

Définition

- Ce sont des glycoprotéines solubles produit en réponse à un antigène qui se combine de manière spécifique avec l' antigène (qui a induit sa formation)
- Ce sont des immunoglobulines sont produit par les plasmocytes en réponse à un immunogène
- Présent dans le sérum et les liquides tissulaires ou sur les membranes cellulaire
- sur les cellule B les immunoglobuline servent de récepteurs d' antigène joue le rôle clé dans la différenciation des cellule B
- contribue à l' élimination de leur antigène spécifique ou la lyse des microorganismes porteurs de ces antigènes en activant les mécanismes effecteurs .

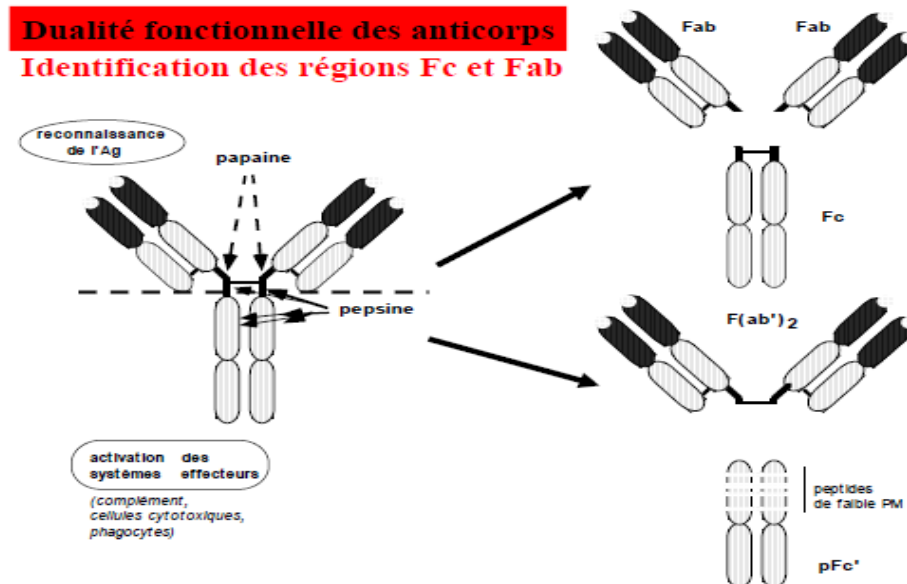
Définition

- Les Ac sont aussi des immunoglobulines douées d'une fonction anticorps; ils ont grâce a leur structure atypique deux fonctions:
 - Une fonction de reconnaissance (partie hypervariable) et permet de neutraliser certaines toxines et aussi opsonisation de certains pathogènes
 - Une fonction effectrice (destructrice) qui est réalisée grâce à une partie commune (conservée) a toutes les Ig
- Parmi les fonctions effectrices de la partie commune, on a :
 - Permet de fixer le complément (série des protéines présentes dans le serum) qui est active par les Ac pour lyser les Ag
 - Permet le passage de la barrière placentaire pour protéger le fœtus d'agents pathogènes.
 - Permet de traverser les différents épithélium
 - Permet de fixer l'Ac sur certaines cellules (phagocytaires, tueuses)

Model topologique

- *La structure des Ig* a été découverte entre 1959 1962. cette découverte a apporte un prix Nobel à *Poter* ET *Eldman*
- *Potter* a essayer de cliver (avec des enzymes) la molécule pour déterminer les différentes fonctions.

- **Eldman** lui a voulu réaliser un déroulage des Ig



Etude structurale des Ac

L'approche biochimique

Ils sont étudiés avec deux enzymes Papaines et pepsine qui agissent sur les même régions médianes des chaines lourdes de part et d'autre des ponts qui les relient.

1- la digestion enzymatique de la molécule IgG: En présence de papaine la molécule est clivée en trois (I,II et III) fragments peptidiques

- Deux fragments I et II identiques , ils sont capables de fixer l'antigène et sont appelés Fab(Fragment Antigène Binding)

- Fragment III , ne reconnaît pas l'Ag et il cristallise a froid, il est appelé fragment Fc
- Chaque fragment pese entre 45-50Kda. Ils forment deux sites de fixations pour l'Ag et un site effecteur.

Etude structurale des Ac

2- L' action de la pepsine: donne

- un fragment de 100 Kda: ce sont les deux fragments Fab'2 formé de deux fragments légèrement plus grands que le Fab, reliés par les ponts S-S et conservant l'aptitude à lier l'antigène.

- **Des petits fragments poly peptidiques issus du Fc n'assurant aucune fonction biologique**
- **Approche chimique**

On détruit tous les ponts disulfures (S-S) puis on ajoute de l'urée. La mise en contact avec l'urée permet le déroulage des parties en 3D. On obtient alors quatre chaînes:

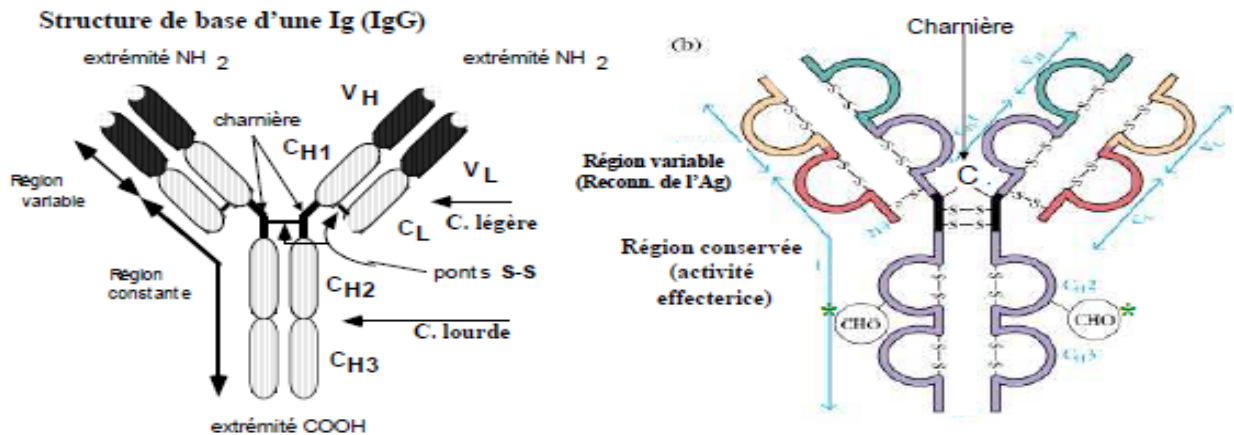
- **Deux lourdes H de 50 Kda**
 - **Deux légères de 25 Kda**
 - **Ces chaînes sont retenues par des liaisons non covalentes mais très fortes. On fait ensuite une chromatographie de partage. On obtient les résultats suivants 66% de H et 33% de L**
- **Ces résultats montrent que les Ac sont des molécules symétriques.**

Approche immunochimique

	Fab	Fc
Sérum anti-H	+	++
Sérum anti-L	++	-

- **Le fragment Fab est constitué de deux types de chaînes légères et lourdes.**
- **Le fragment Fc est composé principalement de chaînes lourdes**

Structure et composition des Ac



H: heavy (lourde)
L: Light (légère)

V: domaines variables : variabilité d'un clone à un autre
C: identique dans une espèce (ou populations cellulaires)

*4 protéines associés par des ponts S-S: 2L:2H

*Présence de Sucres

*Symétrie
 *Flexibilité

Structure de base des Ig

L'enroulement et le repliement des chaînes qui assurent à la molécule une structure quaternaire de protéine de type globulaire donnent lieu à la formation d'une molécule en Y où Fab sont mobile autour du pivot central qui est le Fc grâce à la flexibilité de la région médiane ou région charnière

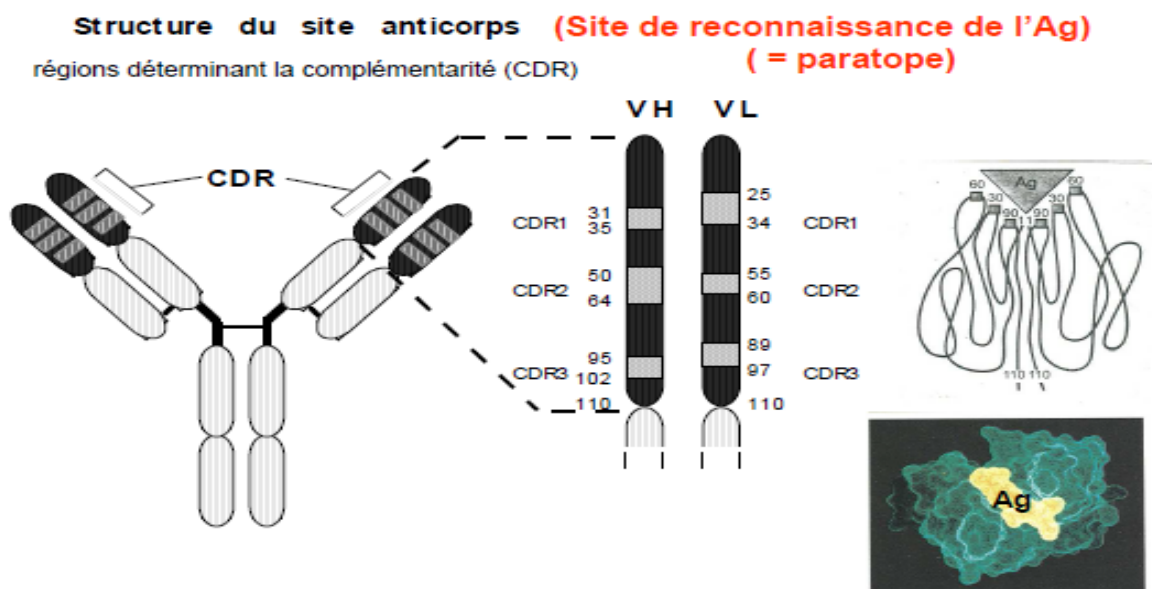
- ☐ La molécule d'immunoglobuline a une forme en Y, cette structure de base est identique à toutes les molécules Ig
- ☐ Les immunoglobulines sont composées d'une unité moléculaire comprenant quatre chaînes polypeptidiques : Deux chaînes légères de 25 KD identiques et deux chaînes lourdes de 50KD identiques.

Structure en domaine des Ig (immunoglobuline)

L'analyse de la structure des chaînes lourdes et légères révèle une caractéristique fondamentale de la molécule d'immunoglobuline une structure en domaine

- Le domaine C'est un repliement de la chaîne d'acides aminés(Aa) de la chaîne lourde et de la légère en domaine globulaire compacts formée de :

- Deux couches de feuillet B maintenus par le pont disulfure(intrachaine)
 - Portant une activité biologique particulière
- On distingue deux domaines distincts
- Le domaine N-terminal porte le domaine variable V permet la liaison de l'antigène c'est le domaine de reconnaissance
 - Le domaine C-terminal porte la partie constante C, il possède des domaines (CH) activant les système effecteurs de la réponse immunitaire (exp activation du complément, des phagocyts..)



Notions d'épitope , de paratope et de la réaction Ag-Ac

Autres Caracterituques structurales

Flexibilité

Les anticorps sont flexibles car ils possèdent une zone charnière d'à peu près 15 acides aminés, principalement des Prolines (forme des angles) et des Cystéines (forme des ponts disulfures). Cette zone est très accessible aux enzymes. Cette flexibilité permet de faciliter la fixation des antigènes sur les paratopes de l'anticorps.

Fraction glucidique

Les anticorps sont des glycoprotéines, ils portent des oligosaccharides ramifiés sur les parties constantes des chaînes lourdes et légères. Ce sont majoritairement des

polymères de mannose, de glucose, de galactose ou de galactosamine. Ces sucres sont ajoutés par des *transglycosidases* de l'appareil de Golgi. Les sucres confèrent plusieurs propriétés à l'anticorps ; ils sont importants dans sa structure, augmentent sa durée de vie et interviennent dans son transport.

Ponts disulfures

Chaque anticorps possède entre **15 et 20 ponts disulfures**. La dénaturation d'un anticorps provoque ainsi la perte de toute sa structure, il est difficile de les renaturer. Certains sont intracaténaux, c'est-à-dire qu'ils relient deux Cystéines d'une même chaîne polypeptidique. Ce sont eux qui sont responsables de *l'aspect globulaire*. D'autres sont intercaténaux et relient deux chaînes différentes. On les retrouve dans la *zone charnière* et ils *relient les chaînes lourdes aux chaînes légères*. Enfin ils peuvent former des ponts intermoléculaires pour lier plusieurs anticorps, comme à l'intérieur des *IgM* et des *IgA sécrétoires*.

Site de reconnaissance de l'antigène (le paratope)

L'étude comparative de la séquence d'Ac des chaînes Het L permet de distinguer deux régions pour chaque type de chaînes.

- ☐ La chaîne L : est divisée en deux régions de longueur identique :
 1. la région VL dont les séquences varient beaucoup d'une Ig à l'autre (variable légère du côté N-terminal) avec trois zones hypervariables ou région déterminant la complémentarité CDR(complément determining region) et des régions charpente FR (pour Framework Régions) et
 2. la région CH constante qui ne change pas.
- ☐ De même la chaîne lourde H comporte une région variable VH de même longueur que VL du côté N-terminal et une région constante présentée par les $\frac{3}{4}$ restants de la CH
- Donc le site de liaison des Ig (immunoglobuline) ou paratope est situé sur le fragment Fab il est constitué de l'association des trois CDR (région hypervariable) de la chaîne H (VH) et de la chaîne légère (VL)

Fonction effectrice des Anticorps

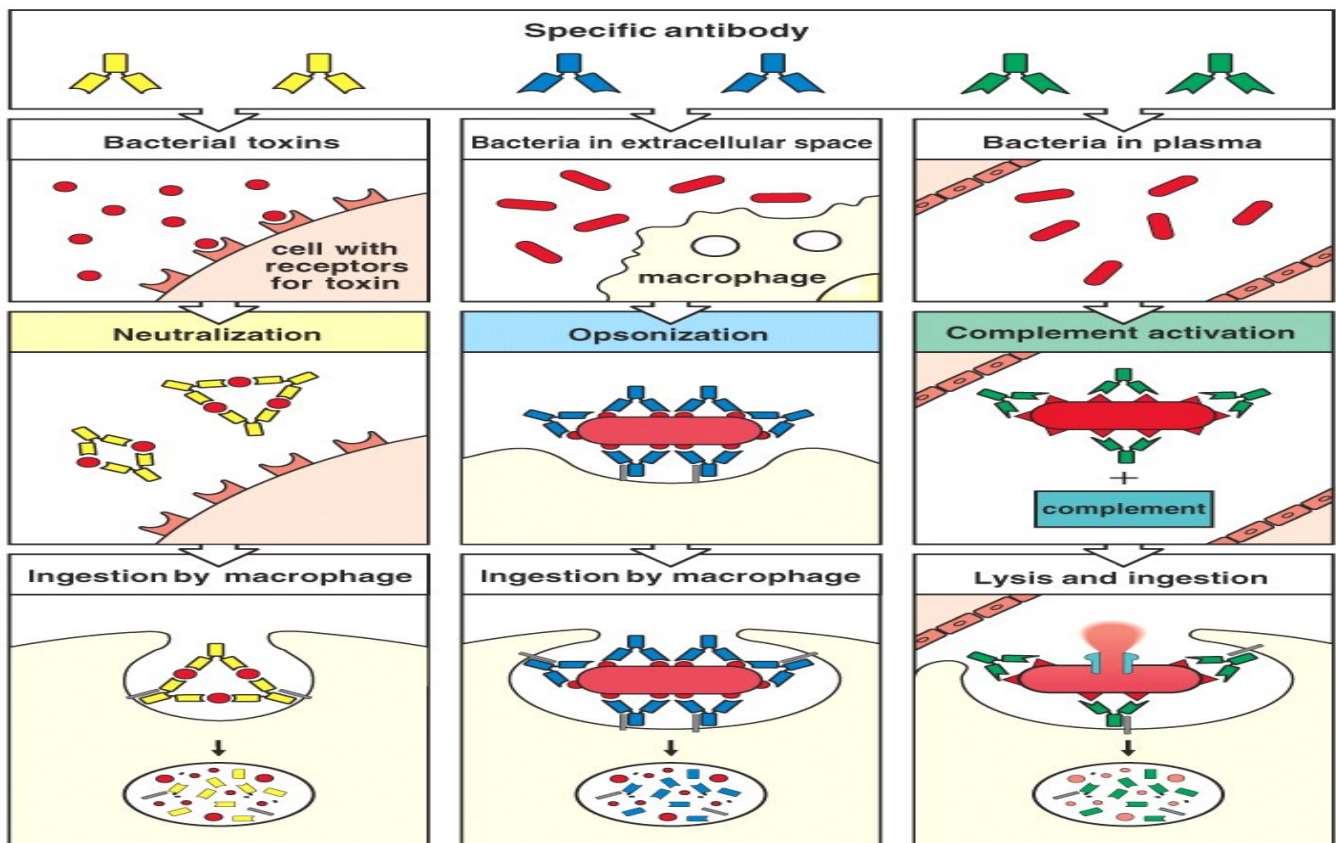


Figure 1-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Les fonctions effectrices des anticorps

- 1- Le complexe immunitaire active la voie classique du complément qui induit l'élimination des bactéries et des virus.
- 2- opsonisation des pathogènes c'est à dire, en se liant à leur surface , les anticorps favorisent la phagocytose des pathogènes (macrophage, neutrophiles, éosinophiles, mastocytes)
- 3- les anticorps liés aux cellules infectées par des virus peuvent favoriser leur reconnaissance et leur lyse par les cellules NK: La destruction d'une cellule cible recouverte d'anticorps par les cellules NK est appelée ADCC (antibody dependant cell mediated cytotoxicity)
- 4- neutralisation des toxines en empêchant ces dernières de pénétrer dans la cellule et d'exercer leur pouvoir toxique
- 5- Immunisation passive par la sérothérapie
- 6 - immunisation active par la vaccination

Théorie clonale de production des Ac

Les

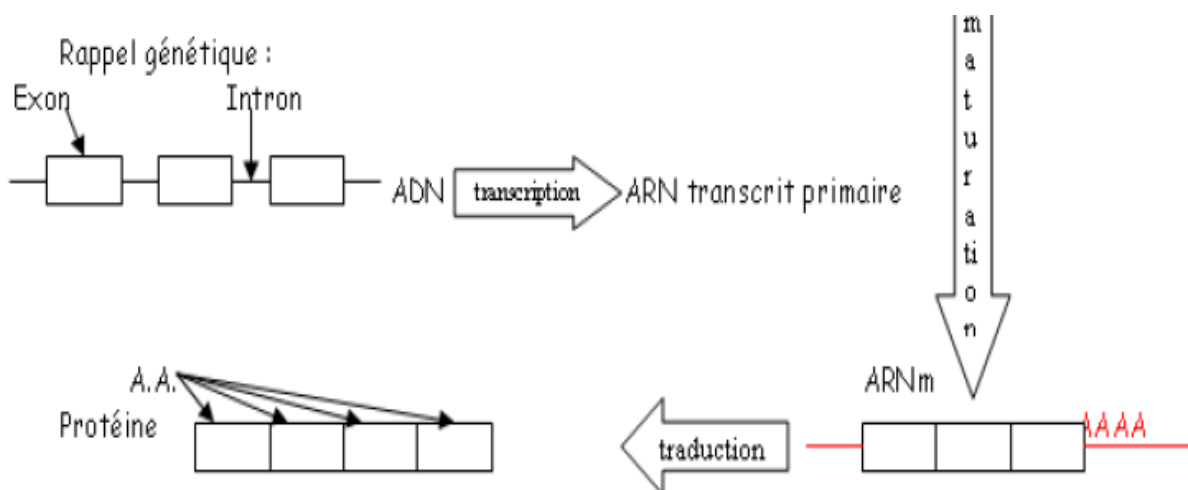
On l'associe à Burnet en 1950. *"Un lymphocyte ne produit qu'un type d'anticorps. L'antigène va stimuler et sélectionner les cellules qui produisent des anticorps spécifiques de l'antigène."*

Organisation génétique des Ig

Chaîne	H	Lambda	L kappa
Gene V	46-50	34	26-29
Segment D	27	0	0
Segment J	6	5	4-5
Segment C	9	1	4-5
Chromosome	14	22	2

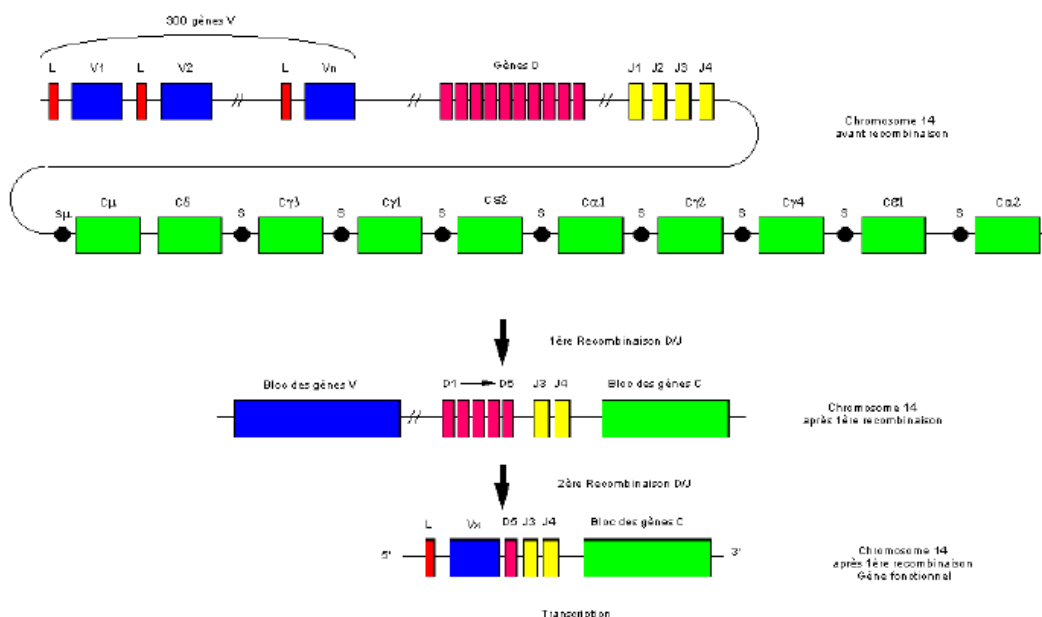
- Le segment C correspond à la partie c et les segment V,D,J constitue la partie variable
- Ces gènes subissent un phénomène de réarrangement géniques pour aboutir a la formation d'un gène fonctionnel capable d'être transcrit en ARNm puis traduit en protéine
- La recombinaison antigénique a lieu au cours de la différenciation des cellules B est obéit au hasard, sous l'effets des enzymes, dans le choix de la combinaisons des différents gène de différents segments.
- Ce phénomène se déroule en l'absence d'antigène donc au cour de la maturation des LB

Rappel de génétique

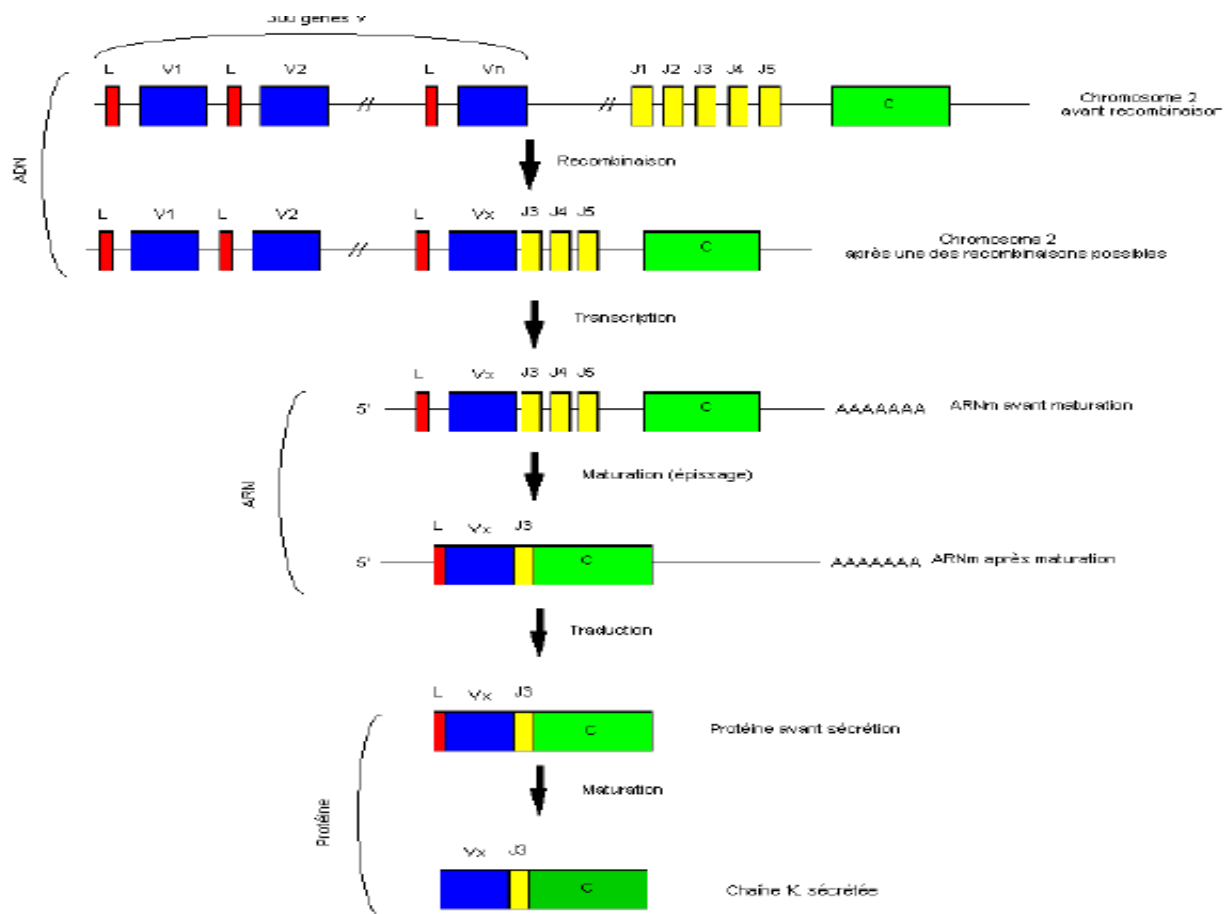


- Sur un gène eucaryote on trouve des zones de gènes codants appelées des exons et des zones de gènes non codant appelées introns
- l'ARNm eucaryote subit une maturation durant laquelle il reçoit une coiffe 5' de p-p-p GTP, une queue poly adénilylation a l'extrémité 3' et une excision des introns et épissage des exons
- La traduction de l'ARNm mature se fait dans le ribosome selon le code de traduction pour aboutir a la formation d'une protéine.

Organisation génétique des Ig

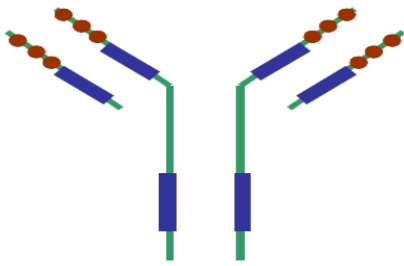


Organisation génétique des gènes



F. Variabilité des anticorps

- On distingue des régions sur les anticorps en fonction de leur variabilité.
 - **Régions isotypiques :** elles sont définies par les gènes qui codent pour les régions constantes des chaînes lourdes et légères.
 - **Régions allotypiques :** ces variations sont spécifiques de certains individus. Elles dépendent des allèles de leur génotype. Ce sont des variations sur les régions constantes.
 - **Régions idiotypiques :** Variations dans les domaines variables, notamment dans les régions CDR.



Classification des anticorps

Chez l'homme , selon Le type de chaines lourde composant l'anticorps, on distingue
Cinq classes distinctes de molécules d'immunoglobuline:

- à savoir les IgG, IgA, IgM, IgD et IgE , elles diffèrent aussi par: la taille, la charge, la séquence d'acides aminés, le contenu en glucide
- On trouve aussi des sous classes dans certains types d'anticorps comme la classe IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) et l'IgA en deux sous classes IgA1, IgA2 (cette subdivision est due à l'hétérogénéité à l'intérieur de la classe)
- L'ensemble de classe et sous- classe représente neuf isotypes, présents chez tous les individus normaux
 - Les immunoglobulines peuvent aussi être classées en types en fonction de la chaîne légère dont elle disposent. Les types de chaînes légères sont basés sur des différences dans la séquence des acides aminés de la région constante. La encore, ces différences peuvent être mises en évidence par des moyens sérologiques on distingue

- Chaîne légère Kappa 

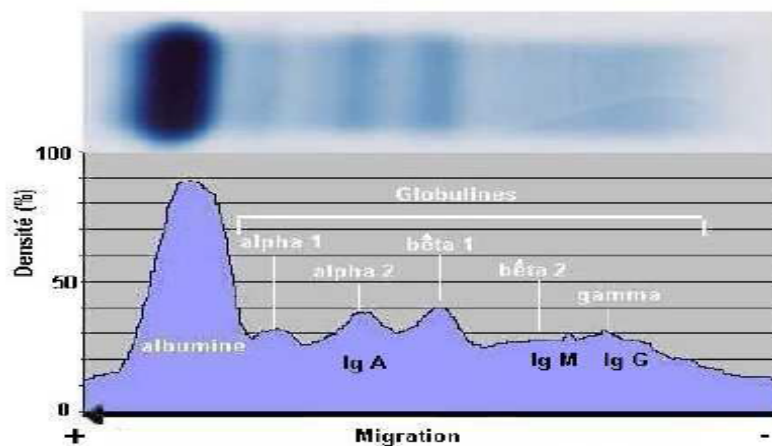
- Chaîne légère lambda 

- Les chaînes légères peuvent également être subdivisées en sous types
- Pour les chaînes légères , chez l'homme 60% des Ig utilisent une chaîne K et 40% une chaîne λ

Les différentes classes des Ac

Les Anticorps (AC)	La chaine lourde	La chaine légère
Les IgG (1, 2, 3, 4)	Y (Y1,Y2,Y3, Y4)gamma	Kappa κ, Lambda λ
Les IgM	μ mu	Kappa κ, Lambda λ
Les IgA (1, 2)	α (1,2) alpha	Kappa κ, Lambda λ
IgD	Δ delta	Kappa κ, Lambda λ
IgE	E epsilon	Kappa κ, Lambda λ

Hétérogénéité de charge des immunoglobulines électrophorèse d'un sérum



Électrophorèse des immunoglobulines

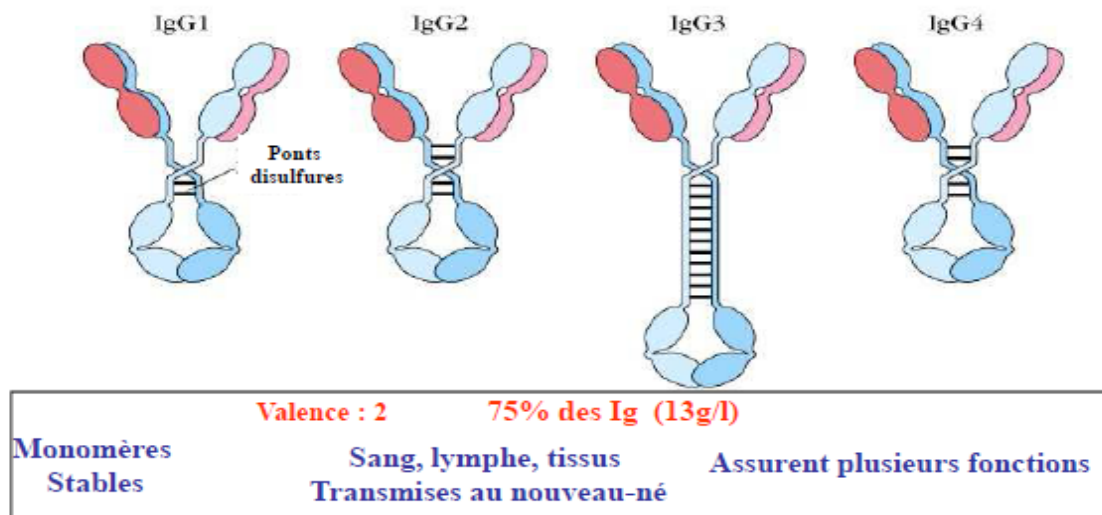
Etude électrophorétique des Ig

On fait migrer les protéines du sérum, selon leur charge et leur poids moléculaire de – vers le + on observe:

- La principale protéine du sérum est l'albumine (50.8%) mais on trouve les α 1G (3,1%), α 2G(11,3%), β 1G (8,2%), β 2G(6,6%) et YG(20%).
- Les anticorps sont trouvés dès les alpha 2G mais la tres grande majorité des Ac sont porté par les gamma globuline(YG).
- le résultat de l' électrophorèse a un aspect de frottis car il existe plein d' Ac différents portés par les protéines du sérum.

- À retenir, que sur l' électrophorèse, on repère les Ac sont principalement sur les gamma globuline et des alpha 2 globuline.

Les 4 sous classes des IgG



Les IgGs

La structure

- Les IgG sont des monomères répartis uniformément dans les compartiments intra et extravasculaire

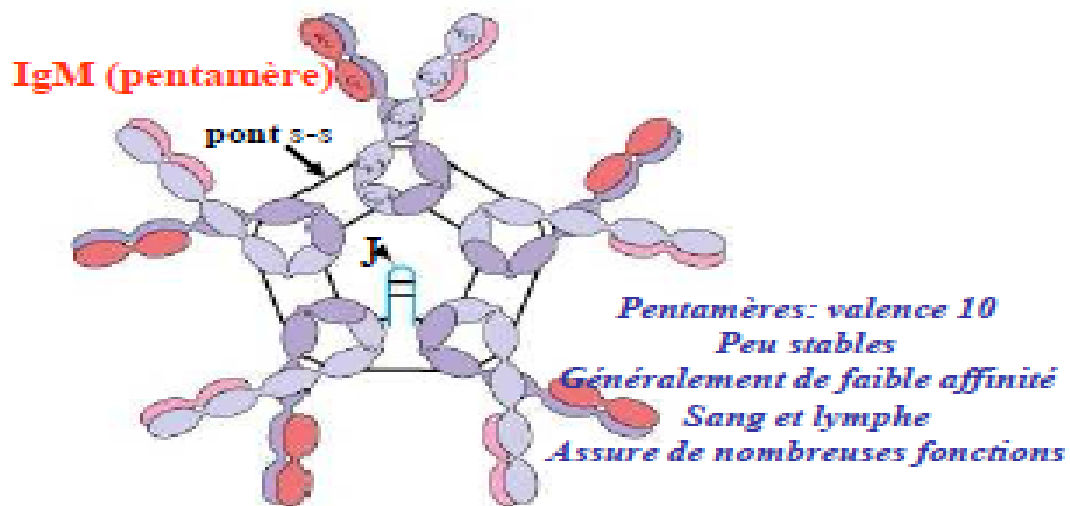
- Elle constitue la classe majoritaire lors de la réponse secondaire et l'essentiel des gammaglobulines plasmatiques
- Les IgG font 150 KDa
- Constituée de trois domaines CH
- On distingue quatre sous classes IgG1 66%, IgG2 23%, IgG7%, IgG4% (qui diffèrent par:)

La fonction biologique:

- Activation du complément par la voie classique
- Responsable de l'opsonisation et de l'ADCC
- Cytophilie due à la présence de récepteur pour les IgG : sur les macrophage (IgG1, IgG3) sur les mastocytes (IgG4)

- **Anticorps neutralisants (antitoxines)**
- **Passage trans placentaire : IgG1,2,4**

Les IgM



La structure

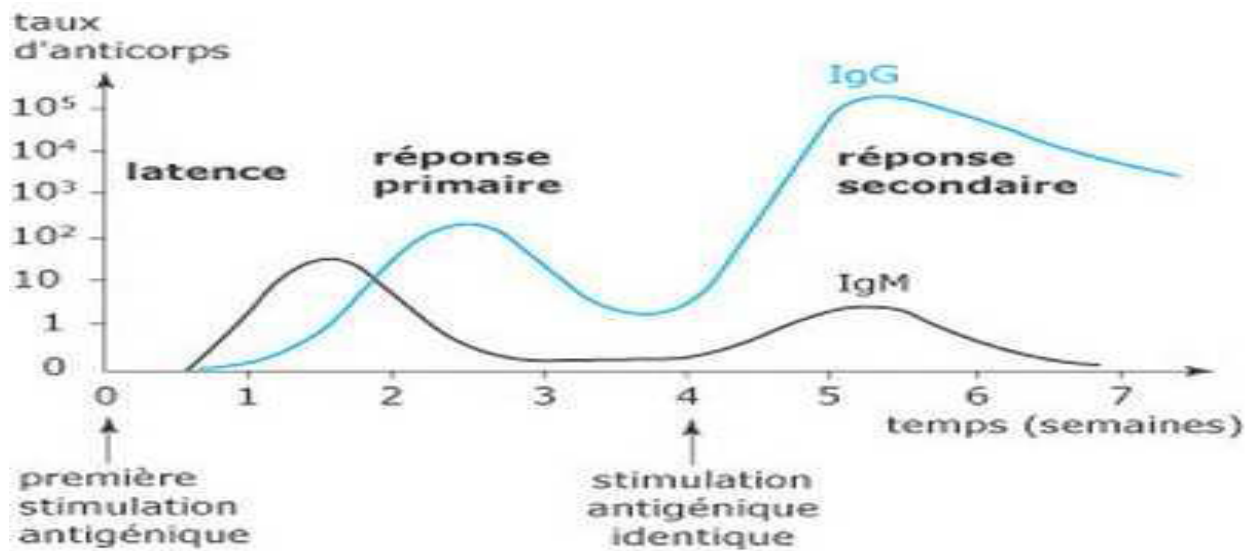
- Présentent une structure pentamérique et sont essentiellement confinées dans le compartiment intravasculaire,
- les IgM constituent la plupart des anticorps naturels et sont majoritaires lors de la réponse primaire
- Les IgM possèdent un domaine constant supplémentaire (4 domaines CH)
- Les 5 monomères sont associées par des ponts S-S (*au niveau des fragments FC3/FC3 et FC4/FC4*) et par la chaîne J(polypeptide de 15kDa)
- Pas de chaîne charnière
- Demie vie de 5jours

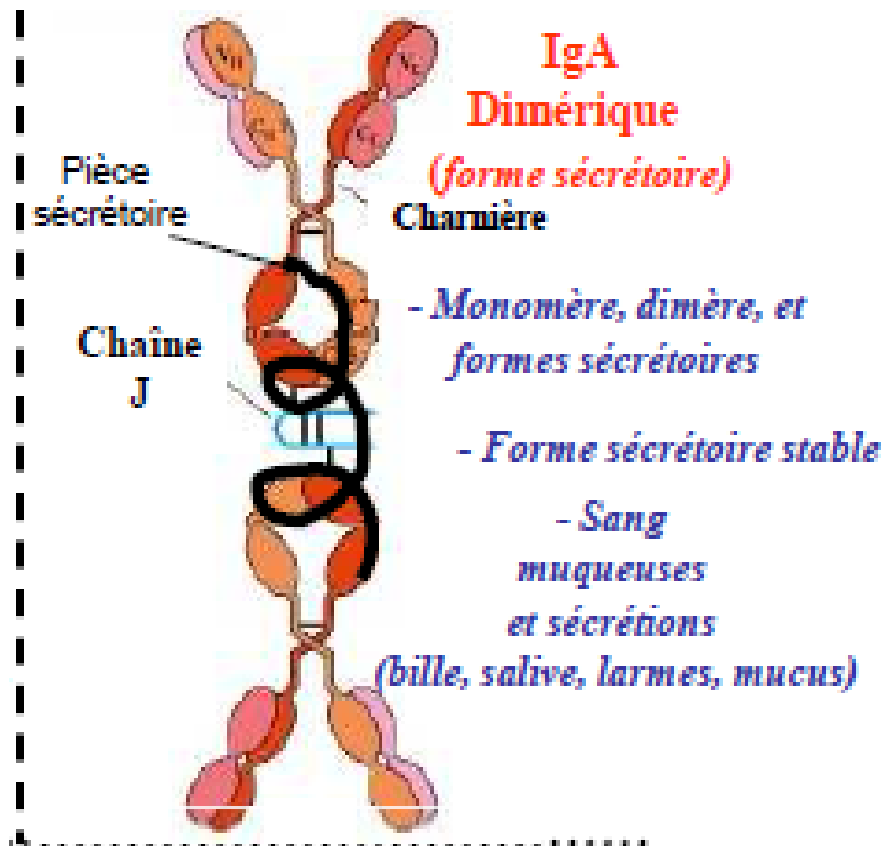
Fonctions biologiques:

- Activation du complément par voie classique
- Anticorps agglutinants et neutralisants (virus bactéries)

- **Rôle accessoire important comme Ig sécrétoire (piece S)**
- **Le premier anticorps secrétée par le fœtus des la 10 éme semaine de gestation**
- **Les seuls Ac produits par les Ag thymoindependant**

La réponses immunitaire





Les IgA

Les IgA sont majoritaires dans les sécrétions muqueuses : salive, colostrum, lait, sécrétion bronchiques et uro-génitales)

- Représentent 10 à 15 % des Ig circulantes
- PM=160KDa
- Structure monomérique sérique où les IgA1 (90%) et le IgA2(10%)
- Structure sous forme de dimères pour les IgA sécrétoires (S-IgA) associées avec la pièce sécrétoire j ou poly Ig-receptor (synthétisée par les cellules épithéliales, au cours de la traversée de la barrière épithéliale

Fonction Biologique

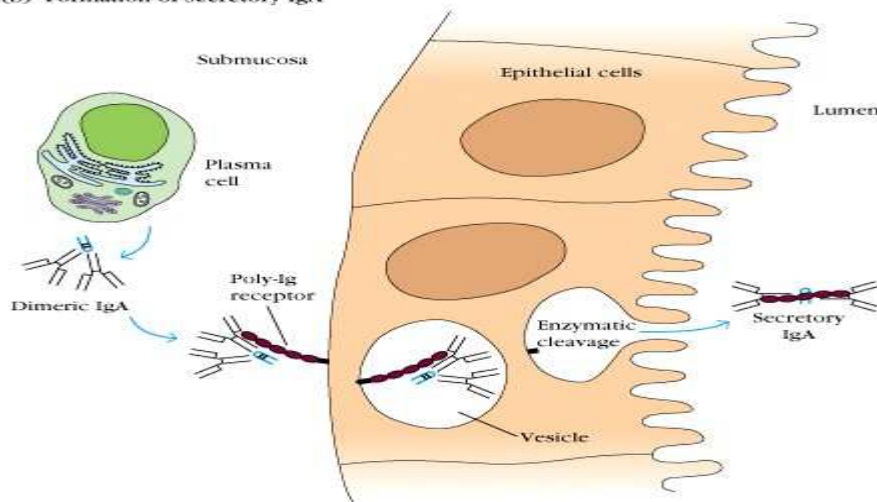
- Activation du complément par la voie alterne
- Transcytose dirigée dans les cellules épithéliales (IgA s)
- Première ligne de défense au niveau des sécrétions (bille, larmes, mucus) contre les bactéries et les virus (immunité locale)

La Transcytose dirigée des IgA sécrétoires

- 1) le plasmocyte fabrique l'IgA du côté vasculaire de la cellule épithéliale du tube digestif. La pièce J y est synthétisée, elle permet la dimérisation en reliant les 2 chaînes.
- 2) Cette IgA dimérique est reconnue par le récepteur à l'immunoglobuline
- 3) l'IgA est endocytosée dans une vésicule. L'IgA garde avec elle un morceau de récepteur qui permet le maintien de sa conformation
- 4) La vésicule fusionne au pôle luminal : on obtient l'IgA sécrétoire

Ce processus a lieu non seulement au niveau du tube digestif, mais aussi dans les sécrétions bronchiques, salivaires,... qui ont des propriétés antiseptiques.

(b) Formation of secretory IgA



Les IgDs

Représente moins de 1% des immunoglobulines sériques (plasmatiques)

- c'est la classe de Ig la moins bien connue sur le plan structural et fonctionnel
- Structure monomérique Trans membranaire présente comme récepteur spécifique des Ag à la surface de toutes les cellule B
- Il possède une demi-vie de 3jrs

Fonction biologique

- Co exprimés avec les IgM à la surface des cellules B (avec la même spécificité antigénique)



La Structure

Ce sont des monomères à quatre domaines constants (CH)

Elles sont présentes soit sous formes de trace dans le sérum soit fixées à la surface des mastocytes et des basophiles

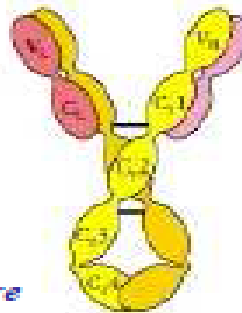
- Ils ne possèdent pas de région charnière

- PM = 190KDa
- Une demi-vie est de 2,5 jrs pour les IgE sériques et 21 jrs pour les IgE membranaire

Fonction biologique

- Fonction de cytophilie : grâce à la présence des FcεR (récepteurs de haute affinité) exprimés à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles d'où leur rôle dans les hypersensibilités immédiates.
- Rôle dans la lutte contre les parasites (action antiparasitaire)

IgE



- Monomère*
- Thermosensible*
- Tissulaire (à l'état de trace dans le sang)*
- Nombreuses fonctions*

A. BENJOUAD

Origine des différentes classes des Acs :

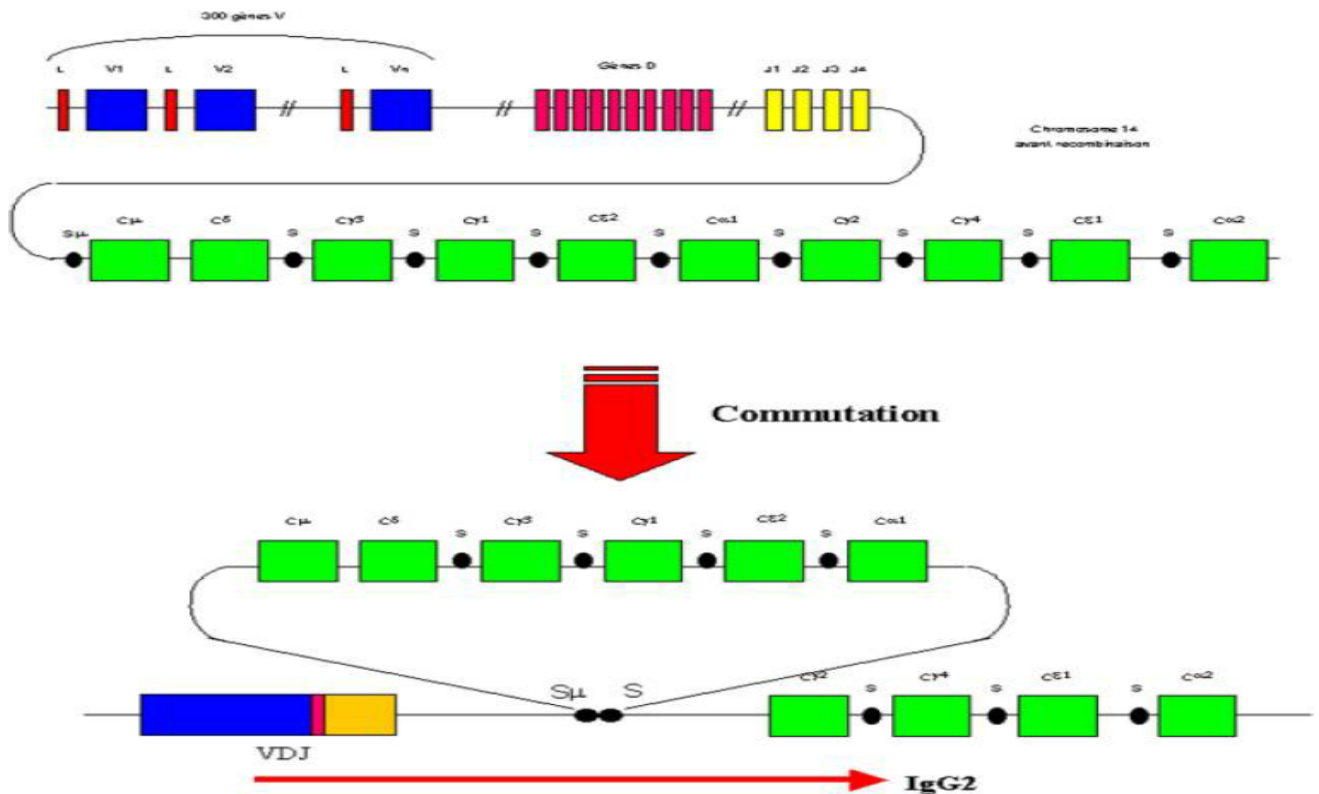
- le phénomène s'appelle Commutation iso typique

C'est la conséquence d'une recombinaison des gènes des chaînes lourdes, au cours de la quelles les Ig de classe IgM, caractéristique de la réponse immunitaire primaire, vont changer d'isotype pour devenir les IgG ou des IgA (ou des IgE dans certaines conditions) sans modification du paratope.

- Chaque gène de la partie constante, sauf le gène d est précédé d'une séquence S (pour switch) constituée d'une trentaine de paires de bases située 1 à 2 kb en amont. Toutes les séquences S sont homologues (conservation de 22 des 30 nucléotides).
- la commutation de classe dépend de la présence de l'antigène, d'interactions membranaires entre le lymphocyte B et le lymphocyte T et de l'environnement cytokinique.

Commutation de classe switch

- Les recombinaisons de l'ADN ayant lieu au niveau des lymphocytes B matures après exposition à l'antigène, nécessite le remplacement d'un gène IGCH par un autre avec excision se toute la partie intermédiaire sous forme d'une boucle de délétion . Cette excision se fait au niveau des séquences switch puis le déroulement habituel



Origine de la diversité des anticorps

Les Ig sont caractérisées par une très grande diversité de paratope, cette diversité permet à l'organisme de pouvoir lutter efficacement contre toutes intrusion antigénique

La diversité de réponse à l'antigène est apportée par la recombinaison des segments variables des différentes immunoglobuline , pour chaque partie variable il y a des segments VDJ qui vont être réarranger et juxtaposer pour former une vraie partie variable fonctionnelle qui va être rapprochée de la partie constante au niveau de l'ARNm par être traduite en immunoglobuline

Ce phénomène se produit au cours de la maturation des cellules B, on l'appelle recombinaison (réarrangement) somatique aléatoire des gènes .