

Les anticorps et les marqueurs de surface (TCR, BCR et CMH)

I- Les anticorps

1- Définition

Les anticorps (Ac) appelés également immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines capables de se combiner spécifiquement avec l'antigène (Ag) ayant provoqué leurs synthèses. Les anticorps sont synthétisés par les lymphocytes B après leurs transformations en plasmocytes, sous l'effet de stimulation exercée par l'Ag et par les cytokines.

- Présent dans le sérum et les liquides tissulaires ou sur les membranes cellulaires.
- Sur les cellules B les immunoglobuline servent de récepteurs d'antigène BCR et joue le rôle clé dans la différenciation des cellule B.
- Contribue à l'élimination de leur antigène spécifique ou la lyse des microorganismes porteurs de ces antigènes en activant les mécanismes effecteurs.

2- Structure générale

La molécule d'immunoglobuline, en forme **Y** dont la base est verticale, l'angle de l'ouverture varie de 90° à 180°, est formée de deux chaînes peptidiques lourdes de poids moléculaire entre 50-70 KDa et de deux chaînes peptidiques légères de 25 KDa

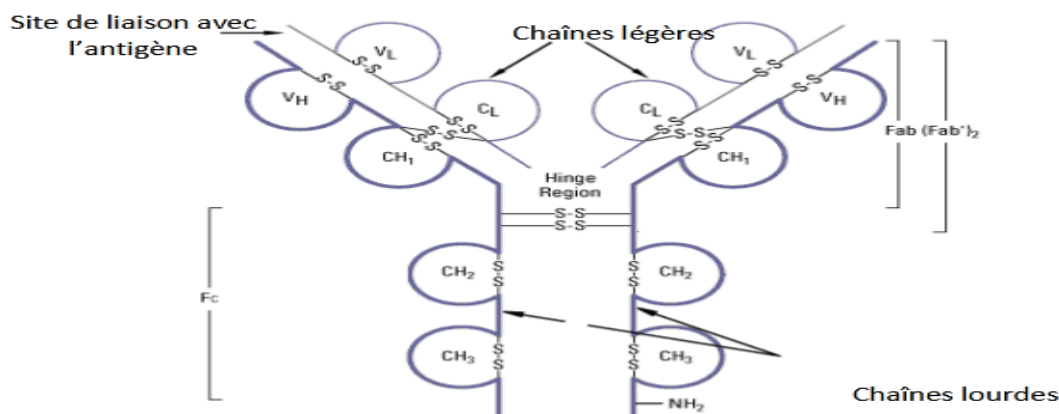


Figure1: structure type des immunoglobulines. VH: domaine variable de la chaîne lourde (Variable High). CH domaine constant de la chaîne lourde (Constant High). VL domaine variable de la chaîne légère (Variable Light). CL domaine constant de la chaîne légère (Constant Light).

2-2 Clivage par les enzymes

- **Hydrolyse par la papaïne:** l'enzyme agit au-dessus du pont disulfure (S-S). On obtient:

1- deux fragments identiques, capables tous les deux de se lier à l'Ag par l'extrémité N-terminale, qu'on appelle: le paratope. Ces deux fragments sont formés d'une chaîne légère et d'une moitié de chaîne lourde, ils sont appelés fragment Fab (Fragment antigen binding).

2- **un fragment Fc (Fragment cristallisable)** est formé des extrémités C-terminales des deux chaînes lourdes.

- **Clivage par la pepsine:** le clivage se fait au-dessous du pont disulfure, il permet l'obtention d'un fragment F(ab)'₂ et un fragment Fc hydrolysé.

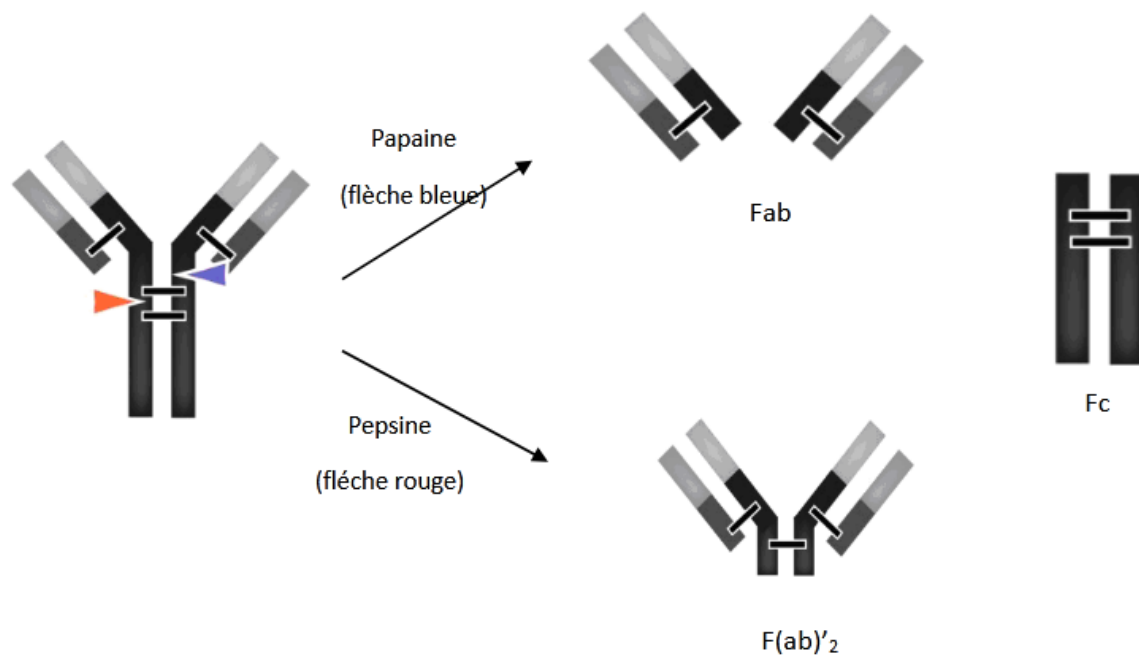


Figure 2: clivage de la molécule d'IgG par les enzymes protéolytiques papaïne et pepsine

2-3 La structure tridimensionnelle des Ac

Elle-même déterminée par la séquence en AA des 4 chaînes qui les composent:

1) 2 chaînes légères L possèdent 2 domaines :

* les séquences en acides aminés du premier domaine sont très variables : elles définissent le domaine variable des chaînes L (VL).

* le domaine dont la séquence en acides aminés est conservée est appelé domaine constant des chaînes L (CL).

• Il existe 2 types de chaînes légères désignées par les lettres κ (Kappa) et λ (Lambda)

2) 2 chaînes lourdes H possèdent 4 ou 5 domaines :

Une chaîne lourde comprend environ 440 à 446 acides aminés. De l'extrémité N-terminale à l'extrémité C-terminale, elle est formée de:

- une région N-terminale variable formant une boucle ou un domaine relié par un pont S-S.
- une région constante qui constitue une boucle reliée par un pont disulfure.
- une région charnière d'une quinzaine d'acides aminés permettant la flexibilité de l'immunoglobuline
- un fragment **Fc** est formé de deux domaines constants.

• Il existe cinq types de chaînes lourdes, désignées par les lettres grecques γ (gamma), α (alpha), μ (mu), δ (delta), ϵ (epsilon).

Il existe 5 classes principales de chaînes lourdes, chaque classe caractérise un type d'immunoglobuline.

1. **IgG** : chaîne lourde « Gamma » γ
2. **IgM** : chaîne lourde « Mu » μ
3. **IgA** : chaîne lourde « Alpha » α
4. **IgD** : chaîne lourde « Delta » δ
5. **IgE** : chaîne lourde « Epsilon » ϵ

3- Les fonctions effectrices des anticorps

1- Le complexe immunitaire (AC-Ag) active la voie classique du complément qui induit l'élimination des bactéries et des virus.

2- L'opsonisation des pathogènes c'est à dire, en se liant à leur surface, les anticorps (seulement les IgG) favorisent la phagocytose des pathogènes.

3- les anticorps liés aux cellules infectées par des virus peuvent favoriser leur reconnaissance et leur lyse par les cellules NK.

4- neutralisation des toxines en empêchant ces dernières de pénétrer dans la cellule et d'exercer leur pouvoir toxique.

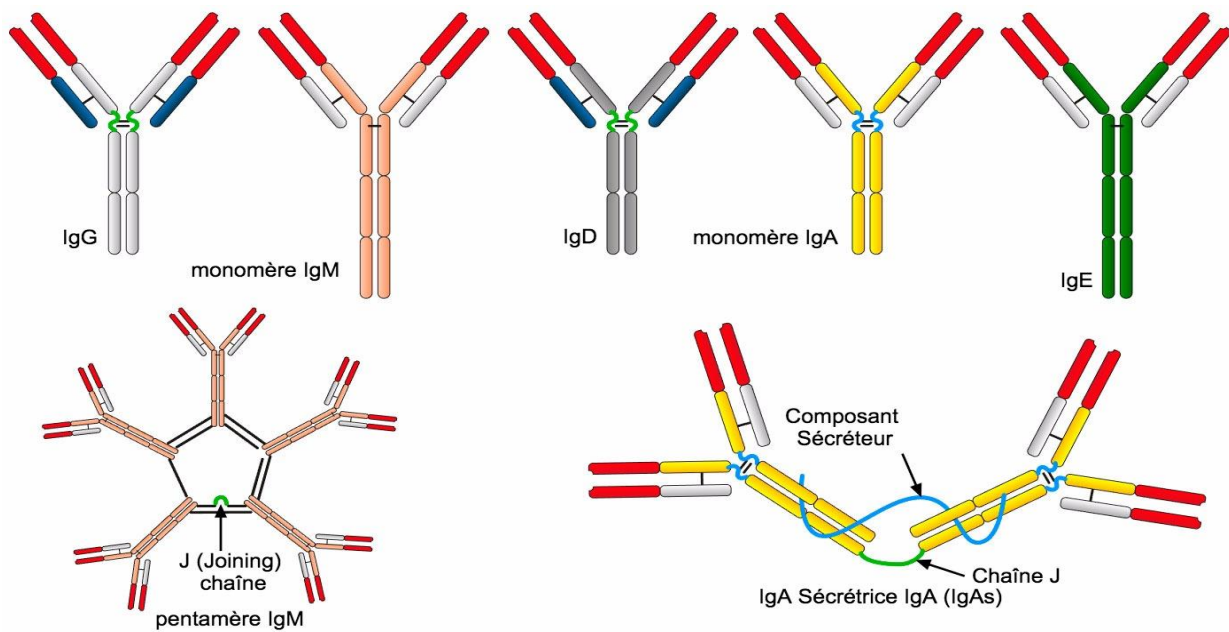


Figure 3: les types des Ac

II- Le récepteur BCR (B cell receptor)

Le récepteur de l'antigène (Ag) au niveau des cellules B est une immunoglobuline (Ig). Initialement les cellules produisent l'IgM puis l'IgD. Le BCR est associé à deux polypeptides l'Ig α et l'Ig β , dont le rôle est la transmission du signal.

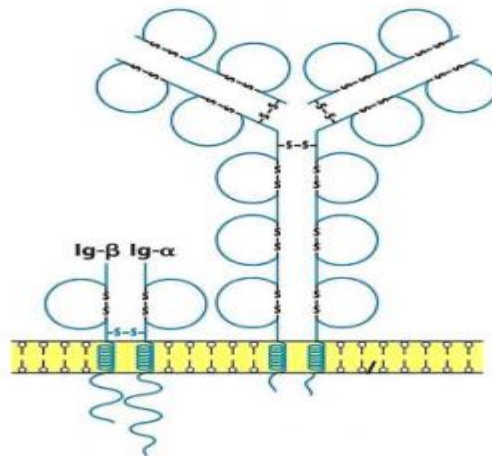


Figure 4: structure du complexe BCR/ Ig α -l'Ig β

III- Le récepteur TCR (T cell receptor)

Le récepteur des lymphocytes T est un hétéro-dimère formé d'une **chaîne α** (50 KDa) et une **chaîne β** (35 KDa) reliées par **un pont disulfure**. Chaque chaîne est constituée d'un **domaine variable** à l'extrémité N-terminale et **un domaine constant** à l'extrémité C-terminale. **Les régions variables des deux chaînes α et β forment ensemble le site de liaison avec l'antigène**. Les régions constantes sont formées de:

- Un domaine extra membranaire
- Un domaine trans-membranaire
- Un domaine intra cytoplasmique Le TCR est accompagné de plusieurs autres molécules de surface appelées CD (classes de différenciation), essentielles à l'activation des lymphocytes. Parmi ces molécules: le CD3 (rôle de transduction du signal)

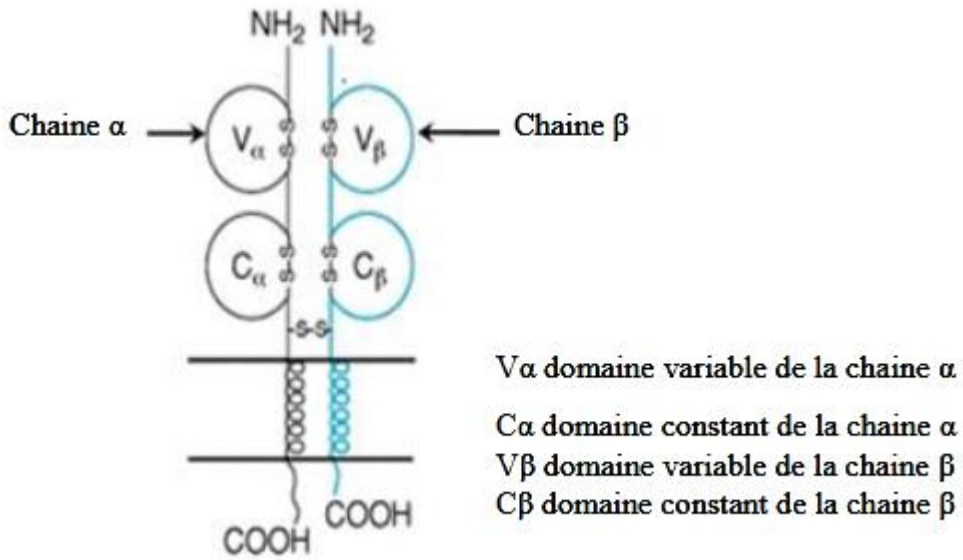


Figure 5: Schéma représentant la structure du TCRαβ

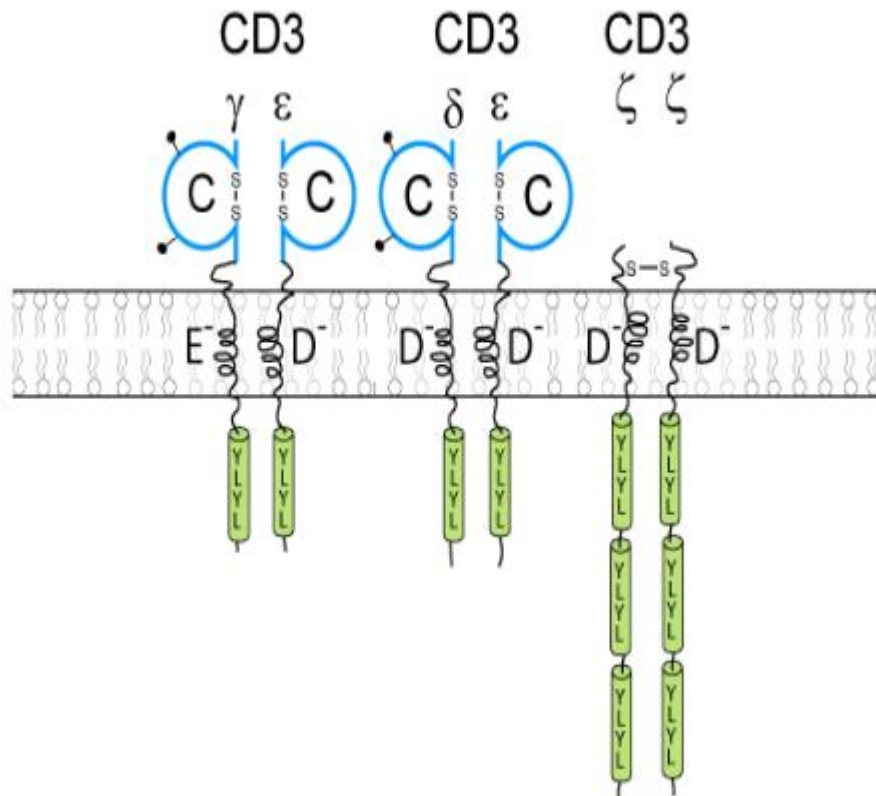


Figure 6: Schéma représentant la structure du complexe CD3

IV- Complexe majeur d'histocompatibilité CMH

Le système HLA (human leucocyte antigène) est un ensemble de gènes situés sur le bras court du chromosome 6 et s'exprimant sous forme de glycoprotéines transmembranaires à la surface des cellules de l'organisme. Ces molécules sont responsables des réactions allo-géniques et de la réponse immunitaire cellulaire et humorale.

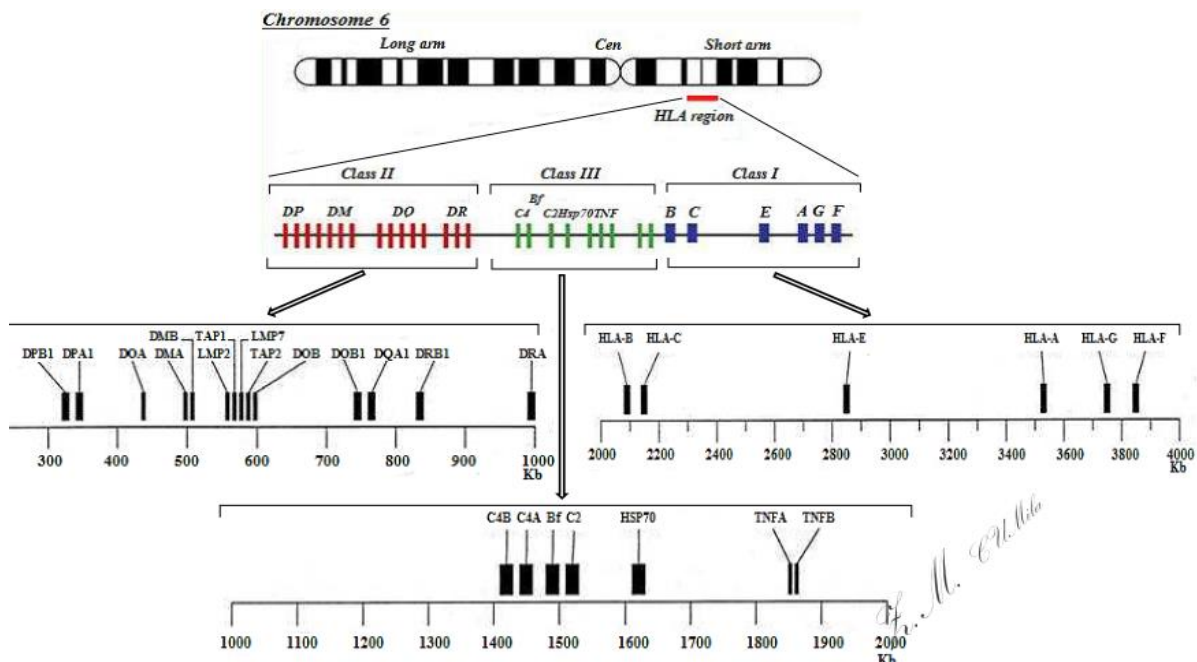


Figure 7: Gènes du système HLA et carte physique de la région HLA

IV.1- Structure du système HLA

Du centromère au télomère le locus est formé de 3 grandes régions.

1- Région HLA de classe I: Il s'agit de la région télomérique du chromosome où se situent les gènes B, C, A qui code pour la chaîne lourde de la molécule **CMH de classe I**.

2- Région HLA de classe II: Il s'agit de la région centromérique ou HLA DR, elle est subdivisée en: HLA DP, HLA DQ, HLA DR. Ces gènes codent pour les chaînes α et β des molécules **CMH-II**.

3- Région HLA de classe III: Code pour quelques protéines du complément et certaines cytokines.

IV.2- Caractéristiques principales du CMH

1- Polymorphisme: Il existe plusieurs allèles pour chaque locus.

2- Transmission en haplotype(en bloc): chaque individu reçoit en bloc un haplotype paternel et un haplotype maternel.

3- Codominance: tous les allèles sont transmises et exprimées phénotypiquement et obéissent aux lois de Mendel.

IV.3- Les molécules CMH

1) Les molécules CMH de classe I: Ces molécules sont présentes à surface de toutes les cellules du corps à l'exception des neurones et des globules rouges. Elles sont constituées d'une chaîne lourde peptidique comportant **3 domaines $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$** liées de façon non covalente à une chaîne invariable appelée **B2 microglobuline**.

La fonction des molécules CMH I est de présenter les peptides endogènes synthétisés à l'intérieur de la cellule.

Les molécules du CMH-I sont constituées de **4 parties caractéristiques:**

A) La région de liaison au peptide antigénique ou région PBR (pour Peptide Binding Region): Elle est formée par les domaines **$\alpha 1$** et **$\alpha 2$** . En se repliant ces domaines forment une seule structure constituée de deux segments d'hélices α allongés sur un feuillet de huit brins β antiparallèles. Cette disposition des deux domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ crée une cavité dans laquelle ira se loger le peptide antigénique.

B) La région immunoglobuline-like: Elle est formée par les domaines **$\beta 2m$** et **$\alpha 3$** est la région qui fixe le **CD8 exprimé à la surface des LTc**. Le site de fixation est porté par le domaine **$\alpha 3$** .

C) la région transmembranaire qui est unique, la chaîne $\beta 2m$ ne présentant pas de segment transmembranaire.

D) La région intracytoplasmique qui est également unique pour les mêmes raisons que pour la région transmembranaire

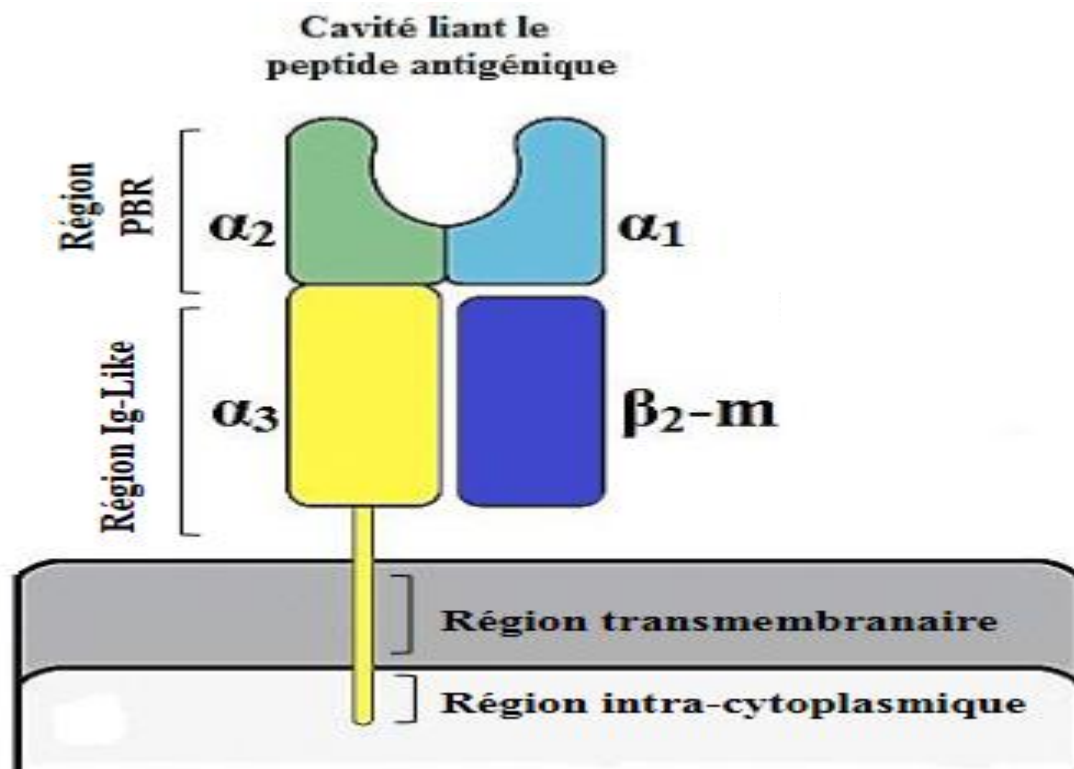


Figure 8: Structure d'une molécule du CMH-I.

2) Les molécules CMH de classe II: Ces molécules **ne s'expriment qu'à la surface des cellules présentatrices de l'antigène (macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes B)**. Elles sont formées de 2 chaînes α et β . Chaque chaîne est formée de 2 domaines.

La fonction de la molécule CMH II est de présenter les peptides provenant d'un antigène exogène (extra cellulaire) ayant été phagocyté et fragmenté dans les endosomes de la cellule présentatrice.

Les molécules du CMH-II sont constituées de 4 parties caractéristiques :

A) La région de liaison au peptide antigénique ou région PBR: Elle est formée par les domaines polymorphiques $\alpha 1$ et $\beta 1$ appartenant chacun à une chaîne glycoprotéique différente. Les deux domaines constituant la cavité de liaison peptidique ne sont pas

jointes par une liaison covalente. Les extrémités de la cavité formée sont plus ouvertes comparativement à celles de la cavité dans les molécules du CMH-I.

B) La région immunoglobuline-like: Elle est formée par les domaines α_2 et β_2 . C'est la région qui fixe le CD4 des LTH. En effet, la partie externe du domaine β_2 porte un site d'interaction avec cette molécule.

C) La région transmembranaire: Constituée de deux segments, un provenant de la chaîne α et l'autre de la chaîne β .

D) La région intracytoplasmique: Constituée de deux segments pour les mêmes raisons que la région transmembranaire.

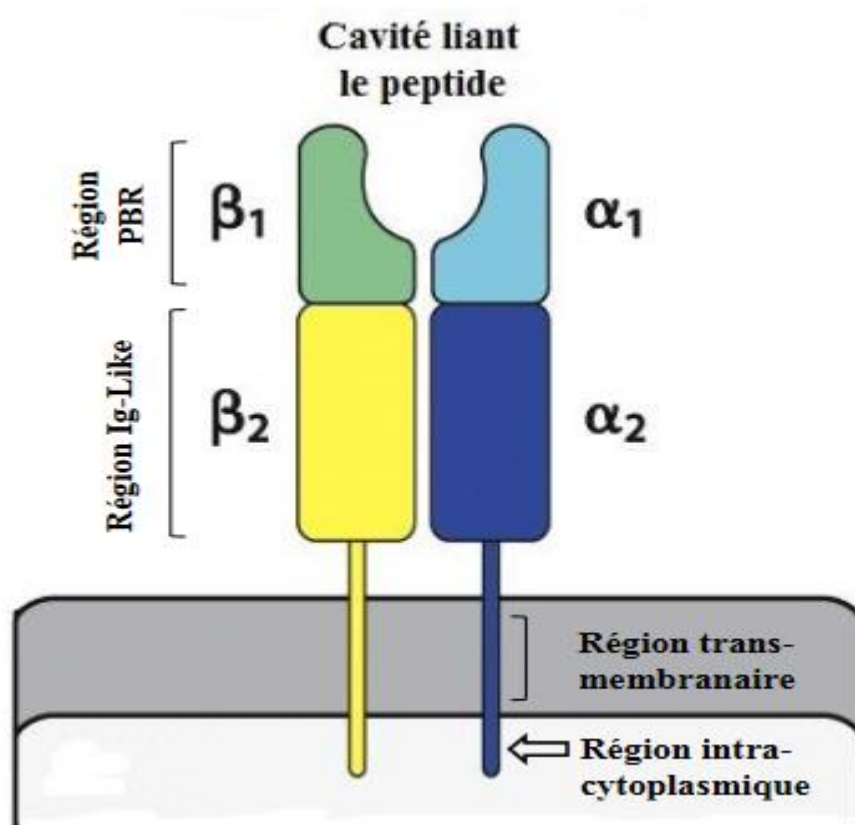


Figure 9: Structure d'une molécule du CMH-II.

Rôle du CMH:

- 1) Présentation de l'antigène aux lymphocytes Th et T8. (Activation des lymphocytes et orientation de la réponse immunitaire en réponse cellulaire ou humorale).
- 2) Le CMH est responsable de l'acceptation ou le rejet des greffes.

Autres molécules présentatrices d'antigènes: CD1.

A côté des molécules présentatrices d'Ag classiques (CMH-I et CMH-II), il existe une autre famille de glycoprotéines membranaires exprimées par un nombre restreint de cellules à savoir : les cellules cortico-thymocytes le plus souvent double positives (CD4+, CD8+), les cellules dendritiques de la zone médullaire, les cellules de Langerhans présentes dans l'épiderme et dans certains autres épithéliums et une sou-population de lymphocytes B. Elles servent pour la présentation des antigènes lipidiques microbiens ou endogènes aux lymphocytes T : il s'agit du CD1