

LE RECEPTEUR POUR L'ANTIGENE DU LYMPHOCYTE T

Dr Hatem MASMOUDI

I- Introduction

La différence majeure qui sépare les vertébrés des animaux inférieurs au niveau du système immunitaire est l'apparition des cellules lymphoïdes qui sont

- dotées de récepteurs spécifiques pour l'antigène (Ag), BCR correspondant aux immunoglobulines de surface (sIg) ou membranaires (Igm) pour les lymphocytes B et TCR ("T Cell Receptor") pour les lymphocytes T,
- capables de prolifération en périphérie.

Chaque lymphocyte B ou T n'exprime à sa surface qu'un seul type de récepteur dirigé contre un Ag bien déterminé. Mais, pris globalement, les lymphocytes sont caractérisés par l'extraordinaire diversité de leur répertoire de reconnaissance de l'Ag. Lorsqu'un Ag étranger pénètre dans l'organisme, il va se fixer sur (ou il est pris en charge par) le ou les lymphocytes B et T qui le reconnaissent spécifiquement. Les lymphocytes ainsi sélectionnés sont activés et vont entrer dans une phase d'expansion clonale et de différenciation terminale aboutissant à la mise en place de différents types de réponses immunitaires toutes ciblées contre l'Ag de départ. C'est là l'essence même des réponses immunitaires spécifiques (humorales et cellulaires). La fixation de l'Ag sur ses récepteurs membranaires spécifiques à la surface des lymphocytes constitue ainsi le point de départ des réponses immunitaires spécifiques.

II- Structure du récepteur pour l'Ag du lymphocyte T

La plupart des récepteurs hormonaux et autres sont formés d'une seule chaîne polypeptidique qui assure à la fois les fonctions de reconnaissance (fixation de l'hormone...) et celles de couplage aux effecteurs intracellulaires notamment aux protéines G.

Par contre, le récepteur pour l'Ag des lymphocytes T (comme celui des lymphocytes B) est un complexe multimoléculaire formé de plusieurs chaînes

polypeptidiques intimement liées entre elles et où les fonctions de reconnaissance (fixation de l'Ag) et les fonctions de couplage (transmission du signal d'activation) sont assurées par des chaînes polypeptidiques différentes :

- les fonctions de reconnaissance sont assurées par le TCR (ou T_i) ;
- les fonctions de couplage sont assurées par le CD3 (ou T₃).

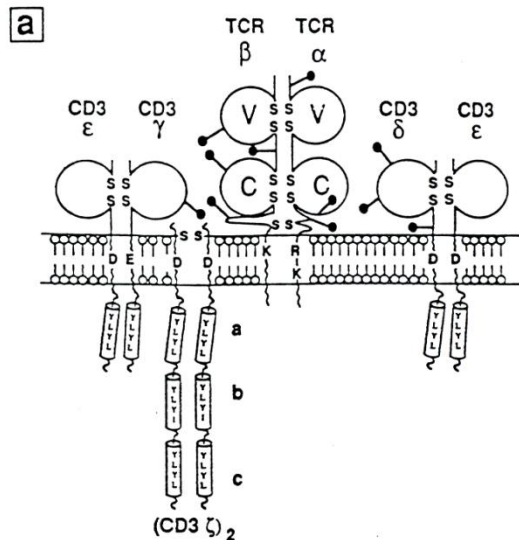
1) *Le TCR*

C'est un hétérodimère formé de 2 chaînes polypeptidiques (α et β , ou γ et δ) qui sont exprimées de façon exclusive à la surface des lymphocytes T. Chaque lymphocyte T exprime à sa surface plusieurs copies strictement identiques d'un seul type de TCR, soit α/β soit γ/δ . Les lymphocytes T à TCR de type γ/δ sont prédominants au cours de l'embryogénèse. Chez l'adulte, ils ne représentent que 5 à 10 % des lymphocytes T circulants et sont retrouvés surtout au niveau des épithéliums des muqueuses (lymphocytes intra-épithéliaux ou IEL). Le TCR est constitué de 2 chaînes polypeptidiques de 40 à 60 KDa chacune. Chaque chaîne comporte une longue portion extracellulaire, une portion transmembranaire et une très courte portion intracytoplasmique. La portion extracellulaire est constituée de 2 régions, une région variable V et une région constante C, correspondant chacune à un domaine d'une centaine d'acides aminés avec un pont disulfure interne. La fixation de l'Ag en association avec une molécule HLA est assurée par les 2 régions variables qui comporte chacune 4 zones hypervariables HV1, HV2, HV3 et HV4.

2) *Le CD3*

C'est un complexe formé de 4 types de chaînes polypeptidiques (γ , δ , ϵ et ξ) associées sous forme de paires de part et d'autre du TCR ($\gamma\epsilon$, $\delta\epsilon$ et $\xi\xi$). Les portions extracellulaires des chaînes γ , δ et ϵ ont une structure en domaine. La portion intracytoplasmique de chacune des chaînes γ (gamma), δ (delta), ϵ (epsilon) et ξ (zêta) du CD3 contient au moins une copie d'un domaine fonctionnel d'une vingtaine d'acides aminés appelé ITAM ("Immunoreceptor

Tyrosine-based Activation Motif"), incluant la séquence consensus (YXXL/I) 2 et assurant le couplage aux effecteurs intracellulaires et par la même, la transmission du signal d'activation.



III- Fonctions du récepteur pour l'Ag du lymphocyte T

1) Reconnaissance de l'Ag

Elle est assurée par le TCR représenté par l'hétérodimère α/β ou γ/δ . Contrairement à l'Ig membranaire du lymphocyte B, le TCR comporte un seul site de reconnaissance. Ce sont les régions variables et plus particulièrement les zones hypervariables HV1, HV2, HV3 et HV4 qui assurent la reconnaissance de l'Ag. Cette reconnaissance est restreinte par les molécules codées par le complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) qui correspond au système HLA chez l'homme. En effet, le TCR reconnaît à la fois l'Ag et une zone polymorphe (variable) de la molécule HLA (classe I pour les lymphocytes TCD8⁺ et classe II pour les lymphocytes TCD4⁺). La reconnaissance de l'Ag par le lymphocyte T nécessite donc un contact cellulaire direct entre le lymphocyte T et la cellule qui présente l'Ag.

Ce contact initié par l'interaction spécifique TCR-Ag, est renforcé et stabilisé par des molécules d'adhésion intercellulaire notamment CD4 et CD8

qui reconnaissent une portion monomorphe des molécules HLA classe II et classe I respectivement, mais aussi LFA-1 (ou CD11a/CD18), CD2 et CD28 qui interagissent respectivement avec ICAM-1 (ou CD54), LFA-3 (ou CD58) et B7/BB1 (ou CD80) à la surface de la cellule qui présente l'Ag.

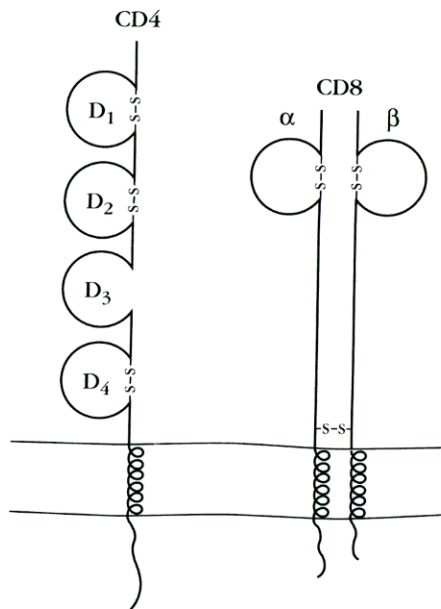


FIGURE 9.10 Structure générale des corécepteurs CD4 et CD8. Le CD8 peut prendre la forme d'un hétérodimère $\alpha\beta$ ou celle d'un homodimère $\alpha\alpha$. La molécule de CD4 monomérique contient quatre domaines présentant le repliement immunoglobulinique, tandis que chaque chaîne de la molécule de CD8 contient un seul domaine présentant le repliement immunoglobulinique.

Généralement, le lymphocyte T ne reconnaît pas l'Ag natif mais un peptide antigénique de 10 à 20 acides aminés environ obtenu après dégradation partielle de la molécule native et exprimé à la surface d'une cellule du soi en association avec une molécule HLA du soi, c'est la restriction allogénique.

Le peptide antigénique est logé à l'intérieur d'une sorte de niche ou de poche à la surface de la molécule HLA. Sur le même Ag, les lymphocytes T et les lymphocytes B ne reconnaissent pas la même structure. Les expériences de Mitchinson l'ont bien démontré dans le modèle haptène-protéine porteuse : le lymphocyte T se fixe sur la protéine porteuse, tandis que le lymphocyte B se fixe sur l'haptène.

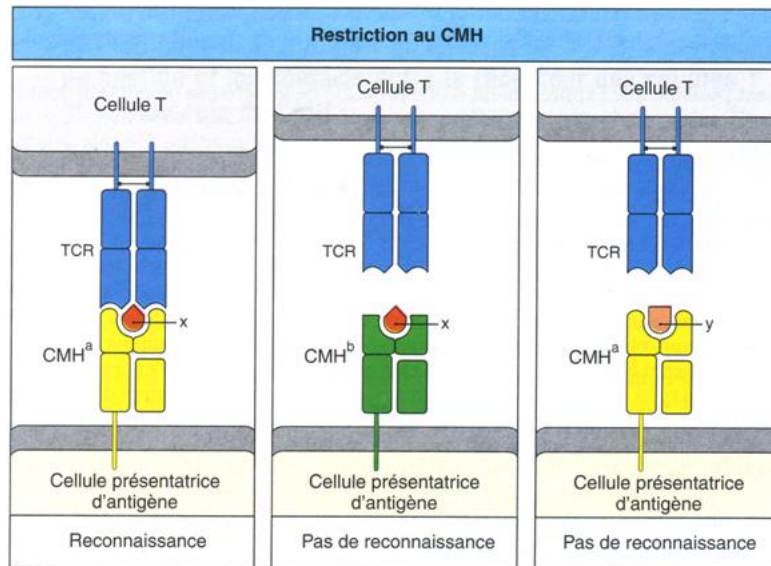


Fig. 5.16 La reconnaissance des antigènes par les cellules T est restreinte par le CMH. Le récepteur à l'antigène des cellules T (TCR) reconnaît un complexe formé du peptide et du CMH. En conséquence, une cellule T spécifique d'un peptide *x* et d'un allèle du CMH particulier, CMH^a (à gauche), ne reconnaîtra pas le complexe du même peptide *x* avec le CMH^b (au centre) ou le complexe du peptide *y* avec le CMH^a (à droite). La reconnaissance conjointe du peptide et du CMH est appelée restriction par le CMH, parce que la molécule du CMH « restreint » la capacité de reconnaissance antigénique de la cellule T. Cette restriction peut soit résulter d'un contact direct entre la molécule du CMH et le récepteur de la cellule T ou être un effet indirect du polymorphisme du CMH sur les peptides qui se fixent ou sur la conformation du complexe.

* Notion de super Ag :

Il s'agit d'antigènes d'origine bactérienne ou virale qui se lient à la molécule HLA et au TCR d'une façon tout à fait différente de ce qui vient d'être décrit. Le super Ag reste à l'état natif (pas de dégradation partielle) et se lie à la molécule HLA non pas au niveau de la niche à peptide mais latéralement. De même, il se fixe au TCR non pas au niveau du site de reconnaissance spécifique mais latéralement au niveau de la chaîne V β . Le super Ag active ainsi un très grand nombre de lymphocytes T exprimant le même gène V indépendamment de la spécificité de leur TCR. La reconnaissance du super Ag n'est pas restreinte par les molécules codées par le complexe majeur d'histocompatibilité.

2) *Transmission du signal d'activation*

Elle est assurée par les portions intracellulaires du complexe CD3 et plus particulièrement par les domaines fonctionnels de type ITAM contenant la séquence consensus (YXXL/I)². La fixation de l'Ag sur le TCR déclenche l'activation quasi-immédiate d'une ou de plusieurs tyrosine-kinases (p59-fyn,

ZAP70...) couplées aux portions intracellulaires des chaînes γ , δ , ϵ et ξ du CD3 et qui assurent la phosphorylation de plusieurs substrats intracellulaires. Une cascade de réactions biochimiques complexes aboutit ainsi à l'activation du gène de l'interleukine 2 (IL2), point de départ de l'activation du lymphocyte T.

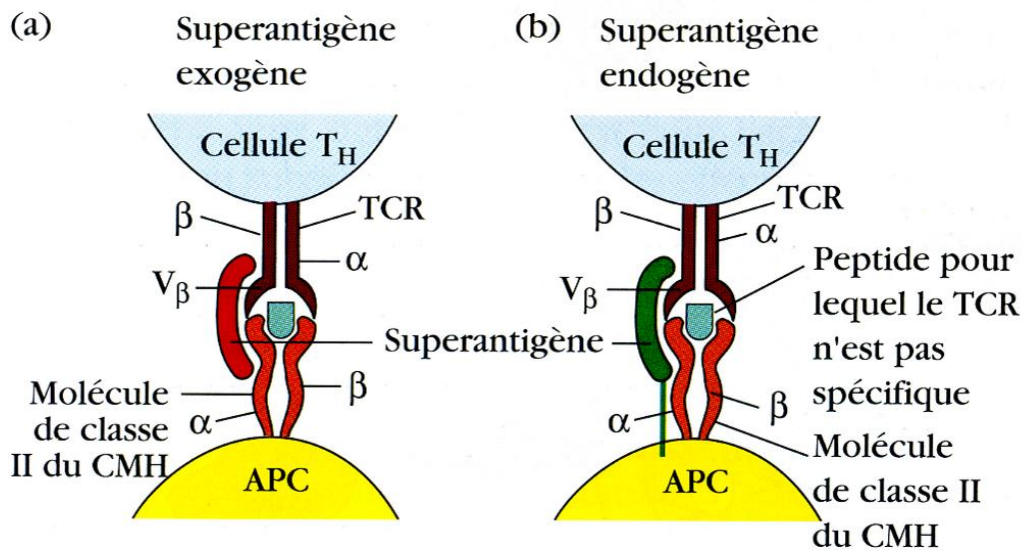


FIGURE 10.16 Liaison (pontage) d'un récepteur des cellules T et de molécules de classe II du CMH médiée par un superantigène. Un superantigène se lie à tous les TCR porteurs d'une séquence V_β particulière, indépendamment de la spécificité antigénique de ces derniers. (a) Les superantigènes exogènes sont des protéines solubles sécrétées par les bactéries ; parmi ceux-ci figurent diverses exotoxines. (b) Les superantigènes endogènes sont des protéines incluses dans la membrane produites par certains virus ; parmi eux figurent les antigènes Mls codés par le virus de la tumeur mammaire de la souris.

IV- Organisation et expression des gènes codant pour le TCR

Les gènes codant pour le TCR sont organisés en 4 groupes de gènes portés chez l'homme par les chromosomes 7 et 14. Les gènes codant pour les chaînes β et γ sont portés par le chromosome 7. Ils occupent des positions éloignées sur ce chromosome. Les gènes codant pour les chaînes α et δ sont portés par le chromosome 14. Chez l'homme comme chez la souris, les gènes δ sont intégrés dans le locus α .

La région constante de chacune des chaînes α , β , γ et δ est codée par un segment génétique. La région variable est codée, comme pour les Ig, par 2 segments génétiques : V et J pour les chaînes α et γ , et 3 segments génétiques : V, D et J pour les chaînes β et δ .

Pour chaque type de chaîne α , β , γ ou δ , les segments génétiques V, D et J sont présents en de multiples exemplaires sur les chromosomes 7 ou 14. Ces multiples copies sont organisées en librairies V, D et J qui occupent des positions éloignées sur l'ADN en configuration germinale.

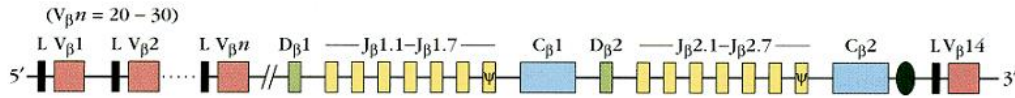
Lors de la différenciation et de la maturation intra-thymique des lymphocytes T, il se produit un réarrangement génétique entre un segment $V\alpha$ (ou $V\gamma$) et un segment $J\alpha$ (ou $J\gamma$) qui se traduit par la jonction des 2 segments génétiques V et J choisis et la délétion de l'ADN les séparant. Parallèlement, se produisent successivement 2 autres réarrangements similaires au niveau des gènes β (ou δ) : D avec J puis V avec DJ.

Le réarrangement VJ ou VDJ entraîne l'activation du gène α , β , γ ou δ correspondant et la transcription d'un ARN messager initial ou primaire VJ-C ou VDJ-C. L'épissage de l'intron entre VJ (ou VDJ) et C sur cet ARN donne l'ARN messager mature ou secondaire qui est traduit en une chaîne polypeptidique α , β , γ ou δ .

DNA des chaînes α et des chaînes δ des TCR de souris (chromosome 14)



DNA des chaînes β des TCR de souris (chromosome 6)



DNA des chaînes γ des TCR de souris (chromosome 13)

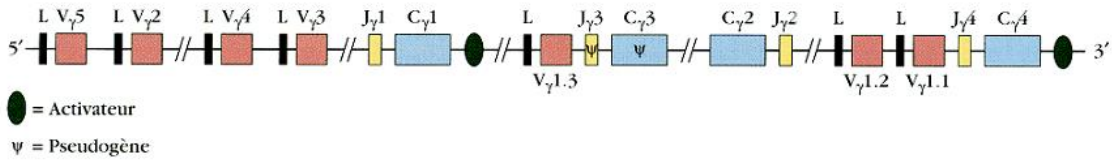


FIGURE 9.5 Organisation des segments géniques des chaînes α , β , γ et δ des TCR de souris de la lignée germinale. Chaque segment génique C est constitué d'une série d'exons et d'introns qui ne sont pas représentés. L'organisation des segments géniques des TCR chez l'Homme est semblable, bien que le nombre des divers segments géniques diffère dans certains cas (voir le tableau 9.1). [Adapté de D Rauler, 1989, *Annu. Rev. Immunol.* 7:175, et M Davis, 1990, *Annu. Rev. Biochem.* 59:475.]

V- Origine de la diversité des TCR

Le système immunitaire doit répondre à la diversité du monde microbien par une grande diversité d'Ac et de TCR spécifiques. Les mécanismes à l'origine de la diversité des TCR sont identiques à ceux déjà décrits pour les Ig à l'exception des mutations somatiques qui n'interviennent pas au niveau des TCR :

- diversité germinale
- diversité jonctionnelle
- diversité combinatoire
- diversité associative

TABLEAU 9.1 Familles multigéniques des TCR chez l'homme

Gène	Chromosome	N° des segments géniques			
		V	D	J	C
Chaîne α	14	50		70	1
Chaîne δ^*	14	3	3	3	1
Chaîne β^\dagger	7	57	2	13	2
Chaîne γ^\ddagger	7	14		5	2

* Les segments géniques de la chaîne δ sont localisés entre les segments V_α et J_α .

† Il y a deux unités répétitives contenant chacune 1 D_β , 6 ou 7 J_β et 1 C_β .

‡ Il y a deux unités répétitives contenant chacune 2 ou 3 J_γ et 1 C_γ .

Source : D'après PAH Moss *et al.*, 1992, *Annu. Rev. Immunol.* 10:71.

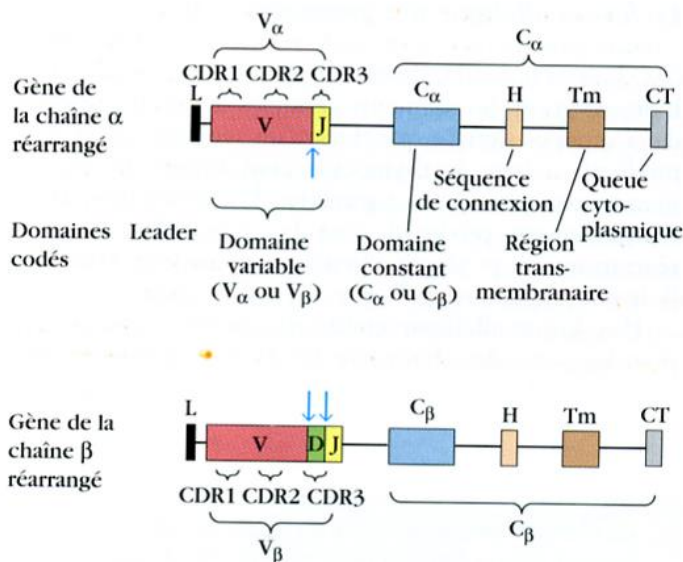


FIGURE 9.7 Représentation schématique des gènes réarrangés des TCR $\alpha\beta$ montrant les exons qui codent les divers domaines du récepteur des cellules T $\alpha\beta$ et la position approximative des CDR. La diversité jonctionnelle (flèches verticales) crée la CDR3 (voir la figure 9.8). Les structures des gènes réarrangés des chaînes γ et δ sont semblables bien qu'une diversité jonctionnelle supplémentaire puisse se produire dans les gènes des chaînes δ .

VI- Conclusion

Les lymphocytes T jouent un rôle essentiel dans les réponses immunitaires soit comme cellules effectrices de l'immunité à médiation cellulaire (cytotoxicité et hypersensibilité retardée), soit comme cellules

régulatrices de l'immunité humorale ou à médiation cellulaire ou aussi de l'activité des cellules NK, des macrophages...

Dans tous les cas de figures, l'activation des lymphocytes T est déclenchée par la fixation de l'Ag sur le récepteur spécifique TCR qui joue ainsi un rôle essentiel dans l'initiation et la spécificité des réponses immunitaires.

Contrairement aux Igm des lymphocytes B, le TCR a un seul site actif et ne reconnaît pas l'Ag natif en solution, mais un peptide antigénique provenant de la dégradation partielle de l'Ag et présenté à la surface d'une cellule cible ou d'une cellule présentatrice de l'Ag en association avec une molécule HLA classe I ou classe II. La transmission du signal d'activation à l'intérieur du lymphocyte T est assurée par le CD3.