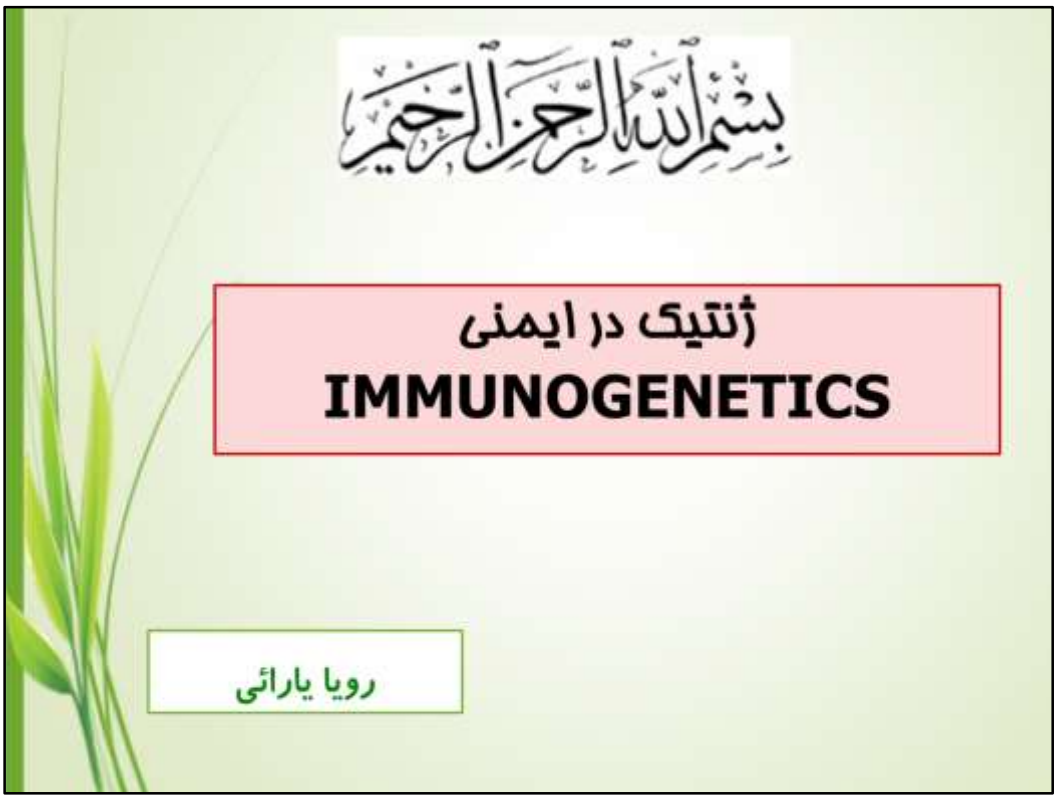

بسم الله الرحمن الرحیم
ژنتیک در ایمنی
IMMUNOGENETICS
رویا یارائی

**پدیده‌های ژنتیکی غیر معمولی در سیستم ایمنی روی می‌دهد که مختص این سیستم است (نیاز به پاسخ به میلیون‌ها آنتی‌ژن مختلف)**

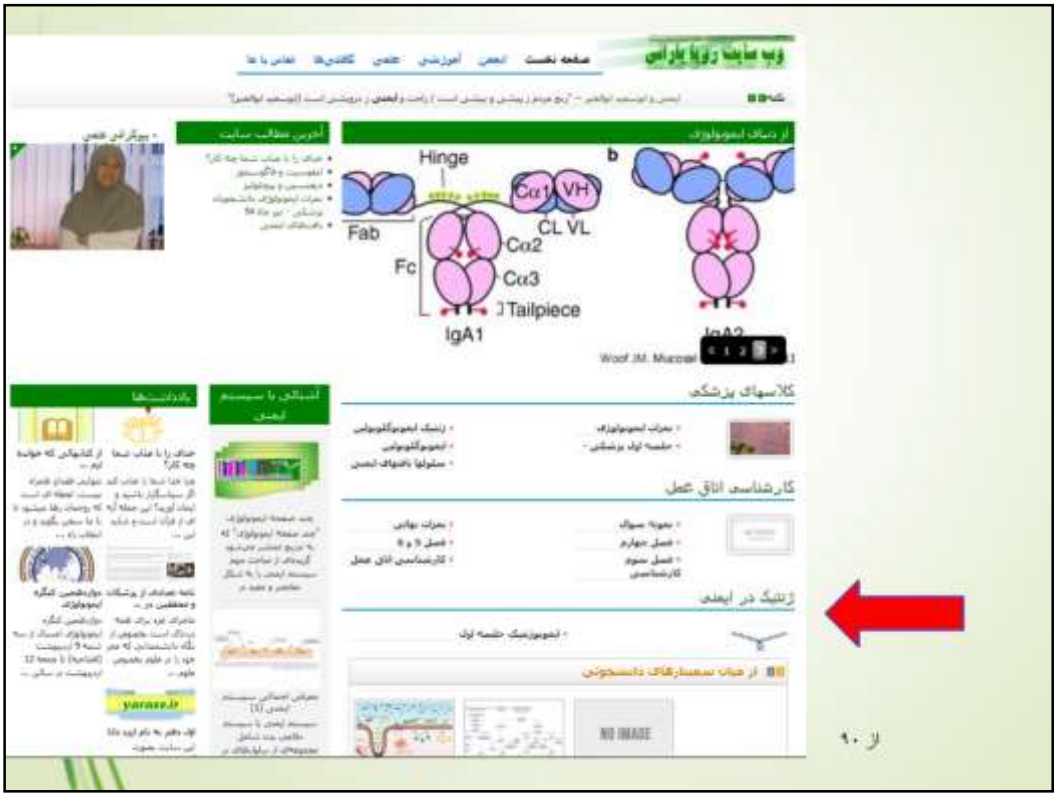
**برخی از این پدیده‌ها موجب می‌شوند هر فرد از نظر ژنتیکی منحصر به فرد باشد**

برنامه کلاس‌ها
مباحث
ساختمان ژن‌ها و پروتئین‌های ایمونوگلوبولین
اساس ژنتیکی تنوع آنتی‌بادی‌ها
ژنها و پروتئین‌های CD3,CD4,TCR
ژنتیک تنوع TCR و گزینش سلولهای T
ساختمان ژنها و پروتئین‌های HLA
پلی‌مورفیسم و مکانیسم‌های ایجاد آن
ژنتیک بیماری‌های خود ایمن - پیوستگی با بیماریها
روش‌های HLA typing
پیوند اعضاء و بافت و نقش HLA در پیوند
بیماری‌های نقص ایمنی
جابجائی و کاهش مباحث برای اضافه کردن مبحث ژنتیک کمپلمان یا
گروه‌های خونی در صورت نیاز دانشجویان

| | موضوع درس | تاریخ | منبع ۲ | منبع ۳ | توضیح |
|---|---|---|---|---|---|
| ۱ | کلیات –ساختمان ایمونوگلوبولین | ۹۸/۶/۲۵ | فصل ۲ | ۴ ص ۱۵۶ –۱۷ | |
| ۲ | ساختار ژنهای Ig و مکانیسمهای تنوع | ۹۸/۷/۱ | فصل ۳ | فصل ۵ | |
| ۳ | تکمیل مکانیسمها / انحصار الی | ۹۸/۸/۸ | فصل ۳ | فصل ۵ | کوئیز |
| ۴ | پاسخ هومورال (یادآوری) | ۹۸/۸/۱۵ | – | فصل ۱۱ | |
| ۵ | تبدیل ایزوتیپ و بلوغ میل ترکیبی | ۹۸/۸/۲۲ | فصل ۳ | فصل ۱۱ | کوئیز |
| ۶ | ژن‌ها و پروتئین‌های CD3,CD4,TCR | ۹۸/۸/۲۹ | فصل ۴ | فصل ۹ | |
| ۷ | ژنتیک تنوع TCR و گزینش سلولهایT | ۹۸/۸/۶ | فصل ۴ | فصل ۹ | کوئیز |
| ۸ | MHC-TCR و امتحان میان‌ترم | ۹۸/۸/۱۳ | فصل ۵ | فصل ۸ | |
| ۹ | عرضه آنتی‌ژن | ۹۸/۸/۲۰ | فصل ۵ | فصل ۸ | |
| ۱۰ | ساختمان ژن‌ها و پروتئین‌هایHLA | ۹۸/۸/۲۷ | فصل ۵ | فصل ۸ | |
| ۱۱ | پیوند اعضاء و بافت و نقش HLA | ۹۸/۹/۴ | فصل ۵ | از فصل ۱۶ | |
| ۱۲ | روش‌های تعیینHLA | ۹۸/۹/۱۱ | – | – | کوئیز |
| ۱۳ | تولرانس/ بیماری‌های خودایمن | ۹۸/۹/۱۸ | فصل ۸ | از فصل ۱۰ و ۱۷ | |
| ۱۴ | ژنتیک بیماری‌های خودایمن – تازه‌ها | ۹۸/۹/۲۵ | فصل ۸ | از فصل ۱۷ | کوئیز |
| ۱۵ | بیماری‌های نقص ایمنی ۱ (کمپلمان) | ۱۰۹۸/۲ | فصل۸/۶ | فصل ۲۰ تا ص ۹۶۳ | |
| ۱۶ | نقص ایمنی ۲ (گروه خونی) | ۹۸/۹/۹ | فصل۸/۷ | فصل ۲۰ از ص ۹۶۳ | |
| | امتحان پایان ترم | ۹۸/۱۰/۲۸ | | | |

- ✓ فعالیت کلاسی و کوئیز ۳ نمره (۵ کوئیز)
- ✓ امتحان میان ترم ۸ نمره، پایان ترم ۹ نمره (در صورت حذف -بسته به سطح نمرات)
- ✓ دسترسی به فایل اسلایدها yaraee.ir
- ✓ پرینت فشرده اسلایدها
- ✓ کتاب‌های معرفی شده از جمله: کتاب ایمونوژنتیک حمید معدن چی، هما دادگر نیا زیر نظر دکتر کریمی پور نشر بابازاده سال ۱۳۹٤
- ✓ یا کتاب ایمونولوژی کوبای . ترجمه نسخه قدیمی قابل دانلود از آدرس:
http://tumspress.tums.ac.ir/books/detail.asp?bookID=173
- ✓ یا سایر کتب مرجع ایمونولوژی (فصل‌های مرتبط) و مقالات معرفی شده در کلاس

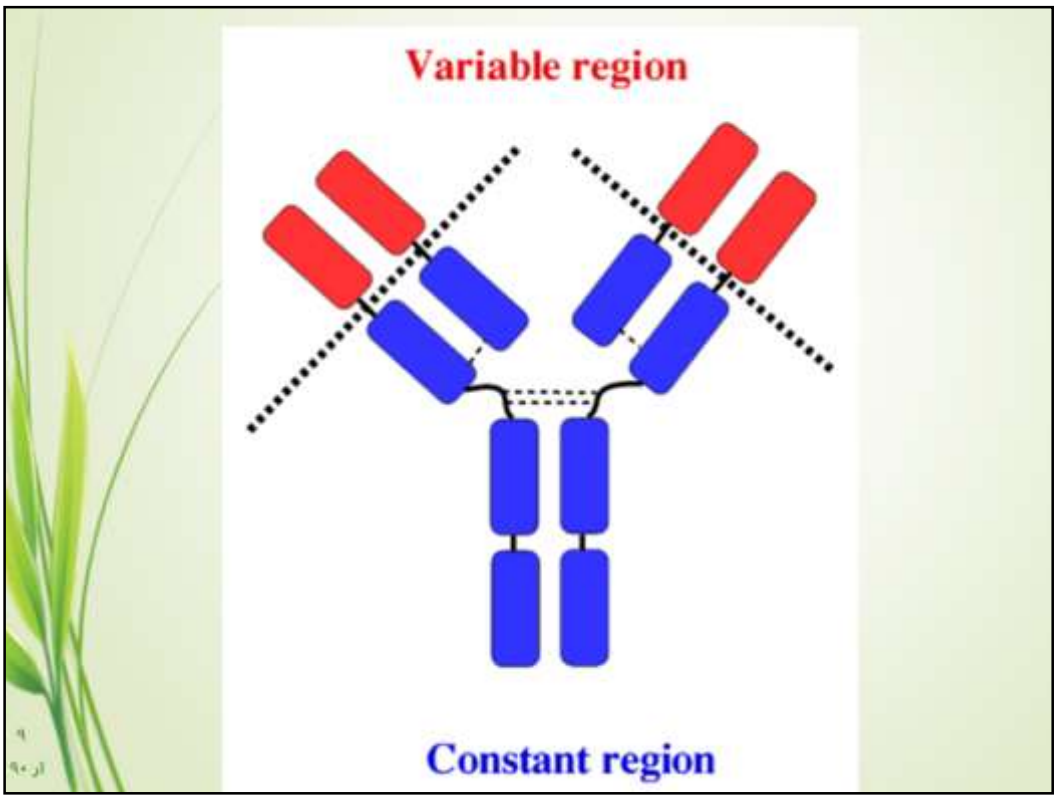
از ۹۰


وب سایت رویا یاران
صفحه نخست
ایمنی
آموزشی
علمی
گالری‌ها
علمی با ما
از دنیای ایمونولوژی
Hinge
Cα1
VH
CL VL
Fab
Fc
Cα2
Cα3
Tailpiece
IgA1
b
IgA2
Woof JM, Mucosal
کلاسهای پزشکی
کارشناسی اتاق عمل
ژنتیک در ایمنی
ایمونوژنتیک جلسه اول
از دانشجویان رشته‌های مختلف
NO IMAGE
از ۹۰

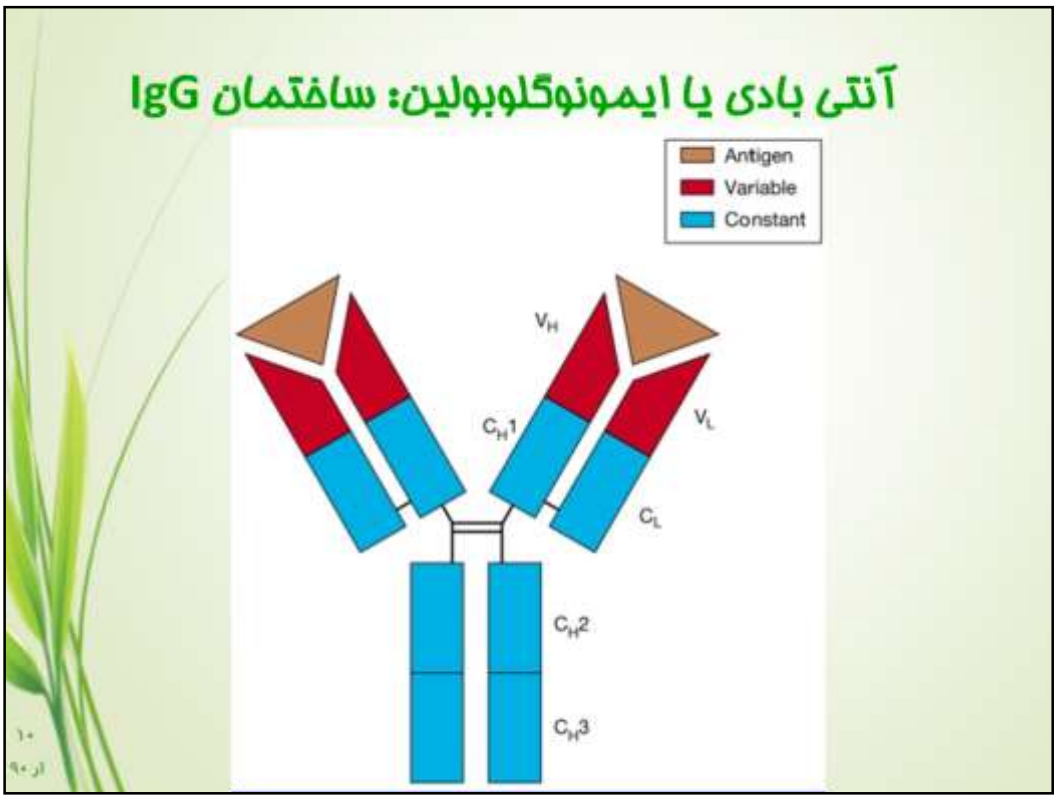
یادآوری ساختمان آنتی‌بادی

## بازآرایی ژنی و ایجاد تنوع در ساختمان ملکول

- سیستم ایمنی باید بتواند آنتی‌ژن‌های بیگانه را شناسایی کند
- لنفوسیت‌ها آنتی‌ژن‌های بیگانه را به صورت اختصاصی شناسایی می‌کنند
- برای این کار دارای گیرنده‌های ویژه هستند
- آنتی‌ژن‌های بیگانه بسیار متنوعند بنابراین گیرنده‌های متعددی برای شناسایی اختصاصی لازم است
- در بدن هر فرد میلیون‌ها نوع گیرندهٔ آنتی‌ژنی مختلف یافت می‌شود ($10^{11}$)
- کل ژنوم هر فرد برای ساختن این تعداد پروتئین متفاوت کافی نیست

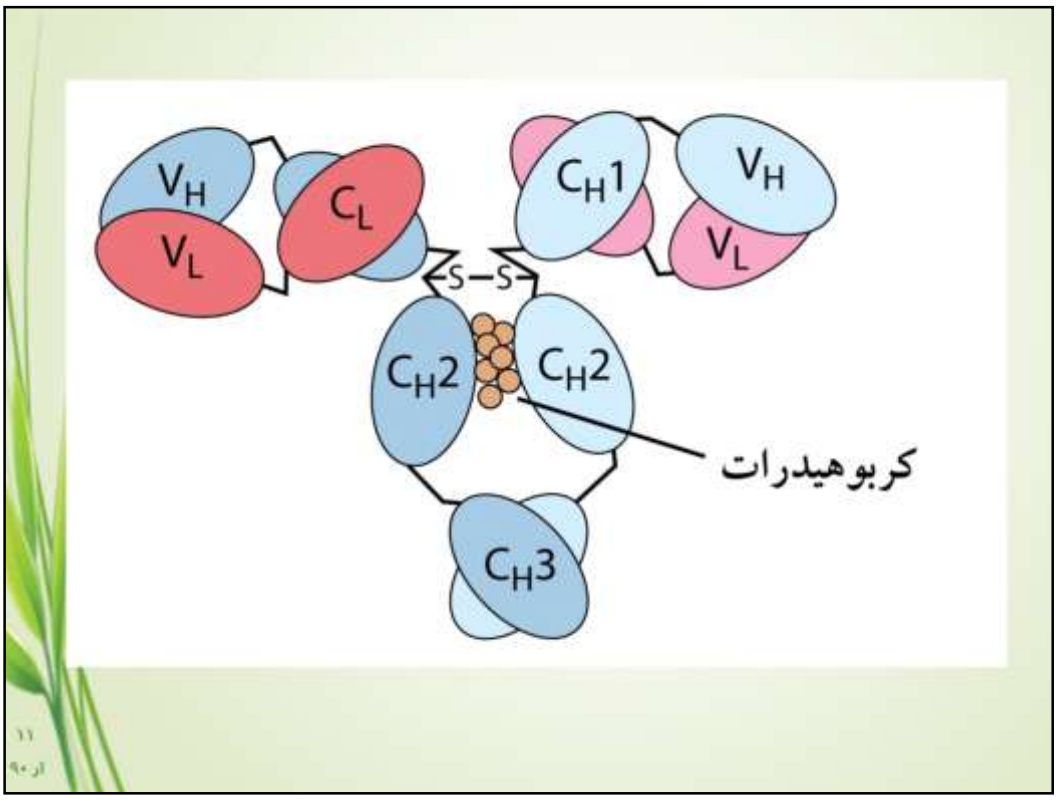



* ملکول آنتی‌بادی نواحی ثابت و متغیر دارد
* هر بخش از آنتی‌بادی توسط اگزون مجزایی رمزدهی می‌شود



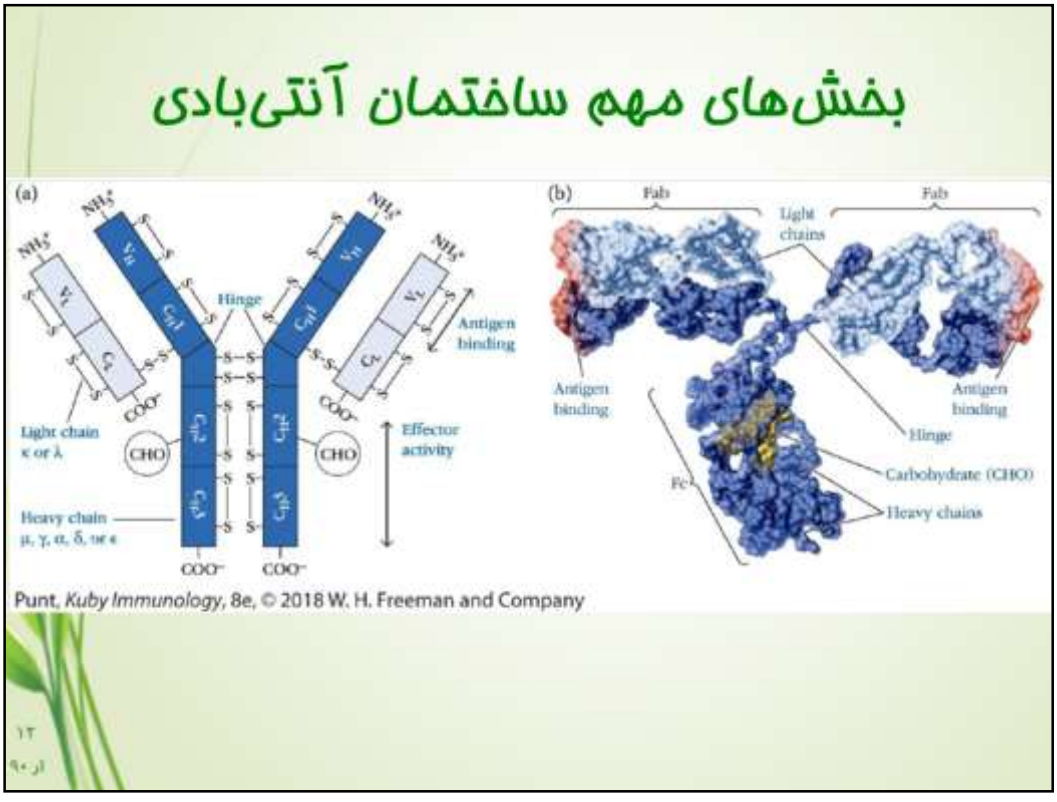

**هر زنجیره سبک به دو قسمت تقسیم میشود: بخش یا حوزه ثابت (۱۱۰ اسیدامینه) / بخش یا حوزه متغیر (۱۱۰ اسیدامینه)**

**هر زنجیره سنگین به چهار قسمت تقسیم میشود: سه بخش یا حوزه ثابت (هر کدام ۱۱۰ اسیدامینه) / یک بخش یا حوزه متغیر (۱۱۰ اسیدامینه)**

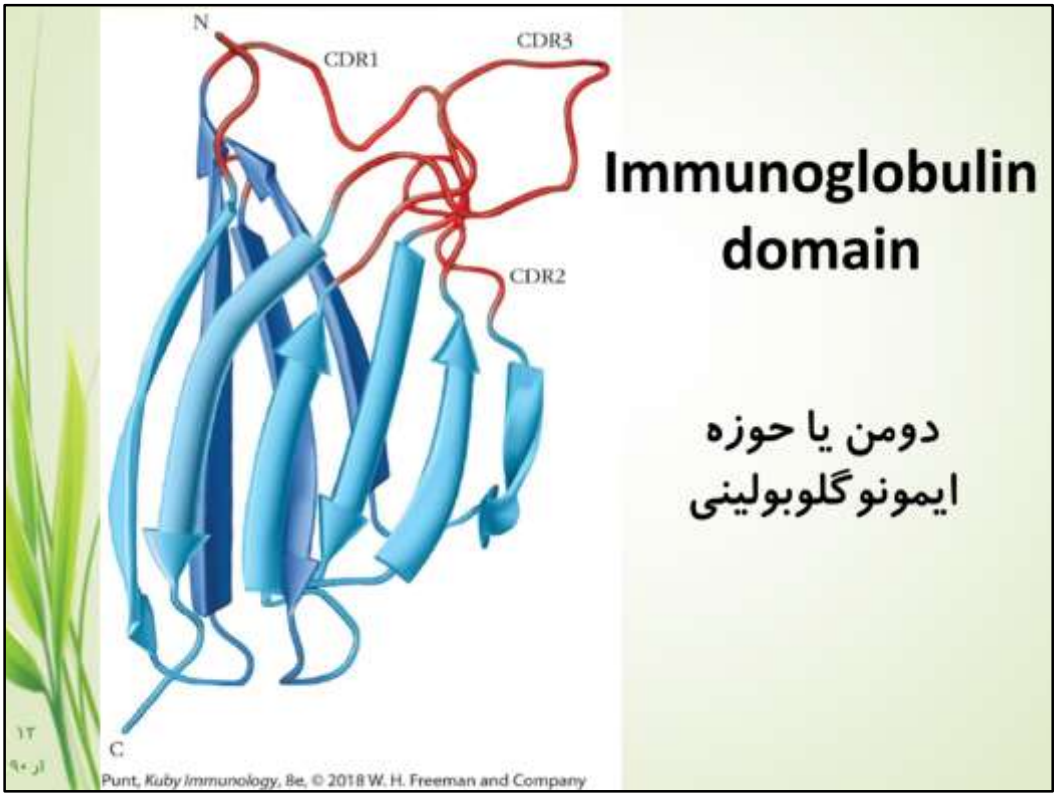



**حوزه‌ها یا بخش‌های زنجیره سبک CL و VL نام دارند**

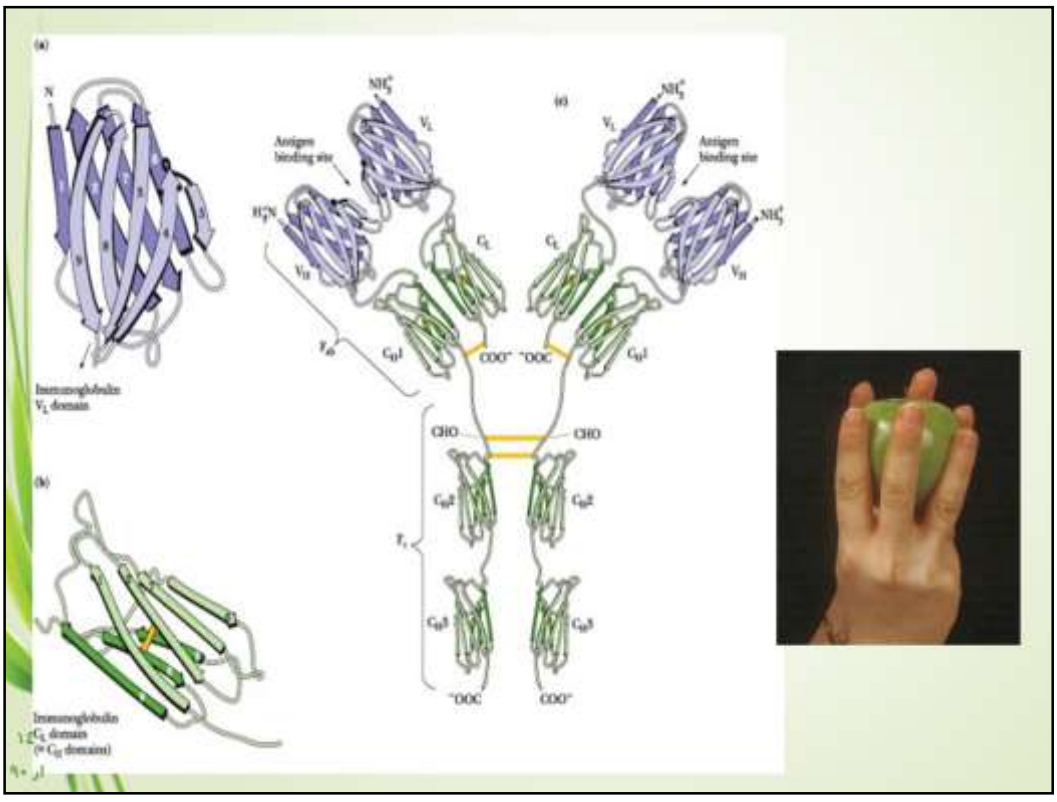
**حوزه‌ها یا بخش‌های زنجیره سنگین CH1 و CH2 و CH3 و VH نام دارند**



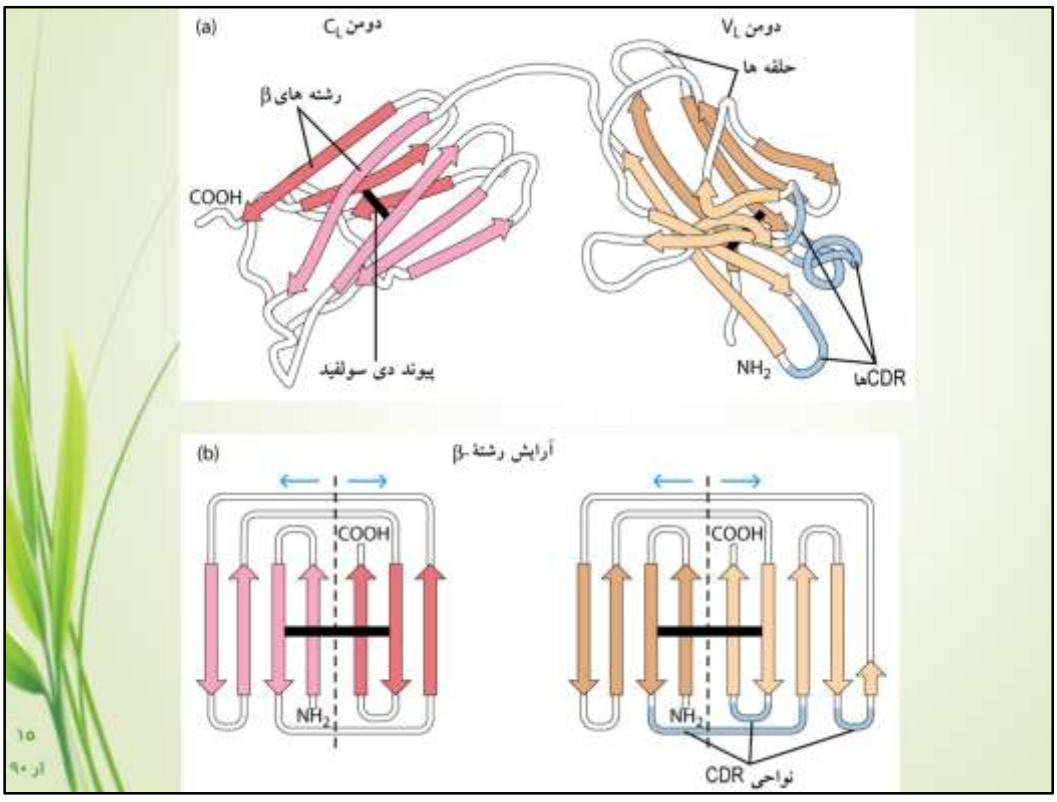

**حروف اختصاری مهم هستند و بیشتر از اسامی کامل به کار برده می‌شوند**




**دومن یا حوزه ایمونوگلوبولینی متشکل از حدود ۱۱۰ اسید امینه به شکل کروی یا گلبولار و دارای دو لایه (آبی رنگ) که از ۳-۵ زنجیره بتا تشکیل شده (β sheets) و دارای پیوند دی سولفید داخلی است**

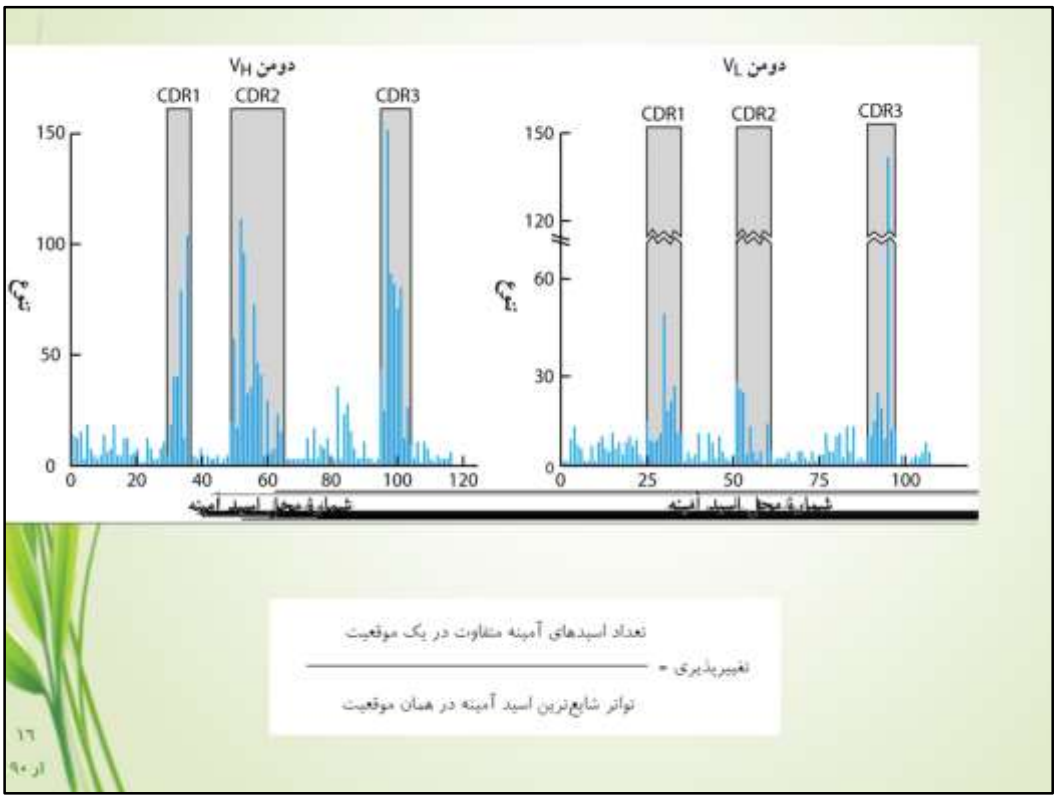



**دومن های متغیر زنجیره سبک و سنگین مشترکا یک جایگاه واکنش با آنتی‌ژن را میسازند**
**یک ملکول IgG با دو بازو دارای دو جایگاه واکنش با آنتی‌ژن است**



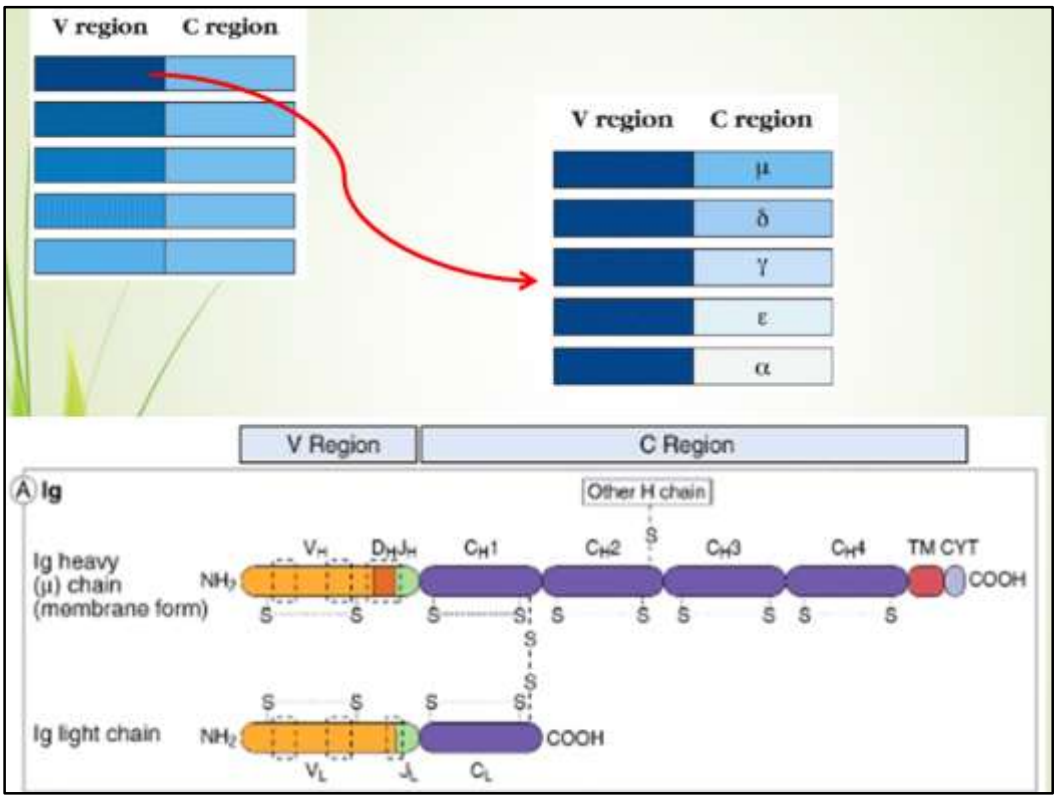

**حلقه‌ها نواحی بسیار متغیر را نشان میدهد** Complementarity-determining regions (CDRs)

**در هر زنجیره سه** CDR **و در هر بازو شش و در یک ملکول** IgG **دوازده** CDR **دیده میشود**



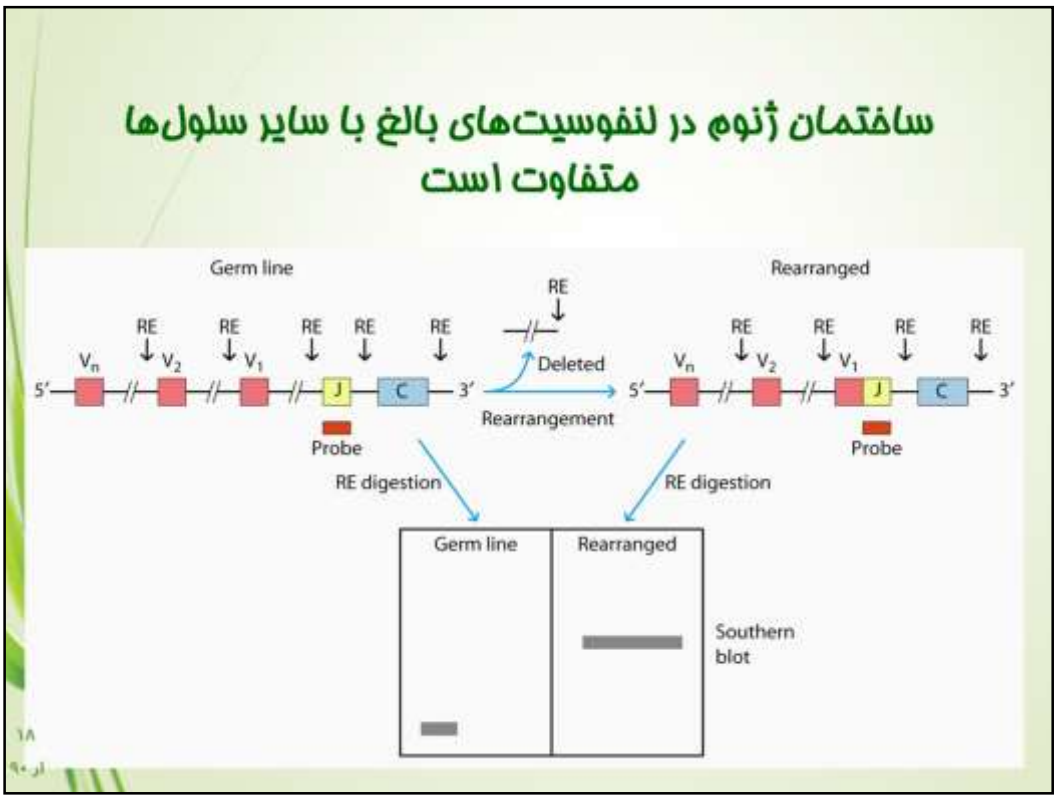

**نحوه محاسبه تنوع با توجه به اینکه فقط ۲۰ اسید امینه می‌توانند در هر جایگاه قرار بگیرند بسیار بیشتر از عدد ۲۰ است**

**در مفهوم تنوع باید شیوع یا فراوانی وقوع نیز لحاظ شود**

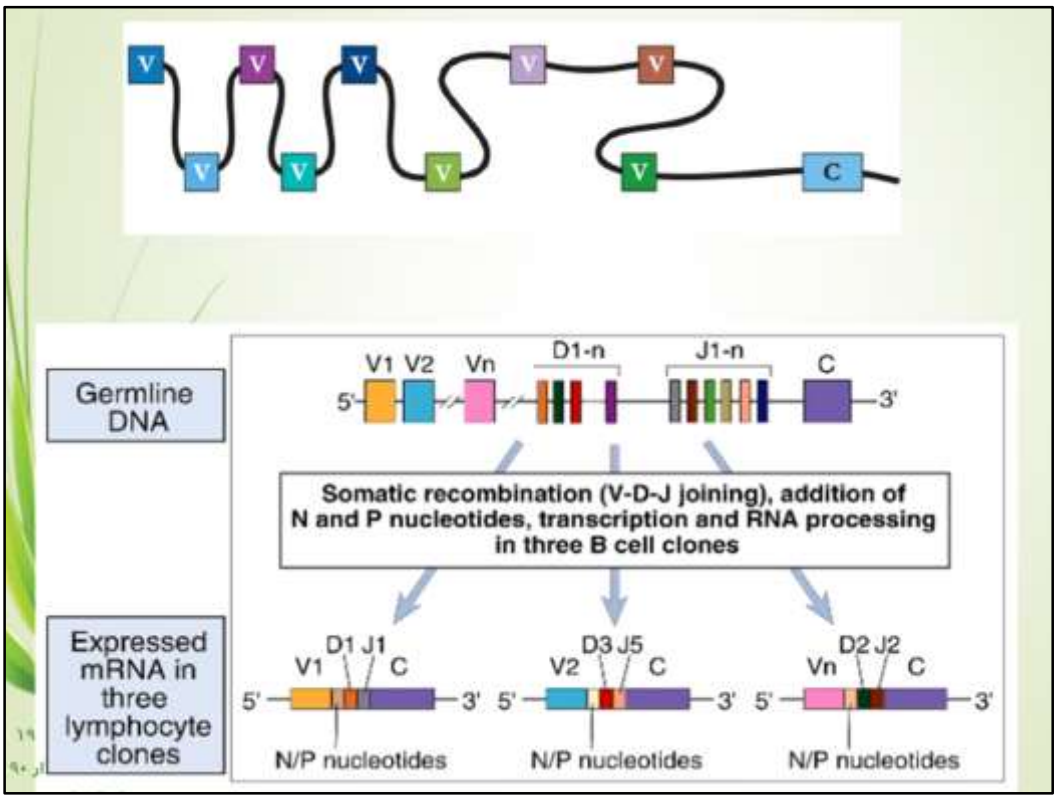



**هر منطقه متغیر ساخته شده می‌تواند به هر کدام از مناطق ثابت متصل شود**

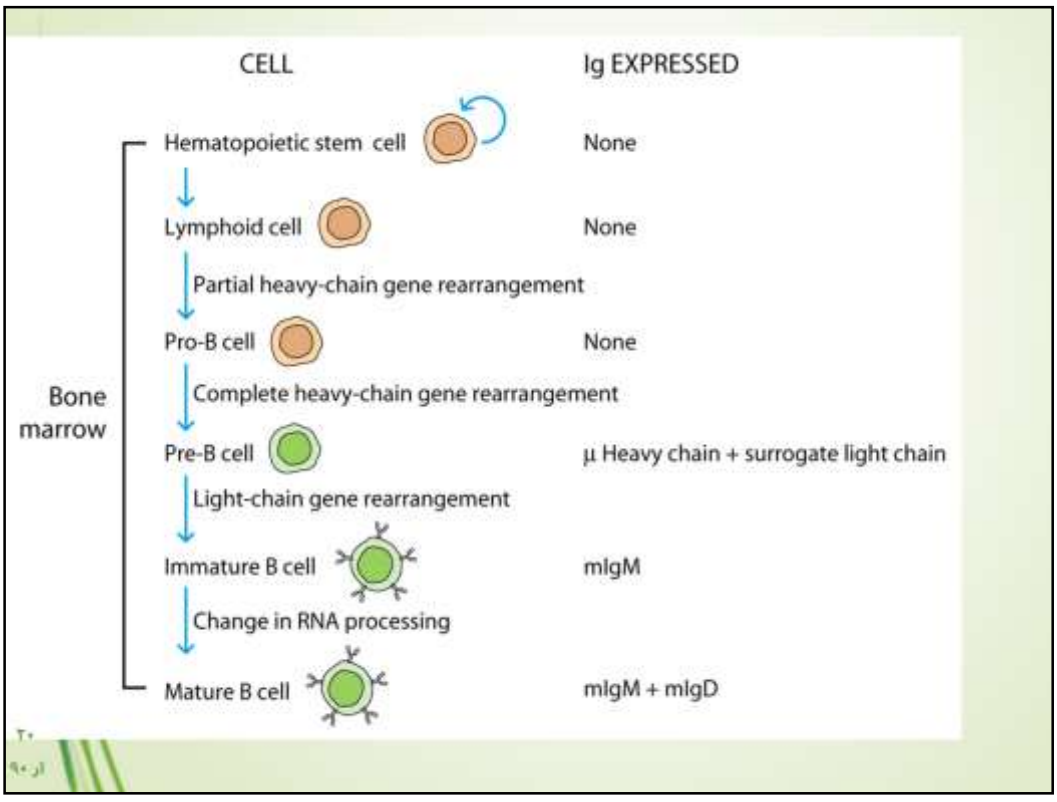
**زنجیره سبک و زنجیره سنگین مناطق ثابت خود را دارند**




**چگونه این همه حالت متفاوت در مناطق متغیر امکان‌پذیر میشود؟**
**هر سلول B با دستکاری و بازآرائی DNA خود، یک گیرنده متفاوت می‌سازد**




**هر دومن متغیر از قطعات مختلف ساخته می شود یعنی از ابتدا یک اگزون آماده در ژنوم (مثل سایر ژنهای بدن) ندارد**

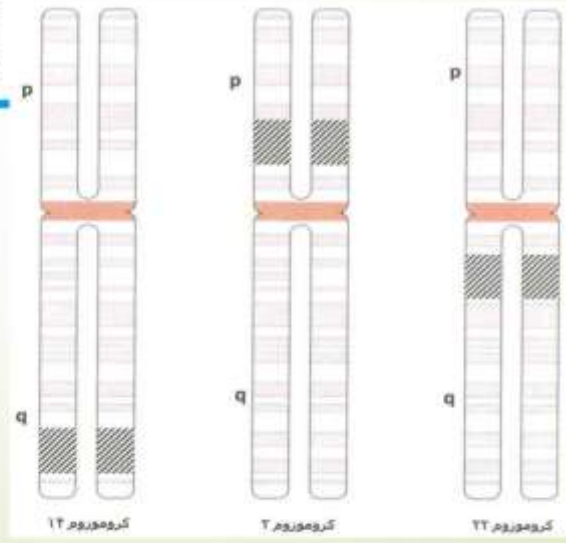



**این اتفاقات در مراحل نمو سلول B در مغز استخوان روی میدهد و بلوغ سلول به بازآرائی صحیح در ژنوم ایمونوگلوبولین بستگی دارد**

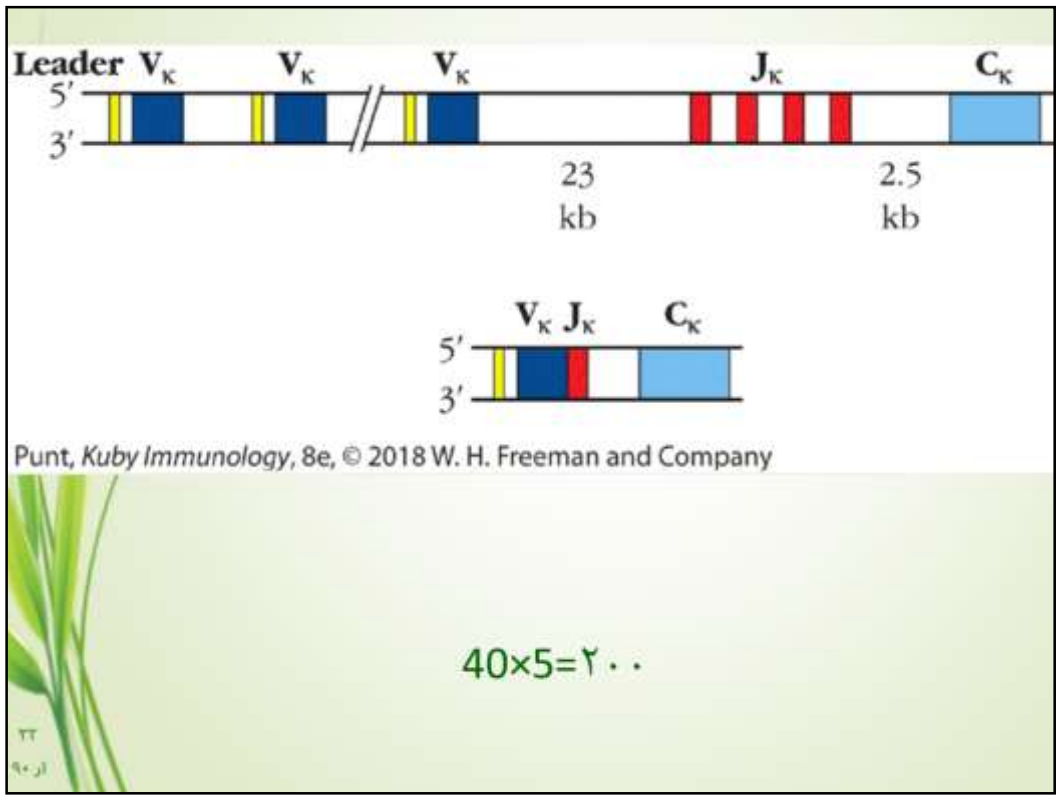
بازآرائی ژنی و ایجاد تنوع
GENE REARRANGEMENT

**TABLE 5-1** Chromosomal locations of immunoglobulin genes in human and mouse

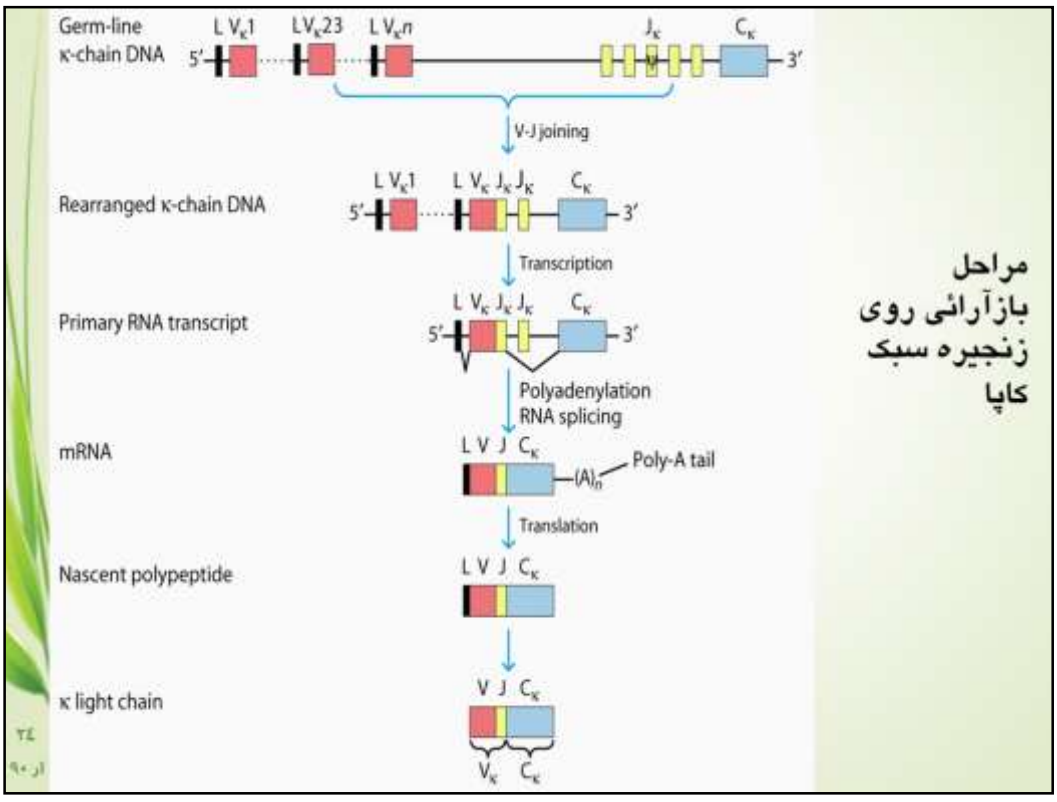
| Gene | CHROMOSOME | |
|---|---|---|
| | Human | Mouse |
| λ Light chain | 22 | 16 |
| κ Light chain | 2 | 6 |
| Heavy chain | 14 | 12 |




**محل وقوع بازآرائی در ژنوم روی کروموروم‌های ۱۴ (برای زنجیره سنگین) و سپس ۲ (برای زنجیره سبک) و در صورت نیاز ۲۲ (برای زنجیره سبک) است**

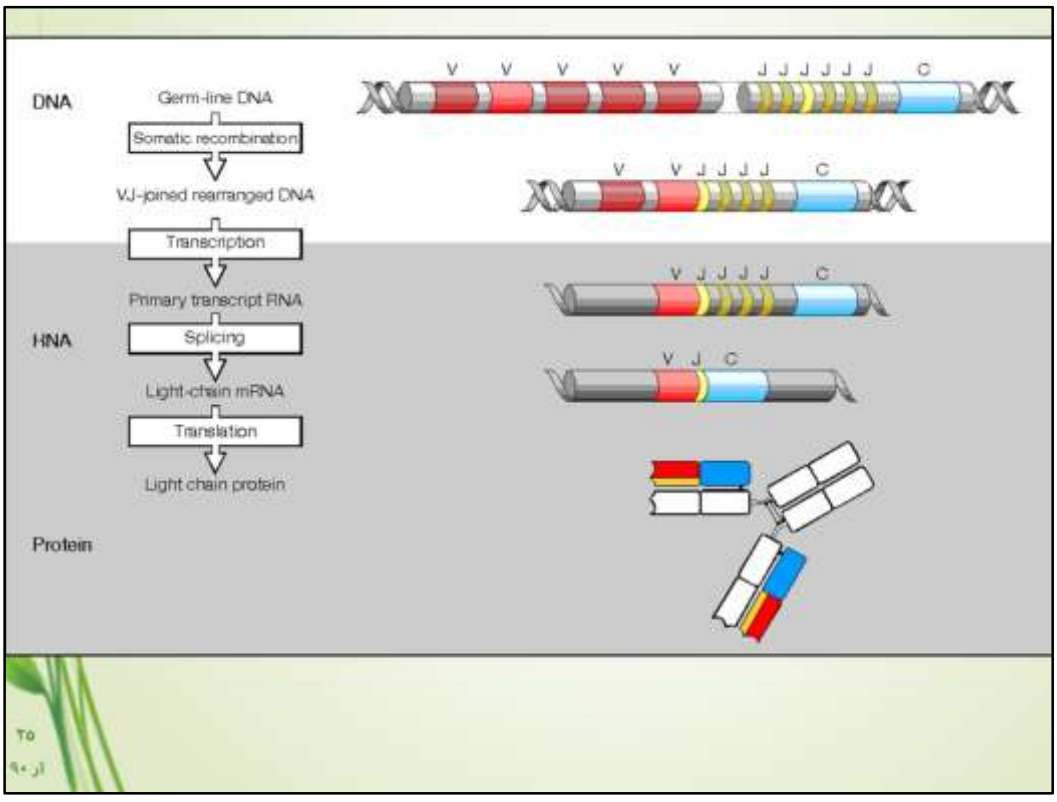



**در بازآرائی زنجیرهٔ سبک، قطعات ژنی V و J در کنار هم قرار گرفته اگزون مربوط به بخش متغیر را کامل می‌کنند**

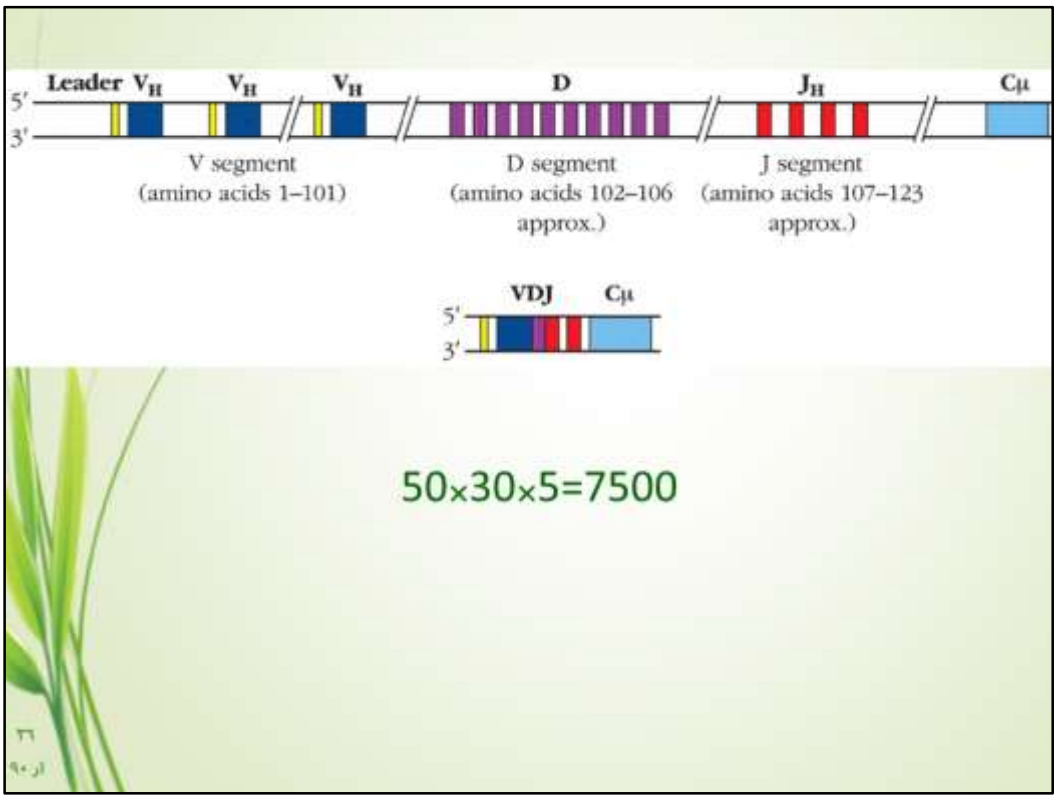



**به ترتیب اتصال یک قطعه V به یک قطعه J روی DNA (بازآرائی)**

**نسخه اولیه RNA و سپس mRNA و پلی پپتید و پروتئین نهائی (زنجیره سبک)**

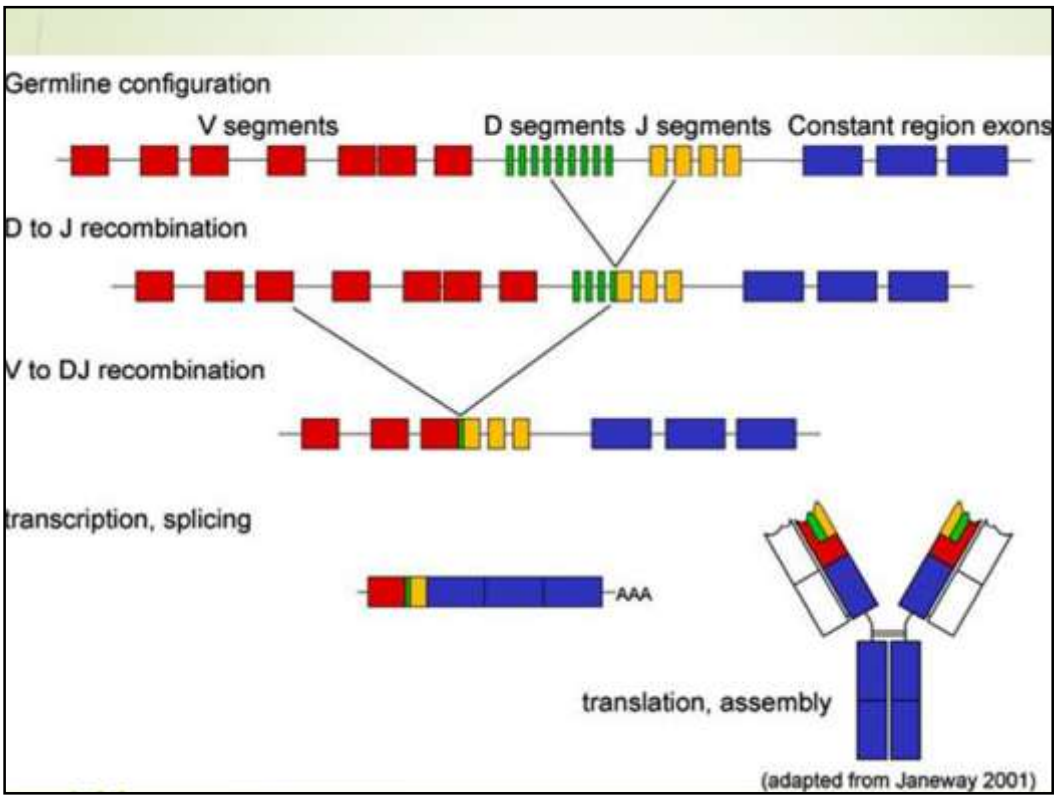



**بازآرائی زنجییره سبک تا مرحله پروتئین نهائی**




**در زنجیره سنگین، قطعات ژنی V و J و D در کنار هم قرار گرفته اگزون مربوط به بخش متغیر را کامل می‌کنند**

**تعداد تقریبی ۸۵ قطعه از سه نوع مختلف میتوانند به ۷۵۰۰ شکل مختلف در کنار هم قرار گیرند**

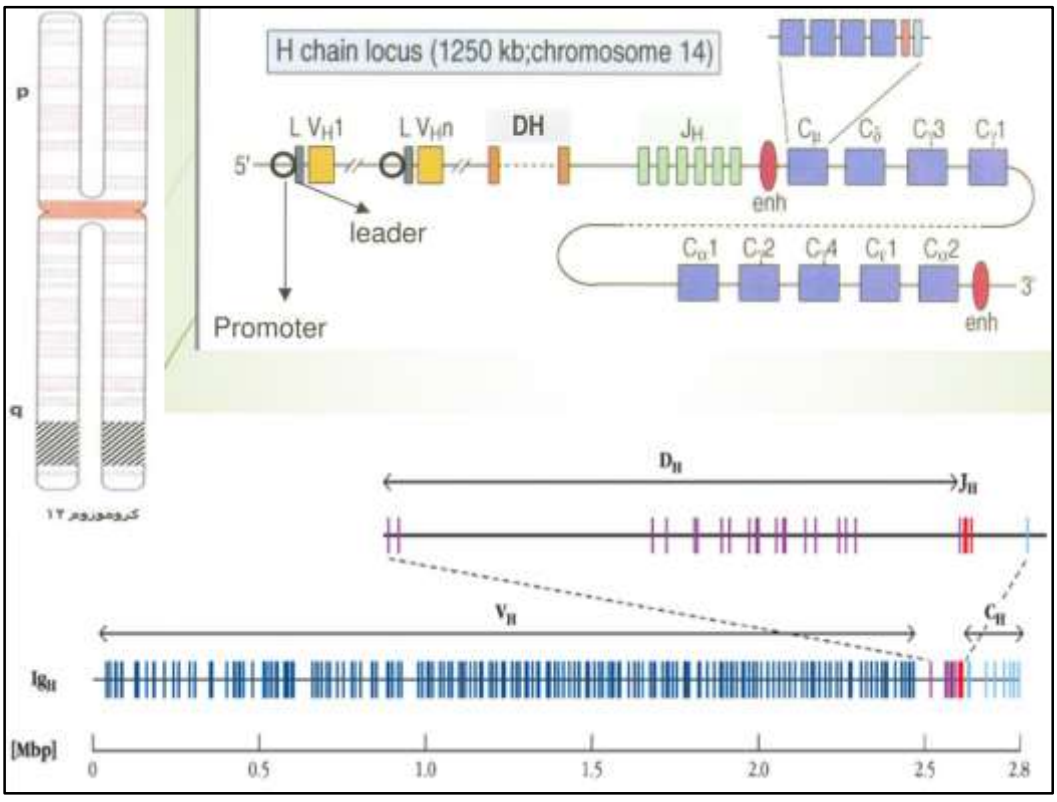

Germline configuration
V segments
D segments
J segments
Constant region exons
D to J recombination
V to DJ recombination
transcription, splicing
AAA
translation, assembly
(adapted from Janeway 2001)

| Nature of segment | Number of heavy-chain segments (estimated) | Number of κ-chain segments (estimated) | Number of λ-chain segments (estimated) |
|---|---|---|---|
| V | 45 | 41 | 33 |
| D | 23 | | |
| J | 6 | 5 | 5 |
| Possible number of combinations | 45 × 23 × 6 = 6210 | 41 × 5 = 205 | 33 × 5 = 165 |
| Possible number of heavy- and light-chain combinations in the human = 6210 × (205 + 165) = $2.3 \times 10^6$ | | | |

| Number of gene segments | | | |
|---|---|---|---|
| Segment | Light chains | | Heavy chain |
| | κ | λ | H |
| Variable (V) | 40 | 30 | 65 |
| Diversity (D) | 0 | 0 | 27 |
| Joining (J) | 5 | 4 | 6 |

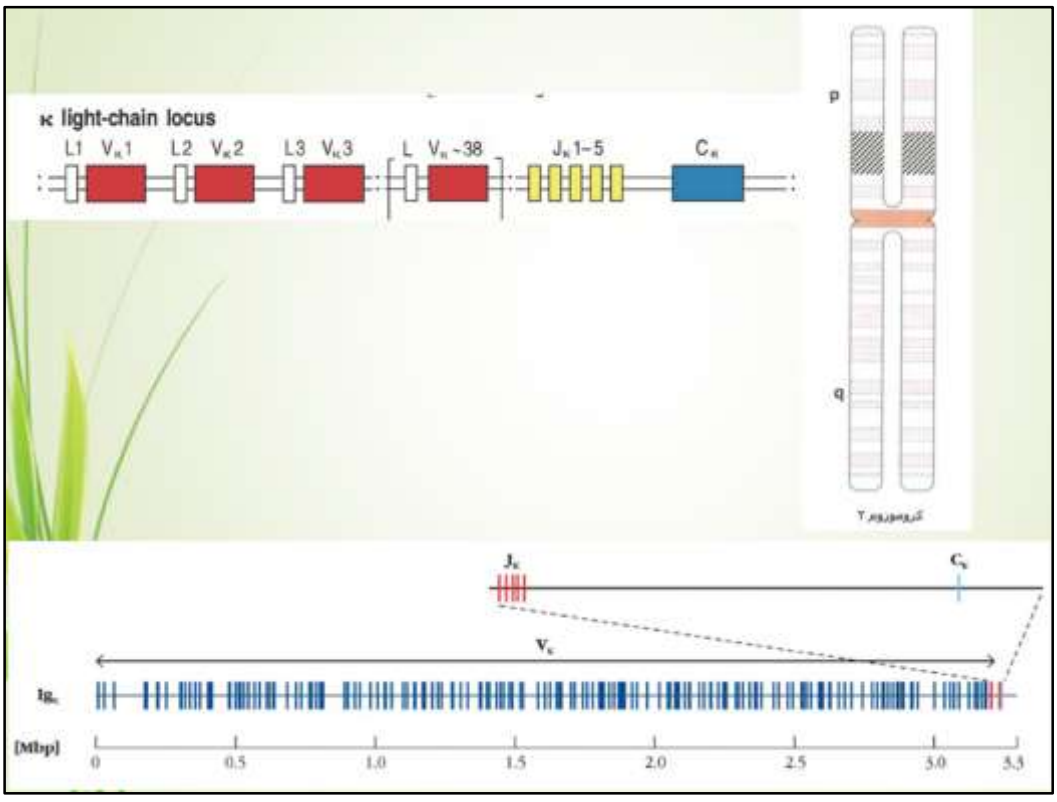
| Antibody Gene complex In Human | Chromosomal Location | Gene segments | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Type | Approximate number | | | | |
| | | | Stities | Kuby | Abbas | Klein | Janeway |
| Ig heavy chain | 14 | $V_H$ | 65 | 51 | 45 | 50 | 65 |
| | | $D_H$ | 10 | 27 | 23 | 12 | 27 |
| | | $J_H$ | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| | | $C_H$ | 9 | 9 | 9 | 9 | 9 |
| Ig κ light chain | 2 | Vκ | 30-35 | 40 | 35 | 40 | 40 |
| | | Jκ | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| | | Cκ | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| Ig λ light chain | 22 | Vλ | 100 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| | | Jλ | 6 | 4 | ۲ تا ۷ | 5 | 4 |
| | | Cλ | 6 | 4 | 7 | 7 | 4 |

ساختار ژنوم

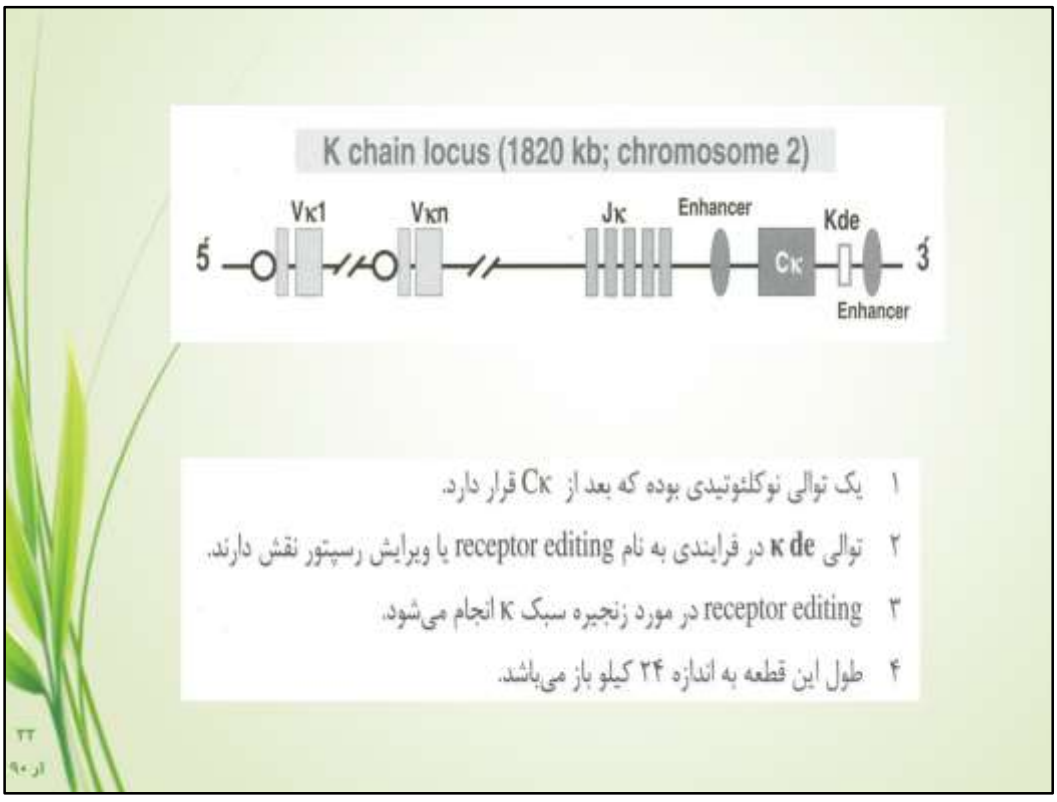



محل قرار کرفتن قطعات ژنی بخش متغبر زنجیره سنکین

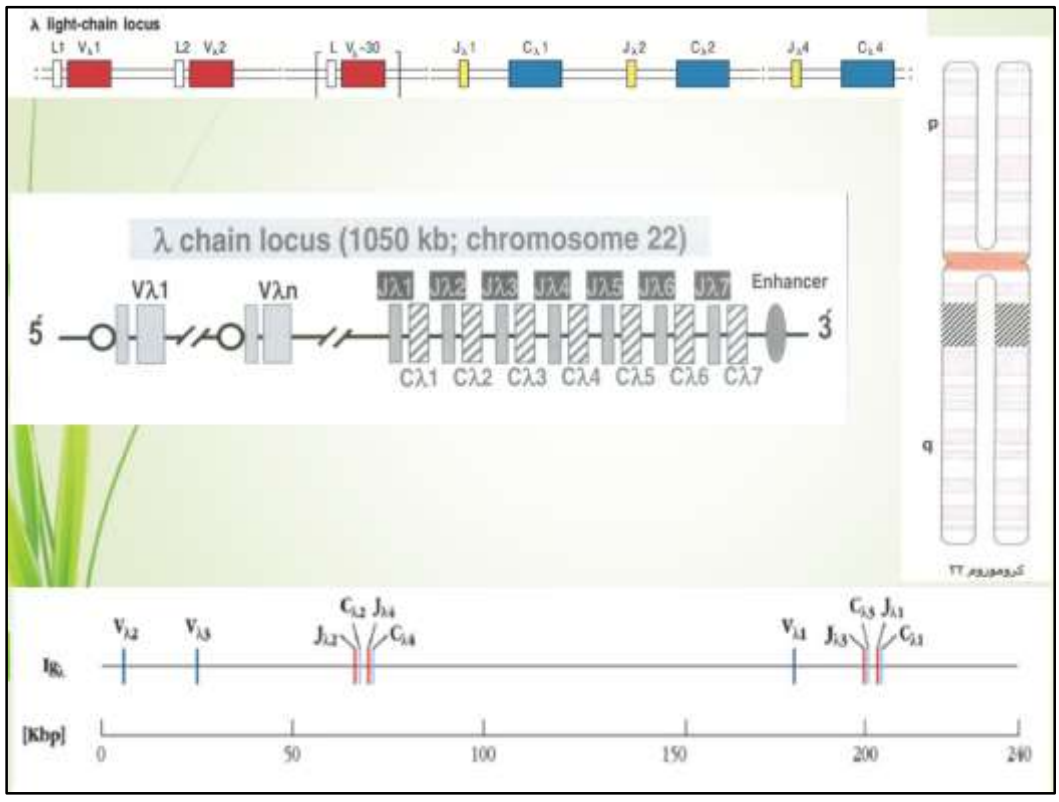
در مورد زنجیره سنکین ژنهای متعددی برای بخش ثابت وجود دارد



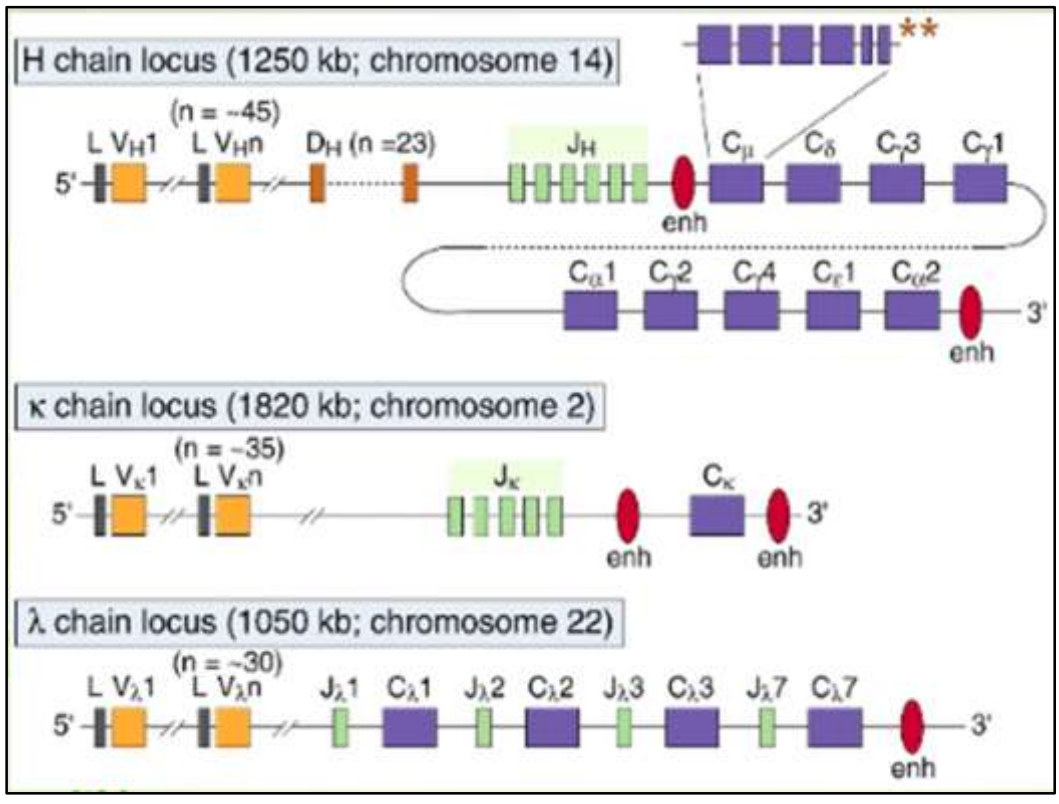

محل قرار گرفتن قطعات ژنی بخش متغیر زنجیره سبک کاپا



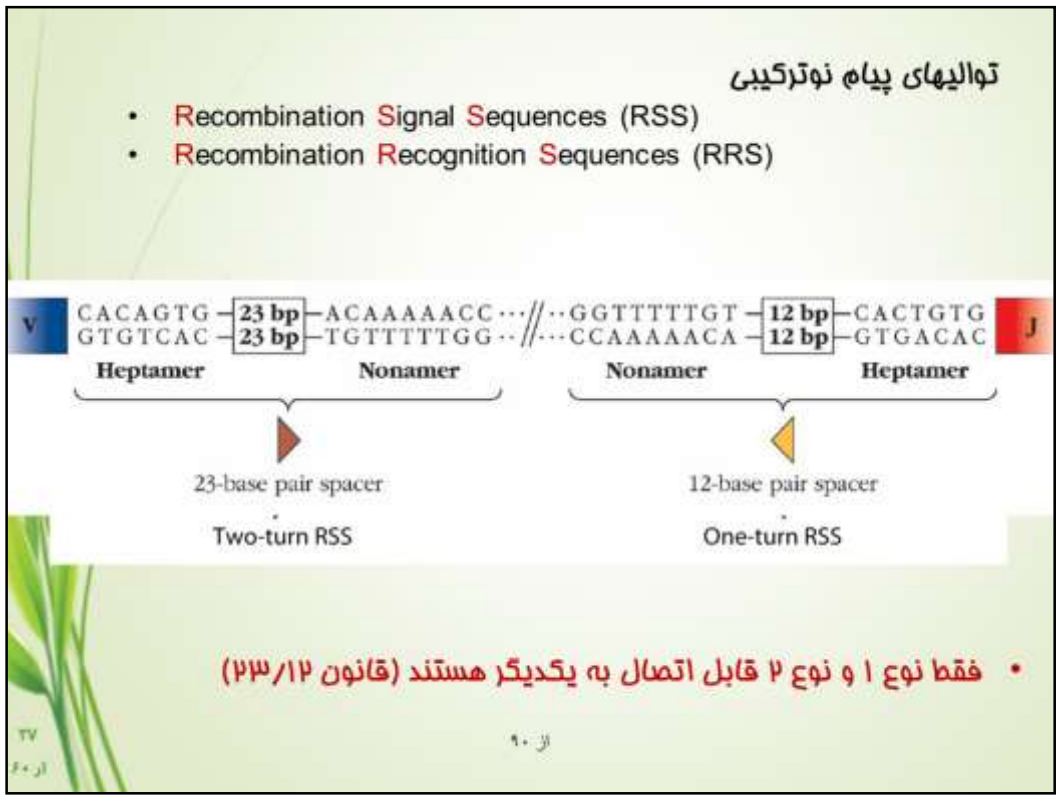

نقش Kde در مبحث ویرایش گیرنده مورد توجه قرار میگیرد



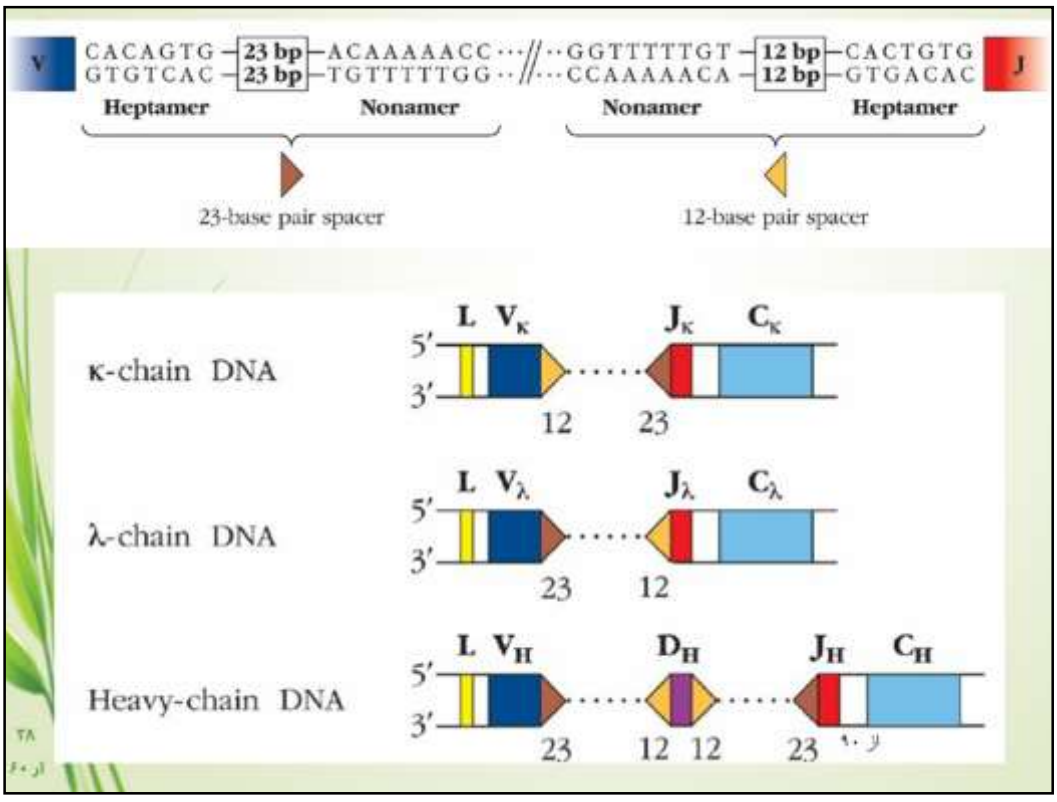

محل قرار گرفتن قطعات ژنی بخش متغیر زنجیره سبک لاندا
در کنار هر قطعه j یک قطعه ثابت وجود دارد


H chain locus (1250 kb; chromosome 14)
(n = ~45)
L VH1
L VHn
DH (n =23)
JH
Cμ
Cδ
Cγ3
Cγ1
5'
enh
Cα1
Cγ2
Cγ4
Cε1
Cα2
3'
enh
κ chain locus (1820 kb; chromosome 2)
(n = ~35)
L Vκ1
L Vκn
Jκ
Cκ
5'
3'
enh
enh
λ chain locus (1050 kb; chromosome 22)
(n = ~30)
L Vλ1
L Vλn
Jλ1
Cλ1
Jλ2
Cλ2
Jλ3
Cλ3
Jλ7
Cλ7
5'
3'
enh

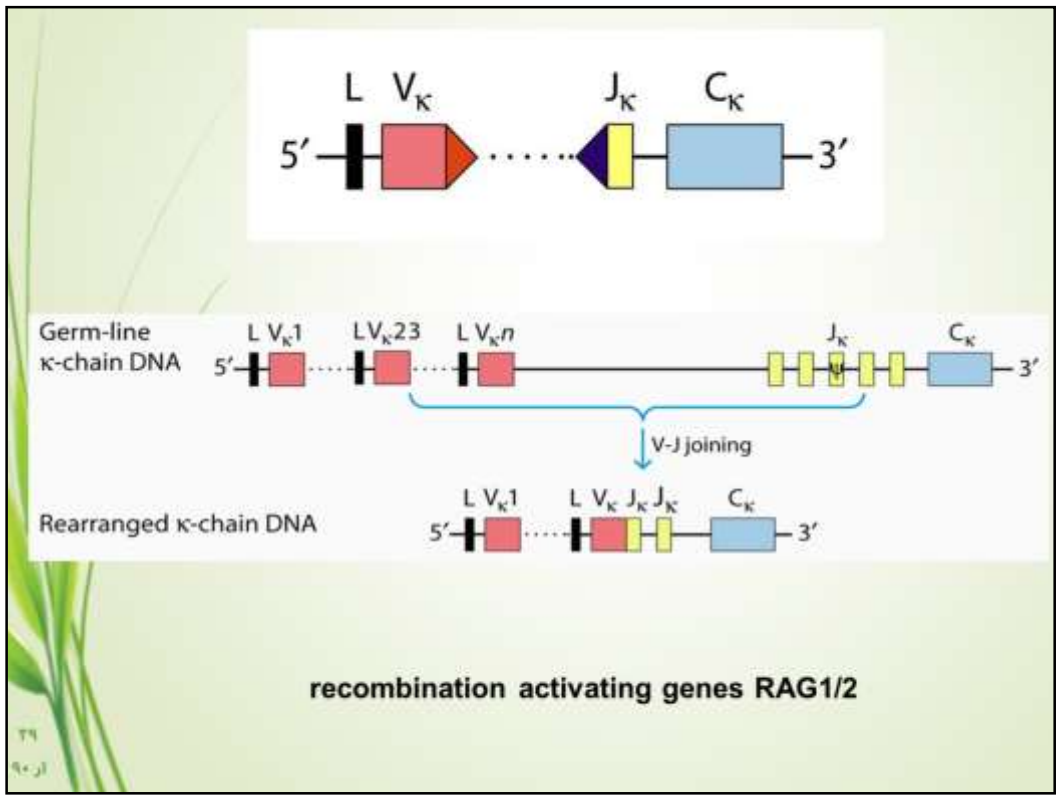
مکانیسم بازآرائی



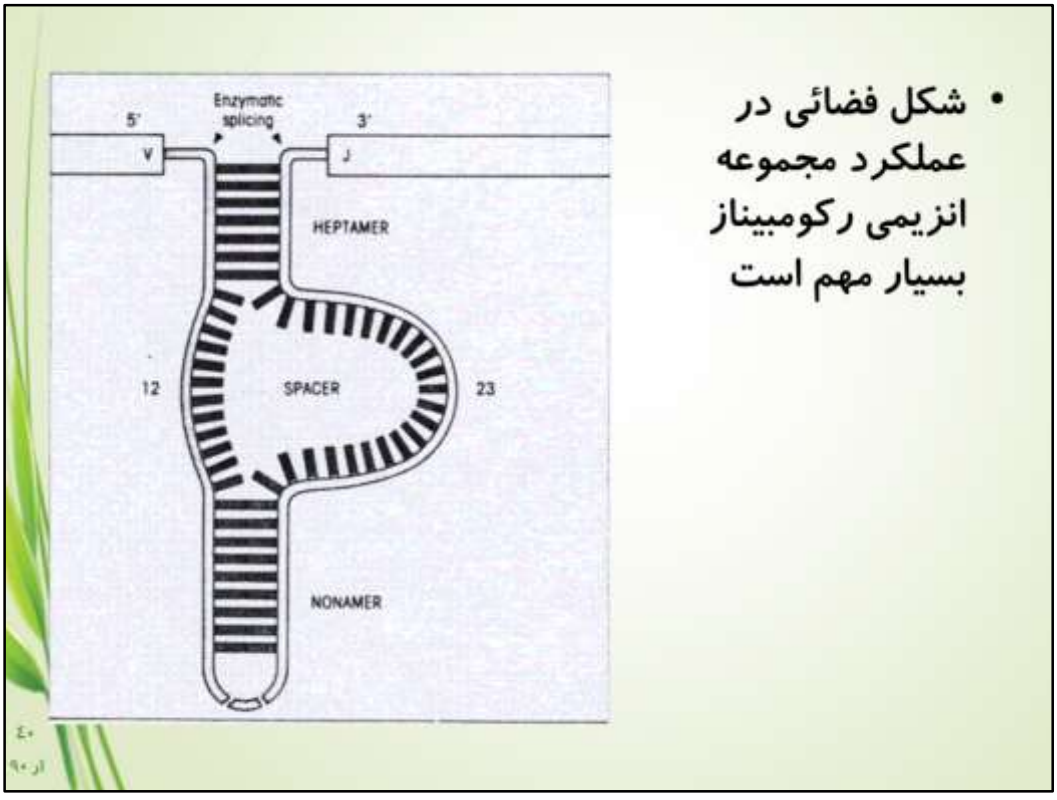

در ابتدا یا در انتهای قطعات ژنی توالیهای پیام نوترکیبی وجود دارند
دو نوع مختلف از این توالیهای نوترکیبی وجود دارد



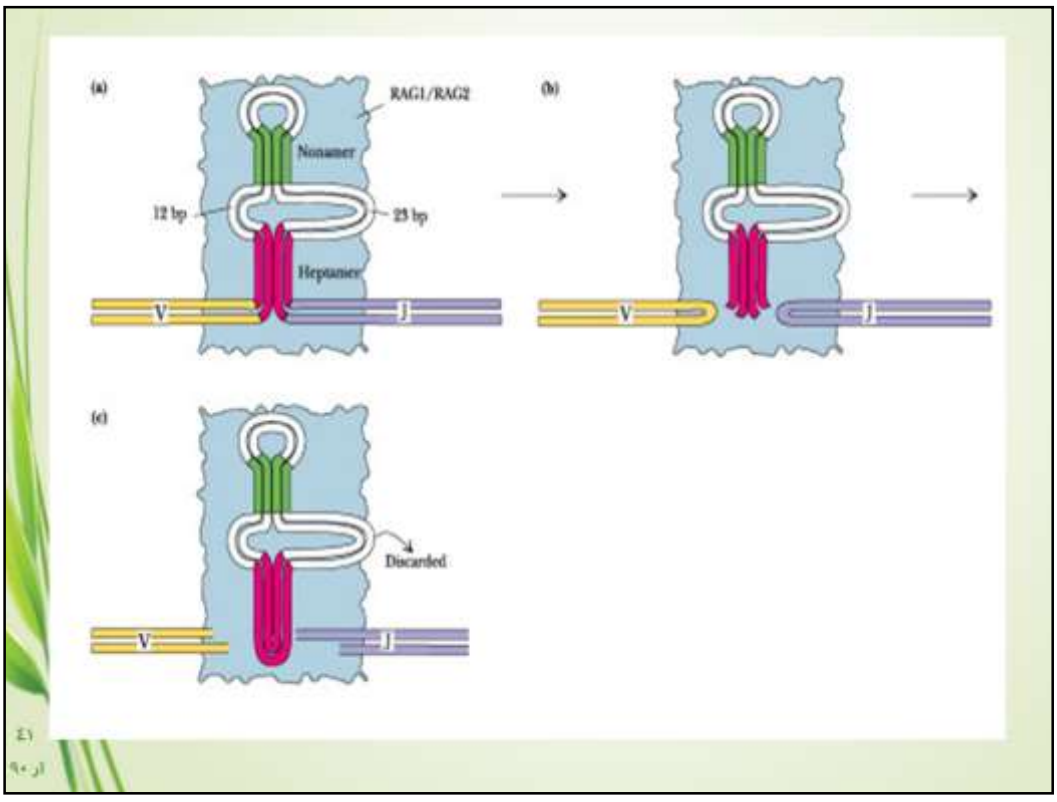

در زنجیره سبک یک نوع توالی در ۳ قطعه V و نوع دیگر در ۵ قطعه J دیده میشود
در زنجیره سنگین توالیهای دو طرف قطعه D مشابه هم و توالهای متصل به V و J هم مشابهند



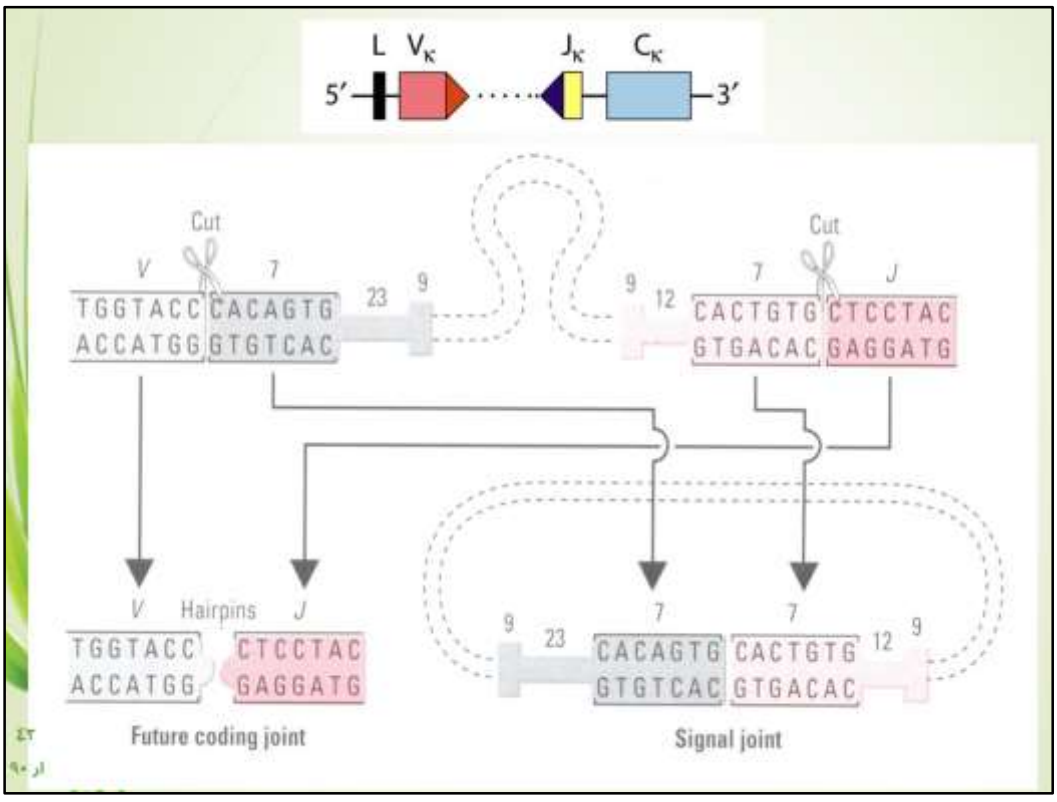

انزیمهای مسئول شناسایی توالیهای نوترکیبی فقط توالی نوع یک را به نوع دو منصل میکنند بنابراین در زنجیره سبک فقط قطعات V به J متصل میشود



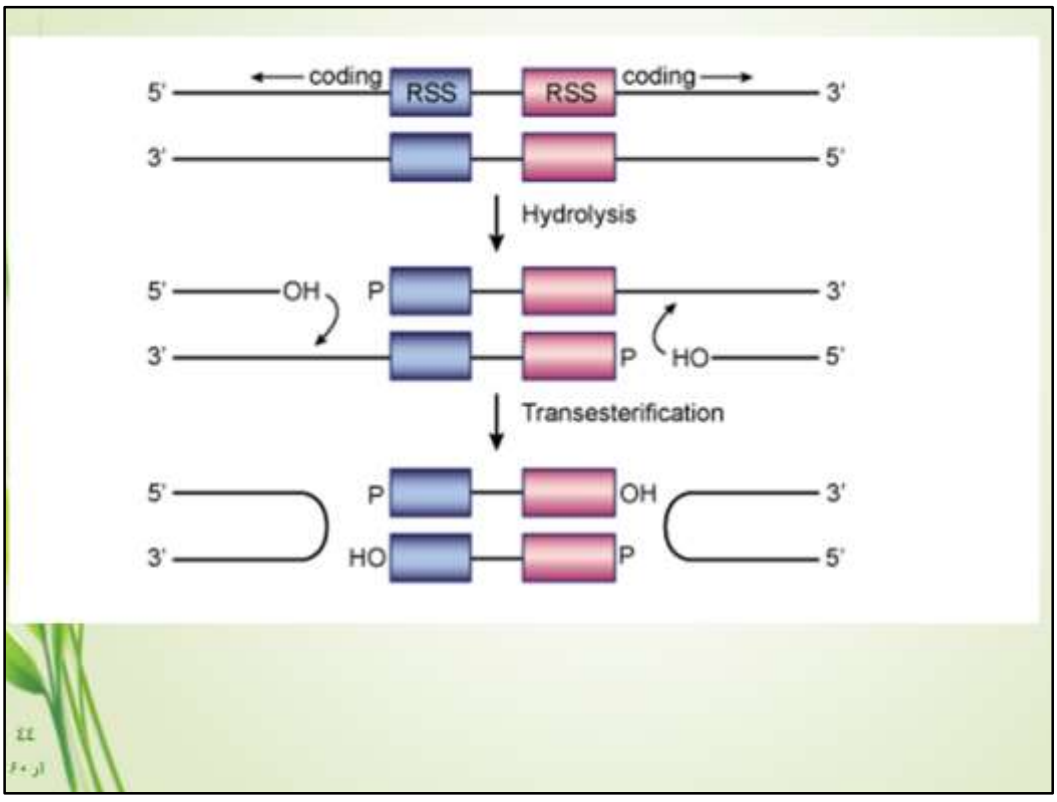

شکل فضایی که توالیهای نوترکیبی ۱ و ۲ با هم تشکیل میدهند تا امکان ادامه یازارایی فراهم شود



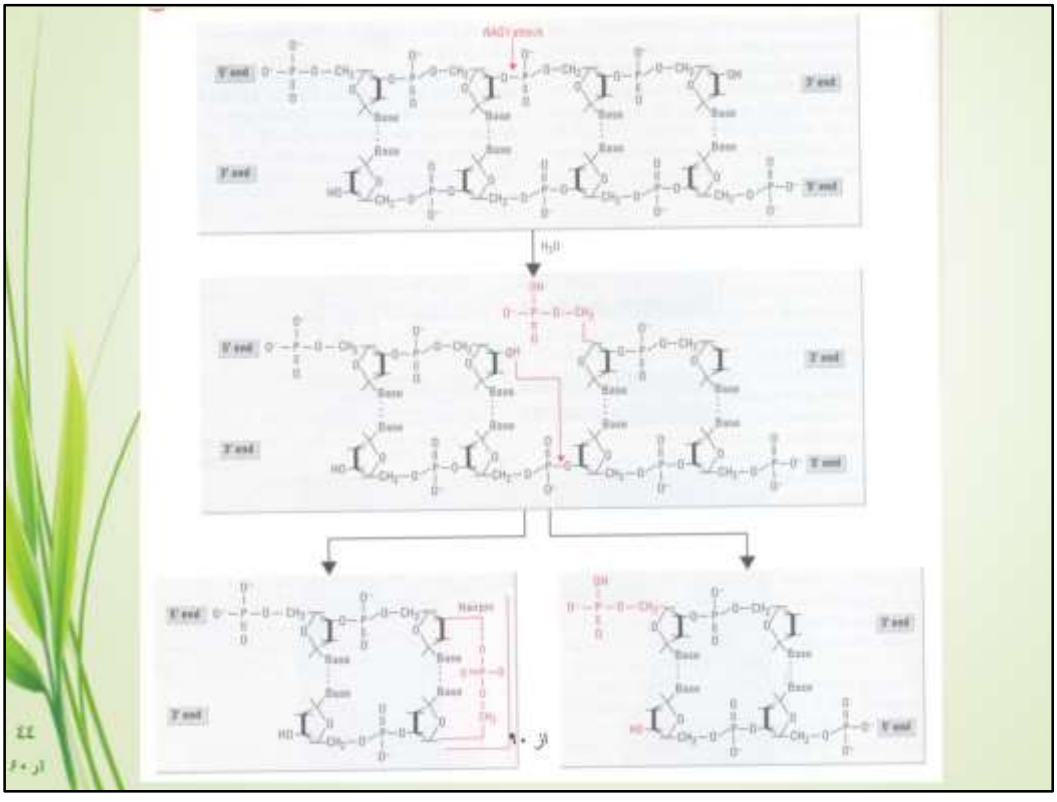

ناحیه بین قطعات به صورت حلقه خارج میشود (شامل توالیهای پیام) و نواحی قطعات باید به هم متصل شوند

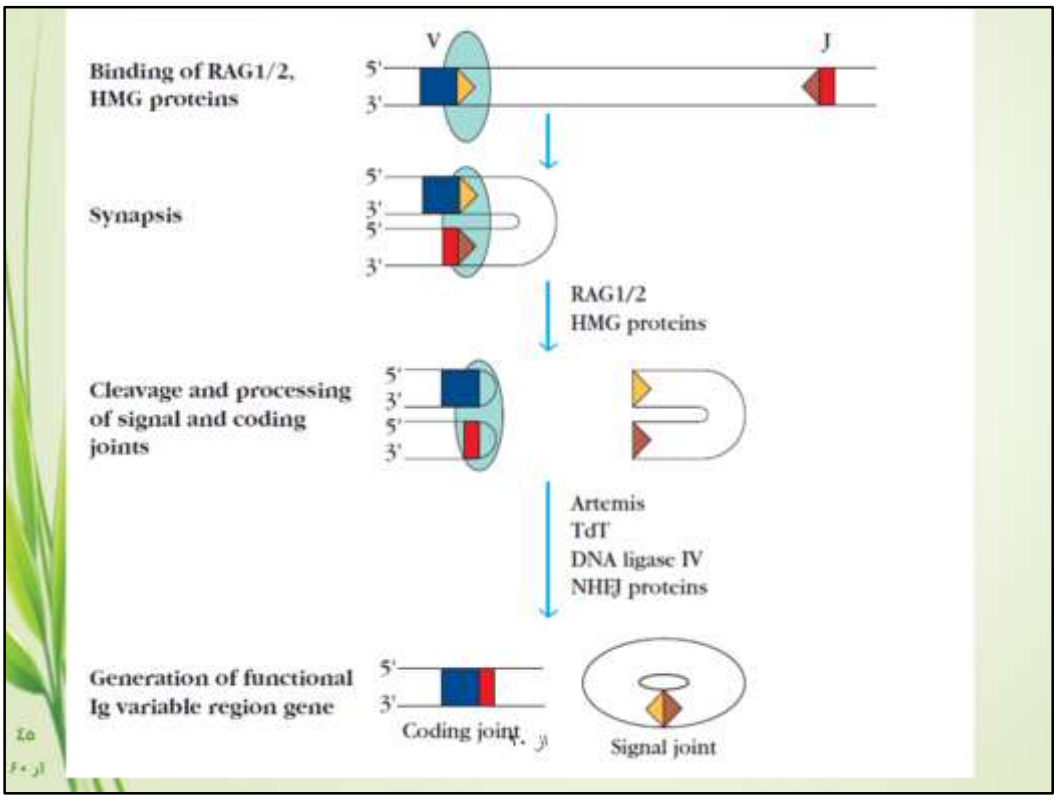


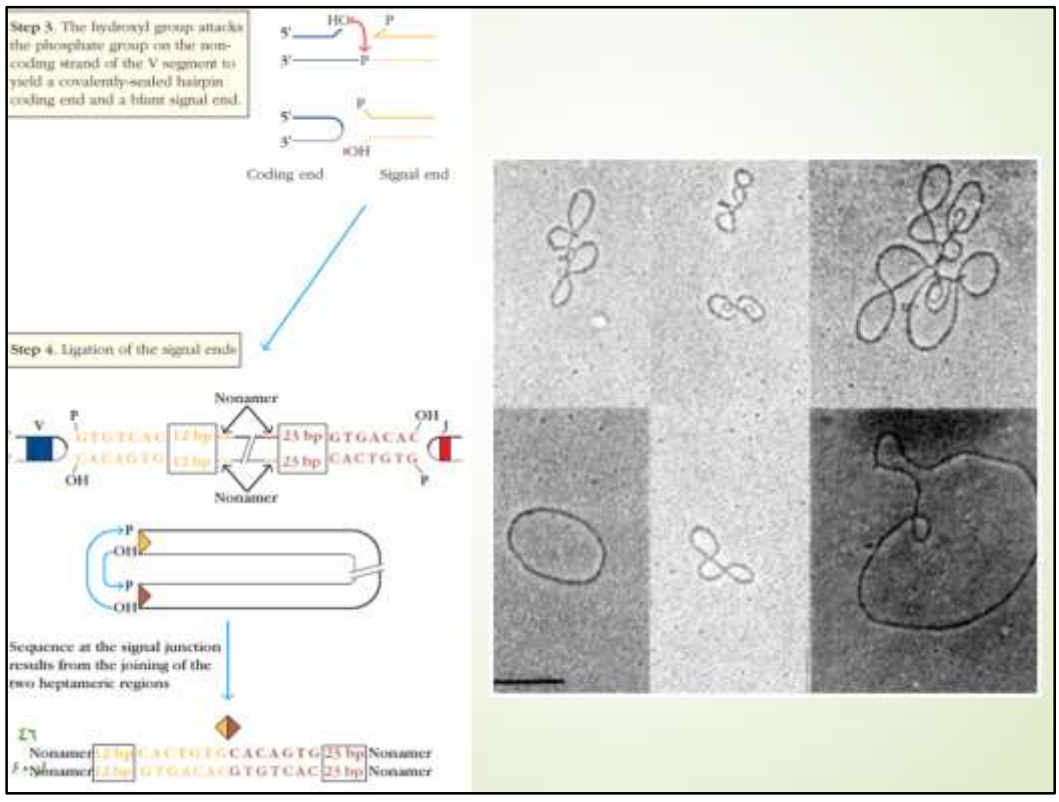

برش DNA در مرز بین قطعات و توالی های نوترکیبی انجام میشود



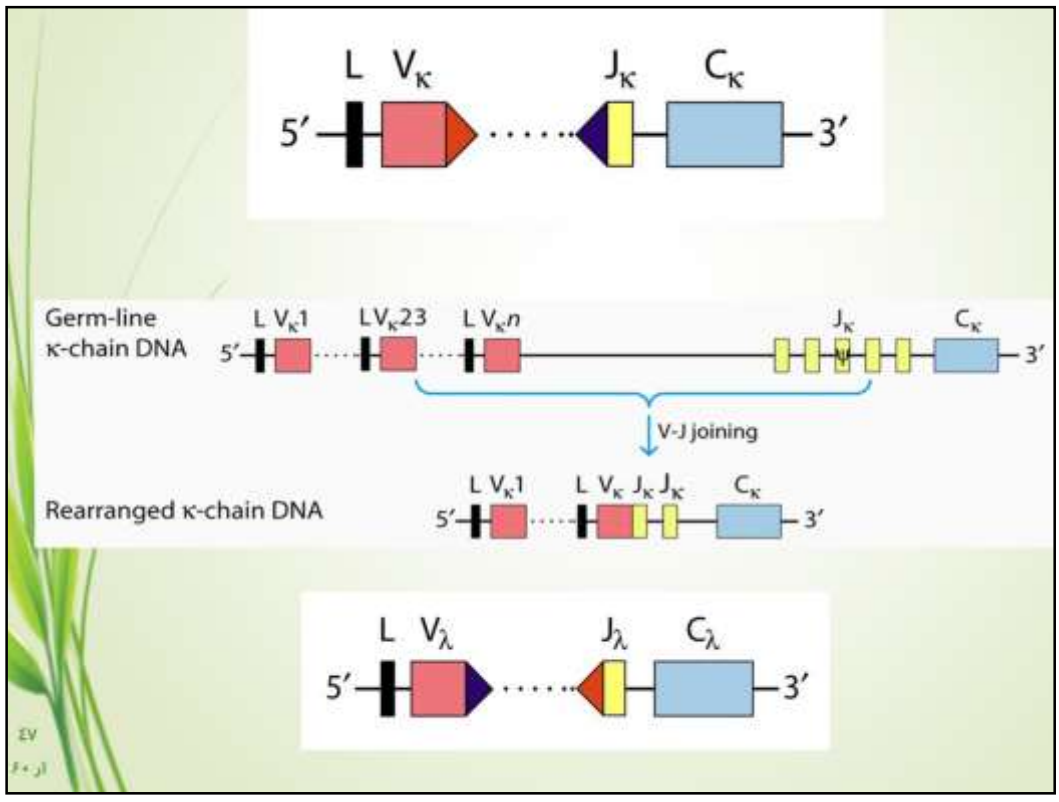

**گروه 3'-OH از رشته بریده‌شدهٔ DNA به پیوند فسفودی‌استر که رشتهٔ مقابل را به RSS متصل می‌کند حمله می‌کند و سبب ایجاد یک ساختمان شبیه سنجاق‌سر در انتهای بریده توالی رمزدهنده و یک بریدگی تخت در هر دو رشته با انتهای 5' فسفوریله در محل RSS می‌شود.**



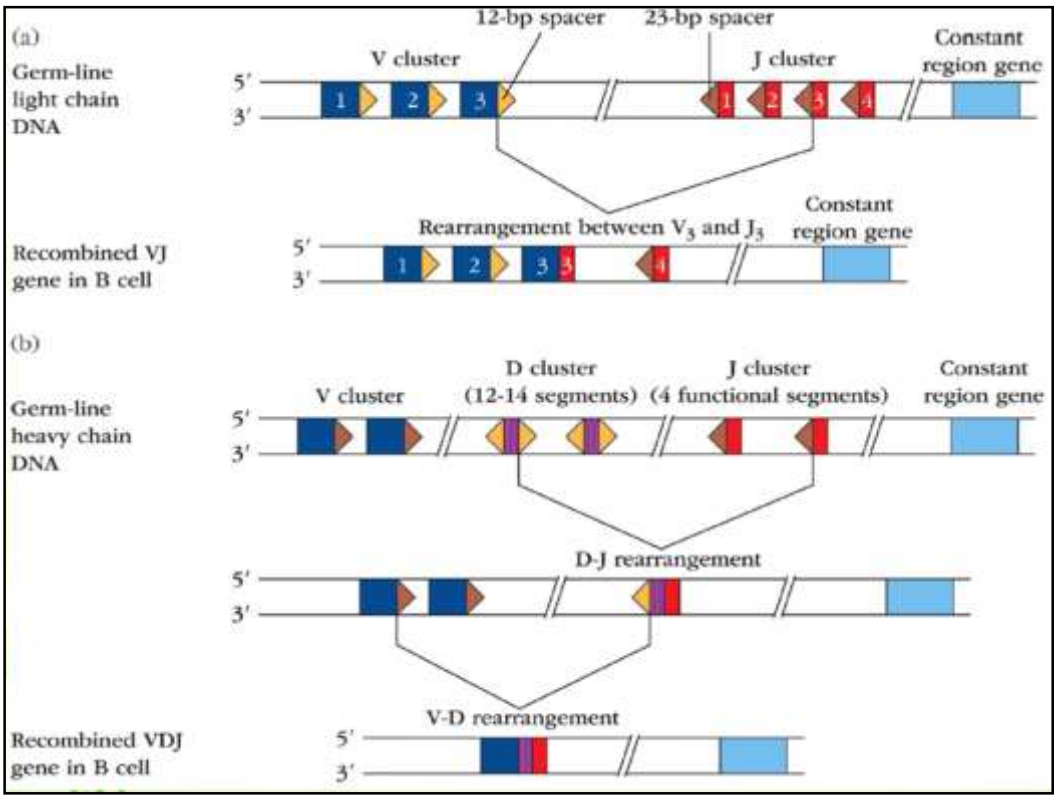

Binding of RAG1/2, HMG proteins
V
J
5'
3'
Synapsis
RAG1/2
HMG proteins
Cleavage and processing of signal and coding joints
Artemis
TdT
DNA ligase IV
NHEJ proteins
Generation of functional Ig variable region gene
Coding joint
Signal joint



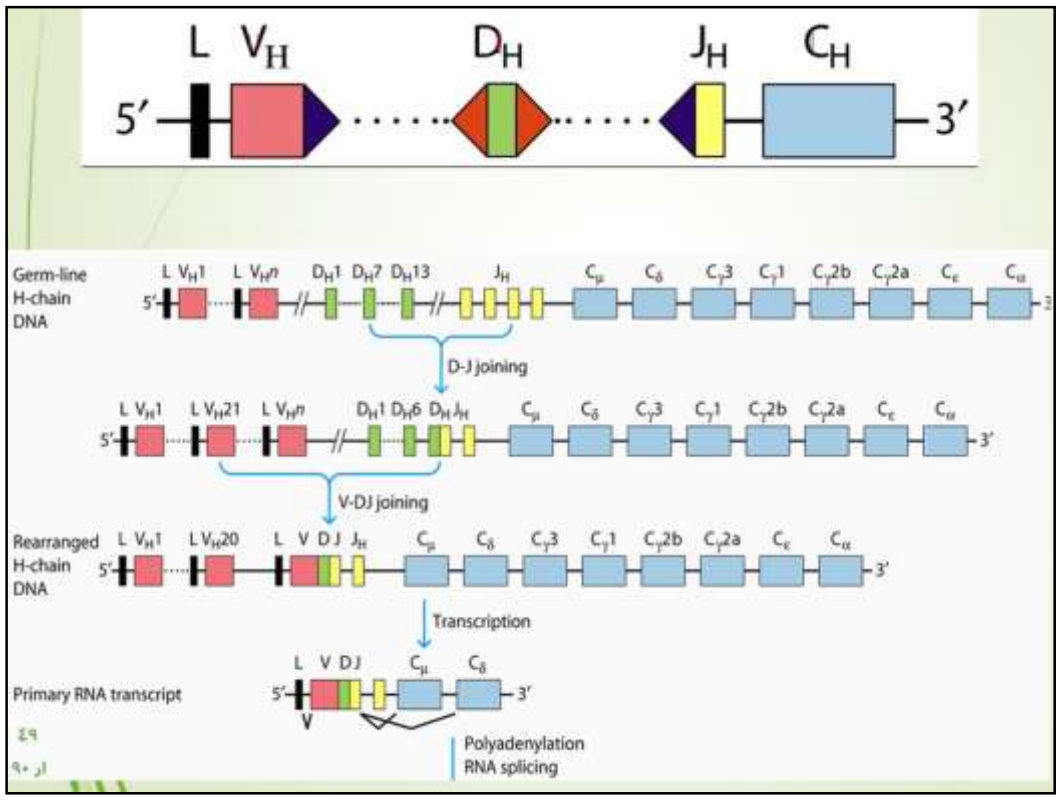

آزمایشات وجود حلقه های DNA بریده شده را در سلولهای B در حال نمو نشان میدهند



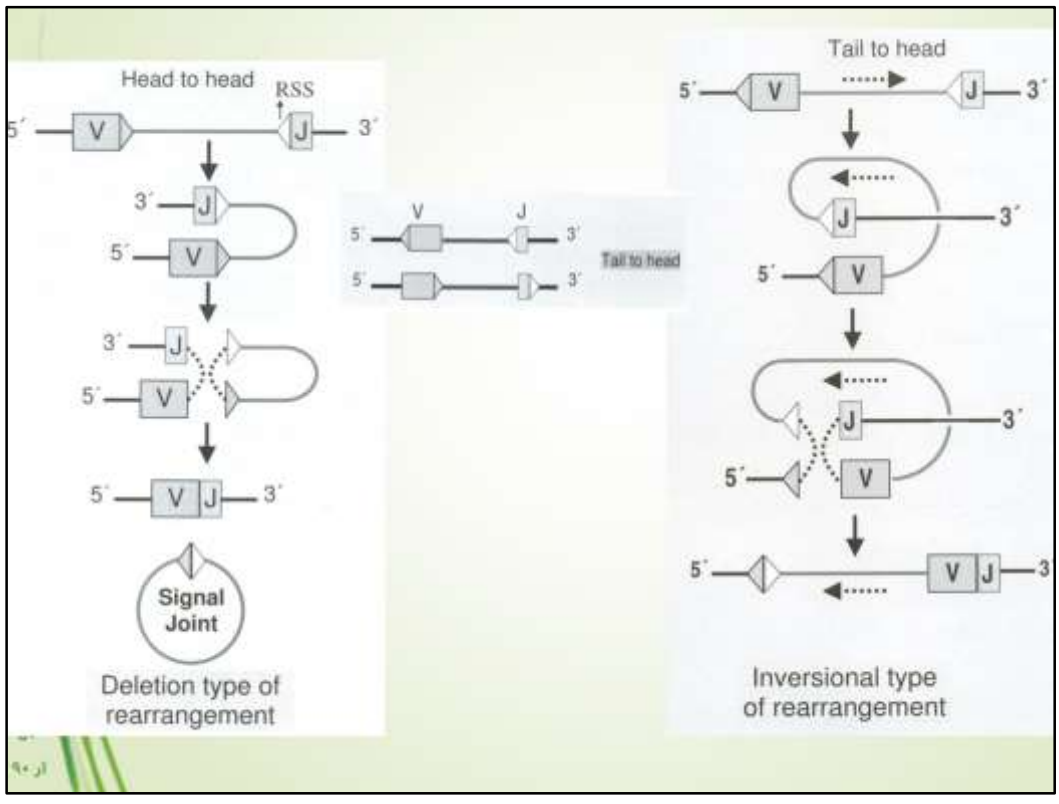

در زنجیره سبک لاندا نیز الگوی قطعات و توالیهای RSS بسیارمشابه کاپا با تفاوت مختصر است



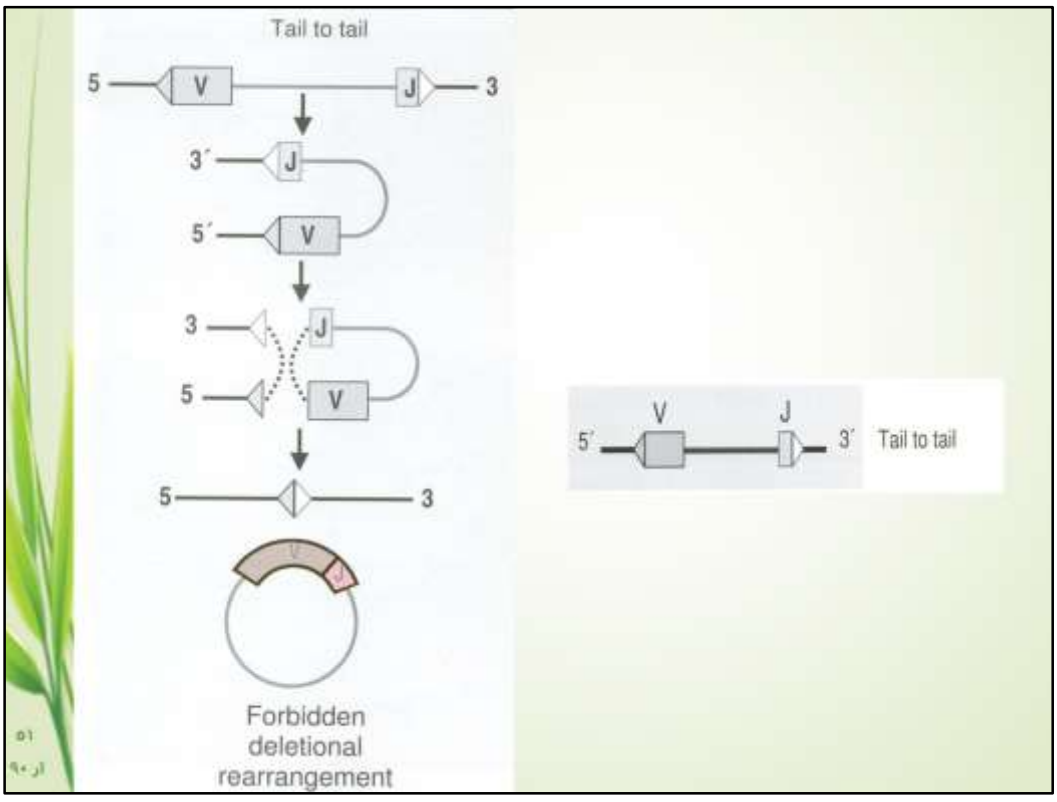

خلاصه ای از مراحل بازآرائی روی زنجیره سنگین



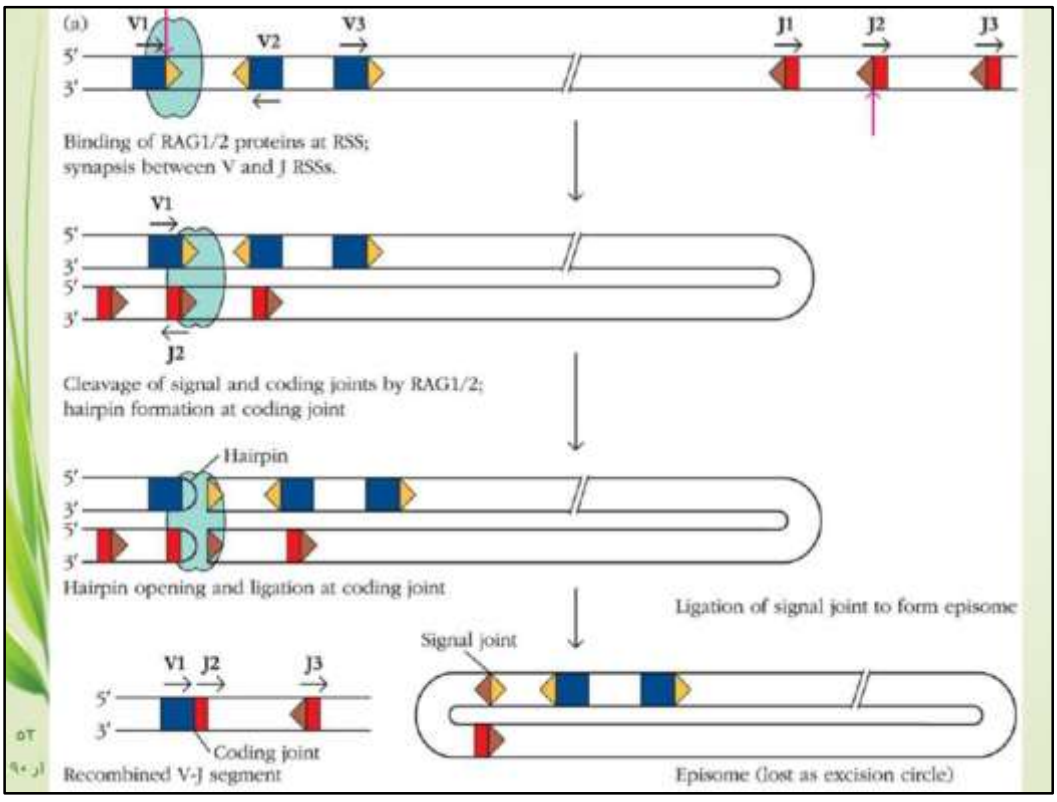

در زنجیره سنگین توالیهای دو طرف قطعه D مشابه هم و توالهای متصل به V و J هم مشابهند بنابراین قطعه J نمیتواند مستقیما به قطعه V متصل شود



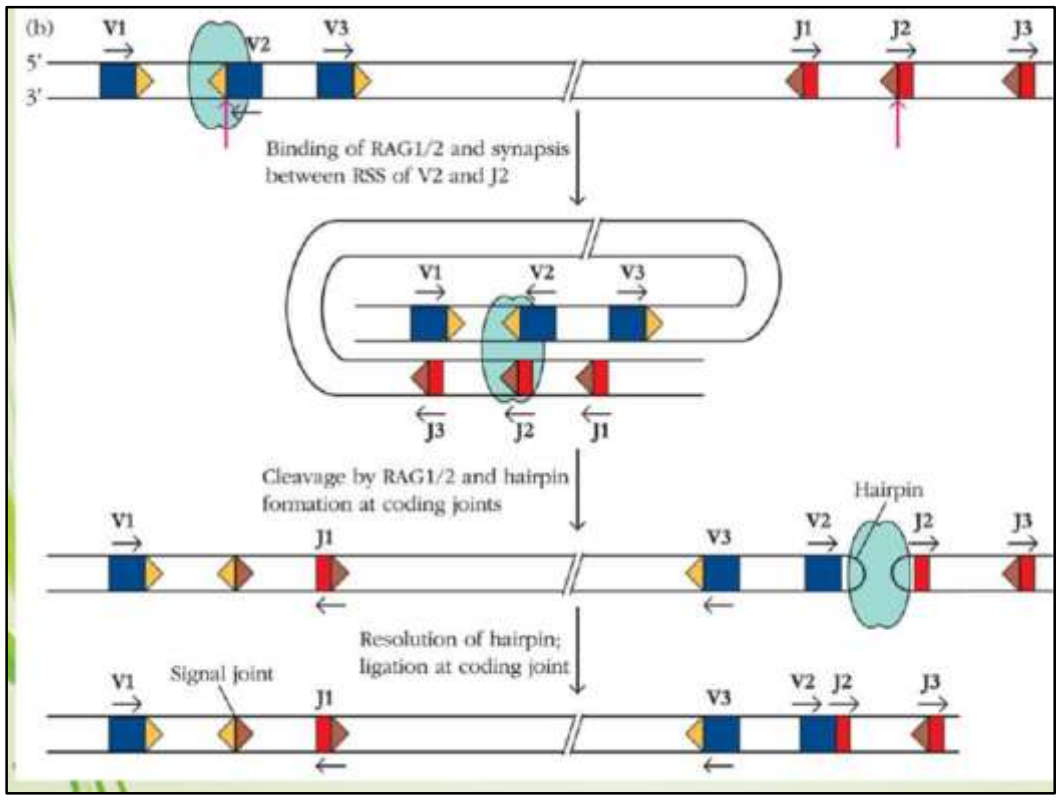

اگر جهت قرار گرفتن توالیها به شکل روبروی هم نباشد به جای حذف ممکن است معکوس شدن DNA بین دو قطعه اتفاق بیفتد




و در صورتی که قطعات در جهت پشت به هم باشند قطعات داخل حلقه قرار گرفته حذف میشوند و محصولی ایجاد نمیشود

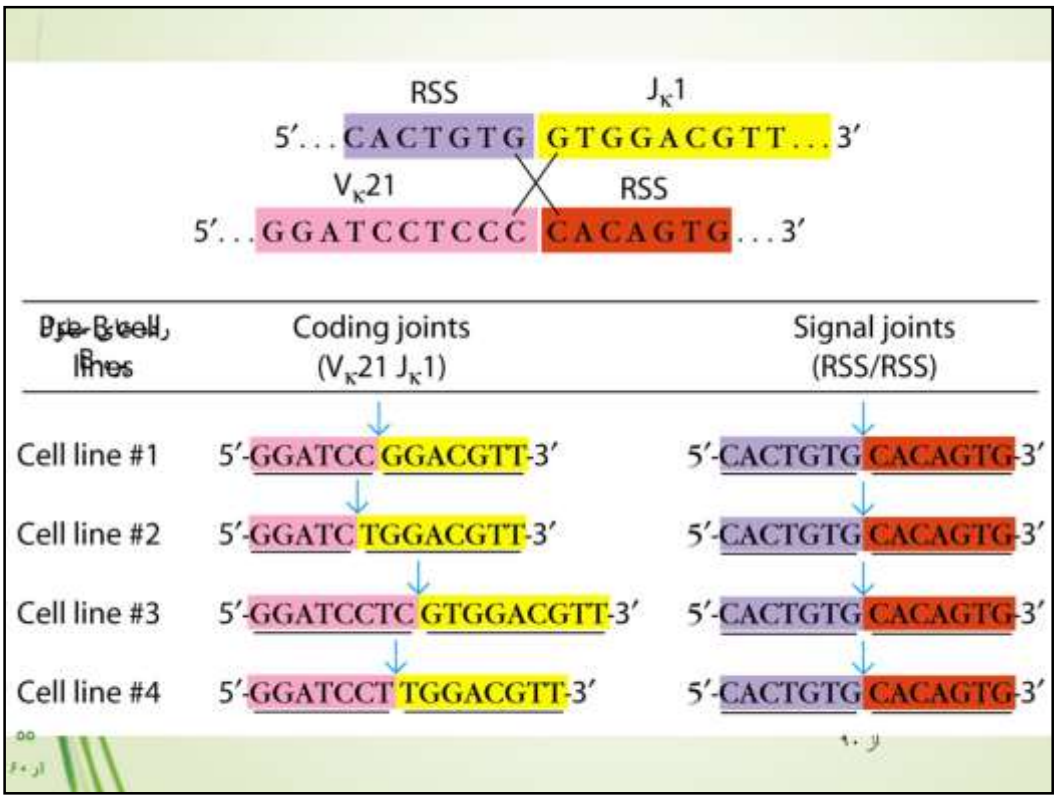



روش رایج حذف DNAبینابین به صورت حلقه

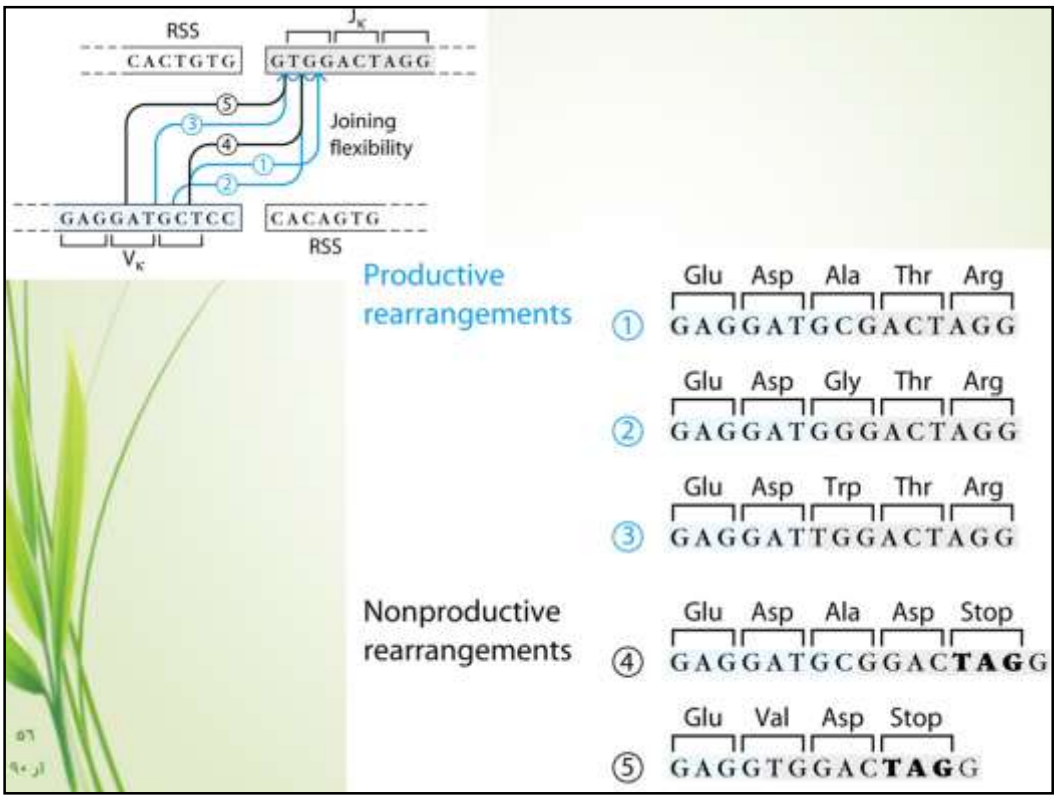



معکوس شدن DNA بینابینی

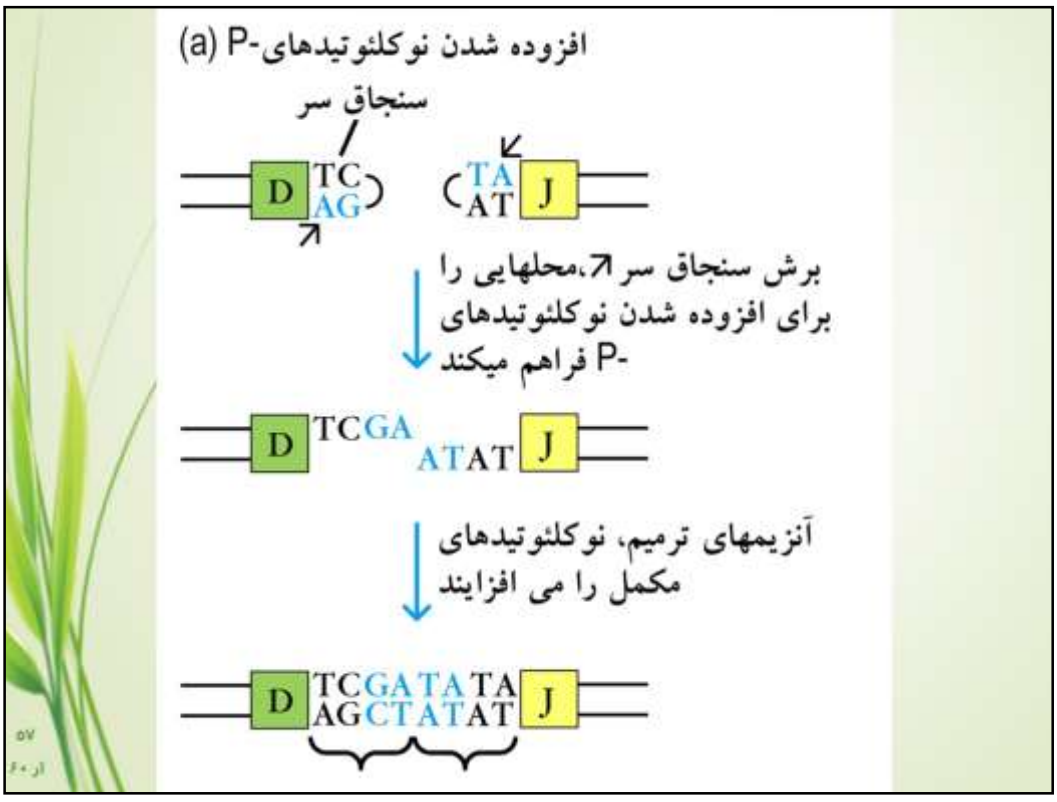
سایر مکانیسم‌های ایجاد تنوع



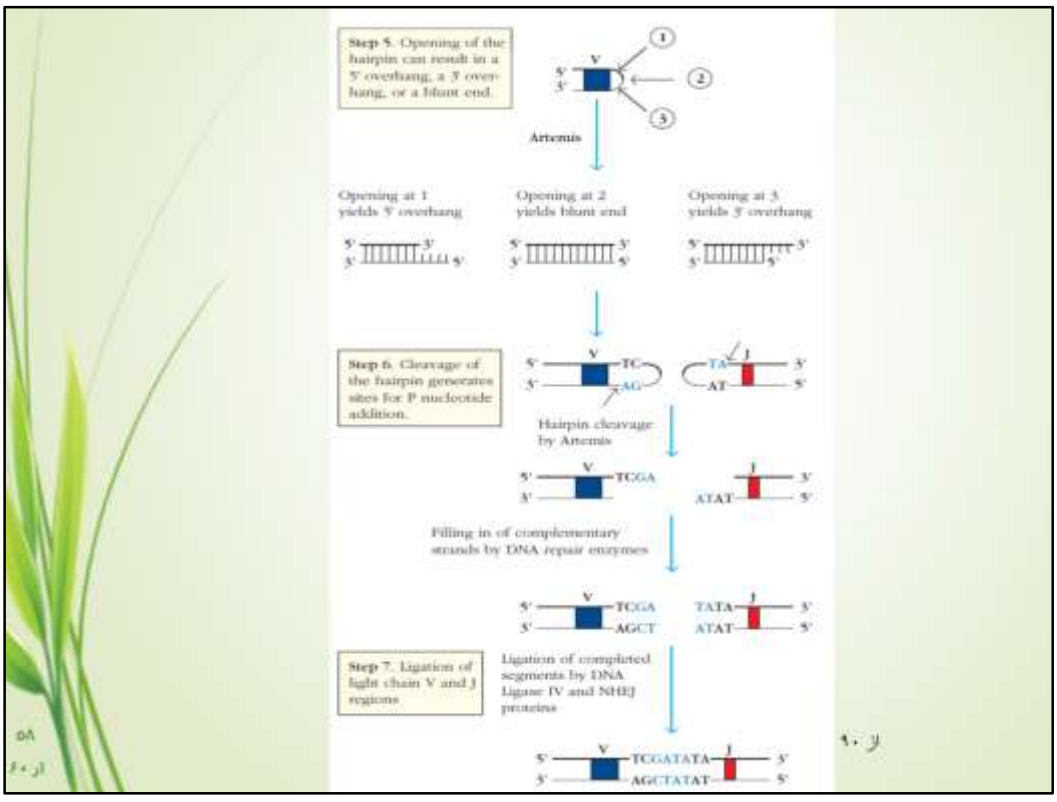

انعطاف پذیری ذر محل برش به این معناست که انزیم ممکن است جند نوکلئوتید بالاتر یا پائین تر از محل دقیق قطعه و توالی RSS را برش دهد

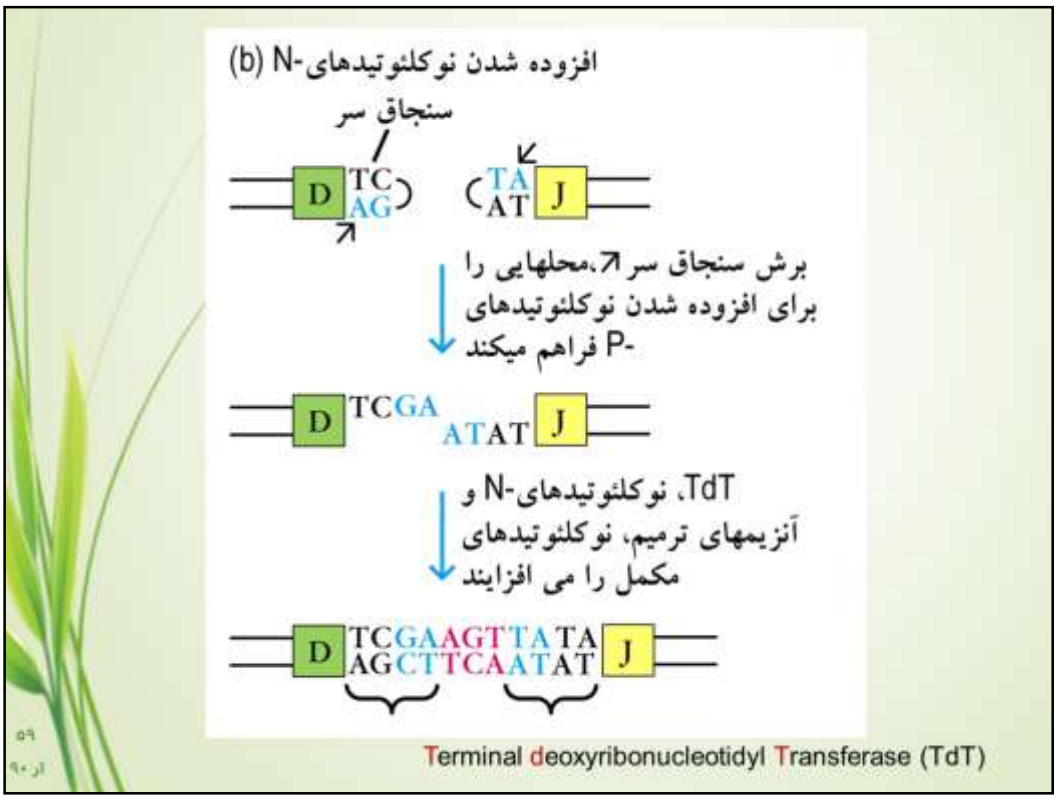


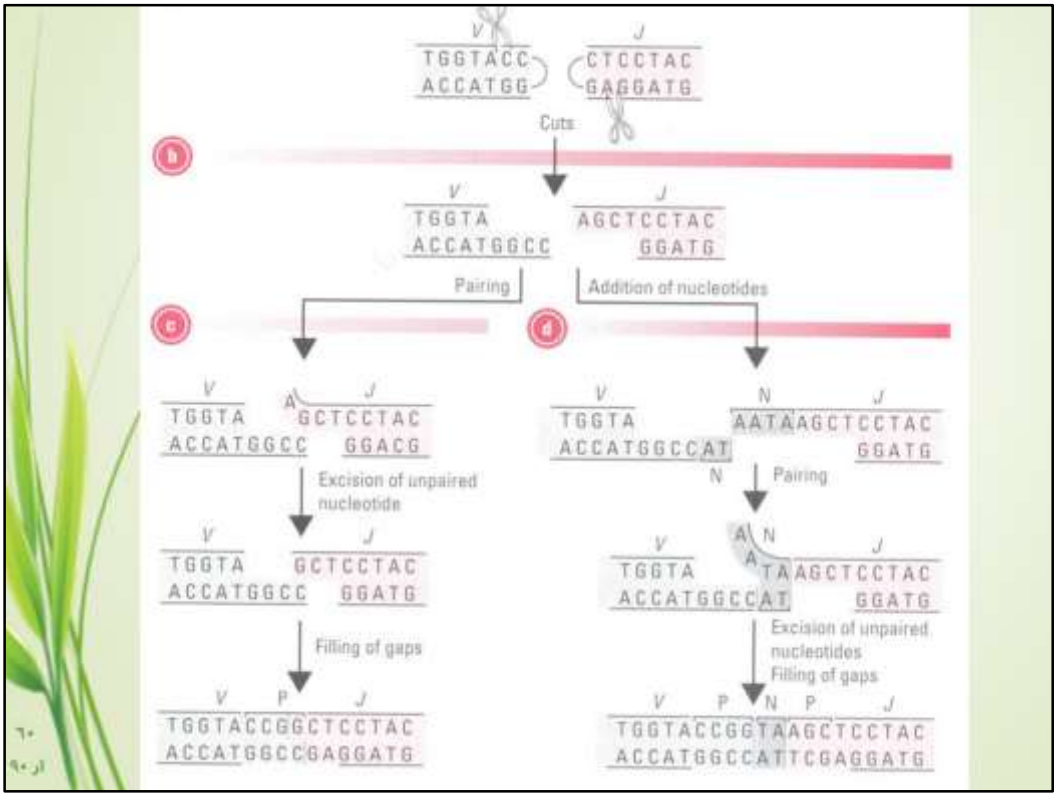

انعطاف پذیری ذر محل برش باعث افزایش تنوع میشود ولی امکان بازآرائی ناموفق هم بیشتر میشود




انتهای قطعات که به شکل سنجاق سری بود باید باز شده و دوباره متصل شود و این هم میتواند به جند شکل اتفاق بیفتد


Step 5. Opening of the hairpin can result in a 5′ overhang, a 3′ overhang, or a blunt end.
Artemis
Opening at 1 yields 5′ overhang
Opening at 2 yields blunt end
Opening at 3 yields 5′ overhang
Step 6. Cleavage of the hairpin generates sites for P nucleotide addition.
Hairpin cleavage by Artemis
Filling in of complementary strands by DNA repair enzymes
Step 7. Ligation of light chain V and J regions
Ligation of completed segments by DNA Ligase IV and NHEJ proteins


(b) افزوده شدن نوکلئوتیدهای-N
سنجاق سر
D
TC
AG
TA
AT
J
برش سنجاق سر↗،محلهایی را
برای افزوده شدن نوکلئوتیدهای
P- فراهم میکند
D
TCGA
ATAT
J
TdT، نوکلئوتیدهای-N و
آنزیمهای ترمیم، نوکلئوتیدهای
مکمل را می افزایند
D
TCGAAGTTATA
AGCTTCAATAT
J
Terminal deoxyribonucleotidyl Transferase (TdT)


V
J
TGGTACC
ACCATGG
CTCCTAC
GAGGATG
Cuts
TGGTA
ACCATGGCC
AGCTCCTAC
GGATG
Pairing
Addition of nucleotides
A
GCTCCTAC
GGACG
Excision of unpaired nucleotide
GCTCCTAC
GGATG
Filling of gaps
P
TGGTACCGGCTCCTAC
ACCATGGCCGAGGATG
N
AATAAGCTCCTAC
GGATG
ACCATGGCCAT
TAAGCTCCTAC
Excision of unpaired nucleotides
Filling of gaps
TGGTACCGGTAAGCTCCTAC
ACCATGGCCATTCGAGGATG

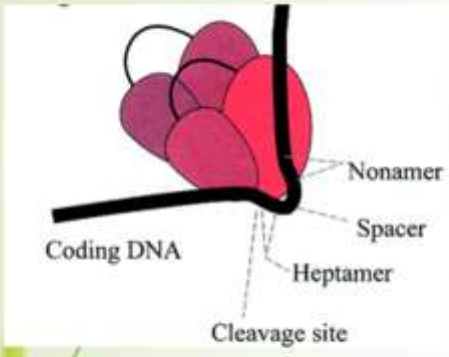
- وجود قطعات ژنی متعدد DNA-جنینی
- تنوع در اثر اتصال قطعات V-(D)-J متفاوت
- انعطاف‌پذیری در محل اتصال
- اضافه شدن نوکلئوتیدهای-P
- اضافه شدن نوکلئوتیدهای-N
- تنوع در اثر اتصال زنجیره‌های سبک و سنگین متفاوت
- هیپرموتاسیون سوماتیک

| Source of variation | CDR1 | CDR2 | CDR3 |
|---|---|---|---|
| Sequence encoded by: | V segment | V segment | $V_L$-$J_L$ junction; $V_H$-$D_H$-$J_H$ junctions |
| Junctional flexibility | – | – | + |
| P-nucleotide addition | – | – | + |
| N-nucleotide addition* | – | – | + |
| Somatic hypermutation | + | + | + |

*N-nucleotide addition occurs only in heavy-chain DNA.

انزیم‌ها و پروتئین‌های نوترکیبی

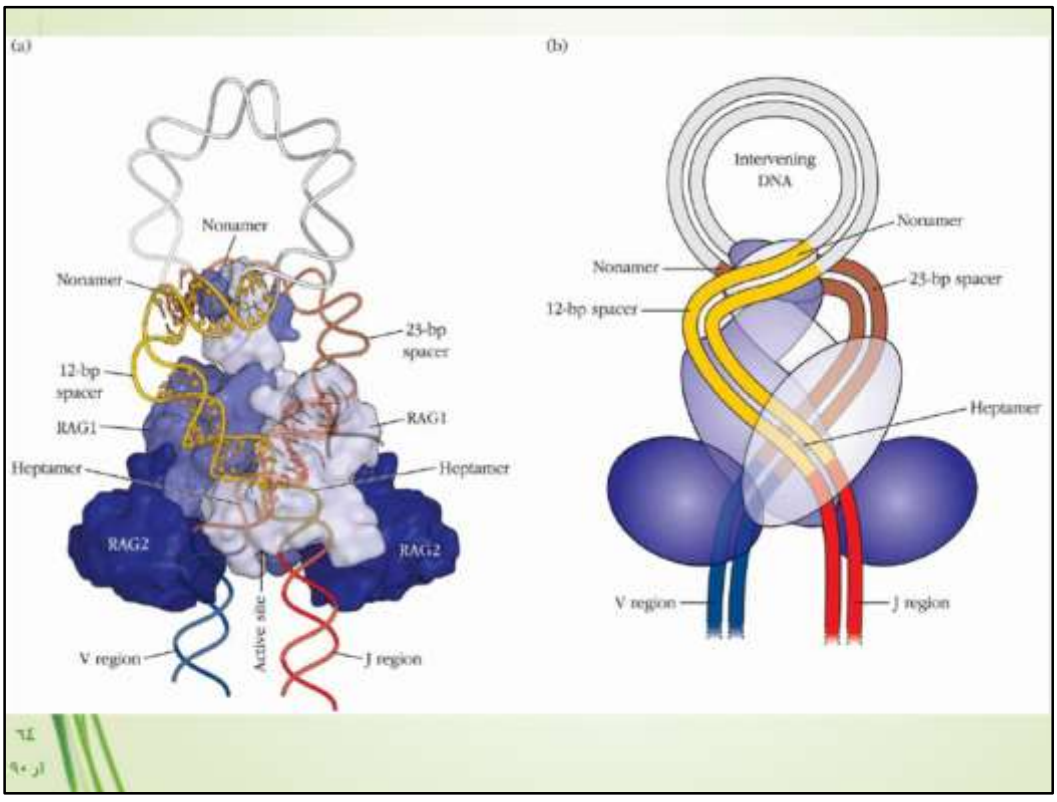
## مسئول اصلی این فعالیت؟

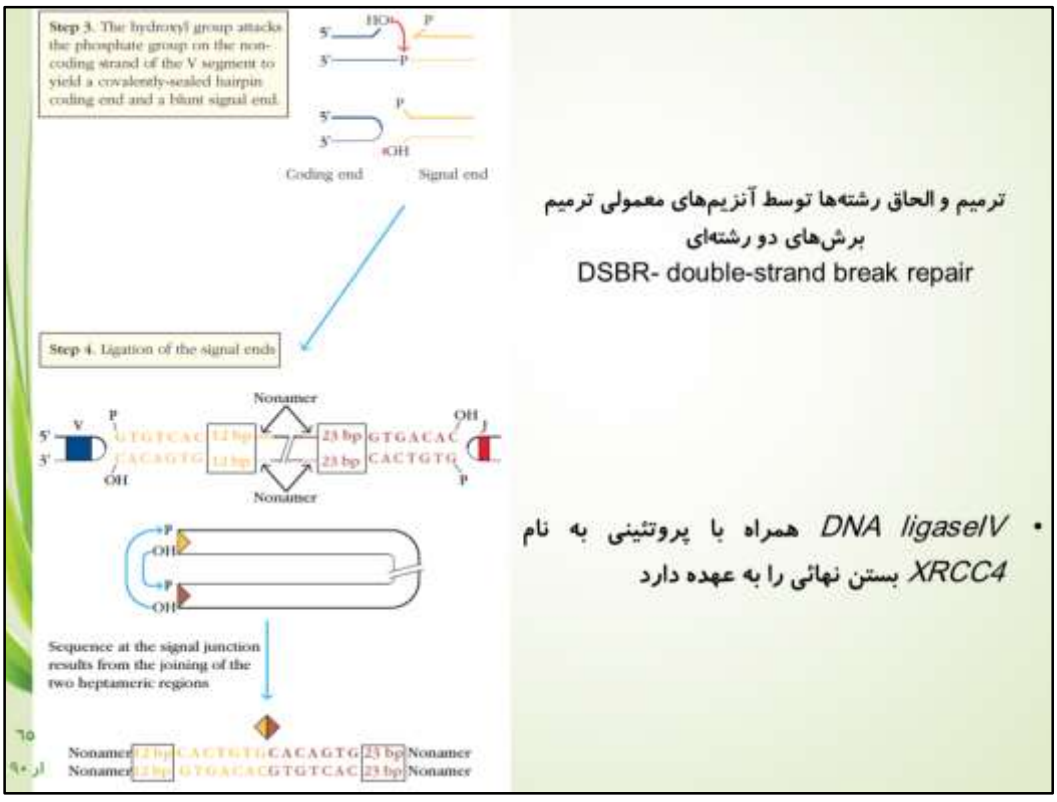



## RAG-1, RAG-2

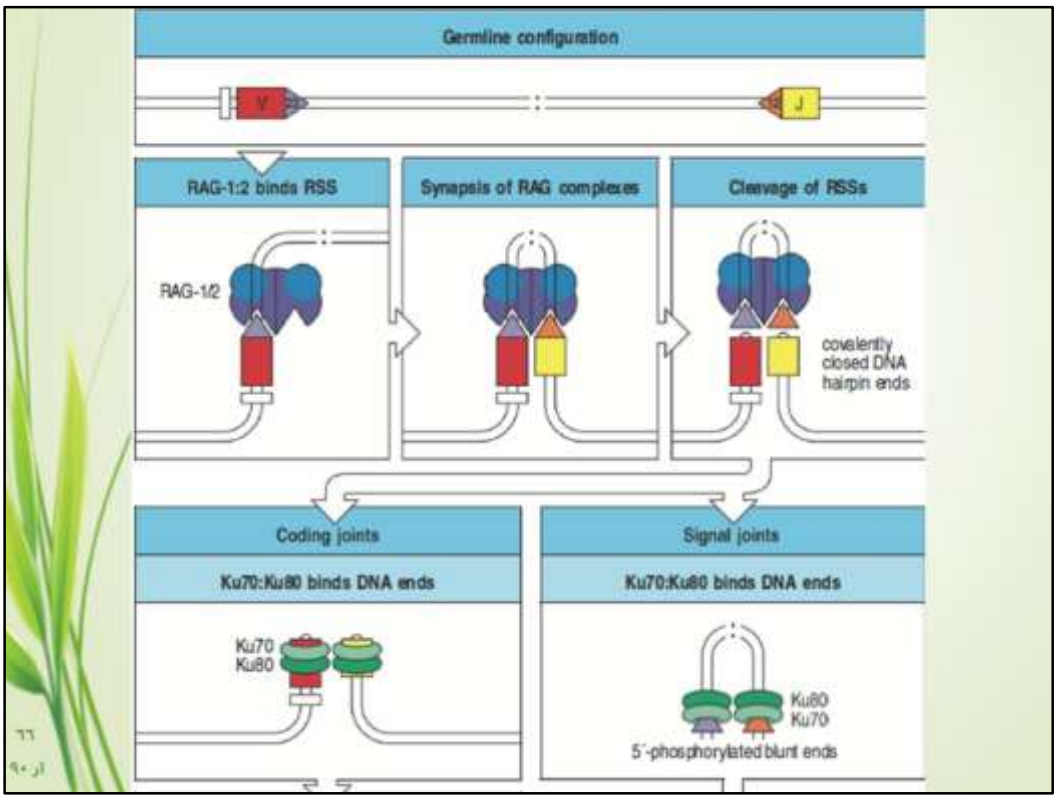
- ✓بیان فقط در لنفوسیتها
- ✓شناسائی اولیه و تشکیل سیناپس

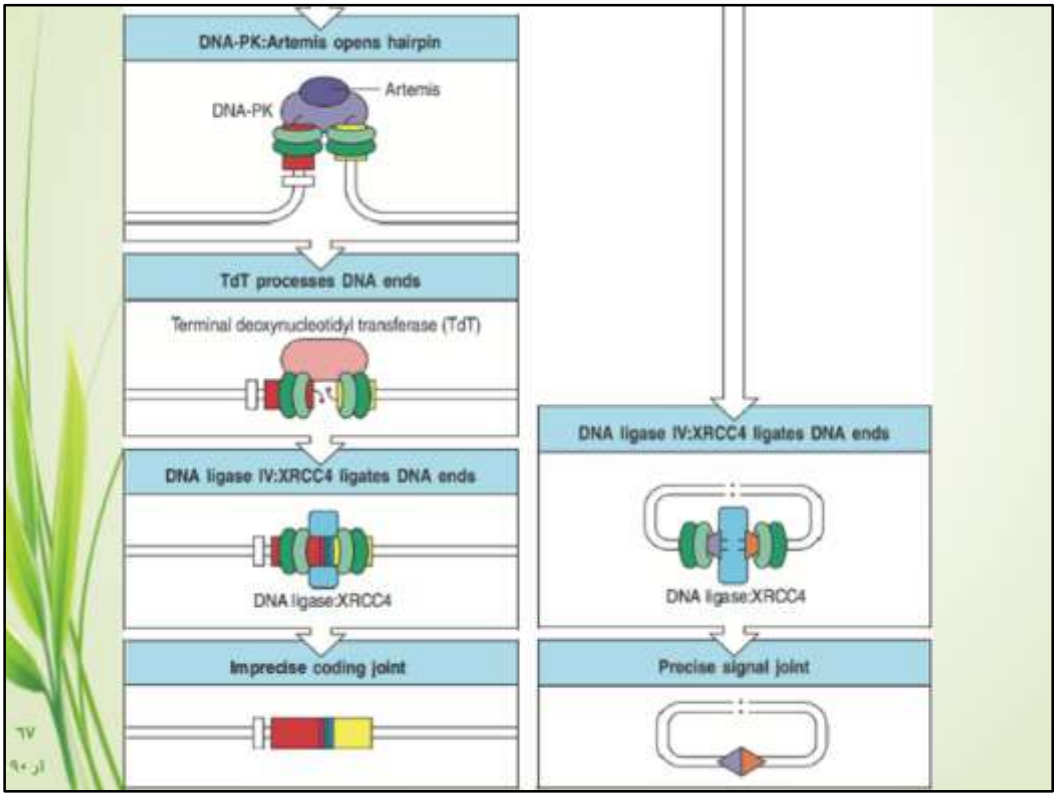
ناحیه متصل شونده به نونامر در RAG1


(a)
Nonamer
Nonamer
23-bp spacer
12-bp spacer
RAG1
RAG1
Heptamer
Heptamer
RAG2
RAG2
Active site
V region
J region
(b)
Intervening DNA
Nonamer
Nonamer
23-bp spacer
12-bp spacer
Heptamer
V region
J region




**گروهی از موشهای حساس به اشعه X، در ژن *XRCC*** (X-ray cross-complementation) **جهش یافته اند**


Germline configuration
V
J
RAG-1:2 binds RSS
Synapsis of RAG complexes
Cleavage of RSSs
RAG-1/2
covalently closed DNA hairpin ends
Coding joints
Signal joints
Ku70:Ku80 binds DNA ends
Ku70:Ku80 binds DNA ends
Ku70
Ku80
Ku80
Ku70
5´-phosphorylated blunt ends


DNA-PK:Artemis opens hairpin
Artemis
DNA-PK
TdT processes DNA ends
Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)
DNA ligase IV:XRCC4 ligates DNA ends
DNA ligase:XRCC4
Imprecise coding joint
DNA ligase IV:XRCC4 ligates DNA ends
DNA ligase:XRCC4
Precise signal joint

- یک جزء متصل‌شونده به انتهای DNA به نام (*Ku complex*)
  - این کمپلکس از *Ku70* و Ku80تشکیل شده است
- مجموعه چند واحدی ترمیم DNA به نام *DNA-PK* (*DNA-dependent protein kinase*)
- یک اندونوکلئاز به نام آرتمیس (*Artemis*)

- کوکمپلکس انتهاهای سنجاق سری D و L را شناسائی کرده متصل می‌شود
- DNA-PK فراخوان میشود و آرتمیس ا فسفریله میکند
- آرتمیس روی توالی D و L برش داده انتهای تک رشته ایجاد نماید
- انزیمهای اگزونوکلئاز می توانند نوکلئوتیدهای غیرمکمل را پیرایش کنند
- ترمیم با انزیمهای مسیر NHEJ (*non-homologous endjoining pathway*) است
- *DNA ligase IV* همراه با پروتئینی به نام *XRCC4* بستن نهائی را به عهده دارد

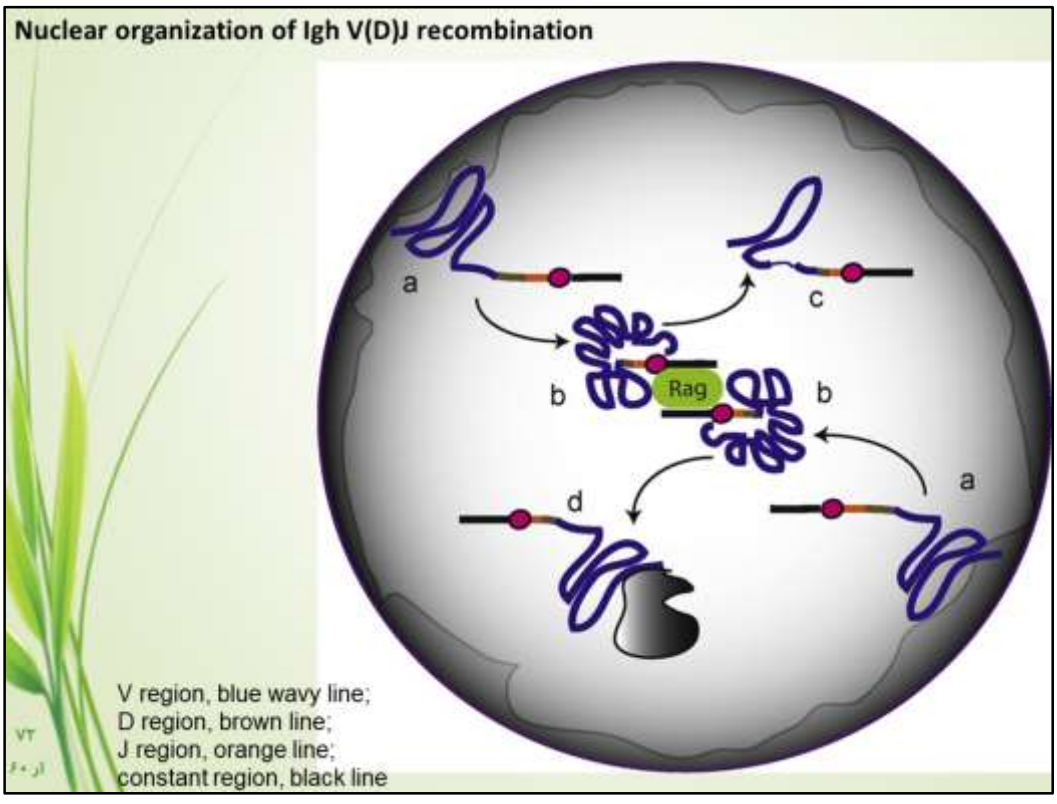
| | پروتئین‌های مهم در نوترکیبی V(D)J | نقص |
|---|---|---|
| RAG1/2 | RAG1 برش DNA و RAG2 شناسائی تغییرات اپی ژنتیک | نقص ایمنی توام شدید SCID |
| TdT | اضافه کردن نوکلئوتیدهای N | کاهش N نوکلئوتید |
| HMGB1/2 | تثبیت اتصال RAG1/2 به نواحی RSS و تثبیت خم ناحیه 23توسط RAG | نامعلوم |
| Ku70/80 | اتصال به انتهای بریده شده DNA و تثبیت آن تا قبل از ترمیم در هر دو ناحیه سیگنال و کد. فراخوان DNA-PKcs | SCID |
| DNA-PKcs | پروتئین کیناز کمپلکس با Ku و فسفریله کردن Artemis. فراخوان برای ligation | SCID |
| Artemis | بعد از فسفریله شدن بازکردن hairpin در انتهای کد | SCID |
| DNA ligase IV,XRCC4, and XLF (Cernunnos) | XRCC4 پایداری و تحریک فعالیت کاتابولیک DNA ligase IV | SCID و حساسیت به تابش |

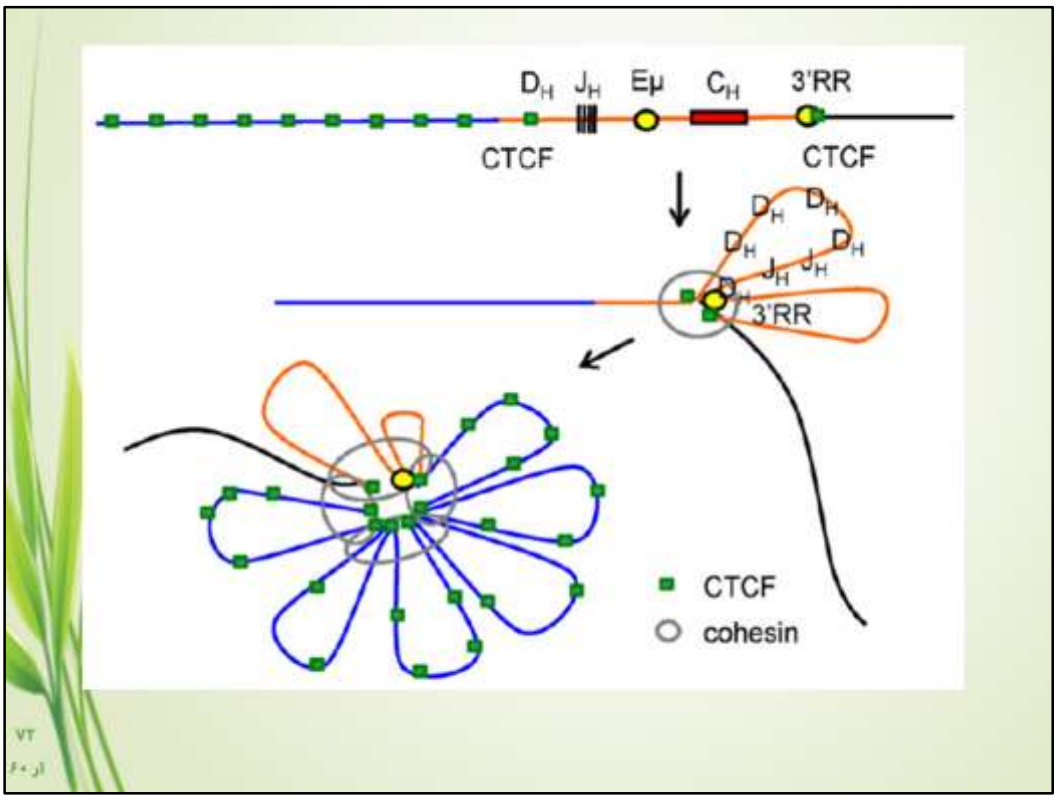
High mobility group B proteins 1 and 2

# Proteins involved in V(D)J recombination

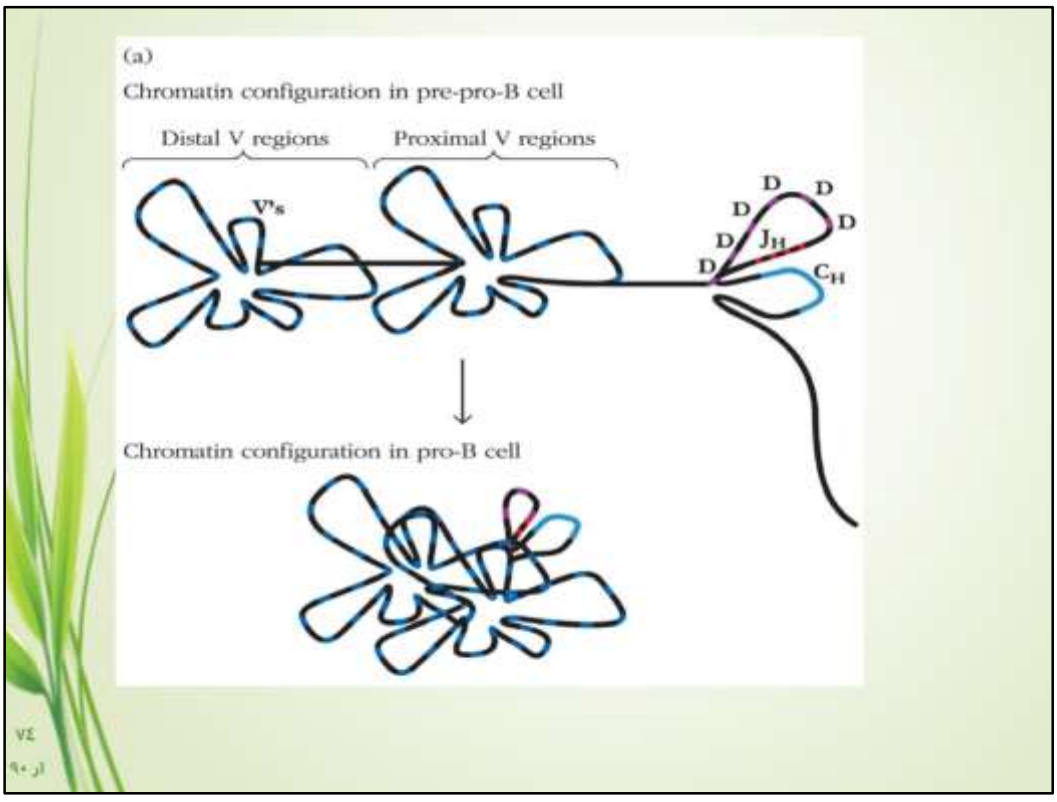
| Protein | Function |
|---|---|
| RAG-1/2 | Lymphoid-specific complex of two proteins that catalyze DNA strand breakage and rejoin to form signal and coding joints |
| TdT | Lymphoid-specific protein that adds N region nucleotides to the joints between gene segments in the Ig heavy chain and at all joints between TCR gene segments |
| HMG1/2 proteins | Stabilize binding of RAG1/2 to Recombination Signal Sequences (RSSs), particularly to the 23-bp RSS; stabilize bend introduced into the 23-bp spacer DNA by the RAG1/2 proteins |
| Ku70 and Ku80 heterodimers | Binds DNA coding and signal ends and holds them in protein-DNA complex |
| DNA PKcs | In complex with Ku proteins, recruits and phosphorylates Artemis |
| Artemis | Opens the coding end hairpins |
| XRCC4 | Stabilizes and activates DNA ligase IV |
| DNA ligase IV | In complex with XRCC4, and Cernunnos ligates DNA ends |
| Cernunnos | With XRCC4, activates DNA ligase IV |

آرایش کروموزوم

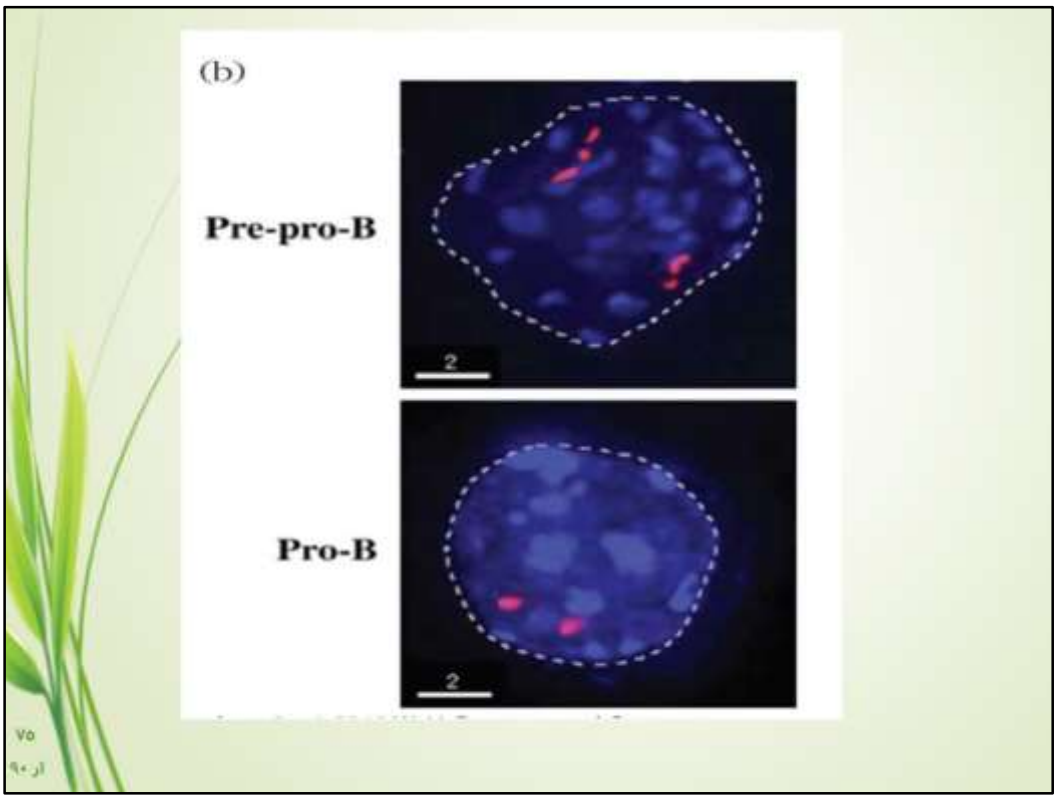

Nuclear organization of Igh V(D)J recombination
a
c
b
Rag
b
a
d
V region, blue wavy line;
D region, brown line;
J region, orange line;
constant region, black line



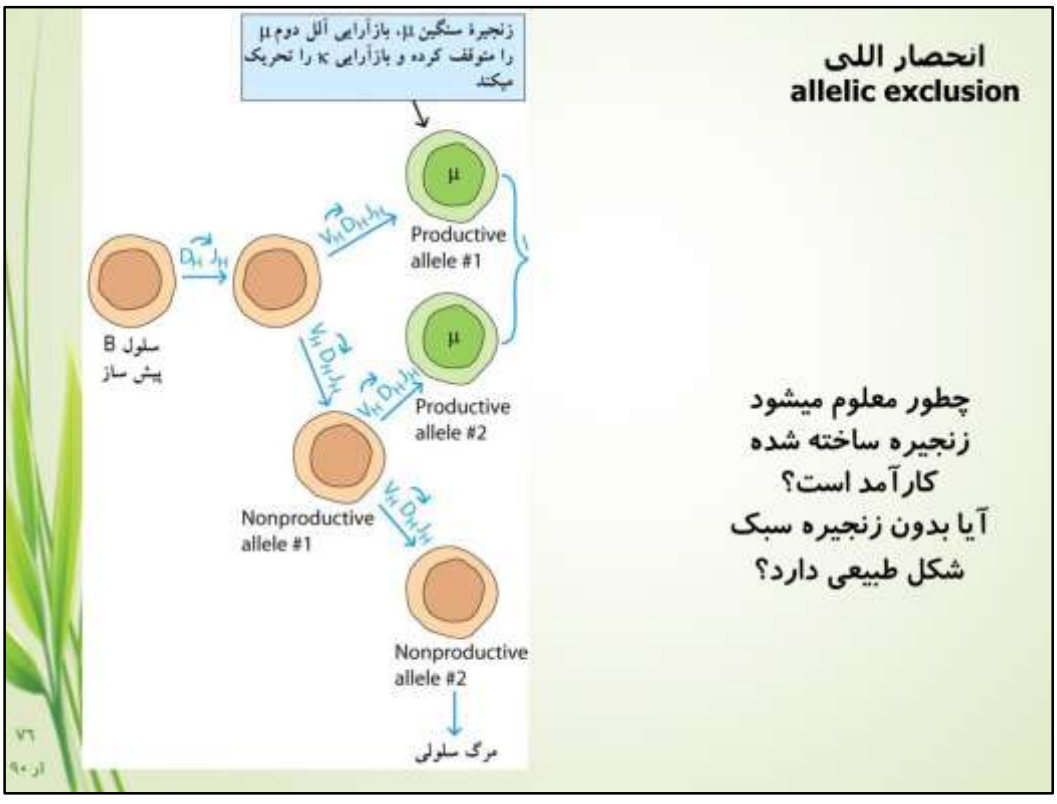

پروتین هایی به اسم CTCF باعث تشکیل لوپ و شکل رزت مانند میشوند (CCCTC-Binding Factor)



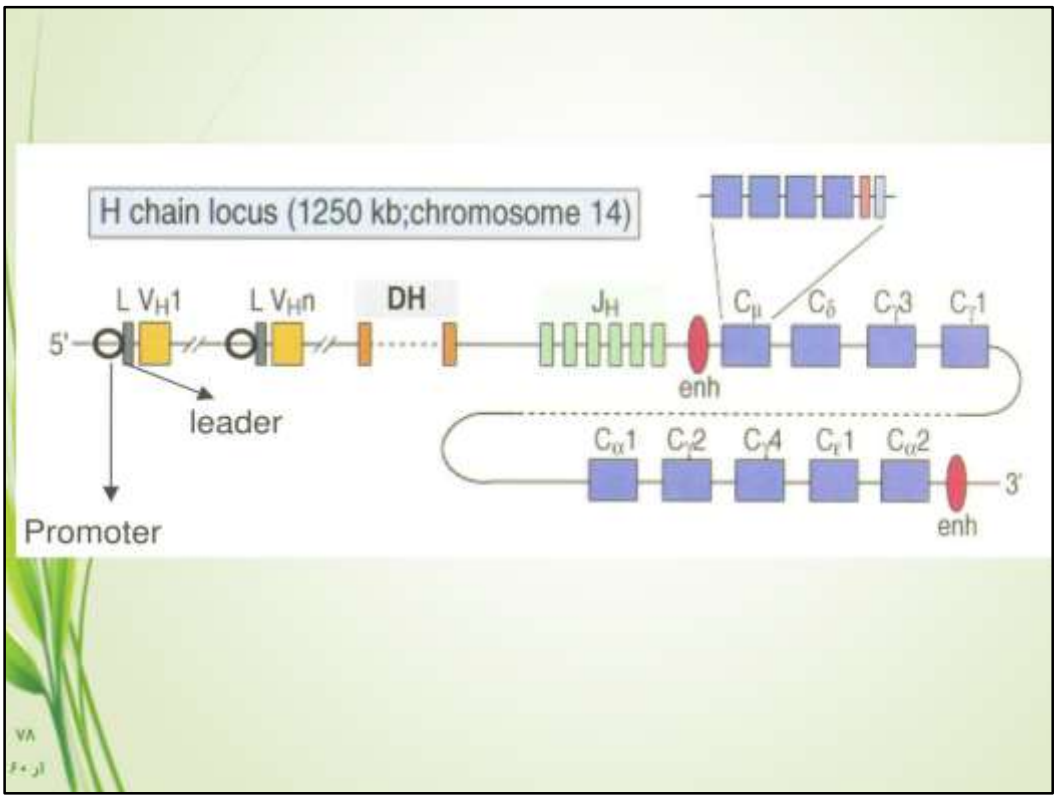

در مرحله ابتدایی نمو ناحیه D، J و C در یک کلاستر قرار دارد لذا بازآرائی اول بین D-J است و بعد شکل تغییر میکند و امکان بازآرایی با V فراهم میشود

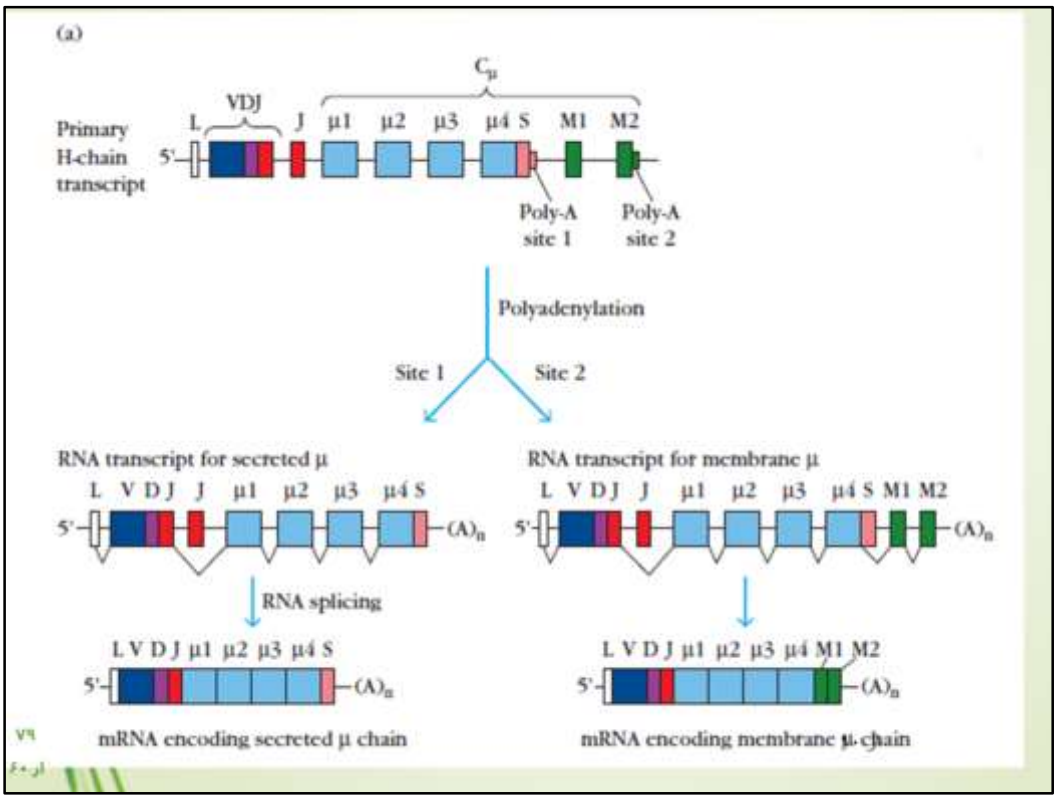



در مرحله قبل از pro-B cell ژنهای Ig در ذو سه ناحیه مجتمع شده اند ولی بعد جابجا شده و در یک ناحیه قرار میگیرند

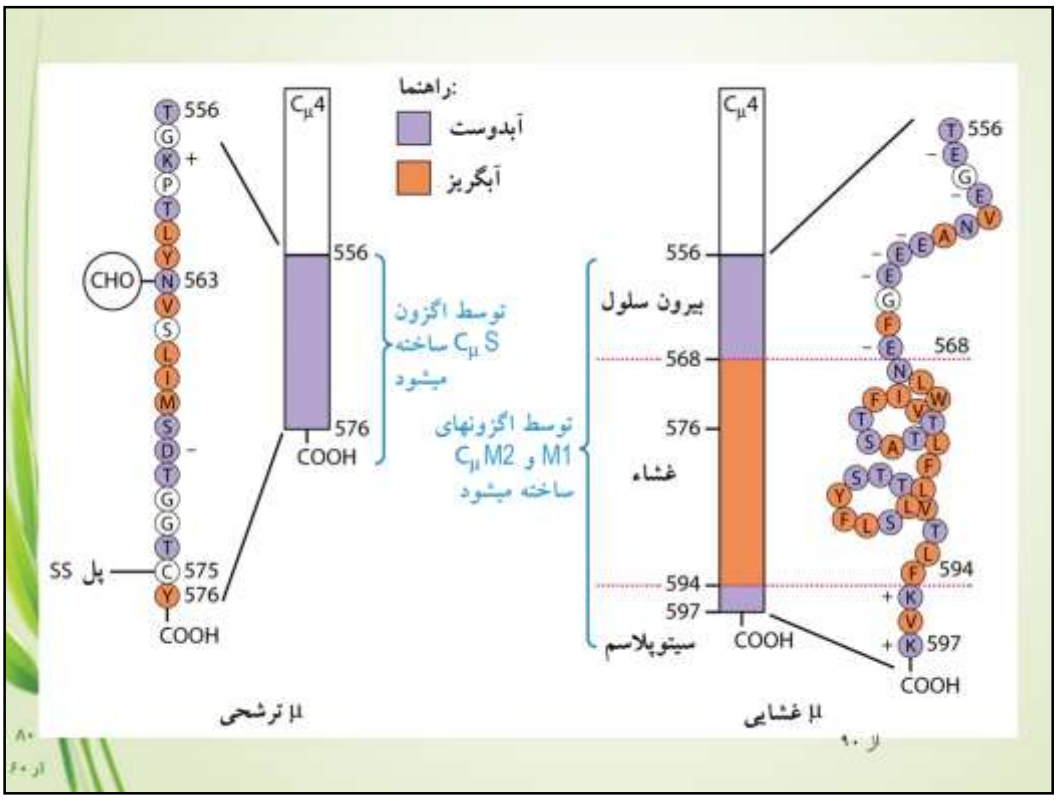

انحصار اللی
allelic exclusion
زنجیرهٔ سنگین μ، بازآرایی آلل دوم μ را متوقف کرده و بازآرایی κ را تحریک میکند
Productive allele #1
Productive allele #2
Nonproductive allele #1
Nonproductive allele #2
سلول B پیش ساز
مرگ سلولی
چطور معلوم میشود زنجیره ساخته شده کارآمد است؟
آیا بدون زنجیره سبک شکل طبیعی دارد؟

فرم غشائی و ترشحی

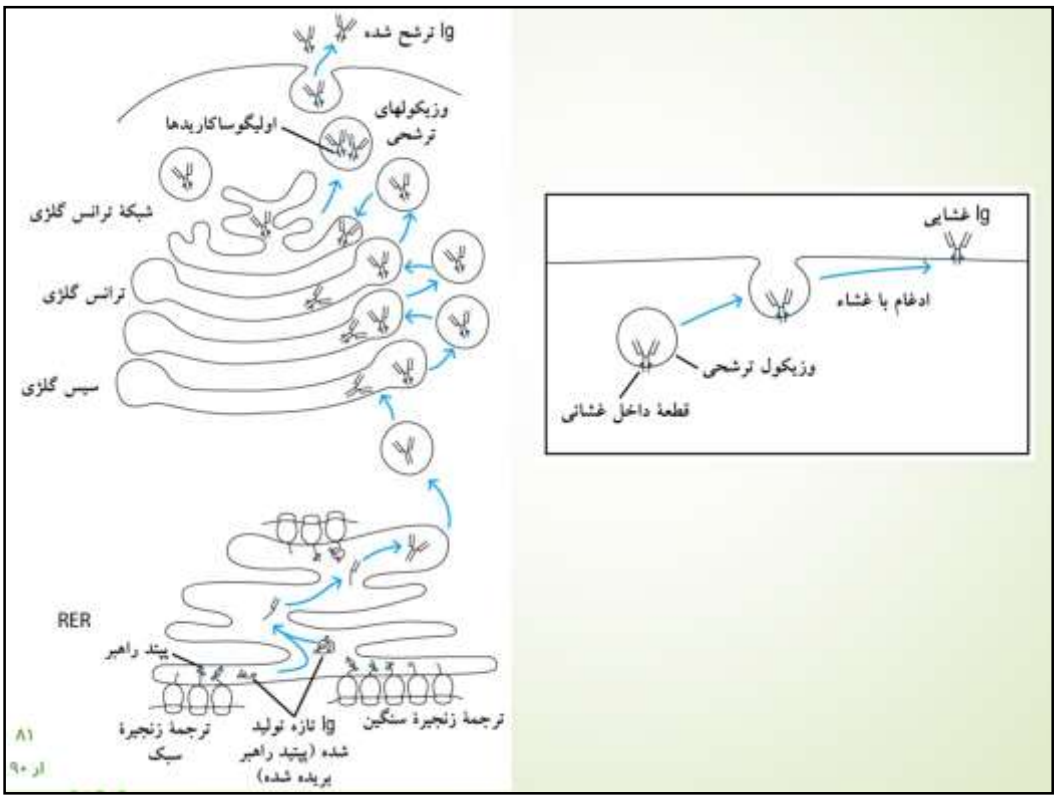

H chain locus (1250 kb;chromosome 14)
L VH1
L VHn
DH
JH
Cμ
Cδ
Cγ3
Cγ1
5'
leader
enh
Promoter
Cα1
Cγ2
Cγ4
Cε1
Cα2
3'
enh



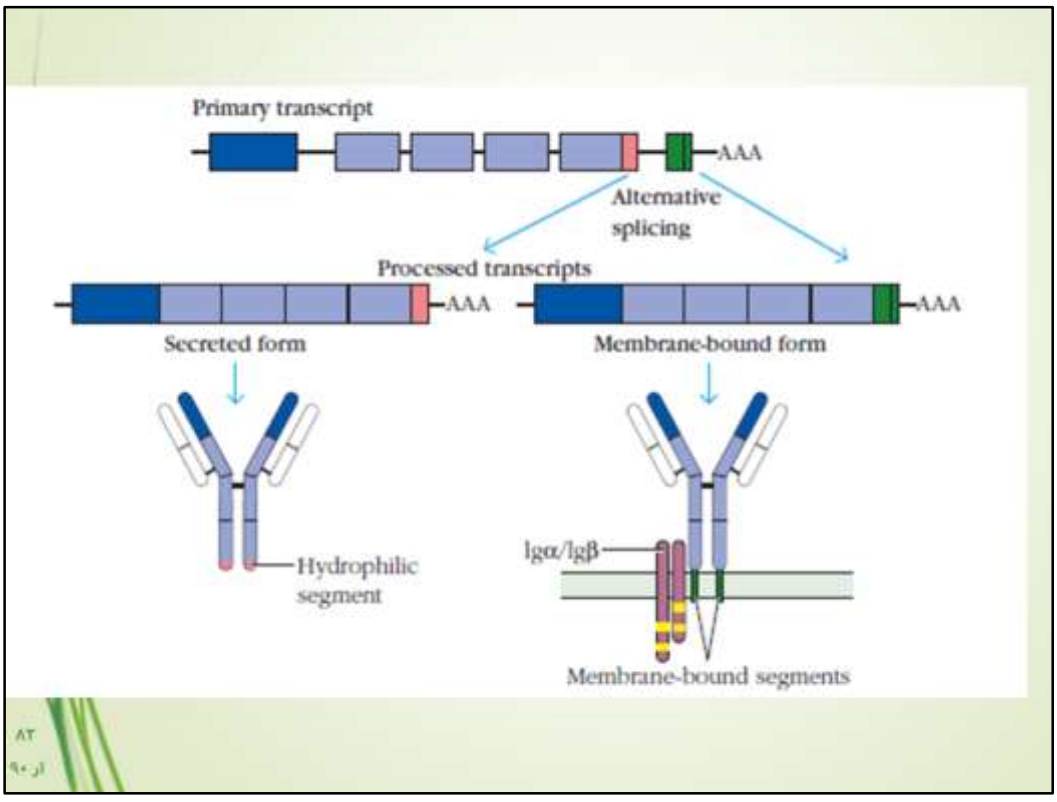

بخش ثابت ایمونوگلوبولین از اگزون های متعددی تشکیل شده است که شامل اگزون های بخش داخل غشائی و داخل سیتوپلاسمی و همچنین ترشحی می باشند



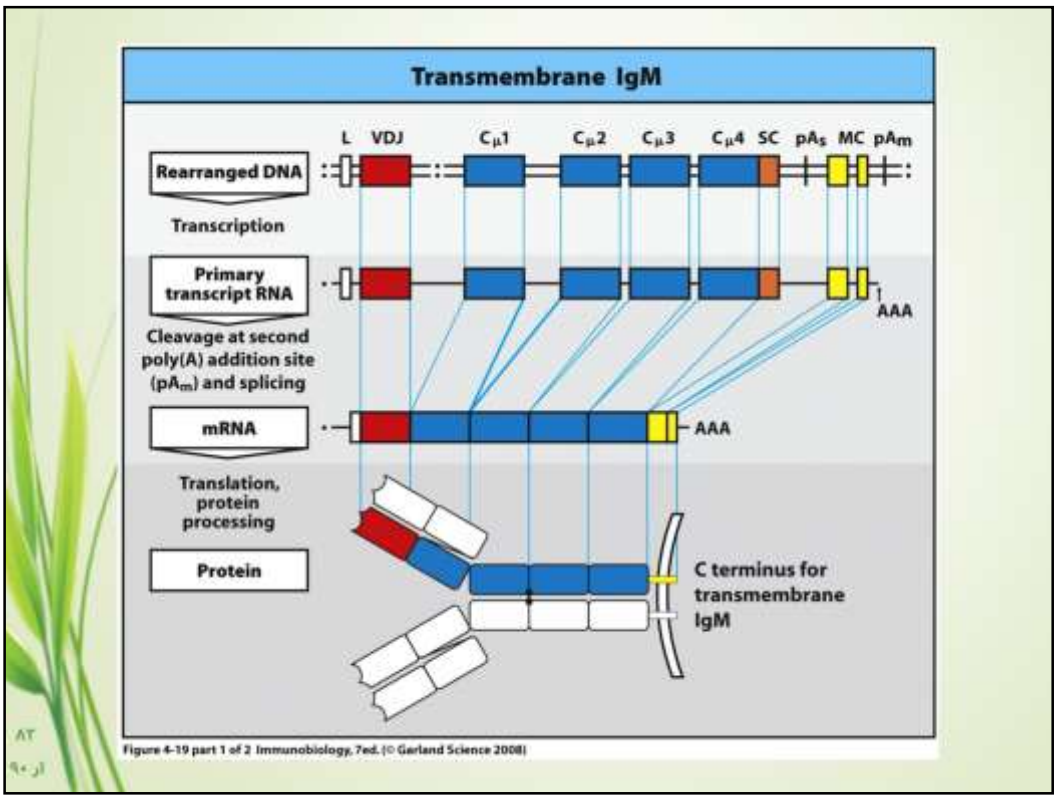

اسید امینه های متفاوتی برای بخش بخش داخل غشائی و داخل سیتوپلاسمی و همچنین ترشحی لازمند



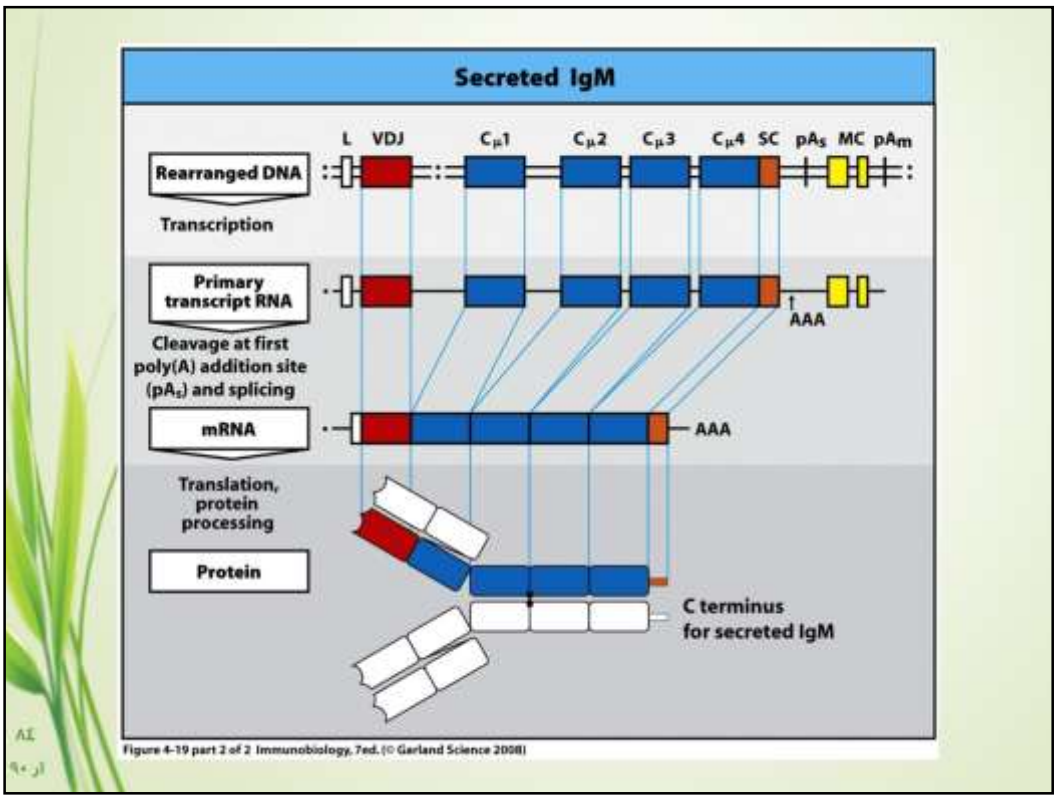

میتواند روی غشاء سلول به شکل گیرنده سطح سلولی باشد یا به شکل ملکول آنتی بادی ترشحی به خارج از سلول بریزد.




مکانیسم تولید این دو نوع ایمونوگلوبولین بر اساس RNA splicing است

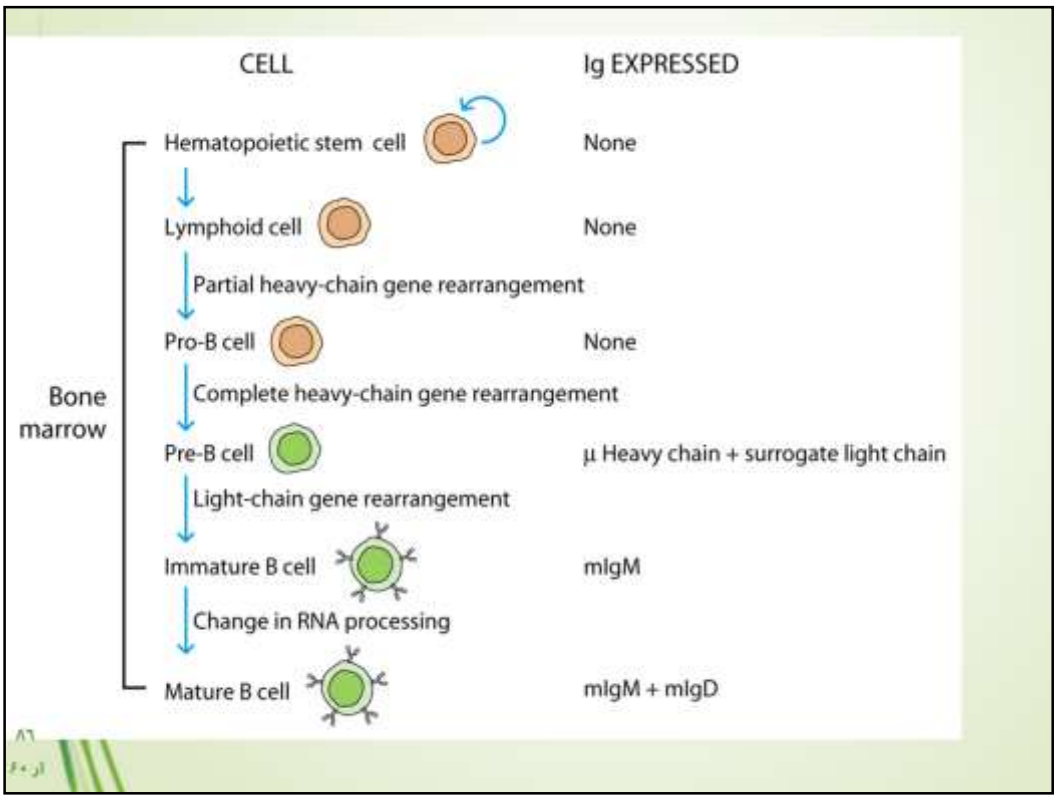



RNA splicing برای تولید ایمونوگلوبولین غشائی

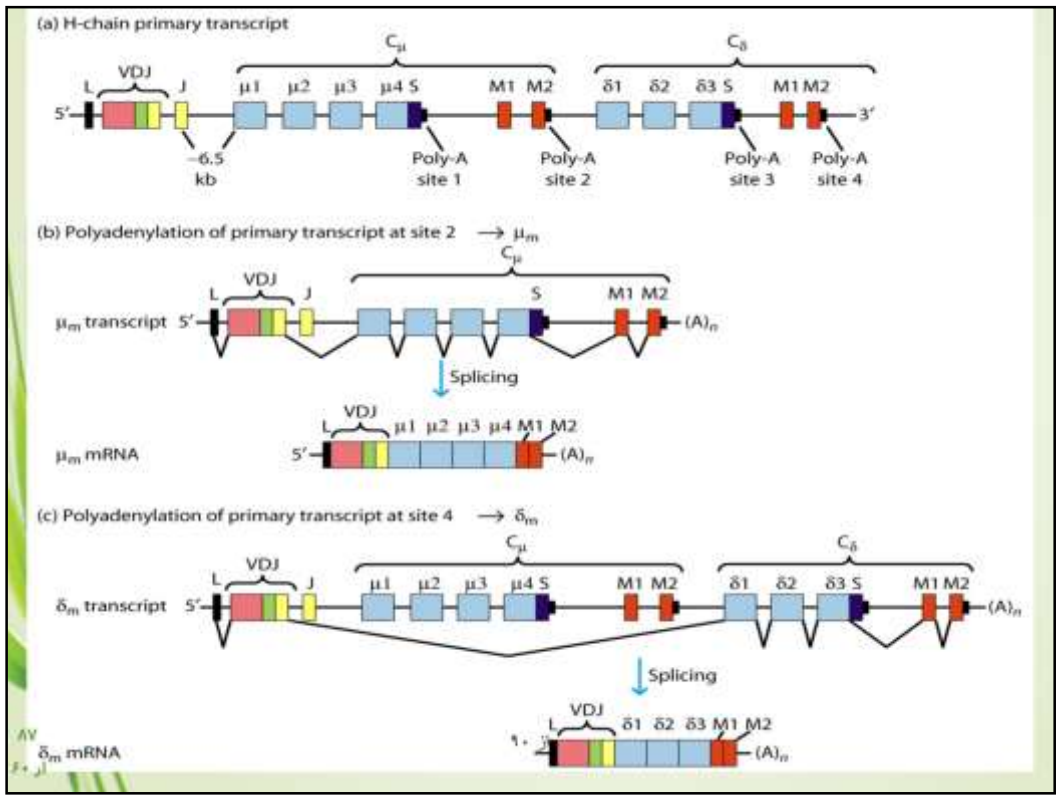



RNA splicing برای تولید ایمونوگلوبولین ترشحی

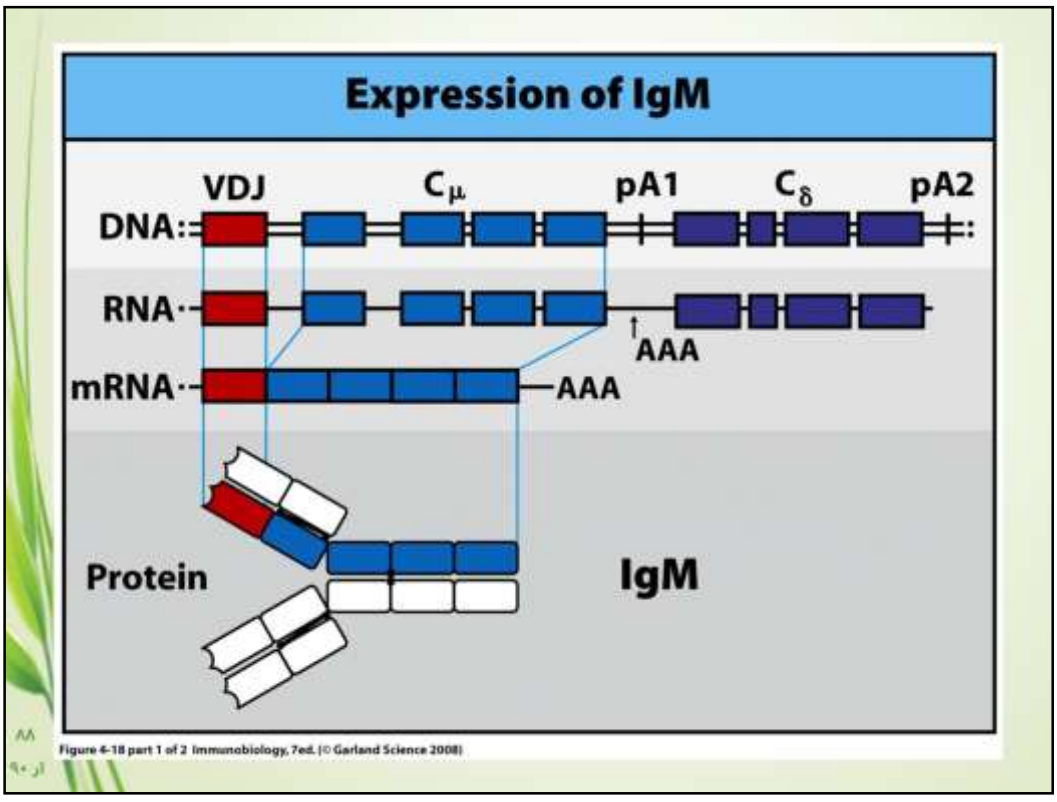
بیان همزمان IGMو IGD
در سطح RNA



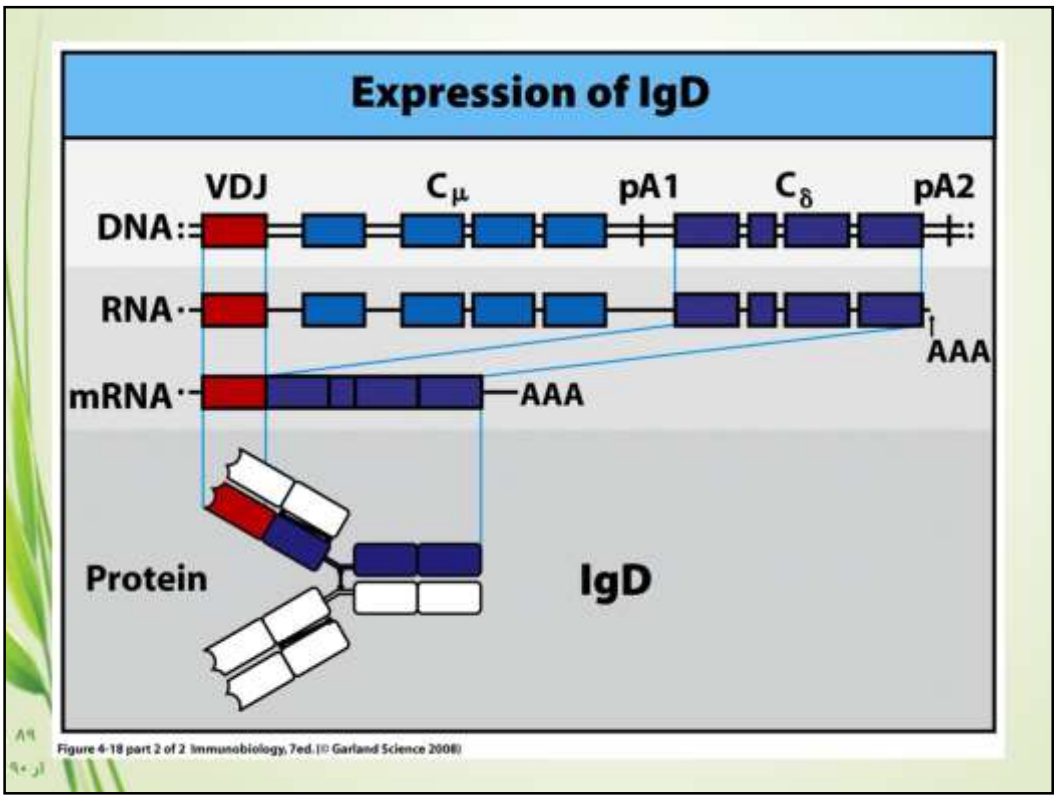

در مراحل نمو سلول B و بازآرائی فقط از بخش ثابت مو استفاده میشود که آنتی بادی آن IgM نام دارد



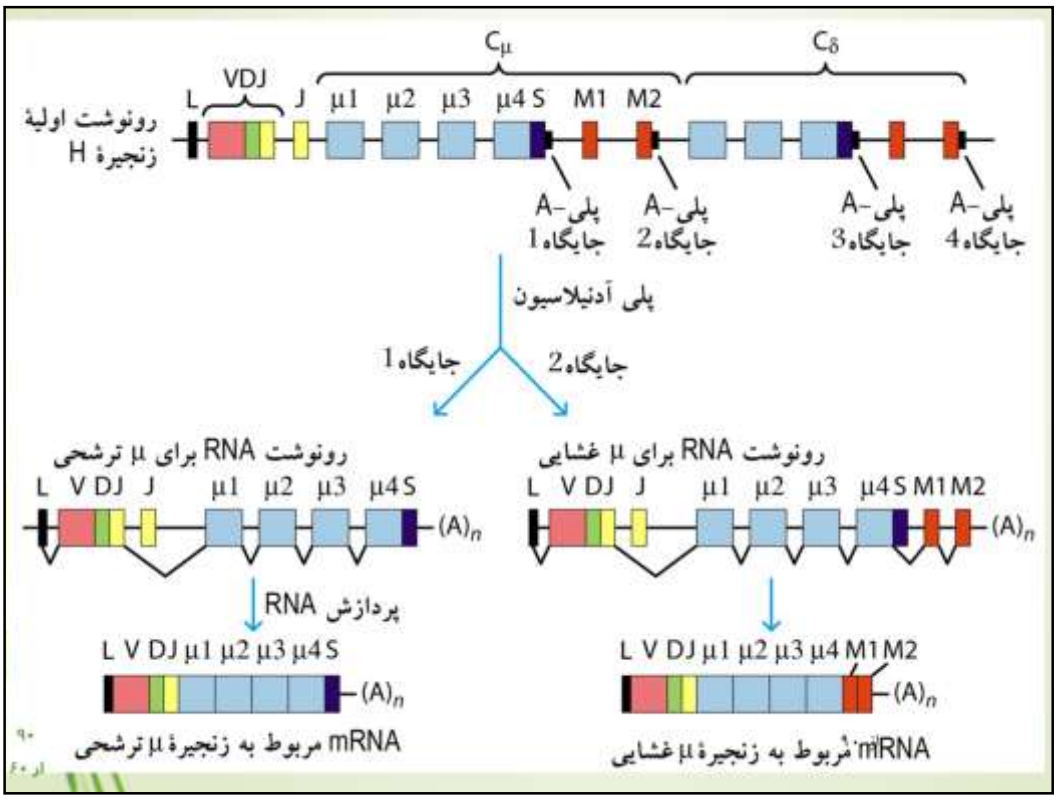

با تکمیل مراحل بلوغ سلول B، امکان استفاده از بخش ثابت دلتا (IgD) هم وجود دارد و تنظیم آن در سطح RNA است




RNA splicing برای تولید IgM




RNA splicing برای تولید IgD


Cμ
Cδ
VDJ
L
J
μ1
μ2
μ3
μ4
S
M1
M2
رونوشت اولیهٔ زنجیرهٔ H
پلی-A جایگاه1
پلی-A جایگاه2
پلی-A جایگاه3
پلی-A جایگاه4
پلی آدنیلاسیون
جایگاه1
جایگاه2
رونوشت RNA برای μ ترشحی
رونوشت RNA برای μ غشایی
پردازش RNA
mRNA مربوط به زنجیرهٔ μ ترشحی
mRNA مربوط به زنجیرهٔ μ غشایی