

TCR
antigen recognition

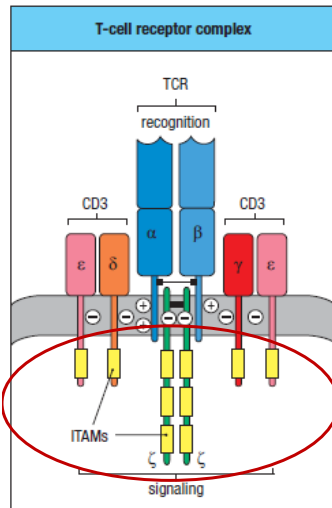
CD3 CD3

ϵ δ α β γ ϵ

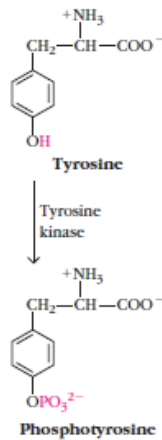
zeta zeta

signal transduction

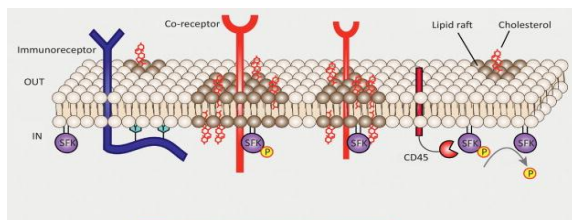
ملکولهای همراه گیرنده بویژه مجموعه CD3 به انتقال پیام کمک میکنند



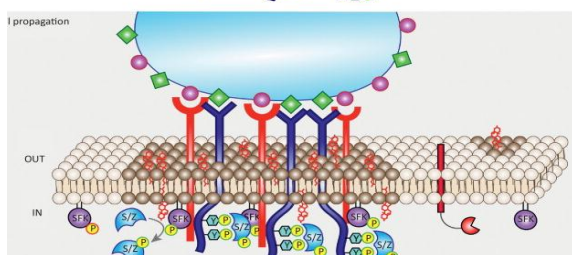
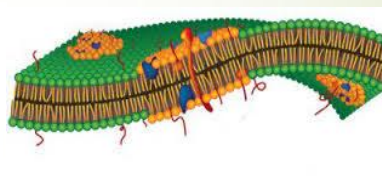
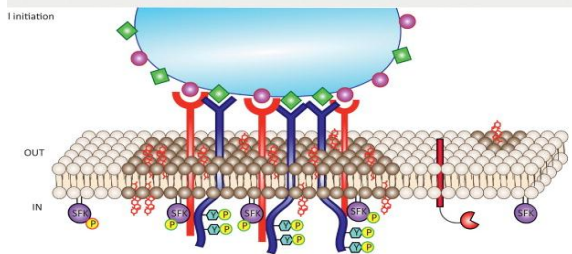
دنباله سیتوپلاسمی CD3 (شامل گاما دلتا و اپسیلون) و همینطور زتا دارای ITAM «موتیف فعالسازی بر پایه تیروزین در گیرنده ایمنی»
Immuno-receptor Tyrosine Activation Motifs - ITAM



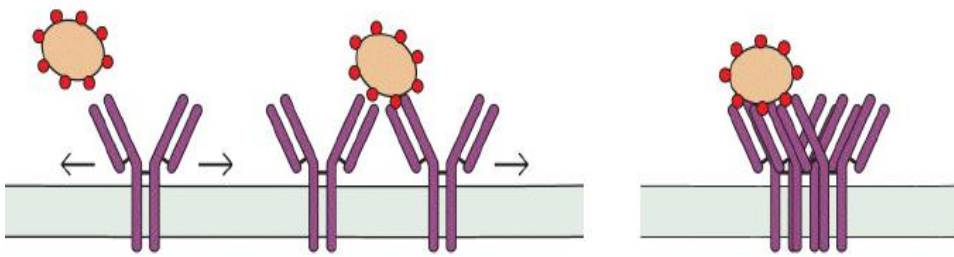
فسفریلاسیون تیروزین
توسط کینازها



شناورهای لیپیدی
Lipid rafts



- بخشهایی از غشاء: بسیار منظم، نامحلول در دترجنت، غنی از کلسترول و اسفنگولیپید، پر از ملکولهای مهم در سیگنالینگ

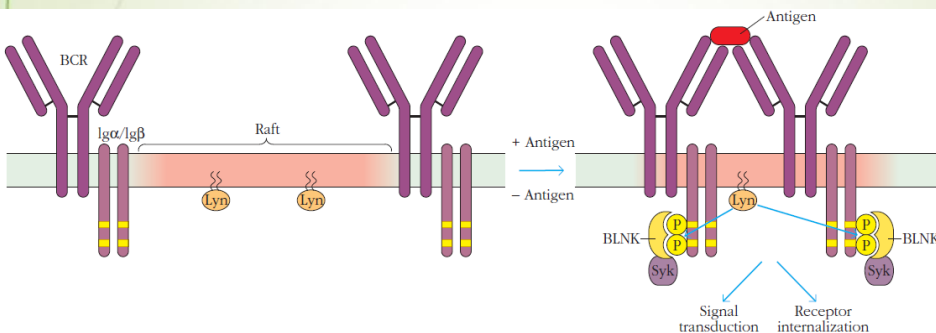


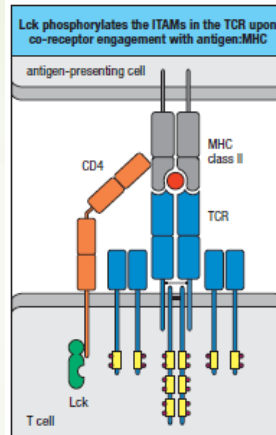
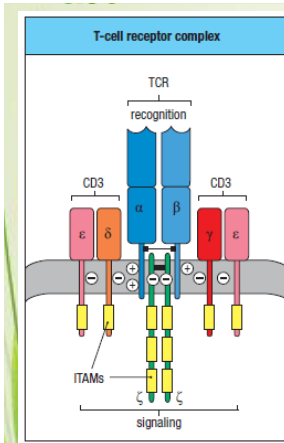
- خوشه (کلاستر) شدن گیرنده سلول B ، مکان آن را به سمت شناورهای لیپیدی می برد
- تعداد قابل قبول اتصال لازم است

Clustering (Nickel)



مکان گیرنده تغییر می کند

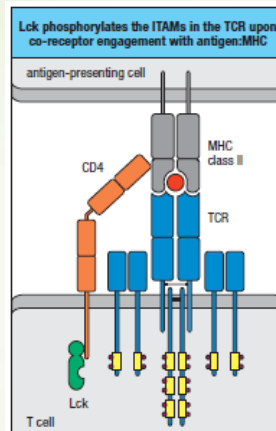
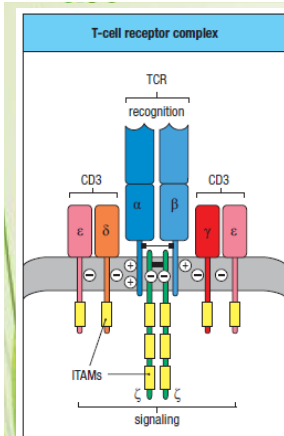




برخی اتفاقات مهم در سیگنالینگ (پیامرسانی)

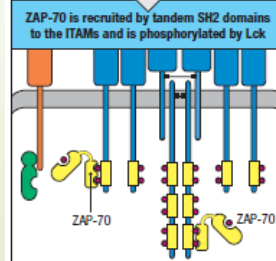
- نزدیک شدن و فعال شدن تیروزین کیناز Lck (یک کیناز از خانواده Src)
- Lck معمولا همراه دنباله سیتوپلاسمی CD4 یا CD8
- فسفریله کردن تیروزین روی ITAMهای دنباله سیتوپلاسمی CD3 و زتا توسط Lck
- فراخوان ملکولهای جدید

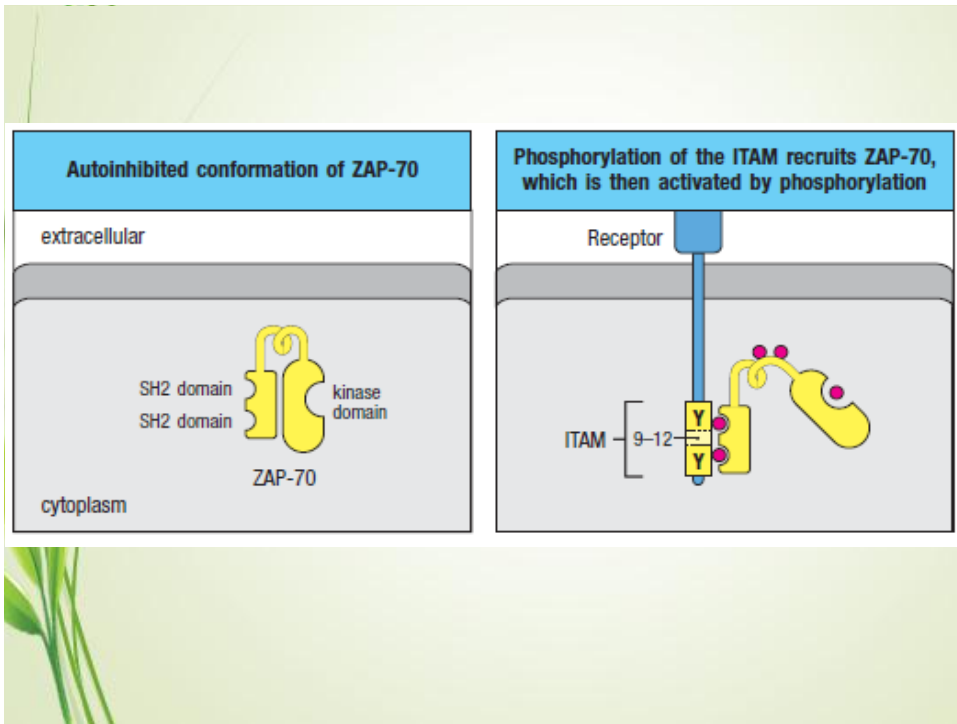
lymphocyte-specific protein tyrosine kinase (Lck)



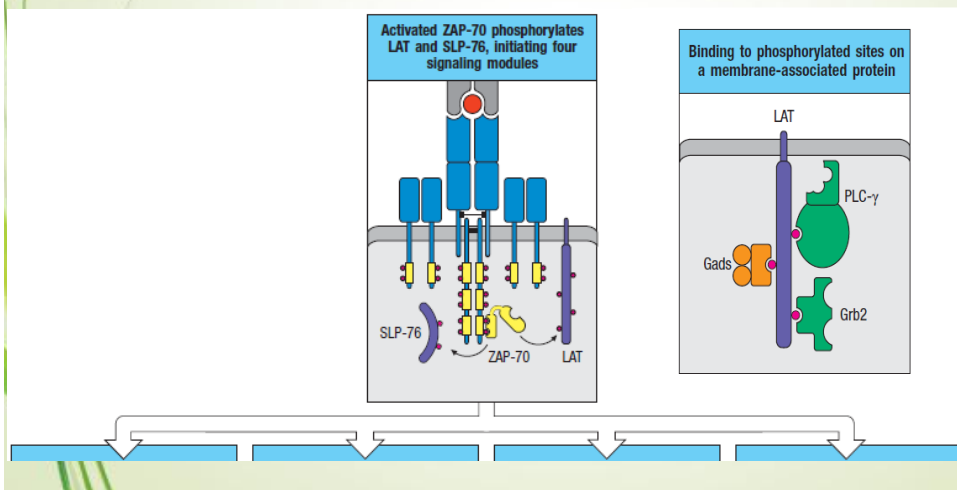
برخی اتفاقات مهم در سیگنالینگ (پیامرسانی)

- فراخوان ملکولهای جدید **ZAP-70**
- فسفریله شدن ZAP-70 (تیروزین کیناز مهم و محوری) و فعال شدن
- Zetta-associated protein

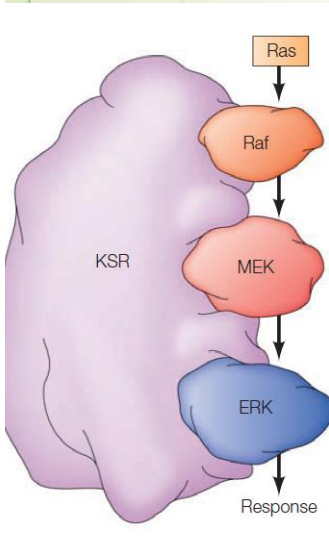




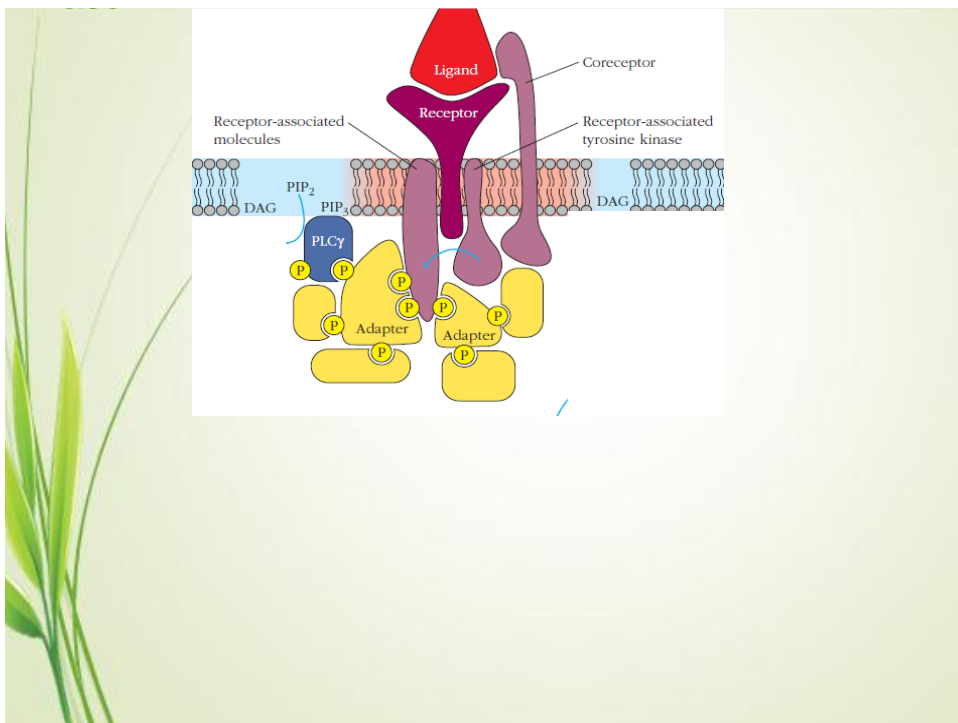
- فعال کردن ملکولهای متعدد دیگر با کمک پروتئینهای رابط داربستی (scaffold) یا ادپترها
- جایگاههای جدید، فعال شدن ملکولهای جدید، مسیرهای جدید
- **LAT** (linker for activation of T cells)

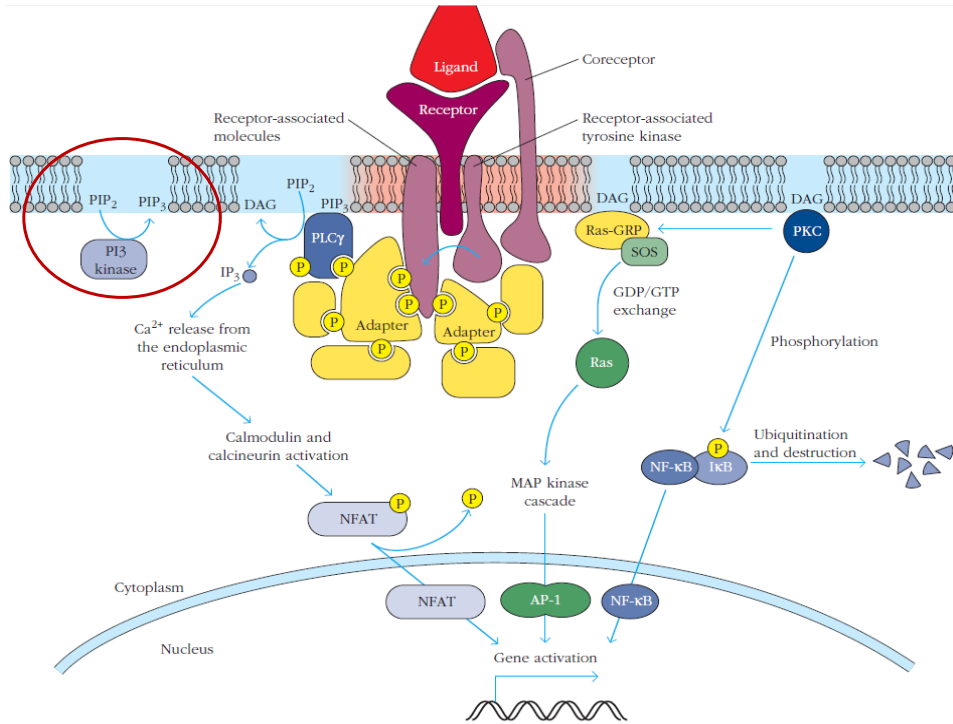


پروتئین‌های رابط (Adapter) و داربستی (scaffold)

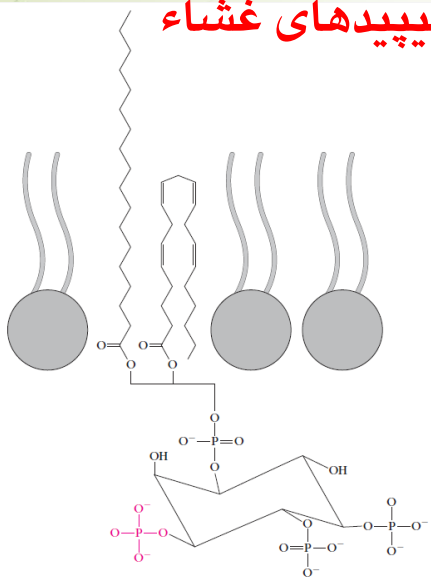


- آوردن سوپسترا به نزدیک انزیم و توزیع مجدد در سلول
- دارای چند دومن برای ساختارهای ملکولی مختلف
- گاهی ایجاد تغییر کنفورماسیونی در ملکول
- چند پروتئین رابط: یک داربست

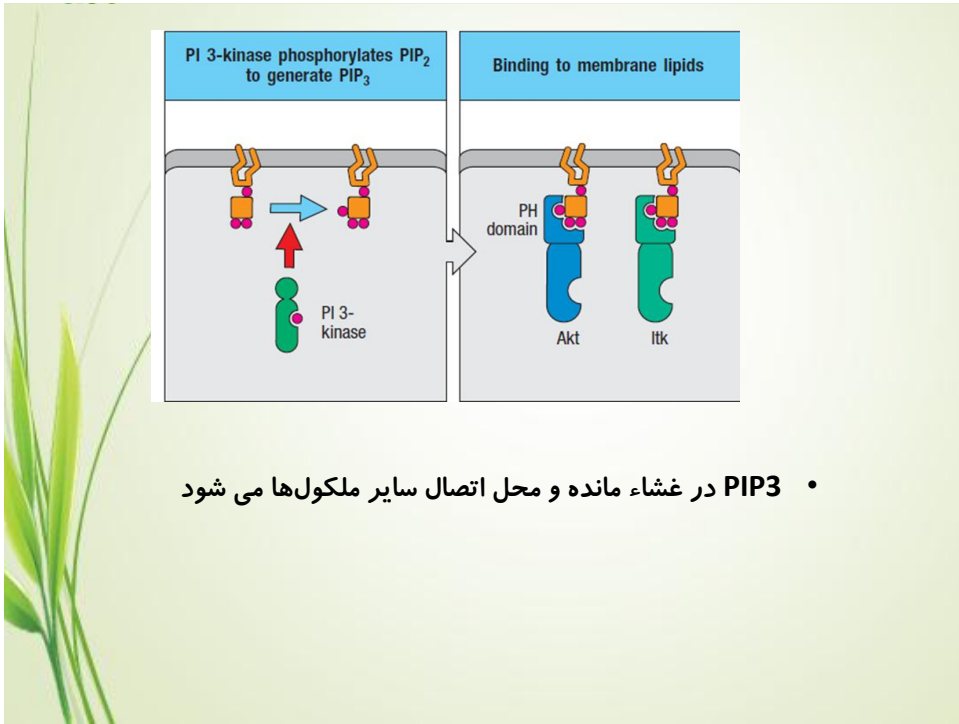




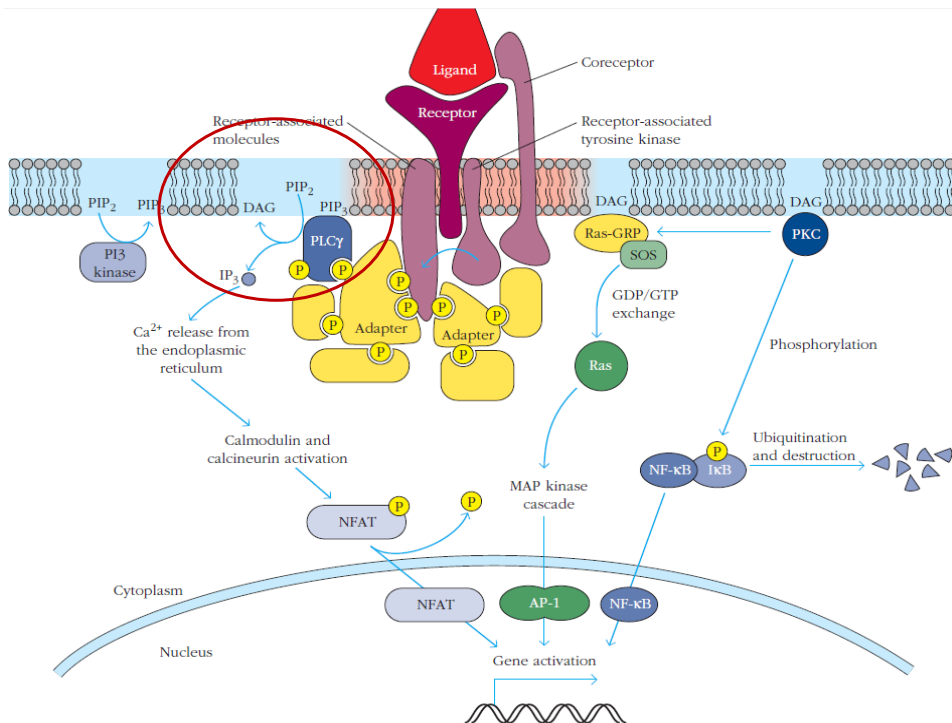
فسفریلاسیون فسفولیپیدهای غشاء



- **Phosphatidyl Inositol bis-Phosphate (PIP2)**
- سمت داخلی غشاء
- **Phosphatidyl Inositol-3-kinase (PI3 kinase)**
- **Phosphatidyl Inositol tris-Phosphate (PIP3)**

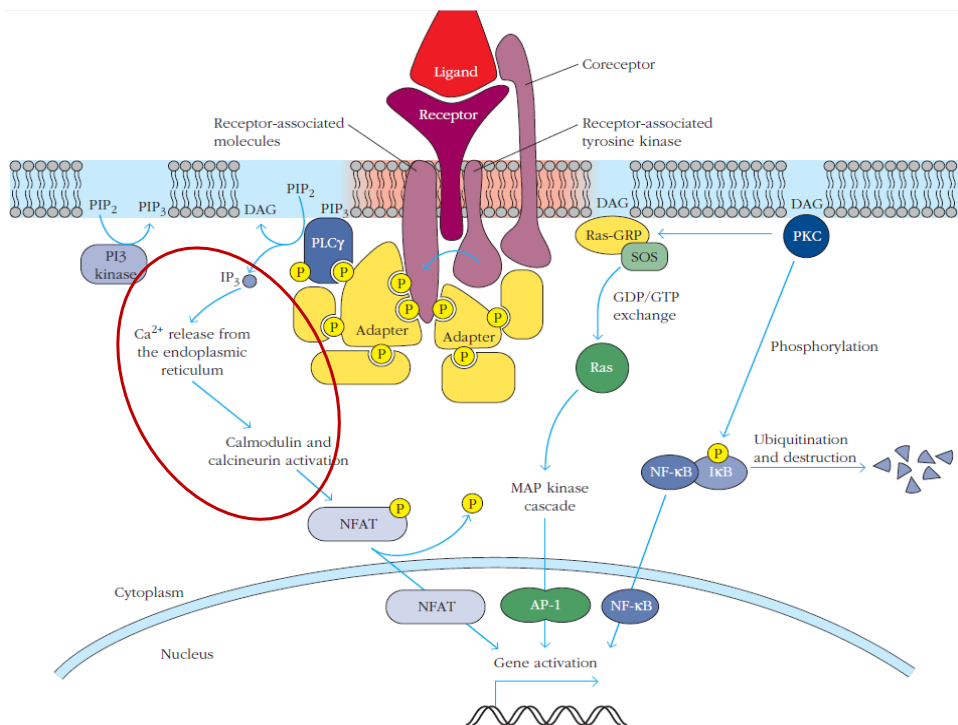
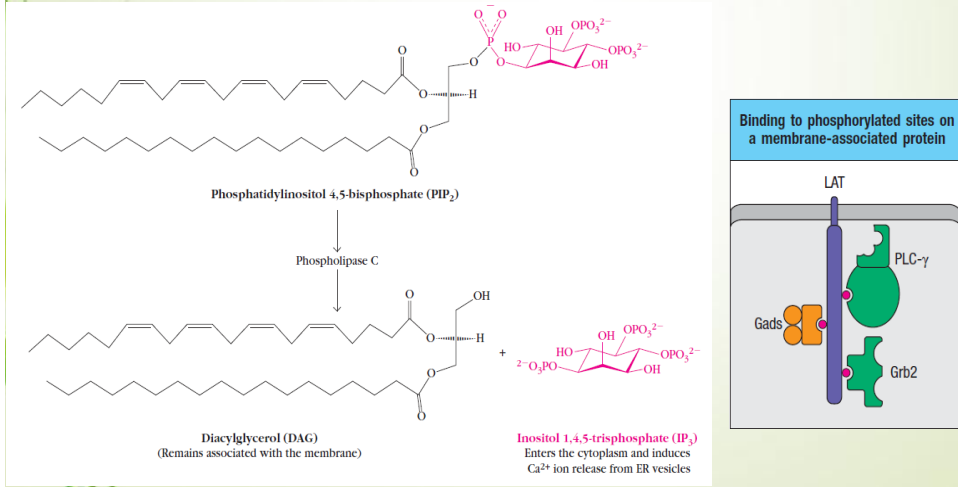


• PIP₃ در غشاء مانده و محل اتصال سایر ملکول‌ها می شود

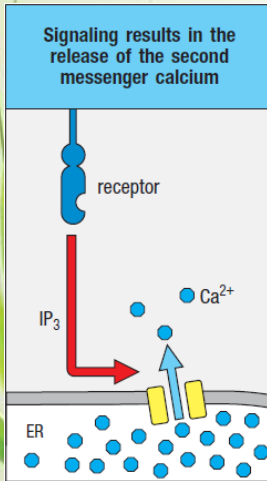


شکستن فسفولیپیدهای غشاء

- نوع دیگری از تغییر روی PIP2 توسط فسفولیپاز C (Phospholipase C- PLC)
- یک بخش اینوزیتول تری فسفات (inositol trisphosphate-IP3)
- یک بخش دی‌اسیل گلیسرول (diacylglycerol-DAG)



شکستن فسفولیپیدهای غشاء: آزاد شدن کلسیم

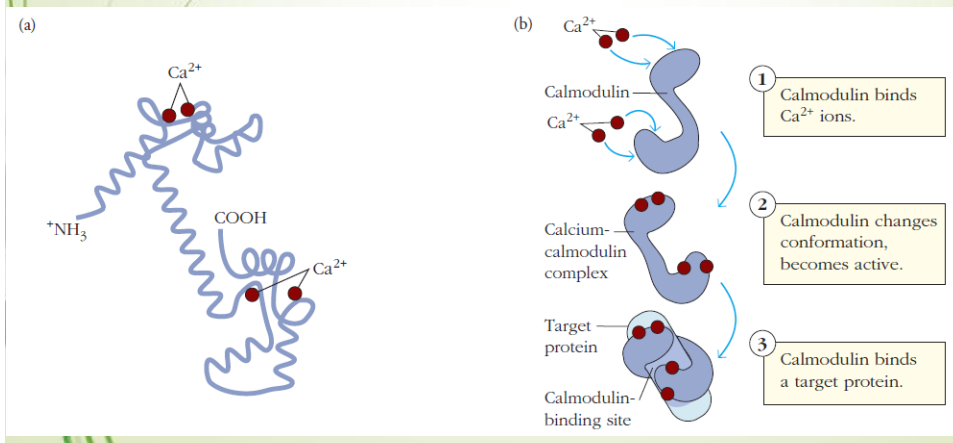


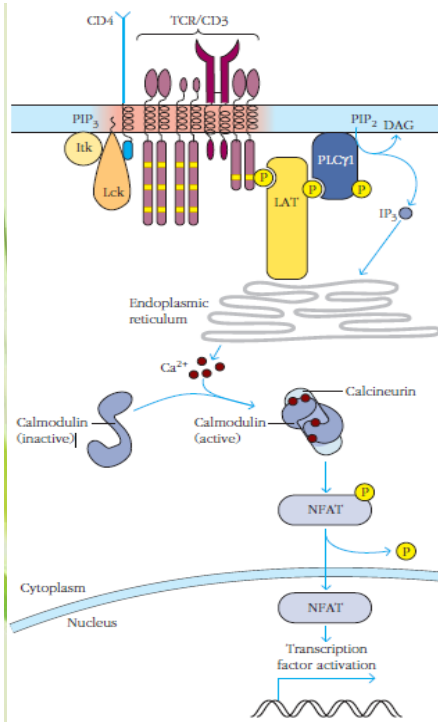
- DAG در غشاء می ماند (فعال کردن مسیره های انزیمی)
- IP₃ در سیتوپلاسم رها می شود
- دارای گیرنده روی شبکه اندوپلاسمیک و رها شدن ذخایر کلسیم
- مصرف کلسیم سیتوپلاسمی: باز شدن کانال های غشائی
- Ca in blood and tissue fluids: ~1 mM
- cytosolic concentration resting cell: ~100 nM
- ده هزار برابر کمتر
- مهمترین مورد: کالمودولین

کالمودولین (Calmodulin - CaM)



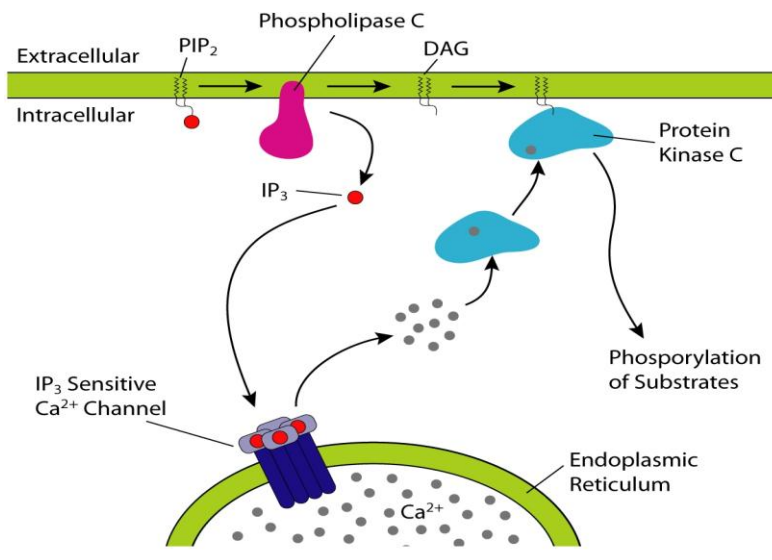
- شبیه دمبل





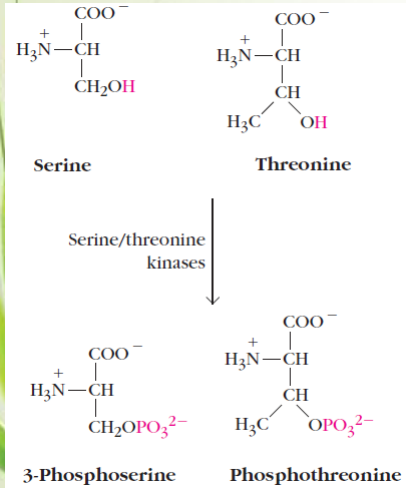
برخی اتفاقات در سیگنالینگ (پیامرسانی)

- مسیر فسفولیپاز 1 PLCγ1 ⇐
- تبدیل PIP2 به IP3 و DAG
- اثر IP3 بر کانال‌های کلسیمی شبکه اندوپلاسمیک و آزاد شدن کلسیم
- افزایش کلسیم داخل سلولی ⇐ فعال شدن کالمودولین
- فعال کردن فسفاتازی به نام کلسی‌نورین (calcineurin)
- برداشتن فسفات مهاری از فاکتور رونویسی NFAT (فعال شدن و مهاجرت به هسته سلول)

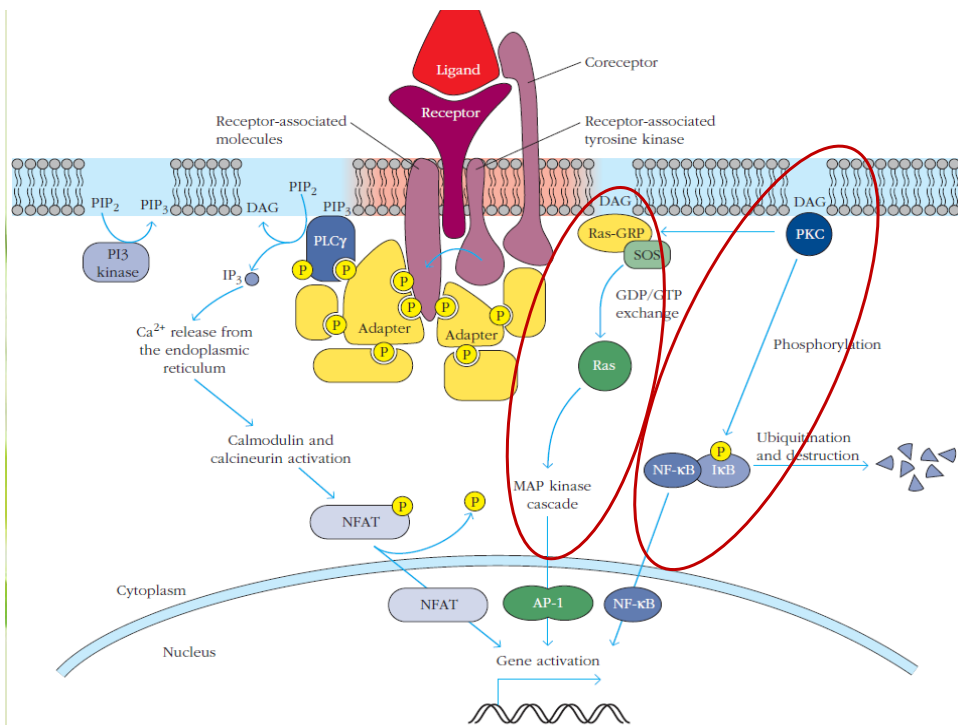


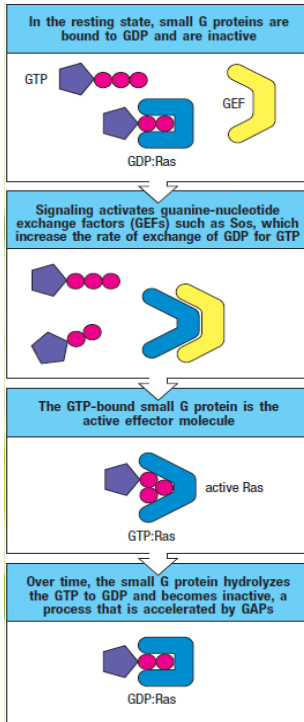
- DAG روی غشاء، پروتئین کیناز C (protein kinase C- PKC) را فعال می‌کند
- این سرین ترئونین کیناز مسیره‌ای مختلف از جمله کانال ورود کلسیم را فعال می‌کند

فسفریلاسیون سرین و ترئونین



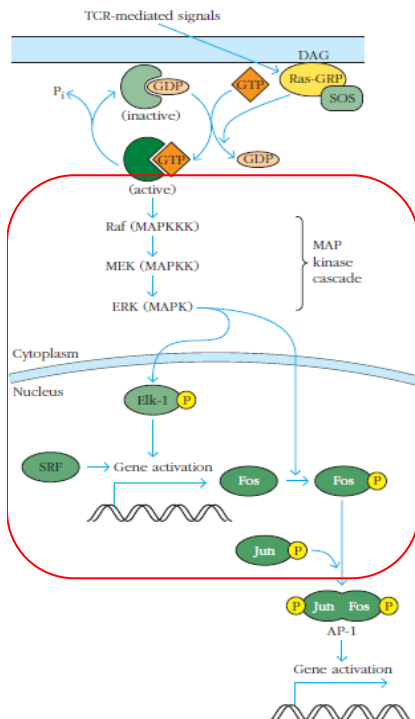
- فسفریلاسیون مهارکننده NFκB
- آزاد شدن فاکتور رونویسی و ورود به هسته سلول





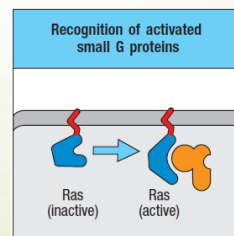
Small G proteins

- Ras یک پروتئین مونومر است
- فرم فعال در حالت اتصال به GTP
- تنظیم توسط دو خانواده
- Guanine nucleotide Exchange Factors (GEFs)
- GTPase Activating Proteins (GAPs)
- خودش دارای فعالیت GTPase و تبدیل به GDP
- فعال کردن چند سرین / ترئونین کیناز

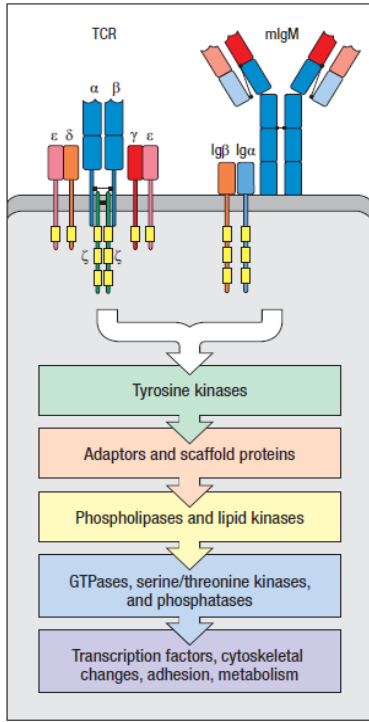


برخی اتفاقات در سیگنالینگ (پیامرسانی)

- اتصال پروتئین رابط Ras-GRP و فراخوان و فعال کردن یک فاکتور مبدل گوانین به نام SOS
- Guanine nucleotide Exchange Factor (GEF)
- Son of Sevenless (SOS)
- فعال شدن آبخاری از کینازها (مسیر MAP kinase)
- نهایتاً فاکتور رونویسی AP-1 (دو بخشی)
- بخش Fos رونویسی و فعال می‌شود و به بخش Jun متصل می‌شود



مسیرهای سیگنالینگ رایج



- فسفولیپاز و لیپیدکیناز
- GTPase و مسیر مرتبط
- فاکتورهای رونویسی مهم

- **AP-1, NF- κ B, NFAT**
 - Nuclear Factor of Activated T cells (NFAT)
 - Nuclear Factor of kappa B (NF κ B)
 - Activator protein 1 (AP-1)

