

Cours Master 2 AB

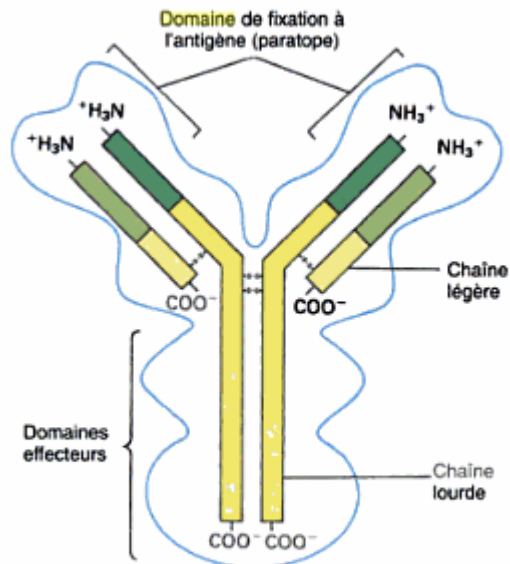
Rappel sur les antigènes et les anticorps

The background of the slide is a dense, repeating pattern of small, realistic water droplets. Each droplet is rendered with a gradient of light blue and white, giving them a three-dimensional, glistening appearance. They are scattered across the entire frame, creating a textured, fresh, and clean aesthetic.

Les anticorps

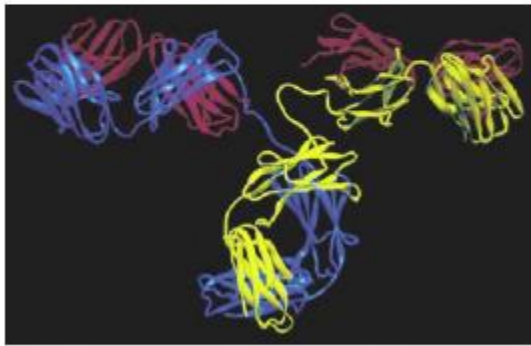
Structure schématique d'un anticorps H2L2

Survol de la question 1299



◀ **FIGURE 27•4** Schéma d'une molécule d'anticorps. L'antigène se fixe aux deux bras supérieurs de la molécule en Y, là où les chaînes lourdes et légères sont étroitement associées. Le bras inférieur de l'Y comporte un **domaine** effecteur auquel contribuent seulement les chaînes lourdes. On a indiqué les extrémités (NH_3^+) et (COO^-) des chaînes polypeptidiques. Les chaînes sont reliées par **des** ponts disulfure (S-S) (voir aussi figures 3•32, 27•15 et 27•16).

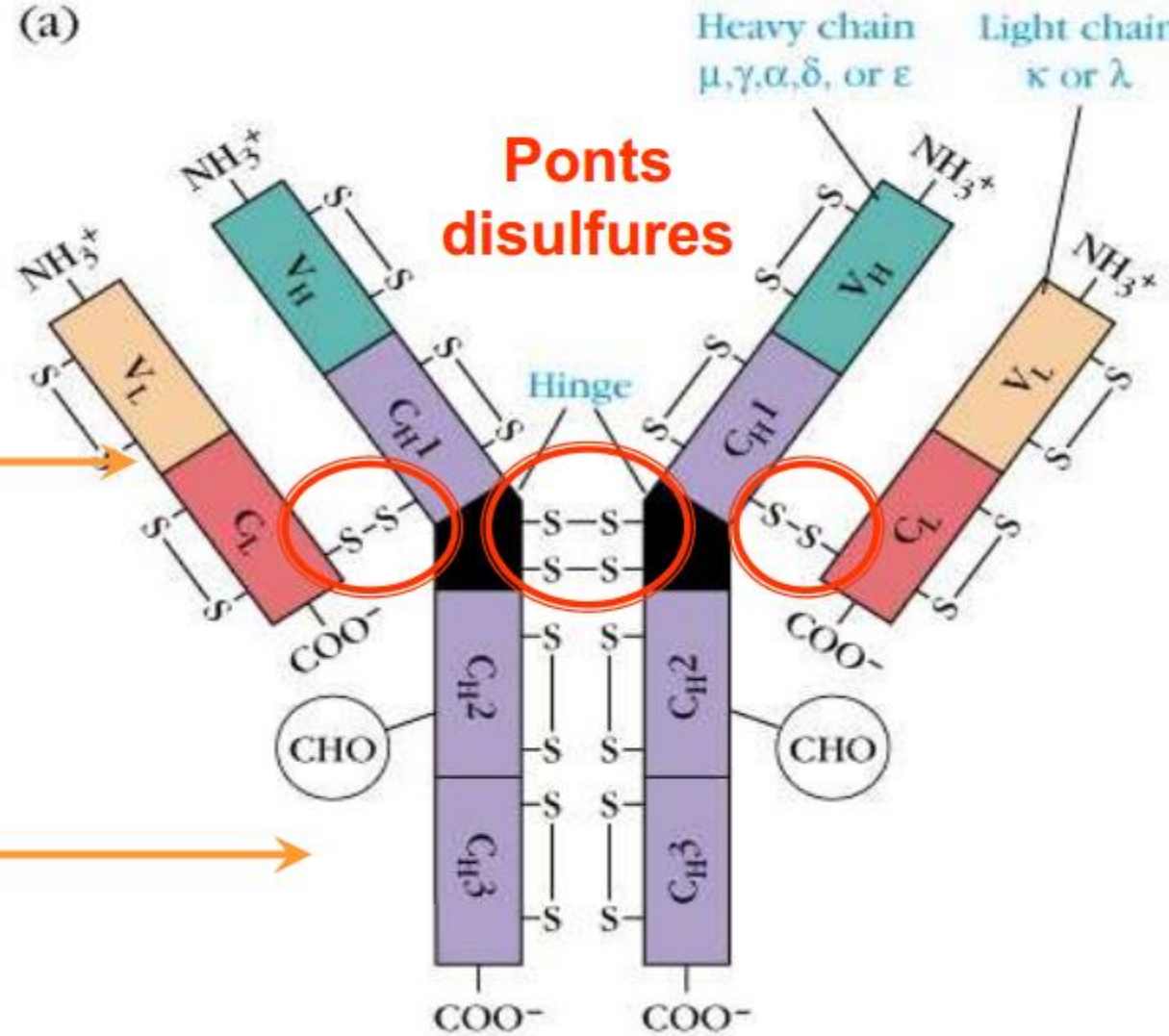
Une immunoglobuline est formée de deux chaînes lourdes (μ , γ , α , δ ou ϵ) et de deux chaînes légères (κ ou λ)



25kDa

50kDa

(a)



- ### III – Structures particulières à certains Ig
- La chaîne de jonction J assure la cohésion de polymères pour les IgA et pour IgM
 - La pièce sécrétoire S associée aux IgA dimériques retrouvées dans les sécrétions
 - Hétéropolymères Ig α et Ig β (CD79a et b) associés aux Ig membranaires
 - Segments transmembranaire et cytoplasmique des Ig membranaires

IV – Notions de domaines

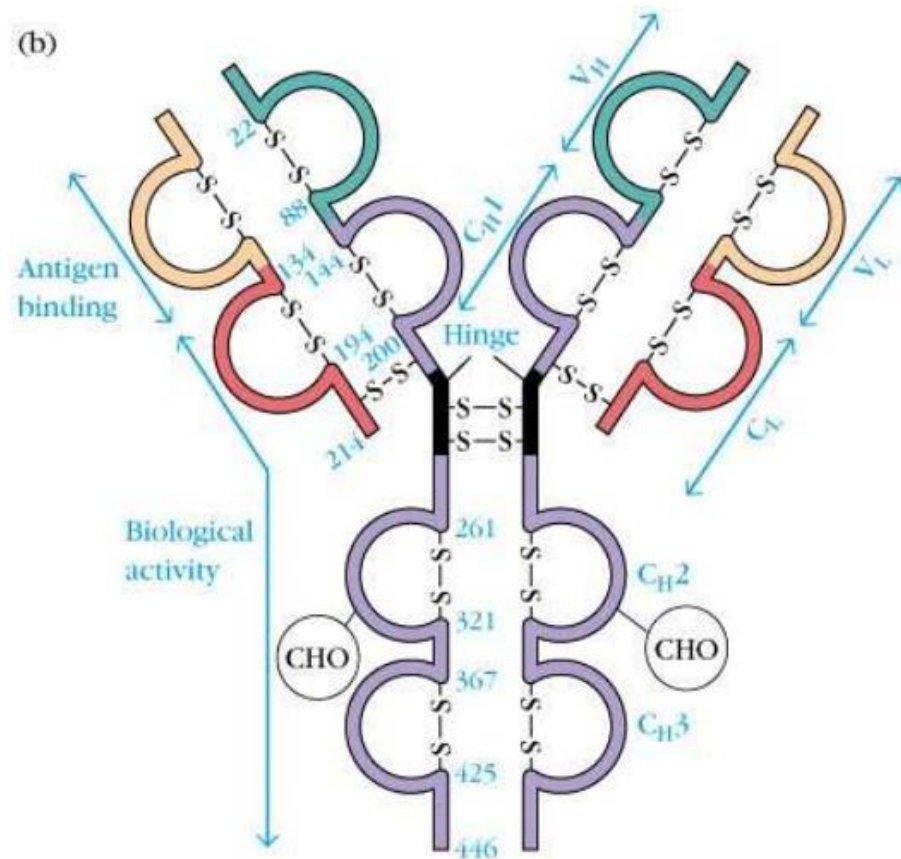
- Sur chaînes lourdes et légères des ponts S-S intracaténares → boucles peptidiques de 60 à 70 résidus d'AA de forte homologie = **domaine**.

Chaînes lourdes : 4 domaines (sauf pour IgM et IgE à 5)

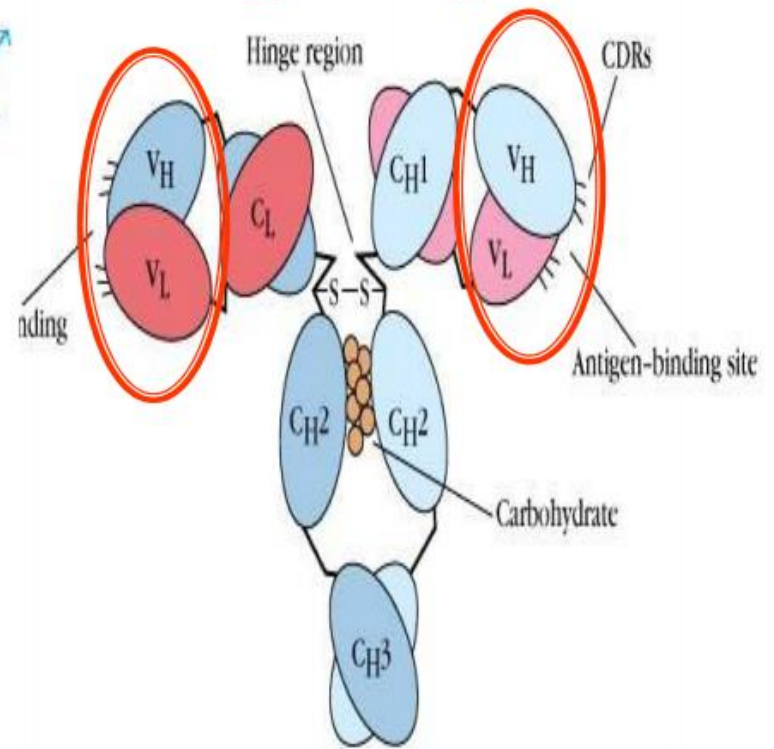
Chaînes légères : 2 domaines

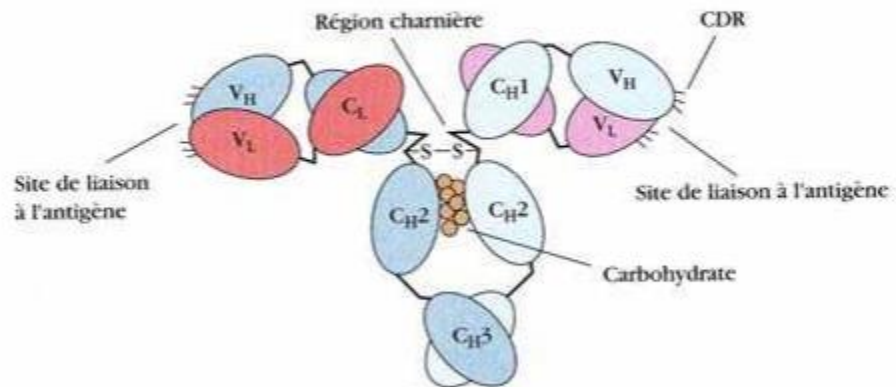
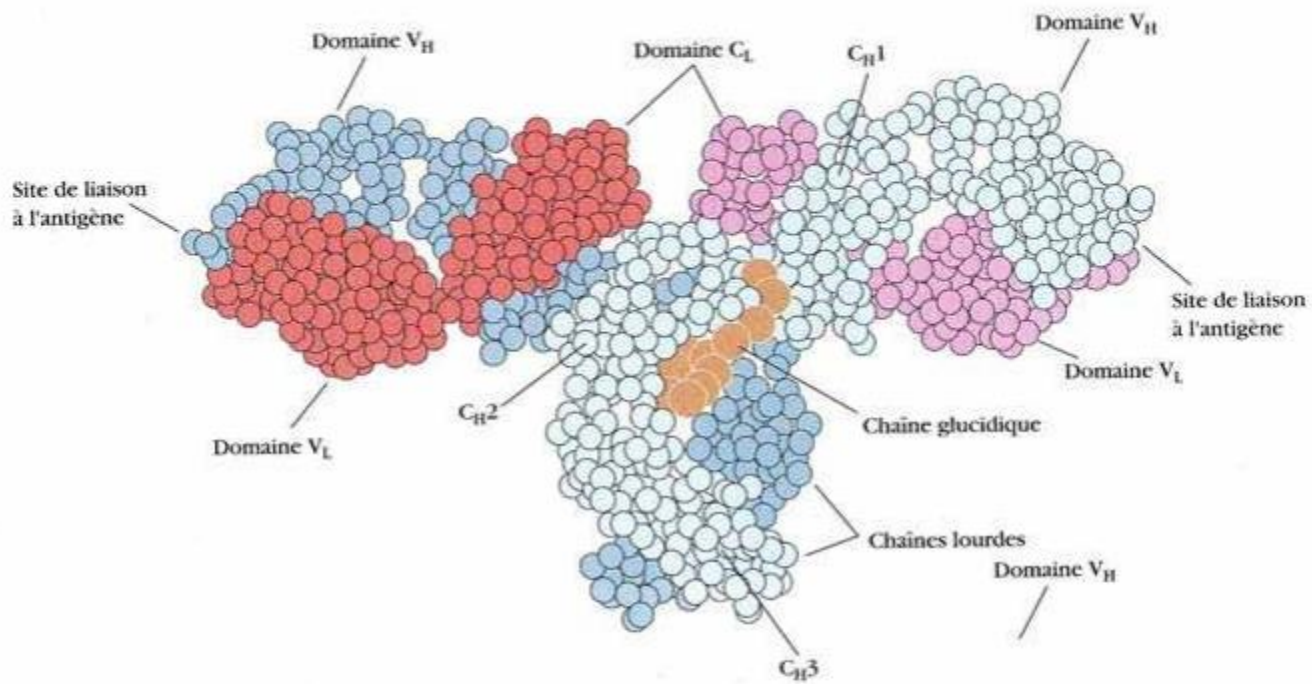
- Région **COOH-terminale** est dite **constante** (C_H et C_L)
Région **NH2-terminale** est dite **variable** (V_H et V_L)
- Beaucoup de molécules impliquées dans reconnaissance ou activation ont des structures analogues = **superfamille des immunoglobulines**.

Organisation en domaines



variables
(V_L ou V_H)





Notion du domaine

Domaines d'immunoglobuline ou **domaines Ig** : de nombreuses protéines sont constituées, partiellement ou complètement, de domaines dits d'immunoglobuline car ils ont été décrits d'abord dans les molécules d'**anticorps**. Le **domaine** d'immunoglobuline a la forme d'un sandwich comprenant deux feuillets β unis par un pont disulfure, et est appelé le **pli d'immunoglobuline**. On distingue deux types principaux : les domaines C et les domaines V. Les domaines qui s'écartent de ceux **des** immunoglobulines, servant de modèle canonique, sont quelquefois appelés **domaines du type immunoglobuline**.

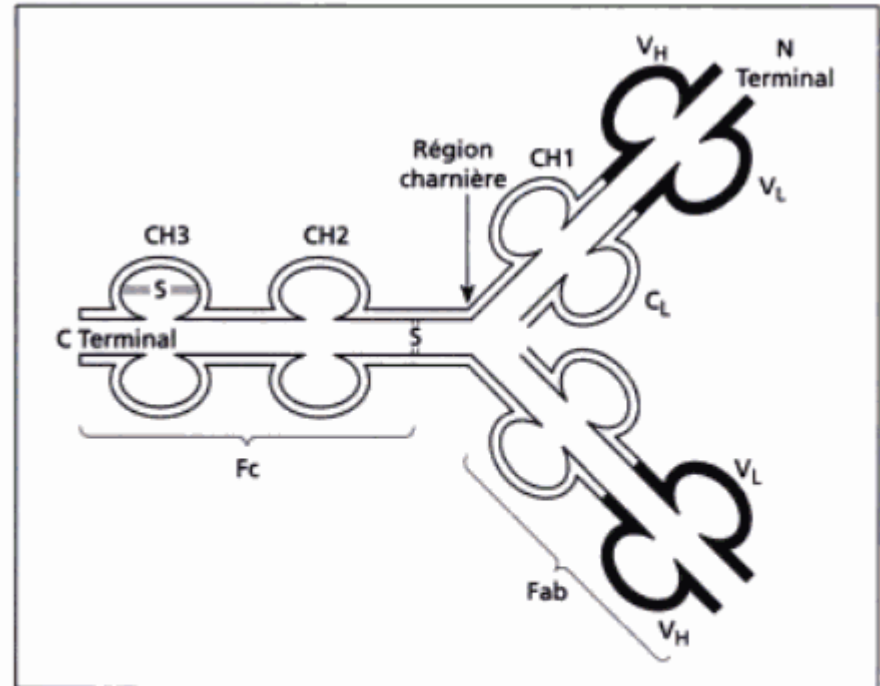
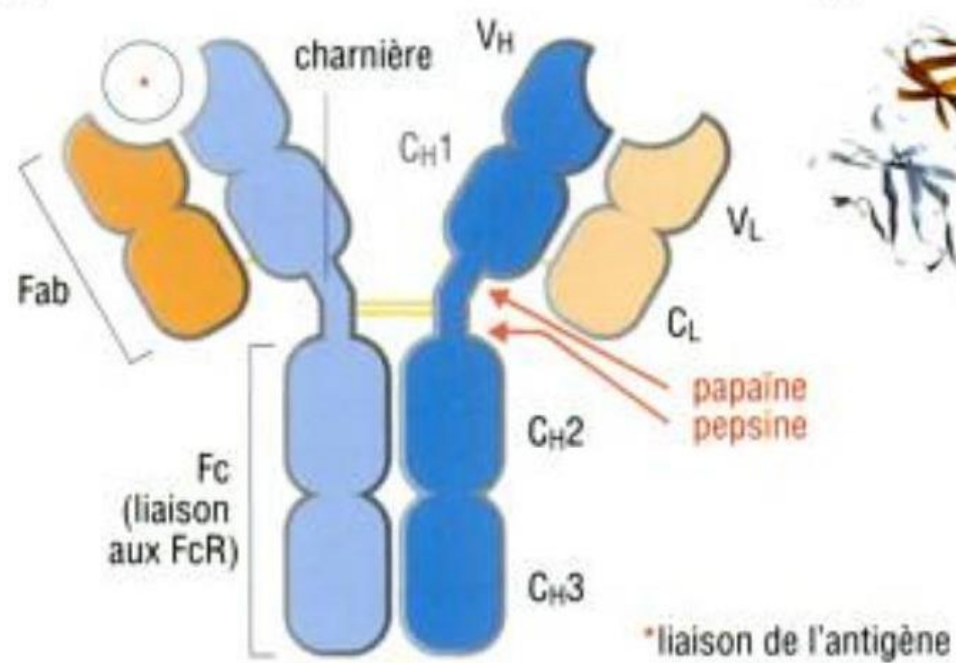
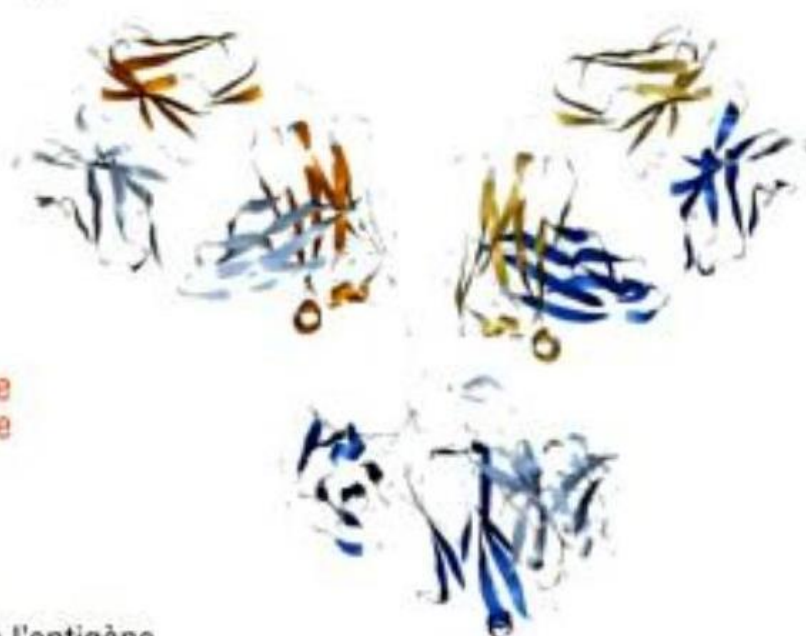


FIG. 1.2 Structure de base d'une molécule d'immunoglobuline. La structure des domaines est stabilisée par un pont disulfure (voir le domaine C_{H3}). C_{H1-3} , domaines constants d'une chaîne lourde ; C_L domaine constant d'une chaîne légère ; V_H , domaine variable d'une chaîne lourde ; V_L domaine variable d'une chaîne légère.

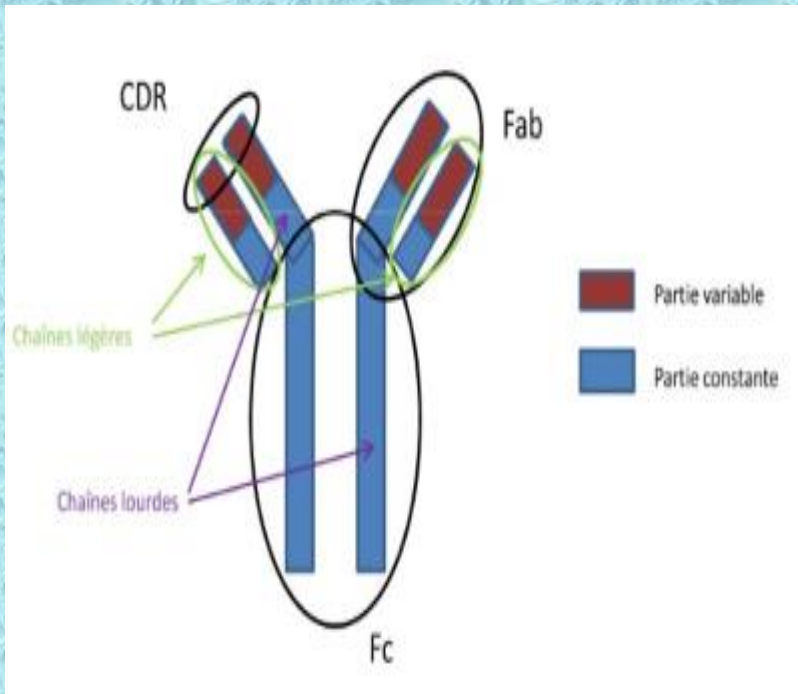
(a)



(b)



CDR « Complementary Determining Regions ».



Le domaine de liaison à l'antigène, également appelé région du fragment variable ou Fab, lie des antigènes par des interactions avec la surface formée par 6 régions hypervariables déterminant la complémentarité de l'antigène avec l'anticorps. On les nomme CDR, pour « **Complementary Determining Regions** ». Il y en a 3 sur chaque extrémité des chaînes lourdes et légères. Il s'agit d'une séquence d'acides aminés variant entre plusieurs anticorps et qui caractérise la spécificité de chaque anticorps unique. Par conséquent, grâce aux recombinaisons génétiques, la réponse immunitaire humorale est capable de générer un répertoire d'anticorps ayant une diversité de régions CDR immense et pouvant donc lier une large palette d'antigènes détectés sur les agents pathogènes.

Figure 1 : schéma de la structure d'un anticorps humain

Un anticorps est composé de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères. Ses deux extrémités constituent sa partie variable alors que le reste de la molécule correspond à la région constante. Les Fab sont les sites de liaison à l'antigène. Les CDR sont des régions hypervariables situées sur les Fab et déterminant la complémentarité de l'antigène avec l'anticorps. La partie Fc est la région cristallisable (Chan et al., 2009).

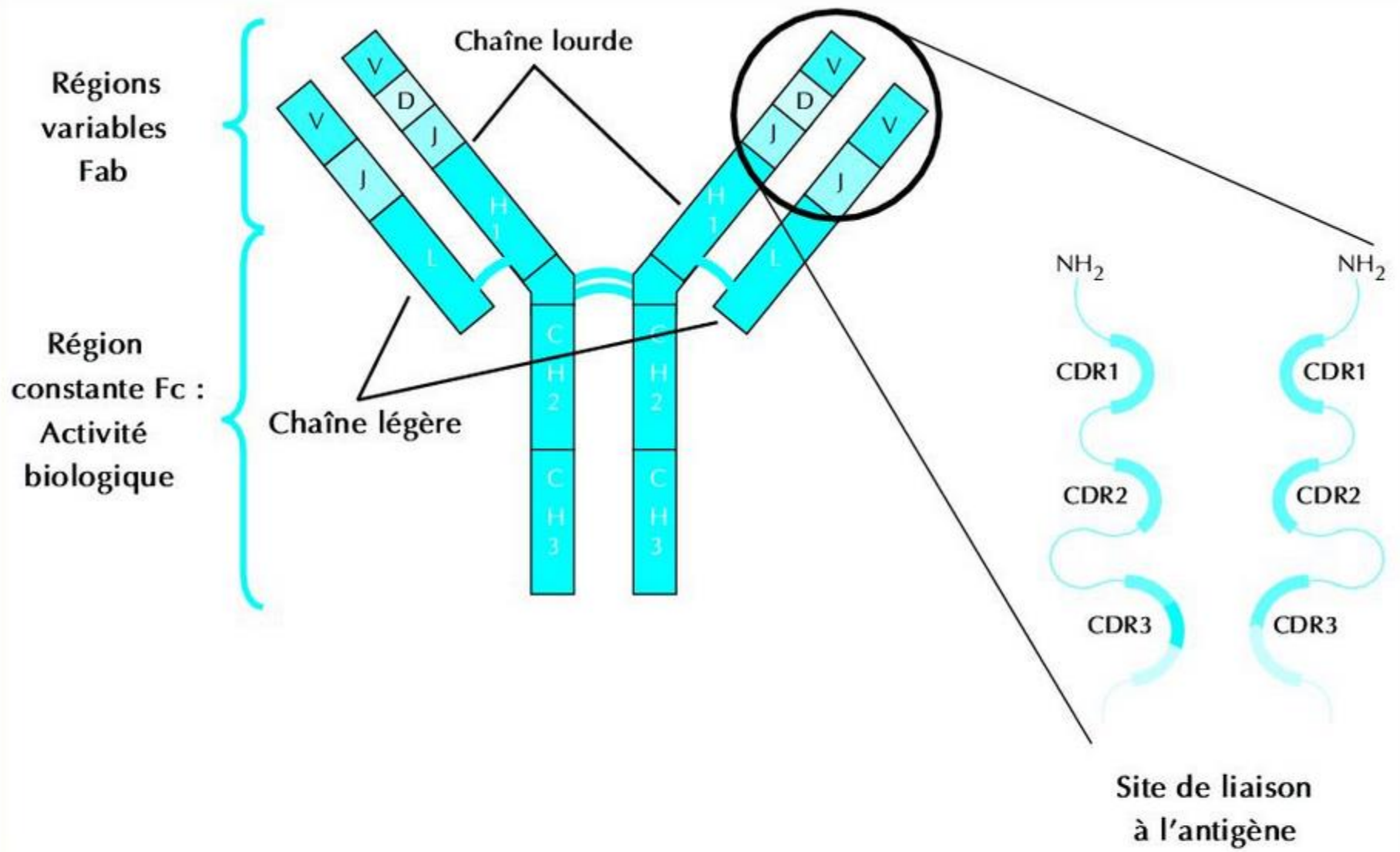


Figure 1. Schéma d'un anticorps. Chacune des deux chaînes lourdes identiques reliées entre elles par des ponts disulfures est associée également par un pont disulfure à une chaîne légère. La région constante Fc confère à l'anticorps ses propriétés fonctionnelles. Les deux régions variables Fab, grâce aux réarrangements des gènes V, D et J, constituent les deux sites de liaison à l'antigène. Au sein de ces derniers se trouvent trois zones hypervariables (CDR : région déterminant la complémentarité) responsables de la spécificité et de l'affinité de l'interaction avec l'antigène particulier.

L'hydrolyse partielle par les enzymes protéolytiques

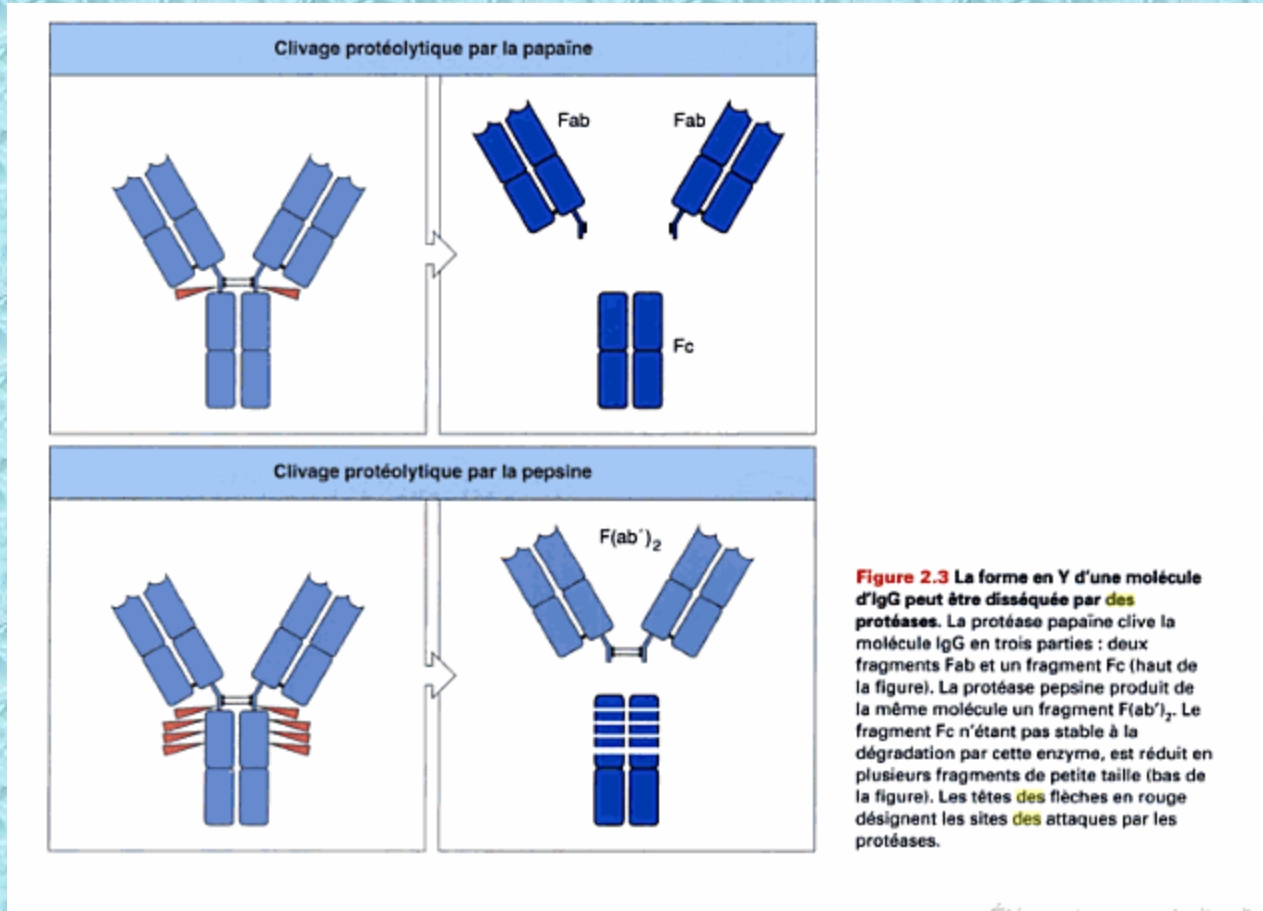


Figure 2.3 La forme en Y d'une molécule d'IgG peut être disséquée par des protéases. La protéase papaine clive la molécule IgG en trois parties : deux fragments Fab et un fragment Fc (haut de la figure). La protéase pepsine produit de la même molécule un fragment F(ab')₂. Le fragment Fc n'étant pas stable à la dégradation par cette enzyme, est réduit en plusieurs fragments de petite taille (bas de la figure). Les têtes des flèches en rouge désignent les sites des attaques par les protéases.

Diversité structurale d'Ig
classes et sous classes d'Ig

LES DIFFERENTES CLASSES D'IMMUNOGLOBULINES

IgG

Chez l'homme adulte, **IgG = 75 % des Ig sériques (environ 12 g/L)**

- **Structure :**

- Monomère : 2 chaînes lourdes γ (avec 3 domaines CH) et 2 chaînes légères kappa ou lambda

- 4 sous-classes : IgG1 (66%), IgG2 (23%), IgG3 (7%), IgG4 (4%),

- différences structurales :

- . *taille de la région charnière (IgG3 en particulier)*

- . *nombre et la position des ponts S – S entre chaînes lourdes*

- . *position du pont S–S entre CL et CH et sur le rapport κ/λ .*

- Allotype Gm sur $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$

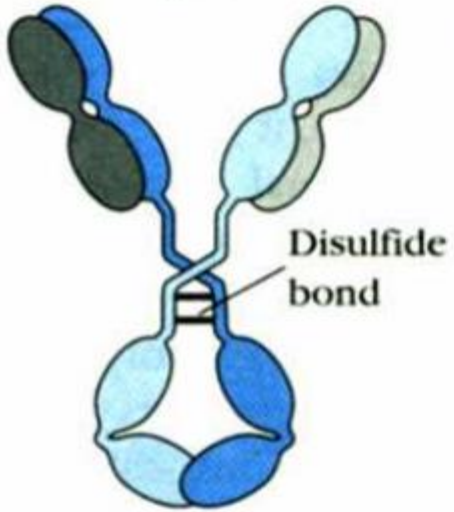
- Faible pourcentage d'oligosaccharides (2 à 3%)

- **Propriétés physico-chimiques :**

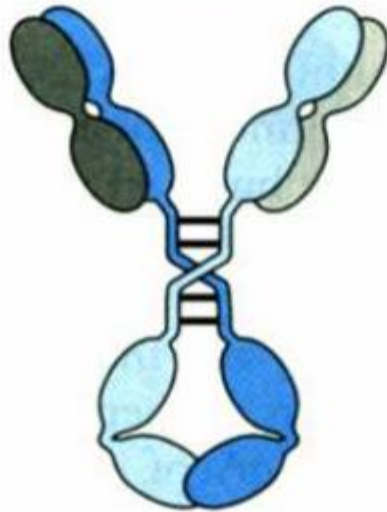
- MM = 150 kDa

- Cte de sédimentation 7 S

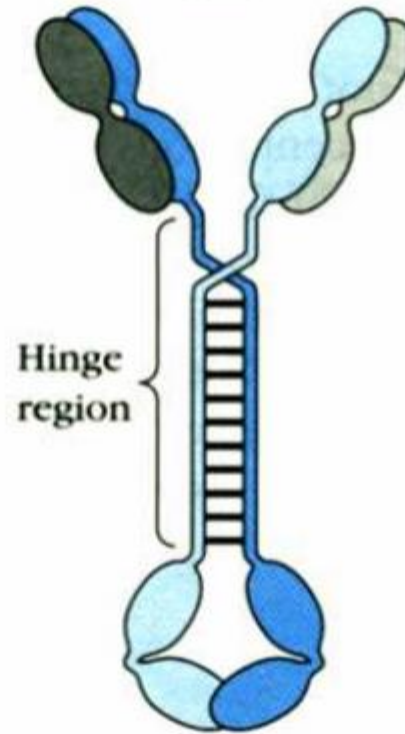
IgG1



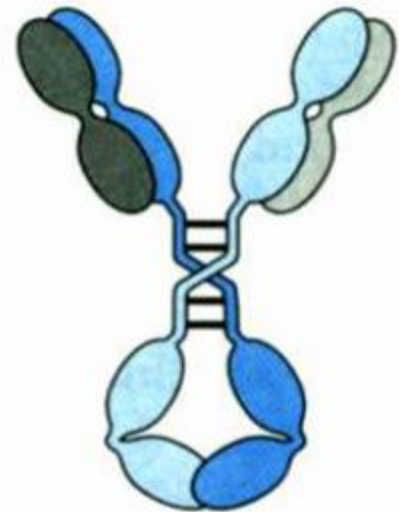
IgG2



IgG3



IgG4



IgG

- **Propriétés biologiques :**

- Valence = 2
- Demi-vie = 21 jours (IgG3 : 8 jours)
- Taux de synthèse = 33 mg/kg de poids/jour
- 45% des IgG sont intravasculaires

- **Fonctions biologiques :**

- **Activation du complément** par voie classique
IgG1 > IgG3 > IgG2 ; IgG4 = 0
- **Cytophilie** : Récepteurs Fc γ sur les polynucléaires, les macrophages, (surtout IgG1 et IgG3), les lymphocytes, les plaquettes (agrégation par les complexes immuns) et les mastocytes (IgG4)
- Responsable de l'**opsonisation** et de l'**ADCC**

IgG

- **Anticorps neutralisants :**
IgG antitoxine
- **Passage transplacentaire** (IgG1, IgG3 et IgG4 +, IgG2+/-)
rôle dans la défense immunitaire du fœtus (immunité passive) fixation sur le syncytiotrophoblaste
- En pathologie : réactivité du fragment Fc des IgG avec le **facteur rhumatoïde** (IgM anti-IgG)
- Réactivité avec **Protéine A** du staphylocoque (sauf IgG3) utilisé pour la purification des IgG

LES DIFFERENTES CLASSES D'IMMUNOGLOBULINES

3 - IgM

IgM = 5 à 10 % des Ig sériques (1 à 1,5 g/L, adulte)

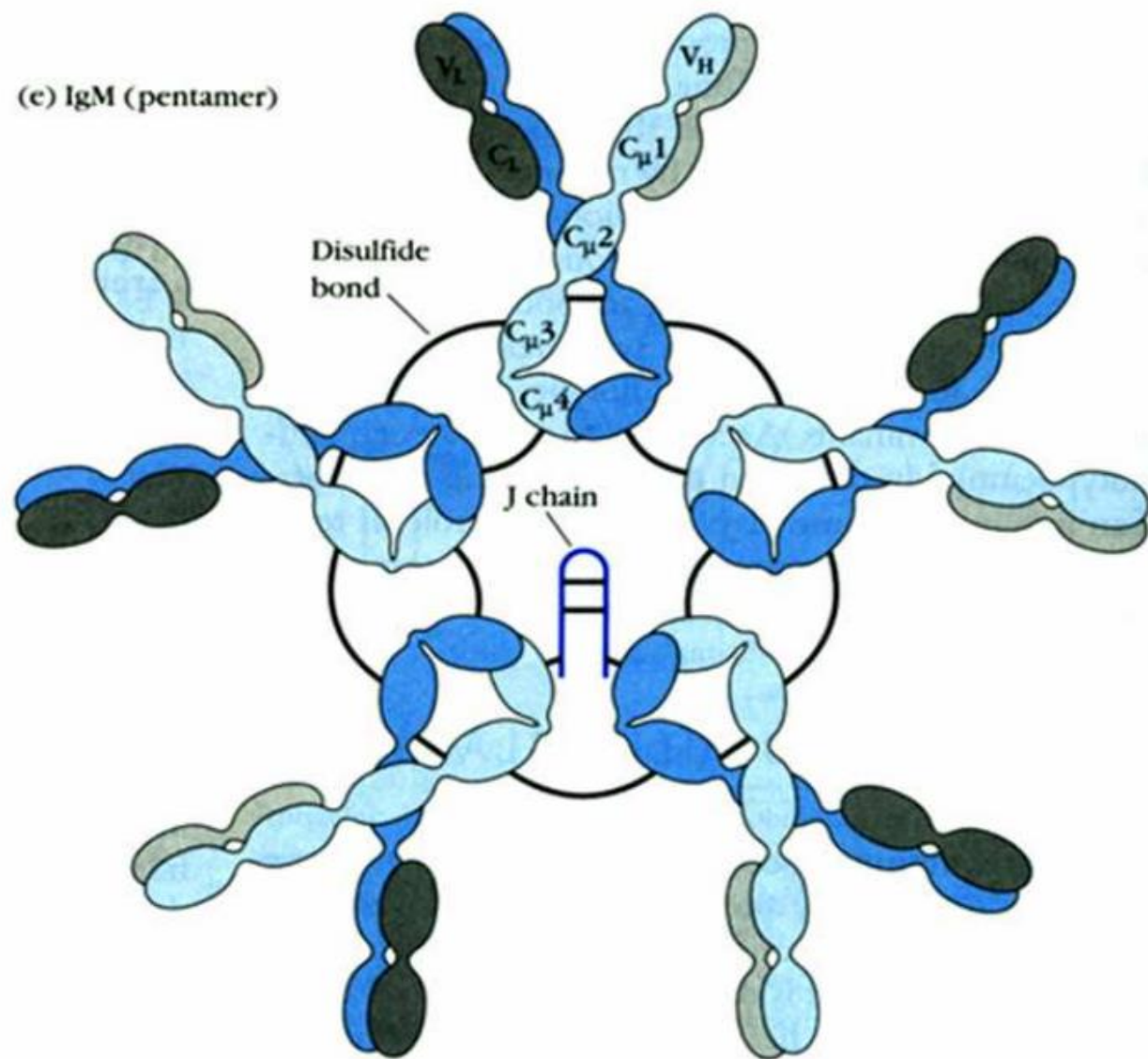
- **Structure :**

- Monomère : forme membranaire à la surface du lymphocyte B
- Pentamère : forme sous laquelle les IgM sont sécrétées et se trouvent dans le courant circulatoire
 - 5 monomères de base associés par des **ponts S-S** au niveau des fragments Fc ($C\mu_3/C\mu_3$ et $C\mu_4/C\mu_4$) et par la chaîne de **jonction J** (liaison covalente 2 résidus cystéine appartenant à 2 monomères adjacents)
 - 4 domaines CH (fragment Fc possède CH)
 - **Pas de zone charnière**
 - Pourcentage d'hydrate de carbone = 10 à 12 %

- **Propriétés physico-chimiques :**

- MM = 950 kDa,
- Cte de sédimentation = 19 S

(e) IgM (pentamer)



IgM

- **Propriétés biologiques :**

- Valence théorique = 10 (sauf si encombrement stérique)
- Demi-vie = 5 jours
- Taux de synthèse = 6 mg/kg de poids/jour
- 80 % des IgM sont intravasculaires

- **Fonctions biologiques :**

- **Activation du complément** par voie classique
- **Anticorps agglutinants et neutralisants** (virus-bactéries)
- Rôle accessoire important comme **Ig sécrétoire** (pièce S)
- Pas de passage transplacentaire, mais anticorps produits par le fœtus dès la 10ème semaine de gestation
- Les IgM : **réponse primaire**,
- seuls AC produits par Ag thymoindépendants

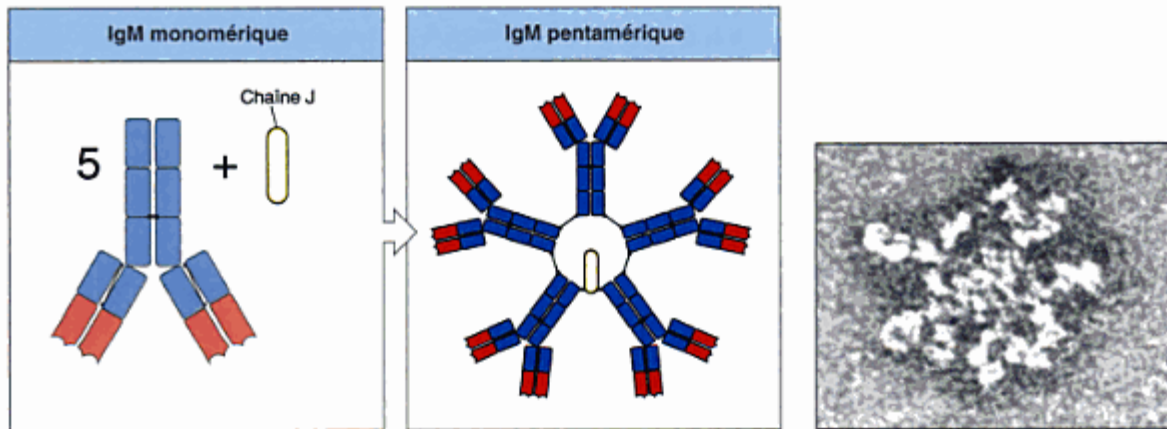


Figure 2.25 L'immunoglobuline IgM est sécrétée sous la forme d'un pentamère composé de cinq monomères. Les deux parties encadrées à gauche de la figure montrent de façon schématique les formes monomérique et pentamérique d'une molécule d'IgM. Les monomères d'une IgM pentamérique sont retenus par une chaîne polypeptidique appelée « chaîne J » (à ne pas confondre avec le segment J). Outre la chaîne J, les monomères sont reliés entre eux par des ponts disulfure. La partie encadrée à droite est la photographie en microscopie électronique d'un pentamère d'IgM

indiquant le positionnement des monomères en disque plat. L'absence de région charnière du monomère d'IgM confère moins de flexibilité à la molécule (comparée par exemple à l'IgG), mais ceci est compensé par un plus grand nombre de sites de fixation d'antigène. Cette dernière caractéristique de la molécule d'IgM augmente les possibilités de liaisons simultanées aux multiples épitopes linéaires identiques, présents à la surface des pathogènes. x 900 000. (Document de K.H. Roux et J.M. Schiff).

Éléments sous droits d'aute

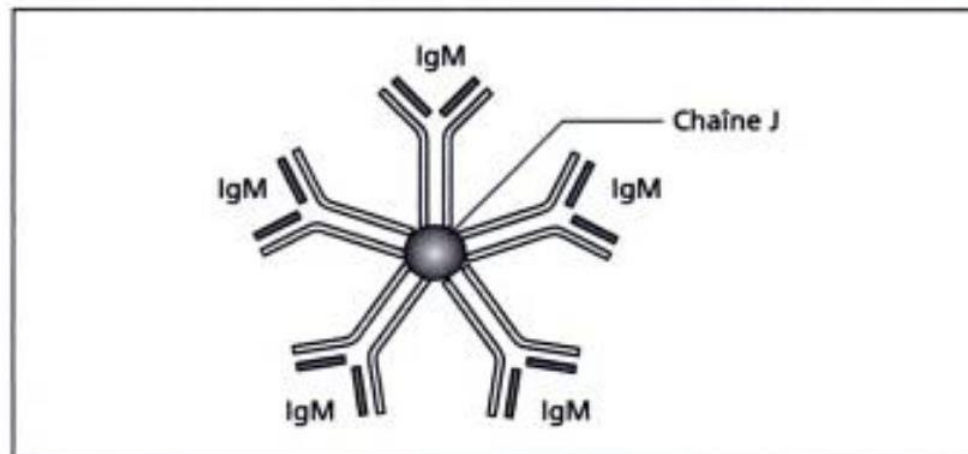


FIG. 1.3 Représentation schématique de l'IgM pentamérique.

LES DIFFERENTES CLASSES D'IMMUNOGLOBULINES

2 - IgA

- 10 à 15% des Ig circulantes (environ 2g/L chez l'adulte),
- **sécrétions exocrines** au niveau bronchique, digestif (salive), génito-urinaire, dans les larmes et le lait (colostrum)

Structure :

- Monomère essentiellement pour **IgA sériques**
90% IgA1 et 10% IgA2
3 domaines CH.
- Dimère pour **IgA sécrétoires** (s-IgA)
- Allotypie Am
- Pourcentage d'oligosaccharides = 7 à 11 %

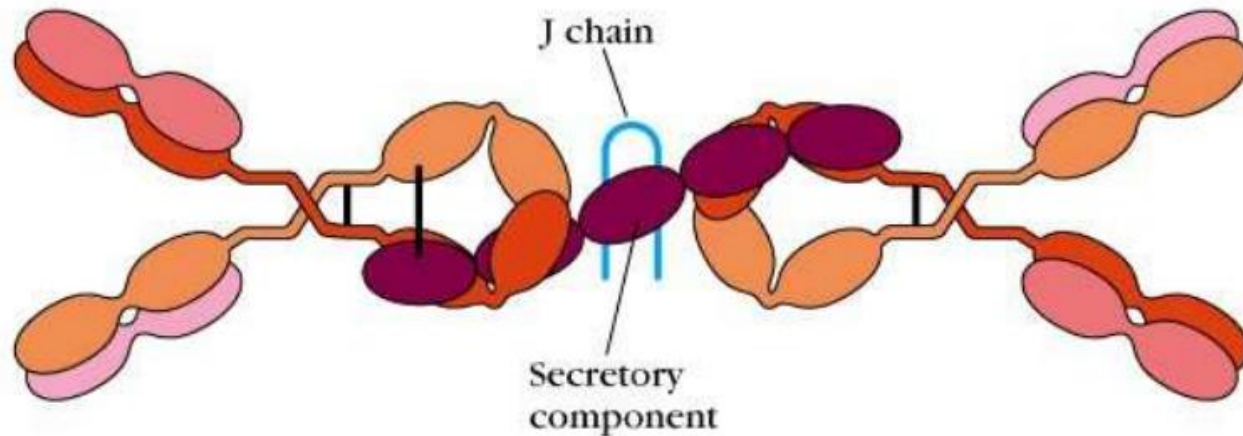
Propriétés physico-chimiques :

- Monomère MM = 160 kDa, cte de sédimentation 7 S
- Dimère (s-IgA) MM = 400 kDa, cte de sédimentation 11 S

IgA

- la forme sérique est monomérique
- la forme sécrétée est polymérique (dimérique)
 - 2 IgA
 - chaîne J
 - pièce sécrétoire (protège de l'action des enzymes protéolytiques)
d'origine épithéliale

(a) Structure of secretory IgA



IgA

- **Propriétés biologiques :**

- Valence = 2 pour le monomère et 4 pour le dimère
- Demi-vie = 6 jours
- Taux de synthèse = 24 mg/kg de poids/jour
- 40 % des IgA sont intravasculaires

- **Fonctions biologiques :**

- **Pas d'activation du complément** par voie classique
activation par voie alterne (complexe Ag-Ac ou IgA agrégées)
- **Peu de cytophilie : Fc α RI (CD89)**
- **transcytose dirigée dans les cellules épithéliales:** IgA sécrétoires
- **Première ligne de défense au niveau des sécrétions** contre bactéries et virus = immunité locale,

système immunitaire muqueux commun, MALT

Transcytose dirigée des IgA sécrétoires

(b) Formation of secretory IgA

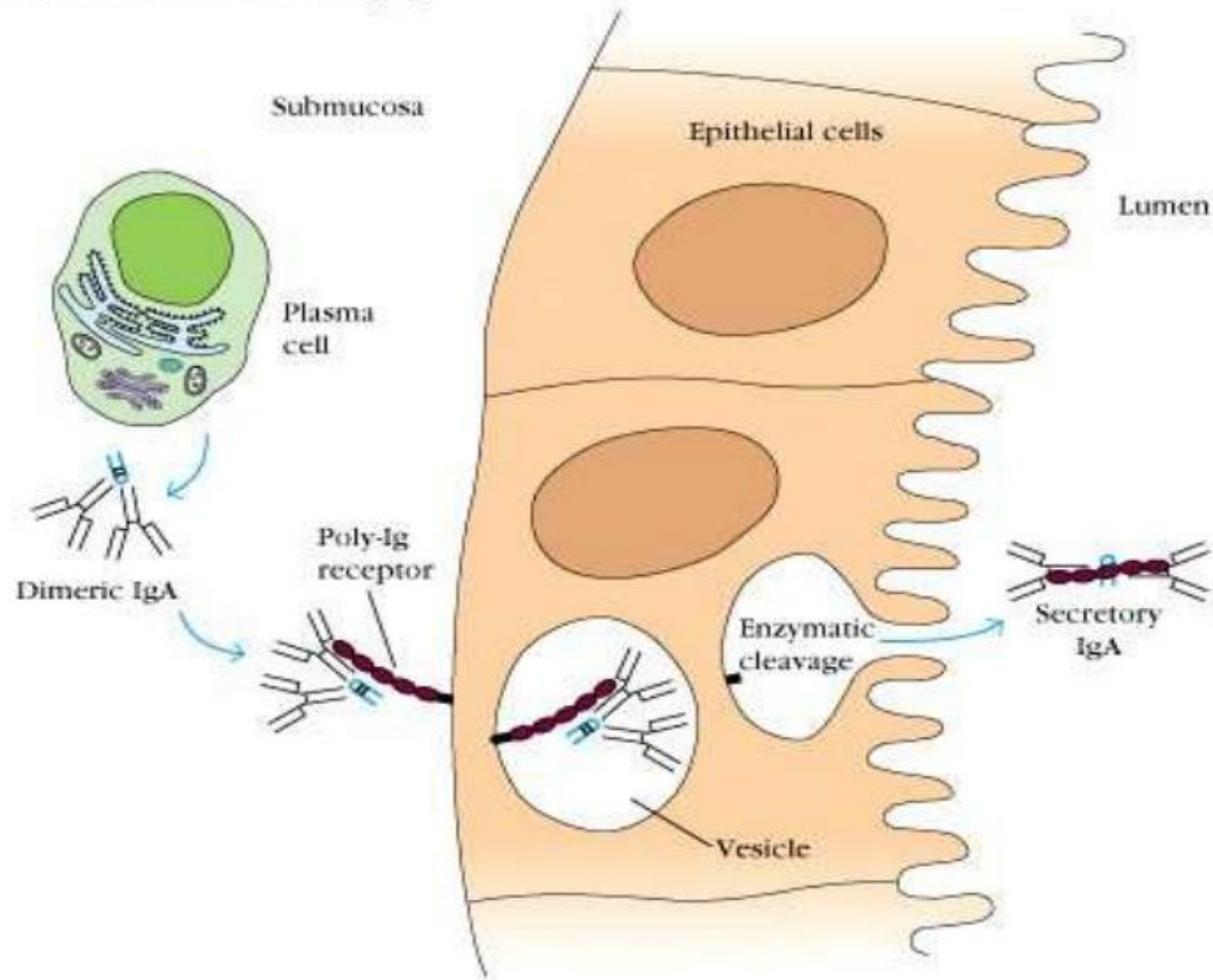


Figure 2.29 Les molécules d'IgA peuvent former des dimères. Dans le tissu lymphoïde des muqueuses, l'IgA est synthétisée sous une forme de dimère, associé à la même chaîne J que celle de l'IgM. Dans la molécule d'IgA dimérique, les ponts disulfure n'existent qu'entre les monomères et la chaîne J. La partie inférieure de la figure est une photographie en microscopie électronique du dimère d'IgA. x 900 000. (Document de K.H. Roux et J.M. Schiff).

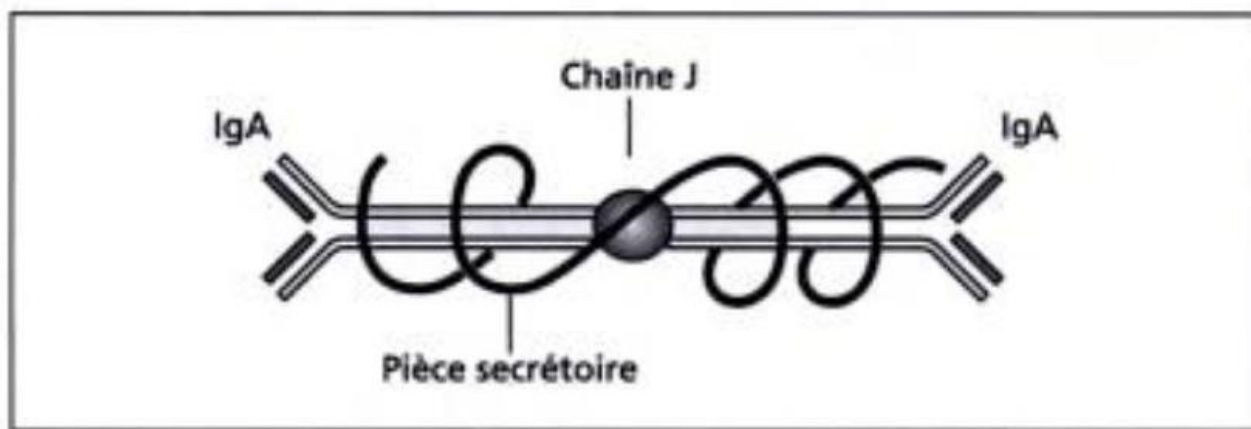
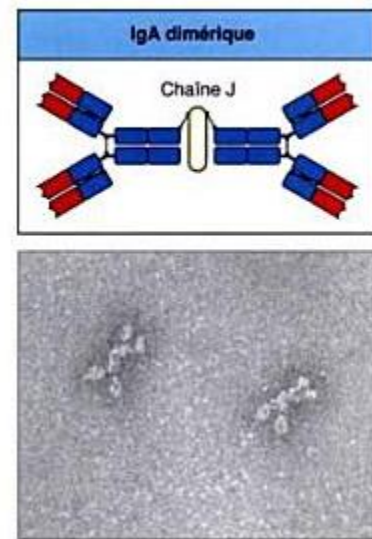


FIG. 1.4 Représentation schématique de l'IgA sécrétoire.

LES DIFFERENTES CLASSES D'IMMUNOGLOBULINES

4 - IgD

Classe d'Ig la moins bien connue sur le plan structural et fonctionnel.

Concentration sérique seulement 30mg/L, Ig de surface essentiellement

- **Structure :**

- Monomère classique

- Pourcentage d'oligosaccharides = 9 à 14 %

- **Propriétés physico-chimiques :**

- MM = 175 kDa

- Cte de sédimentation 7 à 8 S

IgD

- **Propriétés biologiques :**
 - Valence = 2
 - Demi-vie = 3 jours
 - Taux de synthèse = 0,4 mg/kg de poids/jour
 - Molécule assez instable avec un fragment Fab très sensible à l'action des enzymes protéolytiques
 - 75% des IgD sont intravasculaires
- **Fonctions biologiques :**
 - Très mal connues
 - Pas d'activation du complément, ni de cytophilie, ni de passage transplacentaire
 - IgD présentes à la surface de la majorité des lymphocytes B, coexprimées avec IgM = récepteur cellulaire pour les antigènes

LES DIFFERENTES CLASSES D'IMMUNOGLOBULINES

5 - IgE

Dernière classe d'Ig découverte en 1966 (ISHIZAKA) et la plus faiblement représentée dans le sérum (0,1 mg/L)

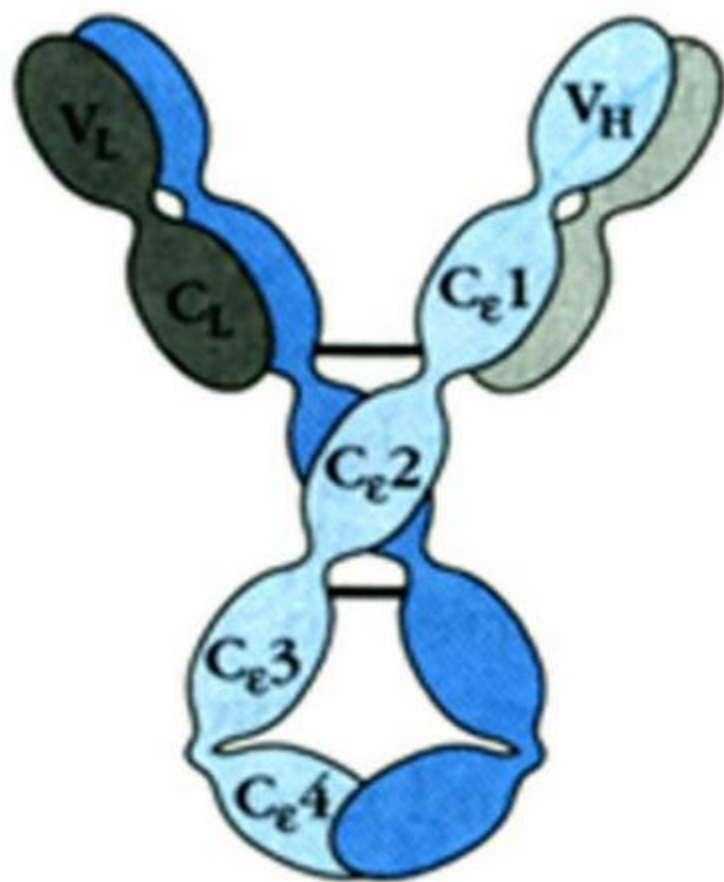
- **Structure :**

- Monomère
- 4 domaines CH
- Pas de région charnière
- Pourcentage d'hydrate de carbone = 12 %

- **Propriétés physico-chimiques :**

- MM = 190 kDa
- Cte de sédimentation = 8 S

(c) IgE



IgE

- **Propriétés biologiques :**

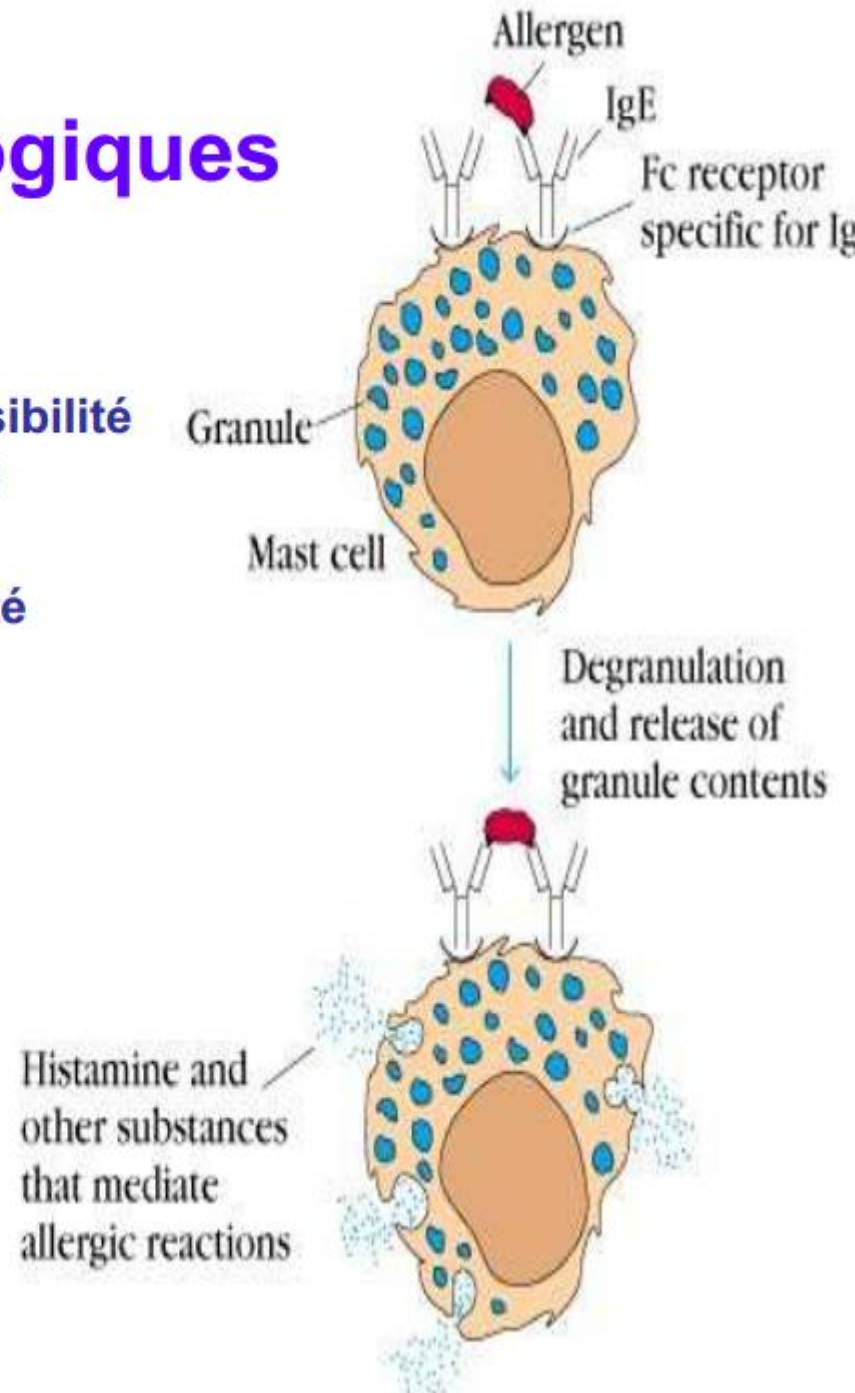
- Valence = 2
- Demi-vie = 2,5 jours (21 jours pour IgE membranaires)
- Taux de synthèse = 0,016 mg/kg de poids/jour
- 51 % sont intravasculaires

- **Fonctions biologiques :**

- Pas d'activation du complément
- Forte cytophilie pour basophiles (sang) et mastocytes (tissus) : fixation au FcεRI
- Pas de passage transplacentaire
- Rôle biologique fondamental dans l'**hypersensibilité de type I** ou immédiate (allergie → anaphylaxie)
- **Immunité antiparasitaire** (Helminthes) en synergie avec les éosinophiles.

IgE : fonctions biologiques

- Forte cytophilie (Fc ϵ I)
 - Mastocytes
 - Polynucléaires basophiles } **Hypersensibilité immédiate**
 - Polynucléaires éosinophiles : **immunité anti parasitaire**
- Rôle essentiel dans l'**hypersensibilité immédiate** (type I) (choc anaphylactique, allergies)
 - pontage d'un Ag multivalent à 2 IgE
 - Dégranulation des basophiles et des mastocytes



PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES DES Ig HUMAINES

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Chaîne lourde	γ	α	μ	δ	ϵ
Variants isotypiques	IgG1 à IgG4	IgA1 IgA2	-	-	-
Formule moléculaire	L ₂ γ ₂	(L ₂ α ₂) _n	(L ₂ μ ₂) ₅	L ₂ δ ₂	L ₂ ε ₂
Nombre de domaines	4	4	5	4	5
Région charnière (nbAA)	12 à 62 γ ₁ =15 γ ₂ =12 γ ₃ =62 γ ₄ =12	α ₂ =13 α ₁ =26	0	64	0
Chaînes J et S	non	oui (sIgA)	oui (sIgM)	non	non
MM (kDa)	150	160 (monomère)	950	175	190
Constante de Sédimentation (en S)	7	7 (monomère) 11 (sIgA)	19	7	8
Contenu en glucides (%)	3	7	10	12	11
Concentration (g/l) chez l'adulte	12	2	1,5	0,03	0,0003
% des Ig sériques	75 à 85	7 à 15	5 à 10	0,3	0,003
Demi-vie (jours)	21 (IgG3 :8)	6	5	3	2,5
Taux de synthèse (mg/kg poids et /jour)	33	24	6	0,4	0,016
Activation du Complément					
Voie directe	IgG1,2,3	non	oui	non	non
Voie alterne	IgG4	IgA1 et A2	non	oui	non
Allotype de H	Gm (24)	Am (3)			
Liaison à Protéine A du staphylocoque	IgG1, 2, 4	non	non	non	non

Propriétés physiques des isotypes d'Igs de l'homme

	Classe (isotype) ou sous-classe d'immunoglobine								
	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	IgE
Chaîne lourde	μ	δ	γ_1	γ_2	γ_3	γ_4	α_1	α_2	ϵ
Taille moléculaire (kDa)	970	184	146	146	165	146	160	160	188
Taux sérique moyen chez l'adulte (mg.ml ⁻¹)	1,5	0,03	9	3	1	0,5	2,0	0,5	5×10^{-4}
Demi-vie dans le sérum (jours)	10	3	21	20	7	21	6	6	2

Figure 2.27 Propriétés physiques des isotypes d'immunoglobulines de l'homme. La taille moléculaire de l'IgM est celle d'une molécule pentamérique (voir Fig. 2.25) qui est la forme sérique majeure. La taille moléculaire de l'IgA est celle d'un monomère. De grandes quantités d'IgA sont produites en tant que dimères, qui est la forme d'IgA retrouvée dans les sécrétions physiologiques.

Fonctions effectrices des Igs

Figure 2.28 Chez l'homme, chaque isotype d'immunoglobuline a des fonctions spécialisées et des propriétés distinctes. Les fonctions effectrices majeures de chaque isotype (+++) sont en rouge foncé ; les fonctions qui sont moins importantes (++) sont en rose foncé ; les fonctions de moindre importance (+) sont en rose pâle. Les autres propriétés sont représentées de façon similaire. Les concentrations sériques moyennes des différents isotopes d'immunoglobulines sont données dans la rangée en bas de la figure. L'opsonisation désigne la capacité de l'anticorps de faciliter, lui-même, le processus de phagocytose. Les anticorps qui activent le système du complément de manière indirecte causent une opsonisation par la voie du complément. *En présence d'un variant génique de son récepteur Fc de phagocyte, retrouvé chez presque 50% des individus de race blanche, l'anticorps de l'isotype IgG2 agit comme une opsonine.

Fonction	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralisation	+	-	++	++	++	++	++	-
Opsonisation	-	-	+++	*	++	+	+	-
Sensibilisation à l'effet cytotoxique des cellules NK	-	-	++	-	++	-	-	-
Sensibilisation des mastocytes	-	-	+	-	+	-	-	+++
Activation du système du complément	+++	-	++	+	+++	-	+	-

Propriété	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Transport à travers l'épithélium	+	-	-	-	-	-	+++ (dimer)	-
Transport à travers le placenta	-	-	+++	+	++	+/-	-	-
Diffusion dans les sites extravasculaires	+/-	-	+++	+++	+++	+++	++ (monomer)	+
Taux sérique moyen (mg.ml ⁻¹)	1,5	0,03	9	3	1	0,5	2,1	5x10 ⁻⁵

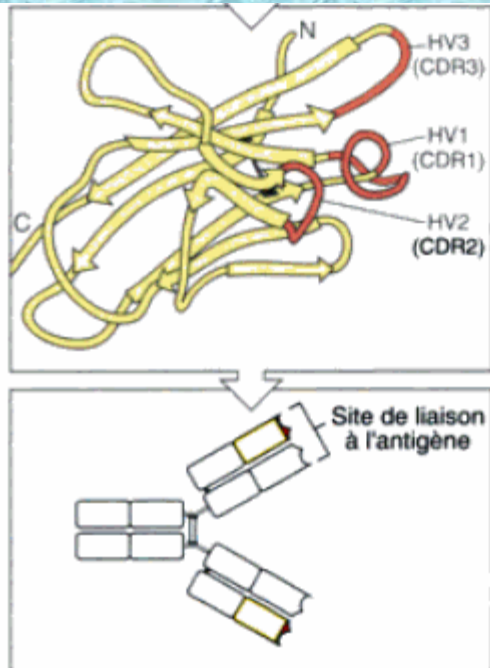


Figure 2.7 Les régions hypervariables des domaines V sont situées dans des boucles discrètes à l'une des extrémités du domaine. L'encadré supérieur montre un histogramme de la variabilité dans les 110 positions au sein de la séquence d'acides aminés du domaine V de la chaîne légère. Cet histogramme a été obtenu en comparant un grand nombre de séquences de chaînes légères. La variabilité représente le rapport entre le nombre d'acides aminés retrouvés à une position donnée et la fréquence des acides aminés les plus communs caractérisant cette même position. La valeur maximale possible de variabilité est 400 (le carré de 20 ; 20 étant le nombre de différents acides aminés constituant les molécules des anticorps). La valeur minimale de variabilité est 1. On peut différencier trois régions hypervariables (HV1, HV2 et HV3), représentées en rouge, qui sont flanquées par quatre régions « cadre » (FR1, FR2, FR3, FR4 ; FR pour *Framework*), représentées en jaune. L'encadré central montre le positionnement des régions hypervariables par rapport aux trois boucles situées à l'extrémité du domaine V le plus distal de la région constante. L'organisation spatiale des régions hypervariables au sein du domaine V de la chaîne lourde est similaire (non représenté). Les boucles hypervariables contribuent beaucoup à la reconnaissance spécifique de l'antigène par des sites de fixation d'antigène localisés à l'extrémité de chaque « bras » de la molécule d'immunoglobuline. Les régions hypervariables sont dénommées « régions déterminant la complémentarité » ou « CDR » : CDR1, CDR2 et CDR3.

LES NIVEAUX DE DIVERSITE DES Ig

3 niveaux différents :

- **isotypie**

caractères communs à tous les individus d'une même espèce
déterminants localisés sur domaine constant des chaînes lourdes (classe et sous-classe) ou des chaînes légères (type)

- **allotypie**

variations entre individus d'une même espèce
différences structurales ponctuelles sur AA ou séquences ligosaccharidiques,
déterminants situés sur domaine constant des chaînes lourdes et légères

ex : locus Gm (24 variants sur chaînes $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$)

locus Am (2 variants sur chaîne α)

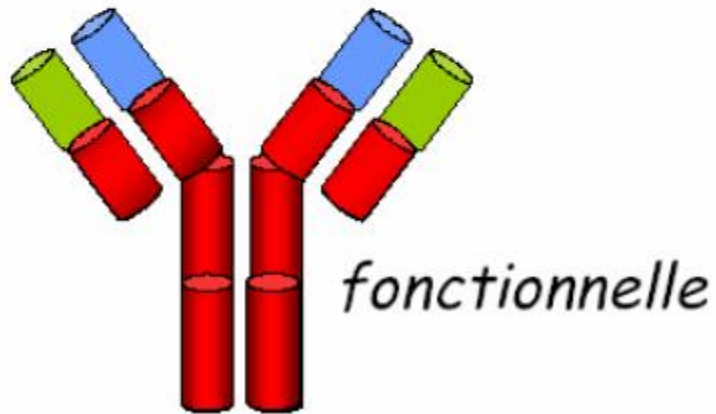
locus Km ou Inv (3 variants sur chaîne Kappa)

- **idiotypie**

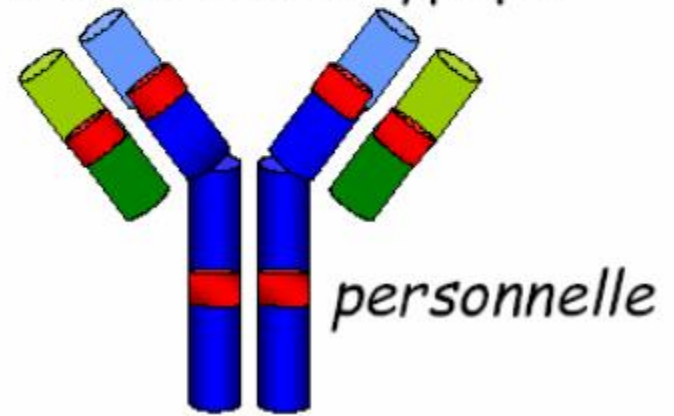
variations associées au site de liaison à l'antigène et liées à la partie variable des chaînes lourdes et légères des Ig (zones hypervariables)

TYPES DE VARIABILITÉ

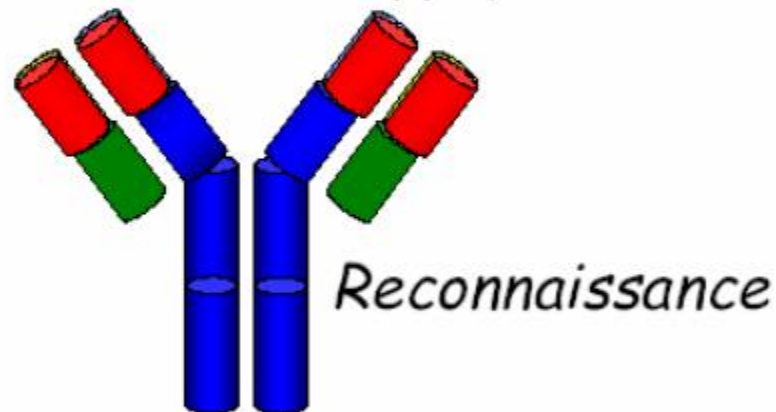
1. Variabilité isotypique



2. Variabilité allotypique

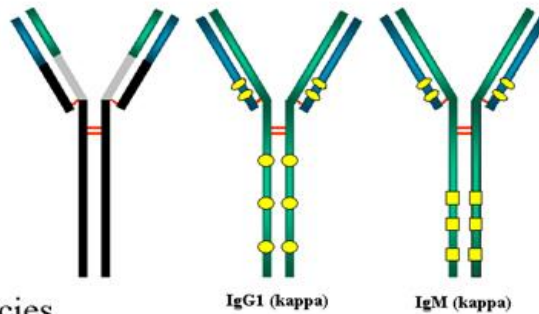


3. Variabilité idiotypique



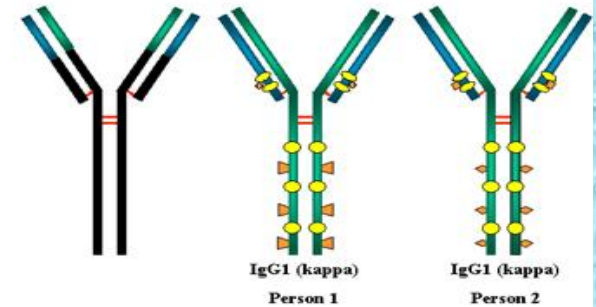
Immunoglobulin Isotypes

- Definition
- Location
- Occurrence
- Importance
 - Ig levels
 - B cell tumors
 - Immunodeficiencies



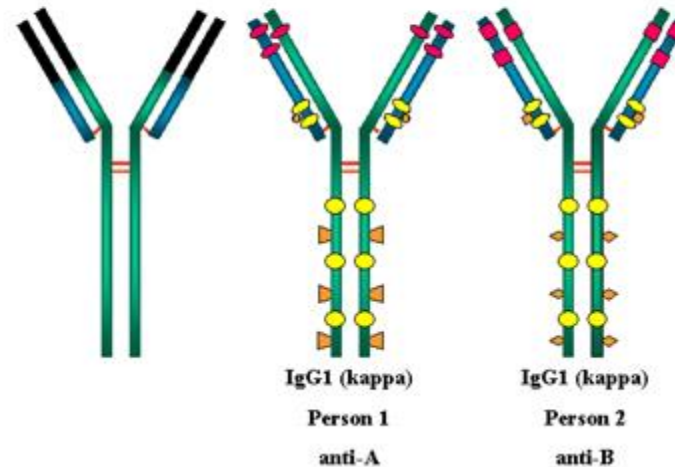
Immunoglobulin Allotypes

- Definition - Antigenic determinants specified by allelic forms of the Ig genes
 - Source of anti-allotypic Abs
- Location
- Occurrence



Immunoglobulin Idiotypes

- Definition
- Location



TABEAU 1.3 Les classes d'immunoglobulines et leurs fonctions

Isotype	Structure moléculaire			Fonction				Concentration sérique ¹
	Chaîne lourde	N. de domaines H constants	Configuration ² (poids mol. kDa)	Fixation du complément ³	Passage transplacentaire	Réaction avec les récepteurs Fc ⁴	Autres	
IgM	μ	4	Pentamérique (800)	+++	-	L	Neutralisation	0,5-2,0
IgG ₁	γ ₁	3	Monomérique (150)	+++	++	M, N, P, L, E	Opsonisation	5,0-12,0
IgG ₂	γ ₂	3	Monomérique (150)	+	+ ou -	P, L		2,0-6,0
IgG ₃	γ ₃	3	Monomérique (165)	+++	++	M, N, P, L, E	Opsonisation	0,5-1,0
IgG ₄	γ ₄	3	Monomérique (150)	-	+	N, L, P		0,1-1,0
IgA ₁	α ₁	3	Monomérique (160)	-	-	-	Neutralisation à la surface des muqueuses	0,5-3,0
IgA ₂	α	3	Dimérique dans les sécrétions (385)	-	-	-		0,0-0,2
IgD	δ	3	Monomérique (170)	-	-	-	Récepteur lymphocytaire	Trace
IgE	ε	4	Monomérique (190)	-	-	B, E, L	Fixation aux mastocytes	Traces

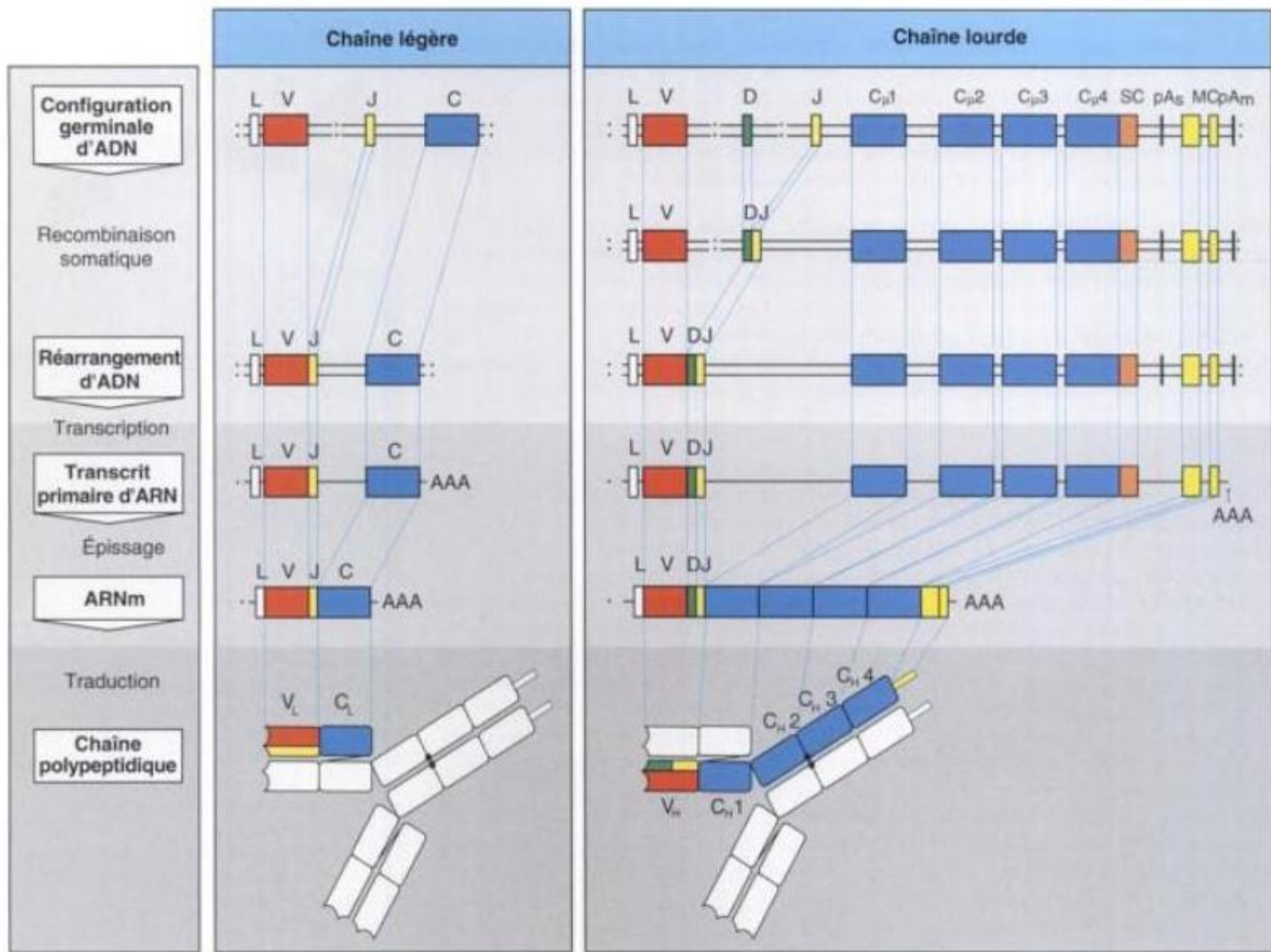
1. Échelle des valeurs normales chez l'adulte en g/l.

2. Cinq unités de base = pentamérique ; deux unités de base = dimérique ; une unité de base = monomérique. (La chaîne J, poids mol. 15 kDa, maintient les ensembles constitués de deux unités ou plus.)

3. Voie classique.

4. Récepteurs Fc sur les basophiles/mastocytes, B ; sur les éosinophiles, E ; sur les lymphocytes, L ; sur les macrophages, M, sur les neutrophiles, N ; sur les plaquettes, P.

Figure 2.30 Biosynthèse d'une molécule d'IgM de surface dans la cellule B. Avant l'expression **des** gènes d'immunoglobuline de chaînes légère (encadré central) et lourde (encadré droit), ils sont nécessaires **des** réarrangements de segments géniques qui aboutissent à la production d'exons codant les régions V. Une fois ce processus accompli, les gènes sont exprimés en transcrits primaires, comportant **des** exons et **des** introns à la fois. Les transcrits primaires sont épissés en ARN messagers, qui sont traduits par la suite en chaînes légères κ ou λ et en chaînes lourdes μ . Ces chaînes s'assemblent à l'intérieur de la cellule et sont ultérieurement exprimées à la surface de la cellule en tant que IgM membranaire. Les étapes principales de la biosynthèse **des** chaînes légères et lourdes sont représentées dans l'encadré gauche.



Commutation isotypique

La commutation isotypique s'effectue par une recombinaison au sein du groupe **des** gènes C, qui excise le gène C exprimé précédemment, et rajoute un gène différent qui est juxtaposé à la séquence de la région V assemblée. C'est ainsi que la spécificité antigénique reste inchangée, même quand l'isotype change. À l'exception du gène δ , les extrémités 5' de tous les autres gènes C sont flanquées par **des** séquences très répétitives qui permettent la recombinaison. Elles sont appelées **séquences de commutation** ou **régions de commutation** (Figure 2.26). Au cours de la commutation isotypique **des** chaînes H, la région de commutation flanquant le gène μ interagit avec la région de commutation flanquant l'un **des** autres gènes C. Cette interaction permet une recombinaison où les gènes μ , δ , ainsi que beaucoup d'autres gènes C participants, sont excisés en molécule d'ADN circulaire, juxtaposant la région V au nouveau gène C. Comme c'est décrit dans la Section 2-9, l'ARN messager de cette nouvelle molécule d'immunoglobuline est alors produit. La recombinaison peut s'effectuer entre la région

Commutation isotypique

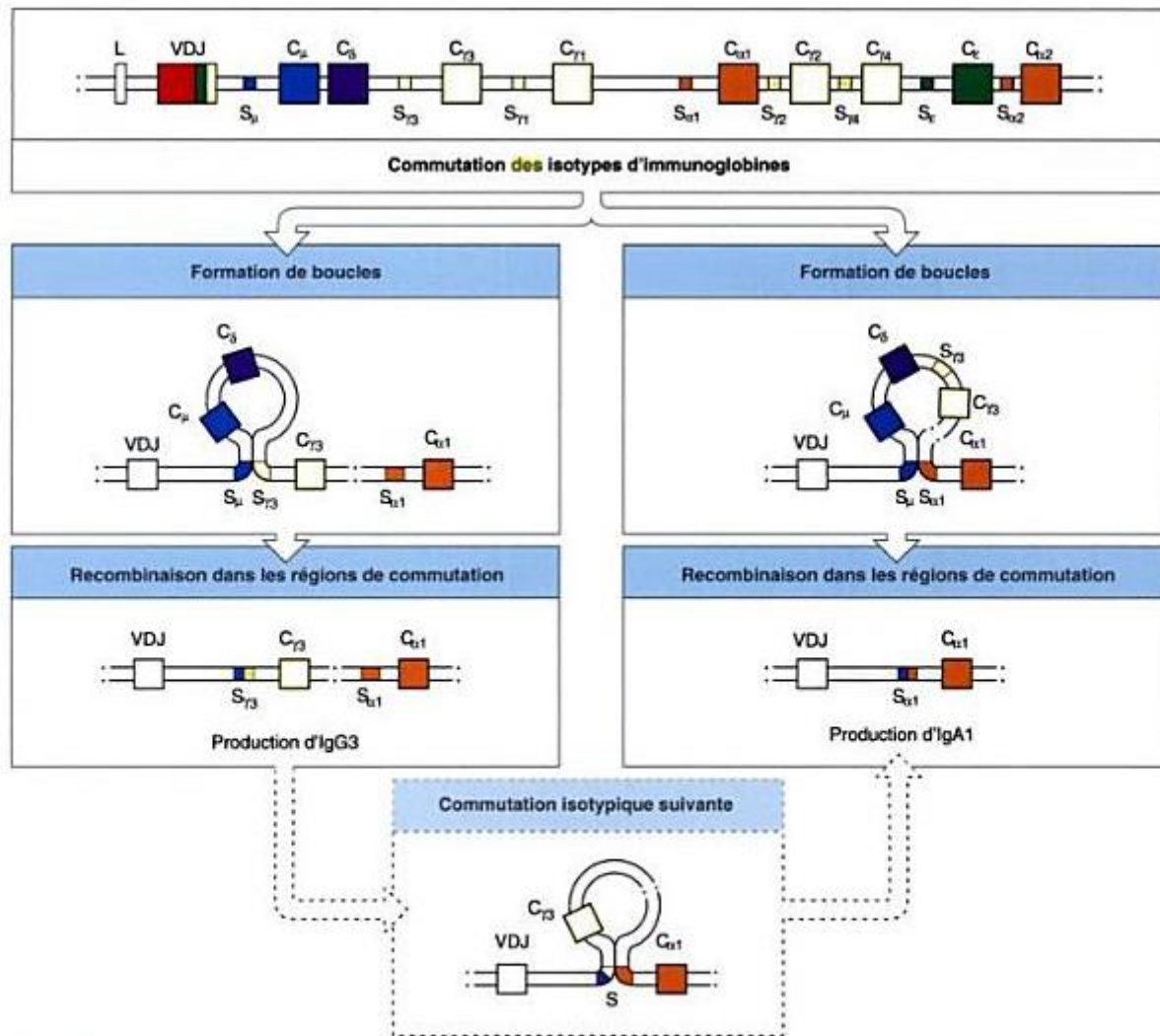
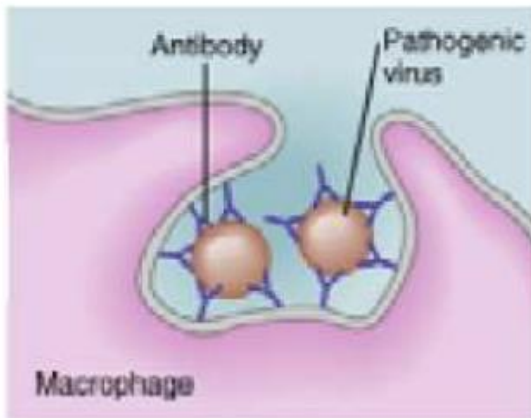
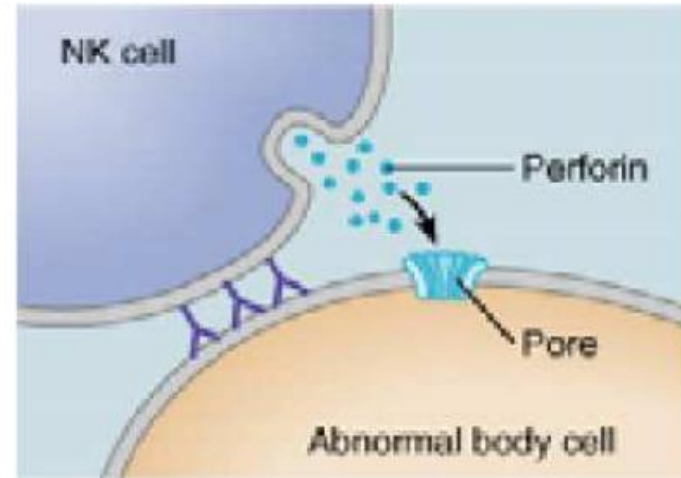
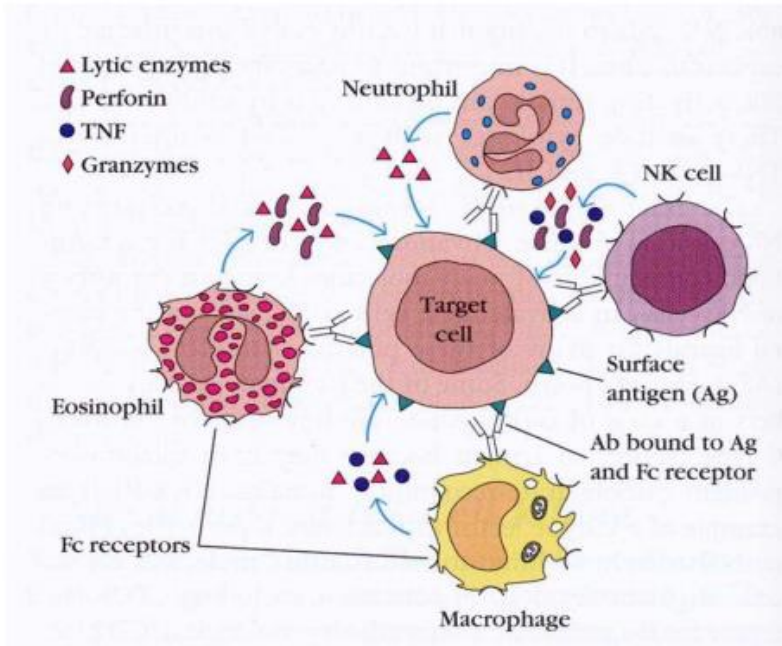


Figure 2.26 La commutation isotypique implique une recombinaison entre les zones de commutation spécifiques. A l'exception du gène δ , les séquences d'ADN répétitives sont retrouvées à l'extrémité 5' de chaque gène codant la région C des chaînes lourdes. La commutation s'effectue par la voie de

recombinaison entre les régions de commutation (S pour Switch), en causant la délétion de l'ADN impliqué. L'évènement initial de la commutation a lieu dans la région μ ; la commutation des autres isotypes s'effectue par la suite.

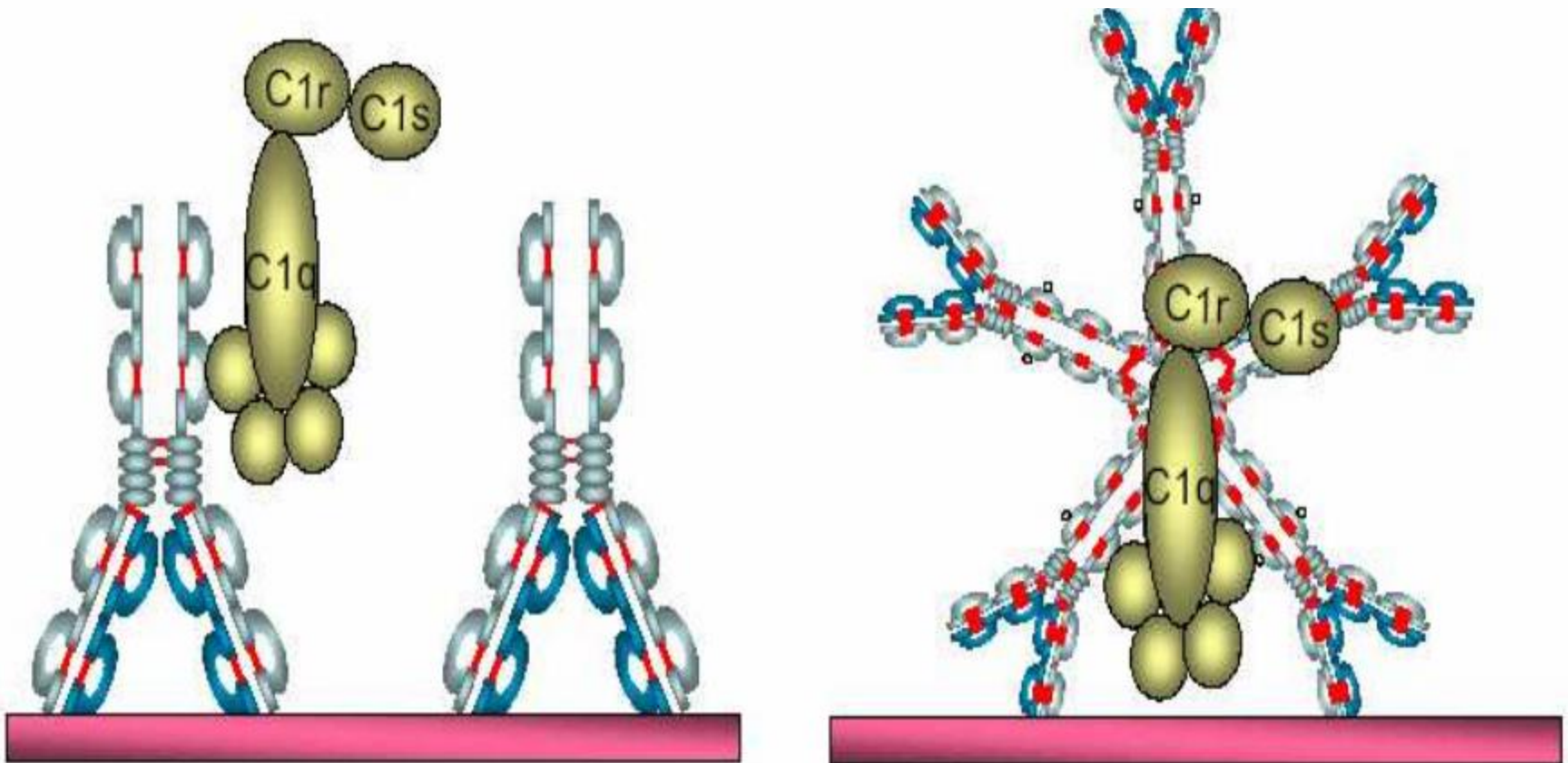
Propriétés biologiques des immunoglobulines



ADCC (Cytotoxicité dépendante d'anticorps)

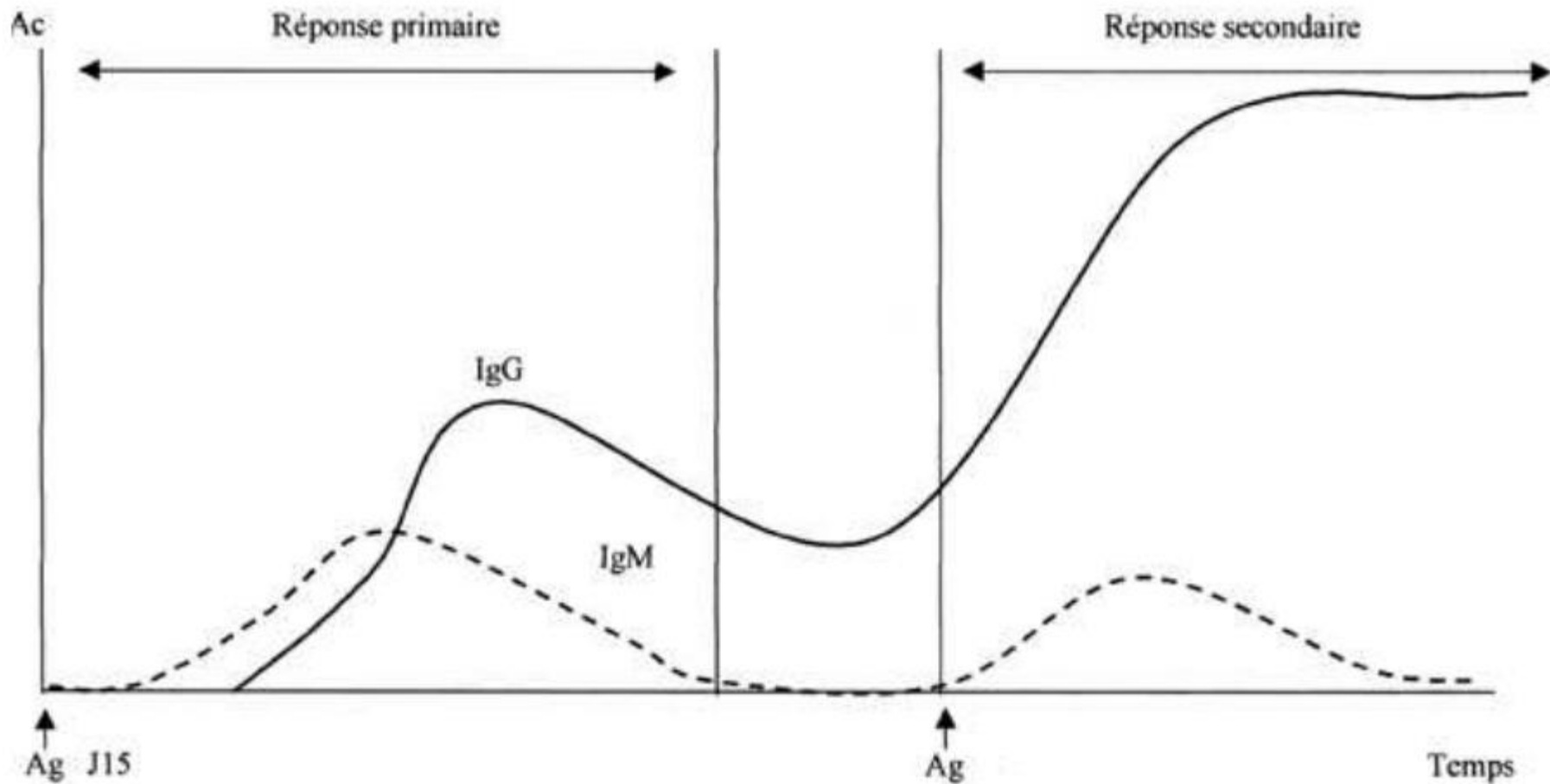
Destruction de l'agent pathogène ou de la cellule cible

Recrutement de C1 par les IgG et les IgM



voie classique, après liaison à l'Antigène (fixation C1q sur domaine CH2)

- Caractéristiques de la réponse **immunitaire secondaire** et de la **mémoire**



réponse humorale aux antigènes-thymodépendants

Les antigènes

- **Antigène:** substance ayant la propriété de réagir spécifiquement avec les cellules du SI, Ac ou Lymphocytes.
- **Immunogène:** toute substance qui, introduite dans un organisme, est capable d'induire une réaction immunitaire.
- **Allergène:** substance ayant la propriété de provoquer une réaction allergique, quelle soit animale, végétale, bactérienne ou fongique.

Les différents types d'antigène

- **Antigène hétérophile**: commun à plusieurs espèces animales mais qui se distinguent par des déterminants propres à l'espèce. (Ex Albumine: bovin, lapin, homme)
- **Antigène hétérologue**: provient d'un organisme d'une autre espèce = **Xénoantigène**
- **Antigène isologue**: provient d'individus de la même espèce mais génétiquement différent = **Alloantigène**
- **Antigène autologue**: provient de l'organisme lui-même = **Autoantigène**

Nature et classification chimique des antigènes

Antigènes	Nature	Immunogénicité
Antigènes naturels*	Macromolécules biologiques simples polyosides protéines	↔ fréquente
	lipides complexes acides nucléiques (ADN, ARN)	↔ rare ou occasionn
	Macromolécules biologiques composites glycoprotéines, glycolipides, lipoprotéines, nucléoprotéines.	↔ variable
Antigènes artificiels	Conjugués haptènes Molécules biologiques modifiées artificiellement	↔ variable
Antigènes de synthèse	Poly aminoacides, polynucléotides, diverses molécules de synthèse	↔ variable

Nature chimique

Antigène peut être sous forme:

- **soluble** (non figuré): composés chimiques, protéines, sucres, hormones...
- **particulaire** (figuré): cellule, bactérie, virus, parasite...

Ce sont des macromolécules biologiques d'origine animale, végétale, microbienne ou autres:

- **Les Protéines** et polypeptides
 - **Les Polyosides**
 - **Les lipides complexes**
 - **Les Acides nucléiques**
 - Corps chimique simple (métaux lourds, médicaments)
 - Molécules artificiels et de synthèse
- Le déterminant ou site antigénique reconnu par le Système Immunitaire s'appelle **épitope**.
- Il existe des **épitopes séquentiels** ou continus et des **épitopes conformationnels** ou discontinus

Les Protéines

- Premières substances antigéniques
- **Antigènes protéiques** : les plus nombreux et les plus variés (la majorité des vaccins sont faits à partir d'anatoxines, ex. Diphtérie, Tétanos...).
- La plupart sont immunogéniques grâce à leur fort polymorphisme structural et des différences qui existent entre espèces, individus et au sein d'un même organisme.
- Les Protéines sont une mosaïque d'épitopes différents. Les épitopes sont sous forme d'une petite séquence de 15 à 18 acides aminés (zone de 2 à 3 nm). Plus petite unité structurale reconnue par un Ac.
- Quand la disposition des aa est linéaire (structure Iaire) les épitopes sont séquentiels. Quand les aa sont juxtaposés dans l'espace (structure IIaire, IIIaire et IVaire), ils forment les épitopes conformationnels.
- Le nombre d'épitope qui s'appelle valence de l'antigène augmente en fonction du PM. ex. myoglobine 17 Kd - v=3; BSA 70 Kd - v=6; Hémocyanine 6 500 Kd - v=75.

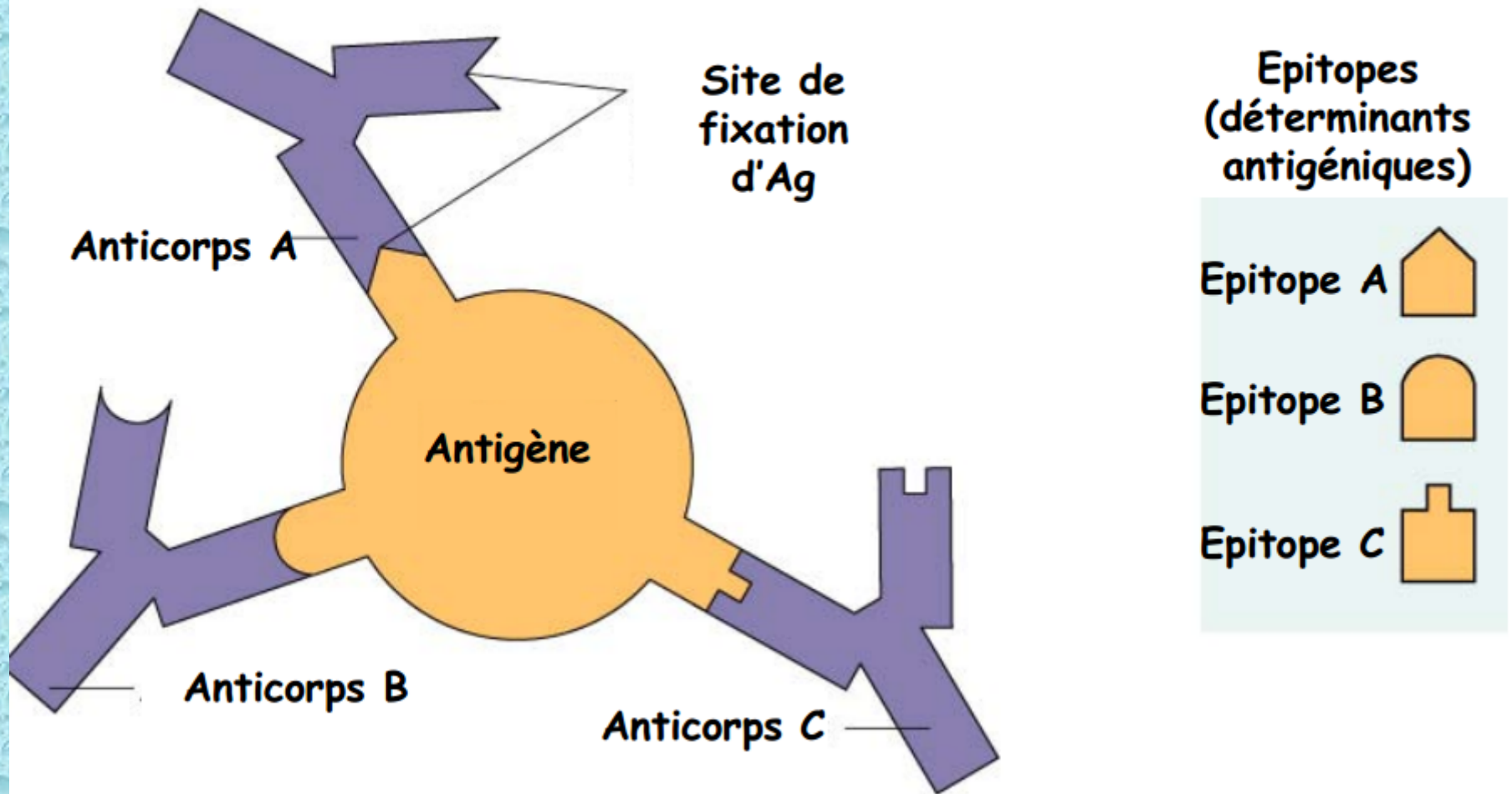
Les Sucres

- Les sucres se sont avérés comme d'excellents immunogènes.
- Les Polyosides ou Polysaccharides sont des polymères linéaires ou branchés, dont les motifs constitutifs sont des oses.
- Ils constituent des structures moléculaires très diversifiées et par conséquent hautement antigéniques (fructanes, mannanes, galactanes, Dextran); à l'exception de la cellulose, l'amidon et le glycogène qui ne le sont pas.
- Plusieurs hétéropolyosides se retrouvent dans les parois et capsules de certaines bactéries, tels que les pneumocoques et staphylocoques..., Certains vaccins (contre pneumocoques) sont faits à partir de polyosides capsulaire isolés et purifiés.
- Caractérisent également les groupes sanguins ABO.
- Les polysaccharides sont souvent formés d'un seul épitope répétitif ou d'un petit nombre (1 à 2).
- Un épitope constitue 5 à 6 oses parmi lesquels, un joue le rôle d'immuno-dominant (souvent situé à l'extrémité des chaînes du polyoside).
- Les Ac antipolyosidiques persiste dans l'organisme à des taux élevés pendant longtemps.

Notion d'épitope

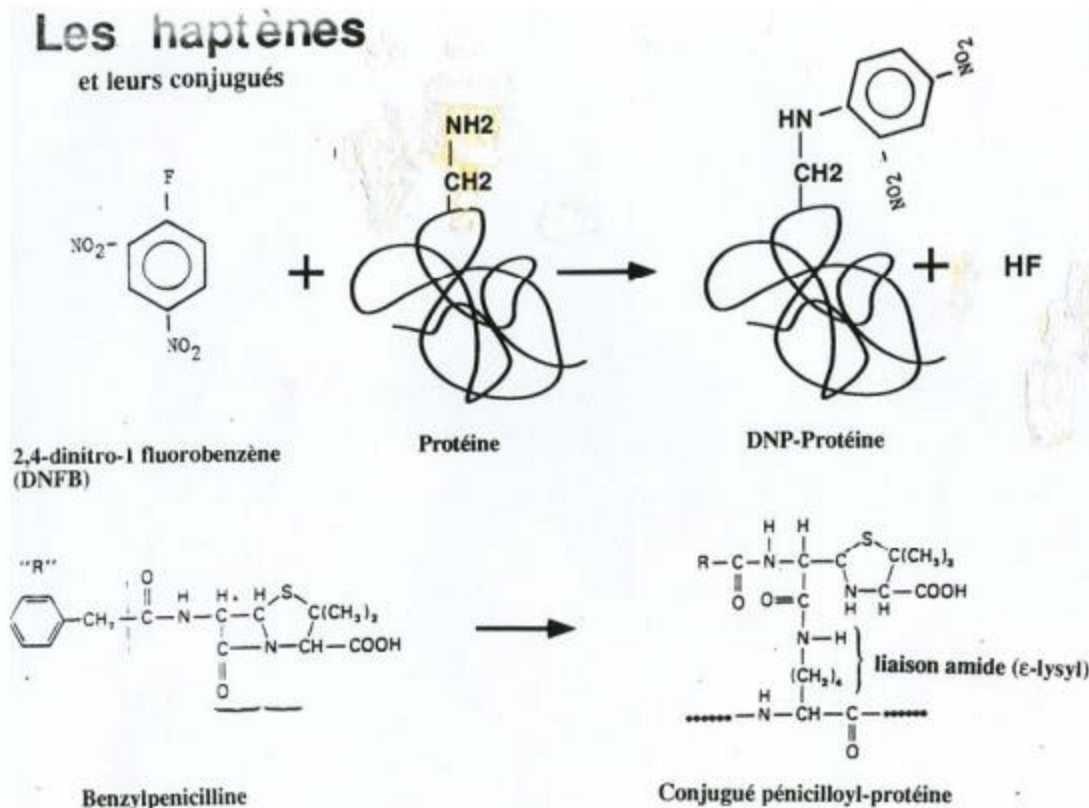
- ◆ Petite partie d'un Ag qui interagit avec 1 Ac.
- ◆ Tout Ag peut avoir plusieurs épitopes.
- ◆ Chaque épitope est reconnu par un Ac différent.

Epitopes: Région de l'antigène qui interagit avec 1 anticorps



Les Haptènes

- Sont des substances, de faible PM (< 1kD) qui sont antigéniques mais pas immunogéniques. Ils ne peuvent le devenir que s'ils sont couplés à des grosses molécules porteuses. (urée, électrolytes, colorants, oligonucléotide...)
- Certains corps chimiques simples ex.: DNFB
- Les métaux lourds (chrome, Nickel) et les médicaments sont des haptènes.



Réactions croisées

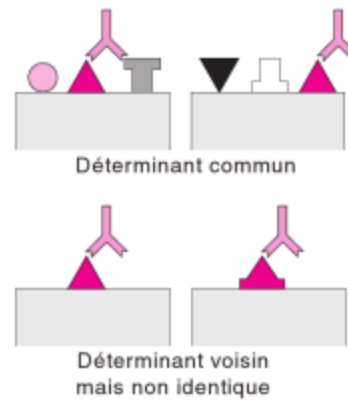


Figure 4-8 Bases moléculaires des réactions croisées.

Absorption

- Des antisérums peuvent être rendus spécifiques d'un déterminant antigénique par absorption.
- Les absorption peuvent être réalisées par simple incubation avec des cellules, des bactéries ou des antigènes fixés sur un support.

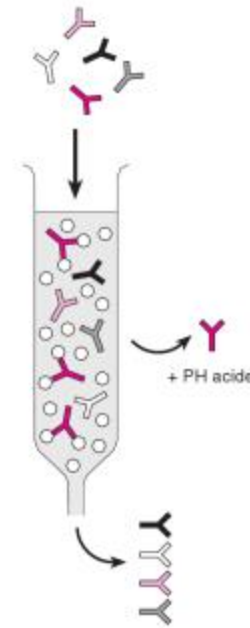


Figure 4-9 Immunoadsorbant. L'antisérum est déposé sur une colonne contenant l'antigène sur lequel s'adsorbent spécifiquement les anticorps correspondants. Les anticorps peuvent être récupérés après l'élution de la colonne obtenue par abaissement du pH ou élévation de la molarité.

