

I2. La spécificité antigène-anticorps à l'échelle moléculaire.

La **réaction innée** repose sur des cellules (macrophages, mastocytes, cellules dendritiques...) qui ont des récepteurs **très peu spécifiques** (= ils reconnaissent beaucoup de signaux de danger différents). Ce n'est pas le cas de la **réaction adaptative** dont les effecteurs (= les cellules qui agissent) sont les lymphocytes (exemple : lymphocytes B).

On veut montrer ici que les **anticorps**, qui sont des protéines synthétisées lors de la réaction adaptative, sont **très spécifiques** de ce qui s'appelle des **antigènes** (= des molécules reconnues par le système immunitaire).

Comment expliquer la spécificité antigène - anticorps ?

Pour répondre à la problématique, on vous demande :

- **d'exploiter** les fichiers sous libmol et Anagène pour **déterminer** la structure de l'anticorps (ou immunoglobuline) et ses principales propriétés ;
- **d'expliquer** pourquoi un anticorps est strictement spécifique d'un antigène.

On demande d'illustrer vos propos par plusieurs copies d'écran légendées et titrées. Un schéma légendé de l'AC est également demandé.

Ressources complémentaires

Document 1. Les données issues de libmol.

- **Ouvrir** libmol <https://libmol.org> dans un navigateur puis **rechercher** dans la librairie de molécules le fichier « immunoglobuline » (nom réel = modèle théorique d'un anticorps complet). Apparaît alors à l'écran une molécule d'anticorps circulant (ou immunoglobuline).
- **Représenter** la molécule d'anticorps en sphères : les atomes ont alors les couleurs conventionnelles. Vous devez d'ailleurs repérer des atomes jaunes qui sont des atomes de soufre (on en reparlera un peu plus bas)
- **Repérer** les quatre chaînes d'acides aminés qui constituent cet anticorps en colorant par chaîne : on en trouve deux courtes qualifiées de légères et deux longues qualifiées de lourdes.
Note : codage des chaînes dans libmol (en passant la souris dessus, le nom de la chaîne s'affiche à l'écran). Ici, les chaînes légères sont identifiées L et M (« light chain ») et les lourdes sont identifiées H et I (« heavy chain »).
- Vous pouvez par la suite mieux appréhender la structure de l'anticorps en le représentant en rubans. On constate alors qu'il reste une partie en sphères : c'est un glucide hors-programme que vous devez masquer. Il vous permet cependant d'orienter l'anticorps, puisqu'il est situé dans la partie basse de la molécule (la molécule a une forme de « Y ». Le glucide est situé sous la fourche du Y : cela signifie donc que l'anticorps est à l'envers dans le fichier). Pour le **masquer**, aller dans « séquence », puis **rechercher** les glucides (codés 500 à 508 en fin de séquence des deux chaînes lourdes = les plus longues). Les **sélectionner** tous et les **masquer**.
- On veut maintenant visualiser les liaisons covalentes qui relient les diverses chaînes de l'AC : ce sont les ponts disulfures (= liaison covalente entre deux atomes de soufre de deux acides aminés cystéine). Pour les **visualiser**, il faut désormais les faire apparaître : pour cela, cliquer sur l'icône à droite de votre écran :

- **Sélectionner** alors « afficher les ponts disulfures ». Vous devez alors en visualiser plusieurs, dont quatre ponts inter-chaînes : ils sont situés entre des chaînes de couleurs différentes.
- Une fois ces opérations réalisées, **faire** une copie d'écran, **légendé** et **titrer** l'anticorps avec le logiciel de votre choix. Les légendes attendues correspondent aux différentes observations (attention : il faudra rajouter d'autres légendes par la suite).
- On souhaite désormais avoir une idée de la longueur d'un anticorps. Il existe pour cela un outil « mesures » en haut à droite (voir image précédente : il est à gauche de l'appareil photo). Pour **effectuer** une mesure, il faut **activer** la mesure de distance (curseur sur « on ») et **cliquer** à deux endroits de la molécule (atome 1 et atome 2). La longueur apparaît alors.
- **Mesurer** ainsi la hauteur de la molécule (il faut donc qu'elle soit correctement orientée) : comme la molécule n'est pas en « ligne droite », il faut faire deux mesures consécutives et les additionner.

Document 2. Les données issues d'Anagène.

- **Charger** dans Anagène le fichier igg.edi. Il contient les séquences des quatre chaînes d'une même immunoglobine. **Comparer** d'une part les chaînes A1 et A2 (chaînes lourdes), puis B1 et B2 (chaînes légères), puis les quatre en même temps. **Conclure** (**donner** les propriétés des quatre chaînes de l'immunoglobine).
- **Charger** le fichier chaine_h.edi. Il contient les séquences de huit chaînes lourdes d'individus différents. **Comparer** les chaînes lourdes et **conclure** (déterminer la longueur des parties variable et constante).
- **Noter** toutes les positions où l'on trouve au moins 4 acides aminés différents pour les huit chaînes.
- **Réaliser** le même travail avec le fichier chaine_l.edi qui contient les séquences de 9 chaînes légères d'individus différents.
- Une fois les acides aminés très différents des chaînes lourdes et légères repérés, les **mettre** en évidence sur le modèle d'anticorps exploité dans le document 1 (en sphère et en autre couleur). Ces acides aminés correspondent à des zones hypervariables des anticorps. **Conclure**.

Document 3. Nouvelle exploitation de libmol.

On veut désormais expliquer comment un anticorps se lie à un antigène.

- **Ouvrir**, dans un nouvel onglet le fichier Complexe_Anticorps_Antigene.pdb qui représente la structure d'une immunoglobuline (anticorps) en complexe avec un antigène, la nucléase du staphylocoque.
- **Utiliser** l'affichage en sphère, puis la coloration par chaîne pour distinguer les diverses chaînes :
 - H et I = chaînes lourdes ;
 - L et M = chaînes légères ;
 - A et B = antigène.
- **Représenter** l'ensemble en ruban.
- **Sélectionner** ensuite uniquement les AA variables des chaînes légères et lourdes par un glisser-déposer et les **mettre** en sphères (cela signifie donc que le reste de la molécule et l'antigène restent en ruban).
- **Sélectionner** les antigènes et les **passer** en sphères.

Aide pour répondre à la problématique, **observer** la complémentarité de forme entre l'antigène et l'anticorps).

- Ne pas oublier de **rédigier** un bilan final synthétique : la structure de l'anticorps, ses caractéristiques et la spécificité de liaison avec l'antigène.