

STRUCTURE ET RÔLES DES ANTICORPS

1. Définition d'un anticorps / immunoglobuline.

Anticorps (Ac): protéine synthétisée par les lymphocytes B (LB) et les plasmocytes, capable de reconnaître et de se lier spécifiquement à l'Antigène (Ag) ayant stimulé ce lymphocyte.

Antigène (Ag): toute structure biologique reconnue par un Ac, peut-être de nature biochimique, protéique, glucidique, lipidique ou acide nucléique.

Si l'Ag est trop petit il peut ne pas être reconnu par l'Ac. Très souvent les Ag peuvent être immunogènes c'est-à-dire capables de produire une réaction immunitaire. Il y a alors synthèse d'Ac spécifiques.

A Ag étranger correspond un Ac plasmatique qui entraîne une liaison spécifique avec cet Ag.

2. Caractéristiques structurales des Ac.

Un Ac est une « glycoprotéine, c'est à dire que c'est une addition de glucides sur la chaîne de protéines.

Un Ac est formé de deux chaînes lourdes (H) et deux chaînes légères (L) = soit quatre chaînes peptidiques.

On note l'existence des « ponts disulfures » (S-S) dus à la Cystéine et la Méthionine qui possèdent des AA soufrés ce qui peut entraîner la création de ponts disulfures (ponts S-S intracaténaux = sur la même chaîne, ou ponts S-S intercaténaux = chaîne différentes).

On connaît 5 types de chaînes H différentes: « γ » gamma, « μ » mu, « δ » delta, « α » alpha, « ξ » epsilon. Il y a donc 5 classes d'Ac différentes définies par ces 5 types de chaînes: IgG, IgM, IgD, ... Idem pour les chaînes L: « κ » kappa, « λ » lambda.

- Localisation des sites de fixation à l'Ag.

Cf. polycop.

On conclut qu'il y a bien des sites spécifiques de liaisons à l'Ag, il y en existe deux. Il existe aussi un fragment « Fc » qui n'est pas du tout impliqué dans la reconnaissance de l'Ag. La réduction d'acide donne des chaînes isolées incapables de reconnaître l'Ag.

Conclusion: le site de reconnaissance est lié à l'interaction des chaînes peptidiques, c'est donc un problème d'interaction dans l'espace.

- Structure des Ig.

- Séquences en AA:

Il existe une forte hétérogénéité protéique dans le plasma = beaucoup d'Ac différents.

Myélome = protéine monoclonale d'où un seul type d'Ac qui se développent anormalement → cancer.

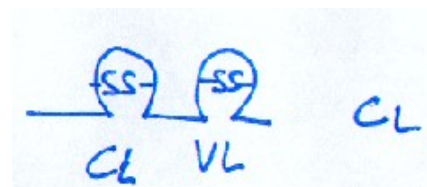
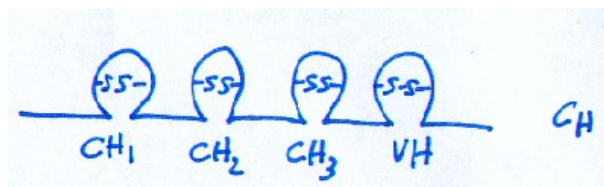
Les Ig ont un poids moléculaire variable (mesuré en Dalton): 150KDa, 300KDa, 900KDa, ... Il y a trois types de poids différents.

- Domaine constant et variable:

Des techniques permettent de séquencer les AA des IgG. On peut alors comparer les différentes séquences d'AA purifiés. Pour certaines parties on retrouve souvent les mêmes AA, on appelle cette partie le "domaine constant". A contrario, pour d'autres régions il existe une grande différence d'AA, c'est le "domaine variable" (= très forte hétérogénéité).

Les domaines variables sont du côté N-terminal tandis que les domaines constants sont du côté C-terminal.

Les domaines invariables, ou constants, sont aussi appelés "domaines répétitifs". Il s'agit d'une partie du peptide qui correspond à 110 AA dans lesquels on retrouve toujours un pont disulfure intracaténaire et qui a une organisation structurale dite "en feuillet β ".



En conclusion les Ac se ressemblent par les parties constantes et se diversifient par leurs parties variables.

Entre deux domaines répétitifs il y a une organisation en "hélice α ".

➤ **Domaines Hypervariables:**

Des études statistiques ont permis de mettre en évidence des régions encore plus variable, au degrés d'hétérogénéité plus important. Ces régions hypervariables font parties des régions variables. Ce sont des AA qui sont responsables de la reconnaissance de l'Ag. Ces zones hypervariables forment le "Paratope" c'est à dire le site de fixation de liaison avec l'Ag.

Le Paratope reconnaît une unique partie de l'Ag, c'est "l'Épitope".

• **Classification des immunoglobulines:**

Chaîne légère: lambda λ

kappa κ

Chaîne lourde: IgG gamma γ (150KDa)

IgM mu μ

L'IgM est un pentamère c'est à dire 5 molécules d'Ig réunies pour former l'IgM donc à fort poid moléculaire (900KDa).

IgA alpha α

L'IgA est soit un monomère soit un dimère donc d'un poid moléculaire variant (150 ou 300KDa).

IgE epsilon ξ (150KDa)

IgD delta δ (150KDa).

Les Ig se différencient par leurs chaînes lourdes qui déterminent les différentes classes d'Ig.

• **Degrès d'hétérogénéité des Ig:**

On distingue 3 niveaux d'hétérogénéité qui correspondent à la nature des marqueurs antigéniques des Ig.

Ag = protéine, lipide, glucide, acide nucléique.

Par exemple sur une même protéine il peut y avoir plusieurs épitopes qui seront chacun reconnu par un seul Ac. Donc un Ag peut-être reconnu pas plusieurs Ac différents suivantss les marqueurs antigéniques qu'il possède. Or l'Ac est protéine donc il peut avoir différents marqueurs antigéniques et donc Ac = Ag!

Notre organisme ne réagit pas contre le "soi" donc il ne s'attaque pas à nos propres Ac mais contre ceux d'autres personnes les considérants comme étrangers.

➤ **Isotypie:** Propriété d'une protéine de posséder des spécificité antigéniques; on parle de spécificités isotypique qui sont communes à une même espèce.

Les déterminismes isotypiques sont des déterminismes antigéniques retrouvés sur les parties constantes CH, CL des Ig.

➤ **Allotypie:** Propriété d'une protéine à posséder des spécificités antigéniques, on parle de spécificités allotypiques qui sont différents chez des individus différents de même espèces. Se sont des variations ponctuelles des structures en AA des Ig qu'on retrouve sur les parties constantes des chaînes lourdes et légères.

(Chez les vrais jumeaux = même isotypes et même allotypes)

➤ **Idiotypie:** Déterminisme antigénique retrouvé sur un site de reconnaissance de l'Ag et seulement sur les parties variables.

3. Fonctions des Ig.

• **Première fonction: la reconnaissance.**

Elle se caractérise par une interaction spécifique avec l'Ag qui est à l'origine de leur synthèse. Grâce aux paratopes (AA de l'Ac) qui reconnaissent l'épitope (déterminisme antigénique).

L'Ac est capable de reconnaître plusieurs Ag mais un seul avec une excellente affinité. Elle se caractérise également par la formation de réseaux multimoléculaires. Les Ig sont multivalents

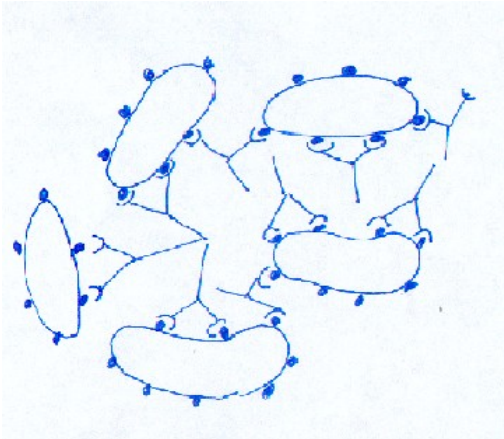
c'est à dire qu'un Ac peut reconnaître au moins 2 Ag.

Ces réseaux sont visibles à l'oeil nu = agglutination. Certains deviennent insolubles = précipitation. Il s'agit de réaction neutralisant l'Ag.

- **Deuxième fonction: la fonction effectrice.**

- **Activation du complément:**

Le complément défini les protéines du plasma. Lors de "l'activation" du complément il y a hydrolyse de ces protéines en cascade. Suite à cette activation certaines protéines recouvrent des Ag étrangers, c'est "l'opsonisation". Ce qui entraîne la phagocytose et la formation de complexes d'attaque membranaire (protéines du complément qui s'insèrent dans les membranes formant des pores ce qui iduit des fuites d'éléments cellulaire et donc provoque la lyse cellulaire).

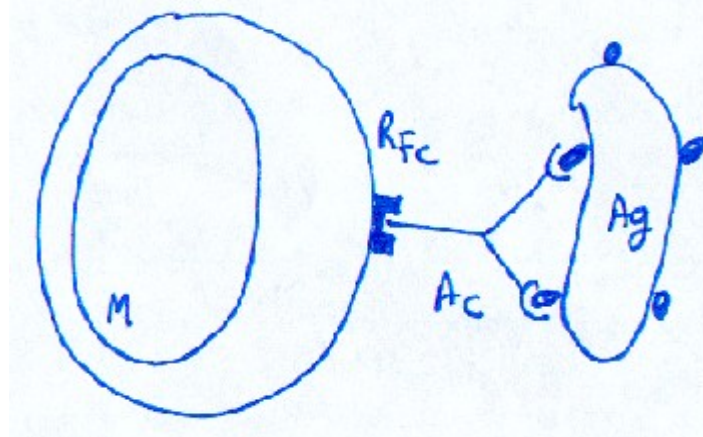


Les Ac, uniquement IgG et IgM, se lient avec l'Ag créer le complexe immun ce qui active le complément.

- **Interactions avec les récepteurs cellulaires:**

Les cellules phagocytaires, notamment les macrophages et les polynucléaires neutrophiles (= Globules blancs), possèdent à leur surface des récepteurs à la partie constante (Fc) des Ig du type G. C'est à dire que les cellules phagocytaires peuvent fixer des IgG uniquement lorsque l'IgG à former un complexe immun.

La reconnaissance du complexe Ac/Ag favorise la phagocytose de celui-ci.



M: Macrophages

Rfc: Récepteur au Fragment constantes

Ac: Anticoprs

Ag: Antigène

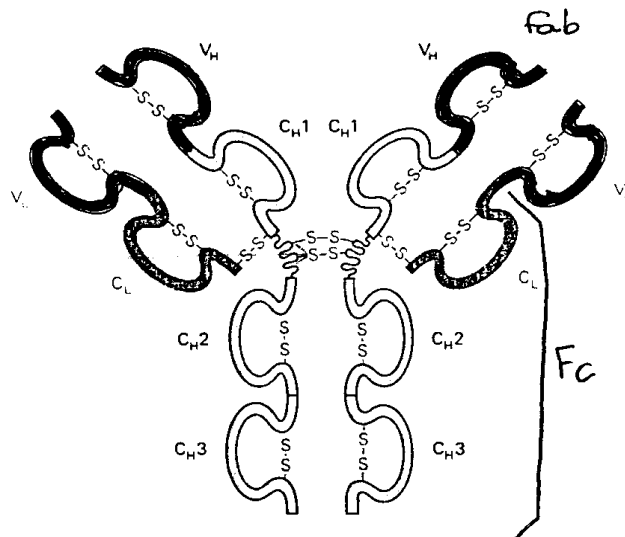


Figure 18-26 Les chaînes lourdes et légères d'une molécule d'Ig sont repliées en des domaines répétitifs qui sont semblables les uns aux autres. Tandis que les domaines variables des chaînes lourdes et légères (V_L et V_H) déterminent le site de combinaison antigénique (voir Figure 18-25), les domaines constants des chaînes lourdes (essentiellement C_{H2} et C_{H3}) déterminent les autres propriétés biologiques de la molécule. Les chaînes lourdes des anticorps IgM et IgE ont un domaine constant supplémentaire (C_{H4}).

Figure n° 1 : Structure générale d'une immunoglobuline

| Classe | Chaîne lourde | Structure générale | Localisation | Fonctions |
|-------------|--|-----------------------|---|---|
| Ig G | - γ - 3 domaines constants | monomère | Ig majoritaire dans le sérum | → Principal Ac des réactions primaires et secondaires - Produit une immunité passive chez le fœtus → Fixe le complément |
| Ig M | - μ - 4 domaines constants | monomère ou pentamère | - monomère attaché aux LB - pentamère libre dans le sérum | → Récepteur antigénique des LB → première classe d'Ig libérée lors d'une réponse primaire - fixe le complément |
| Ig A | - α - 3 domaines constants | monomère ou dimère | - monomère dans le plasma - dimère dans les sécrétions, salive, larmes, suc intestinal, lait. | → Protège les surface des muqueuses |
| Ig E | - ϵ - 4 domaines constants | monomère | - peau, muqueuses, voies gastro-intestinale et respiratoires, amygdales. - trace dans le sérum | → Participe à la réaction d'inflammation et aux allergies - Intervient dans la lutte contre les parasites |
| Ig D | - δ - 3 domaines constants | monomère | surface des LB | → récepteur du LB → Intervient dans l'activation des LB |

Figure n°2 : Différentes classes d'immunoglobuline

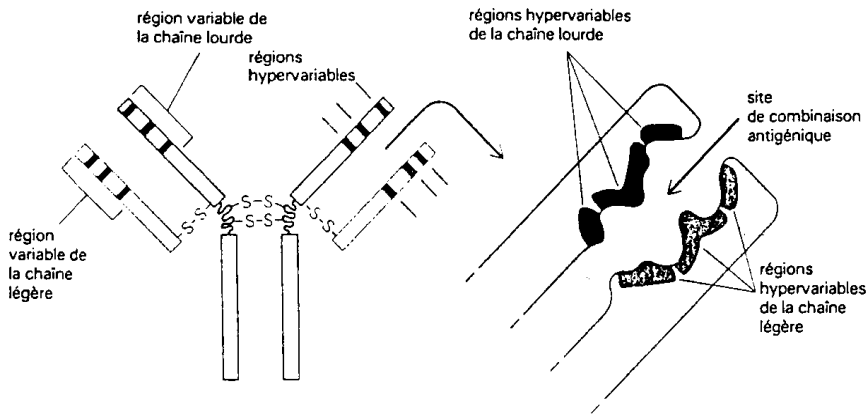


Figure 18-25 Représentation très schématique de la manière dont les trois régions hypervariables dans chaque chaîne légère et lourde forment ensemble le site de combinaison antigénique d'une molécule d'anticorps. Les régions hypervariables sont quelquefois appelées *régions de détermination de la complémentarité*.

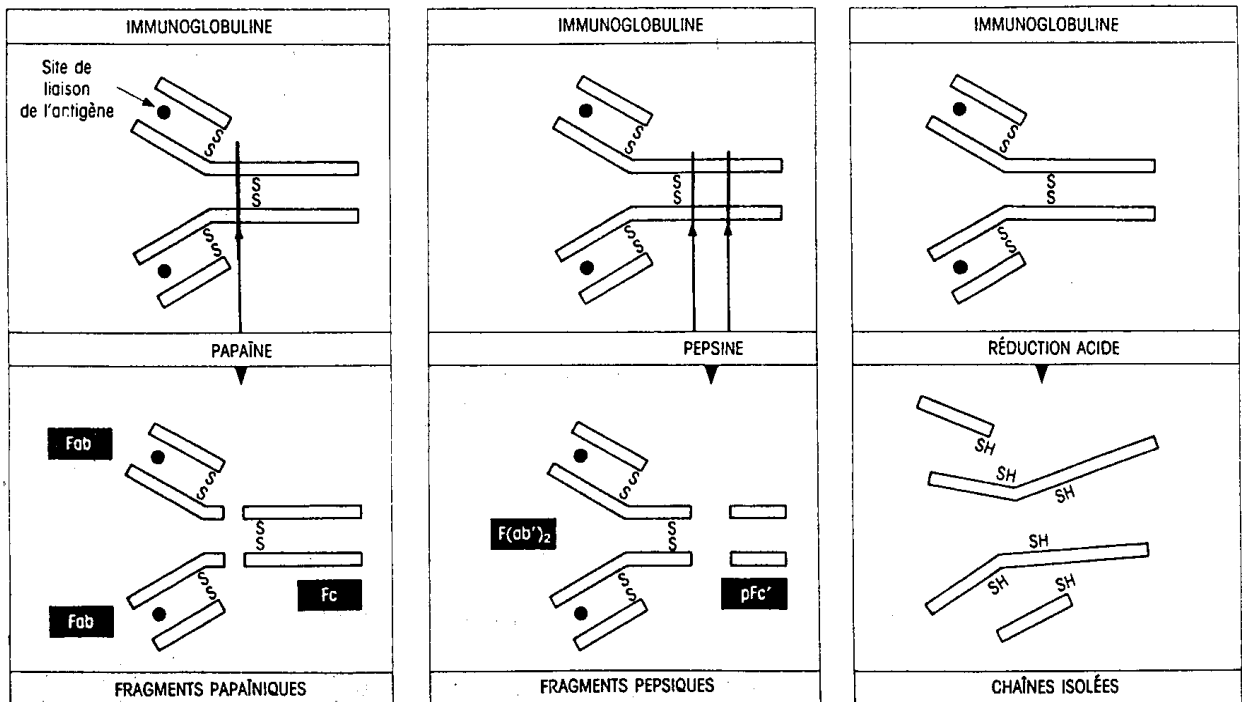


Figure 3.2. Dégradation et protéolyse d'une immunoglobuline. La digestion par la pepsine produit un fragment divalent, $F(ab')_2$, alors que la digestion par la papaïne produit un fragment univalent, Fab. Après digestion par la pepsine, on obtient aussi un fragment pFc' ,

qui représente la moitié C-terminale de la région Fc et dont les deux fragments sont maintenus par des liaisons non covalentes. On nomme Fd, la portion de chaîne lourde présente dans le fragment Fab.