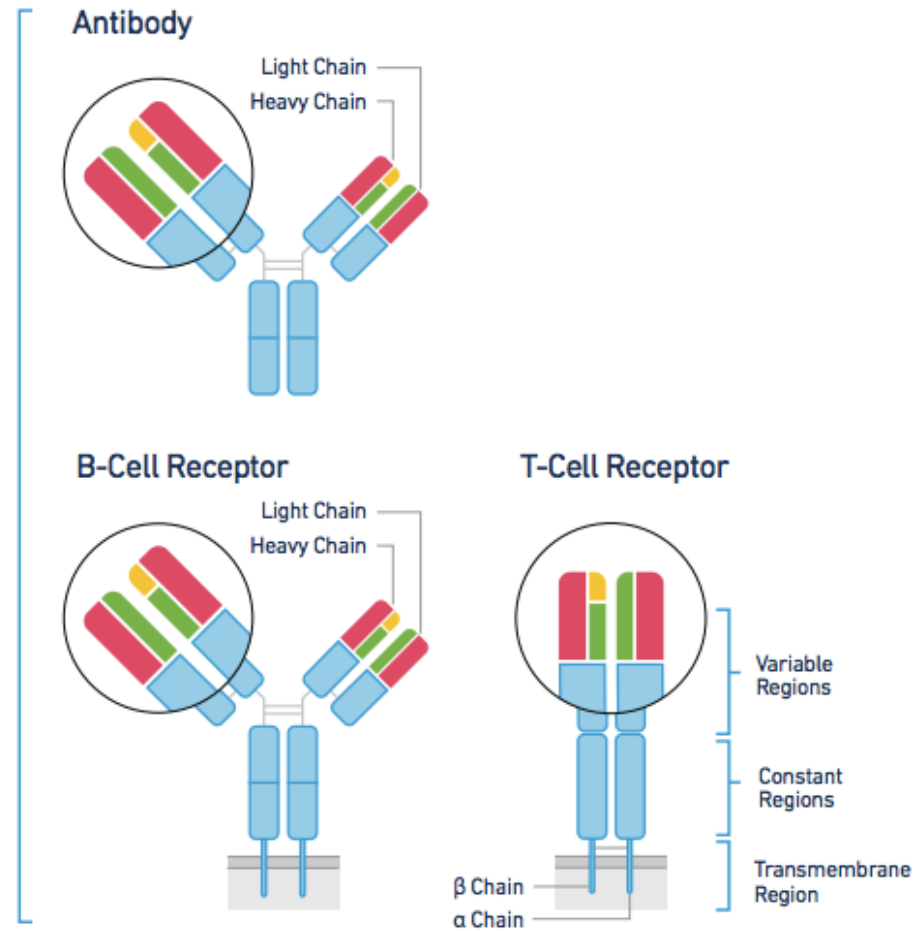
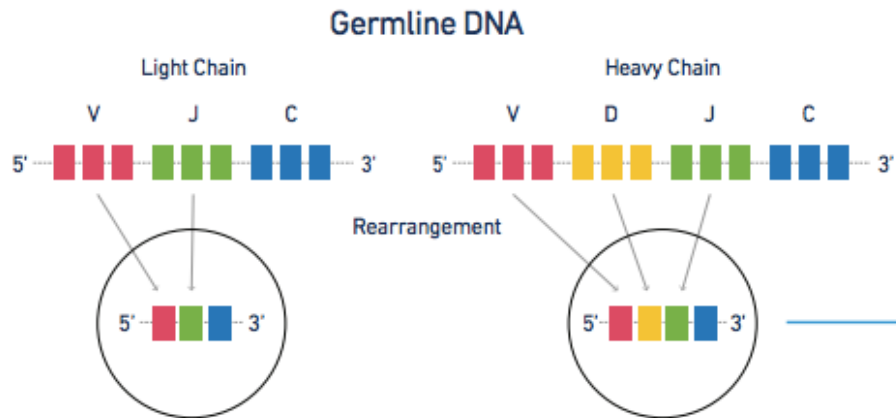


V(D)J rekombináció

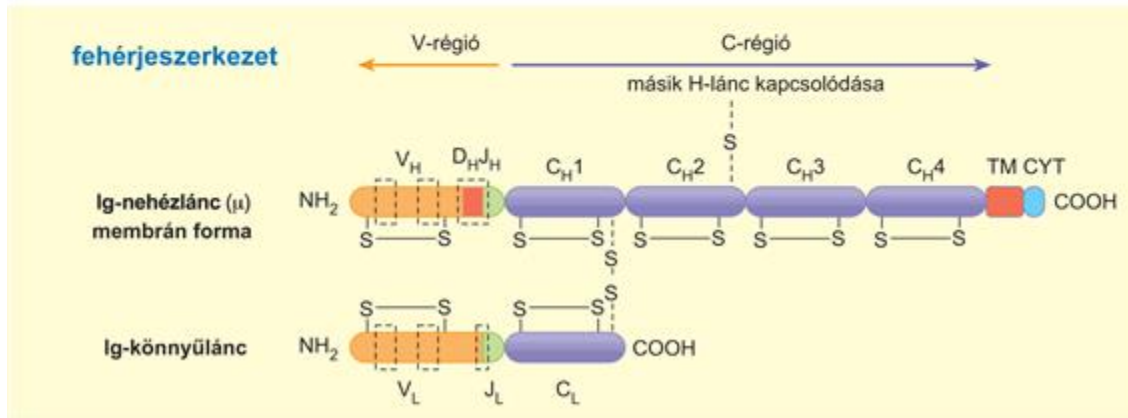
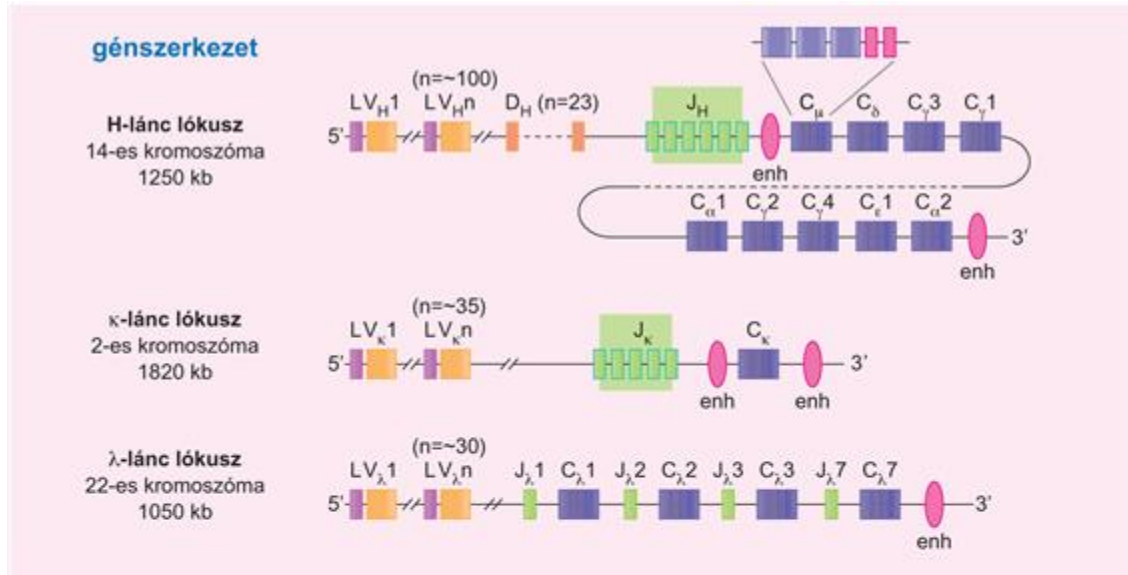
Ig géntárendeződés

- A B- és a T-limfociták antigénkötő receptorainak kialakulása
- V(D)J rekombináció
- Izotípus váltás

V(D)J Recombination

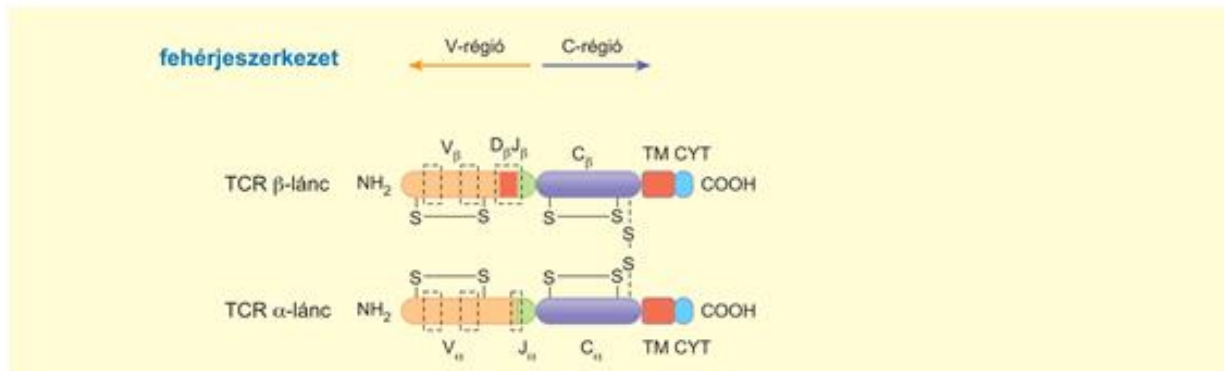
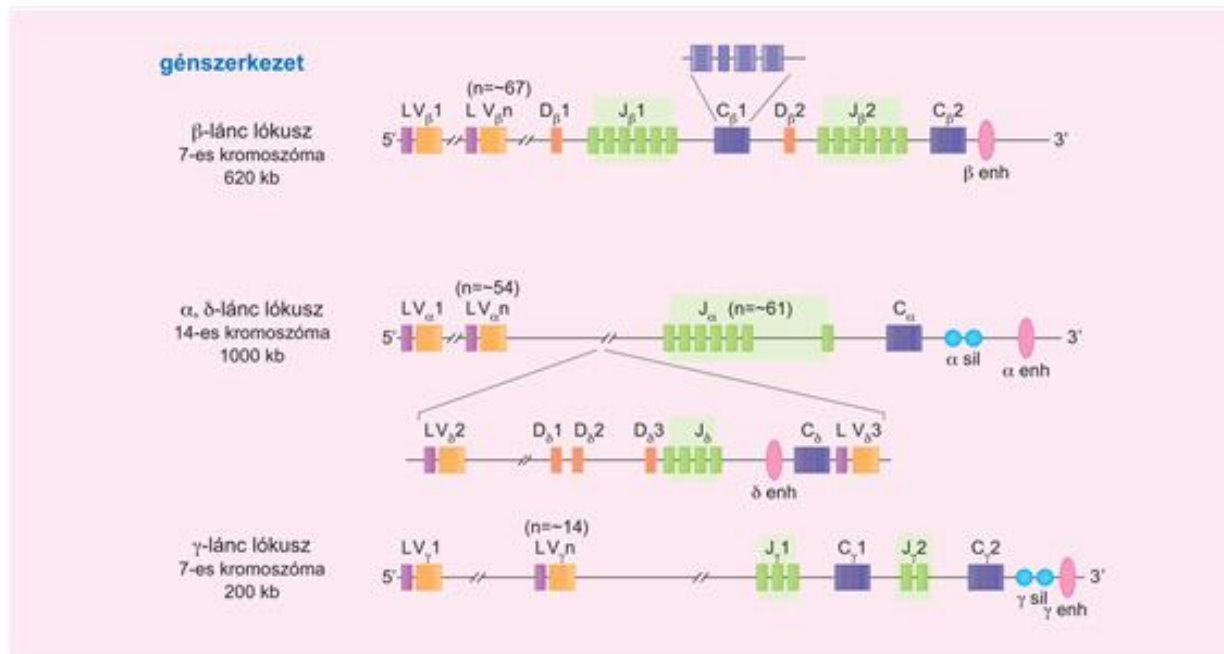


Az immunglobulin gének szerveződése és a kifejeződő fehérje szerkezete.



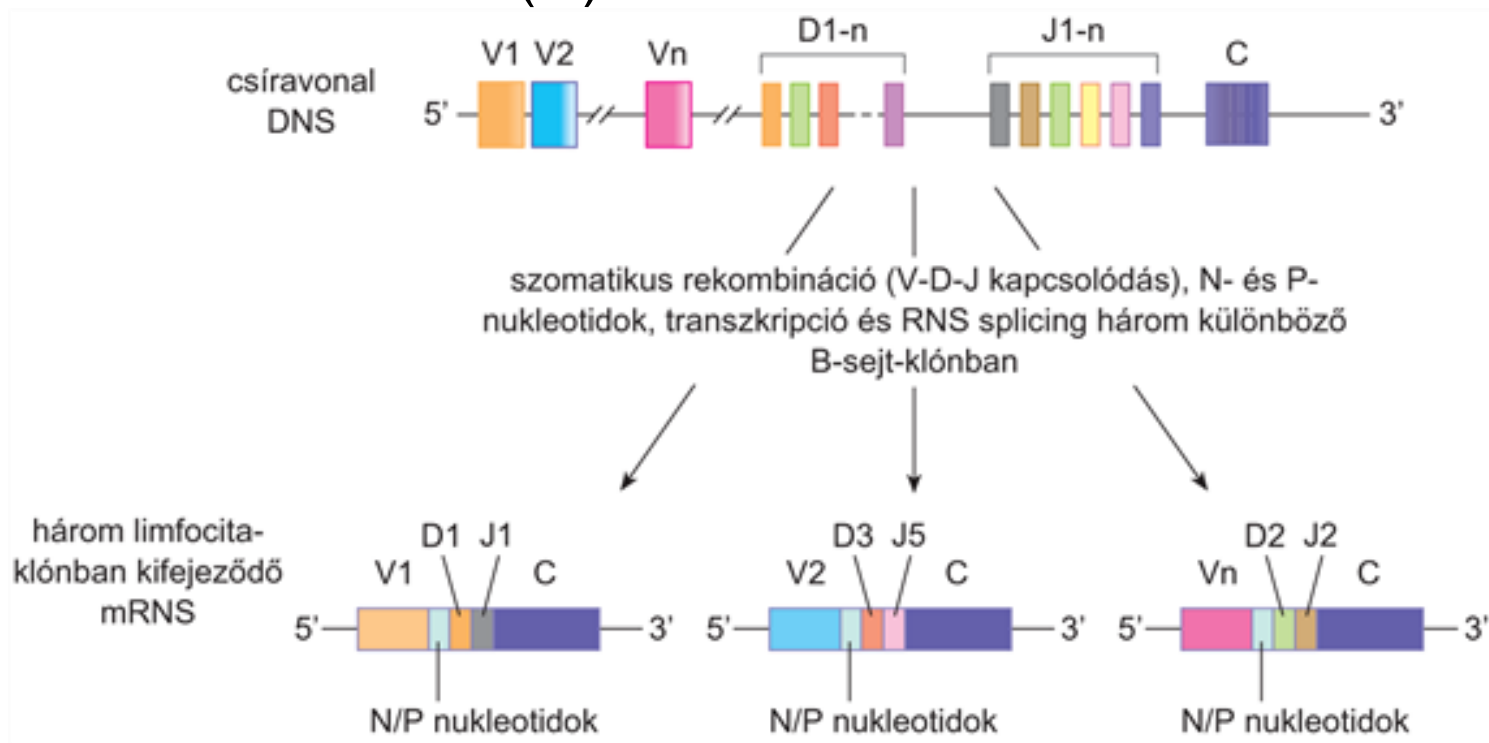
(L – leader, V – variábilis, D – diverzitás, J – kapcsoló szakaszok; C – konstans, enh – enhanszer régió, szaggatott vonal – CDR1, 2, 3)

A humán TCR antigén-felismerő láncait kódoló gének szerveződése és a kifejeződő fehérje szerkezete

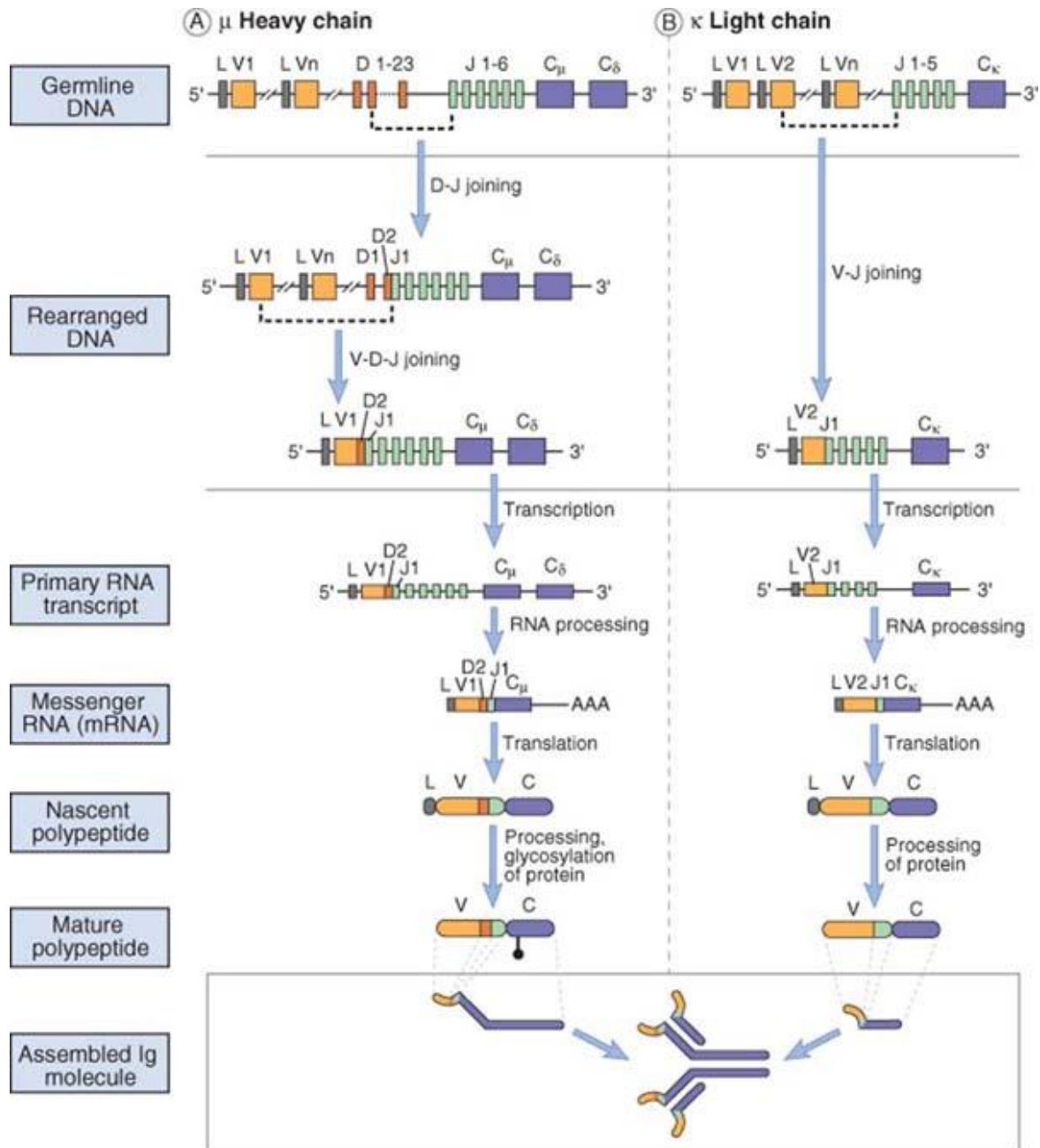


(L – leader, V – variábilis, D – diverzitás, J – kapcsoló szakasz; C – konstans, enh – enhanszer, sil – silencer régió, szaggatott vona – CDR1, 2, 3)

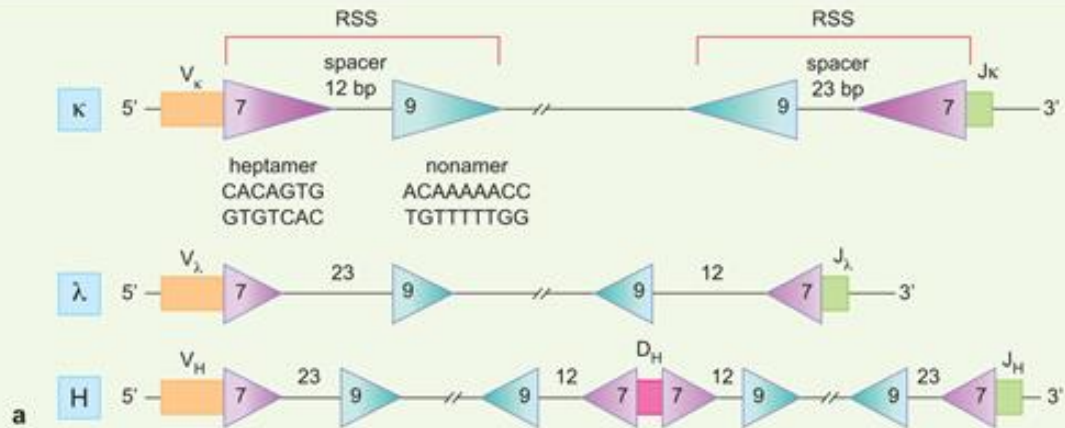
V(D)J-rekombináció



Mechanizmus	Immunglobulin		TCR- α β		TCR- γ δ	
	Nehézlánc	κ	α	β	γ	δ
Variábilis (V) szegmens	85	35	54	67	14	20-30
Diverzitás (D) szegmens	27	0	0	2	0	3
N-régiódiverzitás	V-D, D-J	Nincs	V-J	V-D, D-J	V-J	V-D1, D1-D2, D1-J
Kapcsolódási (J) szegmens	6	5	61	4	5	4
Teljes potenciális repertoár	$\sim 10^{11}$		$\sim 10^{16}$		$\sim 10^{18}$	

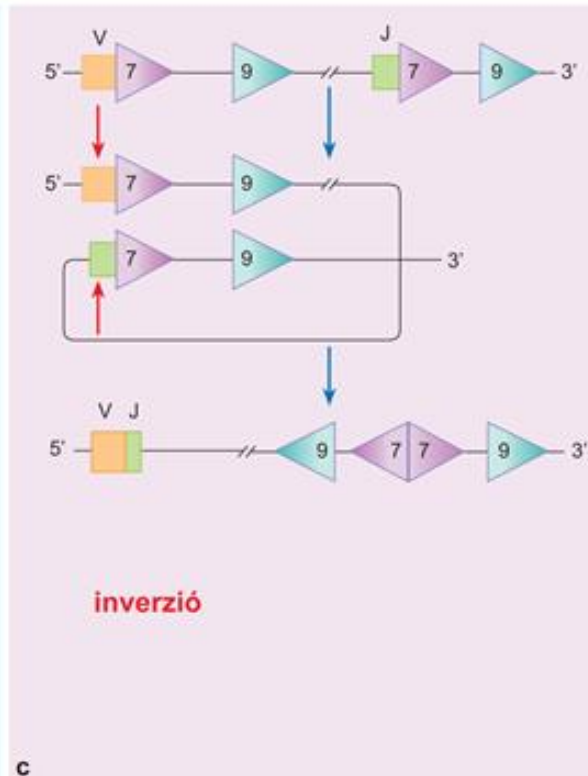
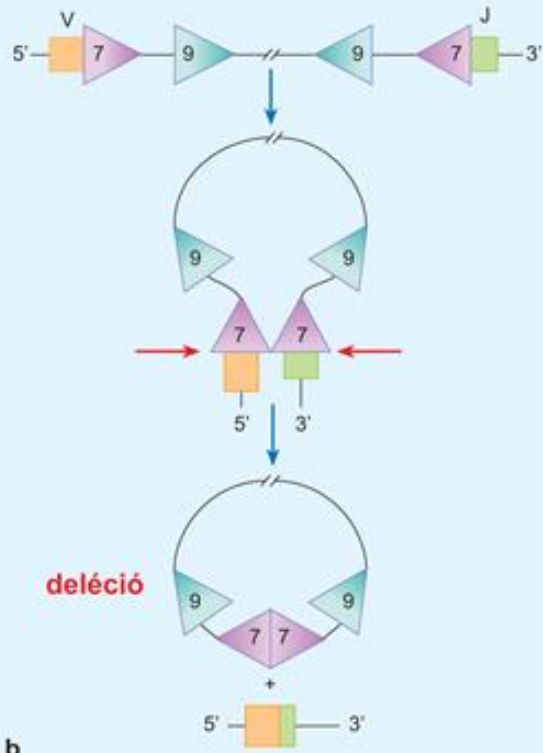


A V(D)J-rekombináció mechanizmusa



rekombinációs szignál
szekvenciák (RSS):
V-gén 3'-végén,
J gén 5'-végén,
D-gének mindkét oldalán

- 7 és 9 bp hosszúságú
(*heptamer* és *nonamer*)
 - 12 és a 23 bp
hosszúságú szakasz
„*spacer*” (nonamer)
- RAG-1 és RAG-2 ismeri fel



A VDJ rekombináció lépései:

1. Rag1/Rag2: VDJ
rekombináz. Rag2: más
fehérjékhez kapcsol

Génszegmensek megfelelő
helyzetben tartása.

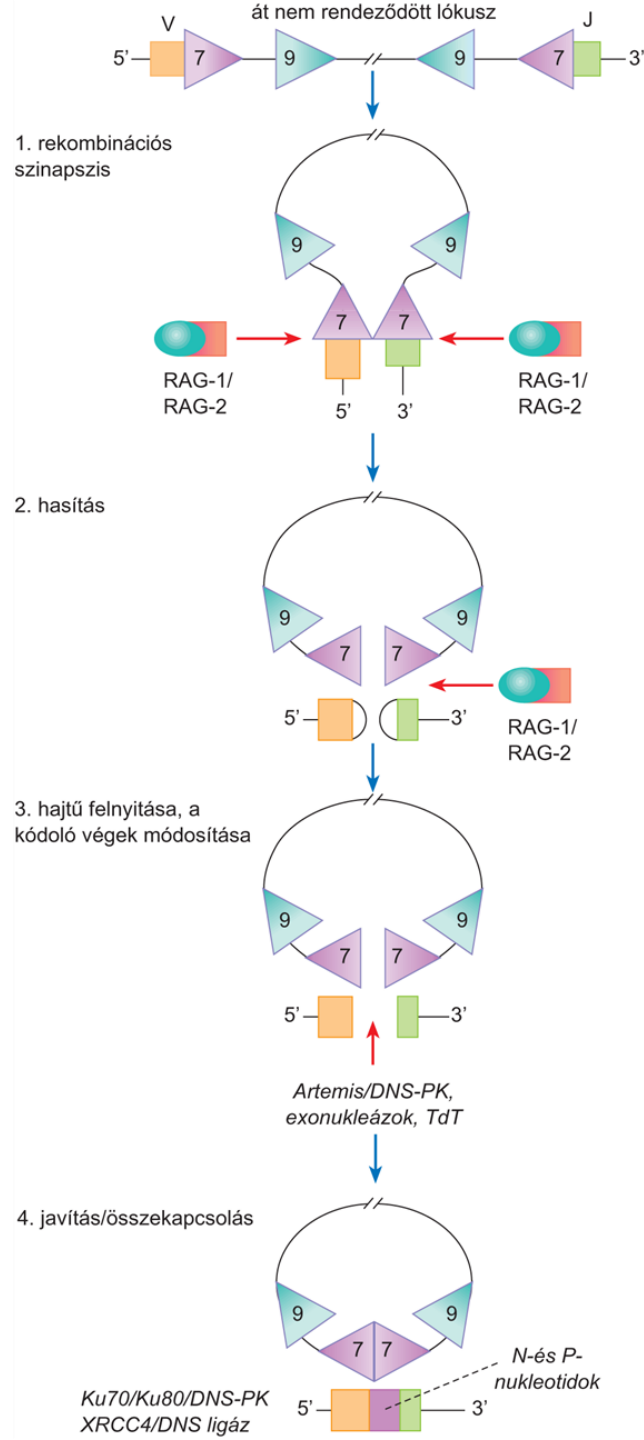
2. Rag1: hasítás egyik szálon
→ szabad 3'OH → másik szál,
kovalens kötés → hajtű

Szignál vég: blunt end

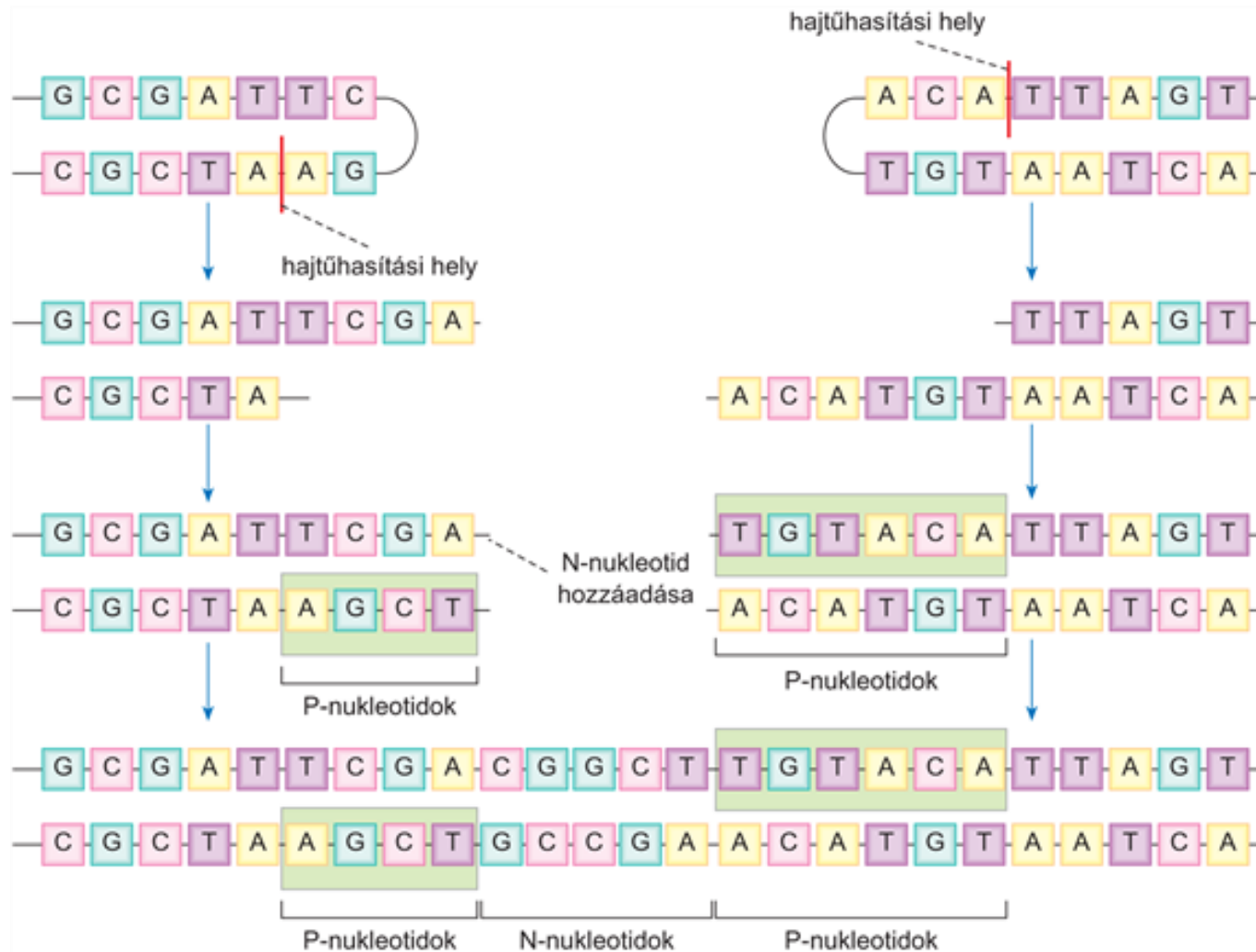
3. KU70, KU80 DNS-PK
kötődése, → aktiválja
Artemis endonuleázt → hajtű
felnyílik

(DNS-PK hibás SCID-ben)

4. TdT, DNS ligáz IV, kódoló
végek csatlakozása



Összekapcsolásból eredő különbségek



N: nem templát alapján hozzáadott nukleotid

Embriionális
(germline) DNS

Szomatikus
rekombináció

D-J átrendeződés

Szomatikus
rekombináció

V-J vagy V-DJ
átrendeződés

Transzkripció

Elsődleges RNS
átírat

Splicing

mRNS

Transzláció

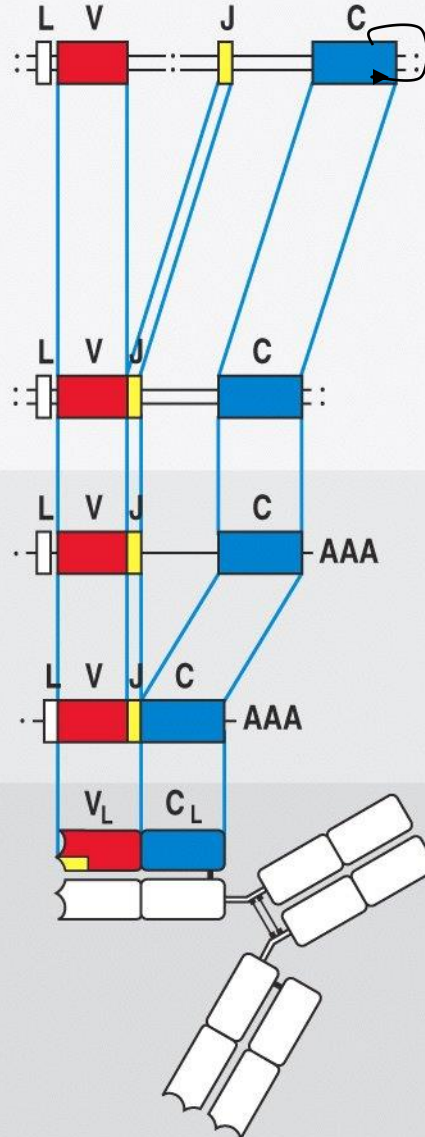
Polipeptid lánc

Allél exklúziós
mechanizmus

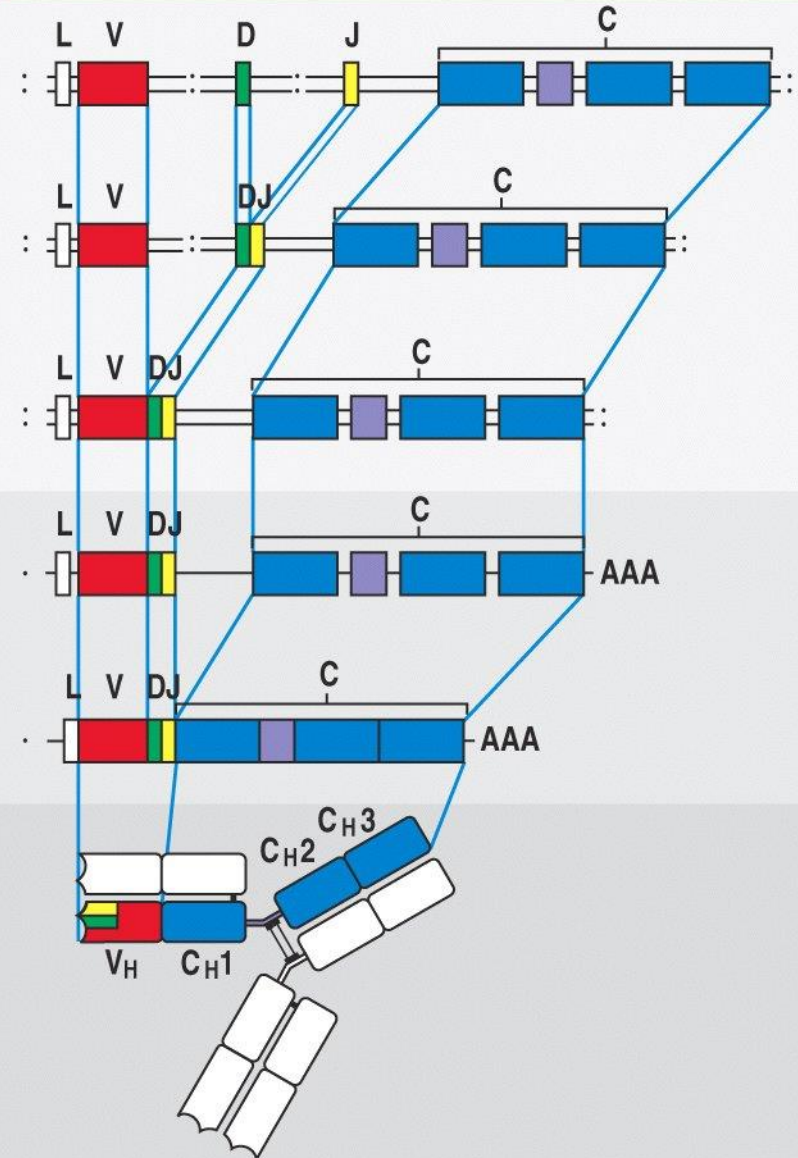
Szomatikus
hipermutáció

Izotípus váltás

Könnyű lánc



Nehéz lánc



Izotípus váltás: rekombináció specifikus „switch” szignálok között

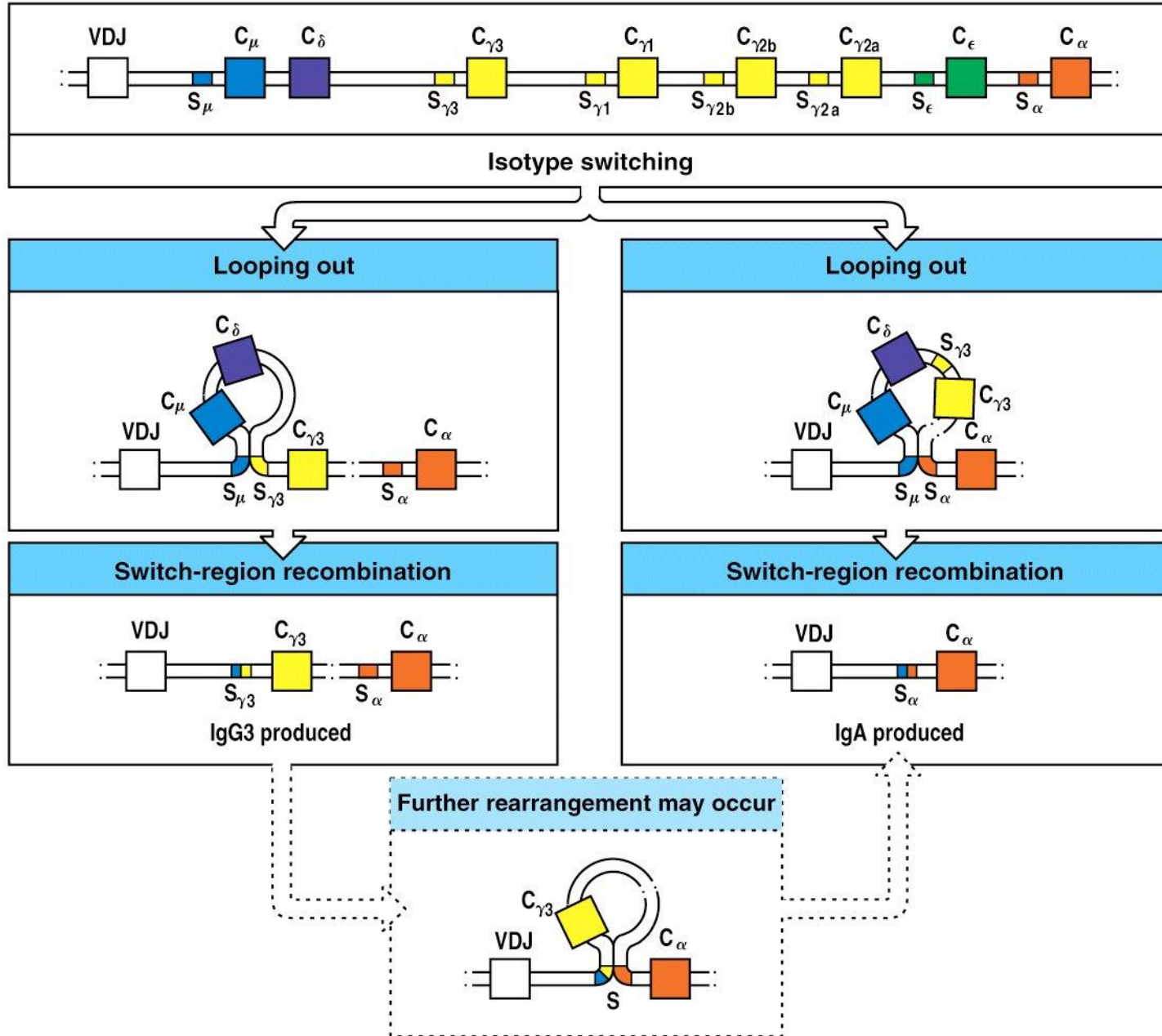
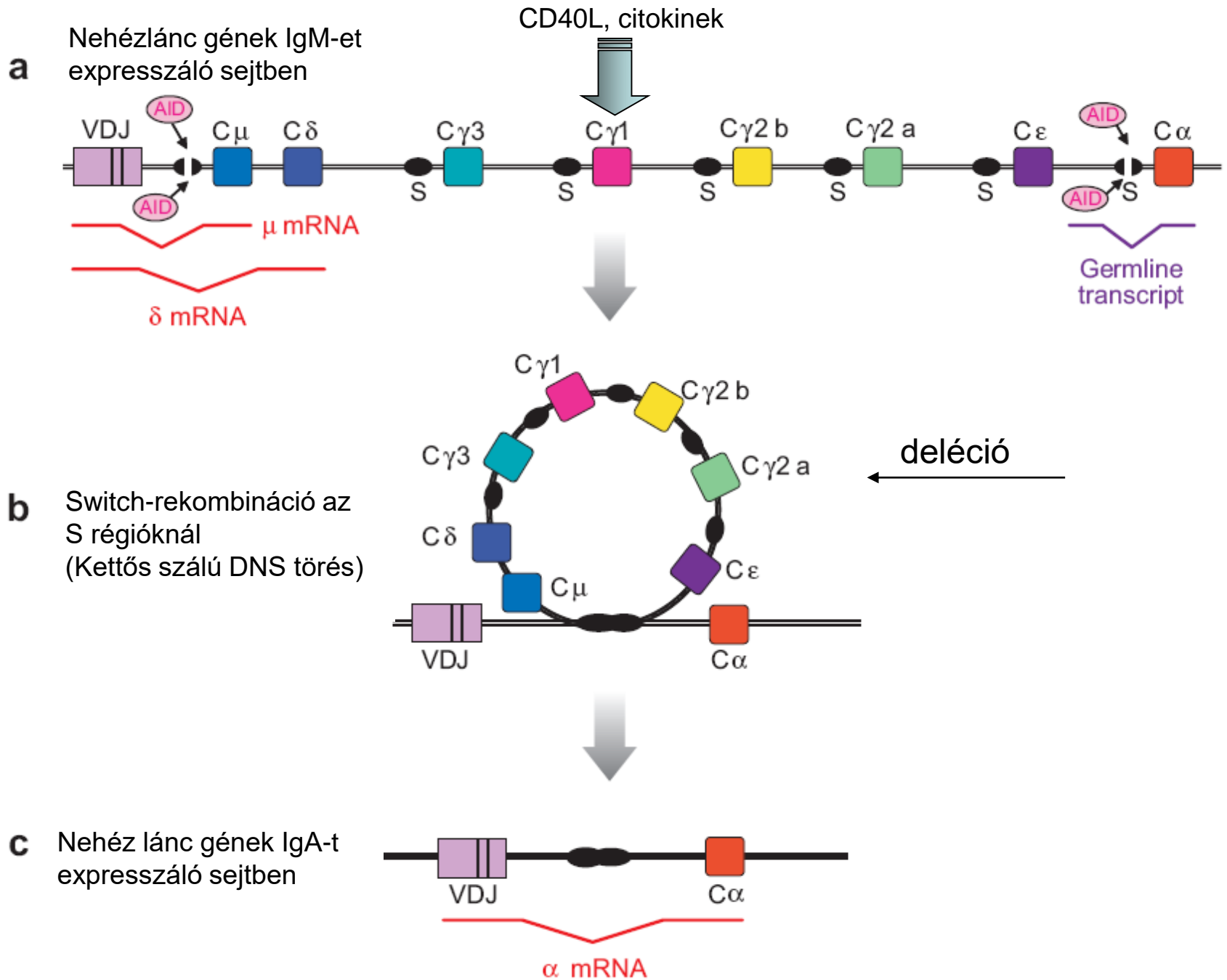


Figure 4-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

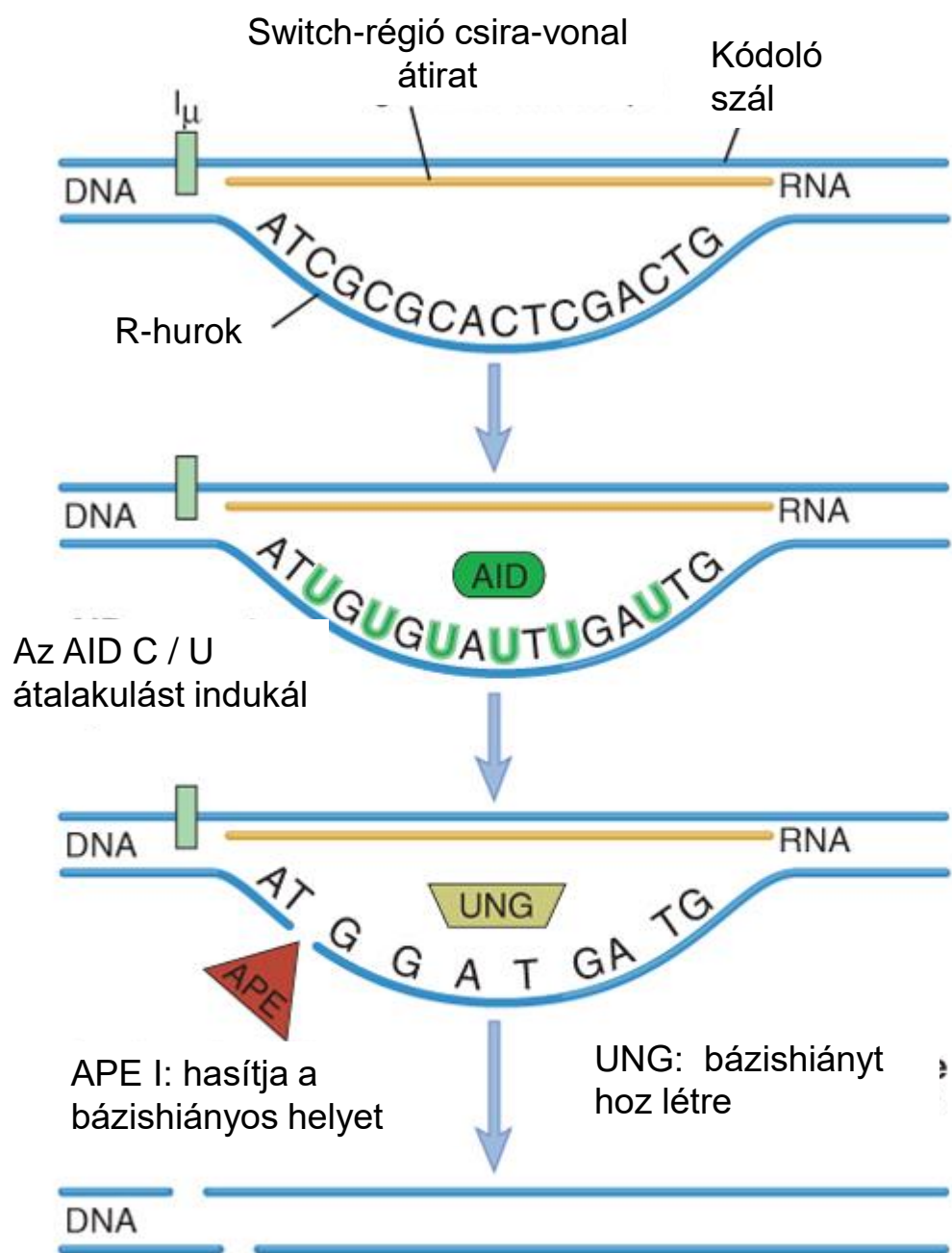
Az izotípusváltás mechanizmusa



A kettősszalú DNS törés létrejöttének mechanizmusa a switch régiókban

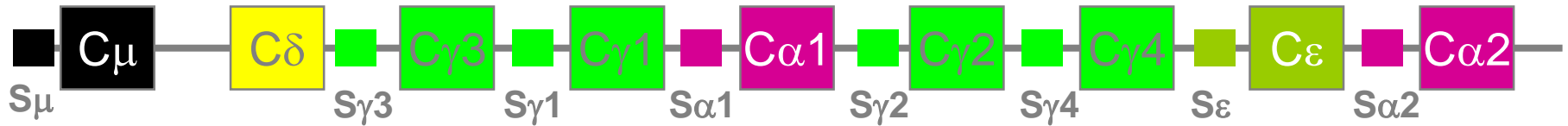
AID: citidin-dezamiláz:
Szomatikus hipermutációban is
Szerepet játszik

Uracil glycosylase (UNG),
APE: AP endonukleáz



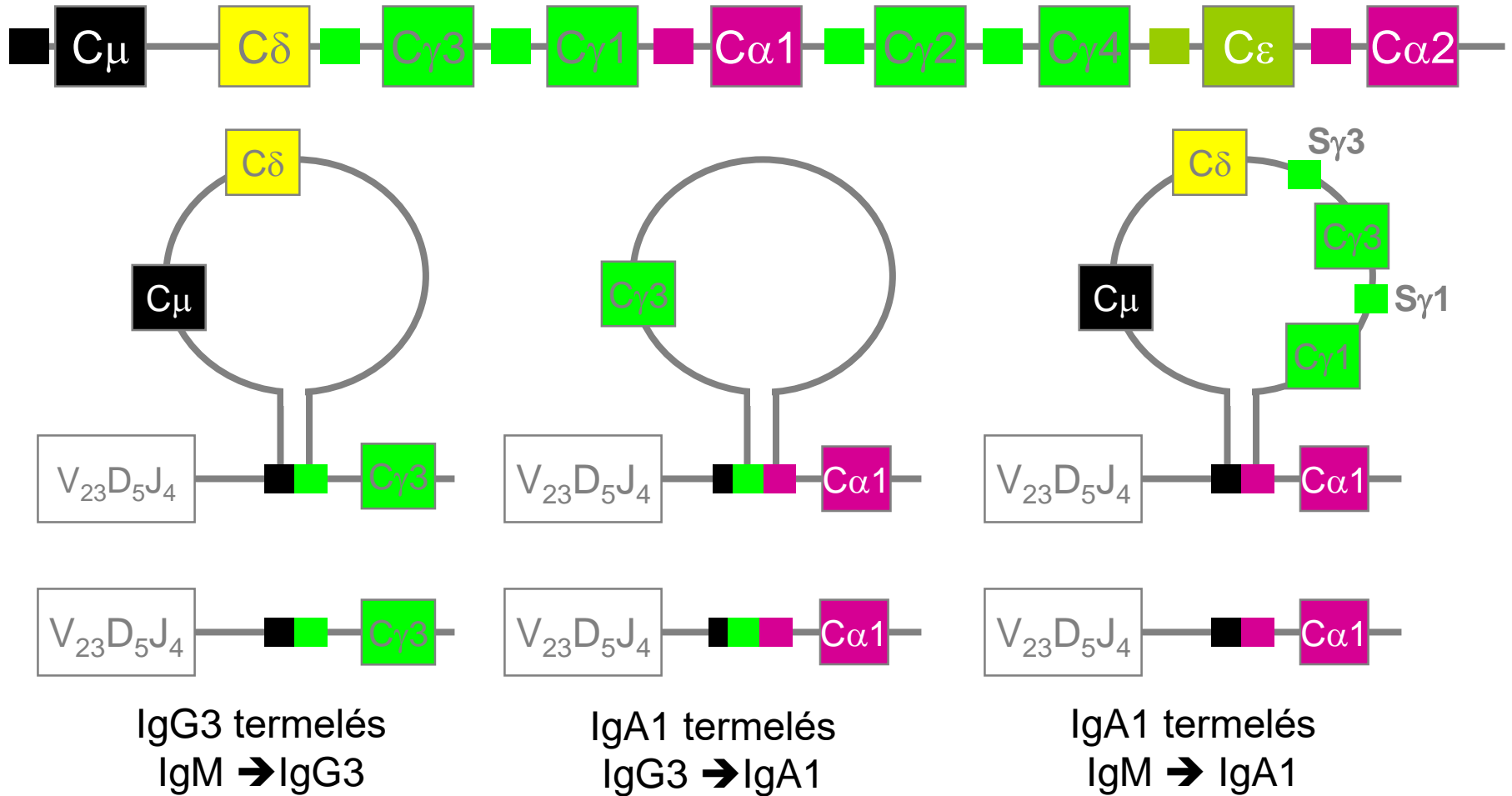
Kettős szalú DNS törés a switch régióban

Switch régiók

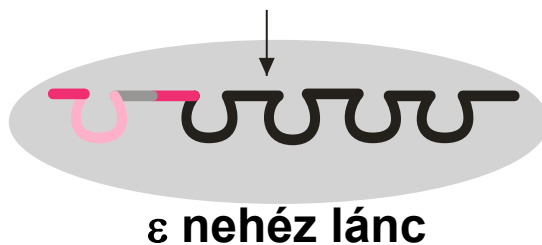
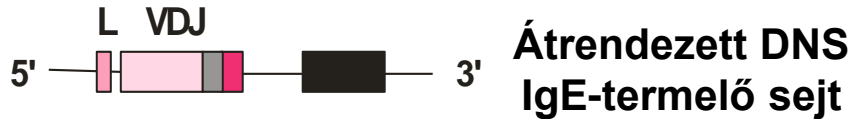
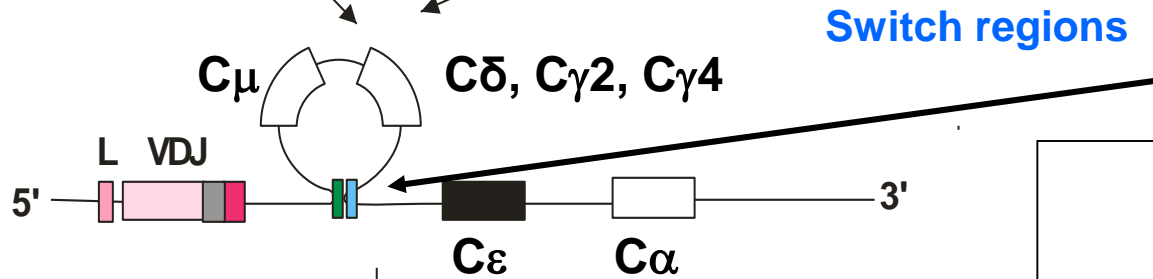
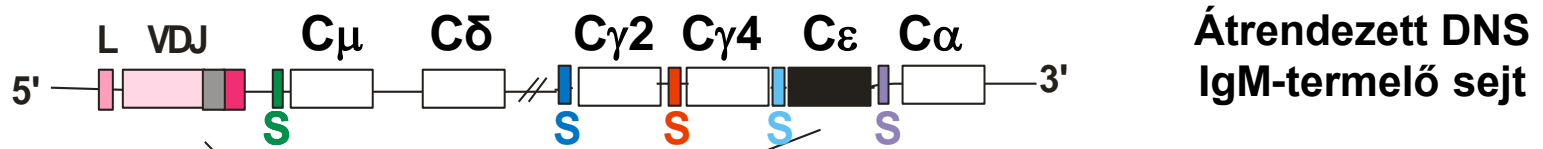


- A C-régiók előtt a DNS-ben ismétlődő szekvenciákból álló „switch” régiók helyezkednek el. (Kivétel a C δ régió).
- Az S μ 150 [(GAGCT) n (GGGGGT)] ismétlődő szakaszból áll (n=3 – 7)
- **Az izotípus váltás mechanizmusa hasonló a V(D)J rekombinációhoz**
- Az izotípus váltás nem a csontvelőben, hanem az antigénnel való találkozást követően T-sejt segítségével megy végbe

Switch rekombináció



Minden rekombinációnál a konstans régiók kivágódnak
A génsorrend miatt egy IgE – termelő B sejt nem tud IgM, IgD, IgG1-4
vagy IgA1 termelésre váltani



IZOTÍPUS VÁLTÁS

Minden izotípus rekombináció **produktív**

Más szignál szekvenciák és enzimek mint a VDJ átrendeződésnél

Antigén stimuláció után

Nem véletlenszerű

Külső jelek irányítják

Hiper IgM szindróma 2. típus
Activation Induced Cytidine Deaminase
RNS editing enzim
NINCS HIPERMUTÁCIÓ ÉS IZOTÍPUS VÁLTÁS

NHEJ

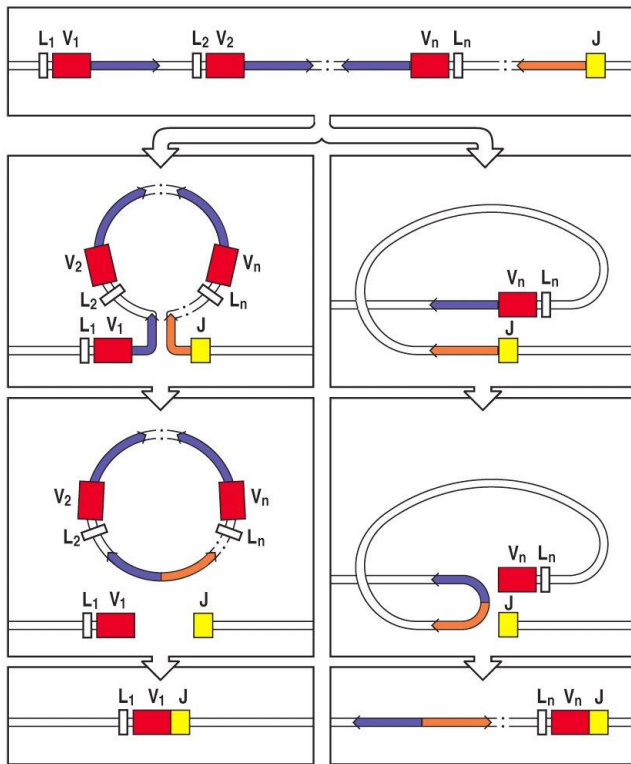


Figure 4-6 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

NHEJ komponensek mutációi öröklődő immunhiányos deficienciákat okoznak:

DNS-PK—SCID

Ligase IV—LIG4 Szindróma

Artemis—RS-Scid

Cernunnos—SCID mikrokeféliával