

LE TCR α/β

L'antigène reconnu par les cellules T est présenté par le MHC. Le TCR $\alpha\beta$ reconnaît le **complexe peptide- MHC**. Les lymphocytes **T CD8** reconnaissent le **MHC 1**, les **T CD4** le **MHC 2**. Les T CD8 reconnaissent plus volontiers les cellules infectées par les virus et les tumeurs.

Si le récepteur TCR est divers et complexe, présent à la surface de la cellule avec d'autres molécules, le ligand (MHC) est complexe et polymorphe lui aussi.

Le peptide présenté par MHC1 subit un processing : la protéine exprimée par le virus est clivée par une protéase, transportée vers le réticulum endoplasmique puis captée par MHC de classe 1 et exprimée à la surface de la cellule.

La plupart du temps les MHC 1 sont occupés par des peptides du soi, que le système immunitaire reconnaît et tolère.

I. Le complexe TCR/CD3

Le TCR n'est pas seul sur la cellule, il est en complexe avec d'autres protéines (notamment CD3).

La reconnaissance de l'antigène se fait par la partie variable du TCR α/β qui possède des régions variables spécifiques capables de fixer l'Antigène **présenté par la molécule CMH**.

La **transmission du signal** se fait grâce à la protéine **CD3** qui possède des motifs **intra cytoplasmiques** permettant la **phosphorylation** et la transmission du signal (**motifs ITAM**). Les protéines CD3 sont également requises pour l'**expression** du **TCR** sur la cellule ! La partie transmembranaire des complexes du TCR possède des résidus acido-basiques permettant l'interaction des différentes

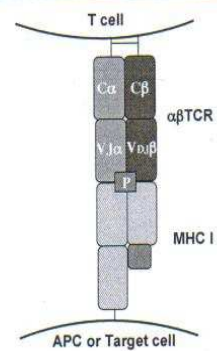
protéines

II. LES Co-Récepteurs CD4-CD8

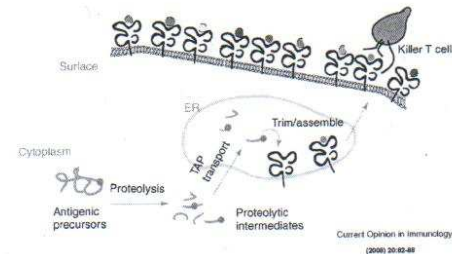
On ne connaît pas vraiment leur association avec le TCR mais on sait qu'ils sont également capables de **reconnaître le MHC** (de la cellule cible ou de la cellule présentatrice d'Antigène). Les co-récepteurs sont associés avec la **kinase p56lck**.

Ils permettent d'augmenter l'**avidité de l'interaction spécifique TCR/MHC**, de stabiliser cette **interaction** et recruter la **kinase p56lck** pour activer le complexe.

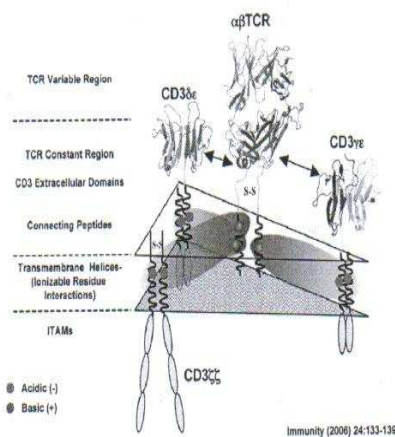
Le TCR et CD3 sont constitués par des boucles (*CDR loops*) c'est là que se font le plus de contacts !!



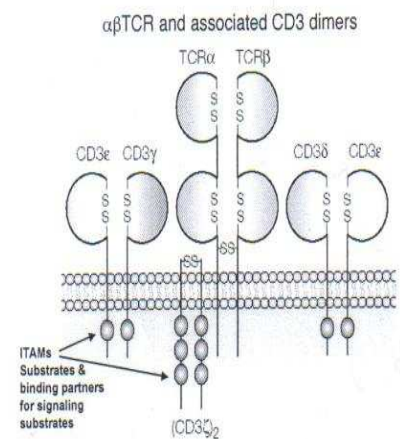
Antigen processing for presentation by MHC class I



Current Opinion in Immunology (2008) 20:45-49

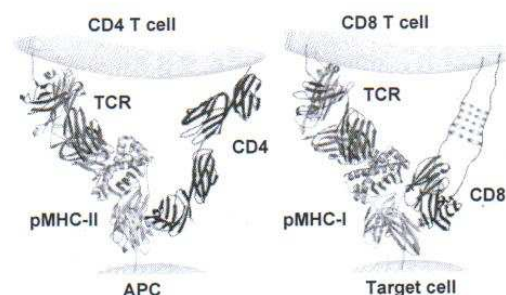


Immunity (2008) 24:133-139



Nat Rev Imm (2002) 2:512-9

CD4 & CD8 co-receptors interact with MHC molecules



III. La diversité du TCR

Les TCR doivent forcément être de nature très variée pour pouvoir reconnaître des Antigènes si nombreux et variés ! LA recombinaison se fait par une recombinaison de gènes situés sur le locus spécifique de la chaîne β puis de la chaîne α ; ceci au travers des différents gènes présents : V, D, J (*on a d'abord réarrangement entre un gène D et J puis entre V et DJ \rightarrow VDJ !!*). On peut aboutir à la formation de 100 millions de TCR différents.

Les recombinaisons ne sont pas précises → lors des combinaisons certaines enzymes peuvent enlever ou rajouter des nucléotides et la jonction peut ainsi beaucoup varier (*diversité jonctionnelle*). Attention ces réarrangements font que souvent, les gènes ne sont pas en phase de lecture et donc 2/3 des réarrangements ne sont pas fonctionnels.

La diversité des TCR repose donc sur les réarrangements qui se font sur les **cellules α** et les **cellules β** mais également sur l'association entre **une chaîne α** et une **chaîne β** .

IV. Sélection thymique du répertoire TCR

Tous les réarrangements se font durant le développement des cellules T dans le thymus. Les précurseurs pour les cellules T viennent de la moelle osseuse dans le thymus. Un des moyens les plus simples d'évaluer le **développement des cellules T** est de regarder leurs **clusters de différenciation**.

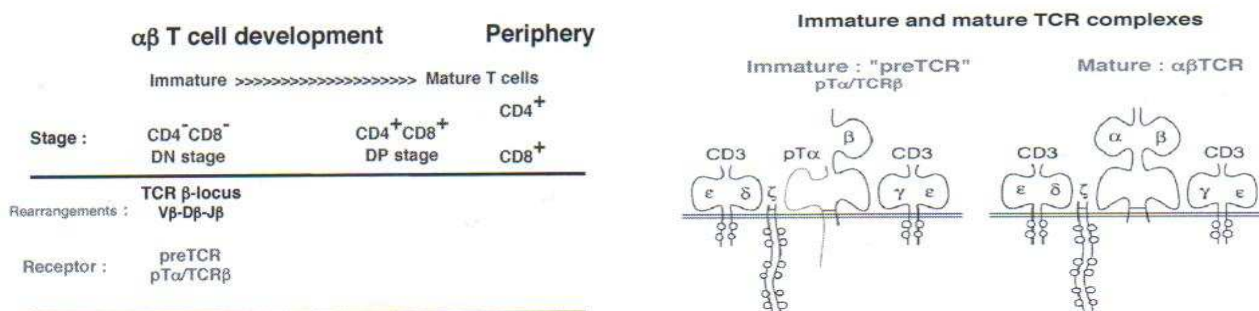
CD4 - , CD8 - → le réarrangement commence, VDJ β . S'il est fonctionnel, on aura expression d'une chaîne β mais comme α n'est pas prêt, on n'aura pas de TCR mature mais un **pré TCR**. Le pré TCR est associé avec une protéine, **pT α** , qui remplace la chaîne α immature. *On pense que ce complexe peut s'associer avec CD3, ce qui donne à la cellule le signal de continuer son développement.*

Ainsi si on a expression d'un préTCR fonctionnel $\rightarrow \beta$ sélection \rightarrow permet d'aller plus loin dans la différenciation, il y a prolifération de cellules avec ce TCR β .

Ces cellules vont exprimer CD4 et CD8, et commencent à réarranger le gène TCR dans le locus α . Si le réarrangement est en phase de lecture, on aura expression d'un TCR $\alpha\beta$.

Le TCR $\alpha\beta$ va reconnaître les différents complexes de peptides du soi : si l'affinité TCR/ peptides du soi est trop grande, les cellules T vont être éliminées par apoptose.

Les cellules T qui possèdent une faible affinité avec les peptides du soi vont être sélectionnées positivement. In fine, dans les cellules T périphériques on a une multitude de différents récepteurs, reconnaissant faiblement les peptides MHC du soi et prêts à reconnaître avec une forte affinité les peptides viraux par exemple.



V. Sélection des Antigènes spécifiques des $\alpha\beta$ TCR durant l'infection

Résumé de ce qui se passe : Un nouveau dérivé de pathogène présente un ligand-CMH. Les cellules T vont reconnaître ce ligand mais également les CPAg. Des TCR spécifiques de ce CMH particulier vont être sélectionnés → multiplications, fonctions effectrices, mémoire.

a. Méthodes d'analyses du répertoire TCR

i. Identification des cellules antigéniques spécifiques

- On utilise le **clonage** (*in vitro*) de cellules T par **stimulation antigénique** *cela n'est pas toujours possible !*
- **P-MHC tétramères** : Ce sont des molécules qui miment le peptide **MHC**. C'est une technique très puissante car elle permet d'identifier par **cytométrie de flux**, les TCR capables de se lier au ligand

- On peut également regarder la production d'**IFN γ** et de **cytokines** après stimulation antigénique in vitro.

ii. **Ac reconnaissant les parties variables encodées par V α et V β** Cela reste limité car on a pas d'anticorps reconnaissant toutes les parties variables de α et β

iii. **Méthodes de RT-PCR reconnaissant les séquences !**

b. Les TCR Publiques :

Certains **TCRs** chez des **personnes différentes** reconnaissent des **épitopes identiques** donc ces ***TCR ont une structure similaire alors qu'il sont de différentes personnes.*** Donc dans certaines réponses immunitaires, les cellules T de différentes personnes reconnaissant le bon MHC utilisent des TCR quasiment similaires. Cependant ces TCRs publics ne partagent pas les mêmes séquences. On pense que ces **TCR publics** ont un avantage structural par rapport aux autres TCr (*ils devraient avoir une meilleur avidité*). Cependant, vu le potentiel énorme de diversité la formation de ces « **public TCR's** » n'a pas encore été comprise.

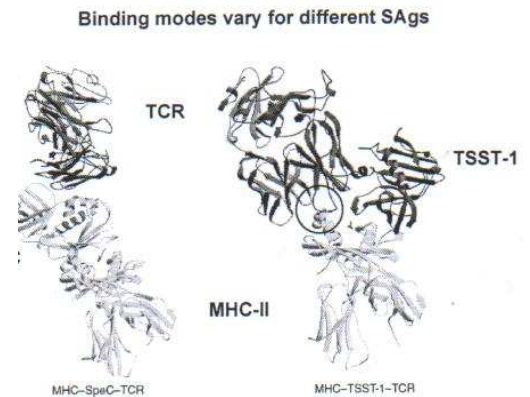
c. Activation des cellules T par les SuperAntigènes

Ils peuvent être d'origine bactérienne (Staphylo) ou virale

La plupart des Sag se lient avec le MHC classe II et le TCR et sont spécifiques sur les parties V β en général mais ce n'est pas spécifiques pour les parties les plus variables, codées par V β .

Les Sag sont capables de stimuler une grande partie des LT car stimulent les LT exprimant un certain TCR V β .

Il existe plusieurs modes de fixation du Sag au TCR



Notons que le TCR peut également être utilisé comme marqueur spécifiques dans les maladies lymphoprolifératives.