

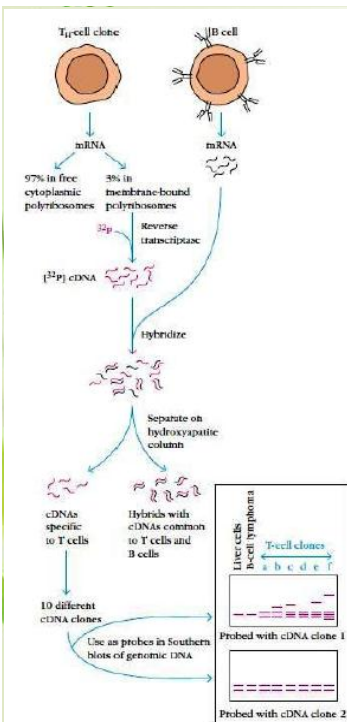
Figure 3-1 The Immune System, 2/e © Garland Science 2005)

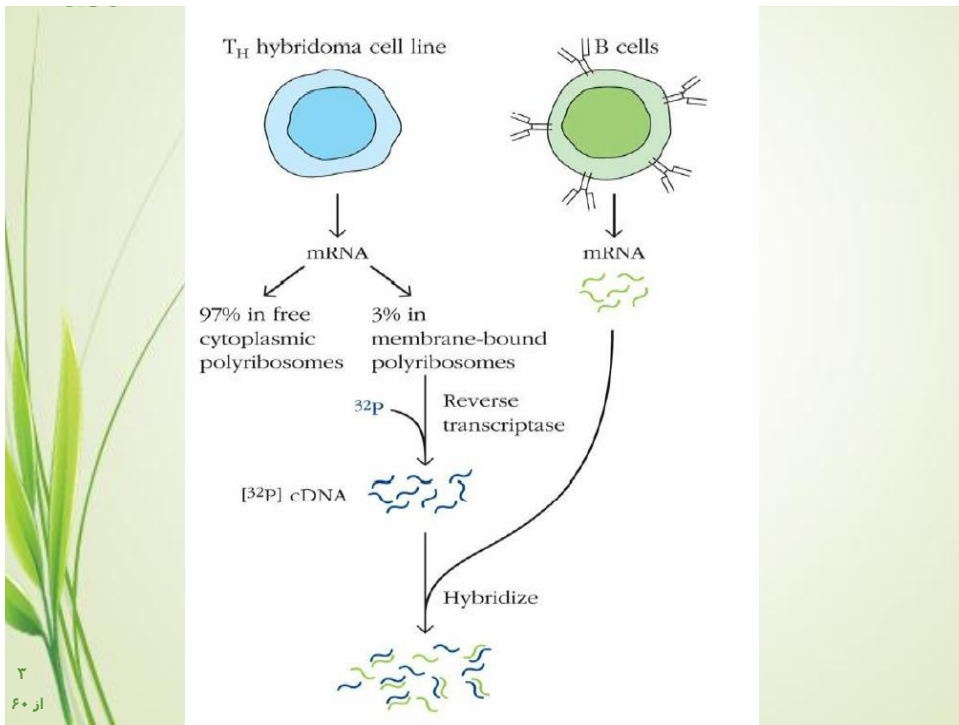
T CELL RECEPTOR

گیرنده سلول T

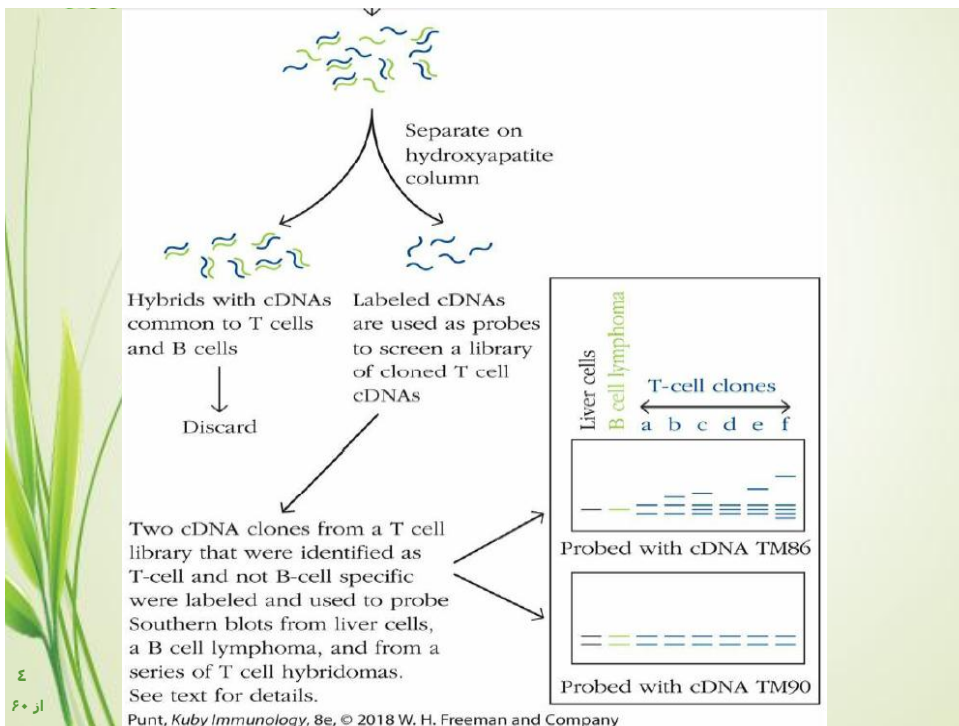
لنفوسیت‌ها با بازآرایی ژنی می‌توانند تعداد بسیار زیادی گیرنده آنتی‌ژنی بسازند.

- در مورد گیرنده لنفوسیت‌های T نیز پدیده مشابهی روی می‌دهد.
- ممل وقوع بازآرایی در تیموس است
- سال ۱۹۸۰ هنوز گیرنده ناشناخته
- IgT
- کلوئونایی
- پلی ریبوزومهای متصل به غشاء
- هیبرید کردن مذفی
- وقوع بازآرایی ۱۰ cDNA



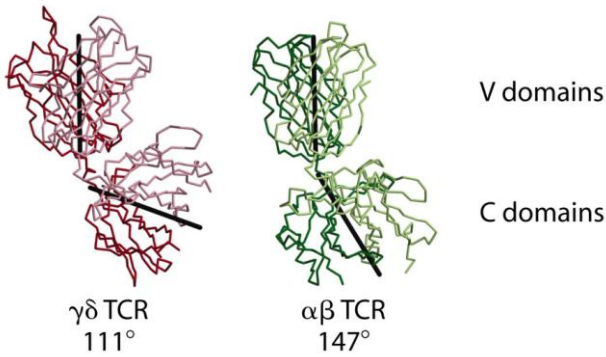


۳
از ۶۰



۴
از ۶۰

گیرنده سلول T



• دو نوع گیرنده:

- آلفا و بتا Alpha:Beta

- گاما و دلتا Gamma:Delta

• هر زنجیره دارای یک دومن یا حوزه ثابت و یک متغیر

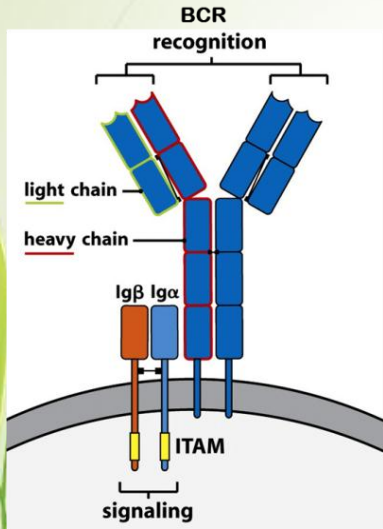
• منطقه ثابت (C) حاوی اگزون خارج سلولی، بخش غشائی و دنباله سیتوپلاسمی

• سلول T هرگز دو گیرنده را با هم ندارد

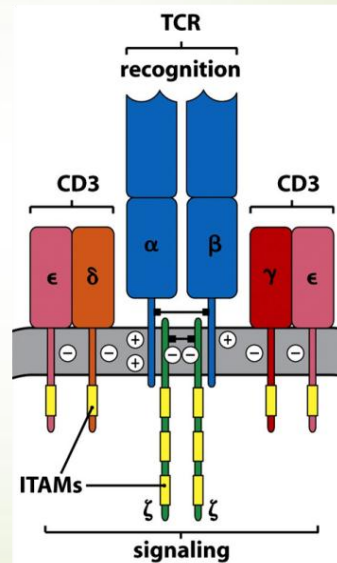
• سلولهای T دارای گیرنده گاما دلتا حدود ۱٪ لنفوسیت‌های خون

۵
از ۶۰

B cell Receptor



T cell Receptor



۶
از ۶۰

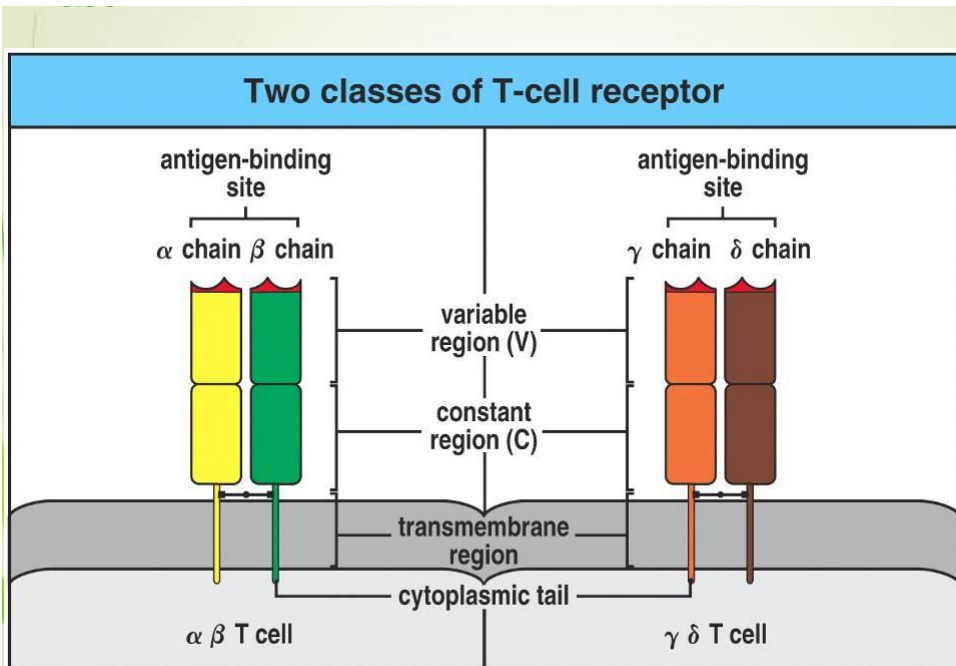
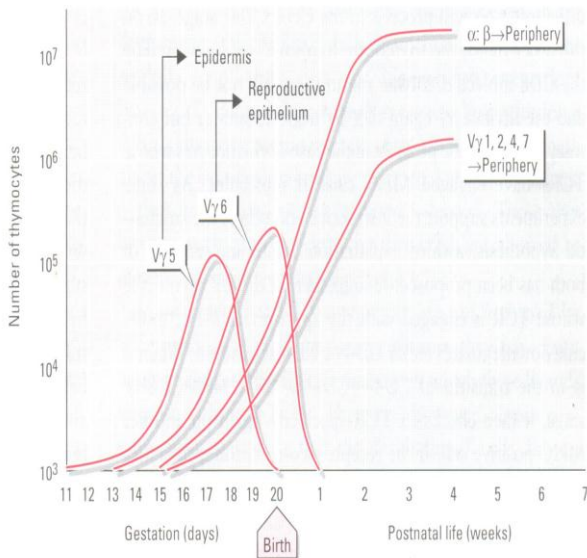


Figure 3-7 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

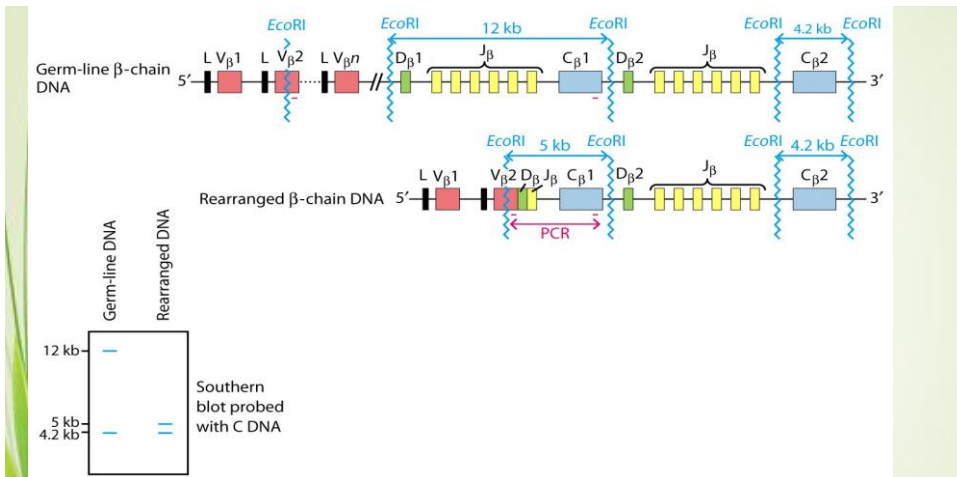
از ۶۰



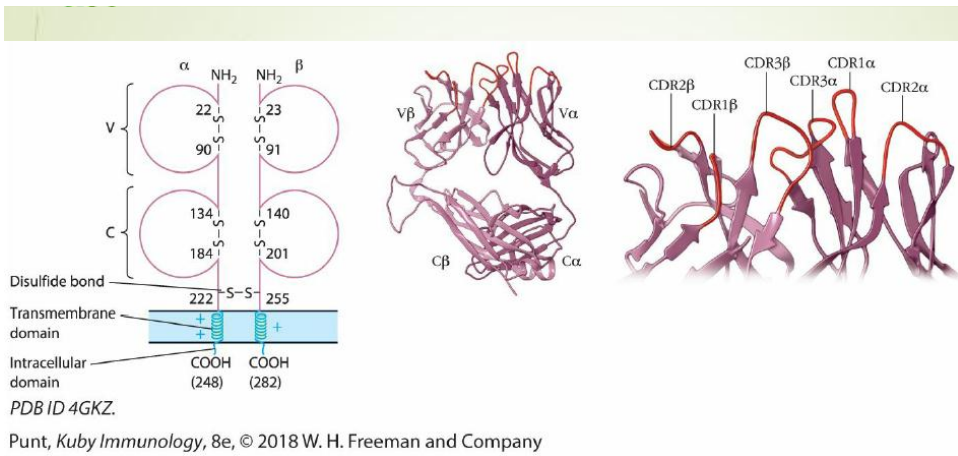
۸
از ۶۰

- 12 روز جنینی
- اولین انتخاب گاما و دلتا
- Vδ1 و Vγ3
- سایر مکانیسمهای تنوع اعمال نمیشود و یکسان هستند
- پوست

آرایش ژنوم گیرنده سلول T



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



- زنجیره آلفا و گاما دارای قطعات V و J و C
 - زنجیره بتا و دلتا دارای قطعات V و J و D و C
- ۱۱
از ۶۰

ORGANIZATION AND REARRANGEMENT OF T-CELL RECEPTOR GENES

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.

- زنجیره آلفا روی کروموزوم ۱۴
- قطعات مشابه زنجیره سبک
- زنجیره بتا روی کروموزوم ۷
- قطعات مشابه زنجیره سنگین

my ۸.۰ •

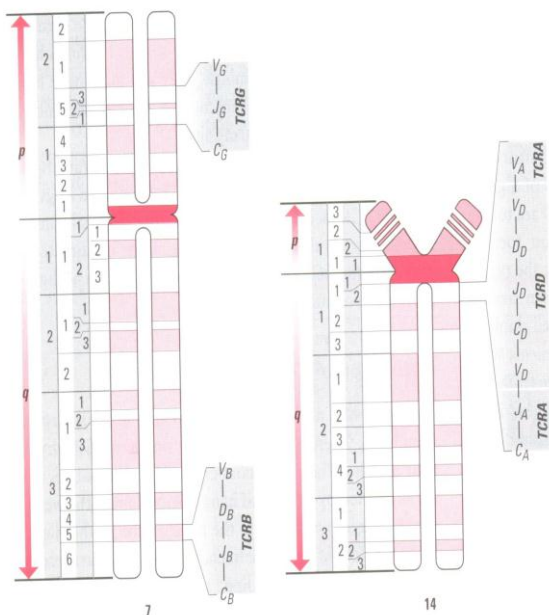
• قطعات V بر اساس شباهت به خانواده‌هایی تقسیم می‌شوند

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

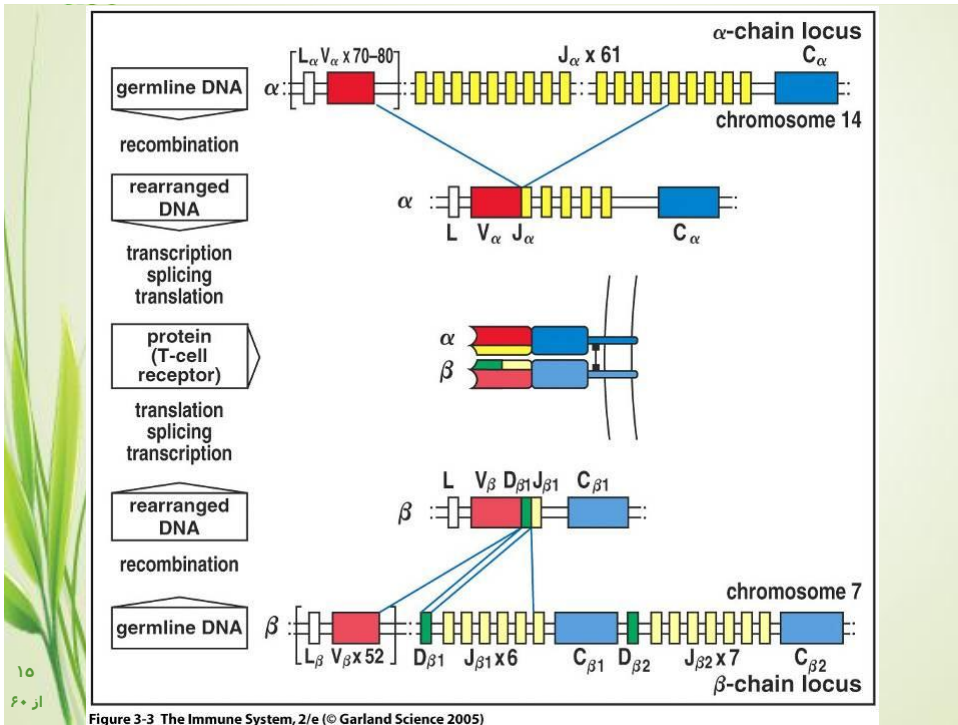
سوپر آنتی ژن

۱۳
از ۶۰



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

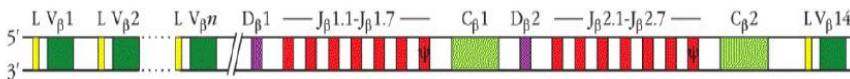
۱۴
از ۶۰



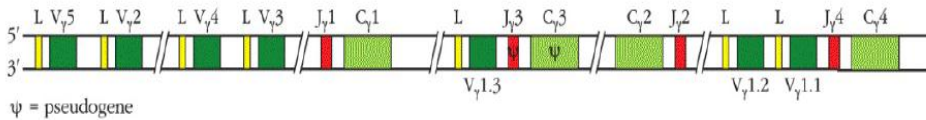
Mouse TCR α -chain and δ -chain DNA



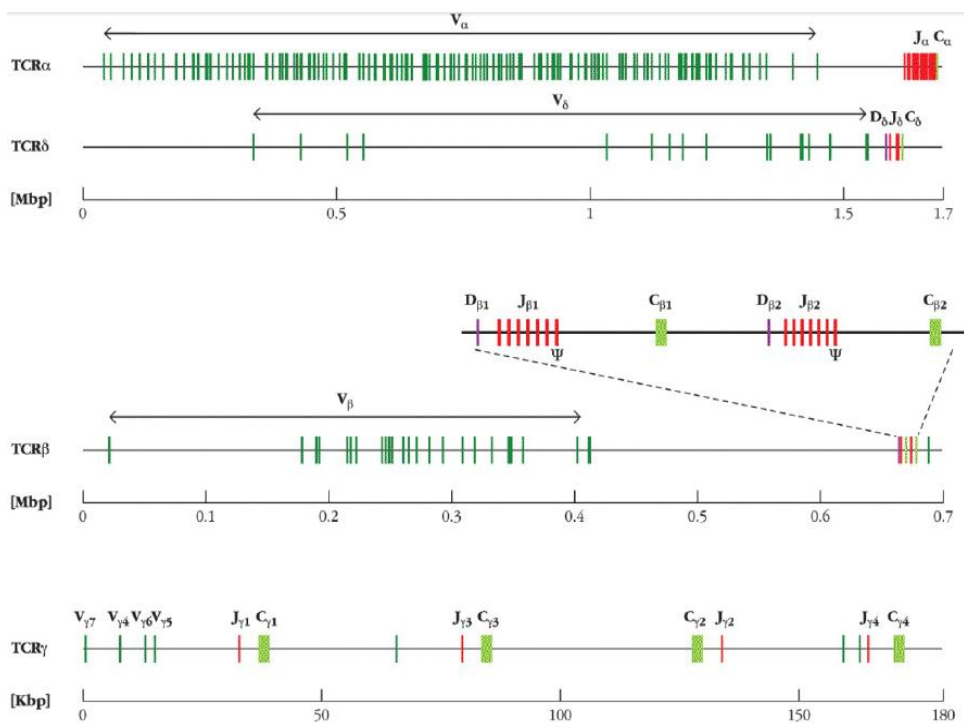
Mouse TCR β -chain DNA



Mouse TCR γ -chain DNA

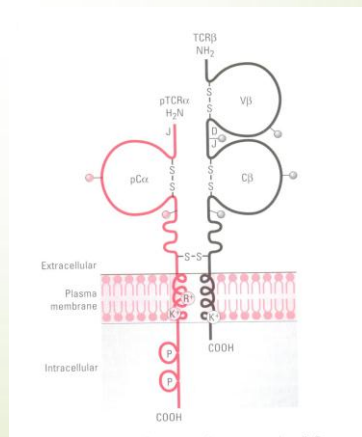
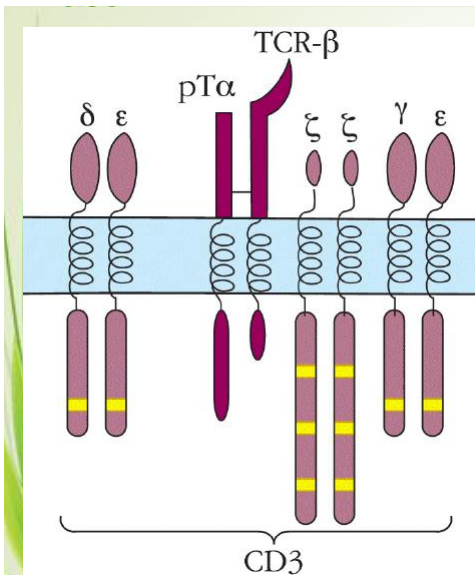
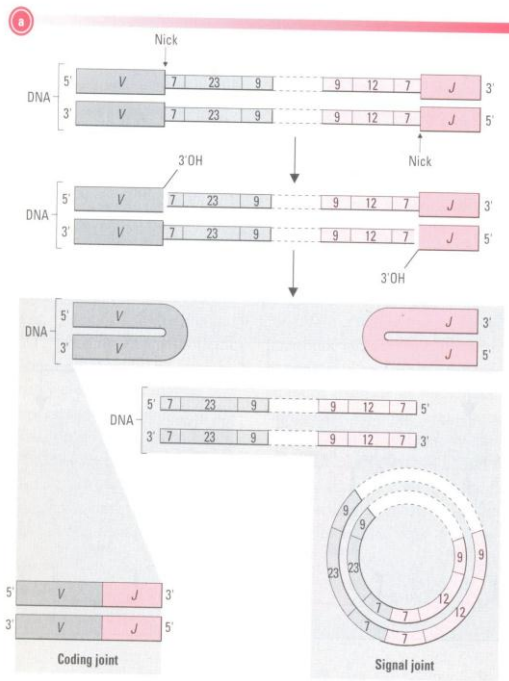
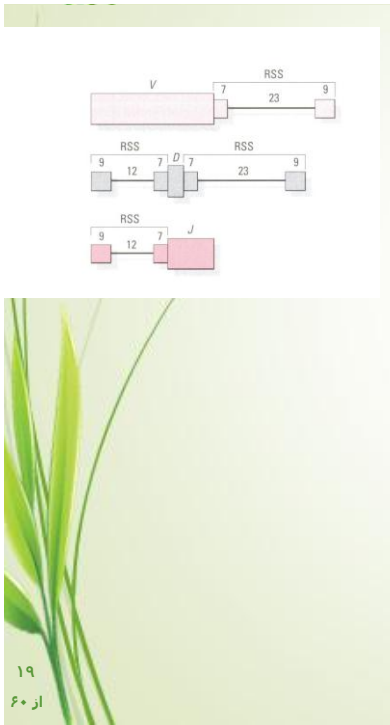


- دوپلیکاسیون در مورد بتا و گاما دیده میشود
- در موش هم وجود دارد



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

- از ابتدا مناطق متغیر α/δ TCR و β در دسترس RAG1/2 هستند
- اولین 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
- حذف دلتا به دلیل بازآرایی آلفا



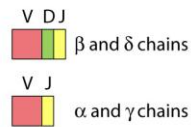
توالی وقایع در تعیین $\alpha\beta$ یا $\gamma\delta$

- 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 ضعیف تر

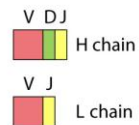
۲۱
از ۶۰

T-CELL RECEPTOR

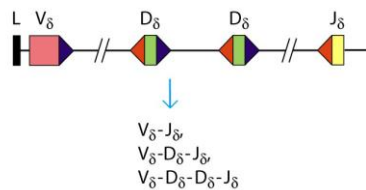
(a) Combinatorial V-J and V-D-J joining



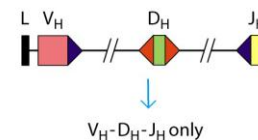
IMMUNOGLOBULIN



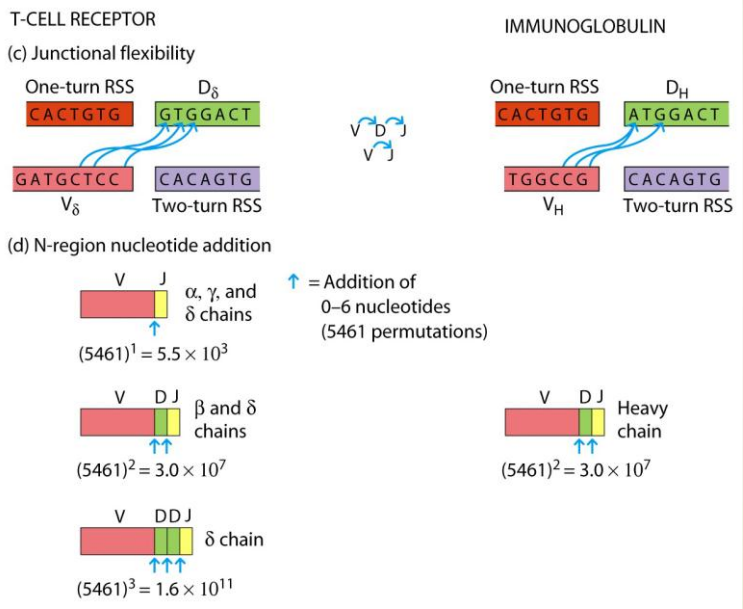
(b) Alternative joining of D gene segments



◀ = One-turn RSS
 ▶ = Two-turn RSS

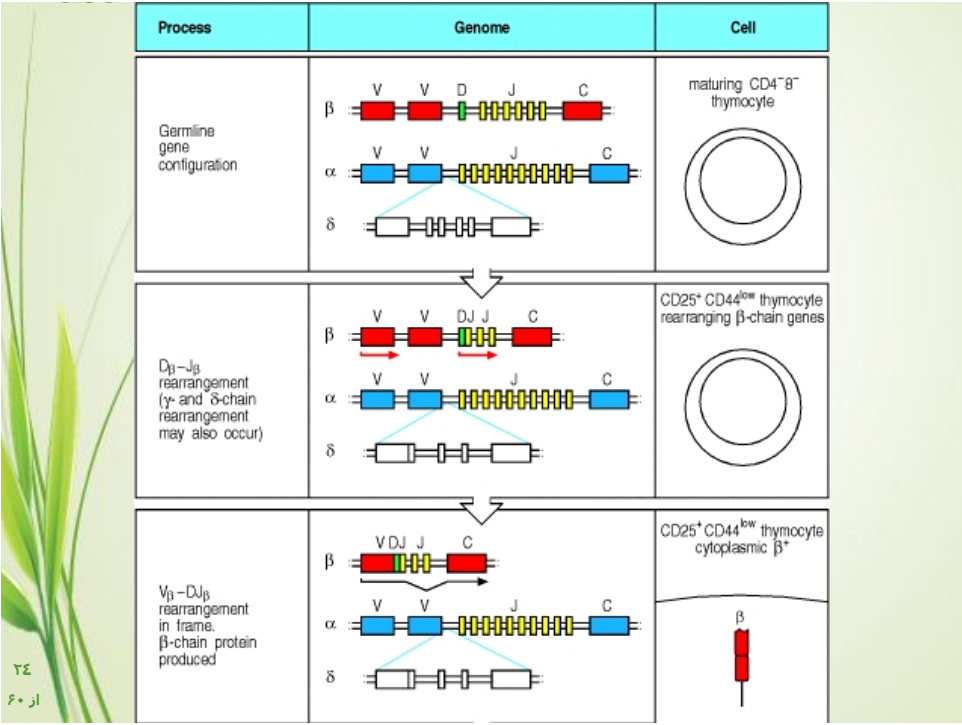


۲۲
از ۶۰

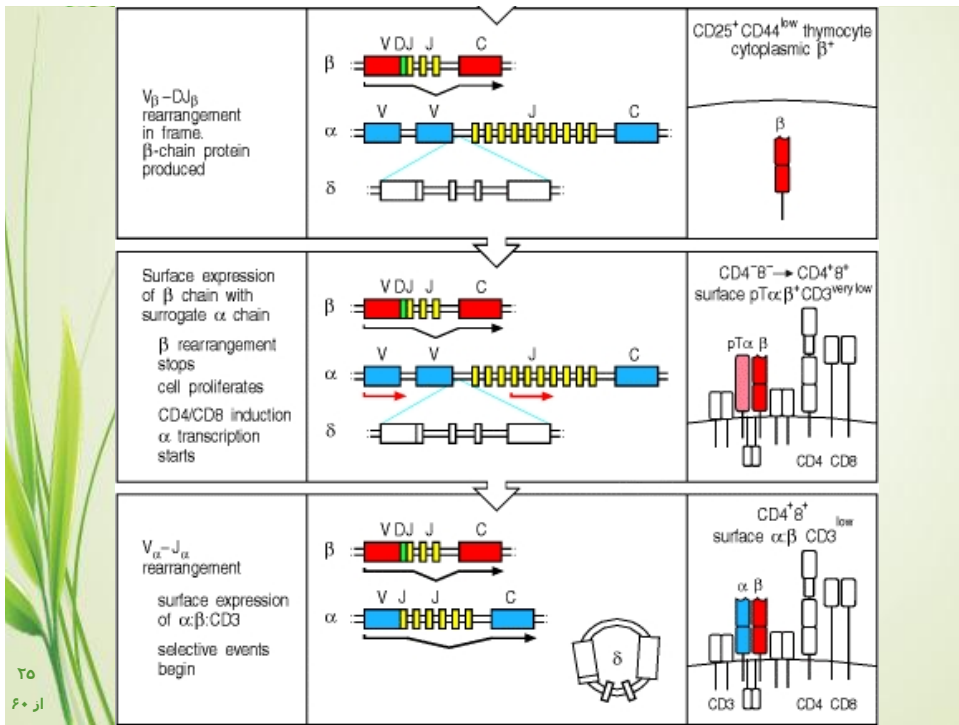


خوانده شدن D قطعات به هر سه فریم تعداد قطعات اتصال D قطعات

۲۳ از ۶۰



۲۴ از ۶۰



تو
از ۶۰

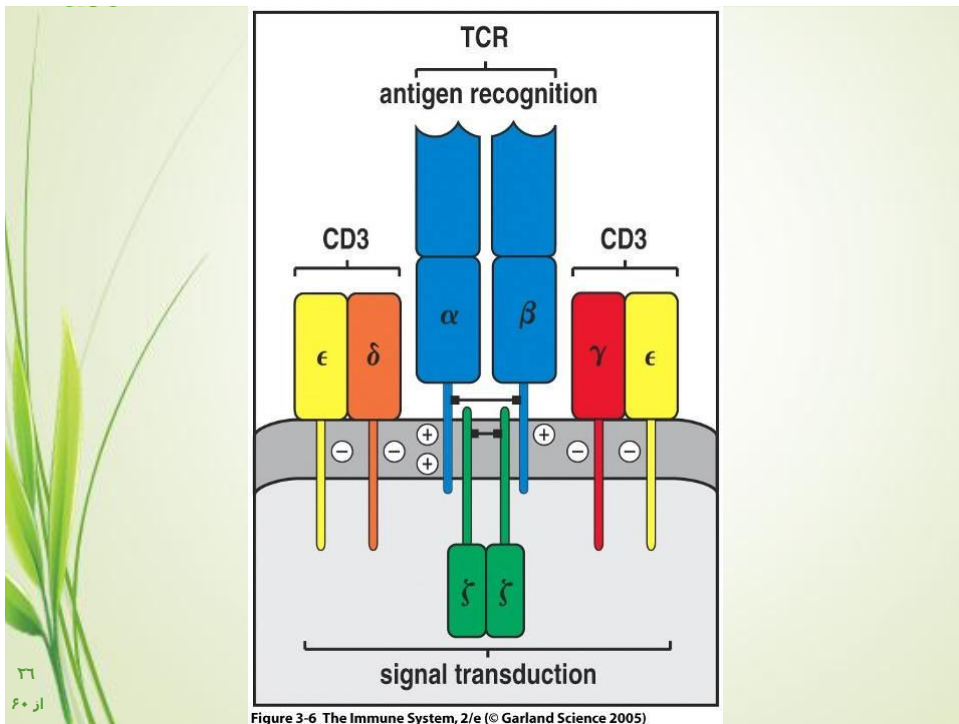


Figure 3-6 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

۳۶
از ۶۰

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

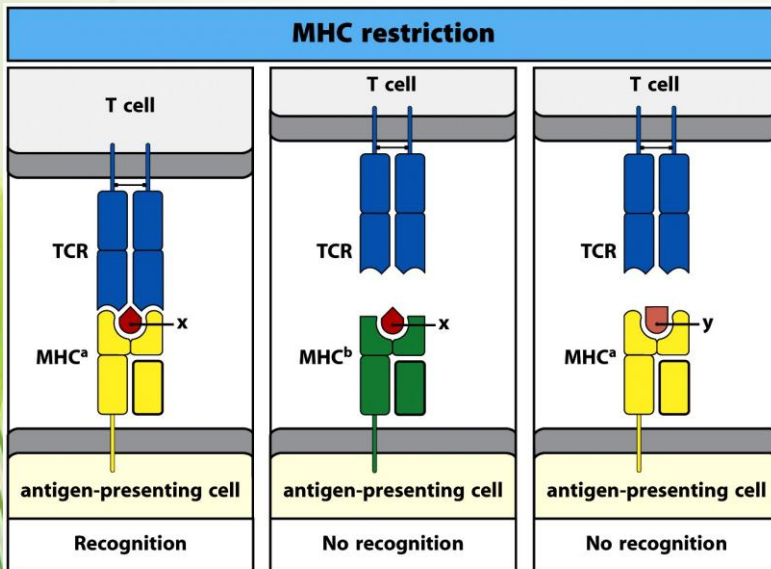


Figure 5-20 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

۲۷
از ۶۰

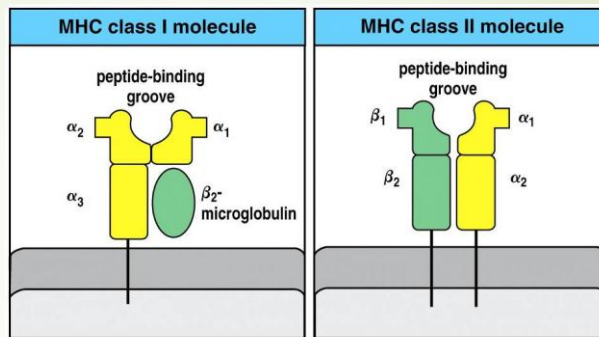
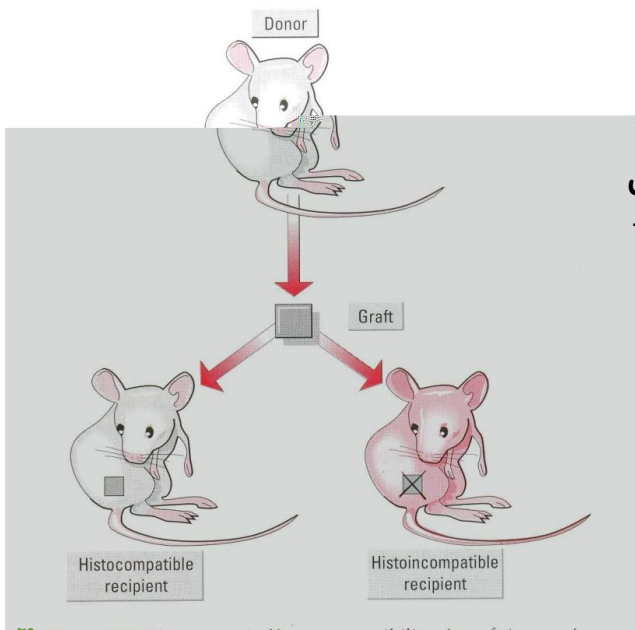


Figure 3-13 part 1 of 2 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

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

۲۸
از ۶۰



- مهم در پیوند
- بسیار پلی مورف
- مهم در پاسخ ایمنی
 - Responder/Non-responder strains

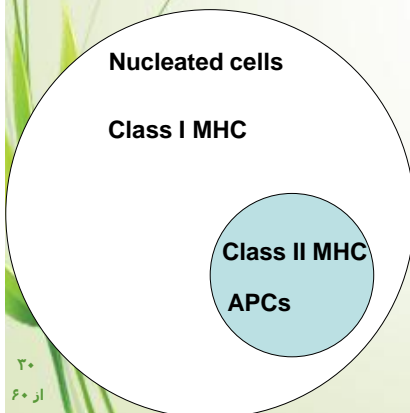
۲۹
از ۶۰

پروتئینهای مجموعه اصلی سازگاری نسجی (MHC)

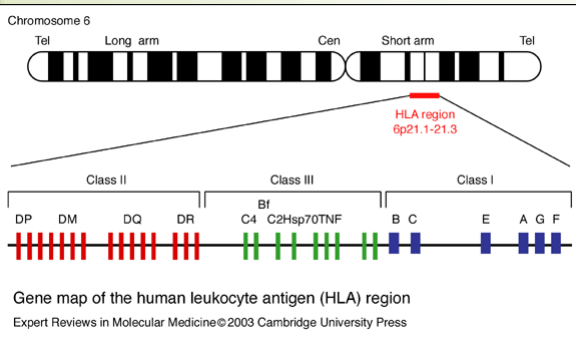
❖ دو نوع MHC وجود دارد:

❖ **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)**



۳۰
از ۶۰

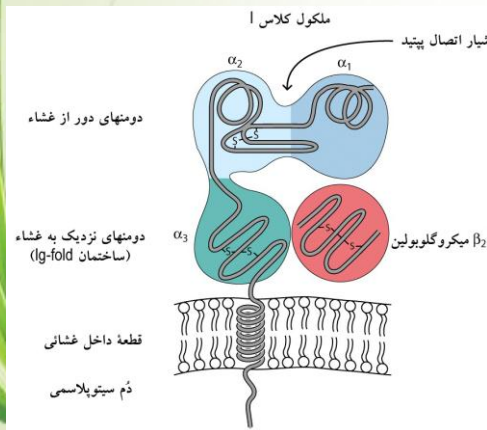


Class I
Class II
Class III

- کروموزوم ۶
- حدود ۴ میلیون جفت باز
- ژنهای مرتبط به ایمنی و ژنهای غیر مرتبط (عمدتا در ناحیه III)

۲۱
از ۶۰

MHC نوع I



- ❖ 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

۲۲
از ۶۰

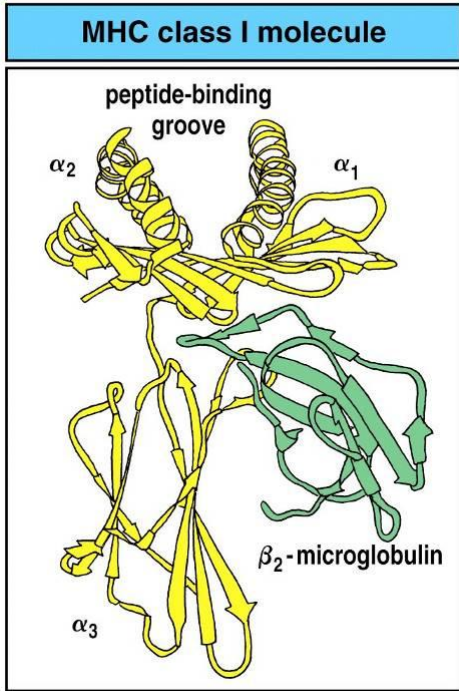
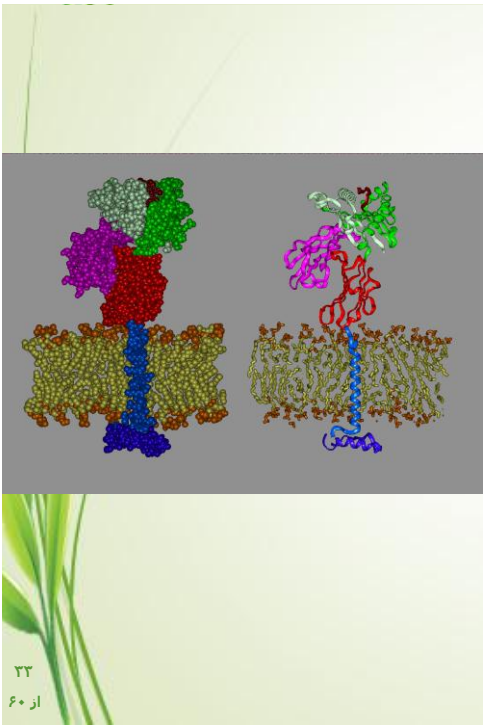
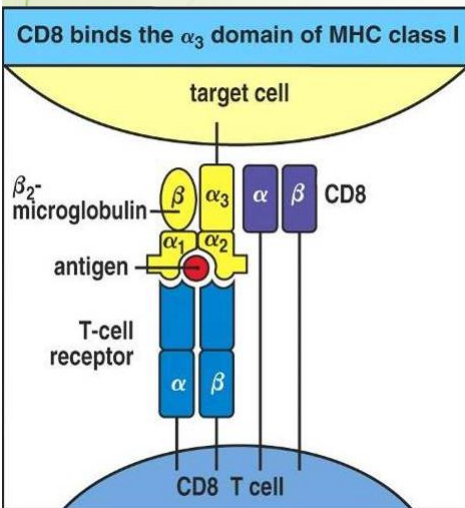


Figure 3-13 part 2 of 2 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

۲۲
از ۶۰

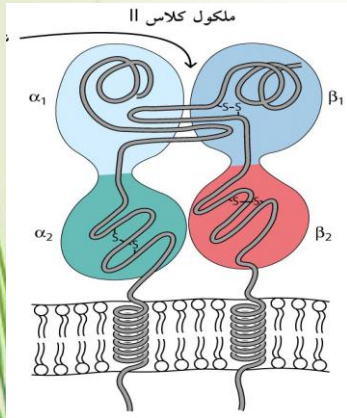
عرضه آنتی ژن توسط MHC نوع I



- ❖ MHC نوع I پر شده با پپتید آنتی ژنی به سطح سلول منتقل می‌شود و در آنجا ممکن است با TCR سلول T برخورد نماید
- ❖ پروتئین‌های MHC نوع I ترجیحاً با آن دسته از لنفوسیت‌های T که دارای کمک گیرنده CD8 هستند واکنش می‌کنند

۲۴
از ۶۰

MHC نوع II



۲۵
از ۶۰

❖ دارای دو زنجیره :

❖ یک زنجیره آلفا

❖ یک زنجیره بتا

❖ زنجیره آلفا:

❖ حدود ۲۳۰ اسیدامینه

❖ وزن ملکولی آن حدود ۳۳۰۰۰

دالتون

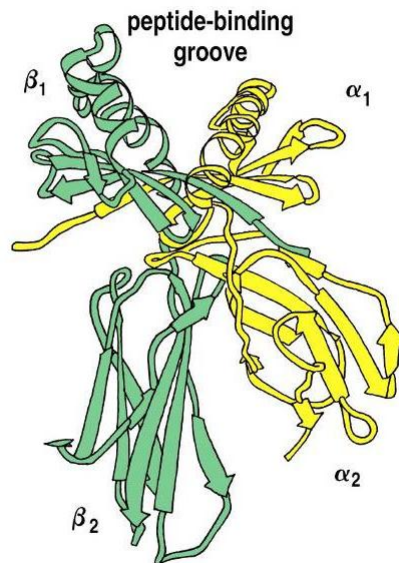
❖ زنجیره بتا:

❖ حدود ۲۴۰ اسیدامینه

❖ وزن ملکولی آن حدود ۲۸۰۰۰

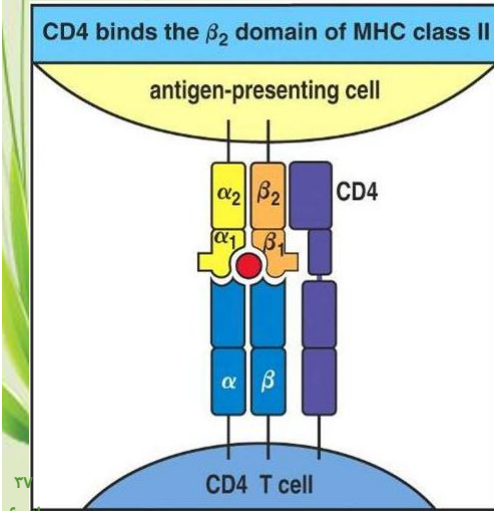
دالتون

MHC class II molecule

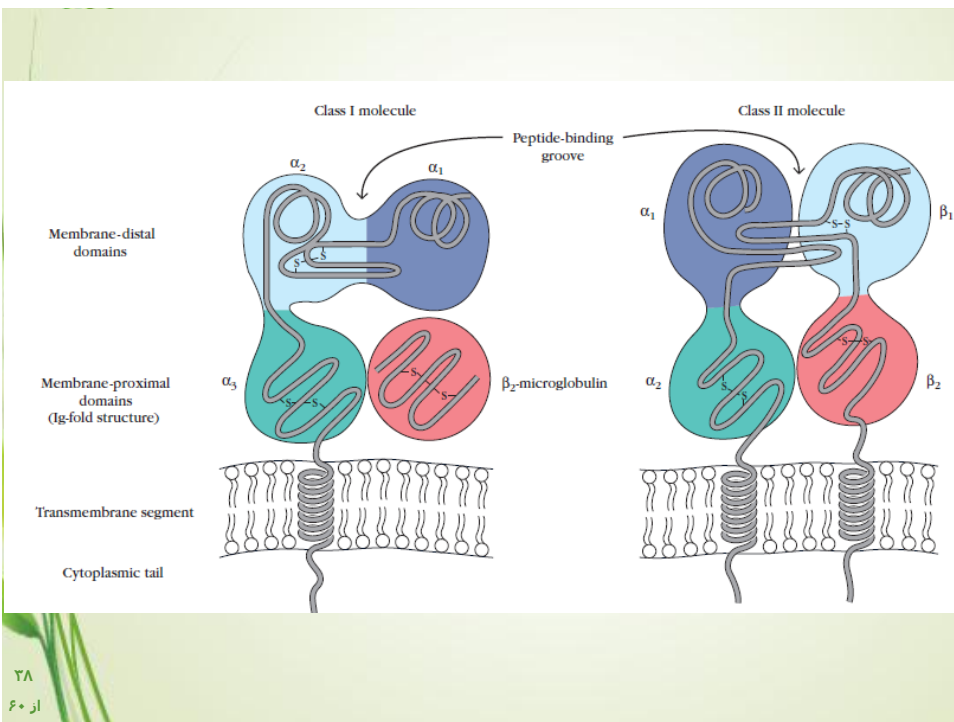


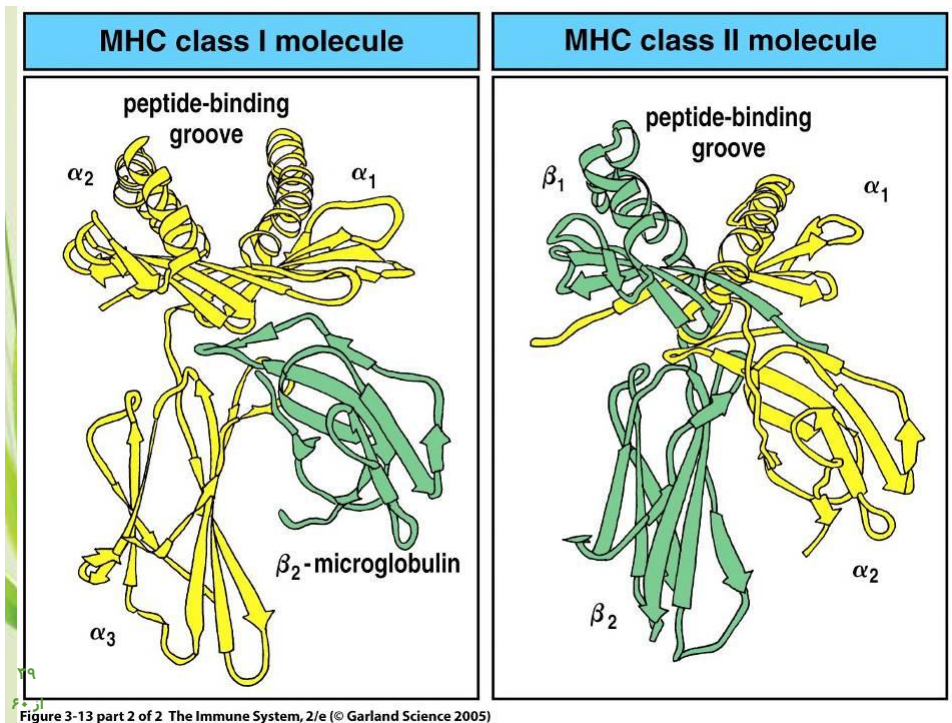
۲۶
از ۶۰

عرضه آنتی ژن توسط MHC نوع II



- ❖ MHC نوع II پر شده با پپتید آنتی ژنی به سطح سلول منتقل می شود و در آنجا می تواند با TCR سلول T برخورد نماید
- ❖ پروتئین های MHC نوع II ترجیحاً با آن دسته از لنفوسیت های T که دارای کمک گیرنده CD4 هستند واکنش می کنند





۴۰
از ۶۰

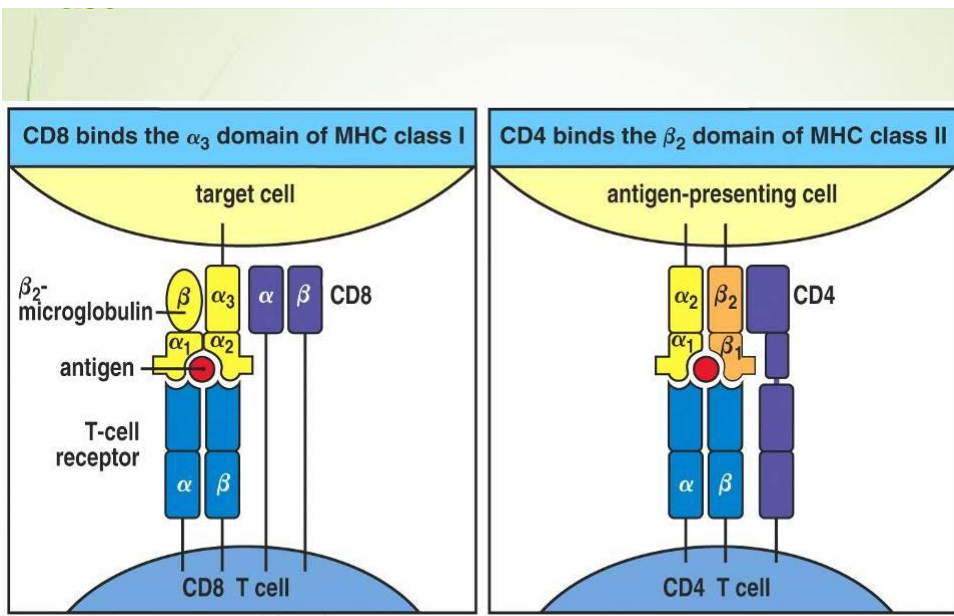


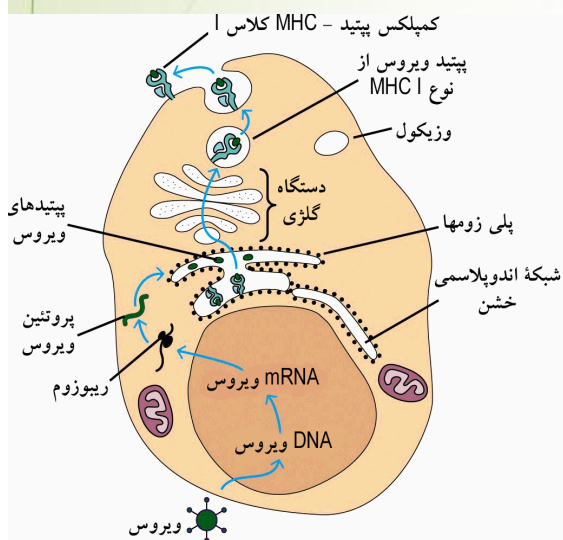
Figure 3-14 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

۴۱
از ۶۰

ساخته شدن MHC نوع I و اضافه شدن پپتید

۴۲
از ۶۰

عرضه آنتی ژن توسط MHC نوع I



- ❖ پروتئین‌های MHC نوع I آنتی‌ژن‌های داخل سلولی را به سلول T عرضه می‌کنند
- ❖ مثل پروتئین‌های ویروسی یا پروتئین‌های توموری
- ❖ در MHC نوع I، جایگاه پپتید با سیتوزول به شبکه اندوپلاسمیک فرستاده شده‌اند

۴۲
از ۶۰

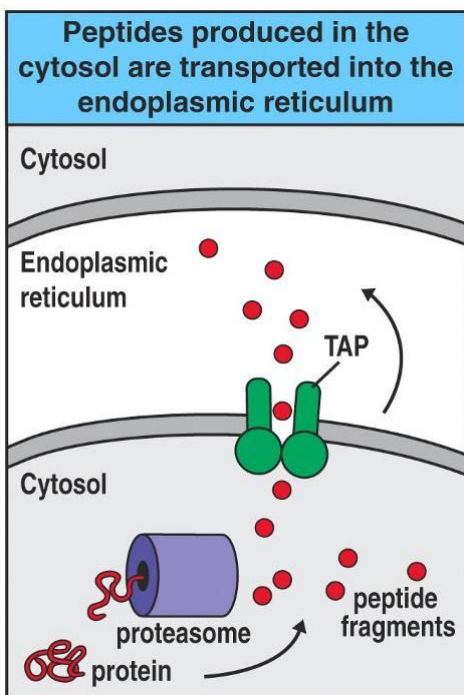
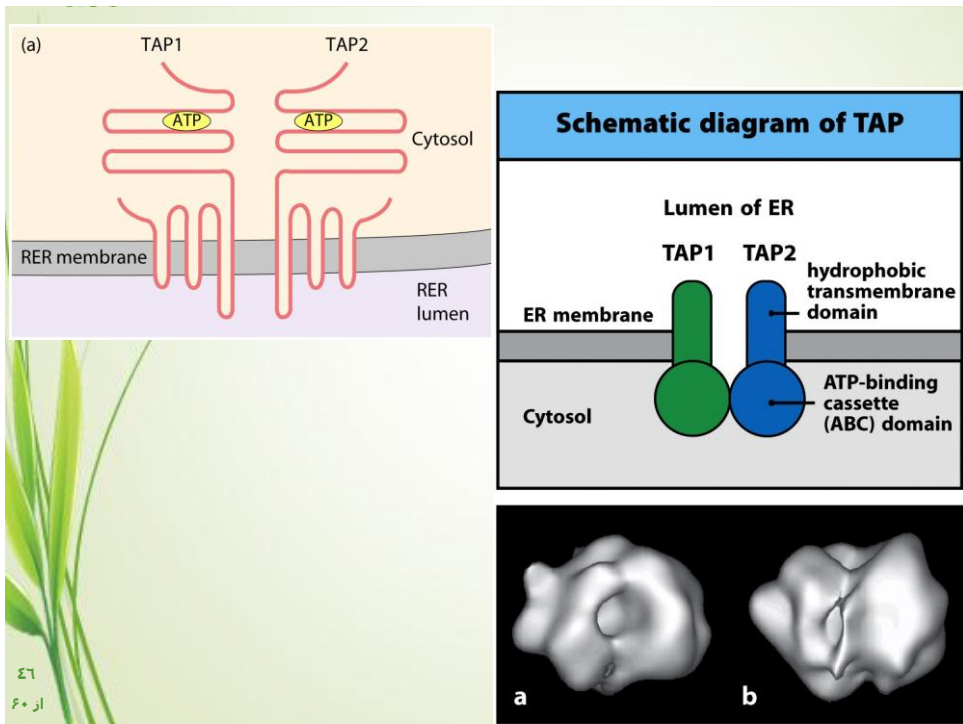
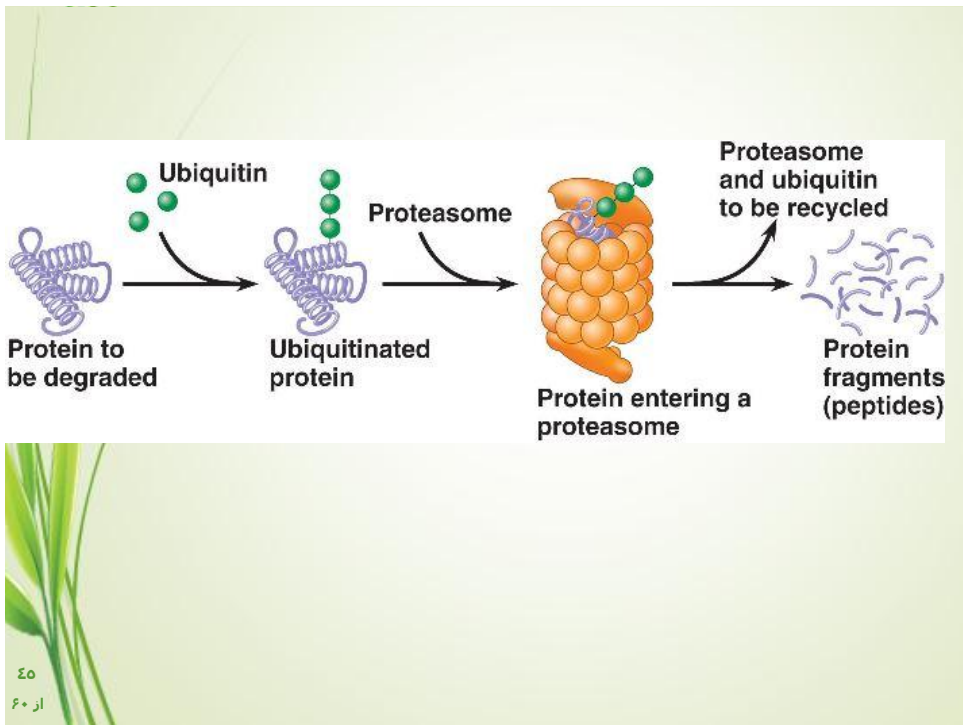
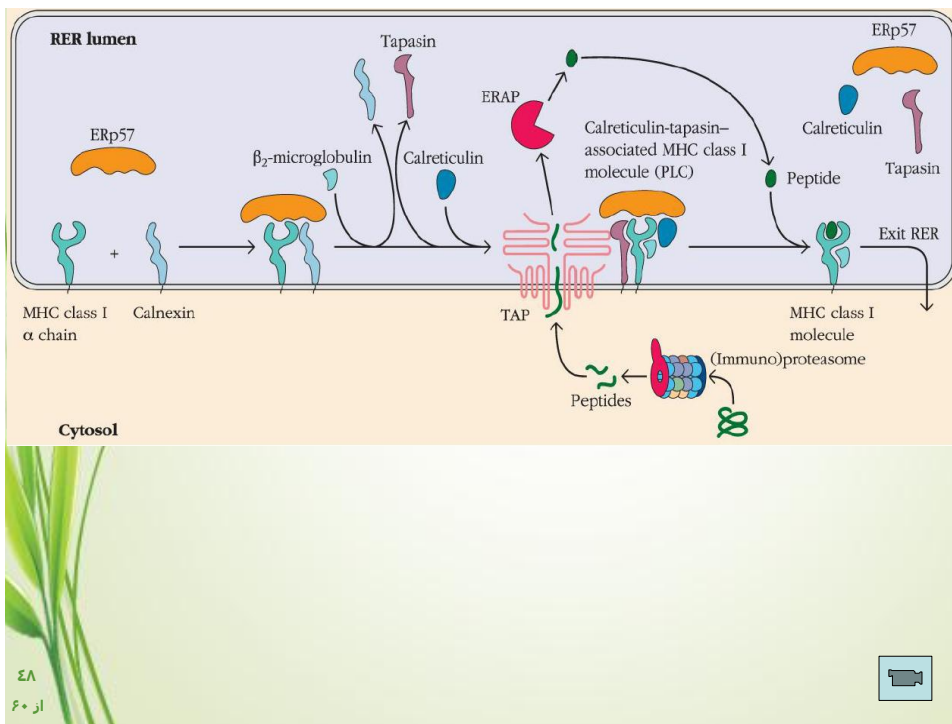
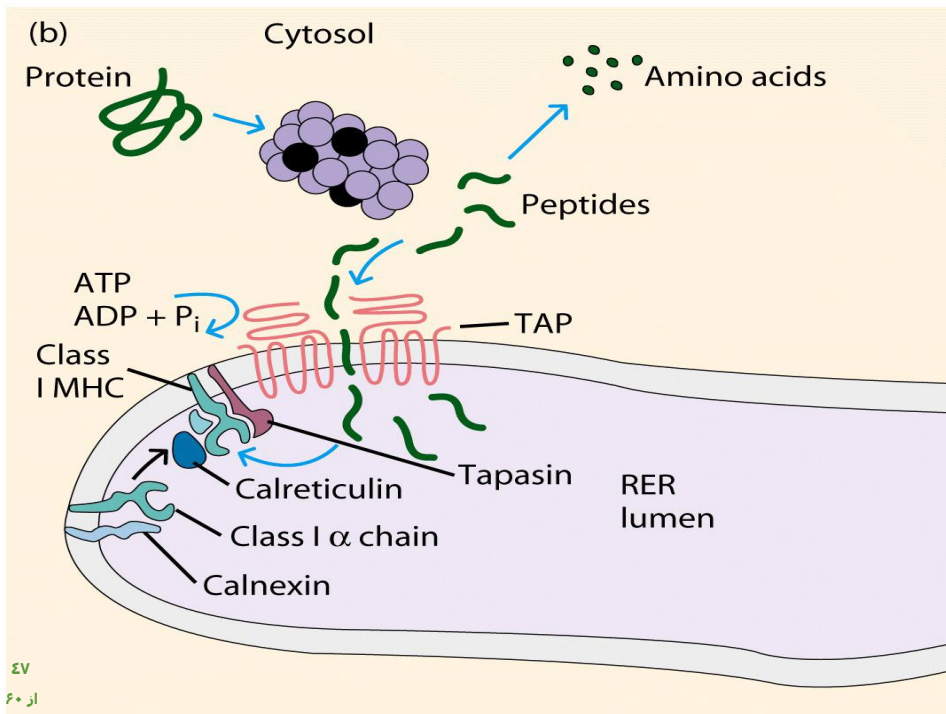


Figure 3-17 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

مسیر عرضه آنتی‌ژن در MHC نوع I

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

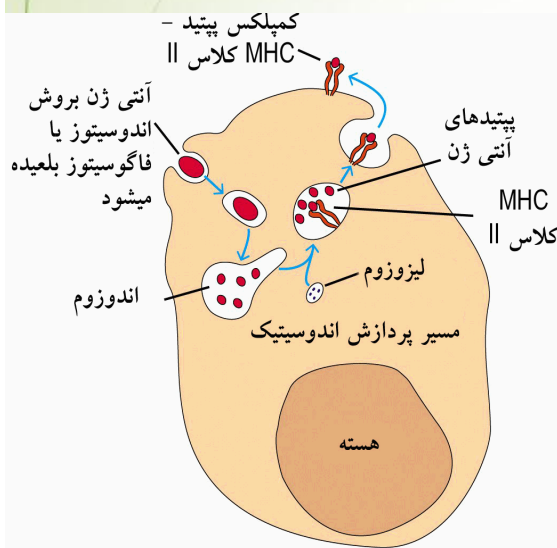




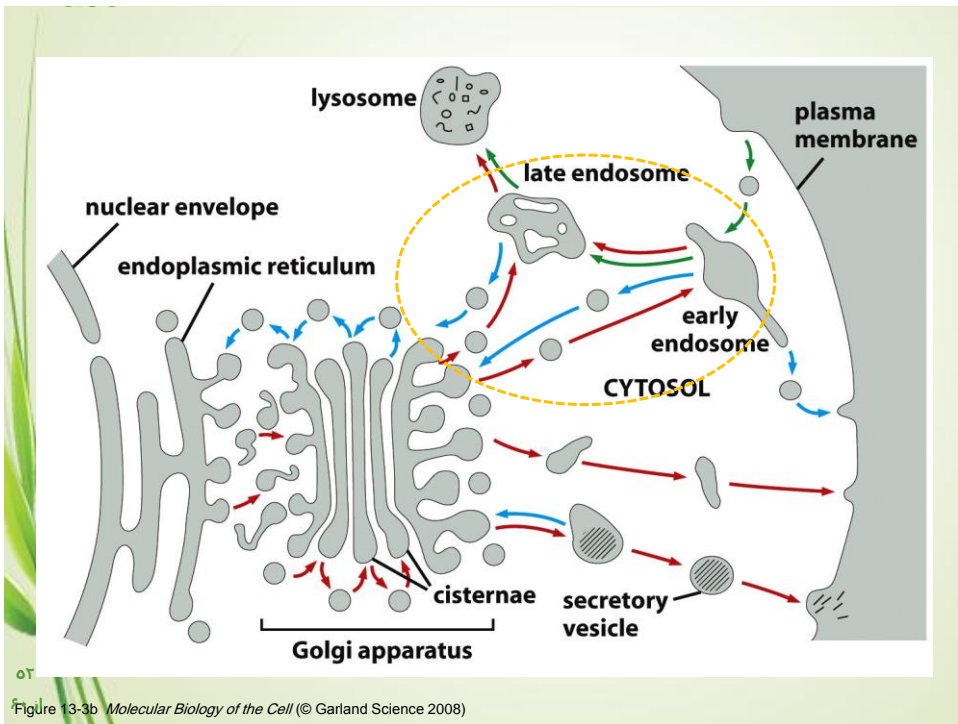
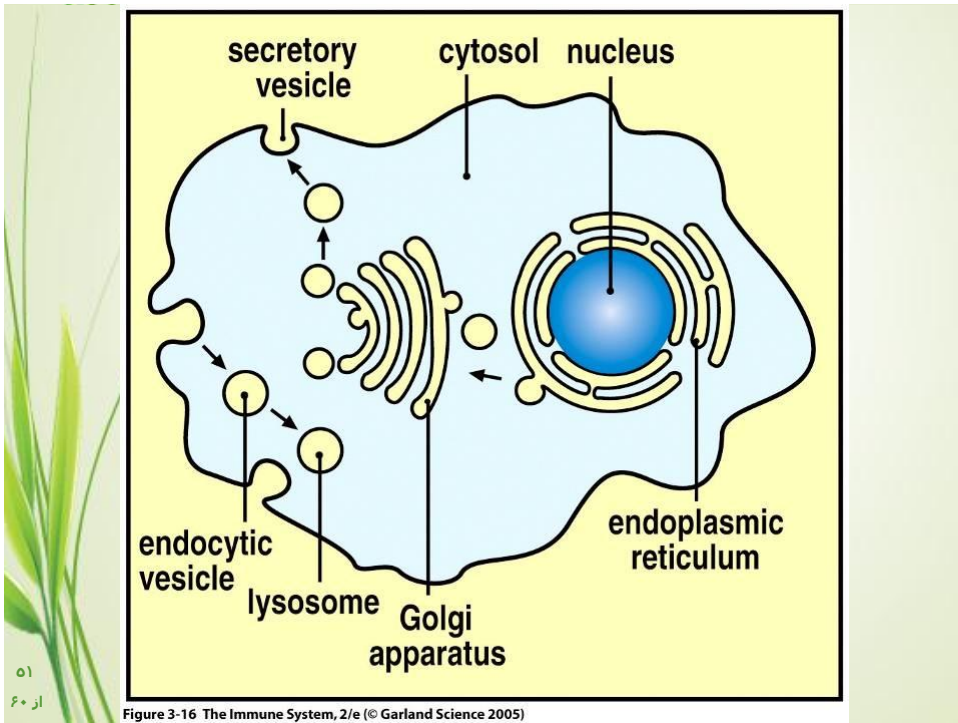
ساخته شدن MHC نوع II و اضافه شدن پپتید

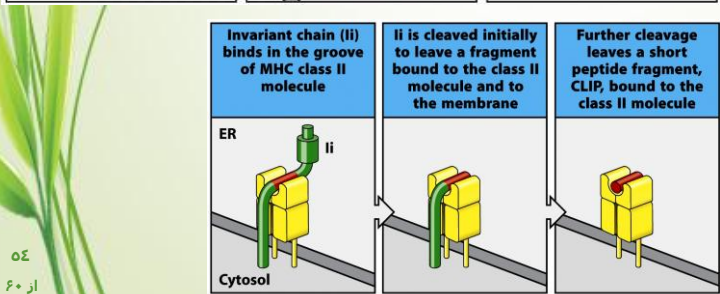
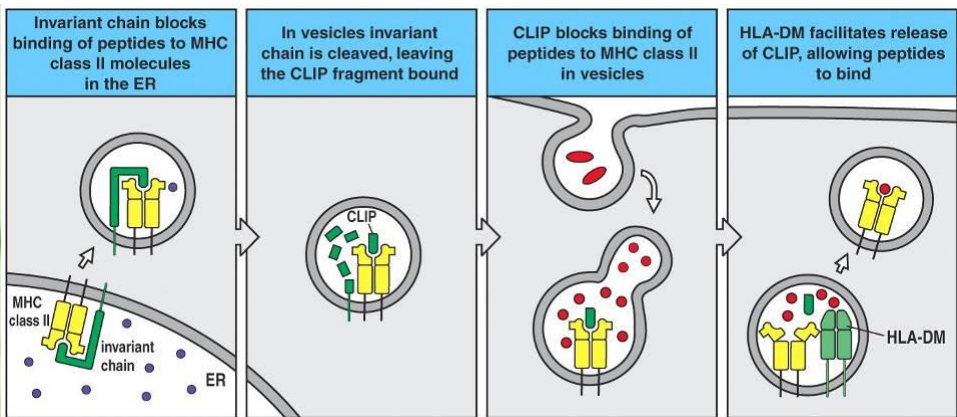
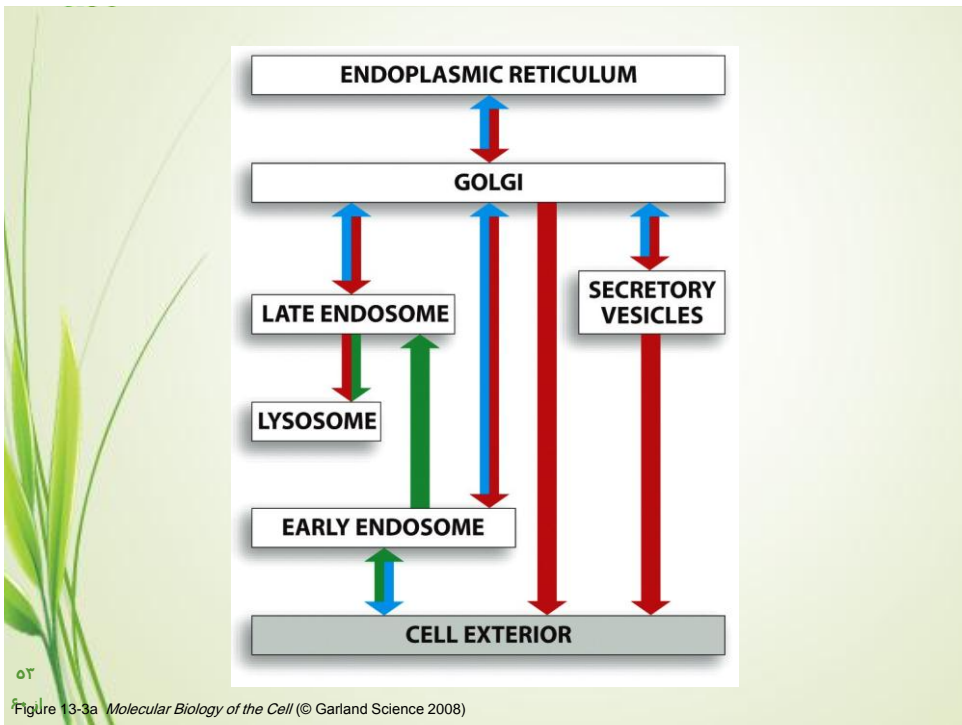
۴۹
از ۶۰

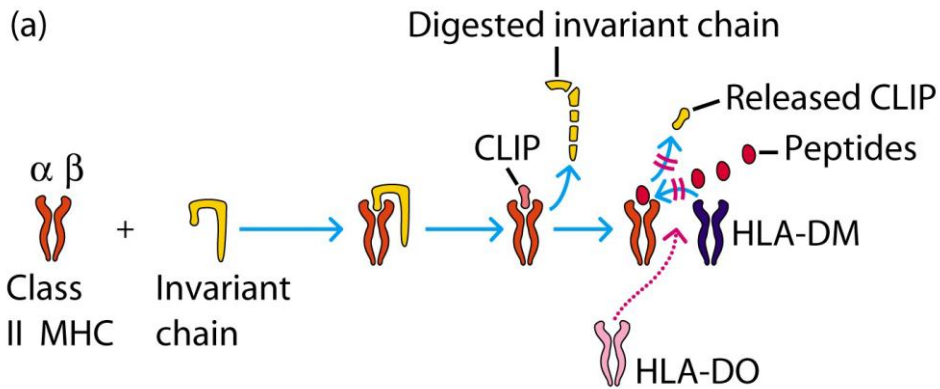
II نوع MHC عرضه آنتی ژن توسط



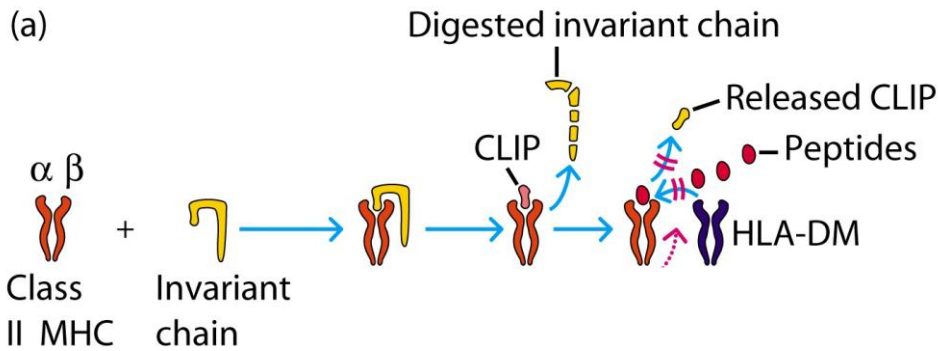
- ❖ پروتئین‌های MHC نوع II آنتی‌ژن‌های خارجی را به سلول T عرضه می‌کنند
- ❖ مثل پروتئین‌های باکتریائی
- ❖ در MHC نوع II، جایگاه پپتید توسط پپتیدهایی پر می‌شود که در مسیر اندوزومی توسط آنزیم‌ها ایجاد می‌شوند







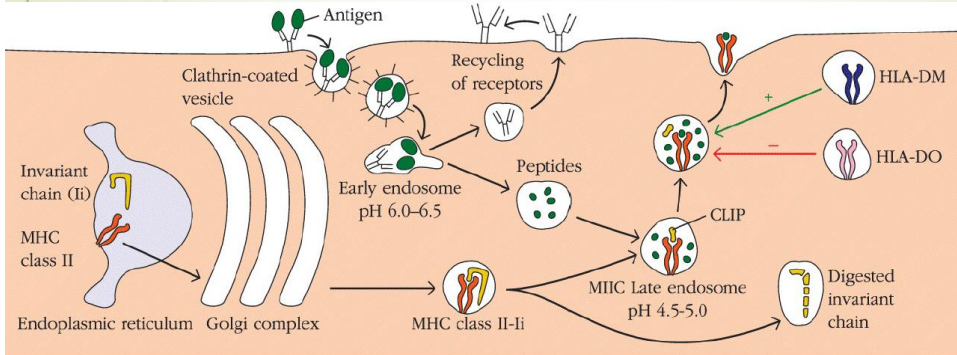
- دو زنجیره آلفا و بتای MHC نوع II در ER ساخته می‌شوند
- با زنجیره نامتغیر همراه هستند
- invariant chain
- مانع از اتصال پپتید (داخل سلولی)
- چاپرون و هدایت به سمت اندوزومها



- تجزیه زنجیره نامتغیر در اندوزوم
- باقی ماندن قطعه CLIP در جایگاه اتصال پپتید
- Class II associated invariant chain peptide (CLIP)
- جداسدن CLIP و اتصال پپتید (با کمک HLA-DM)
- حرکت به سمت غشاء

مسیر عرضه آنتی ژن در نوع II MHC

• به هم پیوستن دو مسیر



MHC II Compartment = MIIC

تشکیلات MHC کلاس II

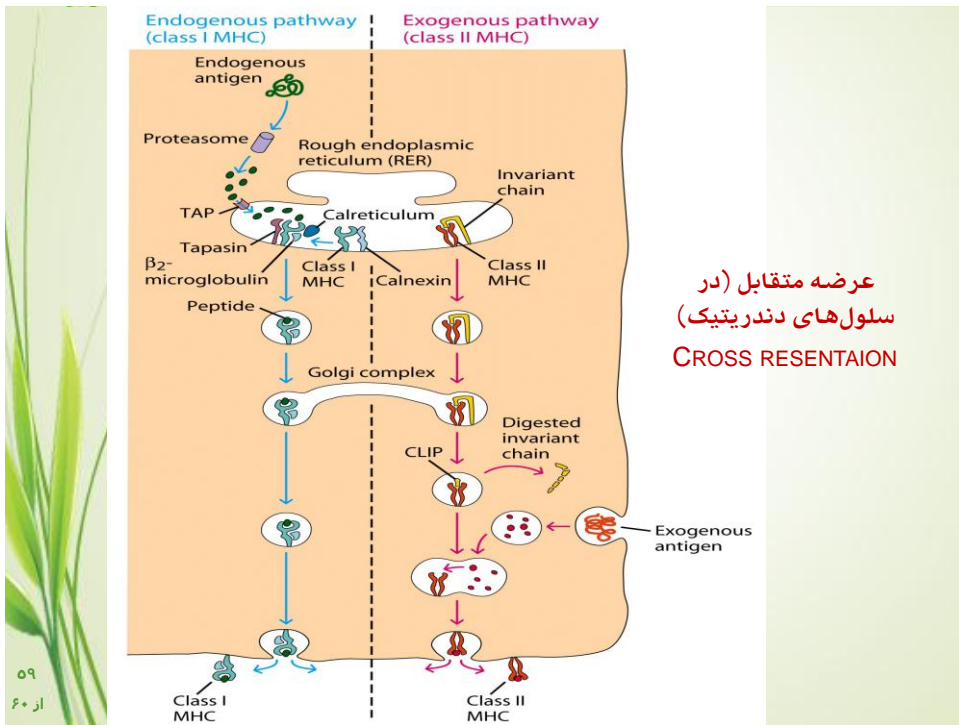
وزیکولهای حاوی MHCII و سایر ملکولهای لازم که به سمت اندوزومها حرکت میکنند

۵۷
از ۶۰

	Cytosolic pathogens	Cross-presentation of exogenous antigens	Intravesicular pathogens	Extracellular pathogens and toxins
	 any cell	 macrophage	 macrophage	 B cell
Degraded in	Cytosol	Cytosol (by retrotranslocation)	Endocytic vesicles (low pH)	Endocytic vesicles (low pH)
Peptides bind to	MHC class I	MHC class I	MHC class II	MHC class II
Presented to	Effector CD8 T cells	Naive CD8 T cells	Effector CD4 T cells	Effector CD4 T cells
Effect on presenting cell	Cell death	The presenting cell, usually a dendritic cell, activates the CD8 T cell	Activation to kill intravesicular bacteria and parasites	Activation of B cells to secrete Ig to eliminate extracellular bacteria/toxins

Figure 5-2 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

۵۸
از ۶۰



PEPTIDE BINDING SITES OF MHC MOLECULES

