

LES IMMUNOGLOBULINES

I- INTRODUCTION

Les Immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines synthétisées par les lymphocytes B. Elles s'expriment à la membrane pour former le récepteur B de l'antigène : BCR (B cell receptor). Lorsque le BCR se lie à son antigène, le lymphocyte B se transforme en plasmocyte et sécrète les Ig dans les liquides biologiques où elles jouent le rôle d'Ac responsable de la réponse immunitaire humorale.

Ce sont des gamma globulines divisées en 5 classes : Ig G, Ig A, Ig M, Ig E, Ig D.

II- STRUCTURE DE BASE

Les Ig sont formées sur le même modèle soit 4 chaînes polypeptidiques: 2 chaînes légères (L : light) et 2 Chaînes lourdes (H : heavy). Les chaînes H sont identiques et spécifiques de chaque classe : gamma, alpha, mu, epsilon, delta. Les chaînes légères sont de 2 types : Kappa et lambda, elles sont identiques dans la même molécule.

La molécule est stabilisée par des ponts disulfures qui relient les chaînes lourdes entre elles et les chaînes lourdes aux chaînes légères. Chaque chaîne est formée de plusieurs domaines, qui sont des boucles de 110 AA reliés par un pont disulfure.

Ces domaines sont de 2 types :

- Domaine variable : VL ou VH : comprennent 3 régions hypervariables : CDR : région de complémentarité dont les acides aminés (AA) varient selon la spécificité de l'anticorps (Ac). Ce sont les AA des CDR qui se lient à l'Ag et constituent le site Ac.
- Domaine constant : CL ou CH : peu variables en AA et assurent des fonctions effectrices de la réponse immunitaire.

Donc la chaîne légère comprend : VL et CL et la chaîne lourde : VH, CH1, CH2, CH3.

La papaine, enzyme protéolytique coupe les Ig en 2 fragments Fab (antigen Binding) et 1 fragment Fc (cristallisable)

- Fab : CL, VL, VH, CH1 : fonctions de reconnaissance.
- Fc : CH2, CH2, CH3, CH3 : fonctions effectrices.

III- STRUCTURES SPECIFIQUES

1- Les Ig G

Elles constituent 80% des Ig sériques, leur taux sérique est de 13g/l. Elles sont formées de 2 chaînes lourdes gamma composées chacune de VH, CH1, CH2, CH3 et de 2 chaînes légères (VL et CL). Chaque molécule d'Ig G peut capter 2 molécules d'Ag : Valence de 2. Il existe 4 sous classes d'IgG, de 1 à 4 différentes par la région charnière et par le nombre de ponts SS intercaténaux :

- Les IgG1, 2, 3 : traversent le placenta
- L'Ig G3 est un activateur du complément plus puissant que IgG1 et 2. IgG4 : 0
- Les IgG 1 et 3 peuvent se lier aux cellules phagocytaires qui ont un récepteur du Fc. IgG4 à un moindre degré.

2- Les Ig M

Elles constituent 5-10% des Ig sériques, leur taux sérique est de 1,5g/l. On distingue les IgM monomériques qui sont ancrées à la membrane du lymphocyte B et qui forment le BCR et les IgM sécrétées par les plasmocytes qui sont pentamériques : 5 unités reliées par une chaîne J (Joining), donc une valence de 10. La chaîne mu comprend 4 domaines constants et un domaine variable, sans région charnière. L'IgM peut activer le complément. C'est la première Ig qui apparaît chez le fœtus et le nouveau né et lors d'une réponse immunitaire.

3- Les Ig A

Elles constituent 10-15% des Ig sériques, leur taux sérique est de 3g/l. La chaîne alpha est formée de 3 domaines constants et un domaine variable. Il en existe 2 types :

- IgA sérique monomérique
- IgA sécrétoire formée par 2 unités d'IgA sériques reliées par une chaîne J et une pièce S. Elle est retrouvée dans les sécrétions externes : lait, salive, larmes, mucus des tractus bronchique, urogénital et digestif. Elle est responsable de l'immunité locale spécifique.

4- Les Ig E

Leur taux sérique est de 0,001g/l. La chaîne epsilon est formée de 4 domaines constants et un domaine variable. Leur importance réside dans la lutte anti-parasitaire et dans l'hypersensibilité immédiate.

5- Les IgD

Leur taux sérique est de 0,03g/l. La chaîne delta possède une région charnière très longue. Son rôle est mal connu, elle participe au BCR.

IV- DETERMINANTS ANTIGENIQUES DES Ig

Les Ig sont des protéines qui peuvent être de puissants immunogènes. Leurs déterminants antigéniques sont :

- Isotype : situé sur la région constante définissant les classes et les sous classes. C'est un déterminant qui existe chez tous les individus d'une même espèce.
- Allotype : déterminants qui n'existent que chez certains individus d'une espèce
- Idiotype : existe sur la partie variable de l'Ig : idiotope, propre à chaque molécule.

V- FONCTIONS DES IMMUNOGLOBULINES

1- Fonction de reconnaissance

Le BCR est le complexe moléculaire situé à la surface du lymphocyte B qui reconnaît l'Ag. Il est formé par l'Ig membranaire et de 2 hétérodimères unis par des liaisons SS : Ig Alpha et Ig Béta.

L'Ig se fixe sur l'Ag par le site Ac formé par les CDR des domaines VH et VL. Les hétérodimères alpha et béta sont responsables de la transmission du signal de reconnaissance à l'intérieur de la cellule.

2- Fonctions effectrices

La liaison à l'Ag déclenche une série d'interactions synergiques avec d'autres protéines, cellules et tissus. Ce sont :

- Opsonisation : c'est la facilitation de la phagocytose des Ag qui se sont liés aux Ac grâce aux récepteurs pour le Fc des IgG situés sur les macrophages et les neutrophiles

- Activation du complément : le complexe Ag-Ac-C est fixé et phagocyté par de nombreuses cellules qui possèdent le récepteur du complément.
- Cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des Ac (ADCC) : Les cellules NK possèdent un récepteur pour Fc. Elles fixent les complexes Ig-cellule infectée et entraînent la mort de la cellule par apoptose.
- Les mastocytes et les basophiles possèdent des récepteurs pour le Fc des IgE. La fixation de 2 molécules d'IgE aboutit à la dégranulation de la cellule.

VI- DIVERSITE DES IMMUNOGLOBULINES

Le lymphocyte B est une cellule diploïde (2 chromosomes). Mais les Ig ne sont synthétisées que par les gènes d'un seul chromosome. Leurs homologues sur l'autre chromosome sont inhibés: exclusion allélique.

Le système immunitaire est capable de répondre à un nombre quasi illimité d'Ag: 10^{10} Ac différents, c'est la diversité.

Cette diversité s'explique en premier par le fait que les gènes codant pour les différentes chaînes sont situés sur des chromosomes différents Lambda : 22, Kappa : 2, Chaînes lourdes: 14. Ces gènes sont regroupés en familles multigéniques séparées dont les séquences codantes (segments géniques) codent pour chaque partie de la chaîne peptidique : V, D, J, C.

1- Segments géniques

Au cours de la maturation du lymphocyte B, les segments géniques sont réarrangés et réunis pour former des gènes fonctionnels codant pour les Ig.

- Les segments géniques des
 - *chaînes légères lambda sont V (56), J (7), C (7)
 - *chaînes légères Kappa sont V (76), J (5), C (1)
 - *chaînes lourdes sont V (66), D (27), J (6), C μ , C δ , C γ , C ϵ , C α
- Les segments V-J et V-D-J codent respectivement les régions variables des chaînes légères et lourdes. Les segments C codent pour les régions constantes.

2- Réarrangement:

C'est l'élimination des séquences non codantes et le rapprochement des séquences codantes, pour ne garder qu'un seul gène par famille. Pour la chaîne légère le réarrangement aboutit à V-J-C, pour la chaîne lourde VJ μ .

A la fin de ce processus chaque cellule B contient une unique séquence fonctionnelle du DNA de la région variable lourde et légère, donc une seule spécificité anticorps. Selon la région constante qui vient ensuite s'y fixer on obtient d'abord des IgM puis les autres classes : c'est la commutation isotypique.

VII- CONCLUSION

- L'exploration des Ig consiste en un dosage pondéral, comme les autres protéines, par différentes techniques et en une exploration qualitative des différentes classes et sous classes.
- Les pathologies des Ig peuvent être regroupées en trois parties : les déficits (congénitaux ou acquis), les syndromes immunoprolifératifs (augmentation d'une classe..), les maladies auto immunes où le SI fabrique des auto Ac contre ses propres Ag.
- L'utilisation des Anticorps monoclonaux synthétisés par la technique des hybridomes dans le diagnostic in vitro: grossesse, microorganisme, et comme traitement la thérapeutique : lymphomes par l'Ac Mn anti CD20