

Immunoglobulines, Antigènes & Réaction Antigène-Anticorps

Adrien Six (adrien.six@upmc.fr) IF-Ia
 Université Pierre et Marie Curie février 2011

IF2011 MV423 IF-Ia 1

Immunoglobulines, Antigènes & Réaction Antigène-Anticorps

1. Immunogénicité & Antigénicité
2. Epitope
3. Structure des anticorps
4. Site anticorps
5. Propriétés fonctionnelles
6. Réaction antigène-anticorps
7. Conclusion

IF2011 MV423 IF-Ia 3

Définitions

- Immunogénicité: capacité à induire une réponse immunitaire humorale ou à médiation cellulaire

Cellule B + Antigène →	Cellule B effectrice → Anticorps	+ Cellule B mémoire
Cellule T + Antigène →	Cellule T effectrice → cytokines → facteurs cytotoxiques	+ Cellule T mémoire
- Antigénicité: capacité à se combiner "spécifiquement" avec les produits des réponses ci-dessus
 → par ex. Antigène+Anticorps

IF2011 MV423 IF-Ia 4

Découverte des haptènes

- Haptène:
 - Antigène non immunogène
 - Haptène seul → pas de production d'anticorps
 - Haptène couplé à un porteur → immunogène
 - Porteur (*carrier*) = protéine immunogène homopolymère non immunogène
- Découverte par Landsteiner (1910)
 → établit spécificité de la réponse anticorps
 → démontre extraordinaire diversité des anticorps
- Permet d'étudier la réponse anticorps contre des déterminants chimiques précisément définis et modifiables



IF2011 MV423 IF-Ia 5

Réponse anticorps anti-haptène

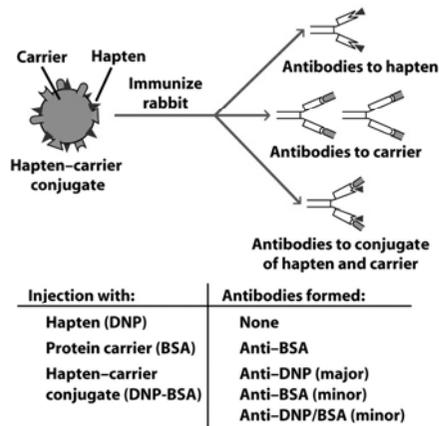


Figure 4-1
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

IF2011 MV423 IF-Ia

6

Spécificité de la réponse anti-haptène

TABLE 4-1 Reactivity of antisera with various haptens

Antiserum against	REACTIVITY WITH			
	<chem>Nc1ccccc1</chem> Aminobenzene (aniline)	<chem>Nc1ccc(cc1)C(=O)O</chem> o-Aminobenzoic acid	<chem>Nc1cccc(c1)C(=O)O</chem> m-Aminobenzoic acid	<chem>Nc1ccc(cc1)C(=O)O</chem> p-Aminobenzoic acid
Aminobenzene	+	0	0	0
o-Aminobenzoic acid	0	+	0	0
m-Aminobenzoic acid	0	0	+	0
p-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.

Table 4-1
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

IF2011 MV423 IF-Ia

7

Immunoglobulines, Antigènes & Réaction Antigène-Anticorps

1. Immunogénicité & Antigénicité
2. **Epitope**
3. Structure des anticorps
4. Site anticorps
5. Propriétés fonctionnelles
6. Réaction antigène-anticorps
7. Conclusion

IF2011 MV423 IF-Ia

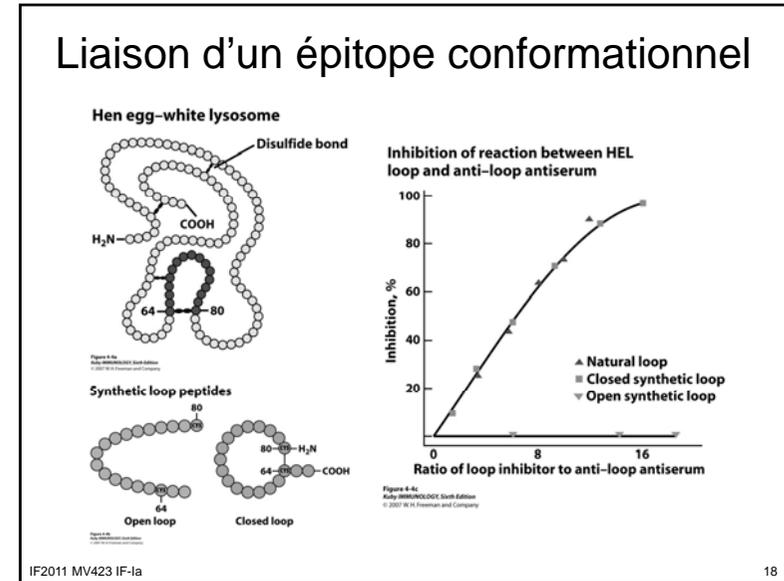
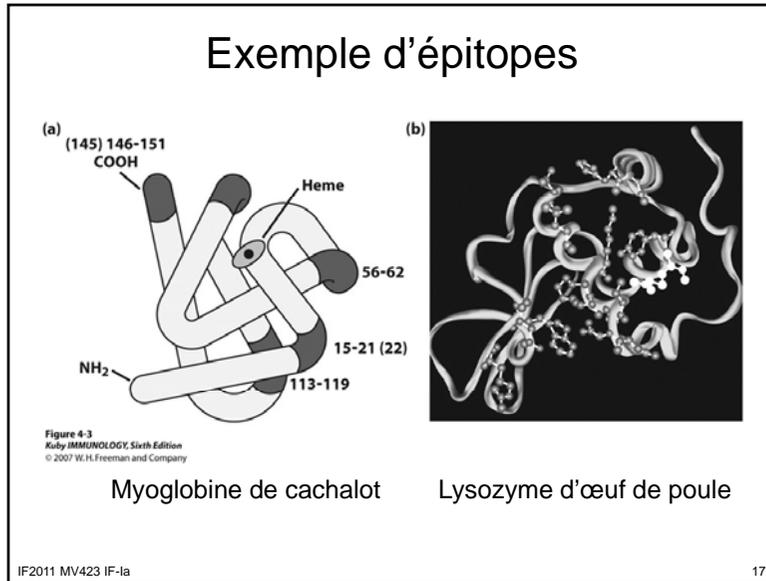
15

Epitope: définition

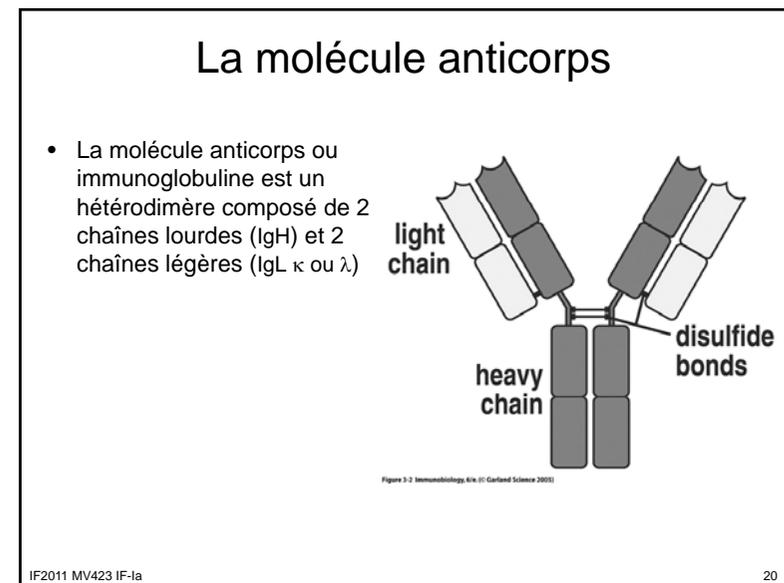
- L'épitope (ou déterminant antigénique) correspond à la portion discrète de l'antigène qui entre en contact avec le récepteur spécifique d'antigène (anticorps ou TCR)
- Epitopes reconnus par les anticorps
 - Accessibilité (reconnaissance directe)
 - Séquentiel ou Linéaire (ex. 6-8 aa hélice α en surface)
 - Non séquentiel ou Conformationnel
 - Chevauchants
 - Epitopes conformationnels plus sensibles à la dénaturation ménagée de l'antigène
- Un épitope peut être immunodominant

IF2011 MV423 IF-Ia

16



- ## Immunoglobulines, Antigènes & Réaction Antigène-Anticorps
1. Immunogénicité & Antigénicité
 2. Epitope
 3. **Structure des anticorps**
 4. Site anticorps
 5. Propriétés fonctionnelles
 6. Réaction antigène-anticorps
 7. Conclusion
- IF2011 MV423 IF-Ia 19



La molécule anticorps

- La molécule anticorps ou immunoglobuline est un hétérodimère composé de 2 chaînes lourdes (IgH) et 2 chaînes légères (IgL κ ou λ).
- Chaque chaîne comprend une région constante et une région variable

Figure 3-1 part 1 of 3 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005

IF2011 MV423 IF-Ia 21

La molécule anticorps

- La molécule anticorps ou immunoglobuline est un hétérodimère composé de 2 chaînes lourdes (IgH) et 2 chaînes légères (IgL κ ou λ).
- Chaque chaîne comprend une région constante et une région variable
- Les chaînes IgH et IgL sont organisées en domaines
- La région variable porte le site de liaison à l'antigène ou site anticorps (Ac)

Figure 3-1 part 2 of 3 Immunobiology, 6/e. © Garland Science 2005

IF2011 MV423 IF-Ia 22

Ig membranaire – Ig sécrétée

© Current Biology 14/ Garland Publishing

lymphocyte B **plasmocyte**

IF2011 MV423 IF-Ia 24

5 classes d'immunoglobulines

Figure 4-17 Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition © 2007 W.H. Freeman and Company

IF2011 MV423 IF-Ia 28

Organisation des gènes C du locus IgH

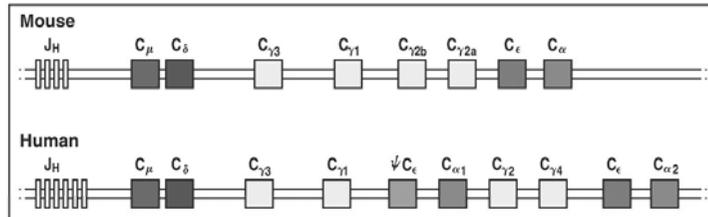


Figure 4-19 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Organisation des domaines Ig (1)

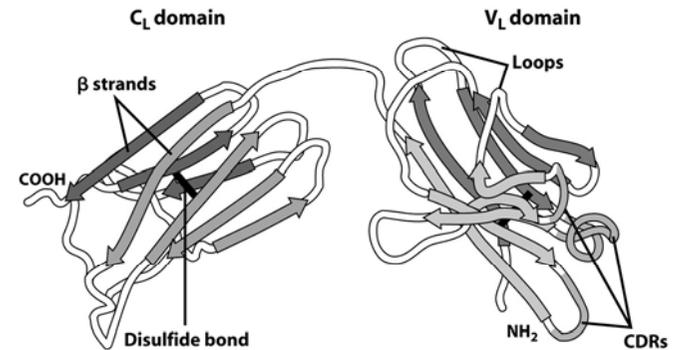


Figure 4-11a Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition © 2007 W. H. Freeman and Company

Organisation des domaines Ig (2)

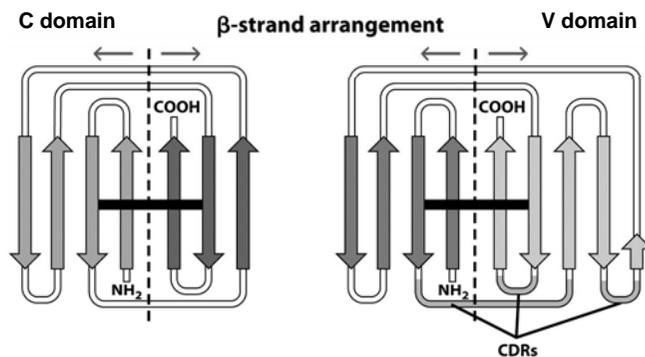
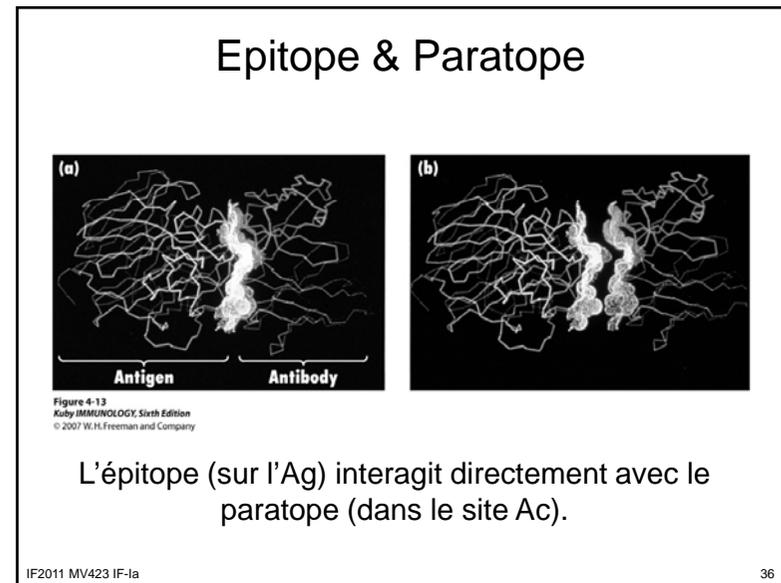
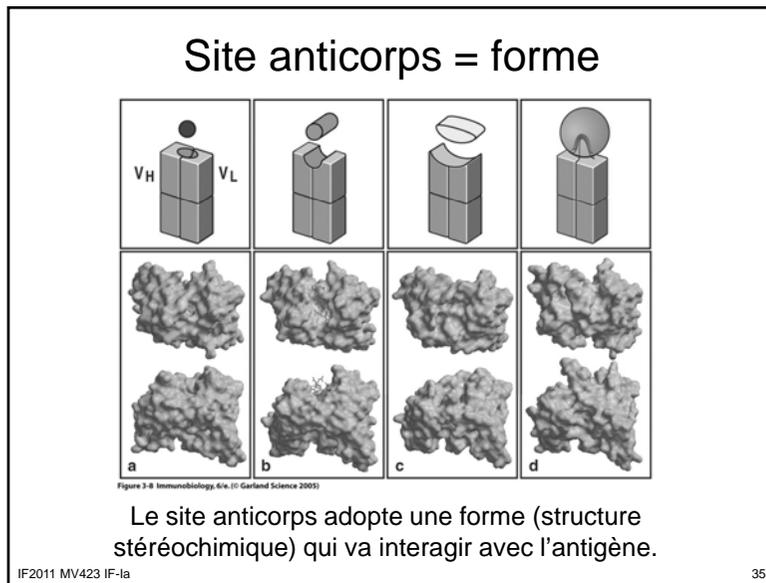
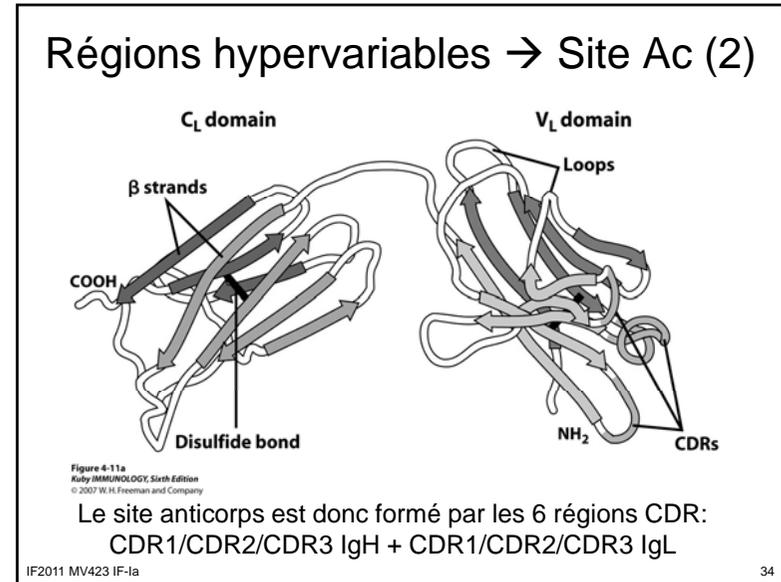
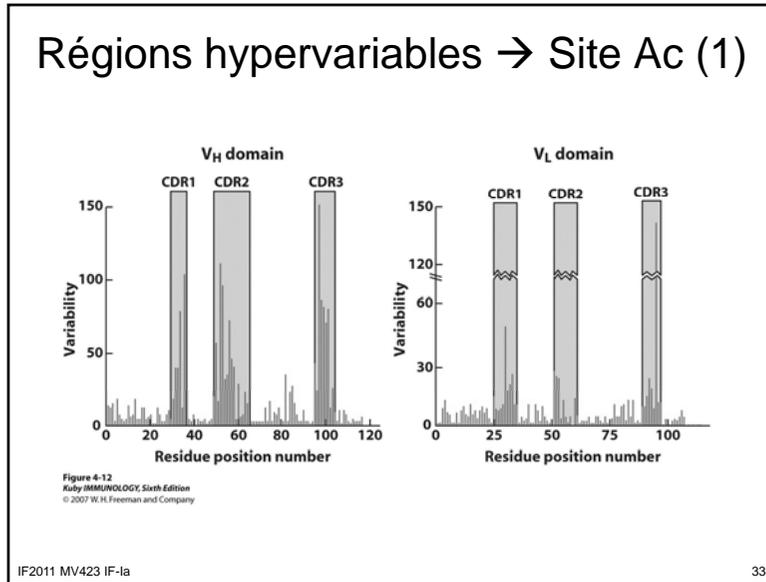


Figure 4-11b Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition © 2007 W. H. Freeman and Company

Immunoglobulines, Antigènes & Réaction Antigène-Anticorps

1. Immunogénicité & Antigénicité
2. Epitope
3. Structure des anticorps
4. **Site anticorps**
5. Propriétés fonctionnelles
6. Réaction antigène-anticorps
7. Conclusion



Immunoglobulines, Antigènes & Réaction Antigène-Anticorps

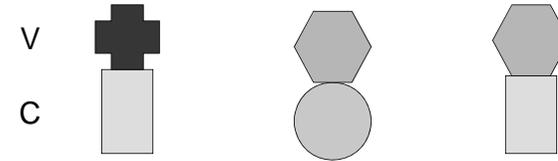
1. Immunogénicité & Antigénicité
2. Epitope
3. Structure des anticorps
4. Site anticorps
- 5. Propriétés fonctionnelles**
6. Réaction antigène-anticorps
7. Conclusion

IF2011 MV423 IF-Ia

37

Fonctions anticorps et effectrice

Fonction spécifique = Fonction anticorps



Fonction non spécifique = Fonction effectrice

IF2011 MV423 IF-Ia

39

Propriétés fonctionnelles des anticorps

	Immunoglobulin								
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM	IgA1	IgA2	IgD	IgE
Classical pathway of complement activation	++	+	+++	-	+++	-	-	-	-
Alternative pathway of complement activation	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Placental transfer	+++	+	++	+	-	-	-	-	-
Binding to macrophage and phagocyte Fc receptors	+	-	+	+	-	+	+	-	+
High-affinity binding to mast cells and basophils	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
Reactivity with staphylococcal Protein A	+	+	+	+	-	-	-	-	-

Figure 4-17 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

IF2011 MV423 IF-Ia

40

Immunoglobulines, Antigènes & Réaction Antigène-Anticorps

1. Immunogénicité & Antigénicité
2. Epitope
3. Structure des anticorps
4. Site anticorps
5. Propriétés fonctionnelles
- 6. Réaction antigène-anticorps**
7. Conclusion

IF2011 MV423 IF-Ia

41

La réaction antigène - anticorps

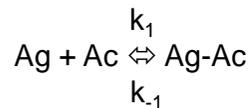
- La réaction antigène-anticorps est une association bimoléculaire semblable à une réaction enzyme-substrat.
- C'est une association non-covalente et réversible.
- Elle met en jeu plusieurs forces d'interaction:
 - Liaisons hydrogènes
 - Liaisons ioniques
 - Interactions hydrophobes
 - Forces de van der Waals

Forces des interactions Ag-Ac

Noncovalent forces	Origin	
Electrostatic forces	Attraction between opposite charges	$-NH_3^+ \quad OOC^-$
Hydrogen bonds	Hydrogen shared between electronegative atoms (N,O)	$\begin{array}{c} >N-H \cdots O=C< \\ \delta^- \quad \delta^+ \quad \delta^- \end{array}$
Van der Waals forces	Fluctuations in electron clouds around molecules oppositely polarize neighboring atoms	$\begin{array}{c} \delta^+ \quad \delta^- \\ \delta^- \quad \delta^+ \end{array}$
Hydrophobic forces	Hydrophobic groups interact unfavorably with water and tend to pack together to exclude water molecules. The attraction also involves van der Waals forces	$\begin{array}{c} H > O \quad H > O \\ \delta^- \quad \delta^+ \quad \delta^- \quad \delta^+ \\ H < O \quad H < O \\ \delta^+ \quad \delta^- \quad \delta^+ \quad \delta^- \end{array}$

Figure 3-9 Immunobiology, 6/e, (© Garland Science 2005)

Réaction Ag-Ac & Affinité



- k_1 (L/mol/s) constante de vitesse aller (association)
- k_{-1} (s⁻¹) constante de vitesse retour (dissociation)
- $K_a = k_1 / k_{-1}$ constante d'association = affinité

$$K_a = [Ag-Ac] / [Ag] [Ac]$$

Rem: le modèle concerne la liaison d'un site de liaison anticorps (Ac) avec un antigène (Ag) monovalent.

Exemples d'affinité de liaison Ag-Ac

Antibody	Ligand	k_1	k_{-1}	K_a	K_d
Anti-DNP	e-DNP-L-lysine	8×10^7	1	1×10^8	1×10^{-8}
Anti-fluorescein	Fluorescein	4×10^8	5×10^{-3}	1×10^{11}	1×10^{-11}
Anti-bovine serum albumin (BSA)	Dansyl-BSA	3×10^5	2×10^{-3}	1.7×10^8	5.9×10^{-9}

SOURCE: Adapted from H. N. Eisen, 1990, *Immunology*, 3rd ed., Harper & Row, Publishers.

Table 6-1 Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition © 2007 W.H. Freeman and Company

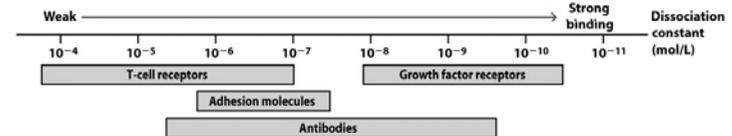
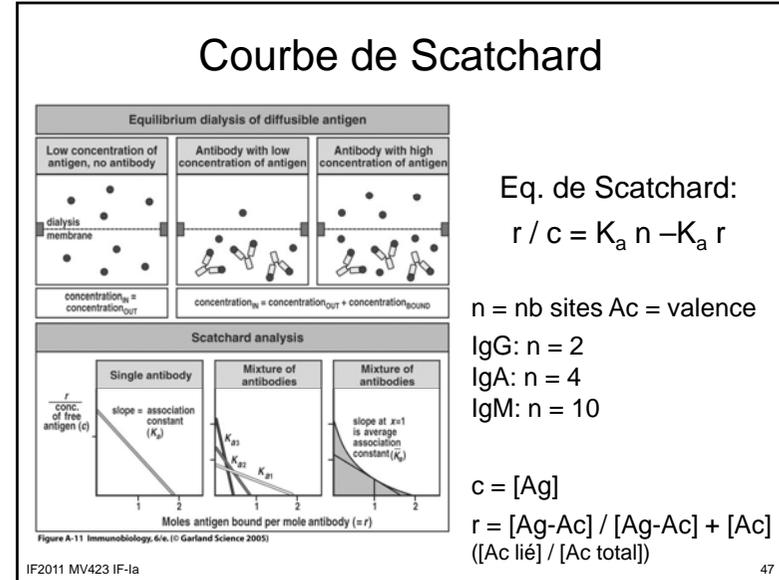
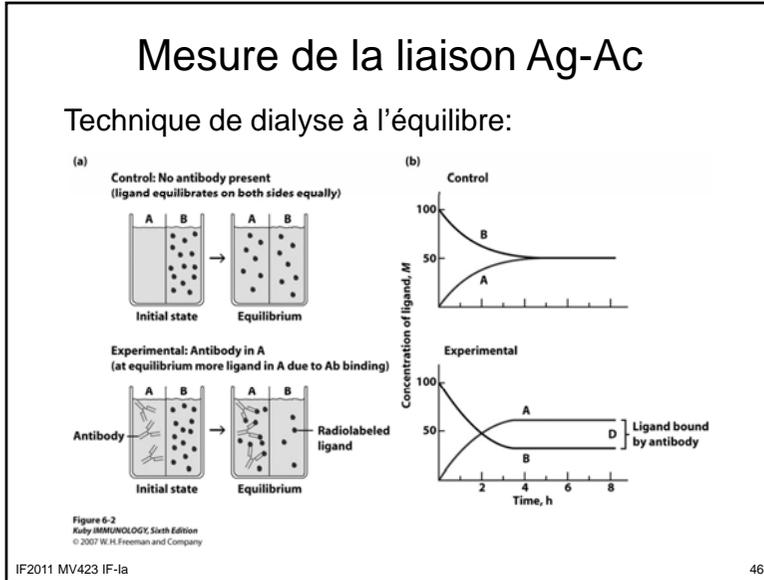


Figure 9-12a Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition © 2007 W.H. Freeman and Company



Affinité & Avidité

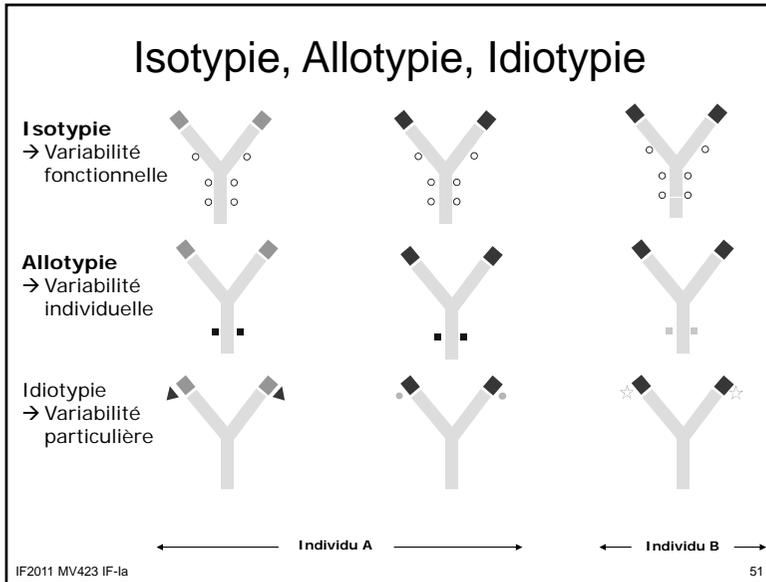
- L'avidité est la résultante des affinités des multiples sites de liaison.
- L'avidité est une meilleure mesure de la capacité de liaison au sein d'un système biologique.
- Pour une IgG, avidité théorique maximale:
 $K_a \times K_a = K_{eq} = [Ag-Ac] / [Ag] [Ac]$
- En réalité, $K_{eq} < K_a^2$, en raison des contraintes géométriques. Néanmoins, $K_{eq} \gg K_a$.
- $K_{eq} \text{ IgM} > K_{eq} \text{ IgG}$ du fait de la valence IgM malgré $K_a \text{ IgM} < K_a \text{ IgG}$.

IF2011 MV423 IF-Ia 48

Immunoglobulines, Antigènes & Réaction Antigène-Anticorps

1. Immunogénicité & Antigénicité
2. Epitope
3. Structure des anticorps
4. Site anticorps
5. Propriétés fonctionnelles
6. Réaction antigène-anticorps
7. Conclusion

IF2011 MV423 IF-Ia 49



Anticorps polyréactifs

Table III. Polyreactivity of anti-DNA mAbs with or without N-addition in H-CDR3^a

mAb	N-region(s) in H-CDR3	Actin	Myosin	Thyroglobulin	IgG
64.9D	N ⁺	-	-	-	-
64.22.2	N ⁺	+++	+++	+++	+
70.1.4	N ⁺	+	+	+	-
70.3.1	N ⁺	+	-	-	-
64.3All	N ⁺	+	+	+	+++
A.24.7	N ⁰	-	-	-	-
3.4.1	N ⁰	++	+	++	-
A.18.13	N ⁰	-	-	-	-
64.18AI	N ⁰	-	-	-	-
8.46.2	N ⁰	-	-	-	-
8.3.6	N ⁰	+	+++	-	-
A.1.11	N ⁰	-	-	-	-
64.8DI	N ⁰	-	-	-	-
27.3Ela	N ⁰	++	+++	+++	+++

^a Binding of supernatant mAbs (1 µg/ml) to immobilized Ags was tested by ELISA. The results are expressed as the OD at 492 nm: (-) represents OD < 0.1; +, 0.1 < OD < 0.3; ++, 0.3 < OD < 0.5; +++, OD > 0.5. In both N⁺ and N⁰ groups, mAbs were classified in decreasing order of their relative avidity for ssDNA (cf Fig. 1).

Comment?
-Epitope redondant
-Epitopes dégénéré
-Epitopes distincts
- ...

Weller, S. et al. (1997) *J.Immunol.* 159:3890-3898. 52

