

Bioinformatique et biostatistiques appliquées à la biologie

Enseignements d'Immuno-informatique-
IMGT®, the international ImMunoGeneTics information system®

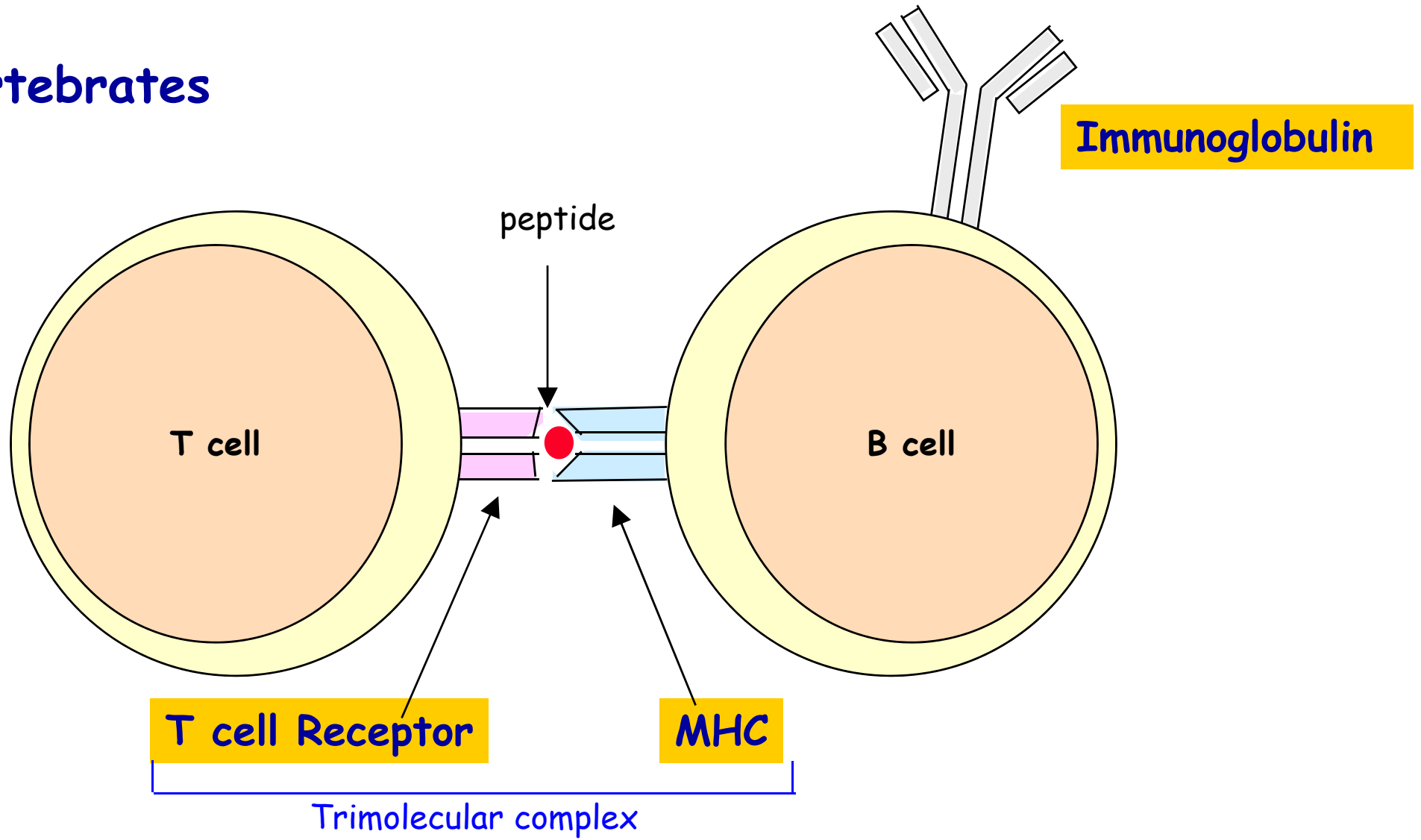
Séances : Vendredi 25 octobre

Souphatta SASORITH

- **Rappels sur les IG et IMGT®**
- **Structure 3D du V-DOMAIN**
 - Caractéristiques du repliement de type IG
 - Concept des domaines dans IMGT® (V-DOMAIN et C-DOMAIN)
 - Description (domaines, chaînes, récepteurs) de façon standardisé
 - Structure d'un V-DOMAIN (VH et V-KAPPA)
- **Différents formats d'anticorps (scFv, Fab, VH de dromadaire)**
 - Rappels sur la synthèse des IgG de dromadaire et de lama
 - Comparaison de la structure d'un VH de dromadaire avec un VH classique (1jto)
- **Interaction anticorps-antigène**
 - Amino acides : charges, polarité des chaînes latérales, liaison hydrogène
 - Structure 3D d'un complexe IG/lysozyme (1a2y)

IMGT domain of research: the adaptive immune system

Vertebrates

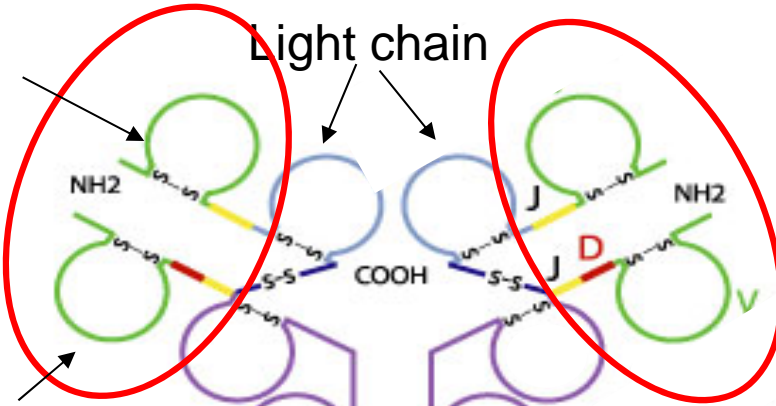


Immunoglobulin (IG)

T cell receptor (TR)

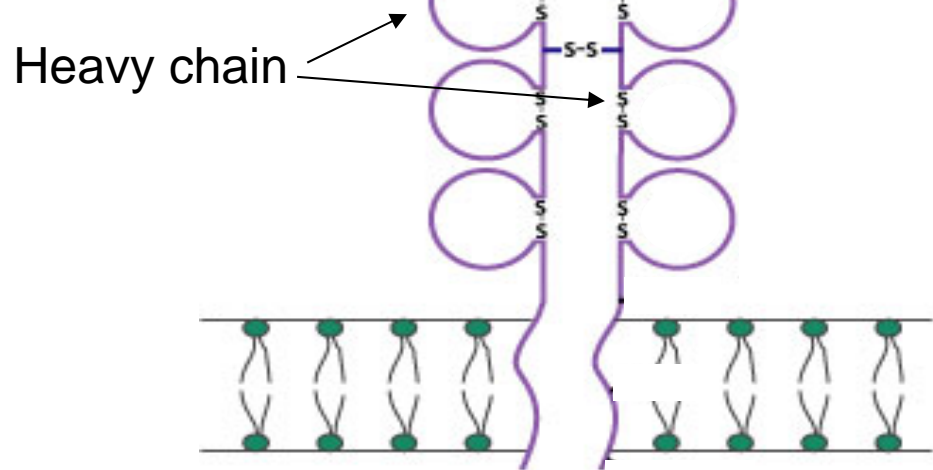
V-DOMAIN

V-J-REGION



V-DOMAIN

V-D-J-REGION



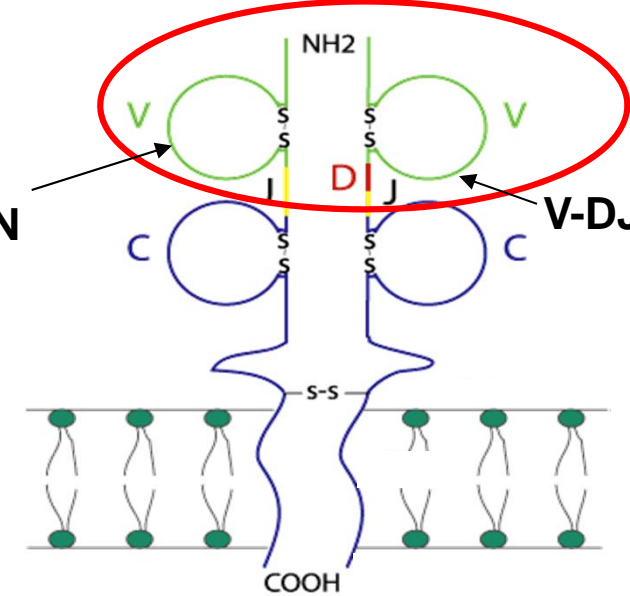
Membrane IgM

Contribution of the
2 V-DOMAINS
to the antigen binding site

Alpha - Beta
Gamma - Delta

V-J-REGION

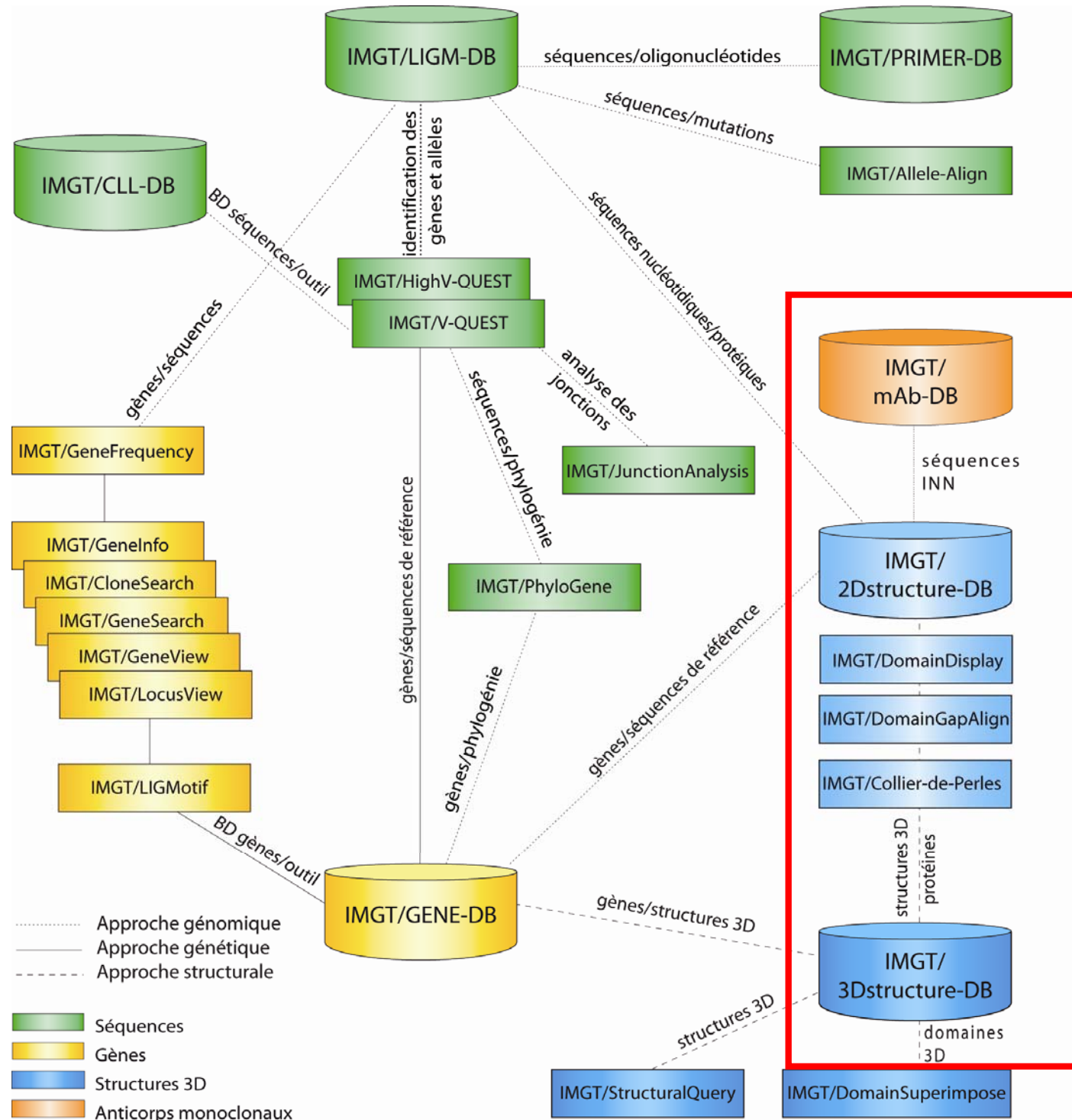
V-DJ-REGION



T cell receptor

IMG T databases and tools

IMGT® ImMunoGeneTics information system®



7 bases de données

19 outils

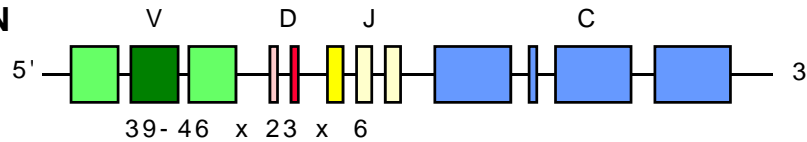
15 000 pages web

Origines de la diversité des domaines variables des immunoglobulines

Immunoglobulin (IG) synthesis

150 FUNCTIONAL IG GENES

HEAVY CHAIN

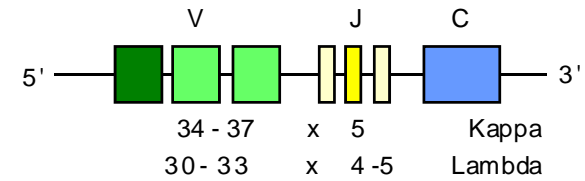


6300 POTENTIAL RECOMBINATIONS



ABOUT 6.3×10^6 POSSIBILITIES

N-DIVERSITY
SOMATIC MUTATIONS
 $\times 1000$

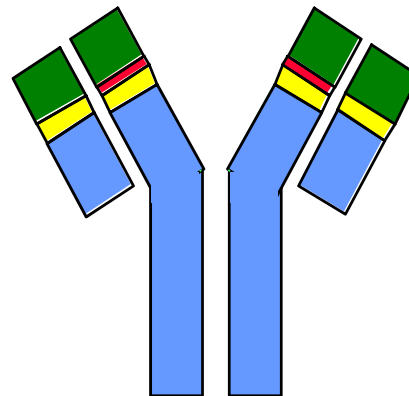


185 + 165 POTENTIAL RECOMBINATIONS



ABOUT 3.5×10^5 POSSIBILITIES

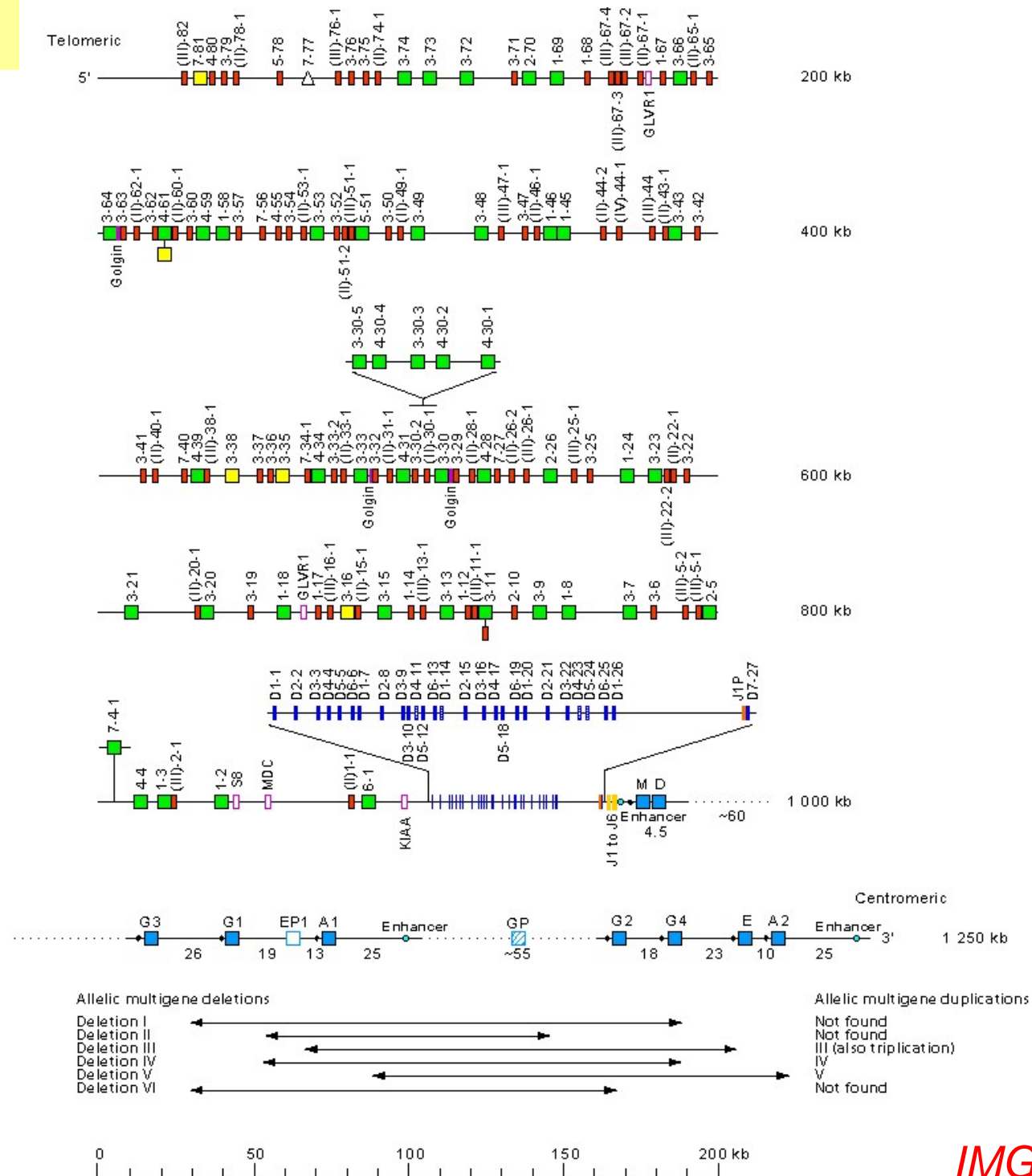
2×10^{12}
DIFFERENT ANTIBODIES



IMGT Repertoire

Human IGH locus

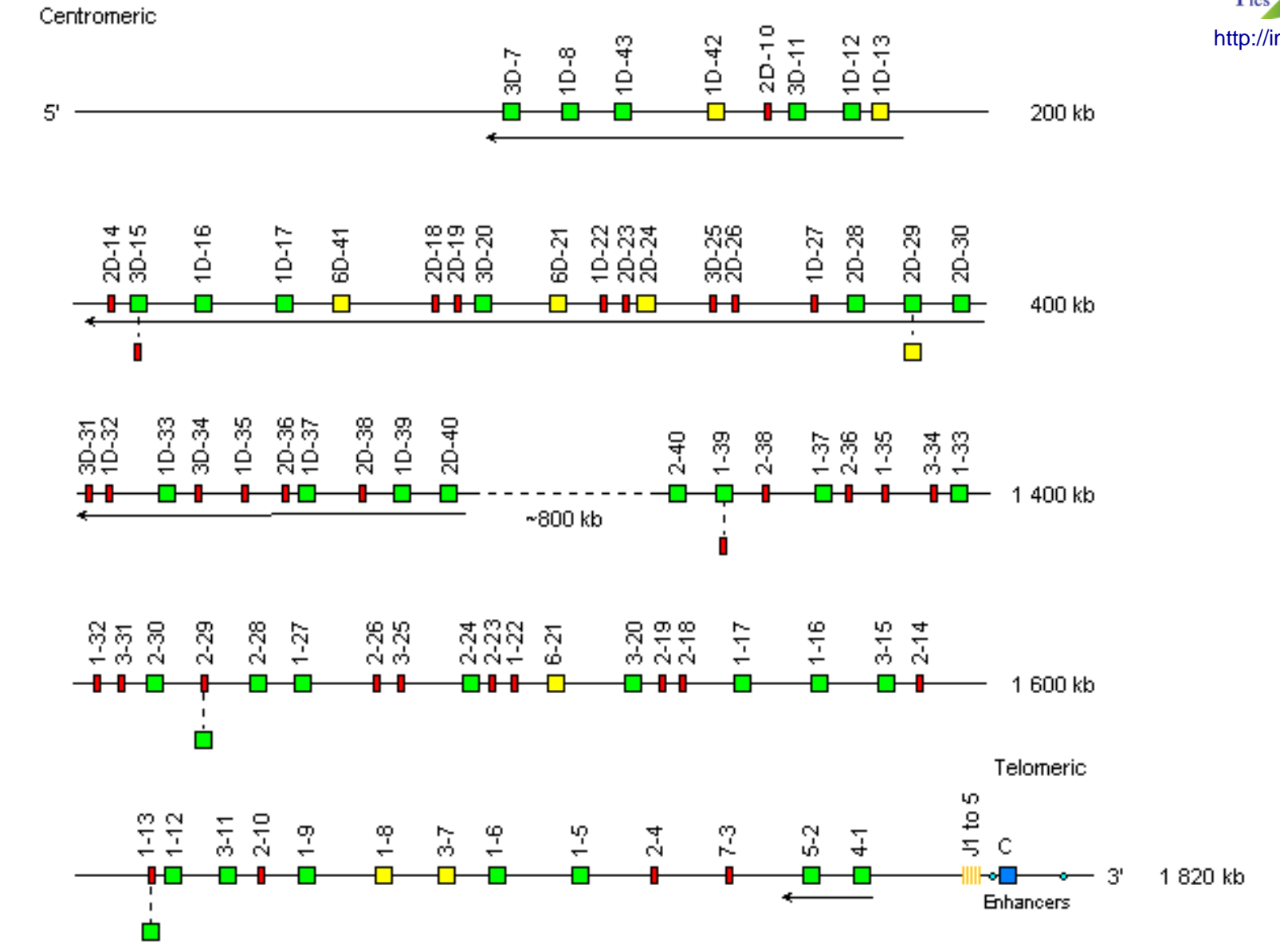
Chromosome
14q32.33



<http://imgt.cines.fr>

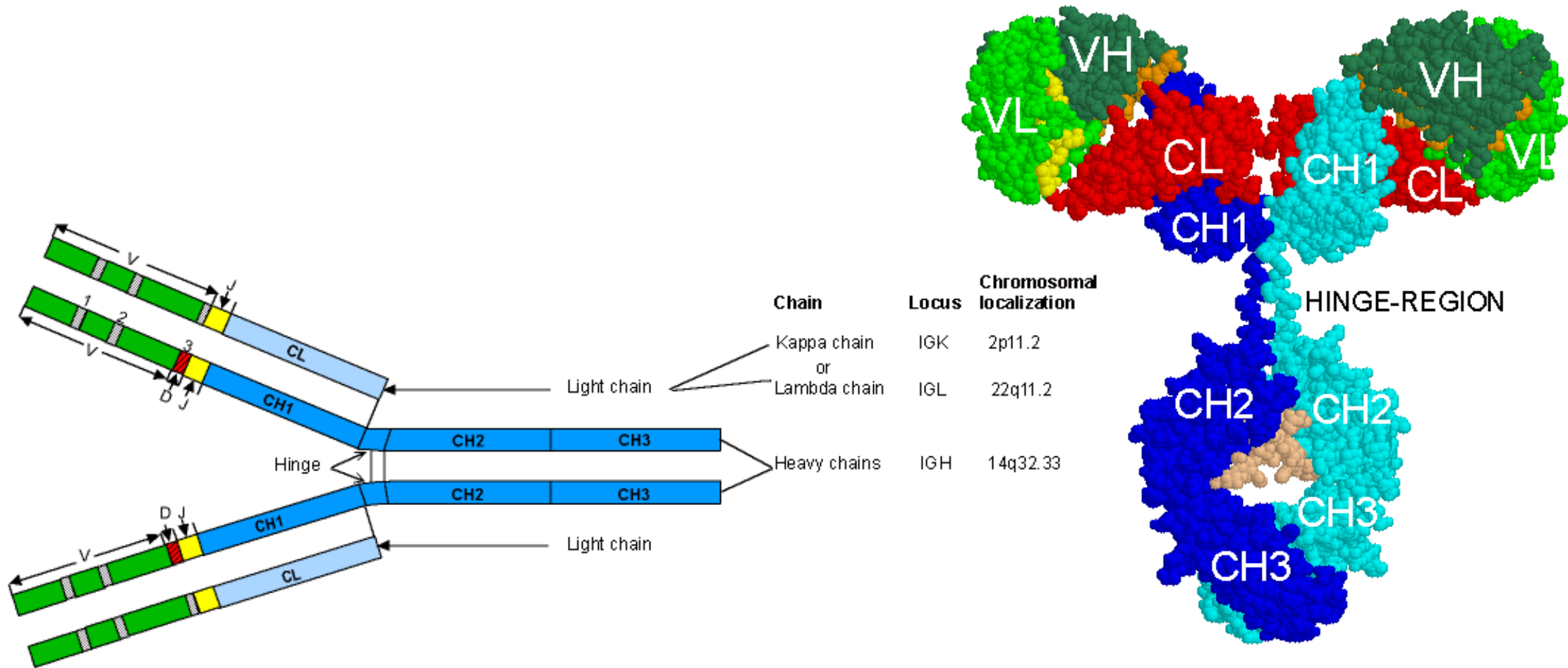
Human IGK locus

Chromosome 2p11.2



Structures 3D des Immunoglobulines

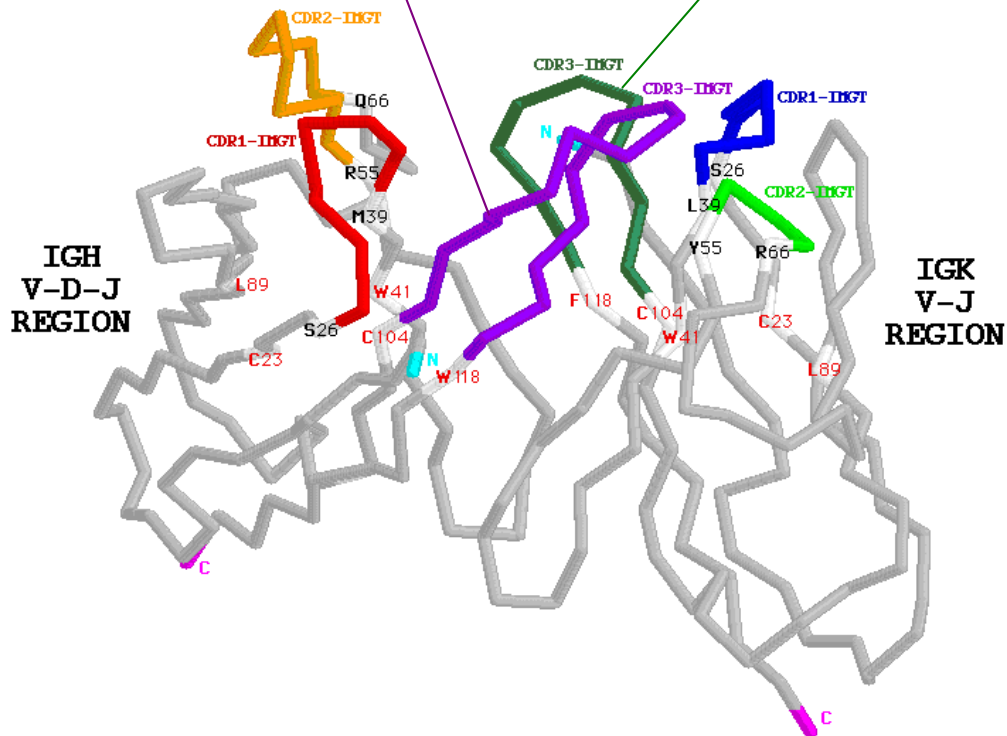
Structure d'une Immunoglobuline



Les IG sont constituées de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères. Chaque chaîne est issue de la recombinaison de plusieurs gènes appartenant à des familles multigéniques.

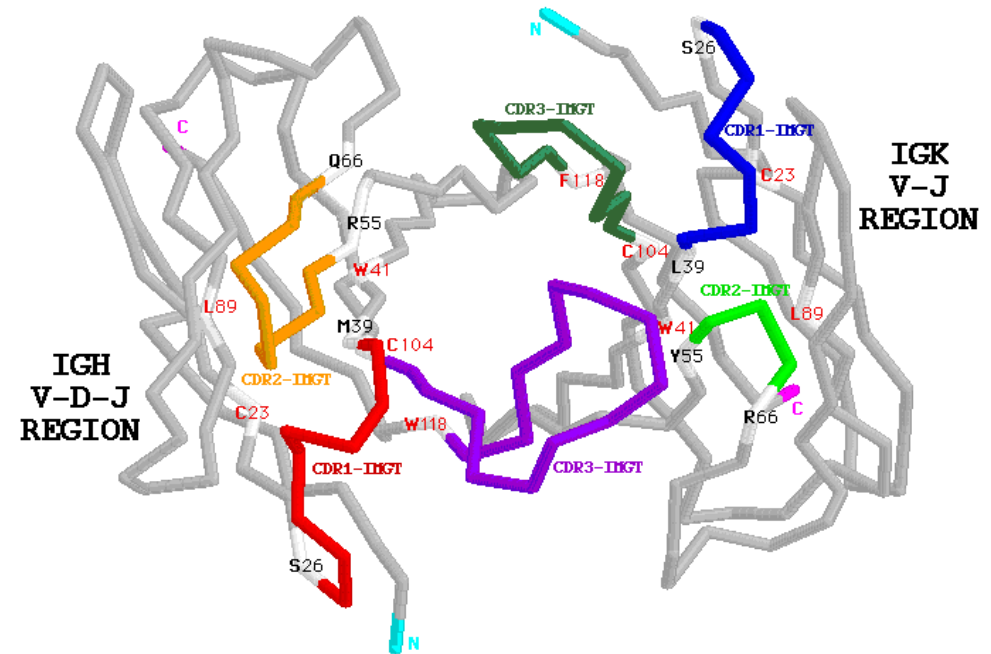
Junctions of the V-DOMAINS

VH V-D-J junction
V-KAPPA V-J junction



Side view

VH V-KAPPA

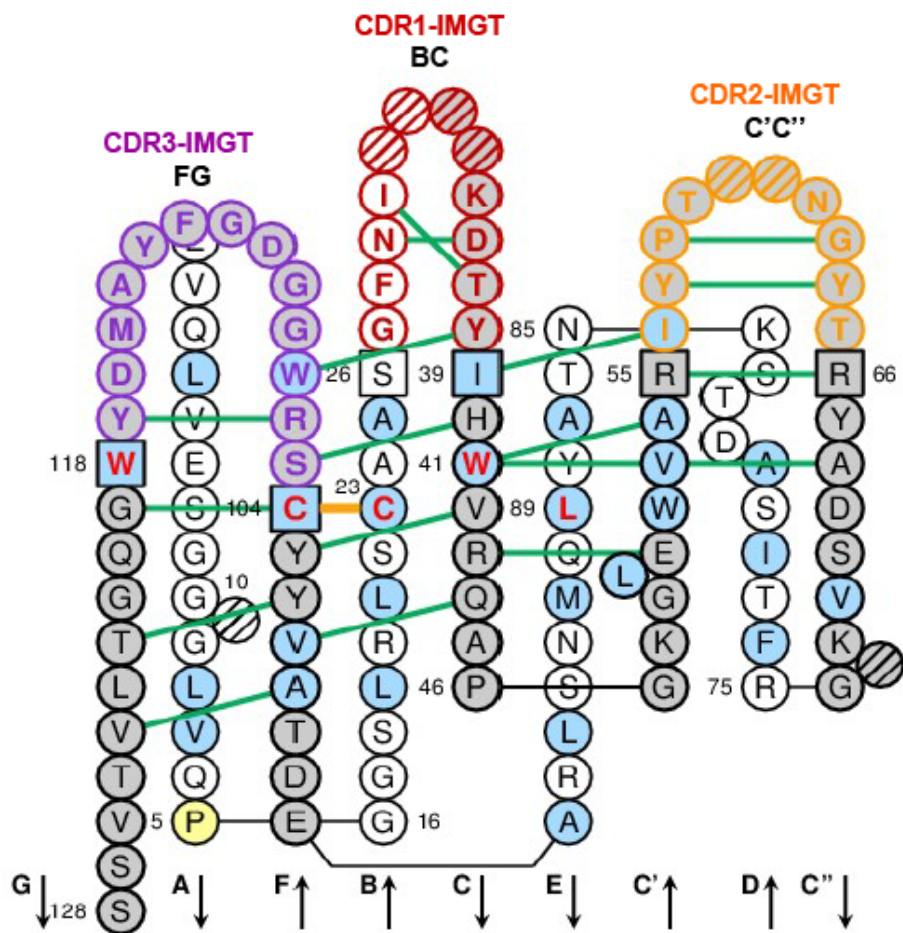


View from above

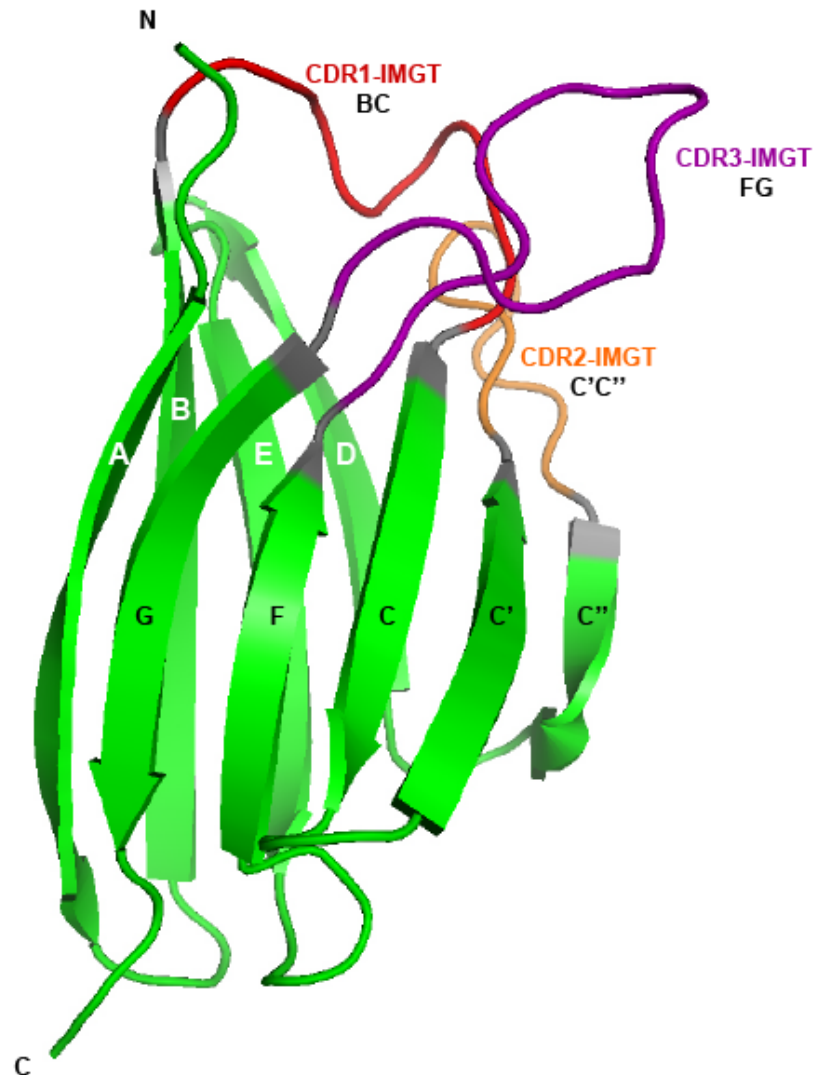
Mouse (*Mus musculus*) E5.2Fv

CDR3-IMGT= Complementarity determining region (105-117)
V-J junction (104-118)
V-D-J junction (104-118)

IMGT NUMEROTATION UNIQUE: Colliers de Perles de V-DOMAIN



IMGT Colliers de Perles on 2 layers with hydrogen bonds

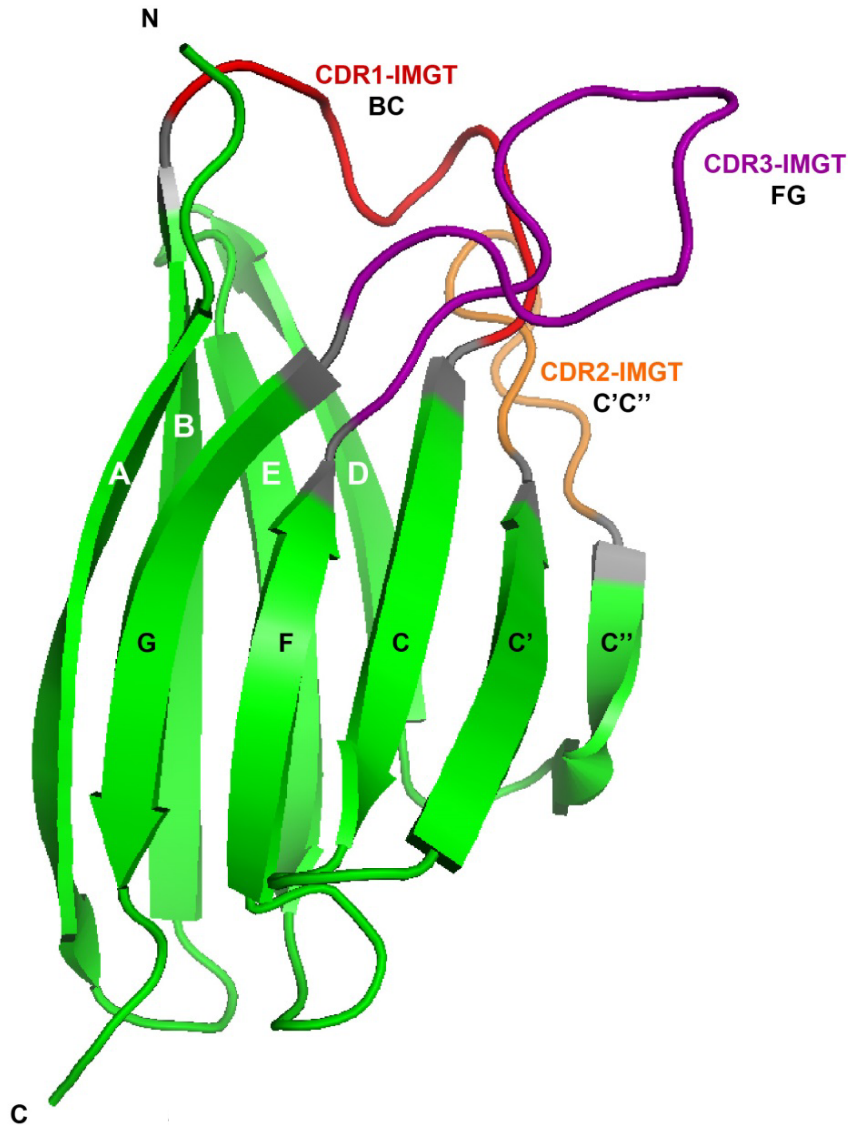


3D structure representation based on the IMGT Collier de Perles delimitations

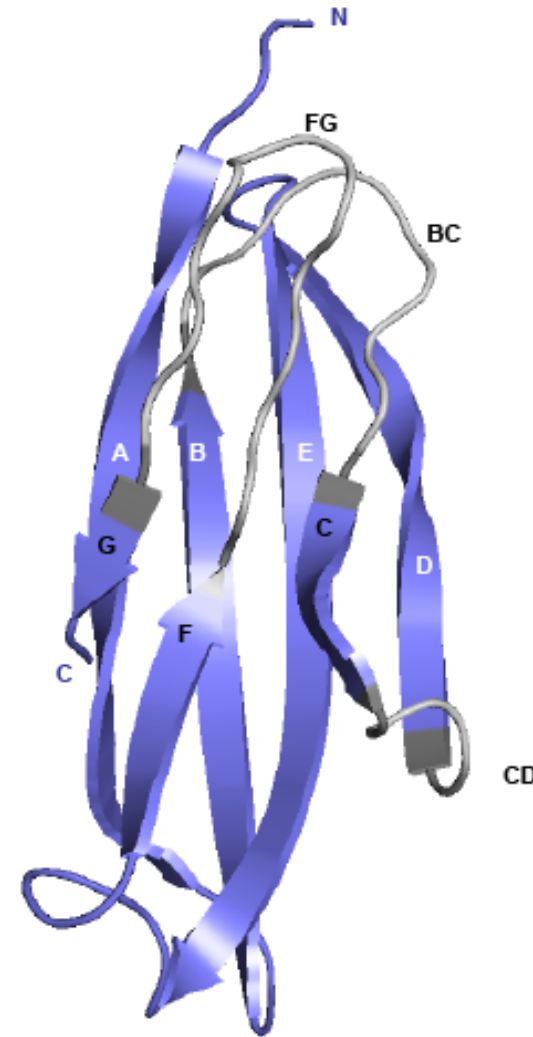
- Les liaisons Hydrogène stabilisant chaque feuillet sont représentées en vert
- Cette numérotation assure que les AA occupant une même position, quels que soient l'espèce ou le type de domaine, sont dans des positions équivalentes (séq et 3D)

Structure des domaines (IG et TR)

V-DOMAIN (IG, TR) et V-LIKE-DOMAIN



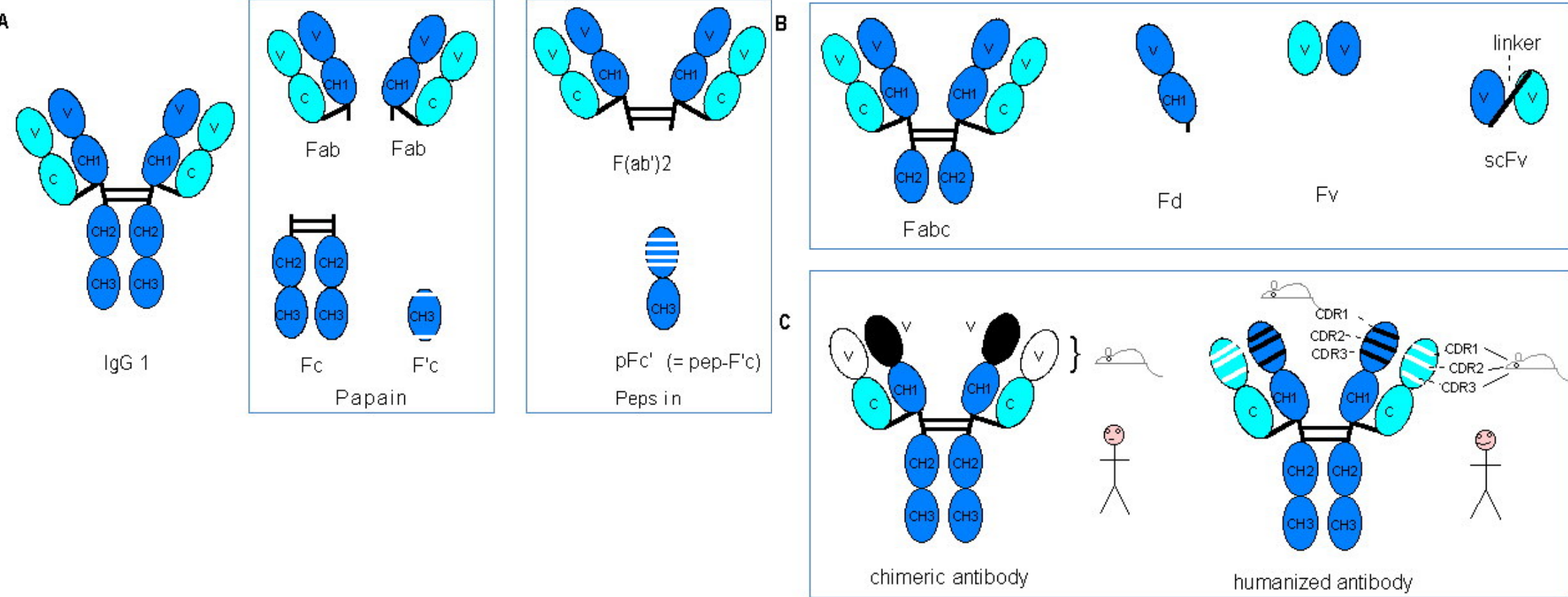
C-DOMAIN (IG, TR) et C-LIKE-DOMAIN



Le repliement des IG est de type sandwich bêta constitué de 2 feuillets bêta antiparallèles.

- V-DOMAIN : 9 brins antiparallèles et 3 boucles hypervariables (ou CDR pour « Complementarity Determining Region ») qui assurent la liaison avec un antigène.
- C-DOMAINS : 7 brins antiparallèles reliés entre eux par des tournants beta ou des boucles.

Anticorps thérapeutiques



Anticorps chimérique : correspond à la greffe des parties constantes des chaînes lourdes et légères (CH et CL) d'anticorps humain sur les parties variables respectives (VH et VL) d'un anticorps murin.

Anticorps humanisé : correspond à la greffe des parties hypervariables (ou complementary determining region (CDR)) d'un anticorps murin sur une immunoglobuline (Ig) humaine.

Polarité des chaînes latérales des amino acides(AA)

I. AA polaires (avec des atomes donneur et/ou accepteur de liaison hydrogène)

1) 5 AA sont chargés : D, E, H, K, R

- AA acides: aspartic acid (D) and glutamic acid (E).

- AA basiques: histidine (H), lysine (K) and arginine (R).

→ Ces AA sont très polaires, hydrophile (ou neutre pour H), presque toujours localisé à la surface des protéines et peuvent être engagés dans des ponts salins.

2) 5 AA sont non chargé : N, Q, S, T, Y

- groupement NH₂ : asparagine (N) and glutamine (Q).

- groupement OH : serine (S), threonine (T) and tyrosine (Y).

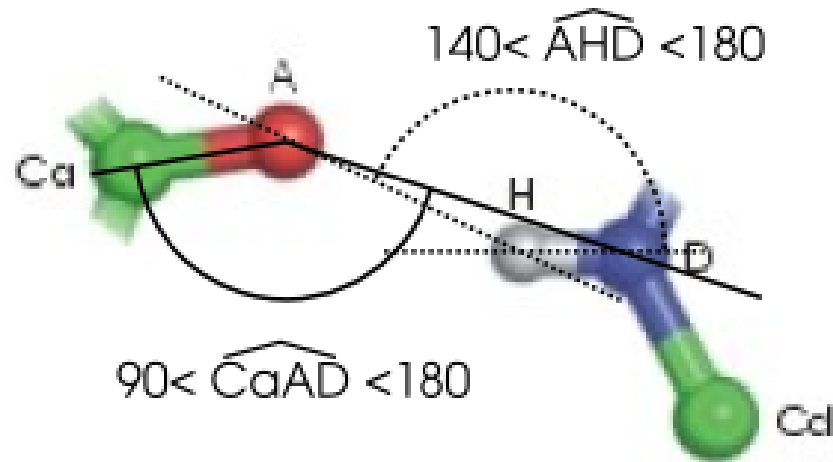
→ Ces AA sont polaire, hydrophile (Q, N) ou neutre (S, T, Y), sont souvent localisé à la surface des protéines et sont souvent impliqués dans des liaisons hydrogène.

II. AA non polaires

10 AA non polaires: A, C, G, I, L, M, F, P, V, W.

→ Ces AA non polaires ont tendance à former des cluster avec leur chaînes latérales à l'intérieur des protéines et sont souvent impliqués dans des contacts de Van der Waals.

Liaison Hydrogène



- Une liaison hydrogène est définie par une distance entre l'atome donneur D et l'atome accepteur A de moins de 3.5Å.
- L'angle entre D, H et A doit être supérieure à 140° (et inférieur à 180°)
- Plus la distance entre H et A est grande et plus la liaison hydrogène est faible.
- L'énergie est de 12 à 38kJ/mol (plus forte que van der Waals, moins forte qu'ionique)