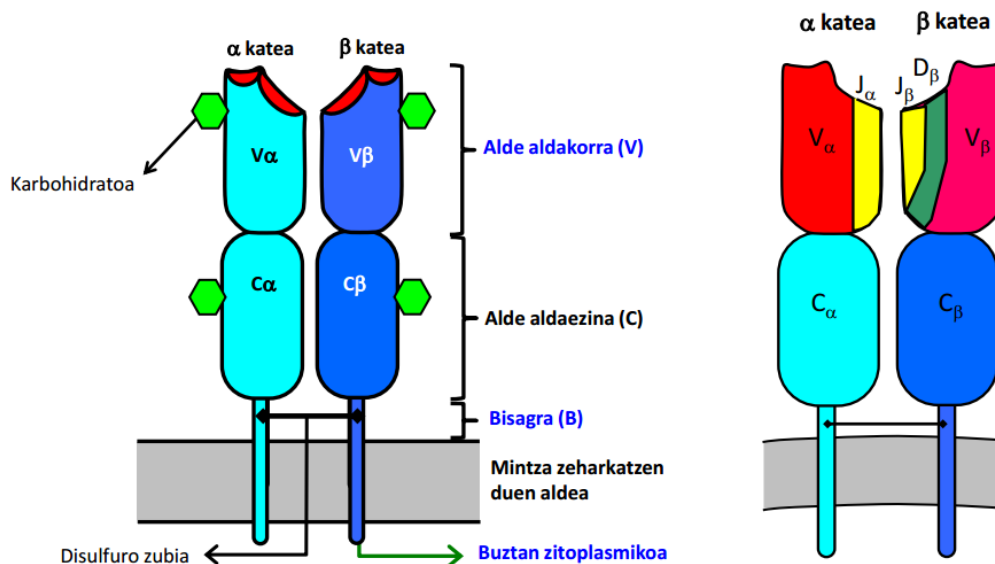


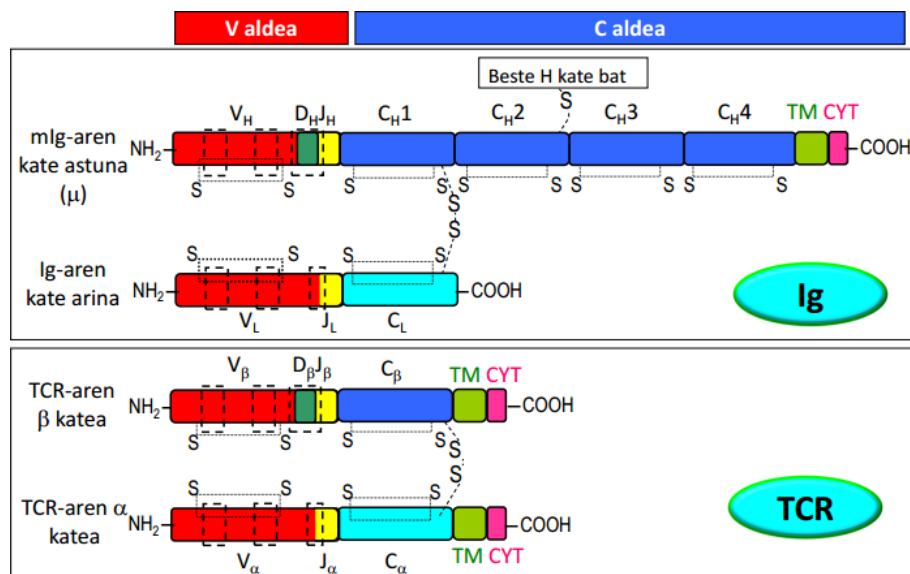
6.2.GAIA: T linfzitoen antígeno-hartzaileen sormena eta aldakortasuna

TCR-en dibertsitatea:

2 TCR mota daude: $\alpha\beta$ eta $\gamma\delta$. TCR-en dibertsitatean aldakortasun naturaleko mekanismoek soilik dute eragina, adaptatiboak ez (hipermutazio somatikoa), hau da, linfzitoa antígenoarekin kontaktuan jarri aurretik gertatutako mekanismoek bakarrik eragiten dute.



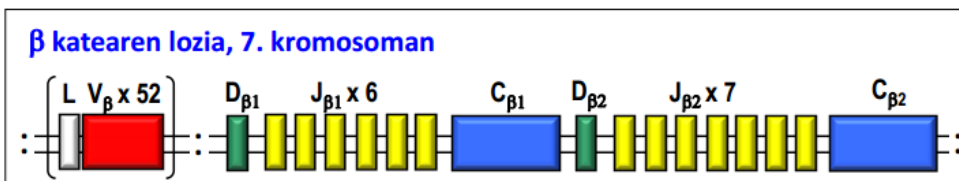
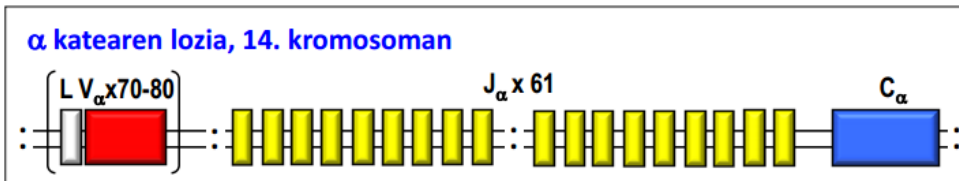
Ig eta TCR-en domeinuak antzekoak dira. Beheko irudia adibide gisa hartuta, β katean VDJ domeinuak aurkitzen dira, H kate astunean bezala, eta α -n V eta J, L kate arinean bezala.



α eta β lozien antolaketa gizakiaren lerro germinalean:

- α katea (14.kromosoman): V_α eta J_α segmentuak daude bertan. V sekuentziaren 70-80 exon daude eta horren aurretik L peptido liderra. V-ren ondoren 60 J sekuentzia inguru daude. Azkenik C kokatzen da.

- β katea (7. Kromosoman): peptido liderraren ostean 52 V sekuentzia daude. Horren ondoren, D, J eta C sekuentziak tartekatuta agertzen dira.

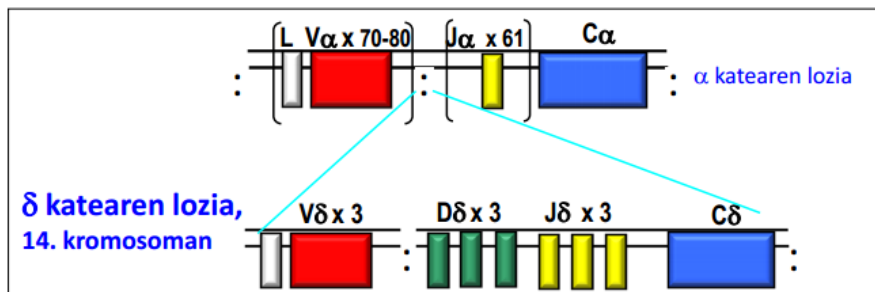
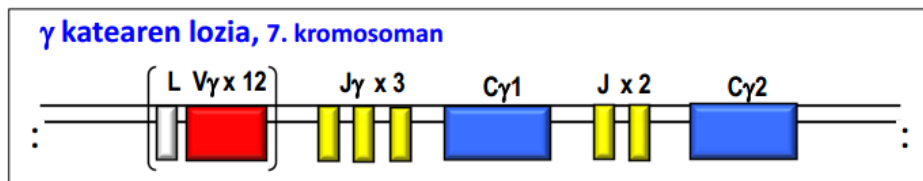


γ eta δ lozien antolaketa gizakiaren lerro germinalean:

- γ katean peptido liderraren ostean 12 V sekuentzia daude. Ondoren J eta C sekuentziak tartekatzen dira.

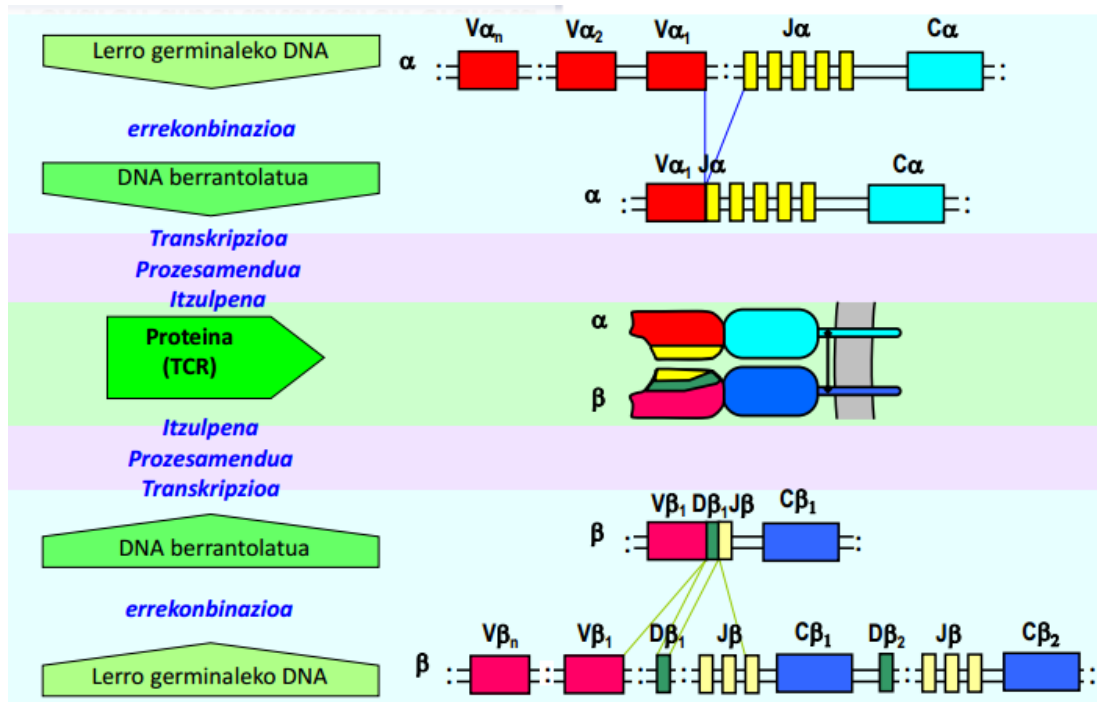
- δ katearen gene guztiak 14.kromosoman daude, α katearen V eta J sekuentzien erdian. Horren ondorioz, α katean errekonbinazioa gertatzen bada, erdiko δ informazioa galtzen da.

$\gamma\delta$ linfzitoen dibertsitatea nahiko baxua da, geneen aldaera gutxi baitaude.



TCR-en dibertsitatearen eraketa:

α katea eratzeko, Ig-en L katearen antzekoa dena, lehenik V eta J elkartzen dira errekonbinazio somatiko bidez. Ondoren, C sekuentzia gehitzen zaio RNA mailan. β katea eratzeko, berriz, lehenik D eta J elkartzen dira errekonbinazio bidez; ondoren, berste errekonbinazio batez V elkartzen da eta, azkenik, RNA mailan, C sekuentzia gehitzen zaio.



TCR-ak eratzeko gertatzen dirne errekonbinazioak BCR-arenak bezala gertatzen dira, hots, RSS sekuentziek parte hartzen dute, delezioak, inbertsioak... Aldakortasun naturaleko mekanismoak soilik erbailtzen dira:

- Errekonbinazio somatiko: a eta b kateen V aldearen segmento geniko desberdinen arteko antolaketa
- TCRaren a eta b kateen arteko konbinaketak
- Errekonbinazioan, geneen arteko lotura aldakorrak (loturaren dibertsitatea)

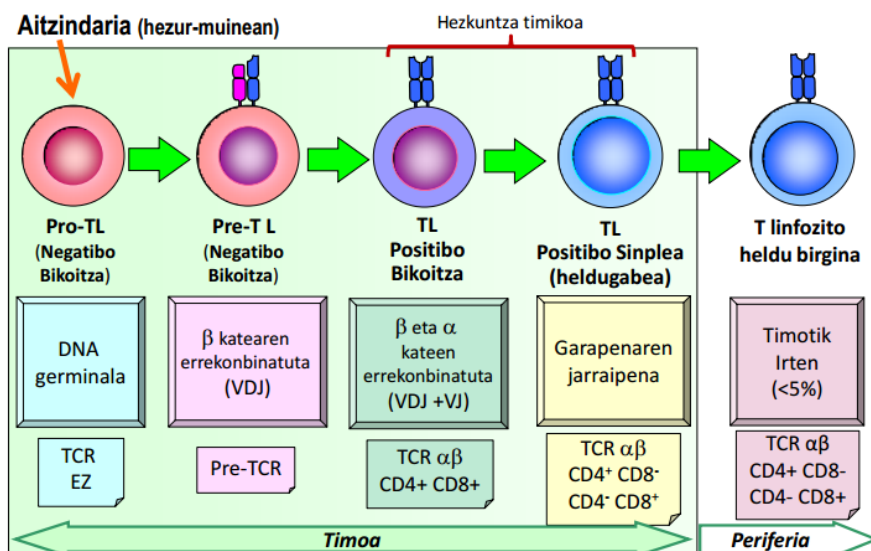
TCR-en dibertsitatearen eraketan ez da gertatzen hipermutazio somatikorik. Ondorioz, antigenoarekin kontaktuan jarri ondoren TCR-a ez da aldatzen, ez baita mutaziorik gertatzen. Horrela, TL birjina, efektorea eta oroimenekoak TCR berdina eta espezifitate berdinekoa izango dute, hazkuntza timikoan lortutakoa.

Fenomenoa	Prozesua	Aldaketaren izaera	B L.	T L.
V aldearen berrantolaketa	DNaren errekonbinazio somatikoa	Atzeraezina	BAI	BAI
Loturaren dibertsitatea	Lotura ez-zehatza, DNAn N/P sekuentzien insertzioa	Atzeraezina	BAI	BAI
Isotipoaren aldaketarako errekonbinazioa	DNaren errekonbinazio somatikoa	Atzeraezina	BAI	EZ
Hipermutazio somatikoa	Lekuko mutazioak DNAn	Atzeraezina	BAI	EZ
Mintzean IgM eta IgD adierazi	RNaren prozesamendu diferentziala	Atzeragarria, erregulatua	BAI	EZ
Mintzeko vs jariatutako forma	RNaren prozesamendu diferentziala	Atzeragarria, erregulatua	BAI	EZ

T linfzitoen heltze-prozesua:

T zelulen ekoizpen maximoa pubertaroa baino lehen ematen da. T zelulen aitzindaria hezur-muinean ekoizten da eta timoan heltzen da. CD4 eta CD8 kohartzaileen arabera, positibo/negatibo sinple/bikoitz izena jartzen zaie.

Pro-T linfzitoan β katearen errekonbinazioa gertatzen da. Pre-T linfzitoetan β kate errekonbinatu hori mintzean jartzen da, α kate ordezkio batekin batera, pre-TCR sortuz. Pre-T linfzitoetan α katea errekonbinatu eta eta hurrengo fasean TCR mintzean jarriko da. Timotik irten aurretik T linfzito positibo sinplea izango da.



T linfzito negatibo bikoitza:

T aitzindariak timoan sartzen direnean (timoitoak) estromako zleulekiko interakzioak beren proliferazioa indusitzen du. Gainazalean markatzaileak adierazten hasiko dira (CD2). T helduetan agertzen diren markatzaileak ez da adieraziko:

- TCR-CD3 konplexua.
- CD4 edo CD8 kohartzailerik ez dutenez, zelula negatibo bikoitzak izango dira (DN). 4 fase egongo dira, mintzeko CD25 eta CD44 markatzaileen presentziaren arabera. CD25 IL-2ren hartzailearen zati bat da eta CD44-ek T aintzindariaren timorako "homing" prozesuan parte hartzen du. 4 faseak DN1, DN2, DN3 eta DN4 dira eta lehenengo 3 faseetako linfzitoak pro-T linfzitoak izango dira eta DN4 fasekoak pre-TL.

Hazkuntza fasea

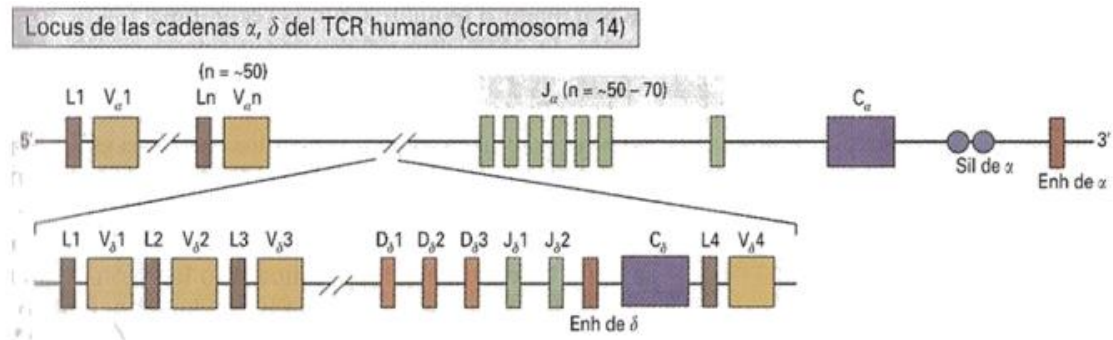
Doble negatibo				Doble positivo	Simple positivo
DN1	DN2	DN3	DN4		
CD2 ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁻	CD2 ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁻	CD2 ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁻	CD2 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁻	CD2 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁺	CD2 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁺ o CD4 ⁺ CD8 ⁻
CD25 ⁻ CD44 ⁺	CD25 ⁺ CD44 ⁺	CD25 ⁺ CD44 ⁻	CD25 ⁻ CD44 ⁻		
			Pre-TCR	TCR ^{bajo}	TCR ^{alto}

Gainazaleko proteinak

Pro-T linfzitoaren DN3 fasean T linfzitoaren leinua zein izango den erabakitzen da. γ , δ eta β kateen berrantolaketak aldi berean ematen dira. Bi aukera daude:

- γ eta δ kateen berrantolaketa egokia bada β katearen berrantolaketa geldiarazten da eta mintzean TCR $\gamma\delta$ ren adierazpena gertatuko da.
- Kasu gehienetan β katearen berrantolaketa besteak baino lehen ematen da. Hori gertatzen bada T linfzito $\alpha\beta$ izango dugu. β katearen berrantolaketa bi pausutan ematen da: lehenik, D β eta J β fragmentuen asoziazioa gertatzen da bi kromosometan eta ondoren V β fragmentuaren asoziazioa ematen da D β J β -ra. Azken pausu honetan baztertze alelikoa ematen da, hau da, lehenik kromosoma batekin saiatzen da konbinazio egokia bilatzen eta, konbinazio egokia topatzen ez bada, beste kromosomako informazioa erabiltzen da.

Katearen errekonbinazioa gertatzen denean informazioa galtzen da.



Aurretik β katea sortu denez, Pre-TCR hartzailea jartzen da mintzean. PreTCR hartzailea β kateaK, ordezko α kateaK eta CD3 konplexuak osatzen dute. Berrantolaketa egokia bada, mintzean adieraziko da. Bi kromosometan berrantolaketa egokirik ematen ez bada, apoptosia gertatuko da.

DN4 fasean pre-TCR-a mintzean egongo da. β katearen berrantolaketak gelditu eta CD25 molekulen adierazpena jaitsiko da. Ondoren, ugaltze zelularren fasea hasten da.

T linfzito positibo bikoitza:

Pre-TCR mintzean egoteak CD4 eta CD8 kohartzaileen adierazpena indusituko du. Linfzito positibo bikoitzak timoko linfzitoen %80 dira. TCRaren α kateek ez dute baztertze alelikorik jasaten. Linfzito hauek oraindik heldugabeak dira eta TCR maila baxuak adierazten dituzte. Hasieran bi TCR dituzte baina heltzean bakarra.

T linfzito positibo sinplea:

Linfzito positibo bikoitzetan bi kohartzaile daude eta positibo sinple izatera pasatzean bat galtzen dute. Bi teoria daude horren inguruan:

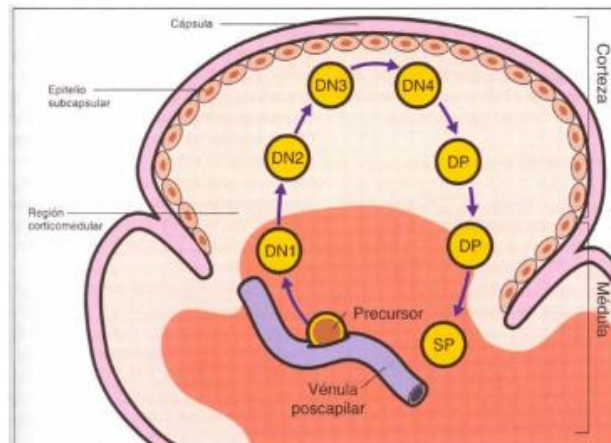
- Teoria estokastikoa: ausaz desagertzen d abata edo bestea.
- Teoria instruktiboa: lehenengo erabiltzen dena geldituko da.
 - Linfzito positibo bikoitzaren TCRA MHC I molekula batekin lotzen baldin bada: CD4- CD8+ linfzitoak
 - Linfzito positibo bikoitzak MHC II molekularekin lotzerakoan sortzen diren seinaleengatik bizirauten badu: CD4+ CD8- linfzitoak

Heltze-prozesua:

Kimiokinak eta matrice estrazelularreko proteinek timoko ibilbidea gidatzen dute:

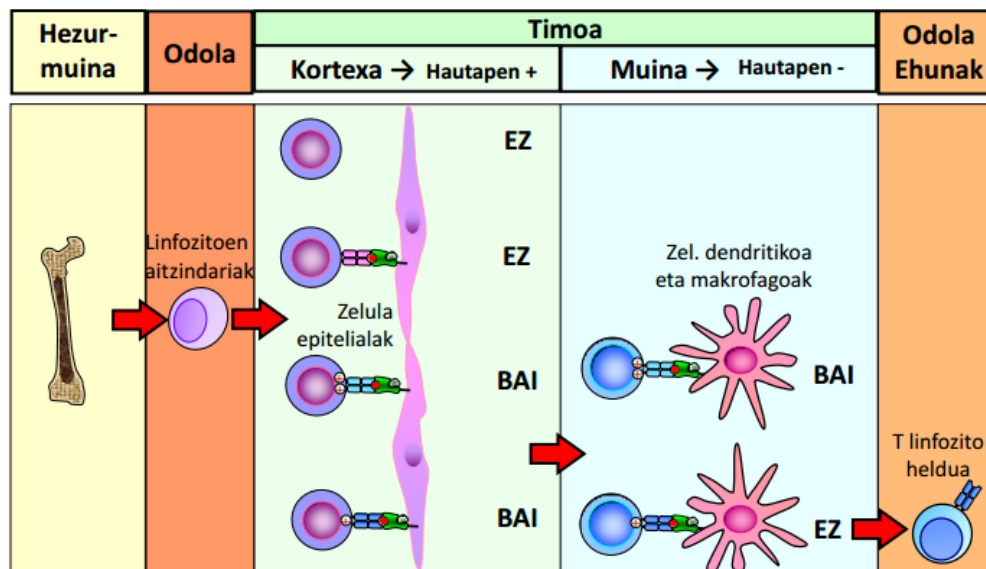
- Kortexeko timoko epitelioren zelulak: hautapen positiboaren arduradunak
- Medula aldeko zelula dendritikoak, MΦ eta epiteliokoak: hautapen negatiboaren arduradunak:

- DN eta PB zelulak: alde kortikalean bereziki
- PS: muin aldean



Kortexean hautapen positiboa ematen da: Peptido-MHC konplexuekin abidezia/afinitate baxua ala erdi mailakoarekin lotzen diren TCRak biziraupen seinaleak ematen dira. Horrela, T linfozitoek MHC molekula ezagutuz gero bizirik jarraituko dute, bestela ez. T linfozito gehienak ez dira kapazak MHC molekulak ezagutzeko eta %96-ak apoptosia jasaten du.

Muinean hautapen negatiboa ematen da: linfozitoek MHC molekulak ezagutzen dituzte jada, baina muinean mHC-ek antígeno propioak aurkeztuko dituzte (asko, guztiak ez). TL-ek ezagutzen badituzte, loturaren intentsitatea altua bada, antígenoa eta MHC molekula ezagutu dituelako izango da. Autoerrektiboak direnez, desagertu egingo dira. Zenbait zelulak Zenbait zelulak prozesu honetatik alde egingo dute, haien proteina autoerrektiboa timoan ez topatzeagatik eta periferiaren kontrola egingo da: Tolerantzia Periferikoa.



Linfa-organo sekundarioetan hautapen klonala emango da. Linfozito heldugabe birjinak timotik irteten dira linfa-organo sekundarioetara joateko. Antigenoa aurkitzen badute positiboki hautatzen dira (aktibazioa). Klon aktibatua ugaltzen da eta desberdintzen da: oroimen zelulak ala zelula efektoreak emanez.

