

Les immunoglobulines et leurs fonctions

Marie-Nathalie Kolopp-Sarda
MCU-PH
Laboratoire d'Immunologie
Centre de Biologie Lyon Sud
Octobre 2009

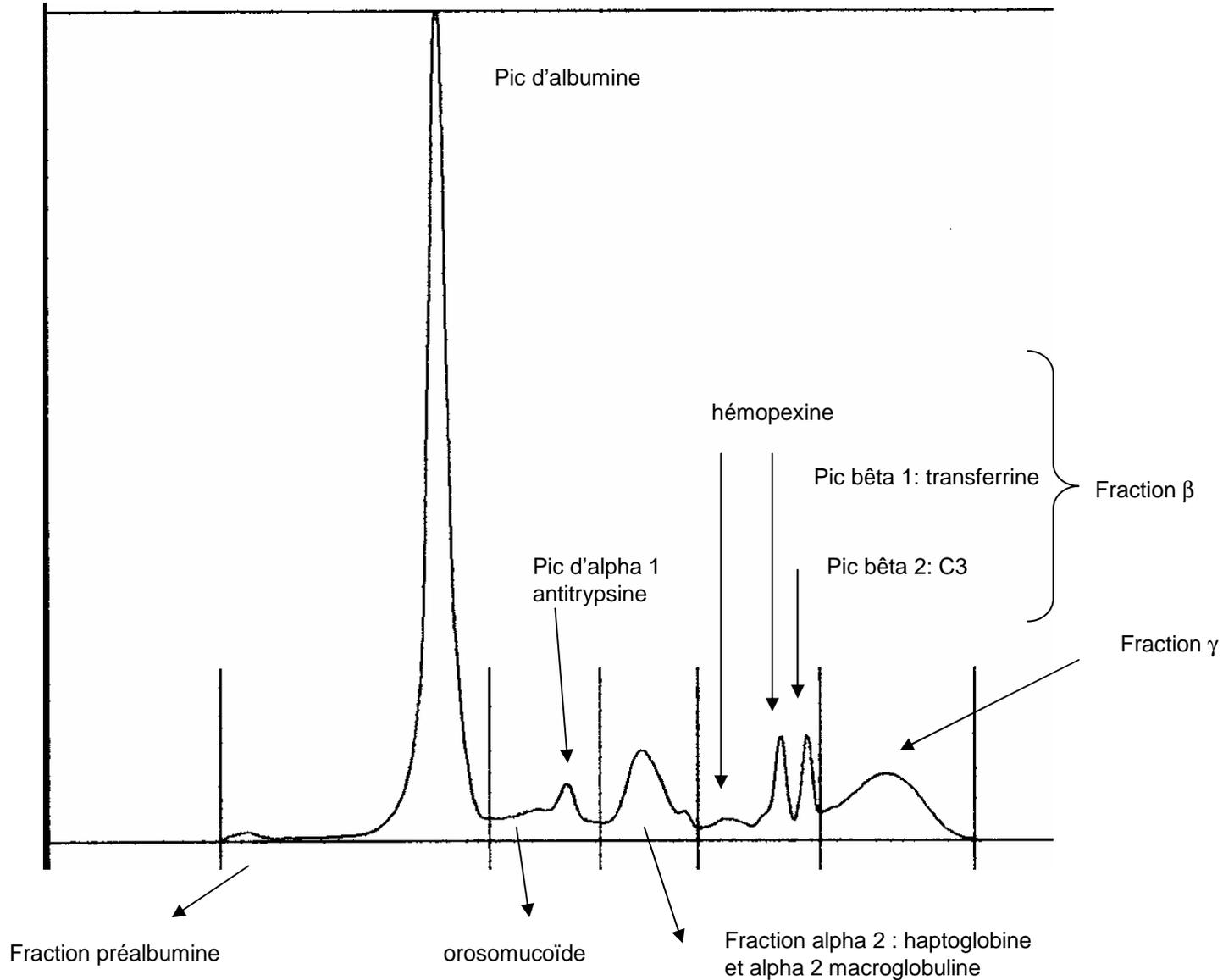
IMMUNOGLOBULINES ET FONCTION ANTICORPS

Définition

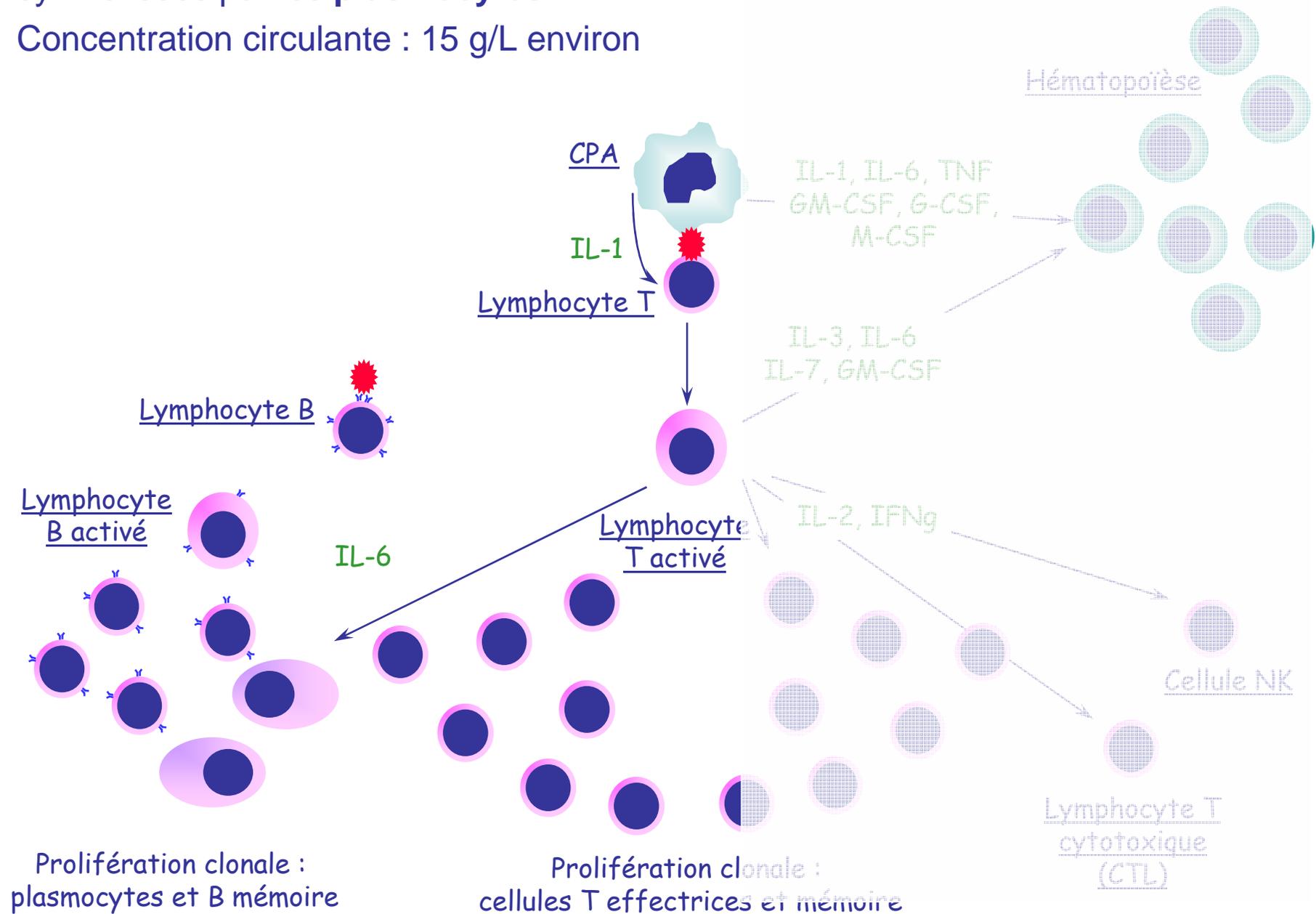
- Les **immunoglobulines (Ig)** sont des glycoprotéines douées d'une fonction **anticorps**.
- Elles sont présentes :
 - sous forme **soluble** dans le plasma et dans de nombreuses sécrétions
 - sous forme **membranaire** comme élément du récepteur de l'Ag à la surface des cellules B (BCR)
- **Terminologie** :
Immunoglobulines = anticorps = γ -globulines

Les immunoglobulines appartiennent à la fraction γ des protéines sériques.

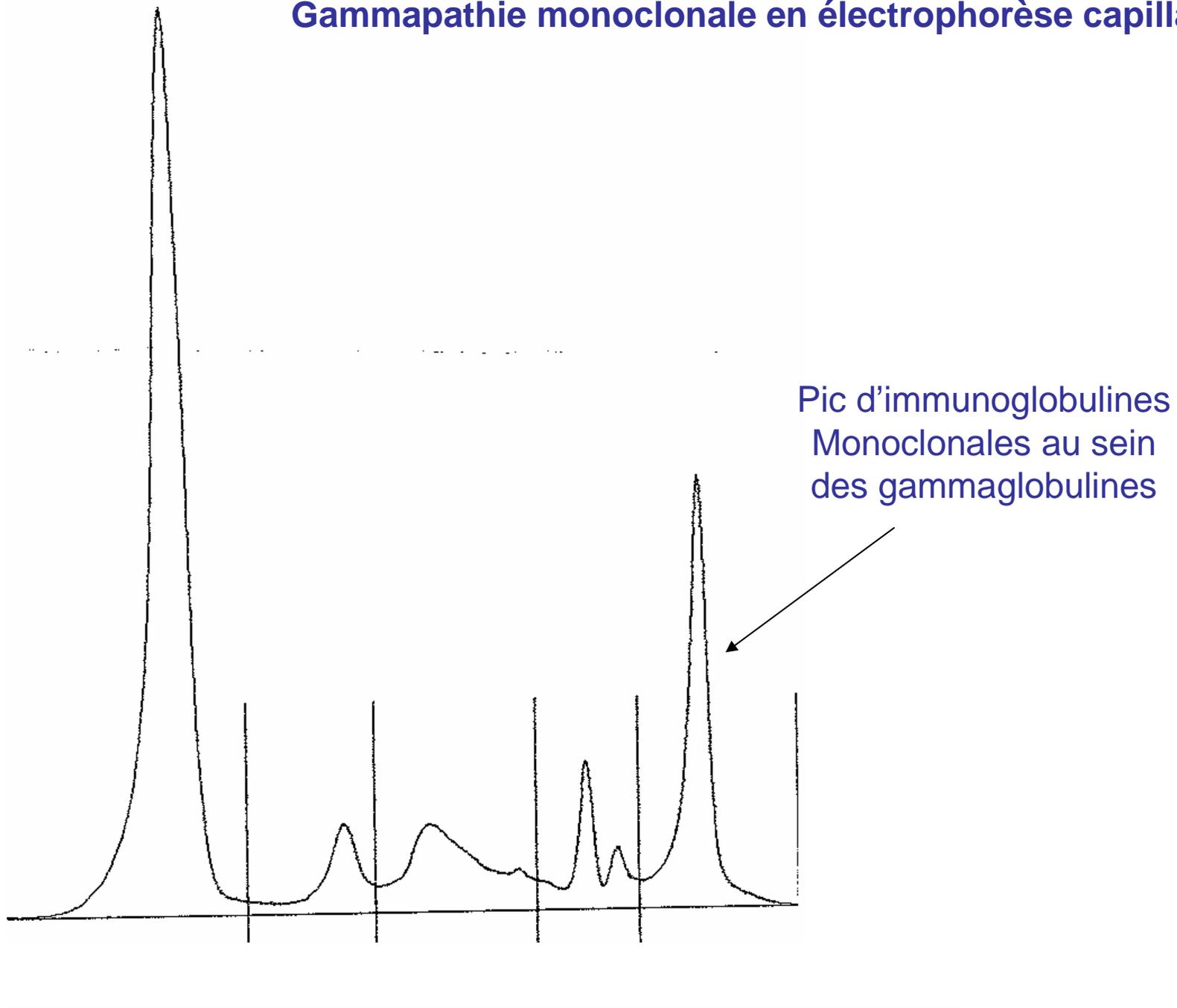
profil normal en électrophorèse capillaire



- Support de l'immunité humorale
- synthétisées par les **plasmocytes**
- Concentration circulante : 15 g/L environ



Gammapathie monoclonale en électrophorèse capillaire



STRUCTURE DES Ig

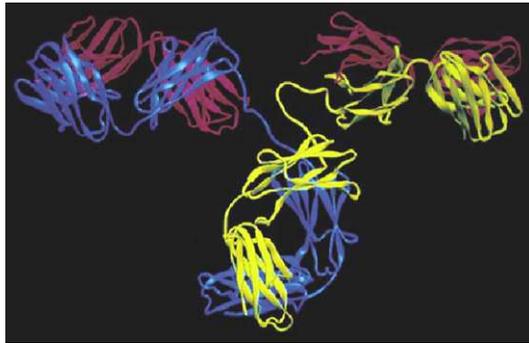
I – Matériel d'étude

Anticorps monoclonaux d'origine humaine purifiés (myelome)

II – Structure de base (modèle IgG1)

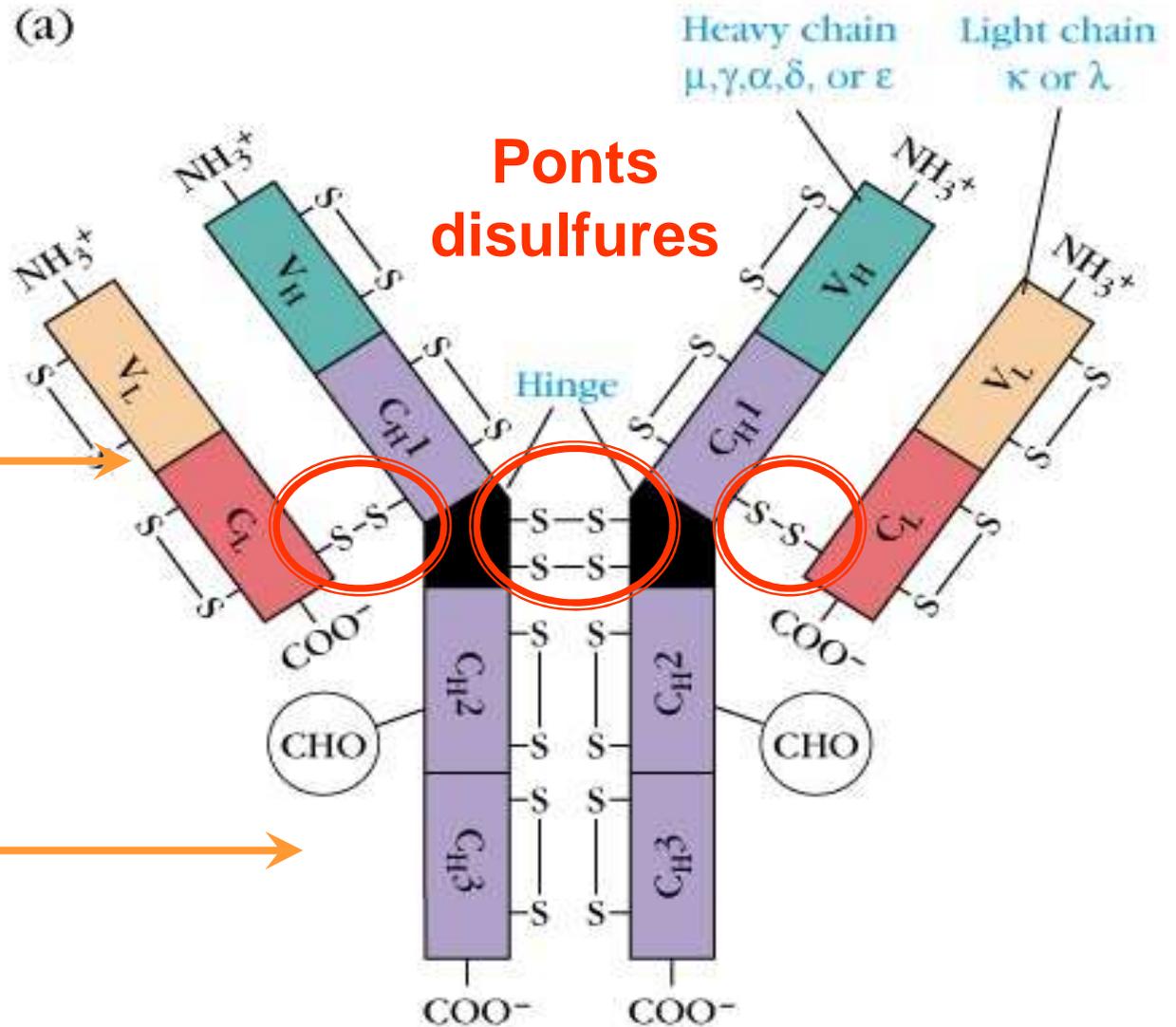
- Travaux de Porter-Edelman (1958)
- 4 chaînes polypeptidiques :
2 ch. lourdes (H) identiques associées à 2 ch. légères (L)
identiques = H_2L_2
- Chaînes oligosaccharidiques (1 à 7) :
Rôle important dans la fixation sur les cellules ou le transport

Une immunoglobuline est formée de deux chaînes lourdes ($\mu, \gamma, \alpha, \delta$ ou ϵ) et de deux chaînes légères (κ ou λ)



25kDa

50kDa



STRUCTURE DES Ig (2)

* Chaînes lourdes :

varient selon classes ($\gamma, \alpha, \mu, \delta, \epsilon$) ou sous-classes reliées entre elles par un ou plusieurs ponts S-S

MM \simeq 50 kDa (450AA)

* Chaînes légères :

communes à toutes les classes de type Kappa (65%) ou Lambda (35 %)

Chaînes légères reliées à chaînes lourdes par ponts S-S

MM \simeq 25 kDa (212AA)

Région charnière très flexible (60° à 180°) pour faciliter liaison à l'antigène

STRUCTURE DES Ig (3)

III – Structures particulières à certaines Ig

- **La chaîne de jonction J**

assure la cohésion de polymères pour les IgA et pour IgM

- **La pièce sécrétoire S**

associée aux IgA dimériques retrouvées dans les sécrétions

- **Hétéropolymères $Ig\alpha$ et $Ig\beta$ (CD79a et b) associés aux Ig membranaires**

- **Segments transmembranaire et cytoplasmique des Ig membranaires**

STRUCTURE DES Ig (4)

IV – Notions de domaines

- Sur chaînes lourdes et légères des ponts S-S intracaténares → boucles peptidiques de 60 à 70 résidus d'AA de forte homologie = **domaine**.

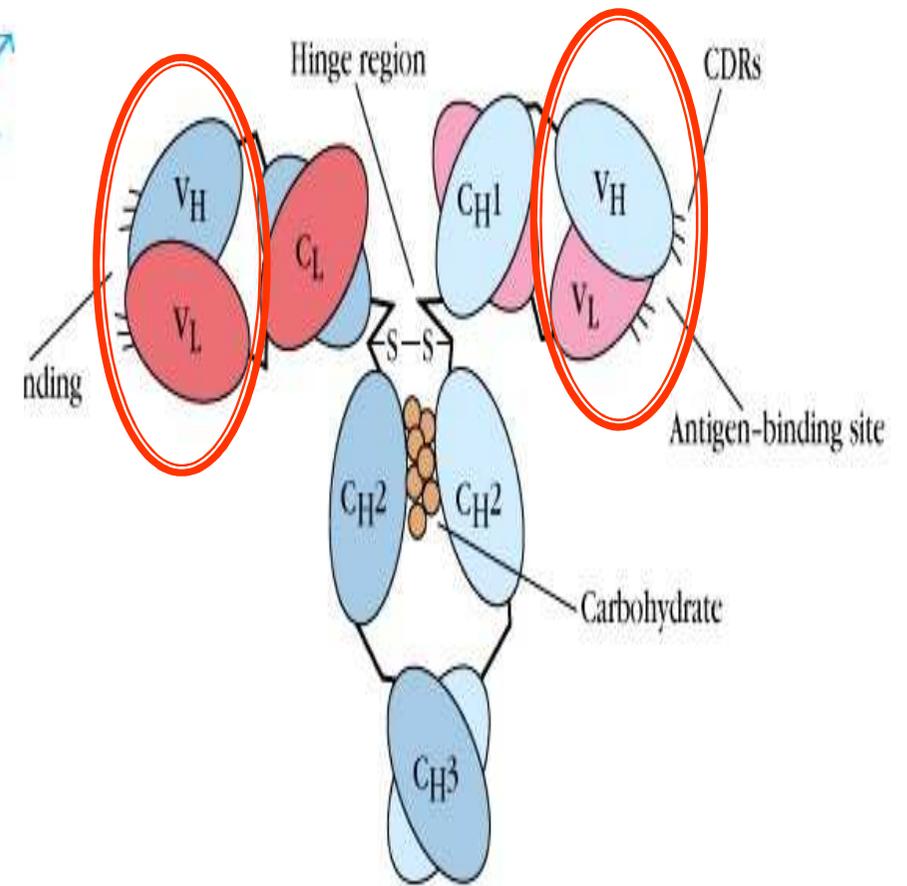
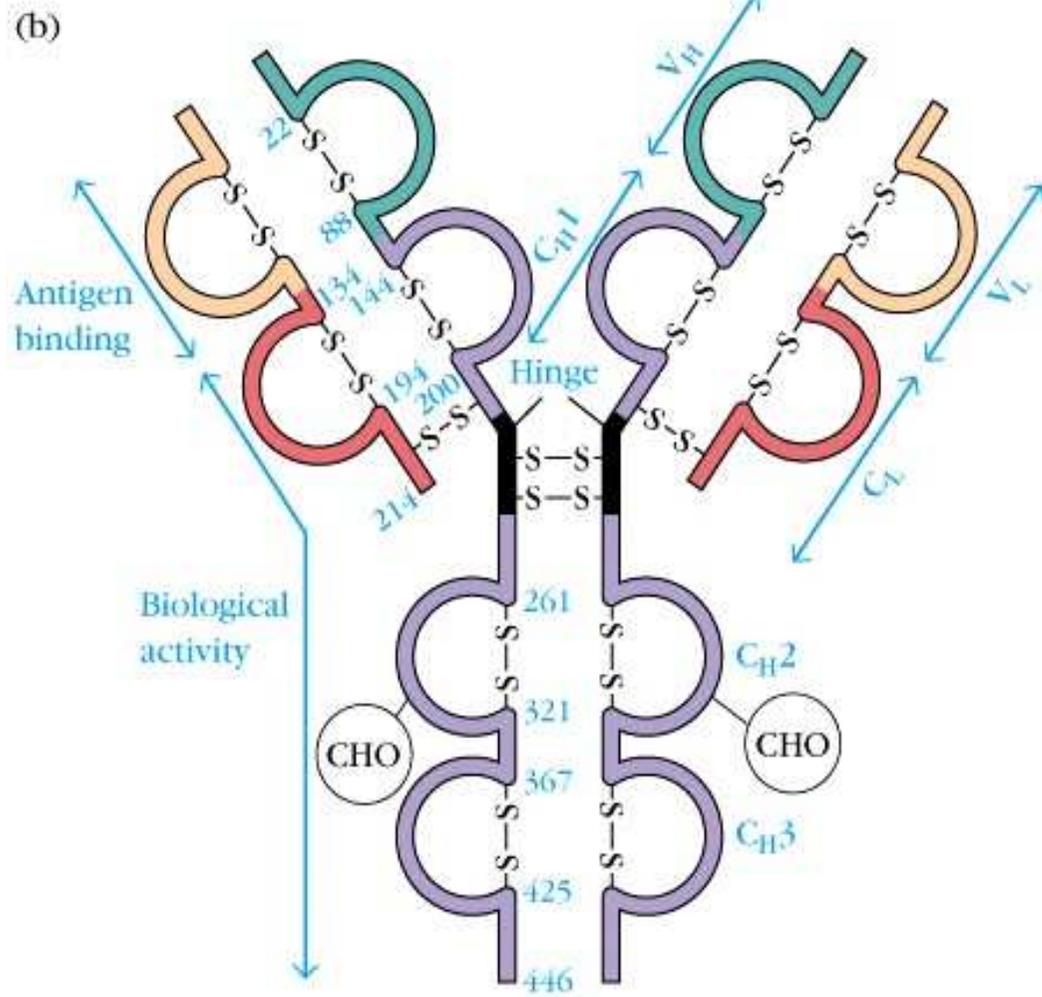
Chaînes lourdes : 4 domaines (sauf pour IgM et IgE à 5)

Chaînes légères : 2 domaines

- Région **COOH-terminale** est dite **constante** (C_H et C_L)
Région **NH2-terminale** est dite **variable** (V_H et V_L)
- Beaucoup de molécules impliquées dans reconnaissance ou activation ont des structures analogues = **superfamille des immunoglobulines**.

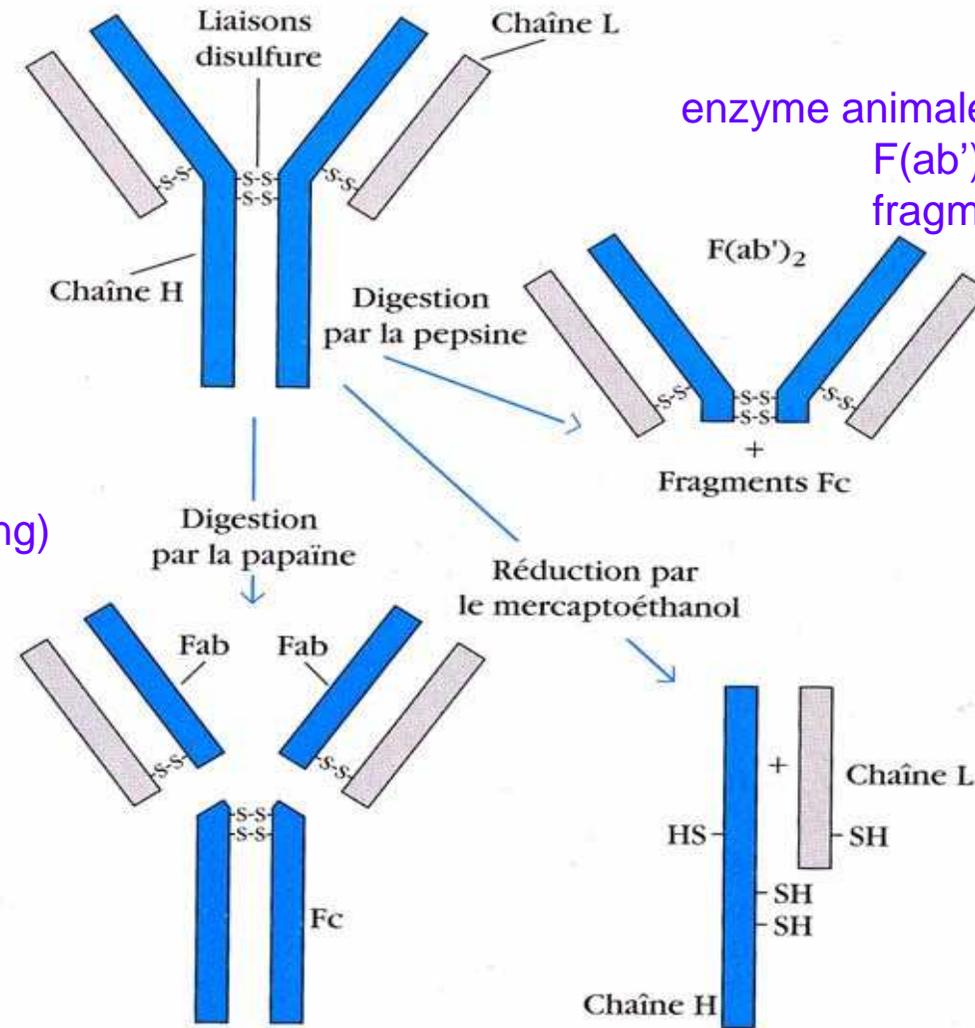
Organisation en domaines

variables
(V_L ou V_H)



HYDROLYSE PAR LES ENZYMES PROTEOLYTIQUES

enzyme végétale :
papaïne 1%
* 2 Fab (Antigen binding)
* 1 Fc : cristallisable
support des fonctions
biologiques



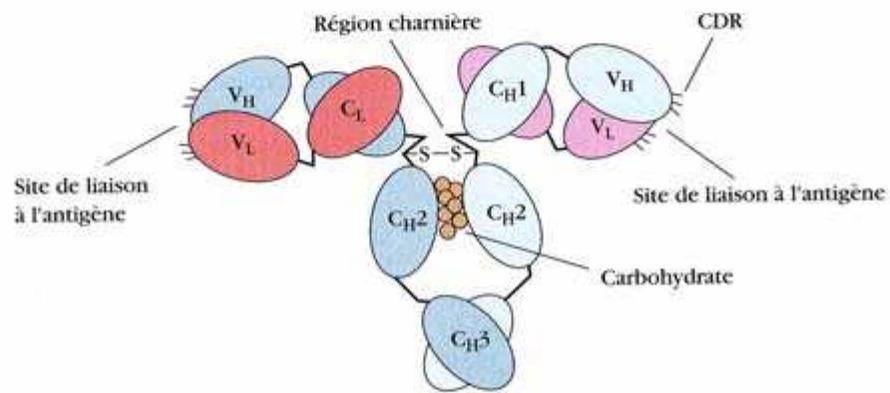
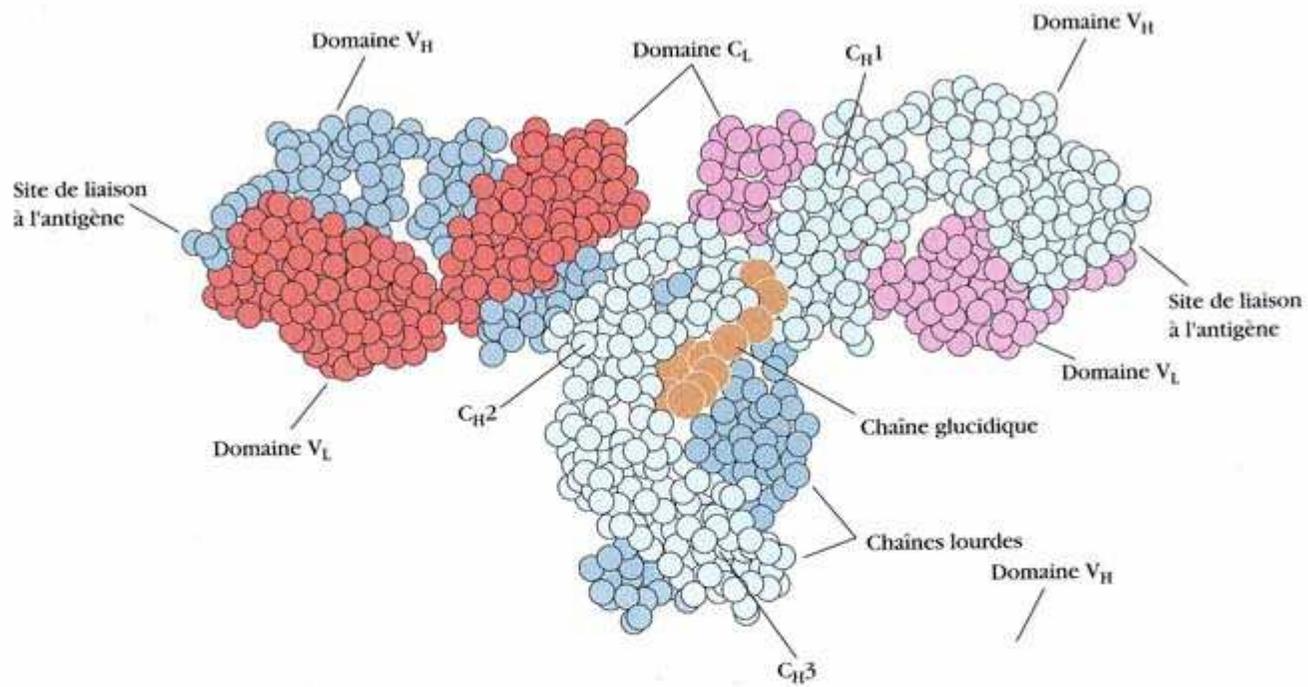
enzyme animale : **pepsine** à pH5
F(ab')₂
fragments peptidiques de Fc

FONCTIONS BIOLOGIQUES DES Ig

Dualité fonctionnelle

1) fragment Fab : liaison à l'antigène

- **Paratope** sur l'anticorps → complémentaire de l'**épitope** de l'antigène.
- dans les zones **hypervariables** ou **CDR** (Complementary Determining Region) des domaines variables VH et VL.
- 3 CDR (5 à 10 AA) sur VH et VL encadrés par 4 parties relativement constantes dites **charpentes** («framework regions»)
- interaction Ag-Ac : liaisons H, électrostatiques, Van der Waals et hydrophobes.
- notion de **Valence**.



FONCTIONS BIOLOGIQUES DES Ig (2)

2) **fragment Fc** : Porteur des fonctions effectrices des anticorps :

- **activation du complément**

voie classique, après liaison à l'Antigène (*fixation C1q sur domaine CH2*)

IgM+++, IgG1 > IgG3 > IgG2

- **liaison à des récepteurs spécifiques du Fc** (cytophilie)

* PN et macrophages fixent et phagocytent microorganismes recouverts d'IgG (opsonisation) : Fc γ RI, Fc γ RII, Fc γ RIII.

* Lymphocytes peuvent tuer cellules recouvertes d'IgG sans les phagocyter = mécanisme ADCC (*Antibody Dependant Cellular Cytotoxicity*)

Domaines CH2 et CH3 impliqués dans la liaison au récepteur du Fc.

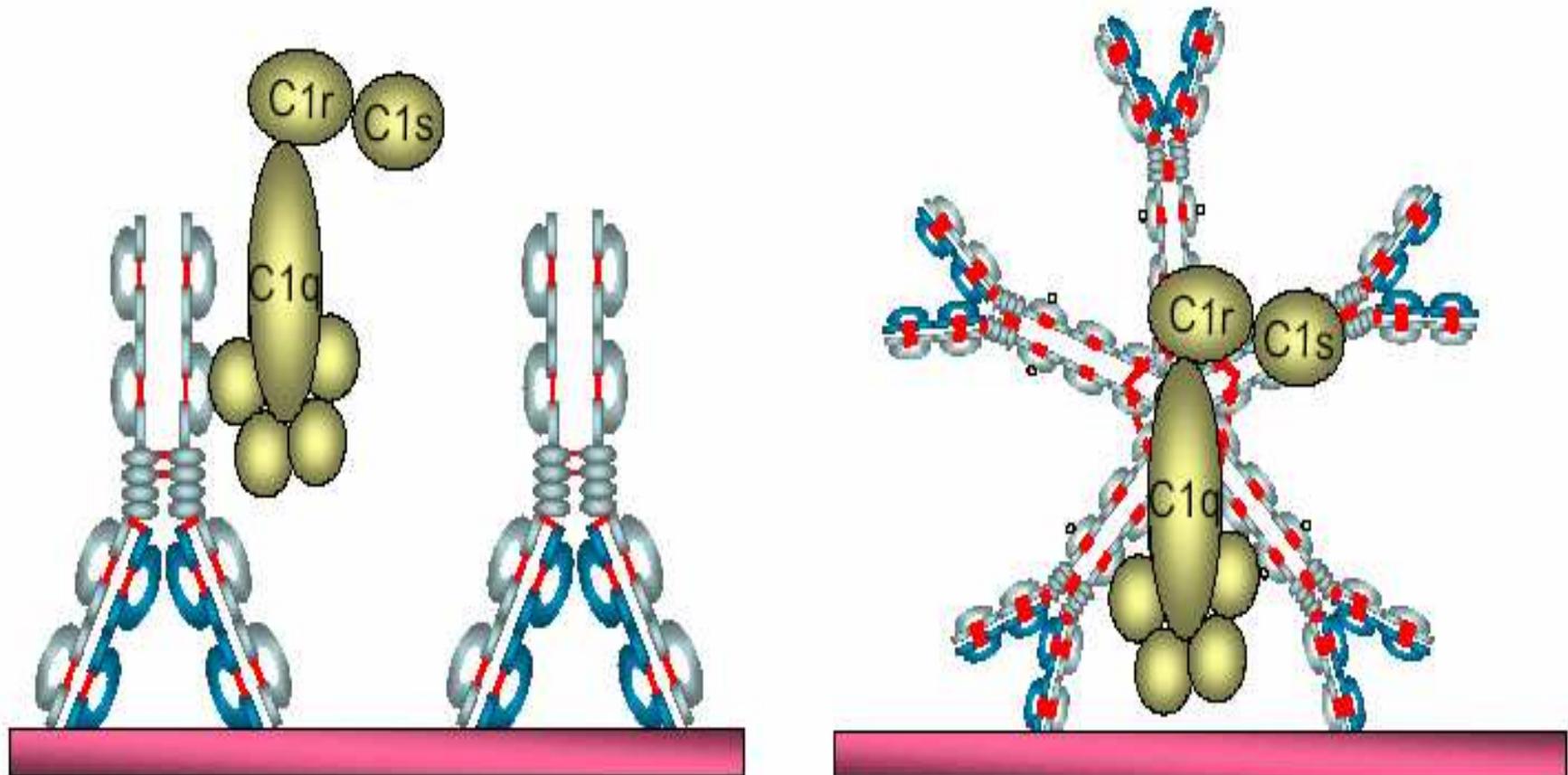
- **catabolisme des immunoglobulines** *régulé par le domaine CH2 du Fc*

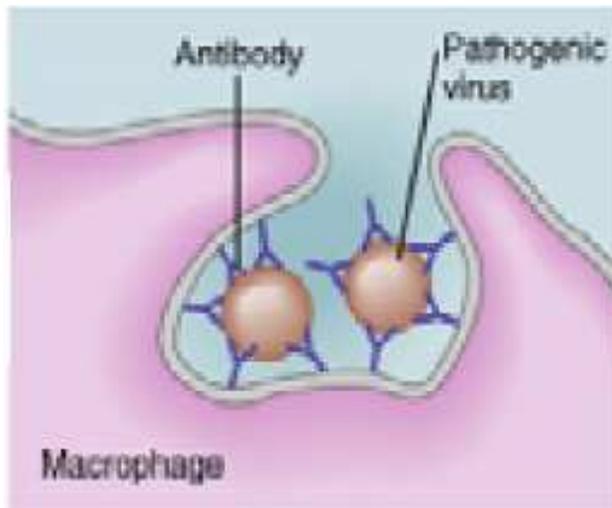
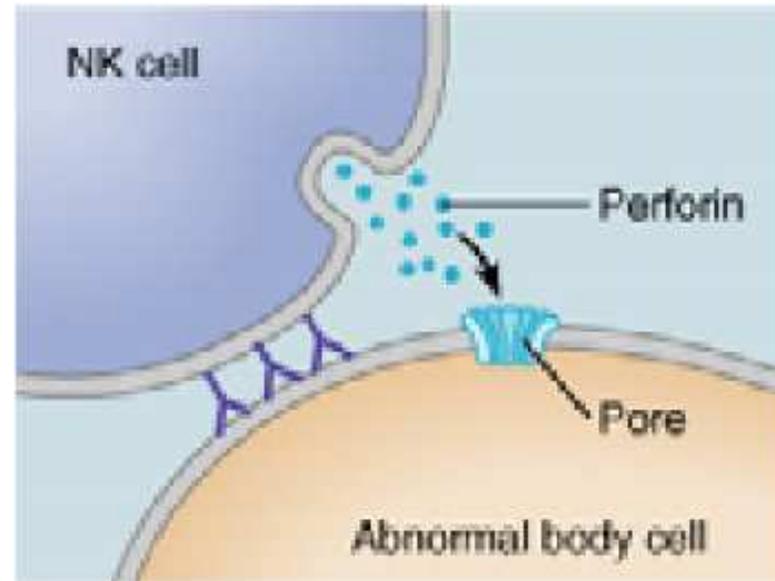
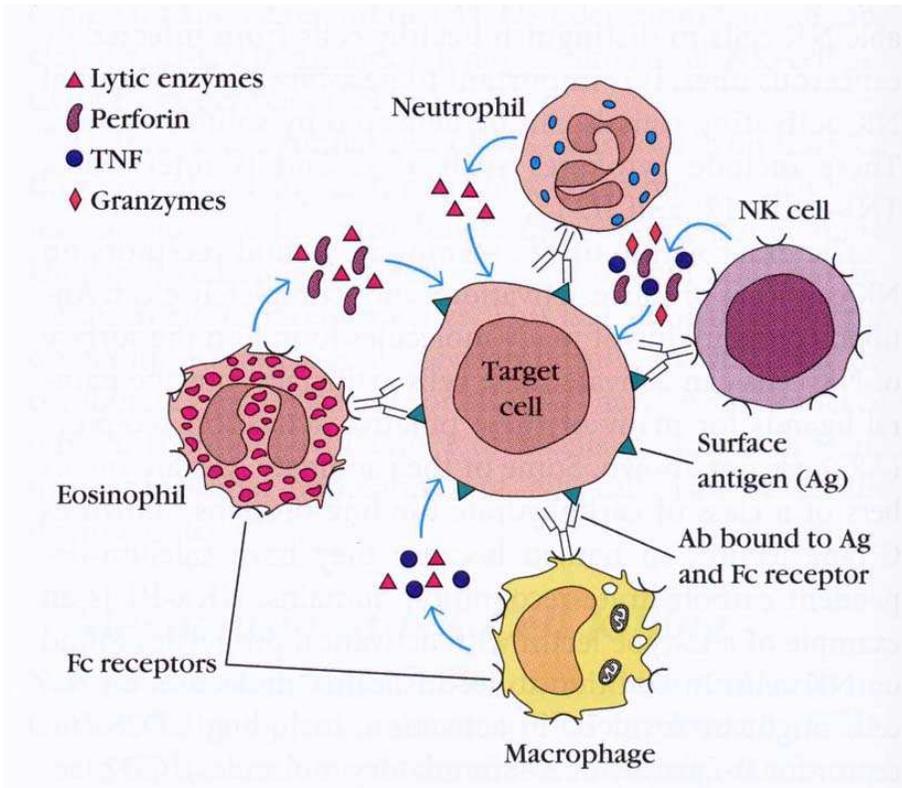
- **passage transplacentaire**

Recrutement de C1 par les IgG et les IgM

Nécessité de 2 fragments Fc à proximité :

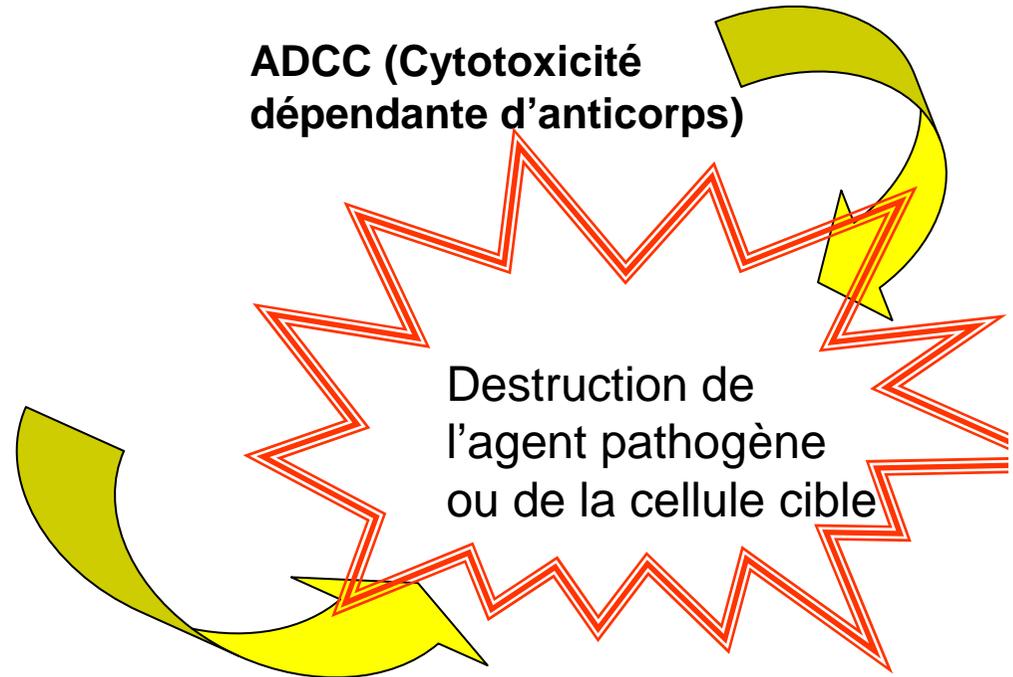
IgM > IgG





ADCC (Cytotoxicité dépendante d'anticorps)

Destruction de
 l'agent pathogène
 ou de la cellule cible



LES NIVEAUX DE DIVERSITE DES Ig

3 niveaux différents :

- **isotypie**

caractères communs à tous les individus d'une même espèce
déterminants localisés sur domaine constant des chaînes lourdes (classe et sous-classe) ou des chaînes légères (type)

- **allotypie**

variations entre individus d'une même espèce
différences structurales ponctuelles sur AA ou séquences ligosaccharidiques,
déterminants situés sur domaine constant des chaînes lourdes et légères

ex : locus Gm (24 variants sur chaînes $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$)

locus Am (2 variants sur chaîne α)

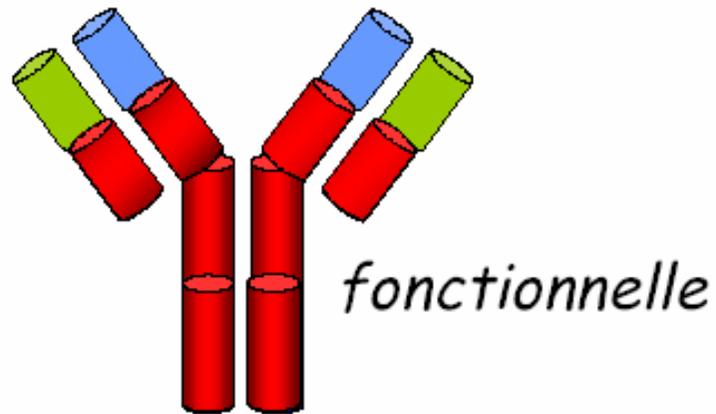
locus Km ou Inv (3 variants sur chaîne Kappa)

- **idiotypie**

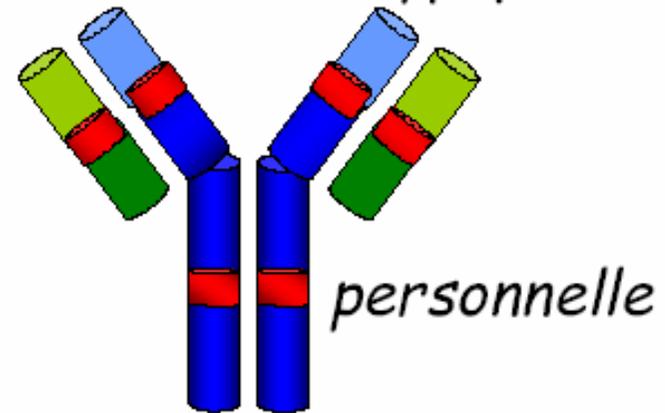
variations associées au site de liaison à l'antigène et liées à la partie variable des chaînes lourdes et légères des Ig (zones hypervariables)

TYPES DE VARIABILITÉ

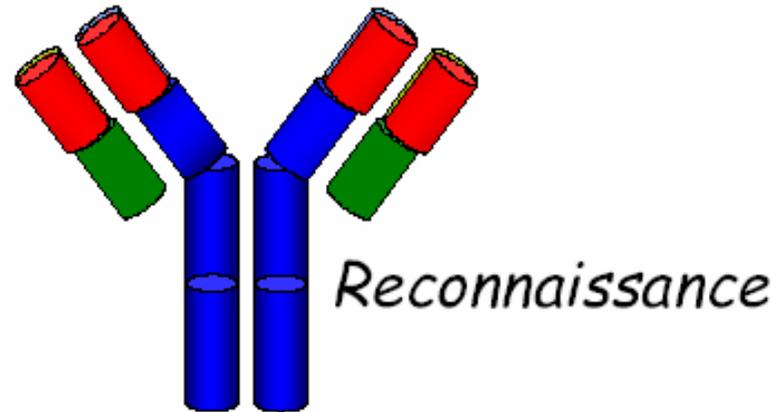
1. Variabilité isotypique



2. Variabilité allotypique



3. Variabilité idiotypique



LES DIFFERENTES CLASSES D'IMMUNOGLOBULINES

IgG

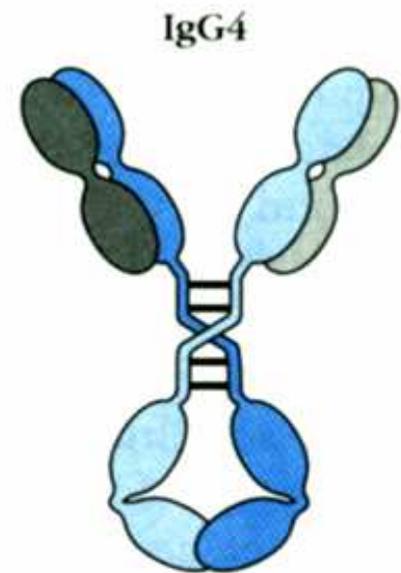
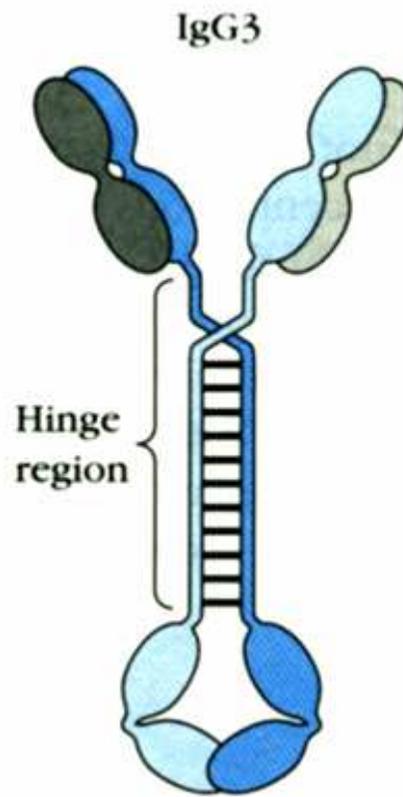
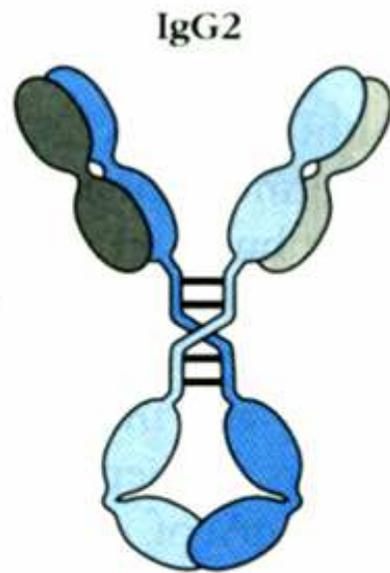
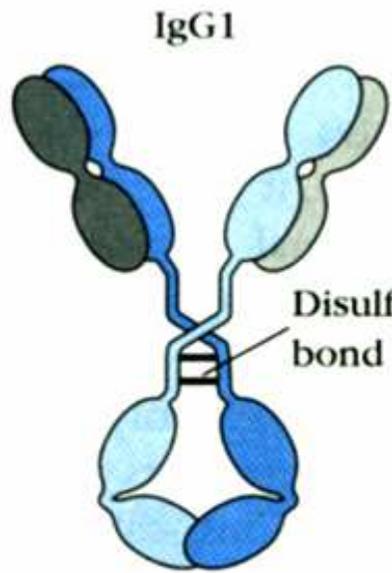
Chez l'homme adulte, **IgG = 75 % des Ig sériques (environ 12 g/L)**

- **Structure :**

- Monomère : 2 chaînes lourdes γ (avec 3 domaines CH) et 2 chaînes légères kappa ou lambda
- 4 sous-classes : IgG1 (66%), IgG2 (23%), IgG3 (7%), IgG4 (4%),
- différences structurales :
 - . *taille de la région charnière (IgG3 en particulier)*
 - . *nombre et la position des ponts S – S entre chaînes lourdes*
 - . *position du pont S–S entre CL et CH et sur le rapport κ/λ .*
- Allotype Gm sur $\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$
- Faible pourcentage d'oligosaccharides (2 à 3%)

- **Propriétés physico-chimiques :**

- MM = 150 kDa
- Cte de sédimentation 7 S



IgG

- **Propriétés biologiques :**

- Valence = 2
- Demi-vie = 21 jours (IgG3 : 8 jours)
- Taux de synthèse = 33 mg/kg de poids/jour
- 45% des IgG sont intravasculaires

- **Fonctions biologiques :**

- **Activation du complément** par voie classique

IgG1 > IgG3 > IgG2 ; IgG4 = 0

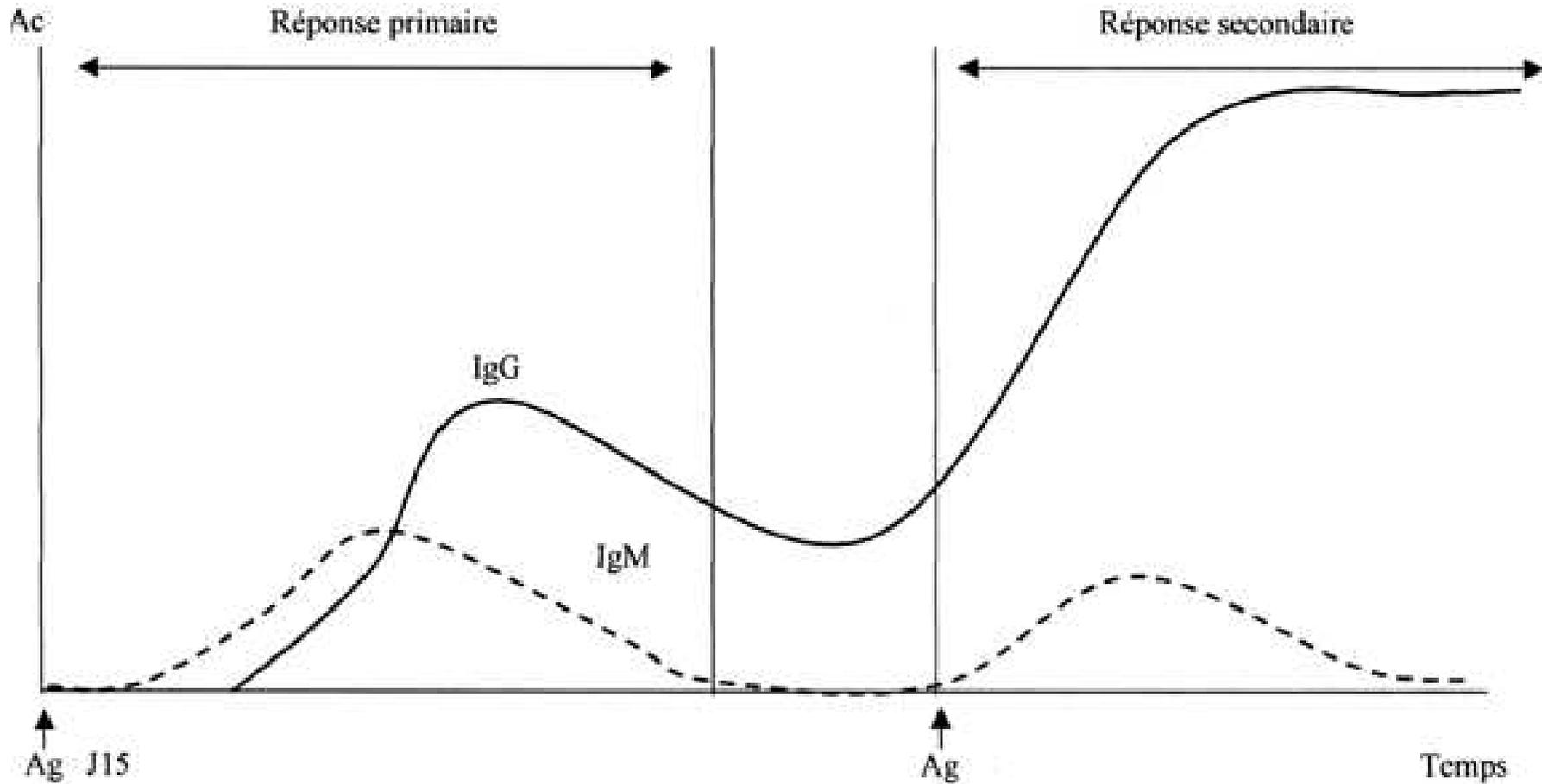
- **Cytophilie** : Récepteurs Fc γ sur les polynucléaires, les macrophages, (surtout IgG1 et IgG3), les lymphocytes, les plaquettes (agrégation par les complexes immuns) et les mastocytes (IgG4)

- Responsable de l'**opsonisation** et de l'**ADCC**

IgG

- **Anticorps neutralisants** :
IgG antitoxine
- **Passage transplacentaire** (IgG1, IgG3 et IgG4 +, IgG2+/-)
rôle dans la défense immunitaire du fœtus (immunité passive) fixation sur le syncytiotrophoblaste
- En pathologie : réactivité du fragment Fc des IgG avec le **facteur rhumatoïde** (IgM anti-IgG)
- Réactivité avec **Protéine A** du staphylocoque (sauf IgG3) utilisé pour la purification des IgG

- Caractéristiques de la réponse **immunitaire secondaire** et de la **mémoire**



réponse humorale aux antigènes-thymodépendants

LES DIFFERENTES CLASSES D'IMMUNOGLOBULINES

2 - IgA

- 10 à 15% des Ig circulantes (environ 2g/L chez l'adulte),
- **sécrétions exocrines** au niveau bronchique, digestif (salive), génito-urinaire, dans les larmes et le lait (colostrum)

Structure :

- Monomère essentiellement pour **IgA sériques**
90% IgA1 et 10% IgA2
3 domaines CH.
- Dimère pour **IgA sécrétoires** (s-IgA)
- Allotypie Am
- Pourcentage d'oligosaccharides = 7 à 11 %

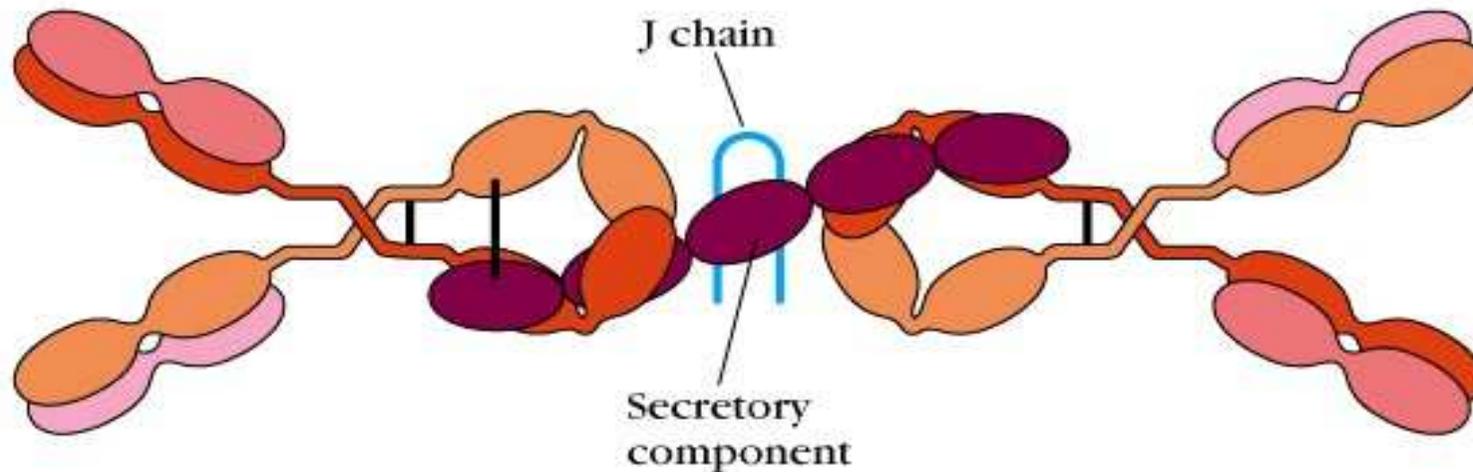
Propriétés physico-chimiques :

- Monomère MM = 160 kDa, cte de sédimentation 7 S
- Dimère (s-IgA) MM = 400 kDa, cte de sédimentation 11 S

IgA

- la forme sérique est monomérique
- la forme sécrétée est polymérique (dimérique)
 - 2 IgA
 - chaîne J
 - pièce sécrétoire (protège de l'action des enzymes protéolytiques)
d'origine épithéliale

(a) Structure of secretory IgA



IgA

- **Propriétés biologiques :**

- Valence = 2 pour le monomère et 4 pour le dimère
- Demi-vie = 6 jours
- Taux de synthèse = 24 mg/kg de poids/jour
- 40 % des IgA sont intravasculaires

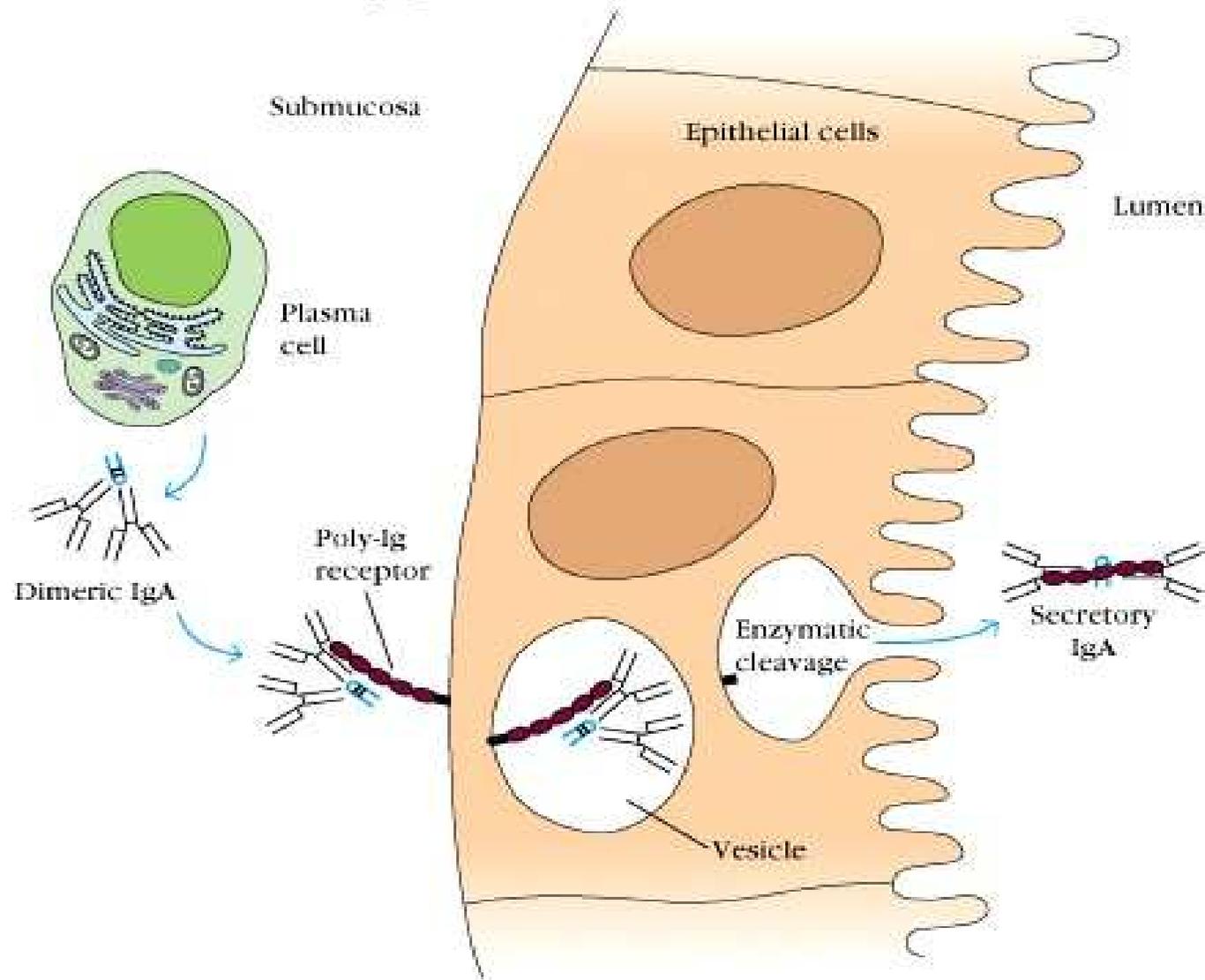
- **Fonctions biologiques :**

- **Pas d'activation du complément** par voie classique
activation par voie alterne (complexe Ag-Ac ou IgA agrégées)
- **Peu de cytophilie : Fc α RI (CD89)**
- **transcytose dirigée dans les cellules épithéliales:** IgA sécrétoires
- **Première ligne de défense au niveau des sécrétions** contre bactéries et virus = immunité locale,

systeme immunitaire muqueux commun, MALT

Transcytose dirigée des IgA sécrétoires

(b) Formation of secretory IgA



LES DIFFERENTES CLASSES D'IMMUNOGLOBULINES

3 - IgM

IgM = 5 à 10 % des Ig sériques (1 à 1,5 g/L, adulte)

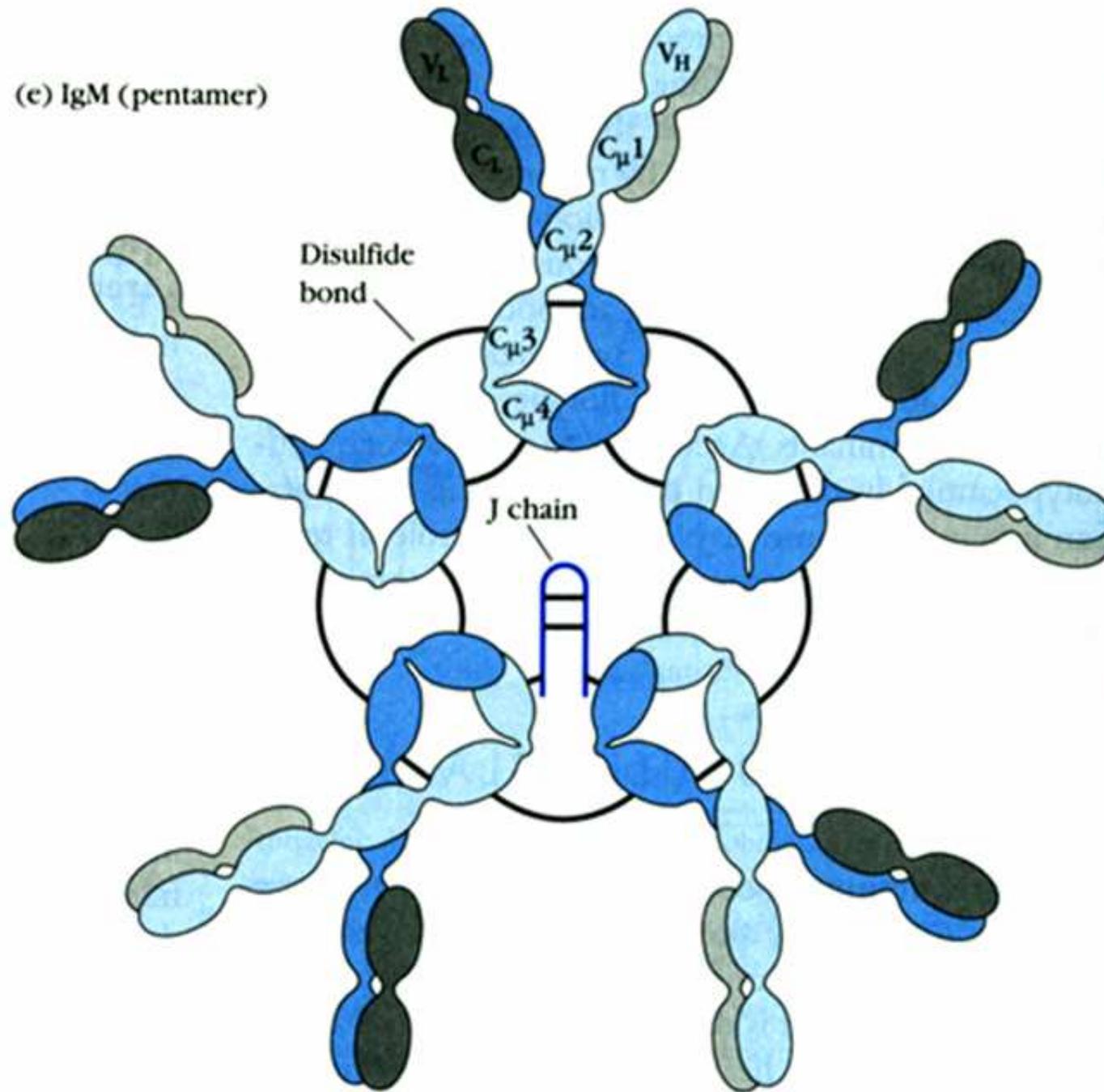
- **Structure :**

- Monomère : forme membranaire à la surface du lymphocyte B
- Pentamère : forme sous laquelle les IgM sont sécrétées et se trouvent dans le courant circulatoire
 - 5 monomères de base associés par des **ponts S-S** au niveau des fragments Fc (C μ 3/C μ 3 et C μ 4/C μ 4) et par la chaîne de **jonction J** (liaison covalente 2 résidus cystéine appartenant à 2 monomères adjacents)
 - 4 domaines CH (fragment Fc possède CH)
 - **Pas de zone charnière**
 - Pourcentage d'hydrate de carbone = 10 à 12 %

- **Propriétés physico-chimiques :**

- MM = 950 kDa,
- Cte de sédimentation = 19 S

(c) IgM (pentamer)



IgM

- **Propriétés biologiques :**

- Valence théorique = 10 (sauf si encombrement stérique)
- Demi-vie = 5 jours
- Taux de synthèse = 6 mg/kg de poids/jour
- 80 % des IgM sont intravasculaires

- **Fonctions biologiques :**

- **Activation du complément** par voie classique
- **Anticorps agglutinants et neutralisants** (virus-bactéries)
- Rôle accessoire important comme **Ig sécrétoire** (pièce S)
- Pas de passage transplacentaire, mais anticorps produits par le fœtus dès la 10ème semaine de gestation
- Les IgM : **réponse primaire**,
- seuls AC produits par Ag thymoindépendants

LES DIFFERENTES CLASSES D'IMMUNOGLOBULINES

4 - IgD

Classe d'Ig la moins bien connue sur le plan structural et fonctionnel.

Concentration sérique seulement 30mg/L, Ig de surface essentiellement

- **Structure :**

- Monomère classique

- Pourcentage d'oligosaccharides = 9 à 14 %

- **Propriétés physico-chimiques :**

- MM = 175 kDa

- Cte de sédimentation 7 à 8 S

IgD

- **Propriétés biologiques :**
 - Valence = 2
 - Demi-vie = 3 jours
 - Taux de synthèse = 0,4 mg/kg de poids/jour
 - Molécule assez instable avec un fragment Fab très sensible à l'action des enzymes protéolytiques
 - 75% des IgD sont intravasculaires
- **Fonctions biologiques :**
 - Très mal connues
 - Pas d'activation du complément, ni de cytophilie, ni de passage transplacentaire
 - IgD présentes à la surface de la majorité des lymphocytes B, coexprimées avec IgM = récepteur cellulaire pour les antigènes

LES DIFFERENTES CLASSES D'IMMUNOGLOBULINES

5 - IgE

Dernière classe d'Ig découverte en 1966 (ISHIZAKA) et la plus faiblement représentée dans le sérum (0,1 mg/L)

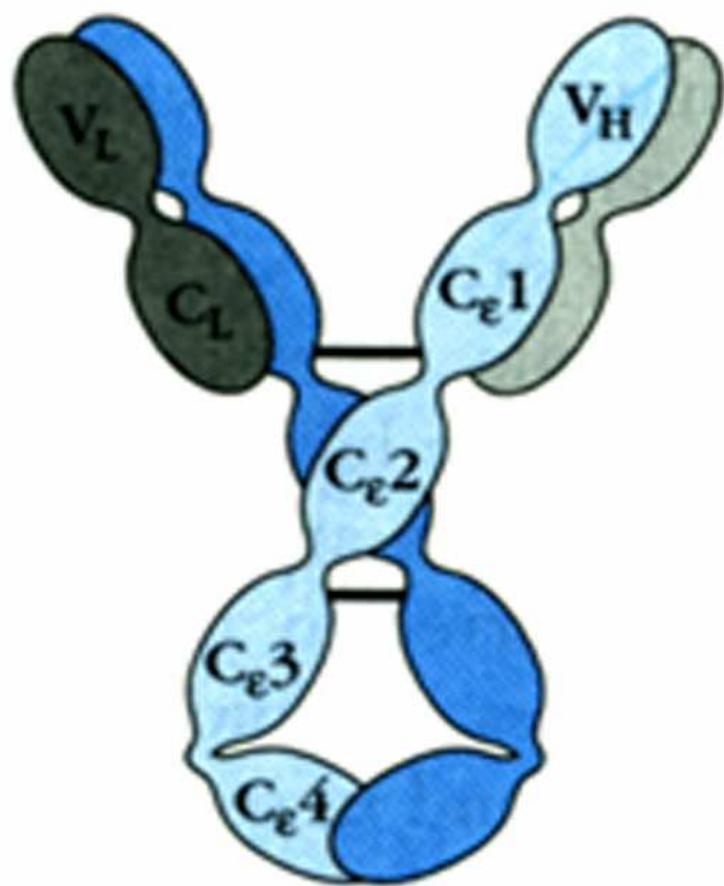
- **Structure :**

- Monomère
- 4 domaines CH
- Pas de région charnière
- Pourcentage d'hydrate de carbone = 12 %

- **Propriétés physico-chimiques :**

- MM = 190 kDa
- Cte de sédimentation = 8 S

(c) IgE

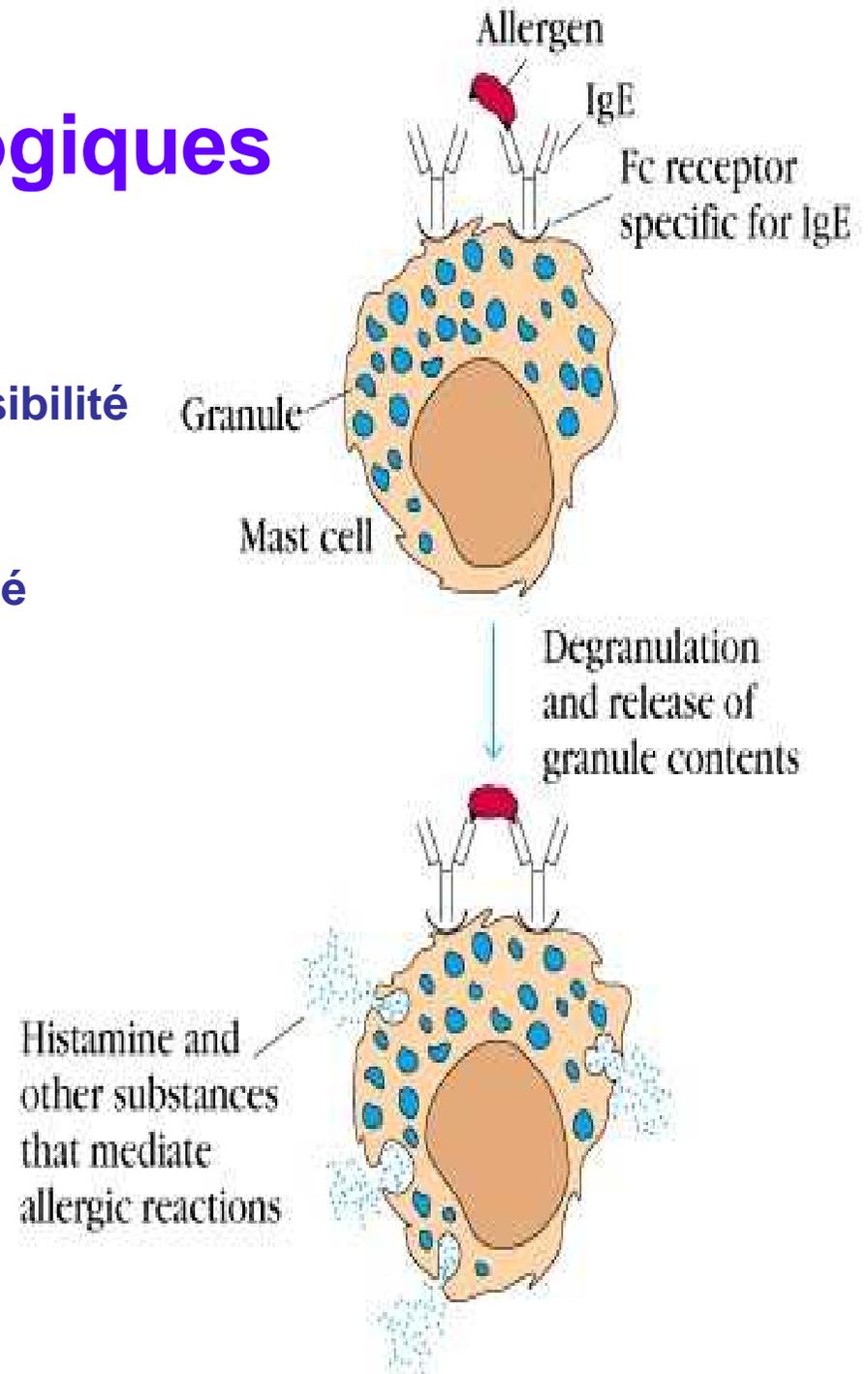


IgE

- **Propriétés biologiques :**
 - Valence = 2
 - Demi-vie = 2,5 jours (21 jours pour IgE membranaires)
 - Taux de synthèse = 0,016 mg/kg de poids/jour
 - 51 % sont intravasculaires
- **Fonctions biologiques :**
 - Pas d'activation du complément
 - Forte cytophilie pour basophiles (sang) et mastocytes (tissus) : fixation au FcεRI
 - Pas de passage transplacentaire
 - Rôle biologique fondamental dans l'**hypersensibilité de type I** ou immédiate (allergie → anaphylaxie)
 - **Immunité antiparasitaire** (Helminthes) en synergie avec les éosinophiles.

IgE : fonctions biologiques

- Forte cytophilie (FcεI)
 - Mastocytes
 - Polynucléaires basophiles } **Hypersensibilité immédiate**
 - Polynucléaires éosinophiles : **immunité anti parasitaire**
- Rôle essentiel dans l'**hypersensibilité immédiate** (type I) (choc anaphylactique, allergies)
 - pontage d'un Ag multivalent à 2 IgE
 - Dégranulation des basophiles et des mastocytes



CE QU'IL FAUT RETENIR

- Dualité structurale et fonctionnelle des Ig
- Structure et fonctions des Ig
- Notions de domaines et de paratope
- Action des enzymes protéolytiques
- Isotypie, allotypie et idiotypie
- Les 5 classes d'immunoglobulines

PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES ET BIOLOGIQUES DES Ig HUMAINES

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Chaîne lourde	γ	α	μ	δ	ϵ
Variants isotypiques	IgG1 à IgG4	IgA1 IgA2	-	-	-
Formule moléculaire	L2 γ 2	(L2 α 2)n	(L2 μ 2)5	L2 δ 2	L2 ϵ 2
Nombre de domaines	4	4	5	4	5
Région charnière (nbAA)	12 à 62 γ 1=15 γ 2=12 γ 3=62 γ 4=12	α 2=13 α 1=26	0	64	0
Chaînes J et S	non	oui (sIgA)	oui (sIgM)	non	non
MM (kDa)	150	160 (monomère)	950	175	190
Constante de Sédimentation (en S)	7	7 (monomère) 11 (sIgA)	19	7	8
Contenu en glucides (%)	3	7	10	12	11
Concentration (g/l) chez l'adulte	12	2	1,5	0,03	0,0003
% des Ig sériques	75 à 85	7 à 15	5 à 10	0,3	0,003
Demi-vie (jours)	21 (IgG3 :8)	6	5	3	2,5
Taux de synthèse (mg/kg poids et /jour)	33	24	6	0,4	0,016
Activation du Complément					
Voie directe	IgG1,2,3	non	oui	non	non
Voie alterne	IgG4	IgA1 et A2	non	oui	non
Allotype de H	Gm (24)	Am (3)			
Liaison à Protéine A du staphylocoque	IgG1, 2, 4	non	non	non	non