Faculté de Médecine d'Annaba
2ème année de Médecine
Module d'Immunologie

LES IMMUNOGLOBULINES

Dr ALLIOUCH-KERBOUA Amina
2019-2020

I. INTRODUCTION

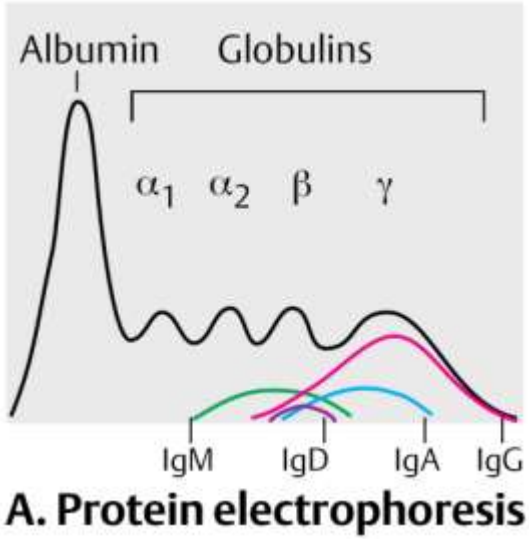
- Famille de protéines globulaires : « globulines ».
- Largement représentées dans les sérums et liquides biologiques des vertébrés.
- Produites par les plasmocytes qui dérivent des LB après stimulation antigénique.
- Présentes à la surface des lymphocytes B dont elles constituent les récepteurs spécifiques pour l'Ag.
- Effecteurs de l'immunité spécifique humorale.

II. CLASSIFICATION DES IMMUNOGLOBULINES

- Plus de 10^8 les variétés d'anticorps peuvent être synthétisées en réponse aux nombreuses sollicitations antigéniques auxquelles est soumis chaque individu.

- Classement selon la nomenclature internationale reconnue par l'OMS en 5 classes grâce aux différentes méthodes d'exploration des protéines plasmatiques :

  - IgG
  - IgA
  - IgM
  - IgD
  - IgE

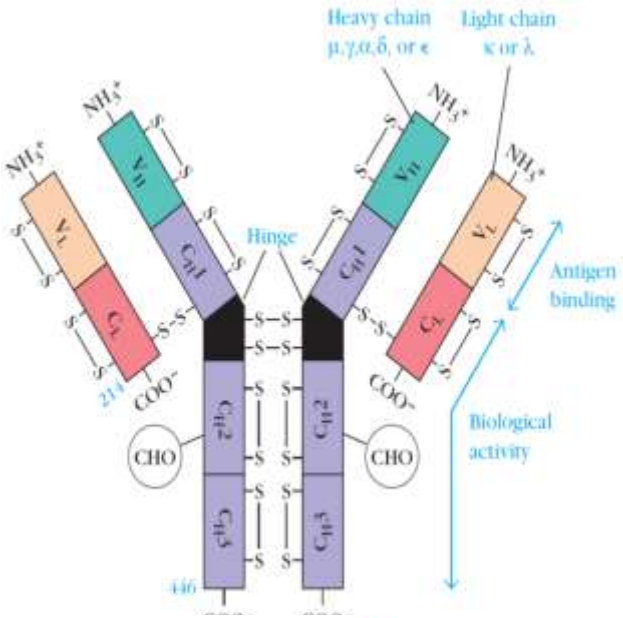


A. Protein electrophoresis

III. STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES

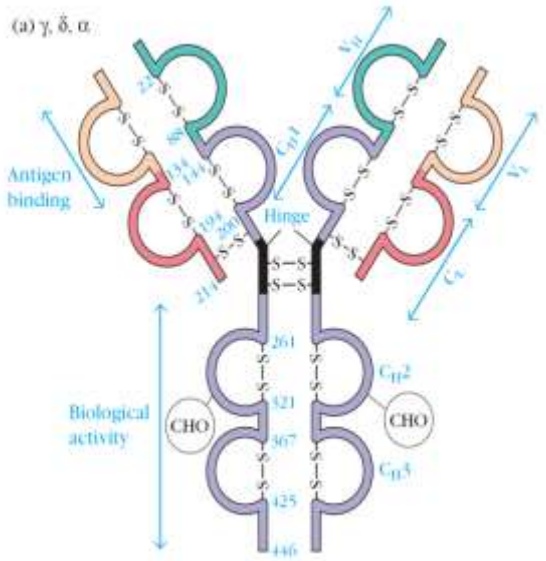
1. STRUCTURE DE BASE

- **Elucidation de la structure des Ig, grâce aux travaux de Porter et Edelman (prix Nobel en 1972), entre 1959 et 1969.**



- **Malgré la variété extraordinaire de leur spécificité anticorps, les Ig possèdent en commun, une structure de base symétrique en Y et pluricaténaire comprenant 4 chaines polypeptidiques :**
  - **Deux chaînes légères identiques « L » (de light) de PM = 23.500 et qui peuvent être de deux types : Kappa (κ) ou lambda (λ)**
  - **Deux chaînes lourdes identiques « H » (de Haevy) de PM compris entre 50.000 et 80.000 et qui peuvent être : gamma (γ), alpha (α), mu (μ) delta (δ) ou epsilon(ε).**

- **Ces chaînes sont reliées entre elles :**
  - **Par des ponts disulfure inter-caténaires;**
  - **Par des liaisons non covalentes (hydrogène, hydrophobes, électrostatiques, dipolaires) aboutissant à des structures secondaires et tertiaires qui jouent un rôle déterminant dans la fonction des sites d'action des molécules d'Ig.**

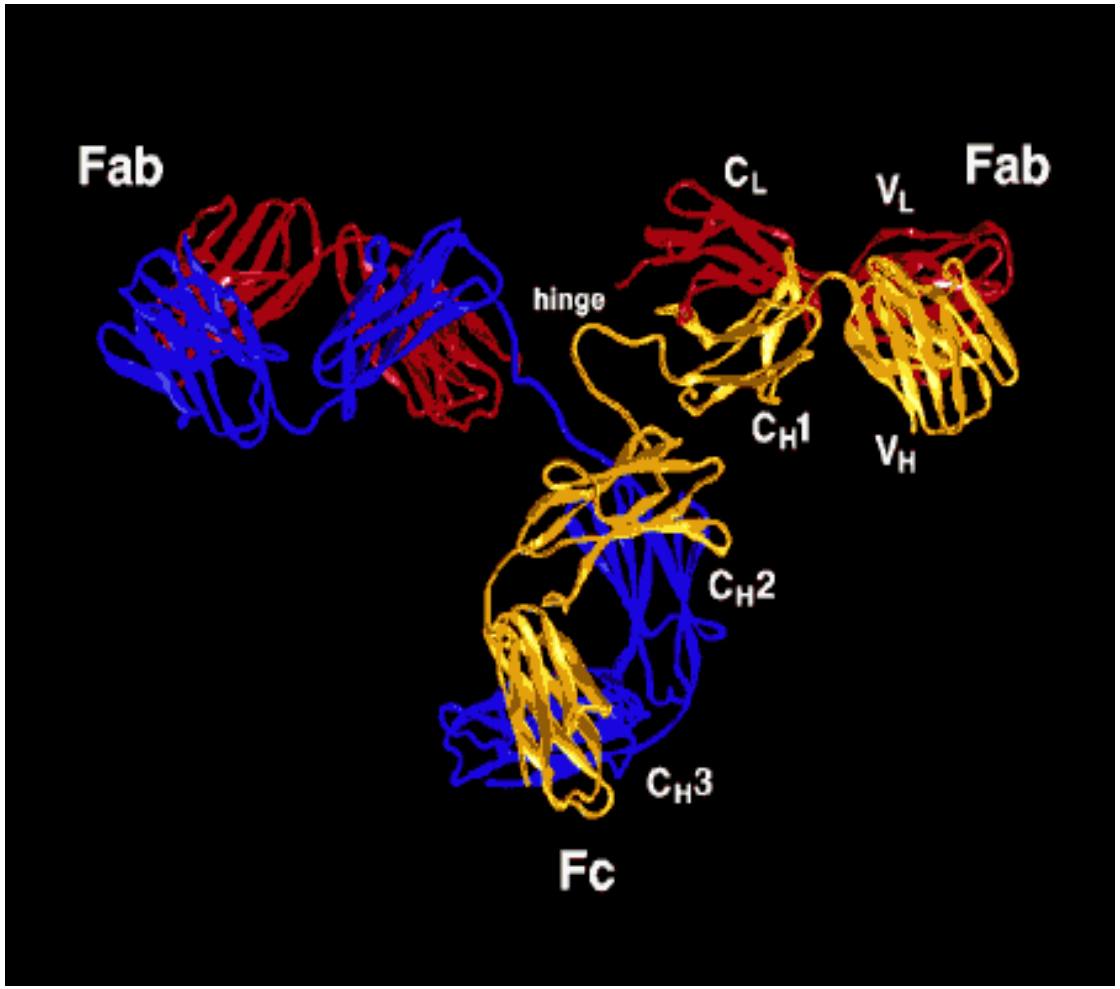


1. STRUCTURE DE BASE

- Les chaines lourdes et légères contiennent des ponts disulfures intra-caténaires, chaque pont permettant la formation d'une boucle peptidique qui représente la partie centrale d'une région fonctionnelle d'environ 100 aa appelée DOMAINE.

- Les Ig comportent 4 ou 5 domaines par chaîne H (un domaine variable ou VH et 3 ou 4 domaines constants ou CH) et deux domaines par chaîne L (un VL et un CL)

- Il existe sur les chaînes lourdes une séquence relativement linéaire appelée : région charnière (Hinge region), cette région constitue la cible des enzymes protéolytiques et permet à la molécule d'Ig une certaine flexibilité.



2. FRAGMENTATION DES IMMUNOGLOBULINES

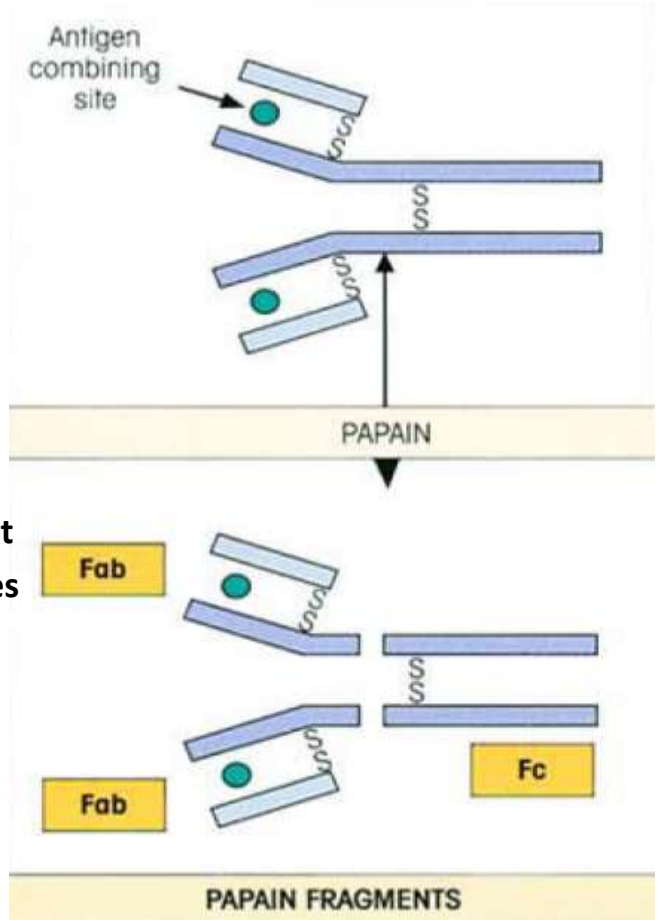
L'utilisation des enzymes protéolytiques (papaïne, pepsine, trypsine) a permis à PORTER et NISONOFF de mener les premières études structurales sur l'IgG de lapin :

- **Action de la papaïne (PORTER) :**

  La papaïne coupe la molécule d'IgG au niveau de la région charnière en trois fragments :

  - **Deux fragments Fab « Fragment antigen binding » identiques de PM = de 45.000, correspondant à la moitié N terminale d'une chaîne lourde et à la totalité d'une chaîne légère.**

  - **Un fragment Fc « fragment cristallisable » (parce que il cristallise à froid) qui correspond à l'ensemble des deux moitiés restantes des chaînes lourdes avec un PM de 80.000 environ, et qui porte la plupart des glucides et les structures responsables des propriétés biologiques spécifiques de chaque classe d'Ig.**

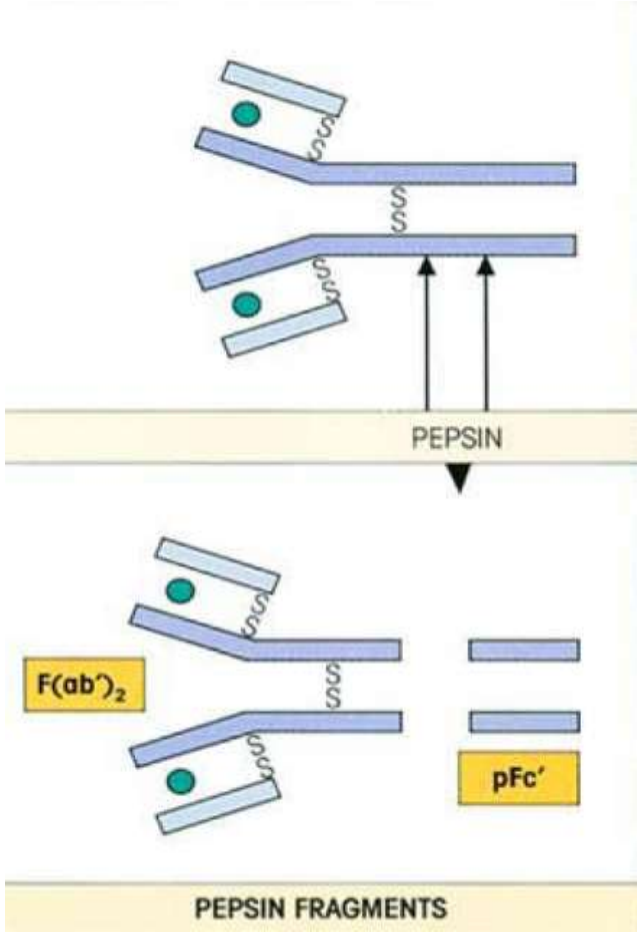


2. FRAGMENTATION DES IMMUNOGLOBULINES

- **Action de la pepsine (NISONOFF) :**

Une brève digestion par la pepsine donne un seul fragment d'un PM de 100.000 et composé de deux fragments semblables au Fab et désigné F(ab')2.

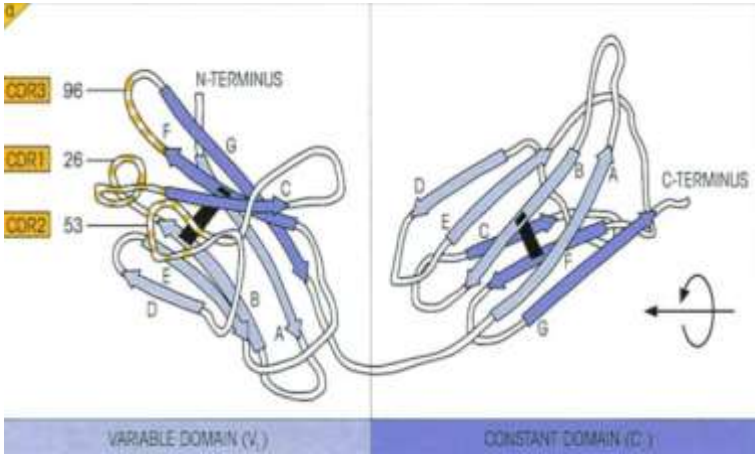
Le fragment Fc est par contre digéré en de multiples fragments Fc'.

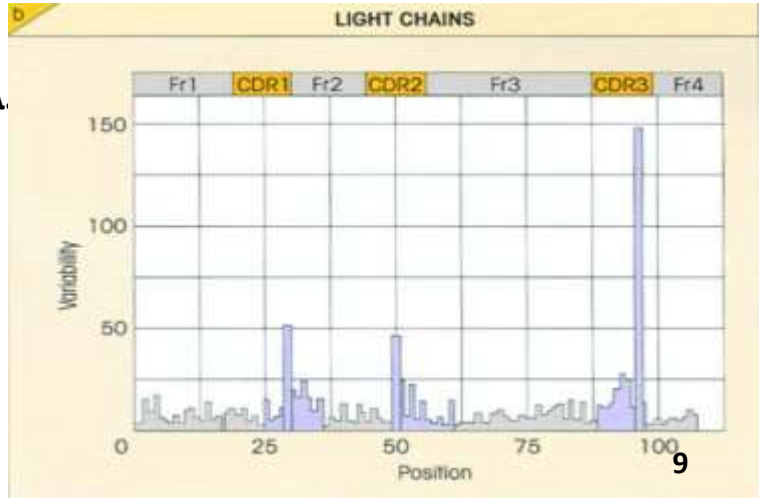


3. LES COMPOSANTS DE LA MOLECULE D'Ig (modèle d'étude : IgG)

Les chaînes légères

- 212 à 220 acides aminés (aa).
- Deux types de chaînes légères (κ , λ) retrouvés chez tous les mammifères mais en proportions variables selon l'espèce (1/3 de λ et 2/3 de κ chez l'Homme) .
- Se divisent en deux parties sensiblement égales de 107 aa :
  - Une région variable (VL) : correspondant à la moitié N terminale,
    - ✓ Des régions peu variables constituant la charpente (Framework) ;
    - ✓ Des zones hypervariables dénommées CDR (Complementary Determining Region)
  - Une région constante (CL) : représentée par la partie C terminale avec un pont disulfure intra-caténaire formant la boucle CL et responsable de la différence antigénique entre les chaînes κ et λ.





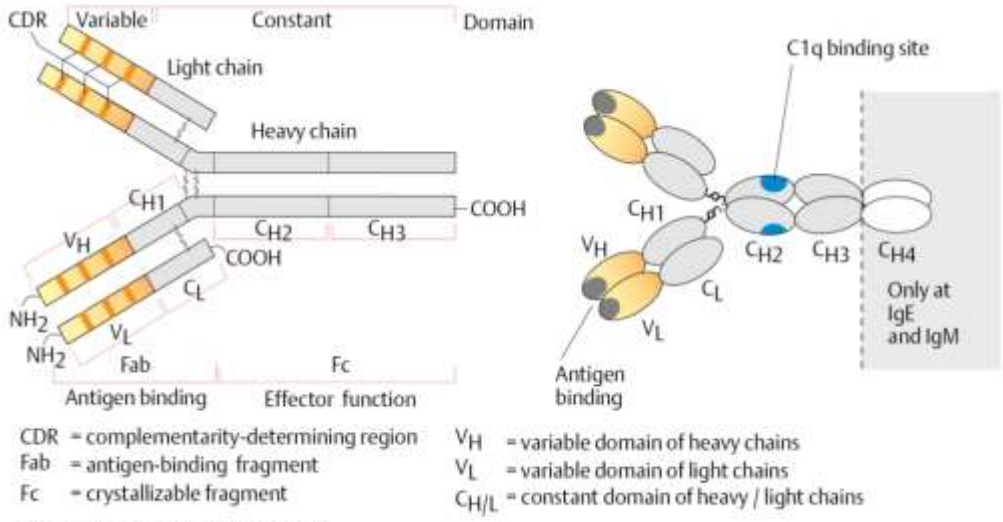
3. LES COMPOSANTS DE LA MOLECULE D'Ig (modèle d'étude : IgG)

Les chaînes lourdes

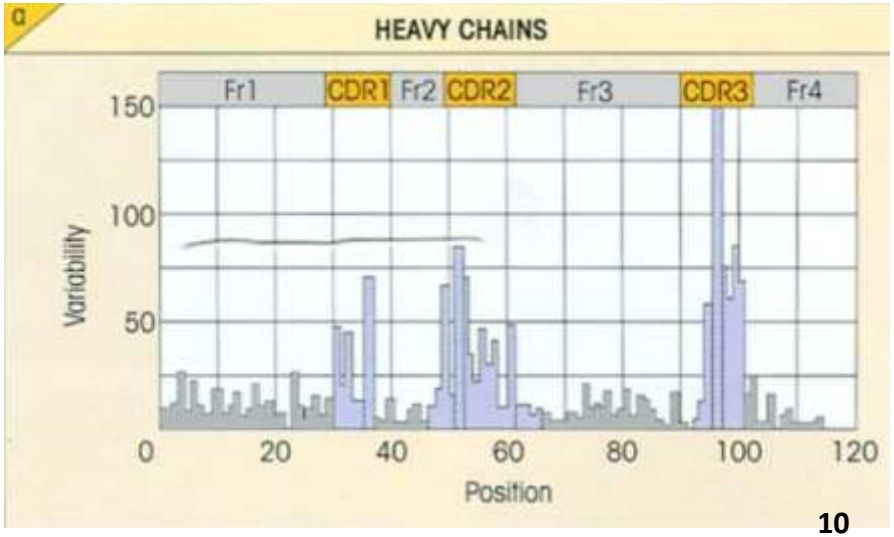
- **440 aa environ.**
- **Subdivisées en deux parties :**
  - **Une partie constante C terminale (CH) :**
    De 330 aa environ, contenant des ponts disulfure intra-caténaires formant les boucles CH1, CH2, CH3.
  - **Une partie variable N terminale (VH) :**
    110 aa environ; située dans le fragment Fab et comportant une boucle VH formée par un pont disulfure intra-caténaire.

Séquence primaire variable d'une molécule à une autre; cette variabilité est inégalement répartie avec :

- ✓ **Des régions constituant la charpente (Framework) qui sont peu variables;**
- ✓ **Des zones hypervariables dénommées CDR.**



A. Immunoglobulin structure



3. LES COMPOSANTS DE LA MOLECULE D'Ig (modèle d'étude : IgG)

Copules glucidiques

- Les Ig contiennent une ou plusieurs copules glucidiques (selon les classes et la sous-classes), localisées sur les chaînes lourdes.

- La teneur et la disposition des glucides sur les chaînes sont variables et souvent mal connues.

- Leur fonction semble très importante dans :

  - ✓ L'activation du complément ;
  - ✓ La fixation sur le récepteur du Fc ;
  - ✓ Le catabolisme des Ig.

4. HETEROGENIETE DES Ig

Les Ig sont caractérisées par une très grande hétérogénéité qui s'exprime à trois niveaux :
L'isotypie, l'allotypie et l'idiotypie.

1. L'ISOTYPIE :

- Les caractères isotypiques sont communs à tous les individus d'une même espèce et définissent les classes et les sous-classes d'immunoglobulines ainsi que les types et les sous-types de chaînes légères.

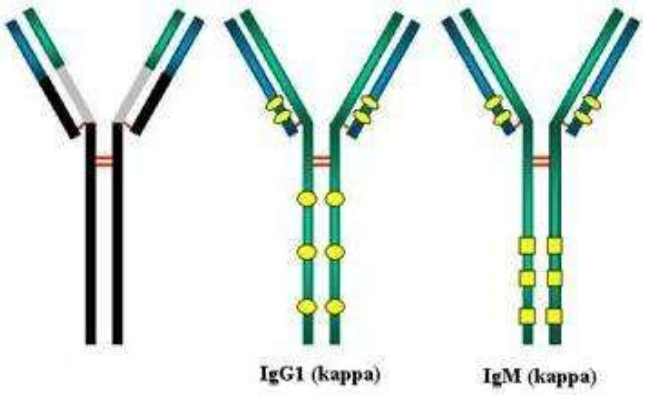
- Les déterminant isotypiques sont portés par les domaines constants des chaînes lourdes et légères. Il existe :

9 isotypes différents pour les chaînes lourdes permettant de distinguer :

- 5 classes d'Ig : IgG, IgA, IgM, IgE, IgD incluant :
- 4 sous/classes d'IgG : IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.
- 2 sous/ classes d'IgA : IgA1, IgA2.

5 Isotypes différents pour les chaînes légères permettant de distinguer

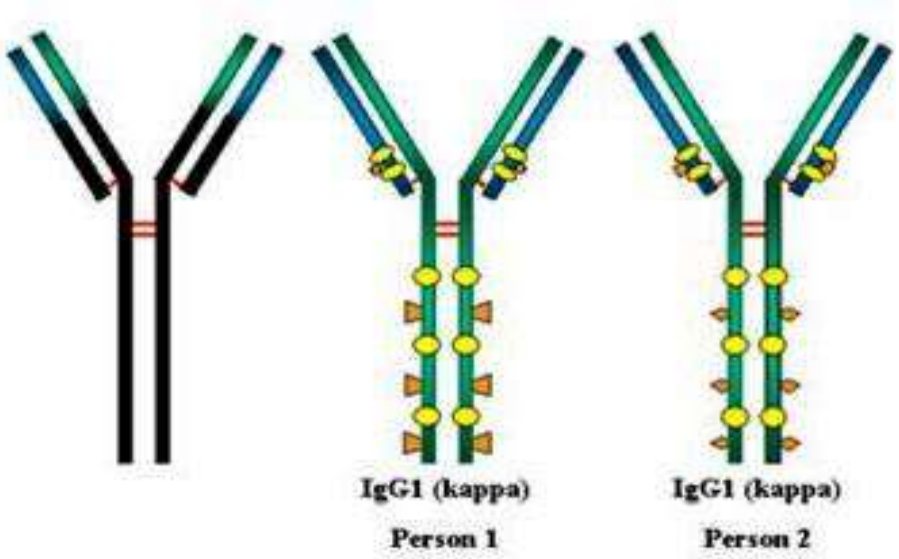
- 2 types de chaînes légères Kappa et Lambda incluant :
- 4 sous-types de chaîne lambda.



4. HETEROGENIETE DES Ig

2. L'ALLOTYPIE

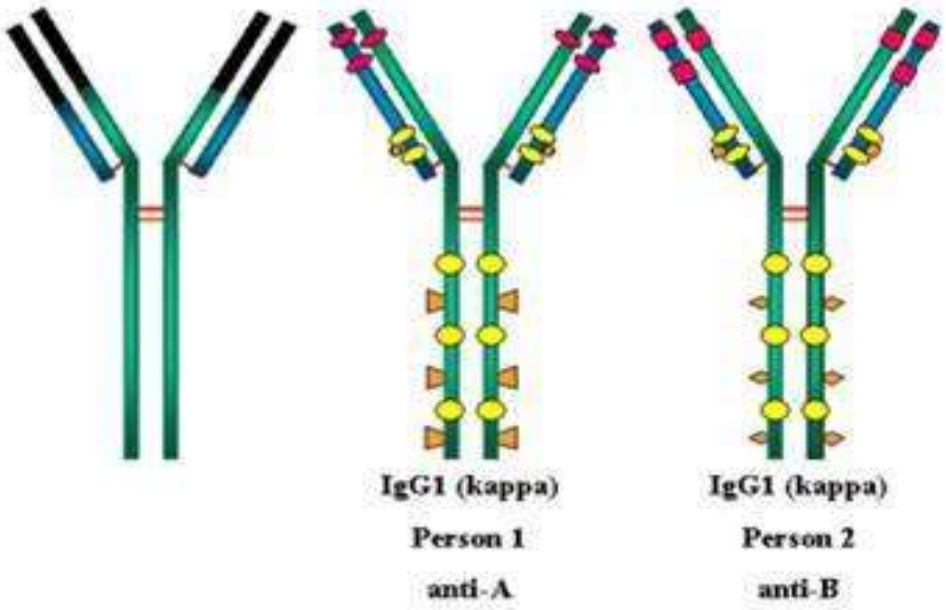
- les spécificités allotypiques, sont des déterminants antigéniques qui permettent de distinguer les Ig de deux individus ou de groupes d'individus au sein d'une même espèce.
- Les déterminants allotypiques sont présents au niveau de certaines régions sur les domaines constants des chaînes γ, des chaînes α et des chaînes κ .
  - les allotypes de la chaîne γ sont appelés marqueurs Gm. Au moins, 25 allotypes Gm différents ont été identifiés.
  - La chaîne α de l'IgA2 présente 2 allotypes : A2m(1) et A2m(1)
  - La chaîne légère κ a trois allotypes : Km(1), Km(2) et Km(3)



4. HETEROGENIETE DES Ig

3. L'IDIOTYPIE :

- **Les spécificités idiotypiques sont des déterminants antigéniques qui caractérisent un anticorps donné chez un individu.**
- **Elles sont portées par les domaines variables des Ig.**



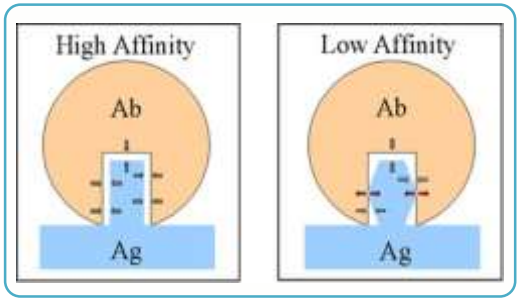
IV. FONCTIONS DES IMMUNOGLOBULINES

Les Ig sont caractérisées par une dualité tant structurale que fonctionnelle :

- **La dualité structurale est liée à l'existence de parties constantes et de parties variables sur chaines lourdes et légères.**
- **La dualité fonctionnelle est représentée par :**
  - **La fonction de reconnaissance de l'Ag qui est localisée au niveau du fragment Fab qui est commune à toutes les Ig.**
  - **Les fonctions effectrices dont le support est le fragment Fc et qui varient selon la classe d'Ig.**

1. FONCTION DE RECONNAISSANCE

- **C'est la fonction anticorps.**
- **portée par le fragment Fab.**
- **L'interaction Ac-Ag (impliquant l'épitope sur l'Ag et le paratope sur l'Ac) est basée sur la complémentarité de structure qui détermine l'affinité de l'anticorps pour l'antigène.**



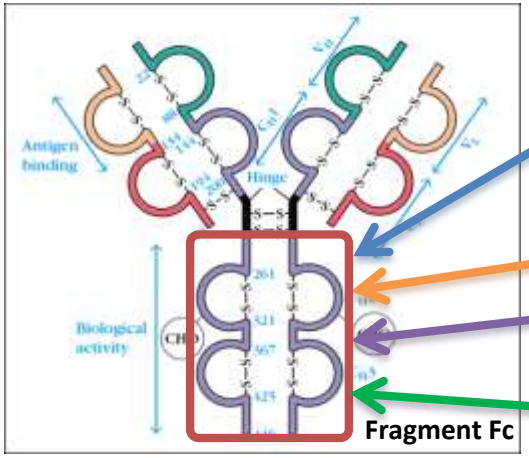
- **Cette interaction est spécifique mais, il peut exister des réactions croisées :**
  - **Un même Ac reconnait un épitope présent sur deux molécules d'Ag différentes ;**

2. FONCTIONS BIOLOGIQUES DES IMMUNOGLOBULINES

- Liée au fragment Fc des immunoglobulines.

- Trois fonctions effectrices essentielles, résultent de l'interaction entre le Fragment Fc des Ig et d'autres protéines sériques ou des récepteurs membranaires des cellules :
  - L'activation de la voie classique du complément ;
  - L'opsonisation ;
  - La cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des Ac : ADCC.

- Autres fonctions biologiques :
  - Le transfert placentaire
  - Le catabolisme

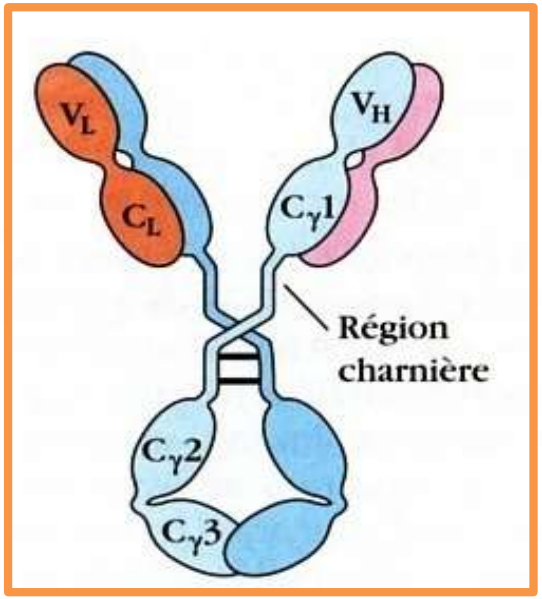


- Les fonctions biologiques des Ig sont liées aux régions constantes des chaînes lourdes qui diffère d'une classe à une autre, ceci implique que toutes les classes d'immunoglobulines n'ont pas les mêmes propriétés fonctionnelles.

V. CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES CLASSES D'Ig

1. LES IMMUNOGLOBULINES g (IgG)

- Représentent 75 à 85 % environ, des Ig sériques humaines.
- concentration sérique comprise entre 8 à 12 g/l.
- Molécules monomériques formées par l'association de 2 chaînes lourdes γ (contenant 4 domaines) et 2 chaînes légères κ ou λ.

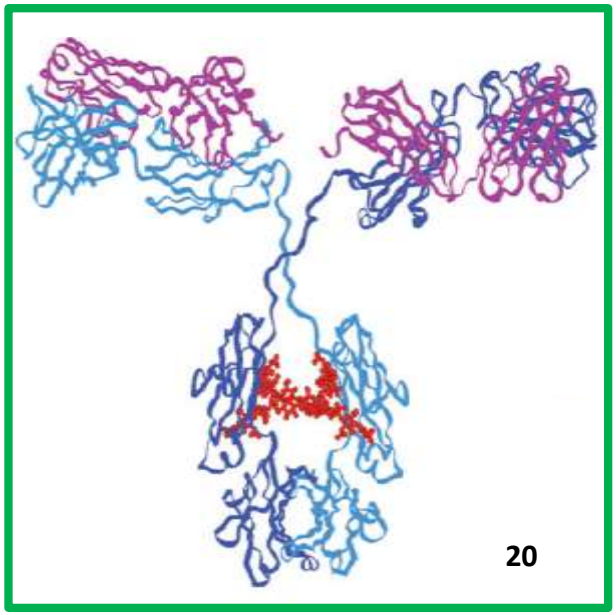


Propriétés physicochimiques :

PM : 150.000

Constante de sédimentation : 7 unités SVEDBERG

Teneur en glucides : 2 à 3 %

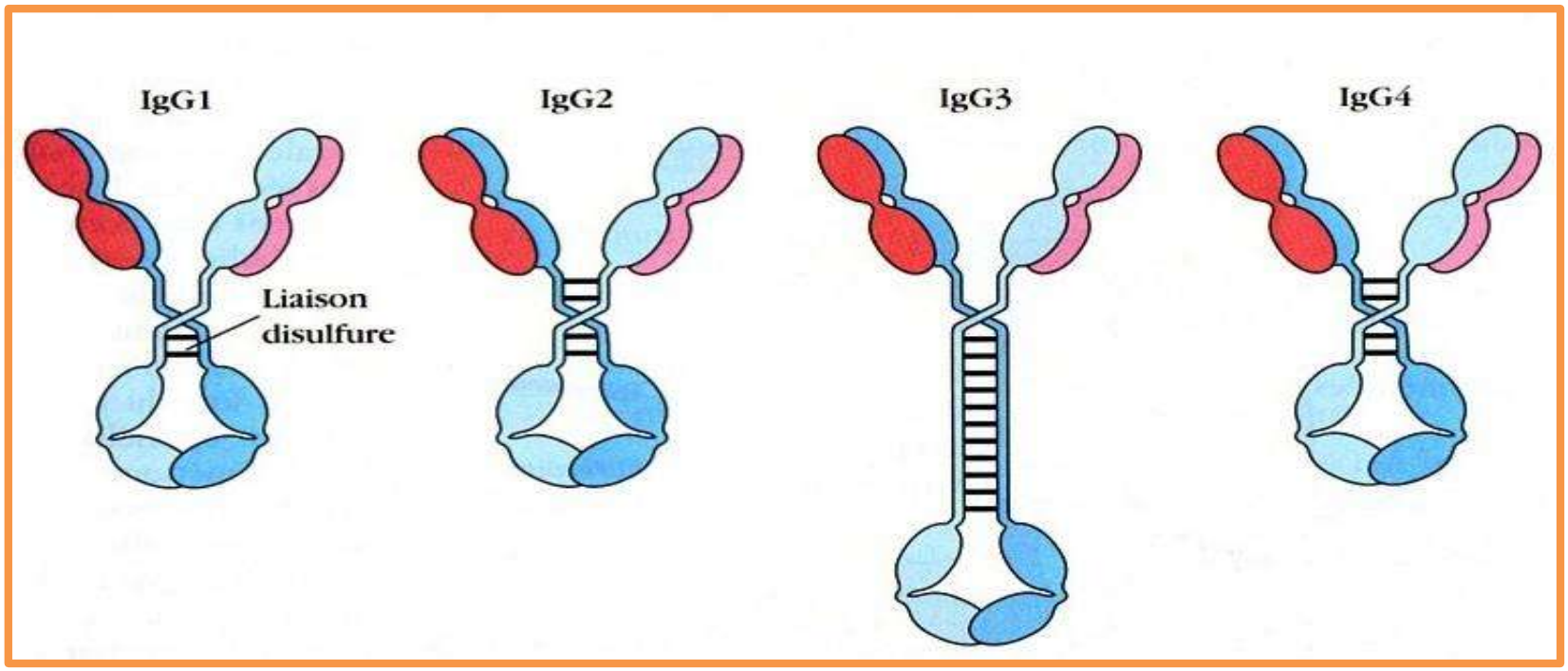


1. LES IMMUNOGLOBULINES g (IgG)

Sous classes d'IgG

4 sous classes dénommées IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 se distinguant entre elles par :

- **Des déterminants antigéniques de s/classe distincts et localisés dans la partie constante des chaînes lourdes (fragment Fc).**
- **Le nombre des ponts disulfure inter-chaînes lourdes localisés dans la région charnière.**



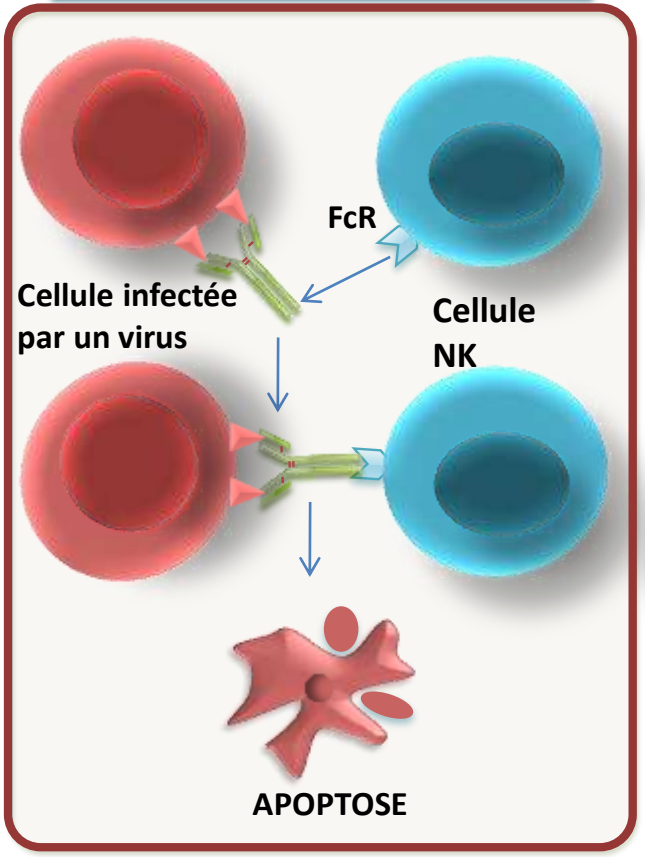
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
Distribution	70 %	18 %	8 %	4 %
½ vie (J)	23	23	8	23

1. LES IMMUNOGLOBULINES g (IgG)

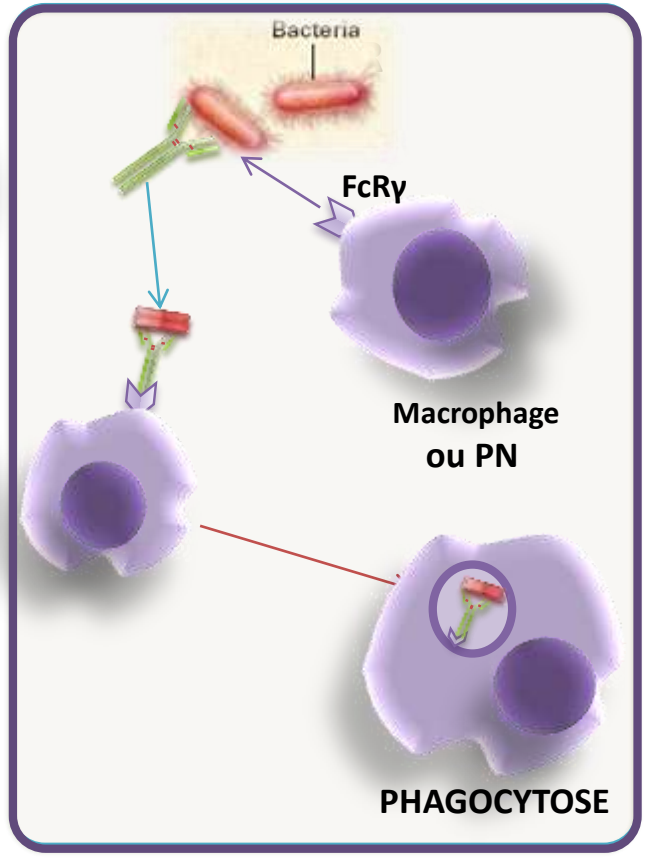
Fonctions biologiques

Les IgG constituent la majeure partie des Ac anti-bactériens et anti-viraux. En outre, elles possèdent les propriétés biologiques suivantes :

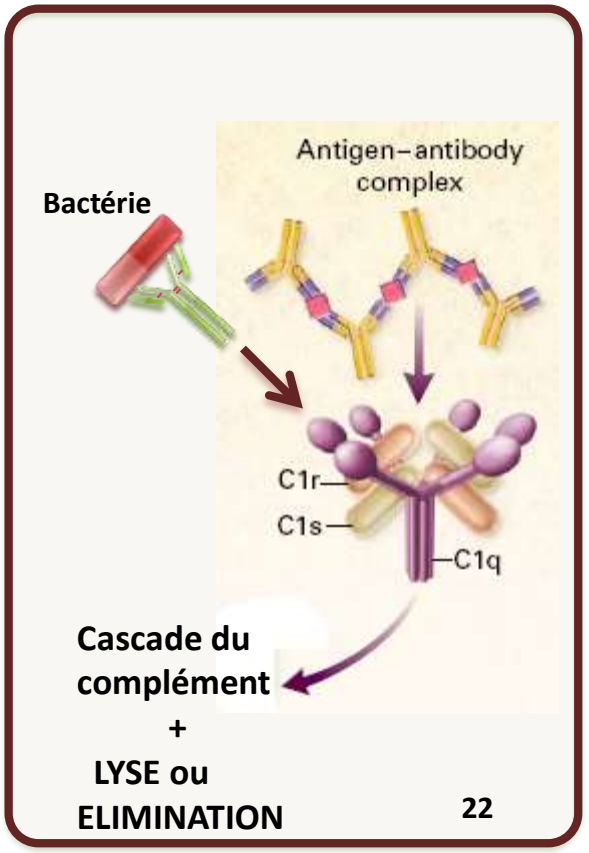
ADCC



Opsonisation



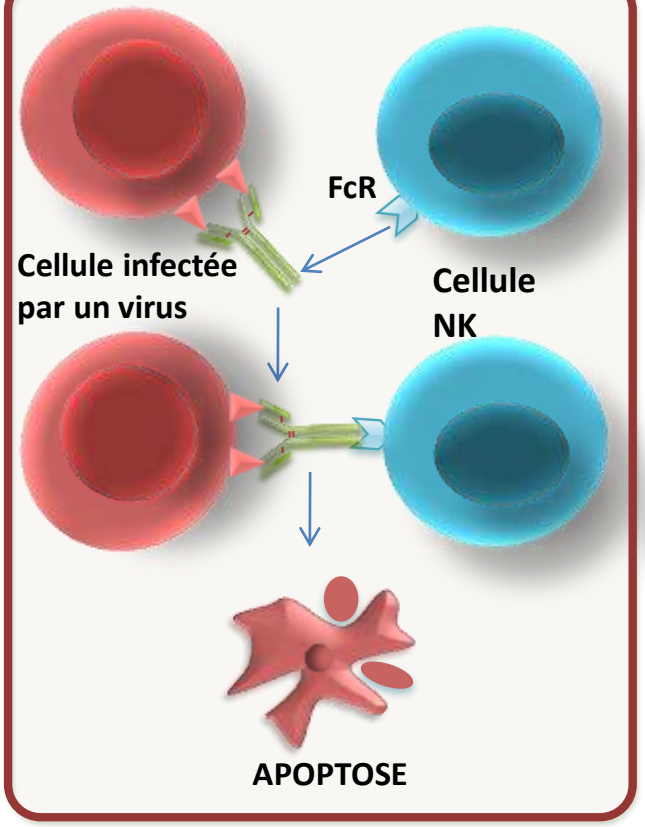
Activation du complément par la voie classique



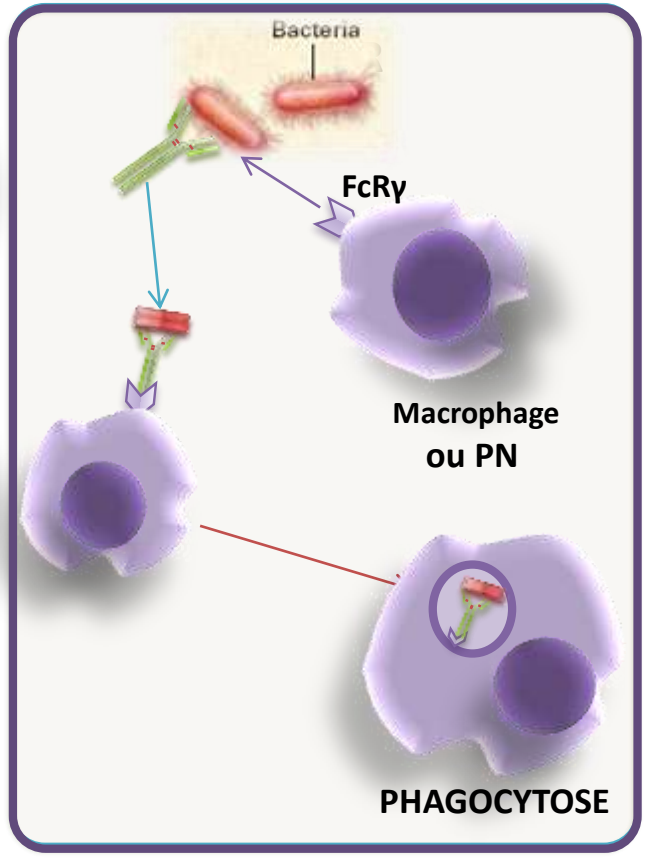
1. LES IMMUNOGLOBULINES g (IgG)

La liaison d'IgG fixé à des cellules cibles (cellule de l'hôte infecté par un virus par exemple) aux récepteurs du Fc des cellules NK peut provoquer la mort de la cellule par un processus appelé cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps ou ADCC.

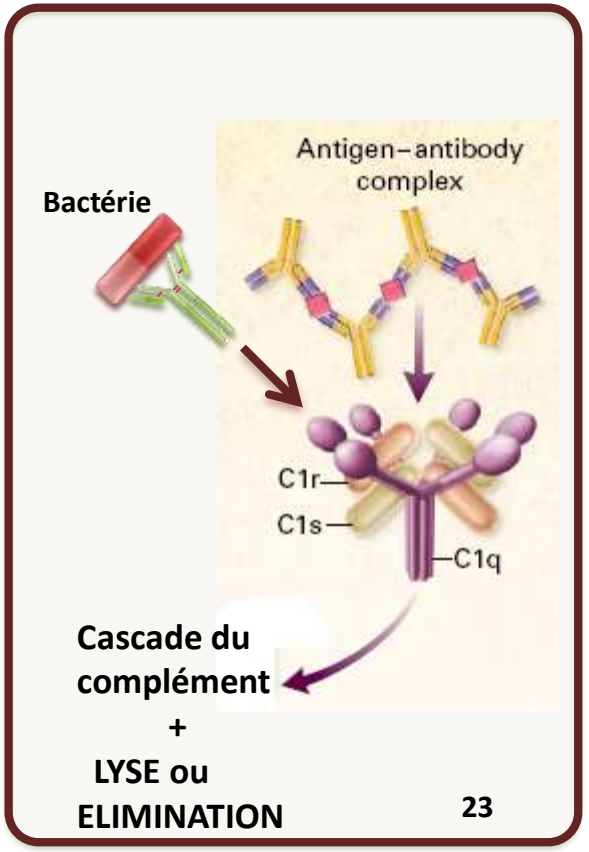
ADCC



Opsonisation



Activation du complément par la voie classique

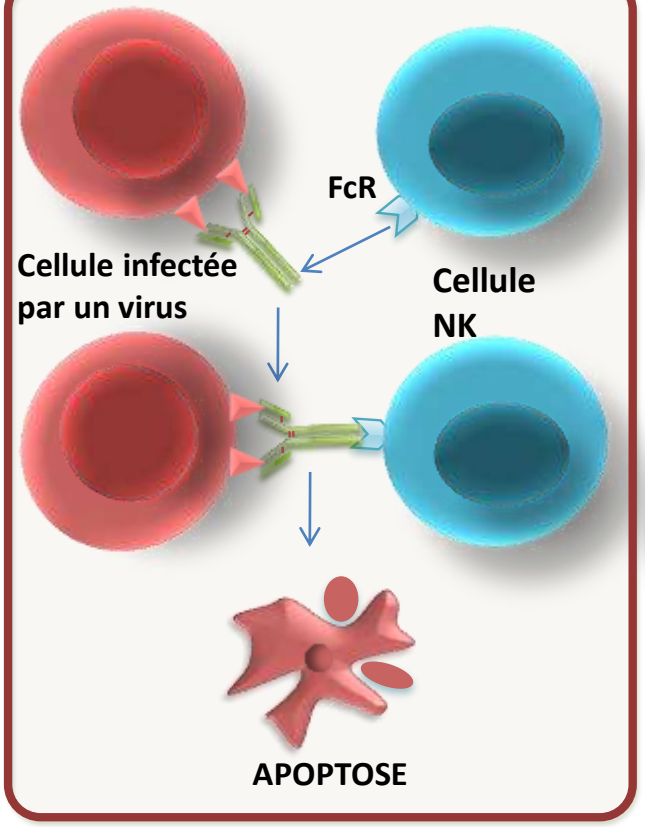


1. LES IMMUNOGLOBULINES g (IgG)

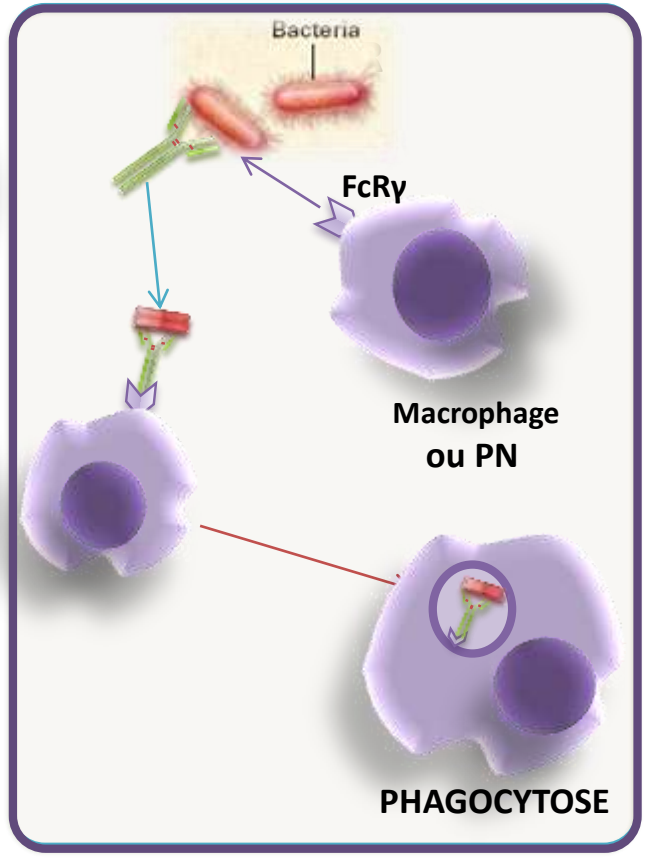
Fonctions biologiques

Les IgG constituent la majeure partie des Ac anti-bactériens et anti-viraux. En outre, elles possèdent les propriétés biologiques suivantes :L' IgG1 et IgG3 se lient avec une forte affinité aux récepteurs du Fc des cellules phagocytaires et médient ainsi l'opsonisation, l'IgG4 a une affinité intermédiaire et l'IgG2 a une affinité extrêmement faible.

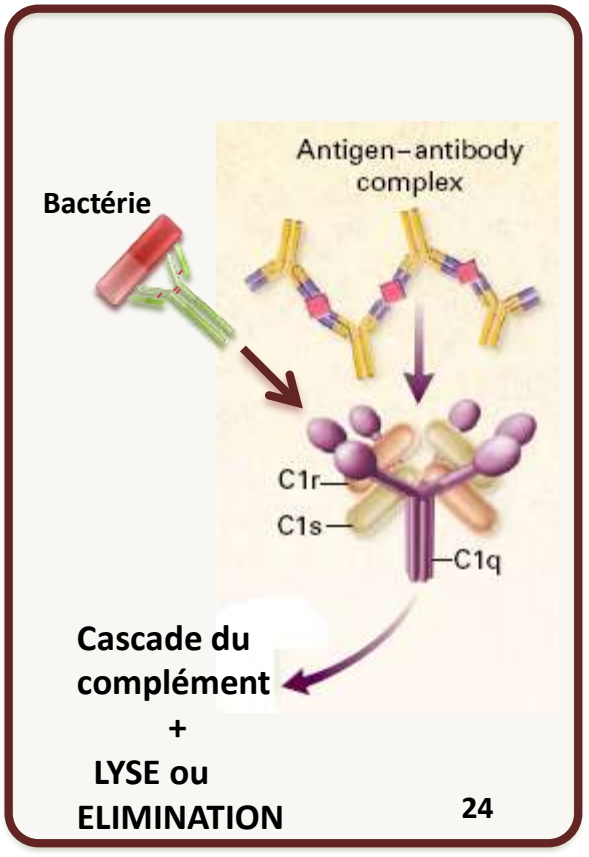
ADCC



Opsonisation



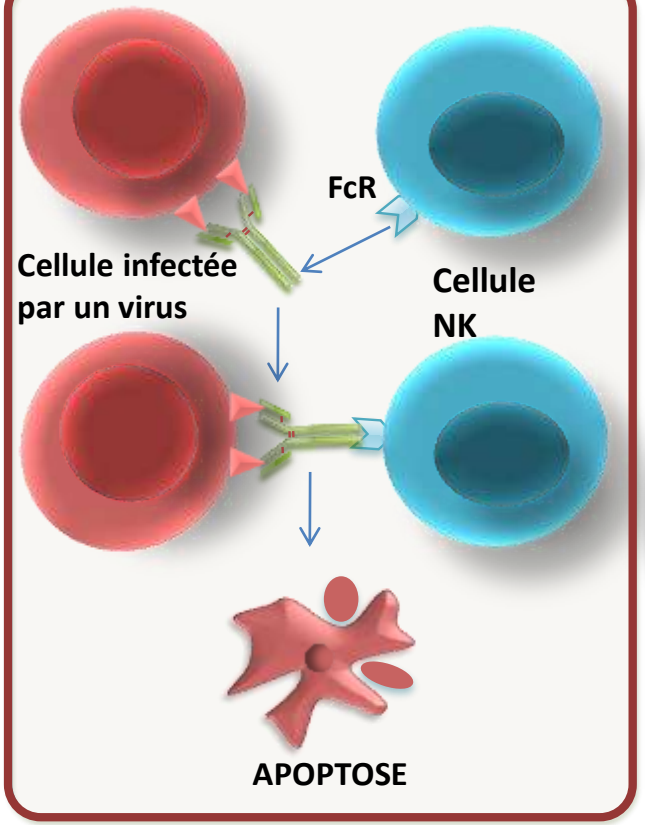
Activation du complément par la voie classique



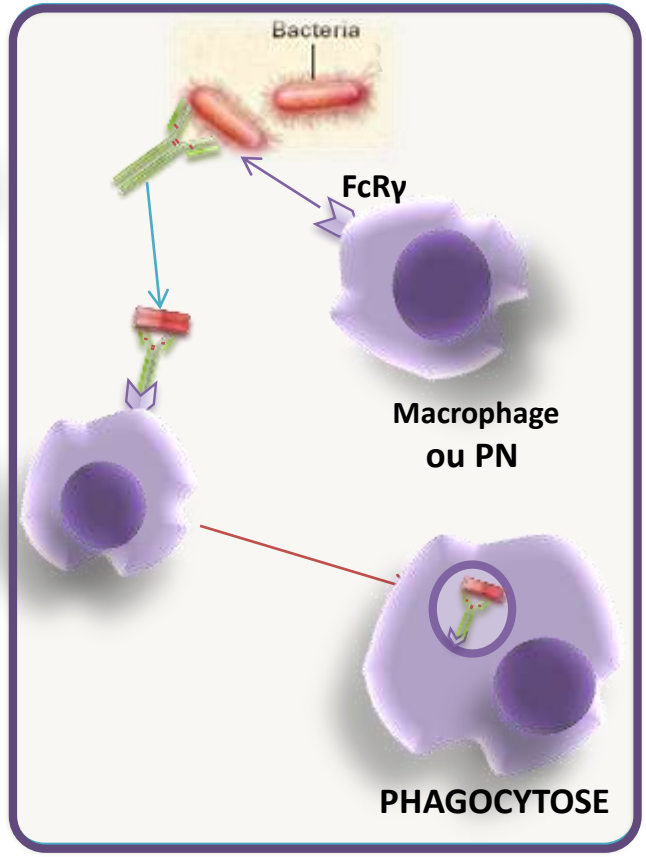
1. LES IMMUNOGLOBULINES g (IgG)

Seules les sous-classes IgG1, IgG2 et IgG3 ont la propriété d'activer la complément par la voie classique, le site de fixation du composant C1q se trouve sur les domaines CH2 et CH3 des chaînes γ.

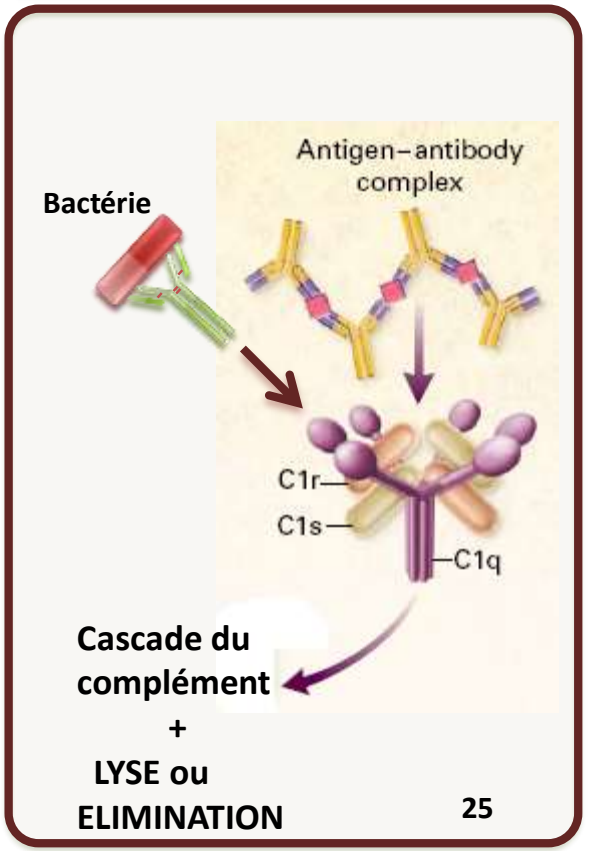
ADCC



Opsonisation



Activation du complément par la voie classique



1. LES IMMUNOGLOBULINES g (IgG)

Fonctions biologiques

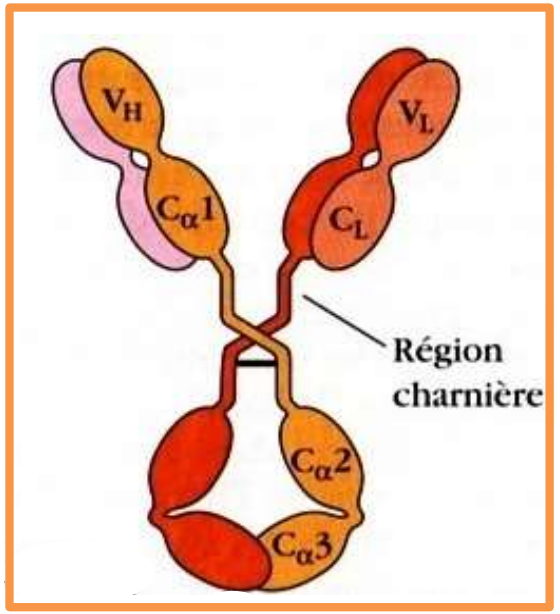
Transfert placentaire

Les IgG sont les seules Ig à pouvoir traverser la barrière placentaire grâce à un site de traversée placentaire se trouvant sur les domaines CH2 et CH3 de la chaîne gamma.
Les IgG1, IgG3 et IgG4 passent facilement la barrière placentaire et jouent un rôle important dans la protection du fœtus au cours de son développement.

.

2. LES IMMUNOGLOBULINES A (IgA)

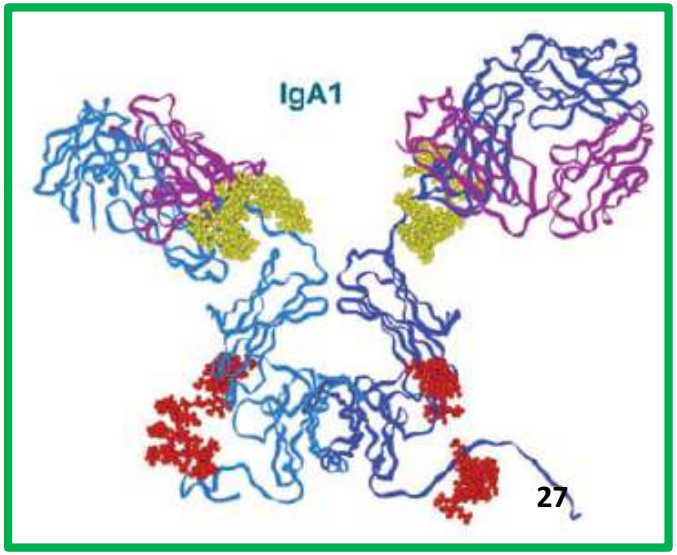
Les IgA sériques



- Représentent 15% environ des Ig circulantes.
- Concentration sérique de 2 à 4 g/l.

Proportion relativement faible due au catabolisme rapide (½ vie = 6J).
la quantité quotidienne d'IgA synthétisée (60 mg/kg/jour) > IgG (30mg) > IgM
(8mg), ce qui fait de cette protéine une « Ig majeure ».

- Monomères construits sur le modèle des molécules d'IgG : deux chaînes légères
- (κ ou λ), fixées à deux chaînes lourdes α possédant 4 domaines.
- Deux sous-classes : IgA 1 (80 %) et IgA2 (20 %), qui diffèrent entre elles par la structure de leurs chaînes α.



Propriétés physicochimiques :

PM : 160.000
Constante de sédimentation : 7S
Teneur en glucides : 6 à 9 %

2. LES IMMUNOGLOBULINES A (IgA)

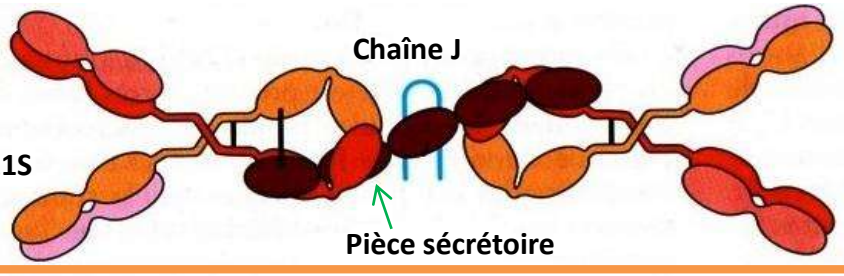
Les IgA sécrétoires (IgAs)

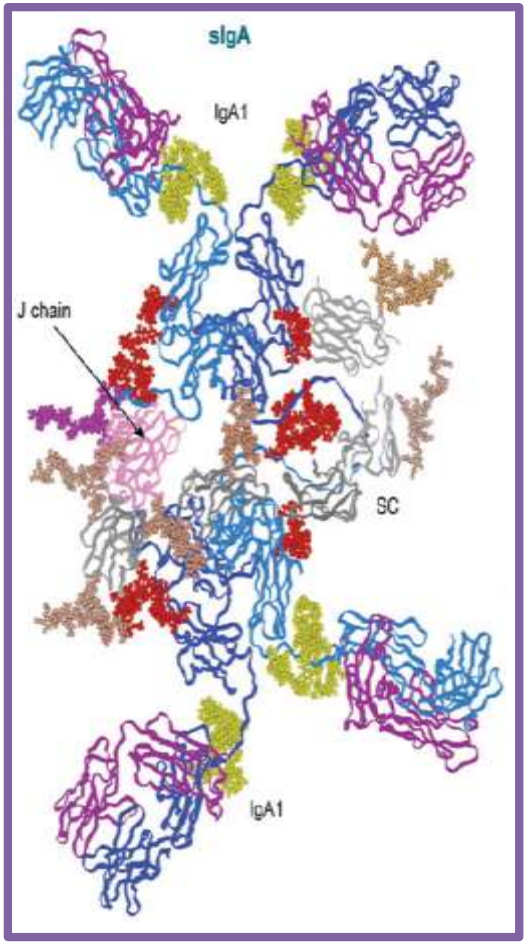
- Constituent chez l'Homme l'essentiel des Ig présentes dans la salive, les larmes, le colostrum, le lait, la bile, les sécrétions nasales, bronchiques et gastro-intestinales.

N.B. = On peut trouver également dans ces liquides biologiques des IgM en quantité non négligeable et des traces d'IgG et d'IgE.

PM : 400.000

Constante de sédimentation = 11S





- Complexes constitués de deux molécules d'IgA réunies par une chaîne J et liées par des liaisons covalentes (pont s-s), et non covalentes à une glycoprotéine de PM = 80 Kd appelée Pièce sécrétoire (SC) :

  - La chaîne J (Joining) : Glycoprotéine de jonction de PM = 16.000,synthétisée par les cellules productrices d'Ig et se liant à elles juste avant l'excrétion.

  - Le composant sécrétoire : Synthétisé indépendamment des molécules d'IgA par les cellules épithéliales des surfaces muqueuses et glandulaires . Constitue le fragment ectoplasmique du récepteur membranaire poly-Ig de PM = 100.000. l'assemblage avec les dimères d'IgA contenant la chaîne J se fait lorsque ces dernières traversent les épithéliums muqueux.

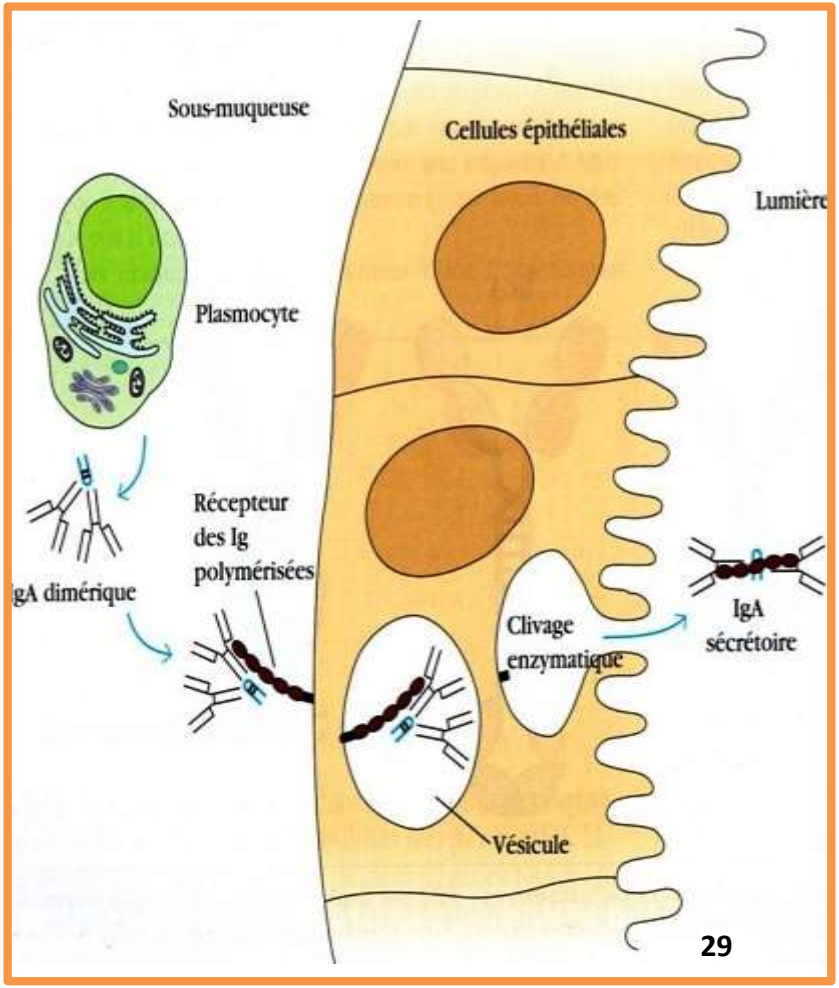
2. LES IMMUNOGLOBULINES A (IgA)

Les IgA sécrétoires (IgAs)

- L'IgAs est formée lors du transport à travers les cellules épithéliales des muqueuses et des glandes (ex : bordure du tractus digestif, respiratoire ou génital) de l'IgA dimérique sécrétée par les plasmocytes du tissus sous-épithélial :

- Le composant sécrétoire masque les sites sensibles au clivage par les protéases de la région charnière d'IgAs ce qui lui permet d' exister dans l'environnement muqueux riche en protéases.

Chaque jour, l'Homme sécrète de 5 à 15 g d'IgAs dans ses sécrétions muqueuses.



2. LES IMMUNOGLOBULINES A (IgA)

Fonctions biologiques

➔ **Toutes les formes d'IgA :**

- **Ne fixent pas le complément par la voie classique ;**
- **Ne traversent pas la barrière placentaire.**

➔ **Les IgA présentent des fonctions biologiques spécifiques pour chacune des formes :**

1. IgA sériques :

- **Une grande variété de spécificités a été retrouvée pour les IgA sériques (antibactériens, antiviraux…) mais cette classe ne représente jamais la fraction essentielle correspondant à antigène précis.**

- **Les IgA sériques monomériques induites par une immunisation ancienne, auraient une action anti-inflammatoire liée à leur capacité de rentrer en compétition avec les IgG et les IgM et empêcheraient ainsi le déclenchement de la cascade du complément.**

2. LES IMMUNOGLOBULINES A (IgA)

Fonctions biologiques

2. IgAs :

Rôle de barrière immune :

En s'opposant à l'entrée des agents étrangers dans les épithéliums :

- **Diminuent l'adhésion des bactéries (salmonella, vibrio cholerae, neisseria gonorrhoeae …) aux muqueuses, facilitant, leur mélange au mucus et donc leur élimination.**
- **Neutralisent les virus (virus de la poliomyélite), en empêchant leur fixation sur les cellules cibles.**
- **Des mécanismes analogues d'exclusion semblent intervenir contre les parasites.**

En empêchant l'absorption d'immunogènes alimentaires non dégradés (protéines du lait, protéines du bœuf…) à travers le tractus gastro-intestinal et qui risquent de provoquer des réactions d'hypersensibilité de type I ou III.

Régulation de flore bactérienne :

Action bactériostatique en synergie avec la lactoférine ;

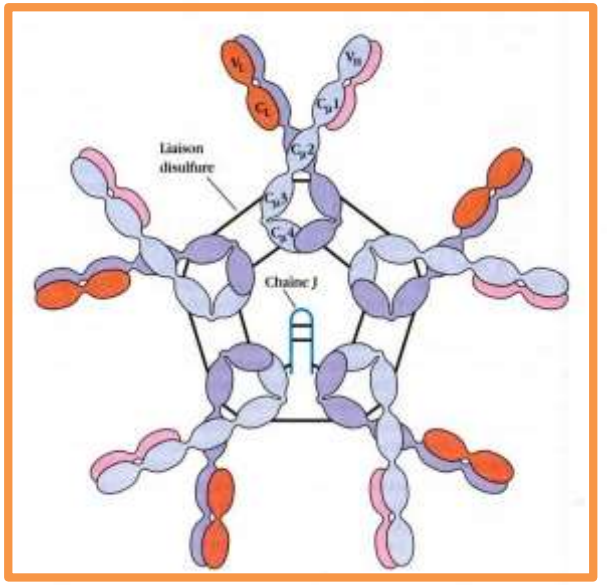
Peuvent augmenter l'action bactériolytique du lysozyme.

3. LES IMMUNOGLOBULINES M (IgM)

5 à 10 % de l'ensemble des Ig.

Concentration sérique moyenne = 2g/l.

Demi vie moyenne = 5 j

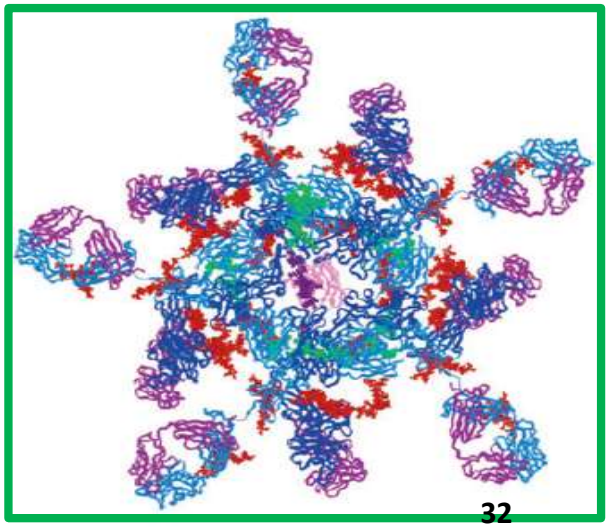


- **Existent dans le sérum, sous forme de pentamère dont l'unité de base est constituée, sur le modèle des IgG, par deux chaines légères (κ ou λ) et par deux chaînes lourdes μ qui comportent 5 domaines : CL ,CH1, CH2, CH3 et CH4.**

- **Les 5 monomères sont reliés entre eux par des ponts disulfure et par des chaines J, analogues à celles retrouvées dans les IgAs.**

- **Cette architecture particulière confère à la molécule une structure caractéristique en étoile, aves au bout de chacune des 5 branches, deux fragments Fab.**

- **Le nombre de sites actifs varie entre 5 et 10 selon la taille du déterminant antigénique complémentaire.**



Propriétés physicochimiques :

Ce sont des euglobulines, elles précipitent dans l' eau distillée

PM : 960.OOO

Constante de sédimentation : 19 S

Teneur en glucides : 10 à 12 %

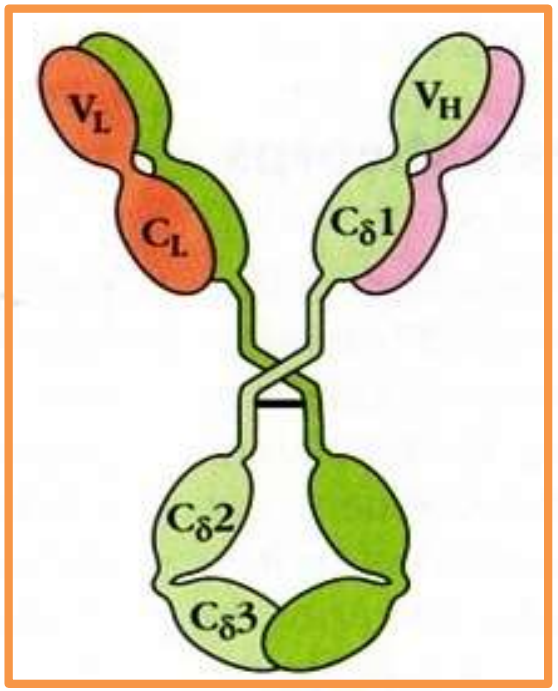
3. LES IMMUNOGLOBULINES M (IgM)

Fonctions biologiques

- Apparaissent précocement au cours de la vie fœtale.
- Les IgM sont les premiers anticorps à être synthétisés lors d'une réponse immunitaire humorale.
- Essentiellement confinées au compartiment intra-vasculaire (Ne diffusent pas bien en raison de leur grande taille)
- Particulièrement actives dans les processus suivants :
  - Anticorps dits naturels comme les iso-agglutinines intra vasculaires anti-A et anti-B des groupes sanguins ;
  - Anticorps immuns (bactéries à Gram négatif) ;
- Macromolécules multivalentes constituant un édifice parfaitement adapté à la capture des gros antigènes, elles sont les plus efficaces pour :
  - Agglutiner les antigènes corpusculaires ;
  - Provoquer une neutralisation ;
  - Fixer le complément par la voie classique.
- Ne traversent pas la barrière placentaire.
- Jouent un rôle accessoire important en tant qu'immunoglobuline de sécrétion.

4. LES IMMUNOGLOBULINES D (IgD)

- Découvertes par ROWE et FAHEY en 1965.
- Les IgD ont la même structure générale que les IgG, avec les chaînes Lourdes δ constituées de 4 domaines et comportant une très longue région charnière d'environ 50 acides aminés.
- Taux sériques faibles (25 à 40 mg/l), moins de 1 % des Ig sériques.
- Demie vie très courte (3 jours en moyenne) en raison de leur tendance exagérée à se dégrader spontanément.

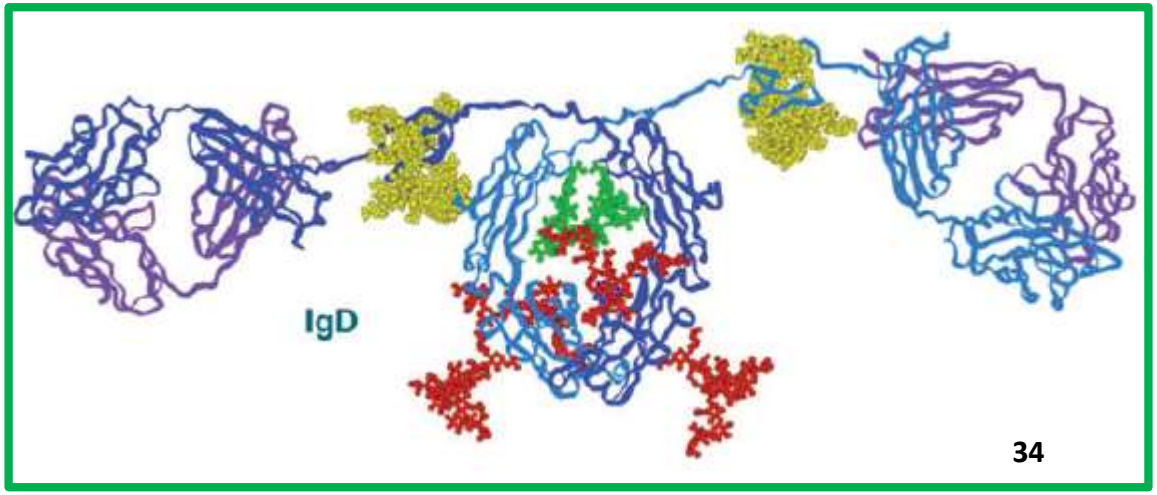


Propriétés physicochimiques :

PM : 180.000

Constante de sédimentation : 7S

Teneur en glucides : 7 à 14 %



4. LES IMMUNOGLOBULINES D (IgD)

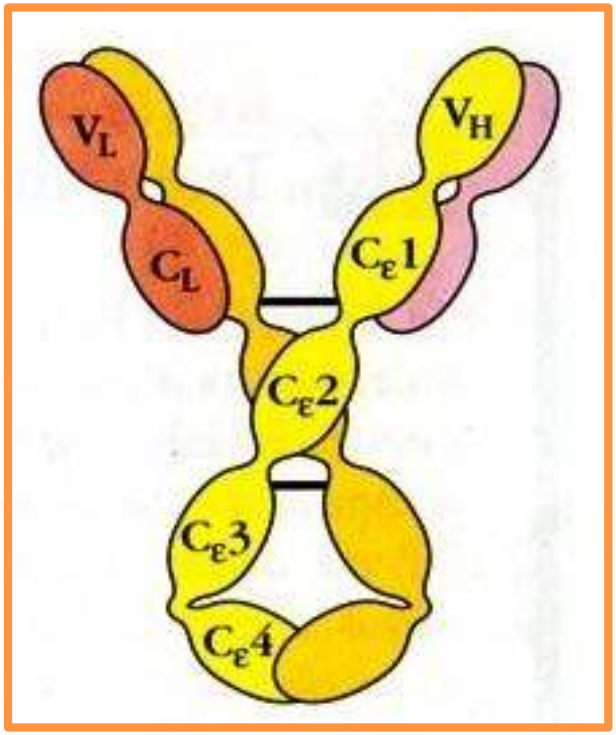
Fonctions biologiques

- Les IgD sont présentes à la surface des lymphocytes B du sang périphérique. Elles constituent, à ce niveau, (avec les IgM de surface) les récepteurs spécifiques par lesquels ces cellules reconnaissent les antigènes.

- En outre, elles semblent jouer un rôle facilitant dans la grossesse au cours de laquelle on trouve des taux sériques élevés.

5. LES IMMUNOGLOBULINES E (IgE)

- Dernière classe d'Ig à être découverte (ISHIZAKA-1966)
- Constituées, comme les autres Ig par deux chaines légères (κ ou λ) , et par deux chaînes lourdes Ɛ.
- Les chaînes ε possèdent comme les chaînes μ, cinq domaines dont un variable.
- Concentration très faible (3 mg/l en moyenne chez l'adulte).
- Demie vie très courte : 2 à 4 J



Propriétés physicochimiques :

PM : 190.000
Constante de sédimentation :
Teneur en glucides : 12 %
Thermolabiles sensibles aux acides.

5. LES IMMUNOGLOBULINES E (IgE)

Fonctions biologiques

- Ne fixent pas le complément par la voie classique.
- Ne traversent pas la barrière placentaire.
- La propriété biologique la plus importante des IgE est leur capacité de se fixer sur les tissus de la même espèce. On dit qu'elles sont homocytotropes. Cette particularité explique :

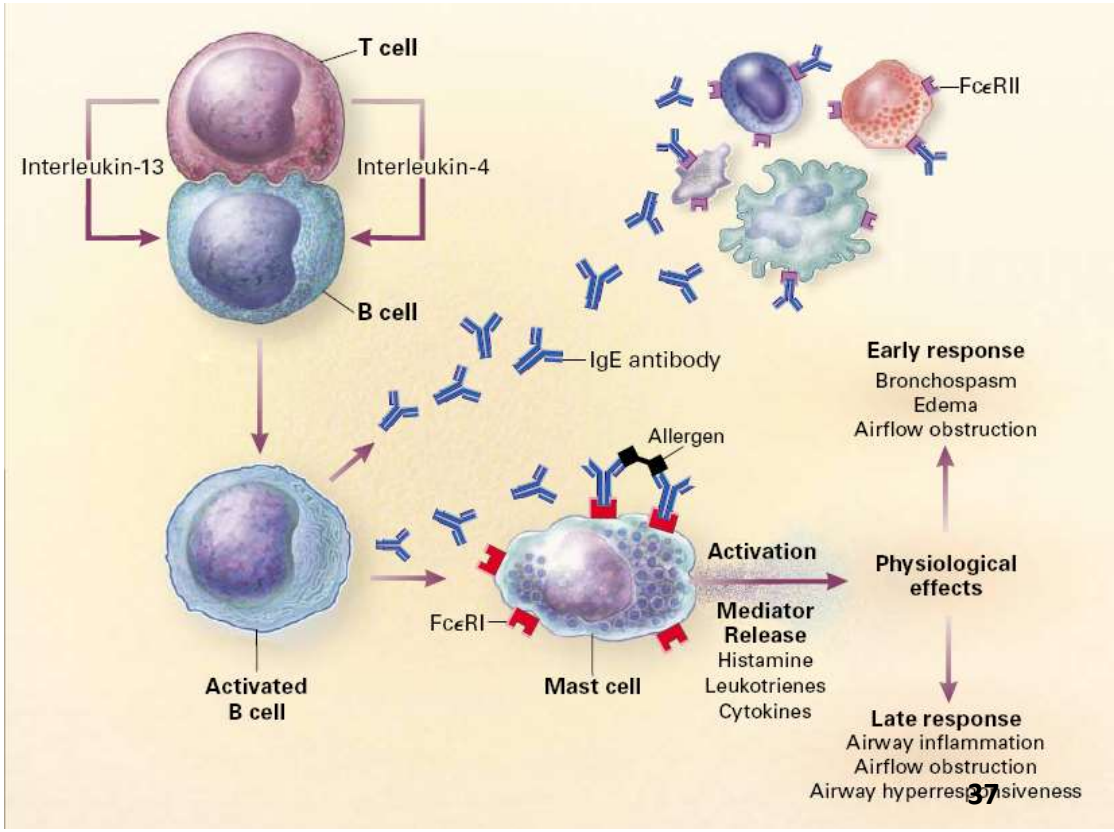
➔ Le rôle des IgE dans les manifestations allergiques :

l'intérêt en pathologie de ces IgE réside dans la médiation des réactions atopiques chez l'Homme.

➔ Le rôle cytotoxique des IgE :

Il s'agit d'une fonction de protection pour l'organisme contre certains parasites.

Les IgE contribuent à la destruction immune des parasites par le biais des polynucléaires éosinophiles.



VI- BASES GÉNÉTIQUES DE LA DIVERSITÉ

Quel est le mécanisme cellulaire qui peut expliquer que les Ac ont une reconnaissance quasiment illimitée ??????????????

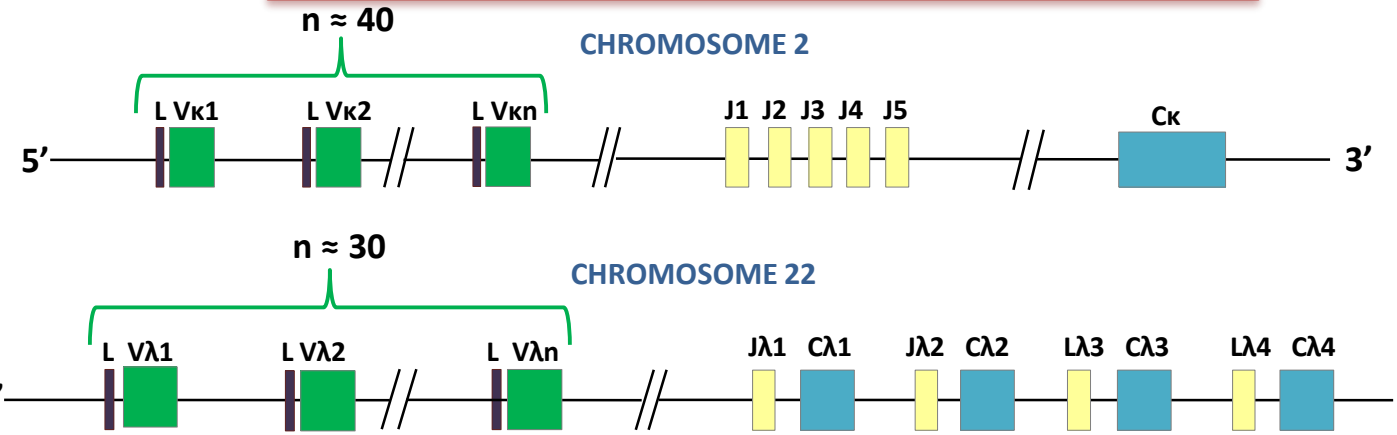
→ Combien faut il de gènes pour coder ce répertoire quasiment infini des Ac ?

➢l'explosion du géni génétique et une des premières séquences clonées a été la chaine légère des Ig de souris

Il montre qu'il existe une combinatoire extrêmement importante fournie par un mécanisme unique qui est la recombinaison au cours de la différenciation des LB

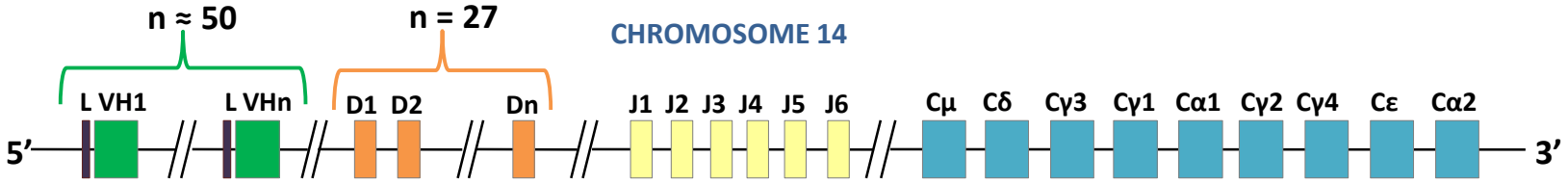
VI-BASES GÉNÉTIQUES DE LA DIVERSITÉ

Organisation multigénique des gènes des Ig



Les familles multigéniques des **chaînes légères κ et λ** contiennent 3 groupes séparés d'exons :

V , **J** (pour jonction) et **C** **[V et J : codent pour la partie variable, C : code pour la partie constante]**



La famille multigénique des **chaînes lourdes** contient 4 groupes séparés d'exons dénommés :

V, **D** (pour diversité), **J** et **C** **[V,D et J codent pour la partie variable, C codant pour la partie constante]**

REMARQUE : Chaque segment génique V est précédé à son extrémité 5'par un petit exon qui codent pour un cours peptide signal ou leader(L) qui guide la chaine lourde ou légère à travers le réticulum endoplasmique. Le peptide signal est clivé des chaines lourdes ou légères avant l'assemblage de la molécule d'Ig.

Number of functional gene segments in human immunoglobulin loci			
Segment	Light chains		Heavy chain
	κ	λ	H
Variable (V)	40	30	40
Diversity (D)	0	0	25
Joining (J)	5	4	6

Figure 4-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Cas des chaines légères

Les gènes fonctionnels des chaînes légère sont crées par le réarrangement au hasard des segments géniques du DNA de la lignée germinale survenant lors de la maturation des lymphocytes B.

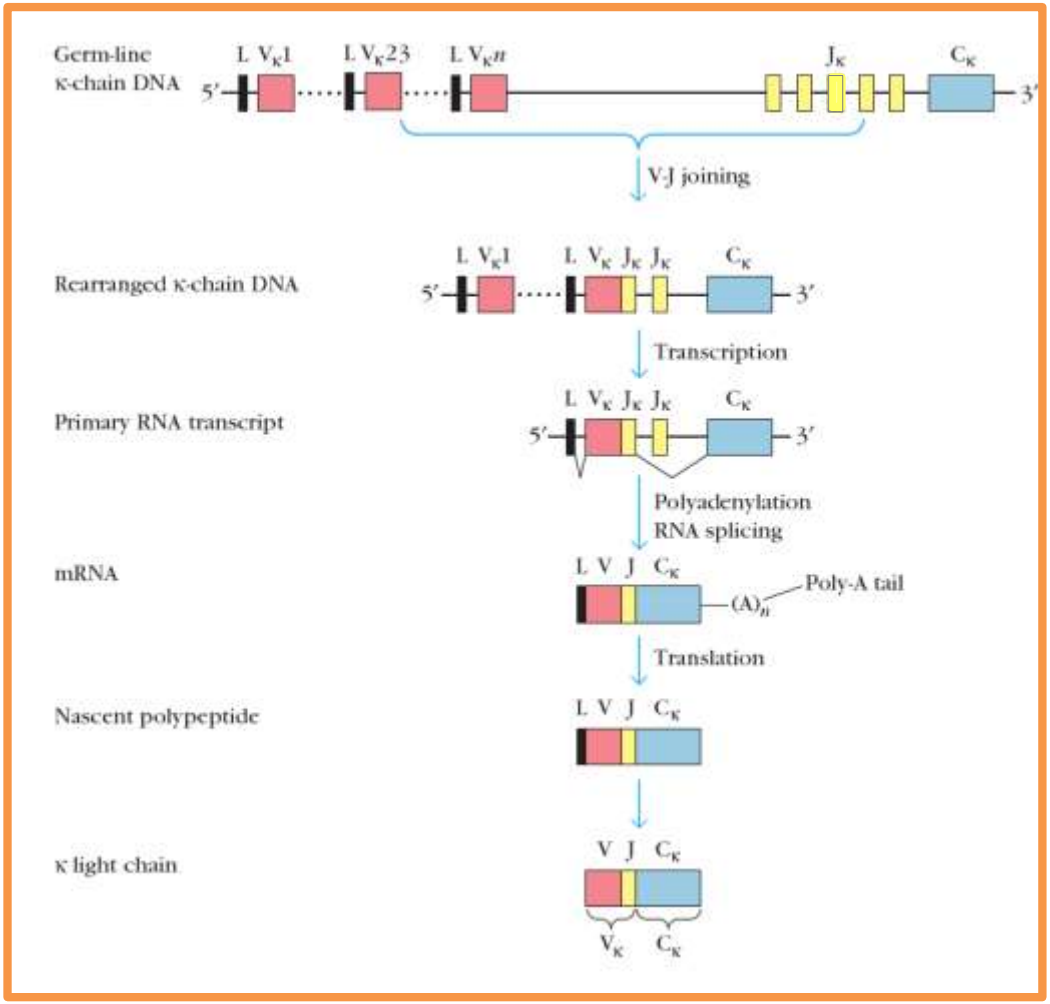
Au cours de ce réarrangement, l' un des exons V s'accole à l'un des exons J formant une combinaison V-J.

Le gène fonctionnel formé contient dans l'ordre, les régions suivantes, de l'extrémité 5' à l'extrémité 3': un cours exon leader (L), une séquence non codante (intron), un segment V-J uni, un second intron et un exon C.

Ce gène fonctionnel est transcrit en ARN primaire avec des introns(correspondant à l'ADN situé entre les gènes), des exons(qui codent pour les protéines) et une terminaison poly-A.

Cet ARN primaire donne naissance à un ARN messager après excision et épissage des introns.

Le ARNm est en suite traduit en chaîne légère.



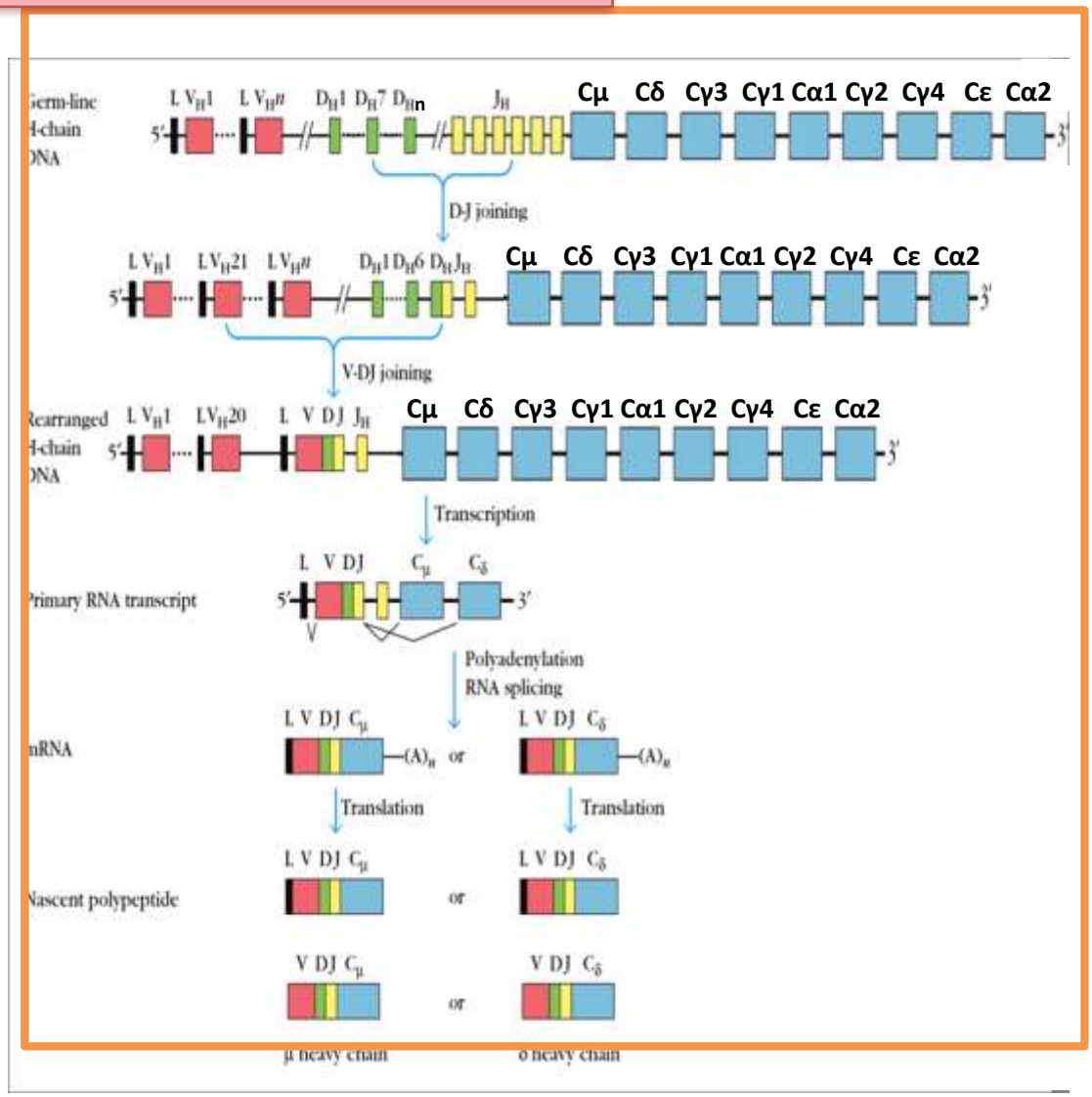
Cas des chaines lourdes

Dans le cas des chaînes lourdes, la création d'un gène fonctionnel nécessite **deux réarrangements successifs :**

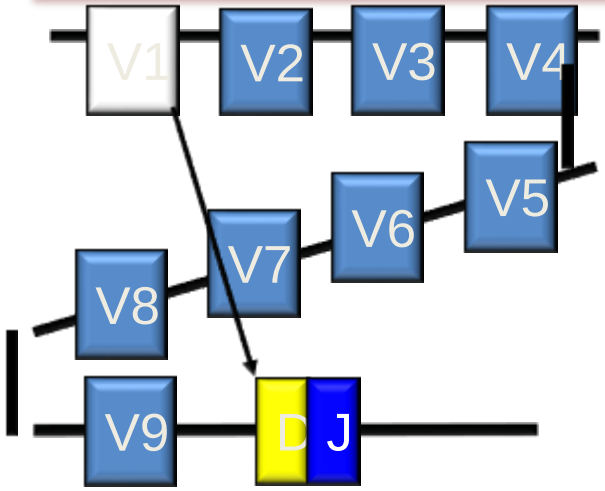
a. **Un exon D** se joint au hasard à l'un des **exons J** formant une **combinaison D-J.**

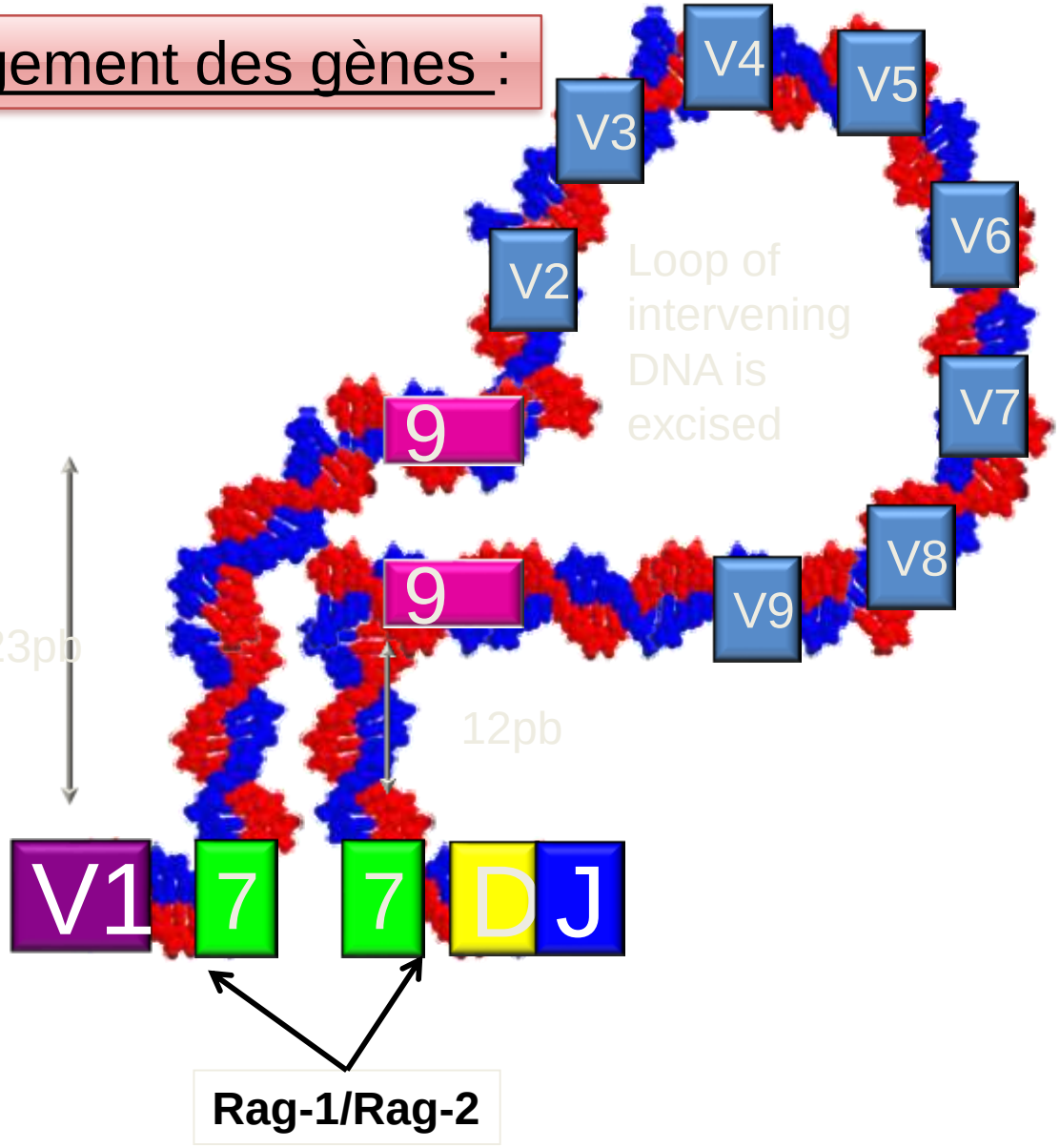
b. **Le segment D-J se joint à** l'un des **exons V** pour créer un **gène fonctionnel** (formé d'un exon L, un intron, un segment **V-D-J** uni, un intron et une série d'exons C) qui est transcrit en ARNm primaire incluant les transcris **Cμ** et **Cδ.**

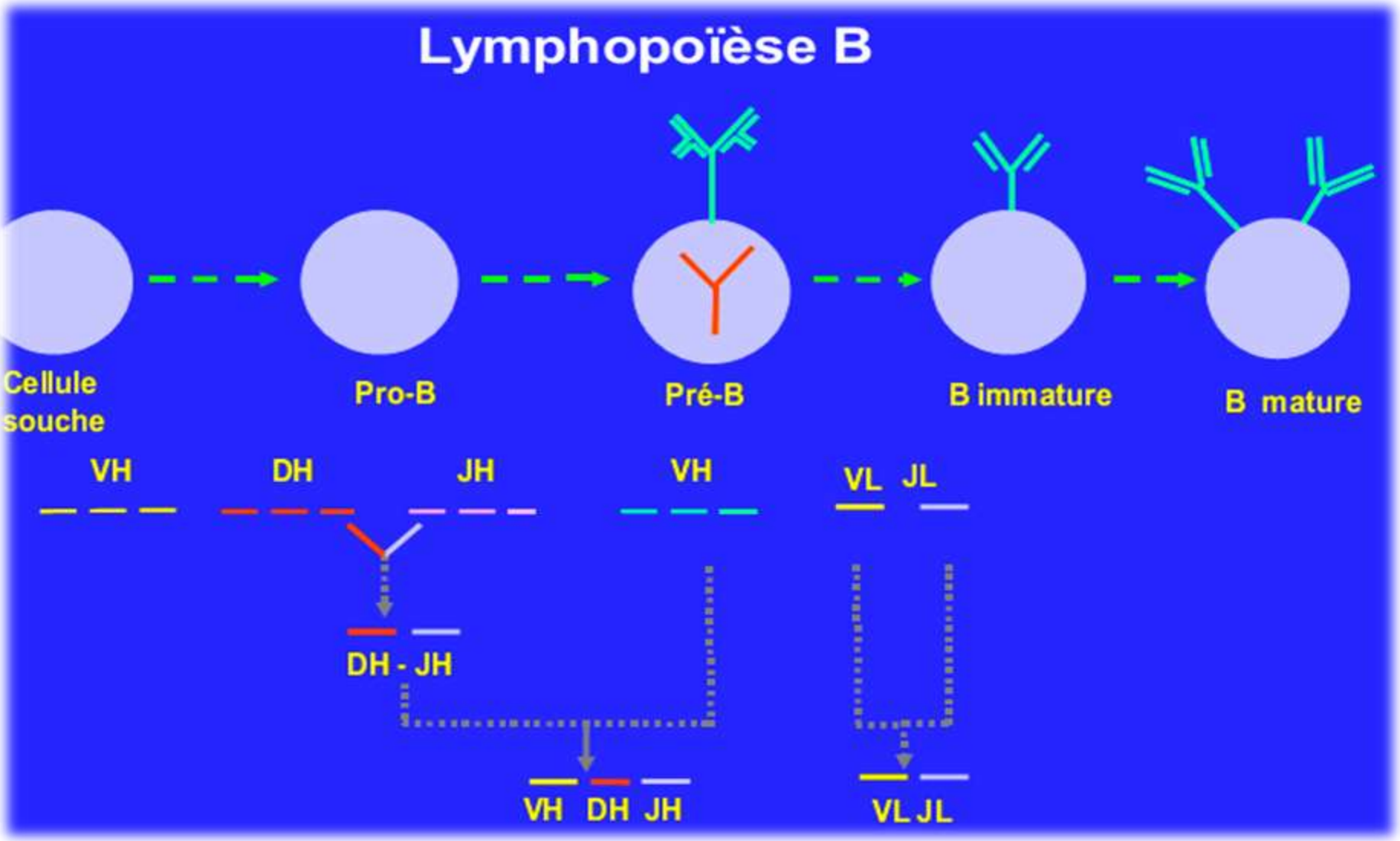
Une polyadénylation et un épissage différentiel du transcrit primaire donne un ARNm incluant soit le transcrit **Cμ** soit le transcrit **Cδ** pour être ensuit traduit soit en **chaîne lourde μ** soit en **chaîne lourde δ.**



mécanisme de réarrangement des gènes :






Lymphopoïèse B
Cellule souche
Pro-B
Pré-B
B immature
B mature
VH
DH
JH
VH
VL
JL
DH - JH
VH DH JH
VL JL

Commutation de classe:Switch

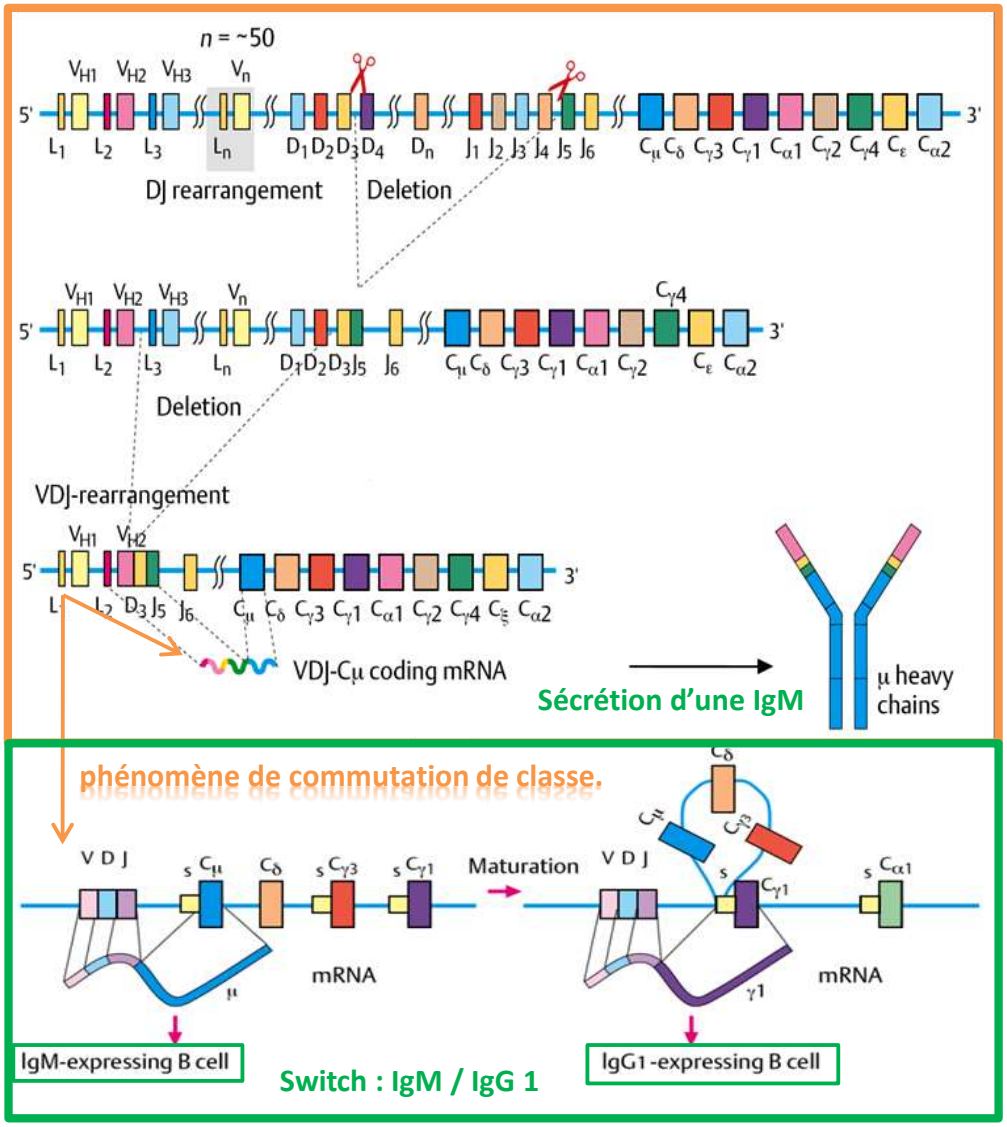
Au cours de la maturation des LB (en dehors de toute stimulation antigénique) : Les réarrangements des gènes des Ig (chaînes lourdes et légères) surviennent, aboutissant à des gènes fonctionnels codant les **Ig de surface** (IgD et IgM)

Après stimulation antigénique, le lymphocyte B mature subit une différenciation en **plasmocyte qui sécrète des anticorps.** Deux cas sont possibles :

- Sécrétion d'IgM.
- Sécrétion d'IgG, d'IgA ou d'IgE : C'est **le phénomène de commutation de classe (ou switch),** où le clone lymphocytaire B peut changer d'expression de classe d'Ig durant sa différenciation. Durant ce processus, l'ADN de la chaîne lourde subit un réarrangement supplémentaire au cours duquel **l'unité V-D-J** peut être associée à l'un des exons CH.

Il en résulte, une commutation :

- **IgM/IgG,**
- **IgM/IgA,**
- **IgM/IgE.**



Commutation isotypique

- Phénomène aboutissant à la production d'Ig d'une classe ou sous-classe isotype donnée
- Association des gènes VDJ codant pour une région variable à celle d'un segment C_H codant pour la région constante d'une chaîne lourde
- Les gènes C_H sont situés en 3' des segments V dans l'ordre 5'-C_μ-C_δ-$C_{\gamma 3}$-$C_{\gamma 1}$-$C_{\gamma 2}$-$C_{\gamma 4}$-C_ε-C_α-3'
- Réarrangement par accolement de deux régions S (switch) et élimination du DNA en 5'

Hypermutation somatique

- L'hypermutation somatique est un processus par lequel des **mutations ponctuelles** sont introduites dans les **régions variables** des chaînes lourdes et légères du BCR suite à l'activation du BCR par liaison à un antigène et grâce à l'aide des LT.

- Ces mutations se faisant au hasard, elles vont être de 4 sortes : **silencieuses**, **neutres**, **délétères** et **positives**. Seules deux d'entre elles auront une incidence sur l'affinité de l'antigène pour son BCR :
  - Les mutations délétères sont responsables d'une diminution de l'affinité de l'antigène pour son BCR ; la **sélection négative** sera responsable de la mort de ces cellules.
  - Les mutations positives sont responsables d'une augmentation de l'affinité de l'antigène pour son BCR ; ces cellules vont vivre.

- Le but de ce processus est de permettre une sélection des LB qui auront une meilleure affinité pour l'antigène, afin d'obtenir des anticorps plus efficaces et des cellules mémoires plus spécifiques si une deuxième infection se révélait.

DIVERSITE DES ANTICORPS PRODUITS

Plusieurs mécanismes concourent à la diversité des anticorps synthétisés par un individu, Cette diversité provient :

- **plusieurs gènes V, D, J.**

- **Des réarrangements aléatoires des différents gènes codant pour les chaînes H et L.**

- **Des mutations somatiques ponctuelles qui interviennent lors de la division des lymphocytes B, au niveau des régions hyper-variables des chaînes H et L..**

- **De l'assemblage au hasard des chaînes H et L produites.**

VII-ONTOGENIE DES IMMUNOGLOBULINES

VII-Ontogénie des immunoglobulines

L'évolution du taux des Ig synthétisées par l'enfant durant les premiers mois de la vie est influencée par :

- Le taux d'anticorps maternels acquis par transmission transplacentaire ;
- L'importance des stimulations antigéniques tant de la flore saprophyte que de la flore pathogène qu'il est appelé à rencontrer.

Les IgG :

Le taux à la naissance est égal ou quelque fois supérieur à celui de la mère. La décroissance rapide des IgG maternelles ou cours du premier trimestre explique l'hypogammaglobulinémie observée de façon physiologique aux alentours de 2 à 3 mois.

Quant aux IgG de l'enfant, leur taux va augmenter pour atteindre celui de l'adulte après l'âge de **deux ans.**

Les IgM :

Le taux augmente régulièrement depuis la naissance pour atteindre celui de l'adulte après l'âge de **un an.**

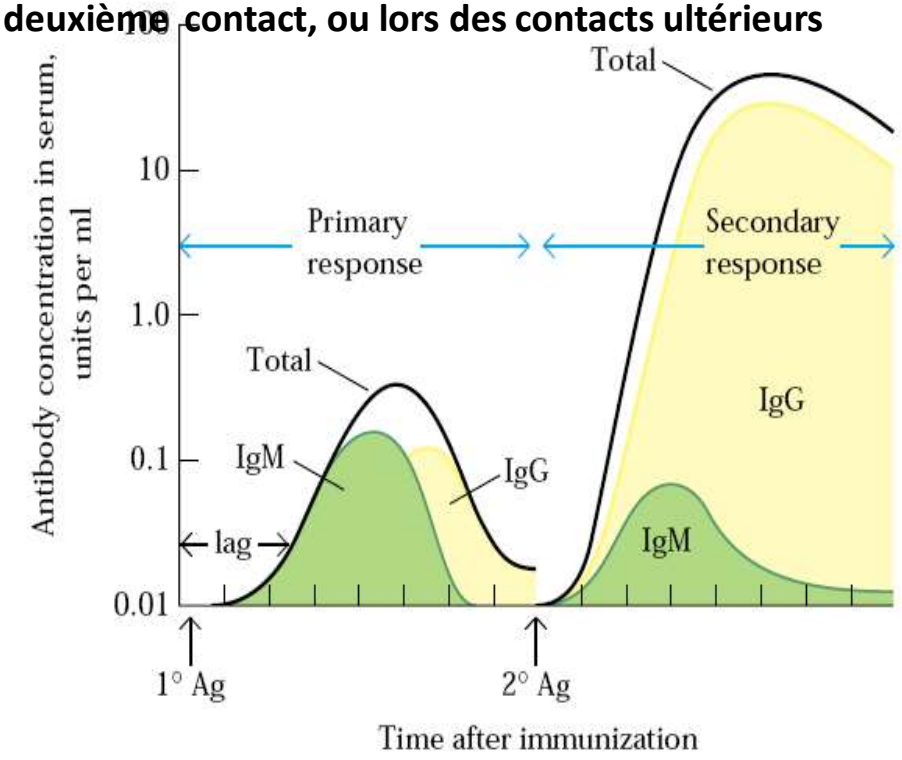
Les IgA, IgD, IgE :

Elles se développent plus lentement que les précédentes et n'atteignent les valeurs de l'adulte que vers la dixième année

VIII. PRODUCTION DES Ac APRES STIMULATION ANTIGENIQUE : Réponse primaire / Réponse secondaire

Réponse humorale primaire et secondaire

- **L'introduction d'un Ag donné donne lieu à deux types de réponses selon l'état immunitaire de l'organisme receveur:**
  - **La réponse primaire : Survenant lors du premier contact avec l'antigène.**
  - **La réponse secondaire : Survenant après un deuxième contact, ou lors des contacts ultérieurs avec l'antigène.**
- **Ces deux types de réponse se distinguent par :**
  - **L'isotype des Ac produits ;**
  - **La quantité d'anticorps produits ;**
  - **Le délai d'apparition des Ac ;**
  - **L'affinité des Ac produits.**



CARACTERISTIQUES DES REPONSES PRIMAIRES ET SECONDAIRES

	Réponse primaire	Réponse secondaire
Délai de réponse	5 à 10 J	1 à 3 jours
Amplitude de réponse	Faible	100 à 1000 fois plus forte que la réponse primaire
Isotype des Ac produits	IgM > IgG	Prédominance des IgG dans certaines conditions : IgA, IgE
Affinité des Ac produits	Faible	Forte
Nature des Ag Inducteurs	Ag T dépendants et Ag T indépendants	Ag T dépendants
Type d'immunisation nécessaire	Haute dose d'Ag, de façon optimale avec des adjuvants	Faible dose d'Ag, sans besoin d'adjuvant
LB répondeurs activés	naïfs	Mémoire

En résumé

Les cinq classes d'Ig diffèrent par leur capacité à effectuer les diverses fonctions effectrices, par leur concentrations sériques moyennes et par leur demi-vie.

- **L'IgG, la classe la plus abondante du sérum, particulièrement importante pour éliminer les antigènes par divers mécanismes ; elle est aussi la seule classe à pouvoir traverser la barrière placentaire.**

- **L'IgM sérique existe sous forme de pentamère ; en raison de sa valence élevée, l'IgM est plus efficace que les autres classes dans la neutralisation des virus, l'agglutination des bactéries, et l'activation du complément.**

- **L'IgA est la classe prédominante des sécrétions externes, y compris le lait et le mucus.**
  Dans ces sécrétions, l'IgA sécrétée existe sous forme de dimère (principalement) ou de tétramères unis par des liaisons disulfures à la chaîne J et au composant sécrétoire.

- **L'IgD et l'IgE sont les deux classes les moins abondantes du sérum. L'IgD (de concert avec l'IgM) est l'Ig membranaire des cellules B matures. L'IgE médie la dégranulation des mastocytes.**