

# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS

### Efecto dominó en el receptor de los linfocitos T: agruparse para cooperar

Balbino Alarcón  
Centro de Biología Molecular Severo Ochoa de Madrid



#### Biografía Resumen

Balbino Alarcón (Almería 1960) es Profesor de Investigación del CSIC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas) en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa de Madrid, donde dirige el laboratorio de "Transmisión de señales por el TCR", desde 1992. Licenciado en Bioquímica por la Universidad Autónoma de Madrid (1982) con Premio Extraordinario y doctorado en Biología en 1985 también por la misma universidad. Su tema de investigación se ha centrado en la dilucidación de los mecanismos más tempranos de transmisión de señales por parte del receptor para el antígeno de los linfocitos T (TCR) y en la identificación de moléculas efectoras directas que puedan explicar la gran variedad de posibles respuestas dada por los linfocitos T a ligandos (antígenos) ligeramente distintos. Su área de trabajo es por lo tanto la inmunología molecular dentro de las áreas más amplias de la transmisión de señales y la biología celular y molecular. Como contribuciones más importantes se pueden resaltar un modelo de organización del TCR, un modelo de inicio de la transmisión de señales y la identificación de importantes efectores directos del TCR en la activación de linfocitos T y en su transformación en linfomas, con repercusiones en procesos de autoinmunidad y cáncer.

*Los linfocitos T desempeñan un papel clave en la regulación de la respuesta inmunitaria contra virus, bacterias y tumores. Reconocen sustancias extrañas denominadas antígenos a través de un receptor que tiene escasos recursos como molécula aislada, pero que ha evolucionado para agruparse y cooperar para dar una respuesta eficaz.*

#### Summary

*T cells play a key regulatory role in the immune response against viruses, bacteria and tumors. These cells recognize foreign substances called antigens through a receptor with poor properties as an isolated molecule, but that has evolved to form clusters and cooperate in order to provide an effective response.*

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/acercate-a-nuestros-cientificos\\_107](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107)

Existe un dogma en los procesos de interacciones entre proteínas así como en las interacciones entre enzimas y sus ligandos que obedece a leyes termodinámicas y que consiste en que la afinidad de la interacción mide la especificidad de la misma. Es decir, cuanto más fuertemente se unen proteína y su ligando, más difícilmente podrá ser cubierto su sitio activo por un ligando no específico.

Los linfocitos T reconocen a los antígenos en la forma de pequeños péptidos anclados en una cavidad que tienen las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC en inglés). Estos complejos péptido antigénico/MHC (que denominamos pMHC) están presentes en la membrana plasmática de las células reconocidas por los linfocitos T (células presentadoras de antígeno) y constituyen el ligando del receptor para el antígeno de los linfocitos T (TCR). Existe una paradoja en el reconocimiento de pMHC por el TCR. Los linfocitos T muestran una gran especificidad para el antígeno (tiene que ser así, de otra forma habría graves problemas de autoinmunidad) y son además muy sensibles, es decir son capaces de detectar cantidades muy pequeñas de su ligando pMHC específico.

Estas propiedades las ejercen a través de un receptor, el TCR, que tiene una afinidad bastante modesta por su pMHC (entre  $10^{-6}$  y  $10^{-5}$  M) (1). ¿Cómo es esto posible? Una observación clave es que el TCR no se encuentra aislado en la membrana de los linfocitos T, sino formando agrupaciones de distinto tamaño, de hasta 20 moléculas de receptor pegadas unas a otras, en una disposición lineal (2). El TCR parece encontrarse en lo que se han definido como "islas proteicas", que son regiones especiales de la membrana con composición lipídica diferente y vinculadas al citoesqueleto subyacente (3). La formación de estas agrupaciones de TCR podría mejorar las propiedades del mismo en cuanto a la especificidad y sensibilidad a pMHC.

SEBBM  
SEBBM

Sociedad Española  
de Bioquímica y  
Biología Molecular

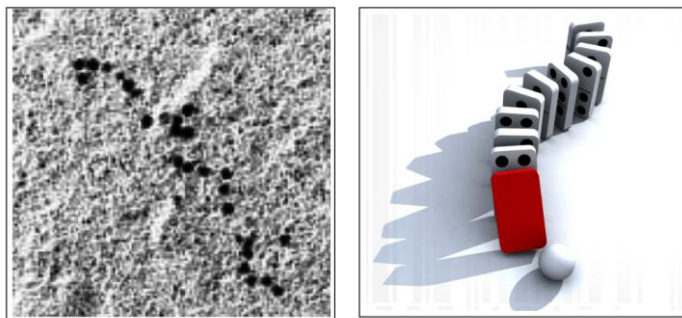
SEBBM DIVULGACIÓN

La mejora en especificidad puede producirse porque en el reconocimiento de ligando ya no cuenta la afinidad de la interacción 1:1, es decir una molécula de pMHC con una molécula de TCR, sino que lo que cuenta es la afinidad aparente ó avidéz. Aunque el ligando pMHC se pueda disociar fácilmente de una molécula de TCR, la proximidad de otras moléculas de TCR favorecería la reasociación del ligando. De este modo, el tiempo que el ligando se encontraría interaccionando con cualesquiera de los TCRs componentes de la agrupación sería mucho mayor que si los TCRs estuvieran aislados.

Pero hay más. Las bacterias responden a gradientes de nutrientes como los aminoácidos, de forma que son capaces de nadar en la dirección que marca la concentración de gradiente, es decir nadan hacia la fuente del nutriente. Para poder hacerlo necesitan un receptor capaz de responder a concentraciones muy diferentes del aminoácido. Debe ser capaz de detectar cantidades muy pequeñas del nutriente y dar una señal cada vez mayor según más y más moléculas de nutriente se unen al receptor. Esto se propuso que podría ocurrir si el receptor existiera en agrupaciones de distinto grado de complejidad (4).

Las agrupaciones más grandes serían responsables de la sensibilidad del receptor a concentraciones muy bajas del nutriente mediante un fenómeno de cooperatividad. Esto es, la unión de una molécula del nutriente a un receptor de la agrupación activaría no sólo a ese receptor sino a todos los demás de la agrupación, aunque no estuvieran unidos a ligando. Nosotros propusimos que la formación de agrupaciones de distinto tamaño por el TCR podría obedecer a una necesidad de cooperación y postulamos que dentro de las agrupaciones, que son lineales, podría operar un efecto dominó: el contacto de un TCR con una molécula de ligando pMHC podría hacer que todas las moléculas de TCR de la agrupación fueran activándose una tras otra (Figura 1) (2, 5). No teníamos sin embargo evidencia de que tal proceso ocurriera. Investigando los mecanismos por los que el TCR transmite al interior de la célula información sobre la unión del ligando pMHC en el exterior, encontramos que el TCR sufre un cambio conformacional que se visualiza por la exposición de una secuencia rica en prolinas en el dominio citoplásmico de una de sus subunidades (6).

Mediante un modelo de dinámica molecular, realizado por Antonio Morreale, de la Unidad de Bioinformática del CBMSO, llegamos a la conclusión de que una cisteína en la parte exterior de esta subunidad del TCR era importante en la transmisión del cambio conformacional. Efectivamente, mutamos esta cisteína y la transmisión del cambio conformacional tras la unión de pMHC quedó abolida. Sin embargo, lo más interesante fue que cuando expresamos el mutante de esa cisteína en linfocitos T que ya tenían una versión normal de la misma proteína resultó que la presencia del mutante en sólo una pequeña proporción (3%) de las moléculas del TCR impedía la activación de todas (7).



**Fig. 1. La existencia del TCR en agrupaciones (izquierda, foto de microscopio electrónico), permite una cooperación entre distintos TCRs, transmitiéndose la señal de activación en un efecto dominó (derecha).**

Este efecto dominante-negativo sólo se puede explicar si existiera una cooperatividad entre las agrupaciones de TCRs, de forma que la presencia de una molécula incompetente para activarse envenena al resto de moléculas de la agrupación. Creemos que este fenómeno de cooperatividad en el TCR es el responsable de la gran sensibilidad de los linfocitos T a pequeñas cantidades de antígeno.

## Referencias

1. Jacobs, H. Pre-TCR/CD3 and TCR/CD3 complexes: decamers with differential signalling properties? *Immunol Today* 18, 565-569. (1997).
2. Schamel, W.W. et al. Coexistence of multivalent and monovalent TCRs explains high sensitivity and wide range of response. *J Exp Med* 202, 493-503. Epub 2005 Aug 2008. (2005).
3. Lillemeier, B.F., Pfeiffer, J.R., Surviladze, Z., Wilson, B.S. & Davis, M.M. Plasma membrane-associated proteins are clustered into islands attached to the cytoskeleton. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 103, 18992-18997. Epub 12006 Dec 18994. (2006).
4. Bray, D., Levin, M.D. & Morton-Firth, C.J. Receptor clustering as a cellular mechanism to control sensitivity [see comments]. *Nature* 393, 85-88 (1998).
5. Schamel, W.W., Risueno, R.M., Minguet, S., Ortiz, A.R. & Alarcon, B. A conformation- and avidity-based proofreading mechanism for the TCR-CD3 complex. *Trends Immunol.* 27, 176-182. Epub 2006 Mar 2009. (2006).
6. Gil, D., Schamel, W.W., Montoya, M., Sanchez-Madrid, F. & Alarcon, B. Recruitment of Nck by CD3 epsilon reveals a ligand-induced conformational change essential for T cell receptor signaling and synapse formation. *Cell* 109, 901-912. (2002).
7. Martinez-Martin, N. et al. Cooperativity between T cell receptor complexes revealed by conformational mutants of CD3epsilon. *Sci Signal.* 2, ra43. (2009).