

Genetika Ig, B a T receptorů

Rozpoznání cizího antigenu je umožněno existencí dvou typů molekul fungujících jako receptor:

- receptor T buněk,
- receptor B buněk a odvozené imunoglobuliny.

Imunoglobuliny - Ig

Glykoproteiny vyskytující se jako:

1. zakotvené v plazmatické membráně B-lymfocytů jako tzv. **membránové** nebo povrchové Ig (**mIg**) tvořící receptor,
2. **volně** přítomné v krvi, lymfě i tkáňových tekutinách.

Kontakt mezi mIg a cizím antigenem je nutný pro indukci tvorby volných protilátek. Většina receptorů B lymfocytů je tvořena Ig typu IgM a IgD.

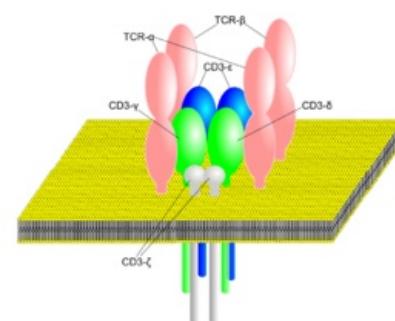
Receptory T buněk (TCR)

TCR heterodimery jsou asociovány s přídatnými polypeptidy, s nimiž vytvářejí TCR-komplex = skupina 3–5 polypeptidů, které jsou nutné k expresi TCR na povrchu T lymfocytu a k přenosu signálu do nitra buňky. Heterodimer složený z **2 polypeptidových řetězců**:

- 95 % - α a β řetězce (TCR2),
- 5 % - γ a δ řetězce (TCR1).

TCR2

TCR2 řetězce α a β jsou transmembránové polypeptidy, složené z externí části, která je zakotvena v plazmatické membráně transmembránovou částí a krátkou cytoplazmatickou oblastí.



Struktura TCR

Genetika B receptorů

Schopnost imunitního systému rozpoznávat antigeny závisí na molekulách tvořících receptor na B a T lymfocytech; obě buněčné populace mohou rozeznat obrovské množství antigenů. Buněčné a molekulární procesy vedoucí k této rozmanitosti jsou u obou typů receptorů následovné:

V prvé řadě jsou to změny, které se nahromadily v průběhu evoluce a jsou předávány z generace na generaci, kdy původní gen, byl „namnožen“ procesem **opakovaných duplikací**. Zároveň probíhaly **mutace**, které tyto geny rozrůznily, takže nejsou přesnými kopiemi původního genu (tak vznikla tzv. genová rodina). Zůstaly-li tyto rozrůzněné geny uloženy v jedné chromozomové oblasti, vytvářejí **genový komplex** – ten obsahuje mnoho genů nebo segmentů, které kódují variabilní oblasti a pouze jeden nebo několik málo segmentů kódují konstantní oblast. V rámci komplexu pak v somatických buňkách probíhají další změny (somatická diverzifikace), které se ovšem na potomstvo nepřenášejí (jedná se o různé přestavby genů komplexu v jednotlivých buňkách, jejichž výsledkem je definitivní úsek DNA, kódující konkrétní receptor).

Genetika B receptorů

Řetězce imunoglobulinů jsou kódovány třemi genovými komplexy:

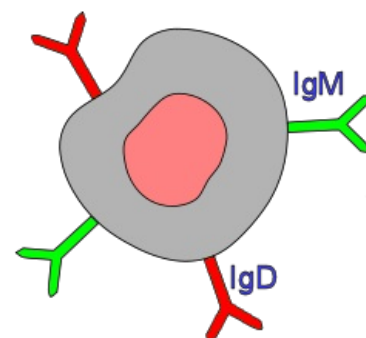
- IgH – pro těžký řetězec (chromozom 14),
- IgK a IgL pro lehké řetězce κ [kappa] (chromozom 2) a λ [lambda] (chromozom 22).

IgK komplex

Genový komplex, skládající se ze tří oblastí:

- **variabilní** (VK),
- **spojovací** (JK),
- **konstantní** (CK).

Konstantní oblast spojuje 1 gen, ostatní jsou tvořeny větším počtem genů. Každý V gen má 2 exony, oddělené krátkým intronem. První exon determinuje tzv. **vedoucí sekvenci** polypeptidu, která je potřebná pro transport protilátky endomembránovým systémem buňky. Druhý exon kóduje **variabilní část** protilátky.



Ig receptory B lymfocytu

Každý lymfocyt obsahuje více než 100 segmentů IgK, z nich však pouze tři jsou překládány do jazyka bílkoviny: **jeden z VK genů, jeden z JK genů a CK gen**, což je umožněno tím, že v průběhu vývoje B lymfocytu dochází k přestavbě segmentů. 1 z genů VK je spojen s 1 z genů JK a dochází k deleci DNA, která je uložena mezi vybranými geny. Takto přestavěné geny jsou transkribovány do mRNA včetně sekvencí mezi kombinací VK – JK a segmentem CK. V rámci posttranskripčních úprav jsou tyto sekvence vyštěpeny jako introny. Zralá mRNA obsahuje specifickou kombinaci V–J spojenou C segmentem.

Delece „nadbytečné“ DNA během několika přestaveb genů je umožněna existencí V i J. Označuje se jako *somatická mutace*.

IgL komplex

Genový komplex odlišného uspořádání. Kromě mnoha genů V λ genů obsahuje 6 genů C λ . Každý C gen má svůj vlastní segment J. V průběhu přestaveb se kombinuje **kterýkoli z V-genů** s některým z páru **J–C**. Každý lymfocyt nese informaci pro oba typy lehkých řetězců. Imunoglobuliny produkované jednou buňkou však mají buď κ nebo λ řetězec, nikdy oba současně. Tento jev se nazývá *alelická exkluze*.

IgH komplex

Složitý komplex, obsahující u člověka nejméně 100V, 20D a 5J segmentů. Oblast C se zde skládá z několika segmentů – **C μ , C δ , C γ , C ϵ , C α** . Podle toho, který C gen je funkční, lze vzniklý imunoglobulin zařadit do **třídy** (C μ – IgM, C δ – IgD, atd.)

Kroky přestavby: spojení **DH s jedním JH genem**. K tomuto spojení je následovně přemístěn **jeden z VH genů**. Po ukončení uspořádání těchto segmentů dochází k jejich transkripci, která pokračuje směrem k oblasti **C**, k C μ genu. Transkripce se zastaví, a výsledkem je primární transkript, z něhož jsou vystříhány všechny nekódující sekvence. Po translaci se v buňce vytvářejí těžké řetězce μ , které asociují s lehkými řetězci a kompletní molekula **IgM** je vystavena na buněčném povrchu. Některé primární transkripty obsahují informaci C μ i C δ . Oblast C μ je vystřižena a po translaci buňka vytváří těžké řetězce δ a kompletní molekuly IgD. Všechny tyto procesy probíhají během vývoje lymfocytu z prekursorů ve zralé B buňce a pak se zastaví. Po setkání B lymfocytu s antigenem pokračují během jeho proliferace přestavby na úrovni DNA.

Alelická exkluze

Každá protilátka se skládá ze 2 identických těžkých a 2 identických lehkých řetězců κ nebo λ . Ig molekuly produkované jednou buňkou mají stejnou specifitu pro antigen, mají **identické V-oblasti**. V každém B-lymfocytu je tedy aktivní genový komplex Ig pouze jednoho z chromozomů 2 nebo 22 (pro lehké řetězce) a jednoho z chromozomů 14 (pro těžké řetězce); ostatní Ig genové komplexy homologních chromozomů jsou vyloučeny z funkce – nedochází u nich k přestavbám segmentů ani k transkripci = tzv. alelická exkluze (jedna alela z páru není aktivní).

Variabilita Ig

Obrovská variabilita protilátek je umožněna třemi mechanismy:

- pokud předpokládáme, že se segmenty V, D a J mohou **kombinovat náhodně**, pak může vzniknout řádově 10^7 různých kombinací (lze tedy rozlišit 10^7 různých antigenů),
- možnost **nepřesného napojování konců segmentů** při procesu jejich spojování; některé nukleotidy mohou být deletovány nebo insertovány,
- **somatické mutace**, které se uplatňují v době, kdy B-lymfocyt stimulovaný antigenem začne proliferovat; během replikace DNA se mohou vyskytnout chyby, které mohou uniknout reparačním mechanismům.

Genetika T receptorů

T receptor je kódován třemi genovými komplexy:

- TCR- α uložený na 14. chromozomu,
- TCR- β na 7. chromozomu,
- TCR- γ na 7. chromozomu.

Geny pro δ -řetězec (TCR- δ) jsou vmezeřeny mezi geny TCR- α .

Genový komplex **TCR- α** je složený ze 3 oblastí: **variabilní** (V α), **spojovací** (J α) a **konstantní** (C α). C-oblast obsahuje 1 gen, ostatní jsou tvořeny velkým množstvím genů. Pořadí oblastí je **V–J–C**. V komplexu **TCR- β** je navíc ještě **segment D** s jiným uspořádáním genů. Úsek D–J–C je zde duplikován: Vn–D1–J1–C1–D2–J2–C2. Každý lymfocyt pak obsahuje několik stovek segmentů TCR, z nichž však pouze **7 je přeloženo do proteinů**: 1V α , 1J α a 1C α ; 1V β , 1D β , 1J β a 1C β . Vzniknou tak 2 polypeptidické řetězce α a β , tvořící receptor v plazmatické membráně.

V průběhu vývoje T-lymfocytu dojde k přestavbě segmentů následujícím způsobem:

Jeden z genů **V α** je spojen s jedním z genů **J α** a dojde k deleci DNA, která je uložena mezi vybranými geny. V rámci jednoho z duplikovaných úseků D–J–C se spojí jeden gen **D β** s jedním z genů **V β** , opět dochází k deleci úseků DNA. Takto přestavěné geny jsou transkribovány do mRNA, vyštěpeny introny a dokončeny úpravy ve zralou mRNA; delece „nadbytečné“ DNA během přestaveb genů je umožněna existencí signálních sekvencí,

které obklopují každý segment V, D i J.

Signální sekvence jsou tvořeny:

- heptamery – palindromní sekvence 7 párů bazí: CACAGTG (GTGTCAC),
- mezerníky – skládají se buď přímo z 12 nebo 23 nukleotidů,
- nonamery – sekvence 9 nukleotidů, která je charakteristická přítomností několika A na jednom a několika T na druhém vlákně DNA: ACACAAACC (TGTGTTTGG).

Mezerníky

Liší se délkou a **zabraňují napojení dvou genů ze stejné oblasti** (2J genů, 2V genů, atd.). Při párování platí totiž **pravidlo 23/12**, tzn. že úsek, který v mezerníku obsahuje 23 nukleotidů se může párovat pouze s úsekem s 12 nukleotidy v mezerníku. Tímto způsobem se do těsného sousedství může dostat kterýkoli z V-genů s kterýmkoli z J a D genů. DNA uložená mezi nimi vytváří jednovláknové smyčky, které jsou vystřiženy a sousední segmenty spojeny.

Tyto signální sekvence jsou umístěny na 3´ konci každého V-genu, na obou koncích D segmentu a na 5´ konci každého J-genu. V rámci jednoho řetězce DNA může pak dojít k párování signálních sekvencí některého z V-genů s některým J-genem a D-segmentem (párování se týká heptamerů a nonamerů).

Odkazy

Související články

- Imunoglobuliny
- T-lymfocyty
- B-lymfocyty
- Genetická kontrola imunitní odpovědi
- Imunokompetentní buňky
- Hlavní histokompatibilní komplex

Zdroj

- ŠTEFÁNEK, Jiří. *Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK* [online]. [cit. 11. 2. 2010]. <<http://www.stefajir.cz>>.