Signalisation en aval du récepteur T

I- Introduction

- Synapse immunologique ou SMAC (*Supra Molecular Activation Cluster*),
  - Dans la région centrale regroupe :

    -TCR-CD3, le CD4
    - Les protéines de signalisation :
      - la familles des Src kinases (Lck, Fyn),
      - la famille Syk kinases (ZAP-70),
      - les protéines adaptatrices (PAG/Cbp)

  - La région périphérique

    -les molécules du cytosquellete : l'intégrine LFA1

❑La transduction du signal par le TCR

La transduction du signal par le TCR est possible grâce aux :

- chaînes invariantes γ , δ , ε du CD3 et 2 ζ
- résidus tyrosines (Y) des motifs ITAM (*Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif*)
-(Y-X-XI/L)
- Les chaînes du CD3 portent un motif ITAM sauf ζ qui en a trois

II/Les événements précoces de la signalisation

a) <u>Les tyrosines kinases de la famille Src</u> phosphorysent les ITAM des chaines CD3

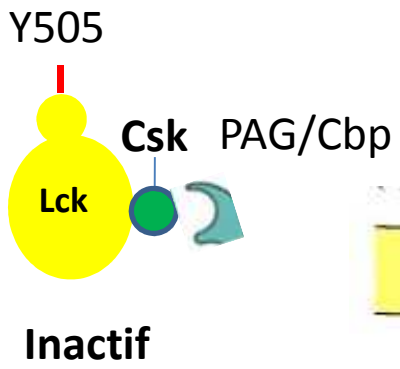
- L'association TCR/ligand : activation de Lck et Fyn

- C'est des Kinases membranaires

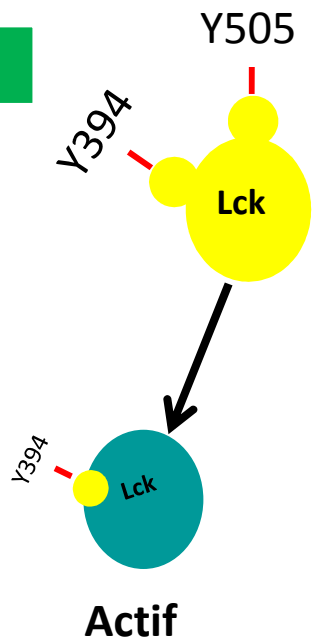
- Ces 2 Kinases : premières phosphorylations

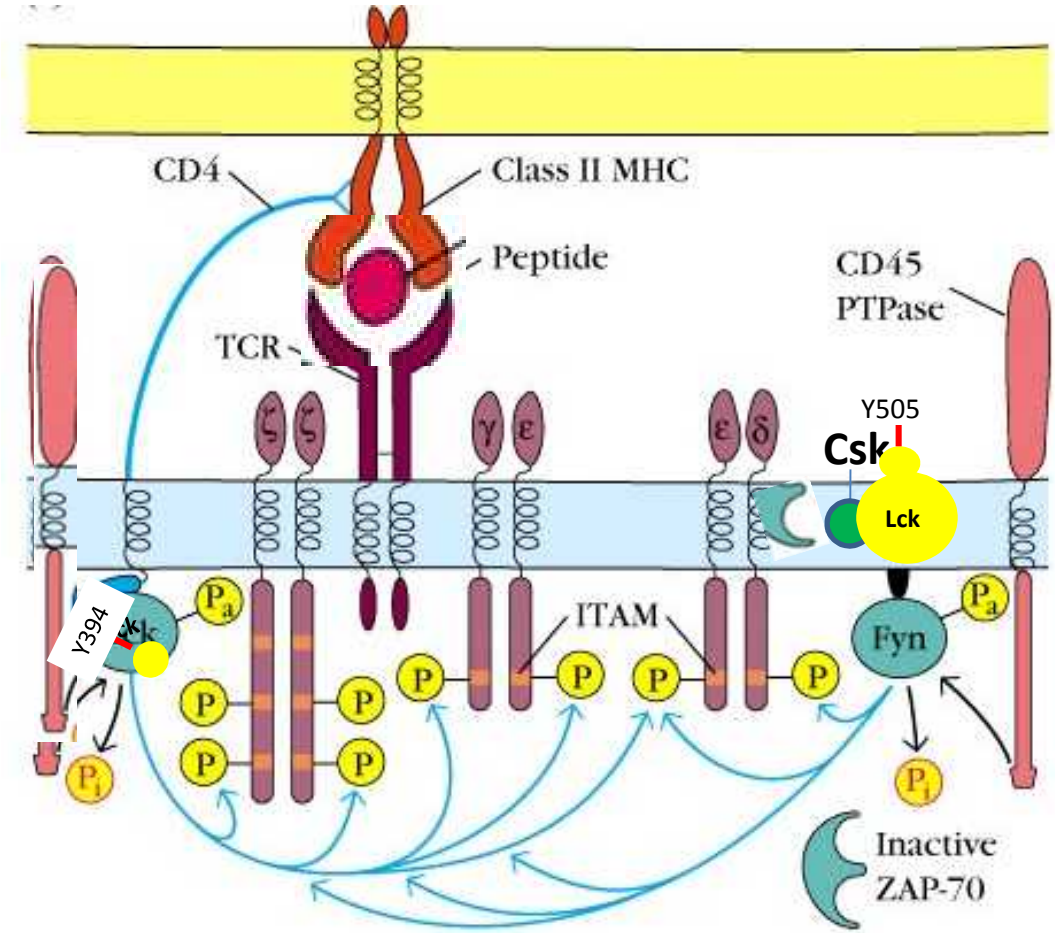
- **Au repos** :
  - la Lck est phosphorylée en Y 505
  - Se lie à son propre domaine SH2 (repliement) ----**Inactive**
- **Fixation TCR/ligand**
  - La CD45 phosphatase/dépliement du Lck (perte du Pi en Y505)
  - Auto-phosphorisation en Y394. ----------**Active**

Au repos



TCR/ligand





Déphosphorisation/Phosphorisation de la Kinase Lck

L’activité de Lck est contrôlée :

-La tyrosine phosphatase CD45 **active** Lck (en déphosphoryl Y505)

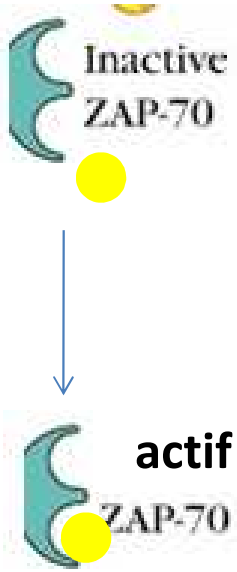
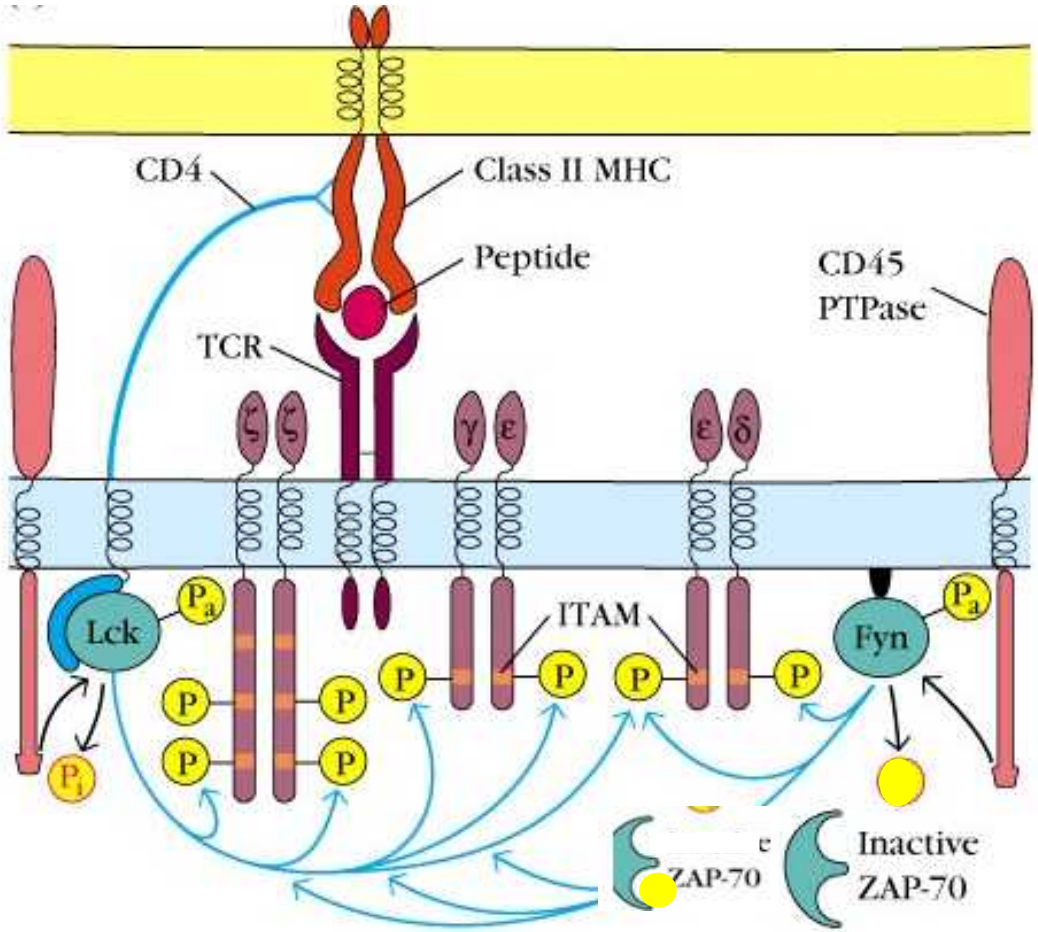
- La tyrosine kinase Csk (*C-terminal Src Kinase*), **inhibe** Lck enphosphorylant Y505

-La Csk est recruté à la membrane grâce à protéine adaptatrice PAG/Cbp

-La protéine PAG/Cbp est localisée au niveau de la membrane

- La fixation du ligand/TCR diminue l'affinité de l'adaptateur PAG/Cbp pour le Csk.

- La Csk n’est plus au niveau membranaire, la Lck est **active**.

b) Famille des Syk

- Kinase
- Phosphorylise 2 ITAM de chaines CD3
- Représentée par ZAP-70
- Elle est Cytoplasmique