

IMMUNOLOGIE

La spécificité des immunoglobulines et des récepteurs T

Informations scientifiques

L'infection par le VIH entraîne des réactions immunitaires de l'organisme qui se traduisent par la production d'anticorps (IgG dirigés contre des peptides de l'enveloppe virale ou de l'enveloppe protéique protégeant le matériel génétique du virus) et la production de LT cytotoxiques (capables de se fixer sélectivement sur des peptides viraux présentés par les cellules infectées, entraînant la lyse de ces cellules).

Les immunoglobulines et les récepteurs T sont des molécules protéiques capables de se lier spécifiquement à un déterminant antigénique. Cependant, si les immunoglobulines sont capables de « reconnaître » directement l'antigène, les récepteurs T ne peuvent le « reconnaître » que s'il est présenté par les molécules HLA de l'organisme (double spécificité).

Les immunoglobulines

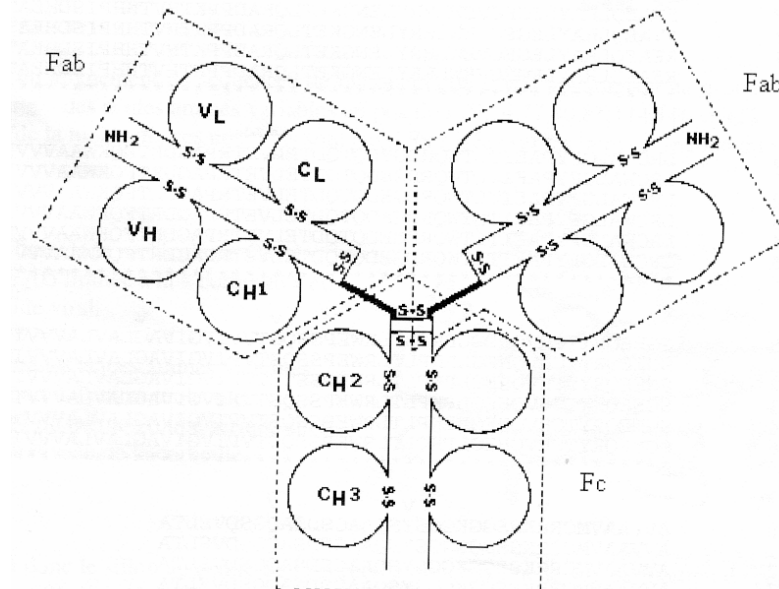
La molécule d'immunoglobuline est très volumineuse (1 336 acides aminés) ; c'est un dimère dont chaque monomère est constitué d'une chaîne lourde (H), de 440 à 450 acides aminés environ, et d'une chaîne légère (L), de 200 à 220 acides aminés environ. Ces chaînes sont organisées en domaines, constitués chacun de 110 à 120 acides aminés. Chaque chaîne lourde comporte quatre domaines globulaires réunis par des petits segments de liaison : trois domaines constants (CH) pour toutes les immunoglobulines et un domaine variable (VH) d'une immunoglobuline à l'autre. Chaque chaîne légère est constituée d'un domaine constant (CL) et d'un domaine variable (VL).

Des ponts disulfures solidarisent l'ensemble de la molécule.

La molécule d'immunoglobuline a été cristallisée en deux morceaux : les deux fragments Fab (*Fragment Antigen Binding*) d'une part, le fragment Fc (*Fragment Cristallisable*) d'autre part. Elle possède une certaine flexibilité entre les fragments Fab et Fc ce qui permet l'écartement entre les deux sites de fixation antigénique en fonction de l'encombrement de l'antigène.

Chaque molécule d'immunoglobuline possède deux sites de fixation antigénique identiques, aux extrémités des deux fragments Fab.

Le document ci-dessous présente l'organisation d'une molécule d'IgG :

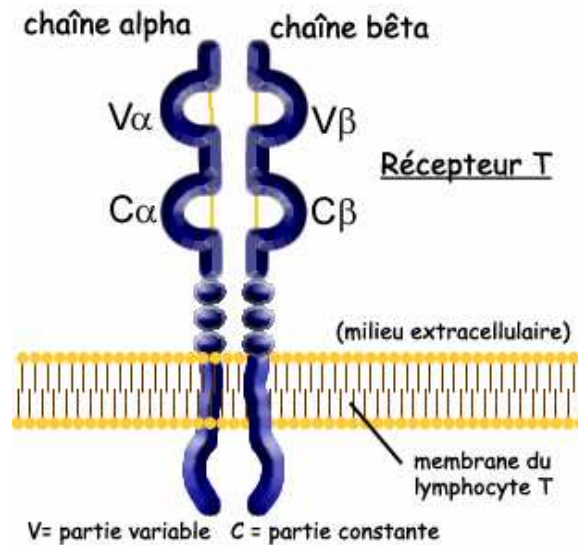


Les immunoglobulines interviennent dans la reconnaissance de l'antigène à deux niveaux :

- cellulaire : les lymphocytes B possèdent des récepteurs membranaires constitués par des IgM monomériques ; les IgM comportent un type de chaîne lourde (μ) qui possède, par rapport à la chaîne lourde γ des IgG, un domaine CH4 supplémentaire prolongé par une queue polypeptidique qui permet un ancrage dans la membrane ;
- plasmatique : les lymphocytes B, transformés en plasmocytes, libèrent des IgG dans le plasma.

Les récepteurs T des lymphocytes T

Un récepteur T est un dimère constitué d'une chaîne alpha et d'une chaîne bêta. Chacune de ces chaînes est constituée d'un domaine constant d'un récepteur T à l'autre, et d'un domaine qui varie selon les récepteurs T et qui est donc responsable de la spécificité.



Pistes d'exploitation pédagogique des données fournies

L'utilisation combinée du logiciel *RasTop* (fichiers *1F58.pdb*, *ACY.pdb*, *1E6J.pdb*, *1NLD.pdb* et *1BD2b.pdb*) permet de visualiser les molécules étudiées avec *Anagène* et de mener une démarche pédagogique plus complète.

Bases moléculaires de la spécificité spatiale des immunoglobulines

Séquences et documents

Fichiers des séquences

Dans la banque de thèmes d'étude, le chemin **Immunologie/IgG/IgG anti VIH** permet d'atteindre **4 IgG anti VIH** qui charge le fichier *iggvih.edi* affichant les séquences protéiques des quatre chaînes lourdes et légères des fragments FAB de 4 IgG différentes contre des antigènes du VIH. Ces anticorps sont des immunoglobulines de Souris obtenues à la suite d'une immunisation avec des antigènes VIH. On ne peut pas les comparer avec les séquences des autres fichiers qui sont celles d'immunoglobulines humaines. En revanche, avec le logiciel *RasTop* par exemple, on peut visualiser la structure tridimensionnelle de ces immunoglobulines.

- ACY = IgG contre un épitope de l'antigène gp120 (protéine de l'enveloppe virale qui se lie au récepteur CD4 des cellules cibles du VIH ; cette protéine est codée par le gène « env » du virus) ;
- 1F58 = IgG contre un autre épitope de l'antigène gp120 ;
- 1E6J = IgG contre un épitope de l'antigène p24 (protéine formant la couche protéique interne du core du virus VIH ; cette protéine est codée par le gène « gag » du virus) ;
- 1NLD = IgG contre un épitope de l'antigène gp41 (protéine de l'enveloppe virale associée à la protéine gp120 et nécessaire à la fusion de cette enveloppe avec la membrane des cellules parasitées ; cette protéine est codée par le gène « env » du virus).

Documents fournis

Dans la banque de documents, le chemin **Immunologie/IgG/IgG anti VIH** permet de charger les fichiers :

- *IgG.bmp* qui présente la visualisation 3D obtenue avec le logiciel *RasTop* permettant de localiser les sites de fixation antigénique et de rappeler ce qu'est le fragment FAB ;
- *igg.jpg* qui révèle la structure tridimensionnelle d'une immunoglobuline ;
- *vih.bmp* qui affiche un schéma du VIH permettant de situer quelques protéines du virus qui constituent des antigènes contre lesquels sont produits des anticorps spécifiques (protéines P24, GP120, GP41 par exemple).

Fichiers des molécules en 3D

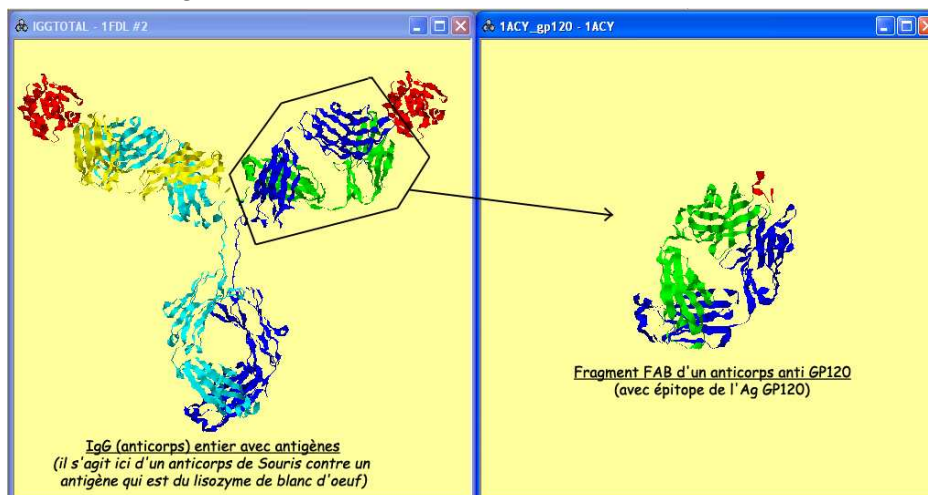
Dans le dossier 3D sous *Anagène2*, le répertoire **IgG** contient les fichiers *.pdb* suivants : *1ACY_gp120.pdb*, *1E6J.pdb*, *1F58.pdb*, *1NLD.pdb*, *IGGTOTAL.PDB* et *LYS.PDB*.

L'exploitation des données fournies permet d'expliquer la notion de spécificité des molécules d'IgG (anticorps). Les données fournies ici concernent des IgG dirigées contre des antigènes du VIH.

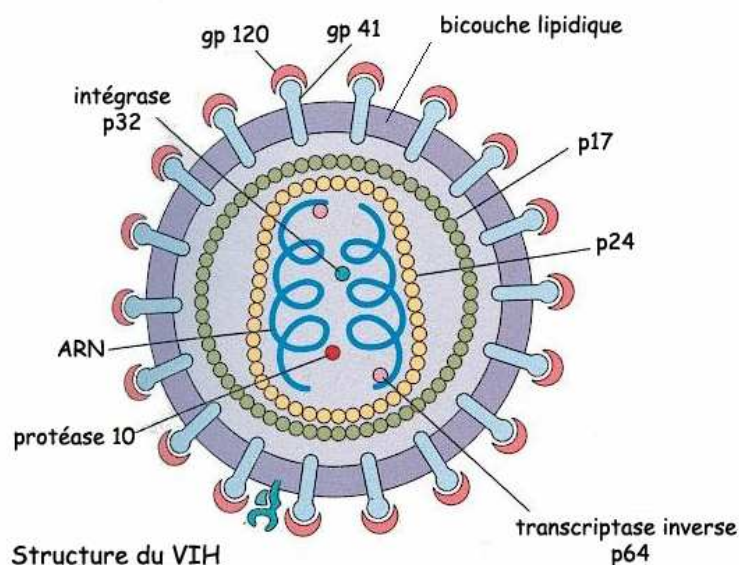
Prérequis

- Structure de la molécule d'IgG et localisation des sites de fixation antigénique.
- Mise en évidence de la spécificité des IgG.

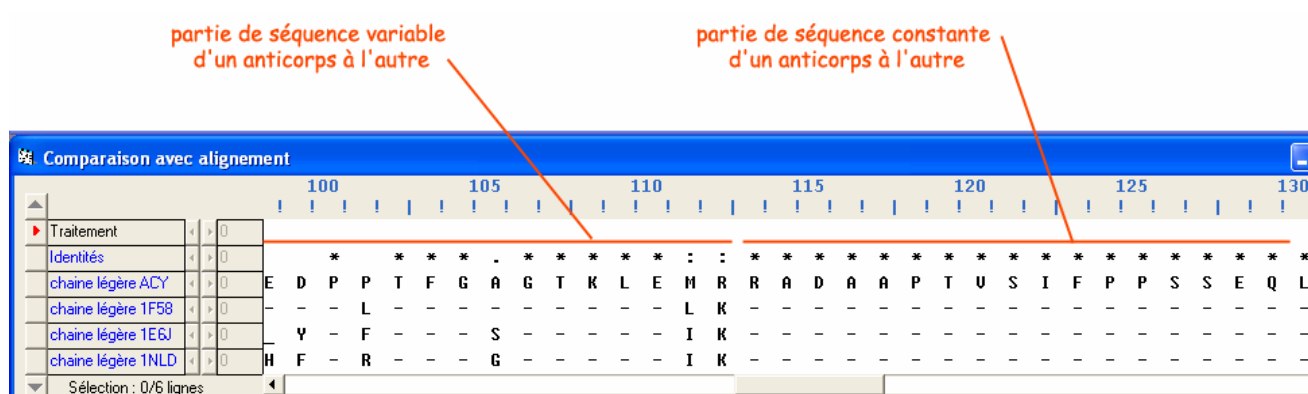
Le document *IgG.bmp* permet de rappeler la structure d'une molécule d'IgG, la localisation des sites de fixations antigéniques et de situer les fragments FAB (**ceux pour lesquels les séquences seront ensuite utilisées**).



Le document vih.bmp rappelle l'organisation du VIH et permet de situer les antigènes contre lesquels sont dirigés les IgG utilisés pour la démarche présentée.



La comparaison des chaînes lourdes et légères de quatre IgG différentes va permettre de mettre en évidence les différences qui existent entre les chaînes légères d'une part et les chaînes lourdes d'autre part.



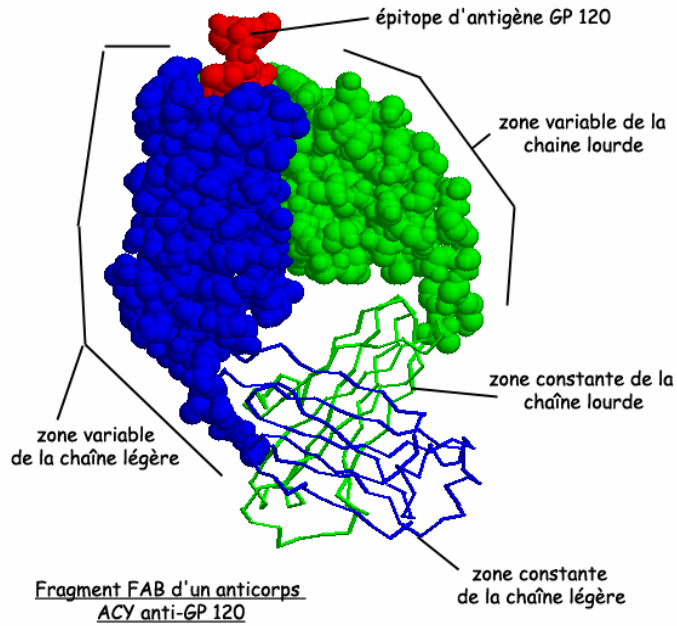
Résultat obtenu par alignement avec discontinuité de quatre chaînes légères (fragments FAB seulement) de quatre IgG différentes

On peut ainsi constater de nombreuses variations d'un IgG à l'autre au début des séquences (acides aminés 1 à 112), mais aucune variation dans le reste de la séquence. On dégage alors la notion de partie constante et de partie variable des chaînes légères.

Un travail similaire effectué pour les chaînes lourdes permet d'arriver au constat de l'existence d'une partie variable d'un IgG à l'autre (acides aminés 1 à 117) et d'une partie constante (malgré quelques petites variations tout de même...).

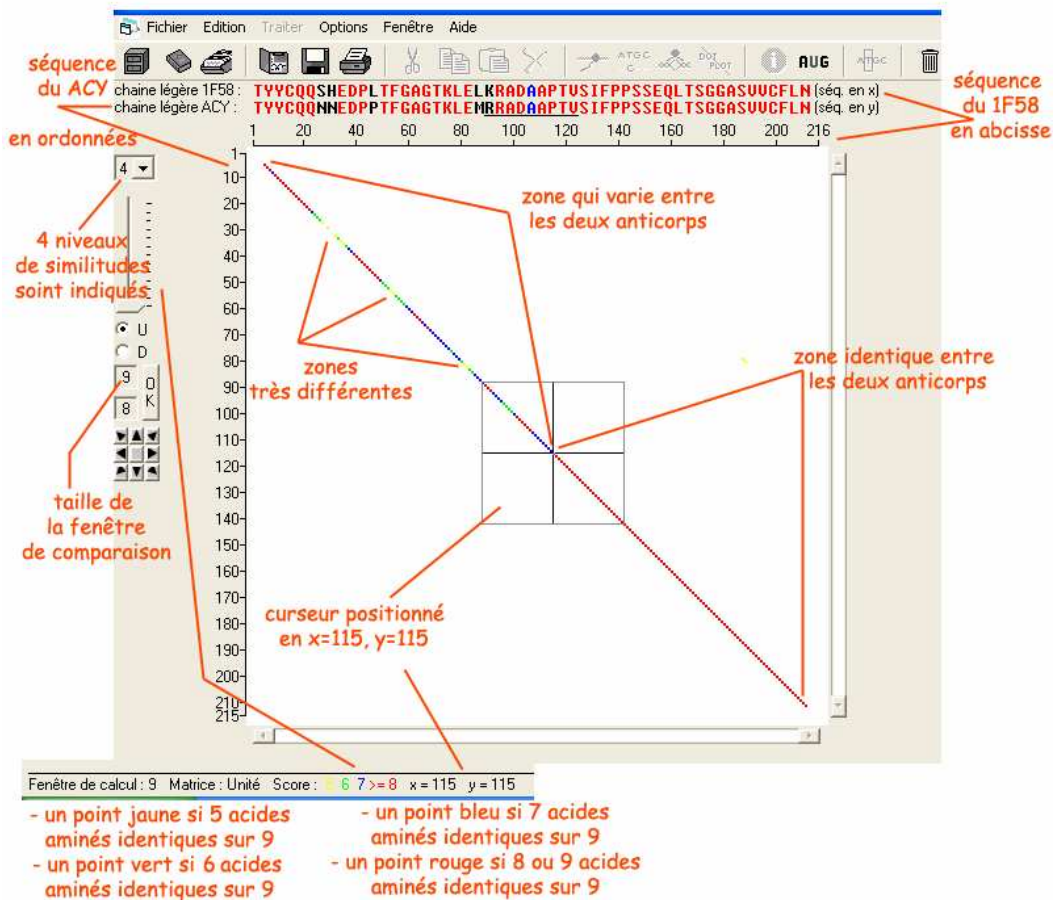
On peut alors faire l'hypothèse que la spécificité des IgG est liée à l'existence de ces zones variables des chaînes lourdes et légères. S'il en est ainsi, ces zones variables (et plus précisément hypervariables) doivent être impliquées dans le site antigénique.

La localisation sur l'une de ces molécules d'IgG (ACY par exemple) des parties variables et constantes (avec le logiciel *RasTop*) permet de constater que les parties variables des IgG sont au niveau du site de fixation antigénique. Le document igg.bmp montre le résultat que l'on peut obtenir avec le logiciel *RasTop* :



Utilisation de la fonction DotPlot d'Anagène

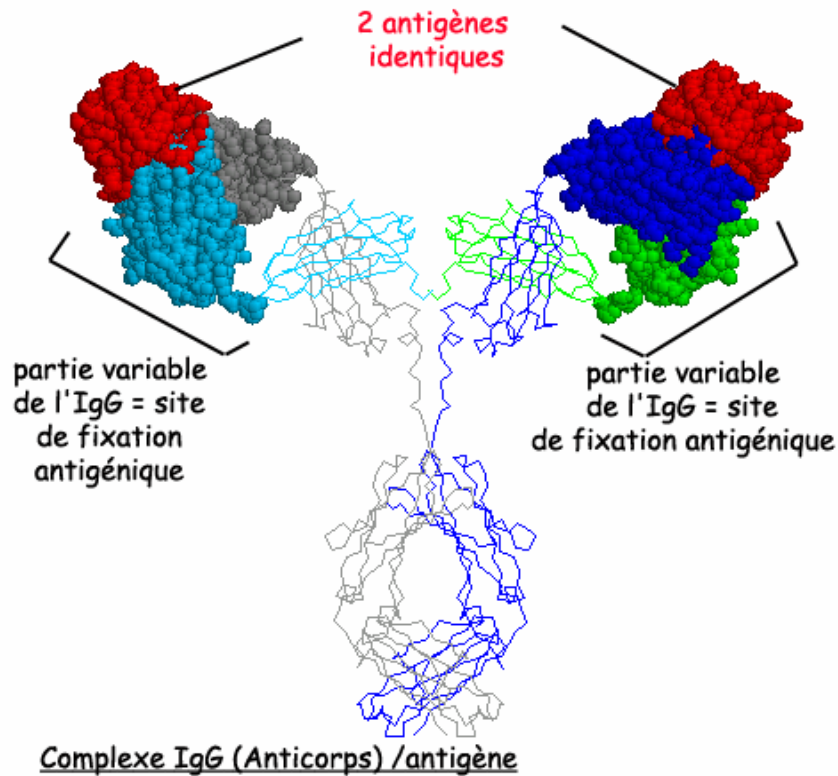
La comparaison des molécules d'IgG deux à deux peut aussi se faire avec la fonctionnalité DotPlot du logiciel. Cette fonctionnalité fournit un résultat plus « visuel » de la comparaison effectuée (qui équivaut à un alignement avec discontinuités) :



L'utilisation de cette fonctionnalité permet aussi de mieux repérer les sites hypervariables, au sein de la partie variable des IgG.

Bilan

On aboutit ainsi, en combinant l'exploitation des données fournies (pour *Anagène* et pour *RasTop*) à une représentation fonctionnelle de la molécule d'IgG :



Cette représentation est obtenue à partir d'un travail sur une IgG entière (IgG de Souris - fichier *IgGtotal.pdb*) : sélection et représentation en sphères des zones variables dans les quatre chaînes. Il y a été ajouté les antigènes correspondant à cette IgG (lysozymes de blanc d'œuf - fichier *lys.pdb*).

Exploitation de données complémentaires

Séquences et documents

Fichiers des séquences

Dans la banque de thèmes d'étude, le chemin **Immunologie/IgG/Structure d'une IgG** permet d'atteindre :

- **Chaîne eu** qui charge le fichier igg-4chaines-eu.edi ;
- **Chaîne complète** qui charge le fichier 2igg-completes.edi ;
- **Chaînes légères régions variables** qui charge le fichier igg-variables-chaines-legeres.edi ;
- **Chaînes lourdes régions variables** qui charge le fichier igg-variables-chaine-lourde.edi.

Documents fournis

Dans la banque de documents, le chemin **Immunologie/IgG** permet d'atteindre **Structure d'une IgG** pour charger les fichiers IgG.bmp, igg.jpg et vih.bmp.

Les séquences précédemment utilisées sont limitées aux fragments fab.

On peut souhaiter débiter par une analyse de la molécule complète d'immunoglobuline. On dispose à cette fin d'autres données qui sont en rapport avec des anticorps humains autres que des immunoglobulines anti VIH.

L'analyse du document igg.jpg révèle que la molécule d'anticorps est formée de quatre chaînes, deux longues (lourdes), et deux plus courtes (légères).

Le fichier igg-4chaines-eu.edi fournit les séquences des deux chaînes légères et des deux chaînes lourdes d'une IgG humaine dirigée contre un déterminant antigénique d'un virus de la grippe. La comparaison des séquences des 4 chaînes de cette immunoglobuline révèle qu'elles sont identiques deux à deux, ce qui permet une schématisation plus précise de la molécules, sans toutefois fournir de réponse au problème de l'origine de la spécificité.

Le fichier 2igg-completes.edi fournit les séquences des chaînes lourdes et des chaînes légères de deux immunoglobulines humaines dirigées contre des déterminants antigéniques différents (l'un contre un déterminant antigénique d'un virus de l'hépatite, l'autre contre un déterminant antigénique d'un virus de la grippe). La comparaison des chaînes lourdes de ces deux IgG montre qu'elles présentent une région quasi identique (acides aminés 123 à 458), et une région comportant de nombreuses différences entre les deux molécules (acides aminés 1 à 122). De la même façon, la comparaison des chaînes légères de ces deux IgG montre l'existence d'une région quasi identique (acides aminés 100 à 215) et d'une région présentant de nombreuses différences dans la séquence d'acides aminés (acides aminés 1 à 99). On peut ainsi dégager la notion de région constante et de région variable d'un anticorps, et donc préciser encore le schéma de la molécule d'IgG. Cette conclusion peut être renforcée par la comparaison des chaînes légères et des chaînes lourdes de 4 molécules d'IgG anti-VIH (ici on compare donc 4 IgG dirigés contre 4 déterminants antigéniques différents d'un même virus).

Les fichiers igg-variables-chaines-legeres.edi et igg-variables-chaines-lourdes.edi contiennent les séquences des parties variables des chaînes légères et des chaînes lourdes de plusieurs molécules d'IgG humaines, dirigées contre des antigènes différents. L'utilisation du fichier igg-variables-chaines-legeres.edi permet une analyse plus fine des régions variables des chaînes légères et la reconnaissance de zones peu variables et d'autres très variables (hypervariables). Il en est de même de la comparaison des chaînes lourdes (fichier igg-variables-chaine-lourde.edi). Cela conduit à affiner encore plus la schématisation de la molécule d'anticorps en y localisant les zones hypervariables. Cette schématisation permet de réfléchir sur l'origine de la spécificité des anticorps et d'émettre l'hypothèse qu'elle est dépendante des zones hypervariables. Ces zones hypervariables peuvent aussi être mises en évidence avec les anticorps anti VIH de Souris.

Bases moléculaires de la spécificité spatiale des récepteurs T

Séquences et documents

Fichiers des séquences

Dans la banque de thèmes d'étude, le chemin **Immunologie/Récepteur des lymphocytes T** permet d'atteindre **Structure TCR** pour charger le fichier tcr-seq.edi affichant les séquences protéiques des chaînes alpha et bêta de 3 récepteurs T différents (1A07, 1BD2, 1J8H), reconnaissant des peptides viraux différents (pas forcément du VIH).

Documents fournis

Dans la banque de documents, le développement de l'arborescence **Immunologie** permet d'atteindre **Récepteur des lymphocytes T** pour charger le fichier recepteurT.bmp affichant la visualisation 3D d'un récepteur T complexé avec un peptide antigénique viral.

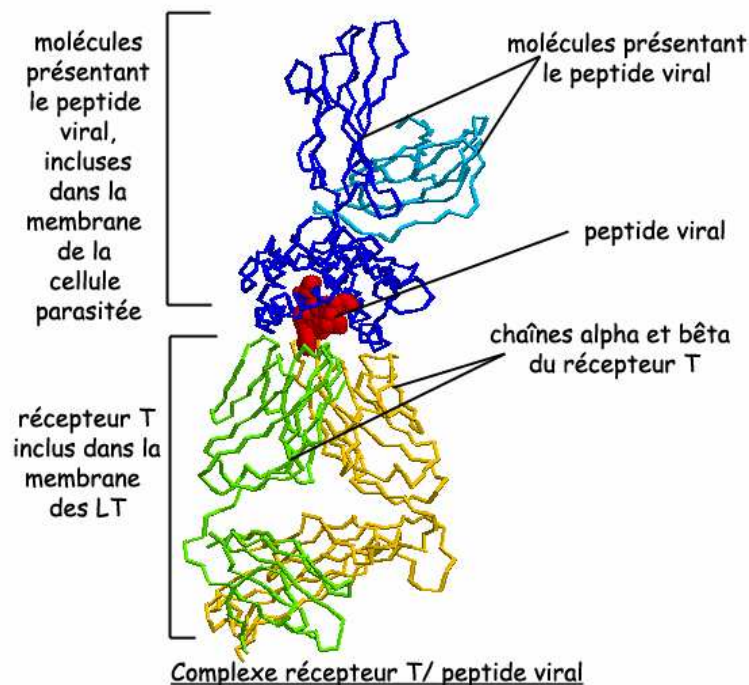
Fichiers des molécules en 3D

Dans le dossier 3D sous Anagene2, le répertoire TCR contient les fichiers .pdb suivants : 1a07.pdb, 1a07b.pdb, 1BD2.PDB, 1bd2b.pdb, 1J8H.PDB, 1j8hb.pdb, 1QSF.PDB et 1qsfb.pdb.

Pré requis

Spécificité des lymphocytes T grâce à leurs récepteurs T

Le document recepteurT.bmp permet de présenter la structure d'un récepteur T et de constater que le contact avec le peptide viral ne se fait qu'à une extrémité de ce récepteur :



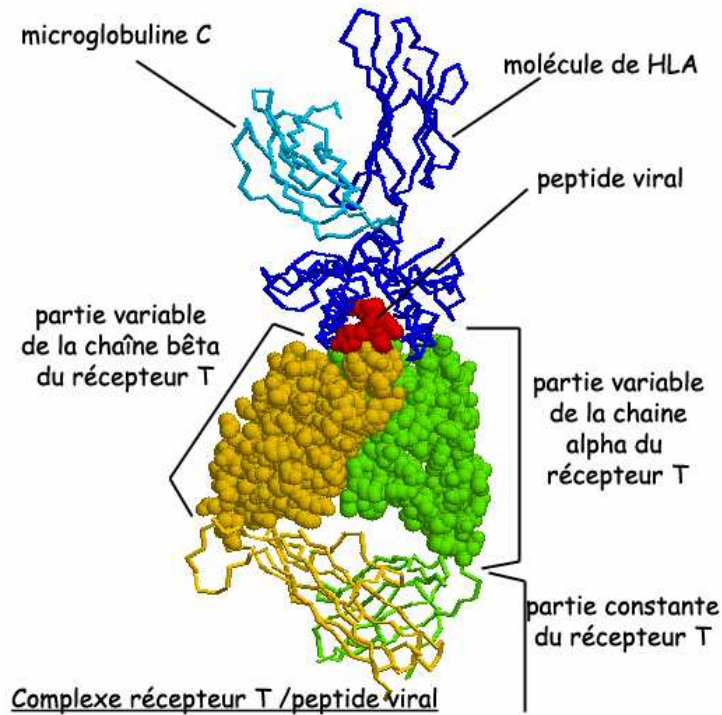
La comparaison des chaînes alpha entre elles et des chaînes bêta entre elles des trois récepteurs T différents permet de mettre en évidence une partie constante d'un récepteur T à l'autre et une partie variable :

séquence variable d'un récepteur T à l'autre

séquence constante d'un récepteur T à l'autre

Comparaison avec alignement		105	110	115	120	125	130
► Traitement	< > 0						
Identités	< > 0	* * * * *	* * * * *	* * * * *	* * * * *	* * * * *	* * * * *
alpha1A07TCR.pro	< > 0	K L Q F G A G T Q U U U T P D I Q N P D P A U Y Q L R D S					
alpha1BD2TCR.pro	< > 0	- U - - Q - - R L T I N - N - - - - - - - - - - - - -					
alpha1J8TCR.pro	< > 0	- T - - T - - R L T I I - N - - - - - - - - - - - - -					
Sélection : 0/5 lignes	< >						

Là aussi, l'hypothèse de l'implication de ces zones variables dans la spécificité des récepteurs peut être faite et testée. Avec *RasTop*, il est possible de localiser sur la structure d'un récepteur T les zones variables et voir si, au moins en partie, elles sont impliquées dans le site de reconnaissance antigénique.



Remarque

La comparaison des récepteurs T deux à deux peut aussi s'effectuer avec la fonctionnalité **Dot Plot** du logiciel *Anagène* (comme pour les IgG).