**Chapitre 2 : Genèse des immunoglobulines**

**I- Introduction**

- Les Ig appartient à la Famille de glycoprotéines, ce sont des molécules de reconnaissance de l’antigène, ils sont le support de la réponse immunitaire humorale spécifique.

- Les Ig sont désignées par le terme de l’anticorps qui reflète leur fonction et gammaglobulines qui reflète leur position de migration en électrophorèse des protéines sériques

- Présentes soit:

\* A la surface des lymphocytes B (BCR)

\* Sous forme soluble dans: plasma, liquides extra vasculaires et sécrétions.

- Produites par les **lymphocytes B,** mais excrétées seulement par **les plasmocytes.**

-

**II- STRUCTURE DES IG :**

**II-1 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 (gamma)(alpha)(mu)(delta)(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(kappa) et (lambda) qui peuvent se combiner avec n'importe quel type de chaîne lourde. Pour une immunoglobuline donnée, les deux chaînes légères sont toujours identiques.

**II-2 La molécule d'immunoglobuline est organisée en domaines**

Les chaînes lourdes et légères de la molécule d'immunoglobuline sont constituées de domaines. 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) voir CH4.

**II-3Variabilité des anticorps**

***Variation isotypique***

Chaque chaîne d’immunoglobuline définit un **isotype**avec une structure en acides aminésqui lui est propre dans chaque espèce**.** Ainsi, lorsqu'une immunoglobuline humaine estinjectée à un animal elle induit une réponse immunitaire dirigée contre l'immunoglobulineinjectée. Les anticorps synthétisés par l’animal sont appelés anticorps anti-isotype. Parexemple, 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 devariations génétiques (polymorphisme) à l'intérieur d'une même espèce et implique le plussouvent les régions constantes des chaînes lourdes. Un allotype donné est donc retrouvépour 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 dansla zone hypervariable directement responsable de la spécificité du site anticorps,déterminent l'existence des **idiotypes** liés aux réarrangements VDJ et VJ des gènes desimmunoglobulines survenant lors de la maturation des lymphocytes B dans la moelleosseuse.

**II-4. Structure et répartition des différentes classes et sous-classesd’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 parconséquent par leur masse moléculaire et leur charge. A ces différences entre les classess’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.

***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 (FcɛRI). Les IgE jouent un rôle dans l’immunité anti-parasitaire contre les helminthes, et dans les réactions d’hypersensibilité immédiate.

**III. La diversité des immunoglobulines**

La diversité des Ig est ce qui va guider le nombre d'antigènes différents reconnus par le BCR: une grande diversité des Ig va permettre à nos cellules de reconnaître une grande diversité d'antigènes.

La génèse de la diversité des Ig est vitale pour l'individu.

Elle existe pour les lymphocytes B (BCR) et pour les lymphocytes T (TCR).

En théorie, on pourrait produire 1011 BCR différents.

La recombinaison VDJ nous permet la formation de BCR différents lors du développement des lymphocytes B (dans la moelle).

 Ce mécanisme nous permet d'assurer une diversité dans la région variable du BCR. Les Ig auront la capacité de diversifier leur région constante: commutation de classe (en périphérie, un lymphocyte B peut changer de classe d'Ig exprimée).

**I) La recombinaison VDJ**

1. **Principe**



C'est un mécanisme de recombinaison d'ADN: recombinaison somatique de gènes V, D et J qui sont dispersés sur le génome. Elle a pour but de former un locus VDJ ou locus VJ complet, qui permet de coder pour la région variable des chaînes lourdes ou légères du BCR.

Cette recombinaison VDJ a lieu également dans les lymphocytes T (même mécanisme). Dans ce cas-là, le TCR est composé lui aussi de chaînes α ou δ, associée à une chaîne β ou γ. Les chaînes α ou γ sont codées par un gène V et une chaîne J (comme les chaînes légères du BCR), alors que pour les chaînes β ou δ, elles sont codées par un gène V, un gène D et un gène J (comme les chaînes lourdes du BCR).

Ces recombinaisons ont lieu dans les organes lymphoïdes primaires (thymus pour les lymphocytes T et moelle pour les lymphocytes B).

1. **Mécanisme**

**Pour la chaîne légère:**

**1.** Réarrangement d'un gène V et un gène J codant pour la chaîne légère. C'est ce qu'on appelle un locus réarrangé. Ce réarrangement VJ code pour la partie variable de la chaîne légère.

**2.** Il y aura ensuite un épissage avec le gène C, ce qui créé un ARNm où les 3 gènes sont liés.

**Pour la chaîne lourde, le principe est le même mais il y a le gène D en plus:**

**1.**Réarrangement d'un gène D et d'un gène J, pris au hasard.

**2.** L'ensemble DJ se réarrange avec un gène V, lui aussi pris au hasard.

**3.** Un épissage alternatif forme un ARNm qui va contenir l'ensemble VDJ avec un ensemble de gènes C (l'ensemble C détermine la chaîne lourde).

Le gène de région constante qui se trouve sur le chromosome, juste derrière le VDJ, est le Cμ, qui donne une IgM. Une cellule B qui se développe exprimera toujours une IgM en premier (car le Cμ est le premier gène qu'elle trouve).

* **Séquences RSS:**

Les séquences RSS (séquences signal de recombinaison) guident la recombinaison.

Ces séquences RSS sont juste à côté des séquences V, D et J sur les chromosomes. On trouve 2 types de séquences RSS: des séquences 12 et des séquences 23.

On a un heptamère (7 bases d'ADN), puis un espaceur (12 ou 23 bases d'ADN), puis un nonamère (9 bases d'ADN). Ces séquences se trouvent de part et d'autre des gènes V, D et J.

La recombinaison a toujours lieu entre une séquence RSS 12 et une séquence RSS 23 (règle 12 – 23 qui empêche les mauvaises recombinaisons).

La règle 12 – 23 nous permet:

 - d'éviter que les chaînes κ et λ ne recombinent entre elles

 - VH et JH ne peuvent pas recombiner entre elles



* **Exemple d'une chaîne L:**

Les recombinases VDJ sont une collection d’enzymes dont certaines sont spécifiques des lymphocytes, et d’autres sont exprimées dans de nombreux types cellulaires. Les premières étapes de la recombinaison VDJ sont pris en charge par des enzymes spécifiques des lymphocytes, appelées [RAG1 et RAG2](https://fr.wikipedia.org/wiki/G%C3%A8ne_activant_la_recombinaison_V%28D%29J). Ces enzymes s’associent entre elles pour reconnaître les séquences RSS et induire le clivage de l’ADN aux sites RSS . L'ADN est coupé au niveau de ces séquences RSS, ce qui fait que les gènes V et J sont libérés, puis ils seront ligés ensuite, pour former un ensemble VJ.

Toute la partie entre les 2 gènes est excisée du génome définitivement.

****

**Figure : Recombinaison par un RSS**

* **La diversification des régions C des chaînes H des Ig**

Il existe 5 classes d'Ig et pour certaines il existe des sous-classes. Ceci permet au système immunitaire et aux Ig d'avoir des fonctions effectrices variées.

Lorsqu'une cellule B génère son BCR lors de son développement, elle génère d'abord un BCR sous forme d'IgM, puis sous forme IgM et IgD. Si cette cellule naïve rencontre un antigène, elle peut changer sa classe d'Ig et pour cela, elle va modifier la région constante qui était CμCδ pour Cγ3 par exemple.

Derrière les gènes V, D et J, on trouve tous les gènes pour les régions constantes. La cellule va prendre un autre gène C pour changer de classe d'Ig.

1. **Les cellules B naïves expriment des IgM et des IgD à leur surface**

Derrière VDJ, il y a Cμ et après il y a Cδ. La cellule a effectué un épissage alternatif avec l'un des 2. Si elle a fait un épissage avec Cμ, elle exprime une IgM, alors que si elle a fait un épissage avec Cδ, elle exprime une IgD. Comme le locus VDJ est le même, ces 2 Ig reconnaissent le même antigène.

1. **La commutation de classe (CSR: class switchrecombination)**

La cellule B mature naïve présente ici une IgM. Le Cμ va être changé pour un autre gène de région constante, qui sera soit de type γ, soit ε, soit α.

Ce mécanisme se fait par coupure et réparation de l'ADN.

La commutation de classe est guidée par des régions S (switch) qui se trouvent en amont de chaque gène de région constante. Il y a une région Sμ en amont des gènes Cμ et Cδ, puis il y a une région S spécifique avant chaque gène C spécifique.

Lors de la commutation de classe, 2 régions S vont se rassembler, puis il y aura une coupure d'ADN dans les 2 régions S qui vont être réparées. La réparation va provoquer la ligation de ces 2 régions S et l'excision d'un ADN circulaire (l'ADN entre les 2 régions S est perdu). Cμ et Cδ seront toujours éliminés.