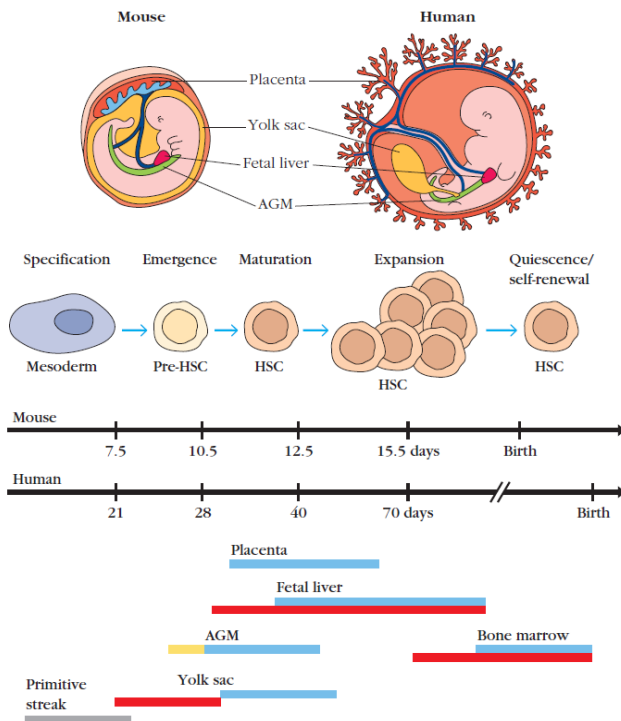


## بازآرایی و مراحل بلوغ سلول B

۱  
از ۲۲



Pre-B cells دارای Ig سیتوپلاسمی  
در روز ۱۳ و دارای IgM در روز ۱۷

- خونسازی ابتدا در کیسه زرده بعد جفت، کبد جنین و AGM
- aorta-gonad-mesonephros
- روز ۱۱ موش معادل هفته ۵ انسان
- HSC از لایه اولیه مزودرمی به مغز استخوان (خاموش)

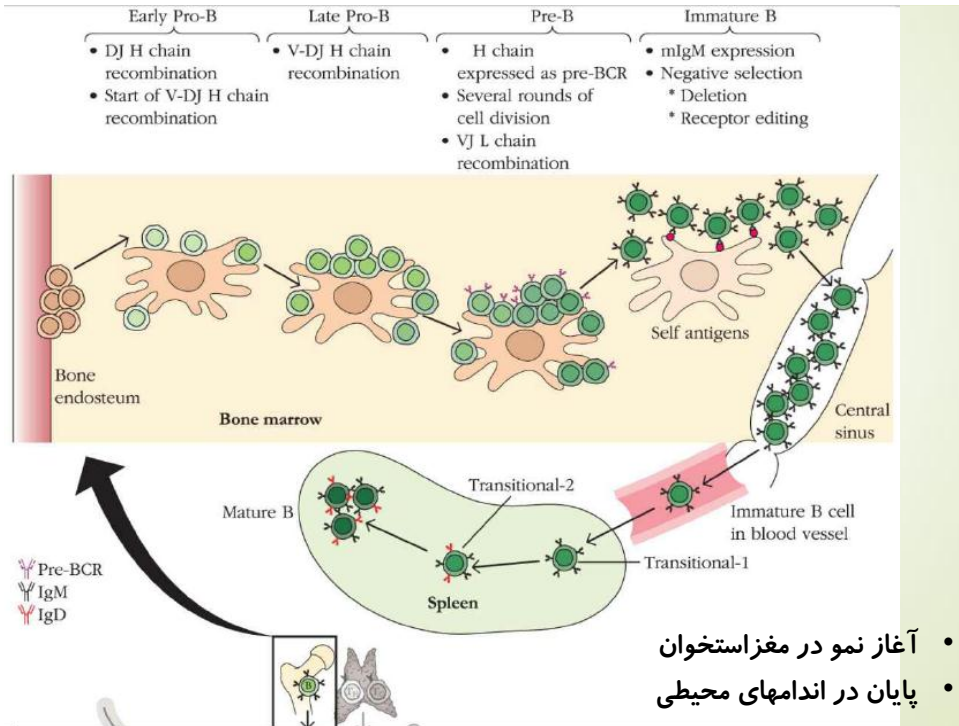
حالت فعال:

Mesoderm (gray)

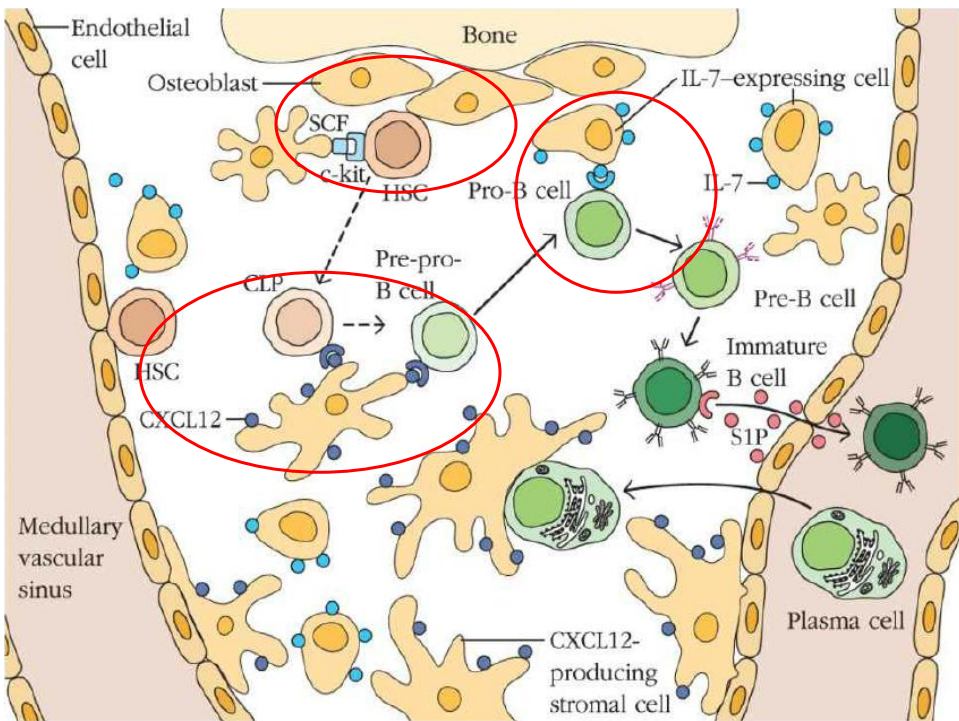
generation of fetal HSC (yellow)

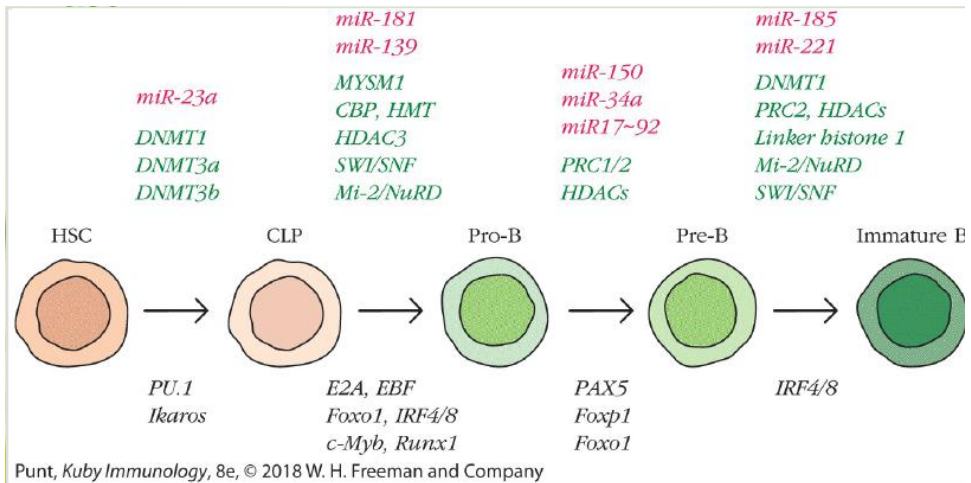
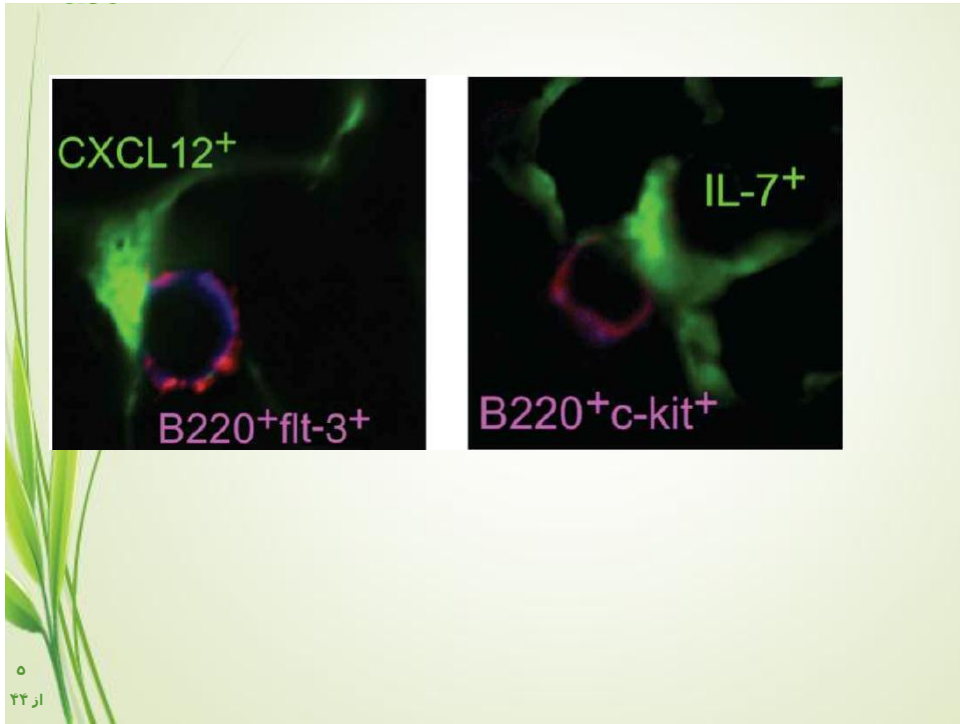
active hematopoietic differentiation (red)

Emergence of functional, adult-type HSCs (blue)

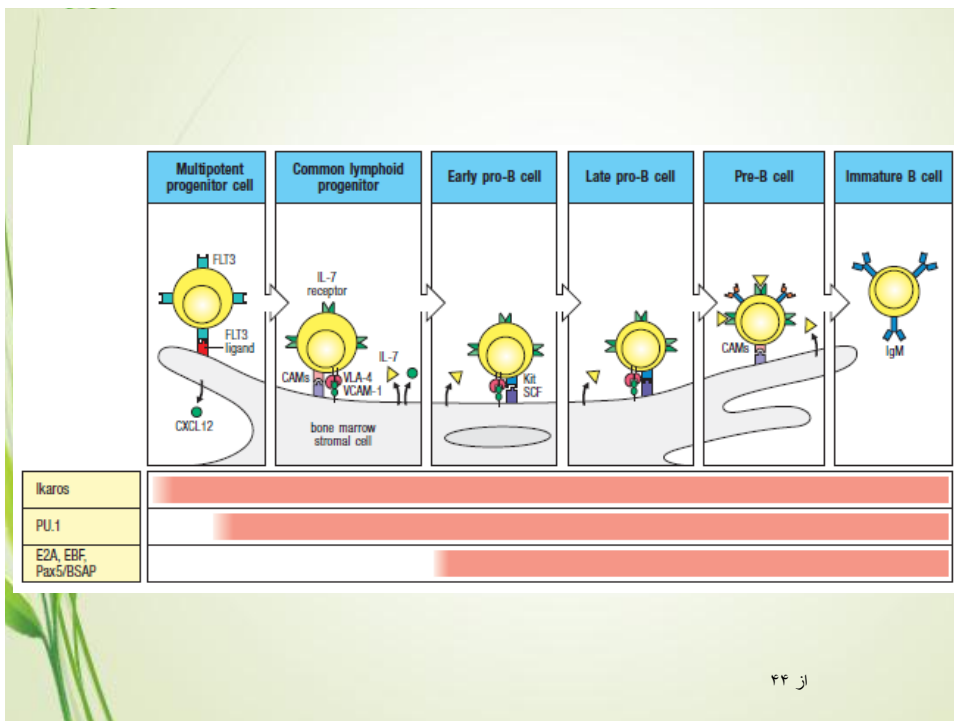
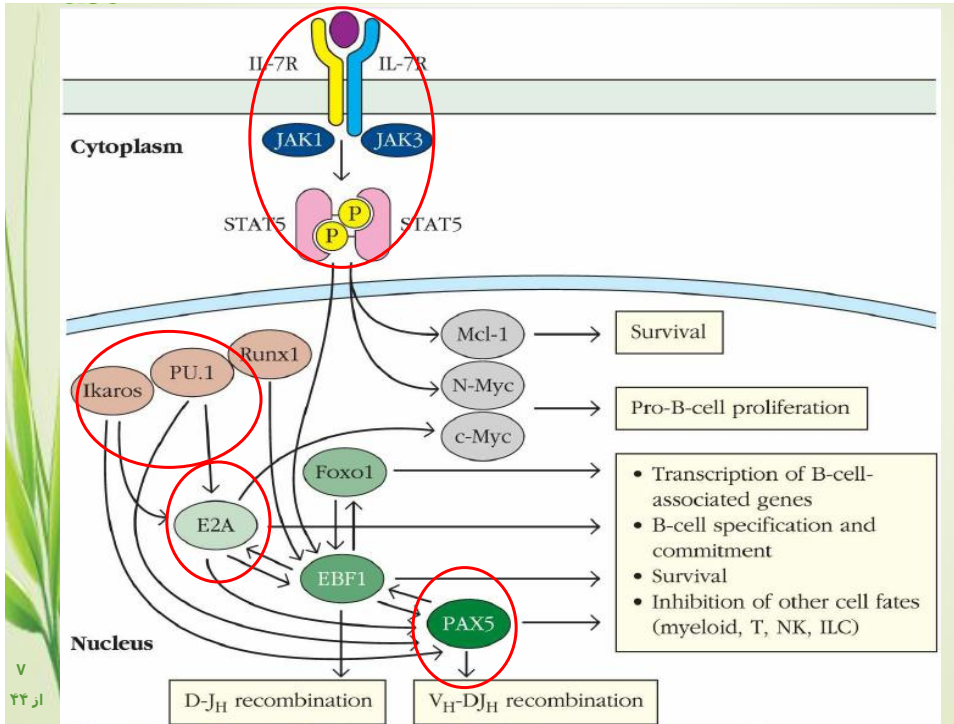


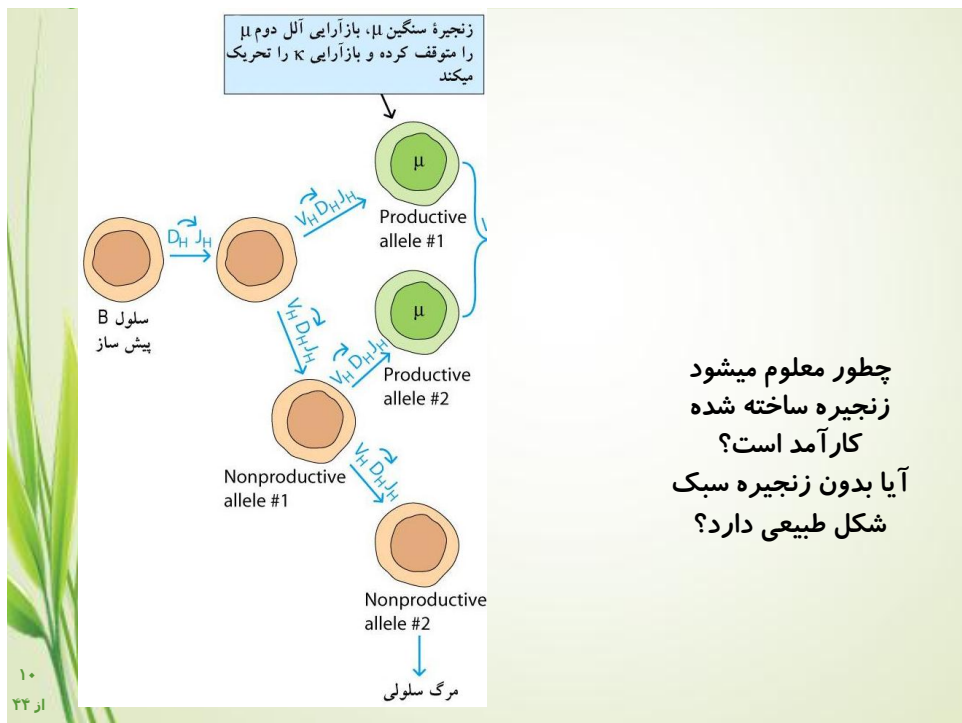
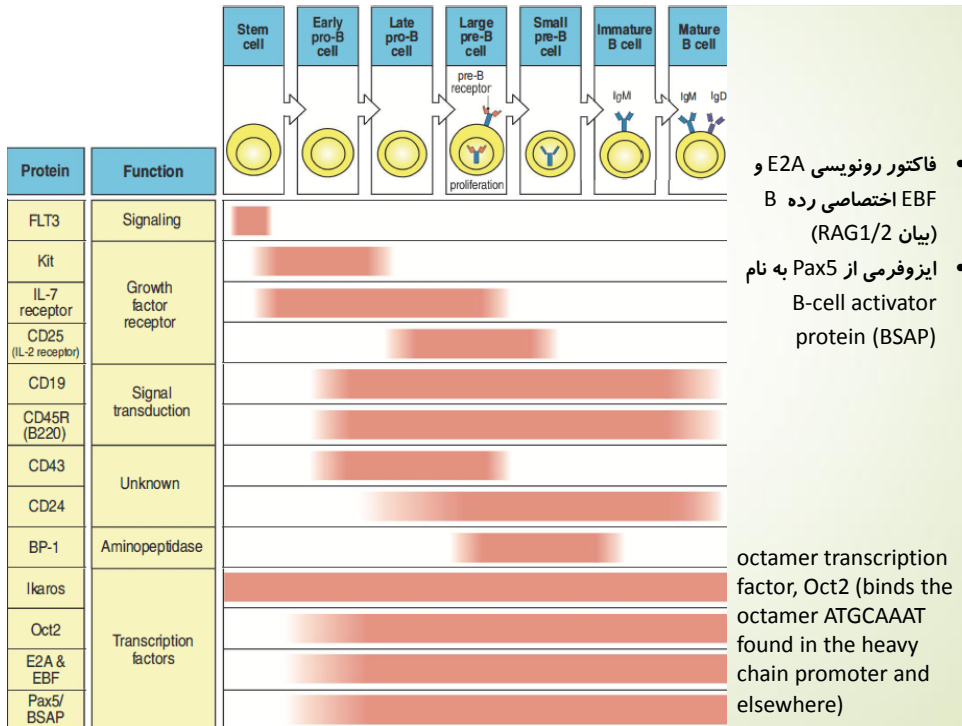
- آغاز نمو در مغز استخوان
- پایان در اندامهای محیطی





- key transcription factors (black)
- microRNAs (red)
- DNA methylases, histone modifiers, and chromatin remodelers (green)





	Stem cell	Early pro-B cell	Late pro-B cell	Large pre-B cell	Small pre-B cell	Immature B cell	Mature B cell
H-chain genes	Germline	D-J rearranging	V-DJ rearranging	VDJ rearranged	VDJ rearranged	VDJ rearranged	VDJ rearranged
L-chain genes	Germline	Germline	Germline	Germline	V-J rearranging	VJ rearranged	VJ rearranged
Surface Ig	Absent	Absent	Absent	$\mu$ chain transiently at surface as part of pre-B-cell receptor. Mainly intracellular	Intracellular $\mu$ chain	IgM expressed on cell surface	IgD and IgM made from alternatively spliced H-chain transcripts



۱۱  
۲۲،۱

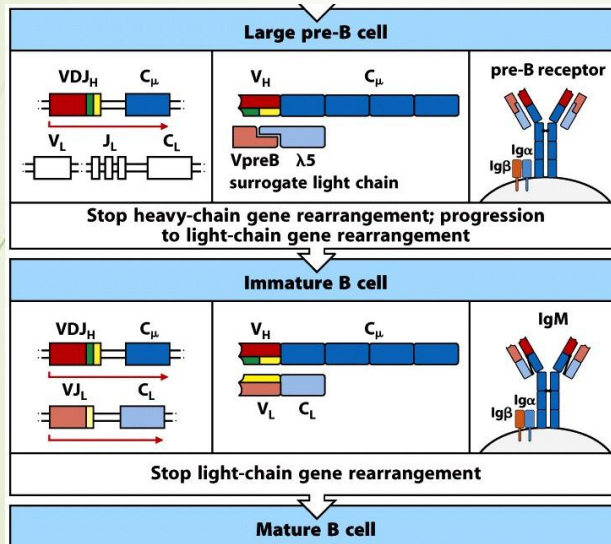


Figure 7-7 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)



۱۲  
۲۲،۱

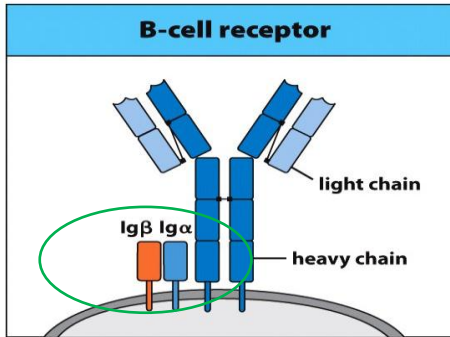
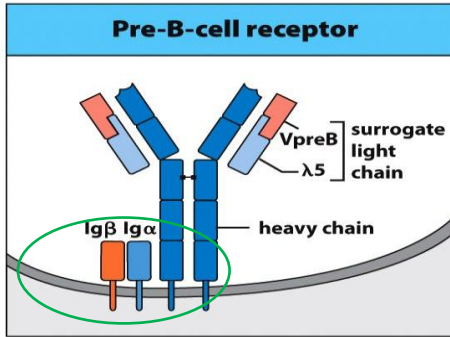
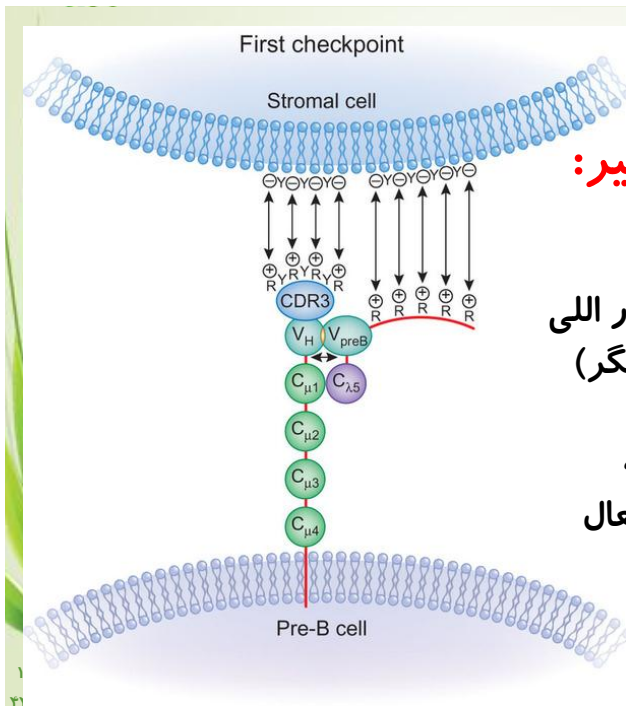


Figure 6.7 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

ساختن زنجیره سنگین  
بعد از باز آرائی

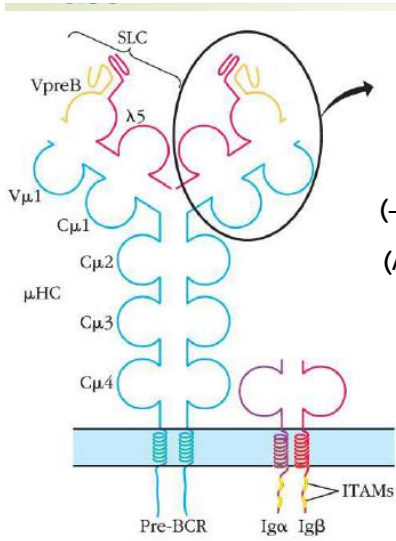
بدل زنجیره سبک



سیگنال ادامه مسیر:

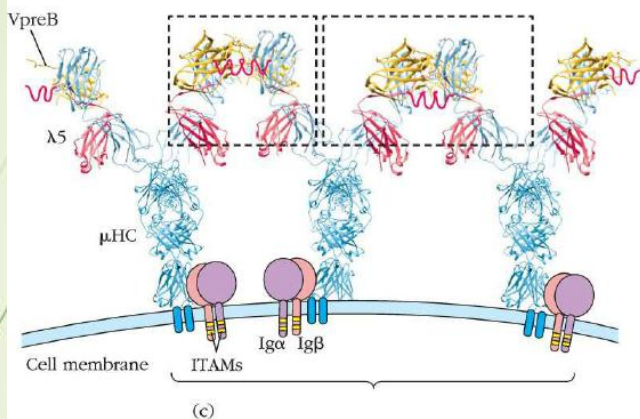
(باز آرائی کاپا) + انحصار الی  
(غیر فعال شدن ال دیگر)

داستیله و تبدیل به  
هتروکروماتین غیر فعال



- دنباله پپتیدی Vpre B با ۲۵ اسید آمینه اسیدی (-)
- دنباله پپتیدی λ5 با ۵۰ اسید آمینه بار مثبت (Arg)
- پوشاندن نواحی CDR3 زنجیره سنگین
- تجمع (احتمالا از ER)
- واکنش با یکدیگر و انتقال سیگنال (CD19)
- در انسان در این مرحله IL-7 نیاز نیست ولی در موش

۱۵  
ار ۲۲



(c)

Self-aggregation/cross-linking-induced signaling

+ IL-7R signals

- |   |   |
|---|---|
| 1. Survival, proliferation  | 3. ↓ Pre-BCR and IL-7 signals<br>↓ Proliferation                  |
| 2. ↓ RAG1/2<br>↓ V <sub>H</sub> -D <sub>H</sub> J <sub>H</sub> gene rearrangement<br>(HC allelic exclusion) | 4. ↑ RAG1/2   |
|   | 5. ↑ Light-chain V <sub>L</sub> J <sub>L</sub> gene rearrangement |

۱۶  
ار ۲۲



# Ig $\alpha$ -Ig $\beta$

- به وسیله پیوند دی سولفیدی به یکدیگر متصل می باشند.
- در سلول های B به صورت غیرکوالان همراه با ایمونوگلوبولین غشایی عرضه می شوند.
- این مولکولها برای بیان IgD و IgM در سطح B cell لازم هستند.
- بنابراین، Ig $\beta$  و Ig $\alpha$  همان نقشی را در سلول های B دارند که CD3 در لنفوسیت های T انجام می دهد.
- دومین های سیتوپلاسمی Ig $\alpha$  و Ig $\beta$  دارای موتیف های غنی از تیروزین می باشند که ITAM یا (Immuno receptor tyrosin – based activation motif) نامیده می شوند که برای ارسال پیام مورد نیاز می باشند.
- هر مولکول آن ها دارای یک ITAM می باشد.
- نام دیگر Ig  $\alpha$  ( CD 79 a ) و نام دیگر Ig $\beta$  ( CD 79 b ) می باشد.
- این ملکولها پلی مورفیسم ندارند.
- به آنتی ژن وصل نمی شوند.
- در تمام مراحل تکاملی B cell از مرحله pre B Cell تا قبل از پلاسما سل وجود دارد.

۱۷  
ار ۲۲

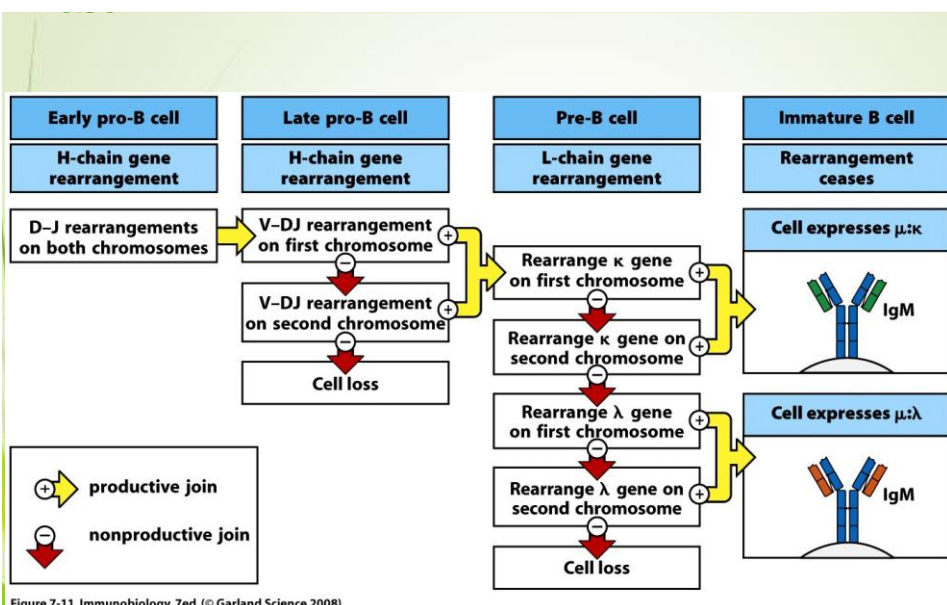
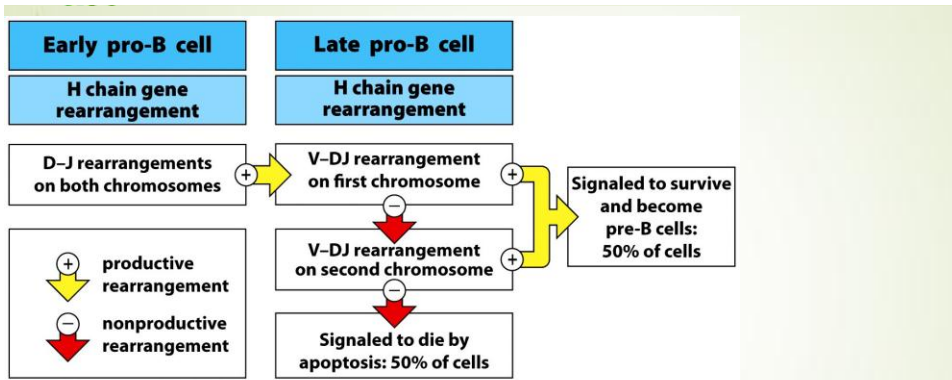


Figure 7-11 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

۱۸  
ار ۲۲



- شروع بازآرایی روی هر دو کروموزوم
- ادامه فقط روی یکی
- انحصار اللی (allelic exclusion)

۱۹  
ار ۲۲

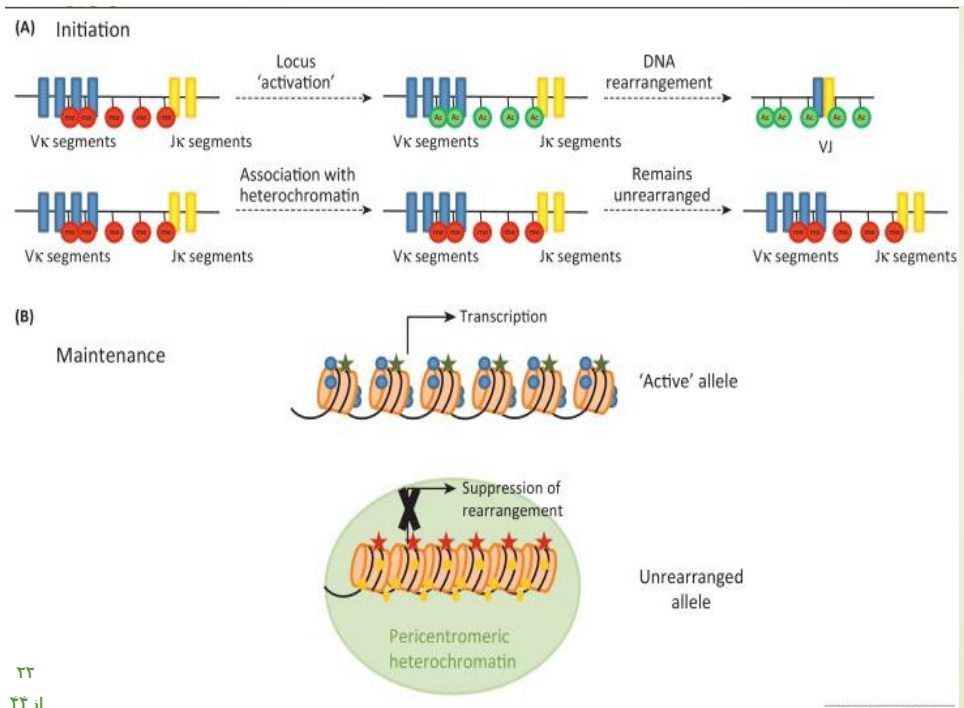
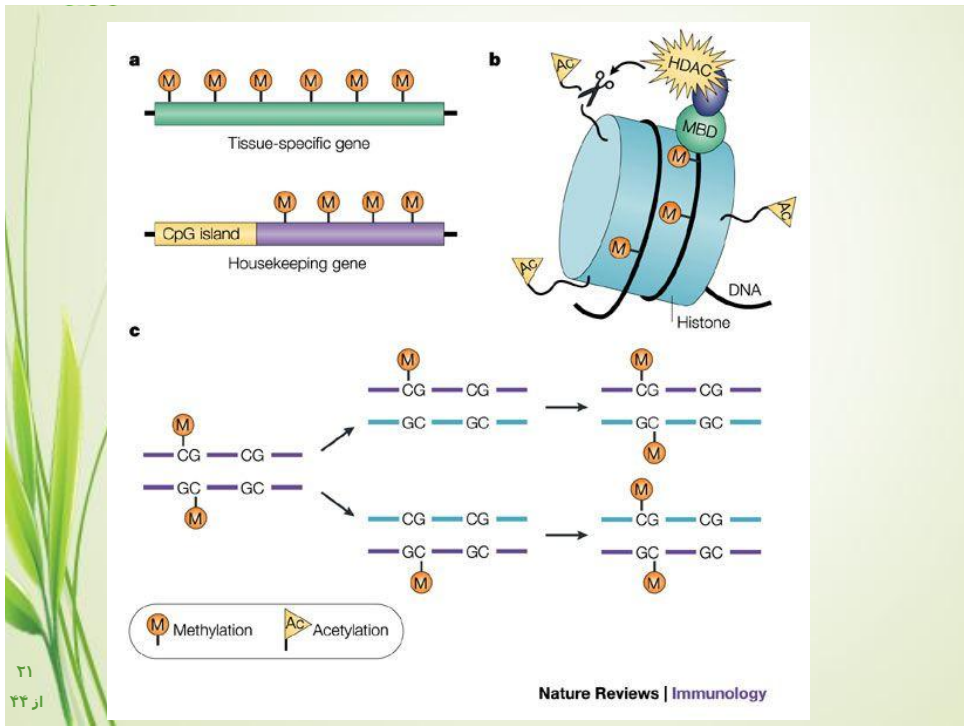
## allelic exclusion Isotypic exclusion

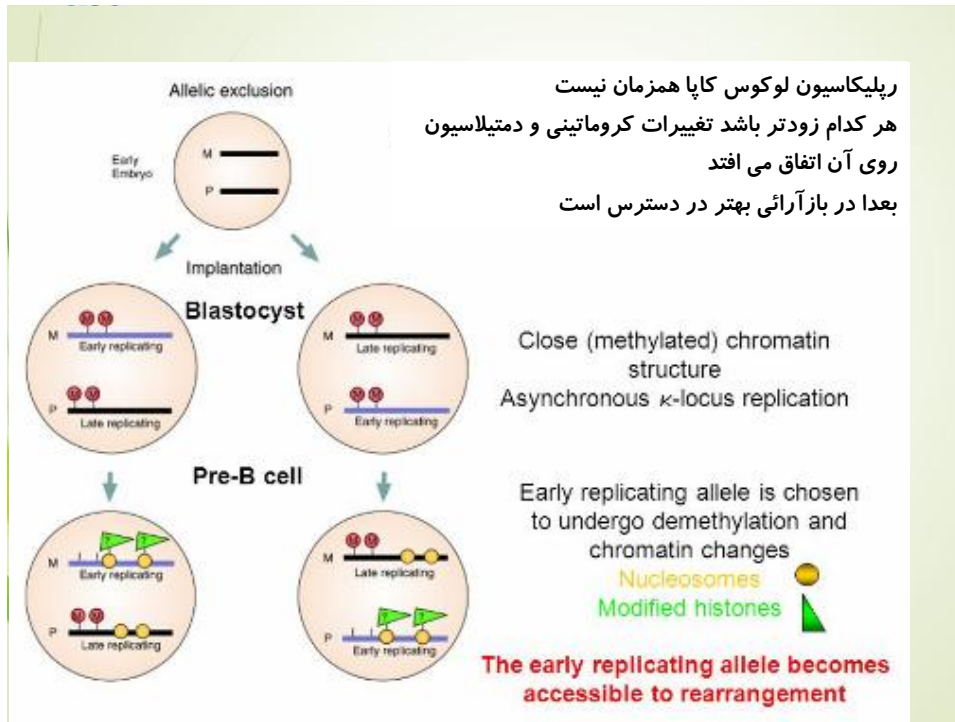
۱. کاهش بیان V(D)J recombinase
۲. فسفریلاسیون RAG-2 و تخریب
۳. کاهش دسترسی recombinase

۱. تغییرات متیلاسیون DNA
۲. تغییرات هیستونی (متیلاسیون، استیلاسیون ....)
۳. RNA های غیر کدکننده پروتئین (nc RNAs)

سه مکانیسم مهم  
در اپی ژنتیک و  
تنظیم بیان ژنها

۲۰  
ار ۲۲

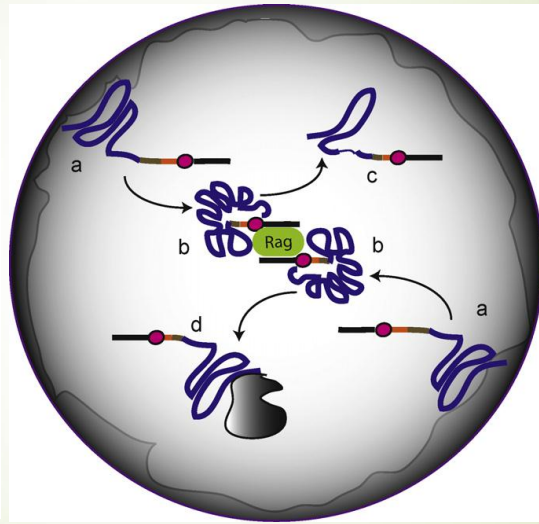
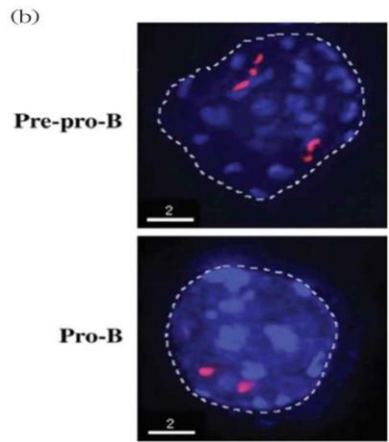




## برای شروع بازآرایی

- هر دو لوکوس از نواحی حاشیه هسته (repressive) به مرکز هسته جابجا می شوند
- در هر دو دمتیلاسیون DNA، رونویسی ژرم لاین و استیلاسیون هیستونی روی ناحیه DJC روی می دهد (تسهیل رکامیناسیون DJ)
- در ناحیه V زنجیره سنگین remodelling در مقیاس بزرگ روی می دهد (رونویسی آنتی سنس اینترژنی) و این ناحیه از فرم repressed به حالت آماده در می آید:
  - متیلاسیون H3K9 ناحیه V برداشته می شود (histone exchange)
  - استیلاسیون هیستون H3 و H4، رونویسی سنس و .....
  - جمع شدن (Locus contraction) هر دو ال برای استفاده از قطعات V دورتر

## Nuclear organization of Igh V(D)J recombination



V region, blue wavy line;  
 D region, brown line;  
 J region, orange line;  
 constant region, black line

۲۵  
 ار ۶۰

## allelic exclusion

- به محض بیان Igh هر دو ال از حالت خوشه خارج میشوند
- متوقف شدن بیان antisense و sense و هیستون استیلاسیون H3 و H4
- برخی موارد باقی میماند (مثلا متیلاسیون H3K4 می ماند و متیلاسیون H3K9 که برداشته شده بود بر نمی گردد)
- تبدیل یکی از ال ها به هتروکروماتین در این مرحله
- جابجائی کاپا به مرکز، متیلاسیون H3K9 از هر دو DNA برداشته میشود، استیله میشود و نسخه برداری ژرم لاین در هر دو ال

۲۶  
 ار ۲۲

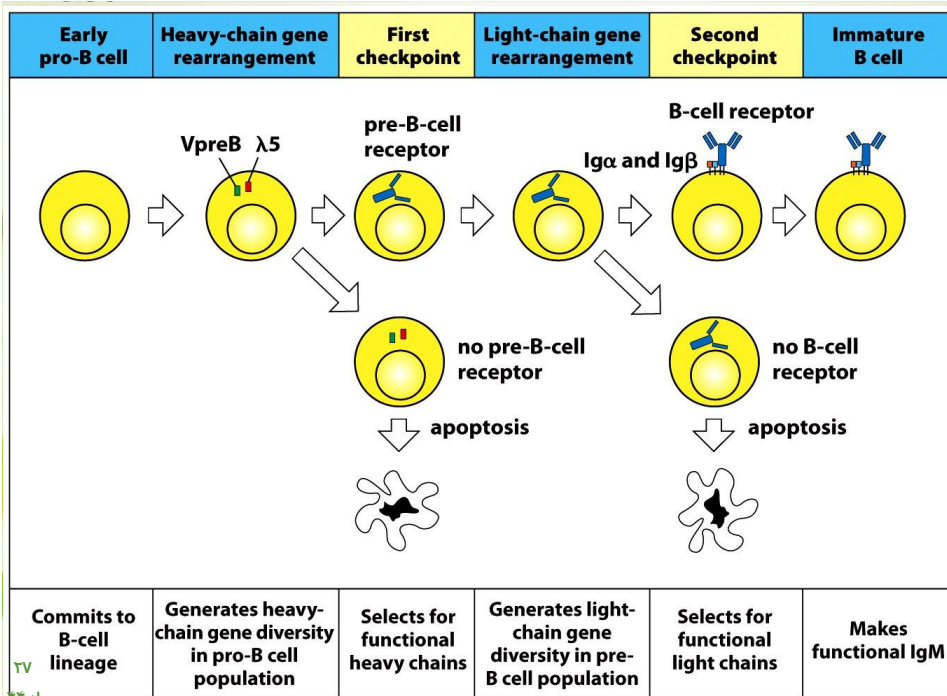
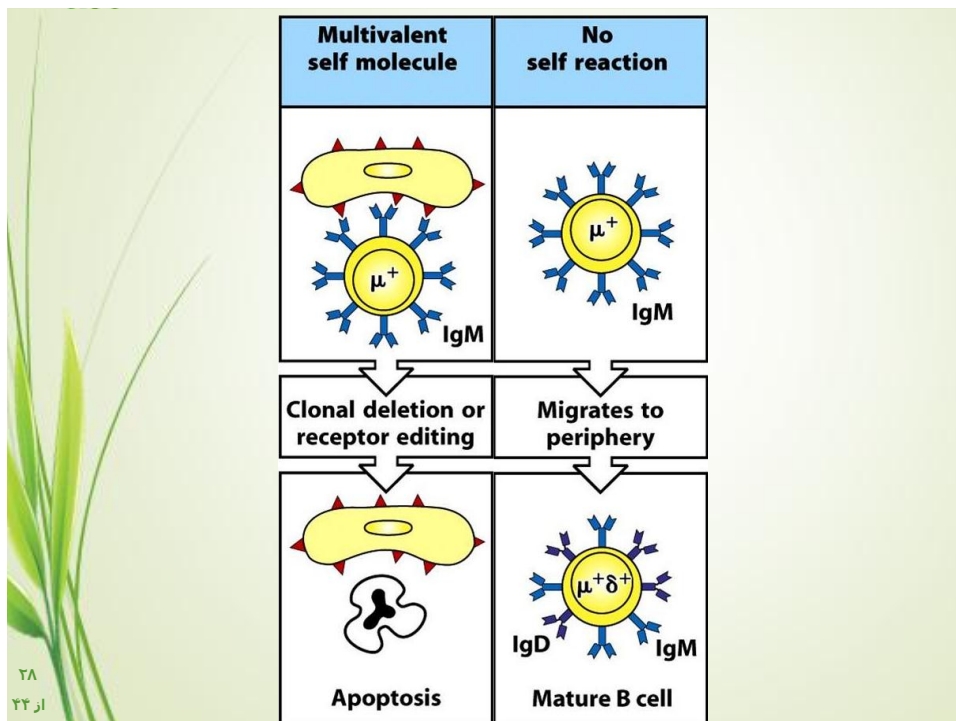


Figure 6.11 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

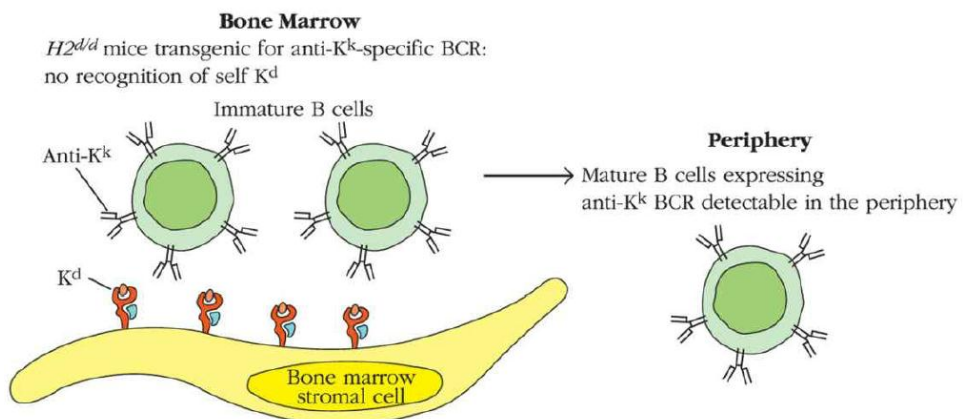


٢٨  
٢٢٠١

# ویرایش گیرنده

از ۴۴

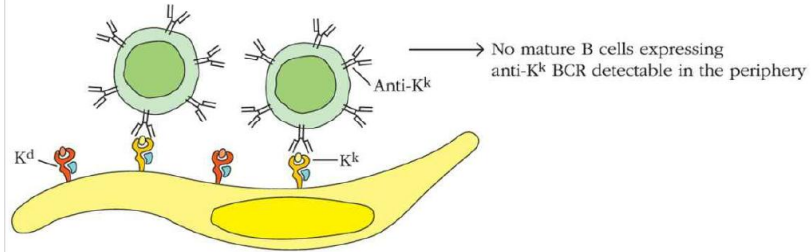
(a)



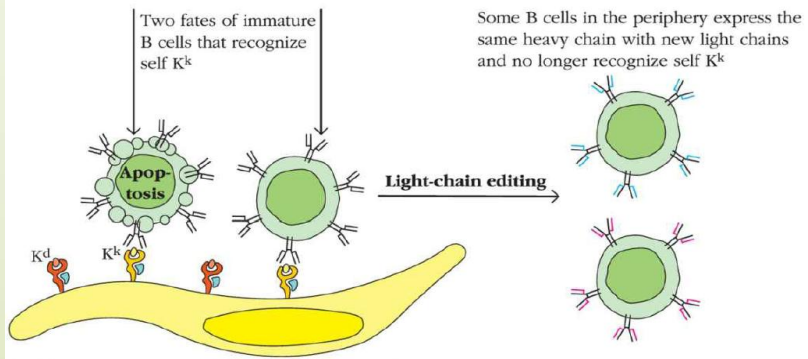
۲۰  
از ۲۴

(b)

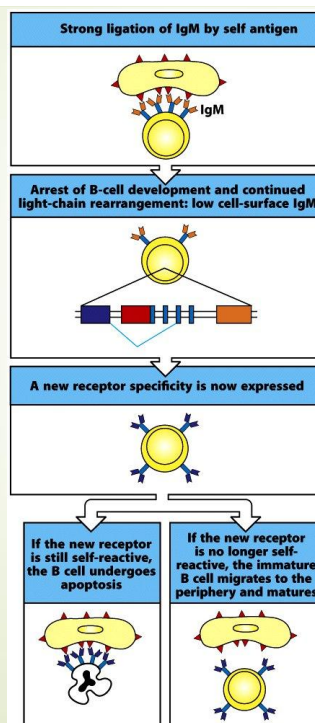
*H2<sup>h/d</sup>* mice transgenic for anti-K<sup>k</sup>-specific BCR:  
recognition of self K<sup>k</sup>



٢١  
٢٢ ج١



٢٢  
٢٢ ج١





### K chain locus (1820 kb; chromosome 2)

کروموسوم ۲

- ۱ یک توالی نوکلئوتیدی بوده که بعد از Cκ قرار دارد.
- ۲ توالی κ de در فرایندی به نام receptor editing یا ویرایش رسپتور نقش دارند.
- ۳ receptor editing در مورد زنجیره سبک K انجام می‌شود.
- ۴ طول این قطعه به اندازه ۲۴ کیلو باز می‌باشد.

۲۲  
ار ۲۲

این زن خودی

**Imature B cell**

فعال شدن پلازما شده گروموزوم مادری پلازما شده پلازما شده RAG

فعال شدن غیر فعال شدن گروموزوم مادری باز آرائی شده با مکانیزم Receptor Editing

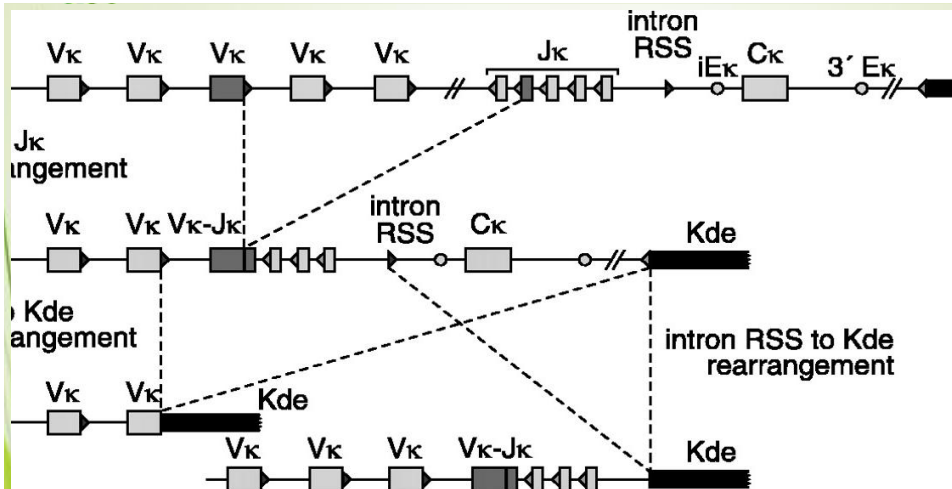
برای مثال: گروموزوم شماره ۲ مادری که برای اولین بار در B cell باز آرائی شده است.

از آنجایی که با باز آرائی گروموزوم مادری، سلول B اوبراکتیو شده یا فعال شدن مجدد زن RAG توالی Kde به Vκ1 می‌چسبند تا آن را غیرفعال کند.

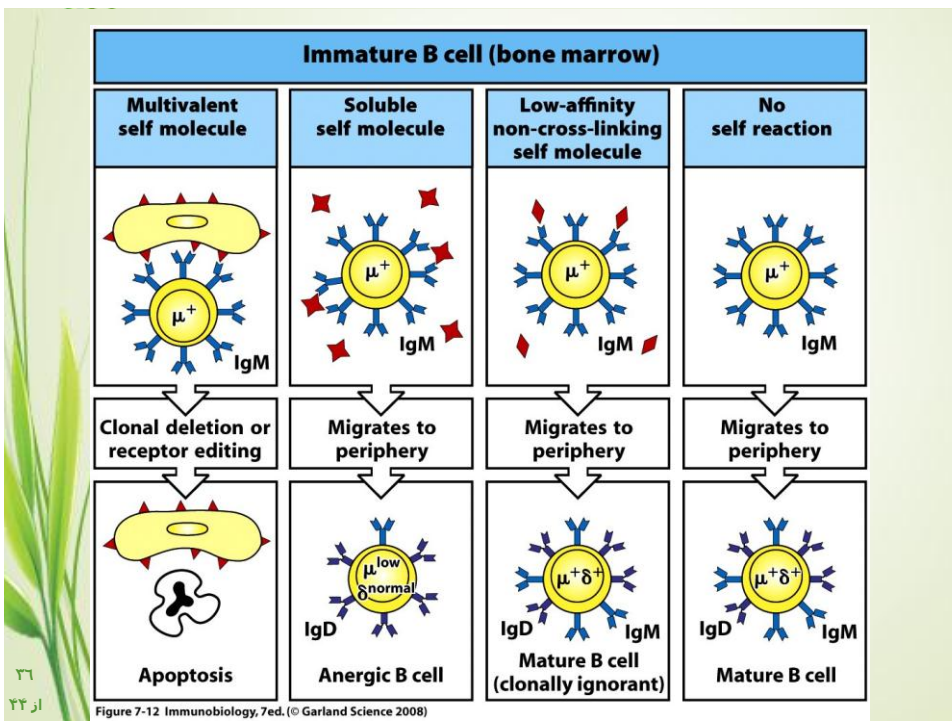
**تَشکِیل Loop**

غیر فعال شدن گروموزوم مادری با اتصال توالی Vκ1 به Kde

۲۴  
ار ۲۲



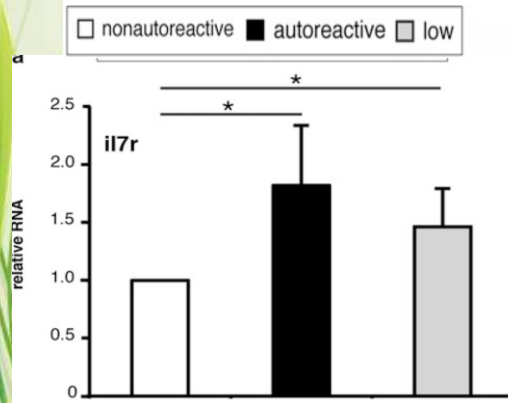
٢٥  
٢٢,١



٢٦  
٢٢,١

## IL-7 سایتوکاین مهم در بقا و تکثیر سلولها

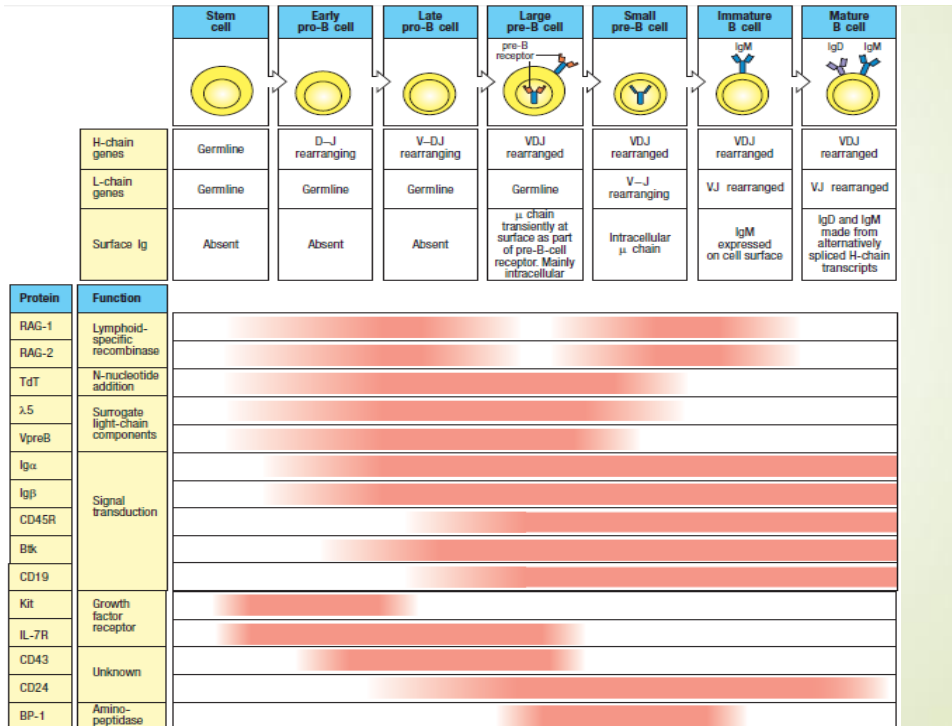
سطح RNA ژن IL-7R در B CELL اتوری اکتیو بیشتر از غیر اتوری اکتیوهاست که این باعث حفظ بقا آن ها برای ویرایش گیرنده می شود









۲۷  
ار ۲۲



## CD مارکرها و مراحل نمو

۲۸  
ار ۲۲

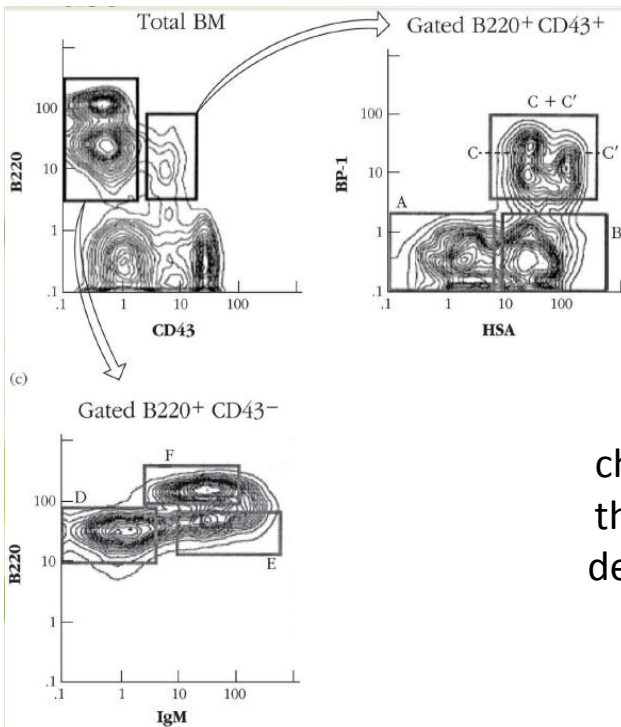
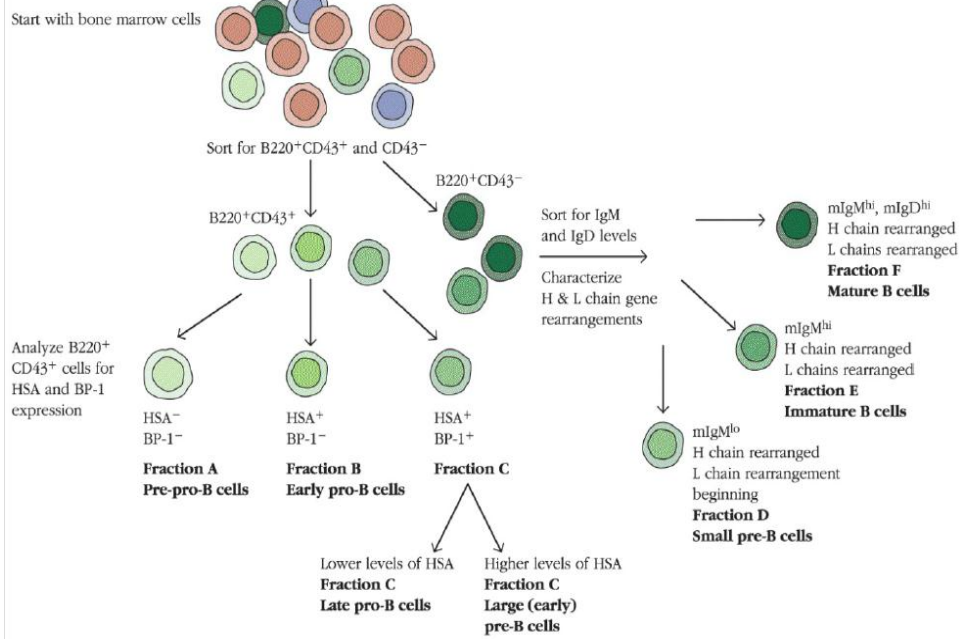


	Cell stage	Status of Ig genes	Membrane Ig receptor	RAG1,2	TdT	IL-7R	B220 (CD45R)	CD43	Ig $\alpha,\beta$	CD19
	Pre-pro-B (Fr. A) <sup>1</sup>	GL <sup>2</sup>	None	+	+	+	+	+	-	-
	Early Pro-B (Fr. B)	DJ <sub>H</sub>	None	+	+	+	+	+	+	-
	Late Pro-B (Fr. C)	Some V <sub>H</sub> DJ <sub>H</sub>	None	+	+	+	+	+	+	+
1 <sup>st</sup> checkpoint										
	Large Pre-B (Fr. C')	V <sub>H</sub> DJ <sub>H</sub>	Pre-BCR	-	+	+	+	+	+	+
	Small Pre-B (Fr. D)	V <sub>H</sub> DJ <sub>H</sub> V <sub>L</sub> J <sub>L</sub> re-arrangement begins	Decreasing levels of pre-BCR	+	-	-	+	-	+	+
2 <sup>nd</sup> checkpoint										
	Immature B (Fr. E)	V <sub>H</sub> DJ <sub>H</sub> V <sub>L</sub> J <sub>L</sub>	IgM	- / +	-	-	+	-	+	+






  

 Pre-BCR  
 IgM



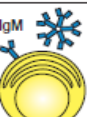
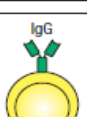

# Hardy's fractions



Flow cytometric characterization of the stages of B-cell development in the bone marrow

		B cells	Heavy-chain genes	Light-chain genes	Intra-cellular proteins	Surface marker proteins
ANTIGEN INDEPENDENT	Stem cell		Germline	Germline		CD34 CD45 AA4.1
	Early pro-B cell		D-J rearranged	Germline	RAG-1 RAG-2 TdT $\lambda$ 5, VpreB	CD34 CD45R AA4.1, IL-7R MHC class II CD10, CD19 CD38
	Late pro-B cell		V-DJ rearranged	Germline	TdT $\lambda$ 5, VpreB	CD45R AA4.1, IL-7R MHC class II CD10, CD19 CD38, CD20 CD40
	Large pre-B cell		VDJ rearranged	Germline	$\lambda$ 5, VpreB	CD45R AA4.1, IL-7R MHC class II pre-B-R CD19, CD38 CD20, CD40
	Small pre-B cell		VDJ rearranged	V-J rearrangement	$\mu$ RAG-1 RAG-2	CD45R AA4.1 MHC class II CD19, CD38 CD20, CD40

BONE MARROW

ANTIGEN DEPENDENT	Immature B cell		VDJ rearranged. $\mu$ heavy chain produced in membrane form	VJ rearranged		CD45R AA4.1 MHC class II IgM CD19, CD20 CD40
	Mature naive B cell		VDJ rearranged. $\mu$ chain produced in membrane form. Alternative splicing yields $\mu + \delta$ mRNA			CD45R MHC class II IgM, IgD CD19, CD20 CD21, CD40
	Lymphoblast		Alternative splicing yields secreted $\mu$ chains		Ig	CD45R MHC class II CD19, CD20 CD21, CD40
	Memory B cell		Isotype switch to $\gamma$ , $\alpha$ , or $\epsilon$ . Somatic hypermutation	Somatic hypermutation		CD45R MHC class II IgG, IgA CD19, CD20 CD21, CD40
TERMINAL DIFFERENTIATION	Plasma blast and plasma cell		Alternative splicing yields both membrane and secreted Ig	VJ rearranged	Ig	CD135 Plasma cell antigen-1 CD38

PERIPHERY

٤٣  
٢٢، ١

٤٤  
٢٢، ١