

T Cell Receptor (TCR)

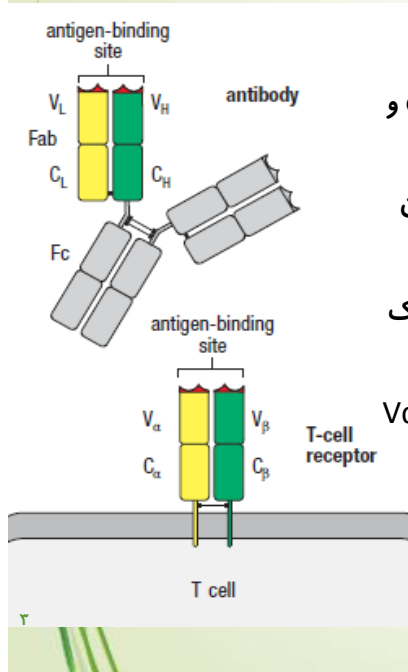
گیرنده سلول T

لنفوسیت‌ها با باز آرایشی ژنی می‌توانند تعداد بسیار زیادی گیرنده آنتی‌ژنی بسازند

در مورد گیرنده لنفوسیت‌های T نیز پدیده مشابهی روی می‌دهد

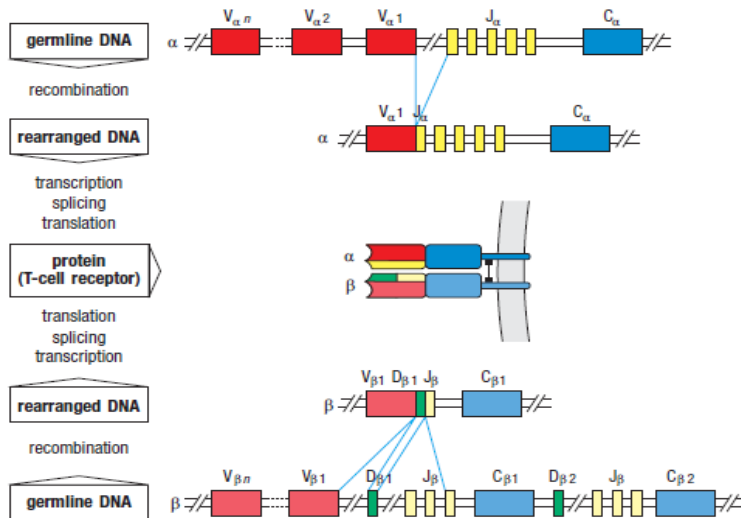
- لنفوسیت‌های B آنتی‌ژن اختصاصی خود را توسط ایمونوگلوبولین سطح سلول (یا آنتی‌بادی) شناسائی می‌کنند
- لنفوسیت‌های T آنتی‌ژن اختصاصی خود را توسط گیرنده سطحی (گیرنده سلول T یا TCR) شناسائی می‌کنند
- گیرنده سلول T یا TCR ملکول غشائی (بدون فرم ترشحي) است

گیرنده سلول T



- ❖ دارای دو زنجیره پلی پپتیدی به نام آلفا و بتا (α) و β) (اکثر لنفوسیت‌ها)
- ❖ وزن ملکولی زنجیره آلفا ۴۰۰۰۰ دالتون و وزن ملکولی زنجیره بتا ۴۳۰۰۰ دالتون
- ❖ هر زنجیره دارای دو حوزه: یک متغیر (V) و یک ثابت (C)
- ❖ حوزه متغیر برای اتصال به آنتی ژن (در ناحیه $V\alpha$ و $V\beta$ با یک ظرفیت)
- حاوی آگزون خارج سلولی، بخش غشائی و دنباله سیتوپلاسمی

- زنجیره آلفا دارای قطعات V و L و C (روی کروموزوم ۱۴)
- زنجیره بتا دارای قطعات V و L و D و C (روی کروموزوم ۷)
- اول نوترکیبی در بتا کامل میشود بعد آلفا
- مکانیسم‌های نوترکیبی و انزیمها و .. مشابه (با تفاوت‌های مختصر)



تعدادی از لنفوسیت‌های T دارای گیرنده $\gamma\delta$ هستند

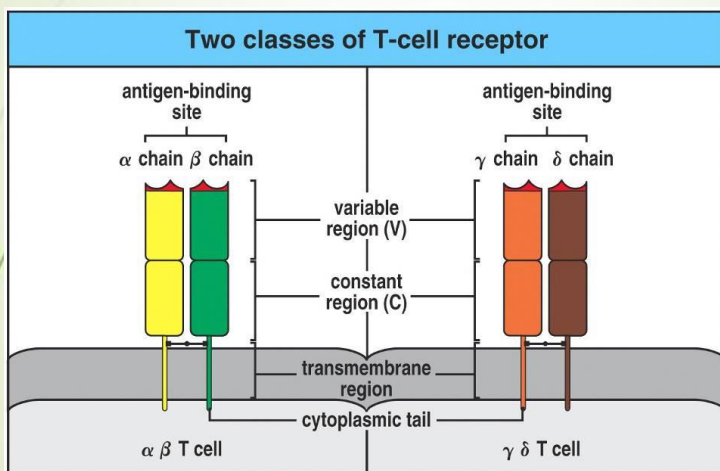
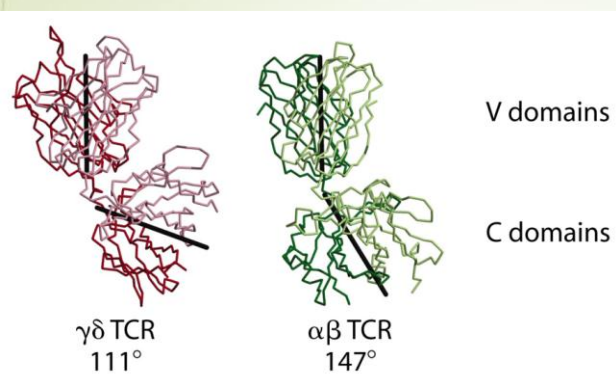


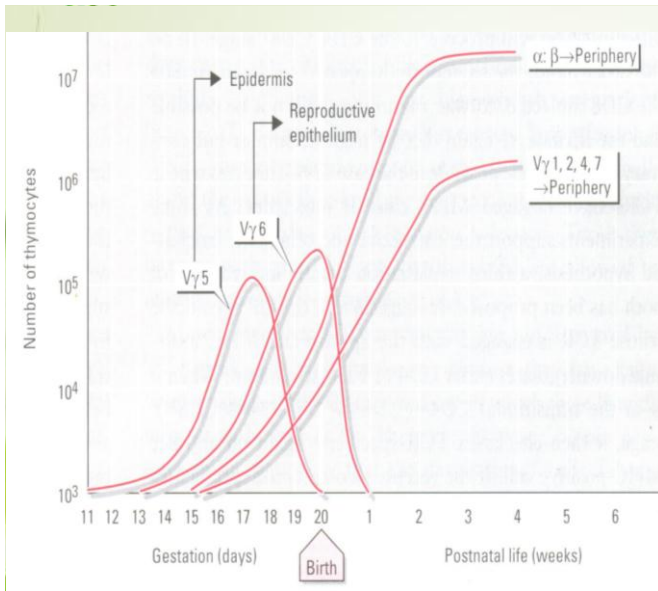
Figure 3-7 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

- زنجیره گاما دارای قطعات V و J و C
- زنجیره دلتا دارای قطعات V و J و D و C



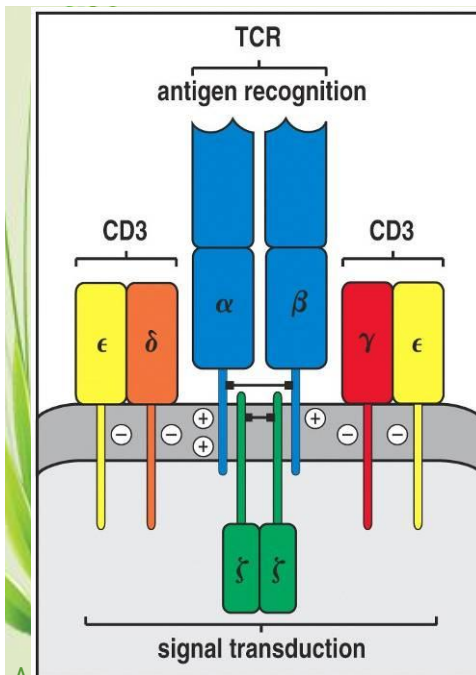
گیرنده سلول T

- دو نوع گیرنده:
 - آلفا بتا $\alpha\beta$ لنفوسیت‌های خون و گره‌های لنفی
 - گاما دلتا $\gamma\delta$ تقریباً ۱٪ سلول‌های T در خون
- لنفوسیت‌های داخل اپی‌تلیالی پوست و سطوح مخاطی
 - در دوران جنینی
 - تنوع کمتر
- این دو نوع هرگز همزمان در یک سلول بیان نمیشوند



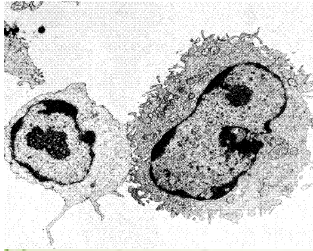
- اولین انتخاب گاما و دلتا
- سایر مکانیسمهای تنوع اعمال نمی شود و مشابه هستند

۷
از ۳۶

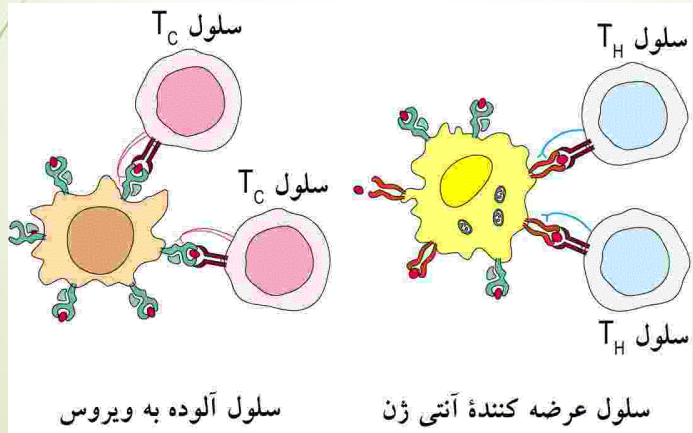


ملکول های همراه گیرنده (CD3) به انتقال پیام کمک میکنند

۸
از ۳۶

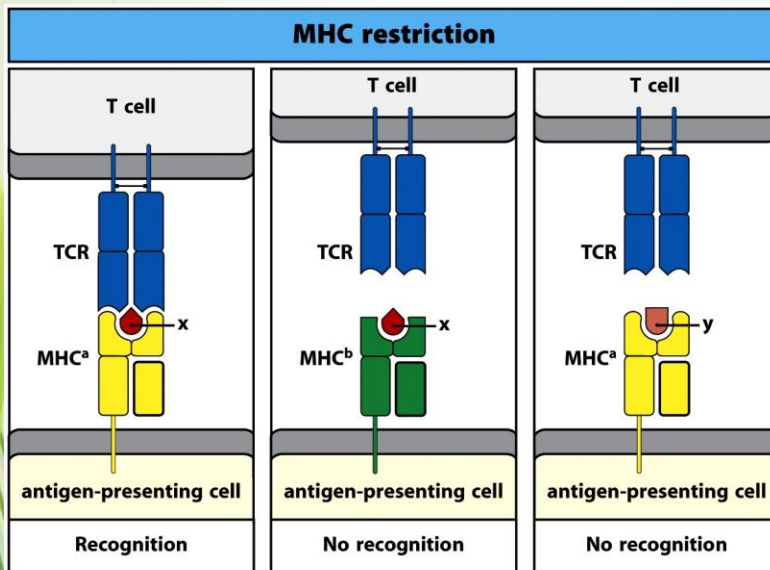


گیرنده سلول T فقط غشایی است و آنتی ژن را به صورت عرضه شده با ملکولهای MHC شناسایی می کند



۹
از ۲۶

گیرنده سلول T آنتی ژن را فقط به صورت عرضه شده با ملکولهای MHC شناسایی می کند



۱۰
از ۲۶

Figure 5-20 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

مجموعه سازگاری بافتی (نسجی) اصلی
Major Histocompatibility Complex
(MHC)

پروتئین‌های مجموعه اصلی سازگاری نسجی (MHC)

MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX

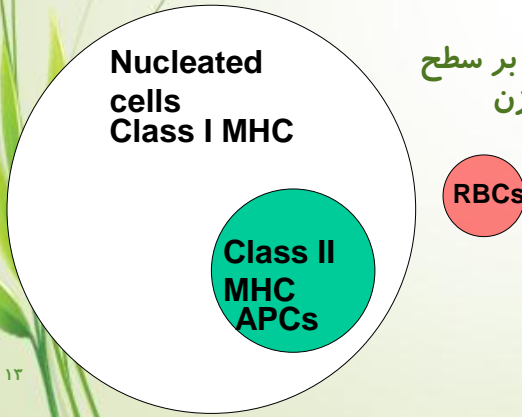
- این ژن‌ها در پیوند، بیماری‌های اتوایمیون و پاسخ‌های ایمنی اهمیت دارند
- نقش آنها عرضه آنتی‌ژن (به شکل قطعات پپتیدی) به لنفوسیت‌های T است

پروتئینهای مجموعه اصلی سازگاری نسجی (MHC)

❖ دو نوع MHC وجود دارد:

❖ **نوع I** پروتئین غشائی بر سطح **همه سلولهای هسته دار بدن** (خطرات داخل سلولی)

❖ **نوع II** پروتئین غشائی فقط بر سطح **سلولهای عرضه کننده آنتی ژن** (خطرات خارج سلولی)



۱۳

ساختمان ملکول MHC نوع I

❖ گلیکوپروتئین

❖ دارای دو زنجیره:

❖ زنجیره آلفا

❖ بتا-دو-میکروگلوبولین

❖ زنجیره آلفا:

❖ دارای ۳۵۰ اسیدامینه

❖ وزن ملکولی ۴۵۰۰۰ دالتون

❖ دارای سه حوزه به نامهای آلفا-

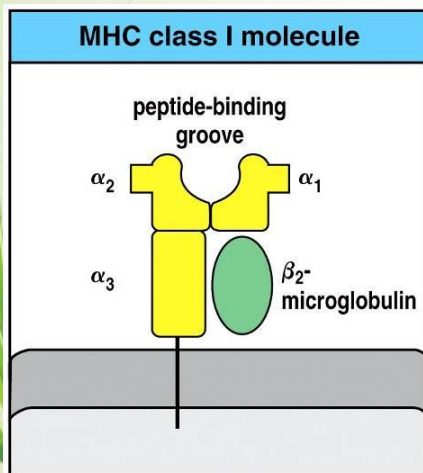
۱ و آلفا-۲ و آلفا-۳

❖ بتا-دو-میکروگلوبولین:

❖ پلی پپتید ۱۲ KDa

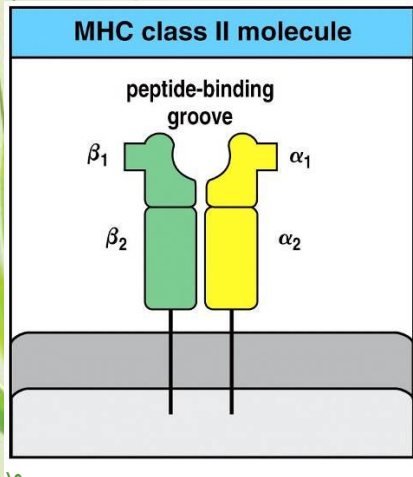
❖ اتصال غیر کووالان به حوزه

آلفا-۳ زنجیره آلفا



۱۴

MHC نوع II



❖ دارای دو زنجیره :

❖ یک زنجیره آلفا

❖ یک زنجیره بتا

❖ زنجیره آلفا:

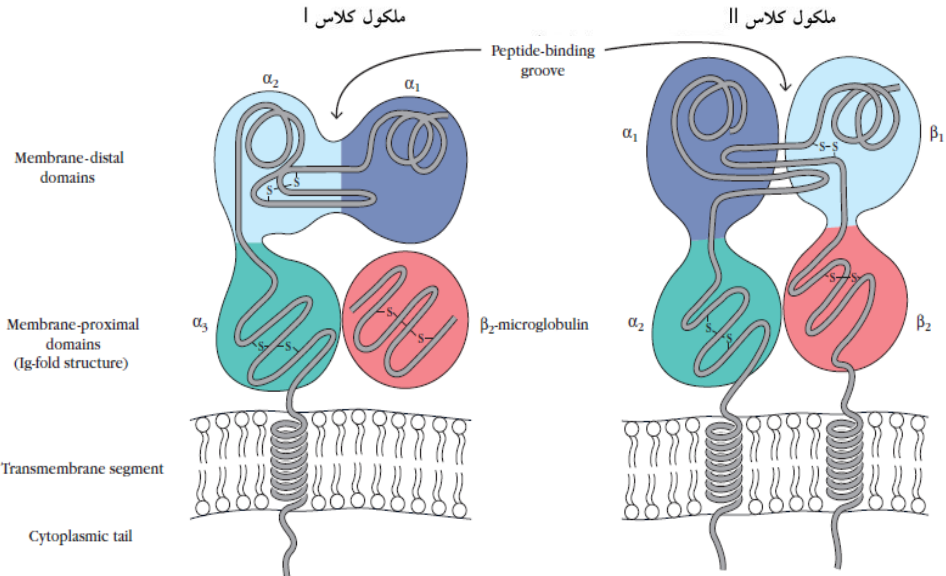
❖ حدود ۲۳۰ اسیدامینه

❖ وزن ملکولی آن حدود ۳۳۰۰۰ دالتون

❖ زنجیره بتا:

❖ حدود ۲۴۰ اسیدامینه

❖ وزن ملکولی آن حدود ۲۸۰۰۰ دالتون



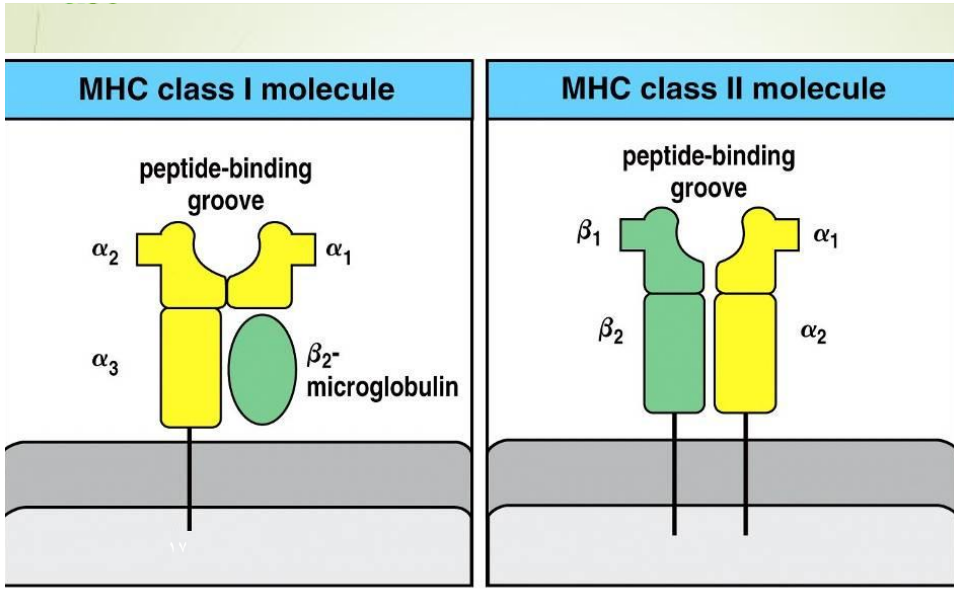


Figure 3-13 part 1 of 2 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

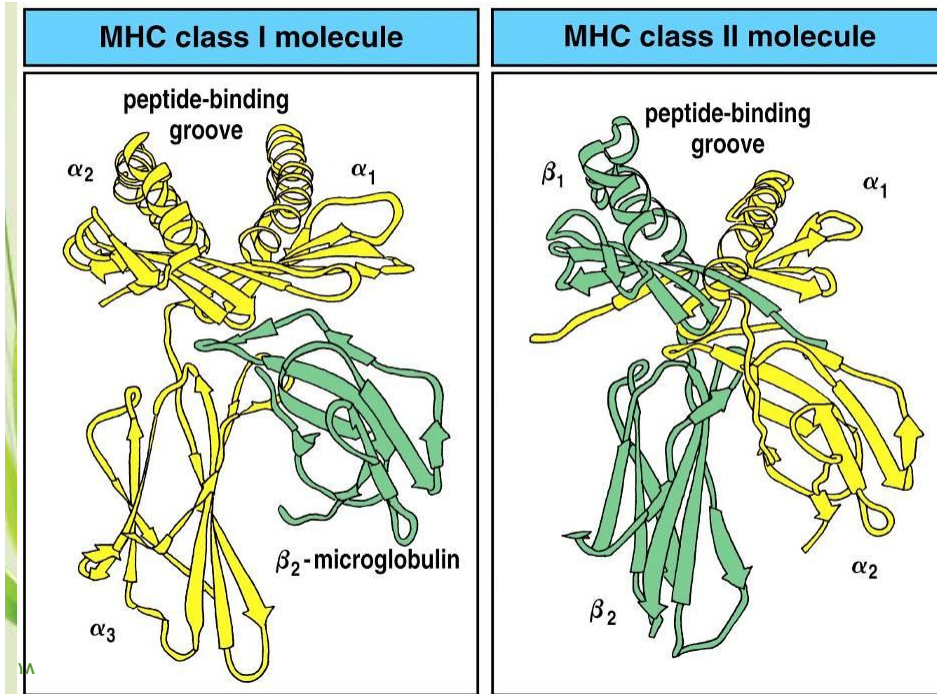
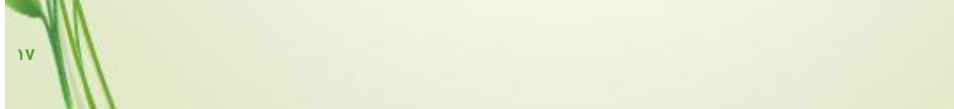
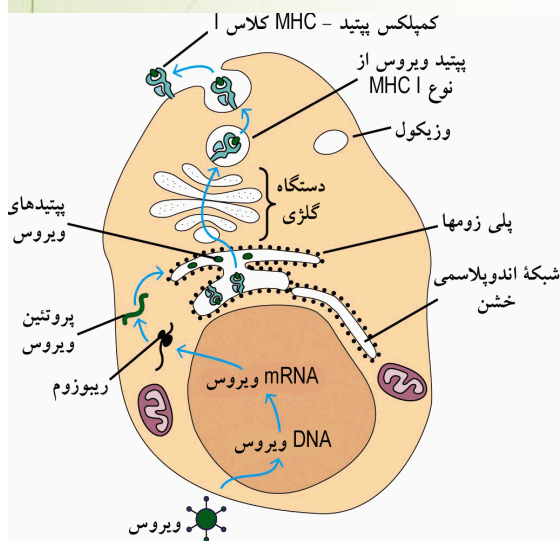


Figure 3-13 part 2 of 2 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

عرضه آنتی ژن توسط MHC

عرضه آنتی ژن توسط MHC نوع I



- ❖ پروتئینهای MHC نوع I آنتی ژنهای داخل سلولی را به سلول T عرضه میکنند
- ❖ مثل پروتئینهای ویروسی یا پروتئینهای توموری که در داخل سلول ساخته میشوند
- ❖ جایگاه پپتید در MHC نوع I توسط پپتیدهایی که از سیتوزول به شبکه اندوپلاسمیک فرستاده شده اند پر میشود

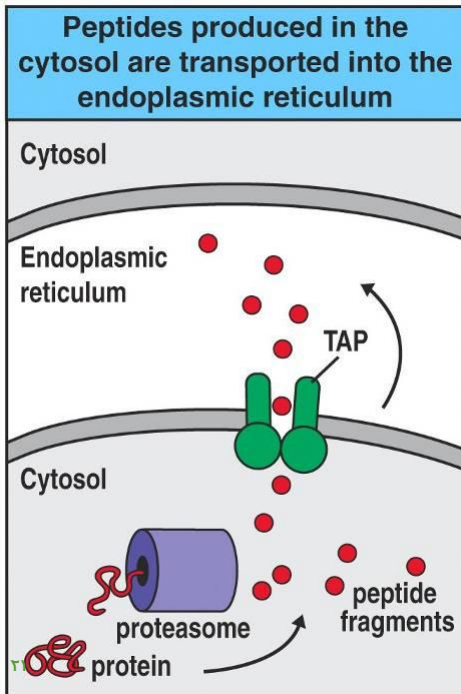
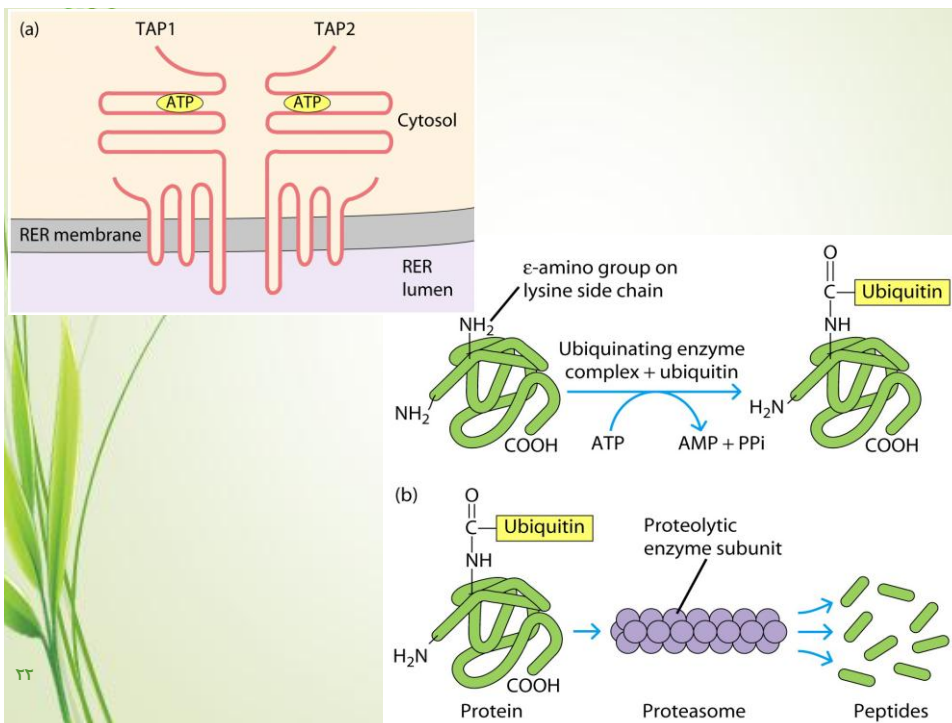
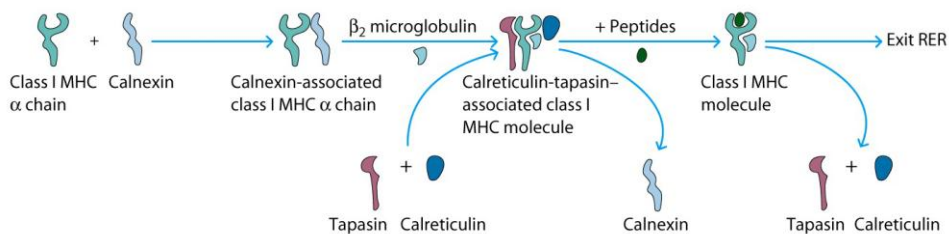
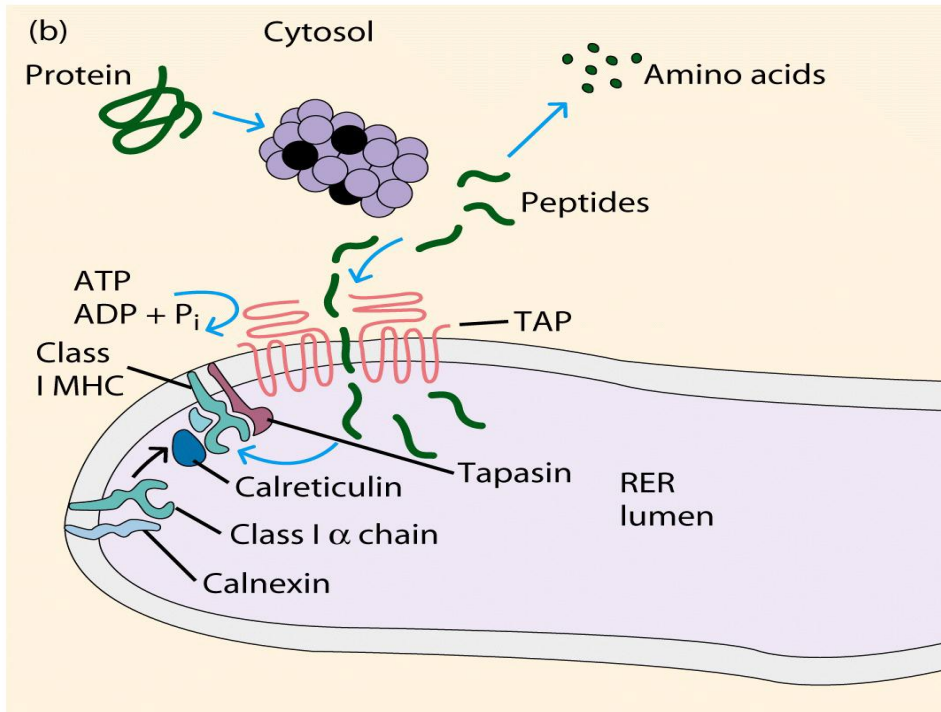


Figure 3-17 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

مسیر عرضه آنتی ژن در MHC نوع ۱

- تجزیه در سیتوزول توسط پروتازوم
- Proteasome
- استوانه‌ای شکل و دارای فعالیت پروتئولیتیک
- انتقال پپتیدها به شبکه اندوپلاسمیک توسط TAP
- Transporter associated with antigen processing (TAP)

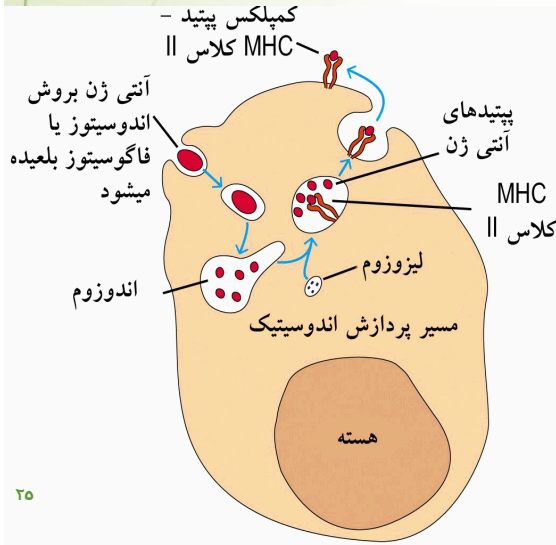




- زنجیره سنگین به صورت پروتئین غشائی وارد ER میشود
- Calnexin
- اتصال بتادو میکروگلوبولین و جایگزینی کلر تیکولین (آزاد شدن کلنکسین)
- Calreticulin (Chaperone function)
- همراه شدن تپاسین Tapasin (TAP associated function)
- اضافه شدن پپتید مناسب و جداسازی ملکولهای همراه
- سطح سلول از طریق گلژی
- مداوم



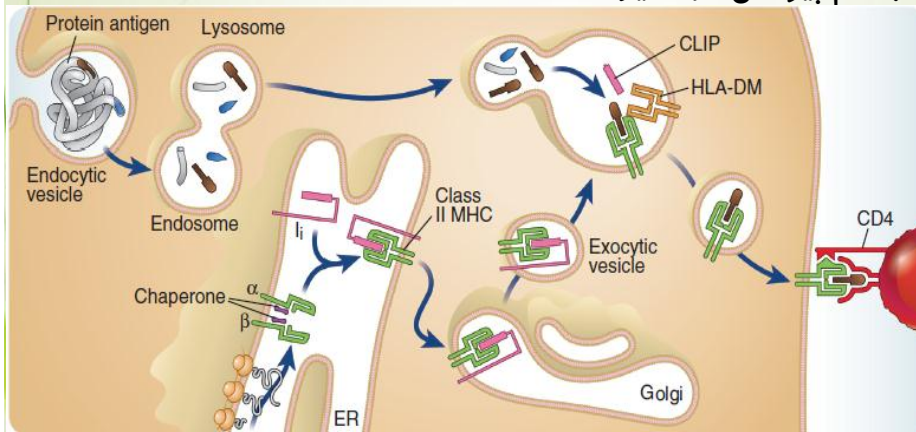
عرضه آنتی ژن توسط MHC نوع II



- ❖ پروتئین‌های MHC نوع II آنتی ژن‌های خارجی را به سلول T عرضه میکنند
- ❖ مثل پروتئین‌های باکتریایی
- ❖ جایگاه پپتید در MHC نوع II توسط پپتیدهایی که در فاگولیزوزوم و مسیرهای اندوسیتی توسط آنزیم‌ها ایجاد می‌شوند پر می‌شود

مسیر عرضه آنتی ژن در MHC نوع II

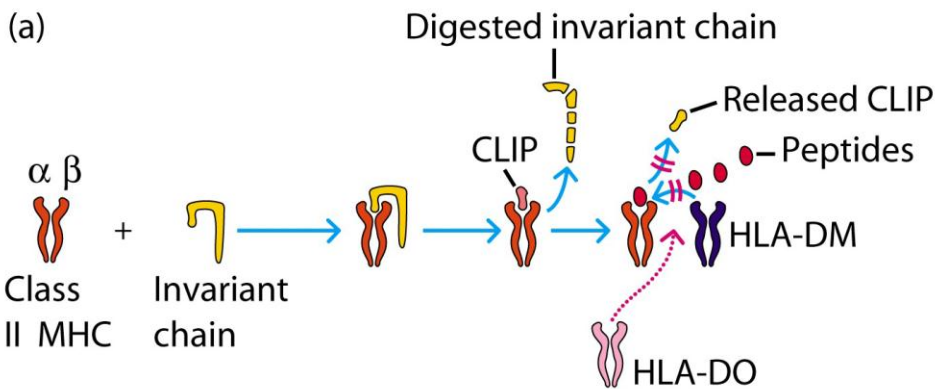
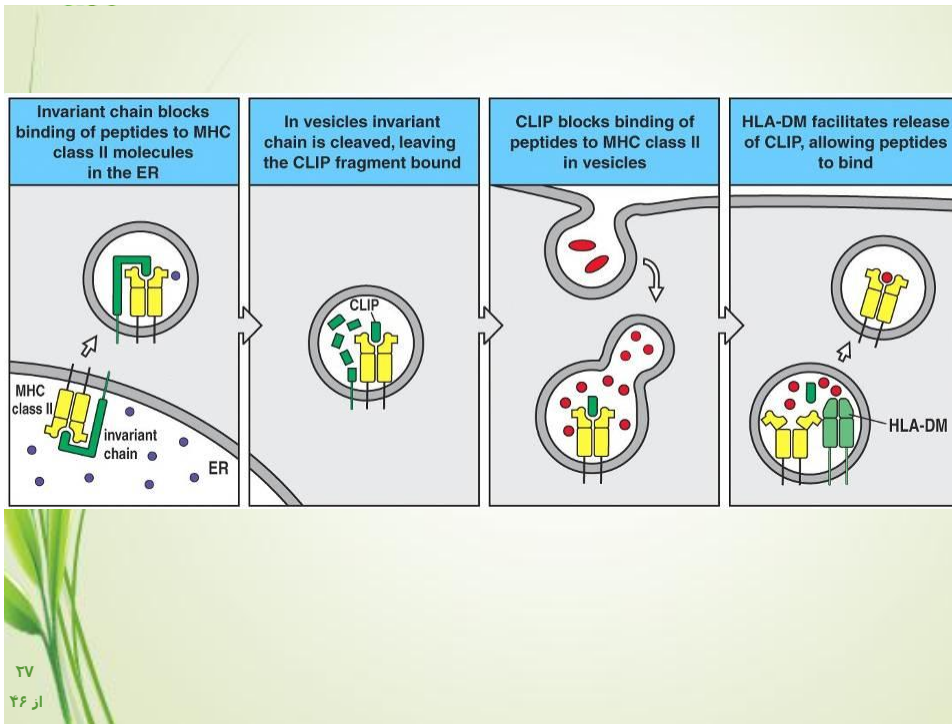
• به هم پیوستن دو مسیر



MHC II Compartment = MIIC

تشکیلات MHC کلاس II

وزیکولهای حاوی MHCII و سایر ملکولهای لازم که به سمت اندوزومها حرکت میکنند



- دو زنجیره آلفا و بتای MHC نوع II در ER ساخته می‌شوند
- با زنجیره نامتغیر همراه هستند

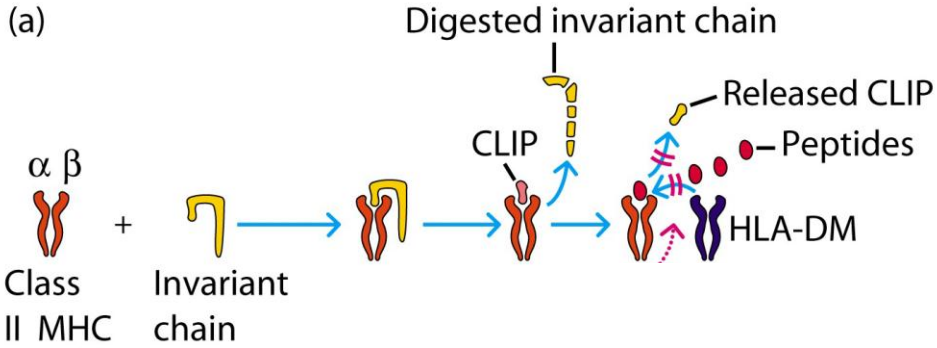
• invariant chain

– مانع از اتصال پپتید (داخل سلولی)

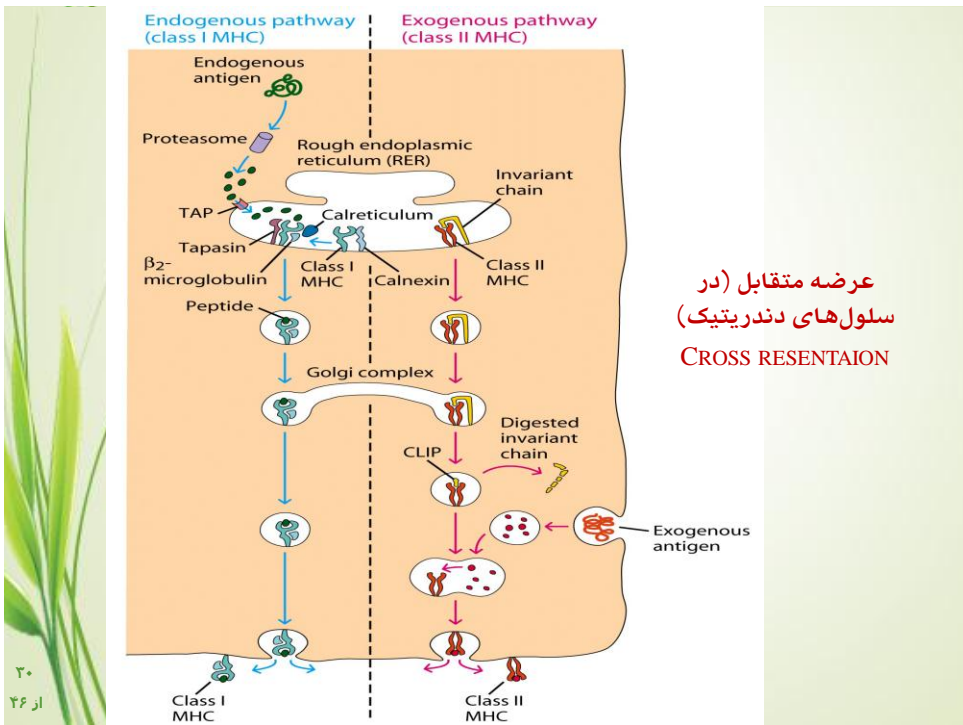
– چاپرون و هدایت به سمت اندوزومها

۲۸
ار ۲۶

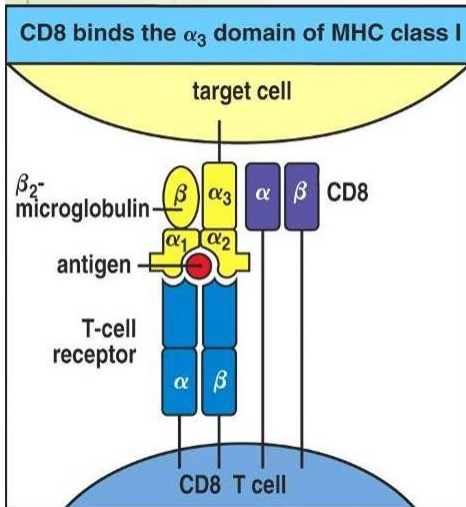




- تجزیه زنجیره نامتغیر در اندوزوم
 - باقی ماندن قطعه CLIP در جایگاه اتصال پپتید
 - Class II associated invariant chain peptide (CLIP)
 - جدا شدن CLIP و اتصال پپتید
 - حرکت به سمت غشاء
- ۲۹
ار ۲۶



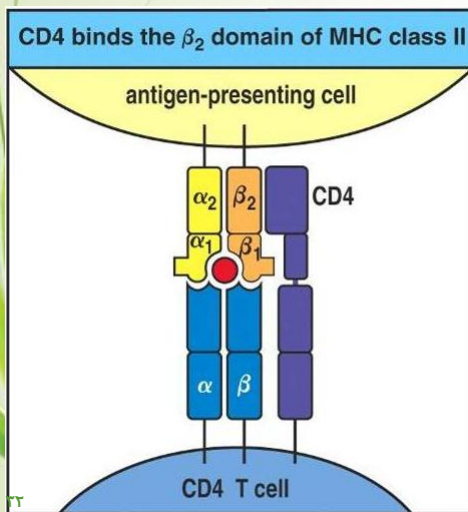
عرضه آنتی ژن توسط MHC نوع I



۳۱
از ۳۶

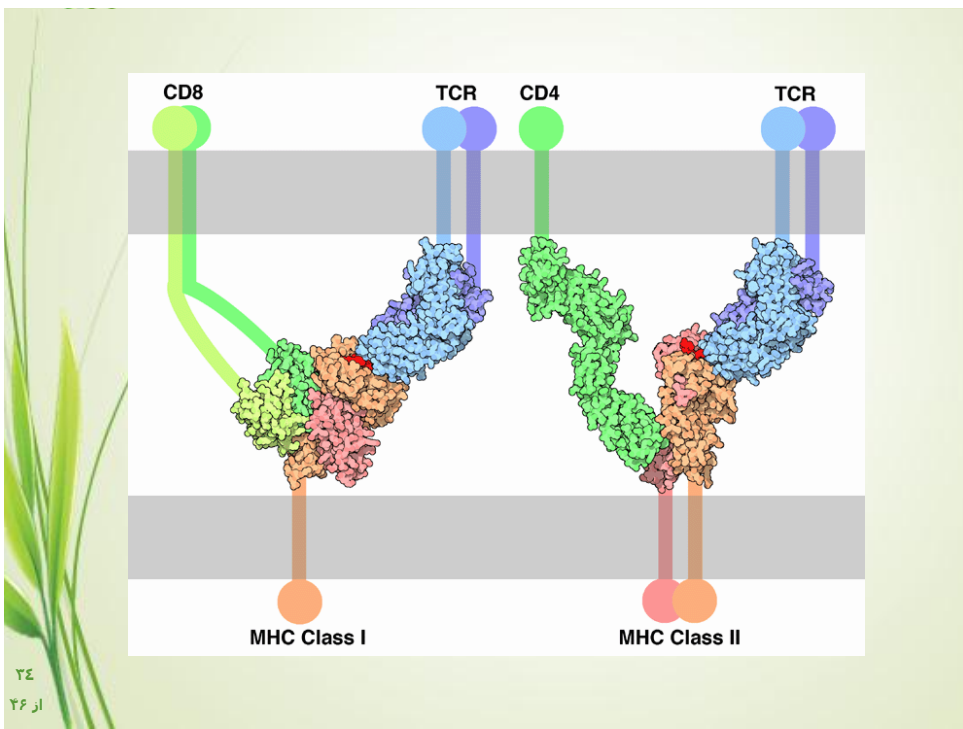
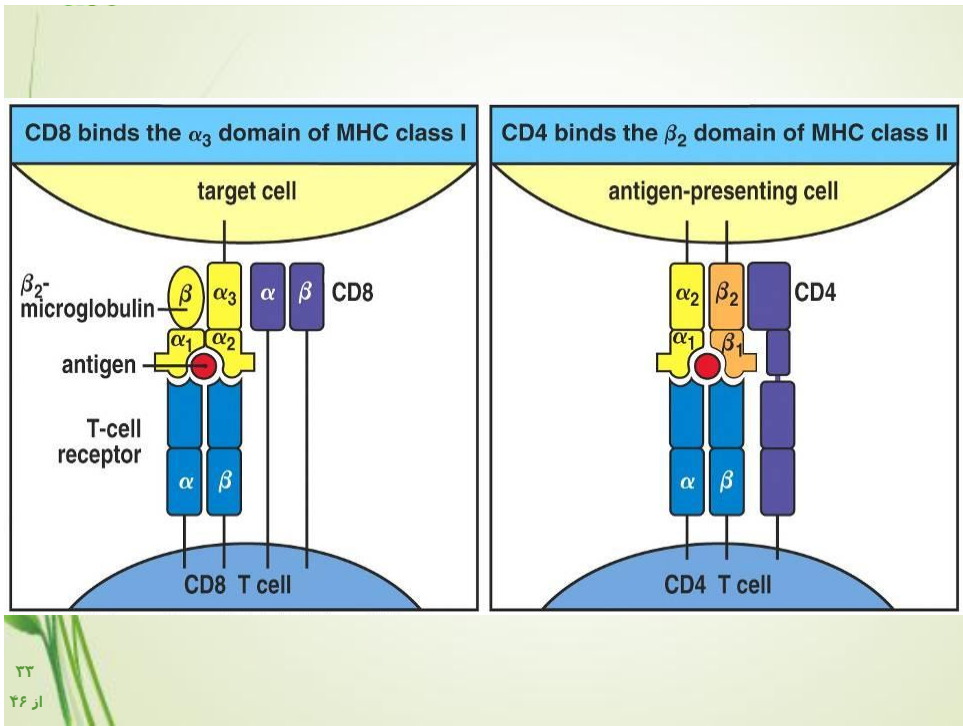
- ❖ MHC نوع I (پر شده با پپتید آنتی ژنی **داخل سلولی**) به سطح سلول منتقل می شود و در آنجا ممکن است با TCR سلول T برخورد نماید
- ❖ پروتئین های MHC نوع I ترجیحا با آن دسته از لنفوسیت های T که دارای کمک گیرنده **CD8** هستند واکنش میکنند
- ❖ این لنفوسیت ها **سایتوتوکسیک** هستند

عرضه آنتی ژن توسط MHC نوع II



۳۲
از ۳۶

- ❖ MHC نوع II (پر شده با پپتید آنتی ژنی **خارج سلولی**) به سطح سلول منتقل میشود و در آنجا می تواند با TCR سلول T برخورد نماید
- ❖ پروتئین های MHC نوع II ترجیحا با آن دسته از لنفوسیت های T که دارای کمک گیرنده **CD4** هستند واکنش می کنند
- ❖ این لنفوسیت ها **هلیپر (کمکی)** هستند

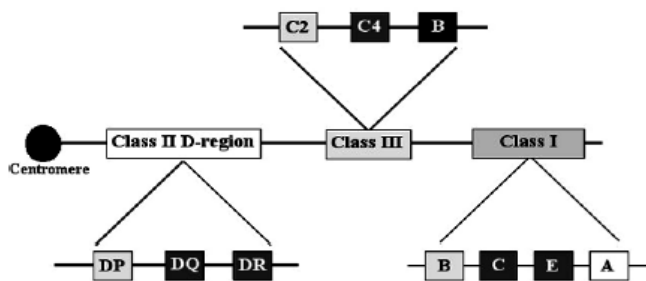


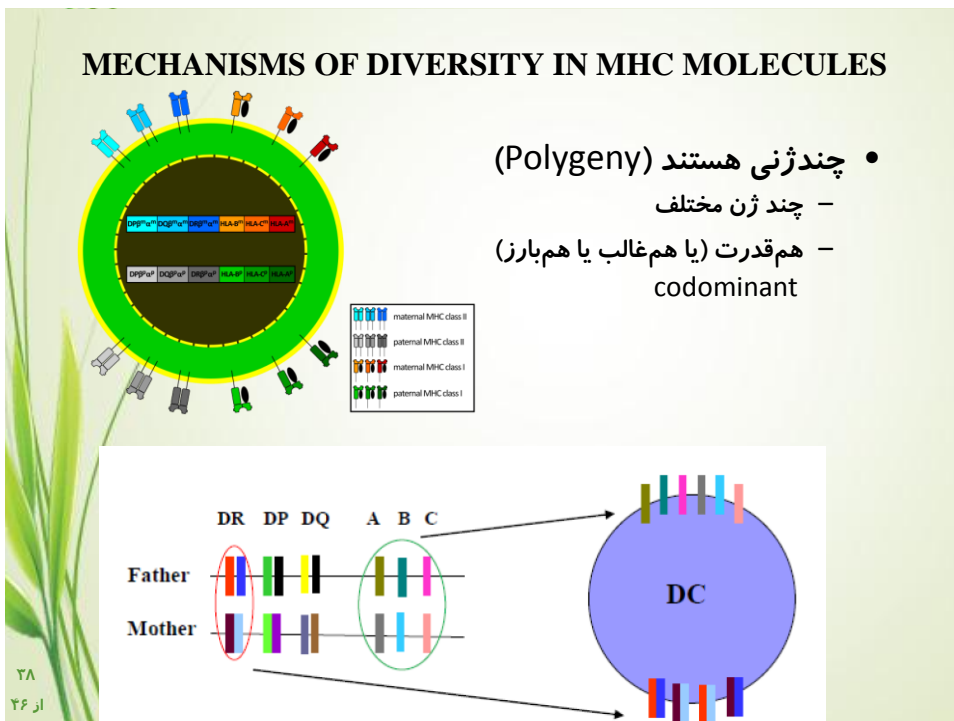
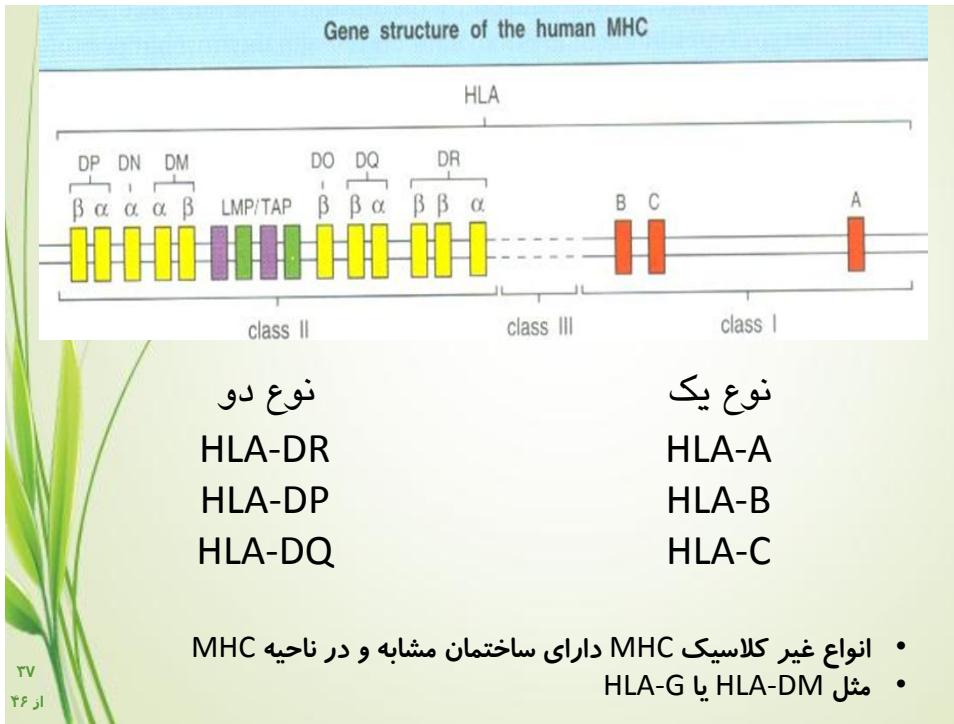
انواع MHC (یا HLA) در انسان

ملکول‌های MHC در انسان

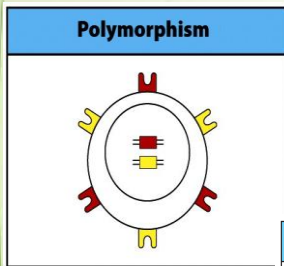
- نام در انسان HLA (Human Leukocyte Antigen)
- (در موش H-2)

- روی کروموزوم ۶ (سه منطقه)
- کلاس ۱ و ۲ و ۳ (۱-۳-۴-۵-۶-۷-۸-۹-۱۰-۱۱-۱۲-۱۳)





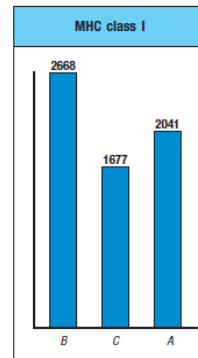
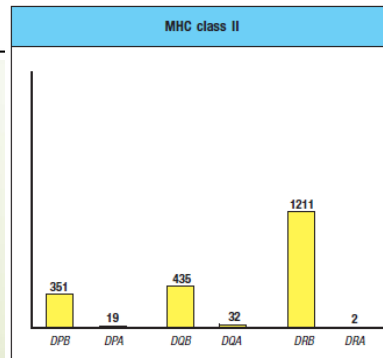
MECHANISMS OF DIVERSITY IN MHC MOLECULES



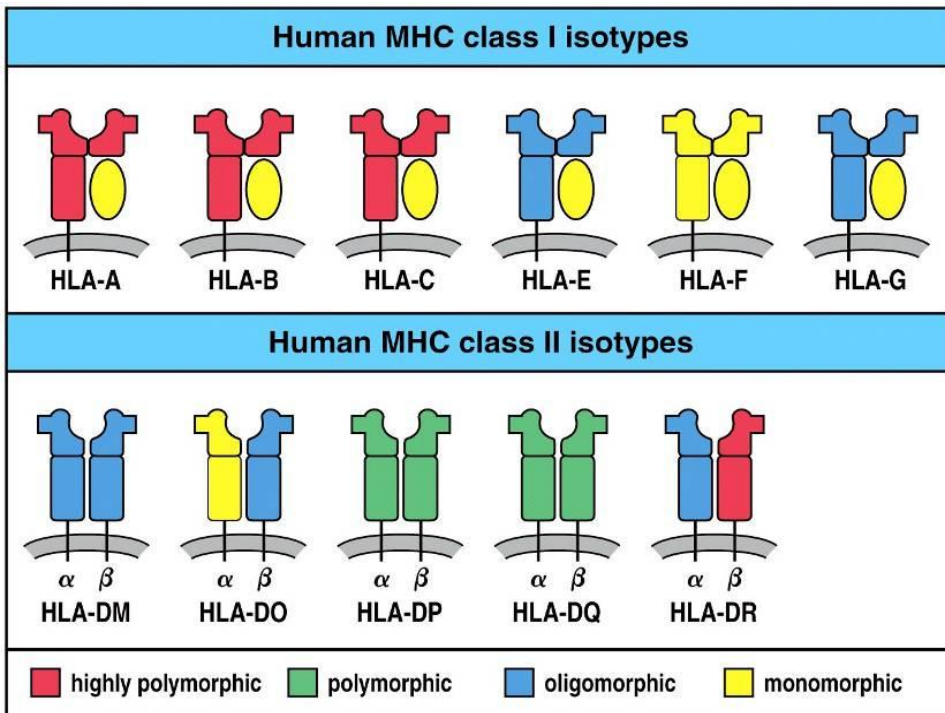
• پلی مورفیزم دارند (Polymorphism)

- الل‌های متعدد (برای هر ژن)

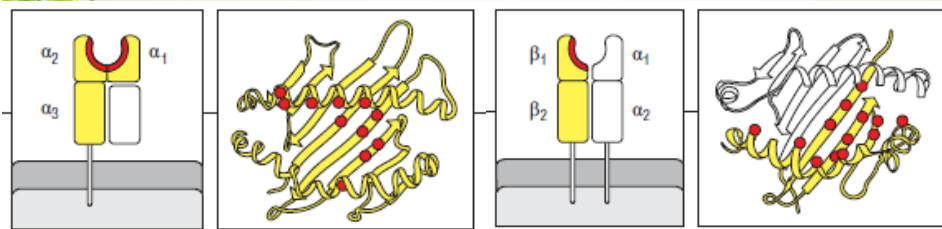
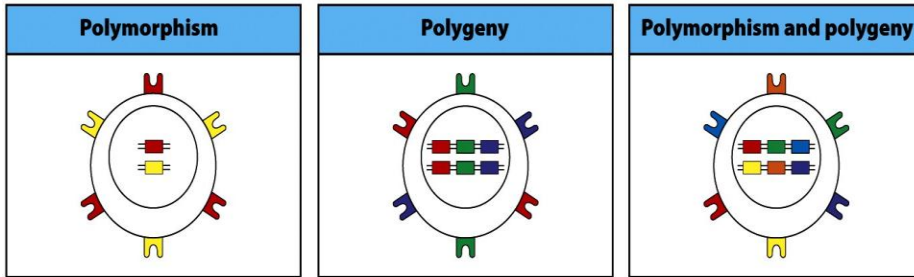
- codominant



۳۹
ار ۲۶

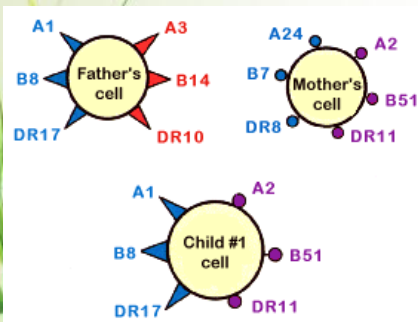


MECHANISMS OF DIVERSITY IN MHC MOLECULES

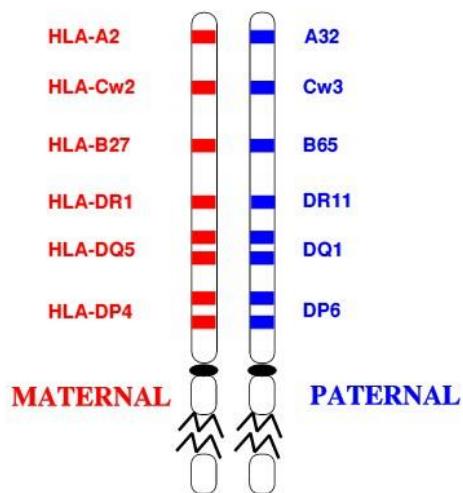


مهمترین موارد در پیوند:

HLA-B
HLA-A
HLA-DR



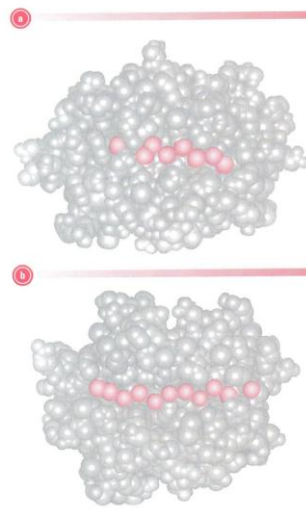
Most Humans are heterozygous at the MHC



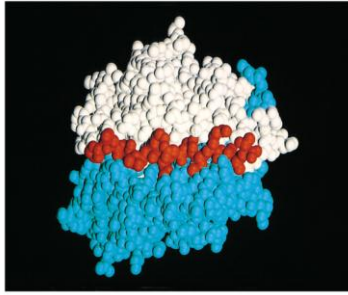
اتصال پپتید به MHC

جایگاه اتصال پپتید در ملکولهای MHC

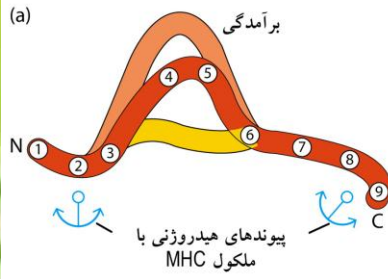
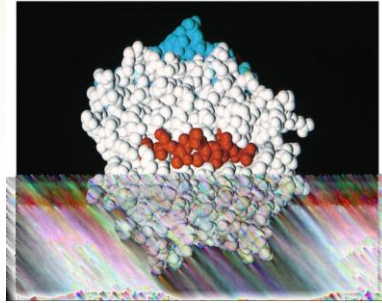
- جایگاه اتصال پپتید در ملکول MHC می تواند به پپتیدهای متفاوتی متصل شود
- طول پپتید برای MHC نوع یک - ۸-۱۰ اسید آمینه
- طول پپتید برای MHC نوع دو - ۱۳-۲۵ اسید آمینه
- دو نقطه اتصال یا قلاب (anchor) برای نگهداری پپتید کافی است



(b) Class II MHC



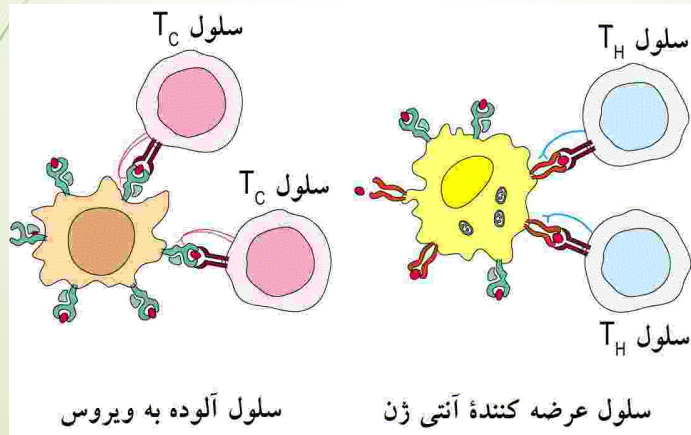
(a) MHC کلاسی I



پپتیدهای مختلفی می‌توانند به هر ملکول MHC متصل شوند



۴۵
ار ۲۶



۴۶
ار ۲۶