

Les Immunoglobulines : Structure et fonctions

Frédéric Batteux, Olivier Garraud, Lionel Prin,

Yves Renaudineau, Laurent Vallat

I.Introduction	2
II-Structure générale d'une molécule d'immunoglobuline (Figures 9 et 10)	2
II-1-Structure générale des molécules d'immunoglobulines	2
II-1-a. Structure de base d'une immunoglobuline.....	2
II.1.b. La molécule d'immunoglobuline est organisée en domaines	2
II-1-c.La molécule d'immunoglobuline comporte deux régions distinctes	3
II-1-d.Variabilité des anticorps (Figure 11)	3
II-2. Structure et répartition des différentes classes et sous-classes d'immunoglobulines. .	3
III–Interactions antigène-anticorps.....	5
IV Fonctions effectrices des anticorps	5
IV-1. Fonctions effectrices portées par le fragment Fab	5
IV-1-a. Réactions de neutralisation des toxines bactériennes.....	5
IV-1-b. Inhibition de l'adhésion bactérienne aux surfaces cellulaires	5
IV-1-c. Blocage de l'infectiosité des virus	5
IV-2. Fonctions effectrices portées par le fragment Fc	6
IV-2-a. Transport des anticorps	6
IV-2-b. Interactions entre anticorps et cellules dans la réponse humorale	6

I.Introduction

Les immunoglobulines encore appelées anticorps sont les effecteurs solubles de l'immunité humorale spécifique d'antigène. Elles comportent une partie variable, différente pour chaque anticorps, capable de reconnaître l'épitope d'un antigène, et une partie effectrice permettant que cette reconnaissance soit suivie d'effets dans le système immunitaire.

II-Structure générale d'une molécule d'immunoglobuline (Figures 9 et 10)

II-1-Structure générale des molécules d'immunoglobulines

II-1-a. Structure de base d'une immunoglobuline

Les immunoglobulines sont des molécules symétriques formées de quatre chaînes polypeptidiques homologues 2 à 2 et reliées par des ponts disulfures: deux chaînes lourdes (H pour heavy) et deux chaînes légères (L pour light).

Chaînes lourdes

Il existe cinq types de chaînes lourdes, désignées par les lettres grecques γ (gamma), α (alpha), μ (mu), δ (delta), ϵ (epsilon) qui définissent les cinq **classes** d'immunoglobulines, respectivement IgG, IgA, IgM, IgD, et IgE. Certaines classes sont divisées en sous classes comme pour les IgG (IgG1 à IgG4) et les IgA (IgA1 et IgA2).

Chaînes légères

Il existe deux types de chaînes légères, appelées κ (kappa) et λ (lambda) qui peuvent se combiner avec n'importe quel type de chaîne lourde. Pour une immunoglobuline donnée, les deux chaînes légères sont toujours identiques. Le rapport entre les anticorps porteurs de chaînes légères κ et λ varie d'une espèce à l'autre, ce rapport est de 2/1 chez l'homme.

II.1.b. La molécule d'immunoglobuline est organisée en domaines

Les chaînes lourdes et légères de la molécule d'immunoglobuline sont constituées de **domaines** d'environ 110 acides aminés stabilisés par des ponts disulfures intracaténaux. Chaque domaine est constitué de deux séries de feuillets beta-plissés antiparallèles reliés par des boucles d'acides aminés dans lesquelles se trouvent les régions CDR (voir plus bas). Les chaînes légères comportent deux domaines alors que les chaînes lourdes en possèdent quatre (IgD, IgG, IgA) ou cinq (IgM et IgE).

Les domaines amino-terminaux des chaînes lourdes et légères varient considérablement d'un anticorps à l'autre. Ils sont notés respectivement VH (variable heavy) et VL (variable light). Les autres domaines des chaînes légères et lourdes sont constants et notés CL (constant light), ou CH1, CH2, CH3 (constant heavy 1, 2 et 3) voire CH4.

L'association est telle que les domaines VH et VL sont appariés de même que les domaines CH1 et CL. Les deux domaines CH3 des chaînes lourdes interagissent l'un avec l'autre, alors que la composition en sucres des domaines CH2 empêche une telle interaction.

II-1-c. La molécule d'immunoglobuline comporte deux régions distinctes

L'association VH-VL constitue le site de fixation de l'anticorps pour l'antigène. On appelle Fab (**F**ragment **a**ntibody) l'association entre les domaines VH-VL-CH1-CL. Chaque monomère d'immunoglobuline comporte donc deux Fab.

La partie constante des deux chaînes lourdes associées comportant les domaines CH2-CH3, voire CH4) constitue le Fc. Cet acronyme désigne historiquement la capacité de cette structure à cristalliser lorsque des immunoglobulines sont digérées par de la papaïne.

II-1-d. Variabilité des anticorps (Figure 11)

Variation isotypique

Chaque chaîne d'immunoglobuline définit un **isotype** avec une structure en acides aminés qui lui est propre dans chaque espèce. Ainsi, lorsqu'une immunoglobuline humaine est injectée à un animal elle induit une réponse immunitaire dirigée contre l'immunoglobuline injectée. Les anticorps synthétisés par l'animal sont appelés anticorps anti-isotype. Par exemple, les anticorps anti-IgA humaines ne reconnaissent que les IgA de l'homme.

Variation allotypique

La variation allotypique (**allotypes**) concerne quelques acides aminés, rend compte de variations génétiques (polymorphisme) à l'intérieur d'une même espèce et implique le plus souvent les régions constantes des chaînes lourdes. Un allotype donné est donc retrouvé pour un sous-groupe d'individus dans une même espèce.

Variation idiotypique

Les modifications de la séquence en acides aminés de la région variable, en particulier dans la zone hypervariable directement responsable de la spécificité du site anticorps, déterminent l'existence des **idiotypes** liés aux réarrangements VDJ et VJ des gènes des immunoglobulines survenant lors de la maturation des lymphocytes B dans la moelle osseuse.

II-2. Structure et répartition des différentes classes et sous-classes d'immunoglobulines.

On distingue chez la plupart des mammifères cinq classes d'immunoglobulines : IgG, IgA, IgM, IgD, et IgE. Elles diffèrent par leur composition en acides aminés et en sucres et par conséquent par leur masse moléculaire et leur charge. A ces différences entre les classes s'ajoute l'hétérogénéité des sous-classes à l'intérieur de chaque classe.

Les IgG sont des monomères réparties uniformément dans les compartiments intra- et extravasculaires. Elles constituent la classe majoritaire lors de la réponse secondaire et l'essentiel des gammaglobulines plasmatiques.

Les IgA sont majoritaires dans les sécrétions muqueuses (salive, colostrum, lait, sécrétions bronchiques et uro-génitales) et elles sont à plus de 80% sous forme dimérique, maintenues sous cette forme par la pièce J. Les IgA sécrétoires existent principalement sous forme dimérique en association avec la pièce sécrétoire ou poly Ig-Receptor. Dans les muqueuses, les dimères d'IgA sont sécrétés par les plasmocytes sous-épithéliaux et s'associent avec la pièce sécrétoire, synthétisée par les cellules épithéliales, au cours de la traversée de la barrière épithéliale. La pièce sécrétoire facilite le transport et protège les IgA de la protéolyse. La sous-classe IgA1 est majoritaire dans le sérum, la sous-classe IgA2 est surtout présente dans les sécrétions (voir chapitre 16).

Les IgM présentent une structure pentamérique et sont essentiellement confinées dans le compartiment intravasculaire. Les IgM constituent la plupart des anticorps "naturels" et sont majoritaires lors de la réponse primaire. Les IgM possèdent un domaine constant supplémentaire et sont associées entre elles par la pièce J.

Les IgD sont des monomères qui représentent moins de 1% des immunoglobulines plasmatiques. Leur fonction biologique n'est pas connue précisément.

Les IgE sont des monomères à quatre domaines constants. Elles sont présentes soit sous forme de traces dans le sérum, soit fixées à la surface des mastocytes et des basophiles à un récepteur de haute affinité (FcεRI). Les IgE jouent un rôle dans l'immunité anti-parasitaire contre les helminthes, et dans les réactions d'hypersensibilité immédiate.

Principales caractéristiques des différentes classes d'Immunoglobulines.

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Masse moléculaire (kDa)	150	160	900	185	200
Sous classes	G1 à G4	A1 et A2	1	1	1
Nombre de sous unités	1	1 ou 2	5	1	1
% sucres	3	8	12	13	12
% total des immunoglobulines	75	15 à 20	10	<1%	<0.01
Concentration sérique (g/L)	8 à 18	3,5 à 4,5	1 à 2	0-0.4 (<100 UI/mL)	0.02-0.5 (<250 UI/mL)

III–Interactions antigène-anticorps.

Les séquences d'acides aminés des régions variables des chaînes lourdes et légères, dérivant des réarrangements géniques VDJ et VJ, ont une très grande variabilité d'une immunoglobuline à l'autre. Elles contiennent des **régions hypervariables** («régions déterminant la complémentarité» ou **CDR** pour **Complementary Determining Region**) et des régions charpentes (FR pour **Framework Regions**).

Le repliement des chaînes peptidiques des régions VH et VL permet de rapprocher dans l'espace les 6 CDR qui forment chacun une boucle, l'ensemble constituant le site de liaison de l'antigène.

De nombreuses liaisons non-covalentes participent à l'interaction entre l'antigène et les acides aminés du site anticorps. Bien que ces forces attractives (liaisons hydrogène, hydrophobes, forces de Van der Waals et électrostatiques) soient faibles, leur grand nombre permet une énergie de liaison élevée entre le déterminant antigénique (**épitope**) et le site anticorps (**paratope**). La force de liaison antigène-anticorps est appelée **affinité** de l'anticorps. L'**avidité** désigne la force avec laquelle un anticorps multivalent se fixe à un antigène plurivalent.

IV Fonctions effectrices des anticorps

IV-1. Fonctions effectrices portées par le fragment Fab

IV-1-a. Réactions de neutralisation des toxines bactériennes

De nombreuses bactéries exercent leur pouvoir pathogène en sécrétant des protéines appelées toxines. Pour exercer son pouvoir pathogène, la toxine doit interagir avec un récepteur spécifique à la surface de la cellule cible. Les anticorps qui reconnaissent la toxine et empêchent son interaction avec la cellule sont des anticorps neutralisants appelés antitoxines. Dans le compartiment extracellulaire ce sont surtout des IgG alors qu'il s'agit d'IgA au niveau des surfaces muqueuses de l'organisme.

IV-1-b. Inhibition de l'adhésion bactérienne aux surfaces cellulaires

De nombreuses bactéries possèdent des protéines d'adhésion appelées «adhésines». Des anticorps dirigés contre ces protéines inhibent l'adhésion et préviennent l'infection.

IV-1-c. Blocage de l'infectiosité des virus

Lorsqu'un virus infecte une cellule, il doit d'abord se fixer sur un récepteur membranaire spécifique. Les anticorps spécifiques de virus peuvent prévenir l'infection virale soit en bloquant la fixation du virus sur son récepteur, soit en désorganisant la structure de la particule virale.

IV-2. Fonctions effectrices portées par le fragment Fc

IV-2-a. Transport des anticorps

Les IgG maternelles peuvent traverser le placenta et être déversées dans la circulation sanguine du fœtus. Ainsi, à la naissance, les nouveaux-nés ont un taux et un répertoire d'IgG plasmatiques équivalents à celui de leur mère. Le transport sélectif des IgG de la mère au fœtus est assuré par les **récepteurs néonataux au fragment Fc (FcRn)** présents au niveau du placenta.

Au niveau de la lamina propria des muqueuses, les IgA dimériques sont internalisées par la cellule épithéliale, ce processus est appelé **transcytose**. Le dimère d'IgA s'associe avec la pièce sécrétoire, et le complexe est libéré à la surface des muqueuses et dans les sécrétions.

IV-2-b. Interactions entre anticorps et cellules dans la réponse humorale

Afin d'éliminer physiquement les pathogènes, les anticorps peuvent activer le système du complément (voir chapitre 10). Ils peuvent également activer une grande variété de cellules effectrices en interagissant avec les récepteurs au fragment Fc des immunoglobulines (FcR) qu'elles expriment à leur surface.

Phagocytose et dégradation des particules opsonisées

De nombreuses bactéries sont reconnues, ingérées et détruites par les cellules phagocytaires (macrophages et polynucléaires). Cependant, certaines bactéries pathogènes ont des capsules polysaccharidiques qui empêchent leur phagocytose directe. Ces bactéries deviennent sensibles à la phagocytose lorsqu'elles sont recouvertes d'anticorps spécifiques. Le recouvrement par des anticorps d'un microorganisme pour permettre sa phagocytose est appelé opsonisation. S'il s'agit d'antigènes solubles, leur interaction avec des anticorps et le système du complément formera des complexes immuns dont la phagocytose sera favorisée par le même mécanisme.

Cytotoxicité dépendante du complément (CDC)

Les anticorps fixés sur leur antigène peuvent activer la voie classique du complément. Si l'activation de ce système va à son terme, la formation du complexe d'attaque membranaire conduit à la lyse de la cellule sur laquelle se sont initialement fixés les anticorps.

Cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC)

Une cellule infectée par un virus peut exprimer des protéines virales à sa surface et être reconnue par des anticorps spécifiques. Le fragment Fc de ces anticorps peut alors interagir avec les FcR présents sur les cellules NK, les monocytes/macrophages ou les polynucléaires et activer ces dernières pour détruire la cellule cible.

Ainsi, les cellules NK expriment le récepteur Fc γ RIII (CD16) qui reconnaît les IgG1 et les IgG3. Le mécanisme de lyse des cellules NK est identique à celui des cellules T CD8⁺ cytotoxiques et implique le système perforine-granzyme. Ce processus est appelé ADCC (**Antibody Dependent Cell-mediated Cytotoxicity**).

A retenir

- Les immunoglobulines sont des doubles hétérodimères glycoprotéiques comportant deux chaînes lourdes identiques et deux chaînes légères identiques (isotypes)
- Il existe cinq classes d'immunoglobulines : IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, par ordre de concentration plasmatique.
- Chaque classe est associée soit à une chaîne légère kappa soit à une chaîne légère lambda
- La partie variable des immunoglobulines leur confère leur spécificité pour l'antigène (activité anticorps)
- La partie constante des chaînes lourdes des immunoglobulines gouverne les fonctions effectrices des immunoglobulines

Figure 9. Structure d'une molécule d'immunoglobuline (ici IgG).

La molécule est composée de 12 domaines de structure comparable, définissant la superfamille des immunoglobulines. Chaque domaine est composé de feuillets beta-plissés reliés par des boucles d'acides aminés. Au niveau des domaines variables (VH,VL), ces boucles constituent les sites de reconnaissance de l'antigène (CDR = **C**omplementary **D**etermining **R**egions).

A noter que l'immunoglobuline comporte :

- deux chaînes lourdes (H) identiques entre elles (en bleu clair) comportant trois domaines constants (CH) et un domaine variable (VH)
- deux chaînes légères (L) identiques entre elles (en bleu foncé), comportant un domaine constant (CL) et un domaine variable (VL).

Par ailleurs la partie variable définit le Fab (Fragment antibody) et la partie constante des chaînes lourdes définit le fragment Fc (Fragment cristallisable).

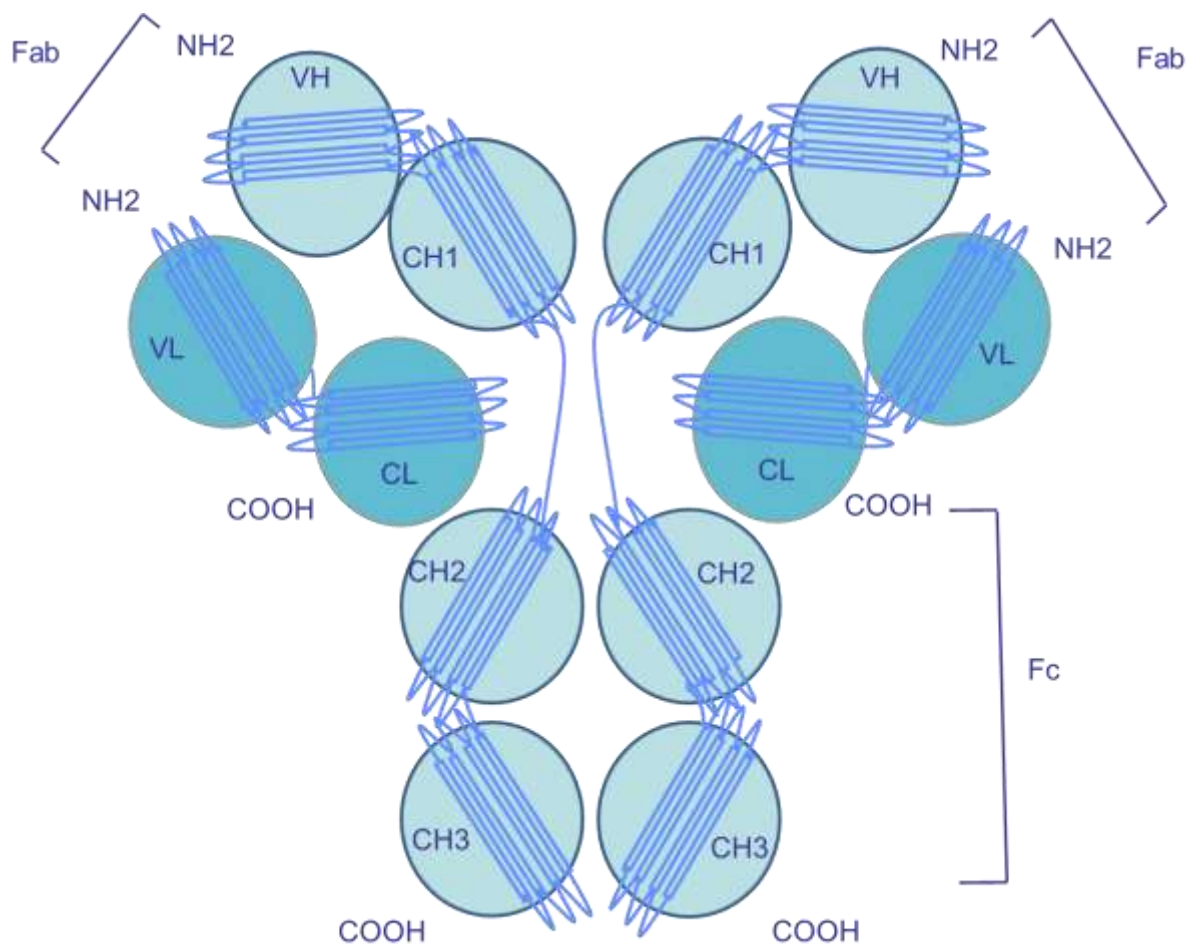


Figure 10. Classes et sous-classes d'immunoglobulines

Les IgG (en bleu) comportent 4 sous-classes se différenciant par la composition en acides aminés de leur chaîne lourde et par la longueur de leur région charnière.

Il n'y a pas de sous-classe pour les IgD (en orange) qui ressemblent aux IgG, ni pour les IgE (en rouge) qui ont par contre un quatrième domaine constant.

Il y a deux sous-classes d'IgA (en vert) se différenciant par la composition en acides aminés de leur chaîne lourde et par la longueur de leur région charnière.

Les IgM (en mauve) sont des pentamères composés de monomères à quatre domaines constants reliés par une pièce J (en jaune).

A noter que les deux chaînes légères (en violet), qui peuvent être kappa ou lambda s'associent indifféremment à tout type de chaîne lourde, tout en restant identiques (isotype kappa ou lambda, et spécificité du domaine VL) au sein d'une immunoglobuline donnée.

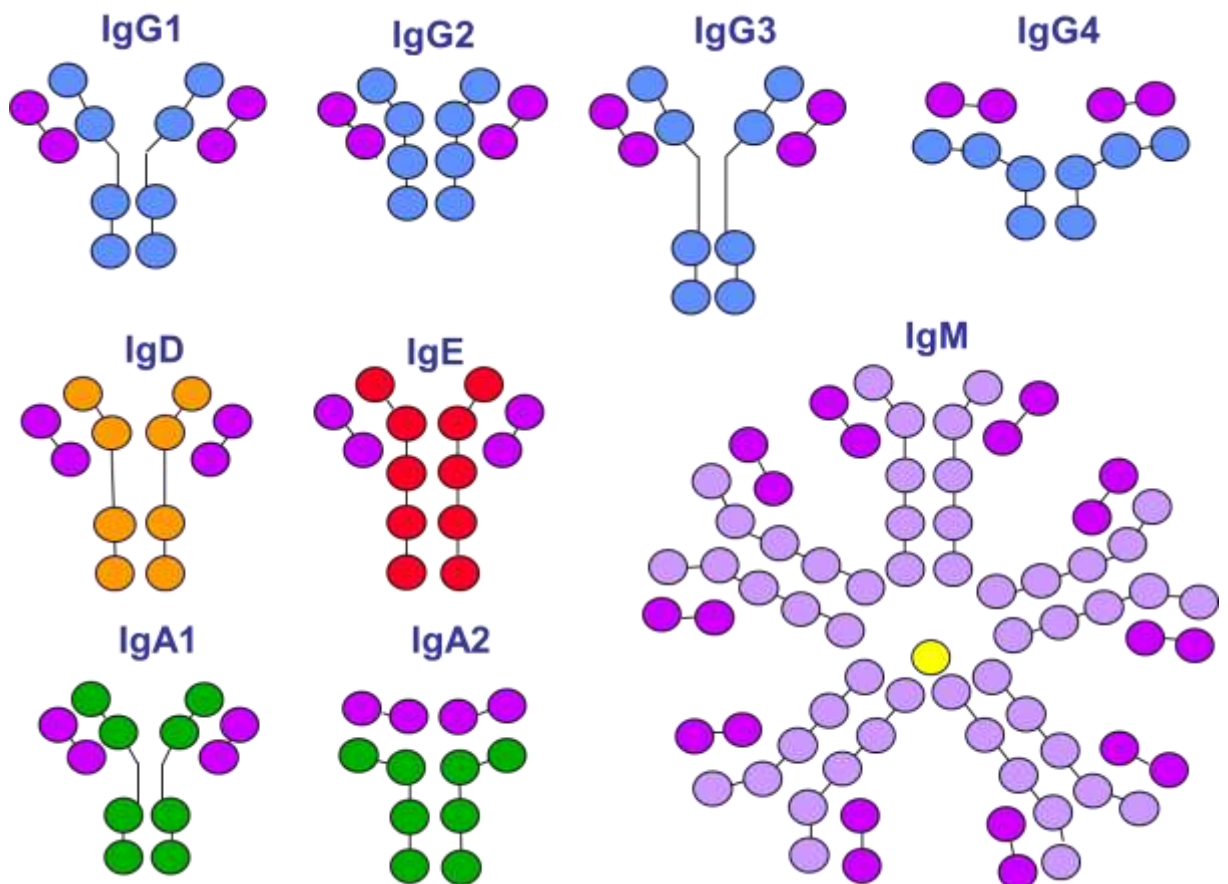


Figure 11. Variabilité des anticorps.

Ce schéma montre comment les différences de composition en acides aminés définissent :

- les isotypes (domaines constants des chaînes lourdes)
- les allotypes (petite région au sein d'un domaine)
- les isotypes portés par le Fab au niveau des zones hypervariables des domaines variables des chaînes lourdes et légères

