

Presentazione dell'antigene tramite TCR

Elena Adinolfi

Il recettore della cellula T (TCR)

- Il TCR è il recettore per l'antigene delle cellule T.
- In maniera analoga a quanto accade per le cellule B ad ogni clone cellulare è associato un recettore T specifico per un certo antigene.
- A differenza degli anticorpi i recettori della cellula T non vengono secreti perché mediano funzioni che richiedono il contatto tra due cellule
- Infatti il TCR è in grado di riconoscere gli antigeni solo se presentati dal complesso MHC di una cellula adiacente

Il recettore della cellula T (TCR)

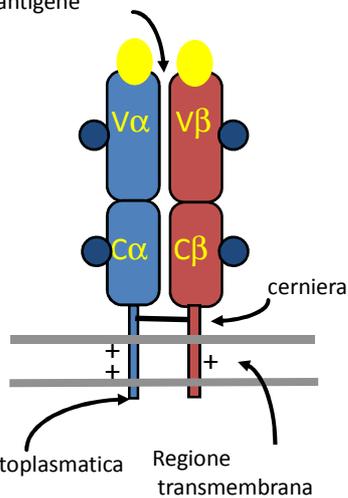
- Il TCR ha una struttura proteica simile a quella del frammento Fab delle immunoglobuline.
- E' costituito da due catene polipeptidiche chiamate catena α e catena β del TCR (TCR α , TCR β).
- Anche TCR α e TCR β vanno incontro a ricombinazione somatica durante lo sviluppo dei linfociti T generando un TCR specifico per ogni linfocita T maturo.
- I vari domini proteici che formano le catene del TCR ricordano quelli delle immunoglobuline

Il recettore della cellula T (TCR)

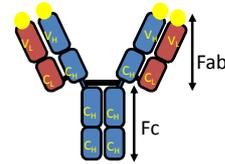
- Il ciascuna catena è formata da una regione variabile che è quella di contatto con l'antigene e di una regione costante seguita da un dominio transmembrana.
- All'interno della regione variabile si distinguono tre siti ipervariabili che corrispondono ad anse all'interno di una struttura organizzata in beta foglietti.
- Queste regioni sono le CDR del TCR.

Il recettore per l'antigene della cellula T

Sito di legame per l'antigene



Assomiglia al frammento Fab di una IgG



Struttura del dominio : Ig

Non esistono diverse regioni costanti

Non è secreto

Gli eterodimeri sono legati da ponti disolfuro

La coda intracellulare è molto corta

il sito di legame per l'antigene è costituito da lle regioni Vα e Vβ affiancate

TCR $\gamma\delta$

- Esiste anche un recettore delle cellule T formato da due catene alternative dette catena γ e catena δ .
- Anche il TCR $\gamma\delta$ va incontro a ricombinazione somatica che genera la diversità di riconoscimento dell'antigene.
- La quantità di linfociti T che esprimono un recettore $\gamma\delta$ è limitata e non si sa molto sulla loro funzione
- Probabilmente il recettore T $\gamma\delta$ serve a presentare l'antigene senza l'interazione col complesso MHC che è invece richiesta per il TCR $\alpha\beta$

Il recettore della cellula T (TCR)

- Le catene α e β o γ e δ del TCR sono responsabili per il riconoscimento dell'antigene ma non sono sufficienti per il funzionamento del recettore.
- Infatti, il TCR è un complesso recettoriale formato anche da una serie di proteine non variabili ma necessarie all'espressione in membrana del TCR e alla trasduzione del segnale.
- Queste proteine sono il complesso CD3 ($CD3\gamma$, $CD3\delta$ e $CD3\epsilon$) e la proteina ζ , che associano con le catene α e β già nel ER permettendo poi la traslocazione e l'espressione in membrana del complesso recettoriale

Interazione TCR MHC

- Mentre gli anticorpi sono in grado di legare direttamente l'antigene , gli antigeni che legano ed attivano il TCR devono essere presentati nel contesto del complesso MHC.
- Cioè questi antigeni provenienti dall'interno della cellula o fagocitati
- Il complesso MHC (Major Histocompatibility complex) è un complesso proteico di membrana che lega i peptidi antigenici provenienti dalle vescicole fagocitotiche o dall'interno della cellula e li presenta sulla membrana plasmatica delle cellule.

MHC

- Il complesso maggiore di istocompatibilità è così detto perché è il principale responsabile del rigetto dei trapianti.
- Infatti l'MHC pur non andando incontro a riarrangiamento somatico è presente con una varietà molto elevata di alleli nella popolazione.
- Siccome durante lo sviluppo vengono eliminati solo i linfociti T che riconoscono il complesso di antigeni self con MHC self l'introduzione di un organo con MHC allogenico (cioè appartenente ad un altro individuo) causa il rigetto a causa dell'attivazione dei linfociti T.
- Questo è il motivo per cui è richiesta la tipizzazione (MHC; HLA) prima del trapianto e per cui i trapiantati sono sottoposti a terapia immunosoppressiva

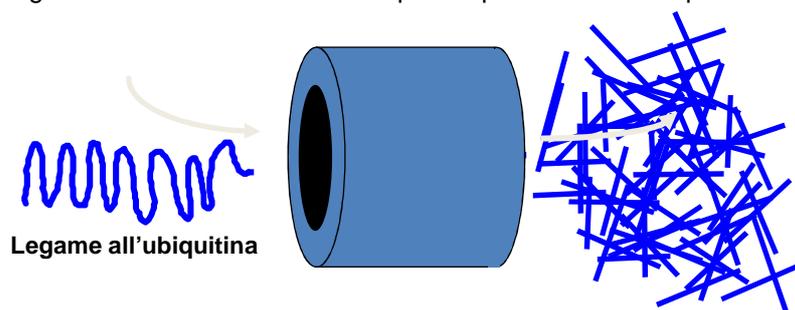
Interazione TCR MHC

- Esistono due classi di molecole MHC:
- Le molecole MHC di classe I sono deputate alla presentazione di peptidi citoplasmatici (es. quelli derivanti da infezioni virali) ed interagiscono col TCR di linfociti T esprimenti anche la molecola co-stimolatoria CD8 (T citotossici)
- Le molecole MHC di classe II sono deputate alla presentazione di peptidi derivanti dalla degradazione degli antigeni in vescicole intracellulari delle APC (antigen presenting cells) ed interagiscono col TCR di linfociti T esprimenti la molecola co-stimolatoria CD4 (T helper)

Presentazione dell'antigene attraverso MHC-I

Degradazione nel proteasoma

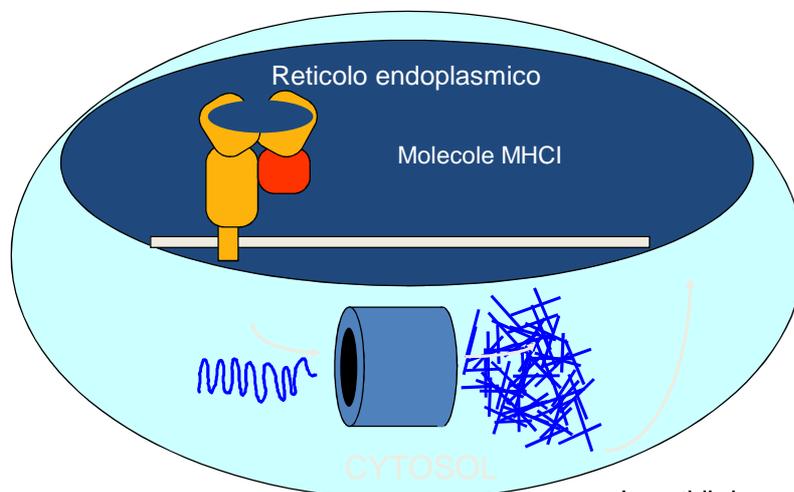
Le proteine non self come tutte le altre proteine citoplasmatiche sono degradate di continuo da un complesso proteolitico detto proteasoma



I peptidi generati dal proteasoma vengono trasportati nel reticolo endoplasmico grazie all'azione della proteina TAP (transporter associated with antigen processing):

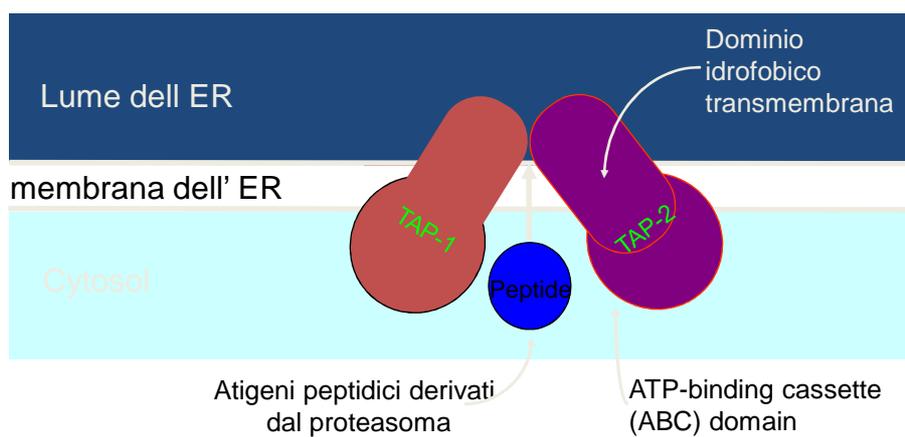
TAP è costituita da due molecole TAP1 e 2 entrambi trasportatori selettivi di peptidi dalle dimensioni variabili dagli otto ai 15 amminoacidi, il trasporto è ATP dipendente.

Gli antigeni peptidici citoplasmatici sono separati fisicamente dalle molecole MHC1 sintetizzate nell'ER



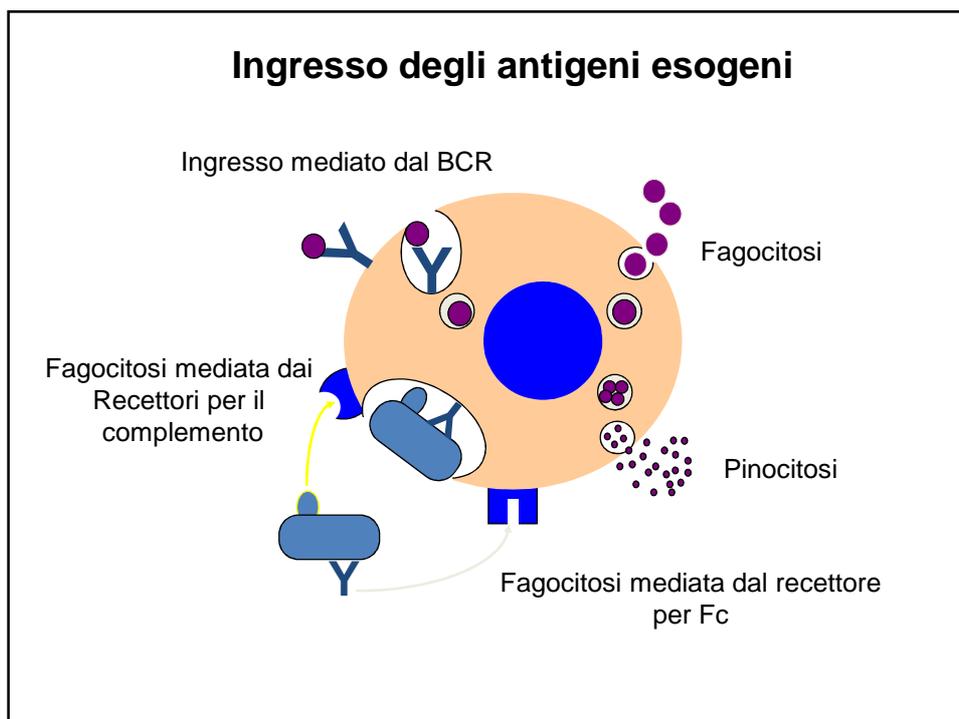
I peptidi devono entrare nel reticolo per essere caricati sull'MHC1

funzione di TAP1 e 2

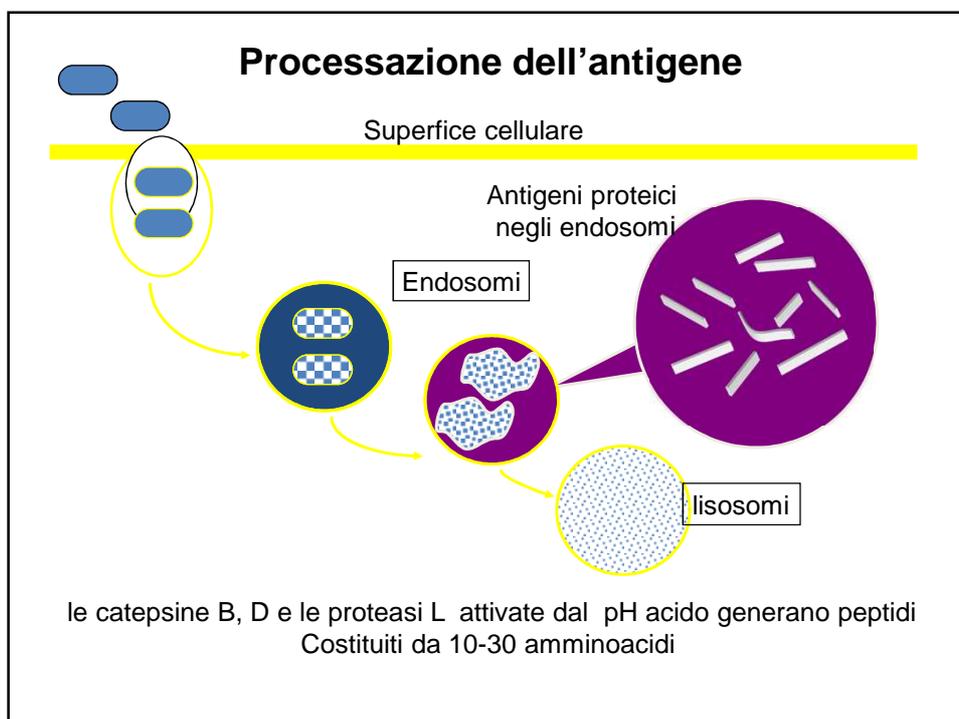


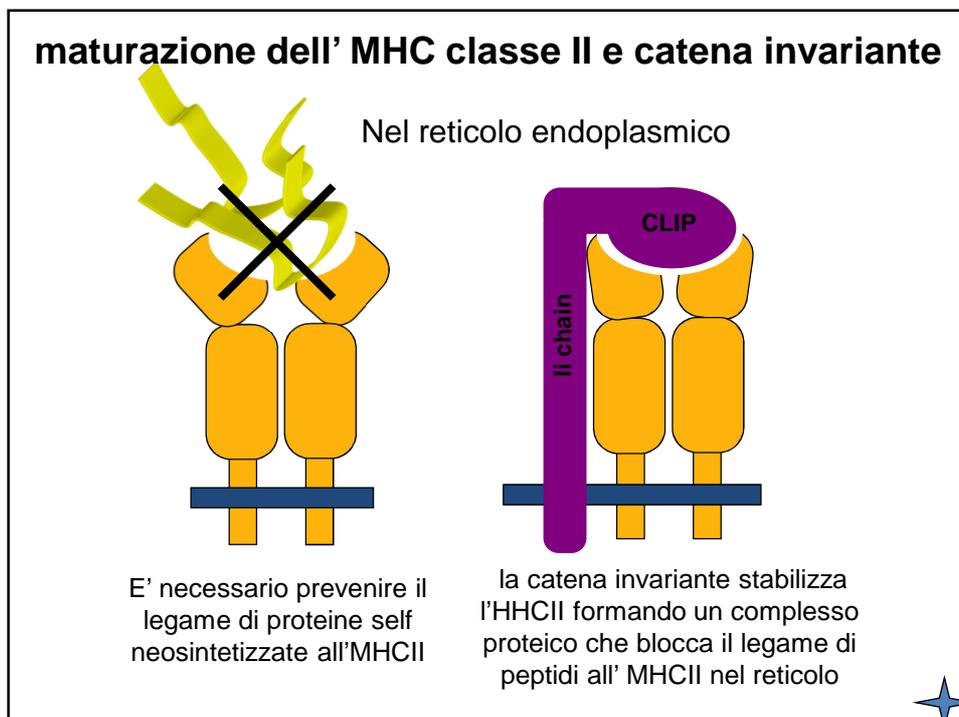
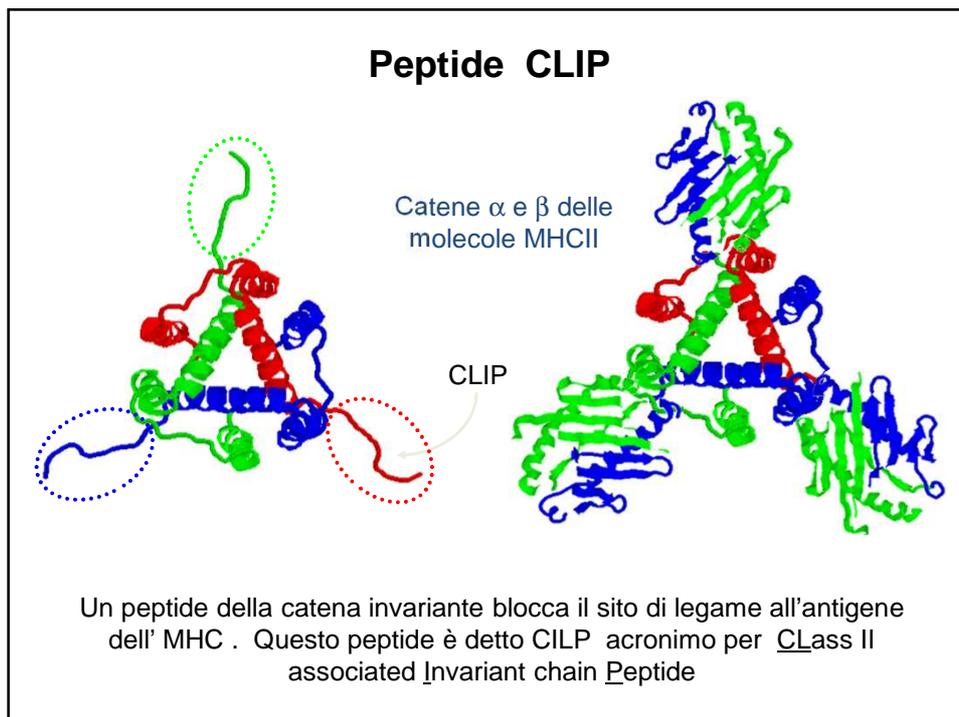
ITAP trasporta preferenzialmente peptidi di >8 amminoacidi
Con una coda c terminale idrofobica

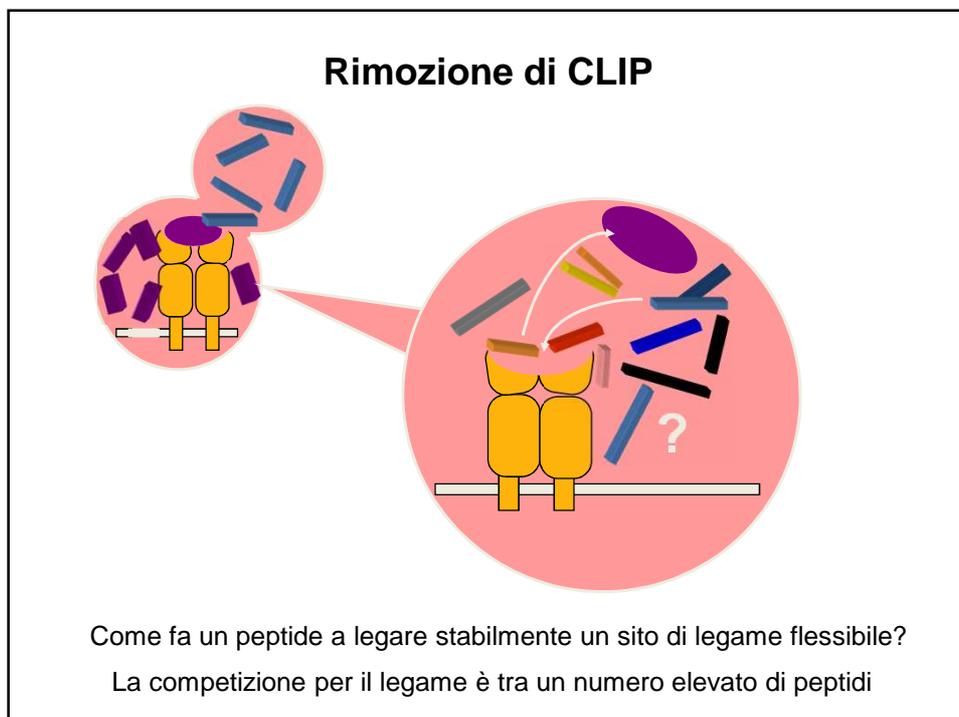
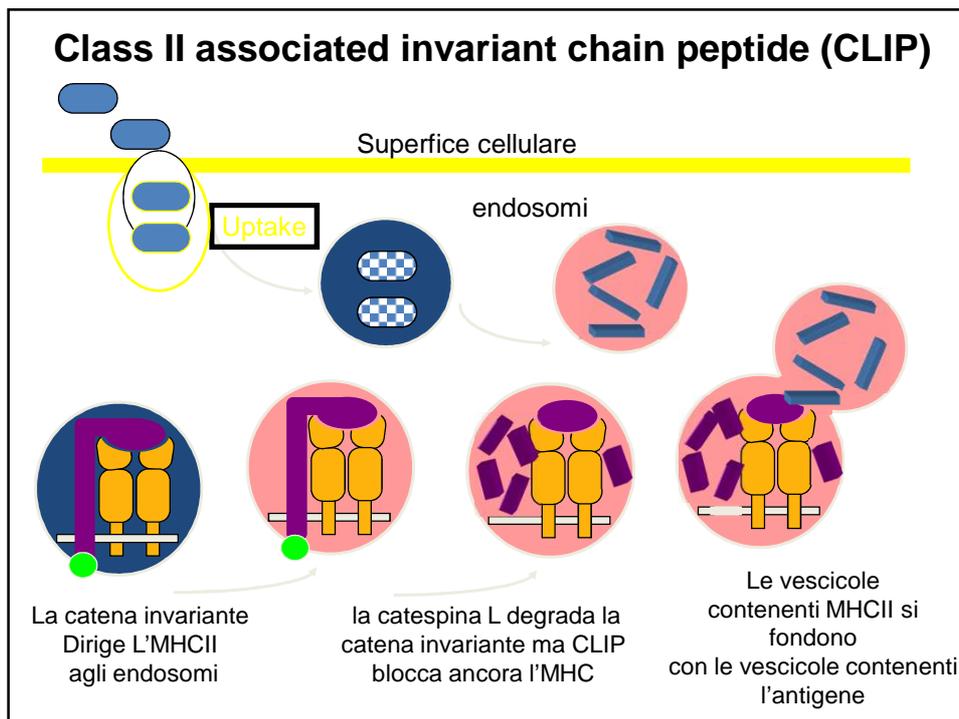
Ingresso degli antigeni esogeni



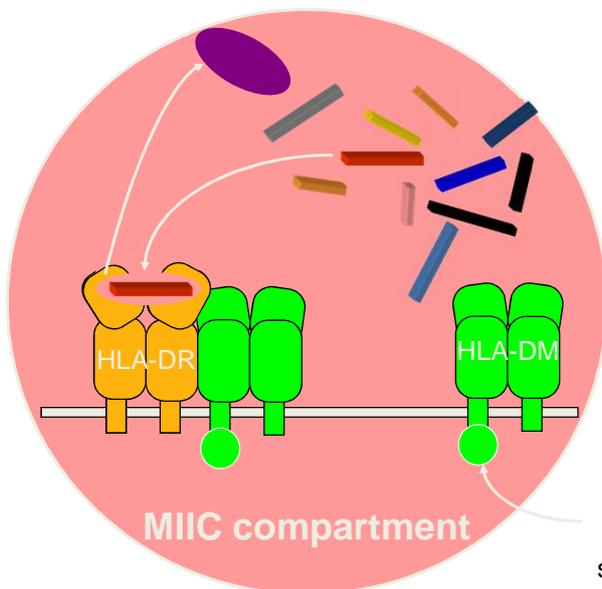
Processazione dell'antigene







HLA-DM catalizza la rimozione di CLIP all'interno di vescicole denominate compartimenti dell'MHCII (MIIC)



HLA-DM

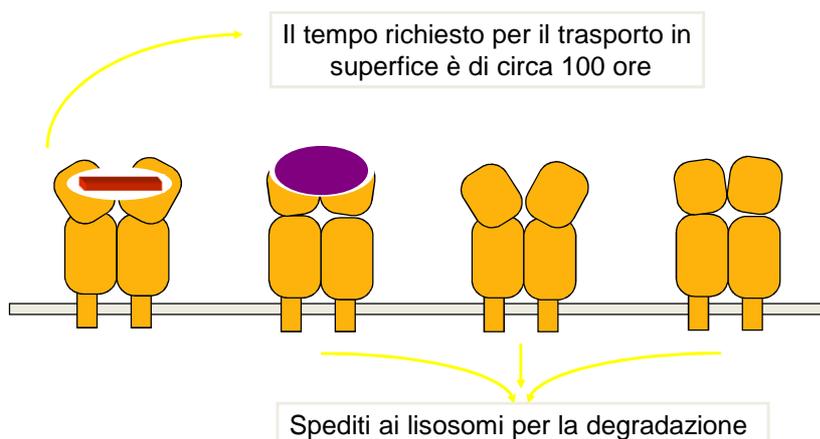
E' in grado di rimpiazzare CLIP con un peptide antigenico grazie ad un meccanismo catalitico

HLA-DM catalizza anche il distacco di peptidi a bassa affinità per MHCII

Il legame MHCII peptide si stabilizza solo con peptidi ad alta affinità

HLA_DM è dotato di una sequenza che lo ancora alla parete dell'endosoma

Espressione in superficie dei complessi MHCII-peptide



Solo le molecole MHCII che avranno legato stabilmente un peptide nei MIIC saranno espresse in membrana e potranno interagire con CD4 e TCR