

Université de Sétif  
Faculté de médecine  
Département de médecine

Cours d'immunologie

# **LES IMMUNOGLOBULINES**

2 ème année médecine

Année universitaire : 2019/2020

## I. INTRODUCTION :

Les **immunoglobulines (Ig)** sont des glycoprotéines douées d'activité **anticorps**, c'est-à-dire capables de se lier spécifiquement à un déterminant antigénique unique, ou **épitope**. Elles sont présentes dans le plasma, les liquides extra-vasculaires et les sécrétions.

Elles sont produites par les **lymphocytes B**, mais seulement exécutées leur descendance **plasmocytaire**. Un lymphocyte B donné produit des immunoglobulines qui ne portent qu'**une seule spécificité** anticorps. Il est donc capable de ne reconnaître qu'un seul épitope, et ce pour toutes les étapes cellulaires de sa différenciation, jusqu'au stade ultime du plasmocyte sécréteur d'anticorps.

Un adulte possède à un instant donné environ  $10^{20}$  molécules d'Ig, dont plus de  $10^9$  espèces moléculaires différentes.

Les **immunoglobulines** sont les médiateurs de l'**immunité humorale**, dont les cibles sont **extra-cellulaires**.

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 et IgE**.

## II. STRUCTURE DES IMMUNOGLOBULINES :

### 1. Structure de base :

Malgré la variété extraordinaire de leur spécificité anticorps, les Ig possèdent en commun, une structure de base symétrique en **Y** et pluricaténaire comprenant 4 chaînes polypeptidiques:

- **Deux chaînes légères identiques « L »** (de light) de PM = 25 KDa et qui peuvent être de deux types : **Kappa (κ)** ou **lambda (λ)**
- **Deux chaînes lourdes identiques « H »** (de Haevy) de PM compris entre 50Kda et 80.KDa et qui peuvent être : **gamma (γ), alpha (α), mu (μ) delta (δ) ou epsilon(ε)**.

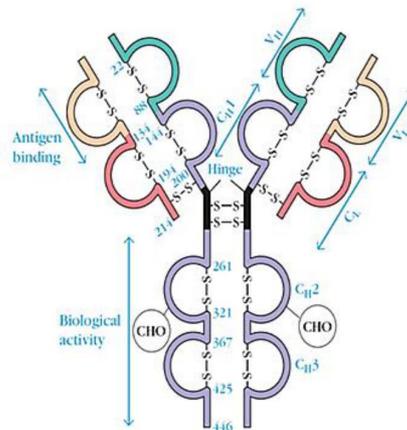
Ces chaînes sont reliées entre elles :

- Par des ponts disulfures inter- chaînes;
- 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.

Les chaînes lourdes et légères contiennent des ponts disulfures intra-chaînes, 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. Les composants de la molécule d'Ig (modèle d'étude : IgG) :

### A. Les chaînes légères :

Deux types de chaînes légères ( $\kappa$  ou  $\lambda$ ) retrouvés chez tous les mammifères mais en proportions variables selon l'espèce (1/3 de  $\lambda$  et 2/3 de  $\kappa$  chez l'Homme). Elles se divisent en deux parties:

-**Une région variable (VL) :** correspondant à la moitié N terminale, comportant un pont disulfure intra-caténaire formant la boucle VL et faisant partie du site anticorps. Séquence primaire variable d'une molécule à l'autre, mais cette variabilité est inégalement répartie. Il existe :

- Des régions peu variables constituant la charpente (**Framework**) ;
- Des zones hypervariables dénommées **CDR** (Complementary Determining Region) :

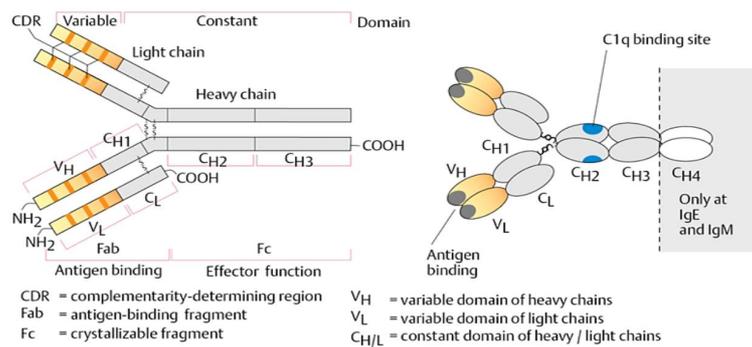
-**Une région constante (CL) :** représentée par la partie C terminale avec un pont disulfure intra-caténaire formant la boucle CL et responsable de la différence antigénique entre les chaînes  $\kappa$  et  $\lambda$ .

### B. Les chaînes lourdes : Subdivisées en deux parties :

-**Une partie constante C terminale (CH) :** contenant des ponts disulfure intra-caténaires formant les boucles CH1, CH2, CH3.

-**Une partie variable N terminale (VH) :** 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.



### C. Copules glucidiques :

Les Ig contiennent une ou plusieurs copules glucidiques (selon les classes et les 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 et Le catabolisme des Ig.

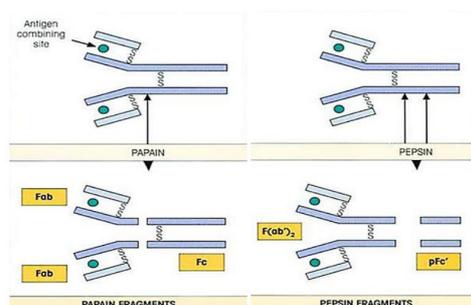
### 3. Fragmentation des immunoglobulines :

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.

**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')<sub>2</sub>**. Le fragment Fc est par contre digéré en de multiples fragments **pFc'**.



### III. FONCTIONS DES IMMUNOGLOBULINES :

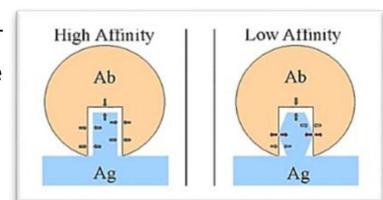
Les Ig sont caractérisées par une dualité tant structurale que fonctionnelle :

- La dualité structurale est liée à l'existence de parties constantes et de parties variables sur chaînes 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**. Cette fonction est 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.



#### 2. Fonctions biologiques des immunoglobulines :

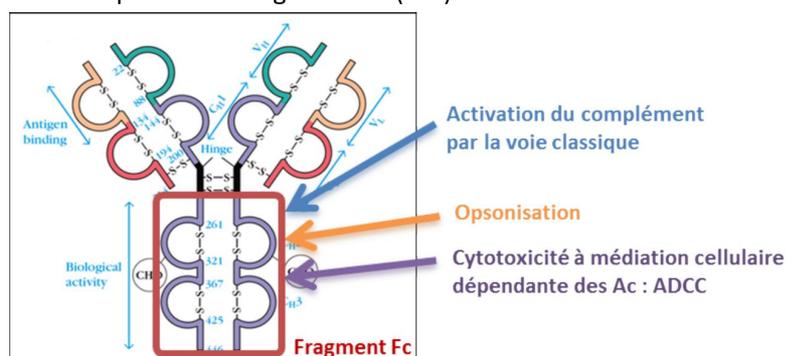
Liée au **fragment Fc** des immunoglobulines.

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
- Fixation aux récepteurs des fragments Fc (FcR).



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

**IV. CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES CLASSES D'IMMUNOGLOBULINES :**

Propriété/Activité	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	IgM	IgE	IgD
Poids moléculaire	150.000	150.000	150.000	150.000	160.00- 600.000	160.00- 600.000	900.000	190.000	180.000
Composant de la chaîne lourde	$\gamma$ 1	$\gamma$ 2	$\gamma$ 3	$\gamma$ 4	$\alpha$ 1	$\alpha$ 2	$\mu$	$\epsilon$	$\delta$
Taux sérique normal (mg/ml)	9	3	1	0,5	3	0,5	1,5	0,003	0,03
Demi vie dans le sérum in vivo (jours)	23	23	8	23	6	6	5	2,5	3
Active la voie classique du complément	+	+/-	++	-	-	-	+++	-	-
Passé à travers le placenta	+	+/-	+	+	-	-	-	-	-
Présent sur la membrane des cellules B matures	-	-	-	-	-	-	+	-	+
Se lie aux récepteurs du Fc des phagocytes	++	+/-	++	+	-	-	?	-	-
Transfert à travers la muqueuse	-	-	-	-	++	++	+	-	-
Induit la dégranulation des mastocytes	-	-	-	-	-	-	-	++	-

V. **PRODUCTION DES Ac APRES STIMULATION ANTIGENIQUE : Réponse primaire / Réponse 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 le même 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.

	Réponse primaire	Réponse secondaire
<b>Délai de réponse</b>	5 à 10 J	1 à 3 jours
<b>Amplitude de réponse</b>	Faible	100 à 1000 fois plus forte que la réponse primaire
<b>Isotype des Ac produits</b>	IgM > IgG	Prédominance des IgG dans certaines conditions : IgA, IgE
<b>Affinité des Ac produits</b>	Faible	Forte
<b>Nature des Ag Inducteurs</b>	Ag T dépendants et Ag T indépendants	Ag T dépendants
<b>Type d'immunisation nécessaire</b>	Haute dose d'Ag, de façon optimale avec des adjuvants	Faible dose d'Ag, sans besoin d'adjuvant
<b>LB répondeurs activés</b>	naïfs	Mémoire
	Variation en fonction de : ➤ La nature de l'Ag ; ➤ La voie d'administration ; ➤ La présence d'adjuvant ; ➤ L'individu.	
	Elle peut être induite jusqu' à plusieurs années après primo-stimulation, en fonction de la persistance de l'Ag d'où la nécessité des rappels dans les vaccinations.	

