

TD N°1 :

ANTIGENES & ANTICORPS

1. LES ANTIGENES

1.1. Définition

On appelle antigène toute molécule naturelle ou synthétique capable de se lier spécifiquement à un anticorps ou au TCR (récepteur d'antigène des lymphocytes T ; *T Cell Receptor*). Cette molécule est le plus souvent de nature peptidique ou glucidique ; il peut s'agir aussi de lipides ou d'acides nucléiques.

1.2. Notion de déterminants antigéniques ou épitopes

La partie de l'antigène reconnue spécifiquement par un récepteur antigénique (anticorps ou TCR) est appelée **épitope** ou **déterminant antigénique**. L'épitope est donc un motif structural de l'antigène capable de se lier de manière stéréospécifique avec le site complémentaire de l'anticorps ou du TCR, appelé **paratope**.

Le nombre d'épitopes identiques par molécule d'antigène est appelé la **valence de l'antigène**. Un antigène présentant plusieurs épitopes identiques est dit « **multivalent** ».

1.3. Notion d'immunogène

Un immunogène est tout antigène capables d'induire *in vivo* une réponse immunitaire spécifique (humorale ou cellulaire) et de réagir spécifiquement, *in vivo* et *in vitro* avec les molécules de reconnaissance ainsi induites (anticorps ou TCR). Bien que tous les immunogènes soient des antigènes, **tous les antigènes ne sont pas des immunogènes**.

1.4. Notion d'haptène

Un haptène est une molécule de faible masse moléculaire (inférieure à 1 KDa), antigénique mais non immunogène par elle-même. Le tableau suivant présente quelques exemples d'haptènes.

Tableau I. Quelques exemples d'haptènes

Famille d'haptènes	Exemples d'haptènes
Sels et métaux lourds	Nickel, chrome, mercure
Composés d'origine végétale	Quinones
Molécules de synthèse	Médicaments (pénicilline), colorants, dinitrophénol (DNP), aminobenzène, dinitrochlorobenzène, chlorure de picryle, oligonucléotides
Molécules naturelles	Hormones peptidiques, stéroïdes

L'haptène peut devenir immunogène lorsqu'il est couplé à une **macromolécule porteuse** ("carrier"). Lorsque le **conjugué Haptène- Porteur** est injecté à un animal, une réponse immunitaire est induite avec la production des types d'anticorps suivants (**Figure 1**) :

- (1) anticorps anti-haptène (production majeure, en grande quantité). On dit que l'haptène est l'épitope immunodominant du conjugué ;
- (2) anticorps anti-porteur (production mineure) ;
- (3) anticorps anti-conjugué haptène-porteur (production mineure). Ces anticorps sont dirigés contre les nouveaux épitopes formés par l'association des épitopes du porteur et de l'haptène

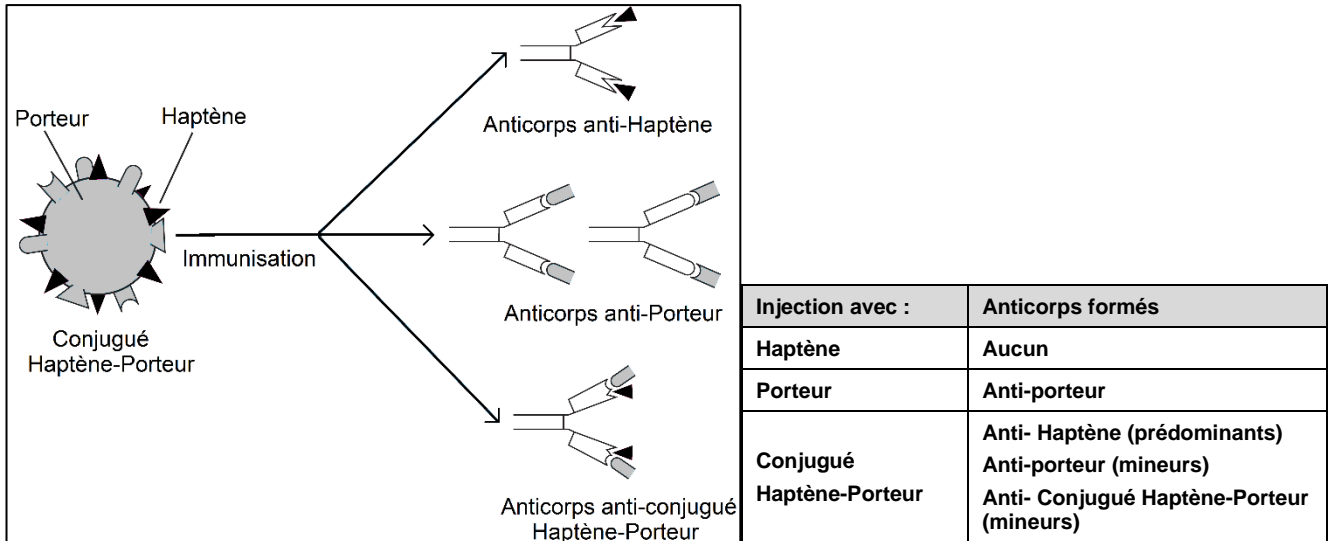


Figure 1. Anticorps formés après immunisation par le conjugué Haptène-Porteur.

1.5. Types d'antigènes

On peut ainsi distinguer des antigènes :

- **Naturels**
- **Synthétiques**
- **Artificiels** (naturels chimiquement modifiés)

Parmi les antigènes naturels, on distingue des :

- **Xénoantigènes** : ce sont des antigènes extérieurs à l'organisme, provenant d'une espèce différente du sujet immunisé.
- **Alloantigènes** : ce sont des antigènes provenant d'un individu de la même espèce mais génétiquement différent du sujet immunisé.
- **Autoantigènes** : ce sont des antigènes présents dans les cellules ou les tissus mêmes du sujet immunisé.

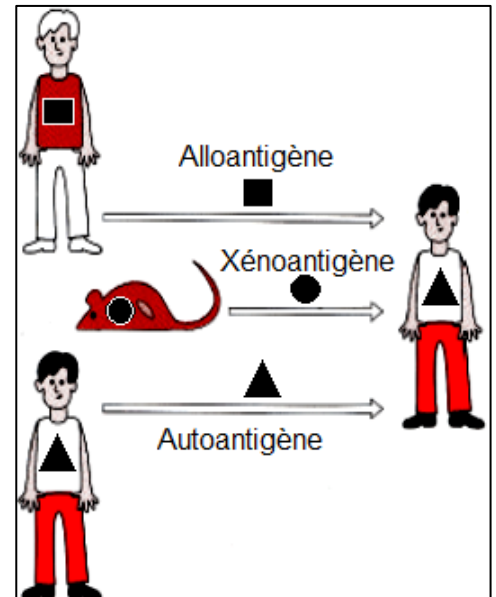


Figure 2. Xéno-, Allo- et Auto-antigènes

2. LES ANTICORPS

Les anticorps, appelés aussi immunoglobulines (Ig) sont des glycoprotéines globulaires produits par les lymphocytes B qui ont une activité anticorps ; ils se fixent aux antigènes avec une grande affinité et une grande spécificité.

2.1. Structure générale des immunoglobulines

Les anticorps sont des protéines d'environ 150 kDa constitués de 4 chaînes polypeptidiques ; deux chaînes lourdes identiques (chaînes H "heavy" d'environ 50 kDa), et deux chaînes légères identiques (chaînes L "light" d'environ 25 kDa). Les chaînes sont reliées entre elles par des ponts disulfures. Ces derniers peuvent être rompus par réduction ou acidification (Figure 3a). La digestion des Ig par la papaïne, qui coupe avant les ponts disulfures reliant les deux chaînes lourdes, produit deux fragments identiques Fab (*antibody binding Fragment*) possédant chacun un site de reconnaissance pour l'antigène, et un troisième fragment Fc (Fragment cristallisable) incapable de fixer l'antigène (Figure 3b). La pepsine quant à elle coupe la molécule après les ponts disulfure reliant les chaînes lourdes générant ainsi un gros fragment F(ab')₂, divalent et capable de lier l'antigène, et un fragment pFc' correspondant au dernier domaine de la chaîne lourde (Figure 3c).

Les chaînes lourdes sont unies entre elles par un ou plusieurs ponts disulfures. Les chaînes légères sont unies aux chaînes lourdes par un pont disulfure très proche de leur extrémité carboxyterminale.

Les chaînes légères sont communes à l'ensemble des classes d'Ig, mais on en distingue 2 types différents : le type kappa (κ) et le type lambda (λ). Il n'existe pas de différence fonctionnelle entre les deux types. Dans une molécule donnée d'Ig les deux chaînes légères sont toujours du même type: il n'y a jamais de molécules hybrides. Il existe 5 isotypes de chaînes lourdes qui sont spécifiques pour chaque classe d'Ig : gamma [γ], alpha [α], mu [μ], delta [δ] et epsilon [ϵ], ils définissent respectivement les 5 classes d'Ig : IgG, IgA, IgM, IgD et IgE.

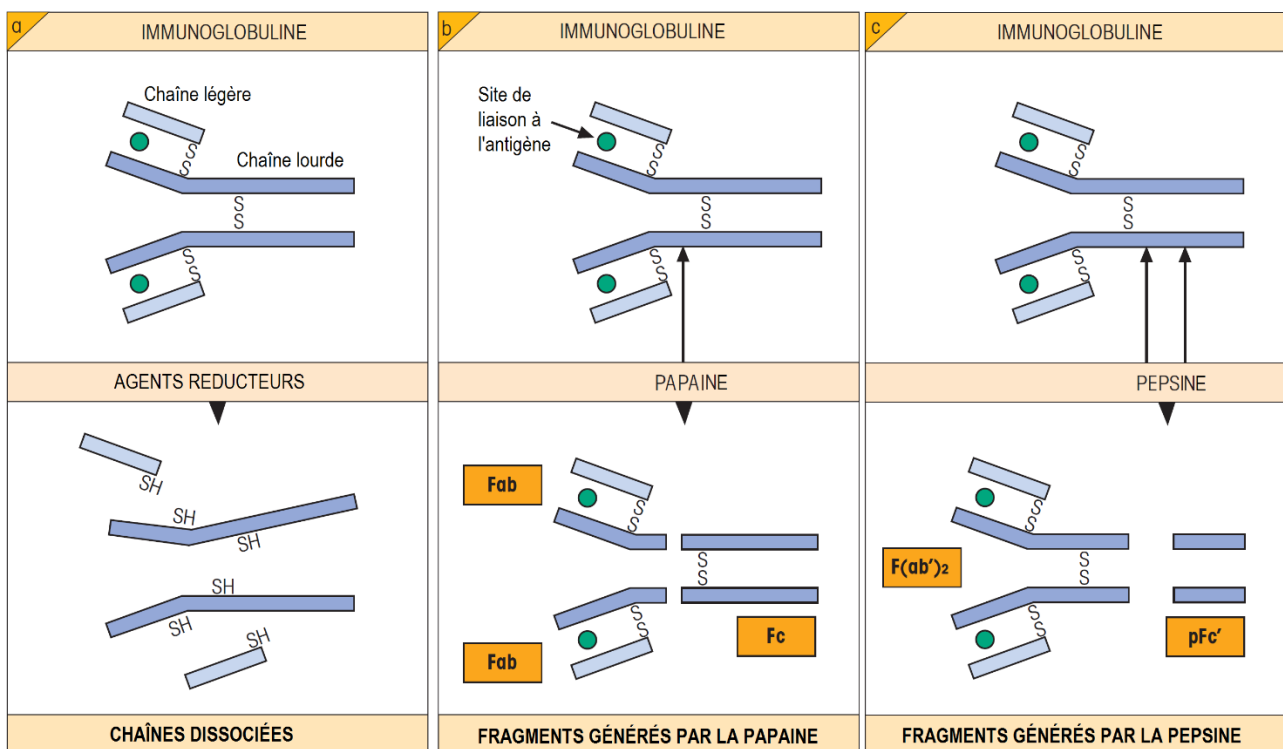


Figure 3. Produits de dégradation et protéolyse des immunoglobulines

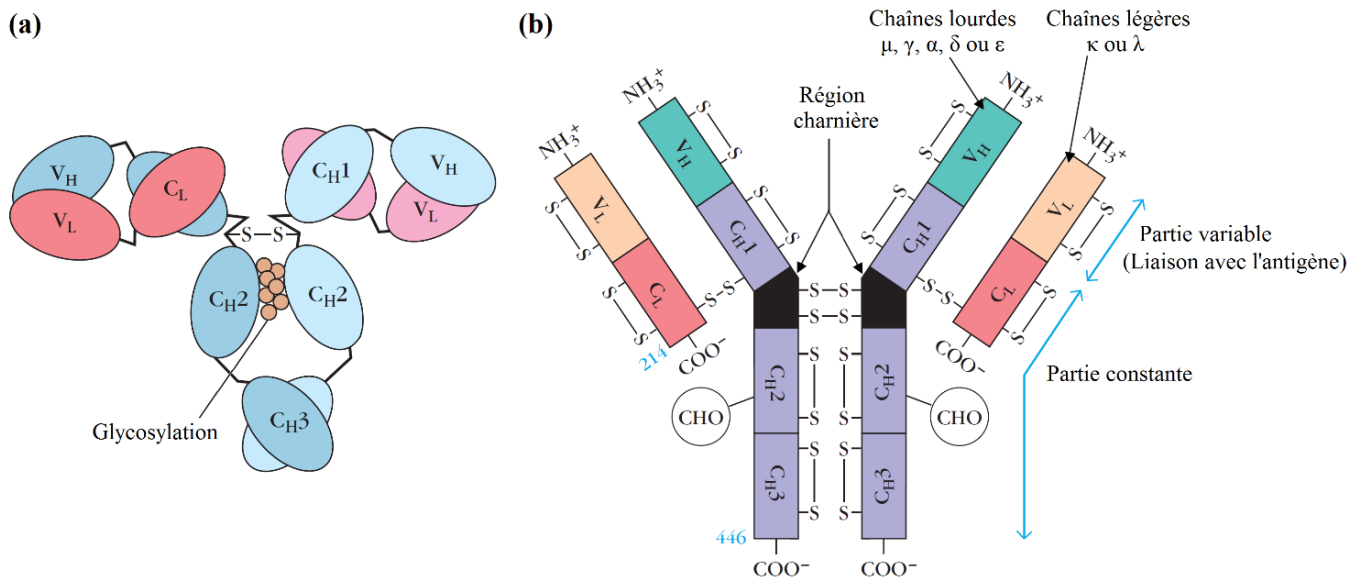
2.2. Domaines des immunoglobulines

Les immunoglobulines sont organisées en domaines globulaires (Figure 4a) d'environ 110 acides aminés chacun.

La chaîne légère est constituée de deux domaines ; un domaine variable (V_L) et un domaine constant (C_L). La chaîne lourde est constituée d'un domaine variable (V_H) et de 3 ou 4 domaines constants (C_H1 , C_H2 , C_H3 et C_H4) (Figure 4b). Les IgG, IgA et IgD possèdent 3 domaines constants de la chaîne lourde, alors que les IgM et IgE en possèdent quatre. Le domaine immunoglobuline peut être glycosylé. Ces glycosylations déterminent la solubilité et la durée de demi-vie des Ig, elles varient d'une classe à une autre.

La région située entre le domaine C_H1 et le domaine C_H2 est appelée **région charnière**. Cette zone assure la flexibilité des deux bras contenant les parties variables, qui sont mobiles. Cette zone est absente dans les IgM et IgE (Figure 4c et 4d).

Les domaines variables des chaînes lourdes et légères contiennent des régions hypervariables appelées CDR (*Complementarity-Determining Region*). C'est l'ensemble des CDR des chaînes lourdes et légères qui forme le site de liaison à l'antigène appelé **paratope**. Les CDR déterminent donc la spécificité antigénique de l'immunoglobuline (Figure 5).



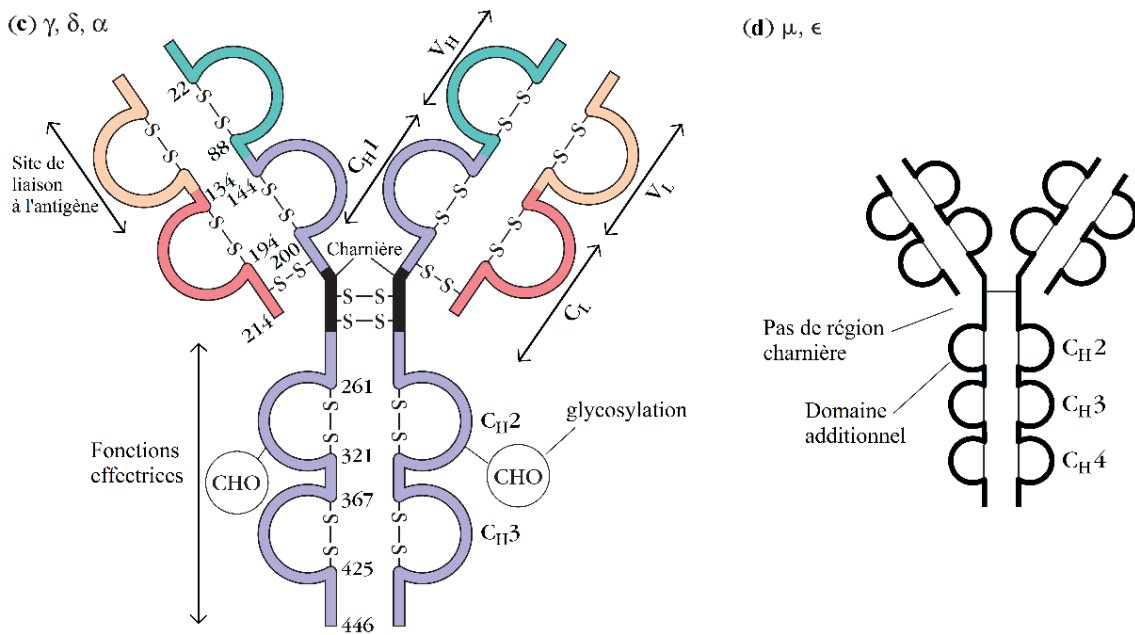


Figure 4. Structure des immunoglobulines.

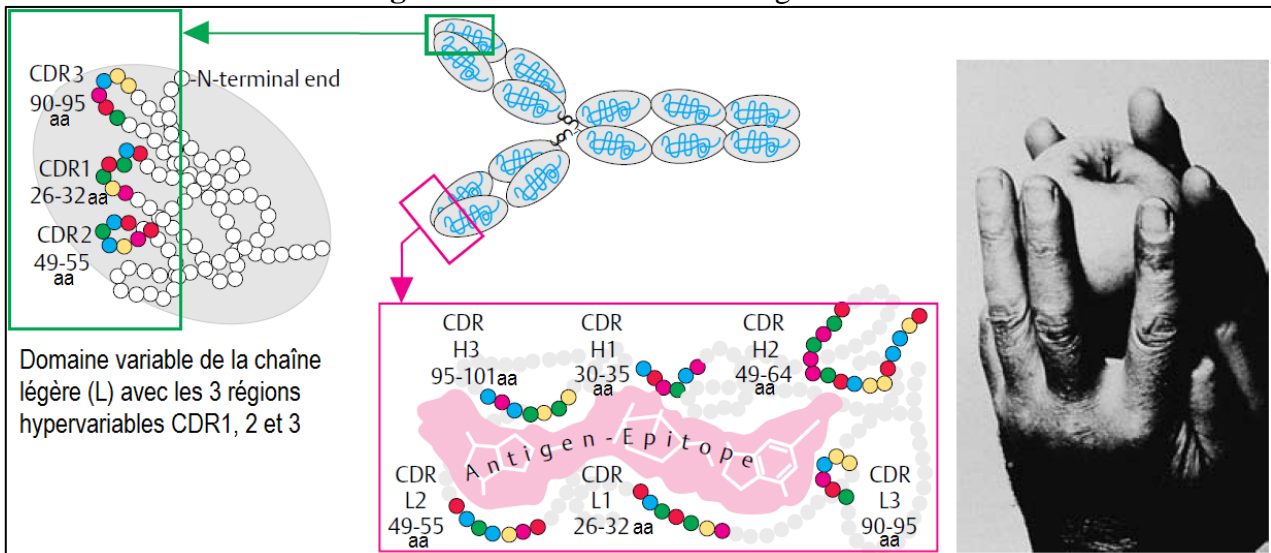


Figure 5. Les régions hypervariables ou CDR forment le paratope de l'anticorps et déterminent sa spécificité antigénique.

6 CDR forment le paratope ; 3 CDR du domaine variable de la chaîne légère (CDR_{L1} , CDR_{L2} et CDR_{L3}) et 3 du domaine variable de la chaîne lourde (CDR_{H1} , CDR_{H2} et CDR_{H3}). L'interaction entre le paratope (anticorps) et l'épitope (antigène) est illustrée par la photo à droite ; la pomme symbolise l'épitope alors que le paratope est représenté par les trois doigts centraux et opposés de chaque main, chaque doigt représente un CDR.

2.3. Formes polymériques des Ig

Les IgM et IgA peuvent exister sous forme monomérique ou polymérique, tandis que les autres isotopes sont toujours monomériques.

L'IgM sérique (IgMs) est une molécule pentamérique constituée de 5 sous-unités identiques. L'IgM monomérique est exclusivement membranaire (IgMm) et elle est présente à la surface des lymphocytes B. La polymérisation de l'IgM est favorisée par une chaîne appelée **chaîne J** qui relie deux monomères, les autres étant associés par des ponts disulfures.

L'IgA sérique se trouve sous forme monomérique ou dimérique, cette dernière forme est assurée par la chaîne J qui lie deux monomères IgA. L'IgA exocrine ou sécrétoire rencontré dans les sécrétions et les muqueuses est dimérique.

2.4. Propriétés des différentes classes d'anticorps

En plus des classes principales (IgG, IgA, IgM, IgD et IgE), il existe des sous-classes d'anticorps, 4 pour l'IgG (IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4) et deux pour l'IgA (IgA1 et IgA2). La figure 6 et le tableau II résument les propriétés les plus importantes de ces anticorps. Les différentes classes d'anticorps possèdent des propriétés différentes qui leur permettent d'accomplir diverses fonctions. Ces différences sont dues à leurs chaînes lourdes différentes (en particulier la partie Fc).

- Les IgG possèdent des récepteurs sur les cellules phagocytaires (macrophages, neutrophiles) permettant à ces cellules de phagocyter les antigènes fixés par les anticorps (on parle ainsi d'**opsonisation**). Les cellules NK expriment aussi des récepteurs pour IgG qui permettent d'induire une cytotoxicité vis-à-vis de la cellule cible reconnue par ces anticorps par ADCC (antibody dependent cellular cytotoxicity).

- Les IgG sont capables de traverser le placenta fournissant ainsi une immunité au fœtus/nouveau-né.

- Les muqueuses (digestives, respiratoires ...etc.) sont protégées contre les agressions externes par les IgA et IgM polymériques. Ces anticorps possèdent des récepteurs (polyIgR) sur les cellules épithéliales des muqueuses qui leur permettent de traverser l'épithélium pour bloquer les pathogènes présents dans les muqueuses.

- Seules les IgM et les IgG sont capables d'activer le complément (par la voie classique).

- Les IgE possèdent des récepteurs sur les mastocytes et sont donc inducteurs de l'hypersensibilité immédiate.

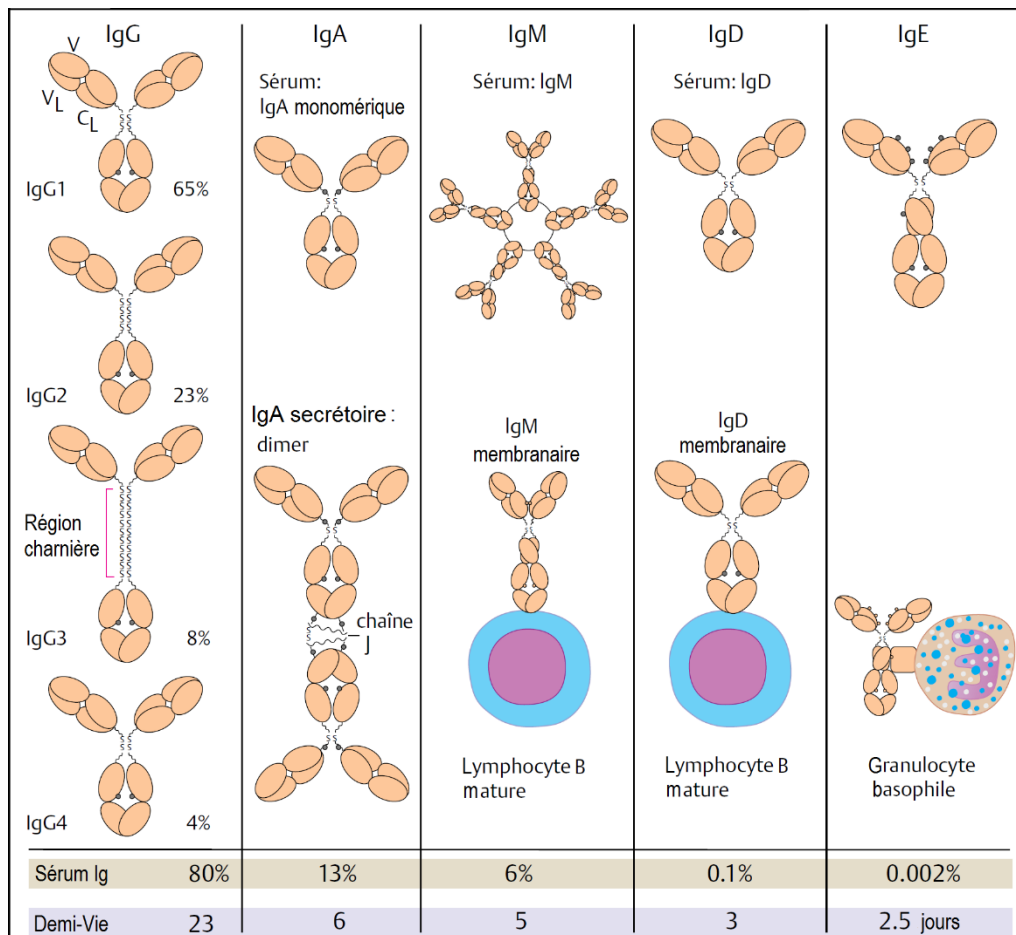


Figure 6. Structure et Propriétés des classes d'immunoglobulines

Tableau II. Propriétés des immunoglobulines humaines

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Caractéristiques majeures	Ig la plus abondante des fluides corporels notamment extravasculaire	Ig majeure dans les sécrétions et muqueuses où elle défend	Agent agglutinant très efficace, produite très tôt dans la réponse immunitaire	Presque entièrement présente à la surface des lymphocytes	Ig majeure de la défense anti-parasitaire Responsable des symptômes

	où elle combat microorganismes et toxines	les surfaces externes du corps	Première ligne de défense contre les bactéries		d'allergie atopique
Propriétés physiques					
Poids moléculaire (kDa)	150	170 - 420	900	180	190
Poids moléculaire de la chaîne H (kDa)	50-55	62	65	70	75
Nombre de sous unités	1	1 ou 2	5	1	1
Propriétés physiologiques					
Sérum adulte normal (mg/ml)	8 - 16	1,4 - 4,0	0,4 - 2,0	0,03	Très faible
Demi-vie en jours	23	6	5	3	< 3
Propriétés biologiques					
Capacité de fixer le complément	+	-	++++	-	-
Hypersensibilité anaphylactique	-	-	-	-	++++
Traversée du placenta	+	-	-	-	-
Fixation aux macrophages/neutrophiles	+	-	-	-	-

2.5. Rôles des anticorps dans la réponse immunitaire

2.5.1. Rôles assurés par la partie variable

(a) **La neutralisation des antigènes** : La partie variable de l'anticorps est responsable de la reconnaissance spécifique de l'antigène. Cette reconnaissance, bien que hautement spécifique, est insuffisante à l'élimination de l'antigène, sauf pour la neutralisation (en empêchant par exemple l'interaction d'un agent pathogène avec son récepteur cellulaire).

2.5.2. Rôles assurés par la partie constante

- (b) **Opsonisation des pathogènes** : Les Ig (IgG) possèdent des récepteurs (appelés Fc γ R, et qui sont présents à la surface des phagocytes) avec lesquels ils interagissent favorisant ainsi la phagocytose de l'antigène.
- (c) **Activation de l'inflammation** : La fixation des IgE aux récepteurs Fc (appelés Fc ϵ R) exprimés par les mastocytes et les basophiles induit l'activation de ces dernières et la stimulation de la réaction inflammatoire.
- (d) **Activation du complément** : Les IgM et IgG sont capables d'activer la voie classique du complément. Les IgM étant beaucoup plus efficaces que les IgG. L'activation du complément aboutit à la lyse du pathogène.