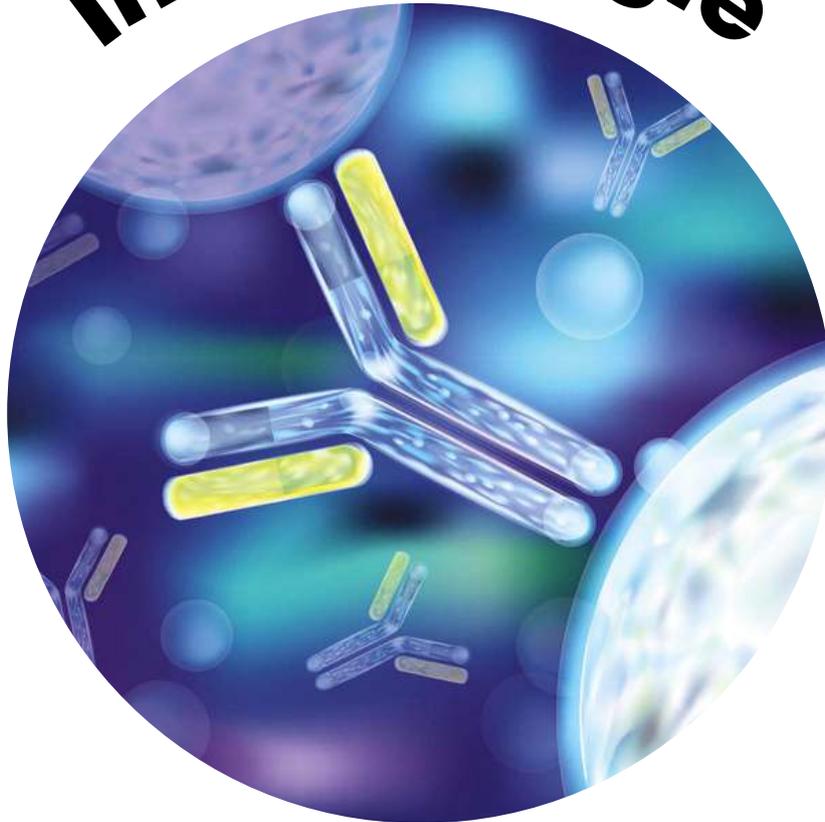


# Immunologie



## SCIENCES DE LA VIE



### Shop



- Cahiers de Biologie + Lexique
- Accessoires de Biologie



### Etudier



Visiter [Biologie Maroc](http://www.biologie-maroc.com) pour étudier et passer des QUIZ et QCM en ligne et Télécharger TD, TP et Examens résolus.



### Emploi



- CV • Lettres de motivation • Demandes...
- Offres d'emploi
- Offres de stage & PFE

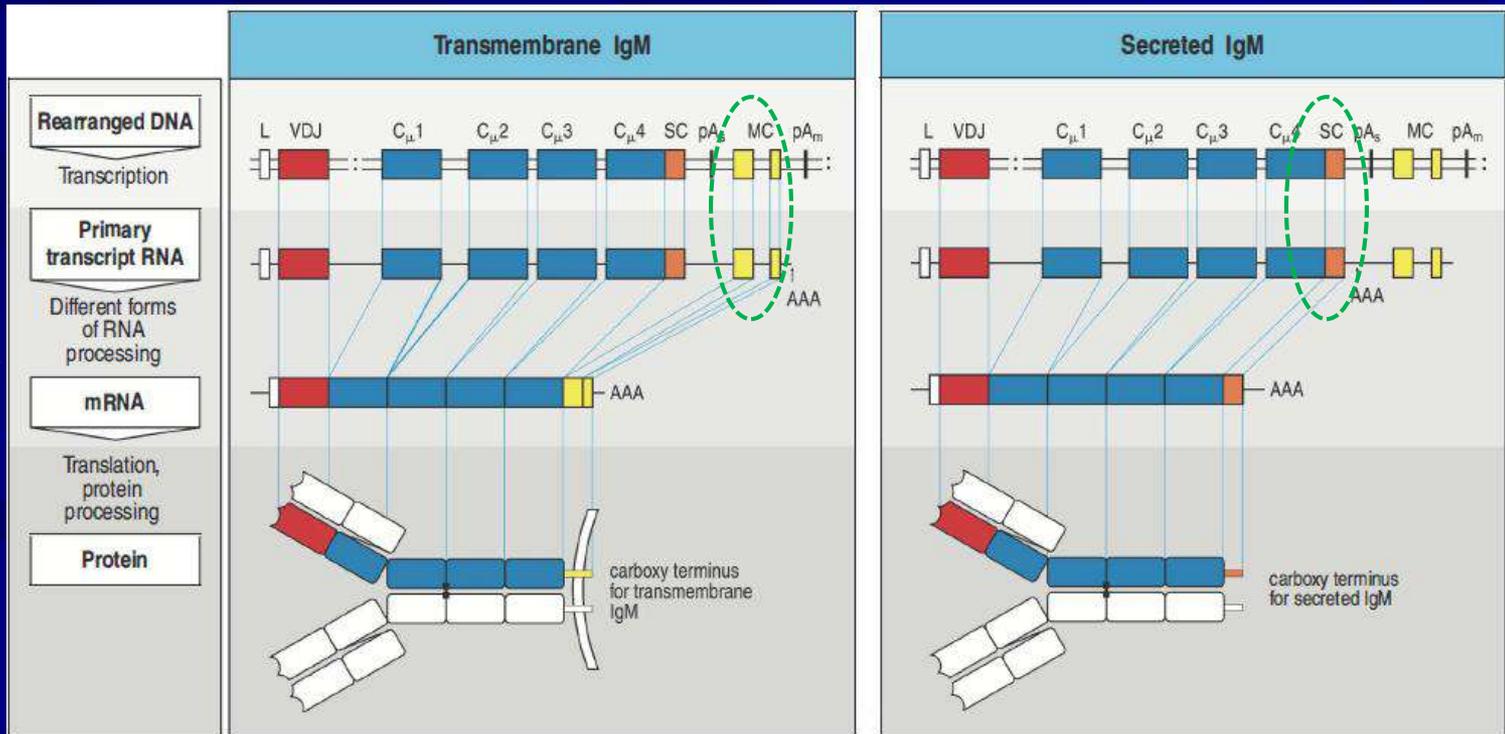
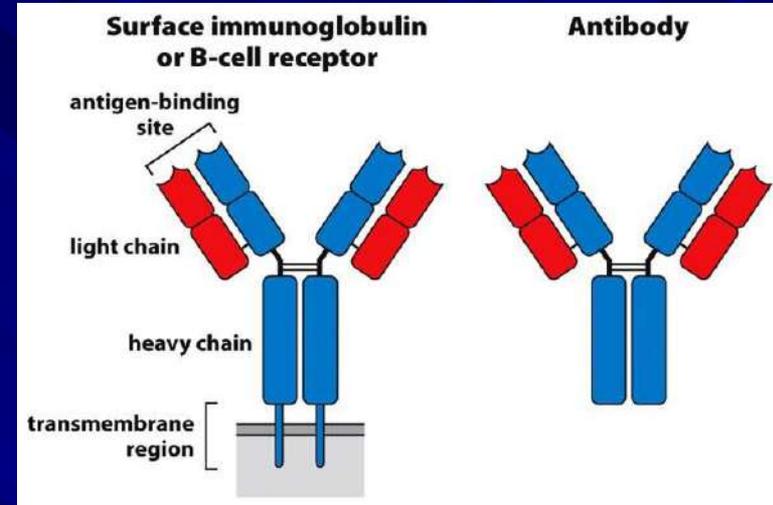
# **Substances protéiques solubles**

**Anticorps (Ac)**

# ✓ Immunoglobulines de surface vs anticorps :

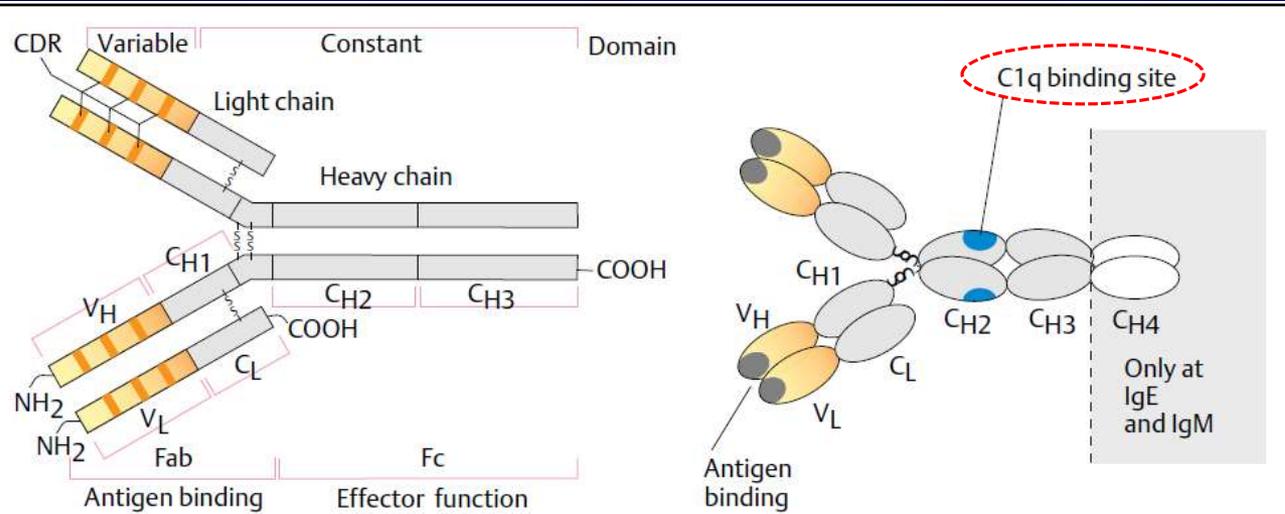
- Ig membranaire = mIg, surface des  $\phi$  B  $\rightarrow$  BCR.
- Ig sécrétoire = sIg  $\rightarrow$  Ac  $\rightarrow$  copie soluble du BCR.

$\Rightarrow$  Pr. capables de reconnaître et de se lier spécifiquement aux mêmes Ag.



épissage alternatif de l'ARNm du MC et du SC

# ✓ Immunoglobulines sécrétoires ou anticorps :



CDR = complementarity-determining region  
 Fab = antigen-binding fragment  
 Fc = crystallizable fragment

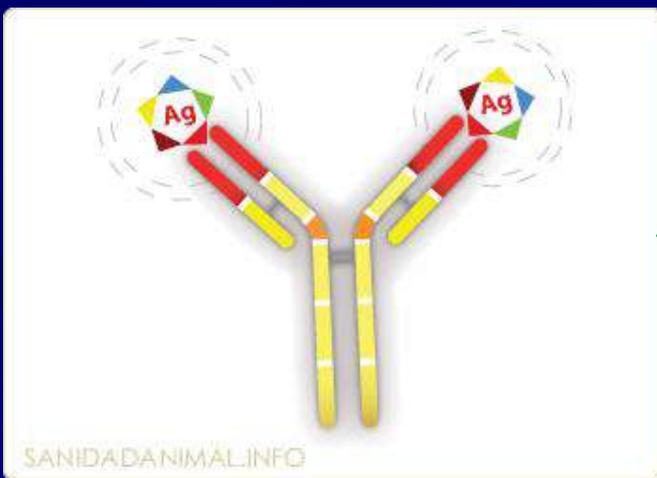
VH = variable domain of heavy chains  
 VL = variable domain of light chains  
 CH/L = constant domain of heavy / light chains

## A. Immunoglobulin structure

**Fc (Glycosylation)** →  
 Activation des systèmes effecteurs (Complément,  $\phi$  cytotoxiques, phagocytose).

**TABLE 4-3** Chain composition of the five immunoglobulin classes in humans

Class	Heavy chain	Subclasses	Light chain	Molecular formula
IgG	$\gamma$ gamma	$\gamma 1, \gamma 2, \gamma 3, \gamma 4$	$\kappa$ or $\lambda$ kappa/lambda	$\gamma_2 \kappa_2$ $\gamma_2 \lambda_2$
IgM	$\mu$ mu	None	$\kappa$ or $\lambda$	$(\mu_2 \kappa_2)_n$ $(\mu_2 \lambda_2)_n$ n = 1 or 5
IgA	$\alpha$ alpha	$\alpha 1, \alpha 2$	$\kappa$ or $\lambda$	$(\alpha_2 \kappa_2)_n$ $(\alpha_2 \lambda_2)_n$ n = 1, 2, 3, or 4
IgE	$\epsilon$ epsilon	None	$\kappa$ or $\lambda$	$\epsilon_2 \kappa_2$ $\epsilon_2 \lambda_2$
IgD	$\delta$ delta	None	$\kappa$ or $\lambda$	$\delta_2 \kappa_2$ $\delta_2 \lambda_2$



**Fab (reconnaissance)**  
 : une Ig monomère peut lier 2 épitopes identiques

# ✓ Immunoglobulines sécrétoires ou anticorps : 5 classes.

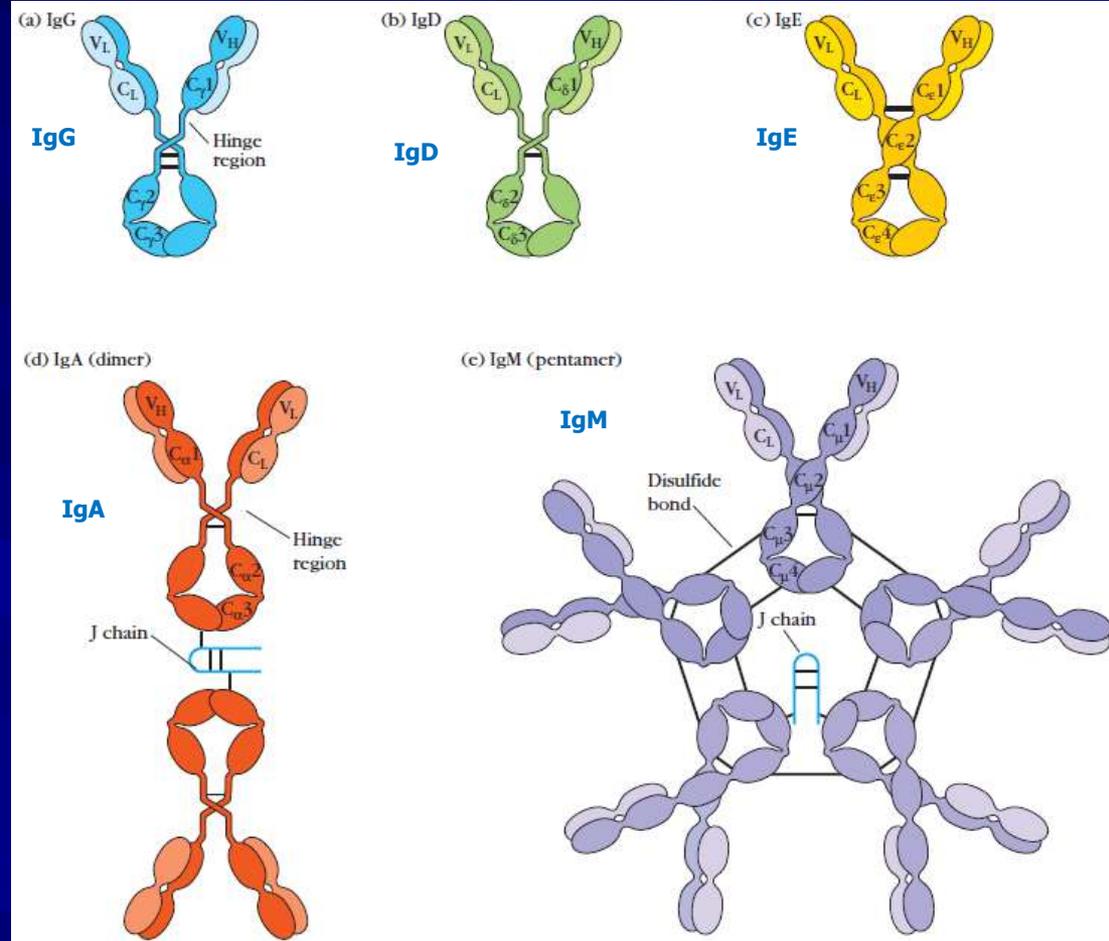
**IgG**, 85%, la + abondante, 4 isotypes (*IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4 en fonction de leur abondance*), transfert placentaire & demi-vie longue (*FcRn*), opsonisation.

**IgA**, 7-15%, dimérique (80%), sécrétions externes (*salive, larmes, intestin, lait...*) et les muqueuses.

**IgM**, 5%, pentamère, *Ig mb. (BCR)* essentiel pour  $\neq$ tion des B immatures et matures, 1ères produites chez le fœtus et lors d'une réponse I<sup>a</sup> humorale, + efficace dans neutralisation virus, agglutination bactérienne et activation C.

**IgE**, 0.02%, la - abondante, dégranulation des mastocytes associée à l'hypersensibilité de type I (*allergies*).

**IgD**, 0.3%, très peu abondante, *Ig mb. (BCR)* essentiel pour  $\neq$ tion des B matures, pas de fonction connue.



Chez l'homme, 60% des Ig utilisent une chaîne légère  $\kappa$  et 40% une chaîne  $\lambda$ .

# ✓ Immunoglobulines sécrétoires ou anticorps : Distribution et IgG/IgA maternelles.

*Distribution sélective des isotypes d'Ig* : IgG → circulation, capables de traverser l'endothélium et le placenta ; IgA → muqueuses et sécrétions ; IgM → essentiellement circulantes ; IgE → surtout dans les épithéliums.

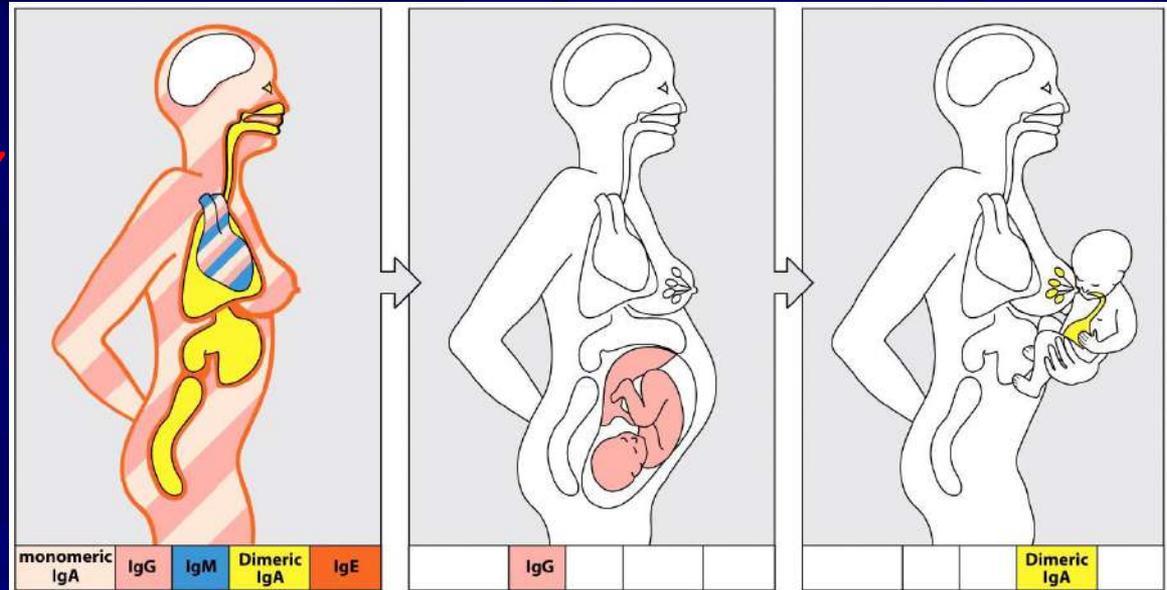
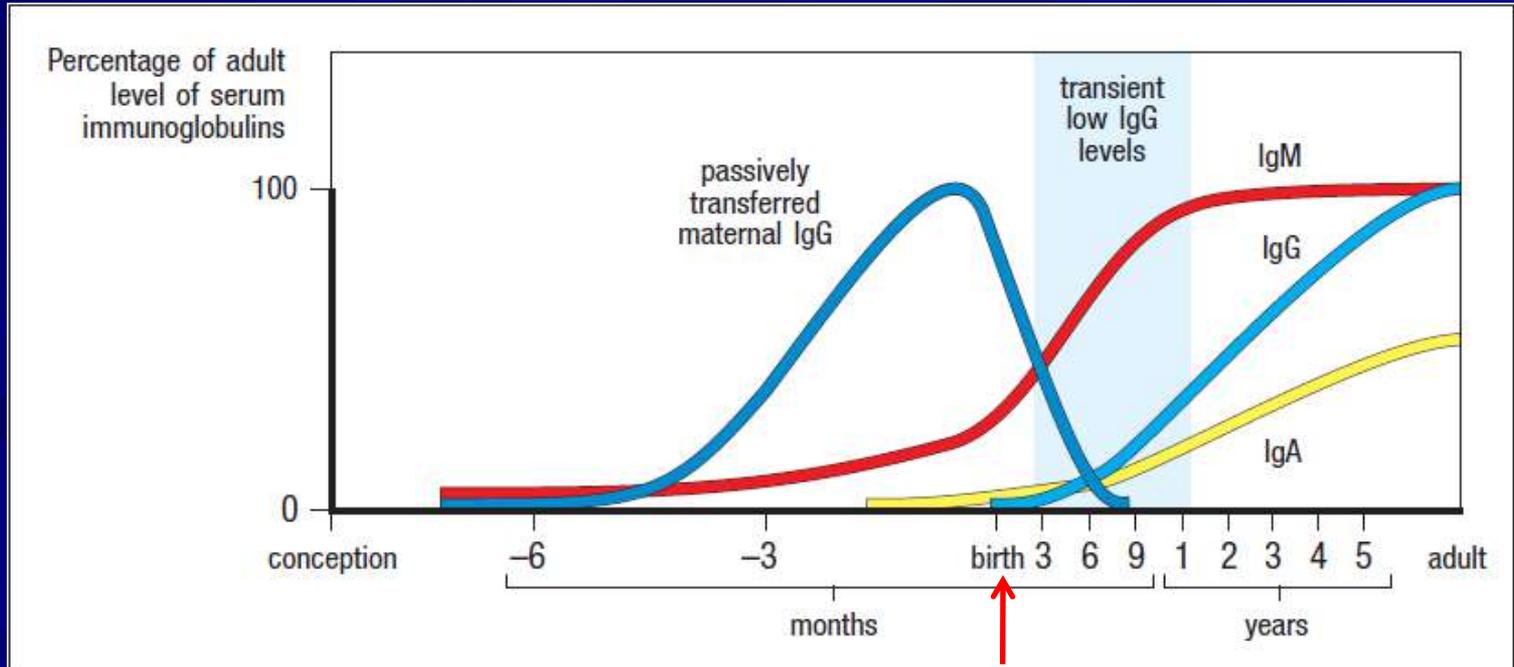


Figure 9.23 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)



## ✓ Immunoglobulines sécrétoires ou anticorps : Propriétés.

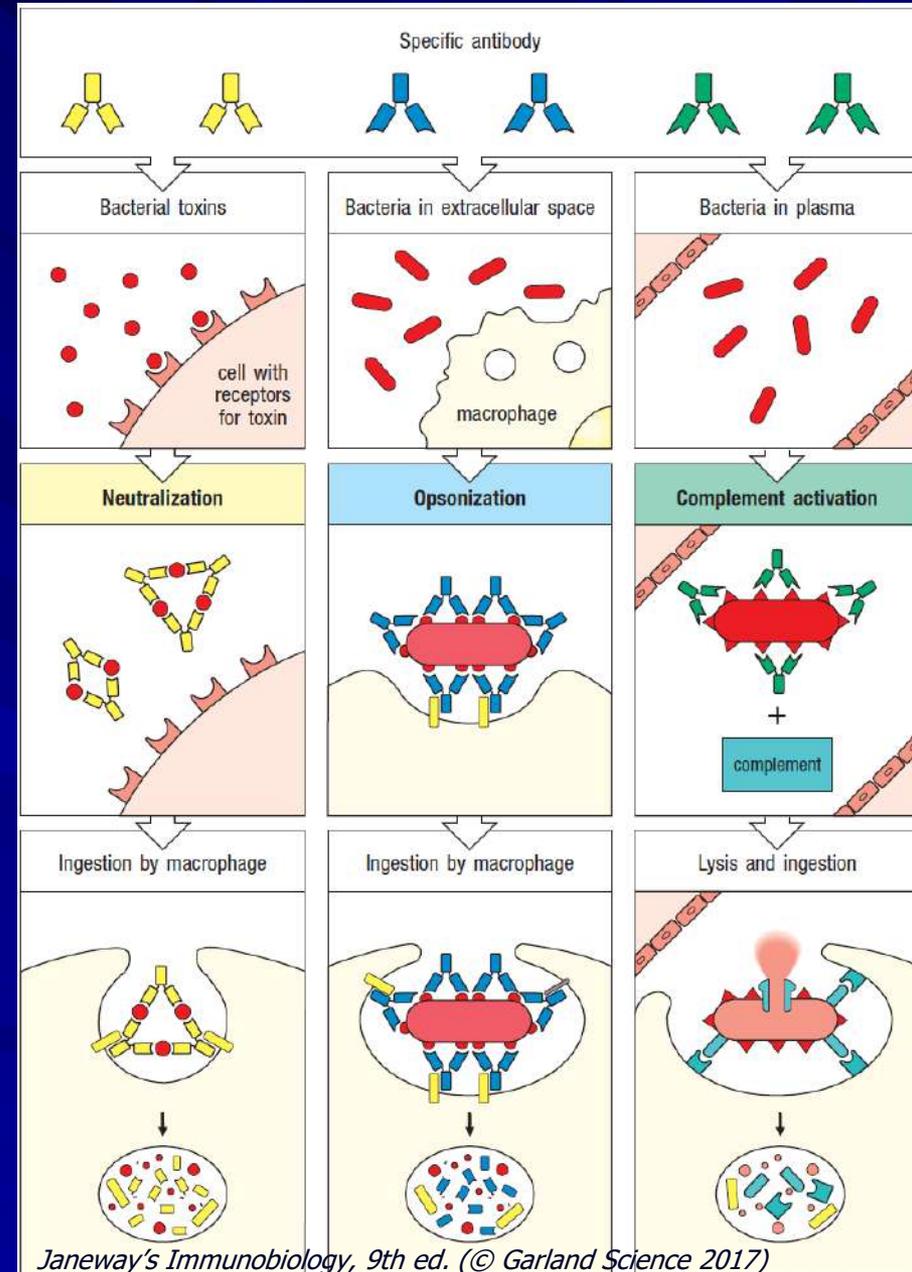
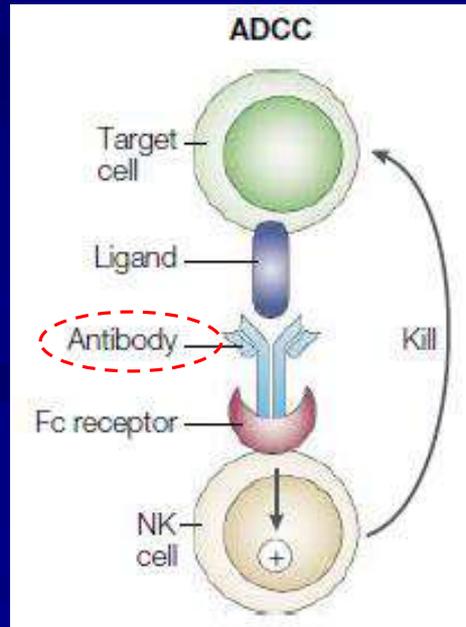
	IgM	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE	IgD
Pois moléculaire (KDa)	190/966	146	146	165	146	160/406	188	184
Concentration sérique (mg/ml)	0.55-3.5	4-10	0.6-6	0.18-0.8	1-1.6	1-3.8	traces	0.02-0.05
Demi-vie sérique (jours)	5	23	23	8	23	6	2.5	3
Activation du complément	++++	+++	+	++++	-	-	-	-
Opsonisation	+	+++	++	++	+	+	-	-
ADCC	-	+++	++	+++	-	-	-	-
Transport placentaire	-	+++++	+	+++	+/-	-	-	-

## ✓ Immunoglobulines sécrétoires ou anticorps : Variabilités.

- ① Ac isotypiques → appartenant à la même espèce (*domaines constants des chaînes lourdes*) ;
- ② Ac allotypiques → issus de l'haploïdie fonctionnelle à l'intérieur d'une même espèce (*exclusion allélique, petite région au sein d'un domaine constant des chaînes lourdes*),
- ③ Ac idiotypiques → modifications de la séquence en aa. de la région hypervariable responsable de la spécificité du site Ac (*idiotypes publics / privés*).

# ✓ Immunoglobulines sécrétoires ou anticorps : Fonctions effectrices principales .

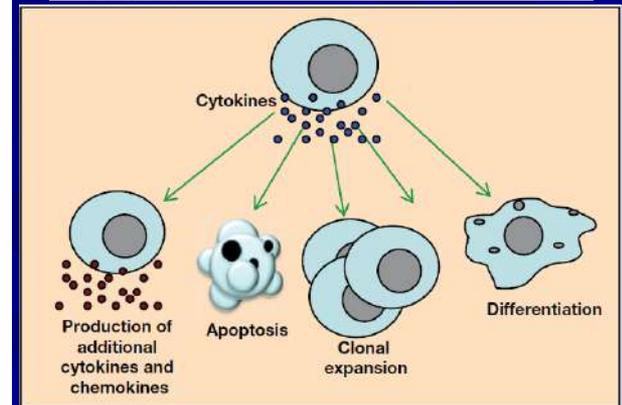
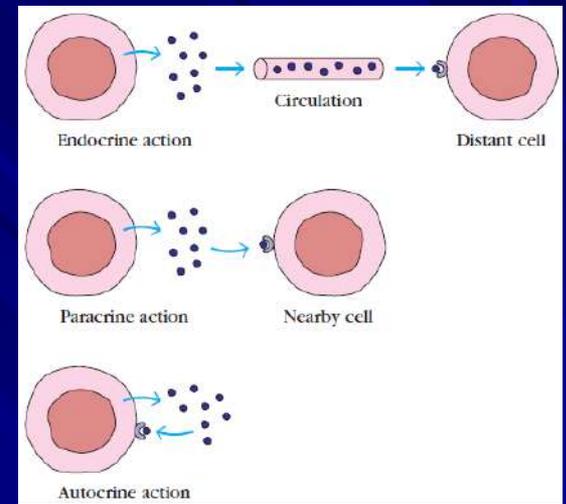
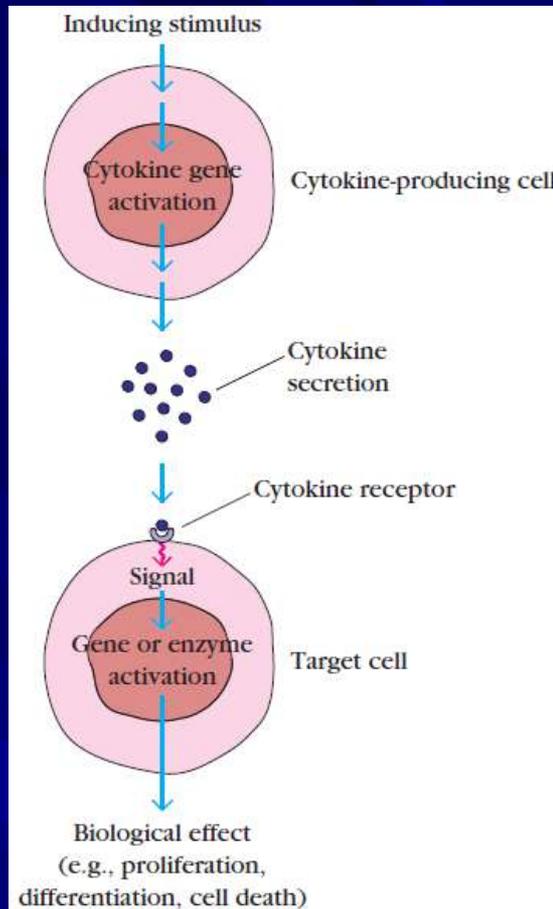
- ◆ **Neutralisation** → Bactéries (*pr. d'adhérence* = "Adhésines"), toxines bactériennes / virus.
- ◆ **Opsonisation** → phagocytose dont l'effet est x 1000 (*MΦ & PNNs*).
- ◆ **Dégranulation** → Mastocytes, PNB & PNE.
- ◆ **Activation du C** par IgM/IgG (*pas les IgA*) → opsonine, anaphylatoxines ou CAM → CDC.
- ◆ **Cytotoxicité  $\phi^a$  Ac-dépendante** → **ADCC**.



# **Cytokines & Chémokines**

# ✓ Cytokines :

↘ pr. de communication des  $\phi$  de l'immunité ( $\phi$  épithéliales & endothéliales / plaquettes) synthétisées *de novo* (gp de faible PM, 8-50 KD) → régulation de la réponse immunitaire (action à faible dose sur des récepteurs, pg :  $10^{-12}$ ).



- Interleukines.....
- Interférons.....
- Facteurs de Nécrose Tumorale.....
- Facteurs de croissance transformant.....
- Facteurs de stimulation des colonies.....
- Chimiokines.....

- ◆ IL-1, IL-2, IL-3....IL-38
- ◆ Type I IFNs ( $\alpha/\beta$ ), Type II IFN ( $\gamma$ ), Type III IFNs ( $\lambda$ )
- ◆  $TNF\alpha$ ,  $TNF\beta$
- ◆  $TGF\alpha$ ,  $TGF\beta$
- ◆ GM-CSF, G-CSF, M-CSF
- ◆ Cinquante

# ✓ Cytokines : Types d'activité.

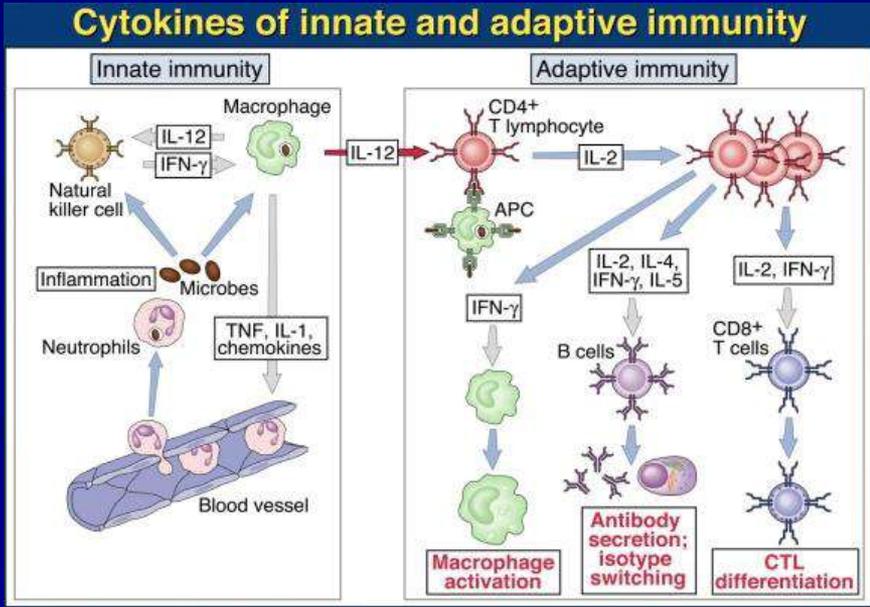
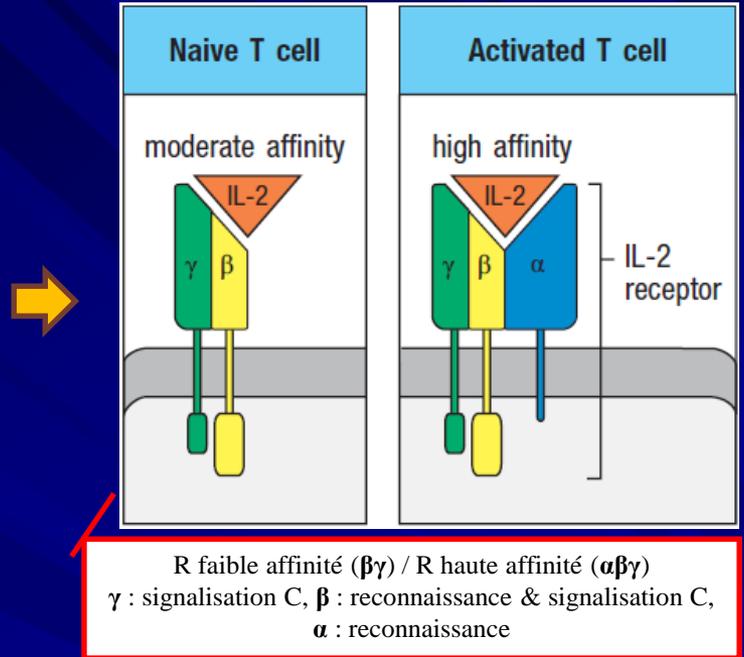
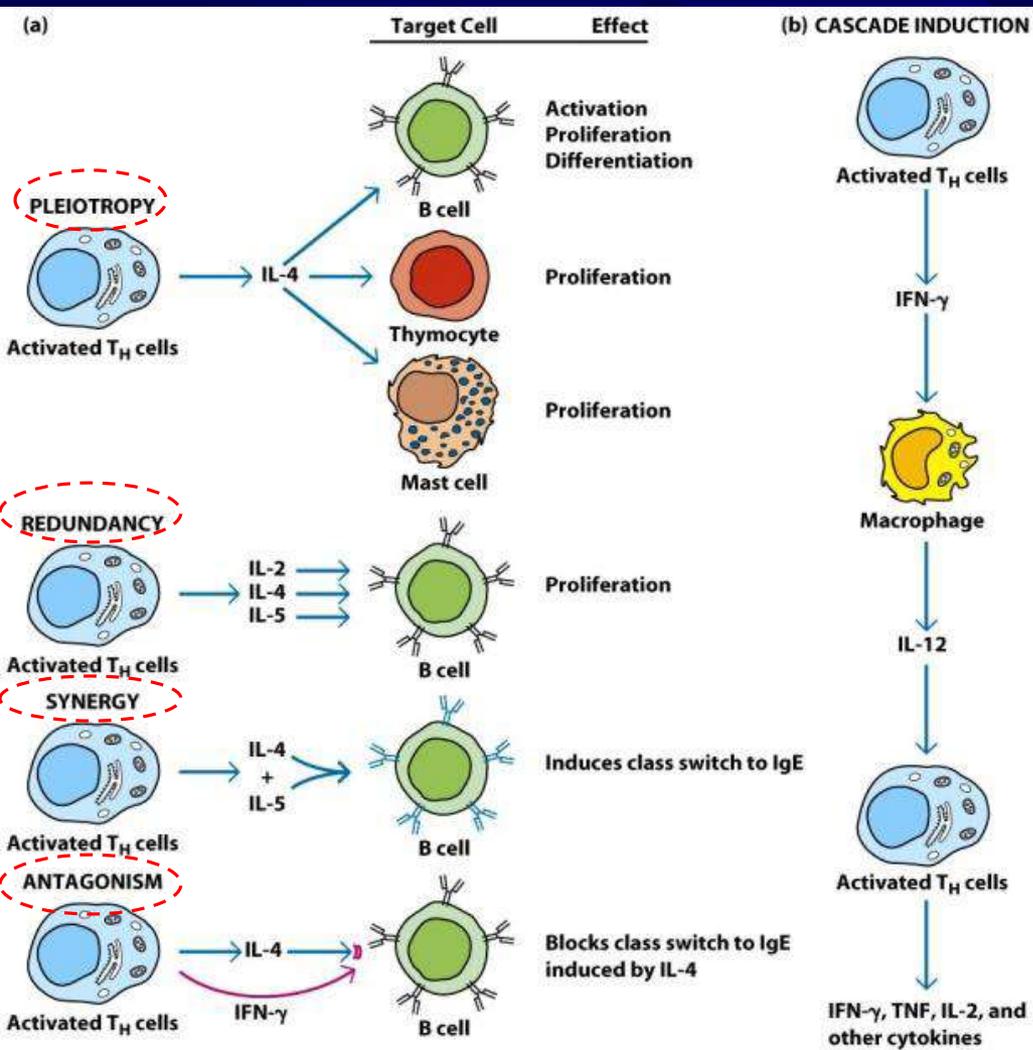
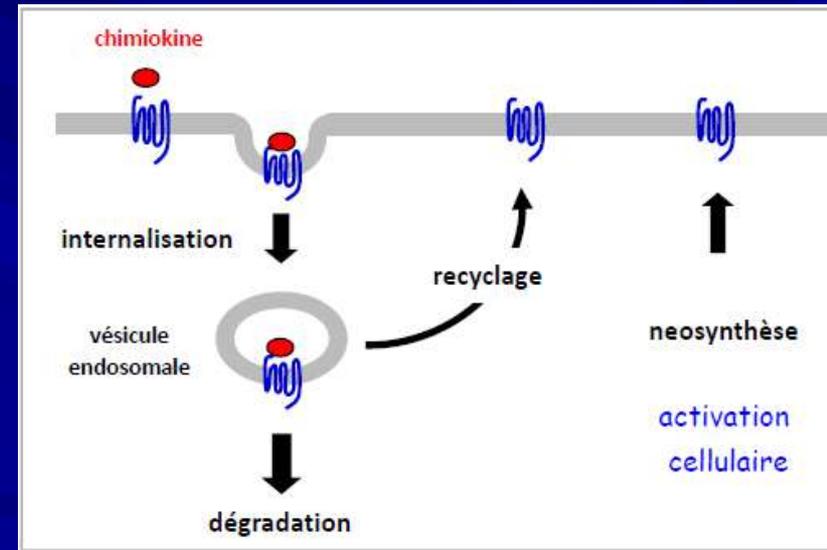
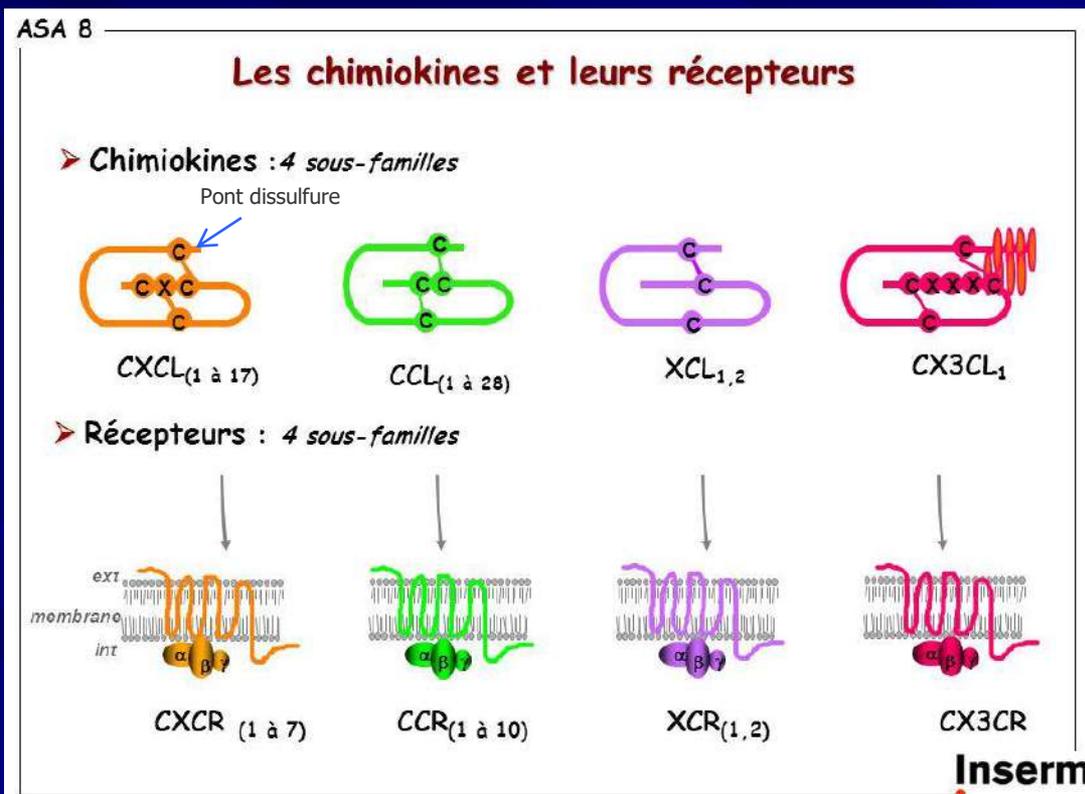


Figure 12-2  
 Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition  
 © 2007 W. H. Freeman and Company

# ✓ Chémokines (*chimiokines*) :

↳ Cytokines à effet chimiotactique (*pr. de 8-12 kDa, 20-80% d'homologie*), produites au site de l'inflammation (*MΦ, mais aussi φ endothéliales & fibroblastes*) → guider les leucocytes vers le lieu de l'inflammation.

↳ cinquante de chimiokines → 4 familles en fonction des *cystéines* (*XCL, CCL, CXCL, CX3CL*), agissant sur une vingtaine de récepteurs couplés aux protéines G (*CCR1 à CCR10, CXCR1 à CXCR7, CX3CR1, XCR1-2*).



**GPCRs, G protein coupled receptors** : récepteurs mb<sup>a</sup> constitués de 7 hélices  $\alpha$  transmembranaires connectées par 3 boucles extracellulaires et 3 boucles intraç<sup>a</sup>.

**Complément**

✓ **Complément** : Complète l'action de l'Ac que l'on croyait capable de tuer une cible à lui seul.

↪ >50 pr. solubles (*protéases*) produites surtout dans le foie, présentes dans le sang (5% des pr. plasmatiques, certaines sont mb<sup>a</sup>) → *cascades enzymatiques* → destruction des agents infectieux, élimination des complexes immuns et contrôle / modulation des réponses immunitaires.

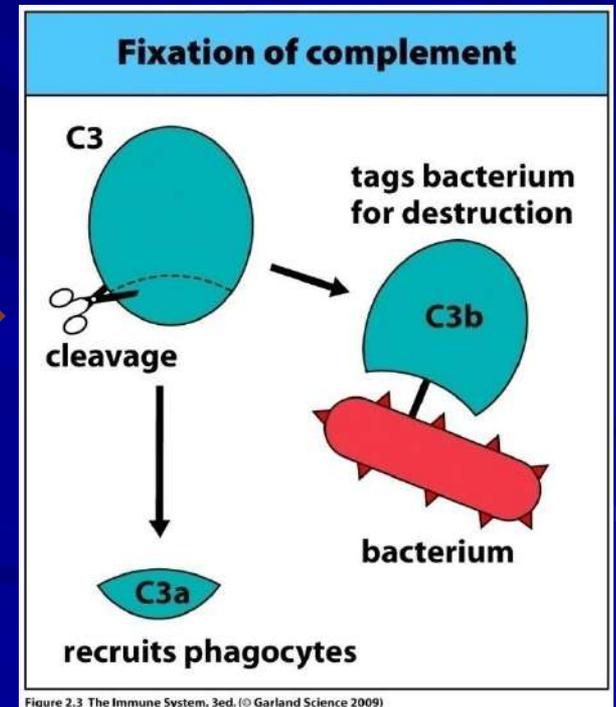
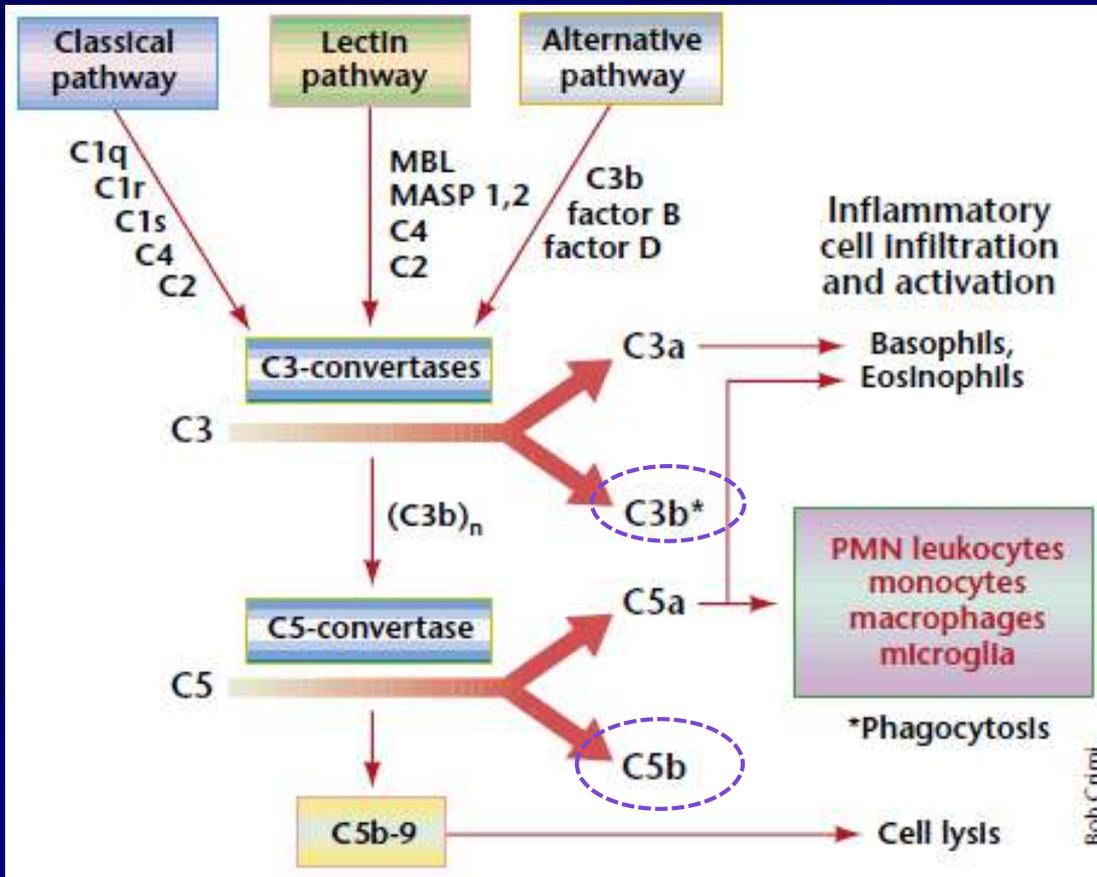
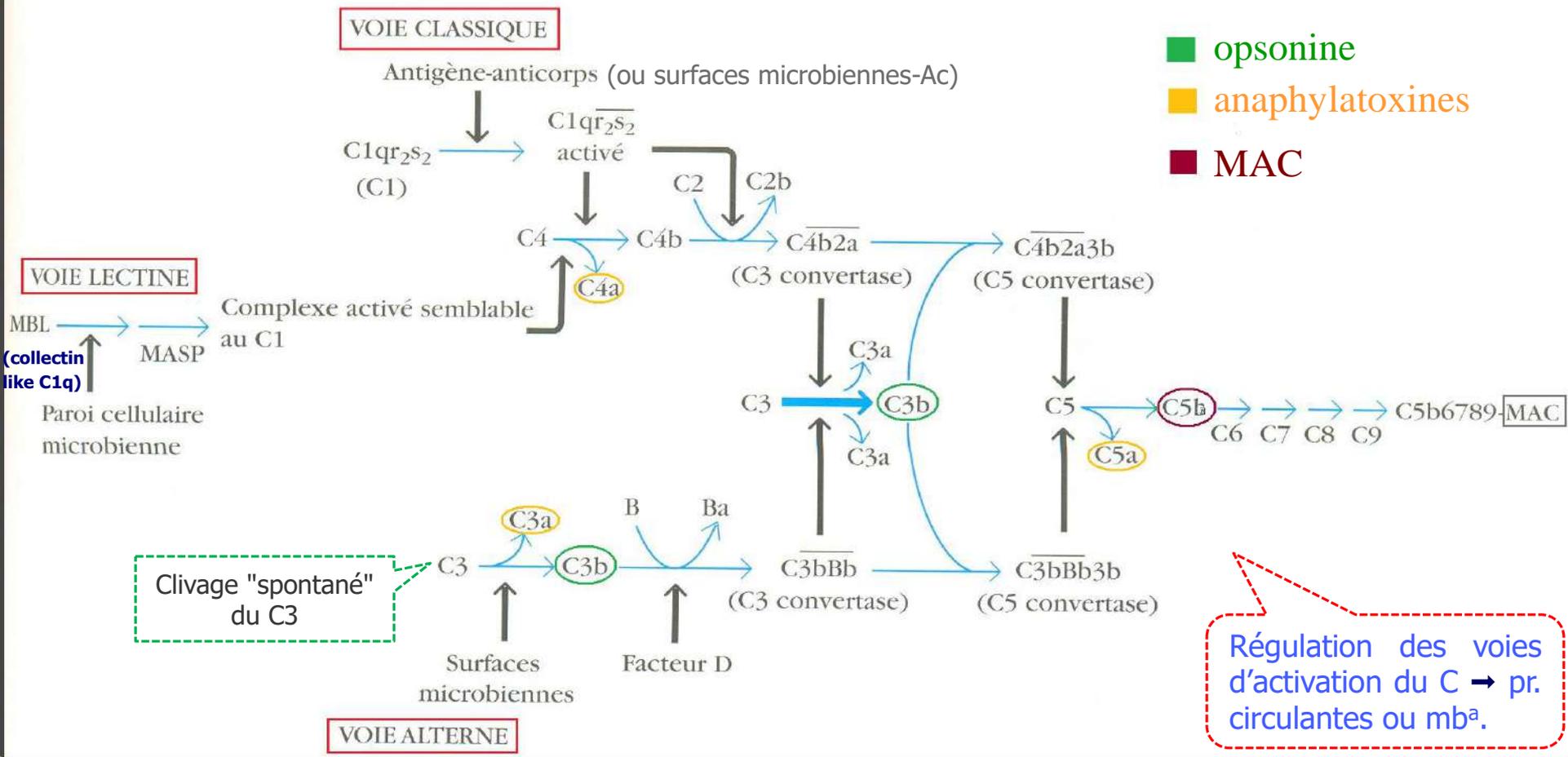


Figure 2.3 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

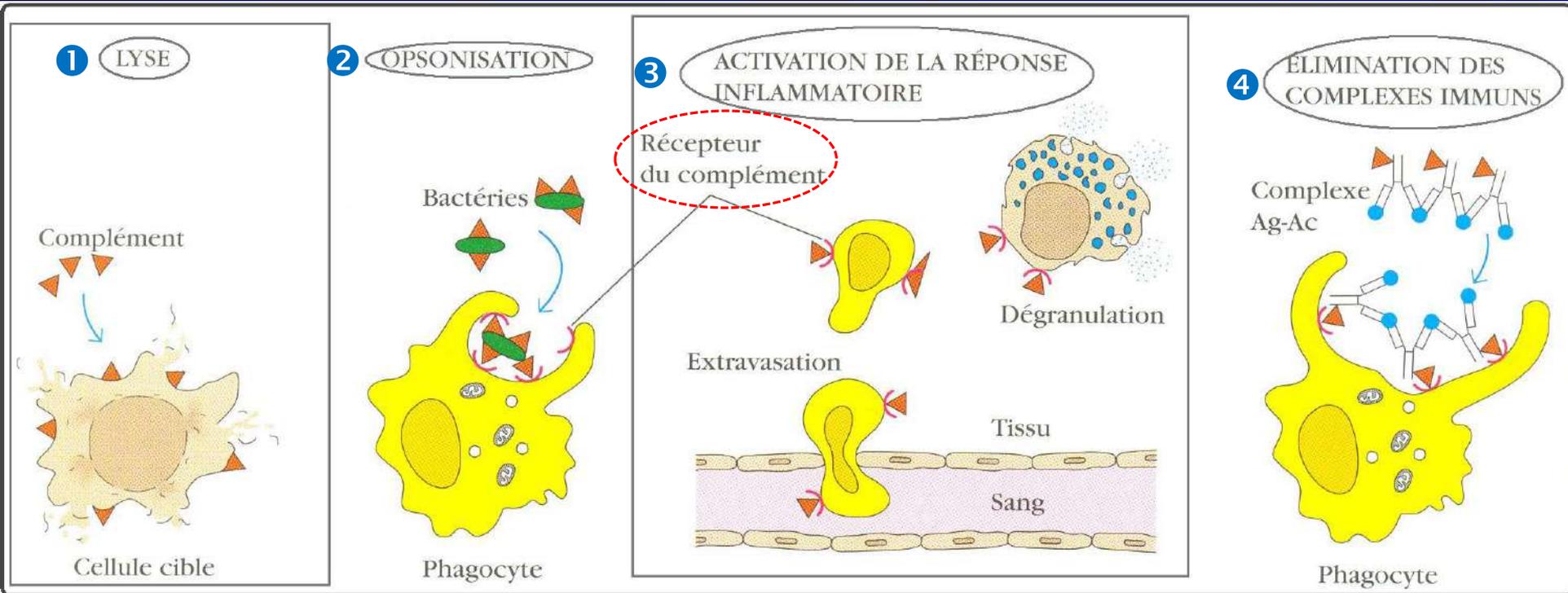
3 voies d'activation pour conduire à la C3 convertase.

# ✓ Complément : Voies d'activation.

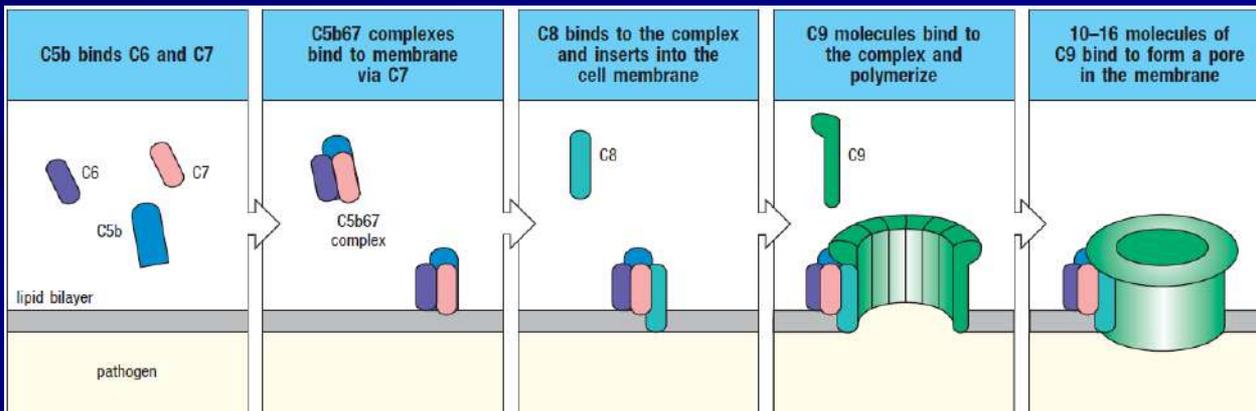


Trois voies d'activation du complément : *voie classique*, *voie alterne* et *voie des lectines* : MBL, mannose-binding lectin, MASP, MBL-associated serine protease.

# ✓ Complément : Rôles.



- ① C5b → CAM    ② C3b → Phagocytose    ③ C3a, C4a & C5a → Mastocyte, endothéliales → modulation IN/IS    ④ C3b → CR1

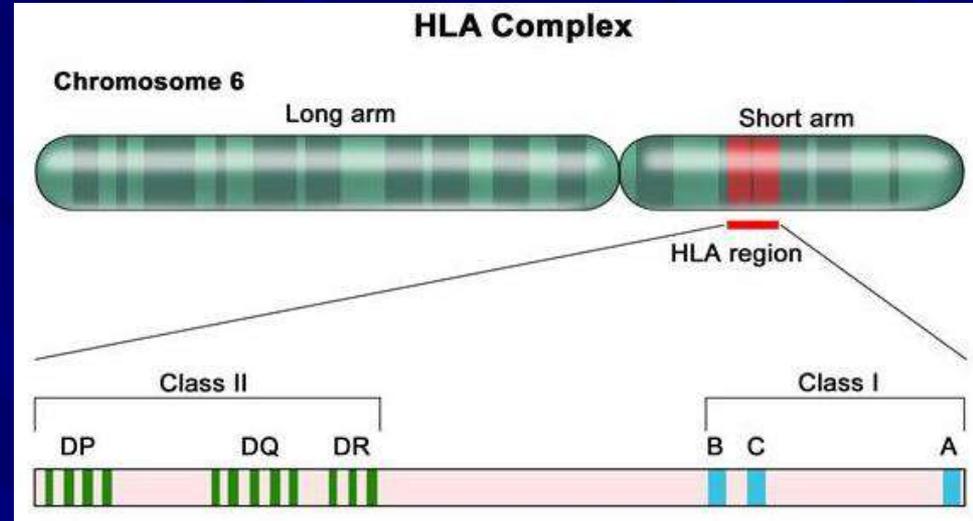


**CDC** = Complement-dependent cytotoxicity

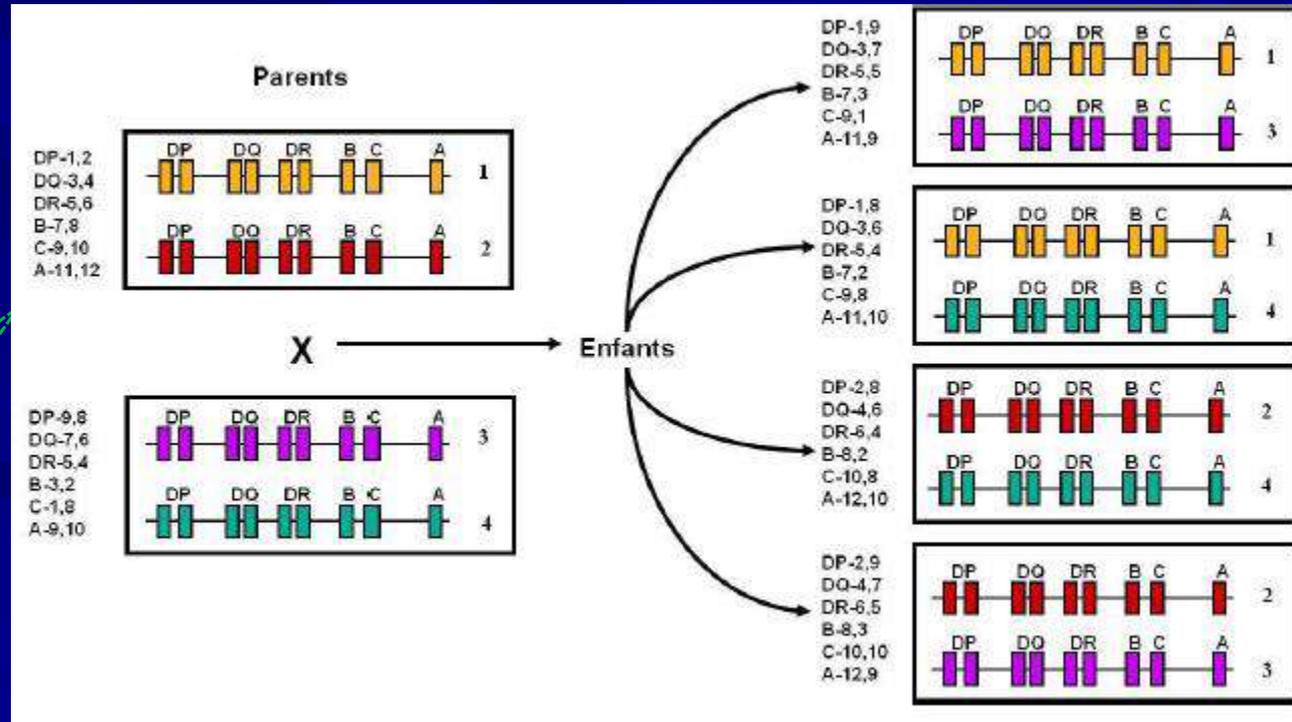
**Substances protéiques  
membranaires : CMH**

# ✓ Complexe Majeure d'Histocompatibilité (CMH) :

↪ **HLA** chez l'Homme :  
 Polymorphisme génétique multi-  
 allélique, expression codominante  
 (*hétérozygotie* → *expression des 2 allotypes*  
*portés chacun par un chromosome 6*),  
 transmission "en bloc" =  
*haplotype*.



Loci du CMH très  
 proches → taux de  
 recombinaison très  
 faible (*moins de 0.5%*)  
 → transmission en  
 haplotype.



# ✓ Complexe Majeure d'Histocompatibilité (CMH) :

## gènes :

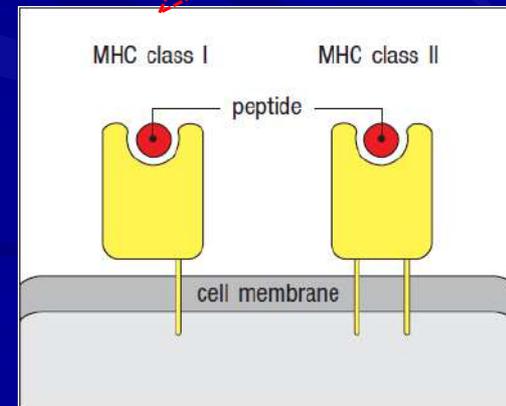
- ♦ **classe-I** : 3 gènes HLA de classe I dits "classiques" : HLA-A, HLA-B et HLA-C → HLA-A1, HLA-A2..., HLA-B1, HLA-B2..., HLA-C1, HLA-C2... etc.
- ♦ **classe-II** : 3 paires de gènes HLA de classe II dits "classiques" : HLA-DP (gènes DPA1 et DPB1), HLA-DQ (DQA1 et DQB1) et HLA-DR (DRA1 et DRB1) → HLA-DP1..., HLA-DQ1...HLA-DR1.... etc.



## Protéines :

- ♦ **CMH-I** : expression sur  $\phi$  nucléées de l'organisme + plaquettes (sauf neurones, spermatozoïdes,  $\phi$  trophoblastiques et  $\phi$  des tubules rénaux, etc.) → échappement à la cytotoxicité des  $\phi$  NK ou  $T_C$  (jusqu'à  $10^5/\phi$ ).
- ♦ **CMH-II** : expression sur les CPA (DCs, LB,  $M\phi$  et cTECs) → activation des T  $CD4^+$  → Expression stimulée par l'IFN $\gamma$  ( $\phi$  endothéliales) ou TNF $\alpha$ .

6 types de CMH-I et 12 types de CMH-II pour chaque individu



# ✓ Complexe Majeure d'Histocompatibilité (CMH) :

*Glycoprotéines membranaires.*

**Cavité à peptide :**  
planché en feuillet  $\beta$   
et bords en hélice  $\alpha$ .

## CMH-I

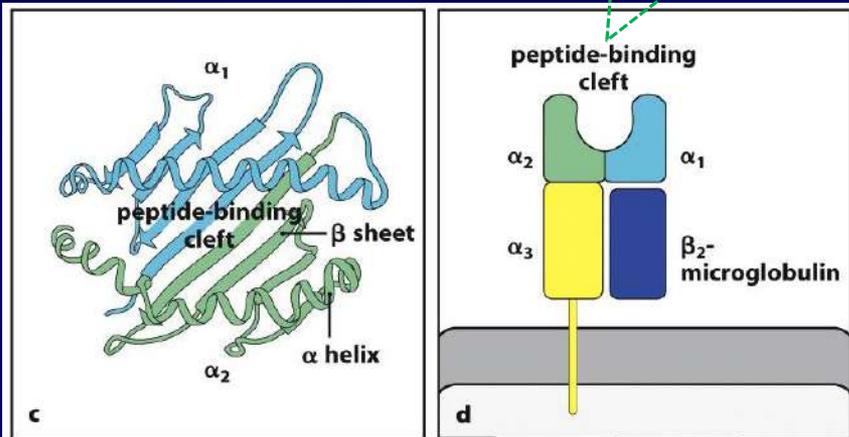
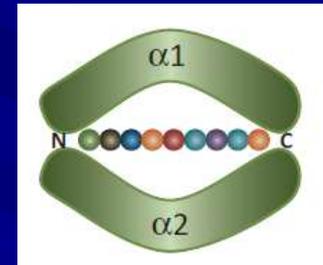


Figure 3-15 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

✓ Molécule de CMH-I = Chaîne  $\alpha$  gp (très polymorphe) +  $\beta_2$ -microglobuline (monomorphe, gène non CMH) → association avec peptides de 8-10 a.a. d'origine endogène (extrémités de la cavité fermées).



Poche à peptide → modèle "clé-serrure"

## CMH-II

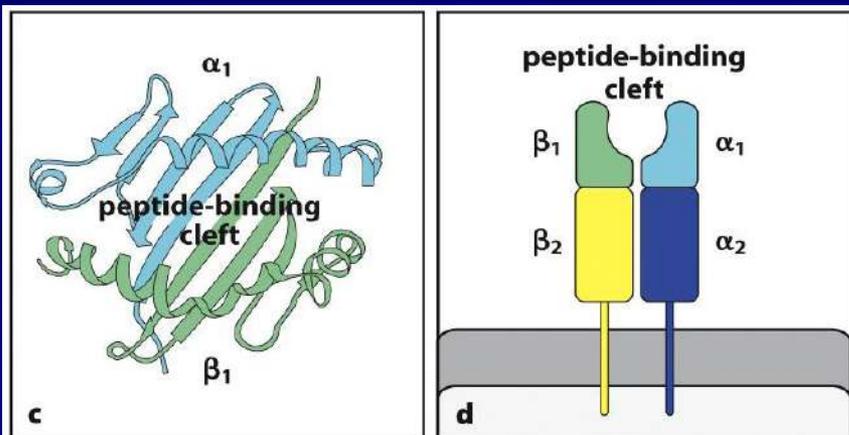
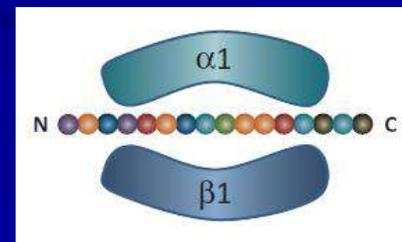


Figure 3-16 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

✓ Molécule de CMH-II = Chaîne  $\alpha$  gp + chaîne  $\beta$  gp (polymorphiques) → association avec peptides de 12-25 a.a. d'origine exogène (extrémités de la cavité plus ouvertes).



# ✓ Complexe Majeure d'Histocompatibilité (CMH) :

*Polymorphisme → plus de 15 milles allèles (2016).*

Locus	Number of alleles (allotypes)
<b>HLA - A</b>	3285
<b>HLA - B</b>	4077
<b>HLA - C</b>	2801
There are also non-classical <b>HLA - E</b> , <b>HLA - F</b> and <b>HLA - G</b>	Relatively few alleles

*HLA dits "non classiques", de classe I ou II, ± polymorphiques, pouvant être impliqués dans certaines étapes des réponses immunitaires.*

Locus	Number of alleles (allotypes)
<b>HLA - DPA1</b>	42
<b>HLA - DPB1</b>	587
<b>HLA - DQA1</b>	54
<b>HLA - DQB1</b>	876
<b>HLA - DRA1</b>	7
<b>HLA - DRB1</b>	1825
There are also <b>HLA - DM</b> and <b>HLA - DO</b>	Relatively few alleles

*D'après <http://hla.alleles.org>, mise à jour en Octobre 2015*

⇒ ≠ d'aptitude à répondre efficacement (*réponses T*) à une stimulation antigénique → présentation de peptides ≠ → ≠ de susceptibilité à de nombreuses maladies.

✓ **Typages HLA** : *Transplantations d'organes, greffes de  $\phi$  souches hématopoïétiques, prédisposition aux maladies ou sensibilité médicamenteuse.*

*Nomenclature des gènes  
HLA classiques  
harmonisée au niveau  
international (avril 2010).*



- **Typage HLA en sérologie** (*technique de micro-lympho-cytotoxicité à l'aide d'Ac anti-HLA → lyse par le complément*) → **phénotypage HLA** par caractérisation des pr. HLA mb<sup>a</sup> (*exemple HLA-A2, HLA-B27, HLA-Cw4, HLA-DR4*) ;

- **Typage HLA en biologie moléculaire** (*techniques de PCR, polymerase chain reaction*) → **génotypage HLA** (*exemple de typage HLA générique : HLA-A\*02, HLA-B\*27, HLA-DRB1\*04 / exemple de typage HLA allélique : HLA-A\*02:101, HLA-DRB1\*13:01*).

# ✓ Complexe Majeure d'Histocompatibilité (CMH) :

*Reconnaissance du CMH par le TCR.*

## ▪ Restriction du CMH.

- ♦  $T_H$   $CD4^+$  restreints au CMH-II (CPA),
- ♦  $T_C$   $CD8^+$  restreints au CMH-I (CPA &  $\phi$  cible).

## ▪ CMH : Élément central de la réponse adaptative.

- 1♦ Différentiation des  $T_H$ ,
- 2♦ Différentiation des  $B$ ,
- 3♦ Différentiation et activation des  $T_C$ ,
- 4♦ Cytotoxicité,
- 5♦ Activation des  $M\Phi$ .

▪ Molécules du CMH participent à la reconnaissance de l'Ag  $\rightarrow$   $TCR\alpha\beta$  reconnaît un "ligand composite" : environ un tiers du peptide antigénique (2-4 aa.) & deux tiers sont aa. des 2 hélices du CMH.

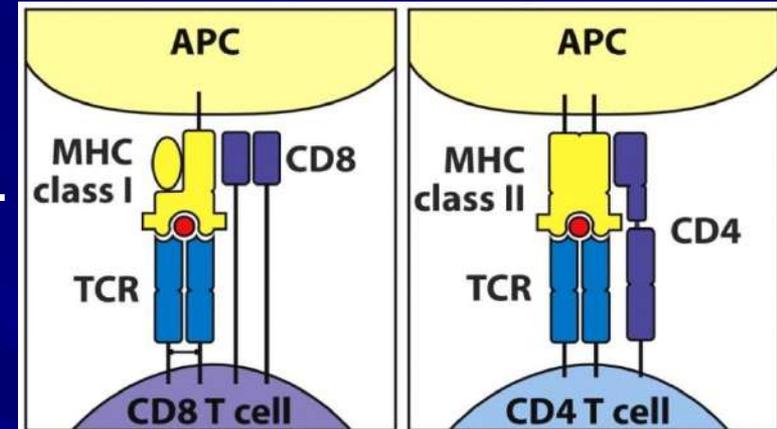


Figure 3.9 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

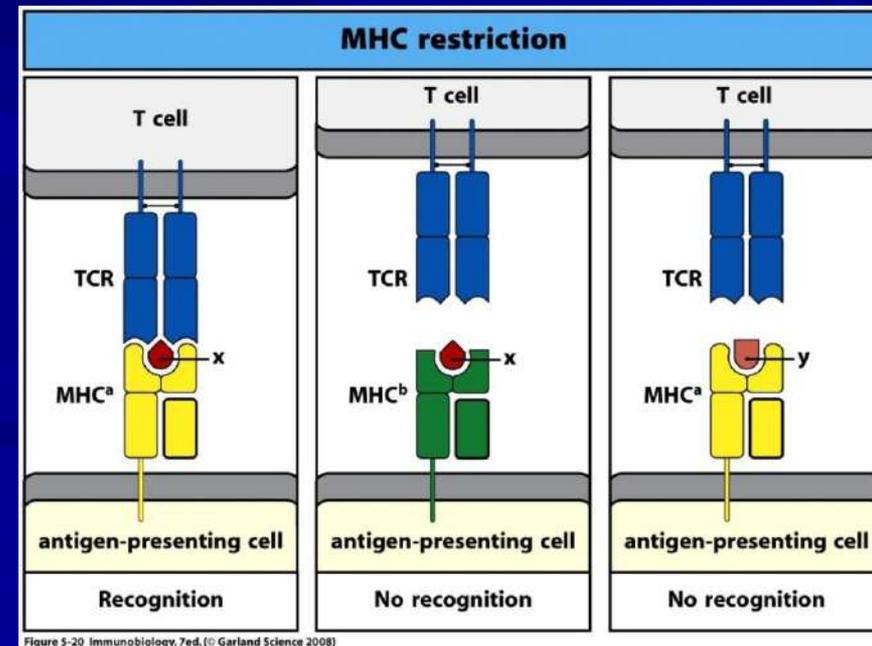


Figure 5-20 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

# Bon courage



## LIENS UTILES 🙌

### Visiter :

1. <https://biologie-maroc.com>

- Télécharger des cours, TD, TP et examens résolus (PDF Gratuit)

2. <https://biologie-maroc.com/shop/>

- Acheter des cahiers personnalisés + Lexiques et notions.
- Trouver des cadeaux et accessoires pour biologistes et géologues.
- Trouver des bourses et des écoles privées

3. <https://biologie-maroc.com/emploi/>

- Télécharger des exemples des CV, lettres de motivation, demandes de ...
- Trouver des offres d'emploi et de stage

