

Les immunoglobulines

Dr Naci D (PhD)

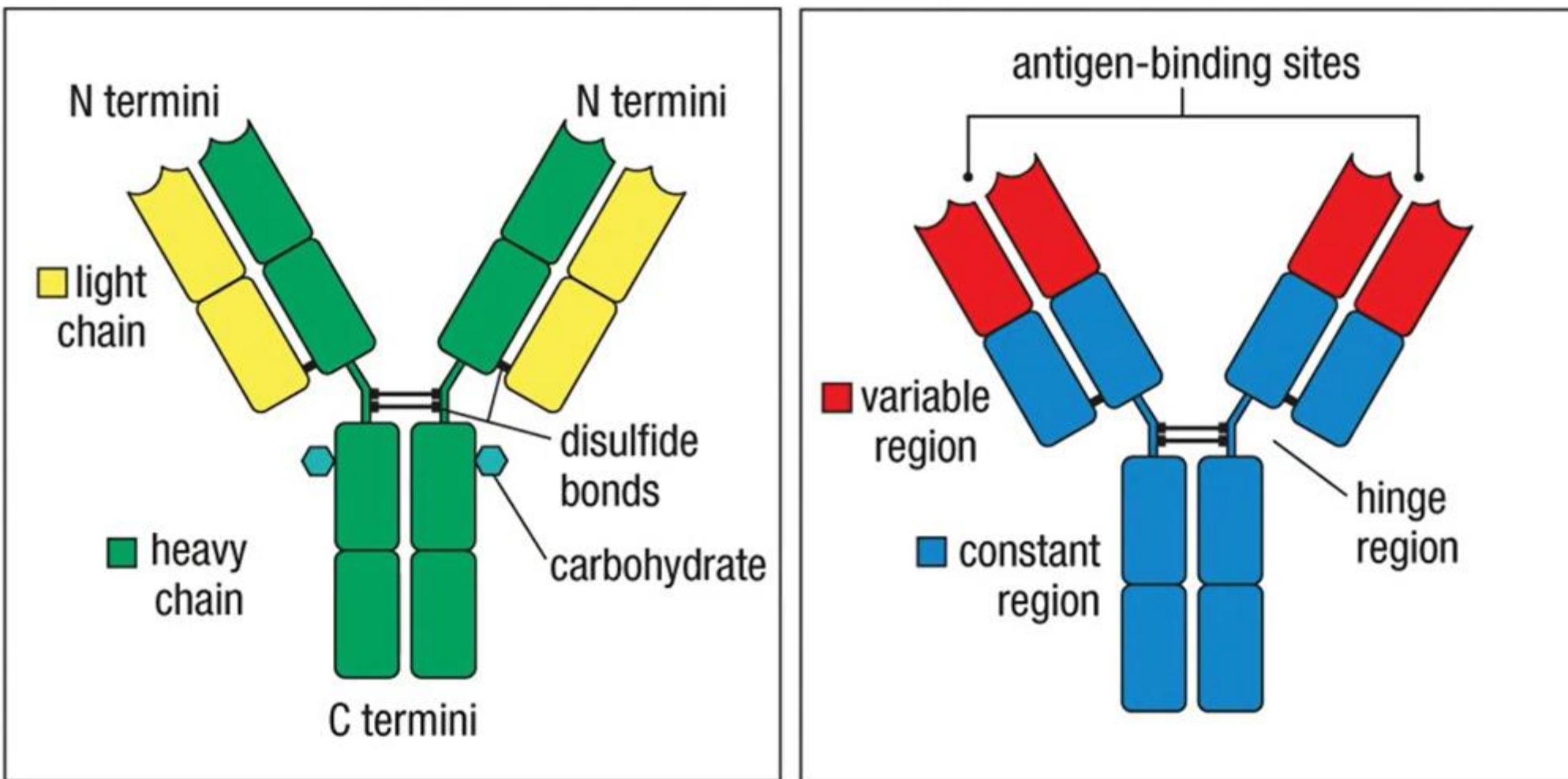
Immunologue CHU Khelil Amrane, Bejaia

CHU Beni Messous, Alger

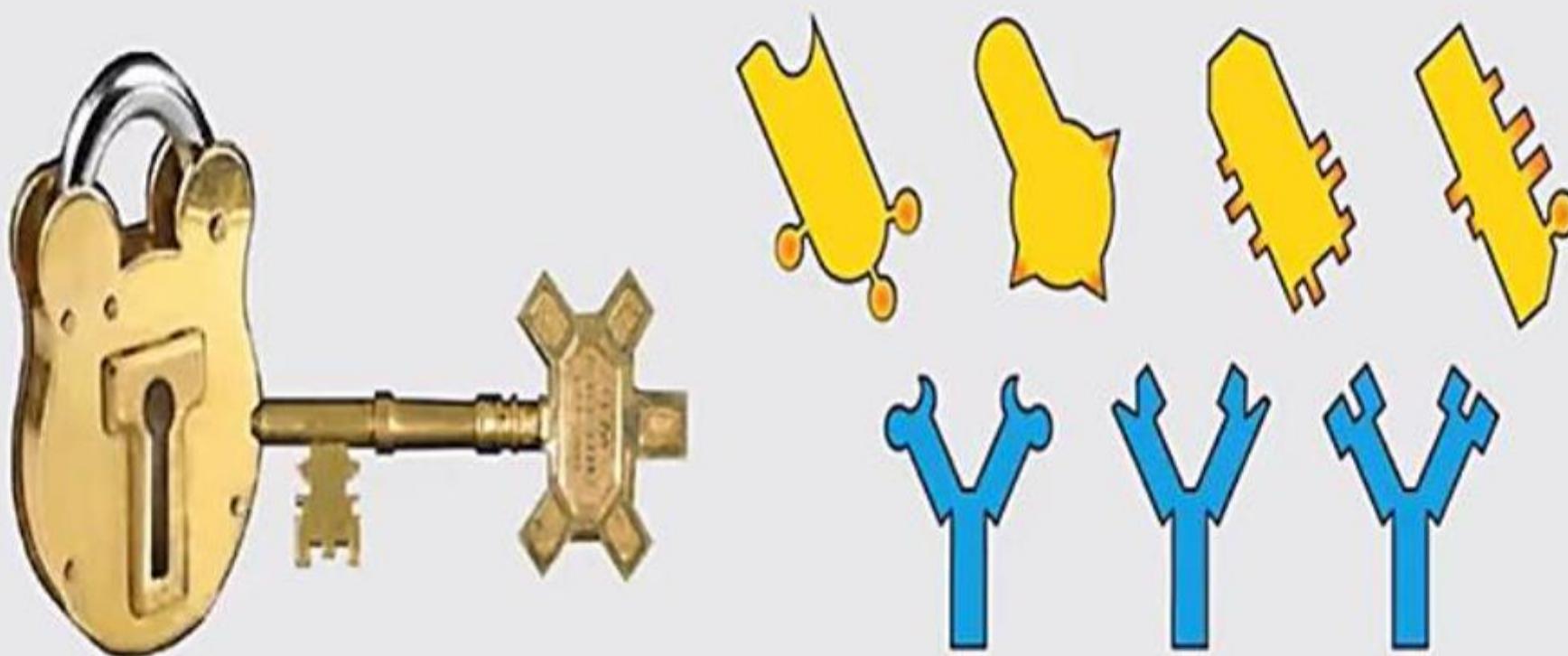
References:

- Pr Braker B. Lectures, NJ, USA
- Immunology course, Fac Medecine, Uni Oran1
- Kuby Immunology

Antibody Structure



Lock and key situation



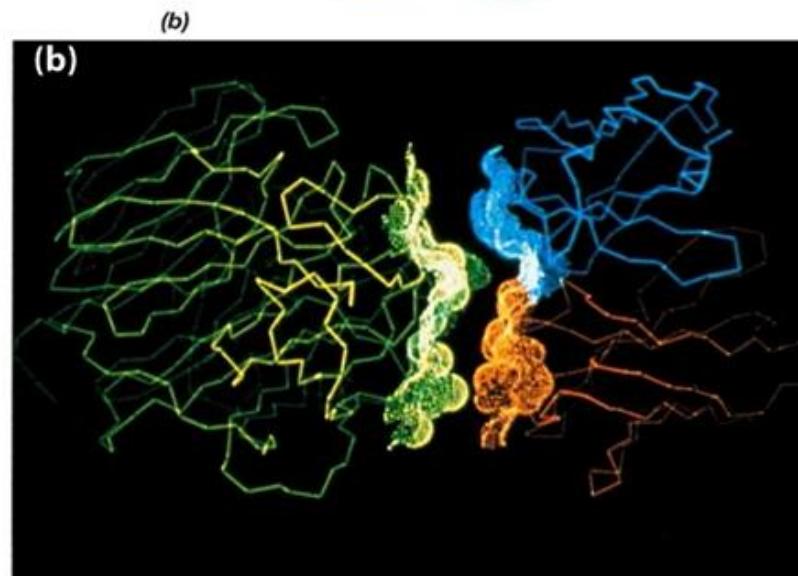
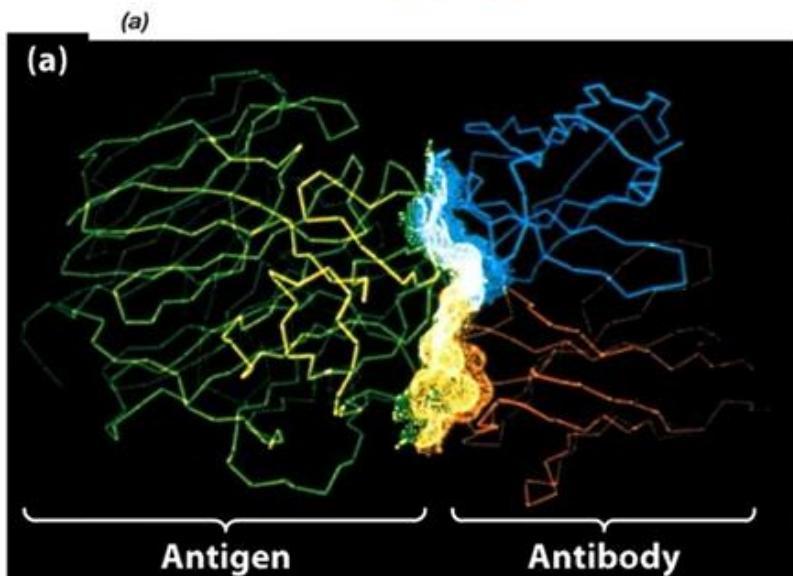
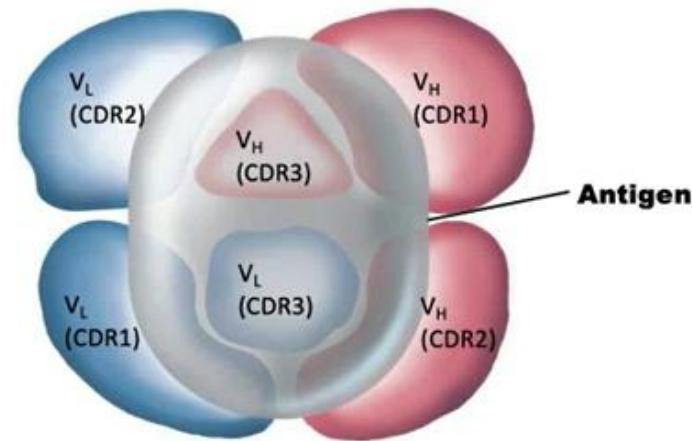
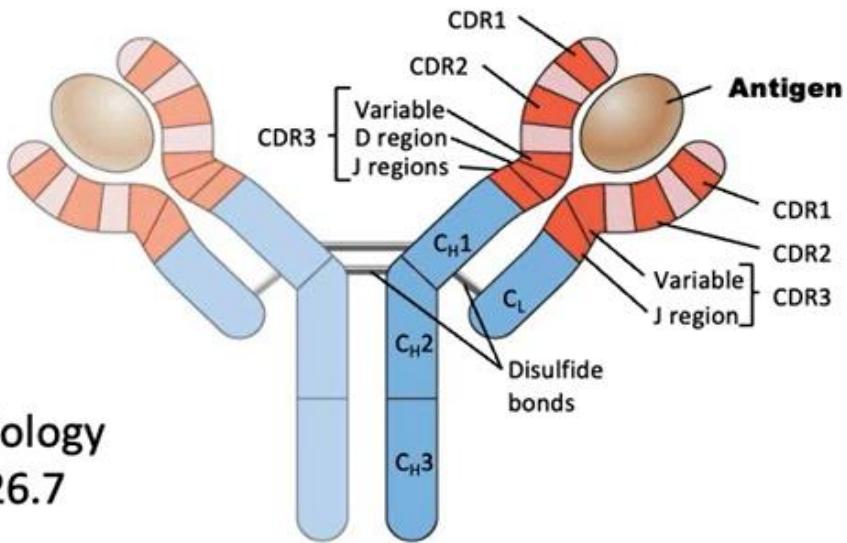
Yellow square icon representing Antigen.

Yellow square icon with an orange dot representing Marker molecule.

Blue square icon representing Antibody.

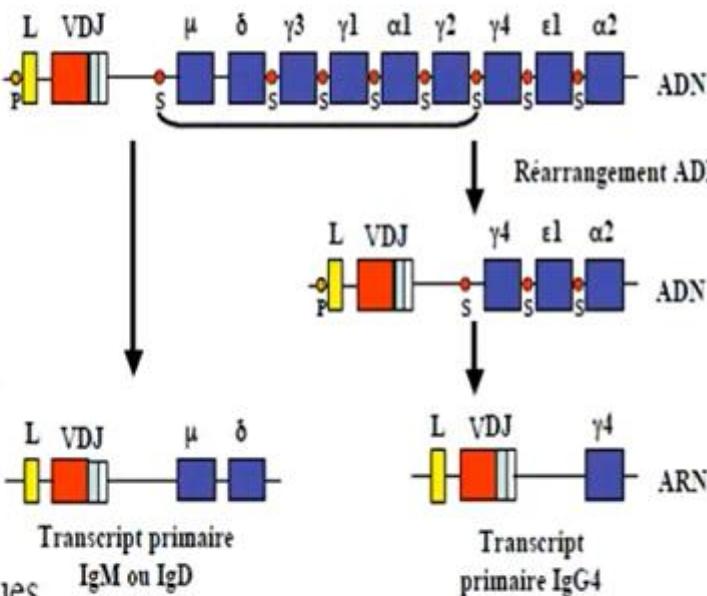
Heavy and Light Chain combine to bind antigen

Brock
Microbiology
Figure 26.7

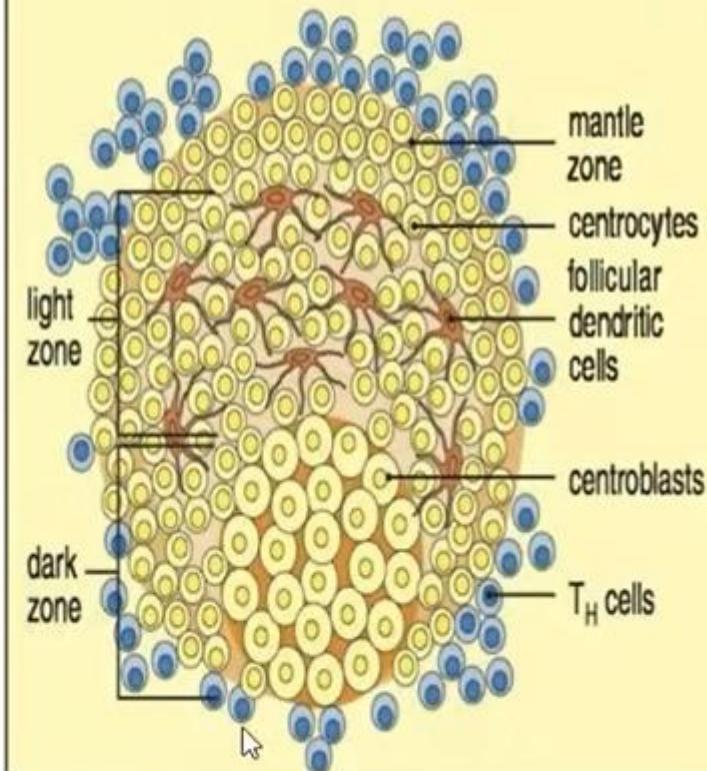


Commutation de classe ou “switch”

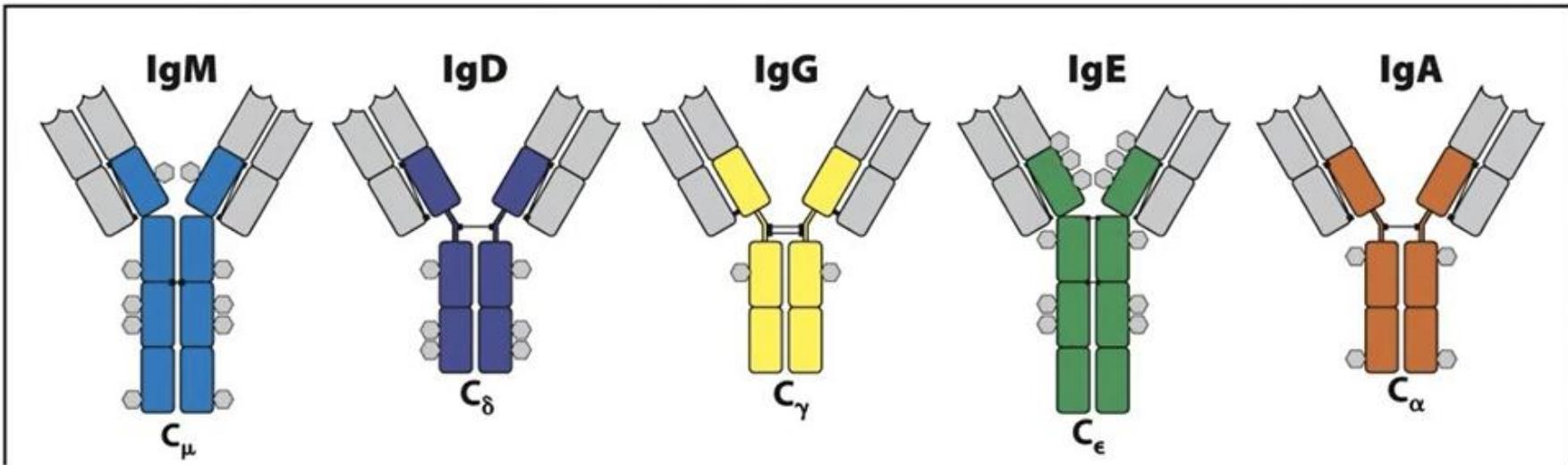
- Réarrangement ADN
 - Dépendant de l'antigène
 - Site de Switch
 - Conserve le même VDJ
 - Rôle de CD40
 - Mutations somatiques concomitantes



Schematic representation of a germinal center



Antibody Isotypes

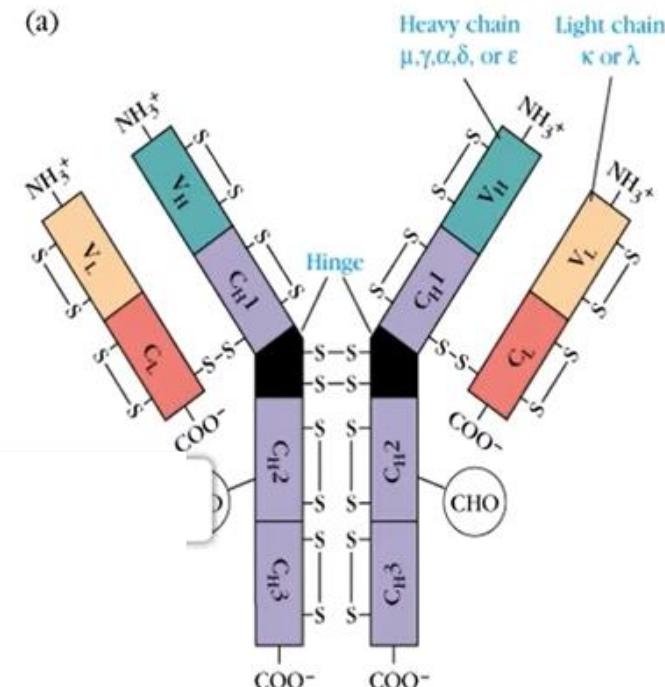


CARACTERISTIQUES DES REPONSES PRIMAIRES ET SECONDAIRES

| | Réponse primaire | Réponse secondaire |
|--------------------------------|---|---|
| Délai de réponse | 5 à 10 J | 1 à 3 jours |
| Amplitude de réponse | Faible | 100 à 1000 fois plus forte que la réponse primaire |
| Isotype des Ac produits | IgM > IgG | Prédominance des IgG dans certaines conditions : IgA, IgE |
| Affinité des Ac produits | Faible | Forte |
| Nature des Ag Inducteurs | Ag T dépendants et Ag T indépendants | Ag T dépendants |
| Type d'immunisation nécessaire | Haute dose d'Ag, de façon optimale avec des adjuvants | Faible dose d'Ag, sans besoin d'adjuvant |
| LB répondeurs activés | naïfs | Mémoire |

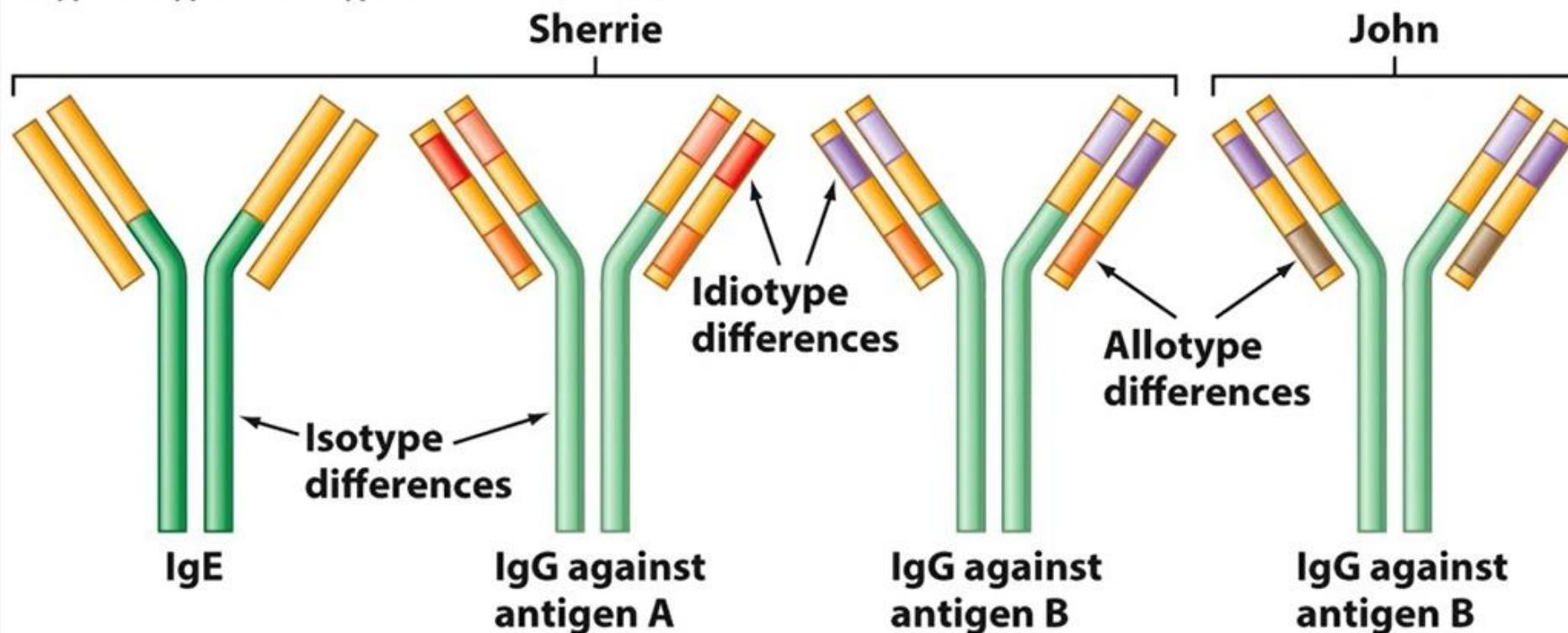
Sites de glycosylation

- Les Ig contiennent un ou plusieurs sites de glycosylation (selon les classes et la sous-classes), localisées sur les chaînes lourdes.
- La teneur et la disposition des glucides sur les chaînes sont variables et souvent mal connues.
- Leur fonction semble très importante dans le catabolisme des Ig.



Isotype, Idiotype, and Allotype Differences

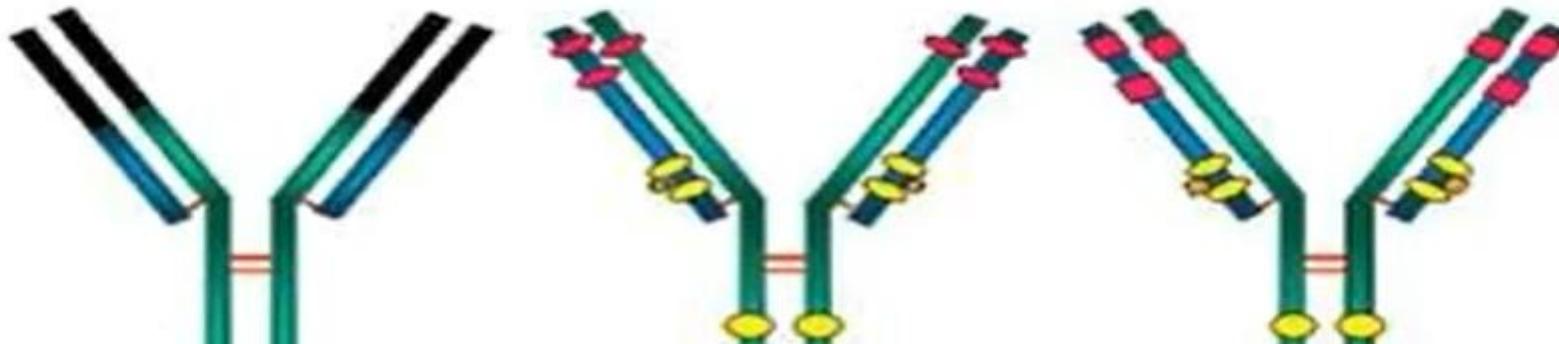
Isotype, idiotype, and allotype differences on antibodies



Microbiology: An Evolving Science, Third Edition Figure 24.10
Copyright © 2014 W. W. Norton & Company, Inc.

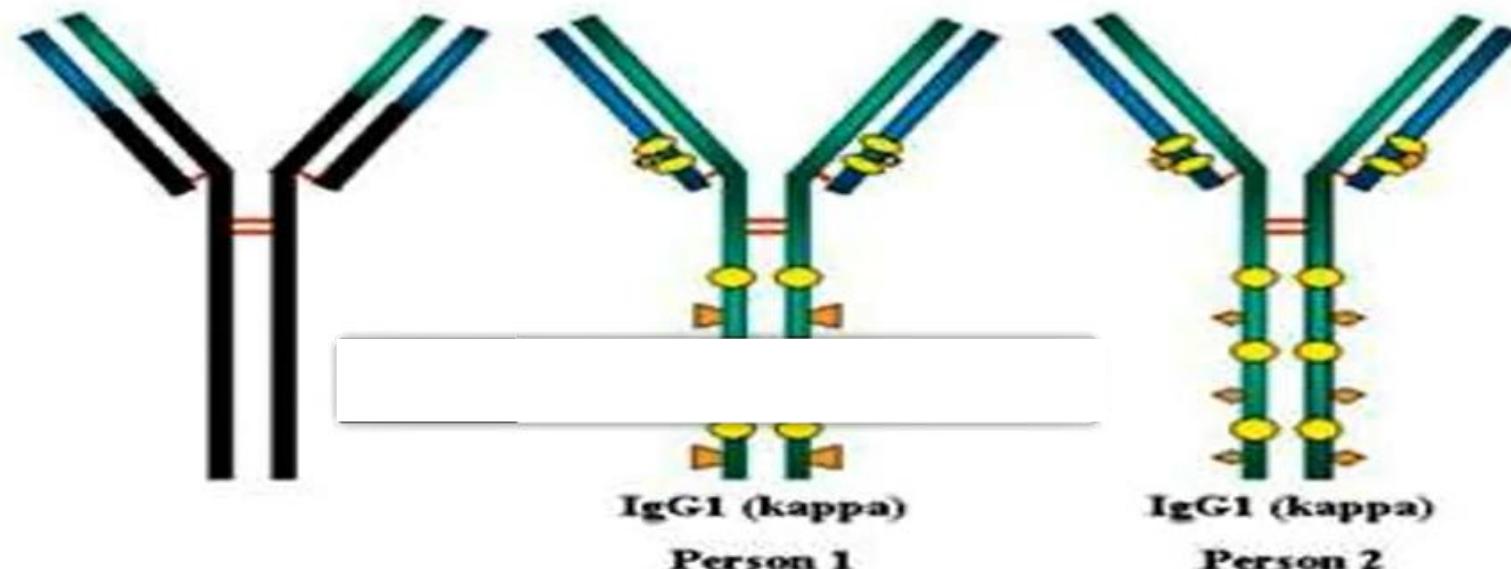
3. L'IDIOTYPIE :

- Les spécificités idiotypiques sont des déterminants antigéniques qui caractérisent **un anticorps donné chez un individu** → **Clonotypie**
- Elles sont portées par les **domaines variables** des Ig.



2. L'ALLOTYPOPIE

- les spécificités allotypiques, sont des déterminants antigéniques qui permettent de distinguer Ig de deux individus ou de groupes d'individus au sein d'une même espèce.
- Les déterminants allotypiques sont présents au niveau de **régions constantes** des **chaînes γ**, des **chaînes α** et des **chaînes κ**.
- les allotypes de la chaîne γ sont appelés marqueurs **Gm**. Au moins, **25** allotypes Gm différents ont été identifiés.
- La chaîne α de l'IgA2 présente 2 allotypes : **A2m(1)** et **A2m(2)**
- La chaîne légère κ a trois allotypes : **Km(1)**, **Km(2)** et **Km(3)**



L'isotypie, l'allotypie, l'idiotypie

Les Ig sont caractérisées par une très grande hétérogénéité qui s'exprime à trois niveaux :

L'isotypie, l'allotypie et l'idiotypie.

1. L'ISOTYPIE :

Les caractères isotypiques sont **communs à tous les individus d'une même espèce** et définissent les **classes** et les **sous-classes** d'immunoglobulines ainsi que les types et les sous-types de chaînes légères.

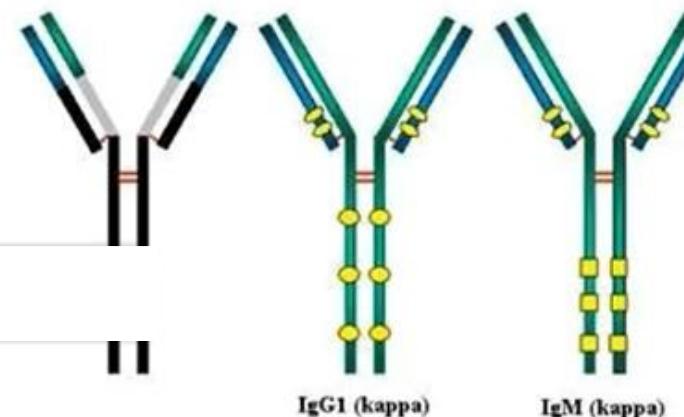
Les déterminant isotypiques sont portés par les domaines **constants** des chaînes **lourdes** et **légères**. Il existe :

9 isotypes différents pour les chaînes lourdes permettant de distinguer :

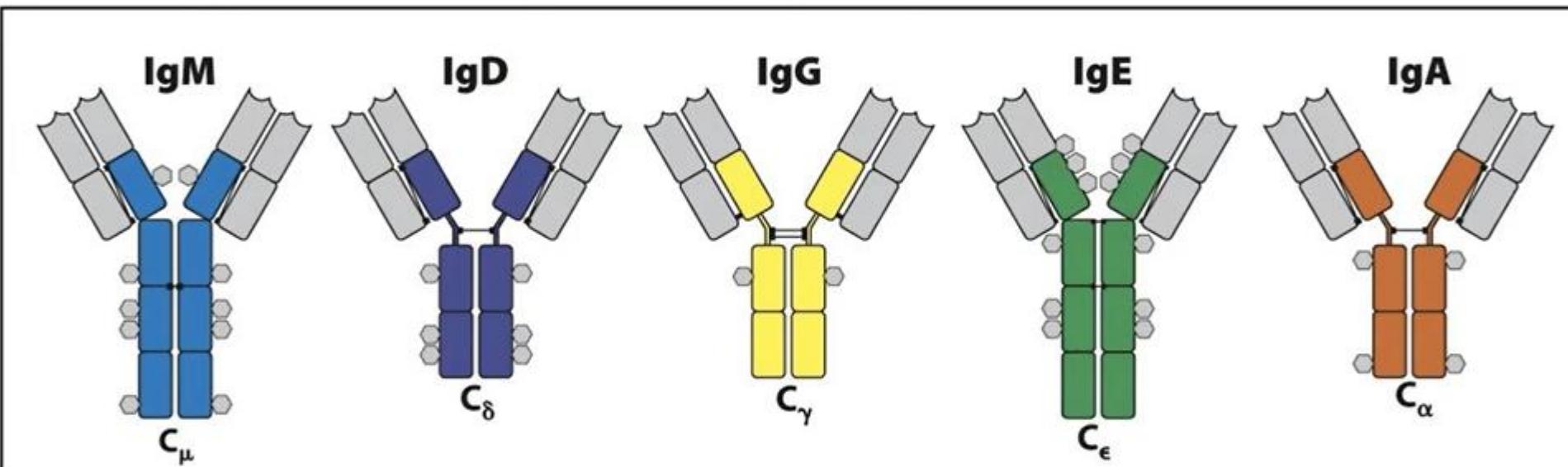
5 classes d'Ig : IgG, IgA, IgM, IgE, IgD incluant :

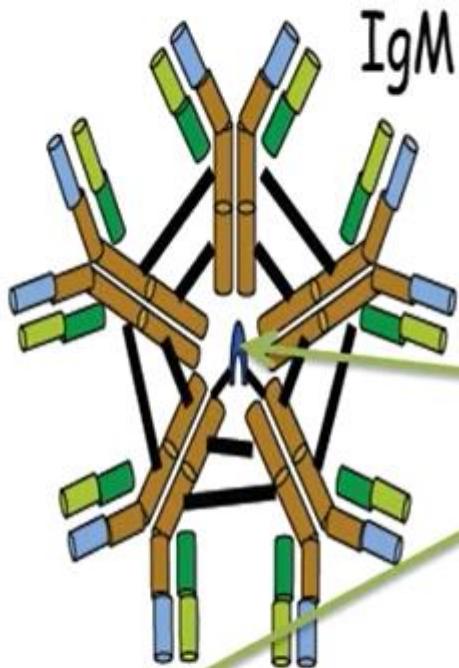
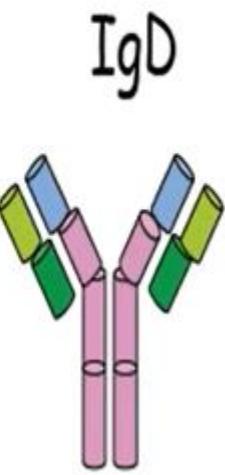
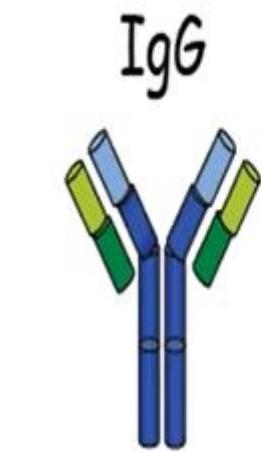
- 4 sous/classes d'IgG : IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.
- 2 sous/ classes d'IgA : IgA1, IgA2.

02 Isotypes pour les chaînes
de distinguer : Kappa et Lambda

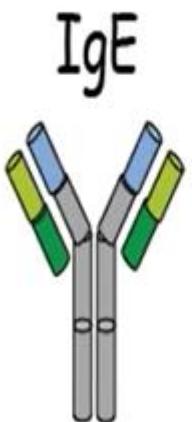


Antibody Isotypes





IgG1, IgG2, IgG3, IgG4



Chaîne J: produite par le plasmocyte permet la polymérisation de l'Ig

Pièce sécrétatoire: produite par les cellules épithéliales protège les

4 chaines polypeptidiques :

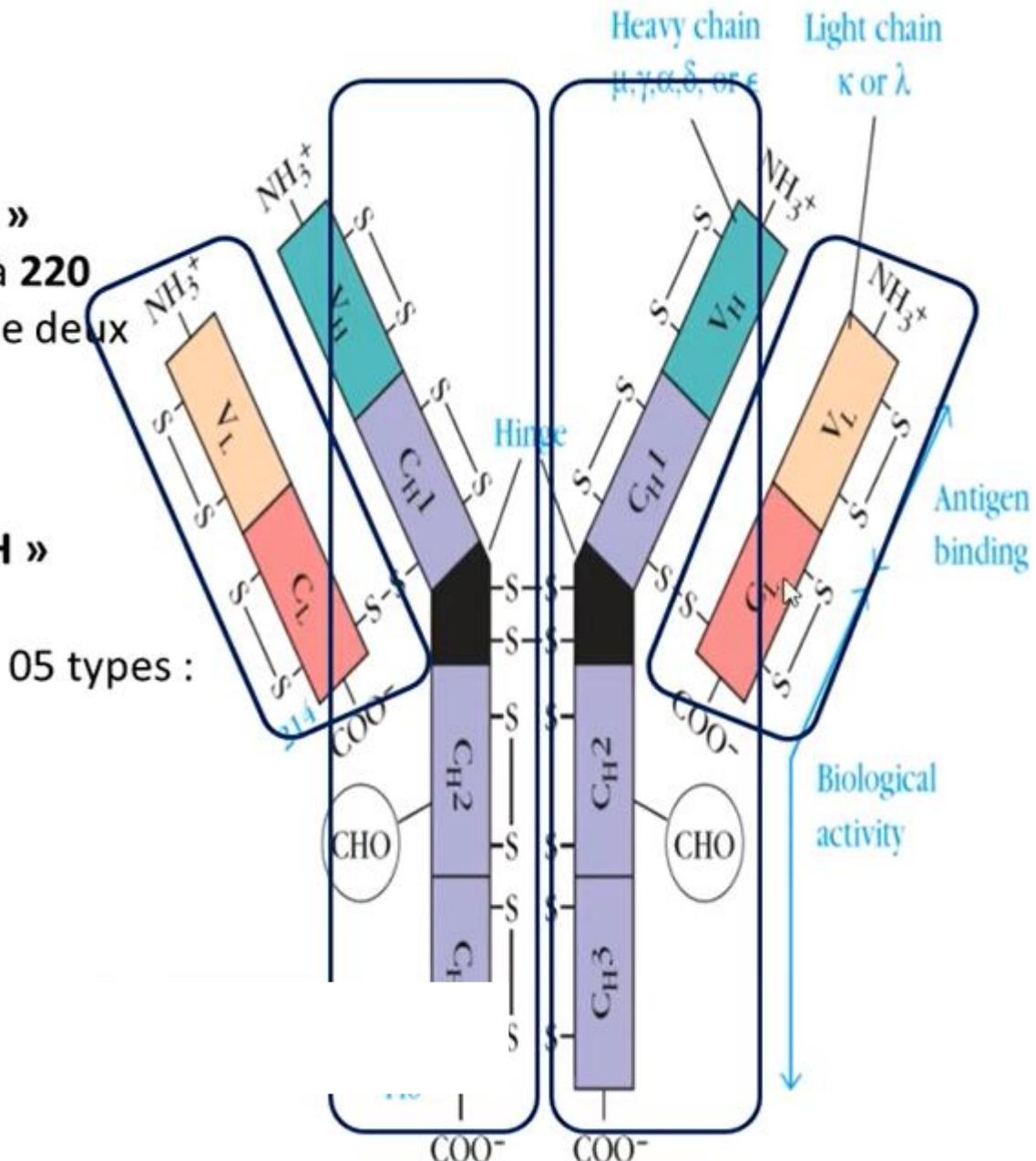
→ Deux chaînes légères identiques « L »

(light) de PM = 25 KD , d'environ **210 à 220** acides aminés et qui peuvent être de deux types : **Kappa (κ) ou lambda (λ)**

→ Deux chaînes lourdes identiques « H »

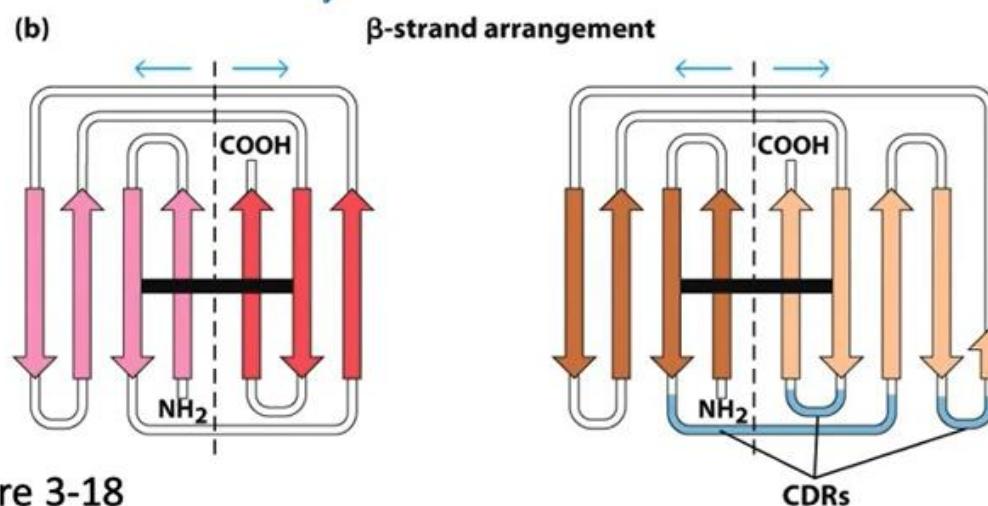
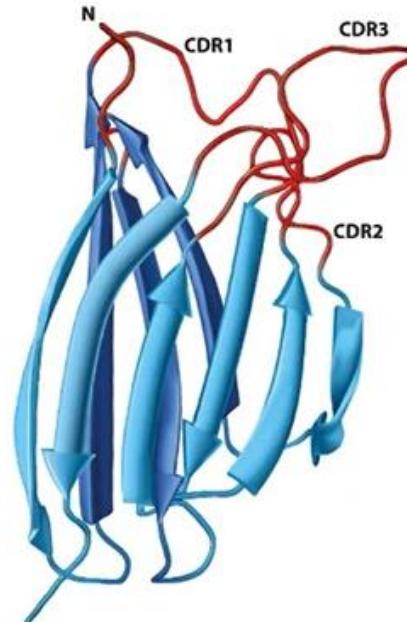
(Heavy) de PM compris entre 50 kD d'environ **450 à 600** acides aminés. 05 types :

- **gamma (γ)**,
- **alpha (α)**,
- **mu (μ)**
- **delta (δ)**
- **epsilon (ϵ)**.



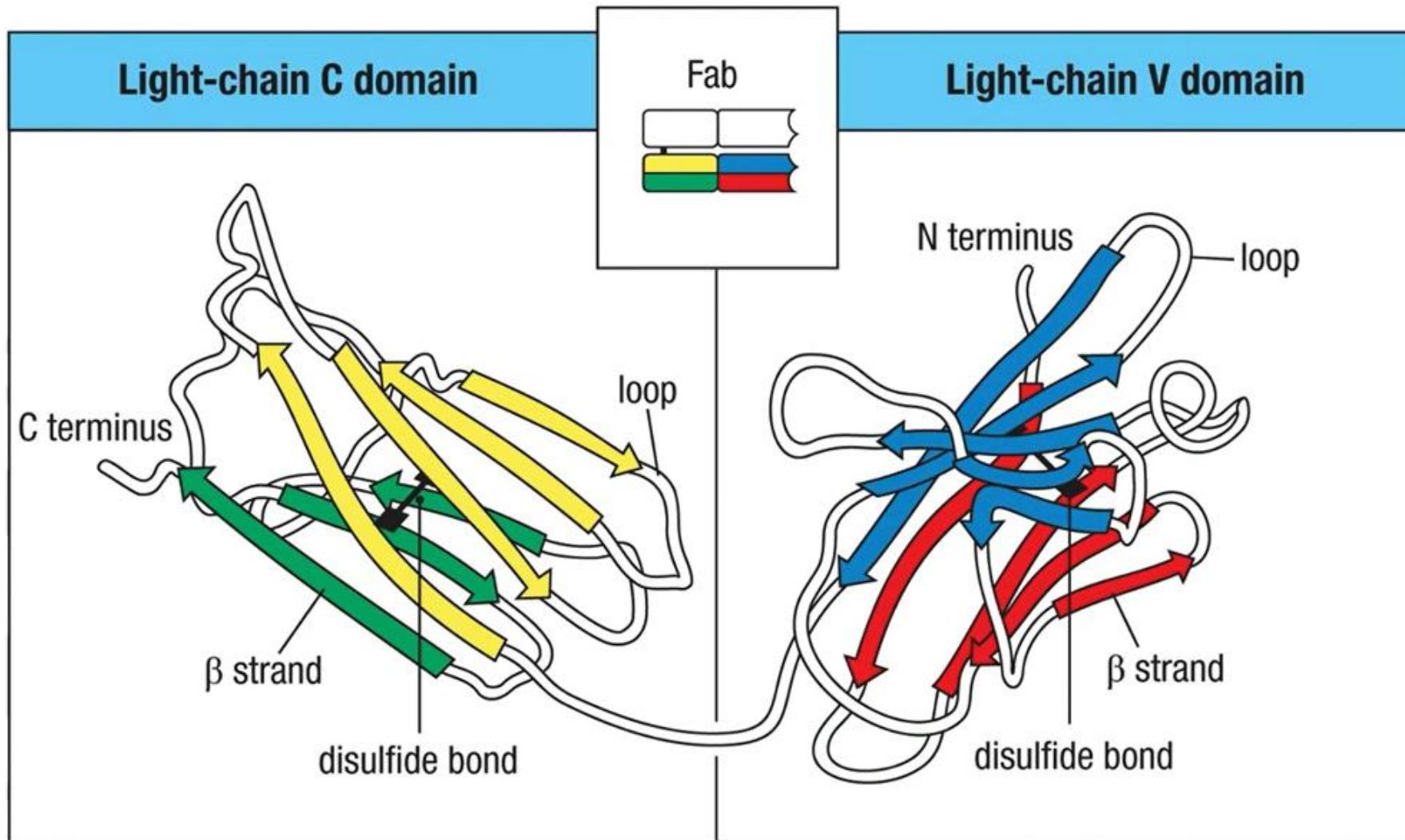
Immunoglobulin Domain

Kuby Figure 3-8

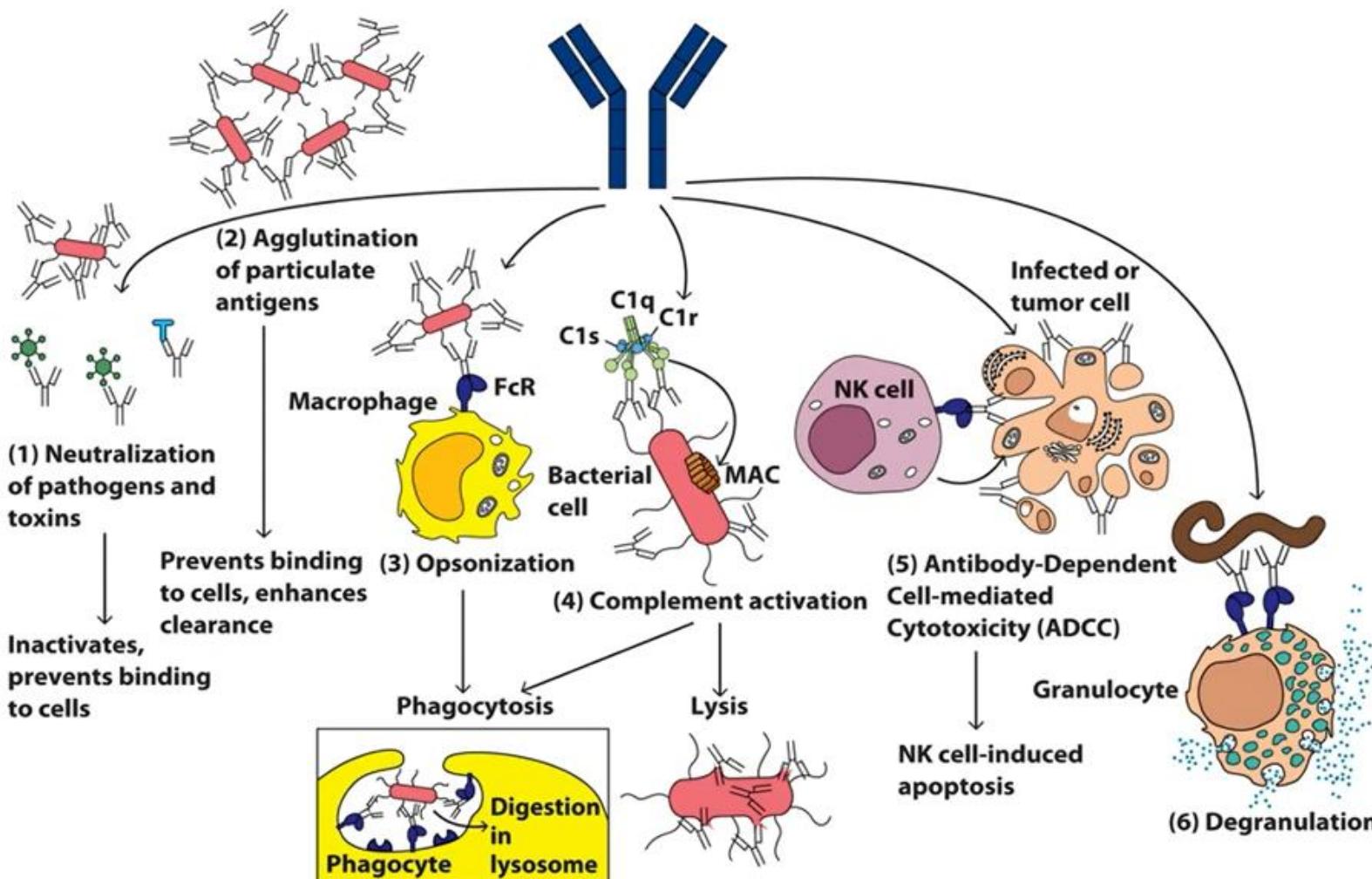


Kuby 7th Edition Figure 3-18

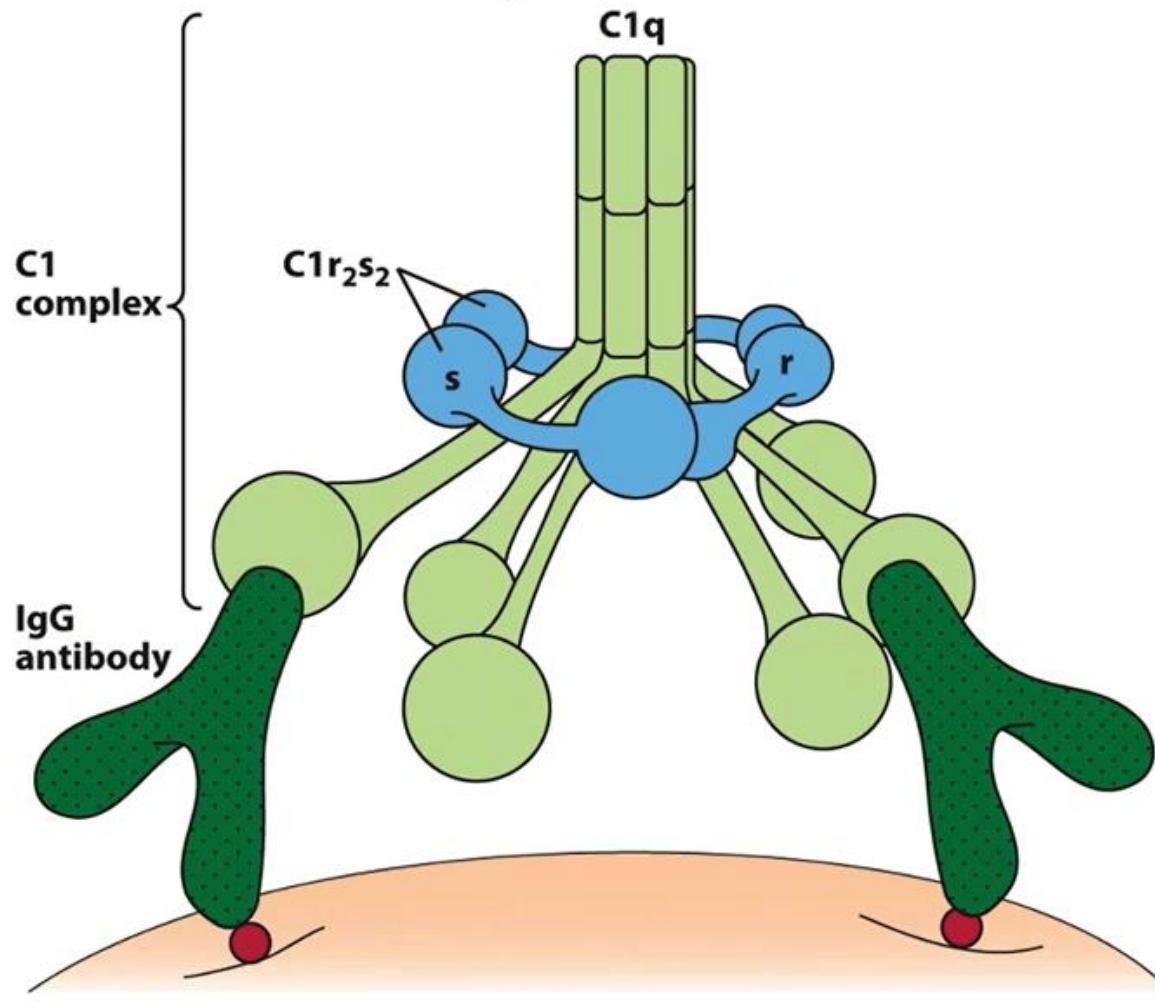
Immunoglobulin Domain



Antibody Effector Functions



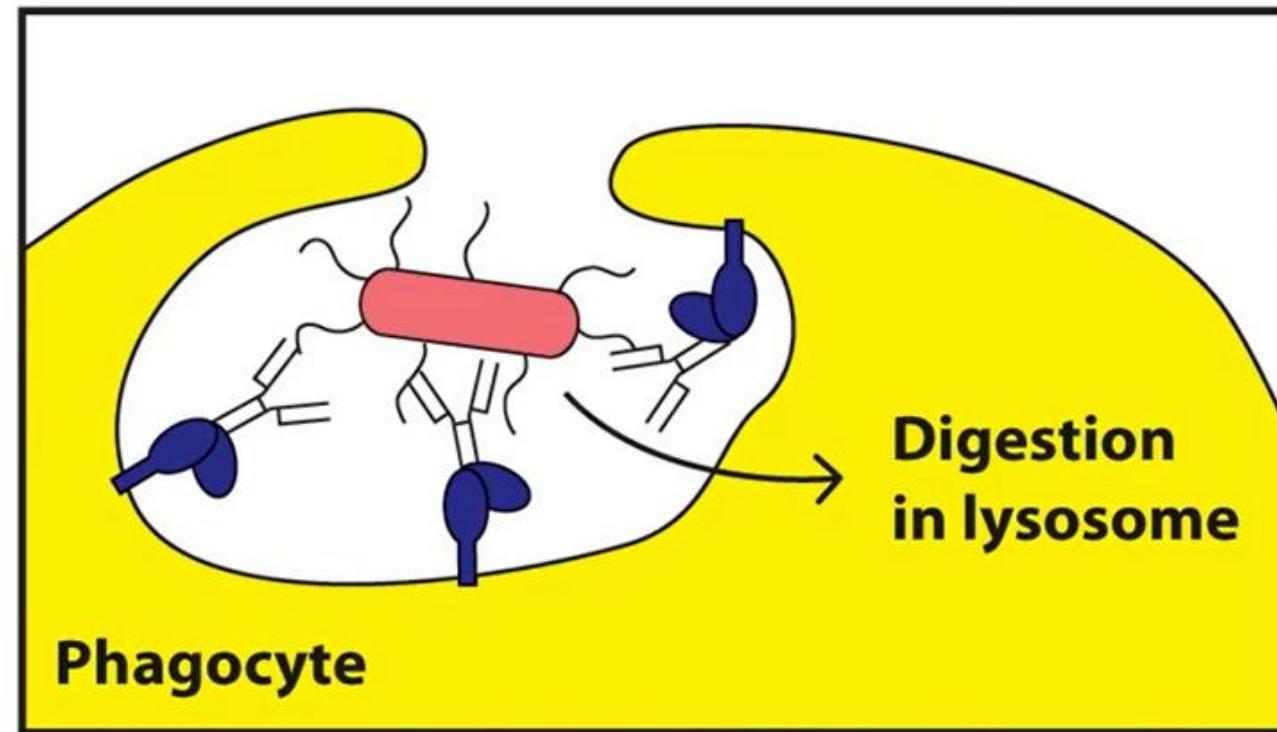
Effector function of antibodies: Fix complement



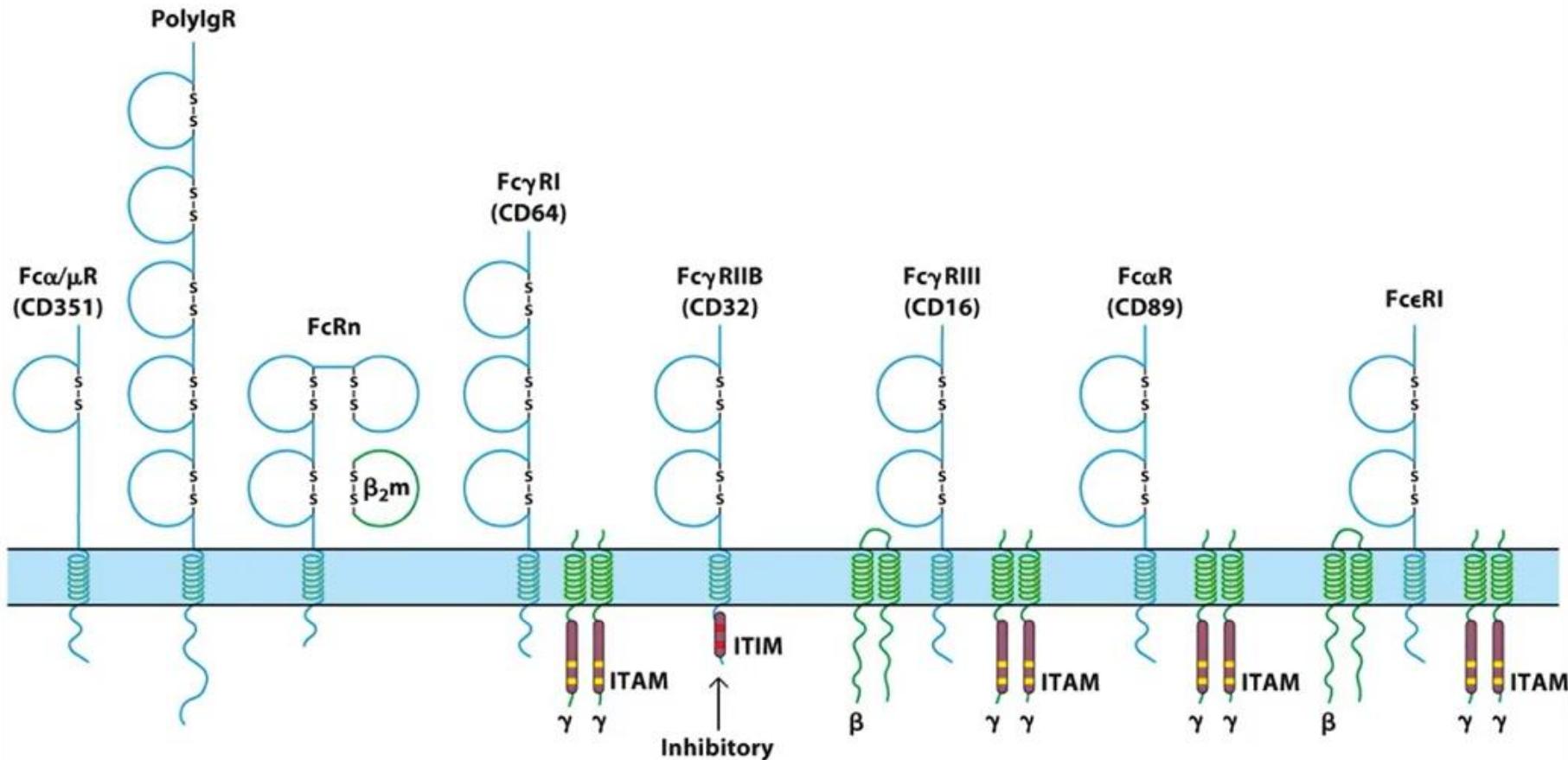
Kuby Figure 5-3

Opsonization

**(b) Opsonization
of bacteria and
phagocytosis
(Fc γ R and Fc α R
and IgG or IgA)**

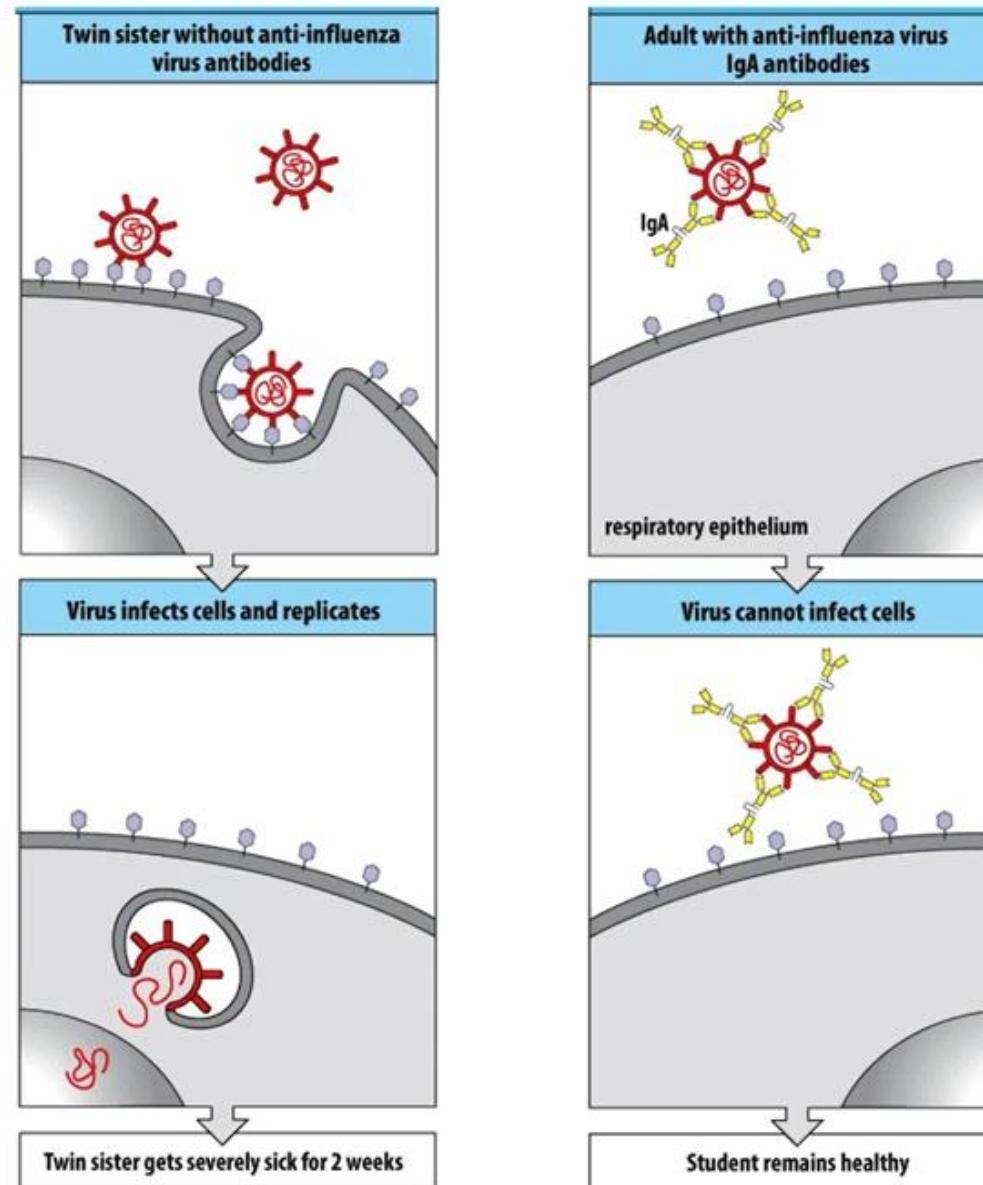


Fc Receptors



Kuby Figure 12-4
Also see Table 12-2

Neutralization



Parham Figure 9.23

Toxin Neutralization

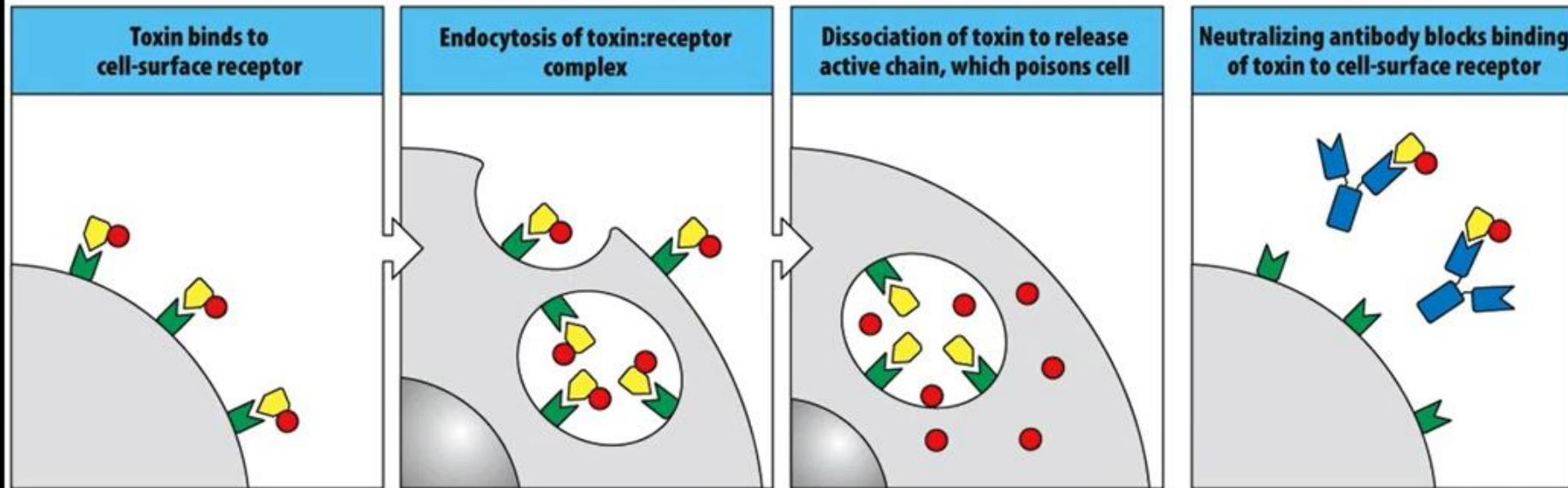
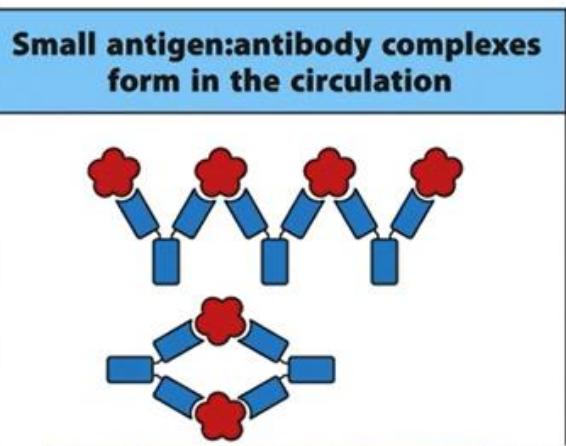
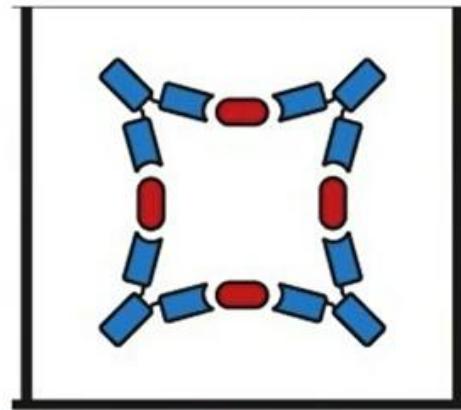


Figure 9.26 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

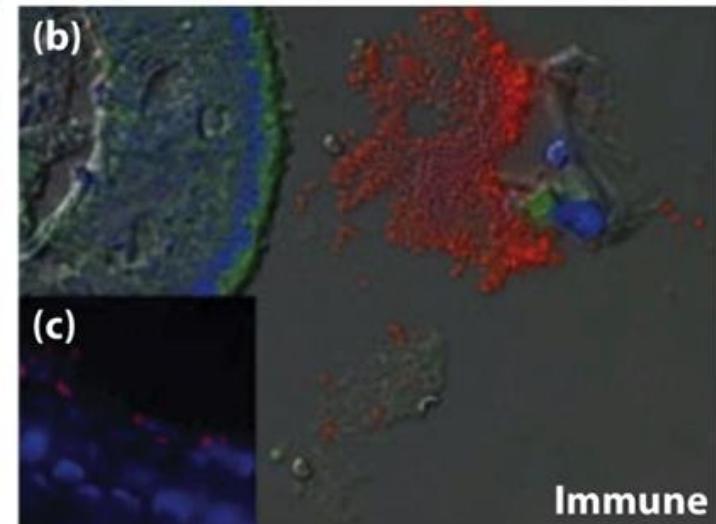
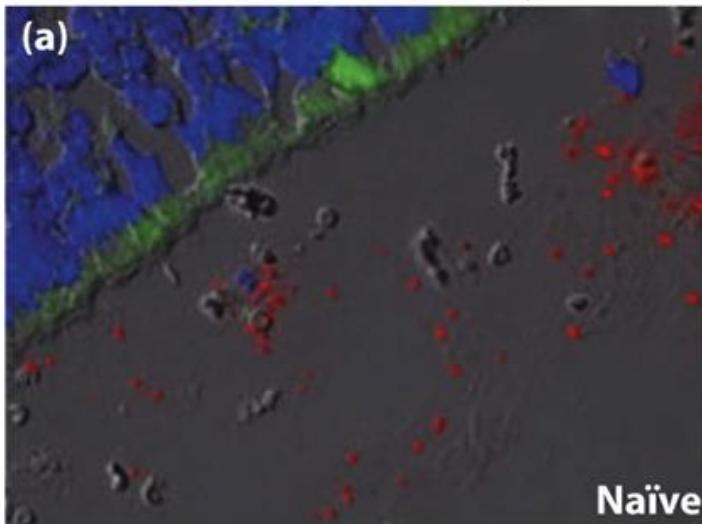
Formation of antigen/antibody complexes



Janeway Figure 10.31



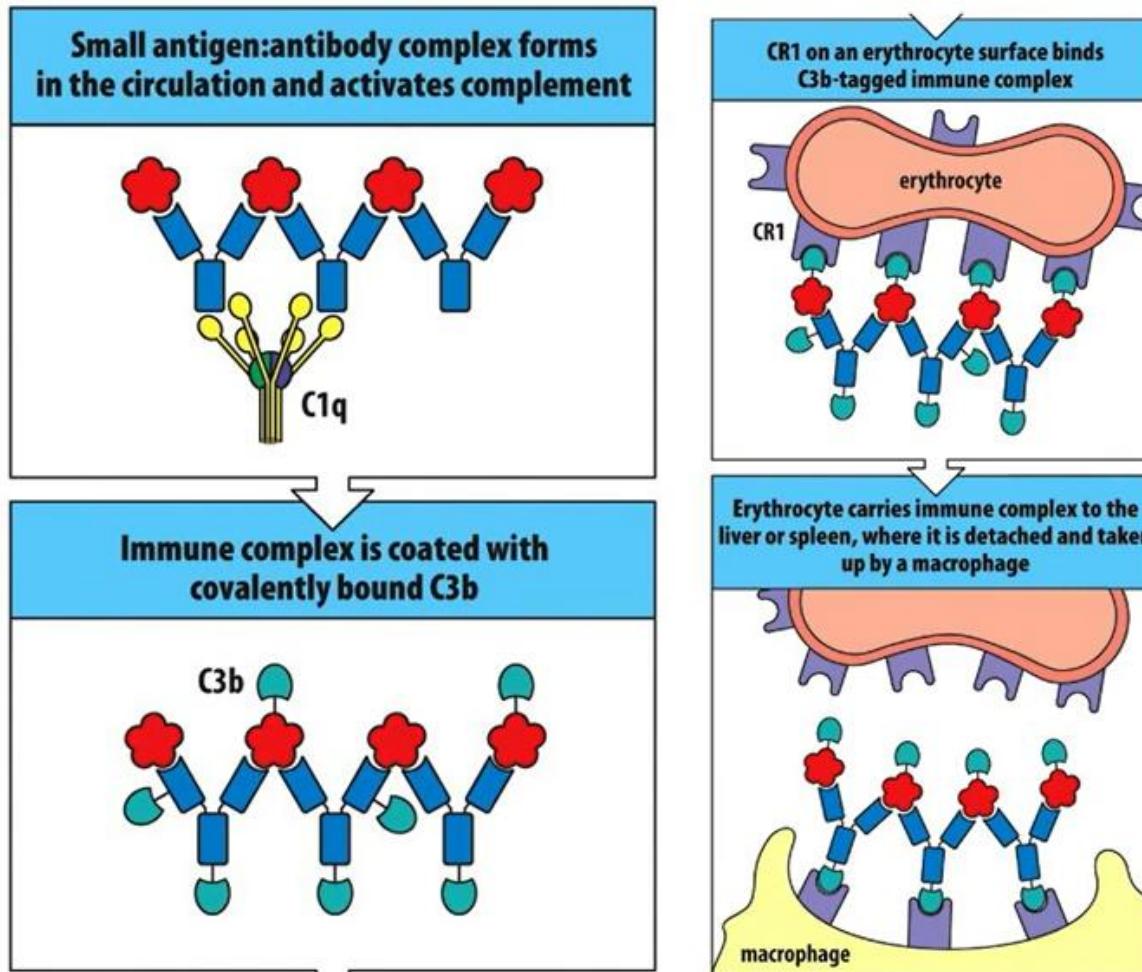
Janeway Figure A.9



(c)

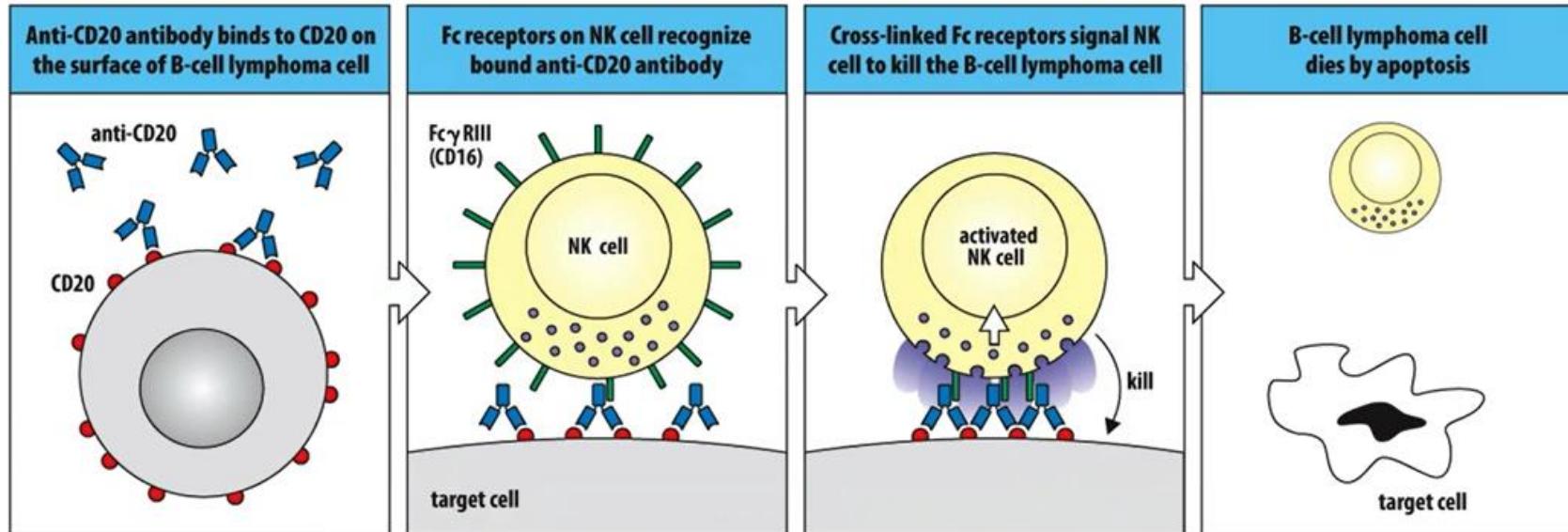
Kuby Figure 12-3

Antigen/antibody complexes can be cleared by phagocytosis

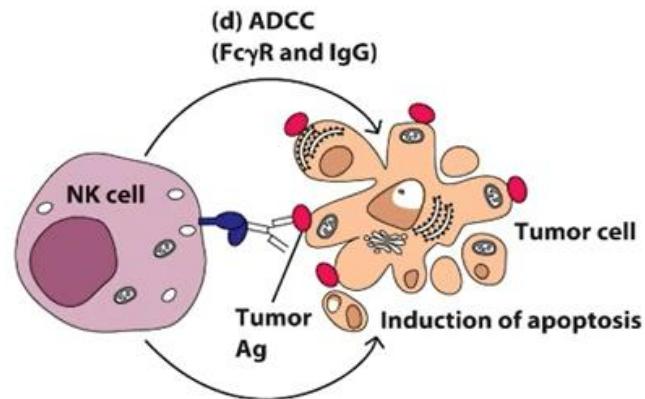


Parham Figure 9.32

Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC)/Activation of NK Cells

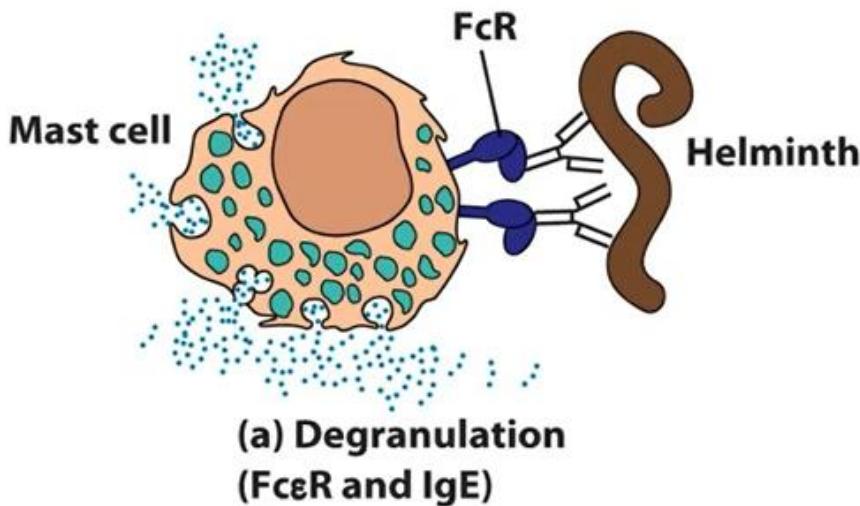


Parham Figure 9.36



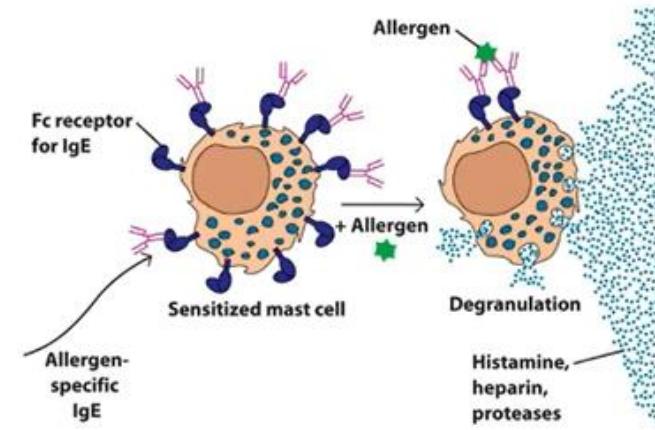
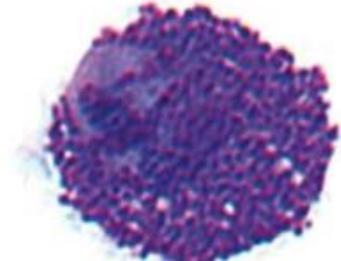
Kuby Figure 12-5

Activation of mast cells



Kuby Figure 12-5

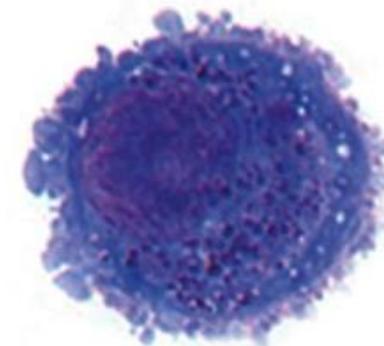
Resting mast cell



Kuby Figure 15-5a

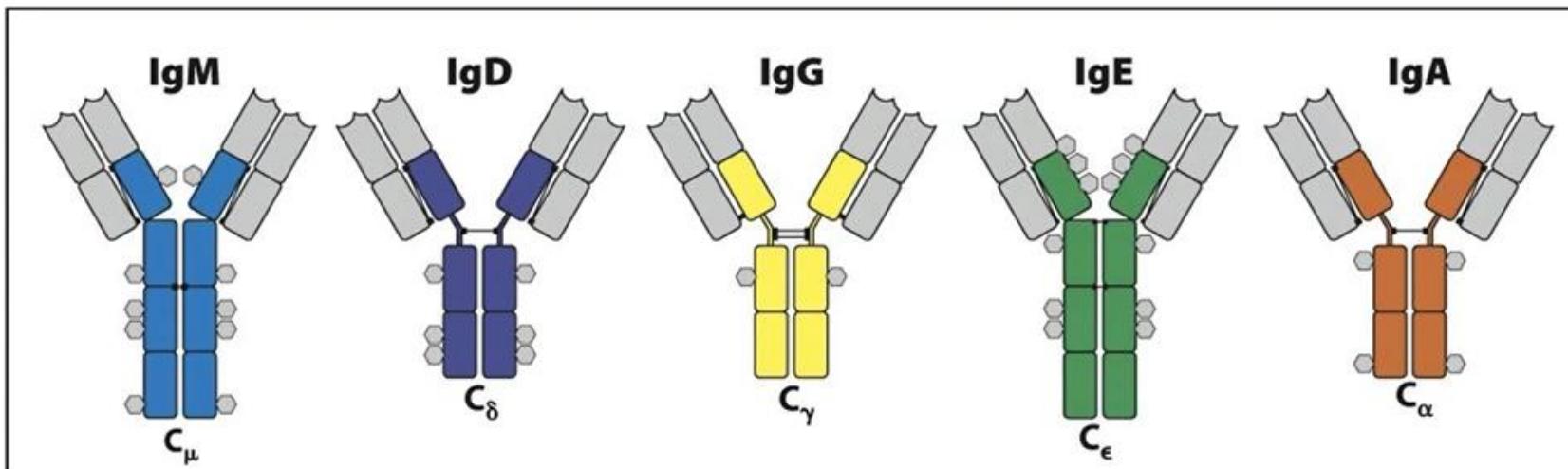
Activated mast cell after degranulation

- 1 IgE antibodies
- 2 Antigen

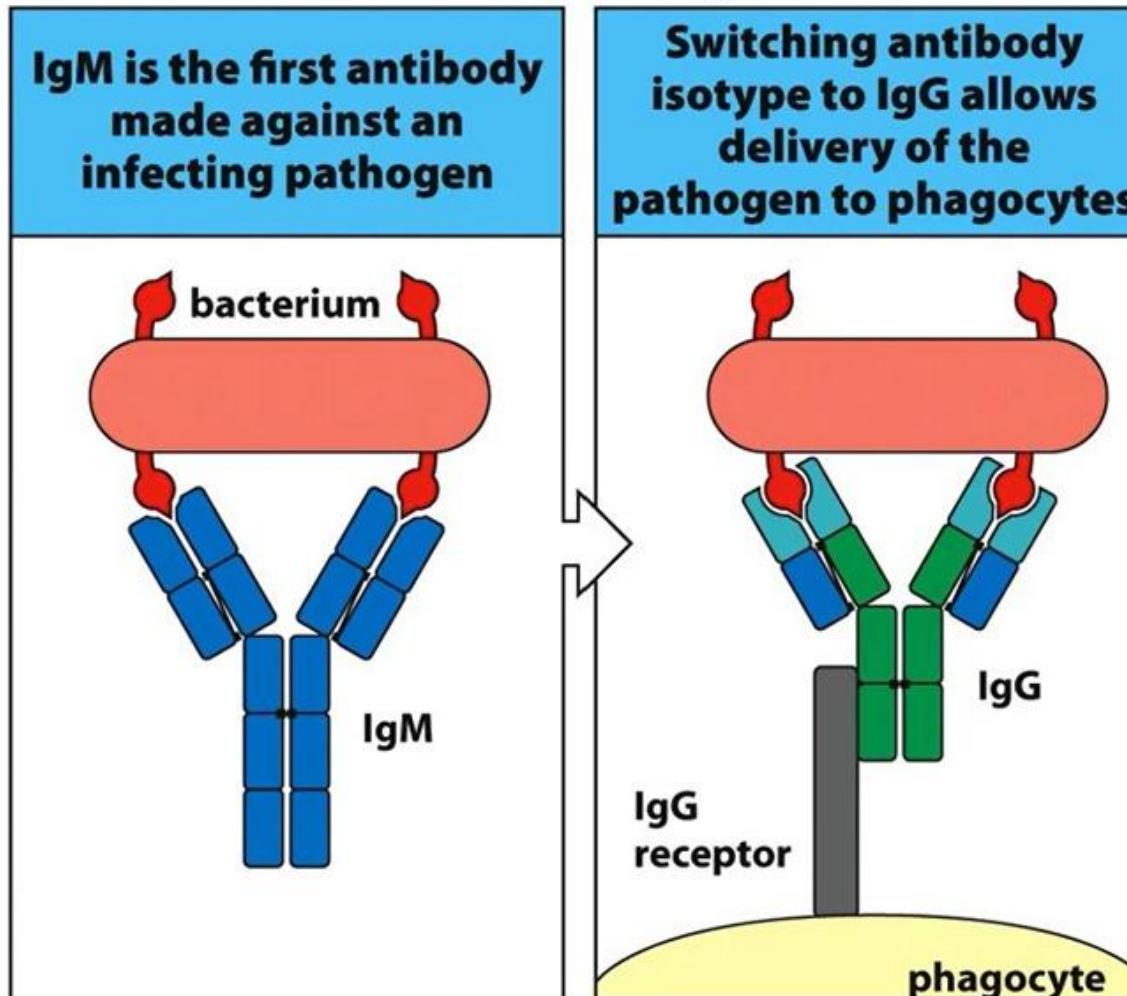


Kuby Figure 15-5a

Antibody Isotypes



Changes in antibodies over time: Class Switch and Affinity Maturation



Unique aspects of isotypes

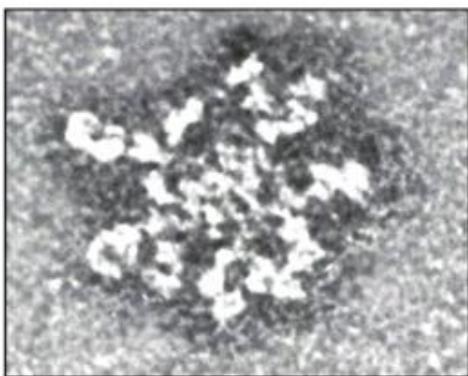
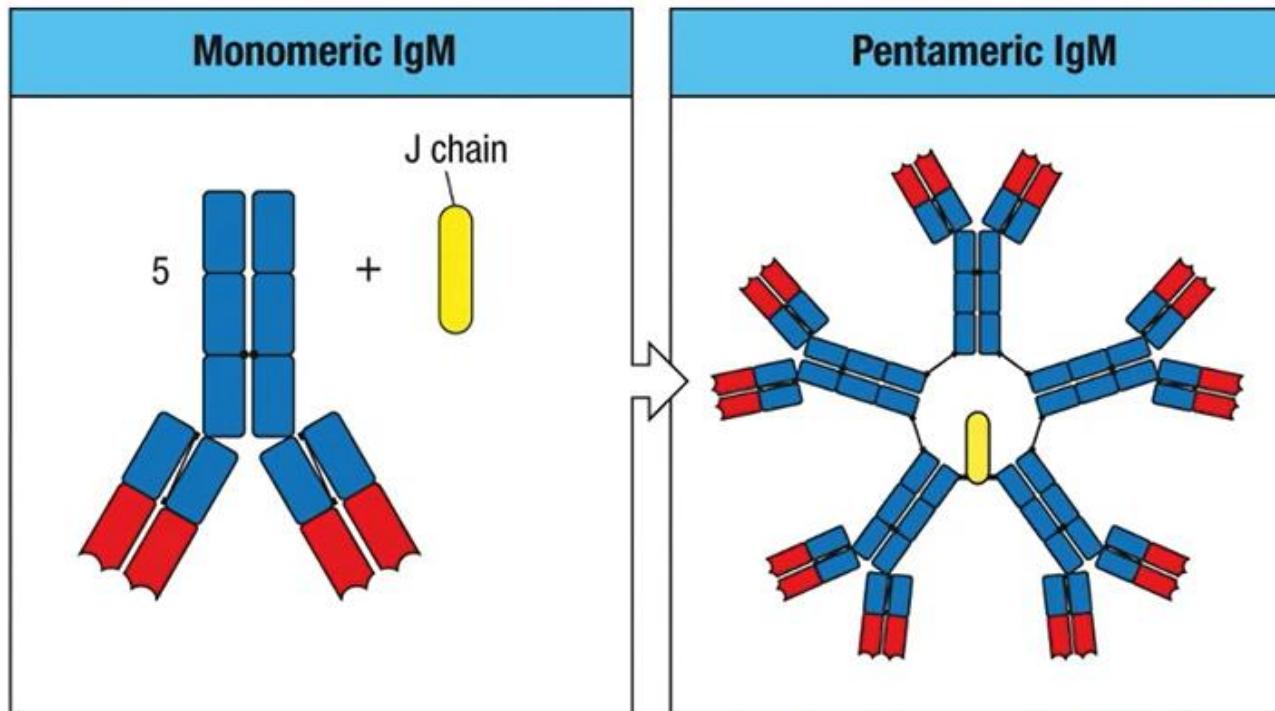
| | Immunoglobulin class or subclass | | | | | | | | |
|-----------------------------------|----------------------------------|----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|--------------------|
| | IgM | IgD | IgG1 | IgG2 | IgG3 | IgG4 | IgA1 | IgA2 | IgE |
| Heavy chain | μ | δ | γ_1 | γ_2 | γ_3 | γ_4 | α_1 | α_2 | ϵ |
| Molecular mass (kDa) | 970 | 184 | 146 | 146 | 165 | 146 | 160 | 160 | 188 |
| Serum level (mean adult mg/ml) | 1.5 | 0.03 | 9 | 3 | 1 | 0.5 | 2.0 | 0.5 | 5×10^{-5} |
| Half-life in serum (days) | 5 | 3 | 21 | 20 | 7 | 21 | 6 | 6 | 3 |

Unique aspects of isotypes

| Function/property | IgM | IgD | IgG1 | IgG2 | IgG3 | IgG4 | IgA | IgE |
|---------------------------------------|-----|-----|------|------|------|------|-----------------|-----|
| Neutralization | + | - | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | - |
| Opsonization | - | - | +++ | * | ++ | + | + | - |
| Sensitization for killing by NK cells | - | - | ++ | - | ++ | - | - | - |
| Sensitization of mast cells | - | - | + | - | + | - | - | +++ |
| Sensitization of basophils | - | +++ | - | - | - | - | - | ++ |
| Activation of complement system | +++ | - | ++ | + | +++ | - | + | - |
| Transport across epithelium | + | - | - | - | - | - | +++ (dimer) | - |
| Transport across placenta | - | - | +++ | + | ++ | ++ | - | - |
| Diffusion into extravascular sites | +/- | - | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ (monomer) | + |

Parham Figure 4.30

IgM is typically a pentamer

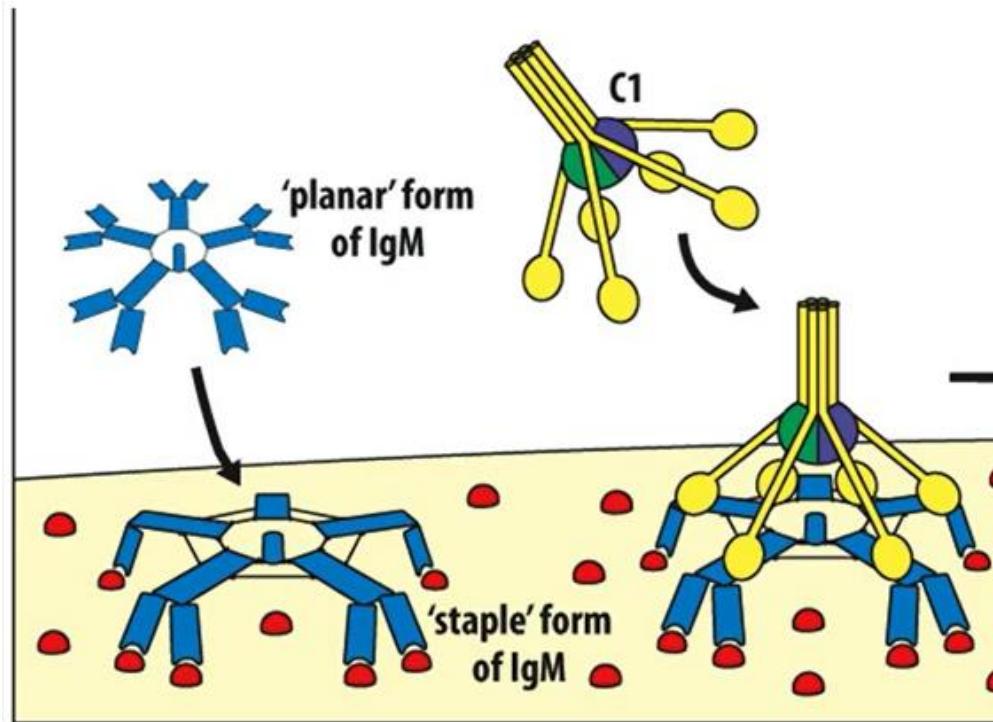


Parham Figure

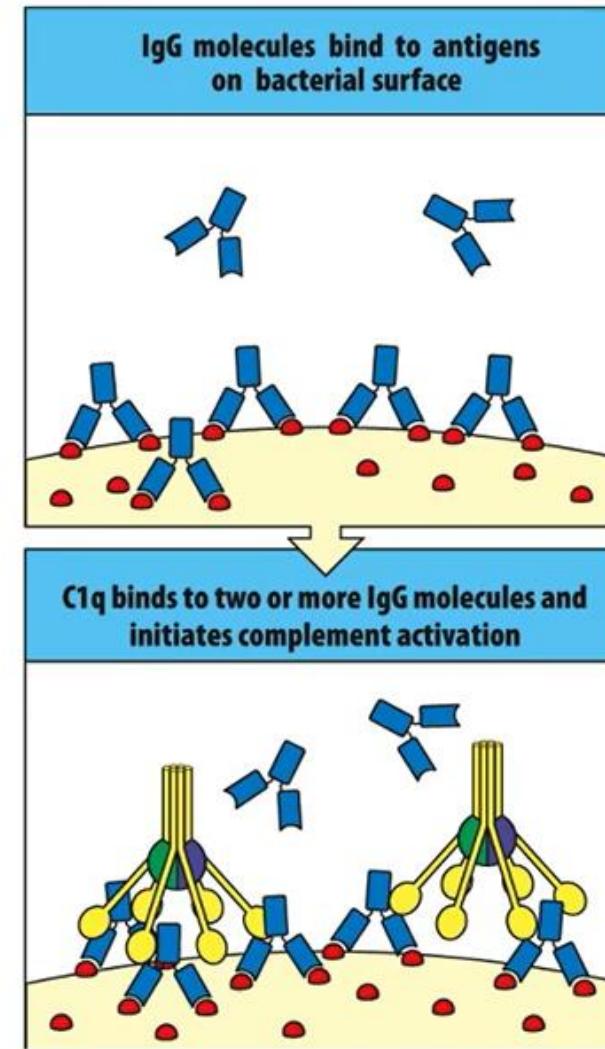
4.27

A.C. Davis et al., *Euro. J. Immunol.*, 18:1001–1008.

Pentameric IgM fixes complement well



Parham Figure 9.28
See Kuby Figure 5-4



Parham Figure 9.31

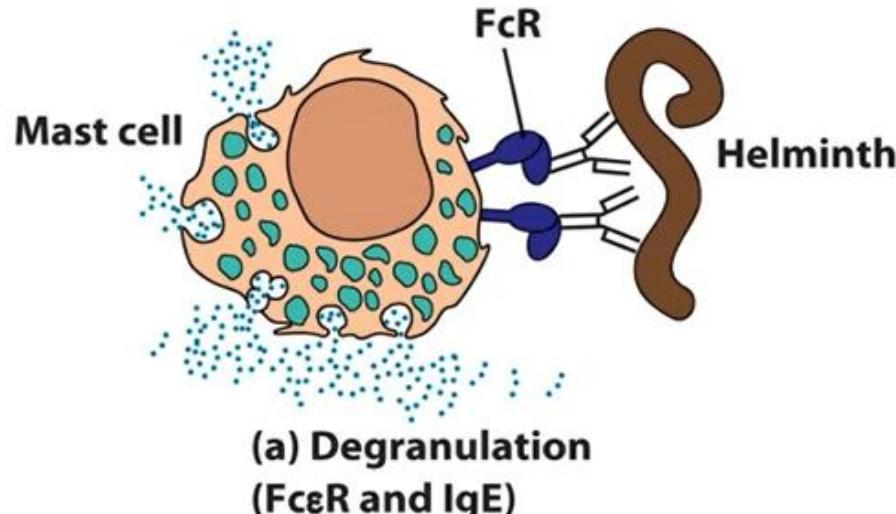
IgE

| | Immunoglobulin class or subclass | | | | | | | | |
|-----------------------------------|----------------------------------|----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|--------------------|
| | IgM | IgD | IgG1 | IgG2 | IgG3 | IgG4 | IgA1 | IgA2 | IgE |
| Heavy chain | μ | δ | γ_1 | γ_2 | γ_3 | γ_4 | α_1 | α_2 | ϵ |
| Molecular mass (kDa) | 970 | 184 | 146 | 146 | 165 | 146 | 160 | 160 | 188 |
| Serum level (mean adult mg/ml) | 1.5 | 0.03 | 9 | 3 | 1 | 0.5 | 2.0 | 0.5 | 5×10^{-5} |
| Half-life in serum (days) | 5 | 3 | 21 | 20 | 7 | 21 | 6 | 6 | 3 |

IgE

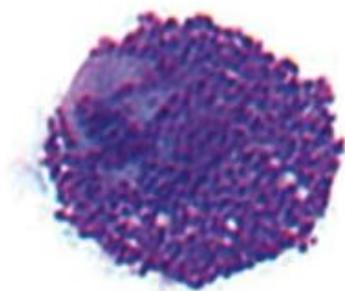
| Function/property | IgM | IgD | IgG1 | IgG2 | IgG3 | IgG4 | IgA | IgE |
|---------------------------------------|-----|-----|------|------|------|------|-----------------|-----|
| Neutralization | + | - | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | - |
| Opsonization | - | - | +++ | * | ++ | + | + | - |
| Sensitization for killing by NK cells | - | - | ++ | - | ++ | - | - | - |
| Sensitization of mast cells | - | - | + | - | + | - | - | +++ |
| Sensitization of basophils | - | +++ | - | - | - | - | - | ++ |
| Activation of complement system | +++ | - | ++ | + | +++ | - | + | - |
| Transport across epithelium | + | - | - | - | - | - | +++ (dimer) | - |
| Transport across placenta | - | - | +++ | + | ++ | ++ | - | - |
| Diffusion into extravascular sites | +/- | - | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ (monomer) | + |

Activation of mast cells



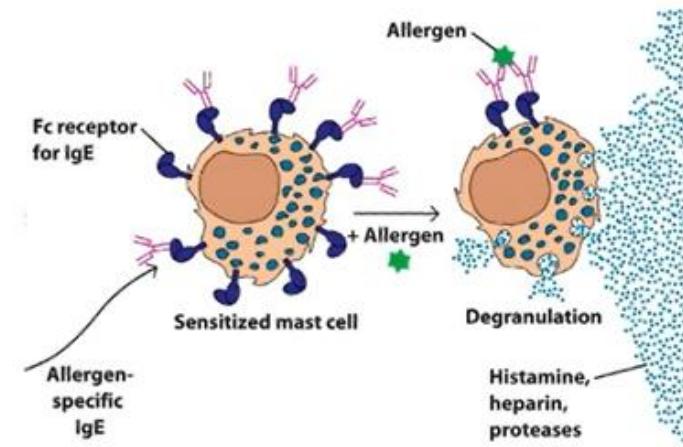
Kuby Figure 12-5

Resting mast cell

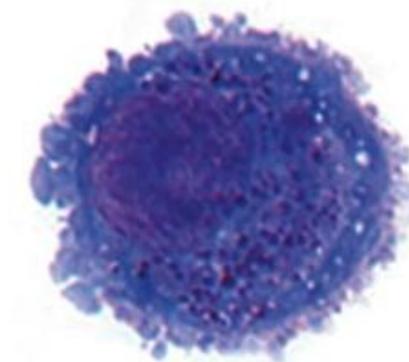


- 1 IgE antibodies
 - 2 Antigen
-

Kuby Figure 15-5a



Activated mast cell
after degranulation



Kuby Figure 15-5a (See Parham Figure 9-19)

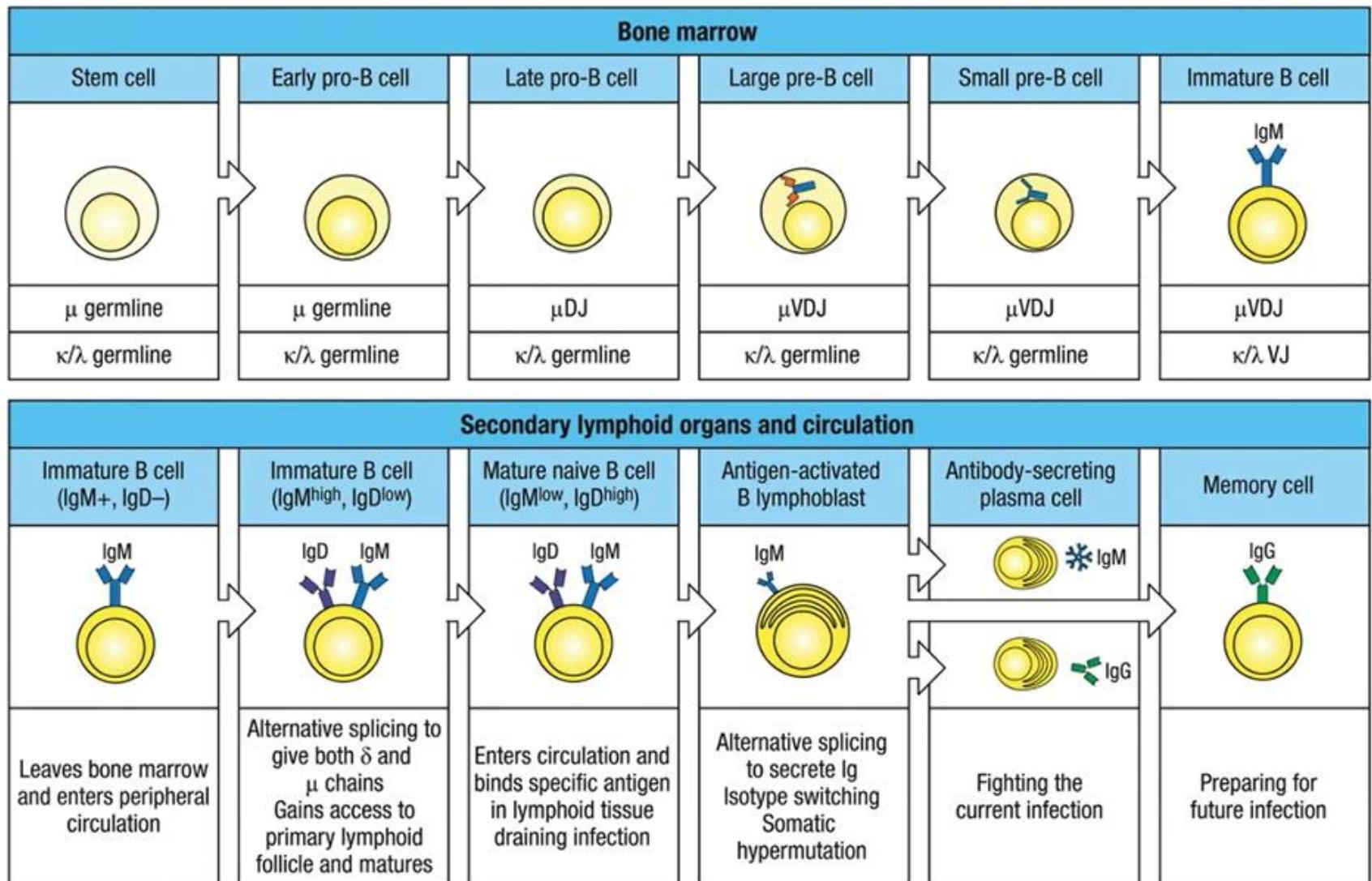
IgD

TABLE 12-1

Properties and biological activities* of classes and subclasses of human serum immunoglobulins

| | IgG1 | IgG2 | IgG3 | IgG4 | IgA1 | IgA2 | IgM [§] | IgE | IgD |
|---|---------|---------|---------|---------|-----------------|-----------------|------------------|---------|---------|
| Molecular weight (Da) [†] | 150,000 | 150,000 | 150,000 | 150,000 | 150,000–600,000 | 150,000–600,000 | 900,000 | 190,000 | 150,000 |
| Heavy-chain component | γ1 | γ2 | γ3 | γ4 | α1 | α2 | μ | ε | δ |
| Normal serum level (mg/ml) | 9 | 3 | 1 | 0.5 | 3.0 | 0.5 | 1.5 | 0.0003 | 0.03 |
| In vivo serum half-life (days) | 23 | 23 | 8 | 23 | 6 | 6 | 5 | 2.5 | 3 |
| Activates classical complement pathway | + | +/- | ++ | - | - | - | ++ | - | - |
| Crosses placenta | + | +/- | +/- | + | - | - | - | - | - |
| Present on membrane of mature naïve B cells | - | - | - | - | - | - | + | - | + |
| Binds to Fc receptors of phagocytes | ++ | +/- | ++ | + | + | + | + | - | - |
| Mucosal transport via poly-Ig receptor | - | - | - | - | ++ | ++ | + | - | - |
| Induces mast cell and/or basophil degranulation | - | - | - | - | - | - | - | + | + |

IgD



Parham Figure 6.23

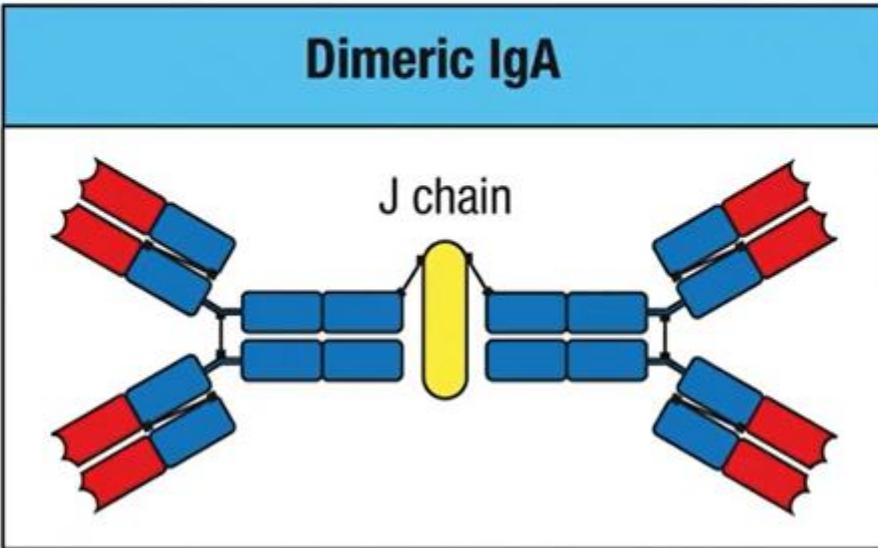
IgD

| Function/property | IgM | IgD | IgG1 | IgG2 | IgG3 | IgG4 | IgA | IgE |
|---------------------------------------|-----|-----|------|------|------|------|-----------------|-----|
| Neutralization | + | - | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | - |
| Opsonization | - | - | +++ | * | ++ | + | + | - |
| Sensitization for killing by NK cells | - | - | ++ | - | ++ | - | - | - |
| Sensitization of mast cells | - | - | + | - | + | - | - | +++ |
| Sensitization of basophils | - | +++ | - | - | - | - | - | ++ |
| Activation of complement system | +++ | - | ++ | + | +++ | - | + | - |
| Transport across epithelium | + | - | - | - | - | - | +++ (dimer) | - |
| Transport across placenta | - | - | +++ | + | ++ | ++ | - | - |
| Diffusion into extravascular sites | +/- | - | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ (monomer) | + |

IgA

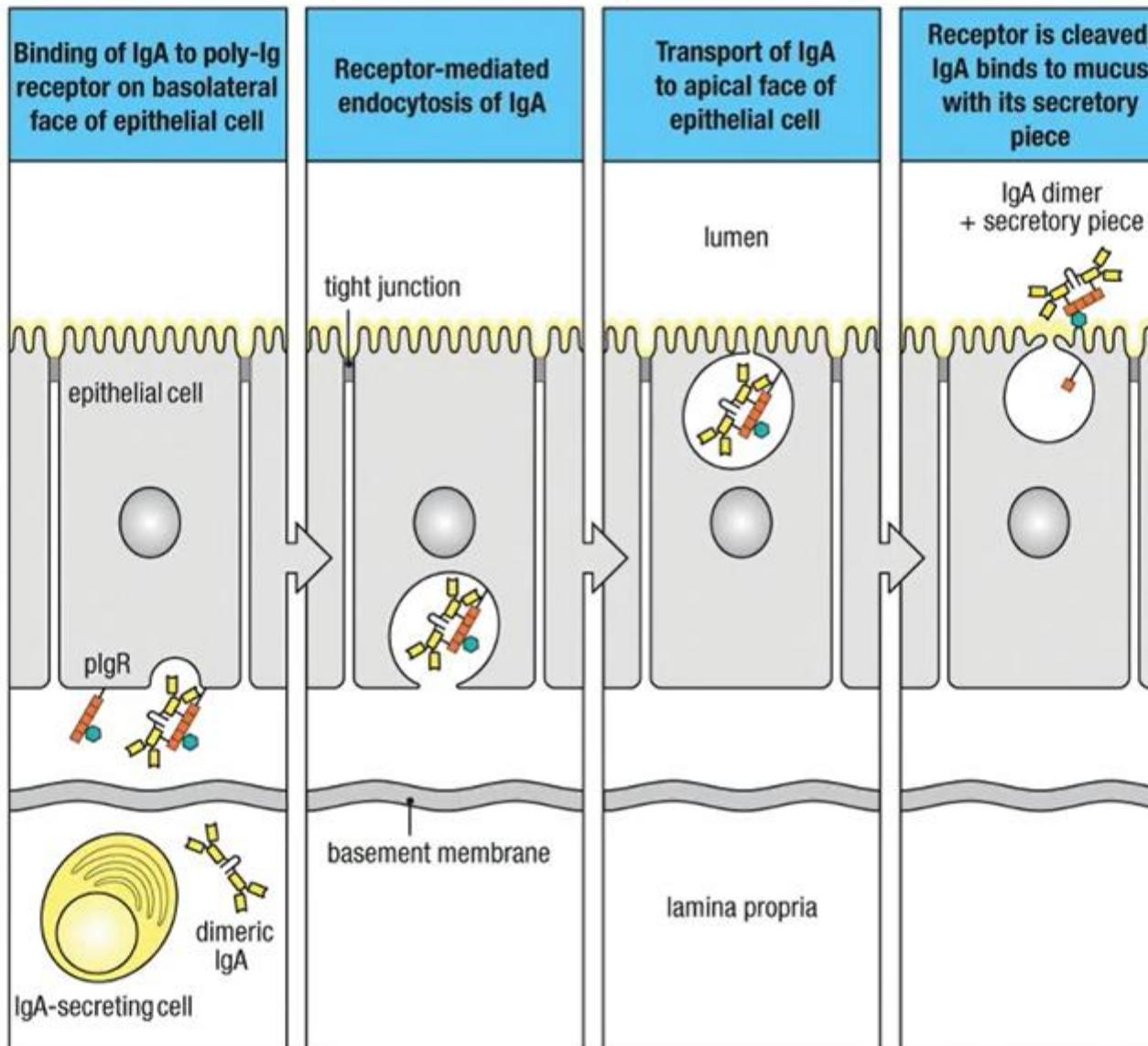
| Function/property | IgM | IgD | IgG1 | IgG2 | IgG3 | IgG4 | IgA | IgE |
|---------------------------------------|-----|-----|------|------|------|------|-----------------|-----|
| Neutralization | + | - | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | - |
| Opsonization | - | - | +++ | * | ++ | + | + | - |
| Sensitization for killing by NK cells | - | - | ++ | - | ++ | - | - | - |
| Sensitization of mast cells | - | - | + | - | + | - | - | +++ |
| Sensitization of basophils | - | +++ | - | - | - | - | - | ++ |
| Activation of complement system | +++ | - | ++ | + | +++ | - | + | - |
| Transport across epithelium | + | - | - | - | - | - | +++ (dimer) | - |
| Transport across placenta | - | - | +++ | + | ++ | ++ | - | - |
| Diffusion into extravascular sites | +/- | - | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ (monomer) | + |

Secretory IgA (Dimeric IgA)

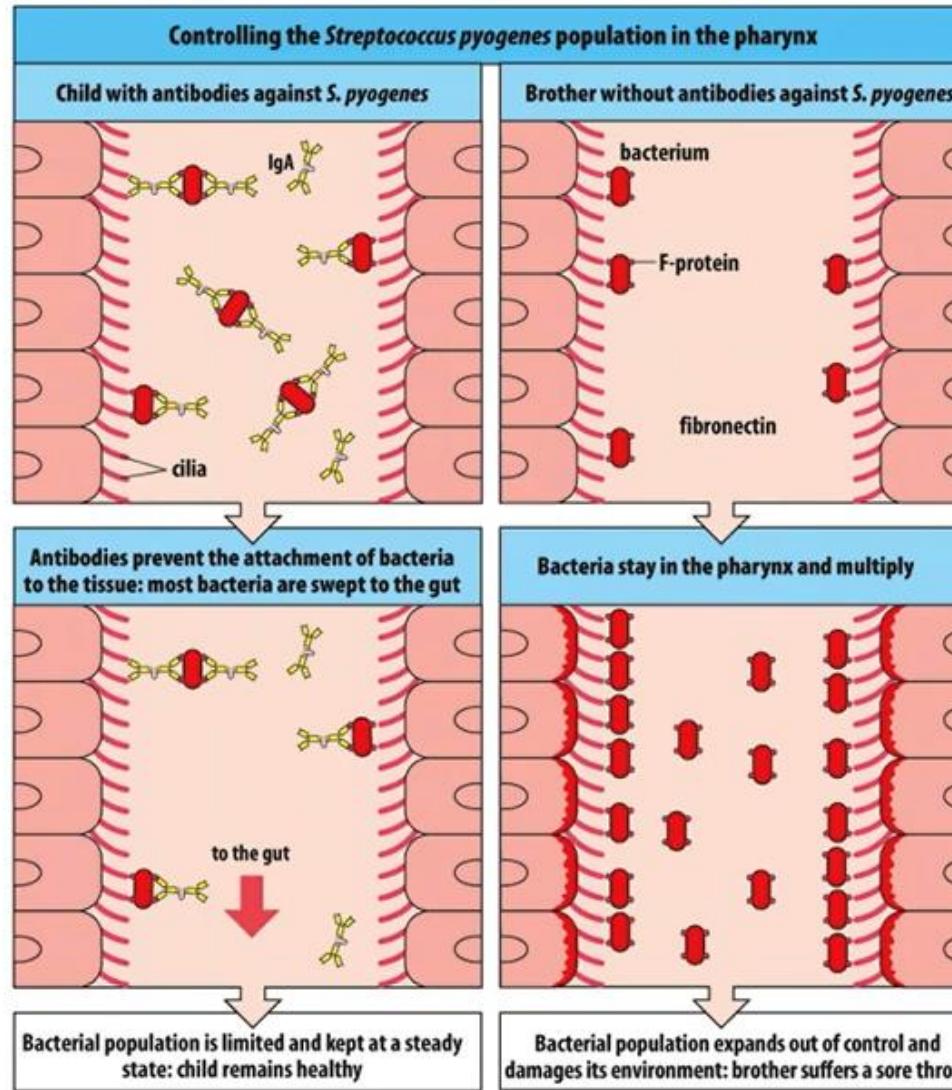


Photograph (x 900,000) courtesy of K.H. Roux and J.M. Schiff

IgA is secreted into mucosal areas (transcytosis)

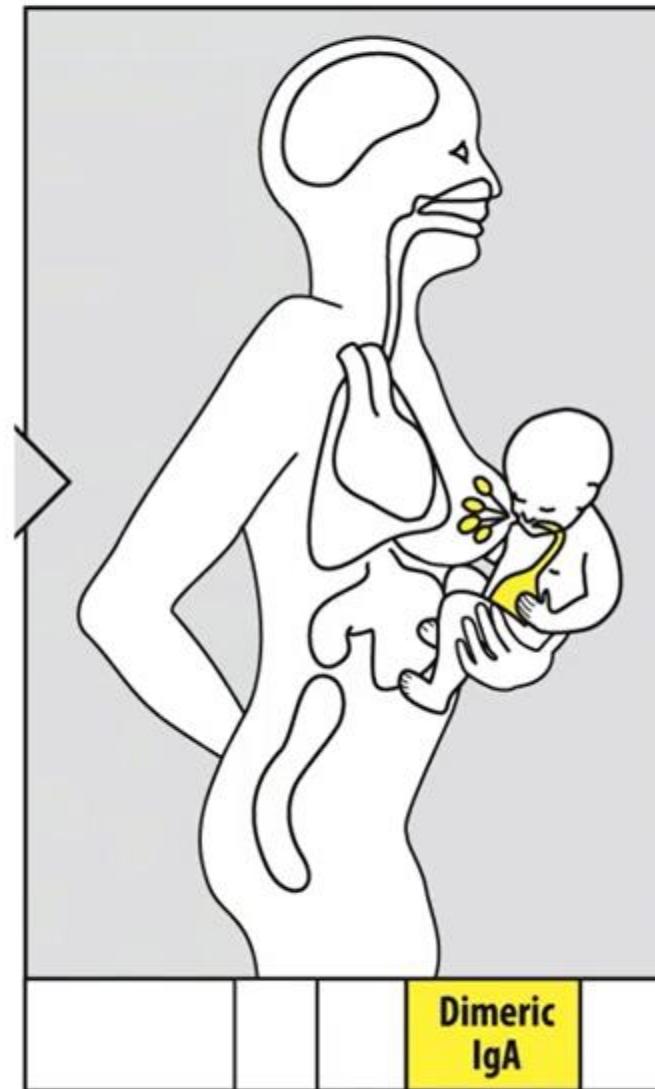
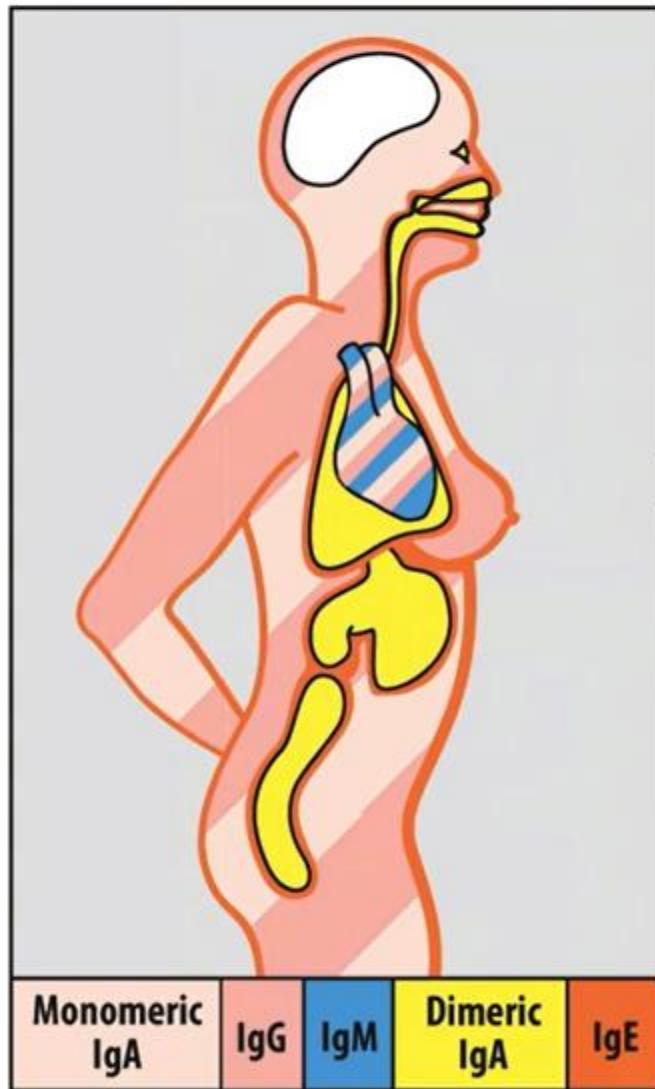


IgA Protects Against Mucosal Pathogens



Parham Figure 9.24

IgA Anatomical Locations



Selective IgA Deficiency

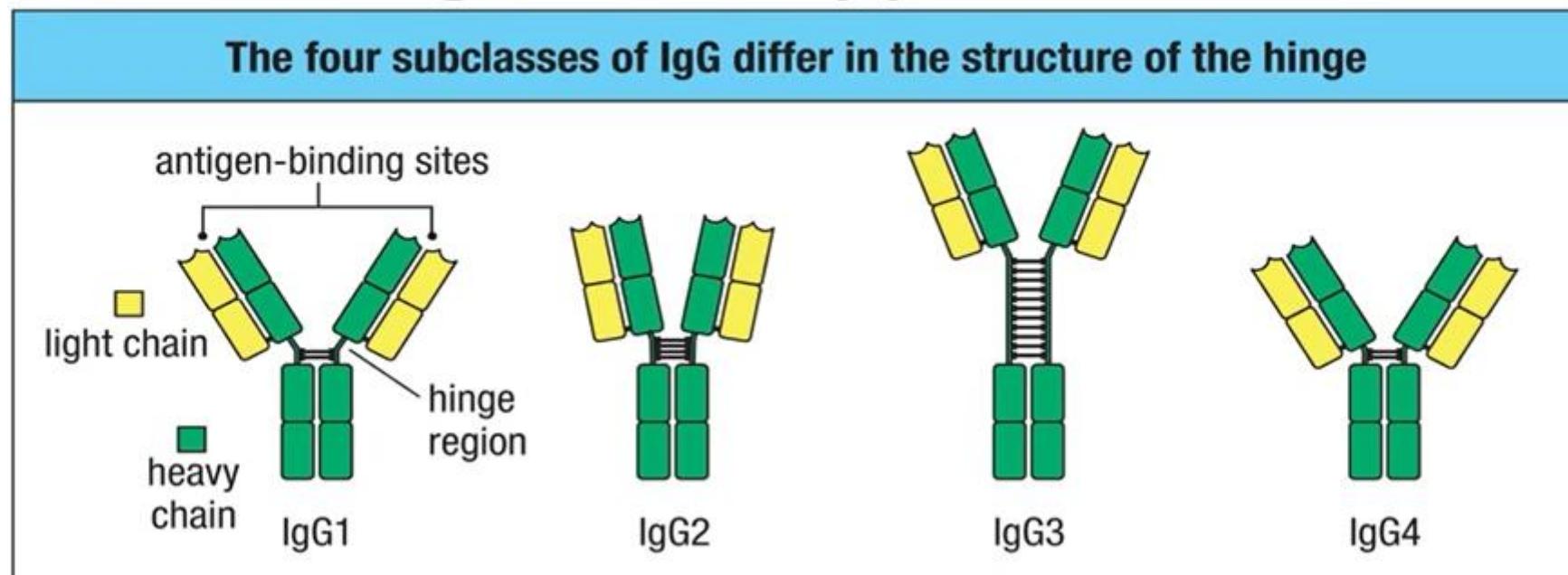
| Population | Incidence of selective IgA deficiency per million individuals |
|------------------|---|
| Saudi Arabian | 6993 |
| Spanish | 6135 |
| Nigerian | 3968 |
| US Caucasian | 1667 |
| English | 1143 |
| Brazilian | 1036 |
| Chinese | 253 |
| African-American | 83 |
| Japanese | 60 |

- Most common immunodeficiency
- Individuals seemingly healthy (modern hygiene?)
- Chronic lung disease frequent in industrialized countries (air quality?)/celiac disease?

IgG

| | Immunoglobulin class or subclass | | | | | | | | |
|-----------------------------------|----------------------------------|----------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|--------------------|
| | IgM | IgD | IgG1 | IgG2 | IgG3 | IgG4 | IgA1 | IgA2 | IgE |
| Heavy chain | μ | δ | γ_1 | γ_2 | γ_3 | γ_4 | α_1 | α_2 | ϵ |
| Molecular mass (kDa) | 970 | 184 | 146 | 146 | 165 | 146 | 160 | 160 | 188 |
| Serum level (mean adult mg/ml) | 1.5 | 0.03 | 9 | 3 | 1 | 0.5 | 2.0 | 0.5 | 5×10^{-5} |
| Half-life in serum (days) | 5 | 3 | 21 | 20 | 7 | 21 | 6 | 6 | 3 |

IgG subtypes



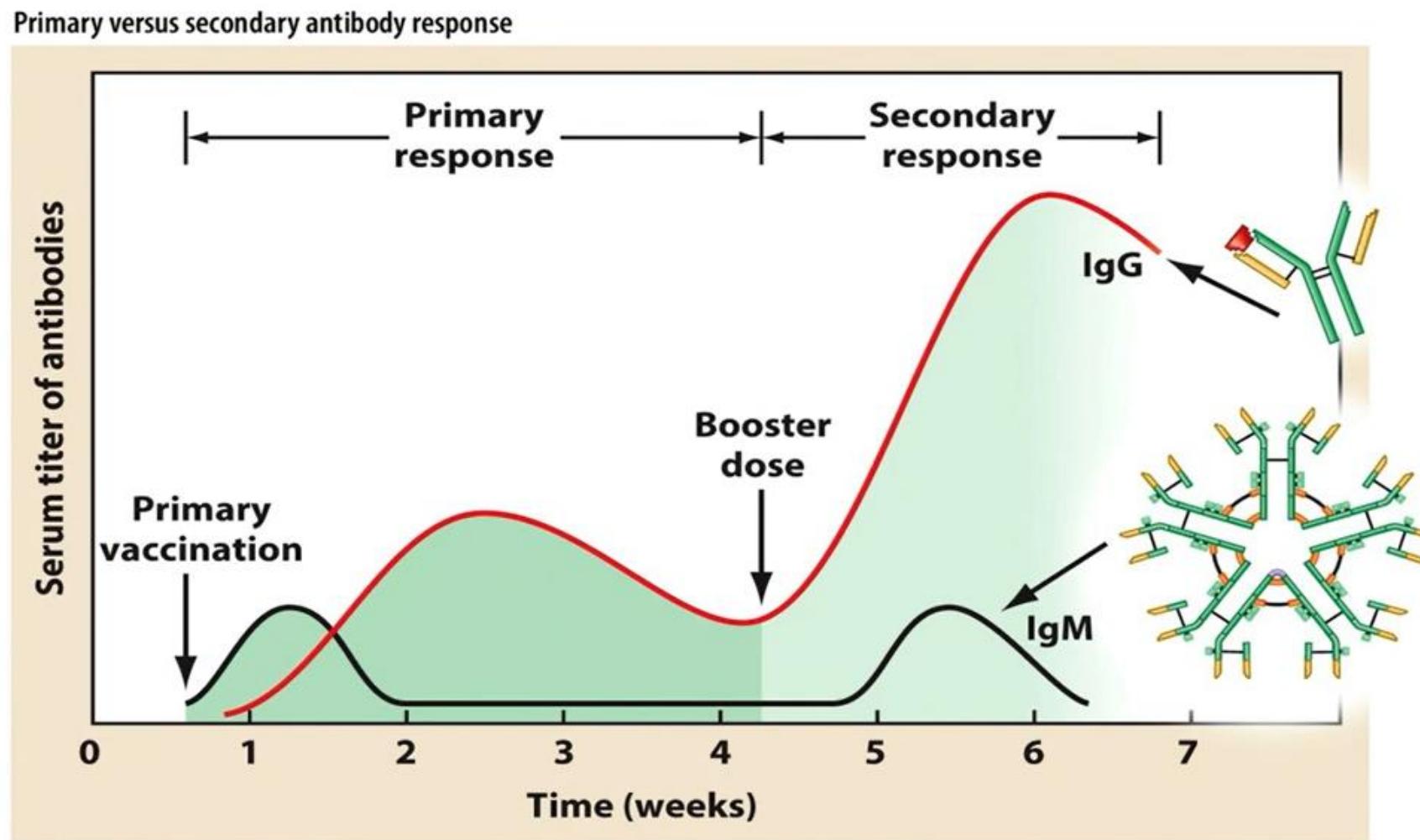
Parham Figure 4.33

| | IgG subclass | | | |
|---|--------------|-------|------|------|
| | IgG1 | IgG2 | IgG3 | IgG4 |
| Proportion of total IgG (%) | 45–75 | 16–48 | 2–8 | 1–12 |
| Length of heavy-chain hinge (amino acids) | 15 | 12 | 62 | 12 |
| Susceptibility of hinge to proteolytic cleavage | ++ | + | +++ | + |
| Half-life in serum (days) | 21 | 21 | 7 | 21 |
| Capacity to activate the complement system | ++ | + | +++ | + |

IgG

| Function/property | IgM | IgD | IgG1 | IgG2 | IgG3 | IgG4 | IgA | IgE |
|---------------------------------------|-----|-----|------|------|------|------|-----------------|-----|
| Neutralization | + | - | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ | - |
| Opsonization | - | - | +++ | * | ++ | + | + | - |
| Sensitization for killing by NK cells | - | - | ++ | - | ++ | - | - | - |
| Sensitization of mast cells | - | - | + | - | + | - | - | +++ |
| Sensitization of basophils | - | +++ | - | - | - | - | - | ++ |
| Activation of complement system | +++ | - | ++ | + | +++ | - | + | - |
| Transport across epithelium | + | - | - | - | - | - | +++ (dimer) | - |
| Transport across placenta | - | - | +++ | + | ++ | ++ | - | - |
| Diffusion into extravascular sites | +/- | - | +++ | +++ | +++ | +++ | ++ (monomer) | + |

IgG indicates a secondary response



IgG crosses the placenta

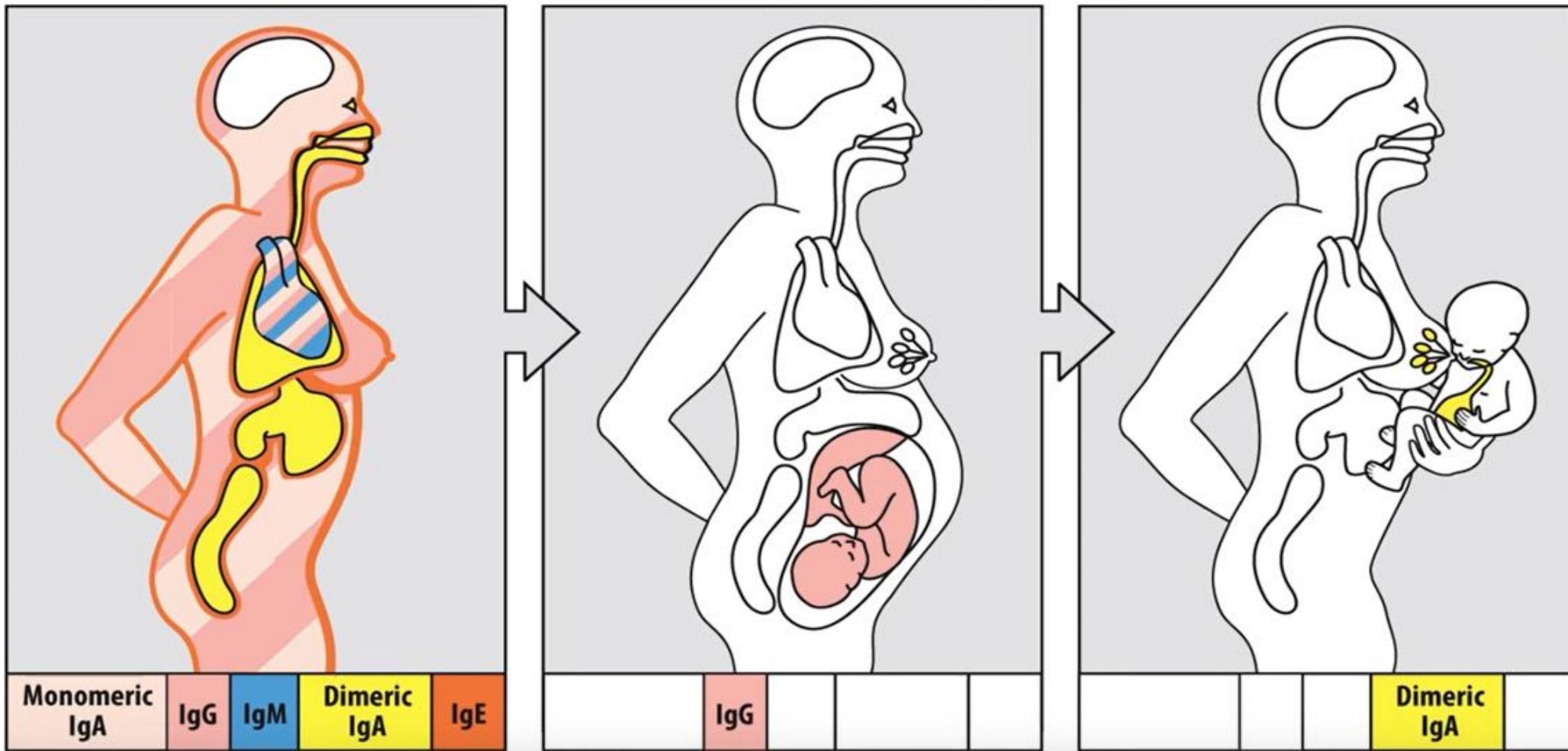
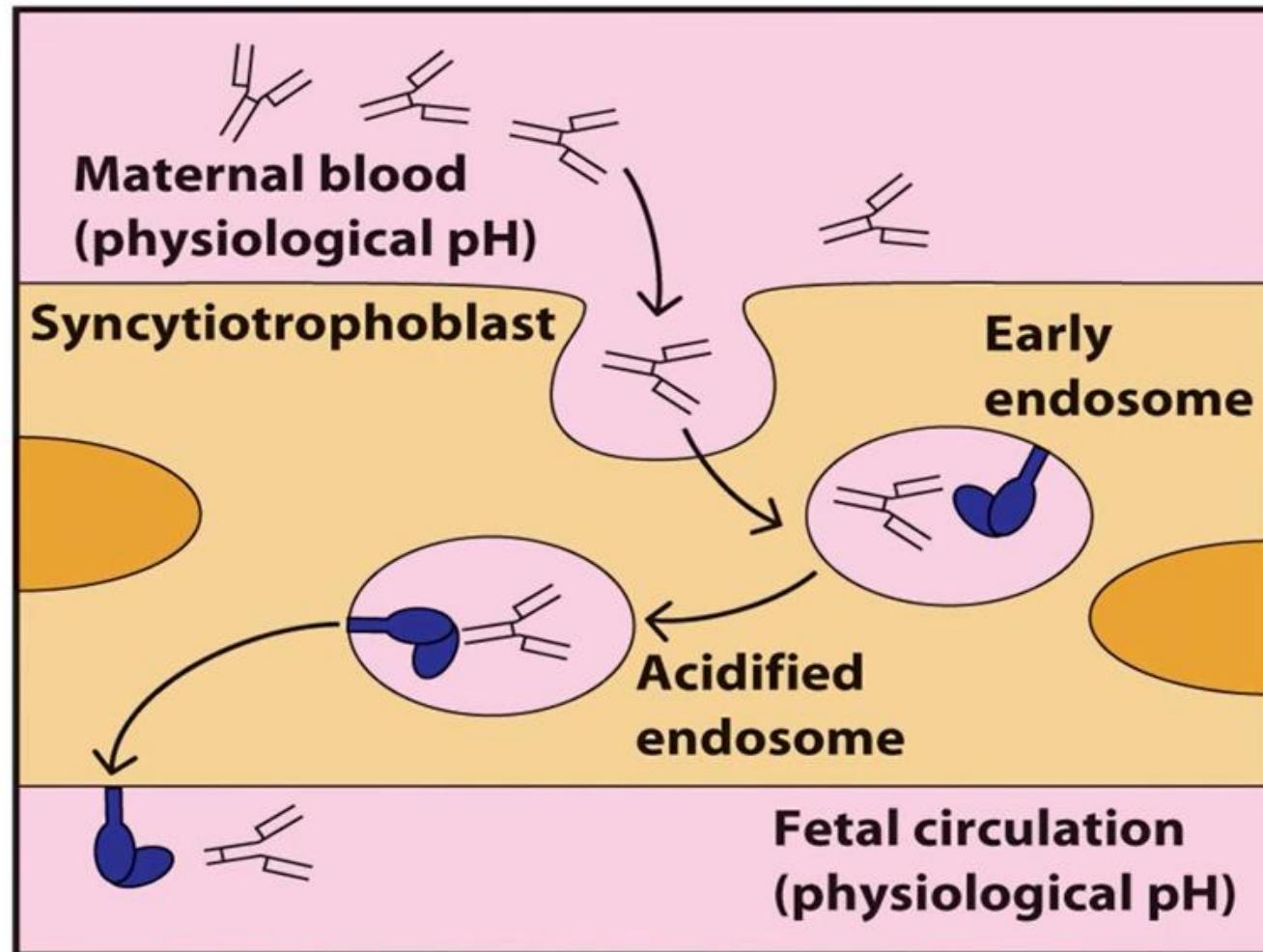


Figure 9.21 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

IgG crosses the placenta

(c) Transport of IgG across tissue layers, e.g. placenta; maintenance of serum levels (FcRn and IgG)



Antibodies in infants

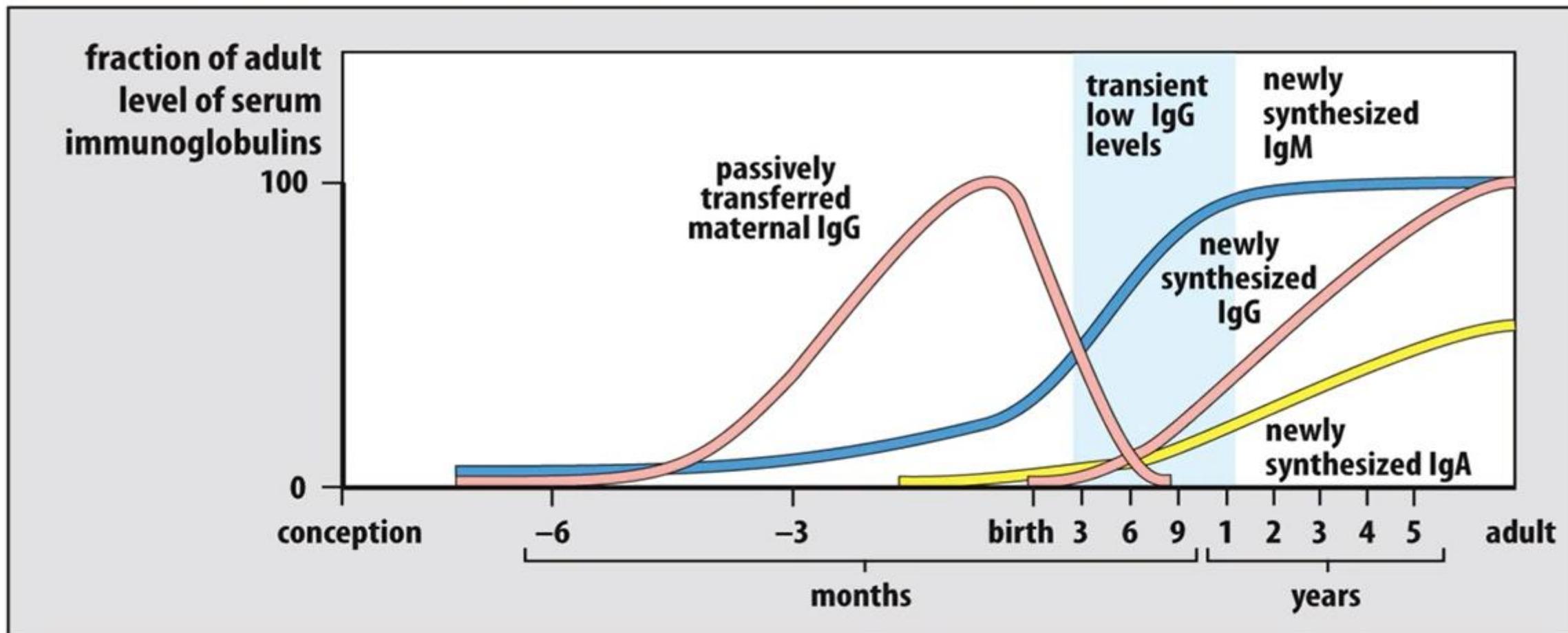


Figure 9.22 The Immune System, 4th ed. (© Garland Science 2015)

The Benefits of Passive Antibody Transfer from Mom



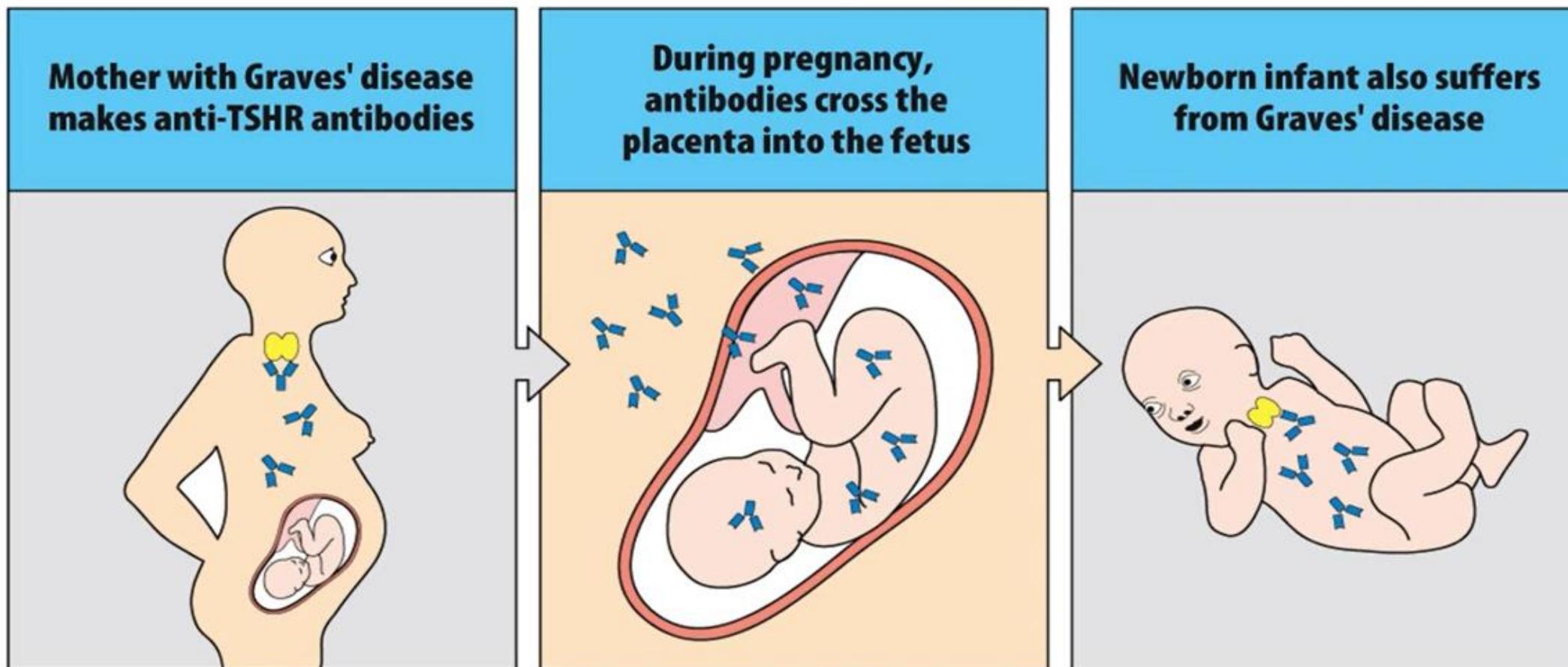
Is your family growing? To protect your new baby and yourself against whooping cough, get a Tdap vaccine in the third trimester of each pregnancy. Talk to your doctor for more details.

Protect Your Baby from Whooping Cough

A cartoon illustration of a pregnant woman with brown hair, wearing a purple long-sleeved shirt. She is smiling and gently holding her pregnant belly. To her right is a red heart shape containing the text "Find out how" and "Get the infographic". Below the heart is a small CDC logo. To the right of the woman is a book titled "CDC Pertussis" with a colorful cover featuring a baby and a doctor.

www.cdc.gov/pertussis/protect

Passive Antibody Transfer Can Transfer Antibody-Based Autoimmune Diseases



Les états pathologiques liés aux Ig

Hypergammaglobulinémie:

Polyclonale: réaction inflammatoire

Monoclonal: Immunoglobulinopathies monoclonales: MGUS, myélome multiple...

Hypogammaglobulinémie:

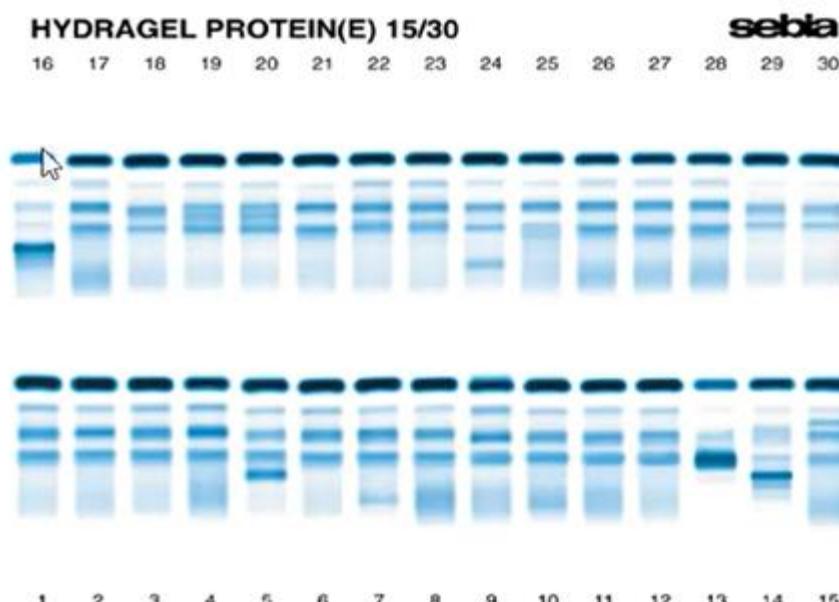
Déficits immunitaire primitif : Déficit de l'immunité humoral et cellulaire:

Cellulaire: syndrome d'hyper-IgM, SCID...

Humorale: déficit immunitaire commun variable (CVID), déficit en IgA, déficit en sous classe d'IgG, agammaglobulinémie ...

Exploration

- L'électrophorèse de protéines sériques



- Dosage pondéral des Ig

- Exploration génétique

En résumé

Les cinq classes d'Ig diffèrent par leur **capacité à effectuer les diverses fonctions effectrices**, par leur **concentrations sériques moyennes** et par leur **demi-vie**.

- L'**IgG**, la classe la plus abondante du sérum, particulièrement importante pour éliminer les antigènes par divers mécanismes ; elle est aussi la seule classe à pouvoir traverser la barrière placentaire.
- L'**IgM** sérique existe sous forme de pentamère ; en raison de sa valence élevée, l'IgM est plus efficace que les autres classes dans la neutralisation des virus, l'agglutination des bactéries, et l'activation du complément.
- L'**IgA** est la classe prédominante des sécrétions externes, y compris le lait et le mucus.
 - Dans ces sécrétions, l'IgA sécrétée existe sous forme de dimère (principalement) ou de tétramères unis par des liaisons disulfures à la chaîne J et au composant sécrétoire.
- L'**IgD** et l'**IgE** sont les deux classes les moins abondantes du sérum. L'IgD (de concert avec l'IgM) est l'Ig membranaire des cellules B matures. L'IgE médie la dégranulation des mastocytes.

The diversity problem

TABLE 4-1**Reactivity of antisera with various haptens**

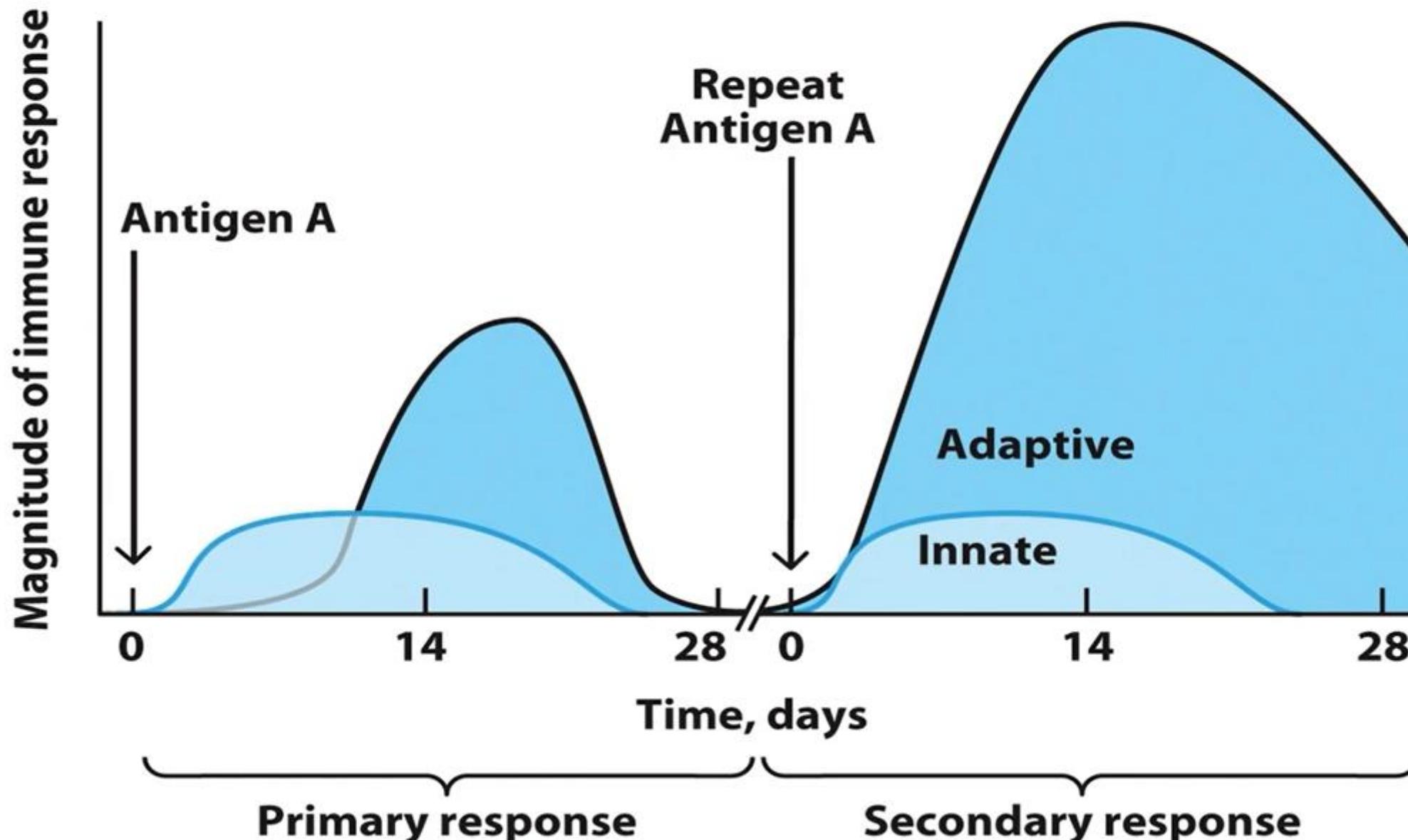
| Antiserum against | REACTIVITY WITH | | | |
|-----------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | Aminobenzene (aniline) | <i>o</i> -Aminobenzoic acid | <i>m</i> -Aminobenzoic acid | <i>p</i> -Aminobenzoic acid |
| Aminobenzene | + | 0 | 0 | 0 |
| <i>o</i> -Aminobenzoic acid | 0 | + | 0 | 0 |
| <i>m</i> -Aminobenzoic acid | 0 | 0 | + | 0 |
| <i>p</i> -Aminobenzoic acid | 0 | 0 | 0 | + |

KEY: 0 = no reactivity; + = strong reactivity

SOURCE: Based on K. Landsteiner, 1962, *The Specificity of Serologic Reactions*, Dover Press. Modified by J. Klein, 1982, *Immunology: The Science of Self-Nonself Discrimination*, Wiley.

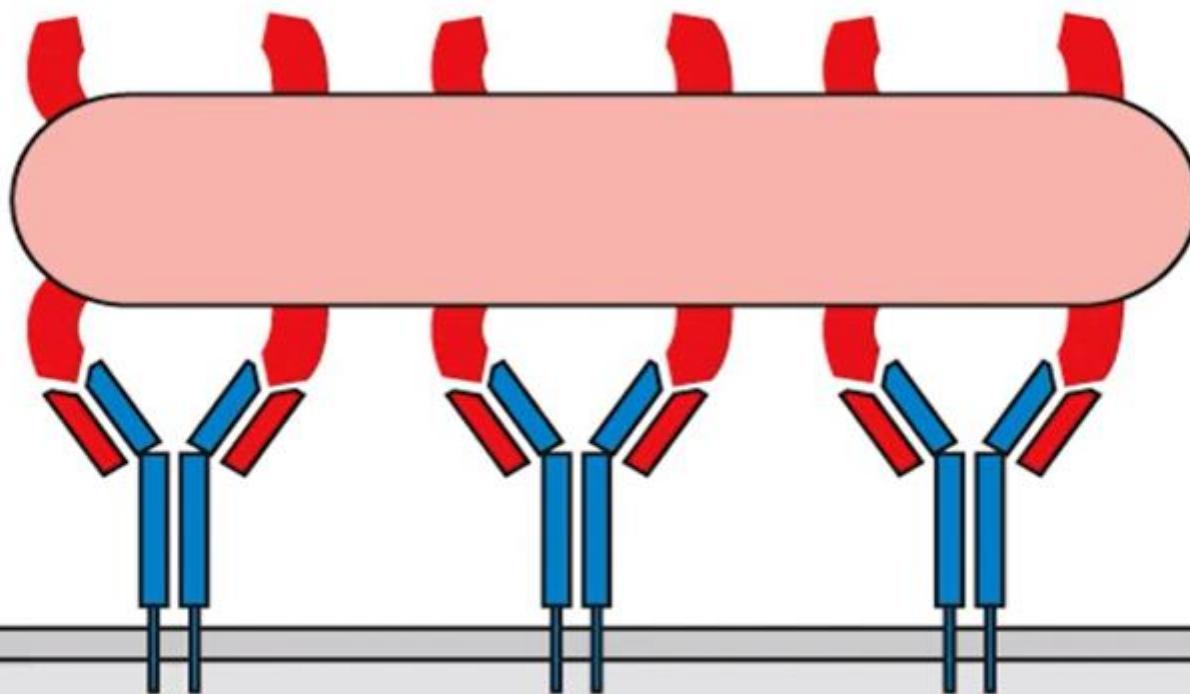
It is estimated that we can make 10^{16} different antibodies.

Immune Memory/Secondary Response

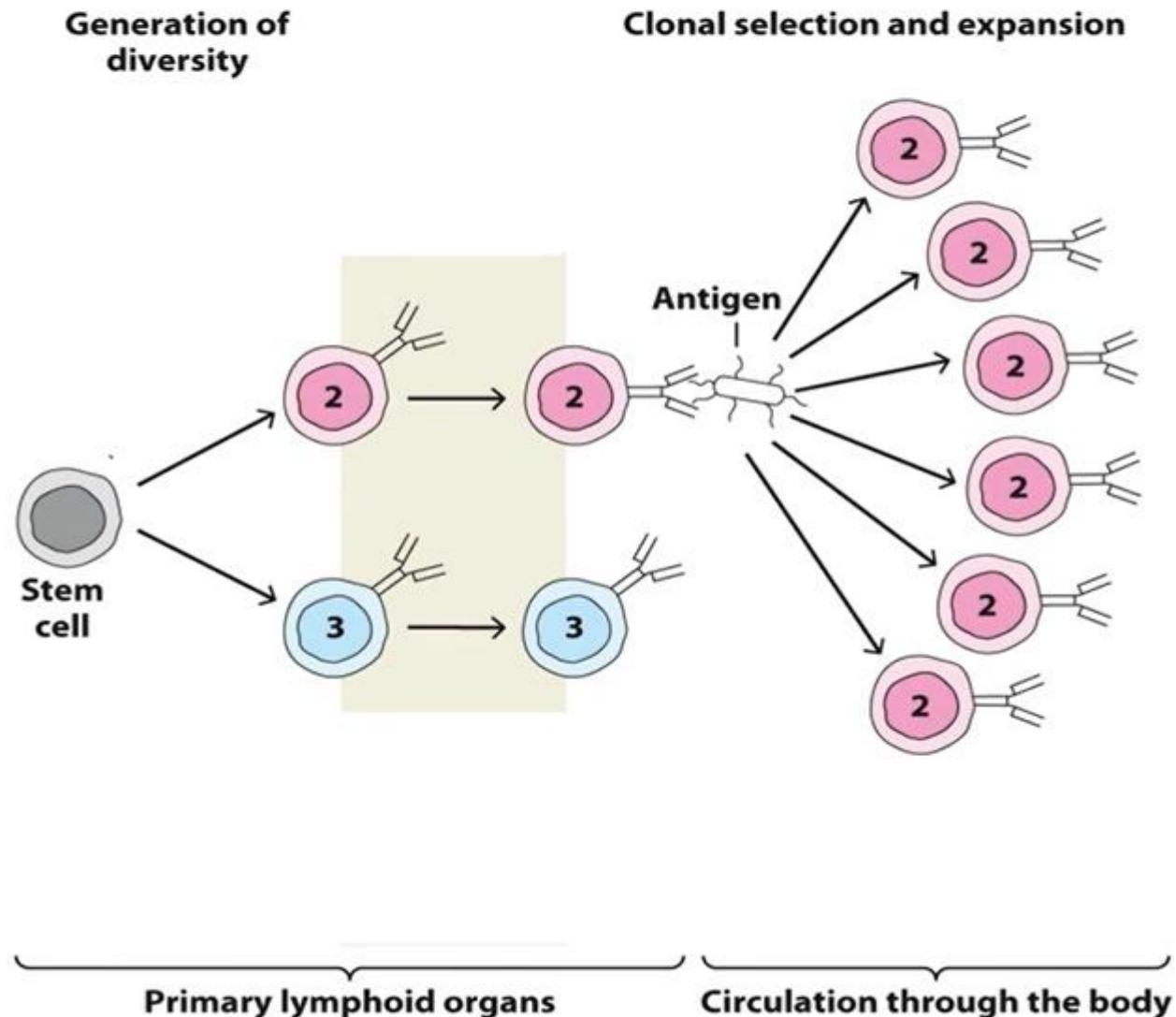


Allelic Exclusion-B Cells Make Homogenous Receptors

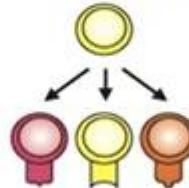
Allelic exclusion gives homogeneous B-cell receptors with high-avidity binding



Clonal Selection/Clonal Expansion



A single progenitor cell gives rise to a large number of lymphocytes, each with a different specificity



Pool of mature naive lymphocytes



foreign antigen

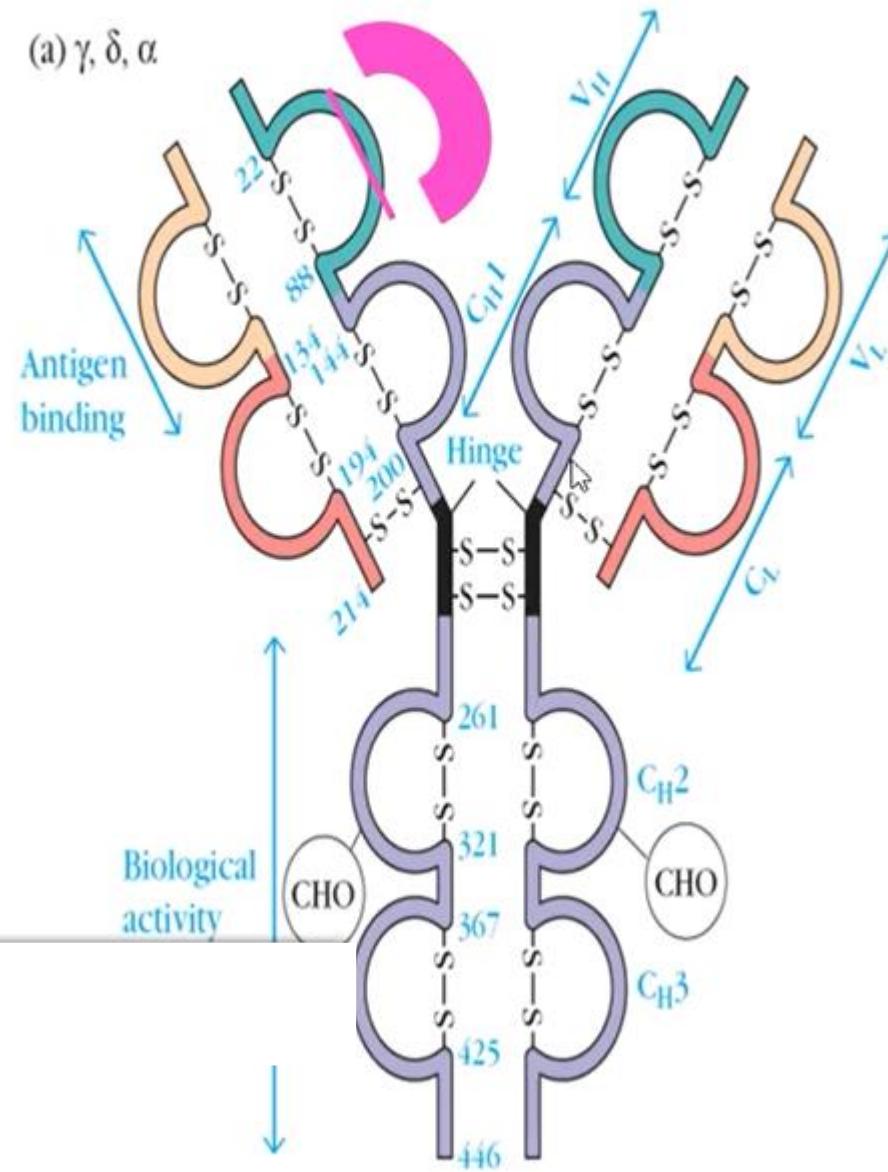
Proliferation and differentiation of activated specific lymphocytes to form a clone of effector cells



Effector cells eliminate antigen

Structure en domaines (globulaire) et flexibilité assurée par la région charnière:

- Les chaines H : 4 ou 5 domaines (01 variable ou VH et 03 ou 04 domaines constants ou CH)
- Les chaines L : 02 domaines (01 VL et 01 CL)
- Il existe sur les chaînes lourdes une séquence relativement linéaire appelée : **région charnière** (Hinge region), cette région constitue la cible des enzymes protéolytiques et permet à la molécole certaine flexibilité.



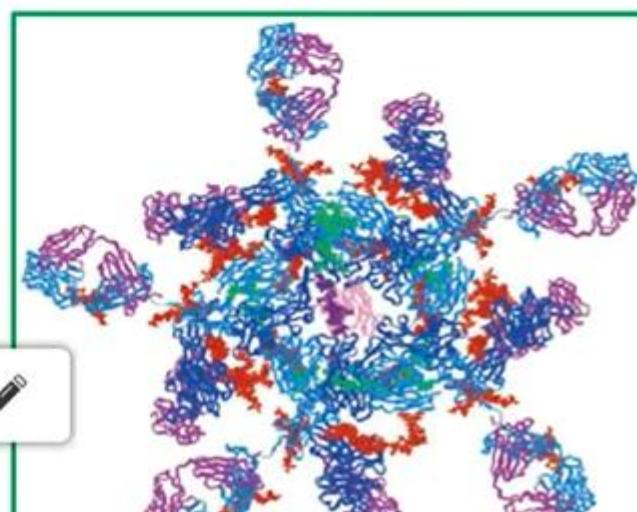
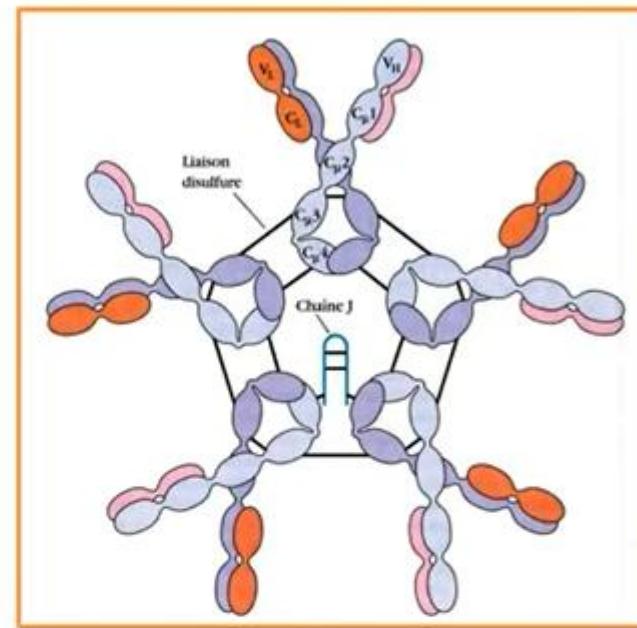
LES IMMUNOGLOBULINES M (IgM)

-Existen dans le sérum, sous forme de pentamère dont l'unité de base est constituée, sur le modèle des IgG, par deux chaines légères (κ ou λ) et par deux chaînes lourdes μ qui comportent **5 domaines** : CL ,CH1, CH2, CH3 et CH4.

-Les 5 monomères sont reliés entre eux par des ponts disulfure et par des chaines J, analogues à celles retrouvées dans les IgAs.

-Cette architecture particulière confère à la molécule une structure caractéristique en étoile, avec au bout de chacune des 5 branches, deux fragments Fab.

-Le nombre de sites actifs varie entre 5 et 10 selon la taille du déterminant antigénique complémentaire.



- Apparaissent précocement au cours de la vie foetale.
- Les IgM sont les premiers anticorps à être synthétisés lors d'une réponse immunitaire humorale.
- Essentiellement confinées au compartiment intra-vasculaire (Ne diffusent pas bien en raison de leur grande taille)
- Particulièrement actives dans les processus suivants :
 - **Anticorps dits naturels** comme les iso-agglutinines intra vasculaires anti-A et anti-B des groupes sanguins ;
 - **Anticorps immuns** (bactéries à Gram négatif) ;
 - **Auto-anticorps** (facteur rhumatoïdes, agglutinines froides).
- Macromolécules multivalentes constituant un édifice parfaitement adapté à la capture des gros antigènes, elles sont les plus efficaces pour :
 - Agglutiner les antigènes corpusculaires ;
 - Provoquer une neutralisation ;
 - Fixer le complément par la voie classique.
- Ne traversent pas la barrière placentaire.
- Récepteur spécifique des LB (PCP)



4. LES IMMUNOGLOBULINES D (IgD)

Fonctions biologiques

- ➔ Les IgD sont présentes à la surface des lymphocytes B du sang périphérique. Elles constituent, à ce niveau, (avec les IgM de surface) les récepteurs spécifiques par lesquels ces cellules reconnaissent les antigènes.

- ➔ En outre, elles semblent jouer un rôle facilitant dans la grossesse au cours de laquelle on trouve des taux sériques élevés.

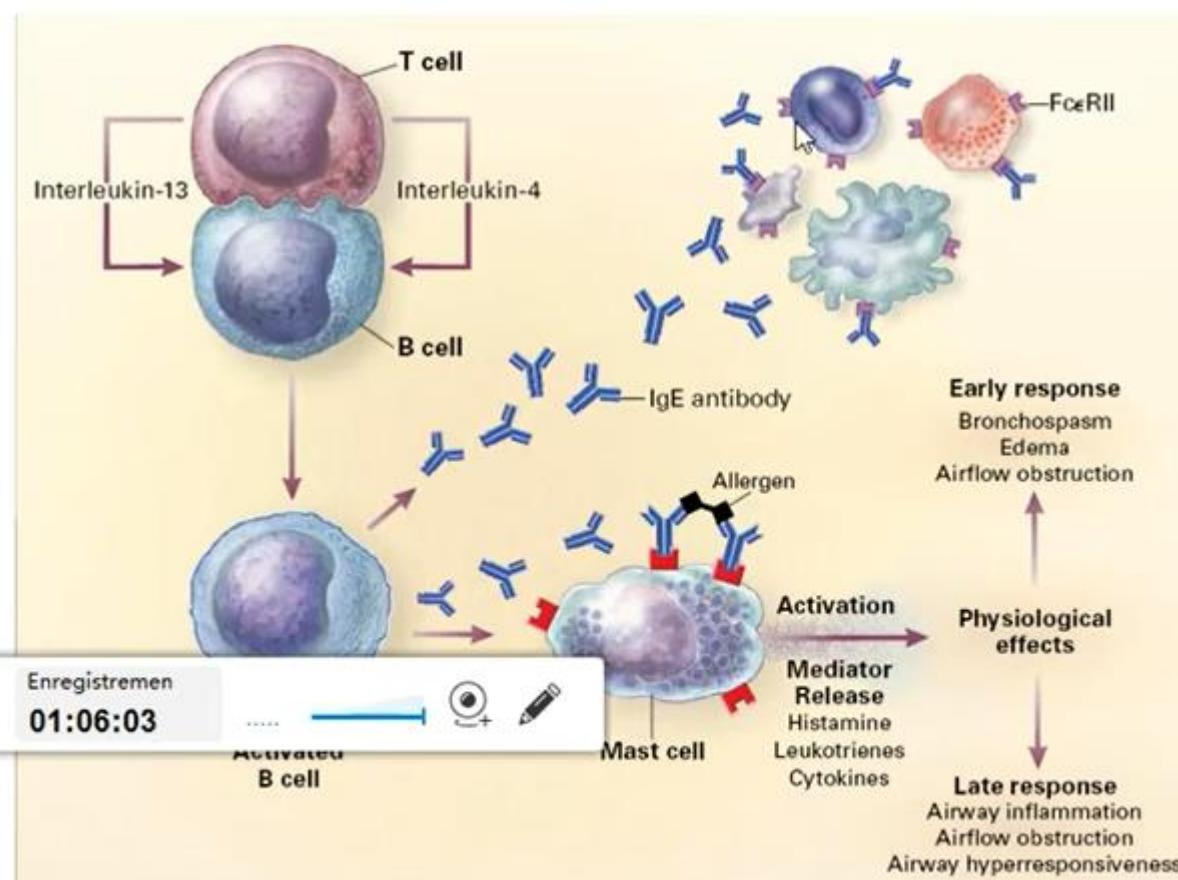
- Ne fixent pas le complément par la voie classique.
- Ne traversent pas la barrière placentaire.
- La propriété biologique la plus importante des IgE est leur capacité de se fixer sur les tissus de la même espèce.
On dit qu'elles sont **homocytotropes**. Cette particularité explique :

→ **Le rôle des IgE dans les manifestations allergiques :**

l'intérêt en pathologie de ces IgE réside dans la médiation des réactions atopiques chez l'Homme.

Le rôle cytotoxique des IgE joue aussi un rôle dans la défense anti-parasitaire :

Les IgE contribuent à la destruction immune des parasites par le biais des polynucléaires **éosinophiles**.

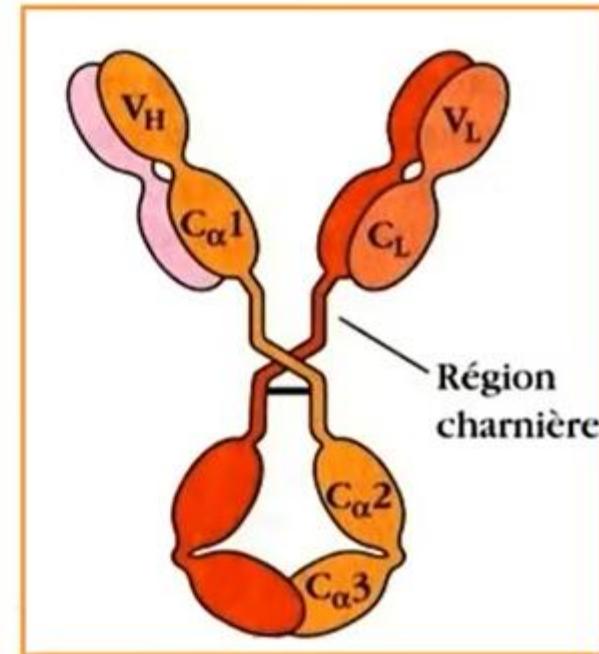


Les IgA

Il existe 2 sous classes d'IgA: IgA1 (80%), IgA2 (20%), ils sont retrouvées dans le **sérum et dans les **sécrétions****

-Deux chaînes légères (κ ou λ), fixées à deux chaînes lourdes α possédant 4 domaines.

-la quantité quotidienne d'IgA synthétisée (**60 mg/kg/jour**) > IgG (30mg) > IgM (8mg), ce qui fait de cette protéine une « **Ig majeure** ».

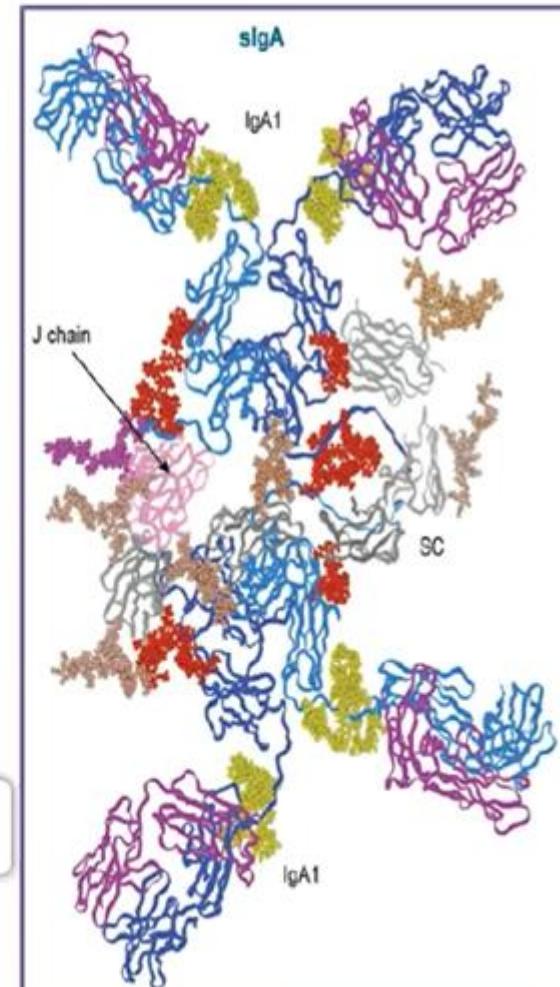


Les IgA sécrétoires (IgAs)

- Constituent chez l'Homme l'essentiel des Ig présentes dans **la salive, les larmes, le colostrum, le lait, la bile, les sécrétions nasales, bronchiques et gastro-intestinales.**

N.B. = On peut trouver également dans ces liquides biologiques des IgM en quantité non négligeable et des traces d'IgG et d'IgE.

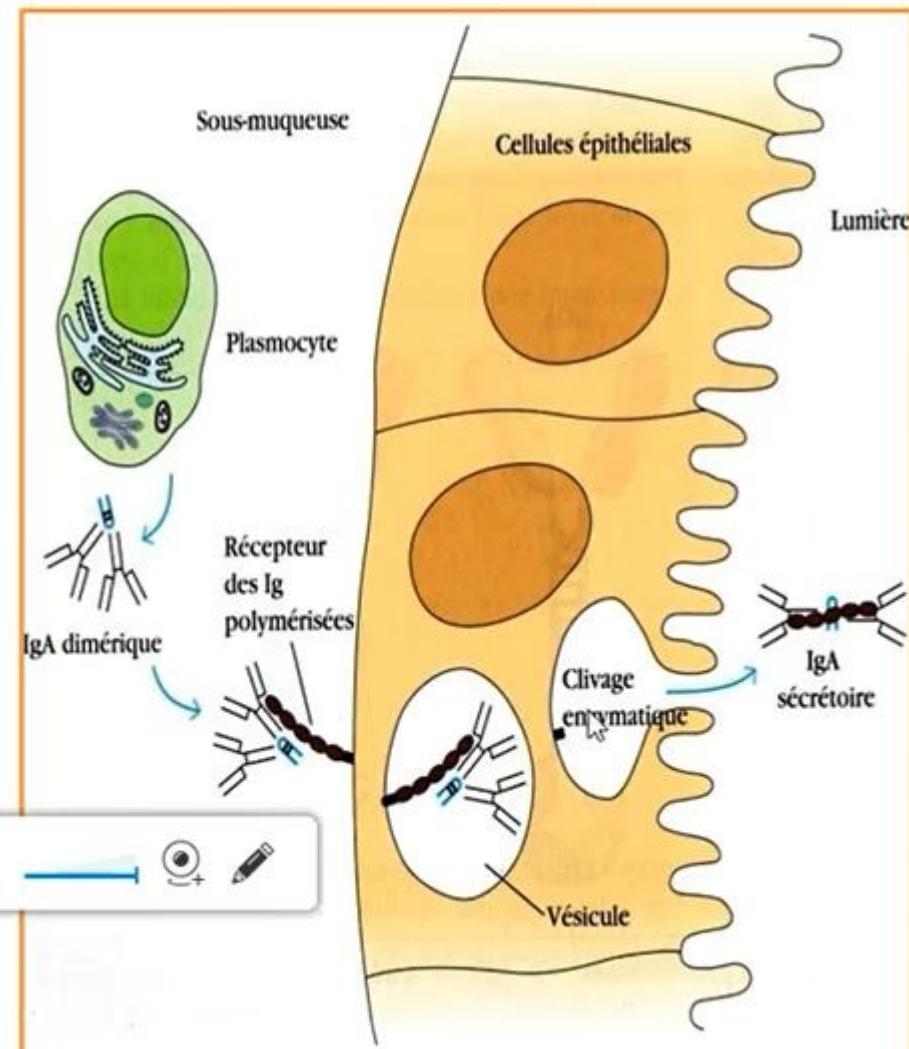
- Forme polymérique +++
- Sous type prédominant: **IgA-2**



Synthèse des IgA sécrétaires (IgAs)

→ L'IgAs est formée lors du transport à travers les cellules épithéliales des muqueuses et des glandes (ex : bordure du tractus digestif, respiratoire ou génital) de l'IgA dimérique sécrétée par les plasmocytes du tissus sous-épithéial :

- L'IgA dimérique se lie au récepteur des Ig polymérisées (récepteur poly-Ig) sur la membrane baso-latérale d'une cellule épithéliale et elle est internalisée par endocytose médiée par un récepteur.
- Après transport du complexe récepteur-IgA dimérique vers la surface lumineuse, le récepteur des Ig polymérisée est clivé enzymatiquement, ce qui libère le composant sécrétoire lié à l'IgA dimérique, c'est la transcytose.
- Le composant sécrétoire masque les sites sensibles au clivage par les protéases de la région charnière d'IgAs ce qui lui permet d'exister dans l'environnement muqueux riche en protéases.
- Chaque jour, l'Homme sécrète de 5 à 15 g d'IgAs dans ses sécrétions muqueuses



Enregistrement
00:59:32



Fonctions biologiques des IgA sérique:

- Les IgA :
 - Ne fixent pas le complément par la voie classique ;
 - Ne traversent pas la barrière placentaire.
- Les IgA présentent des fonctions biologiques spécifiques pour chacune des formes :

1. IgA sériques :

- Une grande variété de spécificités a été retrouvée pour les IgA sériques (antibactériens, antiviraux...)
- Les IgA sériques monomériques induites par une immunisation ancienne, auraient une action **anti-inflammatoire** liée à leur capacité de rentrer en compétition avec les IgG et les IgM et empêcheraient ainsi le déclenchement de la cascade du complément.

Fonctions biologiques des IgA sécrétaires :

Rôle de barrière immune :

En s'opposant à l'entrée des agents étrangers dans les épithéliums :

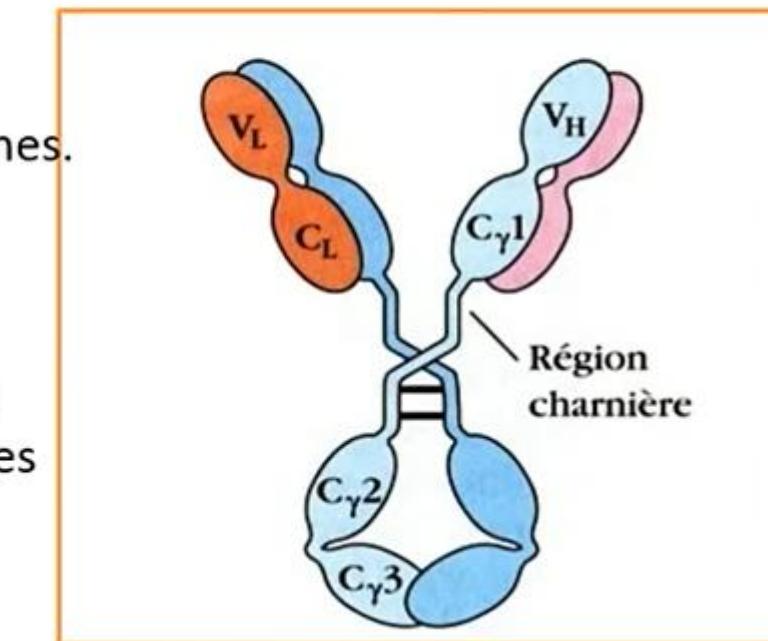
- Diminuent l'adhésion des bactéries (**salmonella, vibrio cholerae, neisseria gonorrhoeae ...**) aux muqueuses, facilitant, leur mélange au mucus et donc leur élimination.
- Neutralisent les virus (**virus de la poliomyélite**), en empêchant leur fixation sur les cellules cibles.
- Des mécanismes analogues d'exclusion semblent intervenir contre les parasites.

En empêchant l'absorption d'immunogènes alimentaires non dégradés (protéines du lait, protéines du bœuf, ...)



LES IMMUNOGLOBULINES G (IgG)

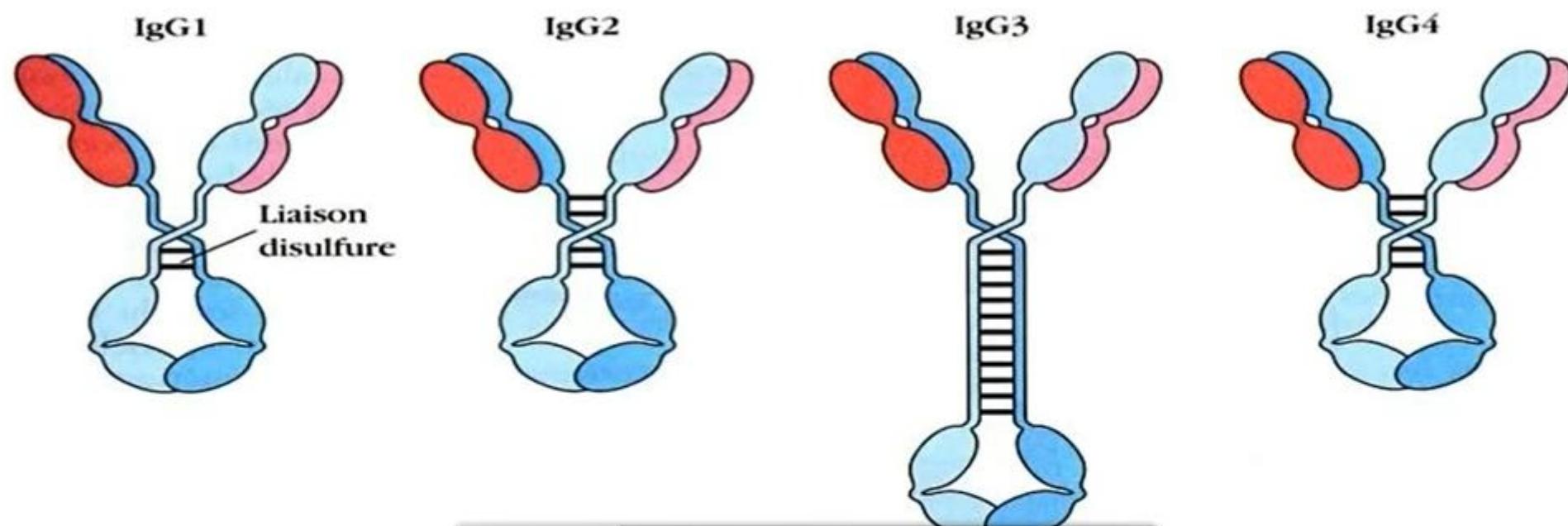
- Représentent **75 à 85 %** environ, des Ig sériques humaines.
- concentration sérique comprise entre **8 à 12 g/l.**
- Molécules monomériques formées par l'association de 2 chaînes lourdes γ (contenant 4 domaines) et 2 chaînes légères κ ou λ .



Sous classes d'IgG

4 sous classes dénommées **IgG1, IgG2, IgG3, IgG4** se distinguant entre elles par :

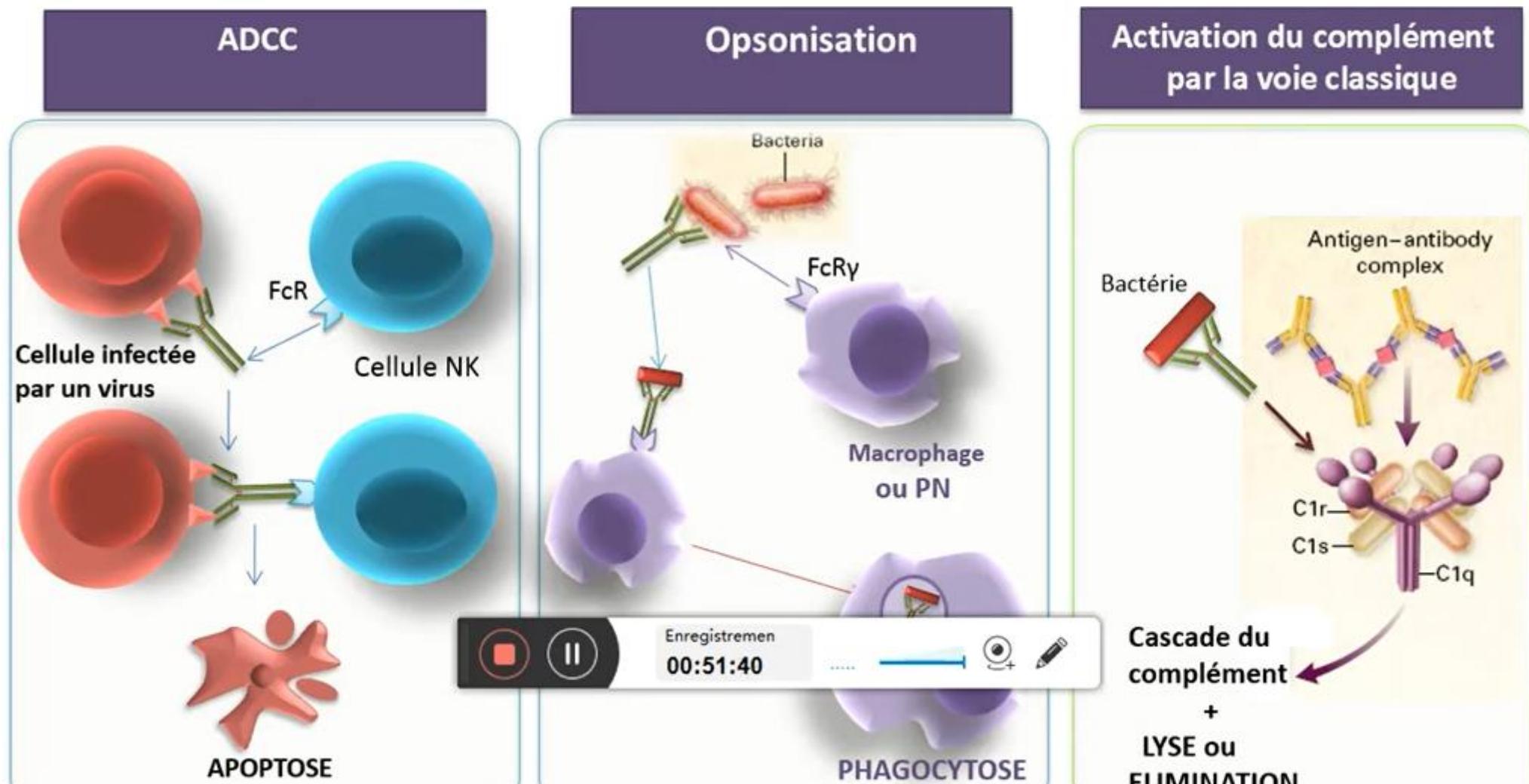
Le nombre des ponts disulfure inter-chaînes lourdes localisés dans la région charnière.



Enregistrement 00:50:41

| IgG1 | IgG2 | IgG3 | IgG4 |
|--------------|------|------|------|
| Distribution | 70 % | 18 % | 8 % |
| ½ vie (J) | 23 | 23 | 8 |
| | | | 23 |

Les IgG constituent la majeure partie des Ac anti-bactériens et anti-viraux. En outre, elles possèdent les propriétés biologiques suivantes :



L'évolution du taux des Ig synthétisées par l'enfant durant les premiers mois de la vie est influencée par :

- Le taux d'anticorps maternels acquis par transmission transplacentaire ;
- L'importance des stimulations antigéniques tant de la flore saprophyte que de la flore pathogène qu'il est appelé à rencontrer.

→ Les IgG :

Le taux à la naissance est égal ou quelque fois supérieur à celui de la mère. La décroissance rapide des IgG maternelles au cours du premier trimestre explique l'hypogammaglobulinémie observée de façon physiologique aux alentours de 2 à 3 mois.

Quant aux IgG de l'enfant, leur taux va augmenter pour atteindre celui de l'adulte après l'âge de deux ans.

→ Les IgM :

Le taux augmente régulièrement depuis la naissance pour atteindre celui de l'adulte après l'âge de un an.

→ Les IgA, IgD, IgE :

Elles se développent plus tardivement, vers la dixième année



Enregistrement
01:08:39



aleurs de l'adulte que vers

