

Immunoglobulines

1. Définition

Les immunoglobulines (Ig) sont des récepteurs de l'antigène, exprimés à la surface des lymphocytes B matures. Elles sont sécrétées dans le sang par les **lymphocytes B** après leur différenciation en **plasmocytes**. Elles sont de nature glycoprotéique.

2. Structure des Ac

Une molécule d'Ac est composée de (Figure 1) :

- **Deux chaînes légères** (L : light) identiques (23kD)
- **Deux chaînes lourdes** (H : heavy) identiques (50-70kD).
- Chaque chaîne contient une région **variable (V)** et une région **constante (C)**. La chaîne légère : régions VL (110 AA) et CL (110AA) et la chaîne lourde : régions VH (110 AA) et CH (330-440 AA).
- L'assemblage entre les quatre chaînes est assuré par des **ponts disulfures** (inter-chaînes et intra-chaînes) pour former une molécule en forme en « Y ».
- **Domaines** : la chaîne légère est constituée d'un **domaine variable (VL)** et d'un **domaine constant (CL)** et la chaîne lourde est constituée d'un domaine variable (VH) et de trois chaînes constants (CH1, CH2 et CH3).
- **Région charnière** : qui assure la flexibilité de la molécule.
- **Oligosaccharides** qui sont attachés au domaine CH2 de la plupart des immunoglobulines.

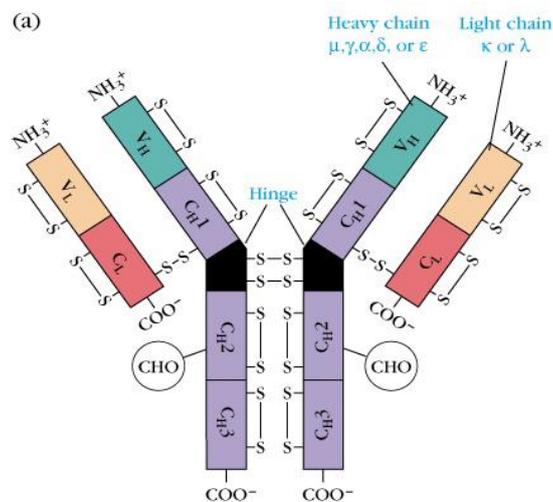
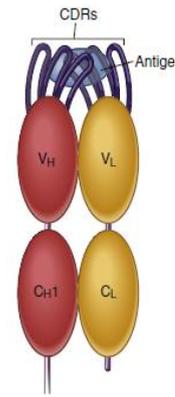


Figure 1 : structure moléculaire des Ig.

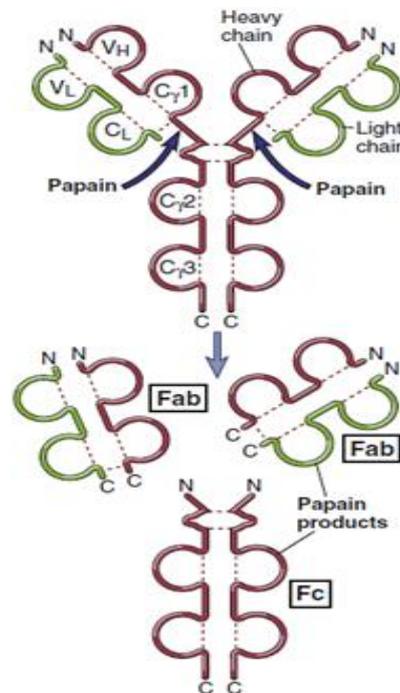
- Les **domaines variables** des **chaînes légères** et des chaînes **lourdes** possèdent des zones de structure (relativement **peu variables**) et des zones **hypervariables** impliquées directement dans la liaison à l'antigène : ce sont les **CDR (Complementarity Determining Regions)**.



3. Fragments d'Ig: décomposition

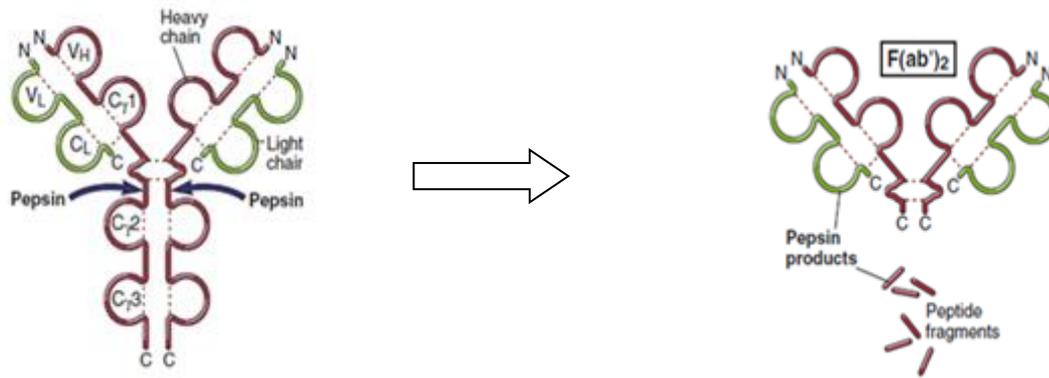
Les Ig peuvent être décomposées en fragments actifs par digestion enzymatique.

- Fragment Fab (antigen-binding):**
La digestion par la **papaïne** casse la molécule d'Ig au niveau de la région charnière **avant le pont disulfure inter-chaîne** et conduit à la formation de deux fragments identiques (contiennent une chaîne légère et les domaines V_H et C_H1 d'une chaîne lourde).
- Fragment Fc (fraction cristallisable) :** La digestion par la **papaïne** génère un fragment qui contient le reste des deux chaînes lourdes contenant chacune les domaines C_H2 et C_H3.



Fragment F(ab')₂ : un traitement des Ig à la **pepsine** conduit à un clivage de la chaîne lourde **après le pont disulfure** localisé entre les deux chaînes lourdes et à formation d'un fragment contenant les deux sites de liaison à l'antigène.

- Ce fragment a été appelé F(ab')₂ car il est divalent.
- La région **Fc** de la molécule est digérée en courts peptides suite au traitement à la pepsine.
- Le fragment F(ab')₂ se lie à l'antigène mais ne porte pas les fonctions de l'anticorps.



4. Fonctions générales des Ig

a) fragment Fab : Liaison à l'antigène

- Les **Ig** se lient de façon **spécifique** à un ou plusieurs antigènes apparentés.
- Chaque **Ig** se lie en fait à **un déterminant antigénique spécifique**.
- La **valence** de l'anticorps fait référence au nombre de déterminants antigéniques que chaque molécule individuelle d'anticorps peut lier. La valence de tous les anticorps est d'au moins deux et peut être supérieure dans certains cas.
- La partie de l'**Ag** reconnue par l'**anticorps** est appelée **épitope**. La partie des **domaines variables** qui reconnaissent l'**épitope** est appelée **paratope**.

b) fragment Fc : Fonctions effectrice

- **Neutralisation**
- **Opsonisation**
- **Activation du complément** : voie classique, après liaison à l'Antigène (*fixation C1q sur domaine CH2*)

Recrutement de C1 par les IgG et les IgM

Nécessité de 2 fragments Fc à proximité :
IgM > IgG



- **Permettre la phagocytose.** A la surface du macrophage se trouvent des récepteurs aux fragments Fc des Ac situés à la surface de la proie. Cela est valable pour toutes les cellules qui pratiquent la phagocytose.
- **ADCC (Antibody Depending Cell Cytotoxicity):**

Les cellules **NK** dotées de récepteurs **Fc** reconnaissent le domaine **Fc** d'un anticorps lié à une cellule et relarguent des granules cytoplasmiques chargés de **perforine** et de **granzyme**.

5. Classes et sous-classes d'Immunoglobulines

Classe : les Ig peuvent être divisées en **cinq classes différentes** selon les **séquences en acides aminés des régions constantes des chaînes lourdes**.

1. **IgG** : chaîne lourde « **Gamma** »
2. **IgM** : chaîne lourde « **Mu** »
3. **IgA** : chaîne lourde « **Alpha** »
4. **IgD** : chaîne lourde « **Delta** »
5. **IgE** : chaîne lourde « **Epsilon** »

Sous-classe : Les classes d'Ig peuvent être subdivisées en **sous-classe** en fonction de légères différences en **acides aminés** présentes dans la **région constante des chaînes lourdes**.

Sous-classes d'IgG

- a) **IgG1** : chaîne lourde Gamma 1
- b) **IgG2** : chaîne lourde Gamma 2
- c) **IgG3** : chaîne lourde Gamma 3
- d) **IgG4** : chaîne lourde Gamma 4

Sous-classes d'IgA

- a) **IgA1** : chaîne lourde Alpha 1
- b) **IgA2** : chaîne lourde Alpha 2

6. Types et sous-types d'Immunoglobulines

Type : Les Ig peuvent être classées en **types** en fonction de différence dans la séquence des **acides aminés** de la **région constante** de la **chaîne légère**.

Chaînes légères de type **Kappa (κ)**

Chaînes légères de type **Lambda (λ)**

Sous-type : Les **Ig** peuvent être subdivisées en **sous-types** en fonction de différences légères dans la séquence en **acides aminés** des **régions constantes** de la chaîne **légère** au sein d'un type donné

Sous-types Lambda

- a) Lambda 1
- b) Lambda 2
- c) Lambda 3
- d) Lambda 4

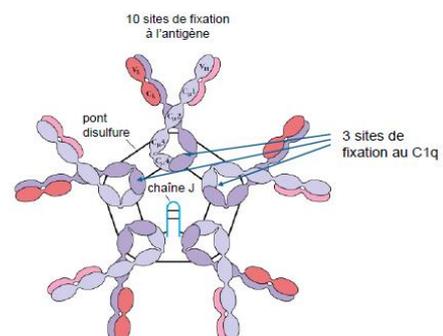
IgG

- **Monomères** formés de la structure de base des **quatre chaînes**;
- majoritaire dans le **sérum** (70 à 75% des Ig totales).
- présentes dans l'espace **extravasculaire**
- peuvent **traverser** la **barrière placentaire**.
- responsables de la **neutralisation** des virus et des toxines bactériennes ;
- facilitent la **phagocytose** et **lysent** les **bactéries**.
- Les **IgG1** et **IgG3** ont une bonne fixation aux **récepteurs FcγR** et sont les seuls **IgG** qui se fixent au **C1q**;
- Les sous-classes diffèrent par **le nombre de ponts disulfures** et **la longueur de la région charnière**

IgM

- IgM **membranaires** sont des **monomères**
- IgM **sécrétées** sont des **pentamères** composés **de cinq unités** de base et d'une chaîne supplémentaire, **la chaîne J** ou chaîne de **jonction**
- Elles se trouvent confinées essentiellement dans le compartiment vasculaire (sang circulant)
- Leur site de **liaison** à l'antigène étant **décavalent**, les **IgM** possèdent une grande affinité.

- Les **IgM** sont particulièrement efficaces pour **lyser** les **microorganismes** à l'aide du **complément**.



IgA

- Les **IgA** sécrétoires sont des **dimères**, composés de **deux unités**, avec en plus **une chaîne J**.
- Dans le sérum (15% des Ig) et dans les sécrétions des voies digestives respiratoires et génito-urinaires.
- sont responsables de l'immunité des **muqueuses** contre les **virus** et **limitent la croissance bactérienne** à la surface des **muqueuses**.
- Elles exercent surtout une fonction **neutralisante**

IgD et IgE

- Les **IgD** sont des **monomères** et des récepteurs des antigènes des lymphocytes B naïfs
- les **IgE** sont également **monomères** et sont **thermolabiles à 56 °C (30 min)**.
- Les **IgE** jouent un rôle majeur dans les **réactions d'hypersensibilité** de type **immédiat** ou **anaphylaxie**.
- En pratique, les taux **d'IgE** sont augmentés au cours des infections **virales, bactériennes** et en particulier **parasitaires** (tenia, etc.)

