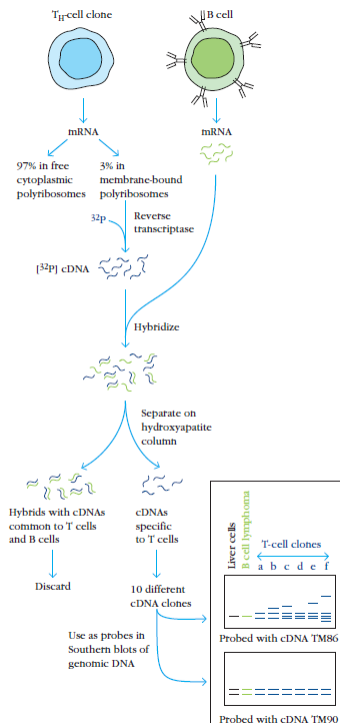


گیرنده سلول T

1



لنفوسیت‌ها با بازآرایی ژنی می‌توانند تعداد بسیار زیادی گیرنده آنتی‌ژنی بسازند.

• در مورد گیرنده لنفوسیت‌های T نیز پدیده مشابهی روی می‌دهد.

• محل وقوع بازآرایی در تیموس است

• سال ۱۹۸۰ هنوز گیرنده ناشناخته

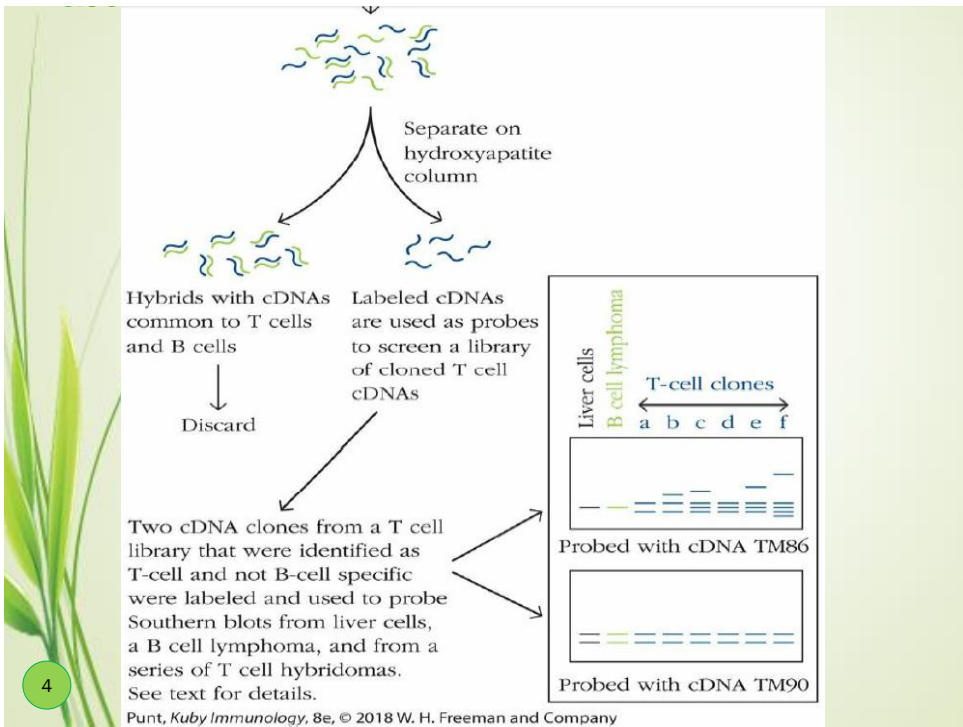
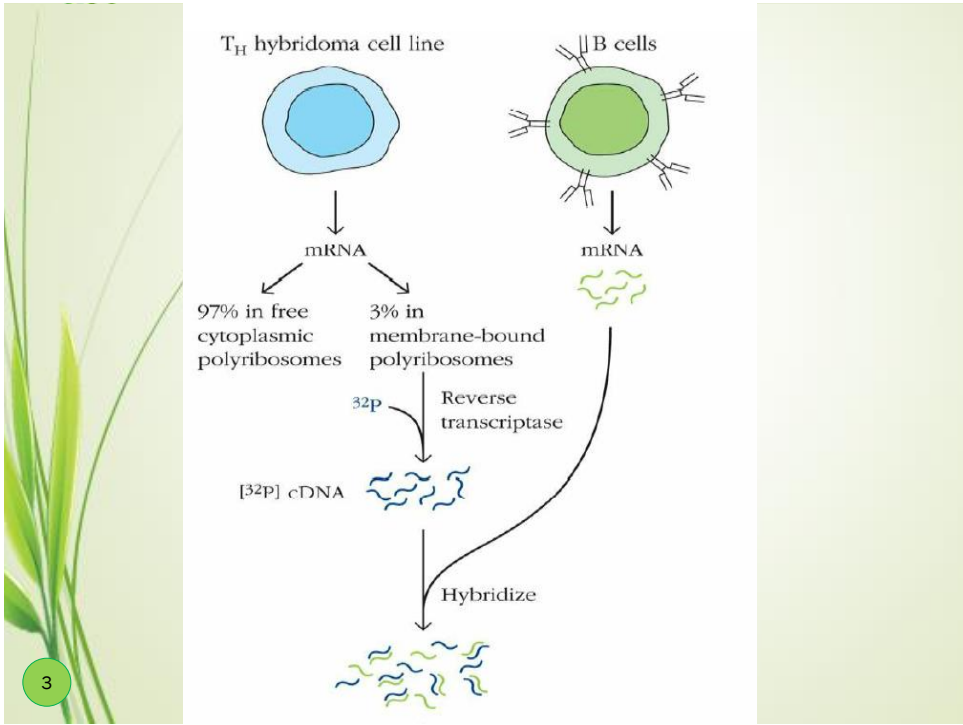
• IgT

• کلونوتایپ

• پلی‌ریبوزومهای متصل به غشاء

• هیبرید کردن حذفی

• وقوع بازآرایی ۱۰ cDNA





5

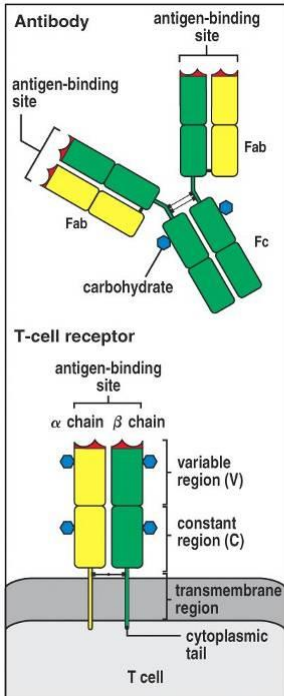
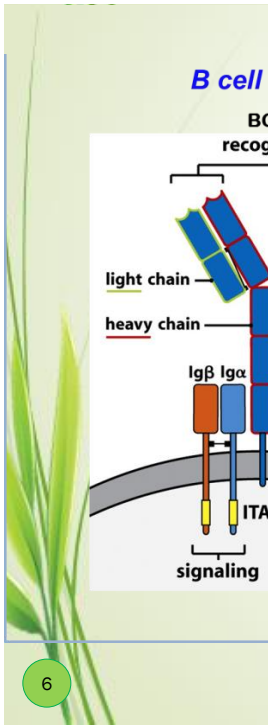
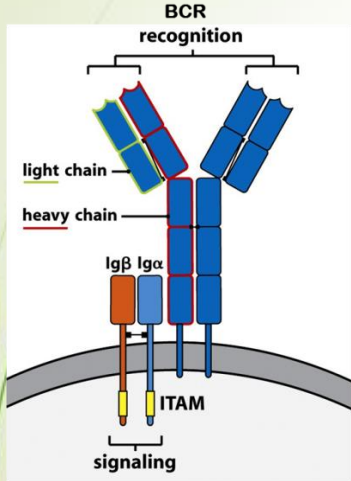


Figure 3-1 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

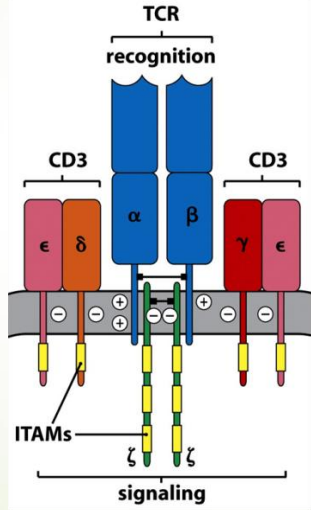


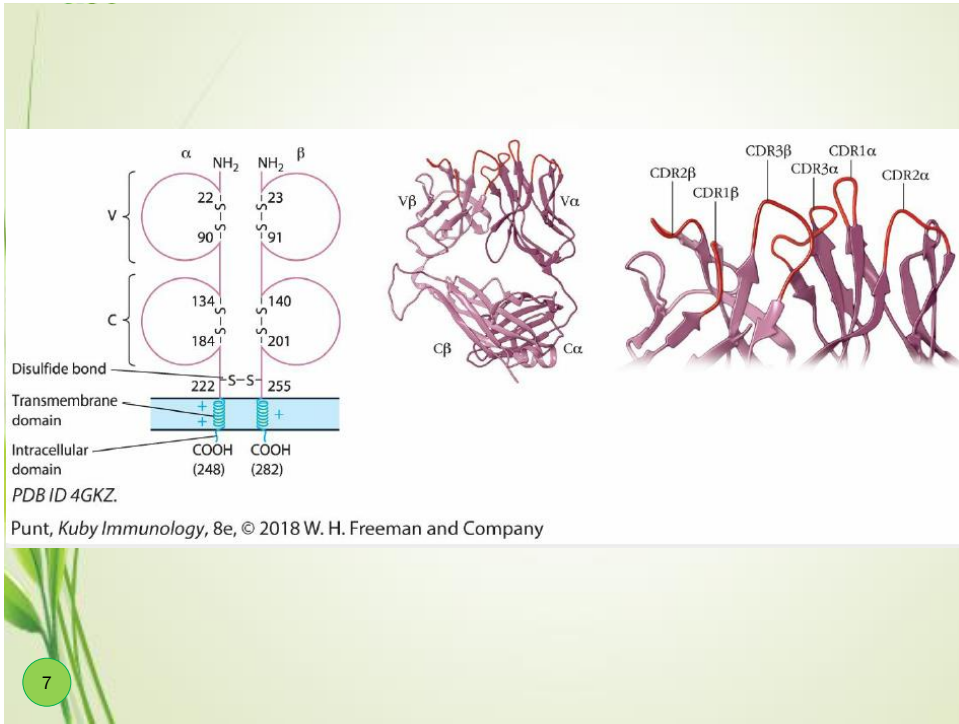
6

B cell Receptor

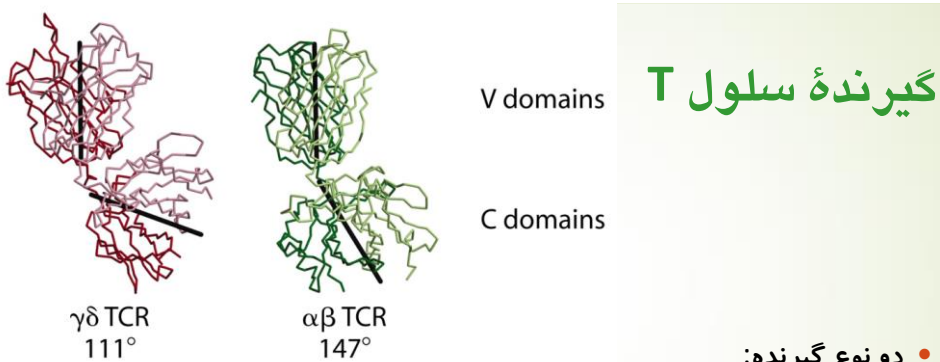


T cell Receptor





گیرنده سلول T گاما-دلتا



Gamma:Delta T-cells
 Comprise approximately 1% of circulating T-cells

Alpha:Beta and Gamma:Delta never expressed together

• دو نوع گیرنده:

• آلفا و بتا

• گاما و دلتا

• زنجیره آلفا و گاما دارای قطعات V و J و C

• زنجیره بتا و دلتا دارای قطعات V و D و C

• C حاوی آگزون خارج سلولی، بخش غشائی و دنباله سیتوپلاسمی

9

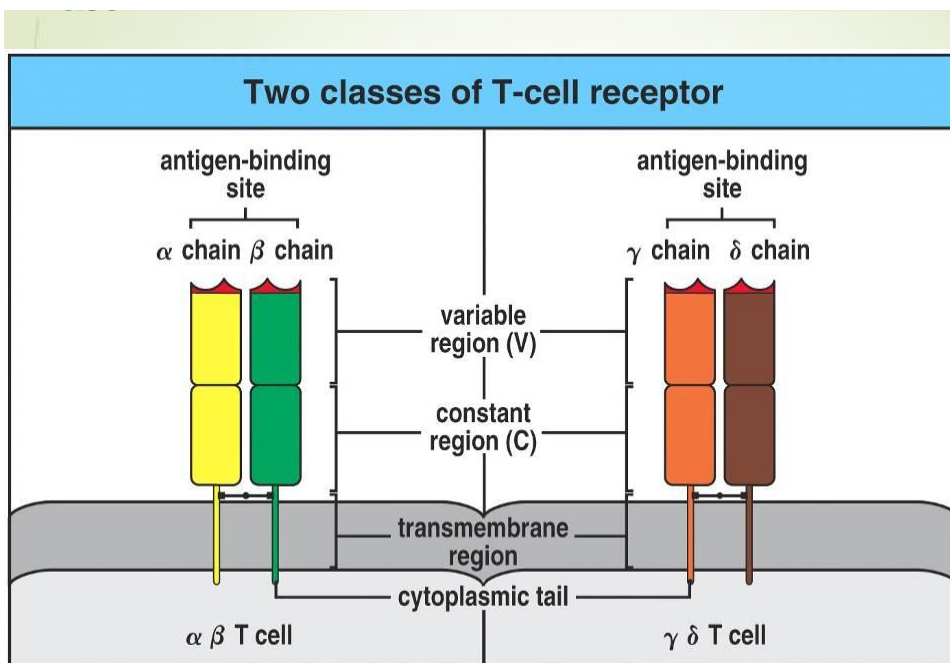
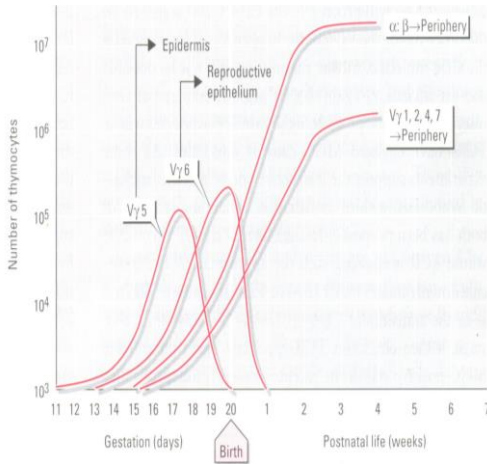


Fig. 10 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

10



- 12 روز جنینی
- اولین انتخاب گاما و دلتا
- $V\gamma 3$ و $V\delta 1$
- سایر مکانیسمهای تنوع اعمال نمیشود و یکسان هستند
- پوست

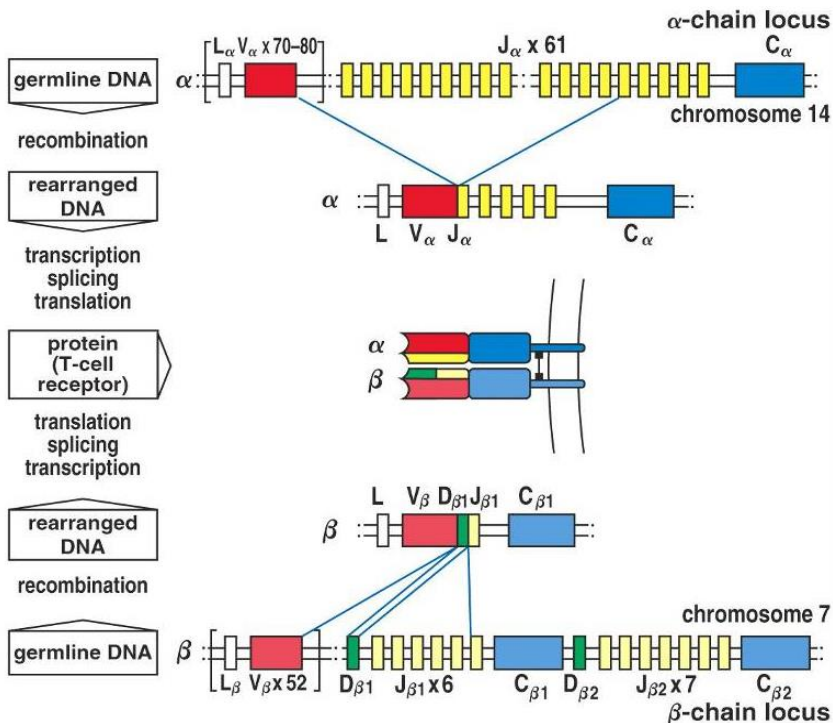


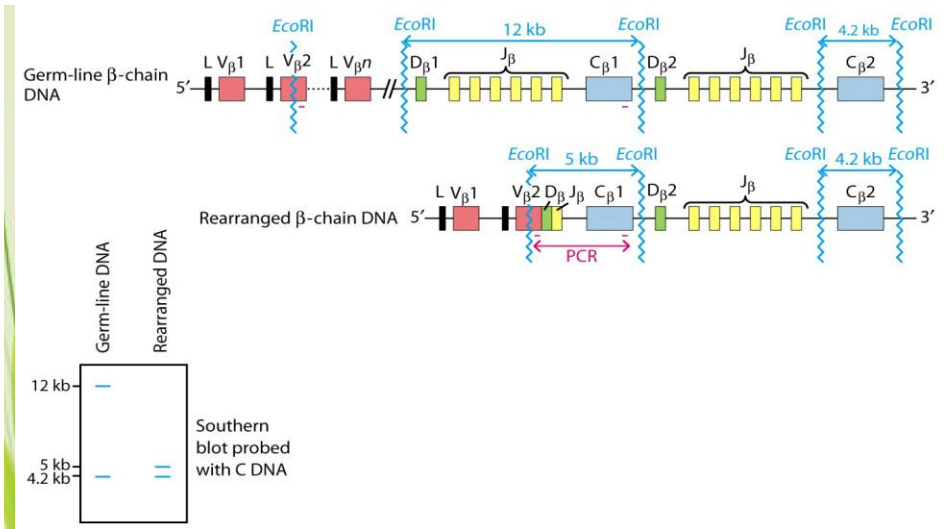
11

| Total: | α/β | γ/δ | |
|---------|-----------------------------------|-----------------|----------|
| | 95% | 5% | |
| Marker: | CD4 ⁺ CD8 ⁻ | 66% | <1% |
| | CD4 ⁻ CD8 ⁺ | 33% | 25% Weak |
| | CD4 ⁻ CD8 ⁻ | <1% | 70% |
| | CD4 ⁺ CD8 ⁺ | <1% | <12% |



12





- ژنوم سلول در دو فرم بازآرایی شده و نشده
- حدود ۵۰۰۰۰ گیرنده در سطح هر سلول

13

TABLE 9-2 TCR Multigene families in humans

| Gene | Chromosome location | NO. OF GENE SEGMENTS | | | |
|-----------------|---------------------|----------------------|---|----|---|
| | | V | D | J | C |
| α Chain | 14 | 50 | | 70 | 1 |
| δ Chain* | 14 | 3 | 3 | 3 | 1 |
| β Chain† | 7 | 57 | 2 | 13 | 2 |
| γ Chain‡ | 7 | 14 | | 5 | 2 |

*The δ -chain gene segments are located between the V_α and J_α segments.

†There are two repeats, each containing 1 D_β , 6 or 7 J_β , and 1 C_β .

‡There are two repeats, each containing 2 or 3 J_γ and 1 C_γ .

SOURCE: Data from P. A. H. Moss et al., 1992, *Annu. Rev. Immunol.* 10:71.

14

Table 7.1 Number of gene segments in human and mouse *TCR* loci.

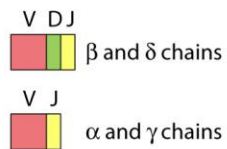
| Locus | Number of segments (human/mouse) | | | |
|-------------|----------------------------------|-----|-------|-----|
| | V | D | J | C |
| <i>TCRA</i> | 45/100 | 0 | 61/50 | 1/1 |
| <i>TCRB</i> | 75/25 | 2/2 | 13/12 | 2/2 |
| <i>TCRD</i> | 4/10 | 3/2 | 4/2 | 1/1 |
| <i>TCRG</i> | 14/7 | 0 | 5/3 | 2/4 |

TCR, T-cell receptor.

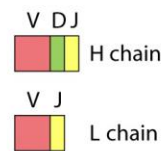
15

T-CELL RECEPTOR

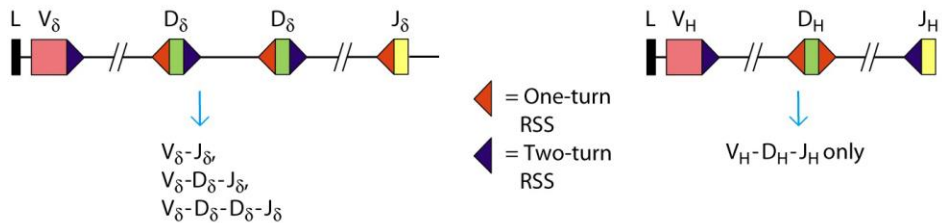
(a) Combinatorial V-J and V-D-J joining



IMMUNOGLOBULIN



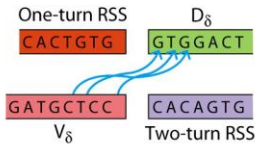
(b) Alternative joining of D gene segments



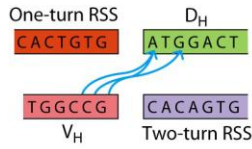
16

T-CELL RECEPTOR

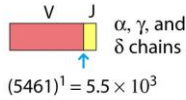
(c) Junctional flexibility



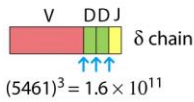
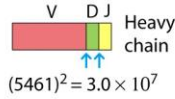
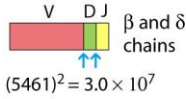
IMMUNOGLOBULIN



(d) N-region nucleotide addition



↑ = Addition of 0-6 nucleotides (5461 permutations)



در بنا باز آرائی بدون D رخ نمیدهد ولی در دلتا دیده می شود

خوانده شدن قطعات D به هر سه فریم

تعداد قطعات J

اتصال قطعات D

ساختار ژنوم و باز آرائی در گیرنده سلول T

- ناحیه مربوط به دلتا کلا وسط ناحیه آلفا قرار دارد
- ۶ قطعه $V\beta$ روی کروموزوم ۹ دیده میشود
- Orphan

19

Mouse TCR α -chain and δ -chain DNA

5' L V α 1 L V α 2 L V α n L V δ 1 L V δ n D δ 1 D δ 2 J δ 1 J δ 2 C δ L V δ 5 J α 1 J α 2 J α 3 J α n C α 3'

Mouse TCR β -chain DNA

5' L V β 1 L V β 2 L V β n D β 1 J β 1.1-J β 1.7 C β 1 D β 2 J β 2.1-J β 2.7 C β 2 L V β 14 3'

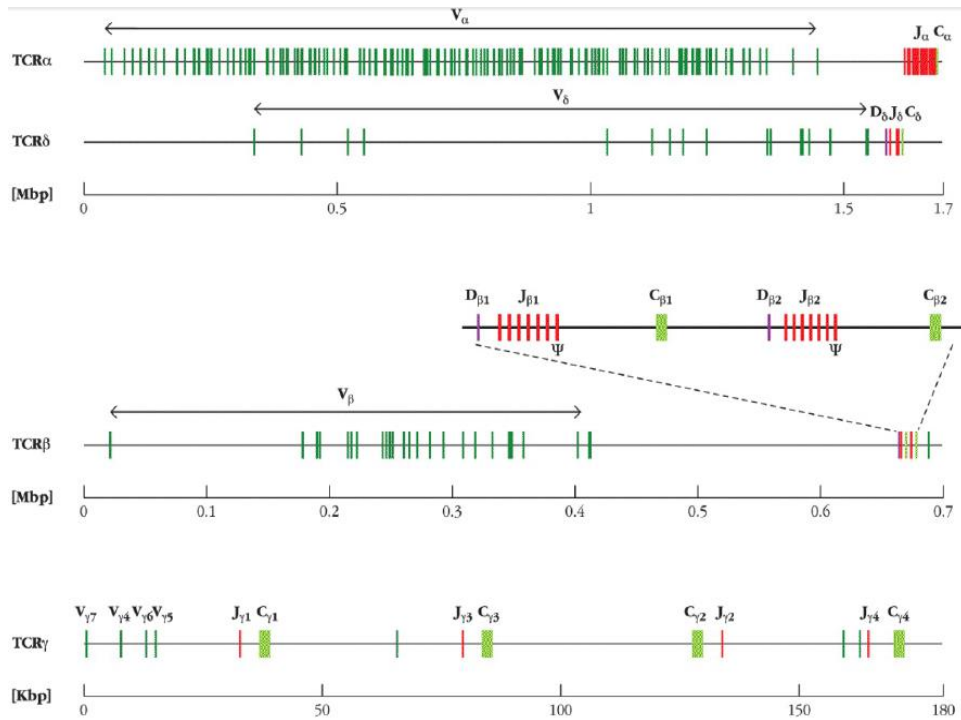
Mouse TCR γ -chain DNA

5' L V γ 5 L V γ 2 L V γ 4 L V γ 3 J γ 1 C γ 1 L V γ 1.3 V γ 1.2 V γ 1.1 J γ 3 C γ 3 C γ 2 J γ 2 L L J γ 4 C γ 4 3'

ψ = pseudogene

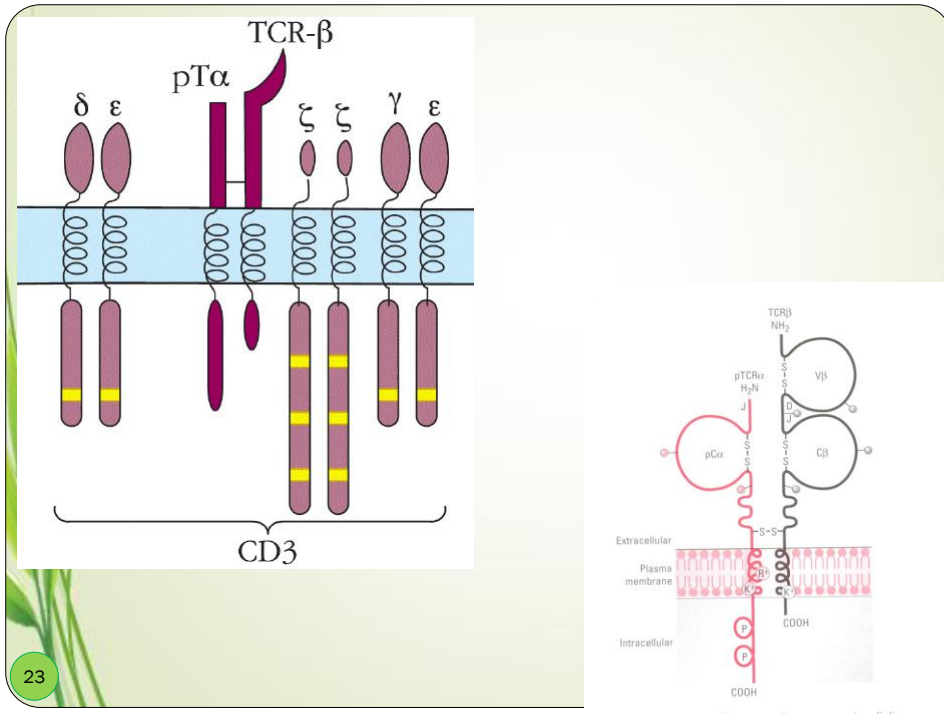
- دوپلیکاسیون در مورد بتا و گاما دیده میشود
- در موش هم وجود دارد

20



توالی وقایع در تعیین $\alpha\beta$ یا $\gamma\delta$

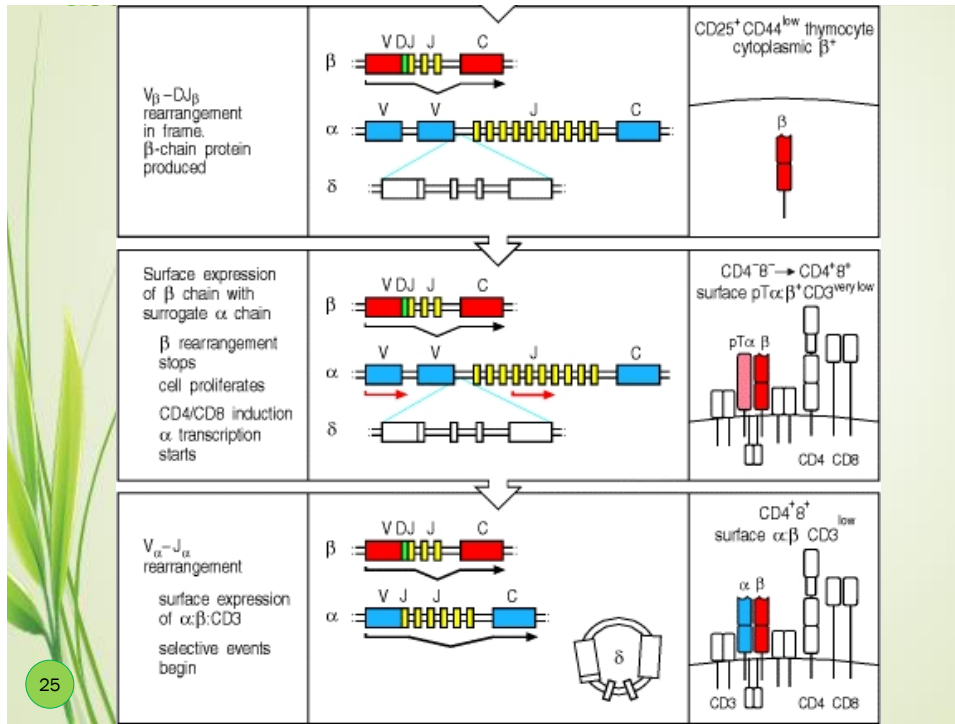
- مناطق متغیر α/δ TCR و β در دسترس RAG1/2 هستند
- ابتدا تلاش روی $V\delta$ و در صورت موفقیت و ساخته شدن گاما و تائید: سلول دو منفی $\gamma\delta$
- در صورت موفقیت بتا و بیان آن همراه با pre-TCR و سیگنالینگ: خاموش شدن بازآرایی δ , γ , β (عدم بیان و تجزیه RAG1/2)
- چند دور تکثیر و سپس DP و بازآرایی آلفا



23

| Process | Genome | Cell |
|--|--|--|
| Germline gene configuration | <p>β: V V D J C</p> <p>α: V V J C</p> <p>δ: [] [] [] []</p> | maturing CD4 ⁺ CD8 ⁻ thymocyte |
| D _β -J _β rearrangement (γ- and δ-chain rearrangement may also occur) | <p>β: V V DJ J C</p> <p>α: V V J C</p> <p>δ: [] [] [] []</p> | CD25 ⁺ CD44 ^{low} thymocyte rearranging β-chain genes |
| V _β -D _β rearrangement in frame. β-chain protein produced | <p>β: V D J C</p> <p>α: V V J C</p> <p>δ: [] [] [] []</p> | CD25 ⁺ CD44 ^{low} thymocyte cytoplasmic β ⁺ |

24



25

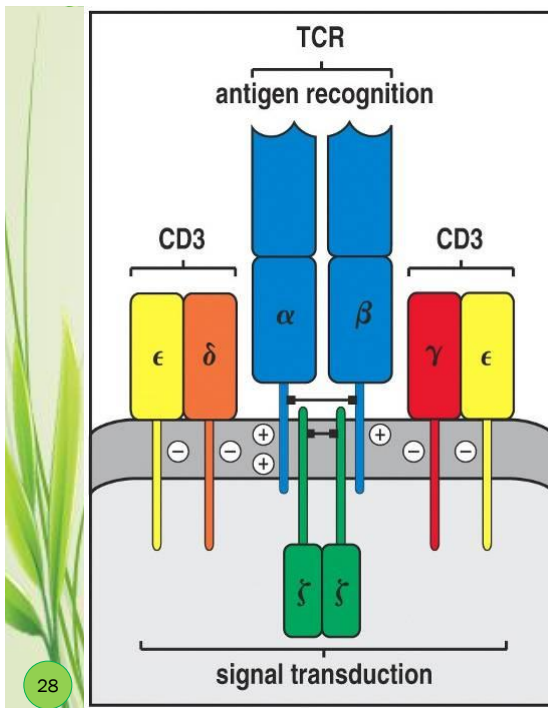
توالی وقایع در تعیین $\alpha\beta$ یا $\gamma\delta$

- در بازآرایی α ابتدا نزدیکترین قطعات V و سپس دورتر (متوسط ۳-۵ بازآرایی)
- پروتئین ataxia telangiectasia mutated (ATM) مهار موقت RAG
- فعالیت Tdt تقریباً روی هر ۴ زنجیره
- ۳۰٪ دارای بیش از یک TCR - انحصار الی ضعیف‌تر

26

نکاتی در مورد گیرنده سلول T

27



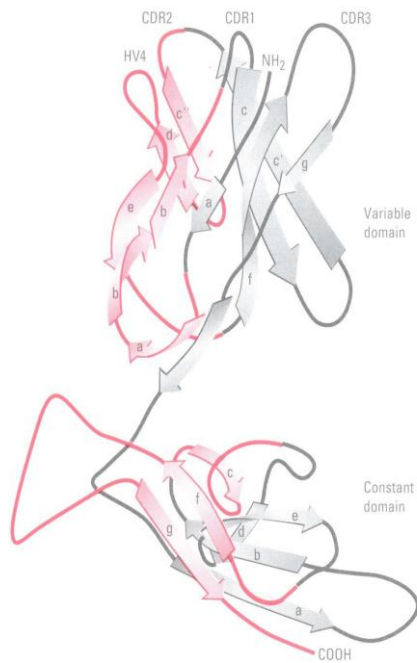
28

Figure 3-6 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

- Chromosome 11
 - Delta, epsilon, gamma
- Chromosome 1
 - Zeta



29



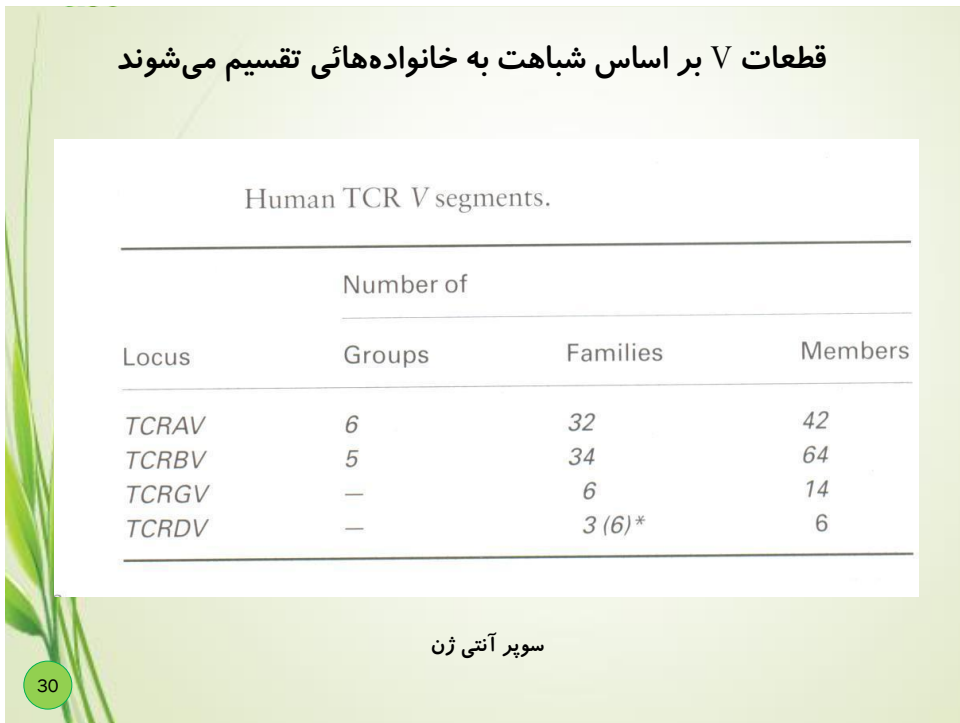
قطعات V بر اساس شباهت به خانواده‌های تقسیم می‌شوند

Human TCR V segments.

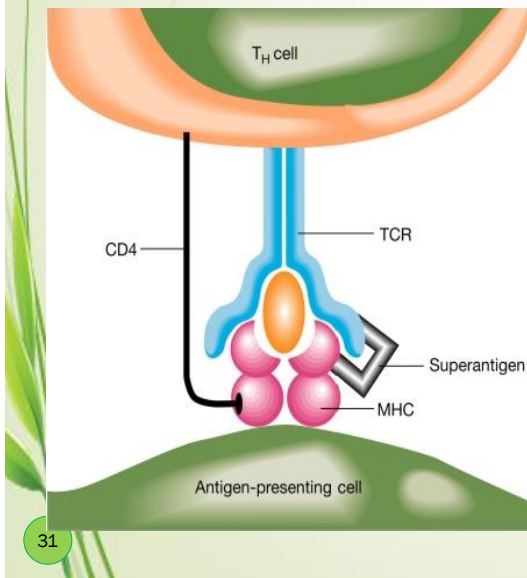
| Locus | Number of | | |
|--------------|-----------|----------|---------|
| | Groups | Families | Members |
| <i>TCRAV</i> | 6 | 32 | 42 |
| <i>TCRBV</i> | 5 | 34 | 64 |
| <i>TCRGV</i> | — | 6 | 14 |
| <i>TCRDV</i> | — | 3 (6)* | 6 |

سوپر آنتی ژن

30



Superantigens



- برخی آنتی ژنها (سوپر آنتی ژنها) در خارج از جایگاه اتصال آنتی ژن به MHC و TCR متصل می شوند
- نتیجه آن فعال شدن غیر اختصاصی لنفوسیت های T (تا ۱۰٪) در یک زمان است که منجر به آزاد شدن سایتوکاین و به دنبال آن التهاب گسترده می شود

31

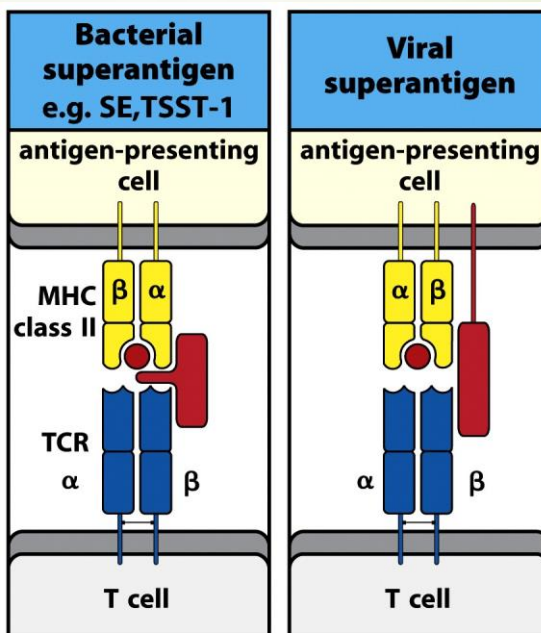
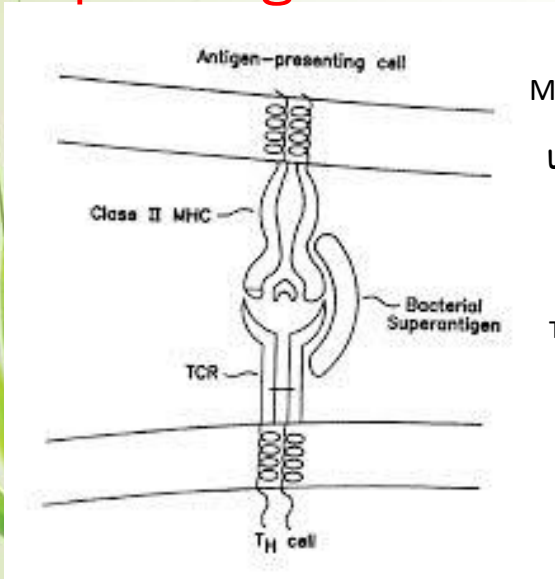


Figure 5-22 part 1 of 2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

32

Superantigens



- میتوزن‌های وابسته به MHC class II
- پروتئین‌های ویروسی و باکتریایی با ارتباط غیرعادی بین MHC II و TCRهای خاص
- افینیتی اتصال مجزا کمتر است (TCR V region / MHC II)

33

TCR V β domain molecular AND SAG

