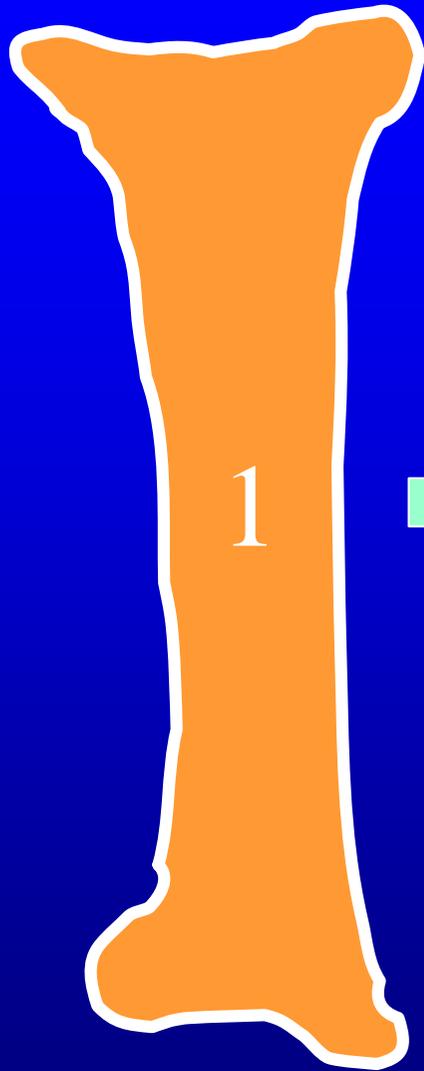


Trois grandes phases dans la vie d'un lymphocyte B

Follicules lymphoïdes



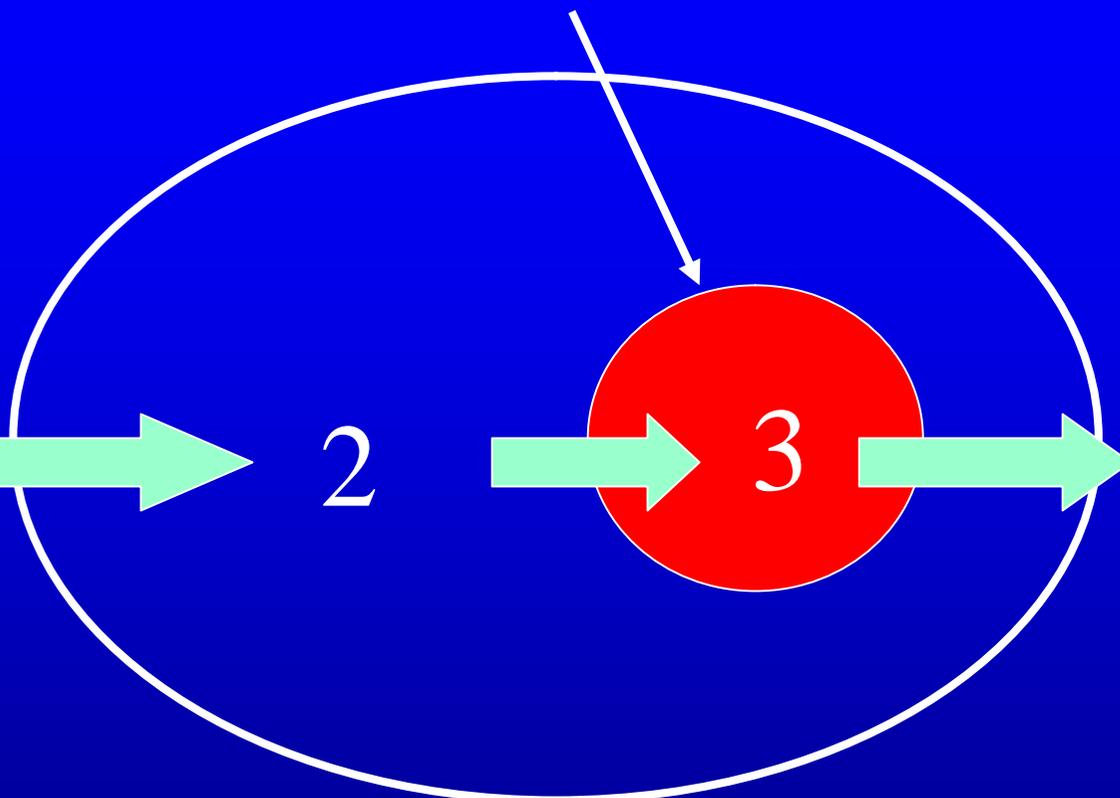
1



2



3



Organes lymphoïdes
secondaires

(Rate et ganglions lymphatiques)

Moelle osseuse

Trois grandes phases dans la vie d'un lymphocyte B

- 1. *Lymphopoïèse* au sein de la moelle osseuse
 - précurseur lymphoïde → proB → préB → B immature
- 2. Lymphocyte mature «en standby» dans les zones B des organes lymphoïdes secondaires
- 3. Rencontre avec l'antigène, migration dans le follicule lymphoïde et différenciation en plasmocytes (sécrétion d'Ig) qui quittent le ganglion et en cellules mémoires : *immunopoïèse*

Organisation des gènes d'immunoglobulines

- deux phénomènes distincts
 - génération de la diversité
 - génération d'anticorps de même spécificité mais possédant des propriétés effectrices différentes grâce à des régions constantes de chaîne lourde différentes (classes d'anticorps différentes) : commutation isotypique

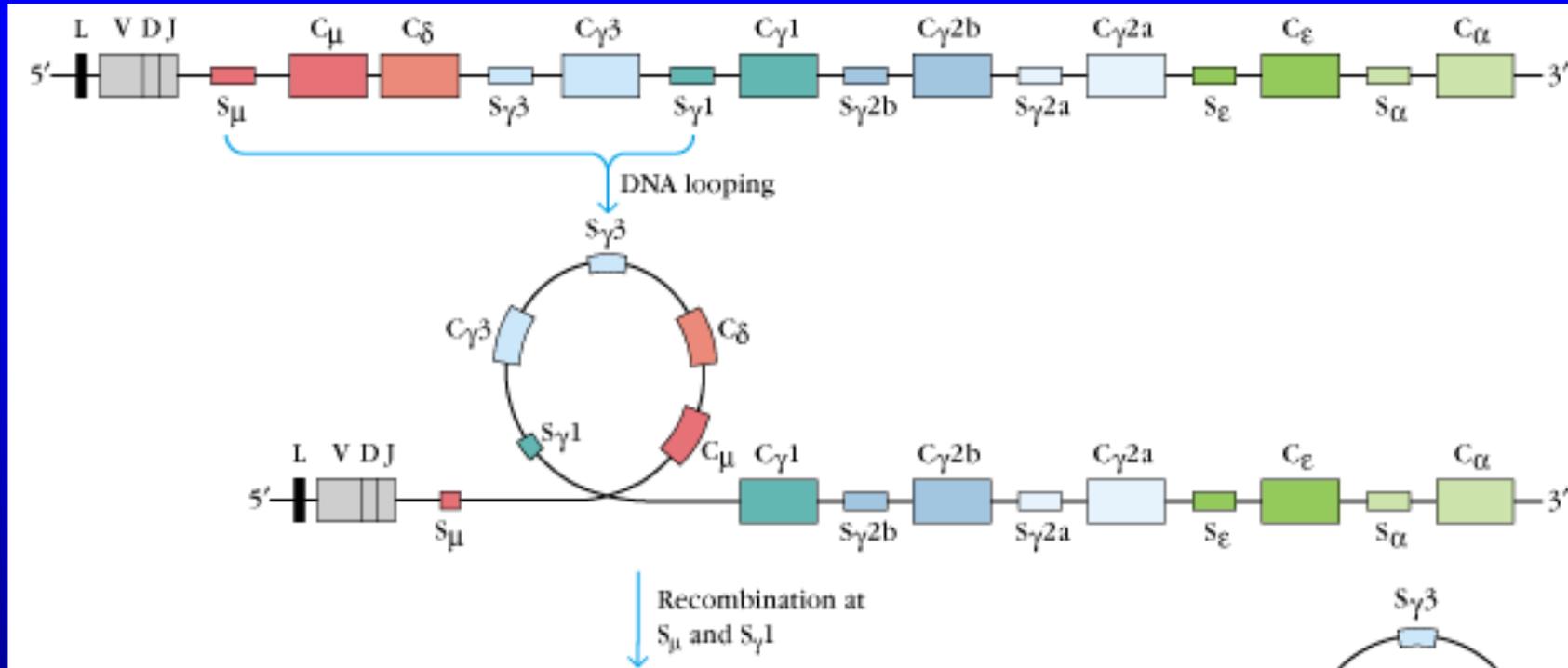
Génération de la diversité

- Deux phases distinctes
 - une phase indépendante de l'antigène qui se déroule dans les organes lymphoïdes primaires pendant la lymphopoïèse
 - réarrangement des gènes V(D)J et flexibilité jonctionnelle
 - addition de nucléotides
 - une phase dépendante de l'antigène qui se déroule dans les organes lymphoïdes secondaires (follicules lymphoïdes) : Immunopoïèse
 - reprise des réarrangements
 - apparition d'un nouveau phénomène : l'hypermutation somatique

Immunopoièse

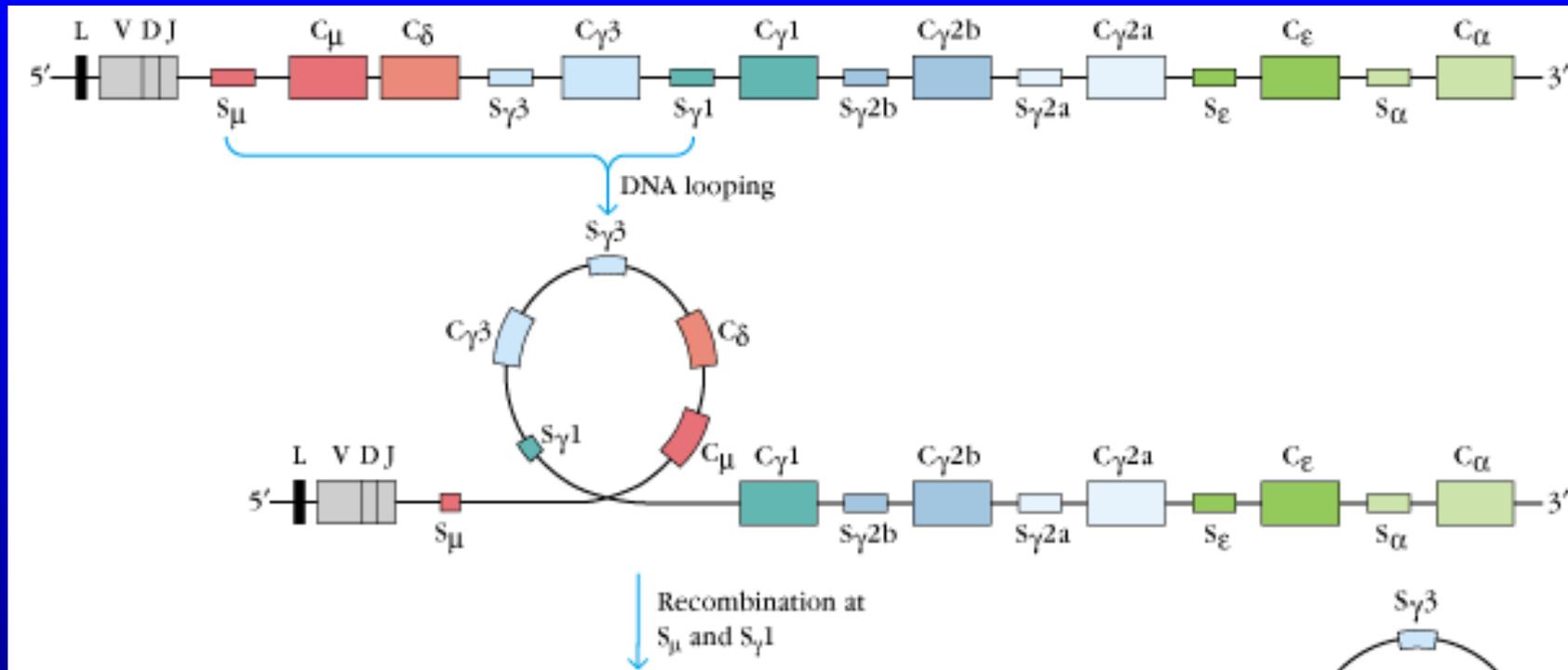
- comprend deux processus principaux
 - hypermutation somatique
 - commutation isotypique
- est déclenchée par l'antigène
 - l'antigène participe par ailleurs à la sélection de différentes spécificités résultant de l'hypermutation somatique
- est sous le contrôle des lymphocytes T CD4⁺ helper ou auxiliaires
 - ils influencent notamment la commutation isotypique

Commutation isotypique



Importance des régions *switch* en amont de chaque exon codant pour le domaines C des chaînes lourdes

Commutation isotypique



Pas de région switch entre C μ et C δ , donc avant que la commutation isotypique n'ait commencé, les lymphocytes B expriment des IgM et des IgD membranaires

Commutation isotypique

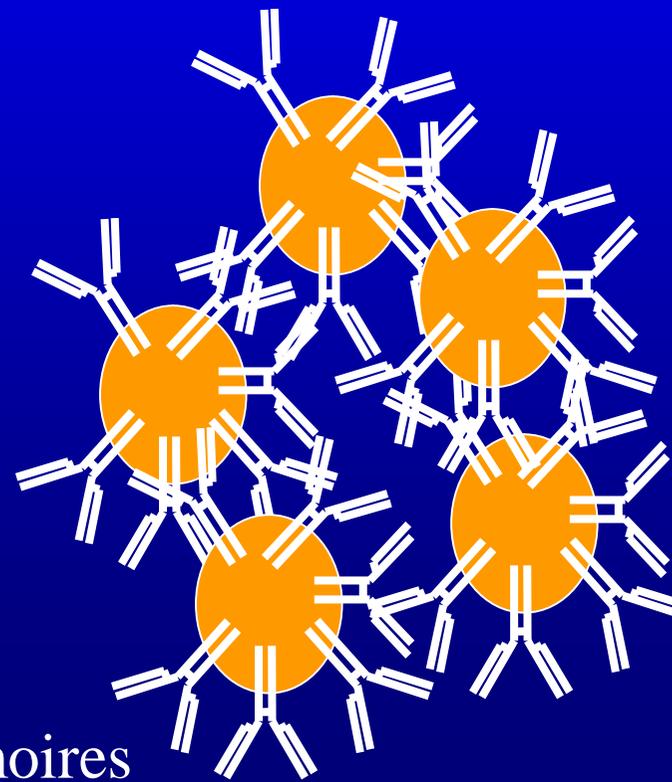
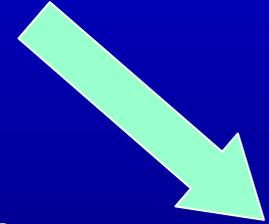
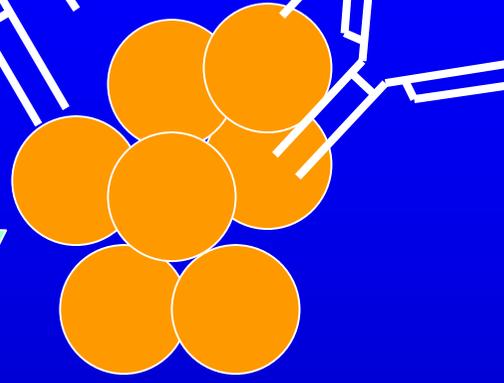
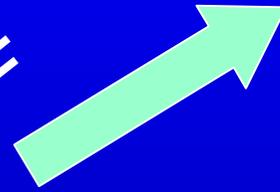
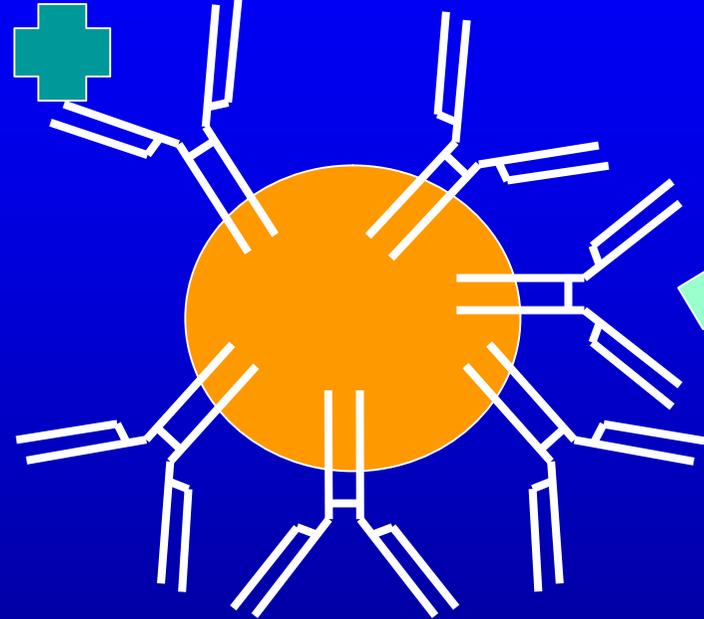
- Les lymphocytes B matures, qui n'ont pas encore rencontré l'antigène sont mIgM⁺ et mIgD⁺
- Un phénomène d'épissage alternatif (pas de réarrangement) permet de choisir entre IgM et IgD

Commutation isotypique

- résulte de deux mécanismes moléculaires : épissage alternatif et/ou réarrangements au niveau des zones switch
- est à sens unique : un plasmocyte qui sécrète des IgA ne peut jamais revenir à une sécrétion d'IgM! (le matériel génétique n'est plus là)

Plasmocytes

Antigène



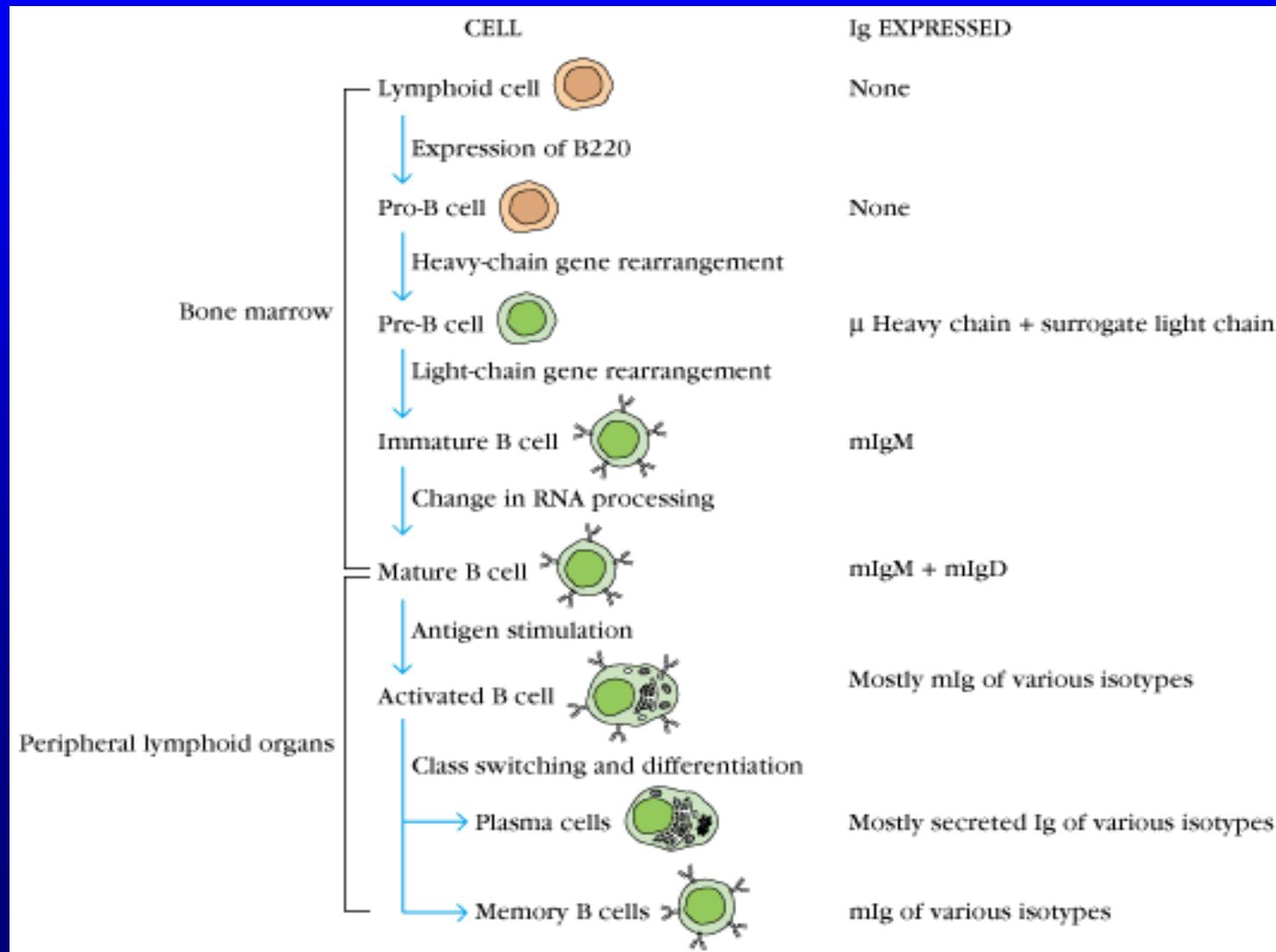
Cellules B *naïves* mais
matures

Cellules B mémoires

Les cellules mémoires subissent la commutation isotypique

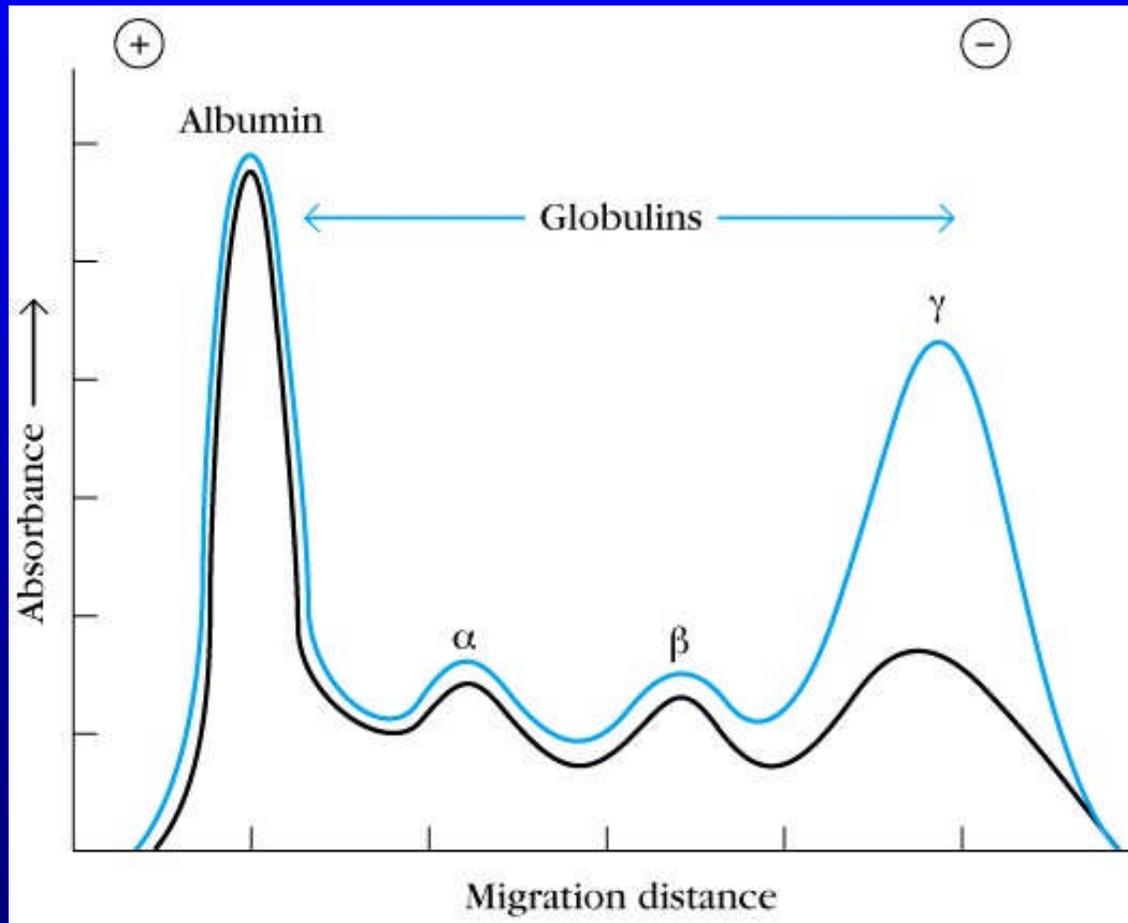
- Il y a donc des cellules mémoires dont le BCR est constitué d'IgA, d'IgE, d'IgG1 etc.

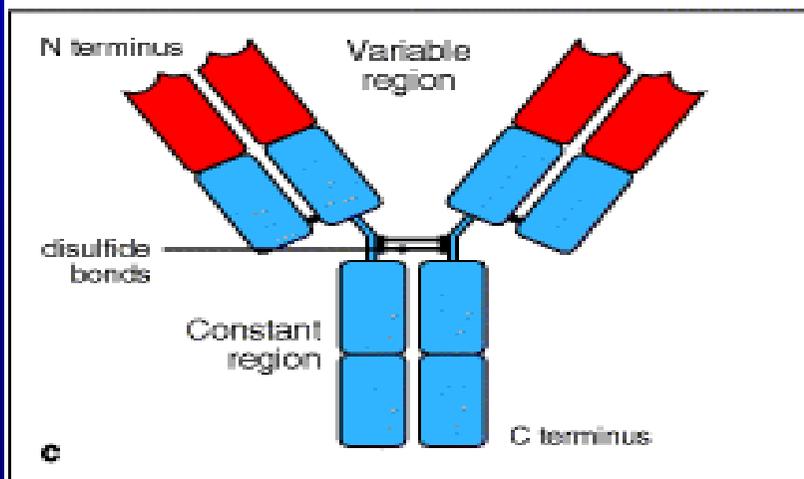
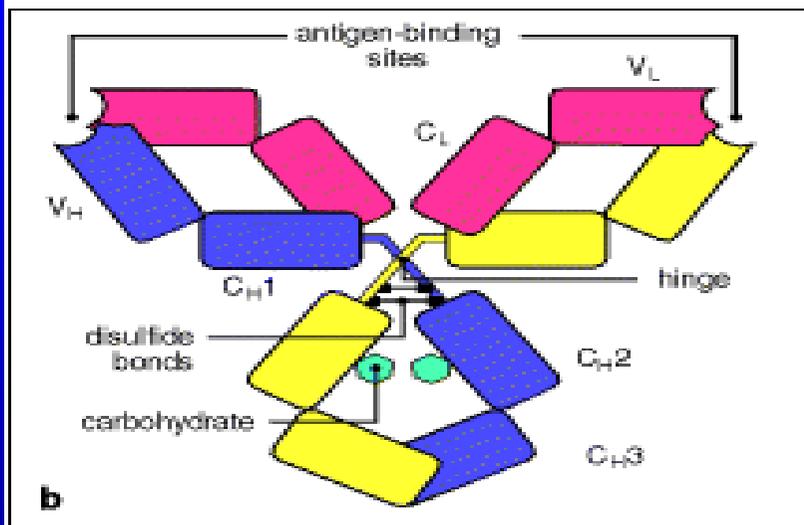
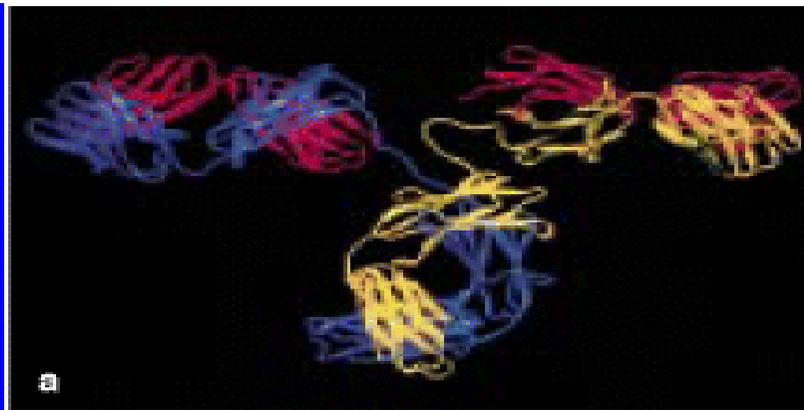
Réarrangement des gènes d'Ig et lymphopoïèse



Structure et fonction des anticorps

Les immunoglobulines appartiennent à la fraction γ des protéines sériques

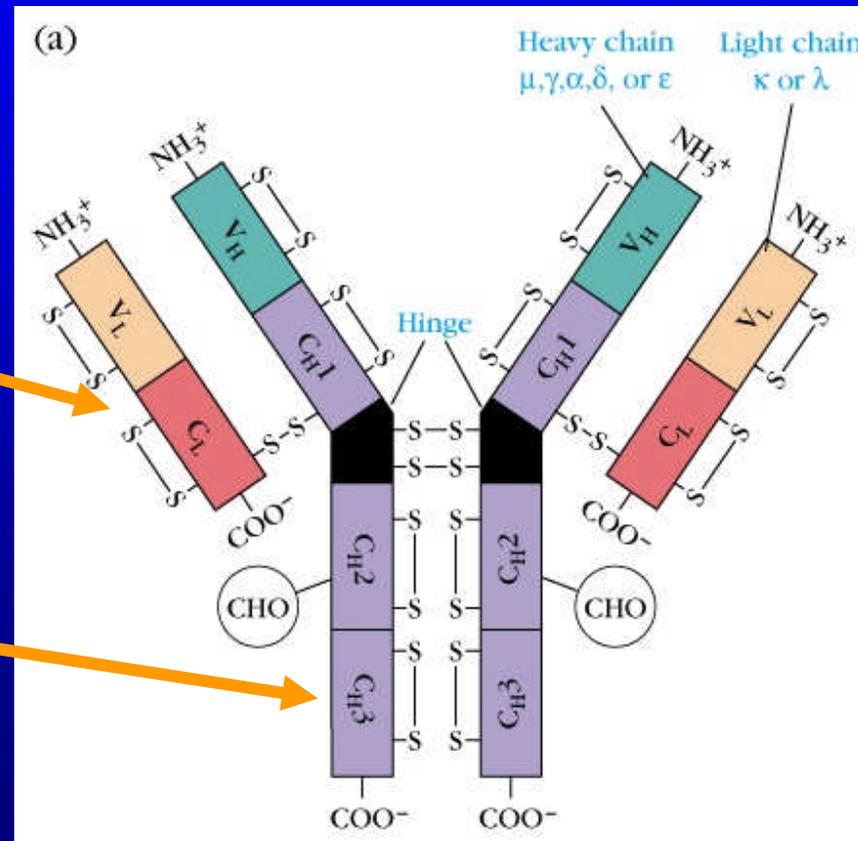




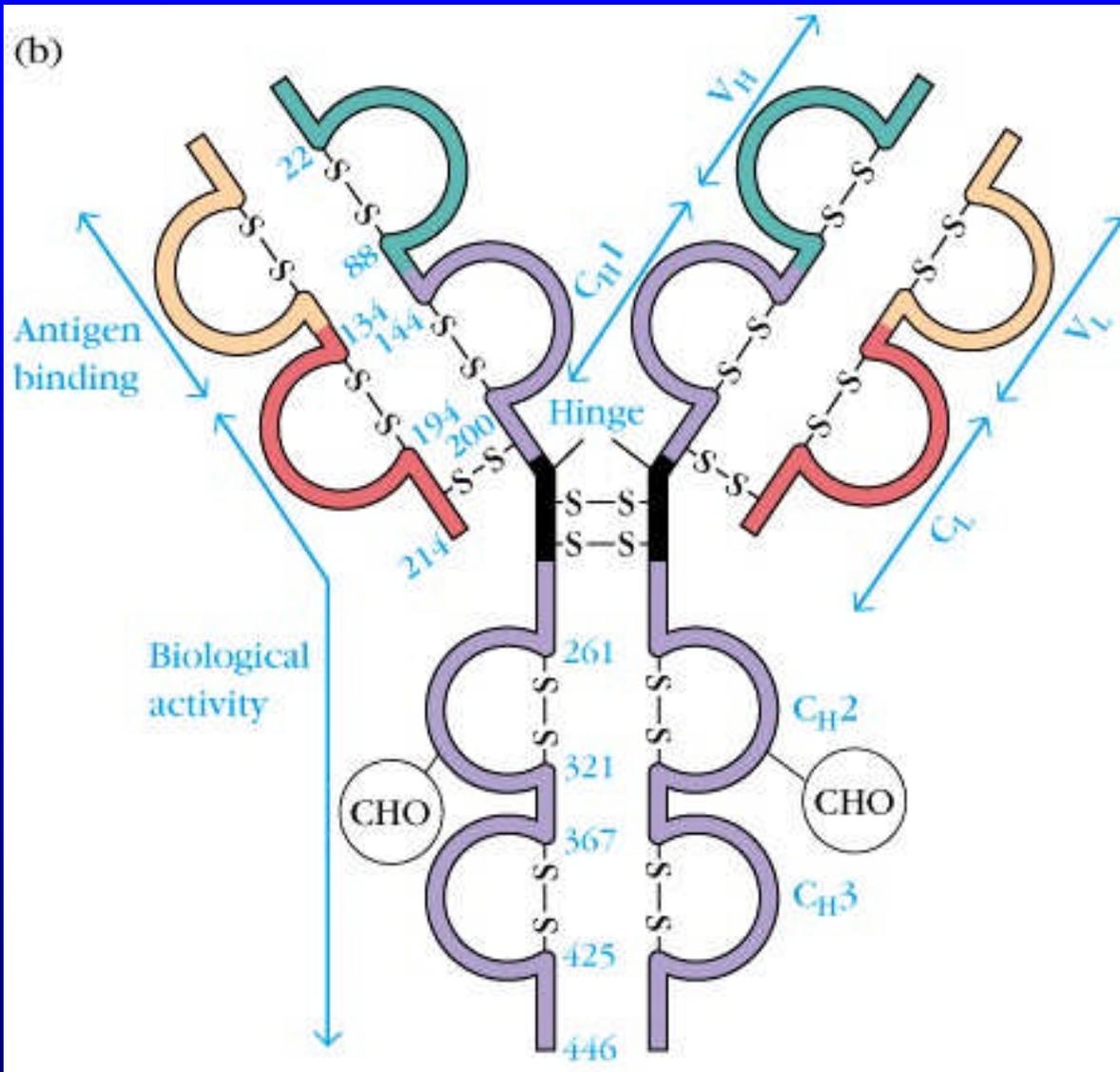
Une immunoglobuline est formée de deux chaînes lourdes ($\mu, \gamma, \alpha, \delta$ ou ϵ) et de deux chaînes légères (κ ou λ)

25.000 kD

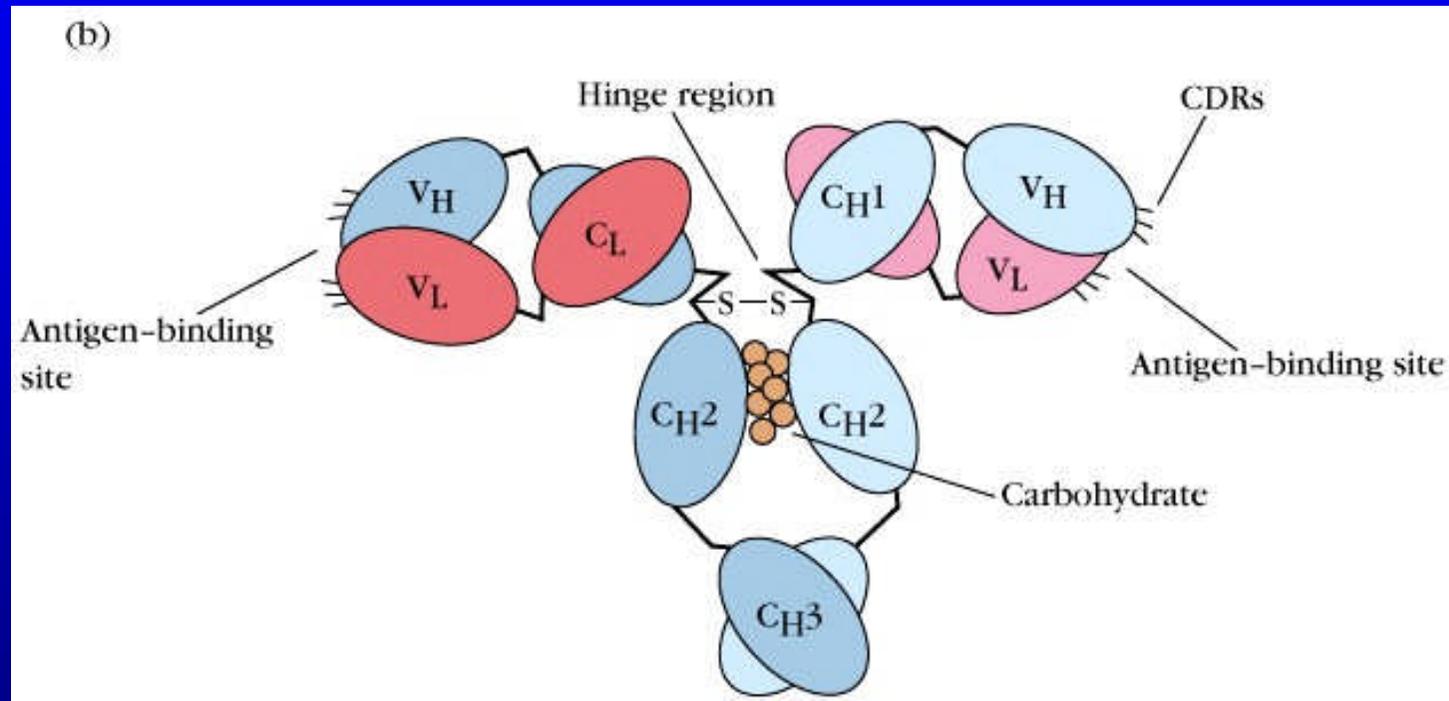
50.000 kD



Organisation en domaines



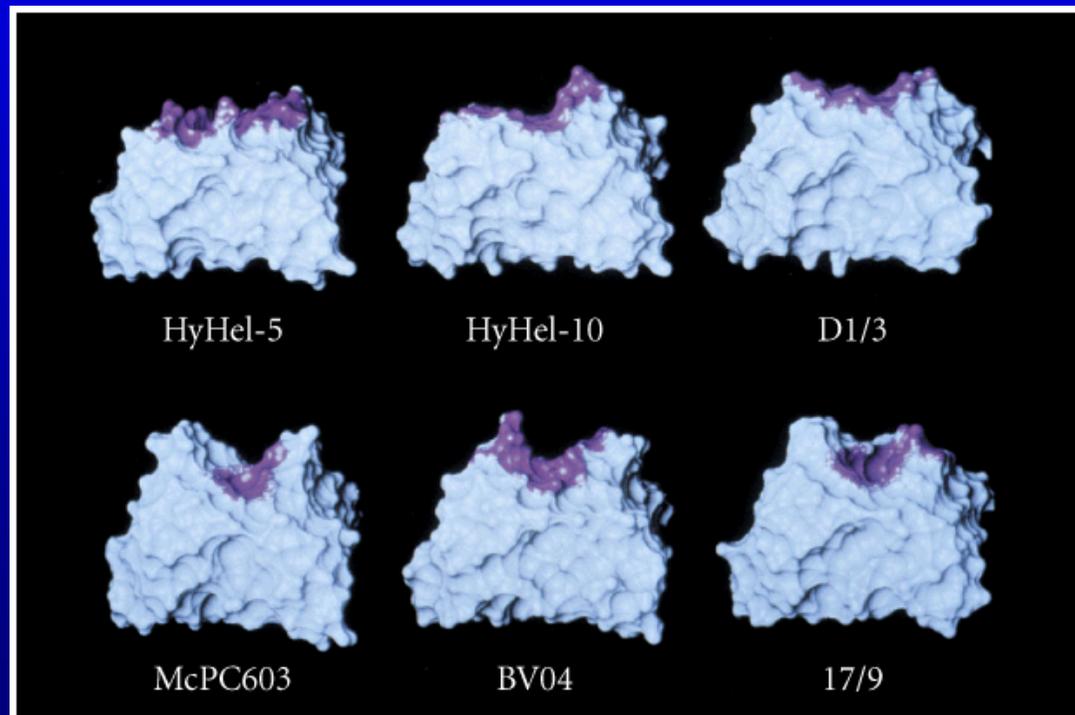
Organisation en domaines



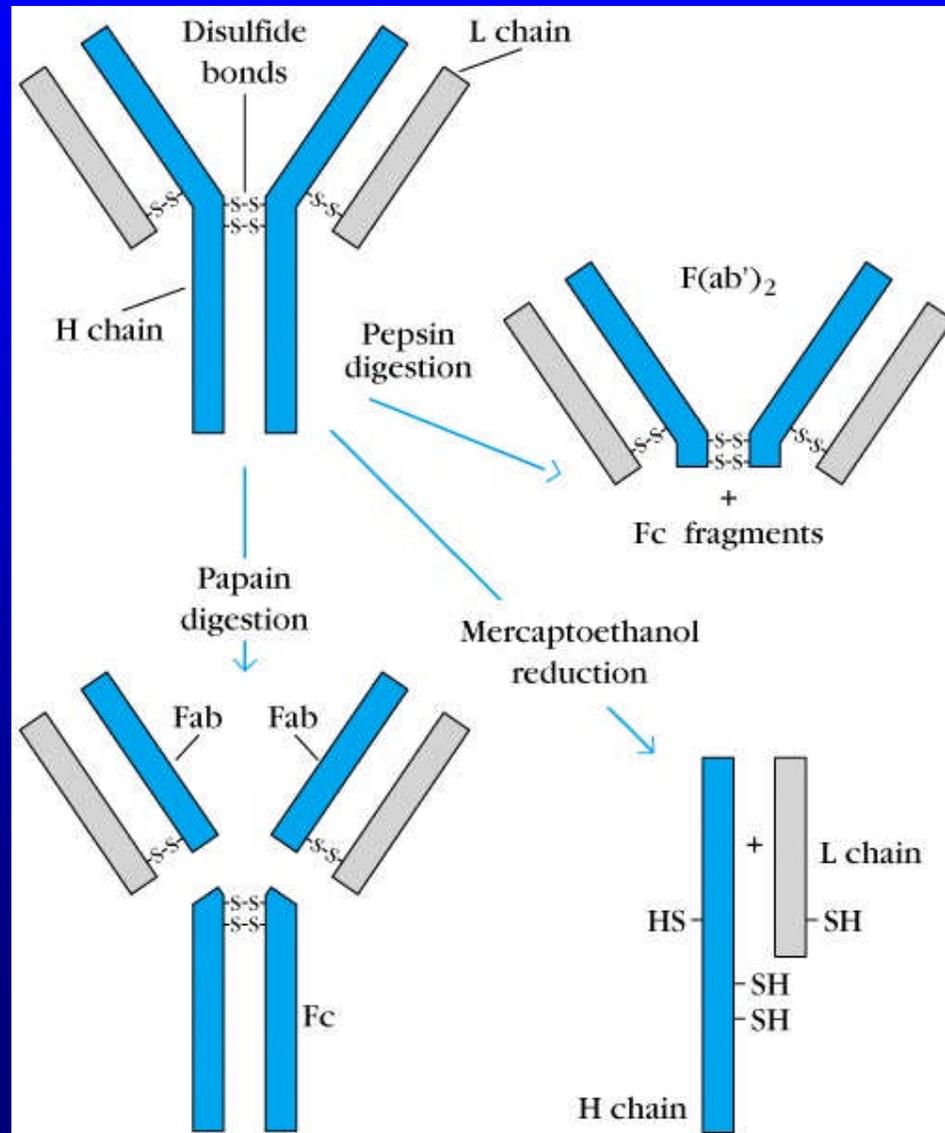
Les domaines *variables* des chaînes légères et des chaînes lourdes possèdent des zones de structure (relativement peu variables) et des zones *hypervariables* impliquées directement dans la liaison à l'antigène : ce sont les CDR (*complementarity determining regions*)

Sites de liaison à l'antigène : les CDR des régions V (des chaînes lourdes et légères)

- CDR : complementarity determining regions

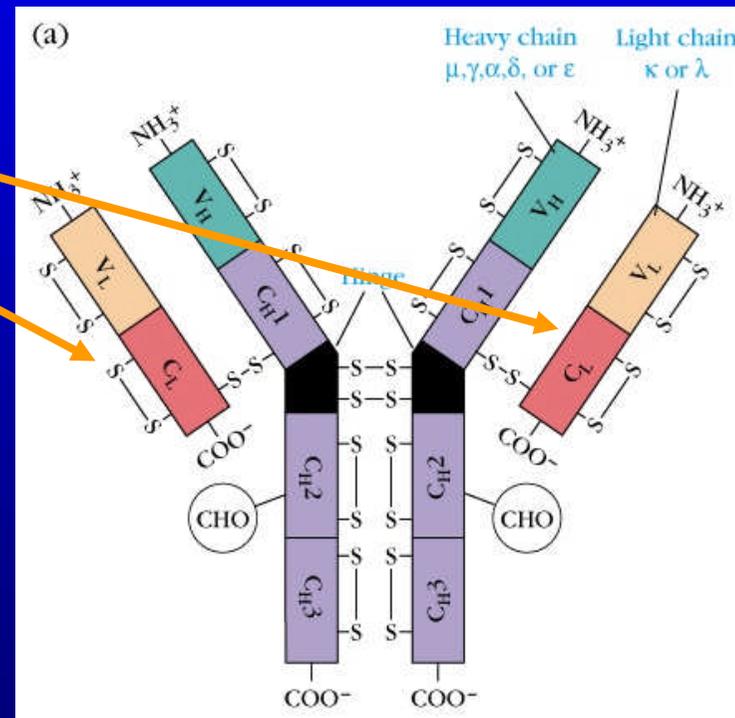


Fraction constante (Fc) et fraction de liaison à l'antigène (Fab)



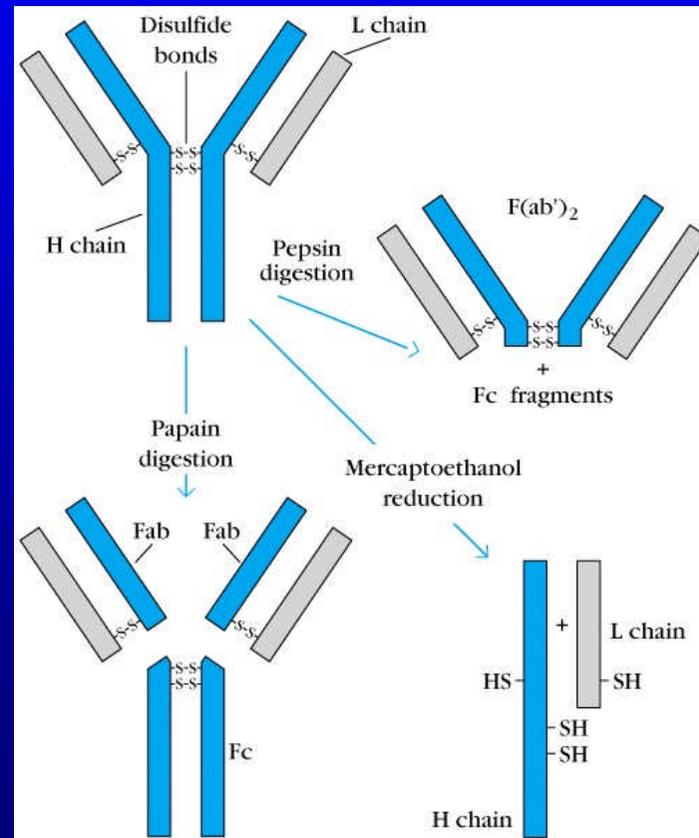
Attention : piège possible de nomenclature!

- Les chaînes légères ont des *régions constantes*!



Attention : piège possible de nomenclature!

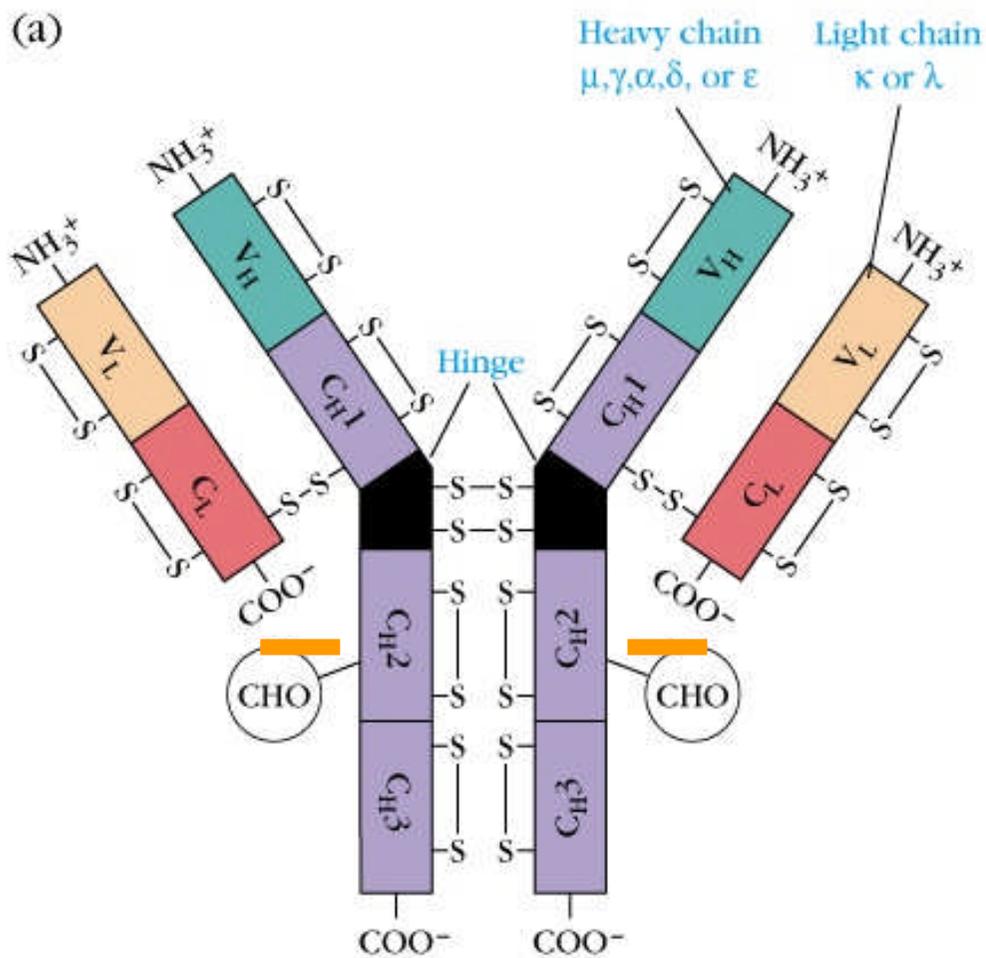
- mais elles ne constituent pas la fraction Fc *sensu stricto*



Attention : piège possible de nomenclature!

- En fait, le terme Fc signifie *fraction cristallisable* et non fraction constante
- L'ensemble des *régions* constantes d'une immunoglobuline comprend la fraction Fc et une partie de la fraction Fab
- Les régions variables d'une immunoglobulines ne représentent qu'une partie de la fraction Fab

Importance de la glycosylation des Fc



- Elimination des complexes immuns
- Solubilité des immunoglobulines

Chaînes légères

- Chez l'homme, 60% des Ig utilisent une chaîne κ et 40% une chaîne λ
 - le calcul du rapport κ/λ permet de diagnostiquer une prolifération monoclonale des lymphocytes B (myélome)
 - en outre, le myélome est souvent associé à un excès de chaînes légères (non incorporées dans des Ig) : protéine de *Bence-Jones*

Chaînes lourdes

- plusieurs types de chaînes lourdes : ce sont les *isotypes* μ , γ , α , δ et ε
- l'*isotype* de la chaîne lourde détermine à lui seul *la classe* de l'immunoglobuline
 - $\mu \rightarrow$ IgM
 - $\gamma \rightarrow$ IgG
 - $\alpha \rightarrow$ IgA
 - $\delta \rightarrow$ IgD
 - $\varepsilon \rightarrow$ IgE

Commutation *isotypique*

- au cours d'une réponse d'un clone de lymphocytes B contre un même antigène, l'isotype utilisé pour l'Ig secrétée varie de façon séquentielle
 - c'est la commutation isotypique (*switch*)

Sous-classes d'IgG et d'IgA

- Au sein des isotypes γ et α , on distingue des *sous-isotypes* qui déterminent donc des *sous-classes* d'IgG (IgG₁, IgG₂, IgG₃ et IgG₄) et d'IgA (IgA₁ et IgA₂)

Classes et sous-classes

TABLE 4-1 CHAIN COMPOSITION OF THE FIVE IMMUNOGLOBULIN CLASSES IN HUMANS

Class	Heavy chain	Subclasses	Light chain	Molecular formula
IgG	γ	$\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3, \gamma 4$	κ or λ	$\gamma_2\kappa_2$ $\gamma_2\lambda_2$
IgM	μ	None	κ or λ	$(\mu_2\kappa_2)_n$ $(\mu_2\lambda_2)_n$ $n = 1$ or 5
IgA	α	$\alpha 1, \alpha 2$	κ or λ	$(\alpha_2\kappa_2)_n$ $(\alpha_2\lambda_2)_n$ $n = 1, 2, 3,$ or 4
IgE	ϵ	None	κ or λ	$\epsilon_2\kappa_2$ $\epsilon_2\lambda_2$
IgD	δ	None	κ or λ	$\delta_2\kappa_2$ $\delta_2\lambda_2$

Classes et sous-classes

**TABLE 4-2 PROPERTIES AND BIOLOGICAL ACTIVITIES*
OF CLASSES AND SUBCLASSES OF HUMAN SERUM IMMUNOGLOBULINS**

Property/Activity	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	IgM [‡]	IgE	IgD
Molecular weight [†]	150,000	150,000	150,000	150,000	150,000– 600,000	150,000– 600,000	900,000	190,000	150,000
Heavy-chain component	γ1	γ2	γ3	γ4	α1	α2	μ	ε	δ
Normal serum level (mg/ml)	9	3	1	0.5	3.0	0.5	1.5	0.0003	0.03
In vivo serum half life (days)	23	23	8	23	6	6	5	2.5	3
Activates classical complement pathway	+	+/-	++	-	-	-	+++	-	-
Crosses placenta	+	+/-	+	+	-	-	-	-	-
Present on membrane of mature B cells	-	-	-	-	-	-	+	-	+
Binds to Fc receptors of phagocytes	++	+/-	++	+	-	-	?	-	-
Mucosal transport	-	-	-	-	++	++	+	-	-
Induces mast-cell degranulation	-	-	-	-	-	-	-	+	-

*Activity levels indicated as follows: ++ = high; + = moderate; +/- = minimal; - = none; ? = questionable.

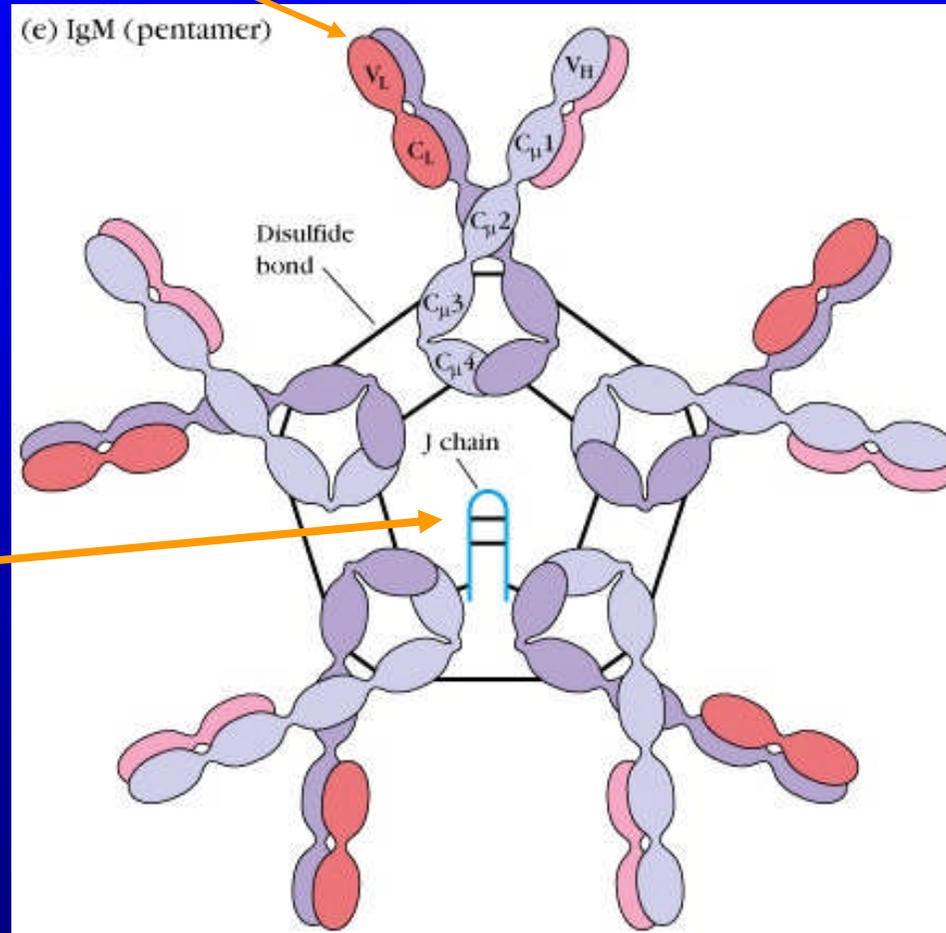
[†]IgG, IgE, and IgD always exist as monomers; IgA can exist as a monomer, dimer, trimer, or tetramer. Membrane-bound

IgM is a monomer, but secreted IgM in serum is a pentamer.

[‡]IgM is the first isotype produced by the neonate and during a primary immune response.

IgM

10 sites de fixation
à l'antigène



Chaîne J

3 sites
de
fixation
au C1q

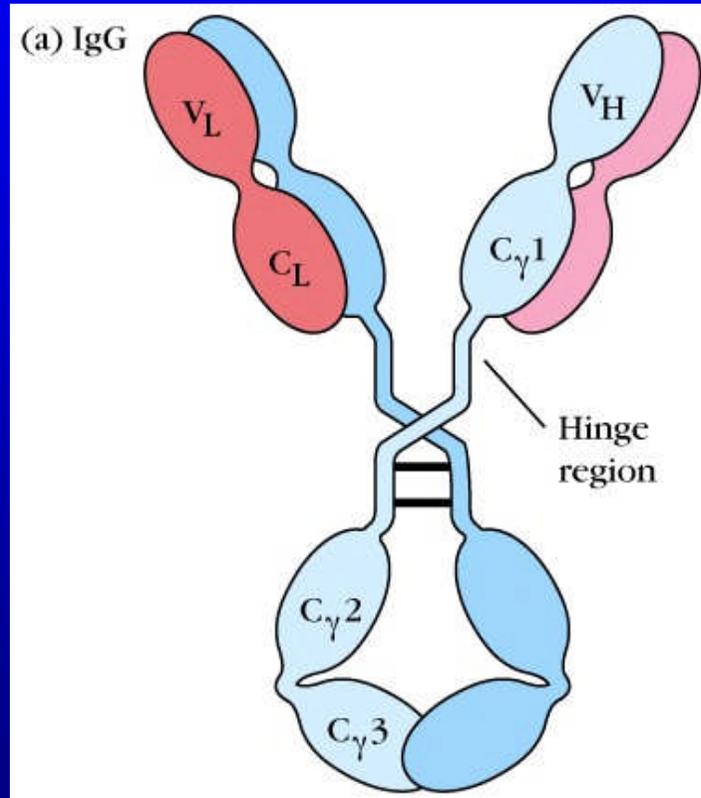
IgM

- Forme sécrétée pentamérique mais forme membranaire monomérique
- Compartiment *vasculaire*
- Les IgM sont sécrétées en grande partie avant l'hypermutation somatique, leur affinité est relativement faible sauf pour des antigènes multivalents (10 sites de fixation)
- Les IgM sont sécrétées *avant* les IgG lors d'une réponse immunitaire : première ligne de défense de l'immunité adaptative

IgM

- Les IgM sont trop grosses pour passer la barrière placentaire
- L'apparition d'IgM contre un agent infectieux chez le bébé signe une infection et non un transfert passif d'anticorps de la mère

IgG



Région charnière :
rôle dans la flexibilité

IgG

- Immunoglobuline majoritaire dans le sérum (70 à 75% des Ig totales)
- Intra- et extravasculaire
- Sécrétées après les IgM
- Selon la sous-classe considérée
 - bonne fixation aux récepteurs Fc γ R (IgG₁ et IgG₃)
 - fixation au C1q (IgG₁ et IgG₃)

Séquence dans la sécrétion des IgM et des IgG

- largement utilisée dans le diagnostic des maladies infectieuses
 - IgM+ IgG- infection aiguë
 - IgM+ IgG+ infection subaiguë
 - IgM- IgG+ infection ancienne

IgG

- Passent le placenta et interviennent dans la protection du foetus et du nouveau-né
- Un enfant né de mère séropositive pour le VIH sera toujours « séropositif » même s'il n'est pas infecté!

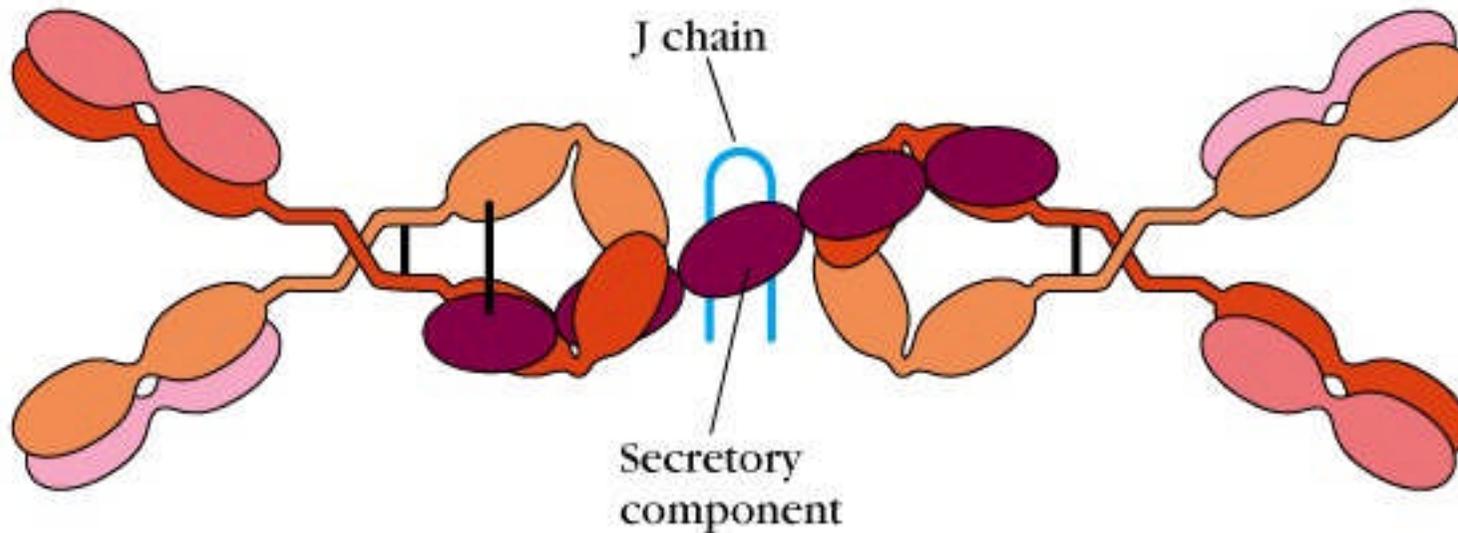
IgA

- Présente dans le sérum (15% des Ig) mais surtout importante par sa présence dans les sécrétions
 - digestives
 - respiratoires
 - génito-urinaires
 - colostrum
 - larmes

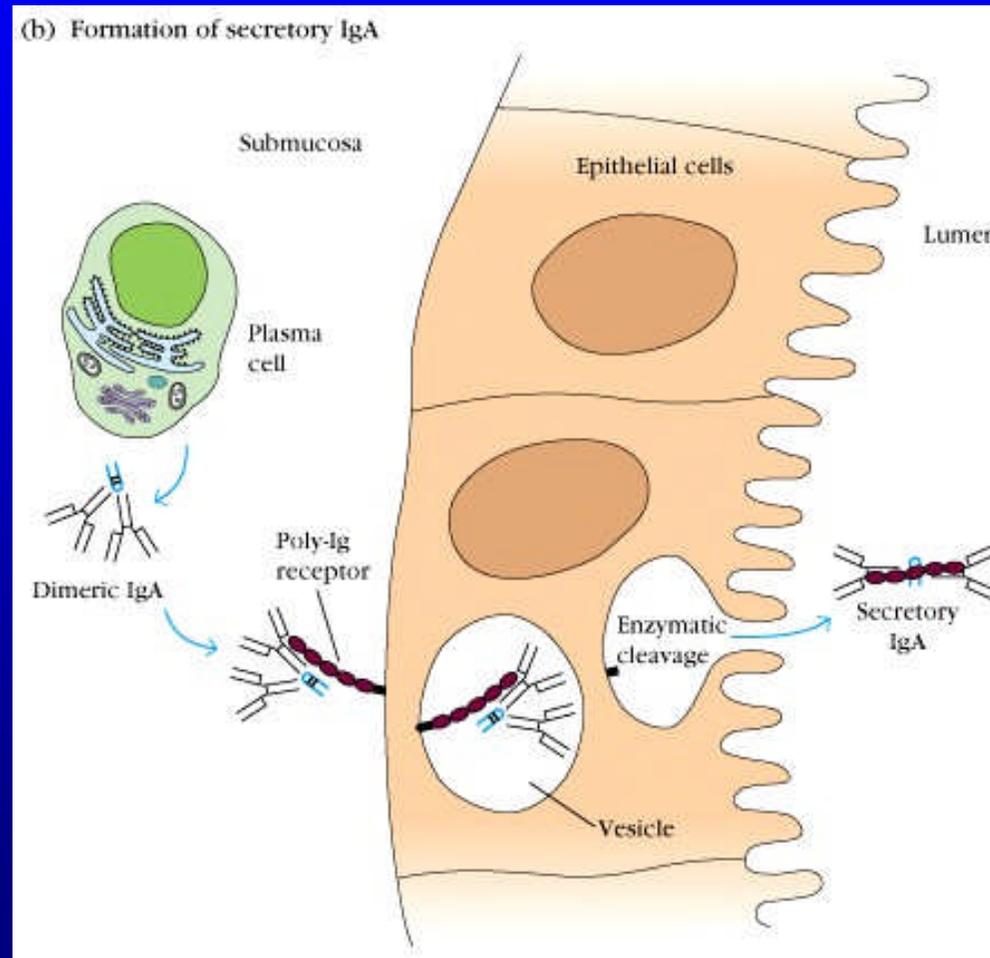
IgA

- la forme sérique est monomérique
- la forme sécrétée est polymérique
 - 2 IgA
 - chaîne J
 - pièce sécrétoire

(a) Structure of secretory IgA



Sécrétion des IgA

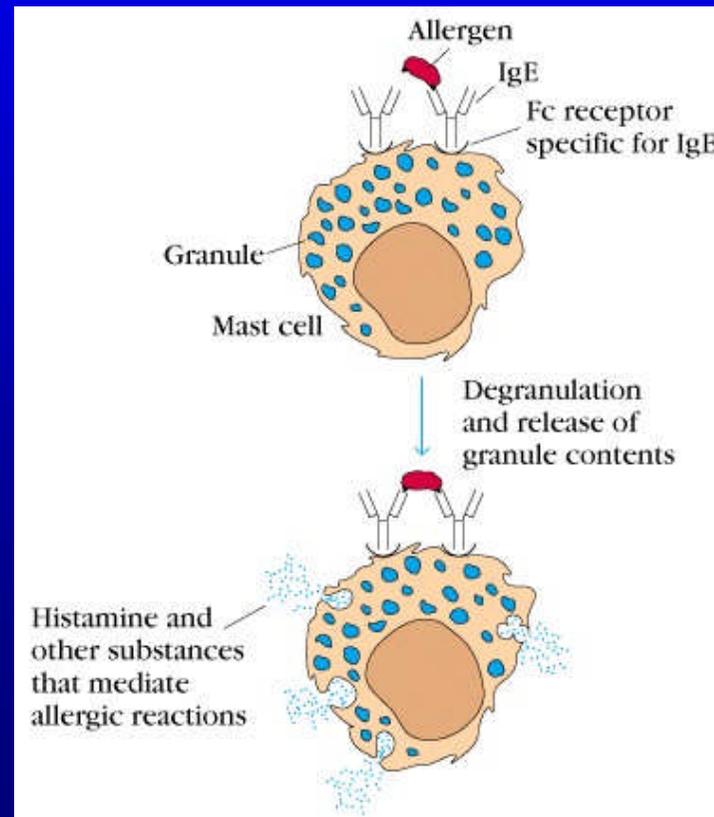


IgA

- Rôle fondamental dans l'immunité muqueuse
- Exercent surtout une fonction neutralisante

IgE

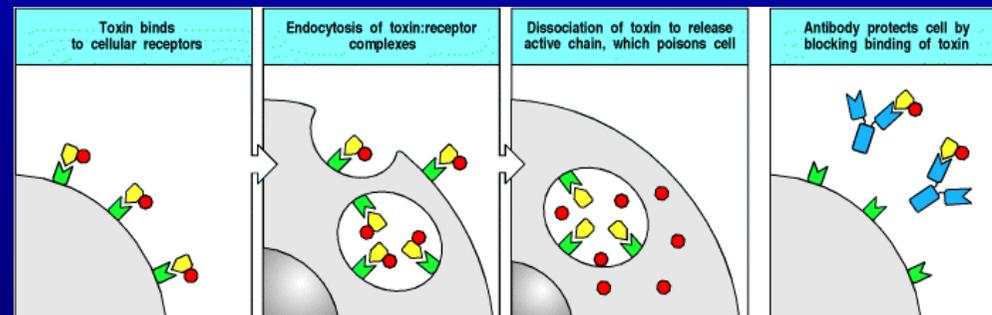
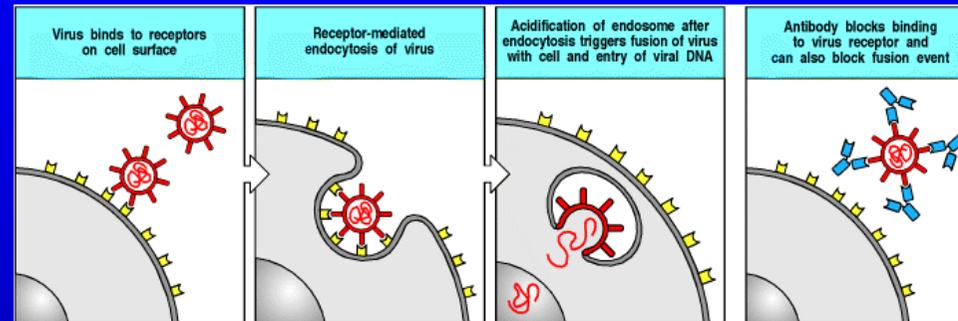
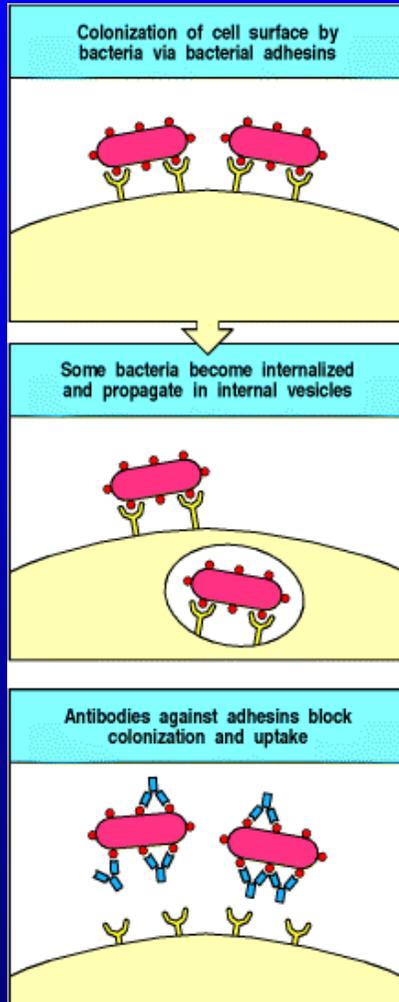
- Phénomène de Prausnitz et Kustner
- Dégranulation des basophiles et des mastocytes



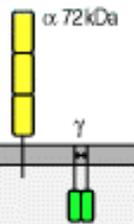
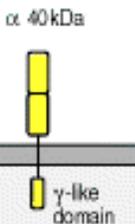
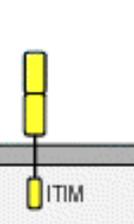
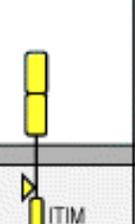
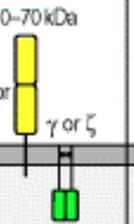
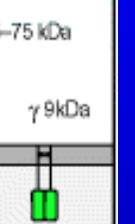
Fonctions antimicrobiennes des immunoglobulines

- 1. Neutralisation
- 2. Activation de la voie classique du complément
- 3. Opsonisation

Neutralisation



Récepteur pour Fc

Receptor	FcγRI (CD64)	FcγRII-A (CD32)	FcγRII-B2 (CD32)	FcγRII-B1 (CD32)	FcγRIII (CD16)	FcεRI	FcαRI (CD89)
Structure							
Binding	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgG1	IgE	IgA1, IgA2
Order of affinity	10^8 M^{-1} 1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	$2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ 1) IgG1 2) IgG3=IgG2* 3) IgG4	$2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ 1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	$2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$ 1) IgG1=IgG3 2) IgG4 3) IgG2	$5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ IgG1=IgG3	10^{10} M^{-1}	10^7 M^{-1} IgA1=IgA2
Cell type	Macrophages Neutrophils† Eosinophils† Dendritic cells	Macrophages Neutrophils Eosinophils Platelets Langerhans' cells	Macrophages Neutrophils Eosinophils	B cells Mast cells	NK cells Eosinophils Macrophages Neutrophils Mast cells	Mast cells Eosinophils† Basophils	Macrophages Neutrophils Eosinophils†
Effect of ligation	Uptake Stimulation Activation of respiratory burst Induction of killing	Uptake Granule release (eosinophils)	Uptake Inhibition of stimulation	No uptake Inhibition of stimulation	Induction of killing (NK cells)	Secretion of granules	Uptake Induction of killing

Functional activity	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralization	+	-	++	++	++	++	++	-
Opsonization	-	-	+++	*	++	+	+	-
Sensitization for killing by NK cells	-	-	++	-	++	-	-	-
Sensitization of mast cells	-	-	+	-	+	-	-	+++
Activates complement system	+++	-	++	+	+++	-	+	-

Distribution	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Transport across epithelium	+	-	-	-	-	-	+++ (dimer)	-
Transport across placenta	-	-	+++	+	++	+/-	-	-
Diffusion into extravascular sites	+/-	-	+++	+++	+++	+++	++ (monomer)	+
Mean serum level (mg ml ⁻¹)	1.5	0.04	9	3	1	0.5	2.1	3x10 ⁻⁵

Déterminants antigéniques sur les immunoglobulines

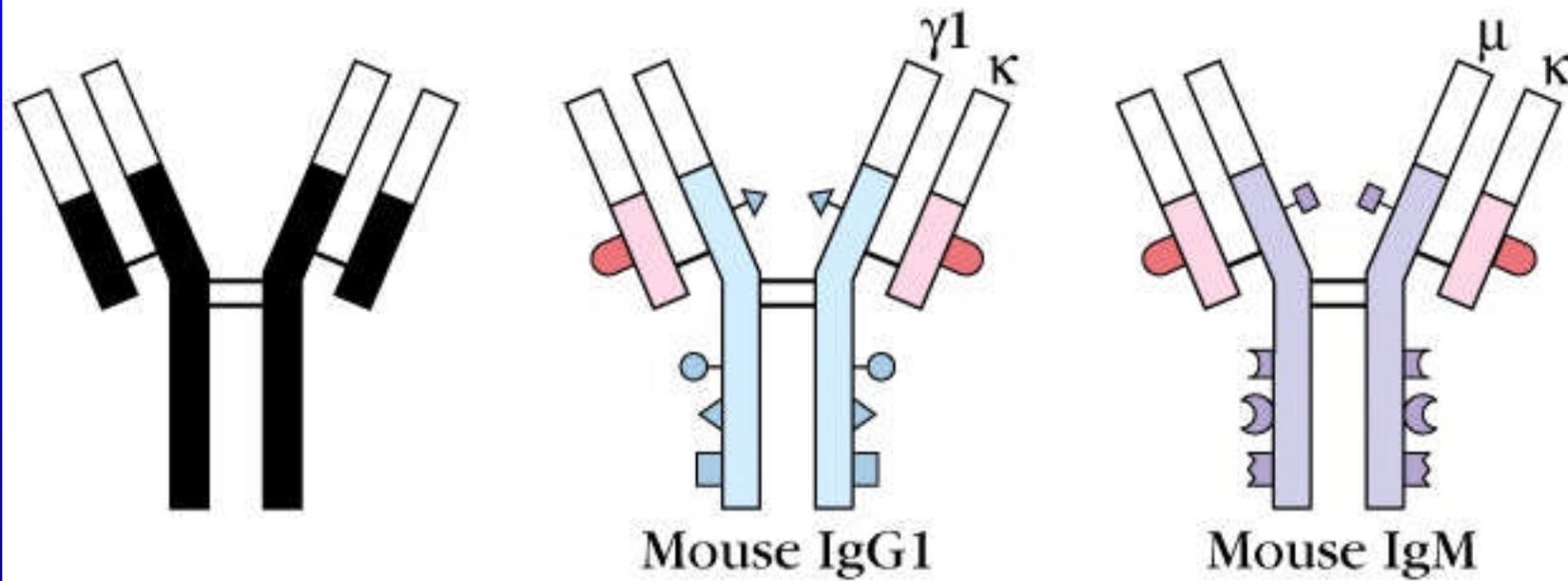
- Une immunoglobuline est une protéine : elle peut donc être elle-même reconnue comme un antigène par des anticorps
- On distingue plusieurs types de déterminants antigéniques sur les immunoglobulines

Déterminants antigéniques sur les immunoglobulines

- Déterminants isotypiques
 - les Ig des différentes espèces animales ont des *domaines constants* de séquence et parfois de structure différents
 - les déterminants *isotypiques* sont propres à une classe ou sous-classe d'Ig et sont présentes chez tous les individus d'une même espèce. Elles définissent des marqueurs sérologiques des régions constantes des chaînes lourdes et légères

Déterminants isotypiques

(a) Isotypic determinants

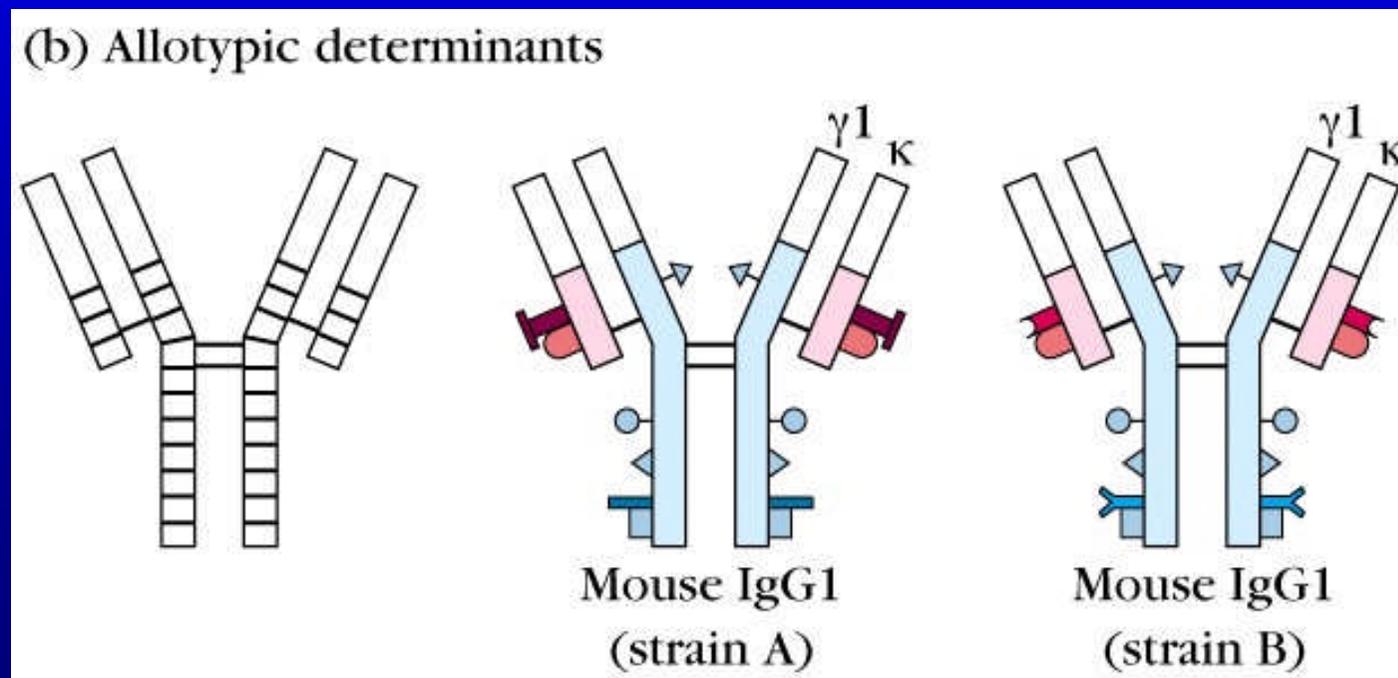


Allotypie

- Variations antigéniques d'une *même protéine* au sein de la même espèce

Déterminants antigéniques sur les immunoglobulines

- Déterminants allotypiques



Importante allotypie des Ig chez l'homme

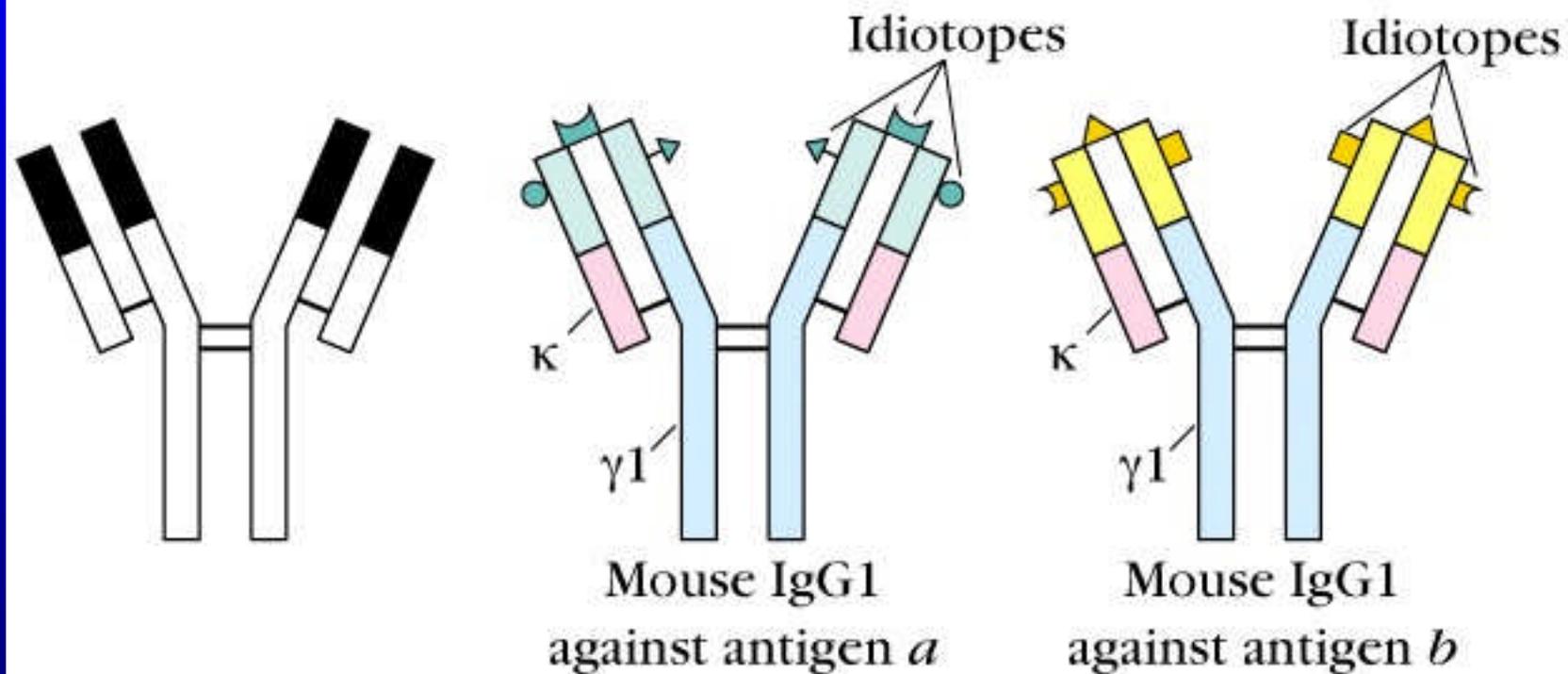
- Réactions transfusionnelles
- Alloimmunisation foeto maternelle

Déterminants antigéniques sur les immunoglobulines

- Déterminants idiotypiques : déterminants antigéniques présents sur les domaines *variables* des Ig, soit au niveau des CDR, soit en dehors

Déterminants idiotypiques = idiotopes

(c) Idiotypic determinants



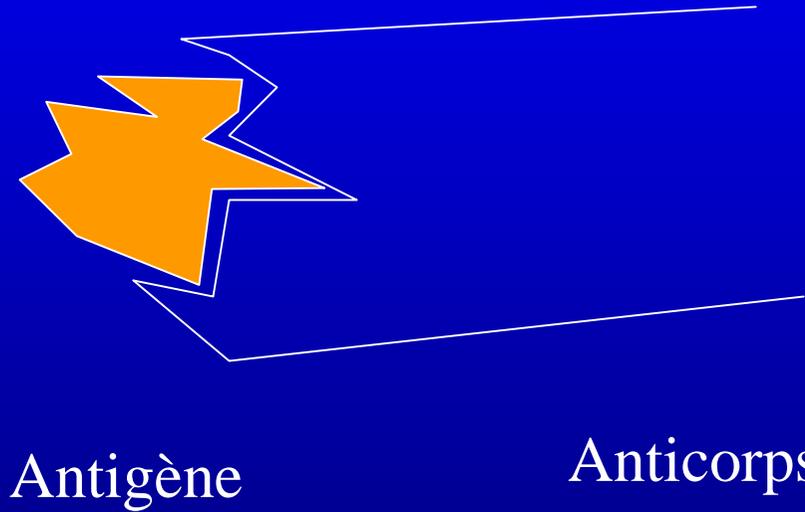
Déterminants idiotypiques

- On peut obtenir des anticorps anti-idiotype en injectant à un animal une grande quantité d'Ig de même idiotype (de même spécificité)

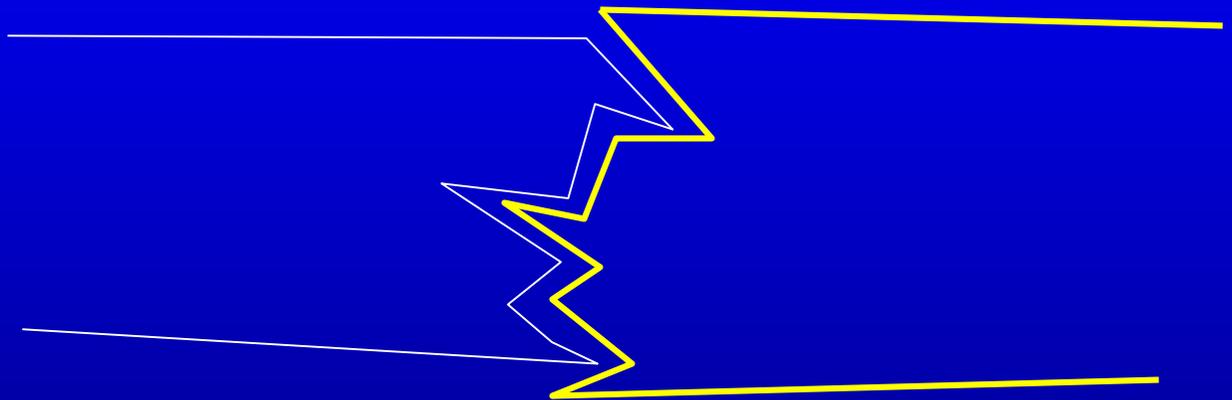
Déterminants idiotypiques

- Tous les individus développent des anticorps dirigés contre les idiotypes de leur propres Ig
- Ils participent vraisemblablement à la *régulation de la réponse immunitaire* : théorie du réseau idiotypique

Réseau idiotypique

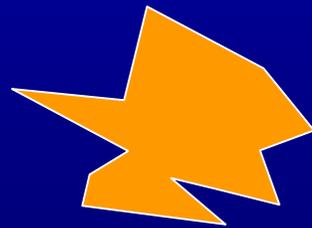


Réseau idiotypique



Anticorps 1

Anticorps 2

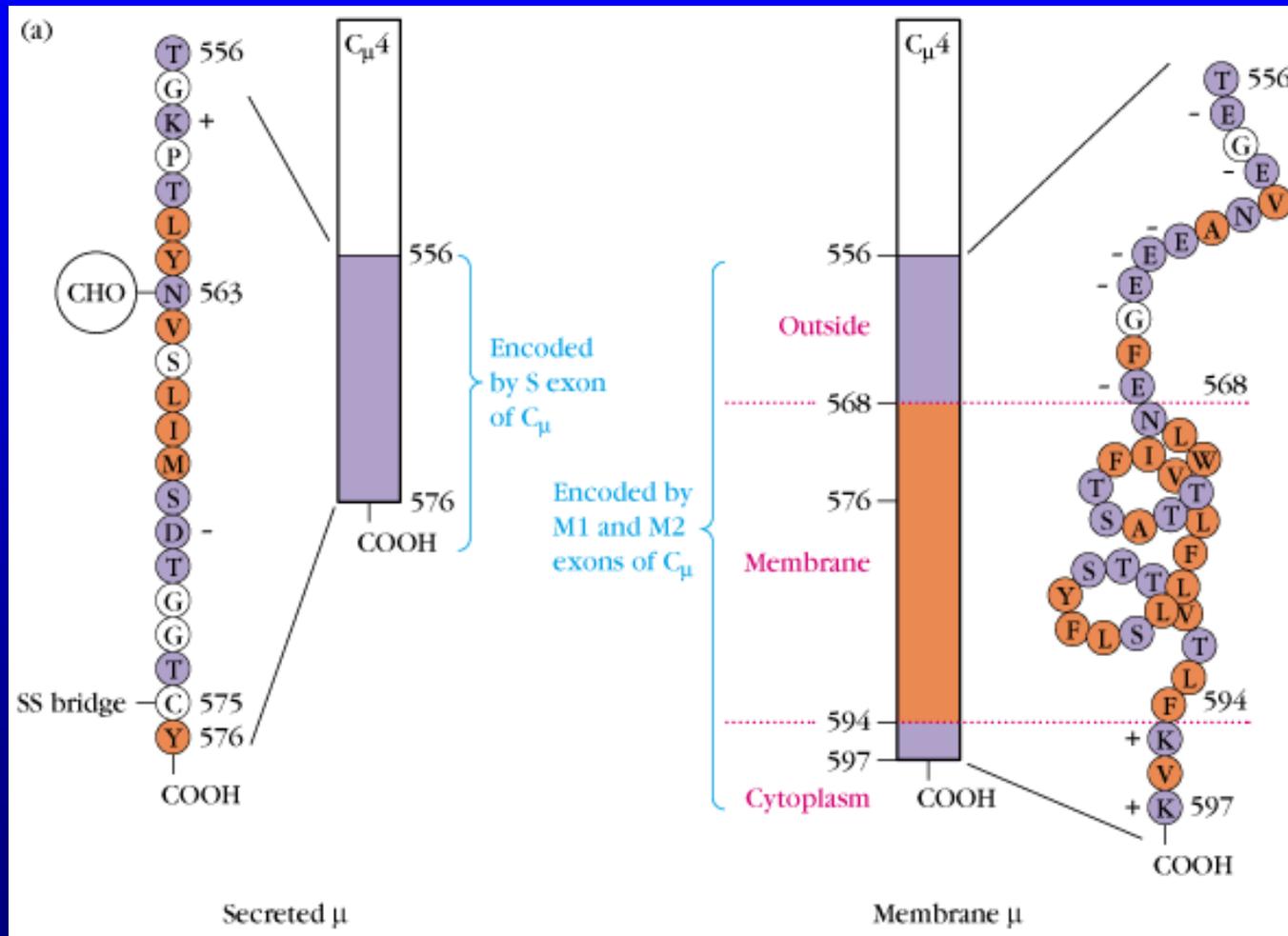


Antigène

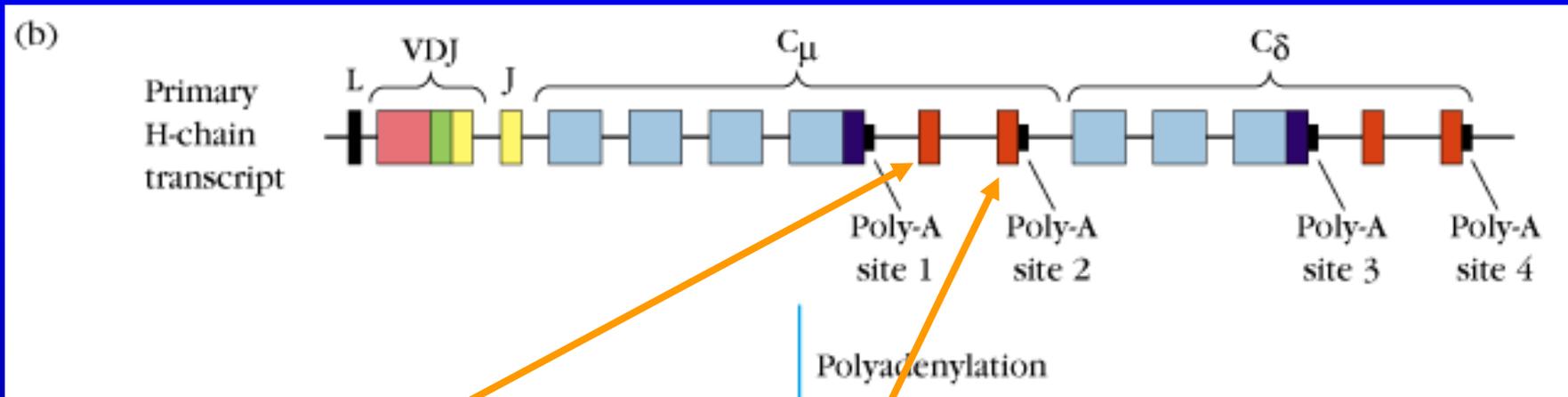
BCR = B cell receptor

- Toutes les Ig existent sous forme membranaire (mIg) et sous forme soluble (sIg)
- Au sein d'un clone donné, les Ig membranaires et les Ig solubles ont une structure légèrement différentes : la forme sécrétoire est tronquée par rapport à la forme membranaire

BCR



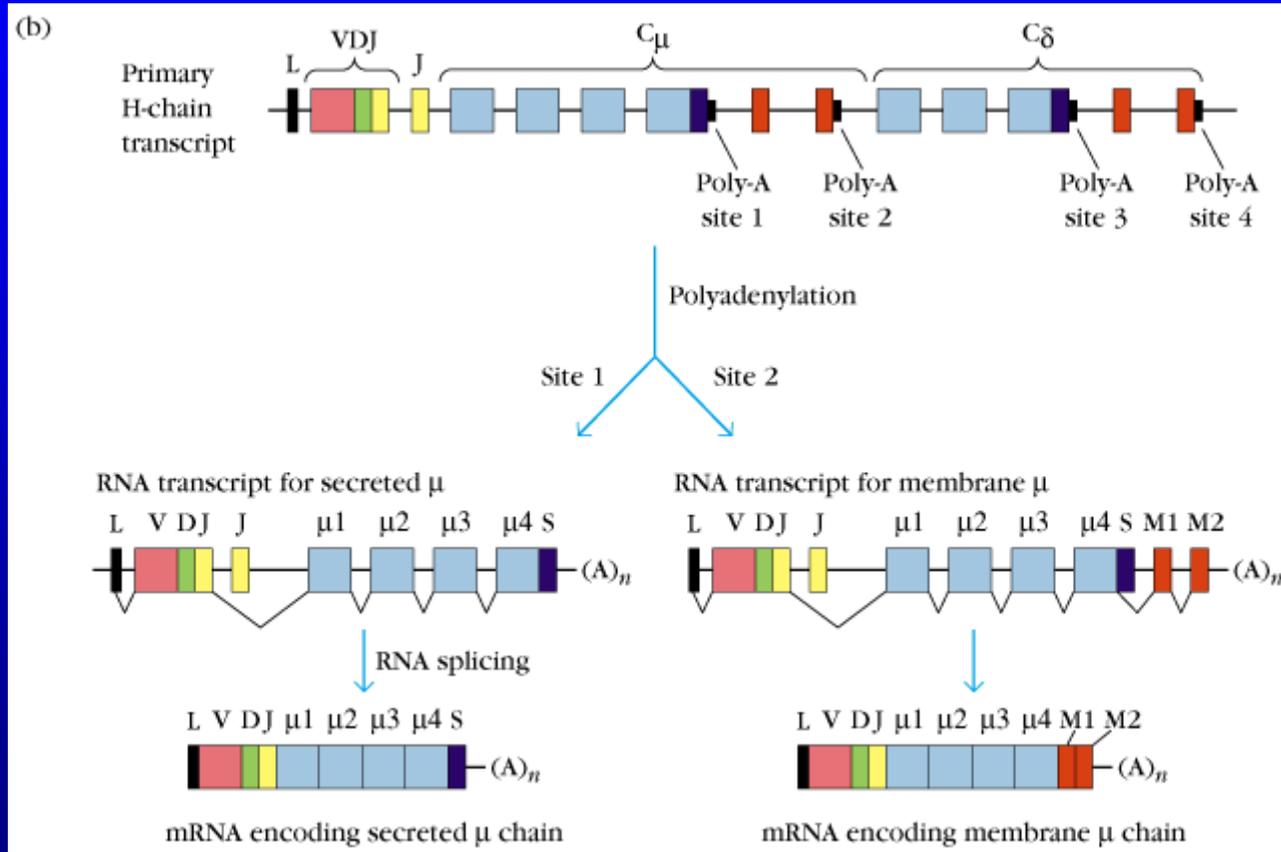
Epissage alternatif



Exon codant pour segment intramembranaire

Exon codant pour queue intracytoplasmique

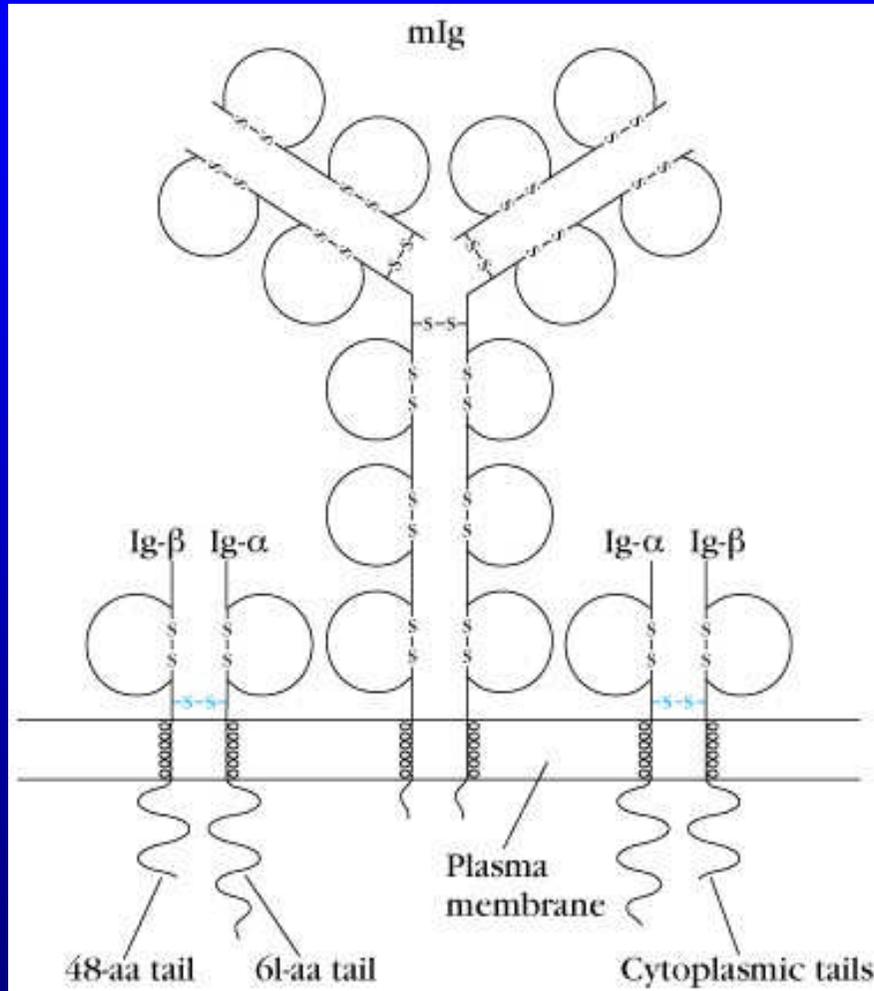
Epissage alternatif



BCR

- Un récepteur membranaire qui contrôle l'activation cellulaire doit pouvoir transmettre des signaux d'activation vers l'intérieur de la cellule
- La queue intracytoplasmique des Ig membranaires est trop courte pour cela
- Des structures spécialisées dans la transduction du signal sont étroitement associées aux Ig membranaires

BCR



Hétérodimères Ig- α /Ig- β
qui ne sont pas impliqués
dans la reconnaissance de
l'antigène

Questions

