

# Origine de la diversité des immunoglobulines dans les cellules B avant le contact avec l'Ag

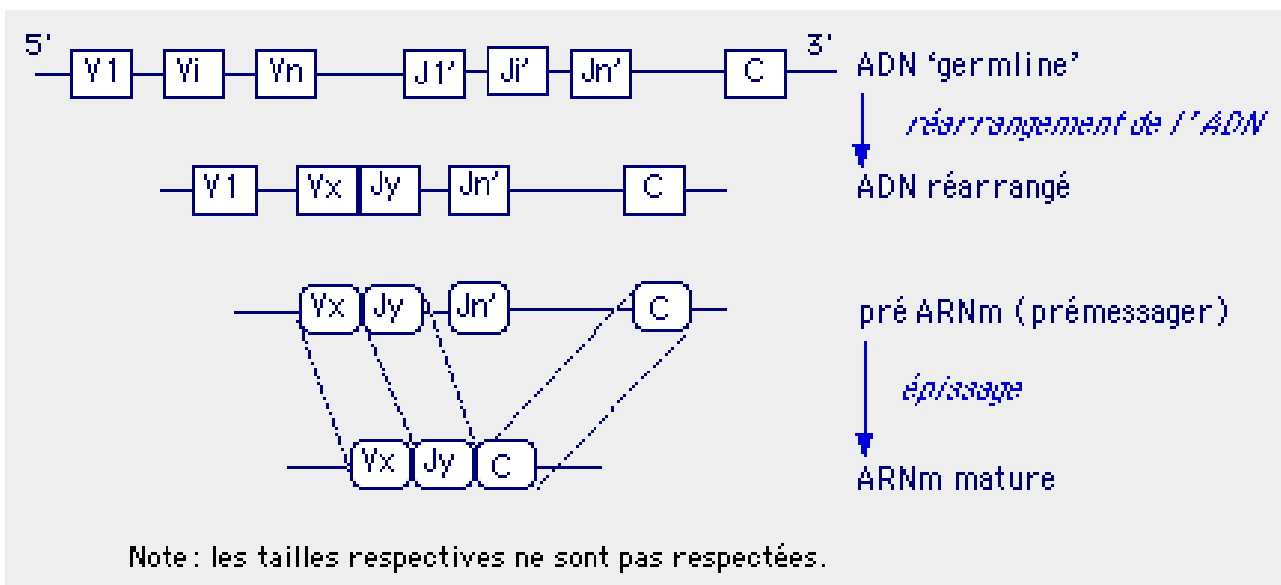
Mme Brahami

- Vue précédemment **configuration germinale**
- L'expression d'un gène d'immunoglobuline nécessite le réarrangement des segments géniques individuels en un gène fonctionnel
- Dans chaque cellule B seulement l'un des deux locus de la chaîne L ( $\kappa$  ou  $\lambda$ ) peut donner un gène fonctionnel

- Il s'agit de familles multigéniques
- des duplications du gène ancêtre se sont succédées, et des mutations sur chacun des gènes ont assuré une certaine diversité.
- Parmi ces gènes dupliqués, beaucoup sont fonctionnels.

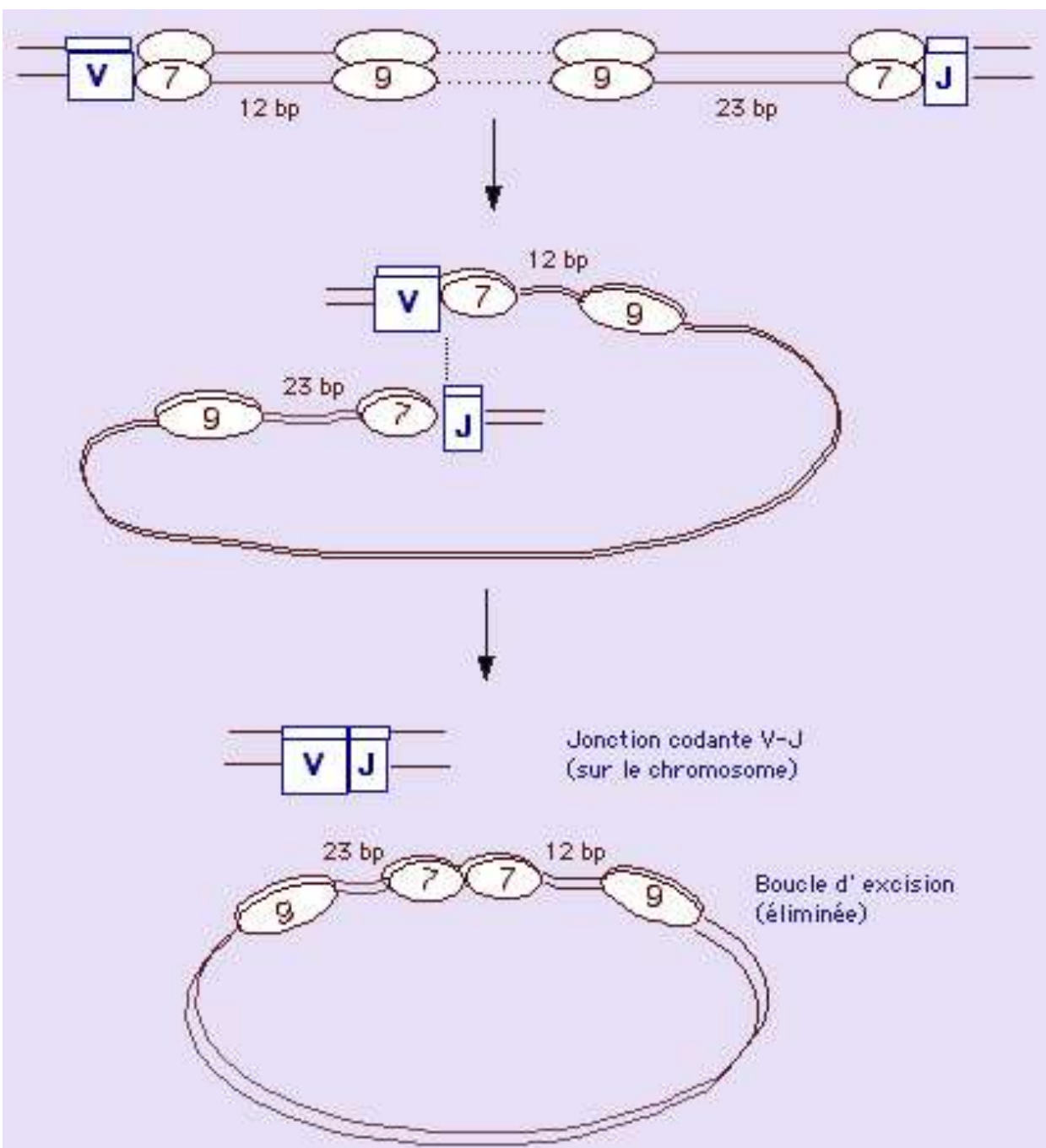
# Recombinaison somatique

- Recombinaison aléatoire de l'ADN
- 
- pour les chaînes L
- Une seule recombinaison survient entre les segments VL et JL
- Les séquences intermédiaires sont délétes



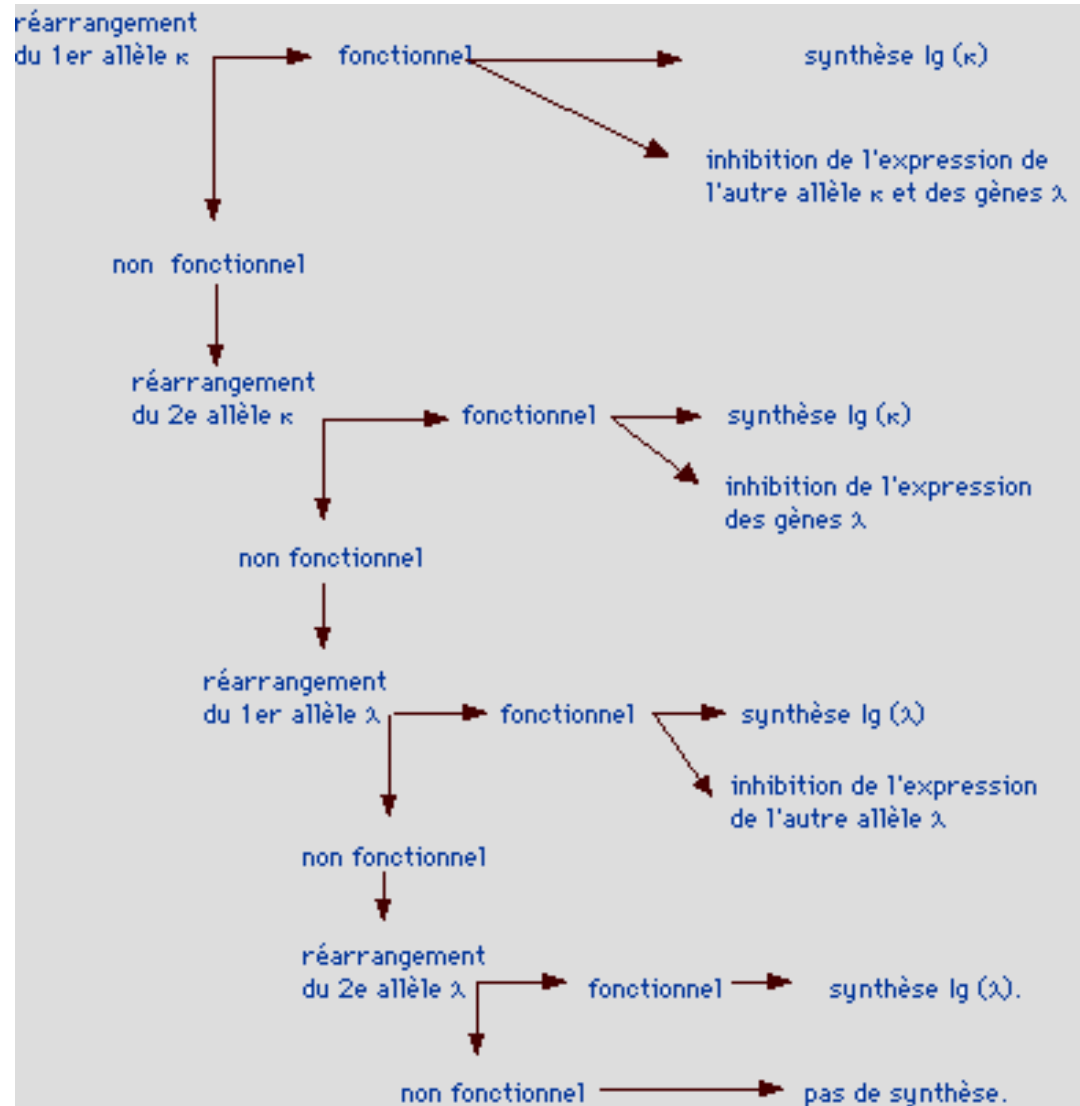
- Les réarrangements V-J se font au niveau des séquences de recombinaison (RSS: 'recombination signal sequence')
- comportent une séquence heptamère (7 nucléotides) et une séquence nonamère (9 nucléotides), séparées par un espaceur ('spacer').

- Chaque gène IGKV est suivi en aval (en 3') d'un RSS comprenant un heptamère CACAGTG, puis un espaceur de 12 bp, puis un nonamère ACAAAAACC.
- Chaque gène IGKJ est précédé en amont (en 5') d'un RSS comprenant, de 5' en 3', un nonamère GGTTTTTGT, un espaceur de 23 bp et un heptamère CACTGTG.





# Exclusion allélique et isotypique



- L'exclusion allélique s'explique d'une part par la chronologie des réarrangements, et d'autre part par l'expression en surface d'une immunoglobuline fonctionnelle, laquelle inhibe les réarrangements et donc l'expression d'une seconde chaîne.
- Un seul chromosome 14 et un seul chromosome 2 (ou 22) sont donc productifs

- Pour les chaines H
- Deux recombinaisons sont nécessaires:
  - 1ere assemble les segments D et JH
  - 2eme assemble le segment combiné DJ au segment VH



Note: les tailles respectives ne sont pas respectées.

- il existe ici aussi des RS (RSS) qui sont localisés
- en aval (en 3') des gènes V,
- de part et d'autre des gènes D et
- en amont (en 5') des gènes J.
  - il existe, de plus, 2 ou 3 cadres de lecture ouverte des gènes D; donc chacun peut coder 2 ou 3 séquences peptidiques différentes

- Pour le type K
- 40 segments géniques  $V_k$  et 5 segments géniques  $J_k$  ils peuvent donner 200 recombinaisons différentes
  
- Au niveau du locus de la chaîne H
- 65 segments  $V_H$  , quelques 27 segments  $D$  et 6 segments  $J_H$  – 10530 chaînes H différentes

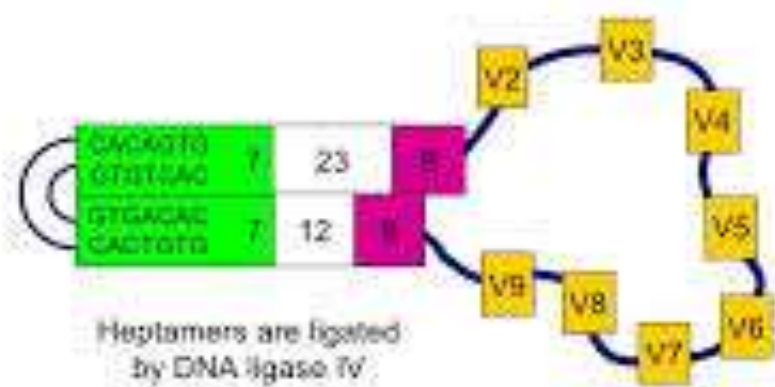
- L'organisme serait capable de produire 320 chaines legeres et 10530 chaines lourdes

# Les recombinaisons

- La recombinaison V(D)J est un complexe d'enzymes qui assure la recombinaison somatique des segments géniques d'Ig,
- RAG-1 et RAG-2 sont des enzymes essentielles pour la recombinaison V(D)J que l'on ne trouve que dans les lymphocytes,
- Codés par des gènes « recombination-activating genes 1 and 2 »



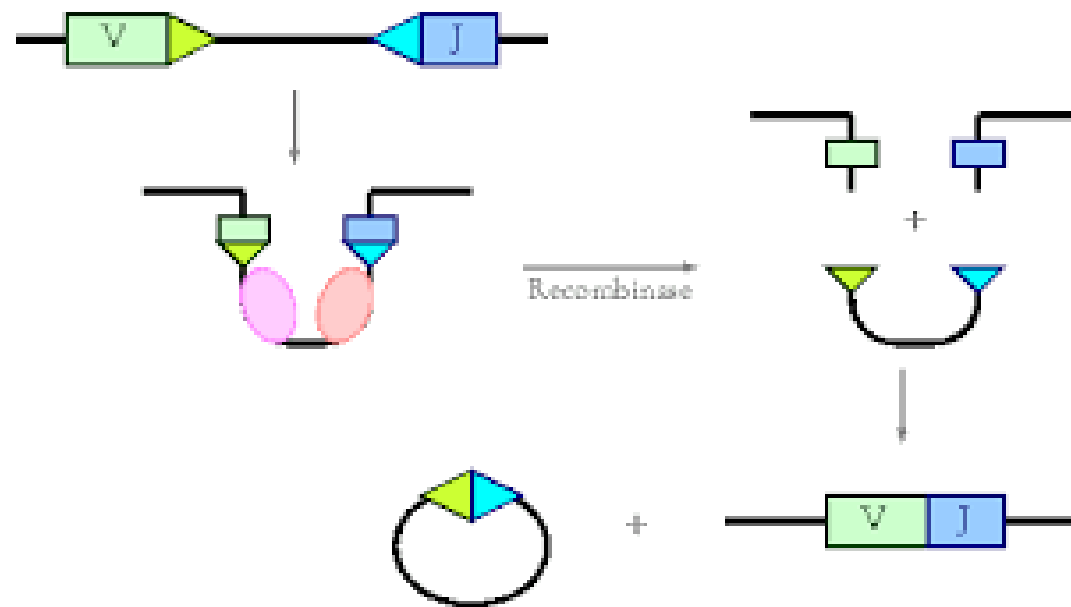
- Protéines HMG (high mobility group) sont ubiquitaires,
- Impliqués dans la courbure de l'ADN

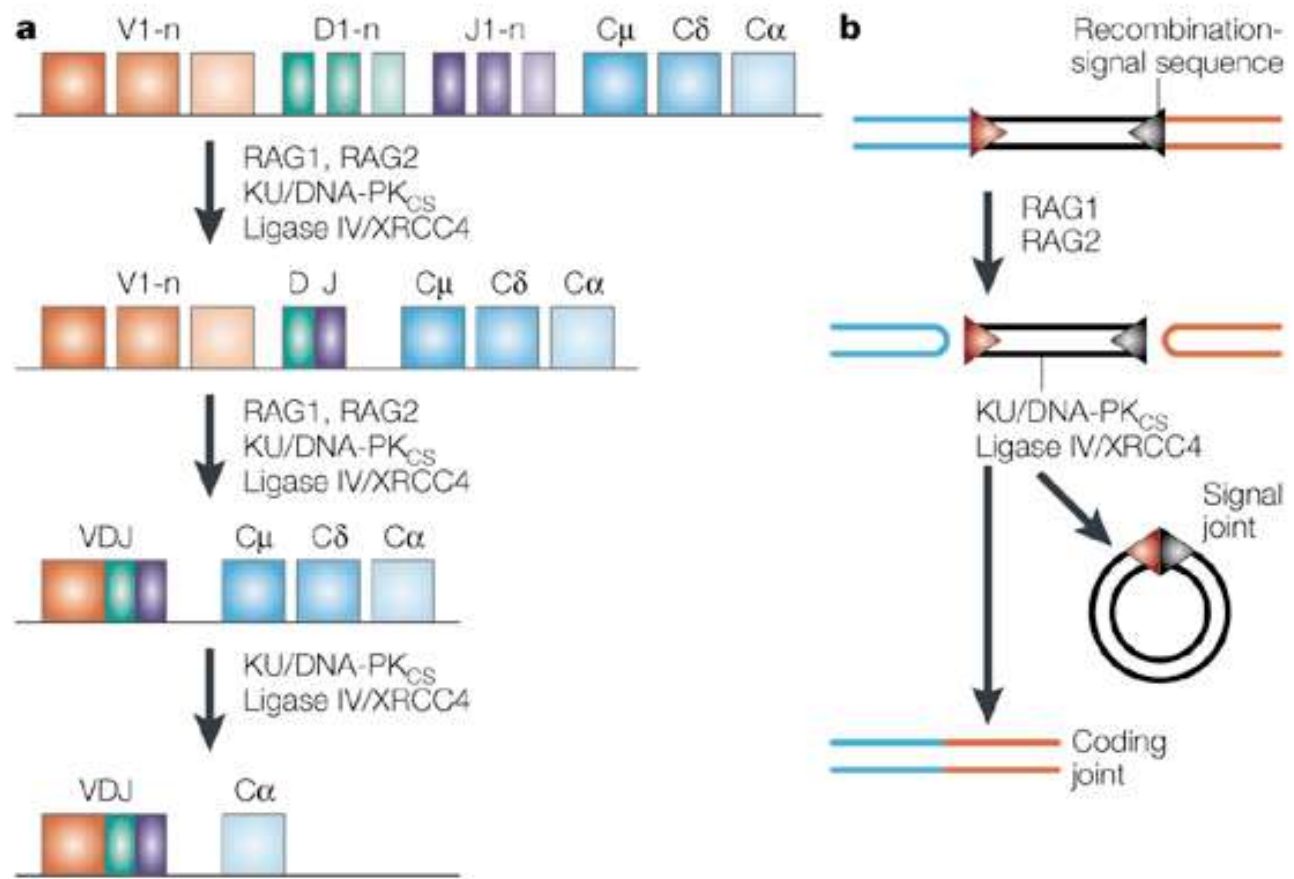


V and D regions juxtaposed

- Un brin d'ADN est coupé entre le bout heptamérique 5' du RSS et le segment codant, libérant un groupe OH3'
- Responsable d'une transestérification
- Mène les deux brins d'ADN à former une épingle à cheveux aux extrémités codantes
- La recombinaison V(D)J se termine par le clivage des épingles à cheveux,

- La séparation du complexe d'après clivage par des protéines HNEJ (nonhomologous end-joining)
- Formant le « joint codant » et « le joint signal »





# La régulation de la recombinaison V(D)J

- La recombinaison doit être régulée soigneusement pour éviter les altérations graves
- Per exp une recombinaison V(D)J aberrante est impliquée dans certains lymphomes à cellules B

- La régulation

- Contrôle de l'expression de la machinerie de recombinaison

- L'accessibilité

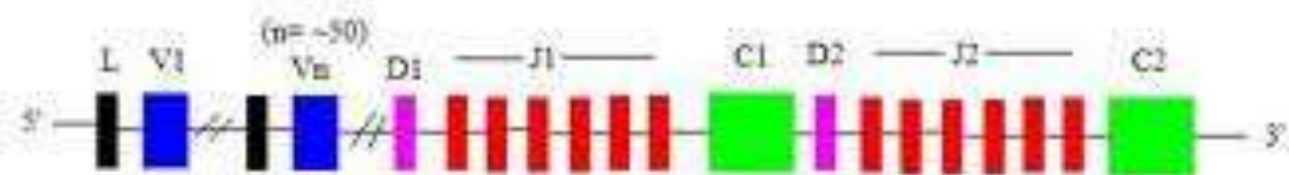
- aux segments géniques
  - Aux amplificateurs voisins
  - Aux promoteurs



# L'hypermutation somatique

- A la suite d'une activation antigénique
- Le processus d'hypermutation somatique diversifie encore davantage les régions variables des chaînes lourdes et légères des Ig,
- Dans les régions V

TCR  $\beta$  chain locus



TCR  $\alpha$  chain locus

