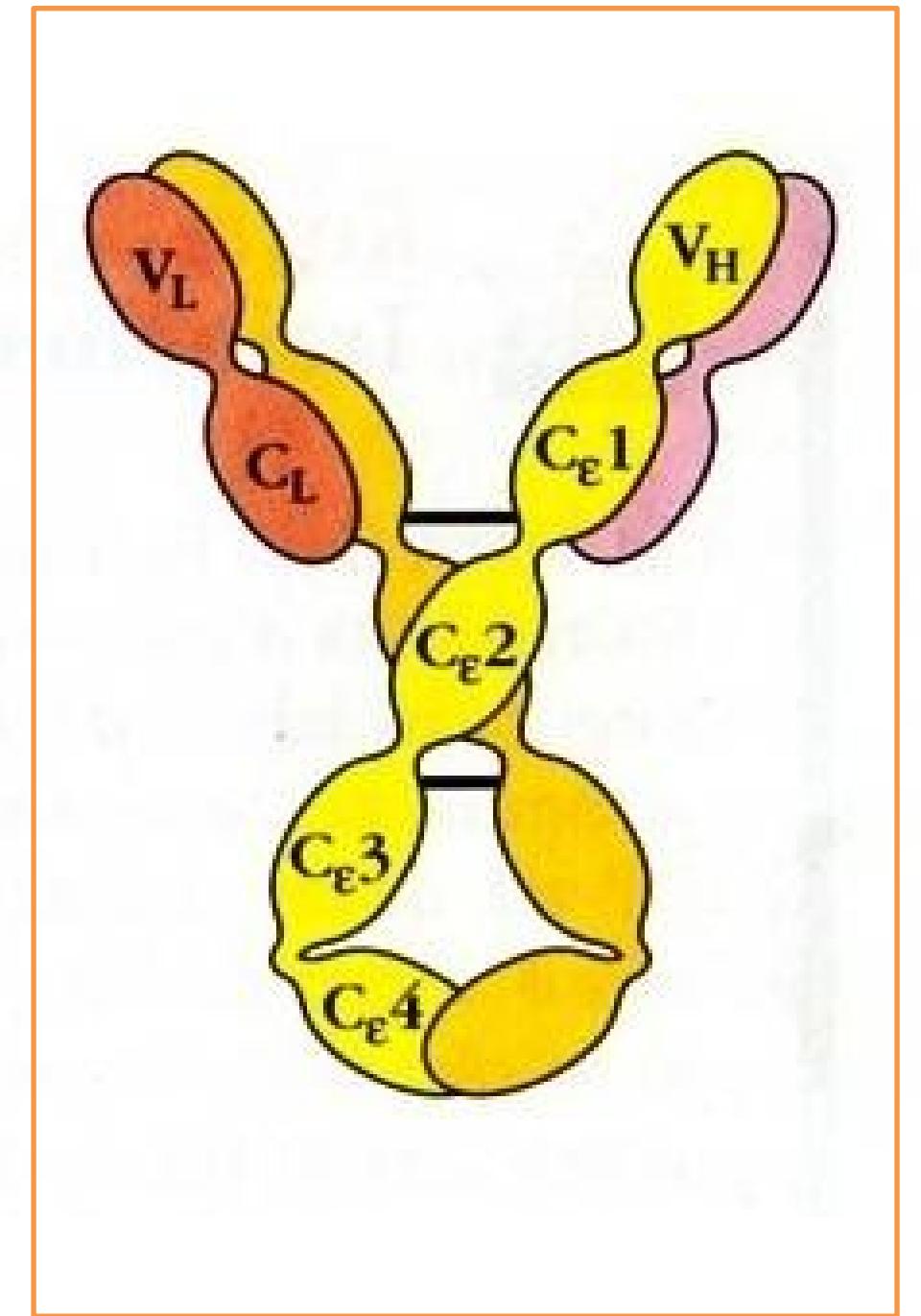
- ✓ Constituées, comme les autres Ig par deux chaines légères (κ ou λ) , et par deux chaînes lourdes ϵ
- ✓ Les chaînes ϵ possèdent 05 domaines
- ✓ Concentration très faible (0.1/3 mg/l en moyenne chez l'adulte)
- ✓ Demie vie très courte : 2 à 4 J

Propriétés physicochimiques :

PM : 190.000

Constante de sédimentation :

Teneur en glucides : 12 %

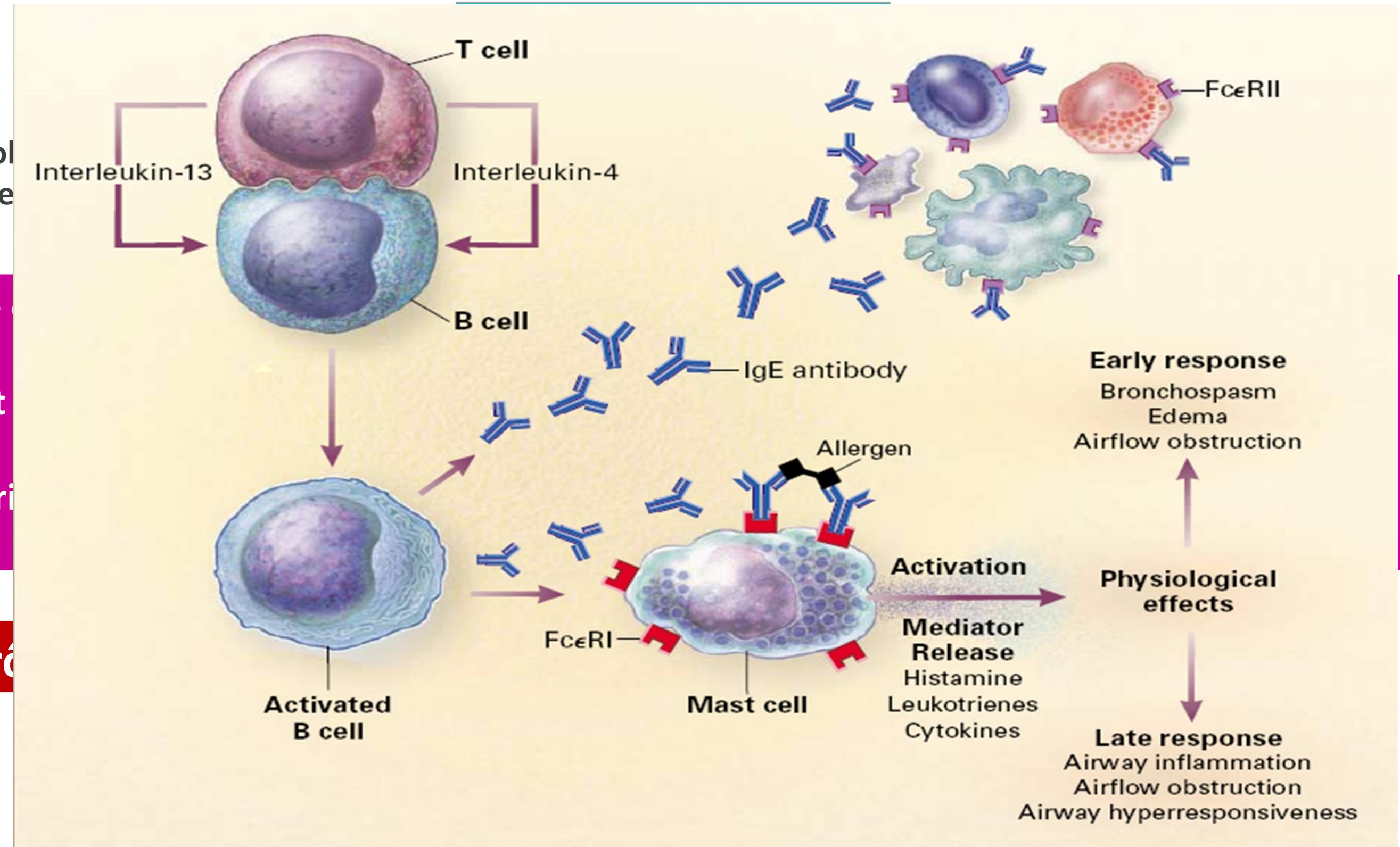


5. Immunoglobulines E: IgE

- La propriété biologique d'IgE
- On dit qu'elles sont les plus actives

Le rôle d'IgE dans l'allergie
Il s'agit d'un anticorps de type IgE.
Les IgE contribuent à l'allergie.

Le rôle d'IgE dans l'allergie



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	γ1	γ2	γ3	γ4	α1	α2	μ	ε	δ
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 phagocytes	++	+/-	++	+	-	-	?	-	-
Transfert à travers la muqueuse	-	-	-	-	++	++	+	-	-
Induit la dégranulation des mastocytes	-	-	-	-	-	-	-	++	-

Les niveaux d'activité sont indiqués comme suit : ++ = élevée ; + = modérée ; +/- = faible ; - = aucune ; ? = Douteuse.

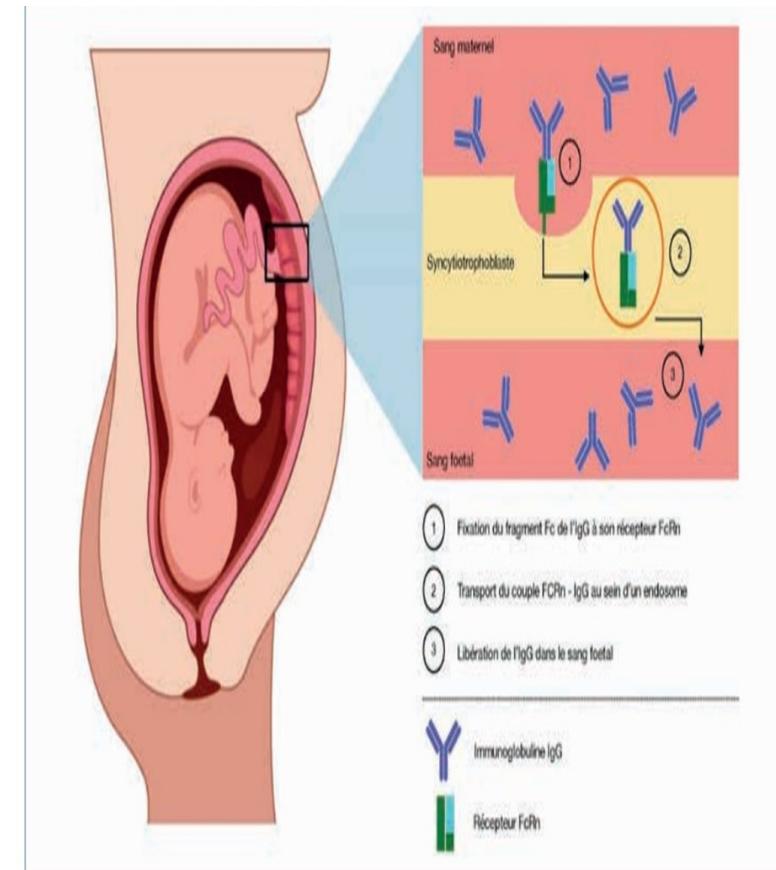
— Immunoglobulines —

VI

Ontogénie des immunoglobulines

1. Production d'Ac chez le fœtus :

- Le fœtus est capable de synthétiser assez tôt certaines classes d'Ig :
 - ✓ on décèle des anticorps IgM dès la 10ème semaine de la vie fœtale
 - ✓ de très faible quantité d'IgG dès la 12ème
- Seules les IgG maternelles franchissent le placenta par un phénomène de transport actif
 - ✓ Ce passage reste modeste pendant les deux premiers trimestres de la grossesse
 - ✓ Ce n'est que vers la 20ème semaine que la perméabilité placentaire pour cette Ig augmente considérablement
 - Les enfants nés avant terme sont donc d'autant moins protégés que ceux nés à terme



Le fœtus acquiert de façon passive des IgG maternelles à des taux atteignant pratiquement ceux de la mère à la naissance

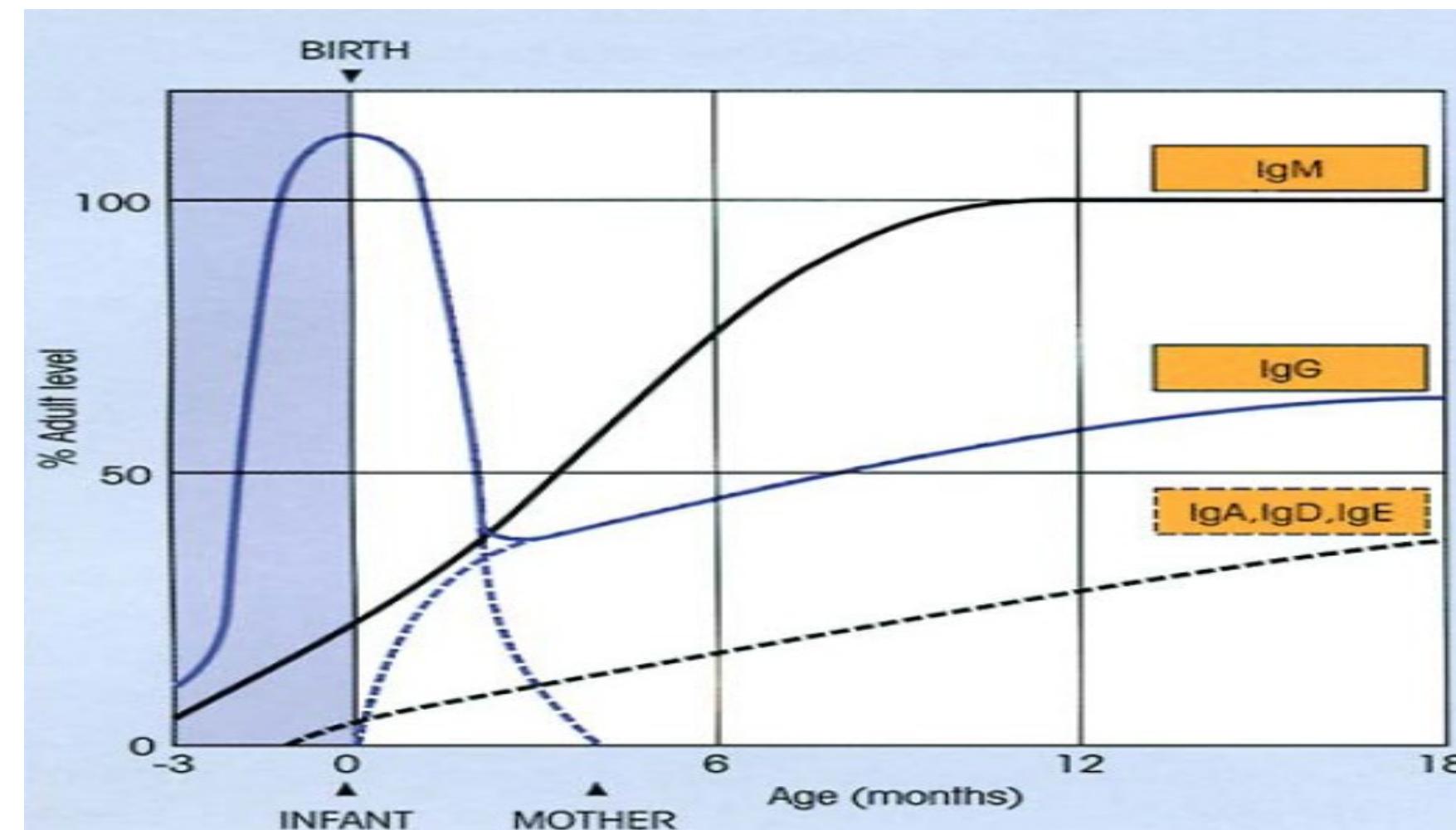
2. Production d'Ac après la naissance :

IgG :

- 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 physiologique** aux alentours **de 2 à 3 mois**
- Quant aux IgG de l'enfant, leur taux va augmenter pour atteindre celui dès l'âge de **deux ans**

IgM : le taux augmente régulièrement depuis la naissance pour atteindre celui de l'adulte après l'âge de **un an**

IgA, IgD, IgE : Elles se développent plus lentement que les précédentes et n'atteignent les valeurs de l'adulte que vers la **dixième année**



— Immunoglobulines —

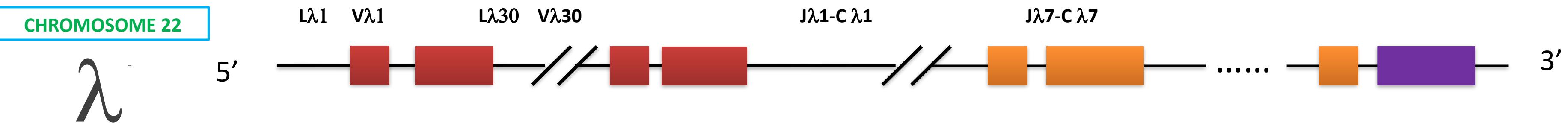
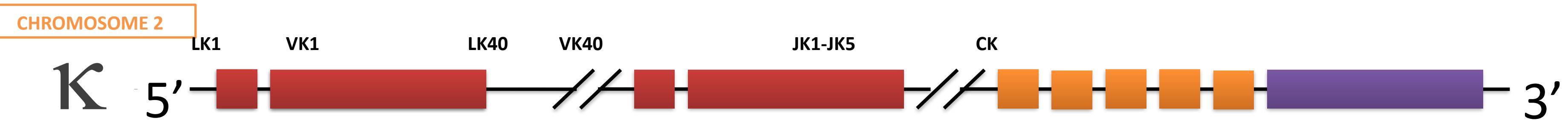
VII

Synthèse des immunoglobulines

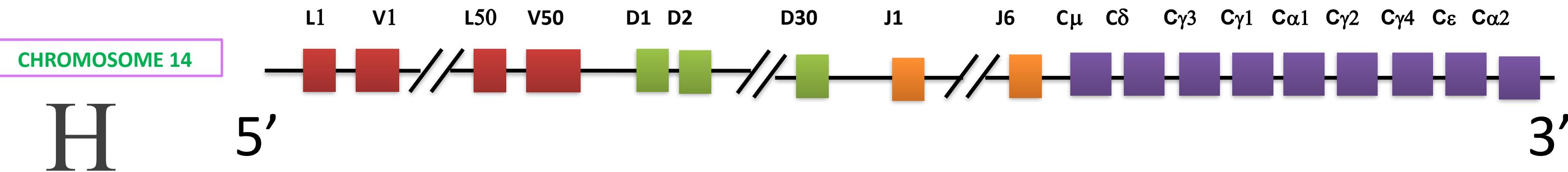
1. Bases génétiques:

- On estime que le système immunitaire des mammifère peut générer plus de **10¹⁰ d'anticorps différents**
 - Cette énorme diversité de la structure des Ig doit nécessairement dériver d'un système génétique capable de créer cette formidable diversité
- Le DNA des cellules germinales contient de **multiples séquences codantes appelées segments géniques ou EXONS** codant des parties d'unes même chaîne légère ou d'une même chaîne lourde, éparpillés par des régions non codantes appelées **INTRONS**
 - Ces **exons se réunissent grâce à des réarrangements du DNA**, intervenant au cours de la différenciation des LB 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 λ → chromosomes 22**
 - **chaines κ → chromosomes 2**
 - **chaînes lourdes → chromosomes 14**

2. Organisation multigénique des gènes des Ig:



Les familles multigéniques des **chaînes légères κ et λ** contiennent **3 groupes séparés d'exons** :
V , **J** (pour jonction) et **C** [V et J : codent pour la partie variable, C : code pour la partie constante]



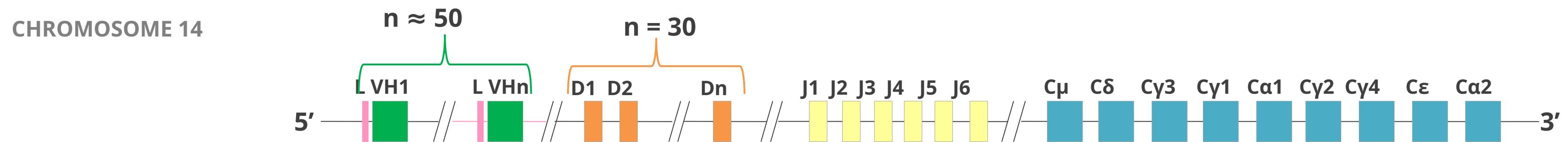
La famille multigénique des **chaînes lourdes** contient **4 groupes séparés d'exons** dénommés :
V, **D** (pour diversité), **J** et **C** [V,D et J codent pour la partie variable, C codant pour la partie constante]

2. Organisation multigénique des gènes des Ig:

Répertoire des segments géniques V, D et J et leur combinatoire

Segment	Chaine lourde H	Chaines légères	
	H	Kappa	lambda
Variable (V)	50	40	30
Diversité (D)	30	00	00
Jonction (J)	06	05	04

2. Organisation multigénique des gènes des Ig:



REMARQUE :

Chaque segment génique V est précédé à son extrémité 5' par un petit exon qui codent pour un cours peptide signal ou leader(L) qui guide la chaîne lourde ou légère à travers le réticulum endoplasmique

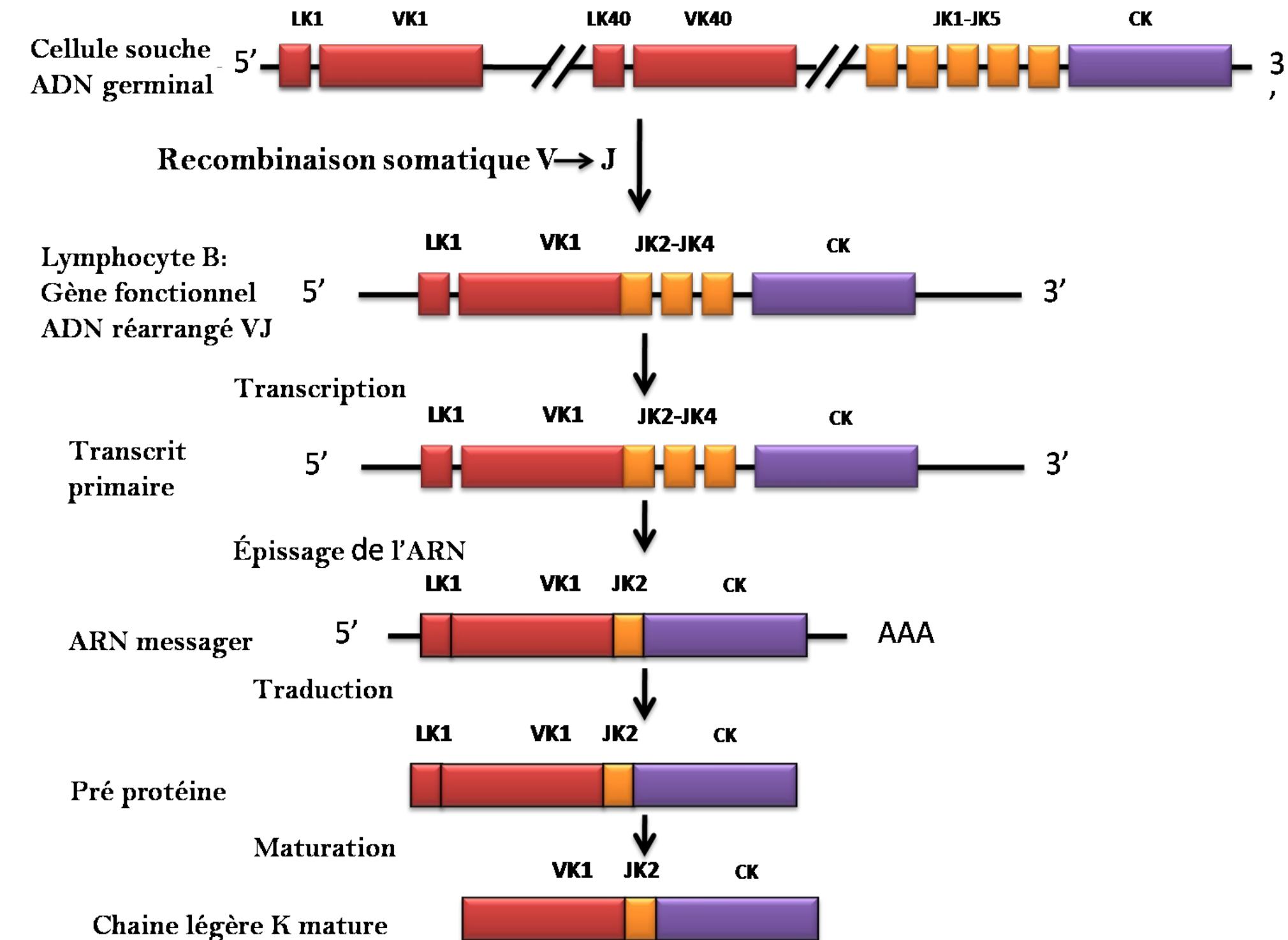
➤ Le peptide signal est clivé des chaînes lourdes ou légères avant l'assemblage de la molécule d'Ig

2. Organisation multigénique des gènes des Ig:

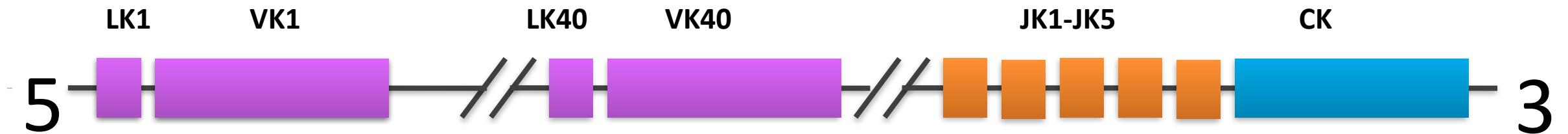
Cas des chaînes légères :

Les gènes fonctionnels des chaînes légères sont créés par **le réarrangement au hasard des segments géniques** du DNA de la lignée germinale survenant lors de la maturation des lymphocytes B

- Au cours de ce réarrangement, **l'un des exons V s'accorde à l'un des exons J** formant **une combinaison V-J**
- **Le gène fonctionnel formé** contient dans l'ordre, les régions suivantes, de l'extrémité 5' à l'extrémité 3': un cours exon leader (L), une séquence non codante (intron), **un segment V-J uni, un second intron et un exon C**
- Ce gène fonctionnel est transcrit en ARN primaire avec des introns (correspondant à l'ADN situé entre les gènes), des exons (qui codent pour les protéines) et une terminaison poly-A
- Cet ARN primaire donne naissance à un ARN messager après excision et épissage des introns.
- Le ARNm est en suite traduit en chaîne légère

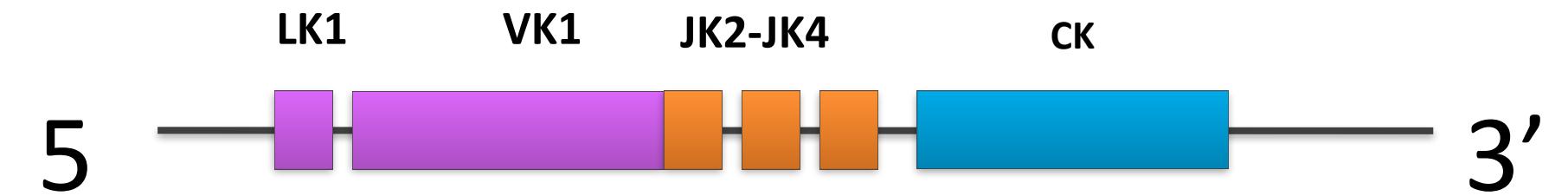


Cellule souche
ADN germinal



Recombinaison somatique VJ

Lymphocyte B:
Gène fonctionnel ADN réarrangé VJ

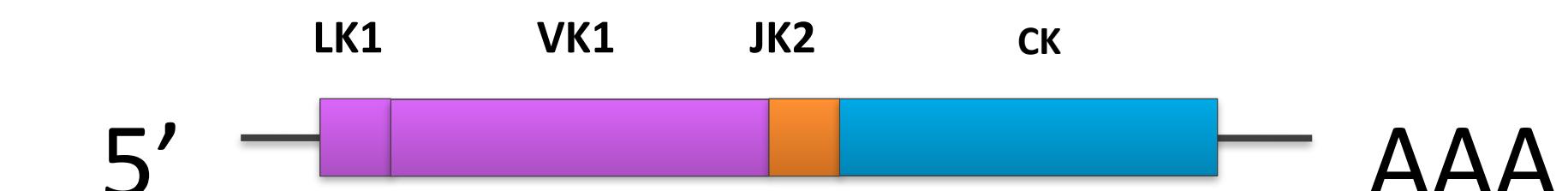


Transcription



Transcrit primaire

Épissage l'ARN

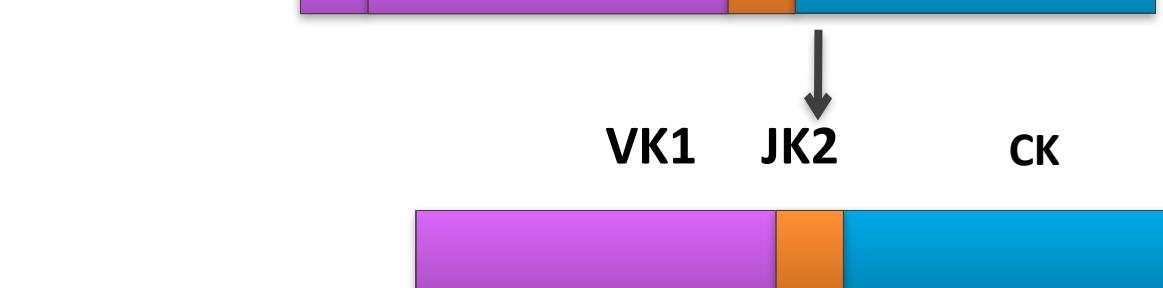


ARN messager

Traduction



Pré protéine



Maturation

Chaine légère K mature

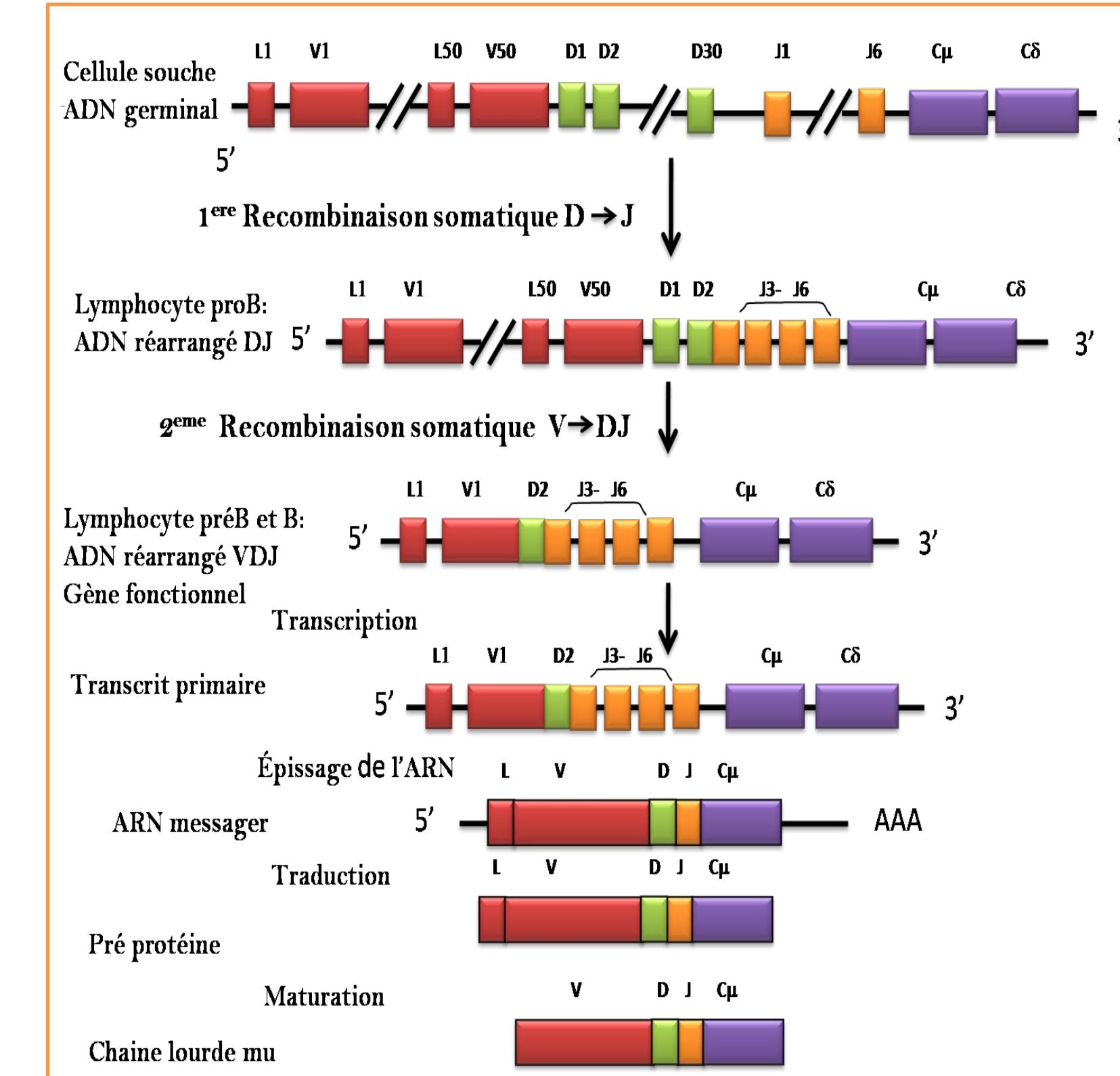
2. Organisation multigénique des gènes des Ig:

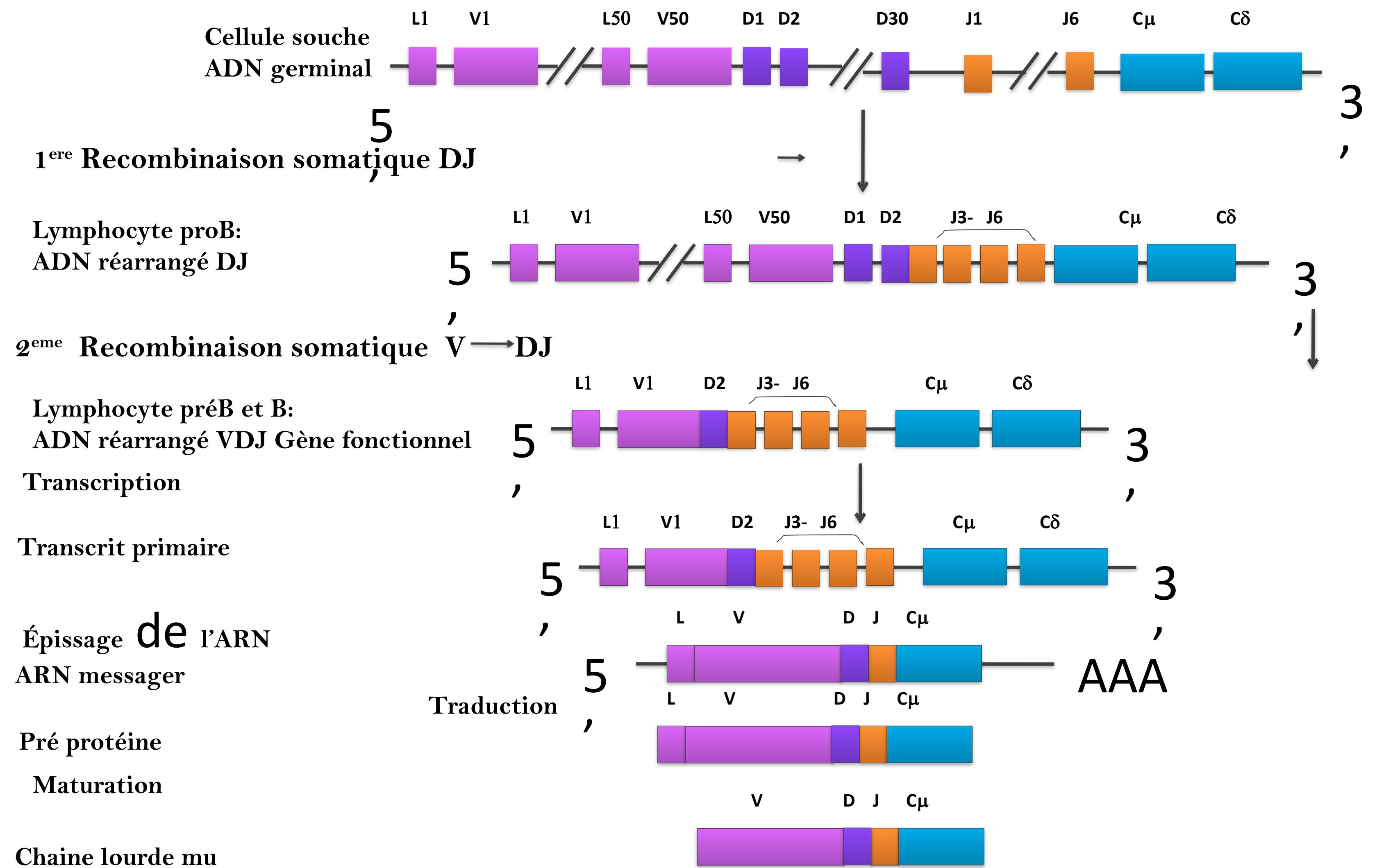
Cas des chaînes lourdes :

Dans le cas des chaînes lourdes, la création d'un gène fonctionnel nécessite **deux réarrangements successifs** :

- Un exon D se joint au hasard à l'un des exons J formant une **combinaison D-J**
- Le segment D-J se joint à l'un des exons V pour créer un **gène fonctionnel** (formé d'un exon L, un intron, un segment V-D-J uni, un intron et une série d'exons C) qui est transcrit en ARNm primaire incluant les transcrits **C μ** et **C δ**

Une **polyadénylation** et un **épissage différentiel** du transcript primaire donne un ARNm incluant soit le transcript **C μ** soit le transcript **C δ** pour être ensuite traduit soit en **chaîne lourde μ** soit en **chaîne lourde δ** .



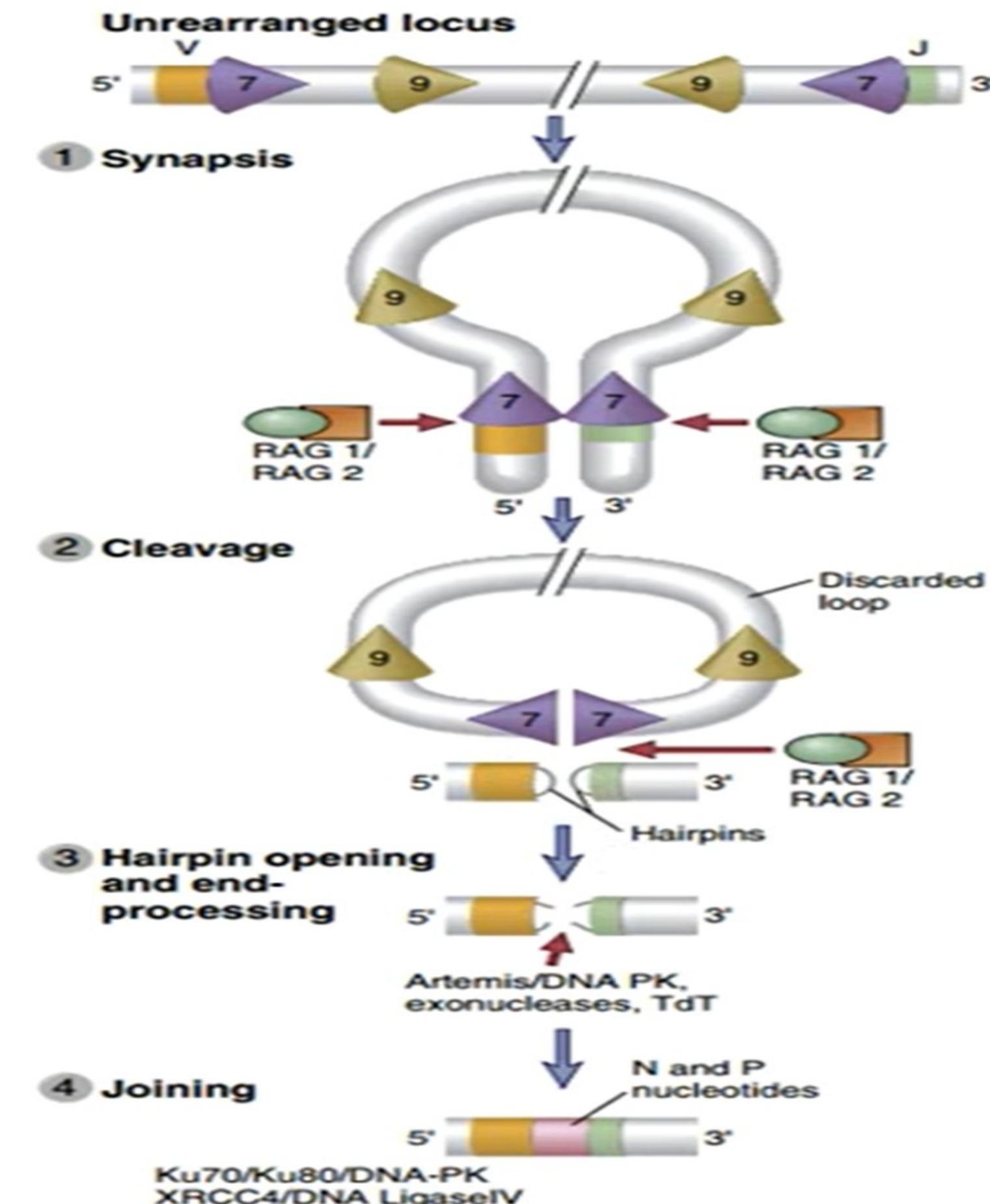


2. Réarrangement génique

Steps involved in DNA recombination

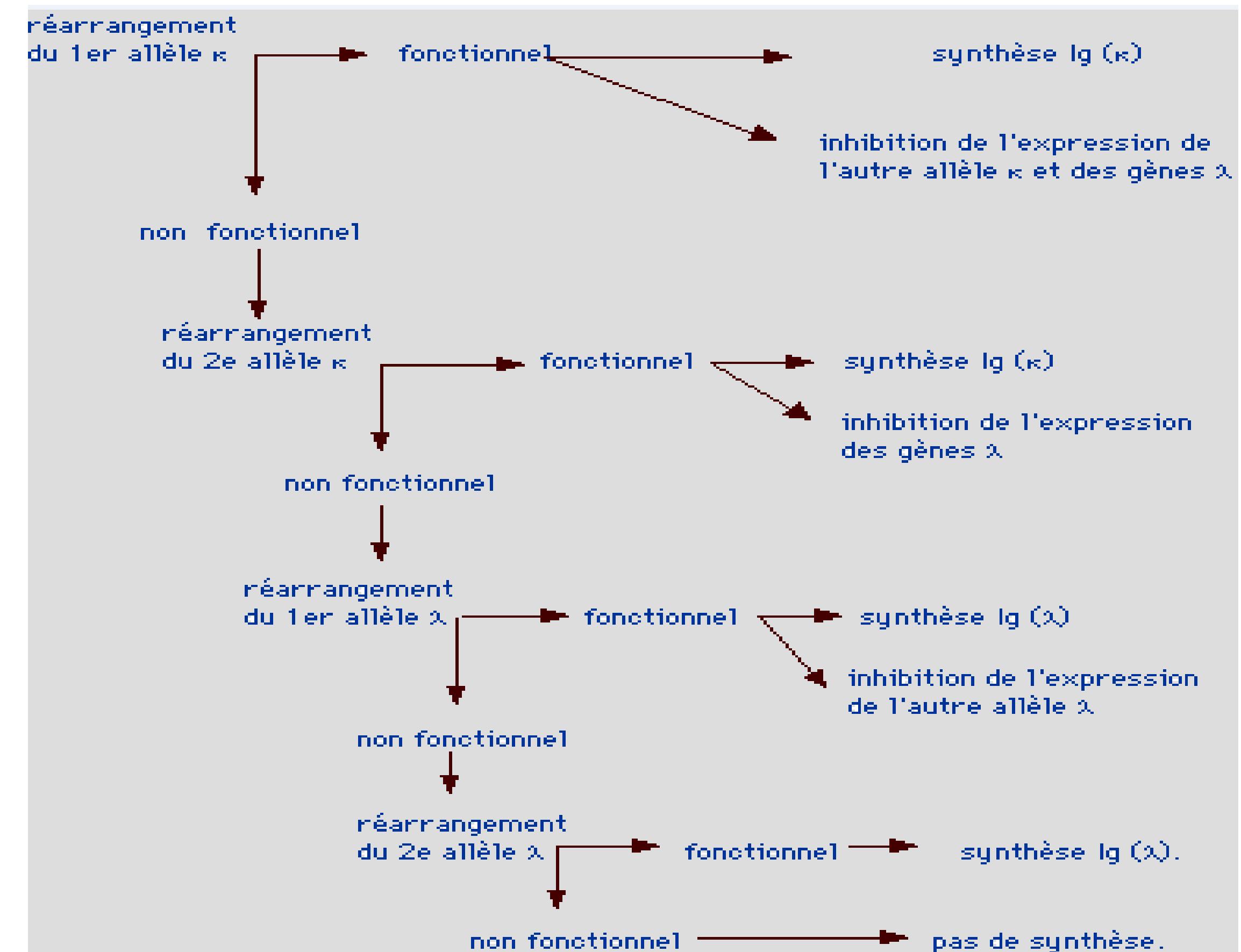
Step name/ description	Enzyme involved
Synapse / Making chromosomal loop	—
Cleavage	RAG-1 and RAG-2 (called VDJ recombinases)
Hairpin opening and end processing / addition or removal of bases	Artemis endonuclease
Joining (Ligase) and addition of new nucleotides	Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)

Constant gene segment C is then attached



2. Organisation multigénique des gènes des Ig:

Exclusion allelique



3. Génération de la diversité des Ig:

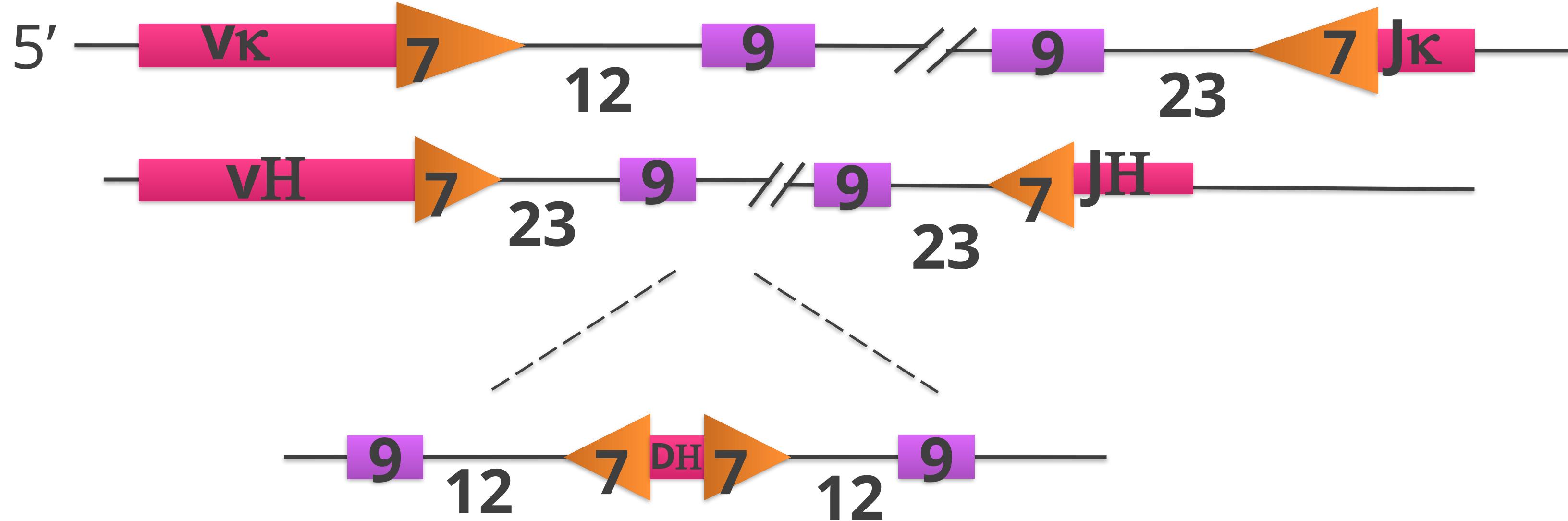
A- La diversité combinatoire

gouvernée par le hasard du choix des segments constituant les régions variables

La ligation des gènes **V et J** est assurée par des enzymes spécifiques qui reconnaissent ces motifs, **les recombinases**

La recombinaison ne peut s'effectuer qu'entre RSS possédant un séparateur de taille différente (règle 12/23) permettant d'éviter des réarrangements non désirés

3. Génération de la diversité des Ig:



Séquence signal de recombinaison SSR:

Ce sont des motifs conservés de 07 nucléotides (heptamères) et 09 nucléotides (nanomères) flanquant les segments géniques codant les régions variables des chaînes lourdes et légères

La séquence intercalaire entre l'haptamère et le nanomère est soit de 12 soit de 23 nucléotides. La recombinaison met toujours en jeu une SSR avec un intercalaire de 12pb et une SSR avec un intercalaire de 23pb; ceci interdit un réarrangement VJ ou DD pour la chaîne lourde.

3. Génération de la diversité des Ig:

B-La diversité jonctionnelle

Les mécanismes de réparation de l'ADN créent une **variabilité dans les zones de jonction entre les gènes associés**, et la position précise à laquelle les segments génétiques V(D)J se joignent peut légèrement varier

Au niveau des segments codants on trouve **deux types** d'insertion nucléotidique

1- les insertions « templated » où quelques nucléotides sont ajoutés au niveau des joints codants

Ces nucléotides sont appelés **P** en raison de la structure palindromique des séquences RSS et sont complémentaires de l'extrémité du joint codant à proximité de la séquence RSS

2- les insertions «non-templated» où jusqu'à 15 nucléotides (N) sont ajoutés au hasard par la terminal déoxynucléotidyl transférase (TdT**)**

Bases génétiques:

C- HYPERMUTATION SOMATIQUE

Les hypermutations somatiques sont induites à la suite d'une stimulation antigénique, dans la zone sombre des centres germinatifs au stade centroblaste

Ces modifications sont essentiellement ciblées sur la région variable

L' AID (Activation-Induced cytidine Deaminase»), une enzyme exclusivement exprimée dans les centres germinatifs *in vivo* est responsable de ces hypermutations somatiques

elle transforme les cytidines en uraciles

Bases génétiques:

Après stimulation antigénique, le lymphocyte B mature subit une différenciation en plasmocyte qui sécrète des anticorps

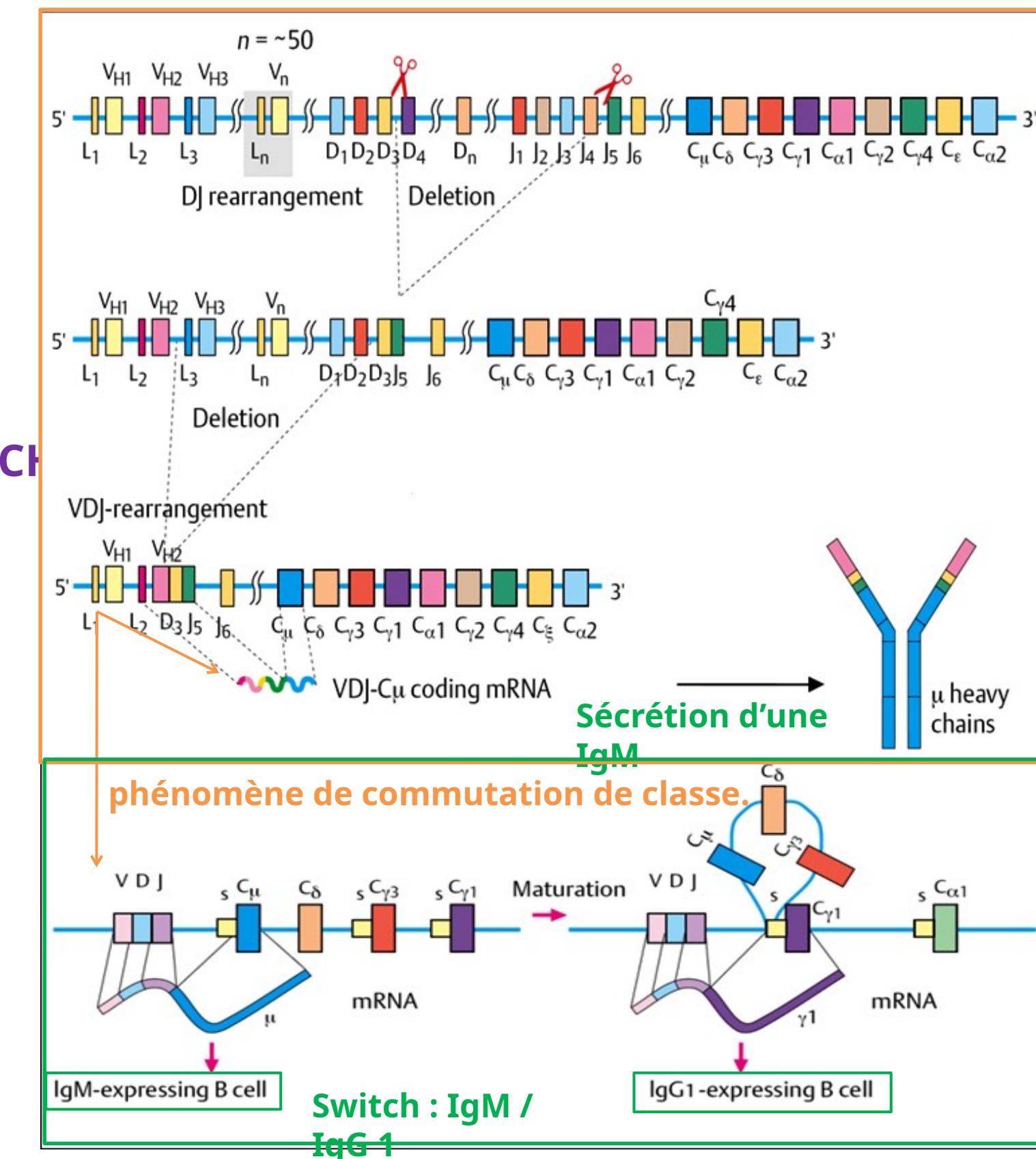
Deux cas sont possibles :

- Sécrétion d'IgM
- Sécrétion d'IgG, d'IgA ou d'IgE : C'est **le phénomène de commutation de classe**

Durant ce processus, l'ADN de la chaîne lourde subit un réarrangement supplémentaire au cours duquel **l'unité V-D-J** peut être associée **à l'un des exons Ch**

Il en résulte, une commutation :

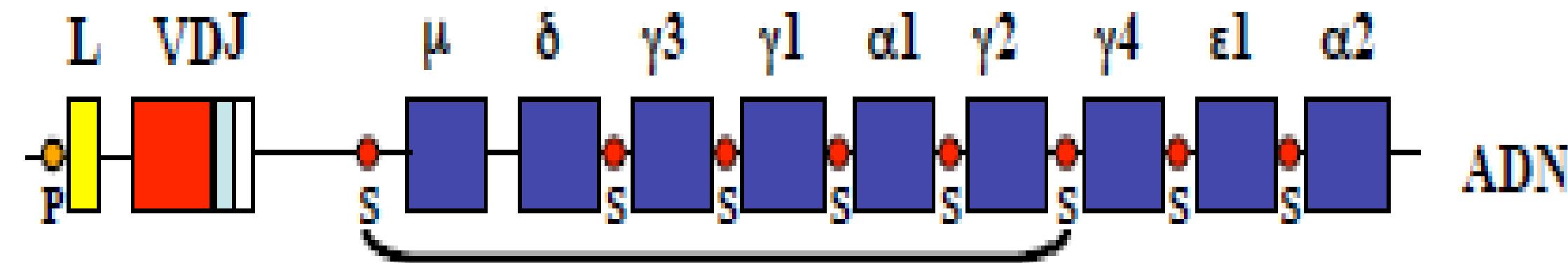
- IgM/IgG,
- IgM/IgA,
- IgM/IgE.



Bases génétiques:

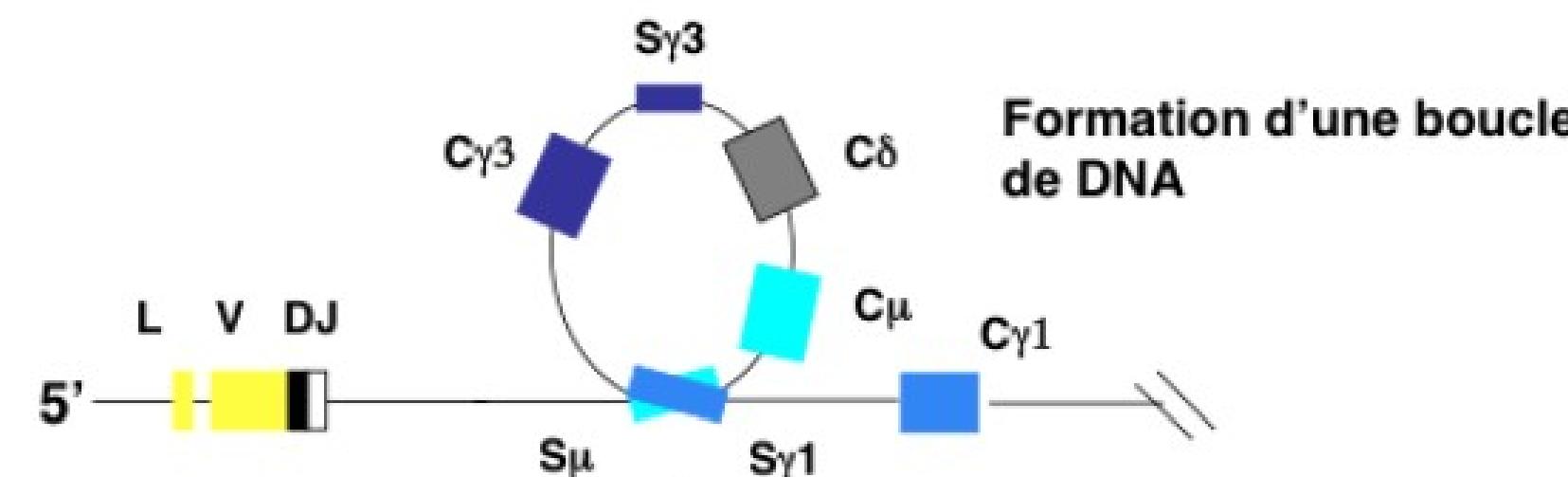
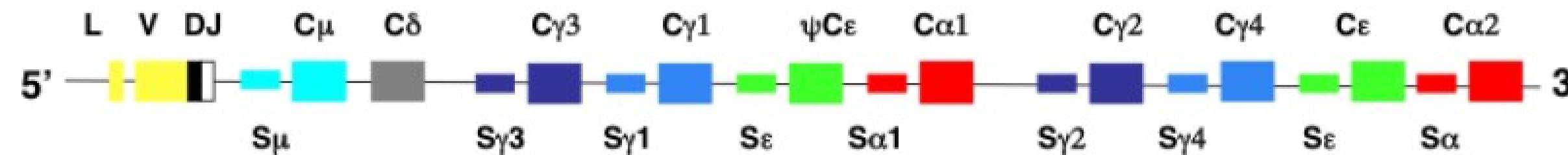
phénomène de commutation de classe

Il correspond à un mécanisme de recombinaison au niveau des **régions constantes** du locus des chaînes lourdes permettant un **changement de fonctions effectrices** tout en gardant la spécificité de l'anticorps

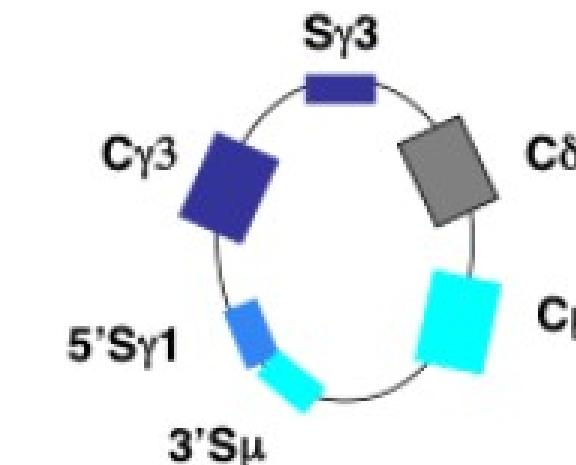
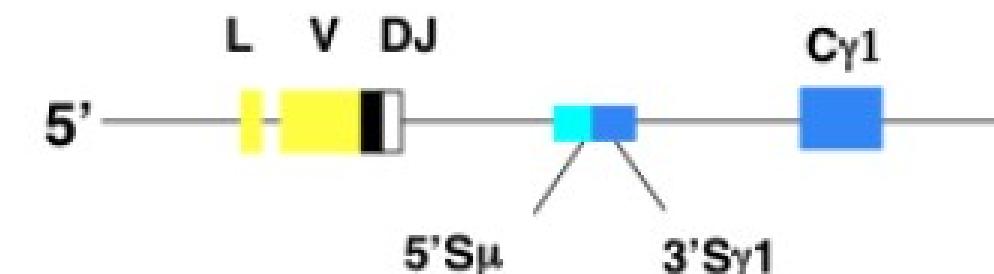


En amont de chaque gène codant les régions constantes (excepté en amont de C δ), il existe une **séquence de nucléotides répétés** il s'agit de la **séquence switch**

Bases génétiques:



Recombinaison au niveau
de S μ et S γ 1



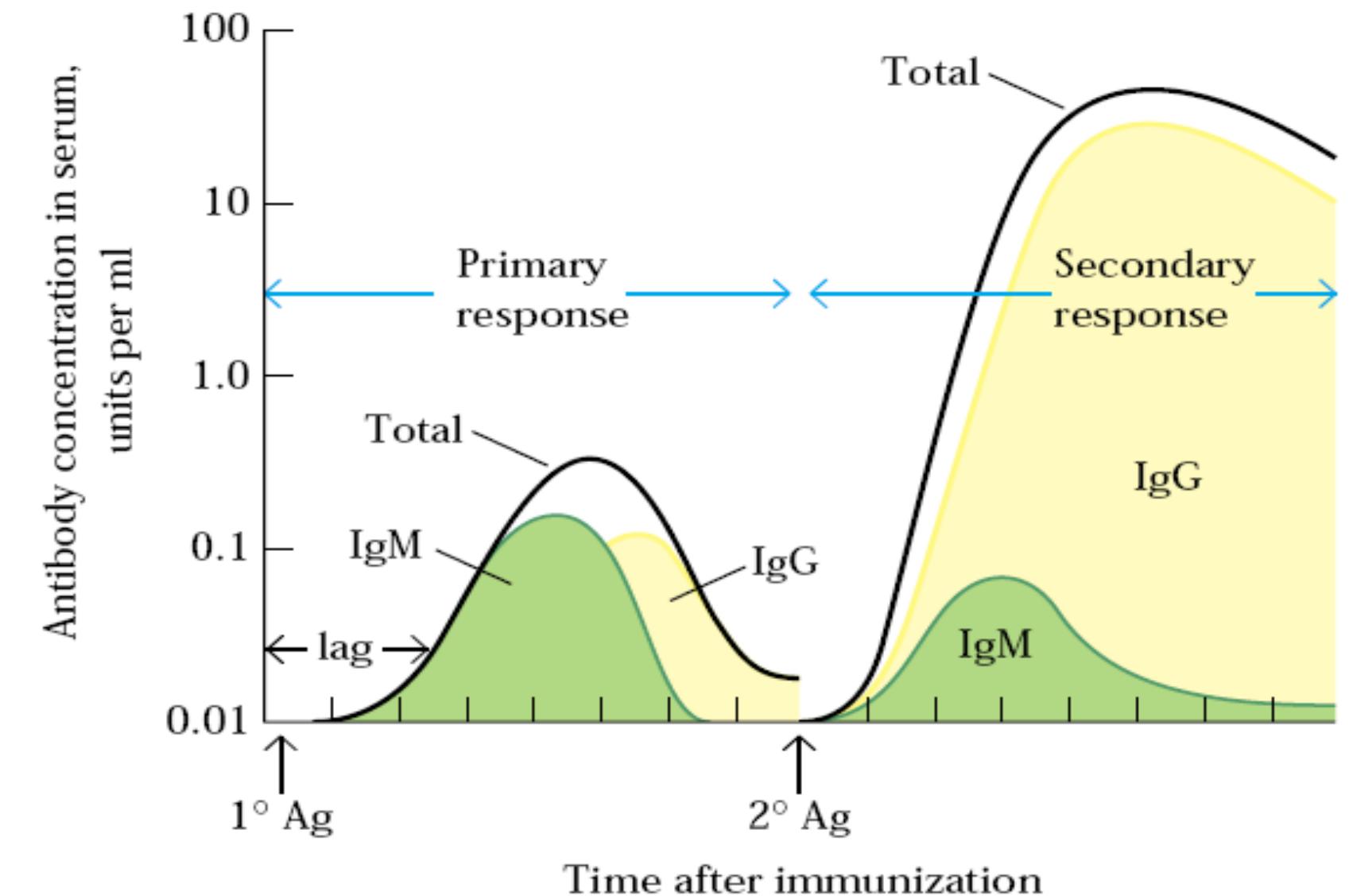
— Immunoglobulines —

VII

PRODUCTION DES Ac APRES STIMULATION ANTIGENIQUE :
Réponse primaire / Réponse secondaire

Réponse 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



Réponse primaire et secondaire

	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	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	réüfs	 Mémoire
	Variation en fonction de :	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.
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ La nature de l'Ag ; ➤ La voie d'administration ; ➤ La présence d'adjuvant ; ➤ L'individu. 	