

Chapitre 6 : Les immunoglobulines

Introduction-définition :

- Glycoprotéines appartenant à la superfamille des gammaglobulines
- peuvent être présentes sous deux formes : membranaires (BCR), et solubles (les anticorps).
- Produites par le lymphocyte B différencié (le plasmocyte)
- Responsables de l'immunité humorale, elles sont impliquées dans les phénomènes de reconnaissance et de liaison.
- Ils sont polymorphiques chez le même individu.

Structure des immunoglobulines

Ce sont des hétéro-tétramères sous forme d'un Y

Elles sont constituées de deux chaînes lourdes (Heavy) de 50KDa et de deux chaînes légères (Light) de 25KDa, liées entre elles de manière covalente par des ponts disulfure S-S. Chaque chaîne est caractérisée par une région variable (V) de 110 aa sur l'extrémité N-terminale et qui constitue le site de liaison de l'anticorps à l'antigène et région constante (C) située à l'extrémité C-terminale.

La chaîne L :

Constituée de deux régions :

Région variable (VL): constituée de 3 régions hypervariables HV1, HV2 et HV3 (15-20% du domaine variable).

Région constante (CL)

La chaîne H :

Constitué également de deux régions :

Région variable (VH) : constituée de 3 régions hypervariables HV1, HV2 et HV3.

Région constante (CH):

Le site de liaison de l'antigène :

Il existe deux sites de liaison à l'antigène, il est constitué de 3 régions Hypervariables H : HV1, HV2 et HV3 et de 3 régions hypervariables L : HV1, HV2 et HV3. Ces régions hypervariables sont CDR (*Complementary Determining Region*) et sont séparées par des régions Framework qui permettent un maintien en place de la structure.

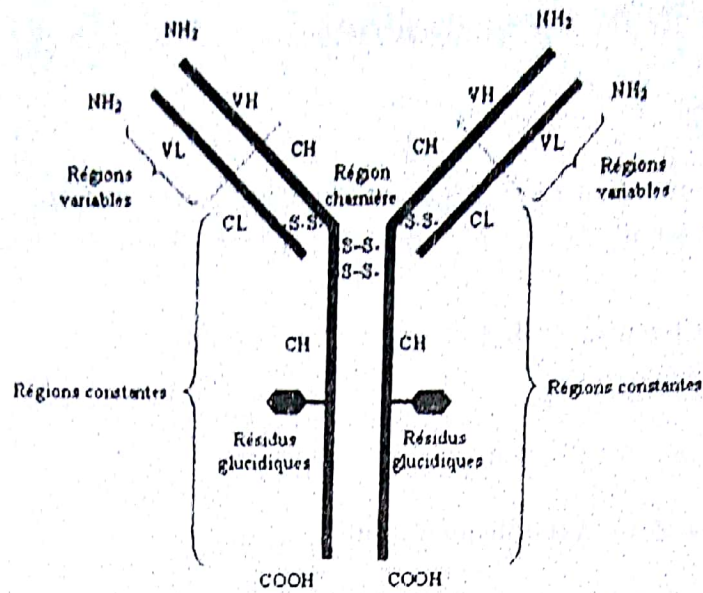


Figure : Structure des IgG

Le site de liaison de l'antigène :

- Il existe deux sites de liaison à l'antigène, ils sont constitués de 3 régions hypervariables H : HV1, HV2 et HV3 et de 3 régions hypervariables L : HV1, HV2 et HV3.

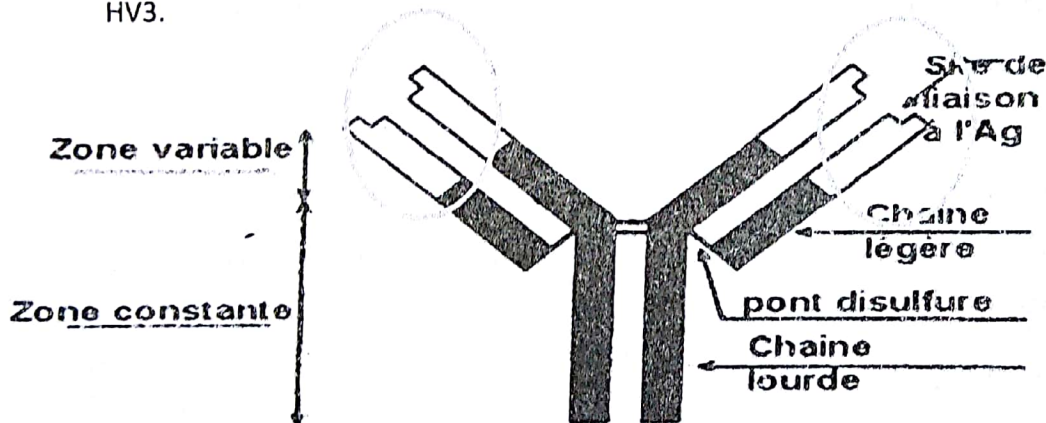


Figure : Sites de liaison à l'antigène

Fragments fonctionnels du BCR et des anticorps :

Ces fragments sont générés suite à l'action de deux enzymes :

La papaïne : donne naissance à deux types de fragments :

*Fab : ils sont deux et correspondent au site de liaison aux antigènes

*Fc (fragment cristallisable) : c'est la partie constante des Ig.

La pepsine : cette enzyme peut agir à plusieurs niveaux et génère deux types de fragments :

*F(ab)₂ :

*pFc' : de taille réduite par rapport au fragment FC.

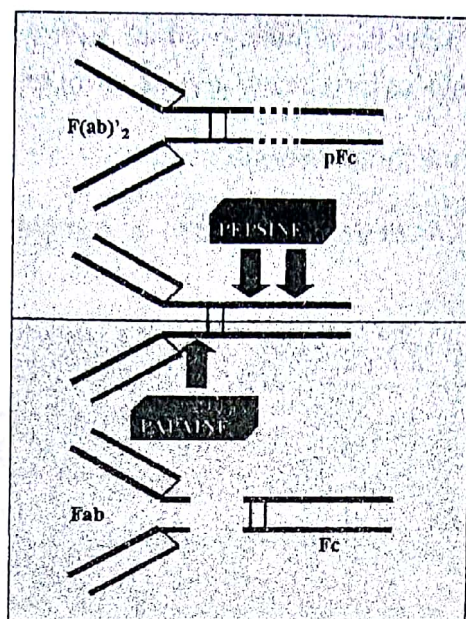


Figure : Résultats de la digestion enzymatique des Ac

Isotypes des immunoglobulines :

Ces les différents types d'Ig qui se différencient par des changements de structure au niveau de la région constante. Il existe 3 niveaux de changements structuraux :

α- Les classes d'immunoglobulines :

Ces classes diffèrent par la région constante de la chaîne H, on distingue 5 classes d'Ig : IgM, IgD, IgG, IgA, et IgE.

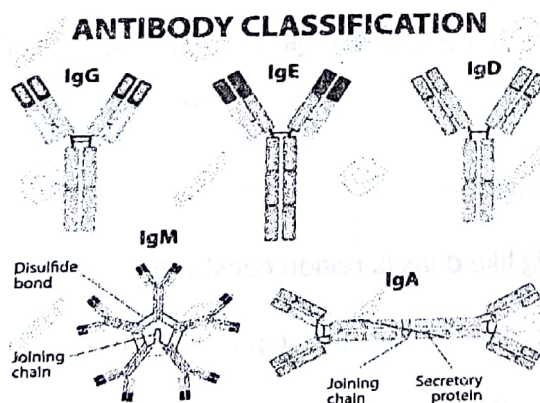


Figure : les différentes classes des immunoglobulines

IgM :

- Elle possède 4 domaines Ig like dans la région constante
- Première Ig présente sur les LB et la première produite suite à une primo-infection, elle est toute suite remplacée par d'autres isotypes → sa concentration diminue rapidement.
- Les IgM solubles ont une forme pentamérique.
- Rôle dans l'agglutination des Ag et dans l'activation du complément.
- Elle ne traverse pas le placenta.

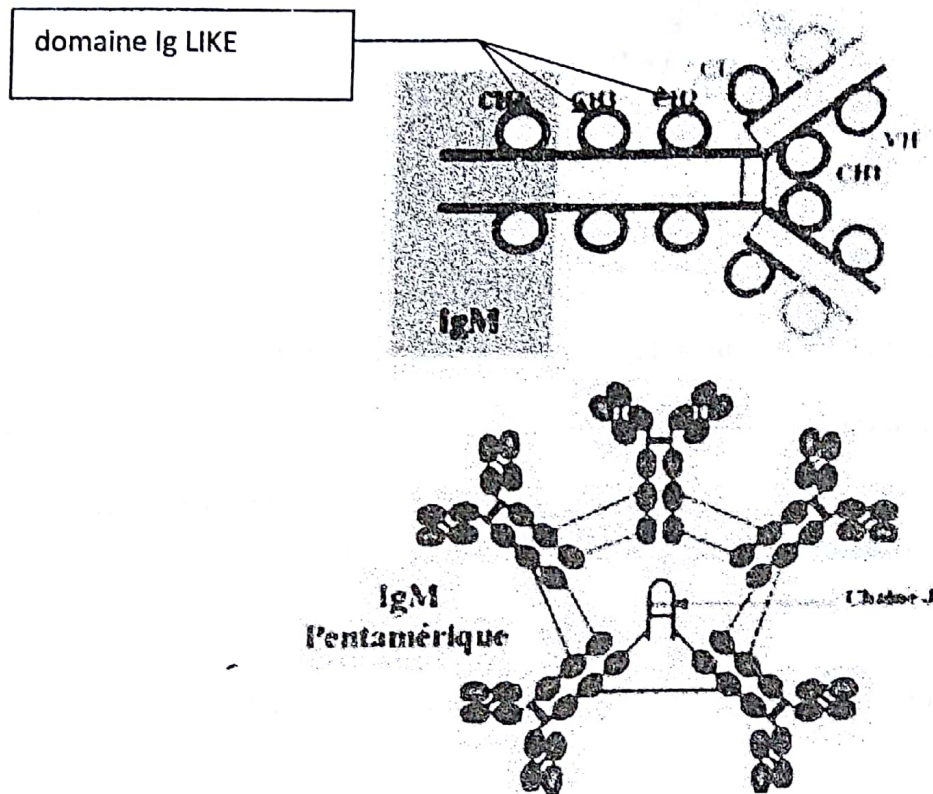


Figure : structure des IgM membranaire et soluble

IgD :

- expression sur le LB avec l'IgM.
- Elle possède 3 domaines Ig like dans la région constante.
- Elle n'active pas le complément et ne traverse pas le placenta.
- Rôle dans la différenciation du LB en plasmocyte et en cellule mémoire.

IgG :

- Elle possède 3 domaines Ig like dans la région constante.
- L'Ac circulant le plus abondant → rôle dans la détection des infections.

-Elle active le complément et traverse le placenta et la paroi des vaisseaux → assure la défense du fœtus.

IgA :

-Forme dimérique avec 3 domaines Ig like dans la région constante.

-Rôle dans l'immunité des muqueuses (respiratoire, digestives, uro-génitale) → en empêchant l'agent pathogène de se lier aux cellules épithéliales.

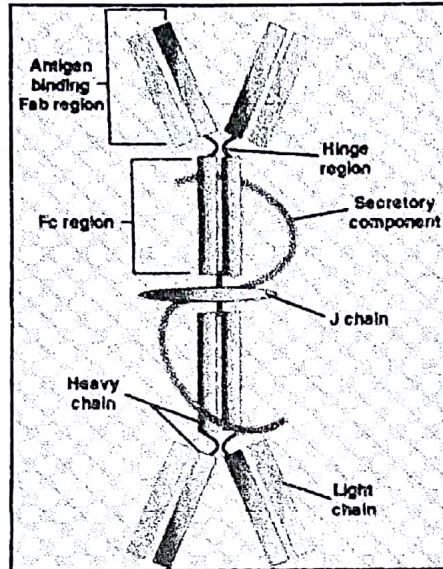


Figure : structure des IgA

IgE :

-Elle possède 4 domaines Ig like dans la région constante

-Rôle dans les mécanismes allergiques grâce à la présence des récepteurs aux domaines Fc sur les mastocytes et les basophiles.

b- Les sous-classes des Ig :

Les différentes classes des Ig sont caractérisées par des changements structuraux dans leurs chaînes H donnant ainsi naissance à plusieurs sous-classes, on a :

Une sous-classe IgM

Une sous-classe IgD

Une sous-classe IgE

2 sous-classes IgA : IgA1 et IgA2

4 sous-classes IgG : IgG1, IgG2, IgG3, IgG4

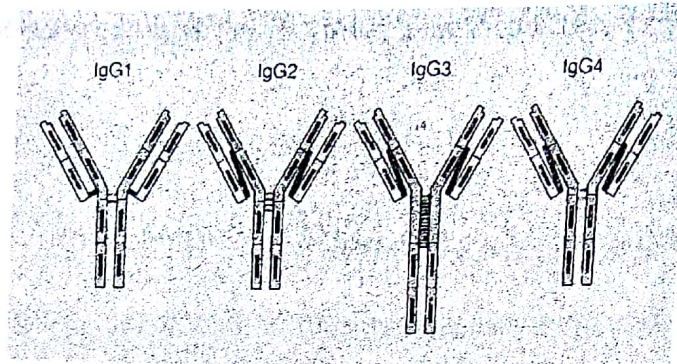


Figure : les différentes sous-classes des IgG

c- Les isotypes des chaînes légères :

Les changements structuraux peuvent également toucher la région constante des chaînes légères et donnent deux isotypes :

Les chaînes κ

Les chaînes λ

Caractéristiques des anticorps :

Ce sont des immunoglobulines solubles, sécrétées par un lymphocyte B différencié c'est-à-dire un plasmocyte. La caractéristique structurale de ces Ig solubles qui les différencie du BCR est la présence d'une partie appelée la pièce sécrétoire codée par des exons et sélectionnée par épissage. Les Ig sont les médiateurs de l'immunité humorale dont la propriété est de reconnaître et lier des Ag de manière spécifique. L'anticorps est toujours monoclonal c'est à dire qu'il est dirigé contre un seul épitope. Le sérum est par contre polyclonal car il renferme plusieurs types d'anticorps monoclonaux

Ils entraînent trois effets différents :

- ✓ L'opsonisation
- ✓ La neutralisation
- ✓ L'activation du complément

L'IgM est sécrété sous sa forme polymérique : pentamérique (5 molécules).

L'IgA est produit sous sa forme dimérique (2 molécules).

Ces formes sont dues à une polymérisation grâce à la présence dans leurs partie extracellulaires des acides aminés de types cystéine. La polymérisation des cys se fait en présence de la chaîne J (Jonction) et forment des liaisons covalentes par des ponts S-S.

Caractéristiques du BCR (B Cell Receptor):

C'est récepteur membranaire monomérique exprimé sous forme membranaire sur les LB en plusieurs exemplaire (mais un seul type). Il a été acquis au cours du développement du LB dans la moelle et permet la reconnaissance directe et spécifique des peptides antigéniques exprimés à la surface des agents pathogènes. La partie intracellulaire est courte et ne permet pas la transduction du signal à l'intérieur du lymphocyte. De ce fait, le LB exprime à sa surface un dimère à proximité du BCR appelé $Ig\alpha$ $Ig\beta$ qui n'intervient pas dans la reconnaissance de l'Ag mais semble impliqué dans l'expression du BCR au cours du développement du LB.

Structure du dimère $Ig\alpha$ $Ig\beta$

Ils sont constitués de trois parties:

- Une partie extracellulaire constituée de deux domaines Ig-like reliés par des ponts S-S
- Une partie transmembranaire
- Une partie intracytoplasmique dont le rôle est la transmission du signal grâce à la présence des motifs ITAM (une fois que le BCR est activé, elle participe dans la transduction du signal au noyau, cette partie est plus longue chez l' $Ig\alpha$)

Chez le LT, le TCR est associé à un complexe moléculaire équivalent au dimère $Ig\alpha$ $Ig\beta$ appelé le CD3.

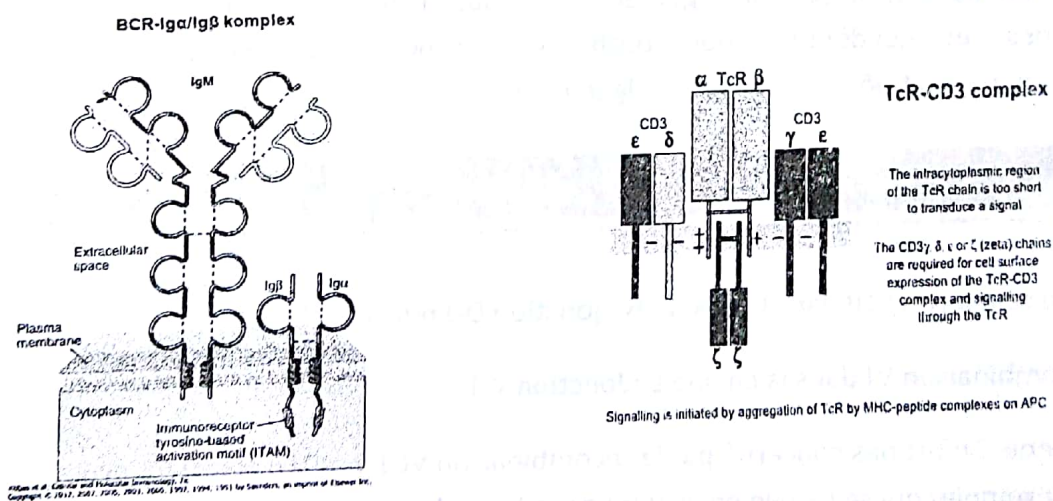


Figure : Les complexes BCR- $Ig\alpha$ $Ig\beta$ /TCR-CD3

Gènes des immunoglobulines

Les chaînes H et les chaînes L sont codées par plusieurs gènes qui sont fonctionnel que dans la lignée B.

La chaîne L est codée par :

- plusieurs gènes V
- plusieurs gènes J
- plusieurs gènes C

La chaîne H est codée par

- plusieurs gènes V
- plusieurs gènes J
- plusieurs gènes C
- plusieurs gènes D (diversité)

Ces gènes sont en configuration germinale dans le précurseur de la lignée B → éloignés les uns des autres → gènes non fonctionnels.

Il existe des exons qui codent pour la partie transmembranaire et qui seront sélectionnés par épissage et permettent à l'Ig d'être exprimée à la surface du LB.

La diversité du répertoire des Ig est due à :

- Recombinaison des gènes V et J (L) ce qui va créer des régions variables.
- La recombinaison des chaînes L et H lors de la formation d'Ig complète.
- Des mutations au niveau des gènes de la région variable réarrangée dans le LB.

Mécanismes de recombinaison VDJ :

C'est un mécanisme de réarrangement somatique aléatoire au sein des gènes codant les chaînes H et L qui donne un polymorphisme et permet d'assurer la diversité des IG adaptée à la grande variation des peptides antigéniques



Recombinaison VDJ dans la chaîne H : jonction D-J puis V au D-J

Recombinaison VJ dans la chaîne L : Jonction V-J

Le gène C n'est pas concerné par la recombinaison VDJ → VDJ s'associera avec le gène C (C_μ par exemple) qui se trouve en aval du gène J et cela par épissage et non pas par réarrangement

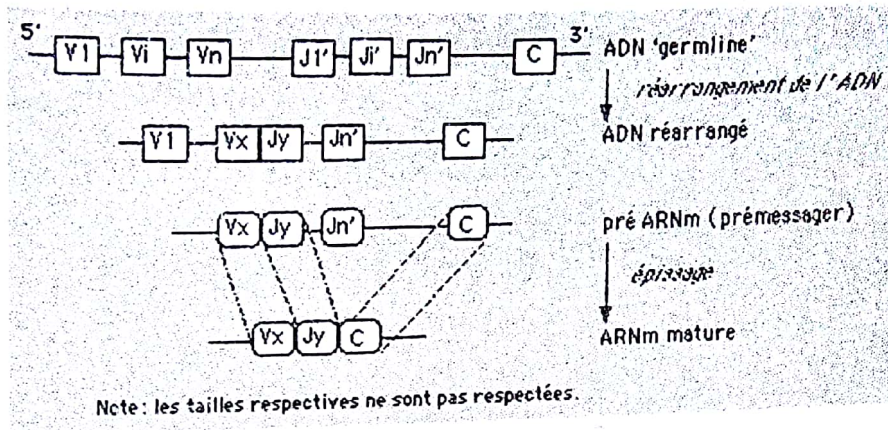
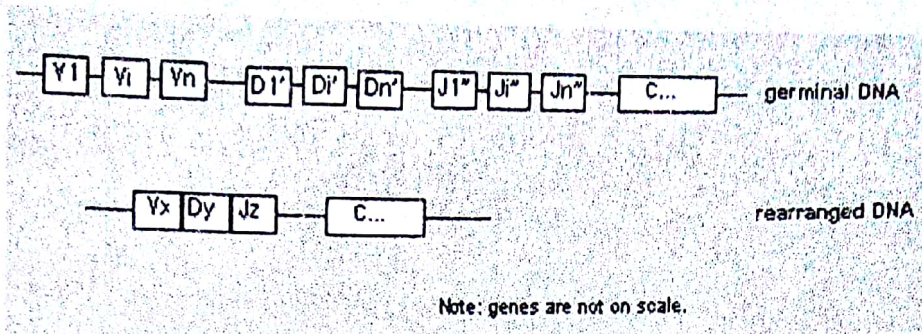


Figure : Réarrangement des gènes des chaînes H et L