

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

BMC423
Immunologie Fondamentale & Intégrée

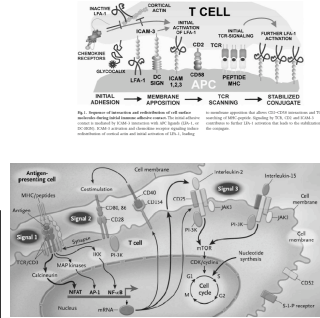
Dynamique de l'activation lymphocytaire T

Bertrand Bellier
UPMC CNRS UMR7211
Immunologie-Immunopathologie-immunothérapie
Pitié-Salpêtrière - Paris - France
bertrand.bellier@upmc.fr

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Activation lymphocytaire T

- Le rapprochement cellulaire
- La synapse immunologique (BMC403)
- Les molécules de l'activation
 - TCR: CMH-Ag + Co-récepteur CD4, CD8
 - Mol co-stimulation
 - Cytokines
- Aspects quantitatifs et qualitatifs de l'activation
 - Affinité de l'interaction
 - Avidité de l'interaction
 - Dynamique des interactions moléculaires
- et ses conséquences sur le développement de la réponse immunitaire
 - Détermine le programme de différenciation T



UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

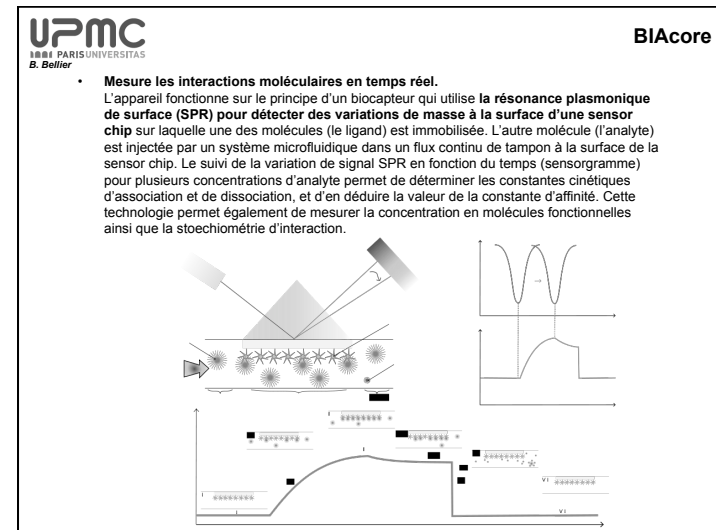
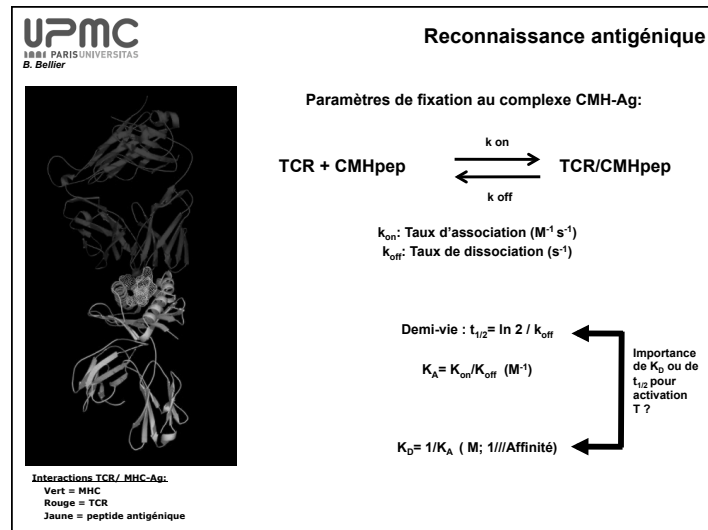
Plan

- Interactions moléculaires de la reconnaissance antigénique pour l'activation T
- Dynamique des interactions
- Conséquences des interactions sur la différenciation T

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Bases moléculaires de la reconnaissance antigénique

Influence des paramètres de l'interaction TCR/CMH-Ag



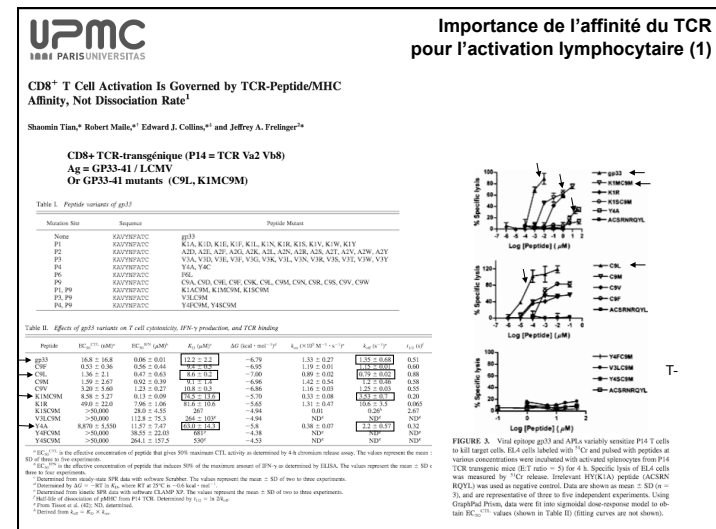
UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

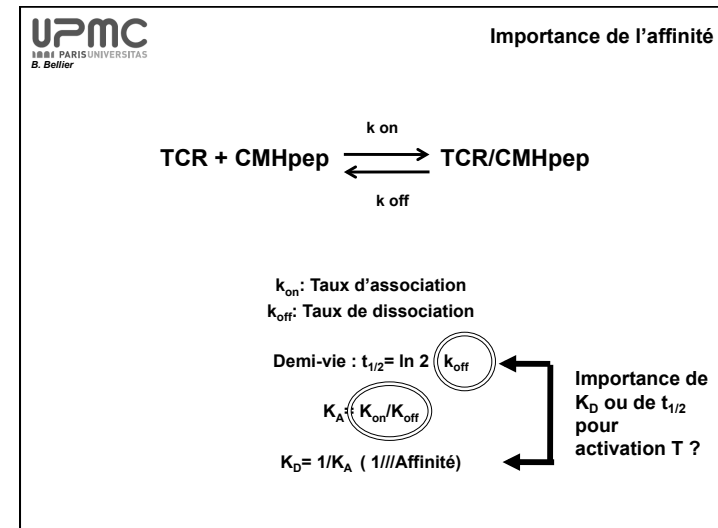
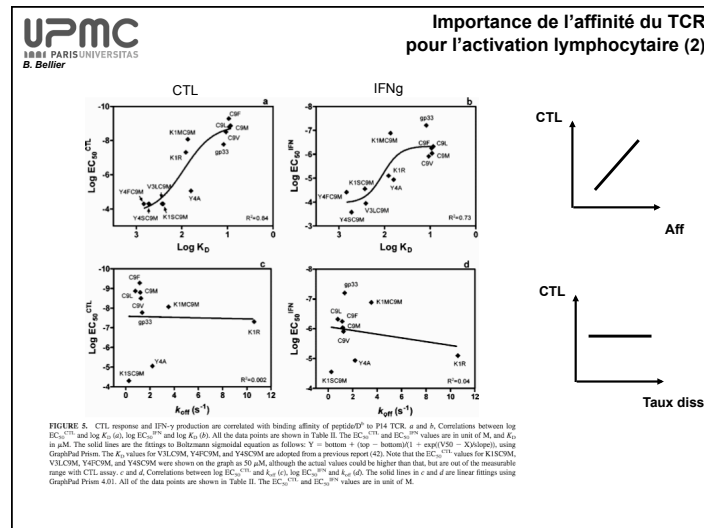
Paramètres

Table 1. Binding measurements for wild-type T-cell receptors.

TCR	Peptide/MHC	K_{on} (per M second)	k_{off} (per second)	$t_{1/2}$ (seconds)	K_D (μM)	Activity	References
CT26	AH1(A5)/L ²	58 000	0.11	6.3	1.9	Agonist	3
P14	gp33/D ^b	400 000	0.975	0.7	2.4	Agonist	3
2C	p2Ca/L ^d	8300	0.027	25.7	3.3	Agonist	3
2C	QJ9L ¹	6330	0.025	26.8	3.9	Agonist	3
CT26	AH1/L ²	61 000	0.95	2.0	5.7	Agonist	3
OT-1	OVA/K ^b	3720	0.022	31.5	5.9	Agonist	3
OT-1	OVA(G4)/K ^b	900	0.009	77	10	Weak agonist	3
CT26	AH1(A7)/L ²	16 000	0.28	2.4	18	Weak agonist	3
2C	SVYK ^c	22 000	0.464	1.5	27.4	Agonist	3
AH11.12.2	p1058/D ^b	6610	0.538	1.2	81.4	Weak agonist	3
2C	dEV8/K ^b	2200	0.185	3.7	84.1	Antagonist	3
87	Taa/HLA-A2	96 000	0.13	5.2	1.2	Agonist	10
A6	Taa/HLA-A2	49 000	0.11	6.1	1.9	Agonist	10
G10	HIV ₈₂₋₉₅ /HLA-A2	330 000	0.06	11.2	2.2	Agonist	11
GR8	Flu/HLA-B27	39 000	0.09	7.4	3	Agonist	12
IM22	Flu/HLA-A2	31 000	0.16	4.2	5.2	Agonist	12
G10	HIV ₈₂₋₉₅ /HLA-A2	340 000	0.16	4.2	5.2	Agonist	12
CMV	pp65/HLA-A2	70 000	0.44	1.5	6.3	Agonist	14
gp100	gp100/HLA-A2	31 000	0.23	2.9	7	Agonist	12
AH11.12.2	p1058/HLA-A2	26 200	0.295	11.3	1	Agonist	15
LC13	FLR/HLA-B8	35 800	0.42	1.7	12.5	Agonist	15
AM3	ERV/HLA-A24	7300	0.21	3.2	28	Agonist	12
IG4	NY-ESO-1/HLA-A2	40 000	0.128	6.4	32	Agonist	16
TEL	wHLA-A2	2500	0.14	4.8	40	Agonist	12
LC13	FLR/HLA-B8	2620	0.35	2.0	132	Antagonist	15
172.10	MBP-11(47)/I-A ^b	37 200	0.219	3.1	5.9	Agonist	17
3.12	Hb/E ^c	5557	0.06	10.8	12	Agonist	18
1934.4	MBP-11(47)/I-A ^b	1130	0.16	4.2	31	Weak agonist	17
2B4	MCCL ² E ³	633	0.057	11.7	90	Agonist	2
MAW 13	M-HSP/HLA-DR3	4000	0.12	5.6	30	Agonist	12
AH1.23	C-HSP/HLA-DR4	4400	0.16	4.2	36	Agonist	12
IA12	MBP/HLA-DR2	2100	0.17	3.9	81	Agonist	12
2B11	MBP/HLA-DR2	3900	0.73	0.9	123	Agonist	12

K_D , equilibrium binding constant; k_{on} , association rate; k_{off} , dissociation rate; MHC, major histocompatibility complex; $t_{1/2}$, half-life of the interaction; TCR, T cell receptor. Measurements performed at 25°.





UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Le paradoxe de la reconnaissance par le TCR

- L'interaction TCR/CMH/peptide montre alors des paramètres cinétiques particuliers ; un taux d'association lent et un taux de dissociation rapide.

Haute sensibilité, faible affinité

→ Comment une si faible interaction peut elle engendrer une transduction de signal ?

Sample & Assay Technologies

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

II. Activation T : un système dynamique

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Modèle de « Kinetic proofreading »

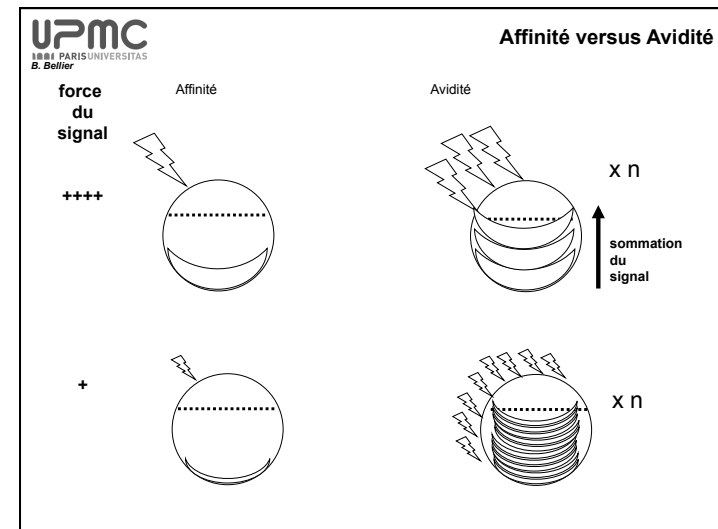
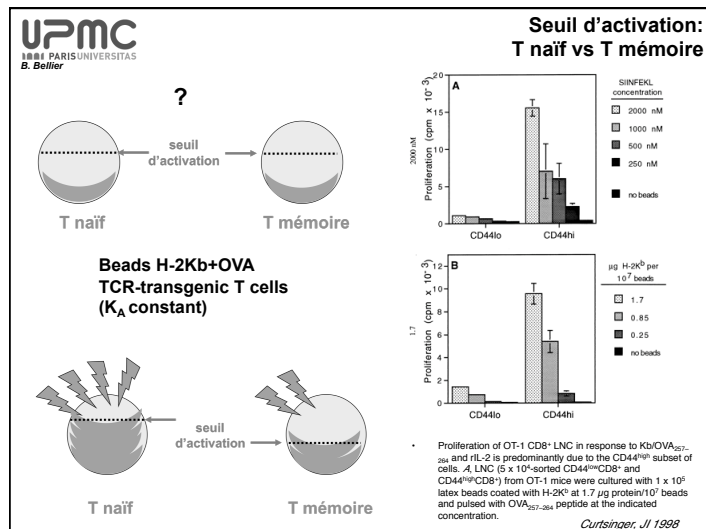
- Modèle de McKeithan (1995)
- S'inspire du modèle développé par Hopfield (1974) afin d'expliquer la remarquable exactitude de la réplication de l'ADN et de la synthèse protéique.
- L'hypothèse du modèle :
 - Le complexe récepteur-ligand spécifique ou non spécifique C0 est converti via une série d'intermédiaires Ci en un complexe actif CN. Chacune de ces étapes requiert de l'énergie et implique la phosphorylation sur tyrosines.
 - La dissociation du complexe emmène à la réversion des modifications, par le biais de phosphatases par exemple.
 - Le taux de dissociation de complexes non spécifiques est suffisamment haut, afin que la dissociation intervienne avant que ce complexe génère des signaux.

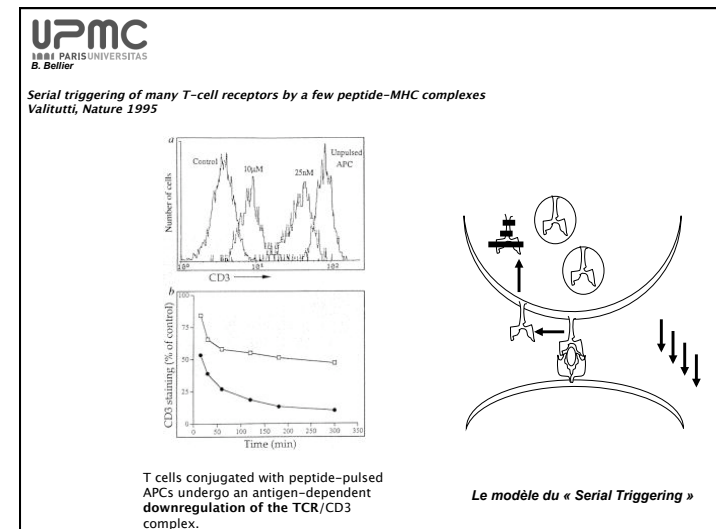
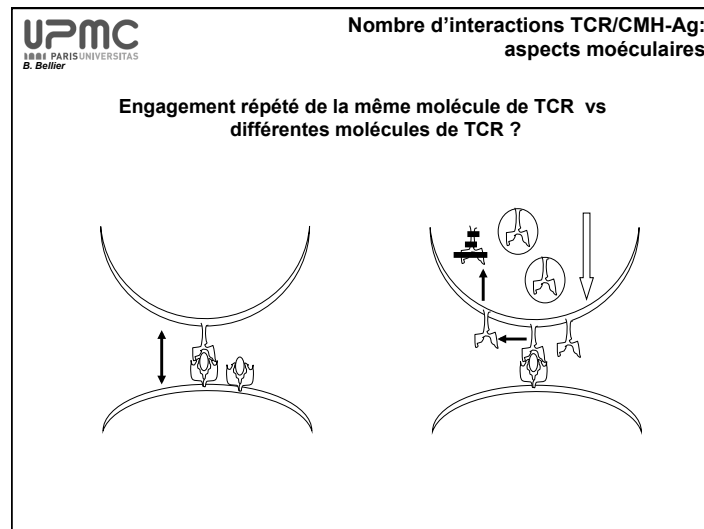
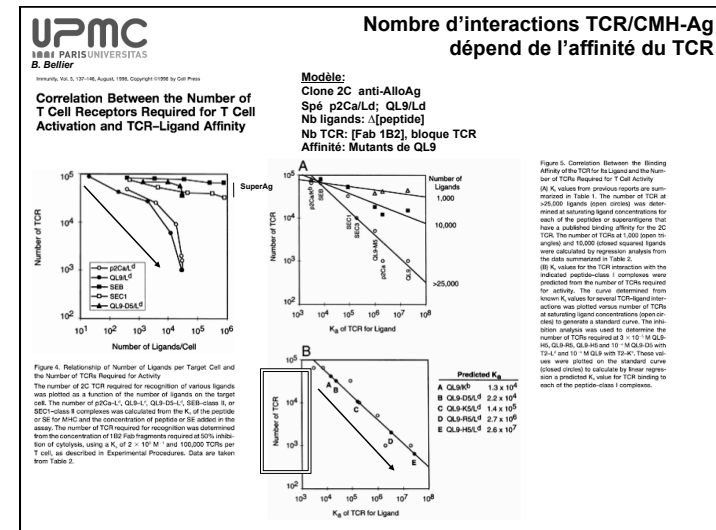
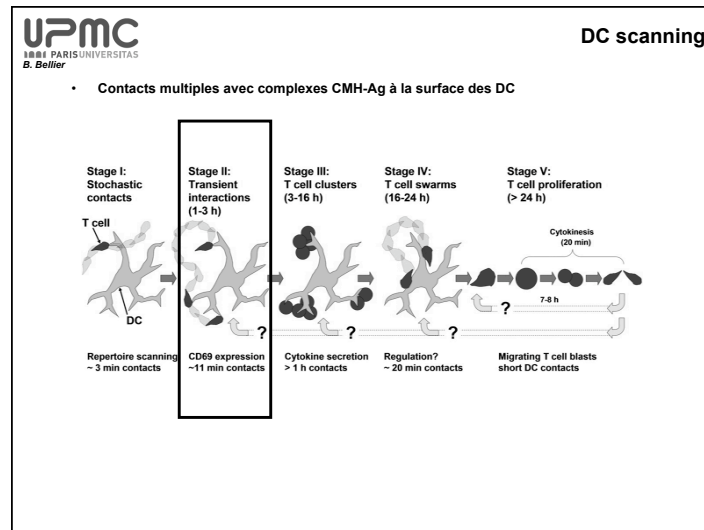
Des complexes initiaux C0 formés entre le TCR (T) et le complexe CMH-peptide (M) doivent subir N modifications avant de générer un complexe actif CN. A chaque étape, le complexe peut se dissocier emmenant à une complète réversion des sous unités à leur état basal. Pour une totale activation, les signaux doivent être générés à partir du complexe final C. D'après (McKeithan 1995).

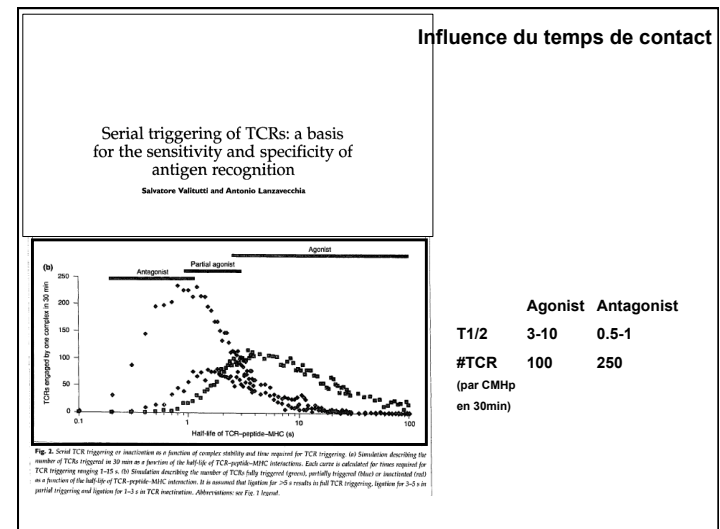
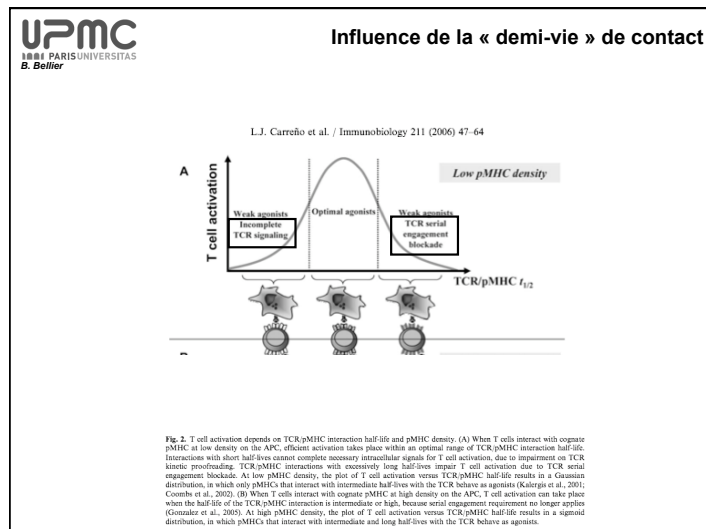
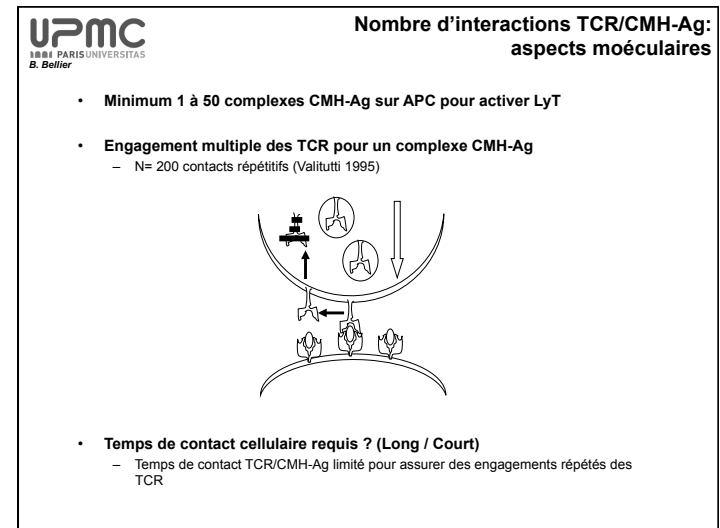
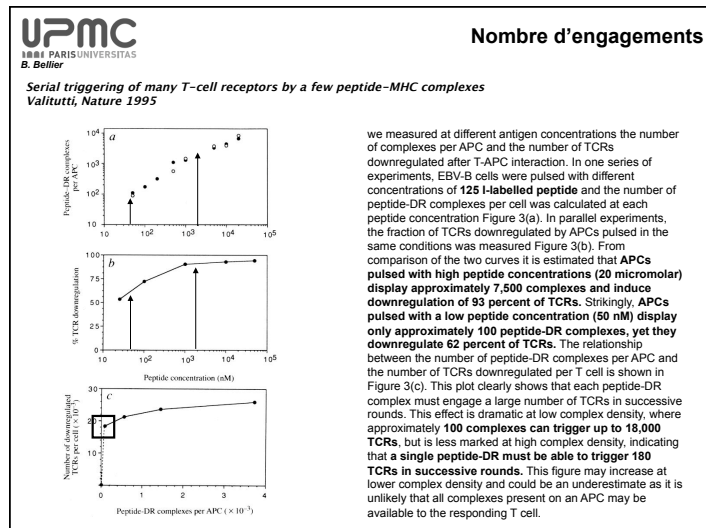
UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

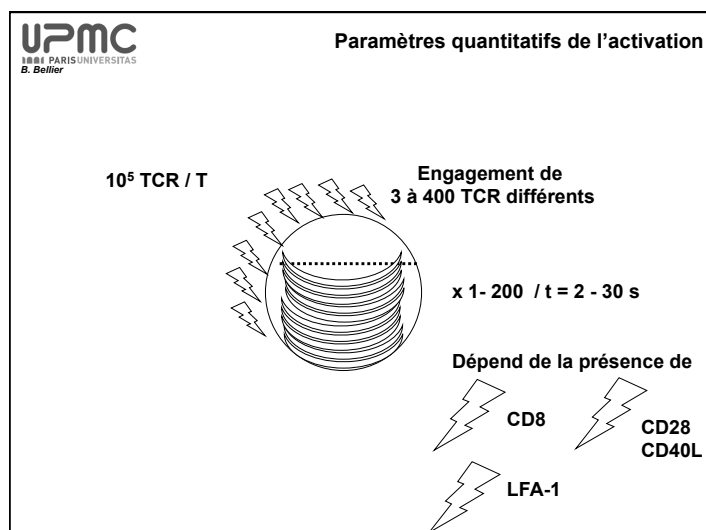
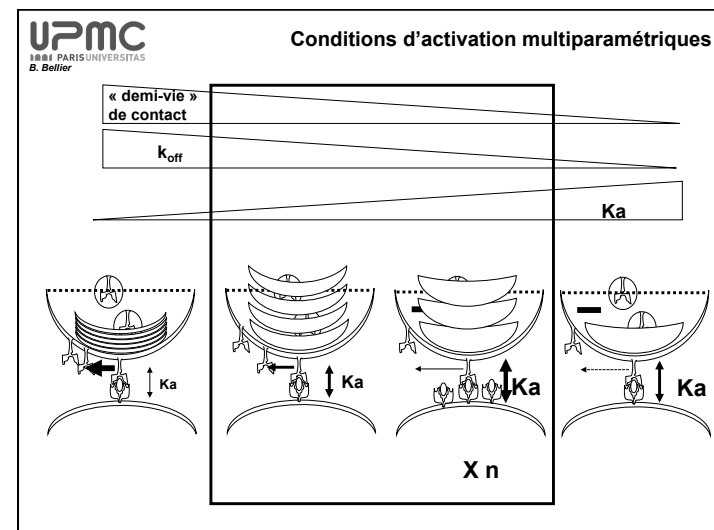
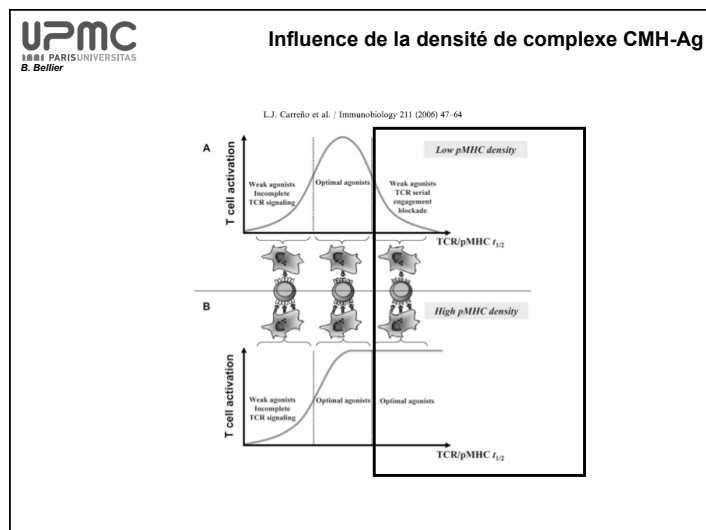
Stimulation réitérative du lymphocyte:

- Activation du lymphocyte T si interaction TCR/CMH-Ag suffisante (seuil d'activation)
- Interactions :
 - Force d'interaction (Affinité)
 - Temps d'interaction (Koff)
 - Nombre d'interactions (x n; Avidité)
- Activation progressive des molécules de signalisation (phosphorylation) : seuil d'activation
- Seuil critique pour initier une activation fonctionnelle
- Si interaction insuffisante (k_{off} faible, dissociation du complexe TCR/CMH-Ag) avant initiation de l'activation: les groupements phosphates seront éliminés par les phosphatases cellulaires









UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Conclusions

- En résumé,

le « **kinetic proofreading** » se focalise au niveau du récepteur individuel. En effet, pour devenir activé, un TCR lié doit compléter une série de modifications biochimiques (phosphorylations des ITAMs, association puis activation de la ZAP-70 (Zeta chain-associated protein of 70 kDa), recrutement et phosphorylation d'autres molécules de signalisation additionnelles), avant de se dissocier avec le complexe CMH/peptide).

Par contre, le modèle du « **serial triggering** » porte à discuter au niveau cellulaire. Puisque, dans des conditions physiologiques où la densité de CMH/peptide spécifique sur la CPA est faible, la demi-vie de liaison du complexe TCR/CMH/peptide doit être assez courte pour permettre à un seul peptide d'engager en série de multiples TCR requis pour l'activation de la cellule T.

