

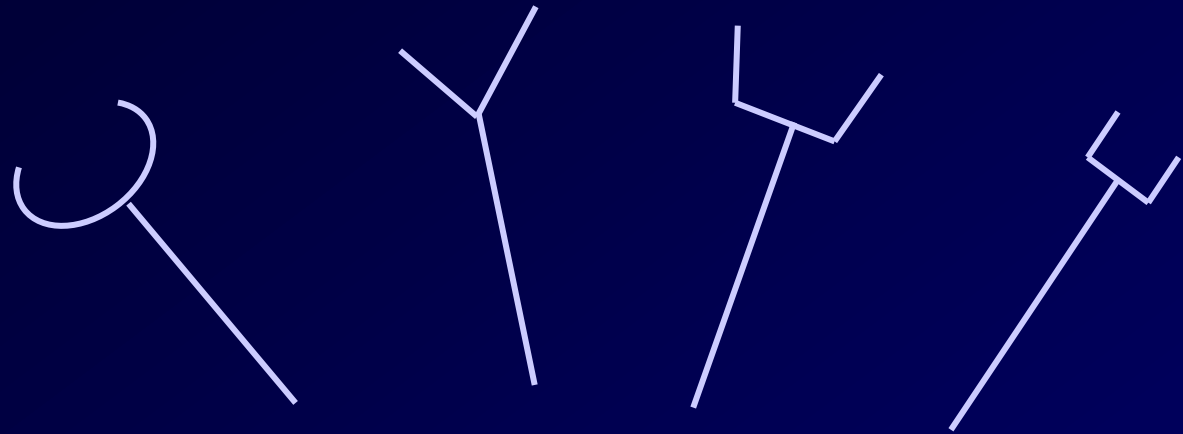
Diversité des immunoglobulines (Ig): mécanismes génétiques

Jean-Paul Fermand

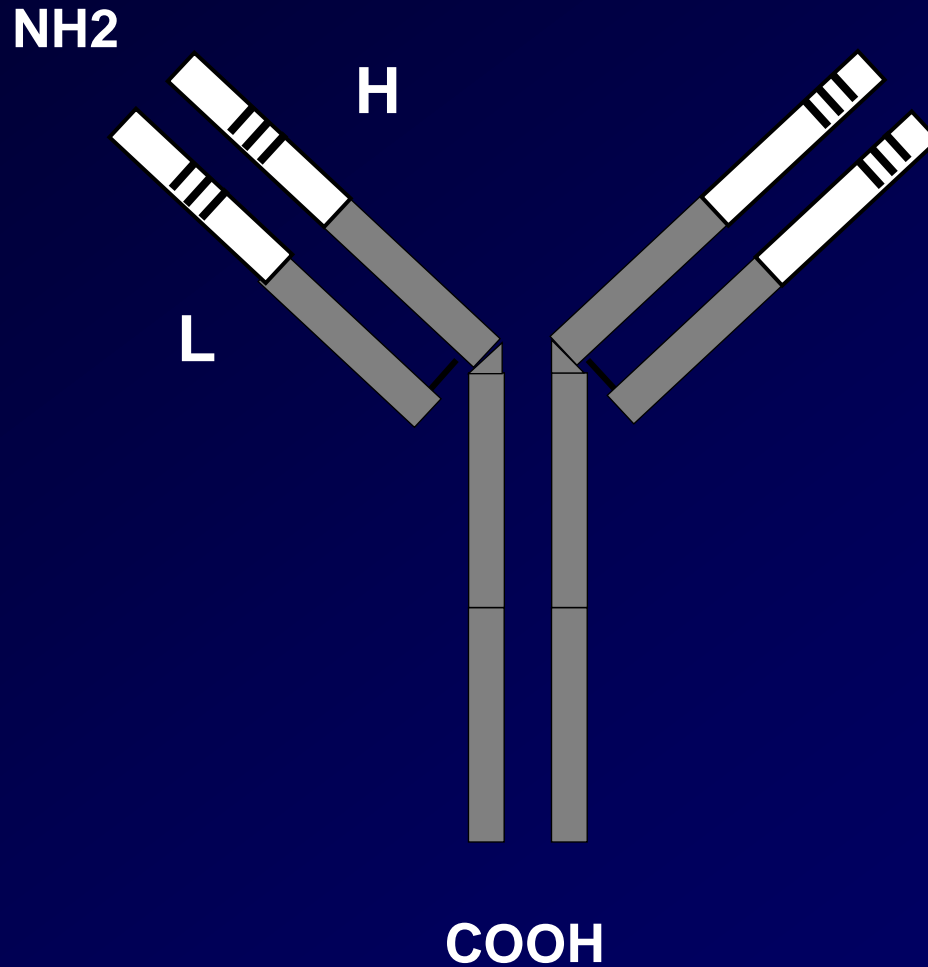
Département d'Immunologie Clinique

Hôpital Saint Louis, Paris

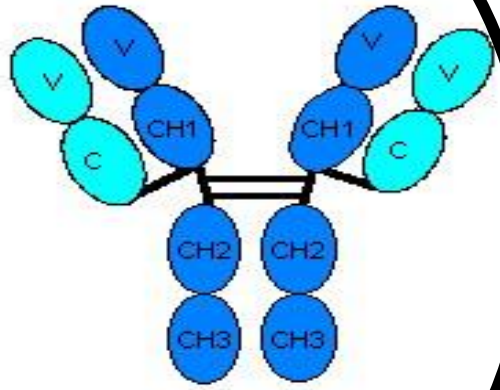
Antigène



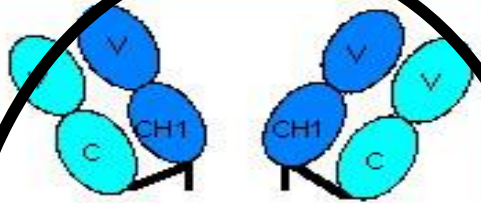
Structure des immunoglobulines humaines normales



A

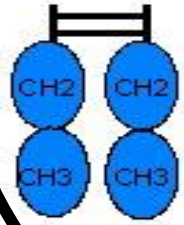


IgG 1



Fab

Fab

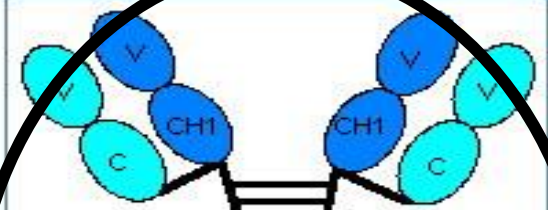


Fc



F'c

Papain



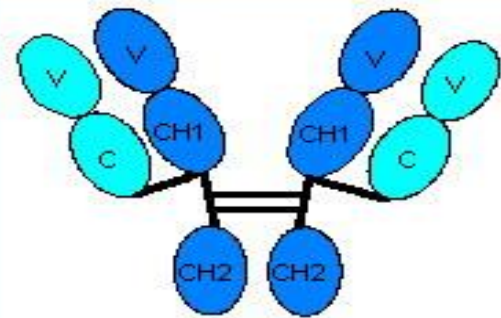
F(ab')₂



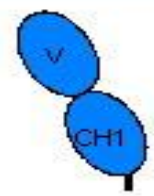
pFc' (= pep-F'c)

Pepsin

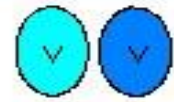
B



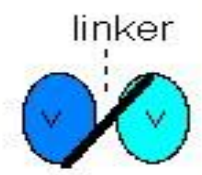
Fabc



Fd



Fv

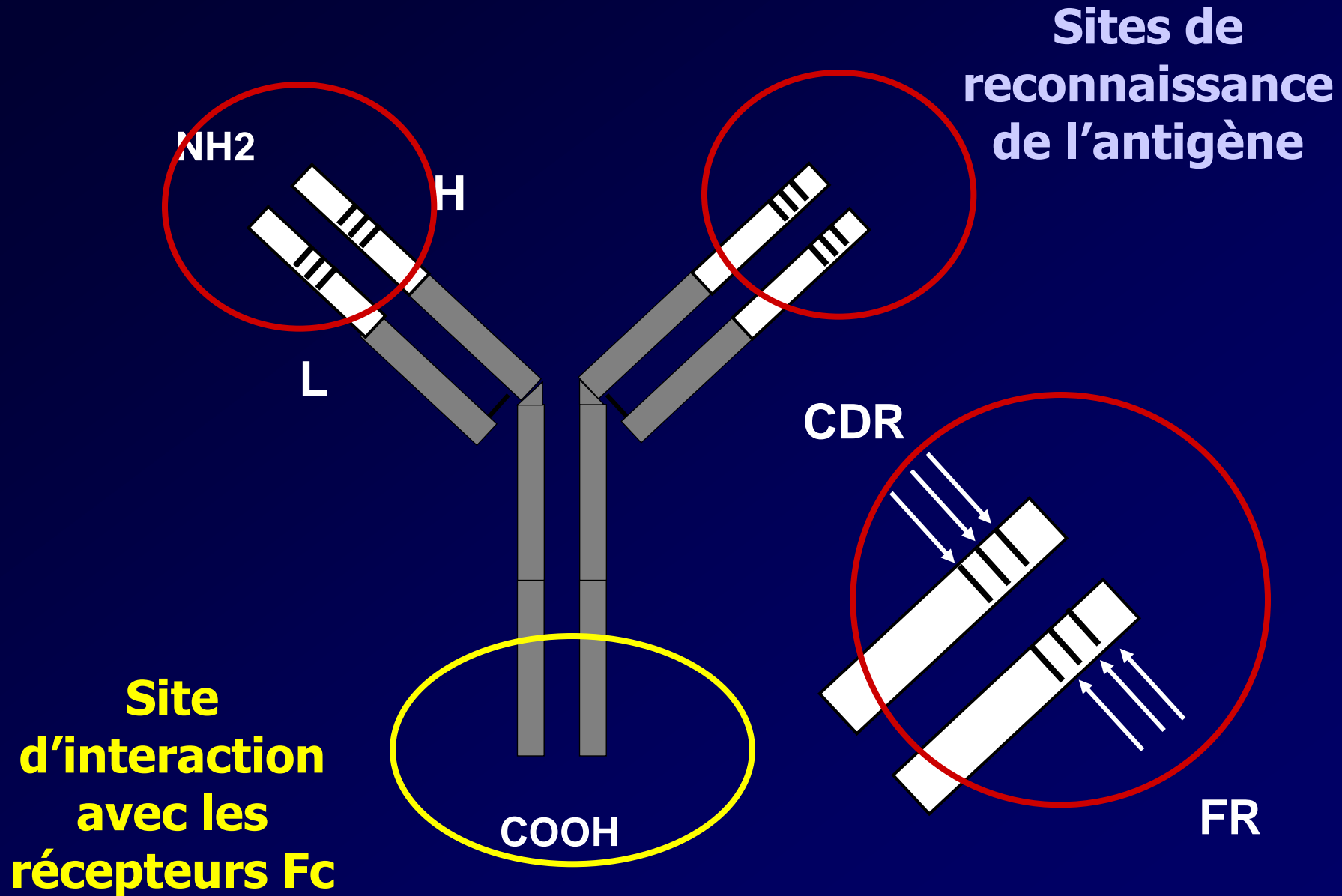


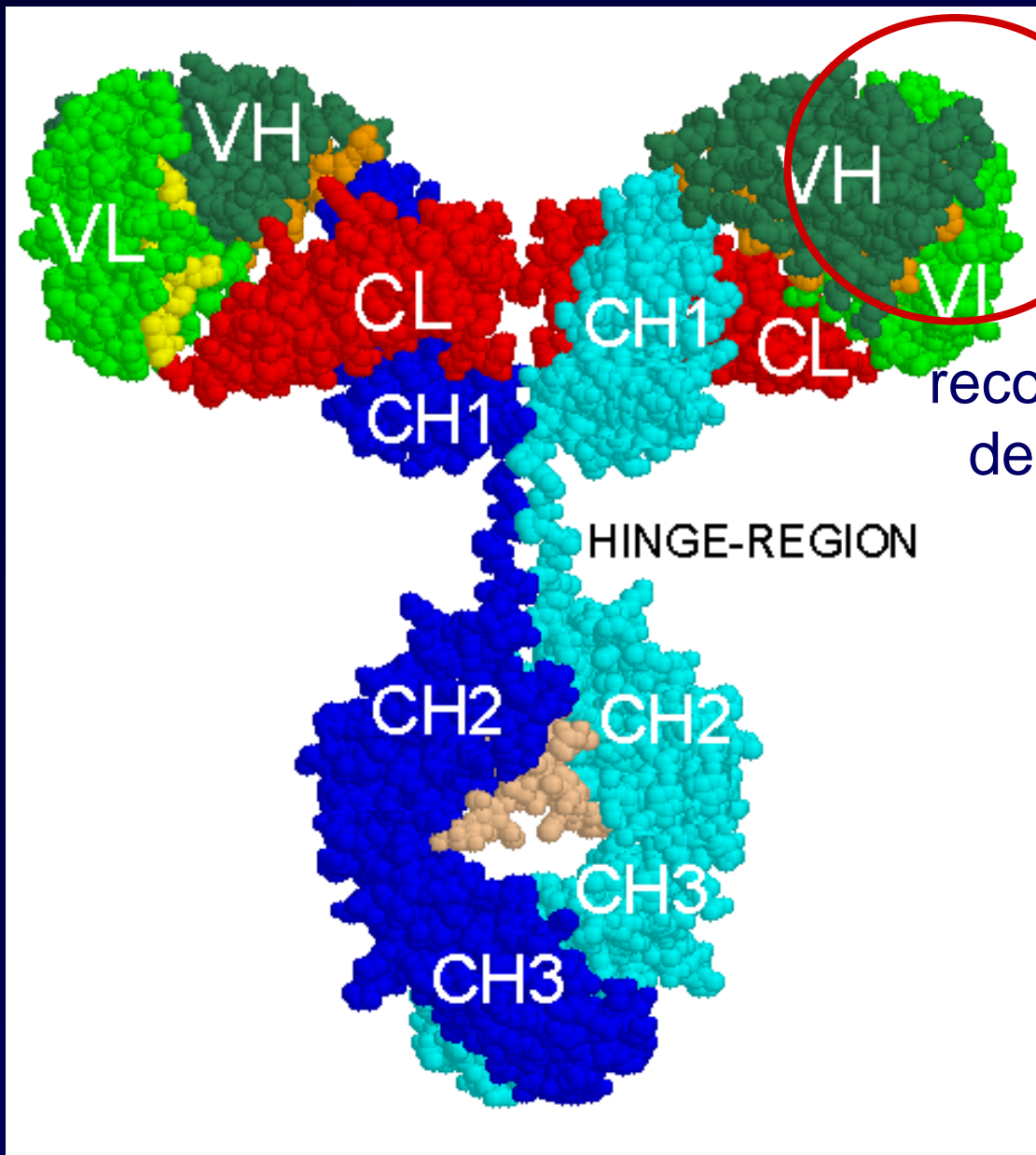
scFv

Organisation en domaine d' une immunoglobulin IgG1

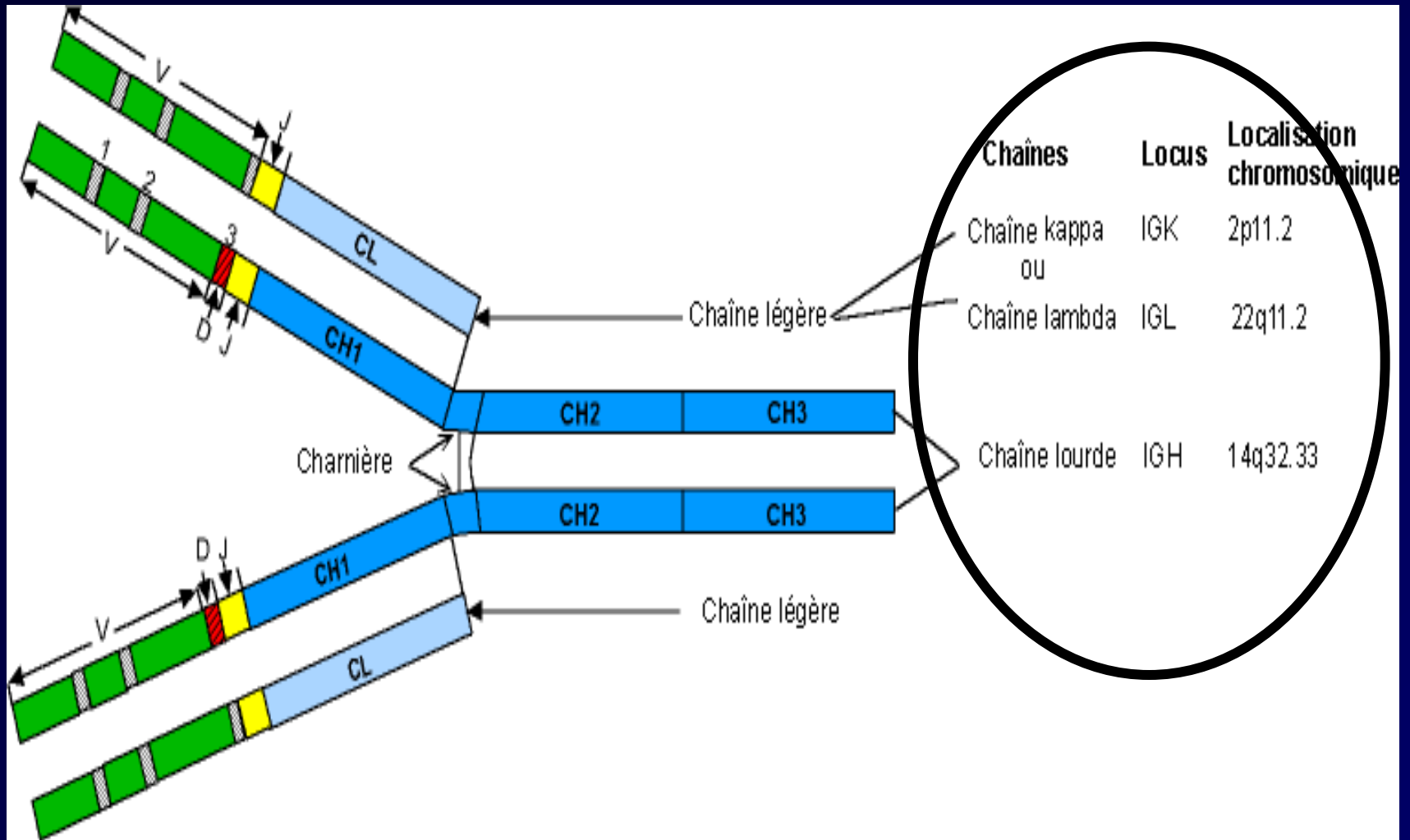
(A) IgG1 proteolytic cleavage by the papain (Fab, Fc, F'c) or the pepsin (F(ab')₂) (B) antibody engineering: Fabc, Fd, Fv, scFv (single chain Fv).

Structure des immunoglobulines humaines normales

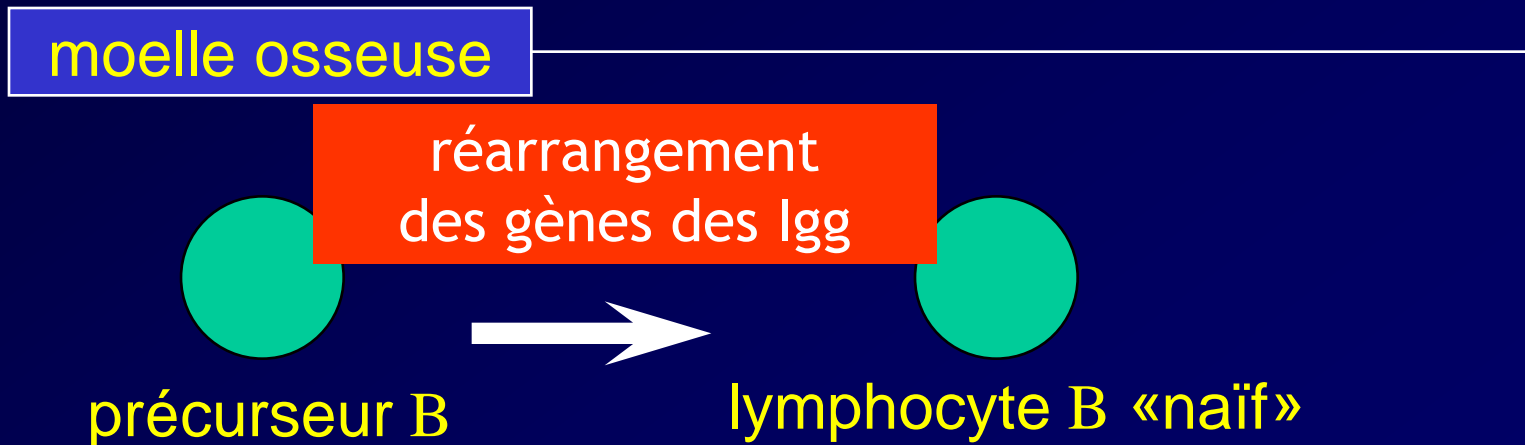


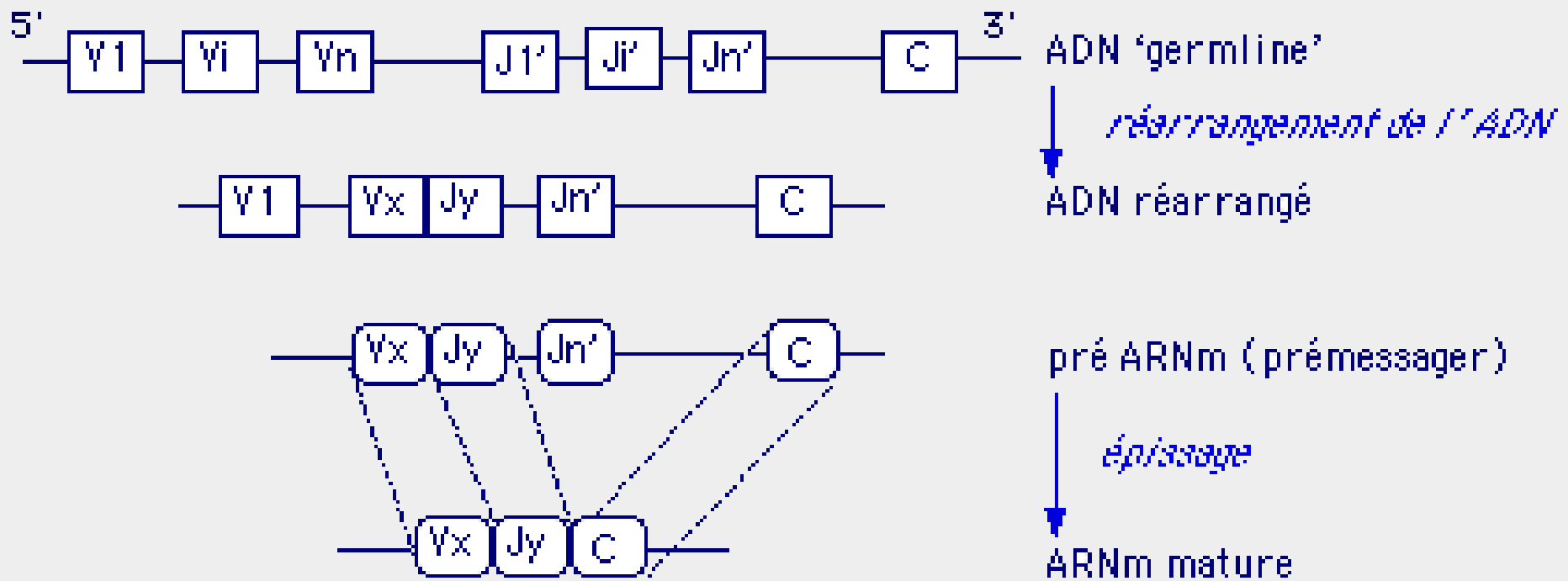


reconnaissance
de l'antigène



Lymphopoïèse B

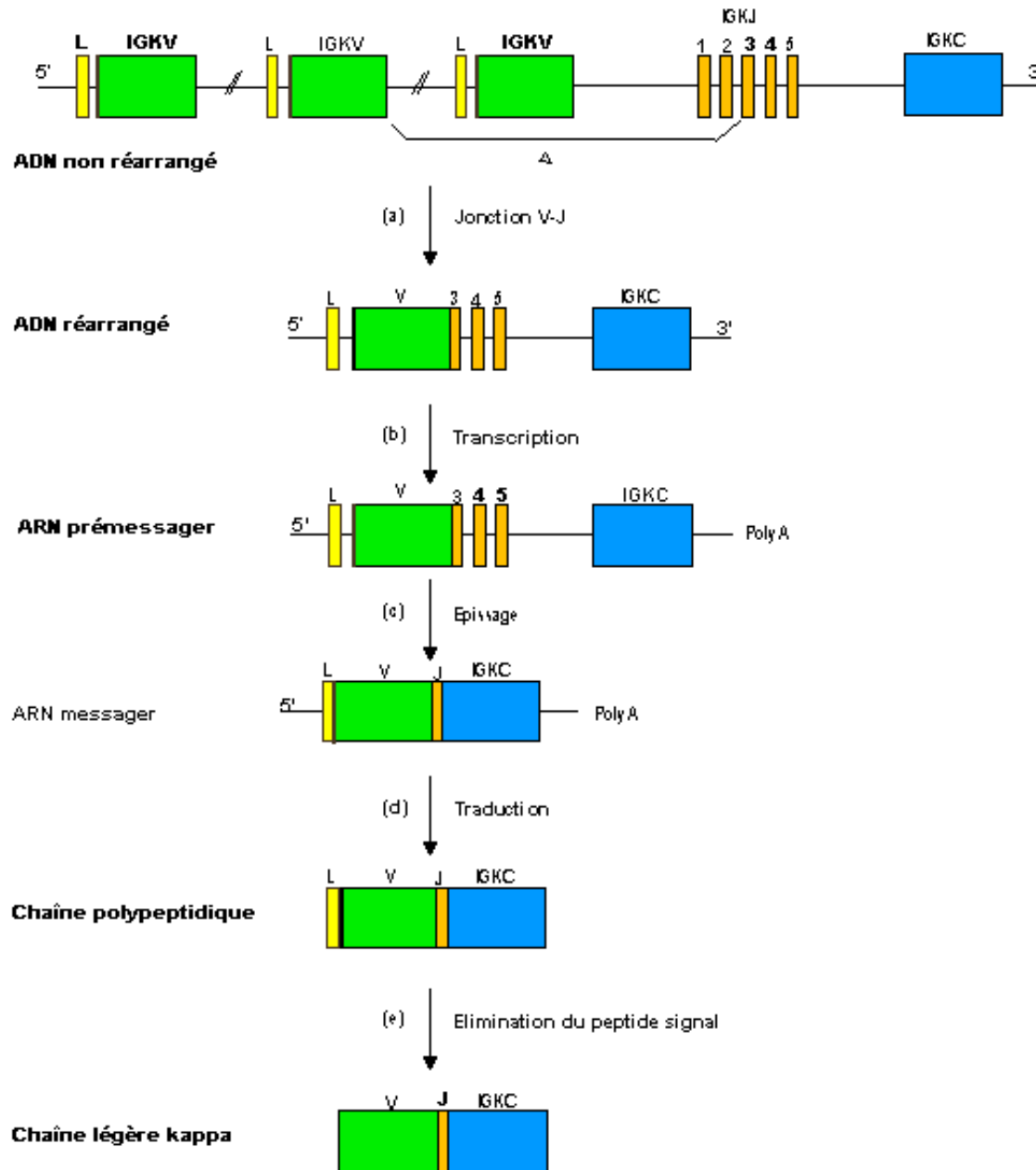




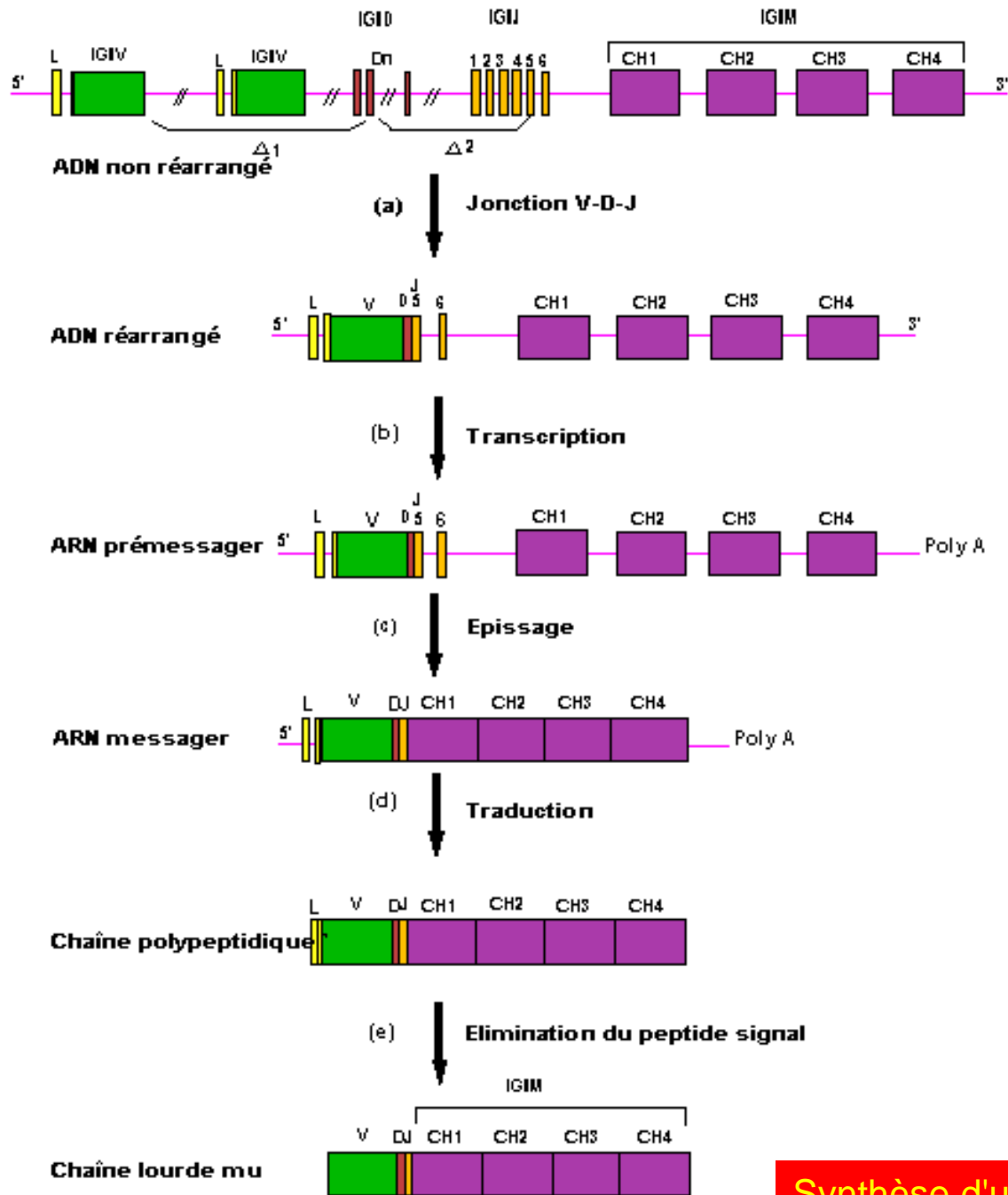
Note : les tailles respectives ne sont pas respectées.

IGK 2p11.2

Synthèse d'une chaîne légère kappa

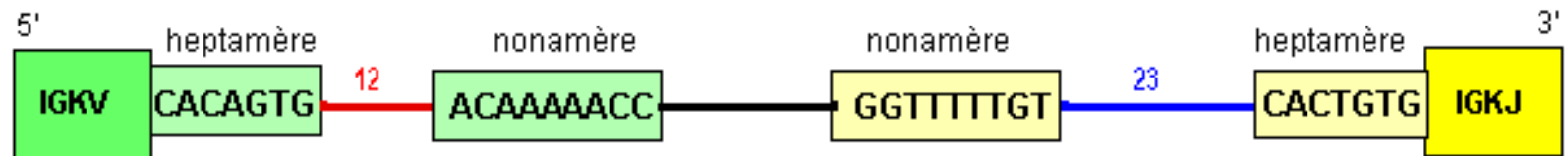


IGH 14q32.33

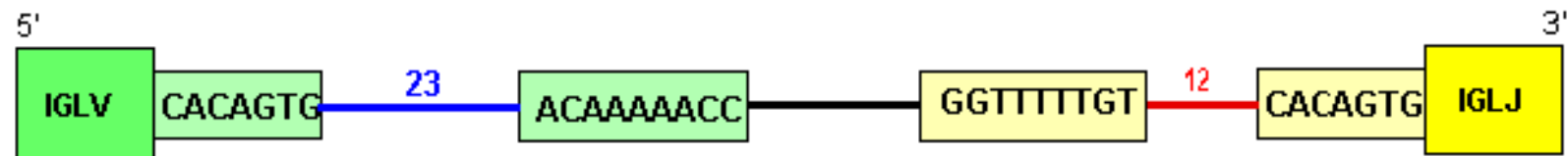


Synthèse d'une chaîne lourde mu

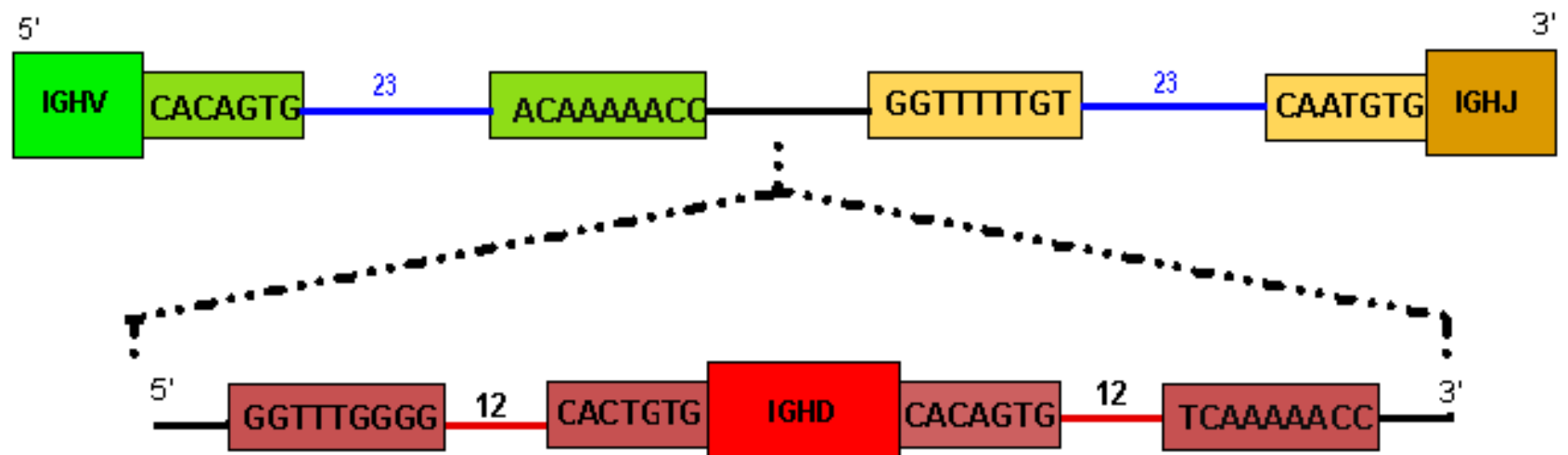
Chromosome 2p11.2



Chromosome 22q11.2

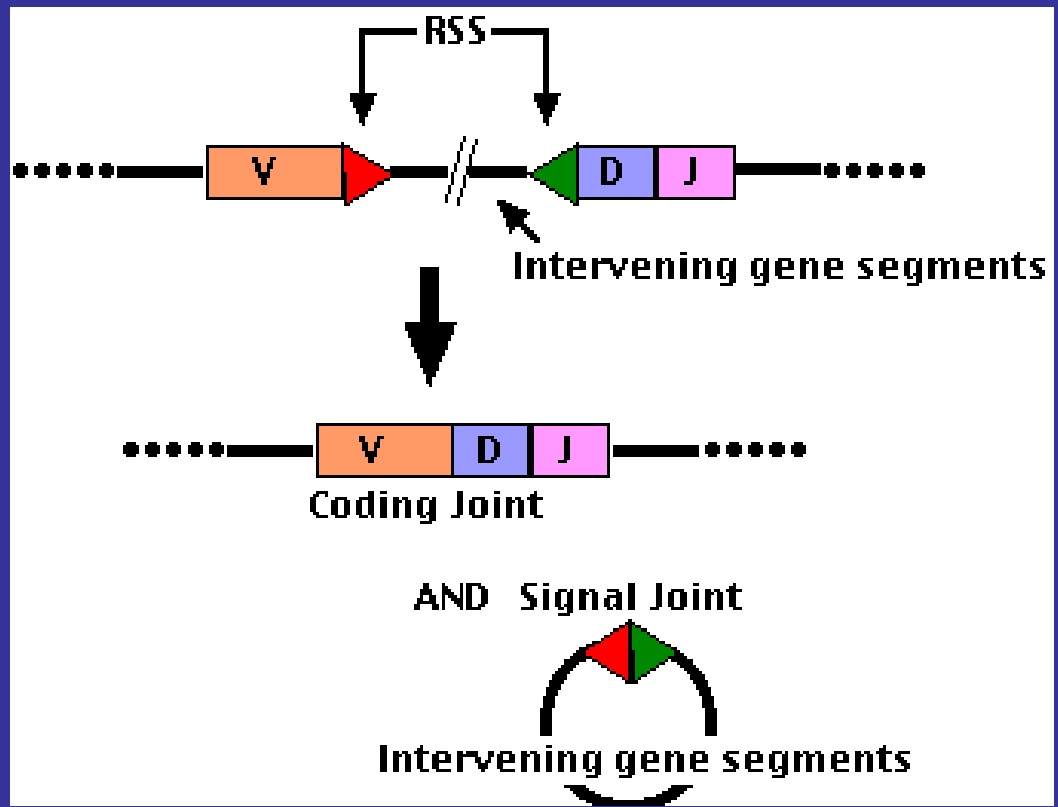


Chromosome 14q32.33

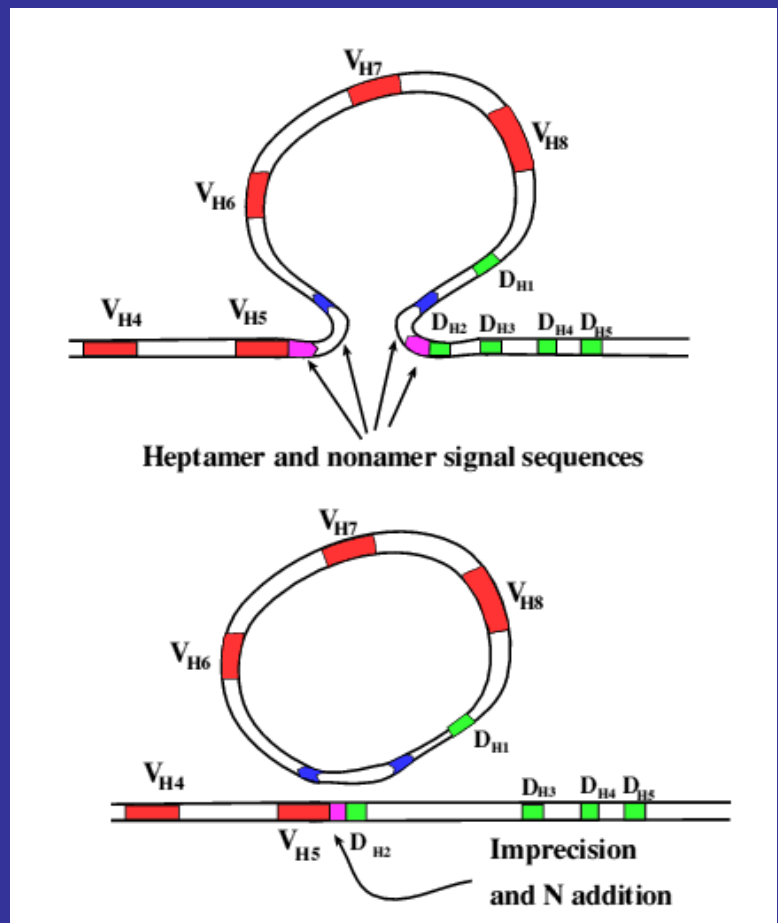


VDJ joining occurs by DNA recombination

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)

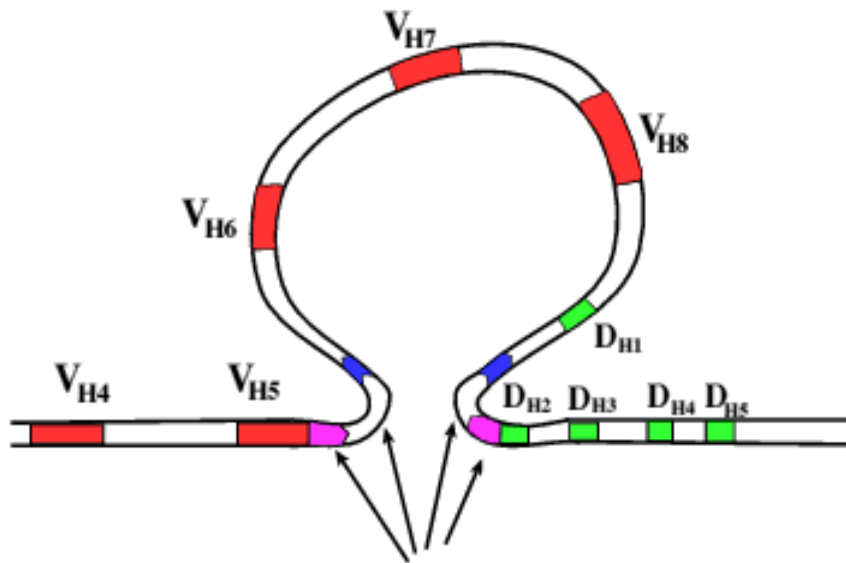
Diversité
Jonctionnelle

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

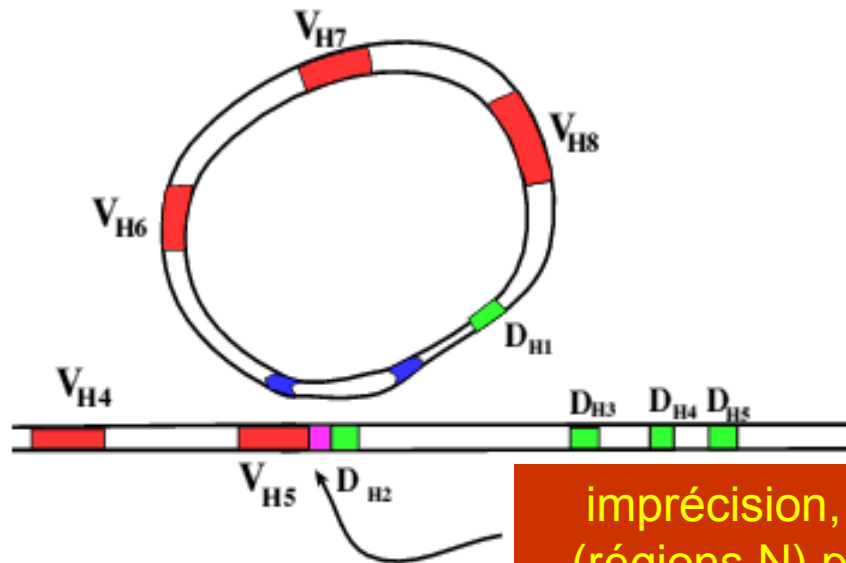
Assemblage
chaîne
légère/
chaîne
lourde

Assemblage aléatoire d'une chaîne
lourde avec une chaîne légère

Réarrangement V(D)J: diversité jonctionnelle



Heptamer and nonamer signal sequences

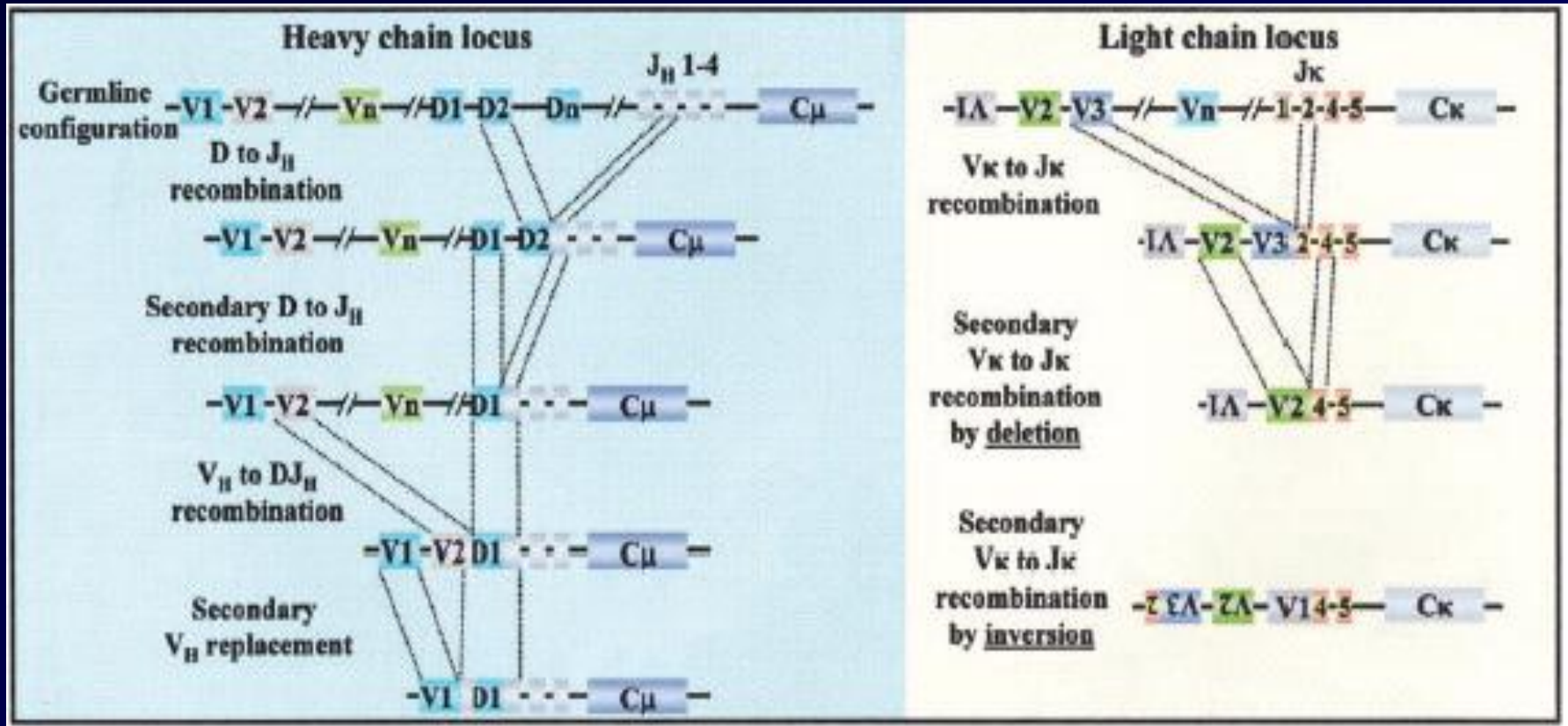


imprécision, addition d' « extra-nucléotides »
(régions N) par la TdT (terminal deoxyribonucléotidyl
transférase)

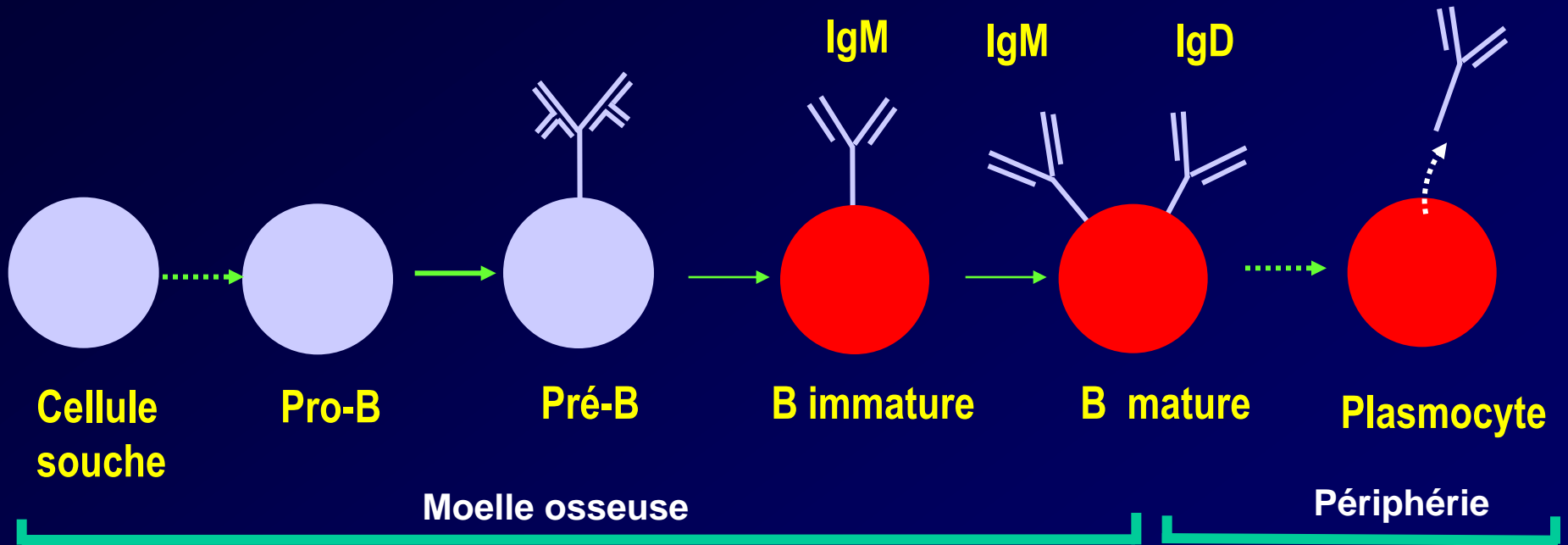
Le prix de la diversité

- 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

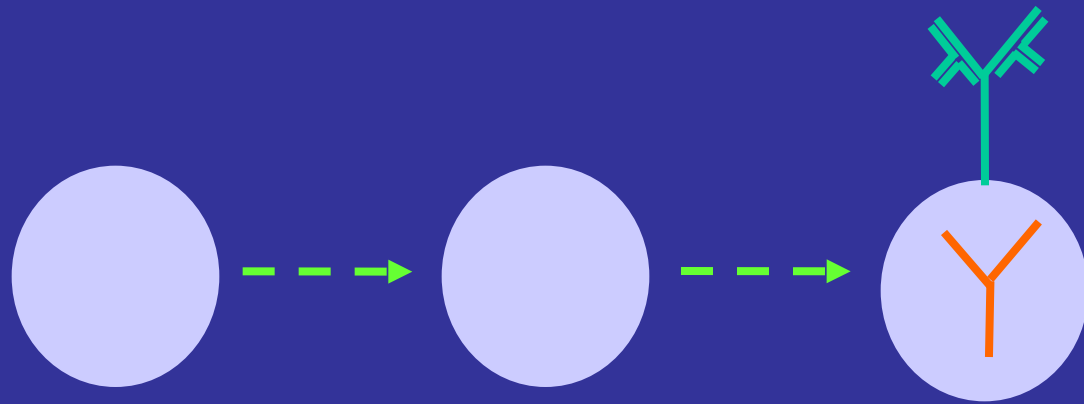
Edition des récepteurs B



Lymphopoïèse B



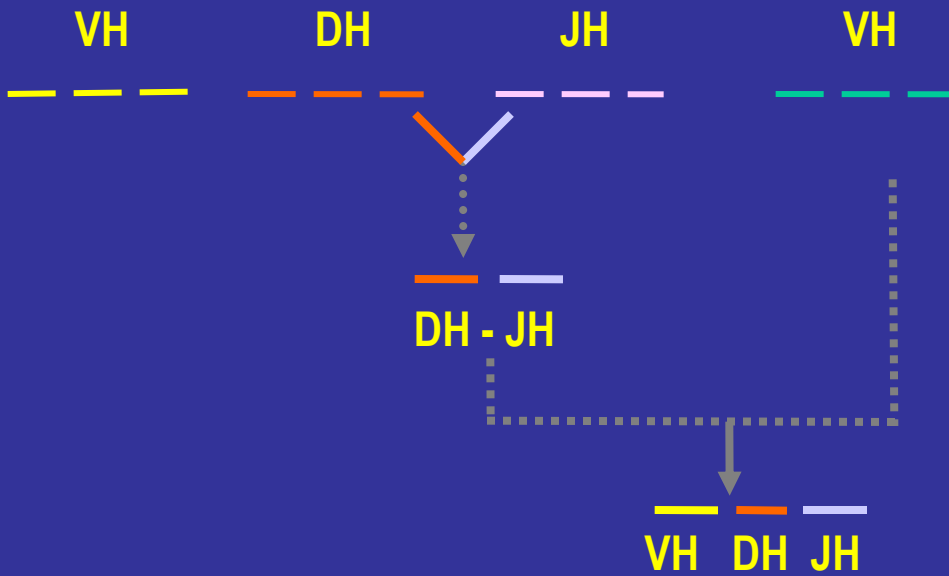
Lymphopoïèse B



Cellule souche

Pro-B

Pré-B



VH

DH

JH

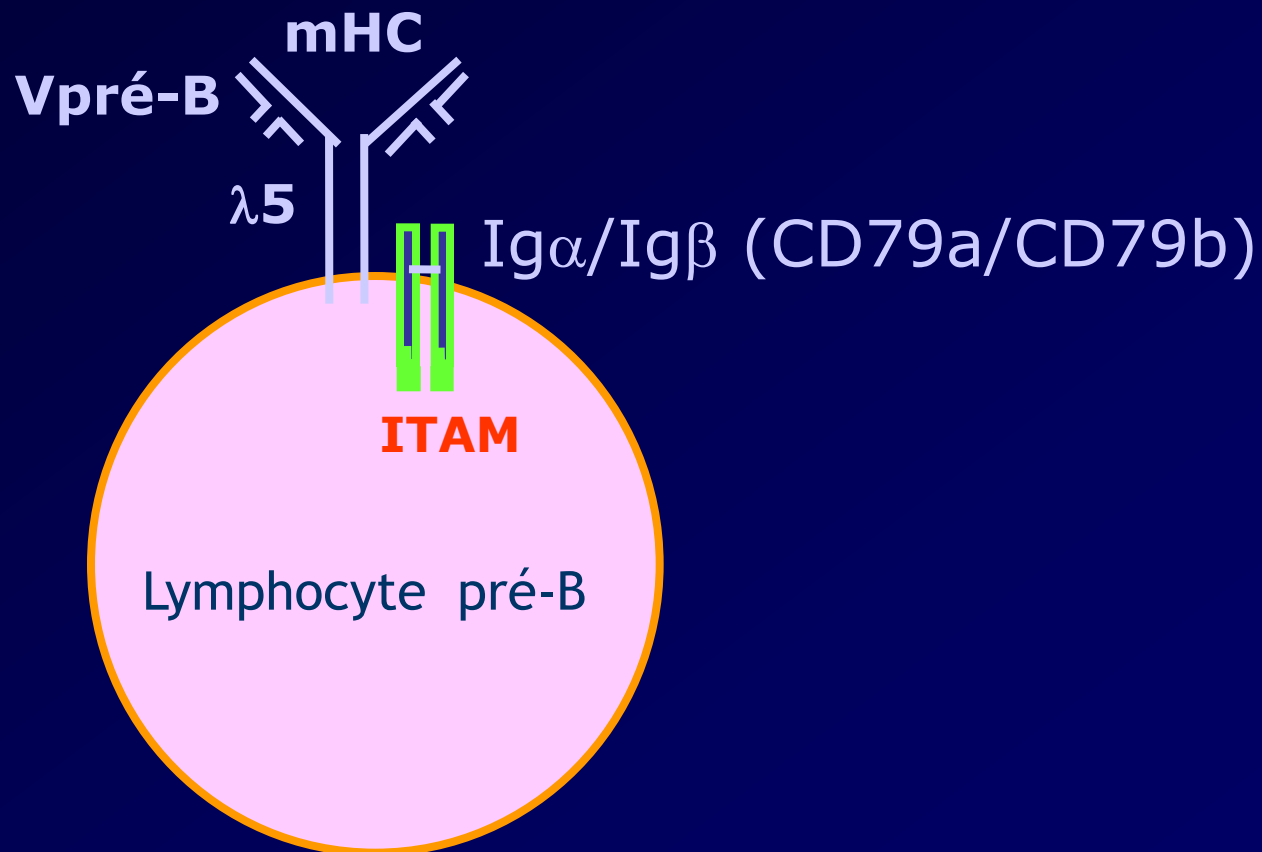
VH

DH - JH

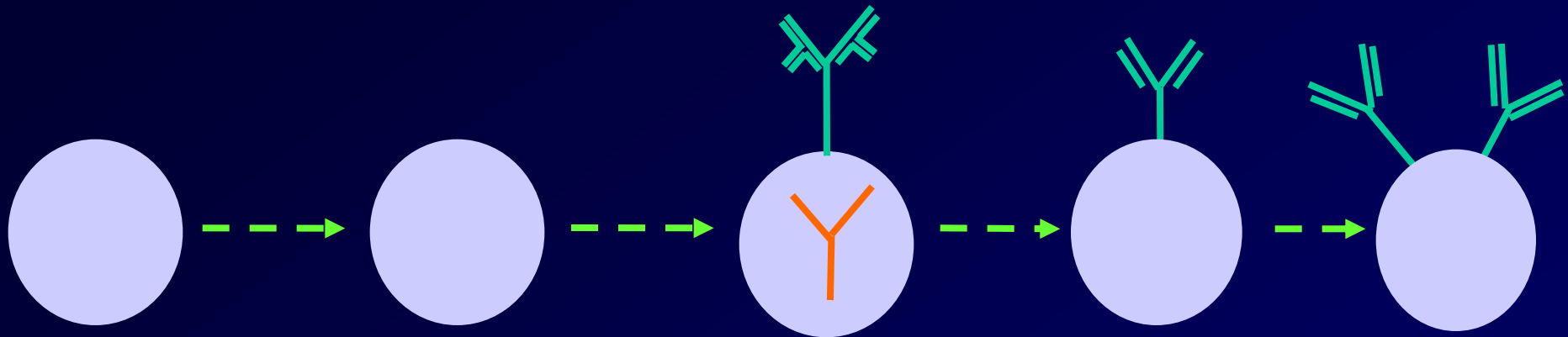
VH DH JH

Récepteur Pré-B:

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



Lymphopoïèse B



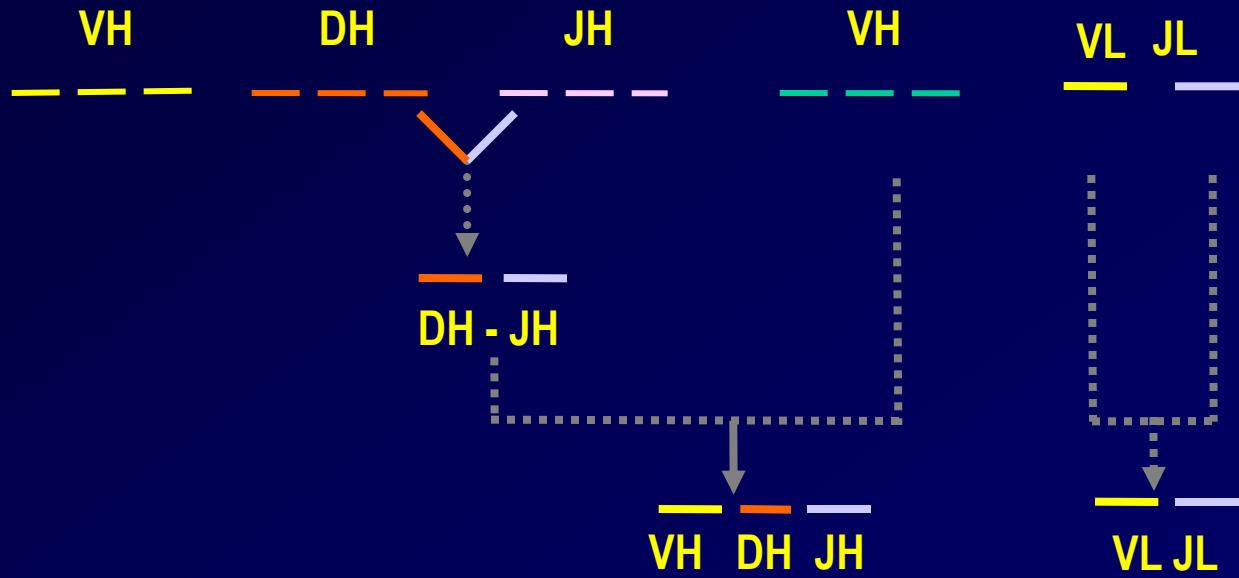
Cellule souche

Pro-B

Pré-B

B immature

B mature



VH

DH

JH

VH

VL

JL

DH - JH

VH

DH

JH

VL

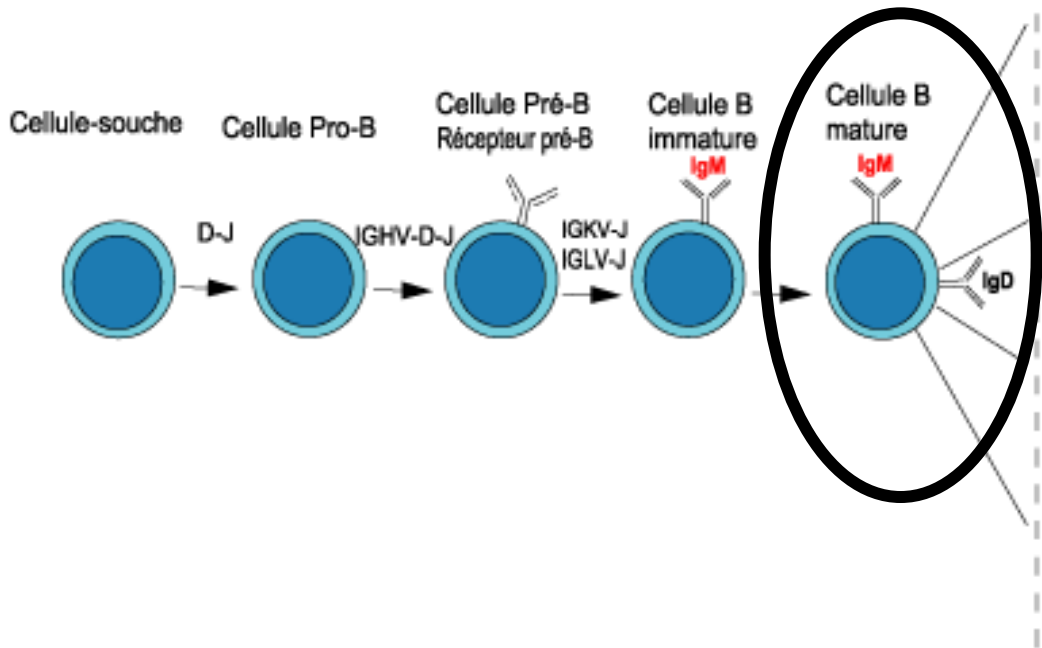
JL

Différenciation des lymphocytes B

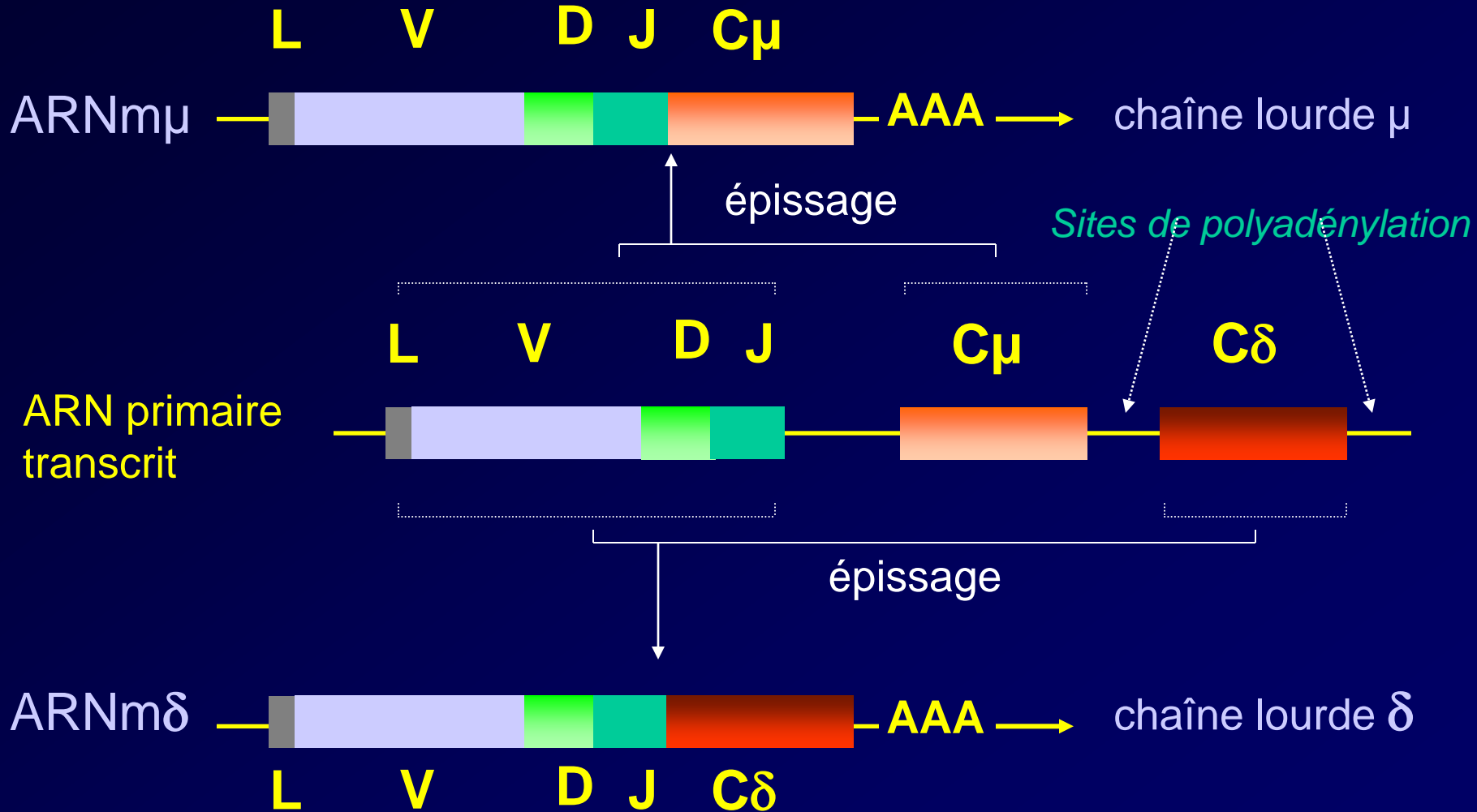
Phase indépendante des antigènes étrangers

Moelle osseuse

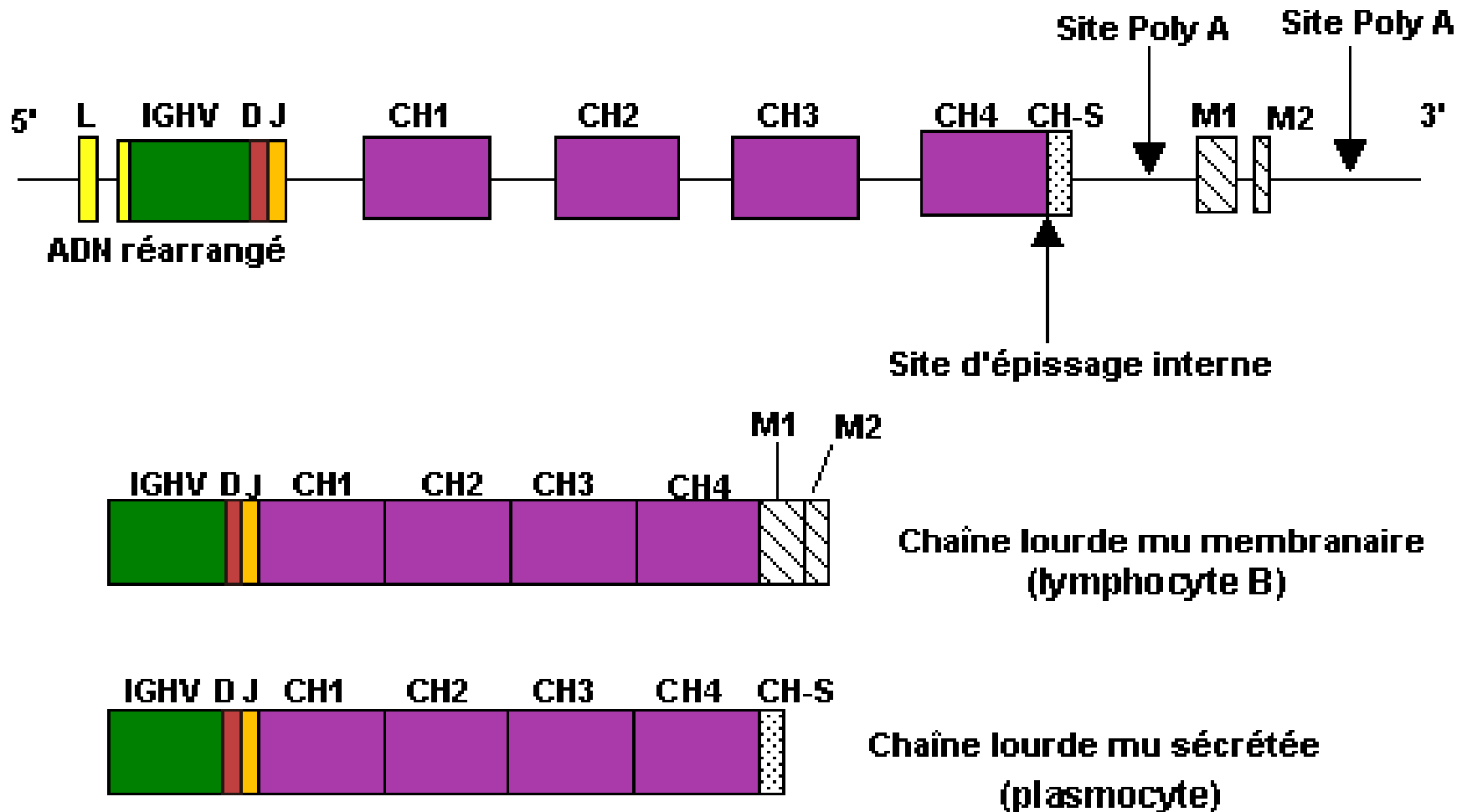
Circulation

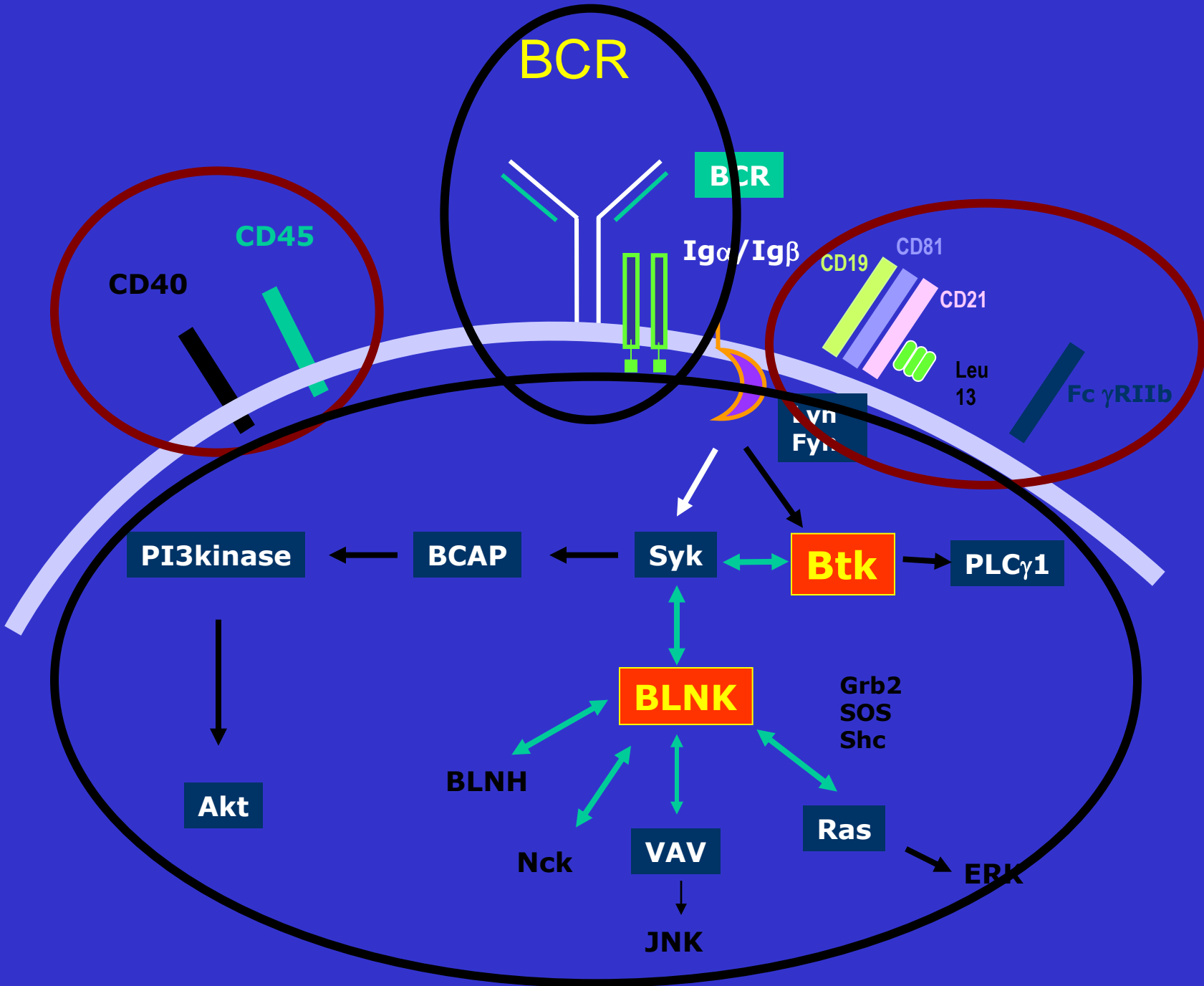


Co-expression IgM-IgD



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





BCR

BCR

Igα/Igβ

CD45

CD40

CD19

CD81

CD21

Leu 13

Fc γRIIb

Lyn

Fyn

PI3kinase

BCAP

Syk

Btk

PLCγ1

Akt

BLNK

BLNH

Nck

VAV

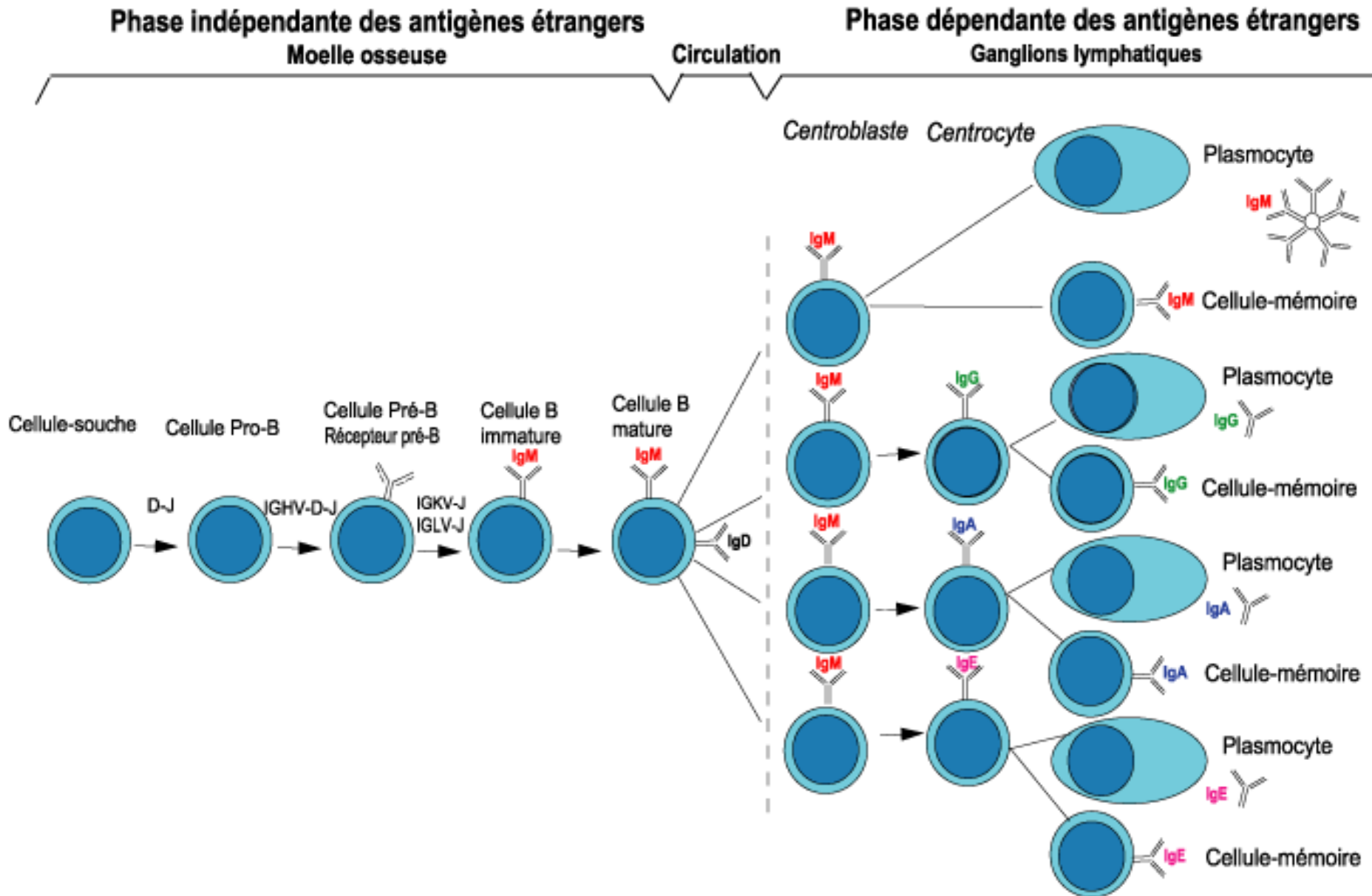
Ras

Grb2
SOS
Shc

JNK

ERK

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

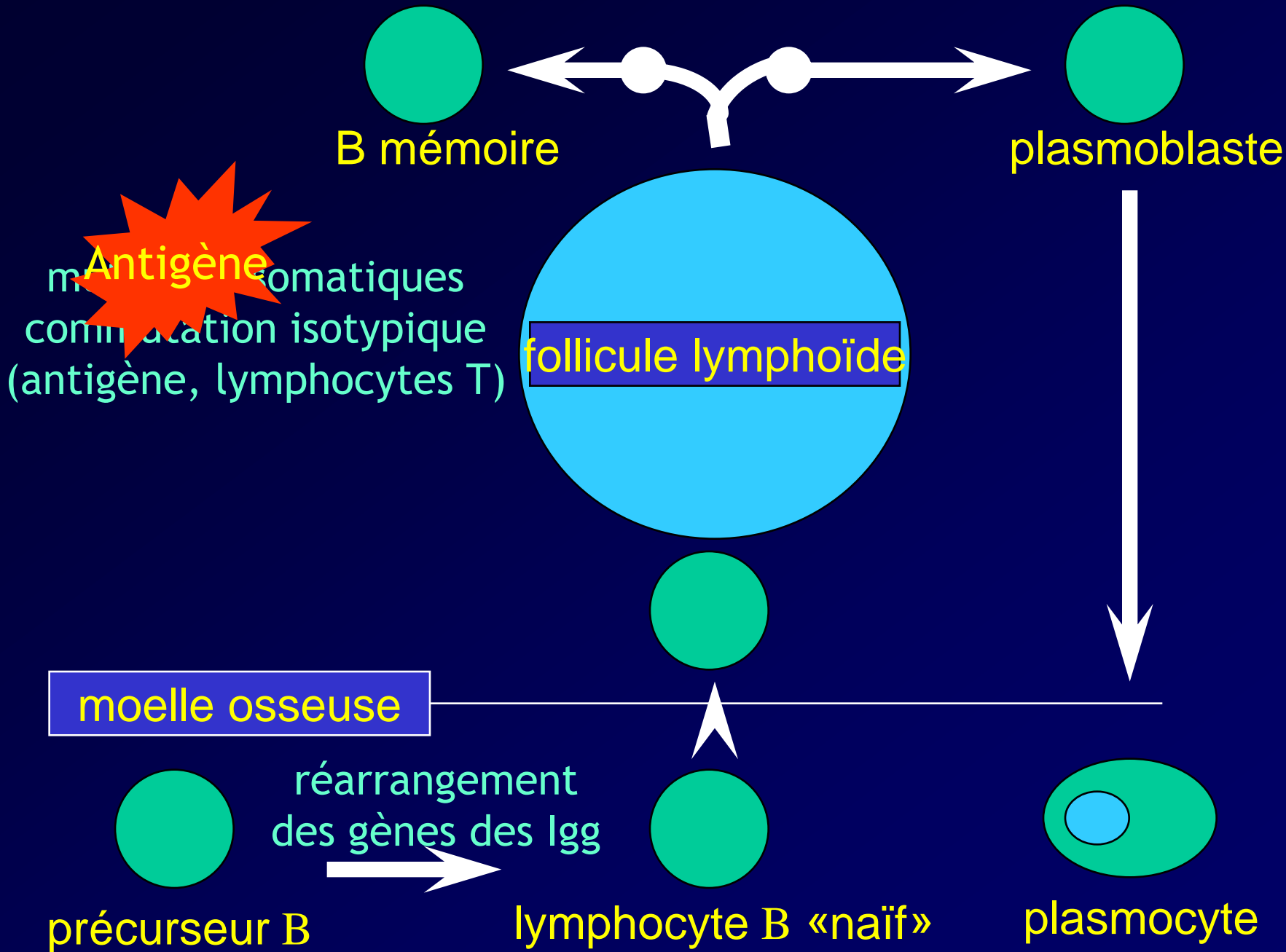
Insertion ou délétion de nucléotides
à la jonction entre les segments de
gènes

Assemblage
chaîne
légère/
chaîne
lourde

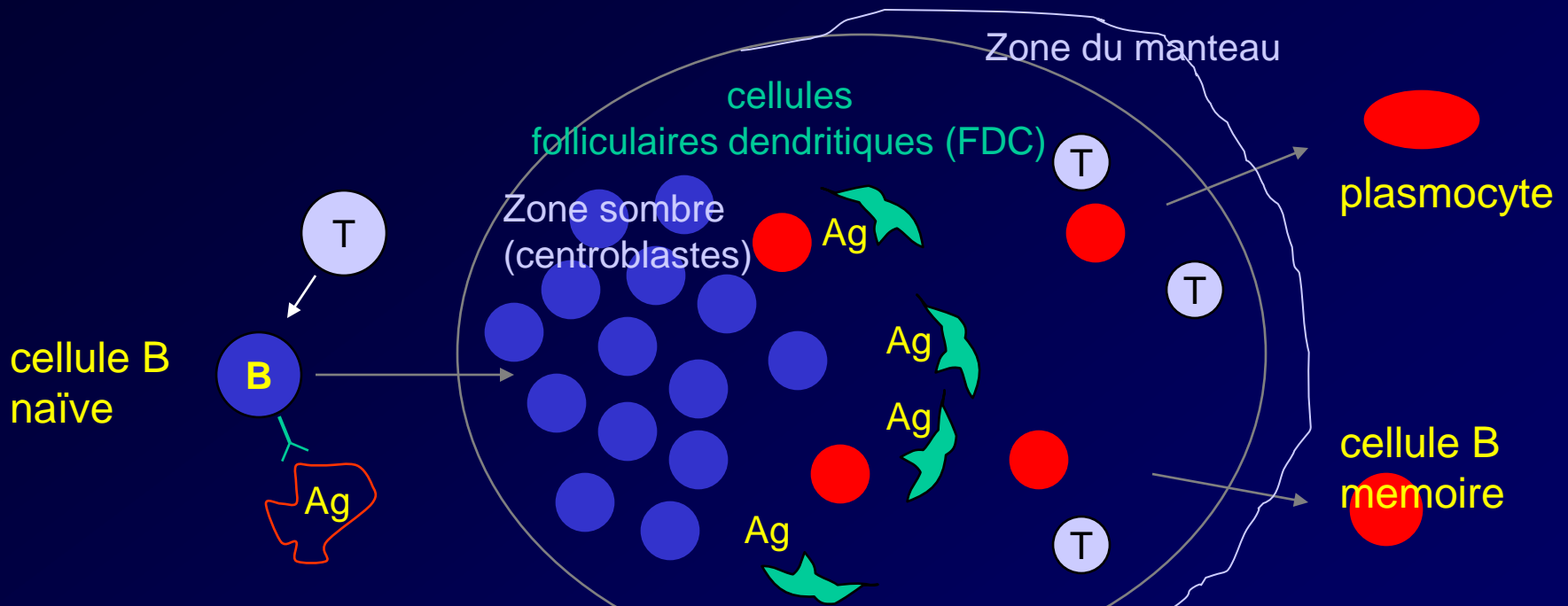
Assemblage aléatoire d'une chaîne
lourde avec une chaîne légère

Maturation
d'affinité

Hypermutations somatiques



Réponse immunitaire dans les centres germinatifs: maturation d'affinité

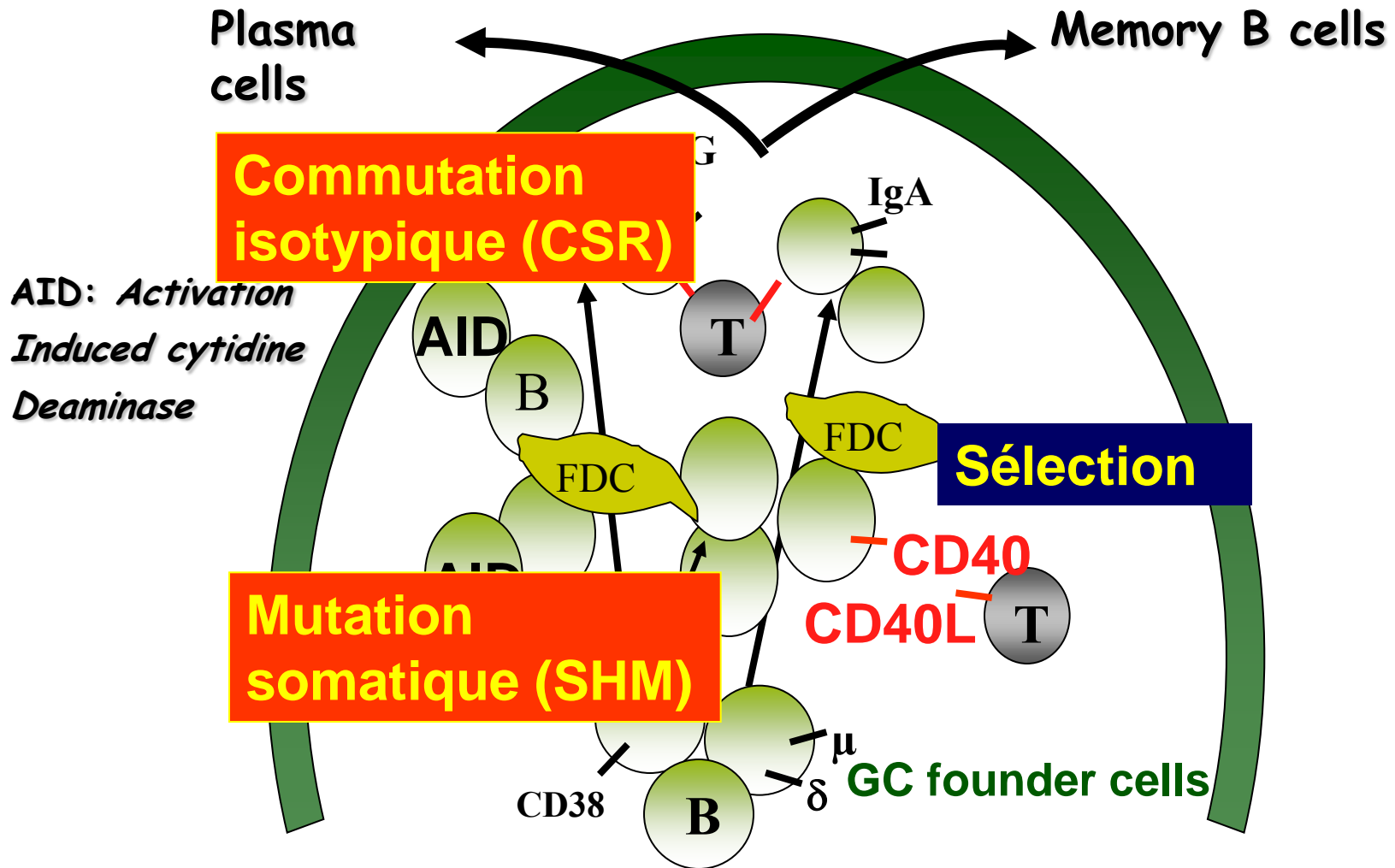


Prolifération cellulaire
(6-8 h division:
une cellule =
 10^4 blastes en 72h)
apoptose massive

mutation somatique
Commutation isotypique
selection par l'antigène

Mémoire
sécrétion des Ig

représentation schématique d'un centre germinatif



CSR : *Class Switch Recombination*
SHM: *Somatic Hyper Mutation*

FDC: *Follicular Dendritic Cells*

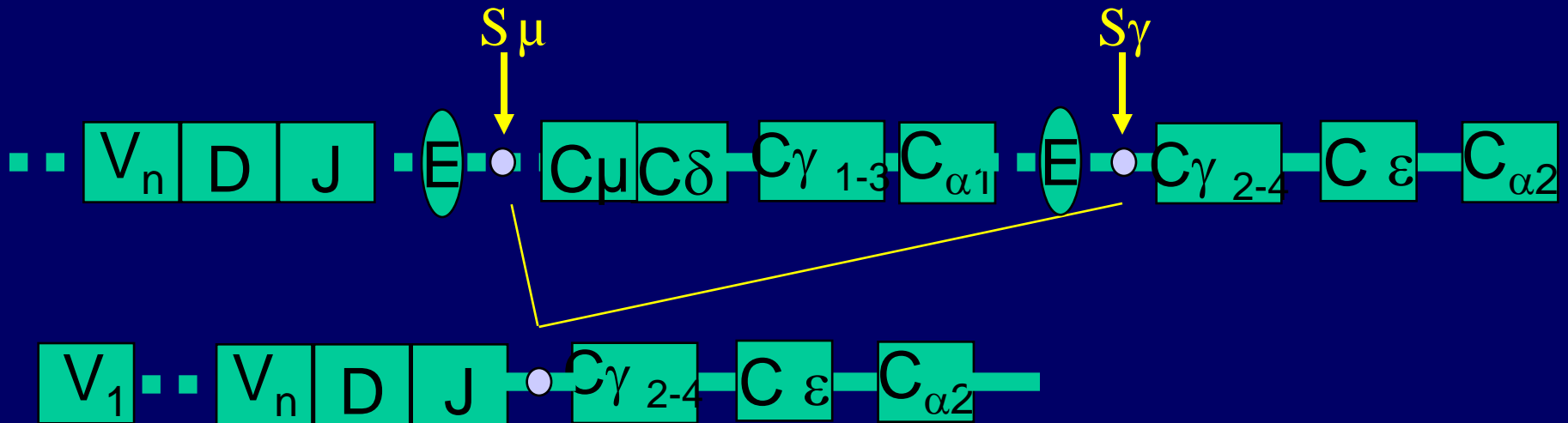
Mutations somatiques:
mutations ponctuelles (délétions ou insertions)

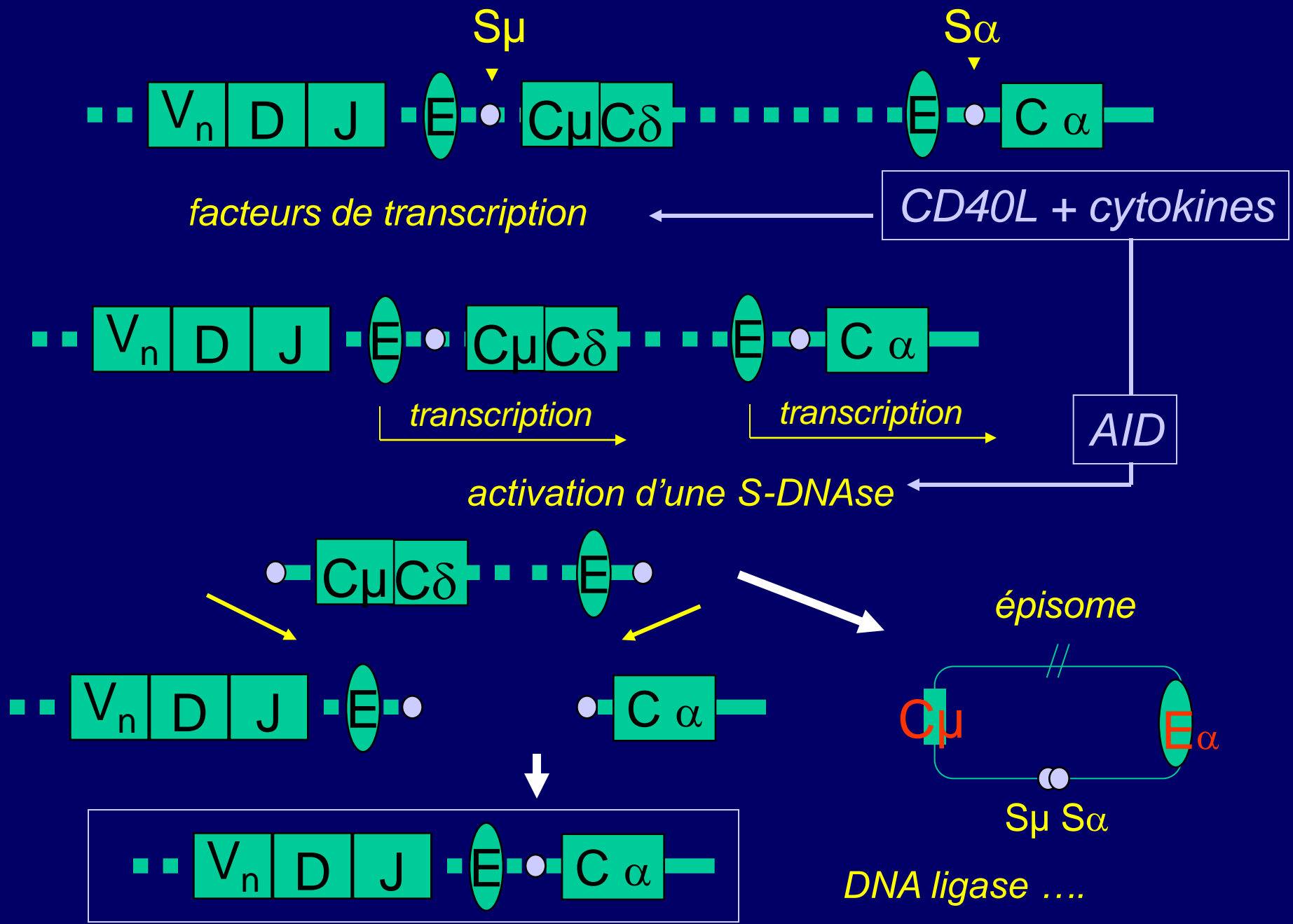


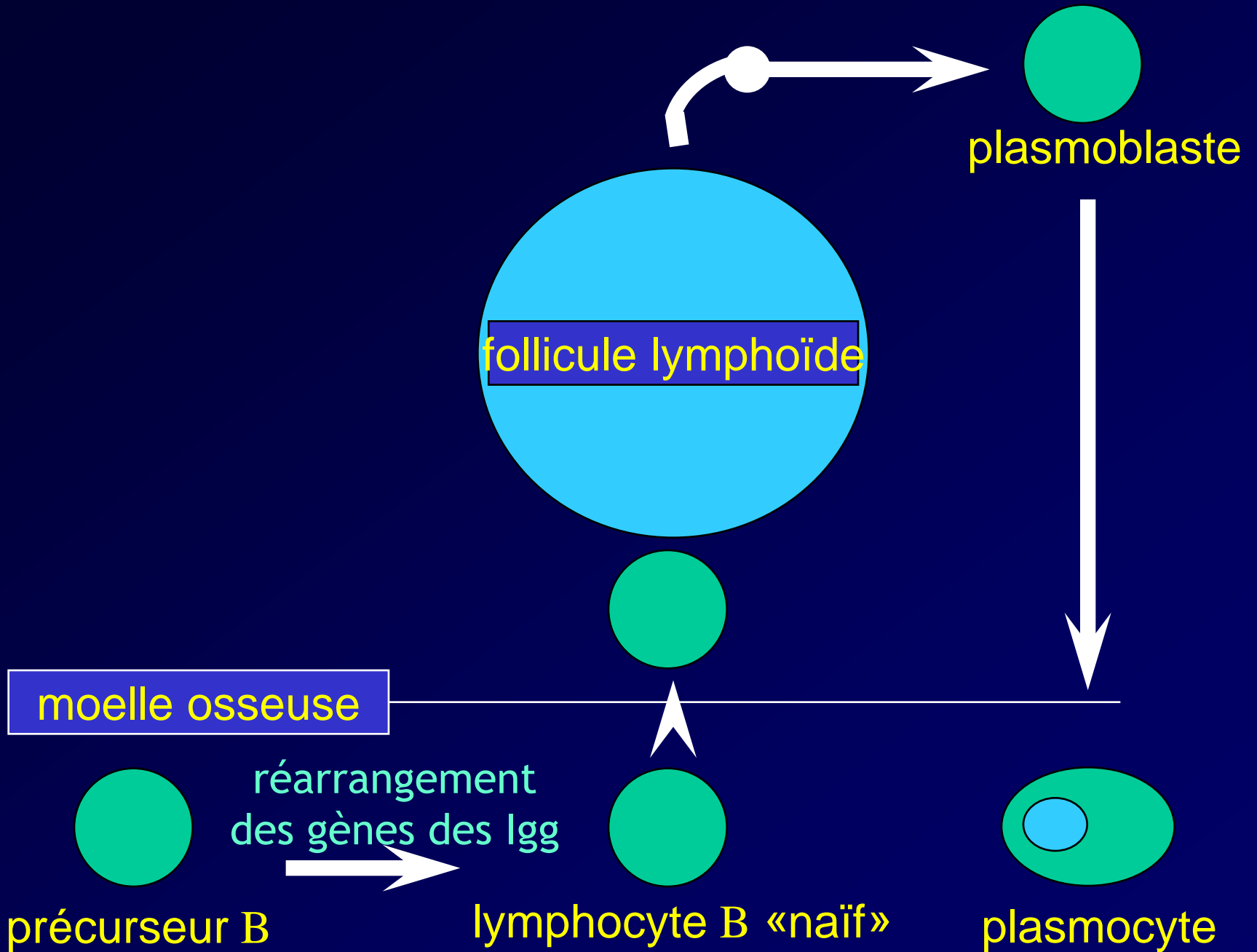
sélection →

↗ de l'affinité des anticorps

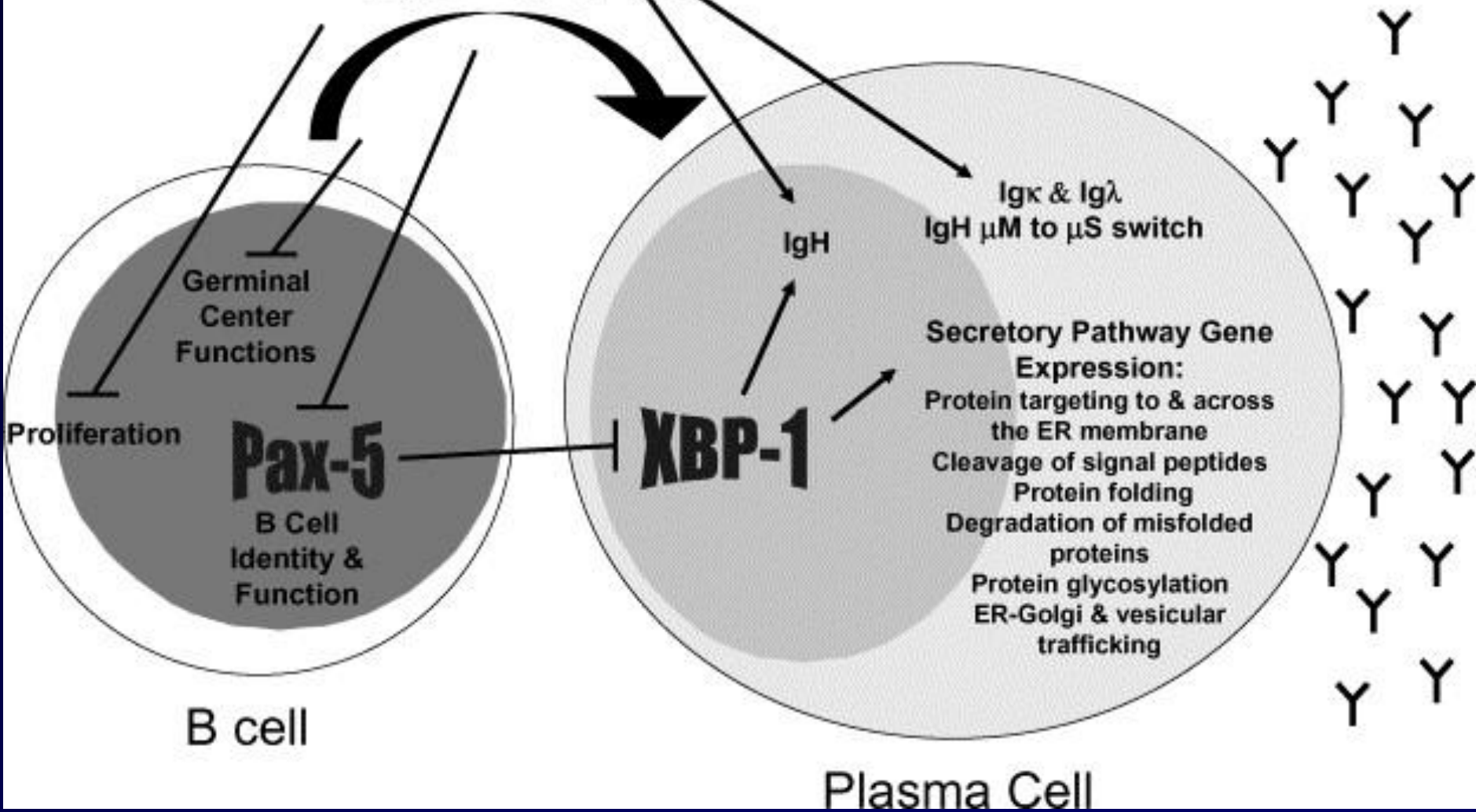
Commutation isotypique

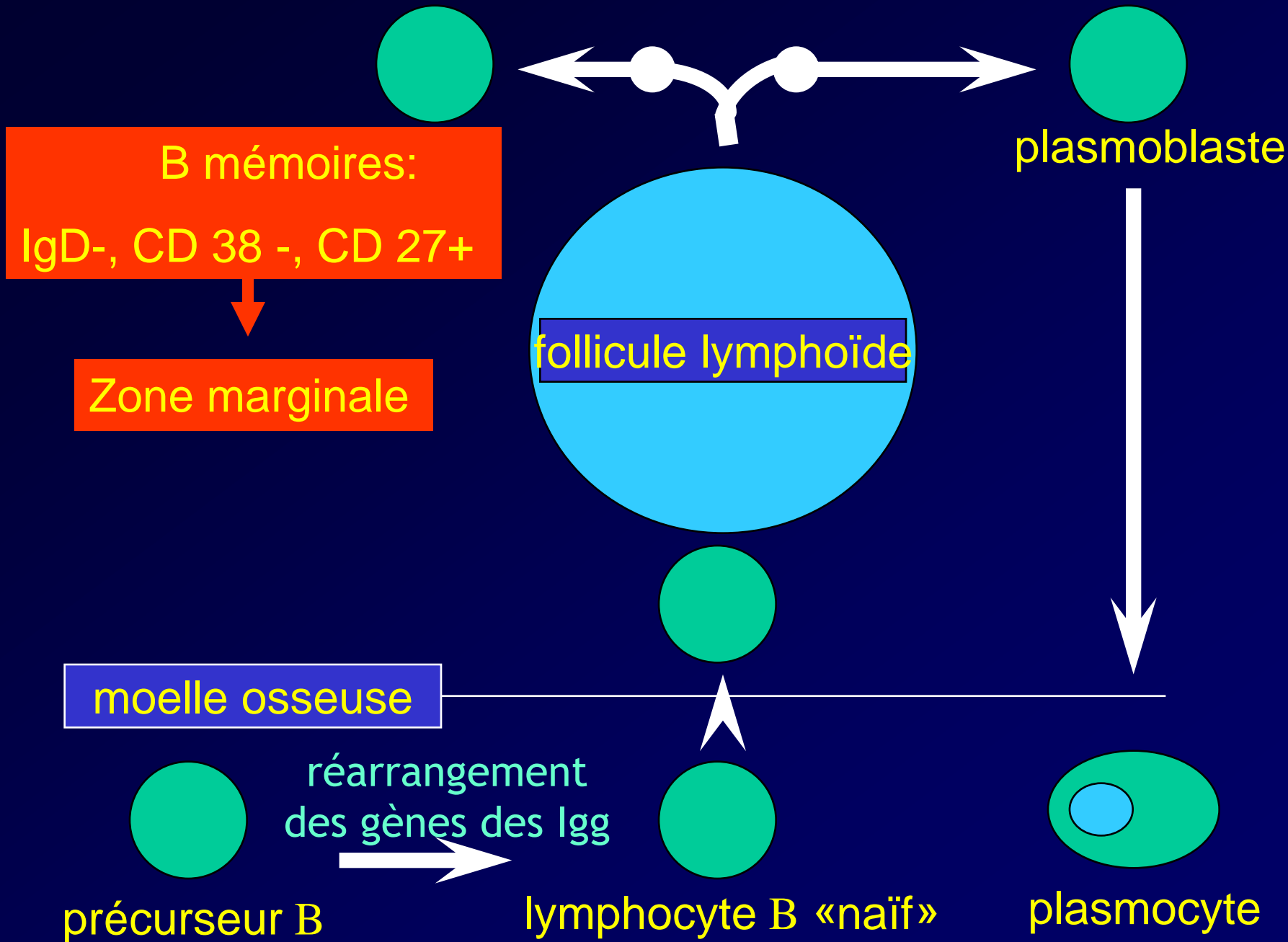


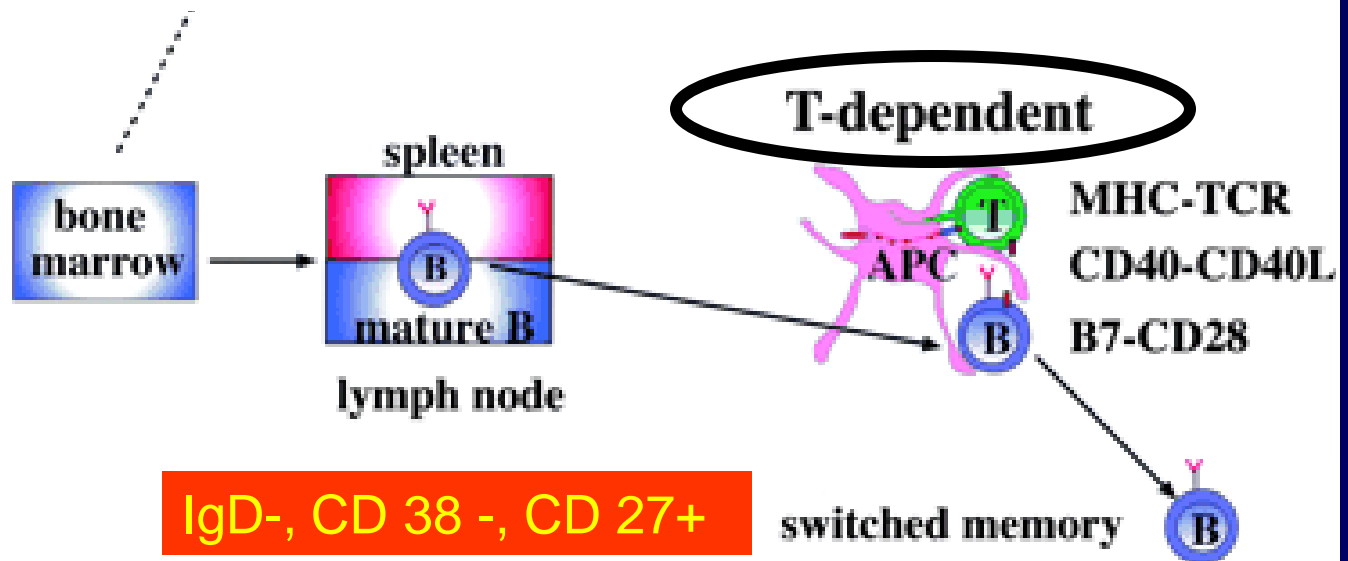




Blimp-1







(Kruetzmann, J.Exp.Med, 2003)

Antigènes T indépendants

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

ni processing, ni présentation MHC

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

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

ni maturation d'affinité, ni mémoire

Après splénectomie

Déficit immunitaire humoral

germes encapsulés (pneumo ++)

formes graves (adultes 5%, enfants 20%)

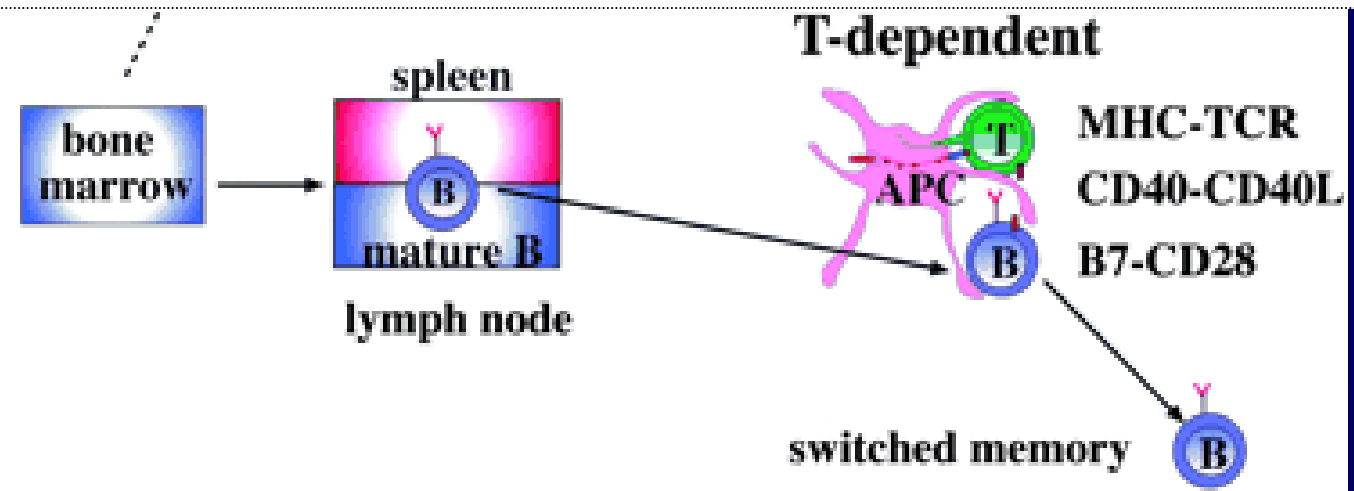
vaccination polysaccharidique: efficacité \pm , svt dissociée

antibio prophylaxie

- Y BCR
- ↓ 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)

