

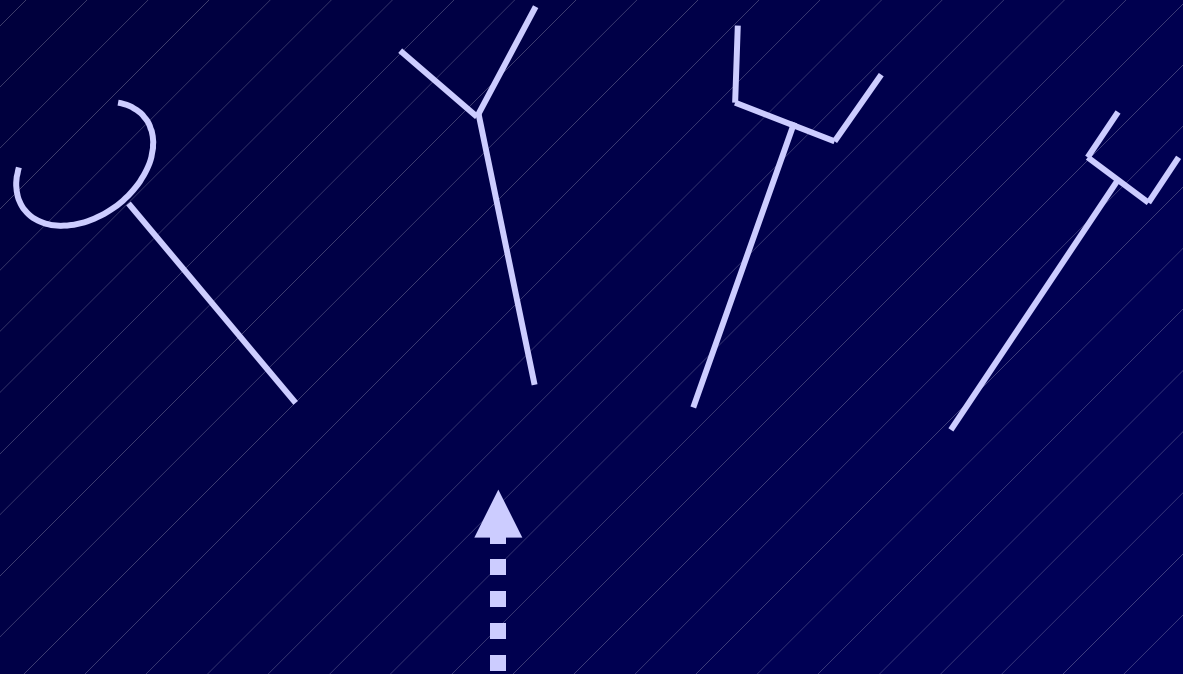
Diversité des immunoglobulines (Ig): mécanismes génétiques

Jean-Paul Fermand

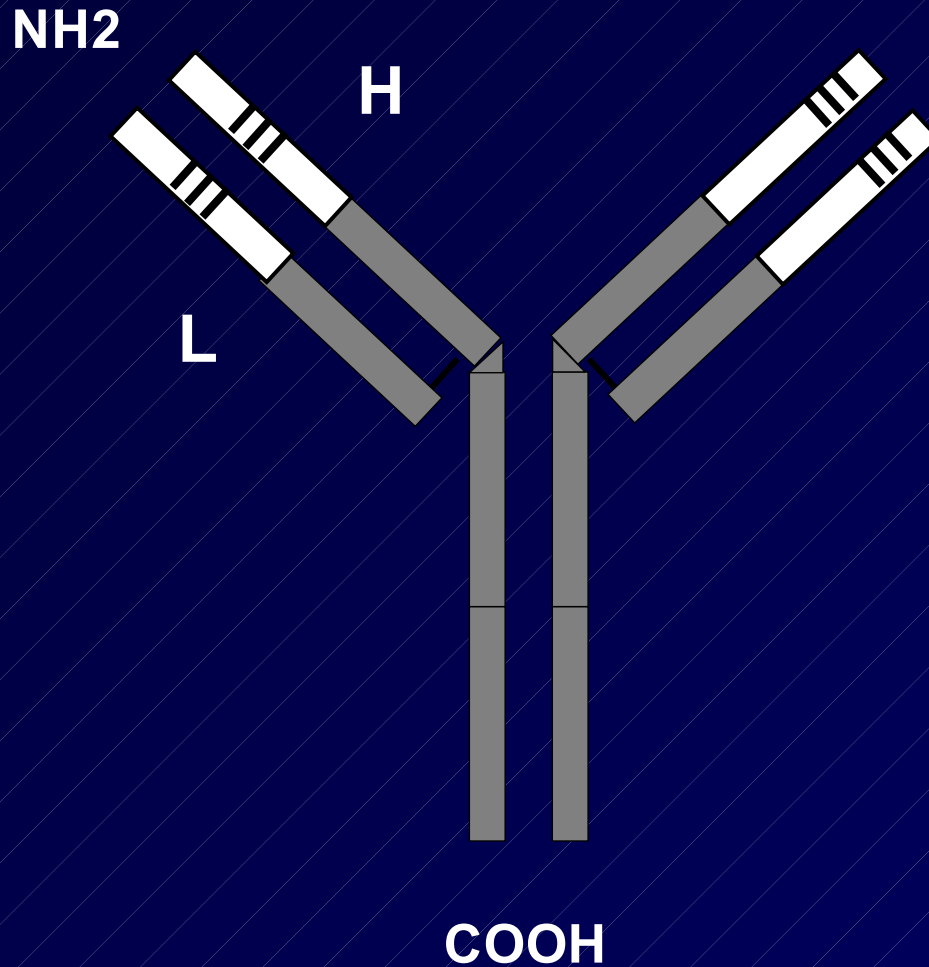
Département d'Immunologie Clinique

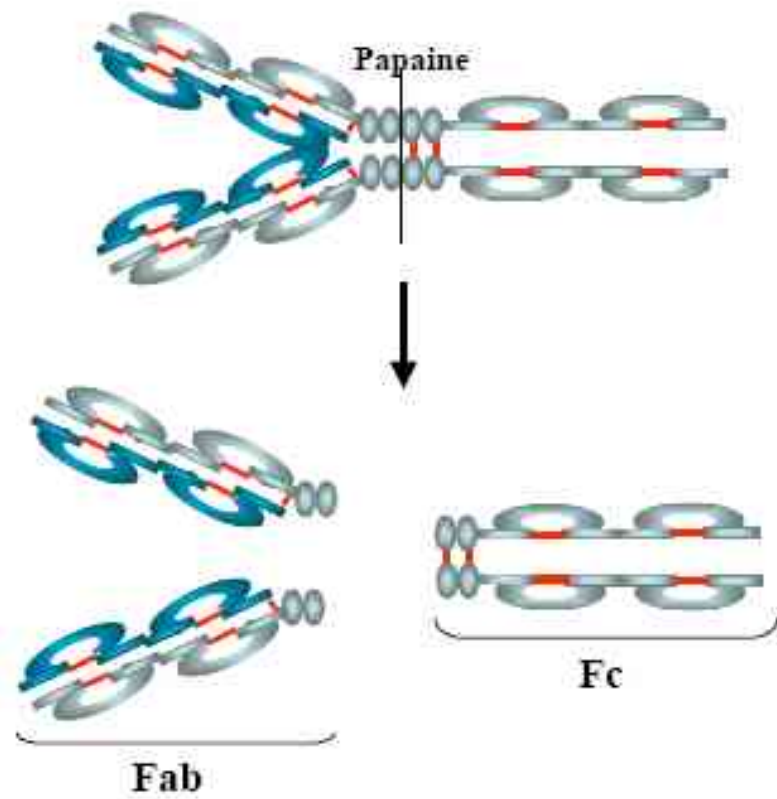
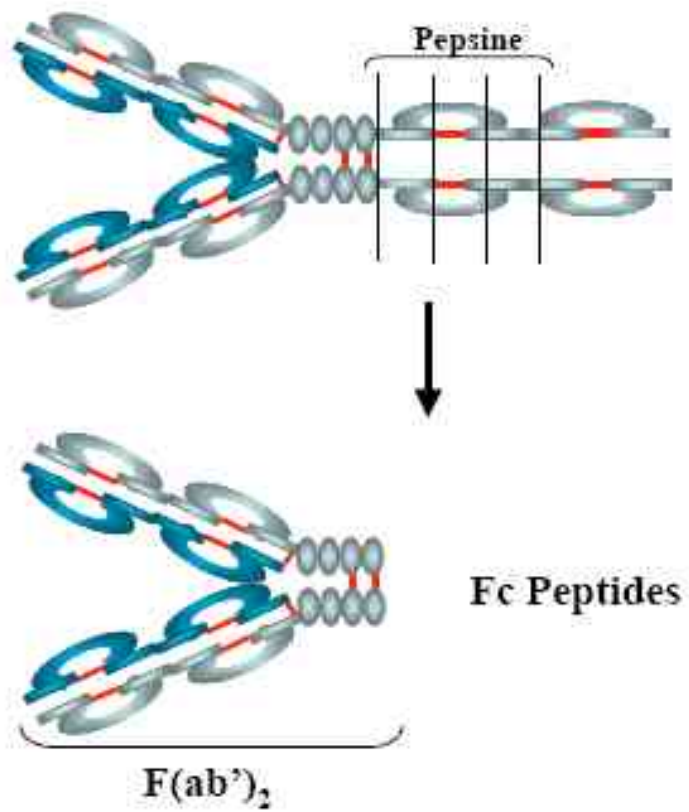
Hôpital Saint Louis, Paris

Antigène

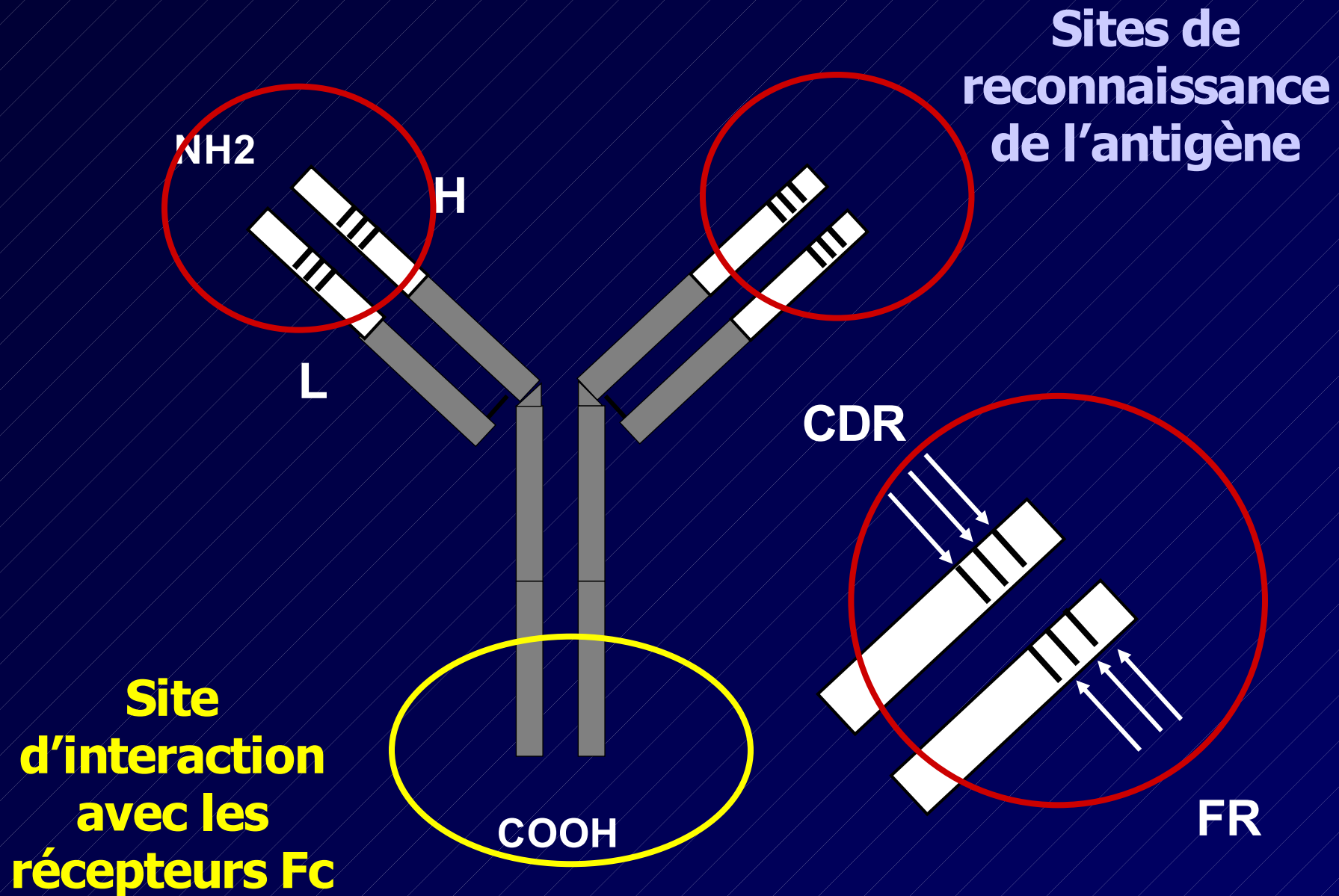


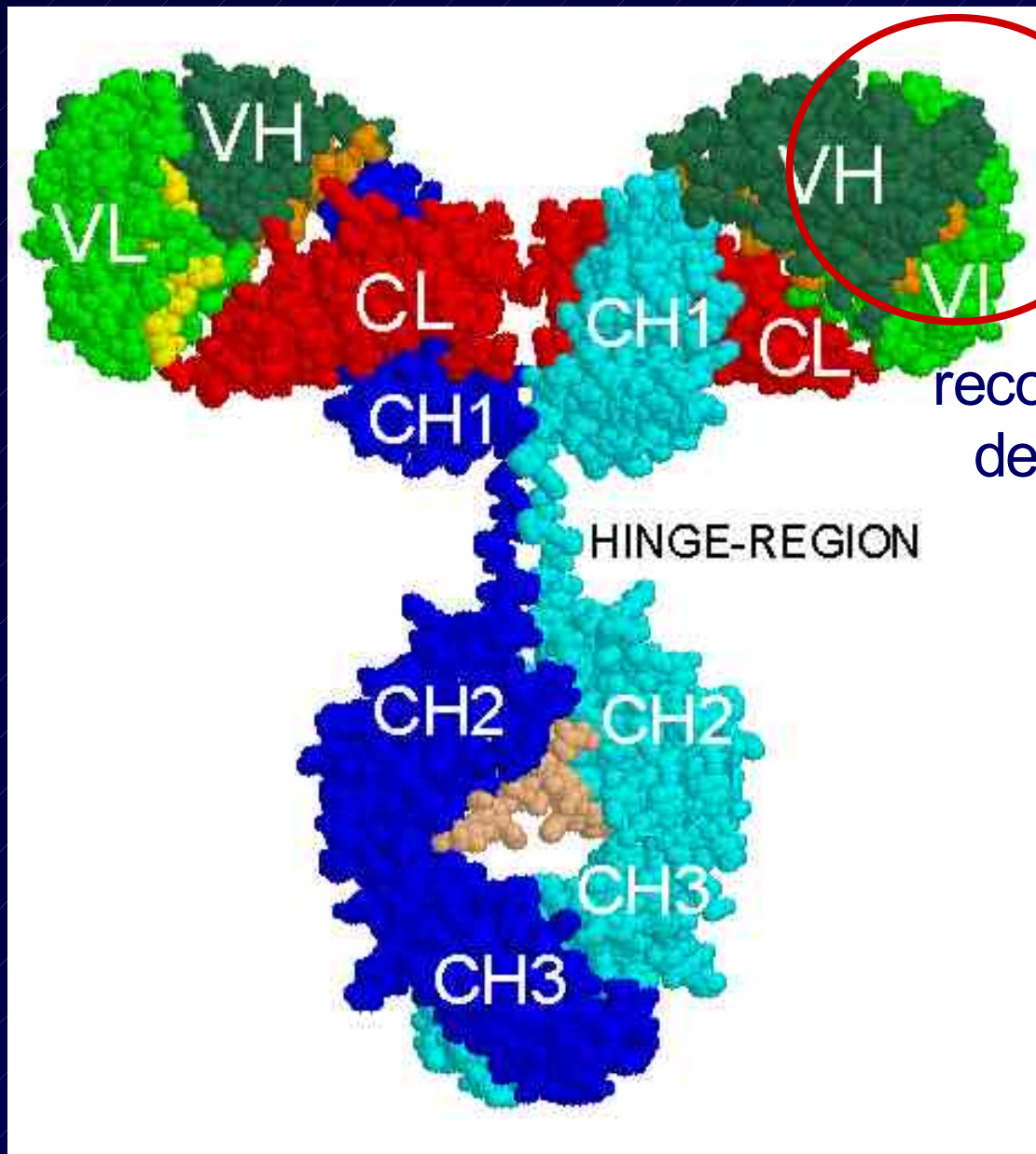
Structure des immunoglobulines humaines normales



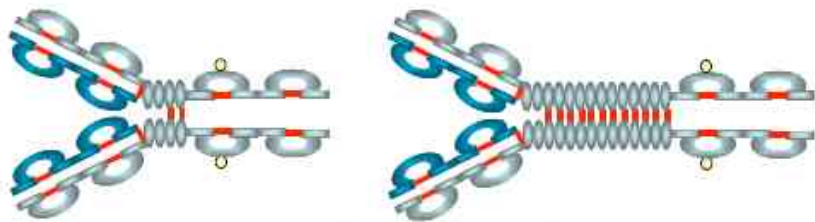


Structure des immunoglobulines humaines normales

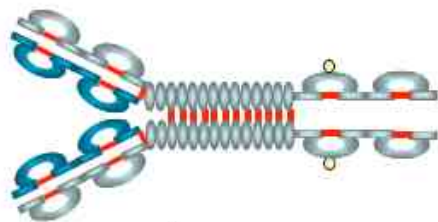




reconnaissance
de l'antigène

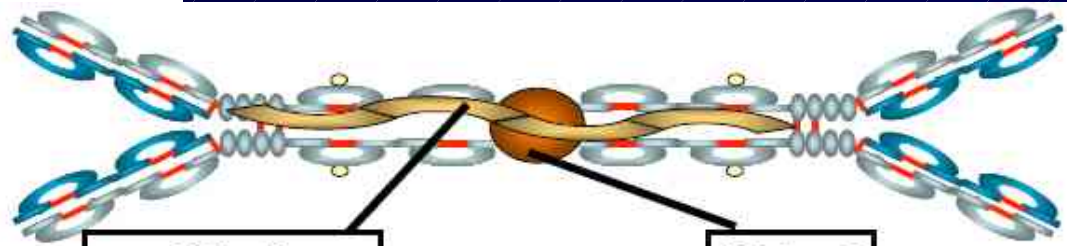
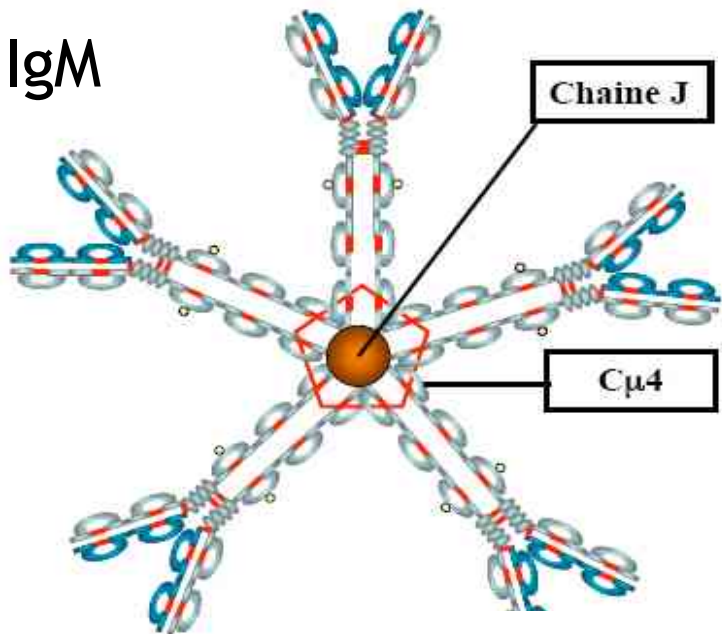


IgG1, IgG2 et IgG4



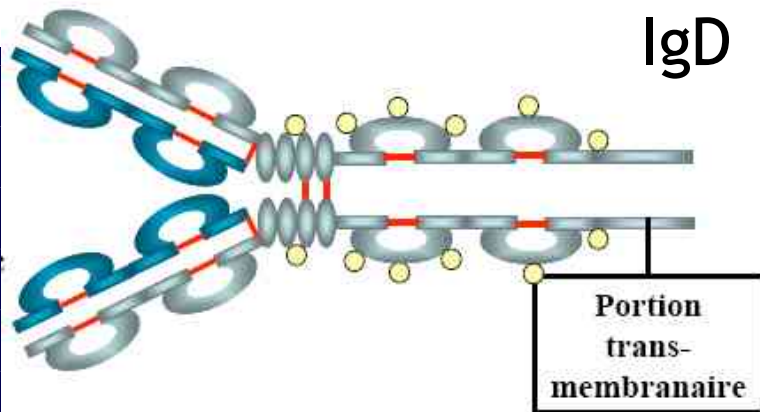
IgG3

IgM

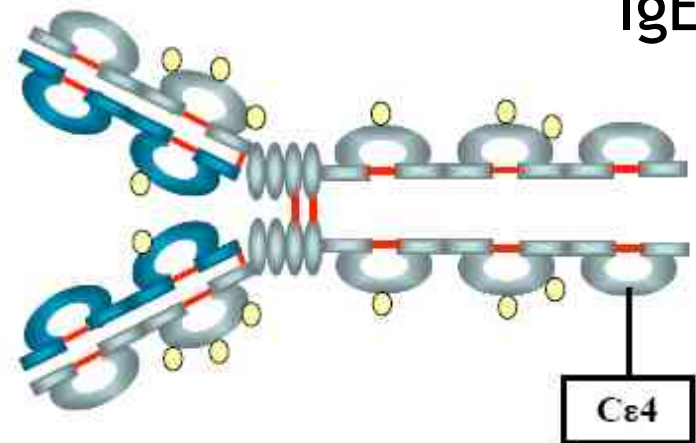


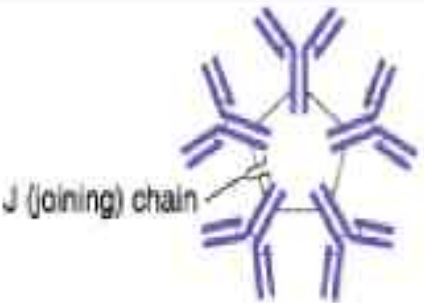
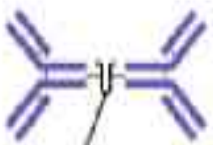
IgA

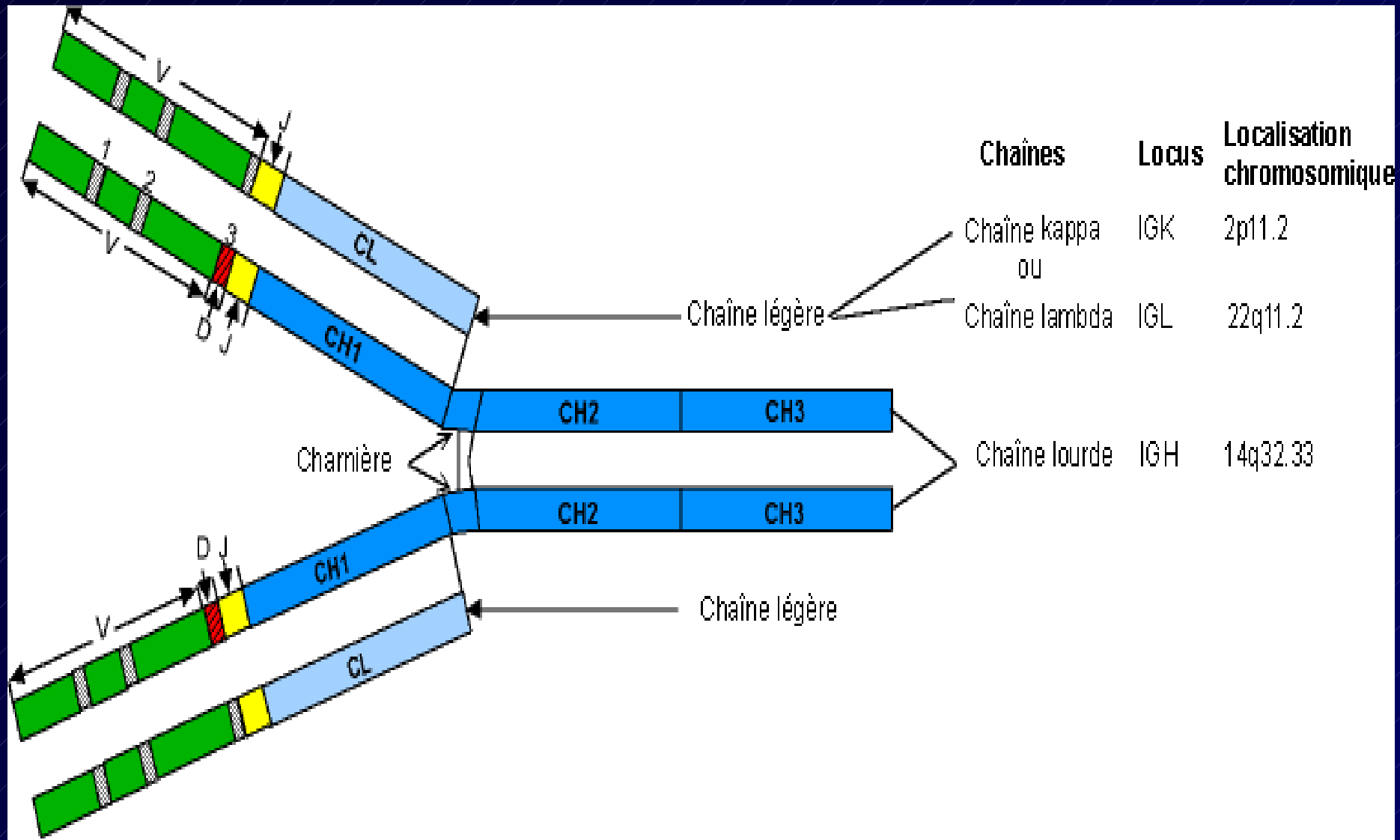
IgD



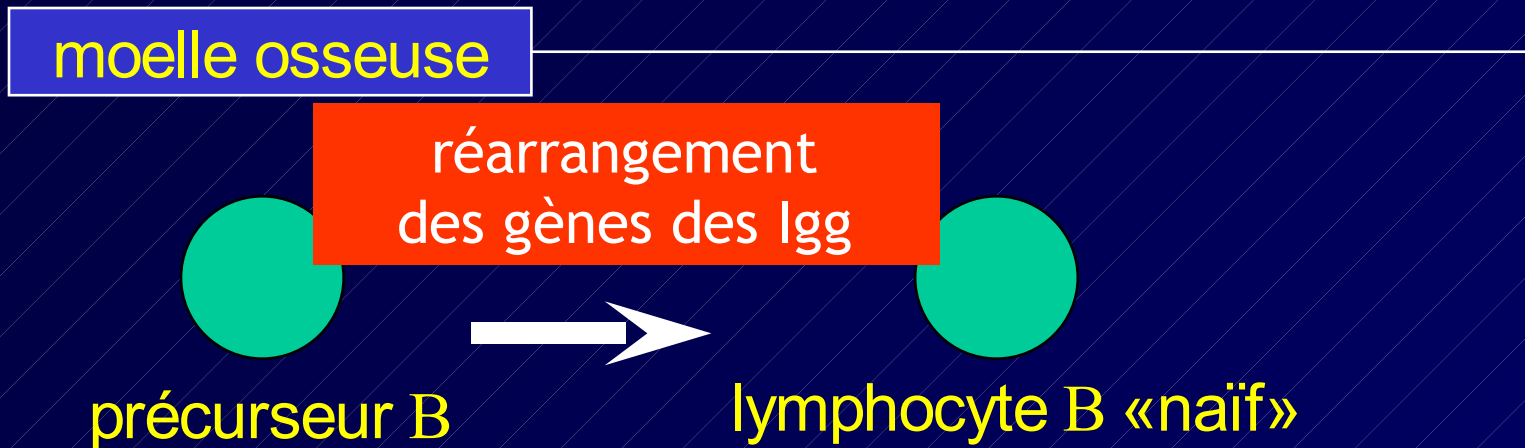
IgE

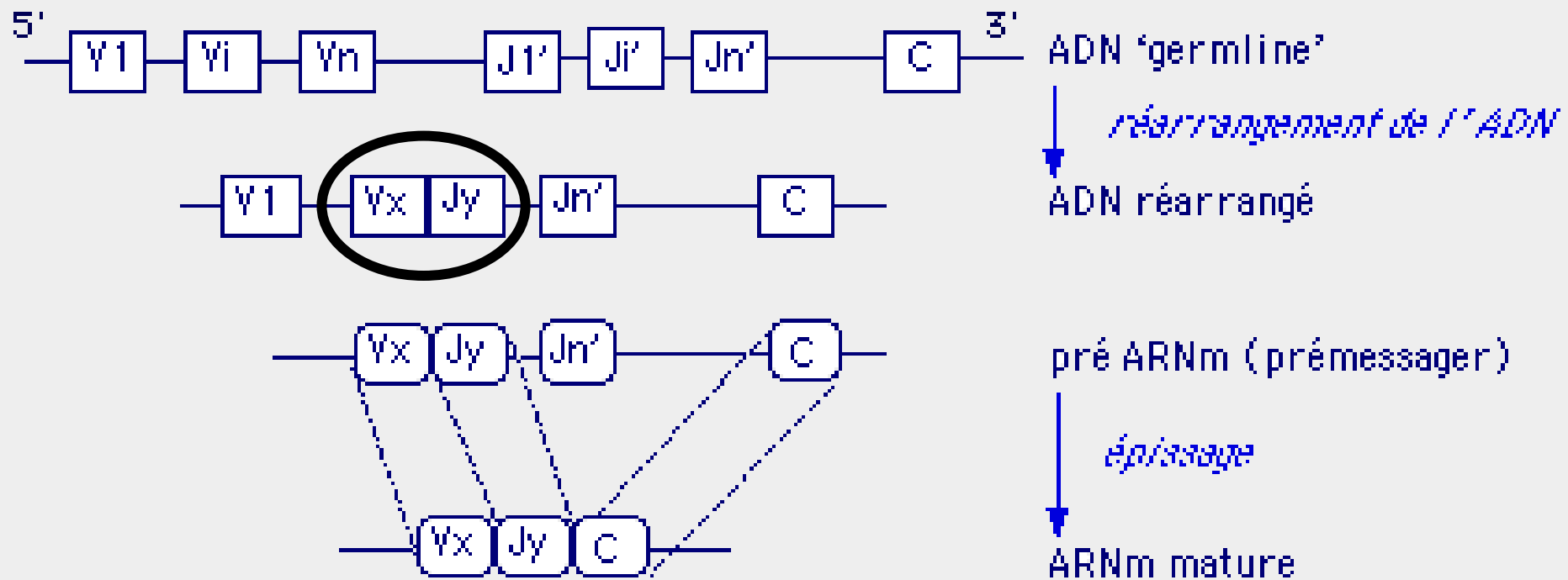


Classe (Isotype)	Structure	Caractéristiques principales	Mode d'action
IgM	 J (joining) chain	-Base de la réponse primaire -Faible affinité, forte avidité	-Neutralise -Agglutine -Active le C
IgD		Récepteur des lymphocytes B	Activation cellulaire
IgG		-Le plus abondant -Base des réponses secondaires -Traverse le placenta	-Neutralise, agglutine -Active le C -Opsonise -ADCC
IgE		-Médiateur de l'allergie -Défense anti-helminthes	-Neutralise les parasites -Interagit avec RFcε1 sur mastocytes et basophiles qui relarguent l'histamine.
IgA	 J (joining) chain	-Le plus abondant dans les sécrétions -Traverse les cellules épithéliales (Pièce « S »)	-Neutralisation -Agglutine -Active le complément

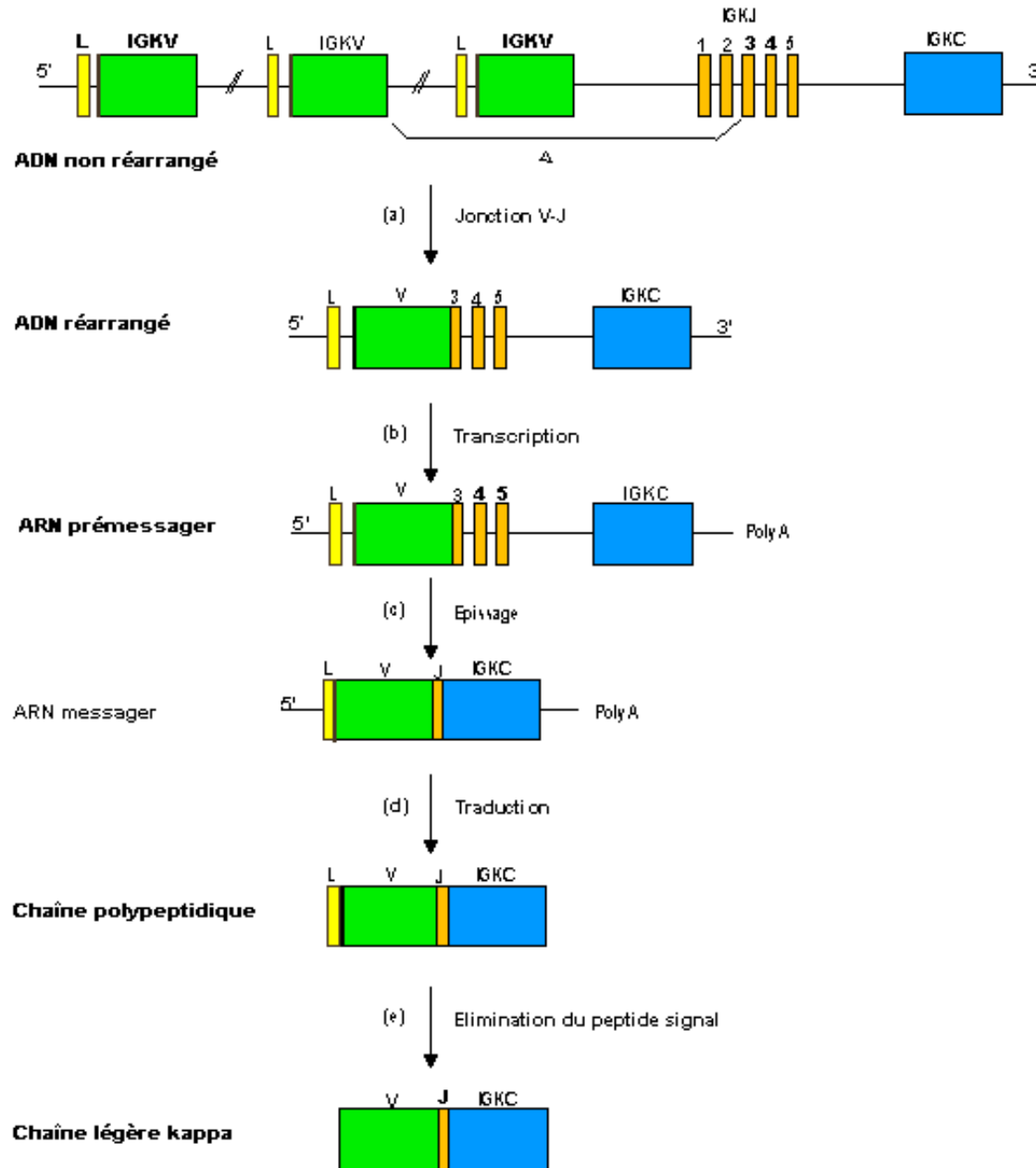


Lymphopoïèse B

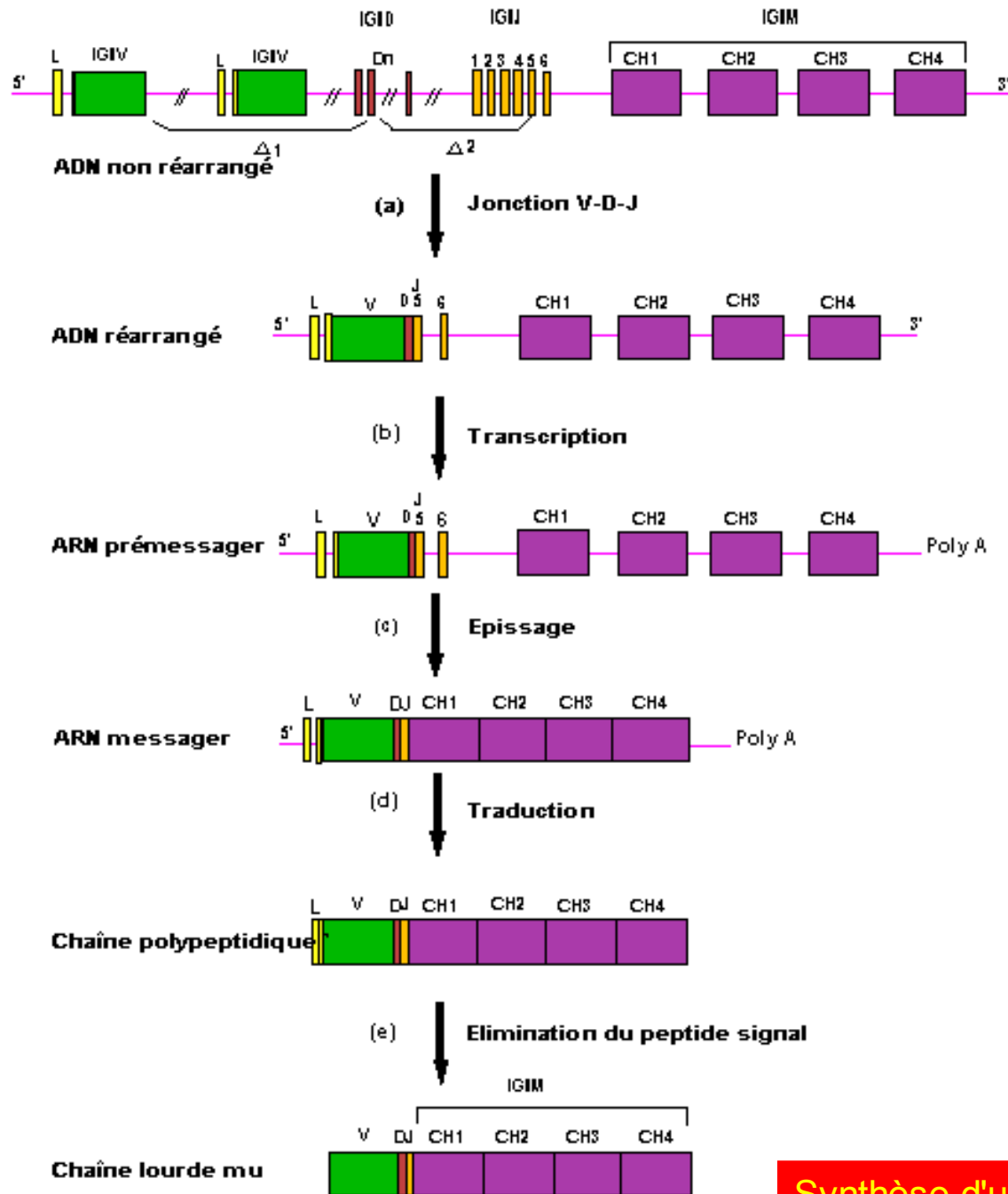




Note : les tailles respectives ne sont pas respectées.



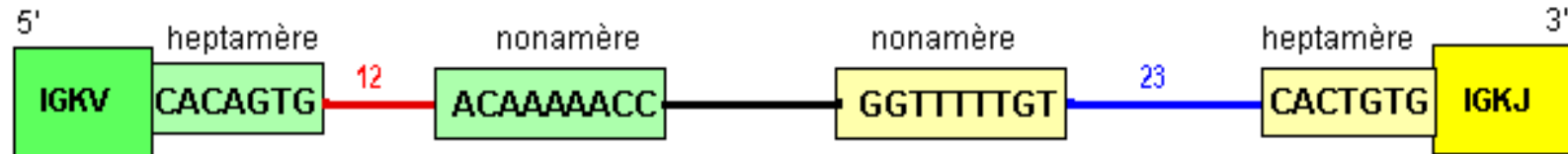
IGH 14q32.33



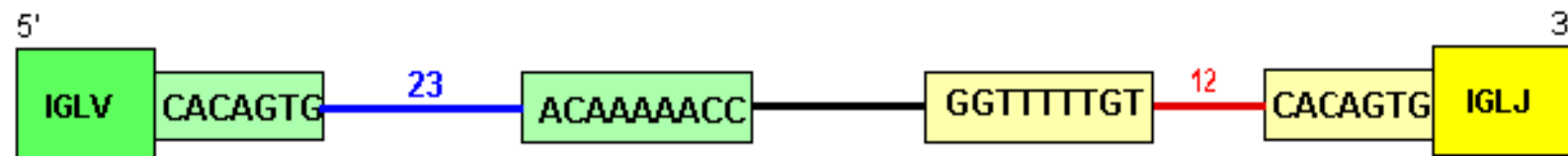
Synthèse d'une chaîne lourde mu

signaux de recombinaison de gènes V, D et J

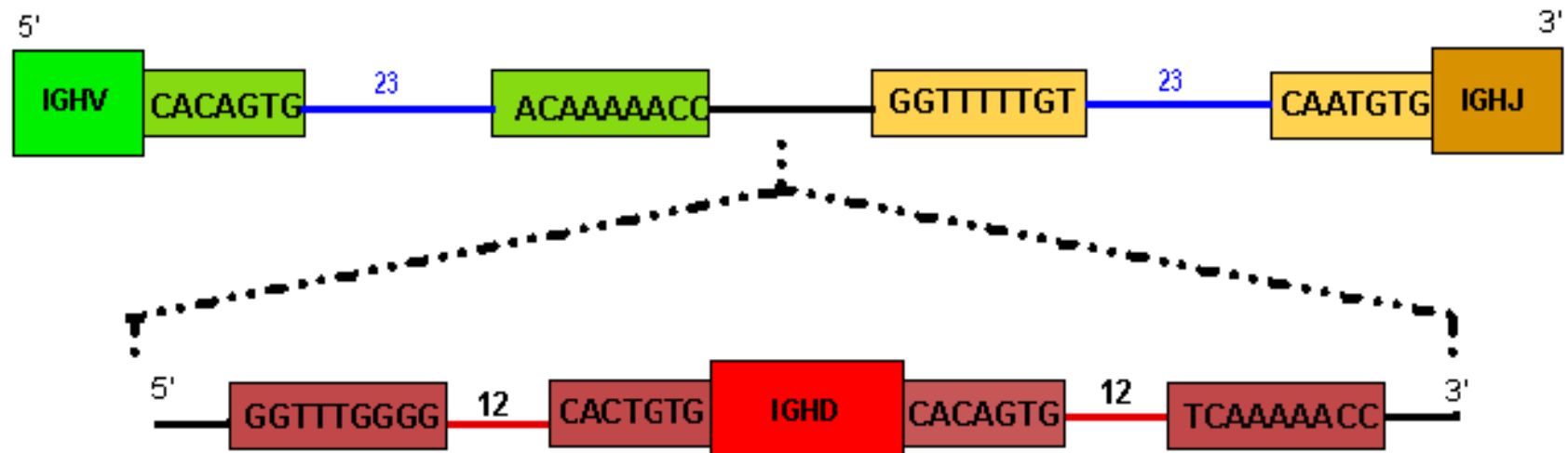
Chromosome 2p11.2



Chromosome 22q11.2

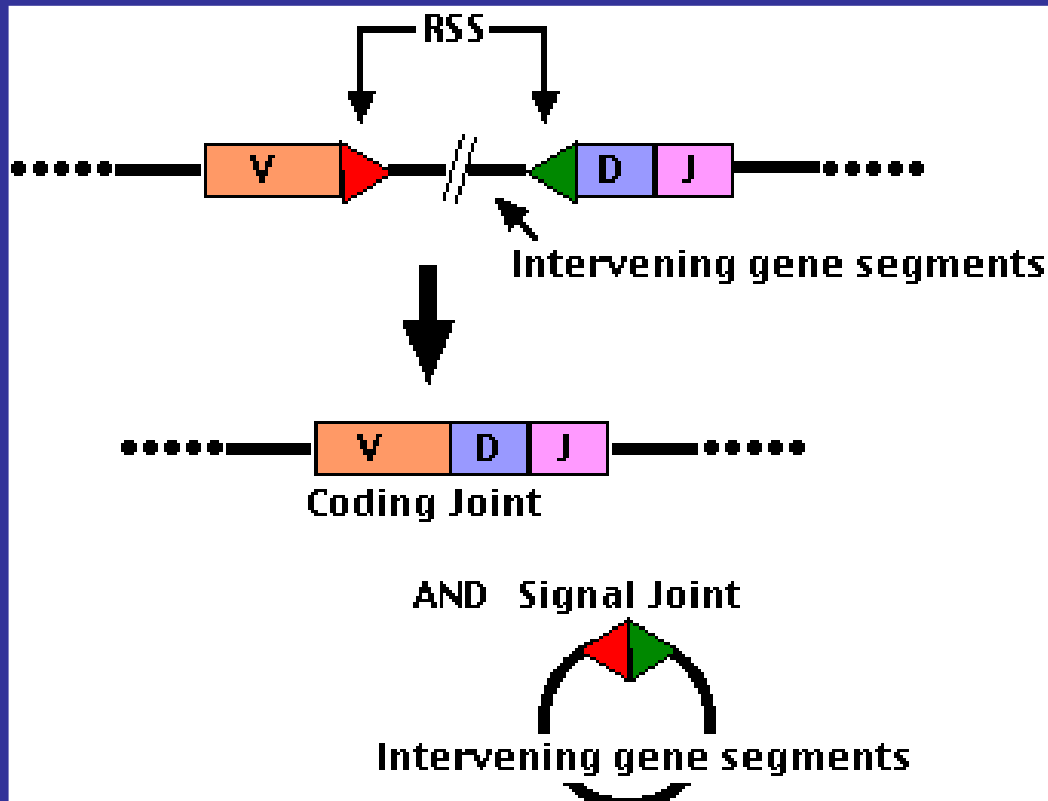


Chromosome 14q32.33

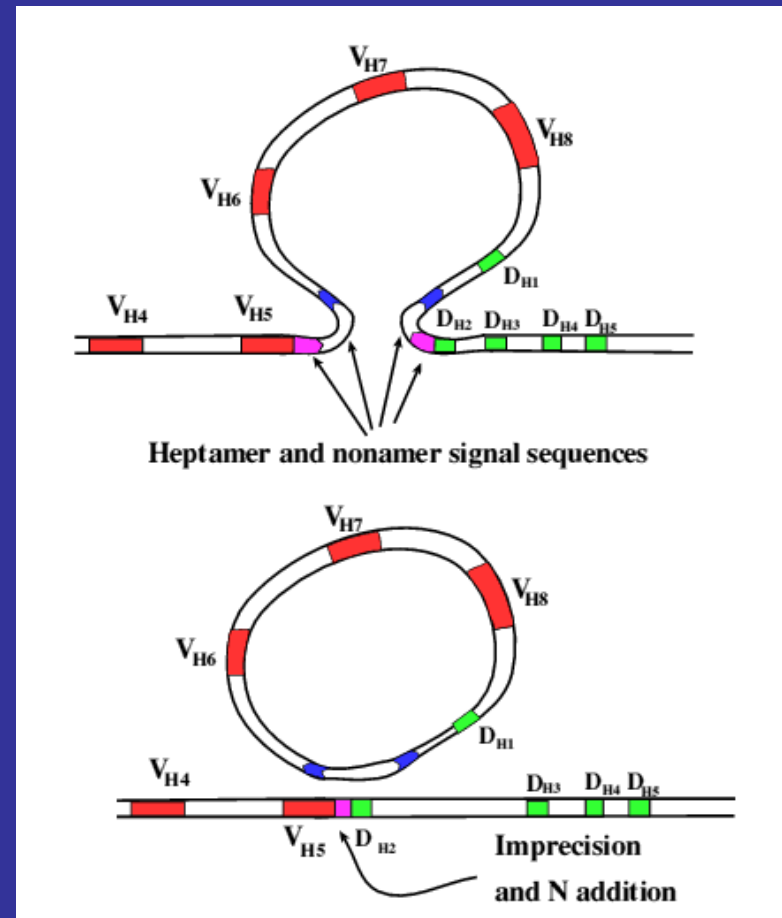


VDJ joining occurs by DNA recombination

Recombination signal sequences



Recombination Activating Genes
RAG-1 and RAG-2



répertoire B: diversité combinatoire

	Gene Segments	Combinations
V _κ	40	} 200 κ chains
J _κ	5	
V _λ	31	} 124 λ chains
J _λ	4	
V _H	51	} 7,650 H chains
D _H	25	
J _H	6	
Any H chain with any L chain (324)		2.5 x 10 ⁶

Génération de la diversité des anticorps

Diversité
combinatoire

Assemblage des segments V et J
(chaînes légères) et V, D et J (chaînes
lourdes)

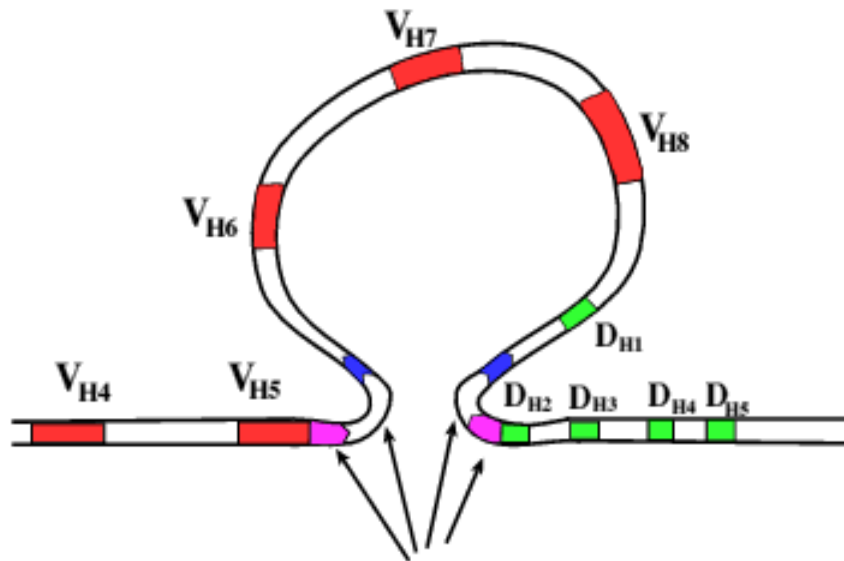
Diversité
Jonctionnelle

Insertion ou délétion de nucléotides
à la jonction entre les segments de
gènes

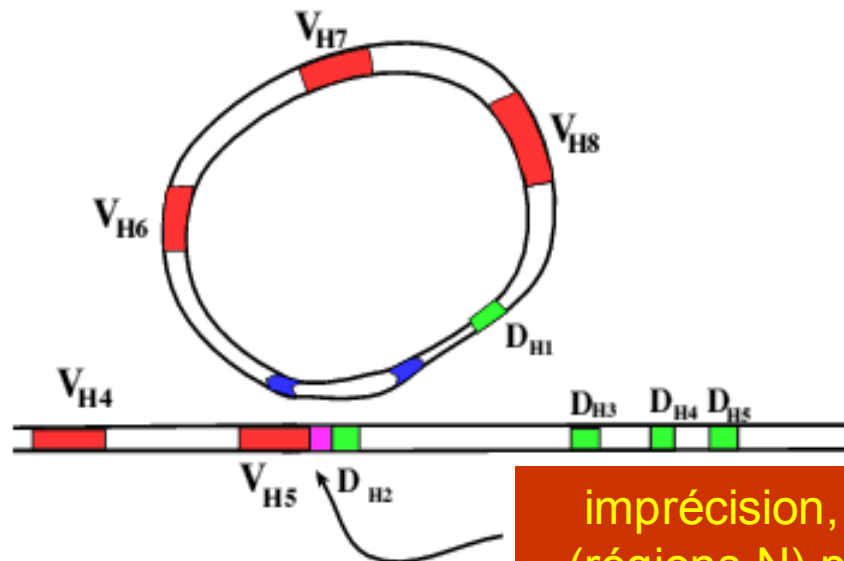
Assemblage
chaîne
légère/
chaîne
lourde

Assemblage aléatoire d'une chaîne
lourde avec une chaîne légère

Réarrangement V(D)J: diversité jonctionnelle



Heptamer and nonamer signal sequences

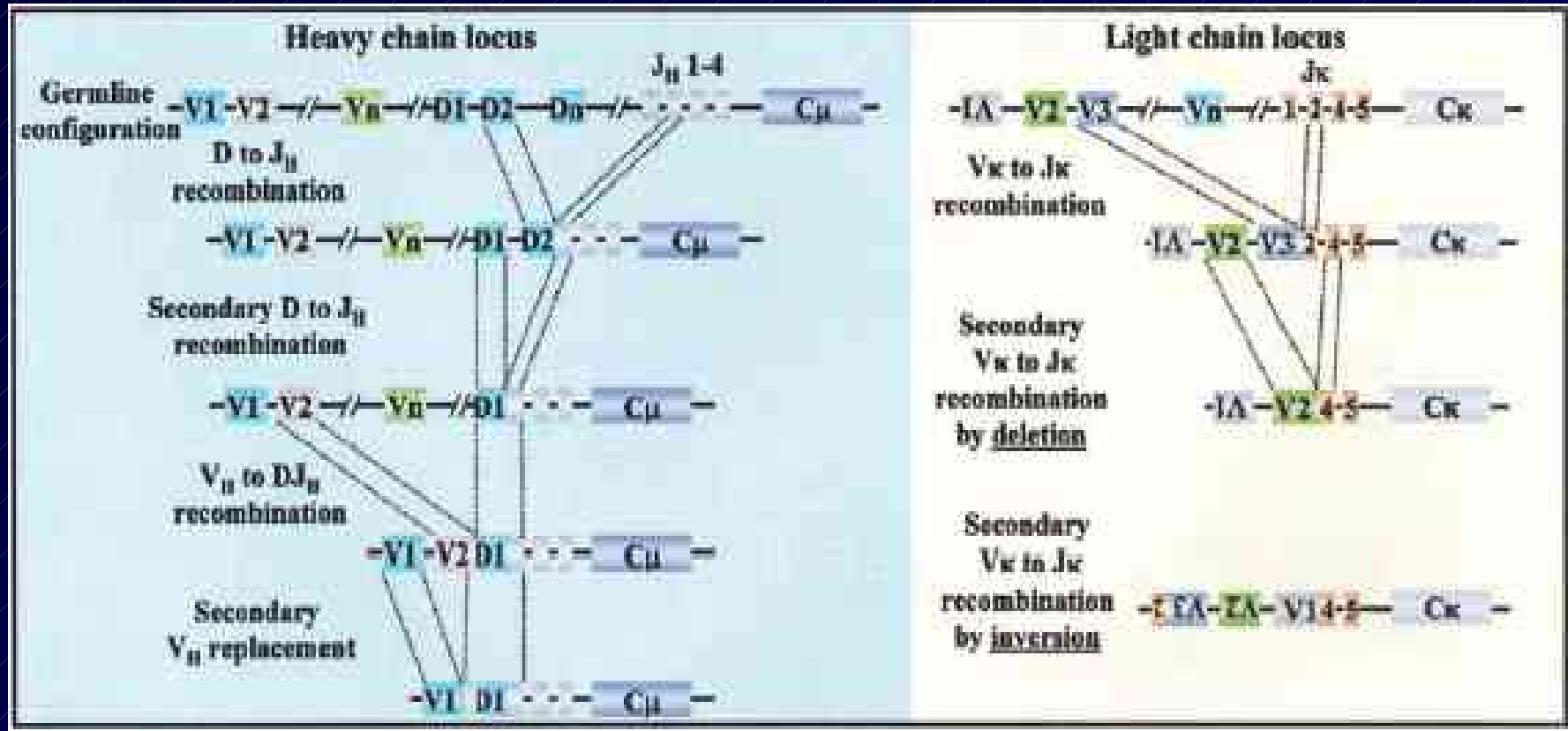


imprécision, addition d' « extra-nucléotides »
(régions N) par la TdT (terminal deoxyribonucléotidyl
transférase)

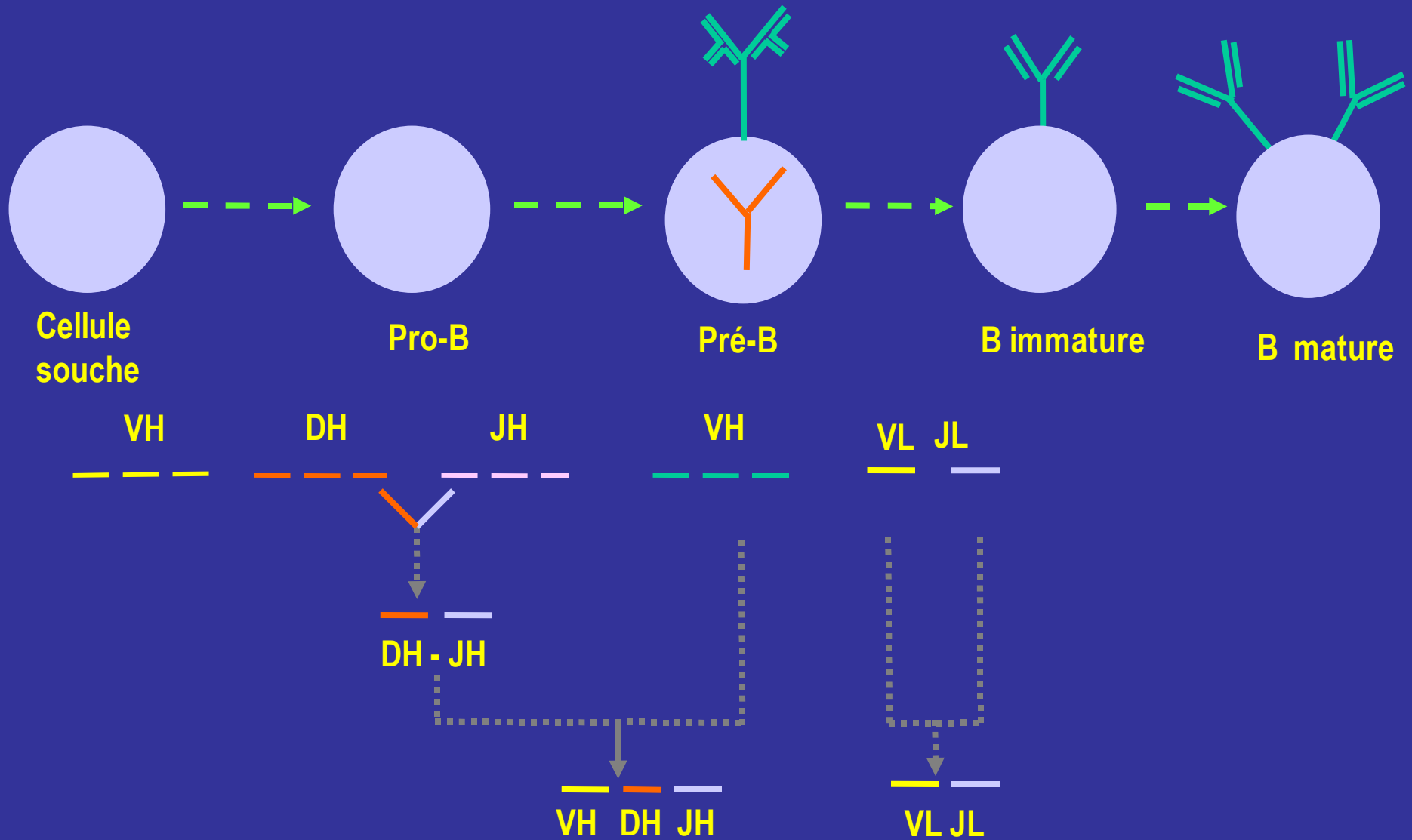
Le prix de la diversité

- Diversité combinatoire + diversité jonctionnelle = énorme potentiel de variabilité
- Haut risque (2 fois sur 3) d'introduire une rupture du cadre de lecture aboutissant à une région V « nonsense »
- « gaspillage » relatif car 2 allèles i.e. 2 possibilités pour VH et pour VL

Edition des récepteurs B



Lymphopoïèse B



Lymphopoïèse B

- Débute tôt :
Souris : J12 vie *in utero*
Homme : 8ème semaine de vie *in utero*
(Moelle osseuse, Foie / rate, autres tissus (dont épiploon))
- Processus continu (↓ avec âge)

Souris :

Moelle osseuse
 $1-2 \times 10^7$ « B » / jour → $1-2 \times 10^6$ B entrent
dans la rate / jour → # 8×10^6 lymphocytes B
spléniques

Homme :

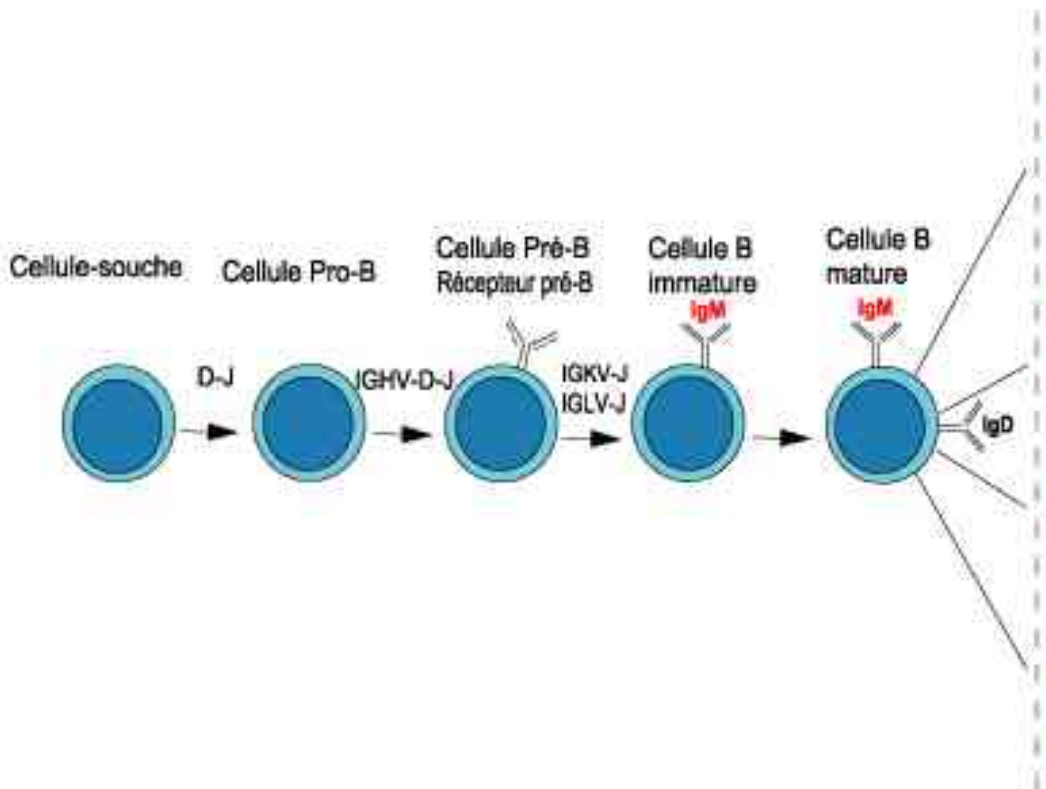
10^8 lymphocytes B produit par la moelle osseuse chaque jour

Différenciation des lymphocytes B

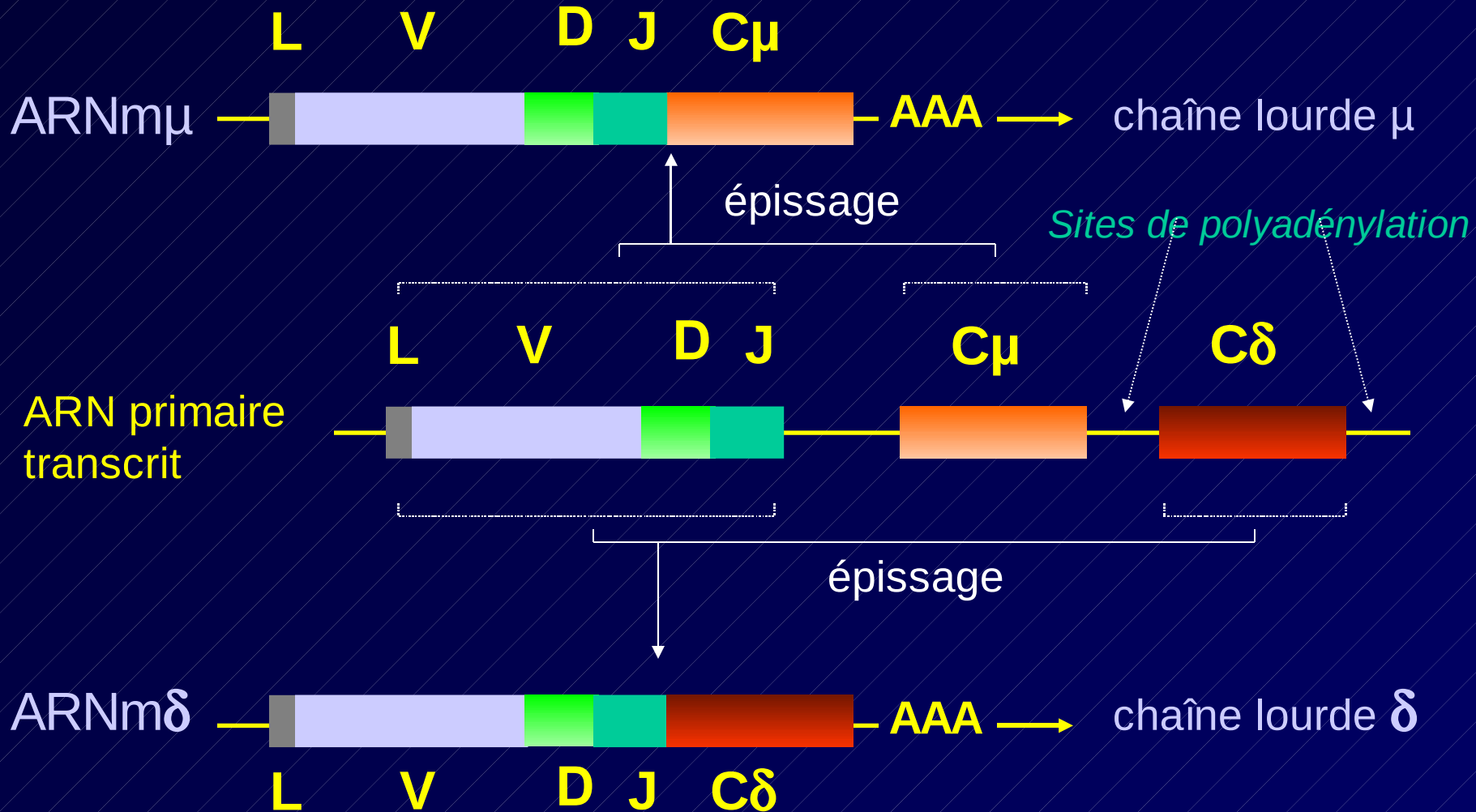
Phase indépendante des antigènes étrangers

Moelle osseuse

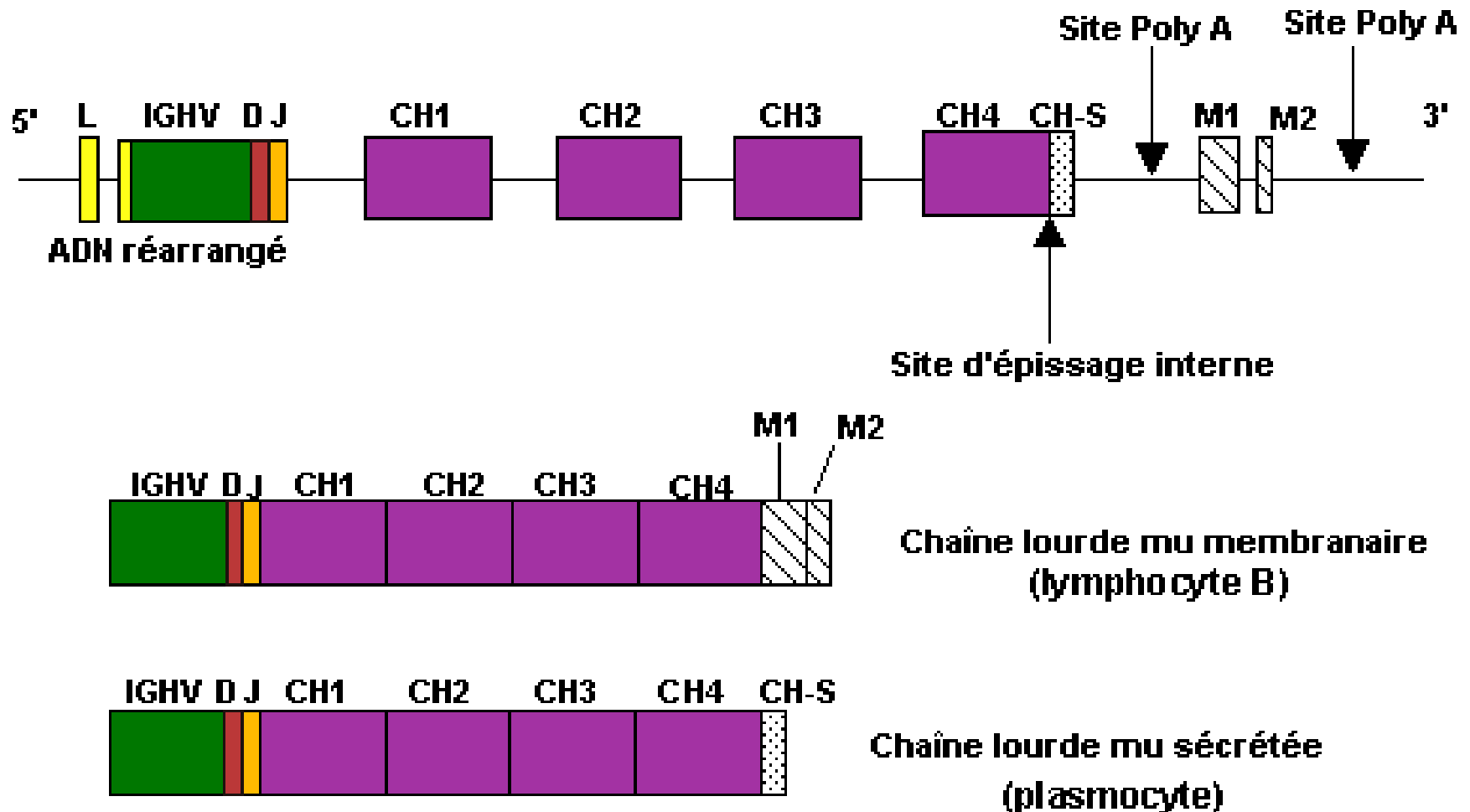
Circulation



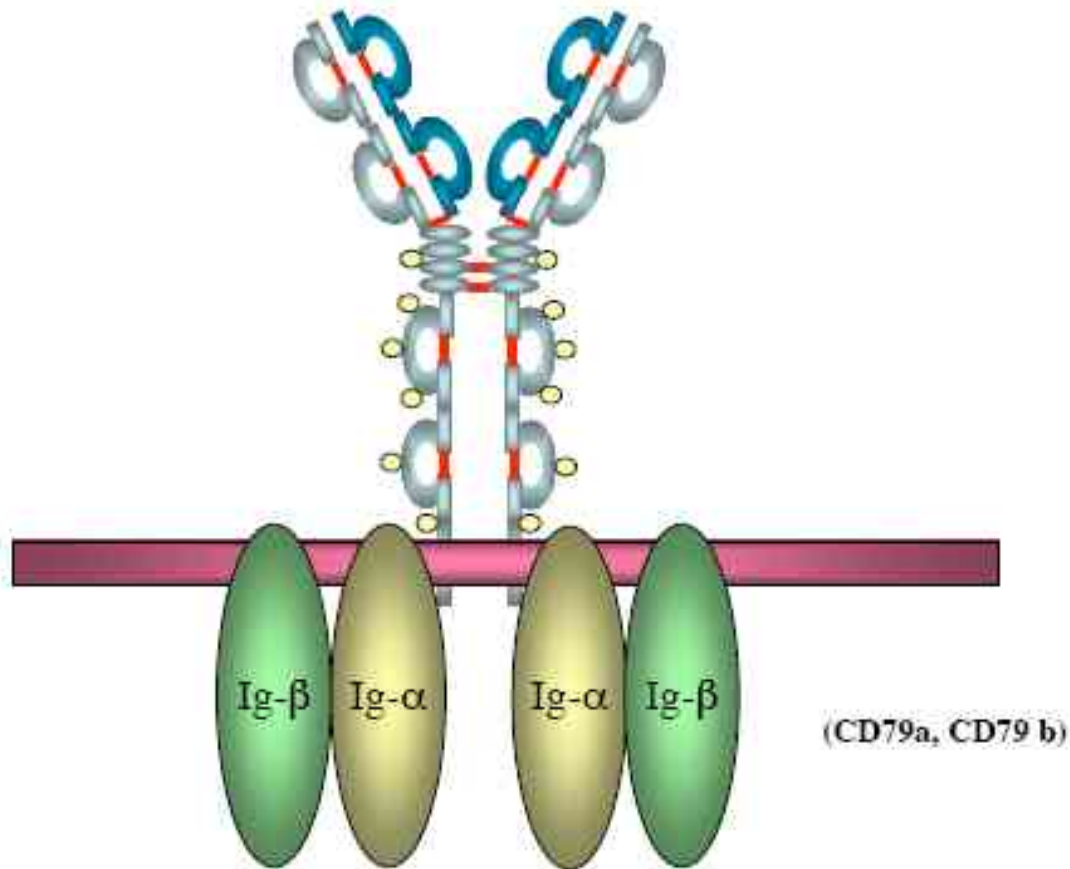
Co-expression IgM-IgD

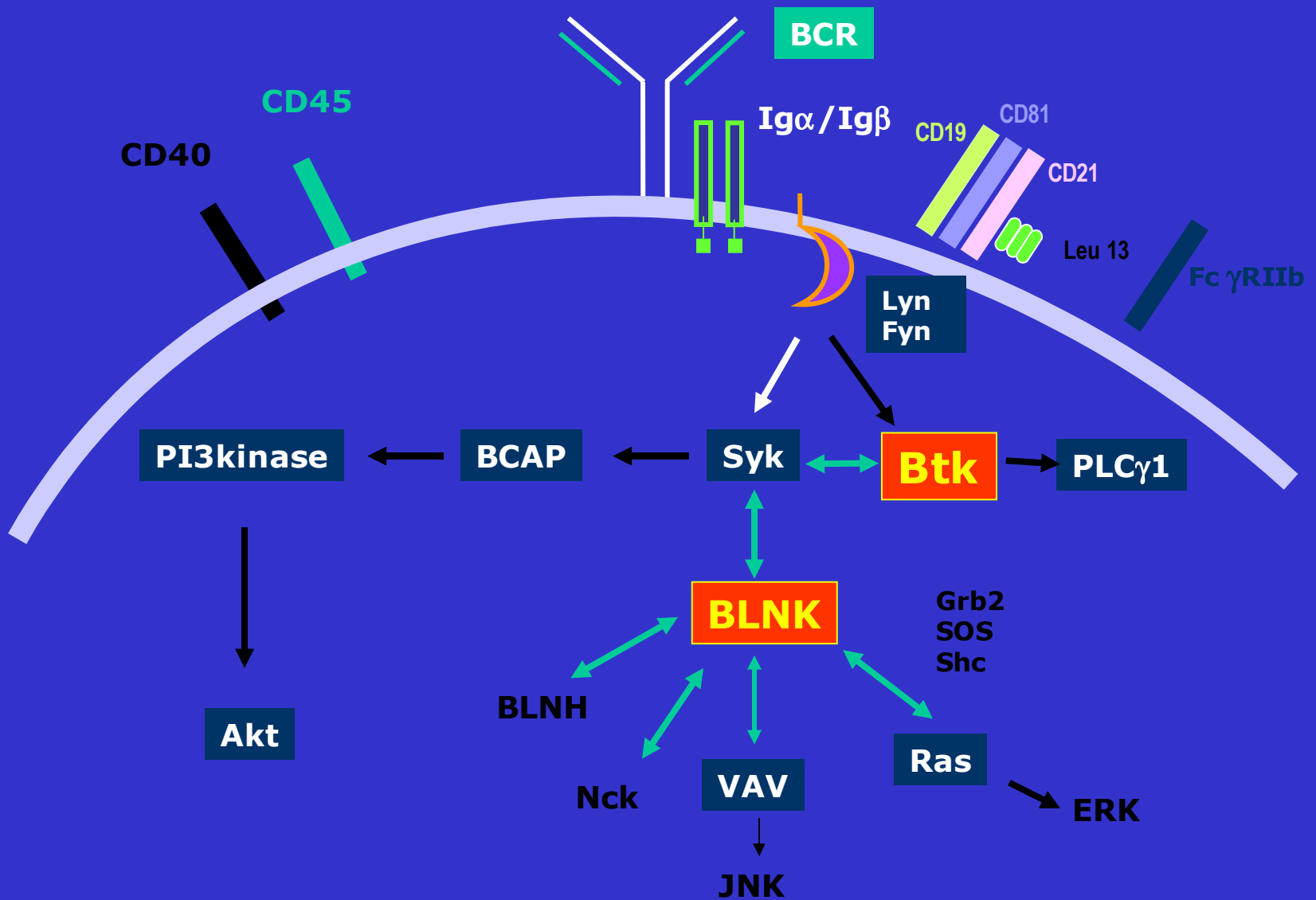


Synthèse d'une chaîne lourde mu membranaire (lymphocyte B) et d'une chaîne lourde mu sécrétée (plasmocyte)

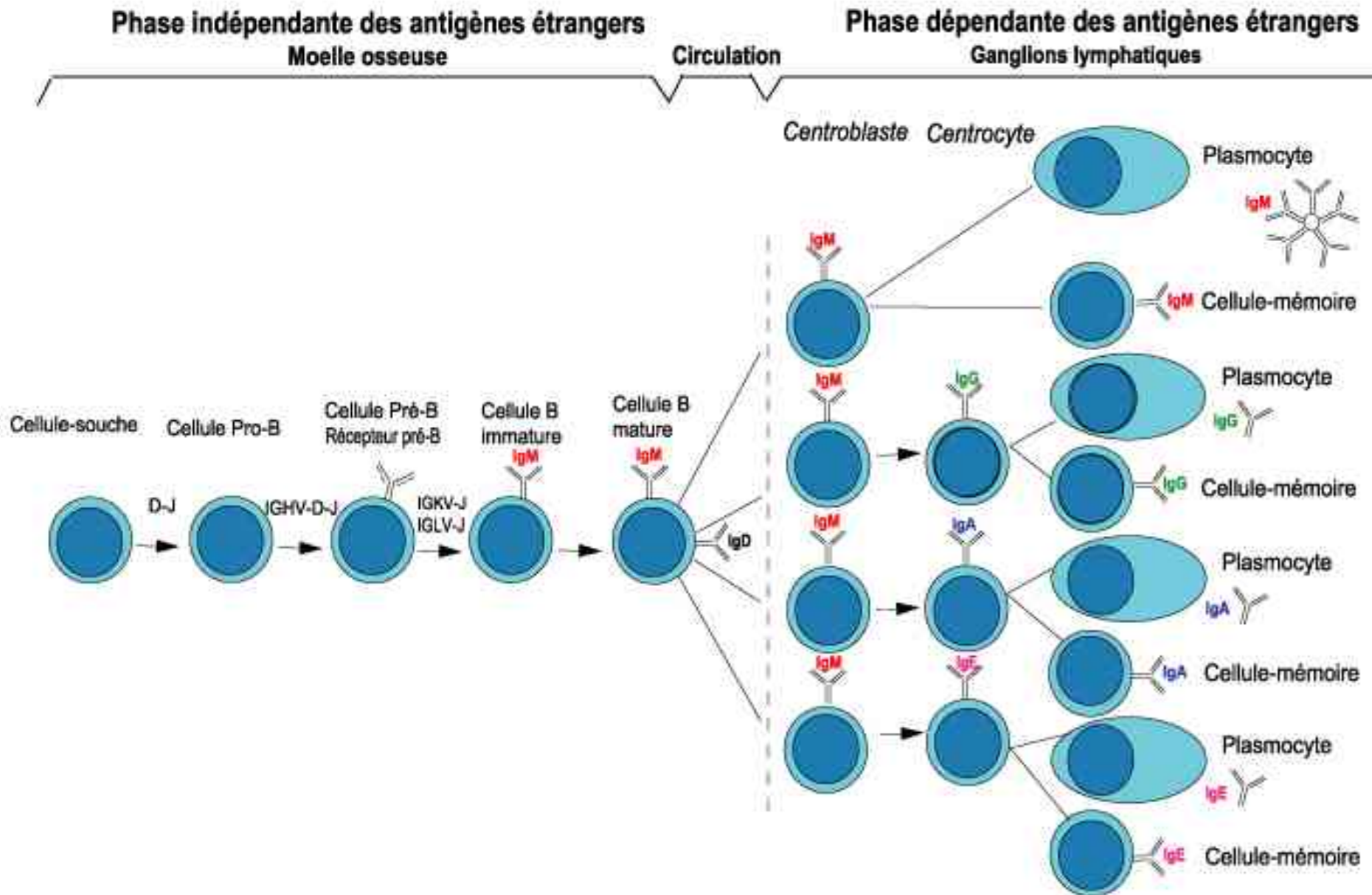


Récepteur des cellules B (BCR)





Différenciation des lymphocytes B



Génération de la diversité des anticorps

Diversité
combinatoire

Assemblage des segments V et J
(chaînes légères) et V, D et J (chaînes
lourdes)

Diversité
Jonctionnelle

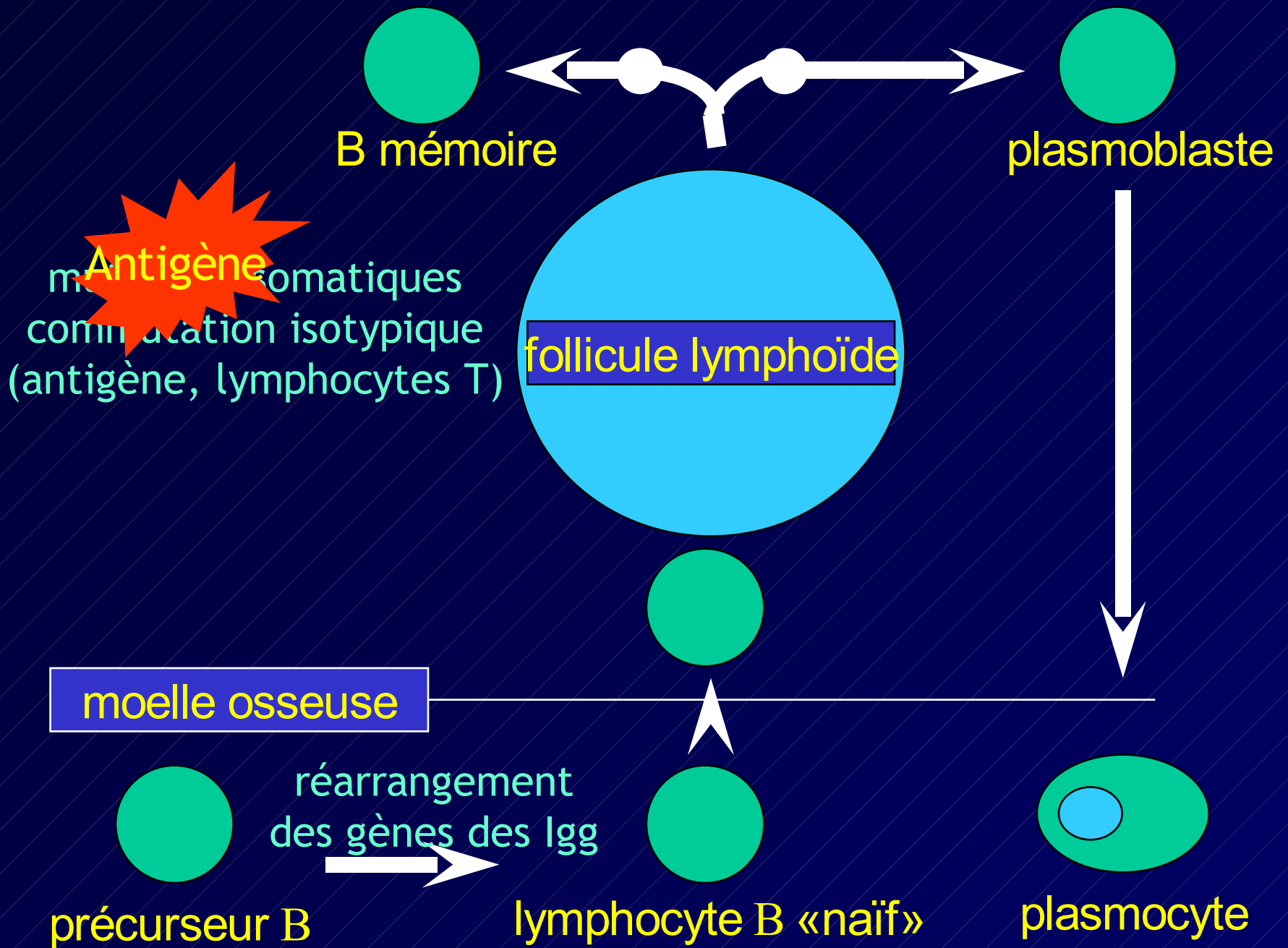
Insertion ou délétion de nucléotides
à la jonction entre les segments de
gènes

Assemblage
chaîne
légère/
chaîne
lourde

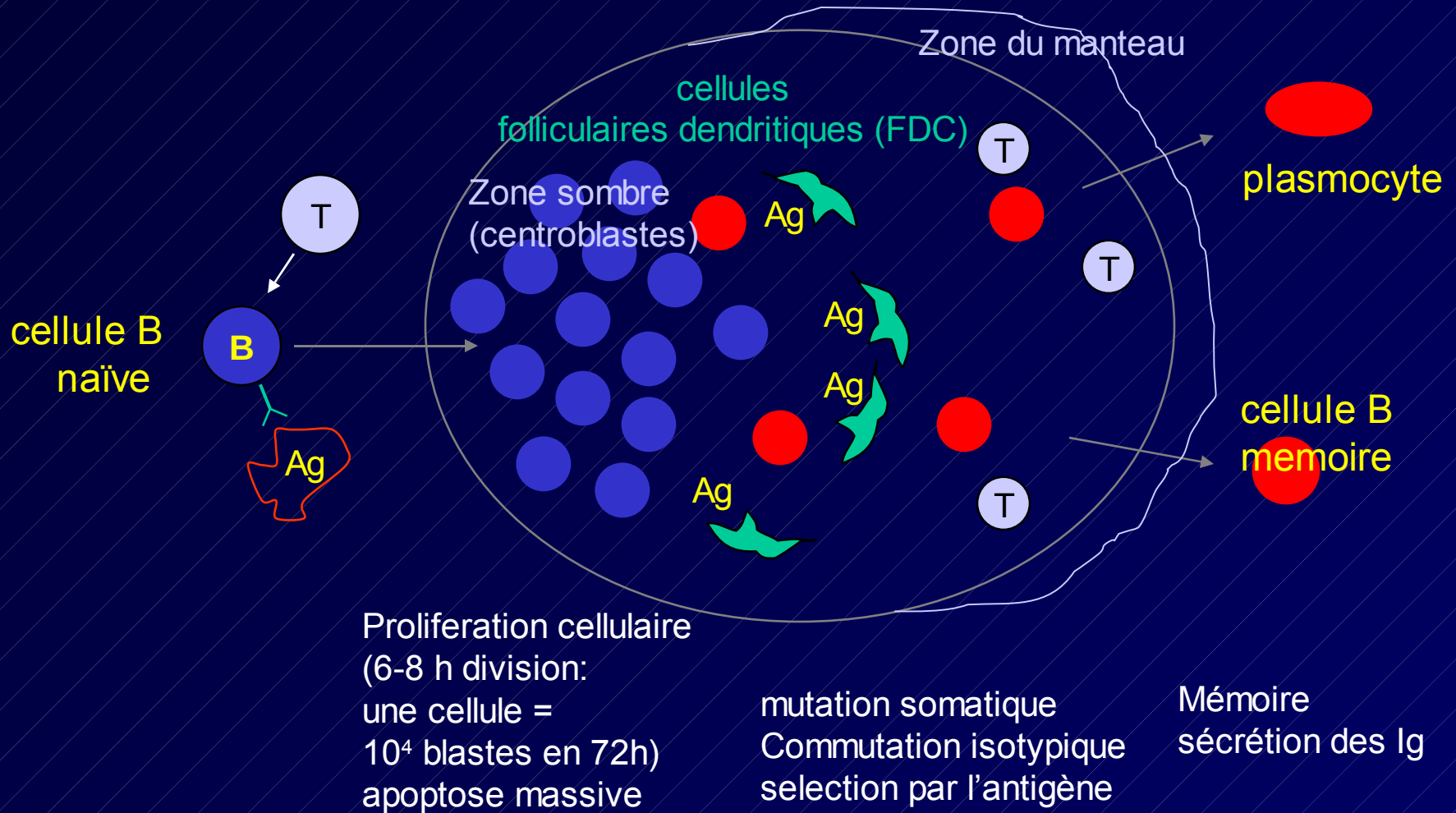
Assemblage aléatoire d'une chaîne
lourde avec une chaîne légère

Maturation
d'affinité

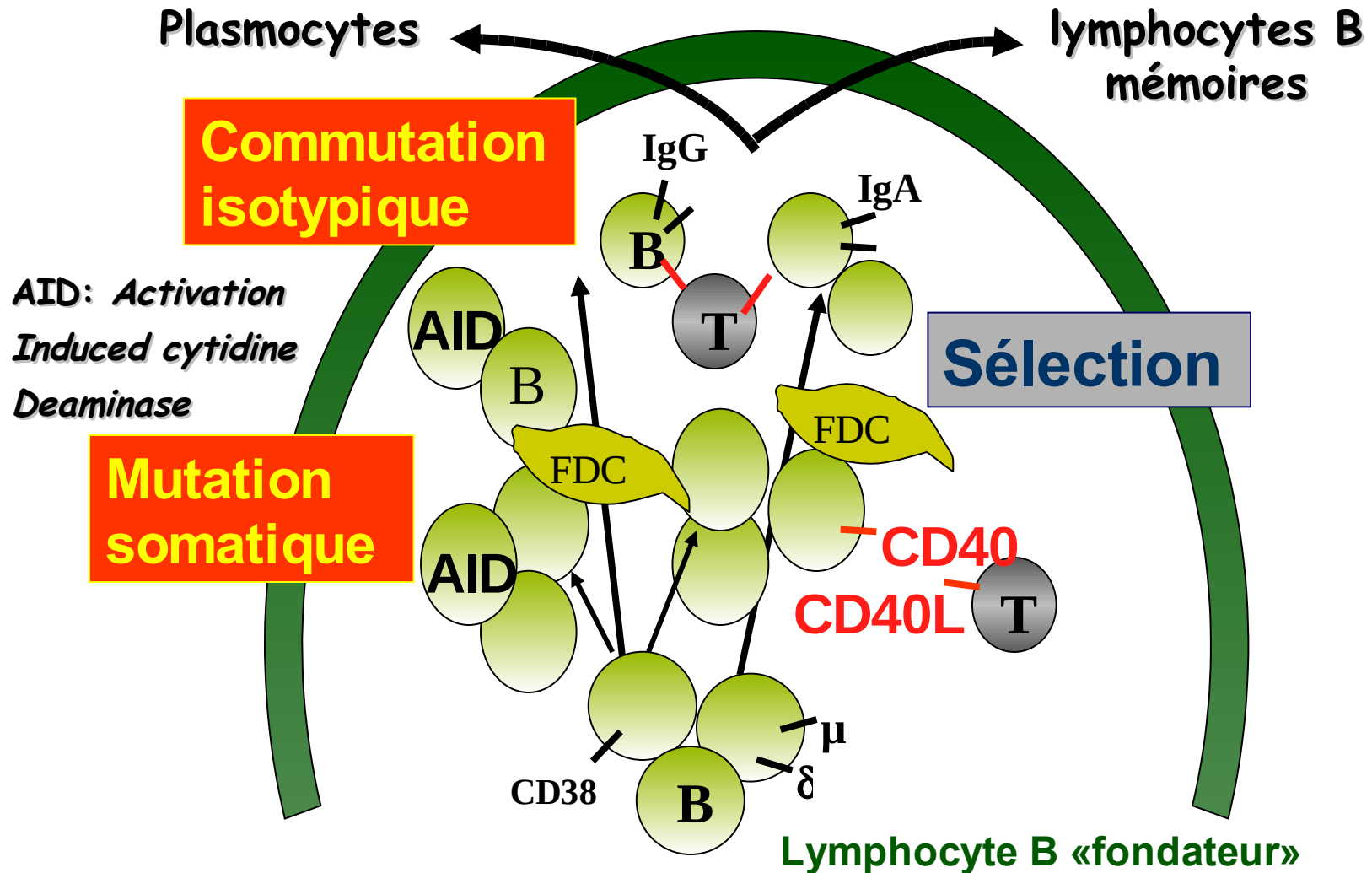
Hypermutations somatiques



Réponse immunitaire dans les centres germinatifs: maturation d'affinité

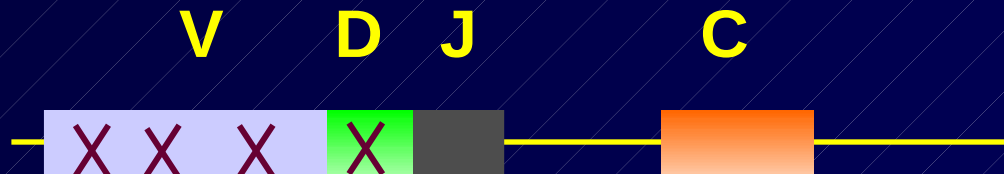


représentation schématique d'un centre germinatif



FDC: *Cellules Folliculaires Dendritiques*

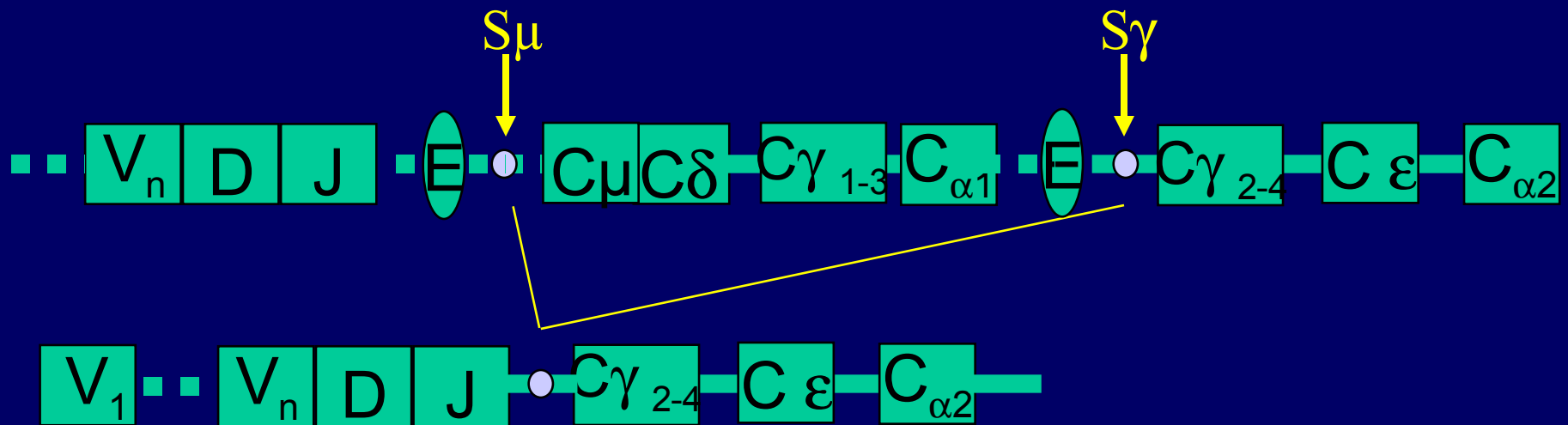
Mutations somatiques:
mutations ponctuelles (délétions ou insertions)

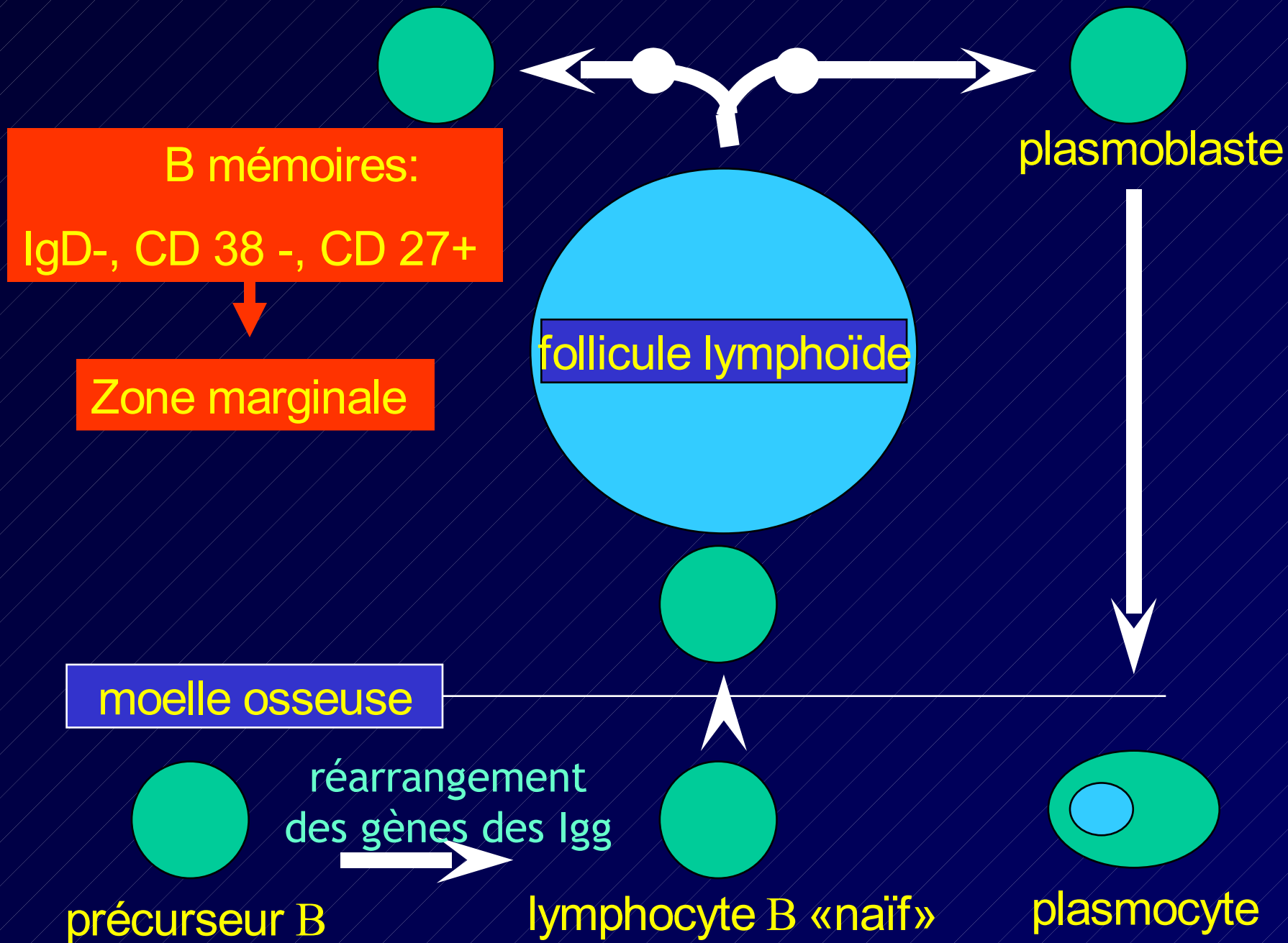


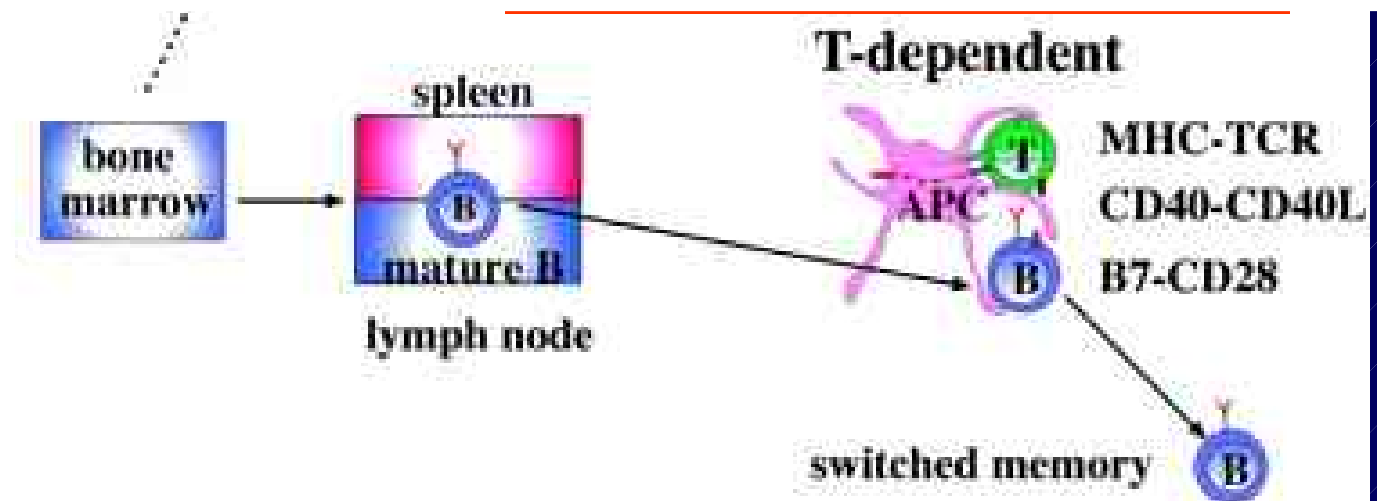
sélection →

↗ de l'affinité des anticorps

Commutation isotypique







Antigènes T indépendants

Polysaccharides bactériens (capsule du pneumocoque, LPS)
glycolipides, acides nucléiques

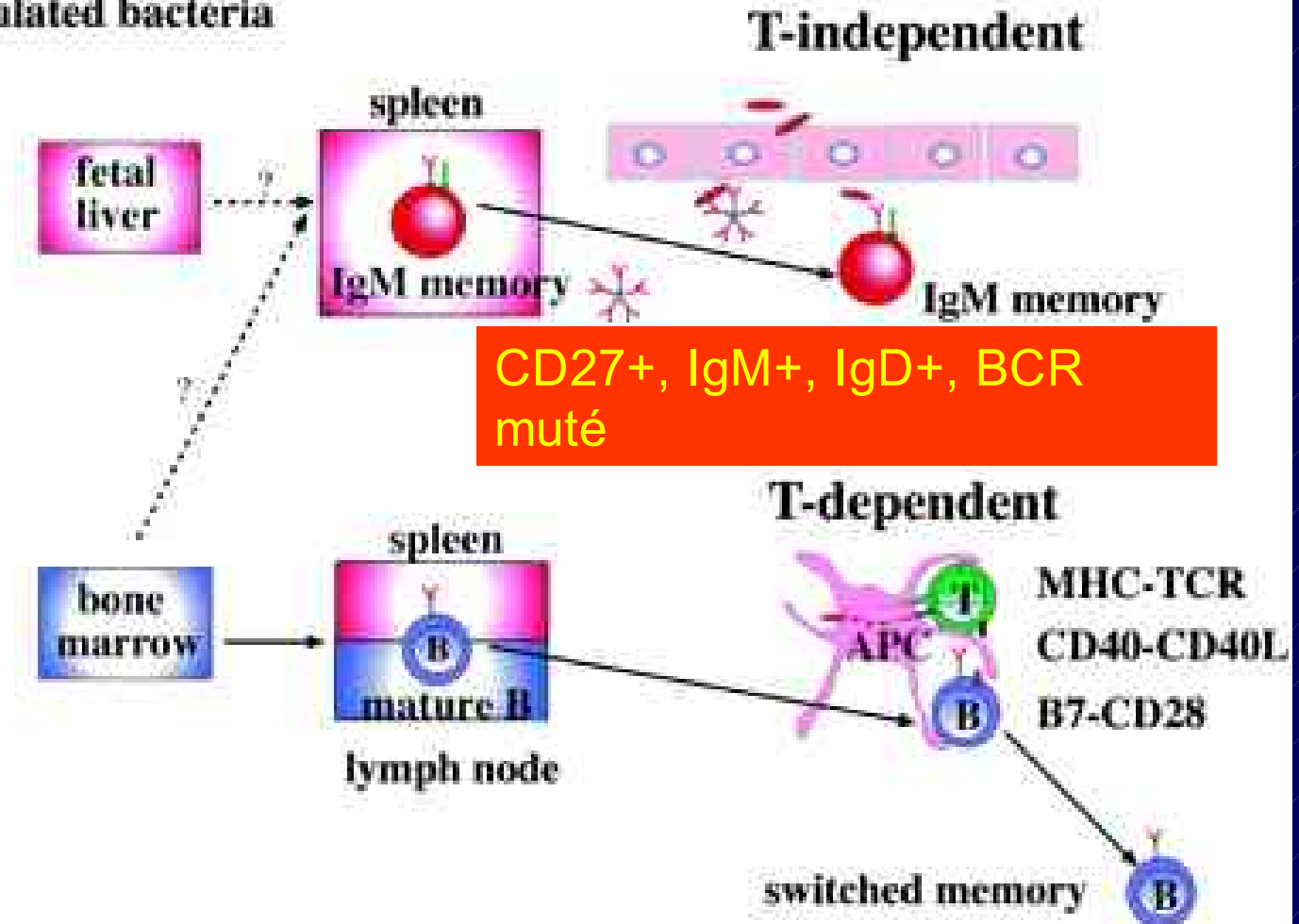
ni processing, ni présentation MHC

épitopes répétitifs, multivalence
= pontage des slg et activation B sans second signal

réponse essentiellement IgM,
en principe sans commutation isotypique (IgG2 anti-capsule bactérienne)

ni maturation d'affinité, ni mémoire

- Y BCR
- ! hypothetical co-stimulatory receptor
- * natural antibody
- encapsulated bacteria



(Kruetzmann, J.Exp.Med, 2003)

Après splénectomie

Déficit immunitaire humoral

germes encapsulés (pneumo ++)

formes graves (adultes 5%, enfants 20%)

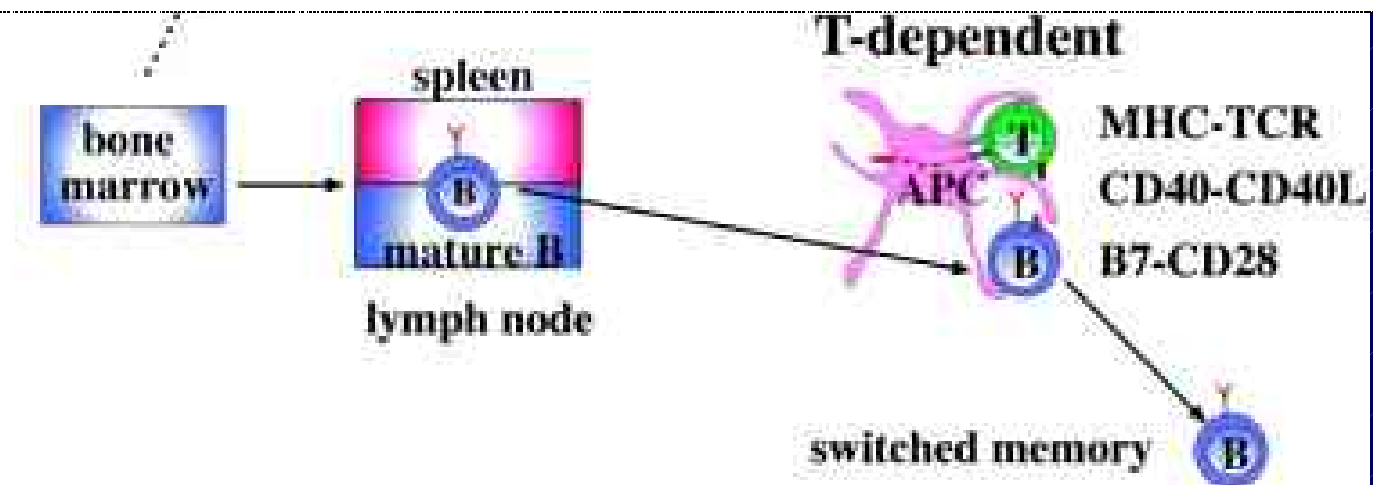
vaccination polysaccharidique: efficacité $\pm$, svt dissociée

antibio prophylaxie

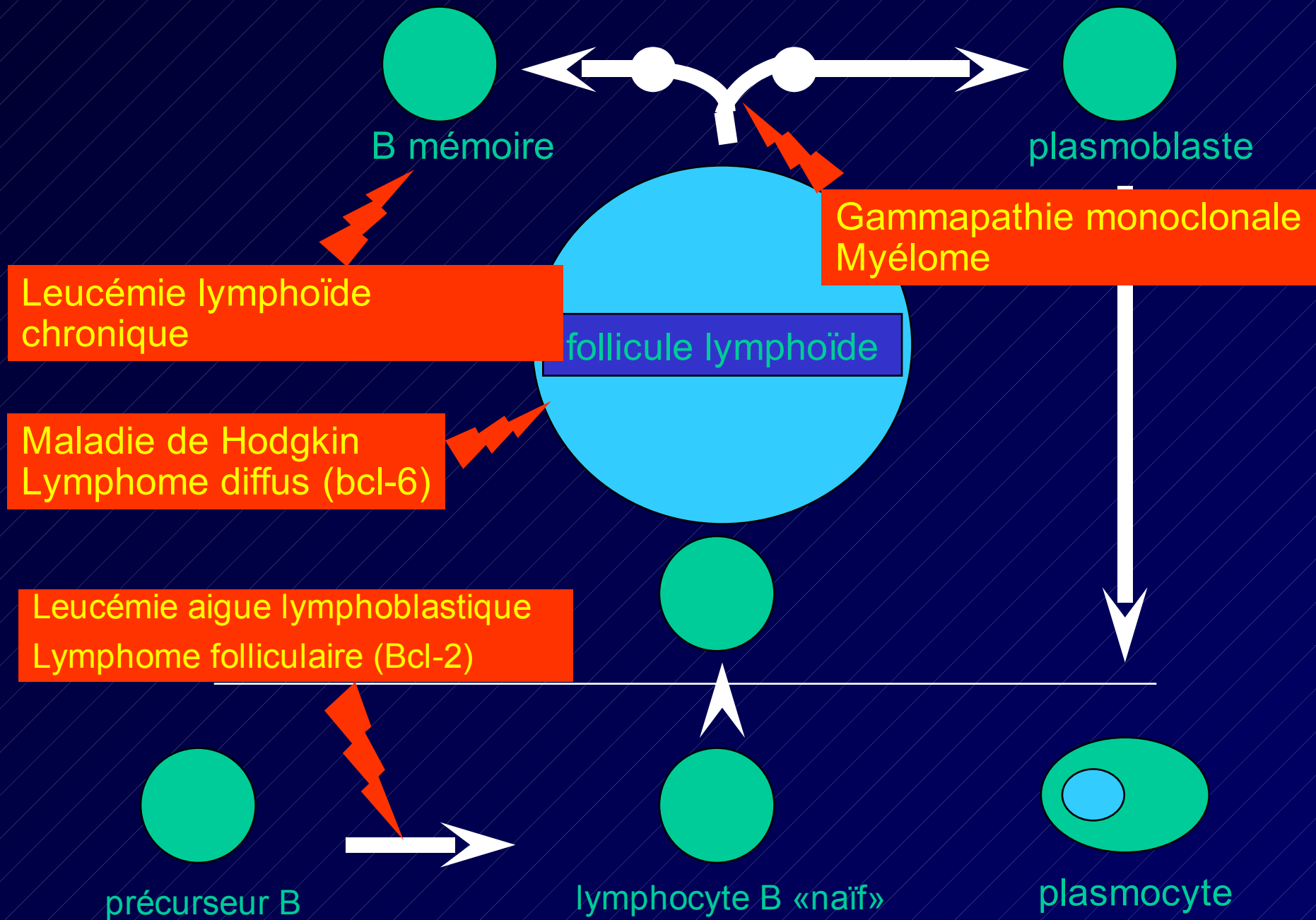
- Y BCR
- I hypothetical co-stimulatory receptor
- * natural antibody
- encapsulated bacteria

T-independent

asplénie = pas de zone marginale splénique
 = ↘ B « mémoires » IgM
 ↘ réponses anti-bactériennes T-indépendantes
 (germes encapsulés)

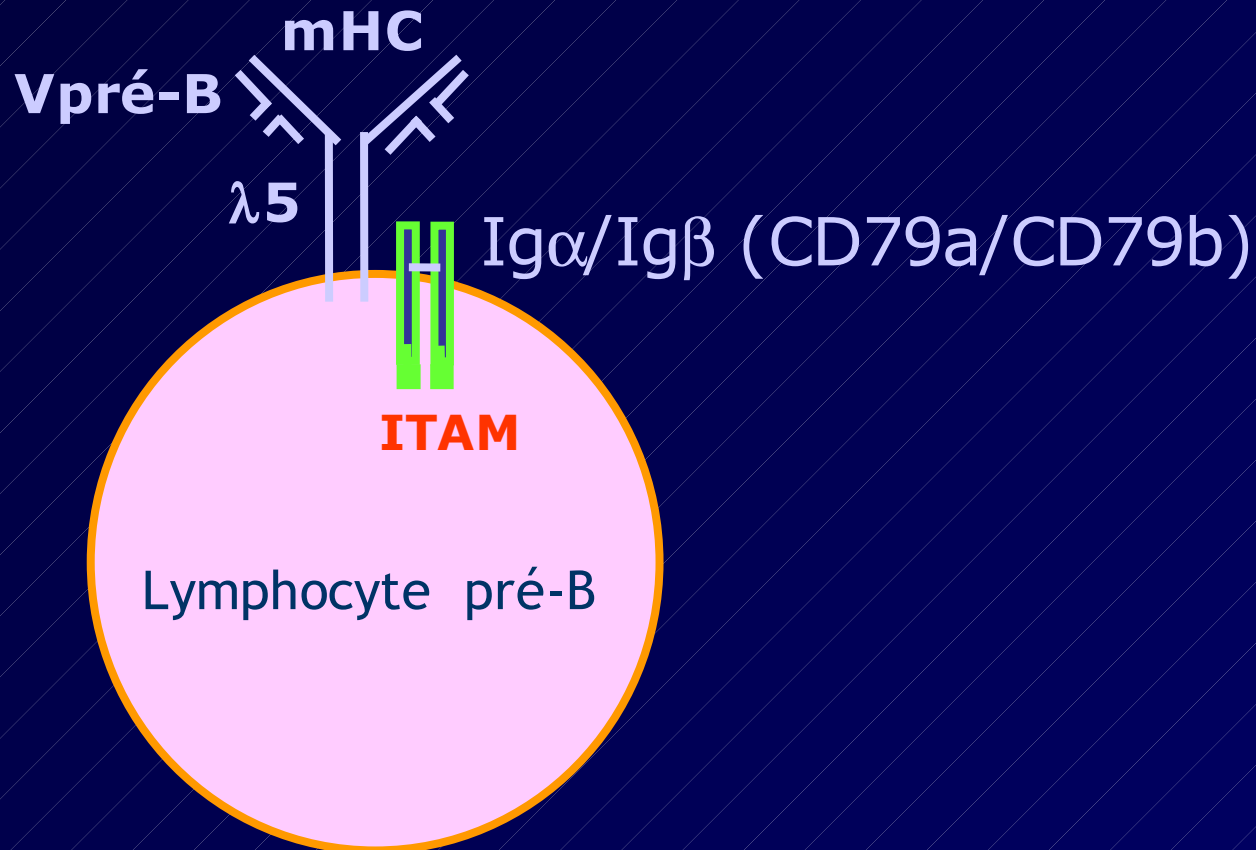


(Kruetzmann, J.Exp.Med, 2003)

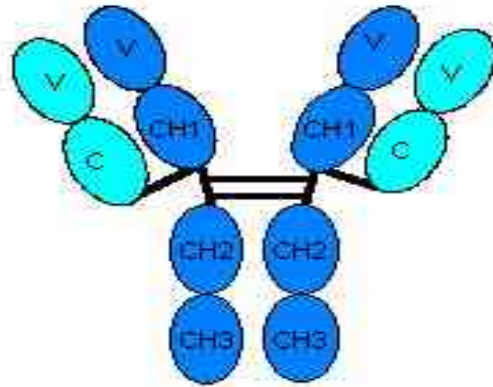


Récepteur Pré-B:

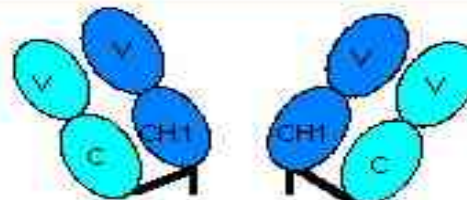
chaînes μ membranaires + pseudo-chaînes légères (homologues des κ et λ mais invariantes)



A

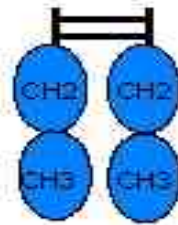


IgG 1



Fab

Fab

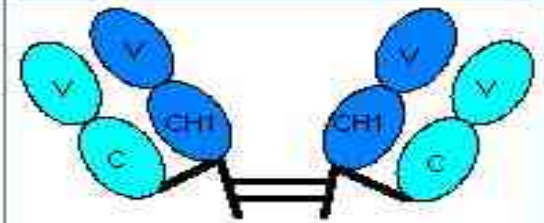


Fc



F'c

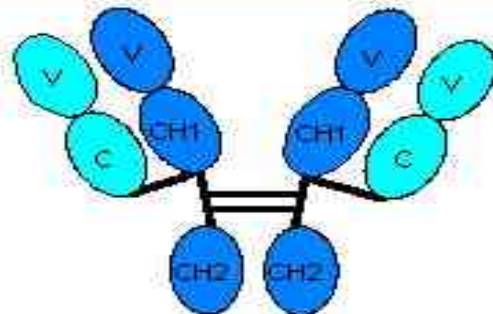
Papain

F(ab')₂

pFc' (= pep-F'c)

Pepsin

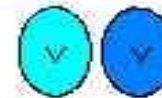
B



Fabc



Fd



Fv



scFv

Organisation en domaine d' une immunoglobulin IgG1

(A) IgG1 proteolytic cleavage by the papain (Fab, Fc, F'c) or the pepsin (F(ab')₂) (B) antibody engineering: Fabc, Fd, Fv, scFv (single chain Fv).

