

Miten on mahdollista, että meillä on vasta-aineet (antibodit) aivan kaikkea mahdollista sisääntunkeutuvaa vierasmateriaalia vastaan?

Antipodidiversiteetin generointi



Robert Koch (TB) 1905



Sir Frank MacFarlane Burnett 1960



Peter Brian Medavar 1960



Susumu Tonegawa 1987



Niels K. Jerne 1984



Georges J.F. Köhler 1984



César Milstein 1984



Peter C. Doherty 1996



Rolf M. Zinkernagel 1996

Tässä ei vielä ollut genetiikkaa lainkaan, pelkkää fysiologiaa.

Genetiikka alkaa kysymyksestä: kuinka on mahdollista, että kukin lymfosyyttiklooni tuottaa vain yhdenlaisen antigeenin tunnistuskohdan, ja näitä sitten on monta miljoonaa erilaista, valmiiksi kaikille vierasaineille ja -esineille?

Eihän geenejäkään ole kuin se 30 000, suunnilleen.

Vasta-ainediversiteetin generointi?



Vasta-ainediversiteetin generoinnin keksi **Susumu Tonegawa**, jolle annettiin poikkeuksellisesti yksin koko vuoden 1987 lääketieteen ja fysiologian Nobel-palkinto vuonna 1983 julkaistusta työstä

Nyt tulee vastaan ensimmäinen esimerkki meidän vanhaa ja aika hyvää iskulausettamme vastaa. Aina olemme sanoneet:

Kaikilla soluilla on samat geenit [miten niistä tulee erilaisia?]

Immuunisysteemissä käykin hiukan toisin

FUNCTIONAL REARRANGEMENTS IN CHROMOSOMAL DNA

Table 25–1 Properties of the Major Classes of Antibodies in Humans

PROPERTIES	CLASS OF ANTIBODY				
	IgM	IgD	IgG	IgA	IgE
Heavy chains	μ	δ	γ	α	ϵ
Light chains	κ or λ	κ or λ	κ or λ	κ or λ	κ or λ
Number of four-chain units	5	1	1	1 or 2	1
Percentage of total Ig in blood	10	<1	75	15	<1
Activates complement	++++	–	++	–	–
Crosses placenta	–	–	+	–	–
Binds to macrophages and neutrophils	–	–	+	–	–
Binds to mast cells and basophils	–	–	–	–	+

Table 25-1 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Nämä M-E antibodiluokat saadaan aikaan muutamista komponenteista.

Yksi lymfosyyttiklooni vastaa koko *tuoteperheestä*, jossa antigeenin tunnistuskohta on kaikilla sama

Lymfosyyttien varsinainen toimintamolekyyli eli antibodi

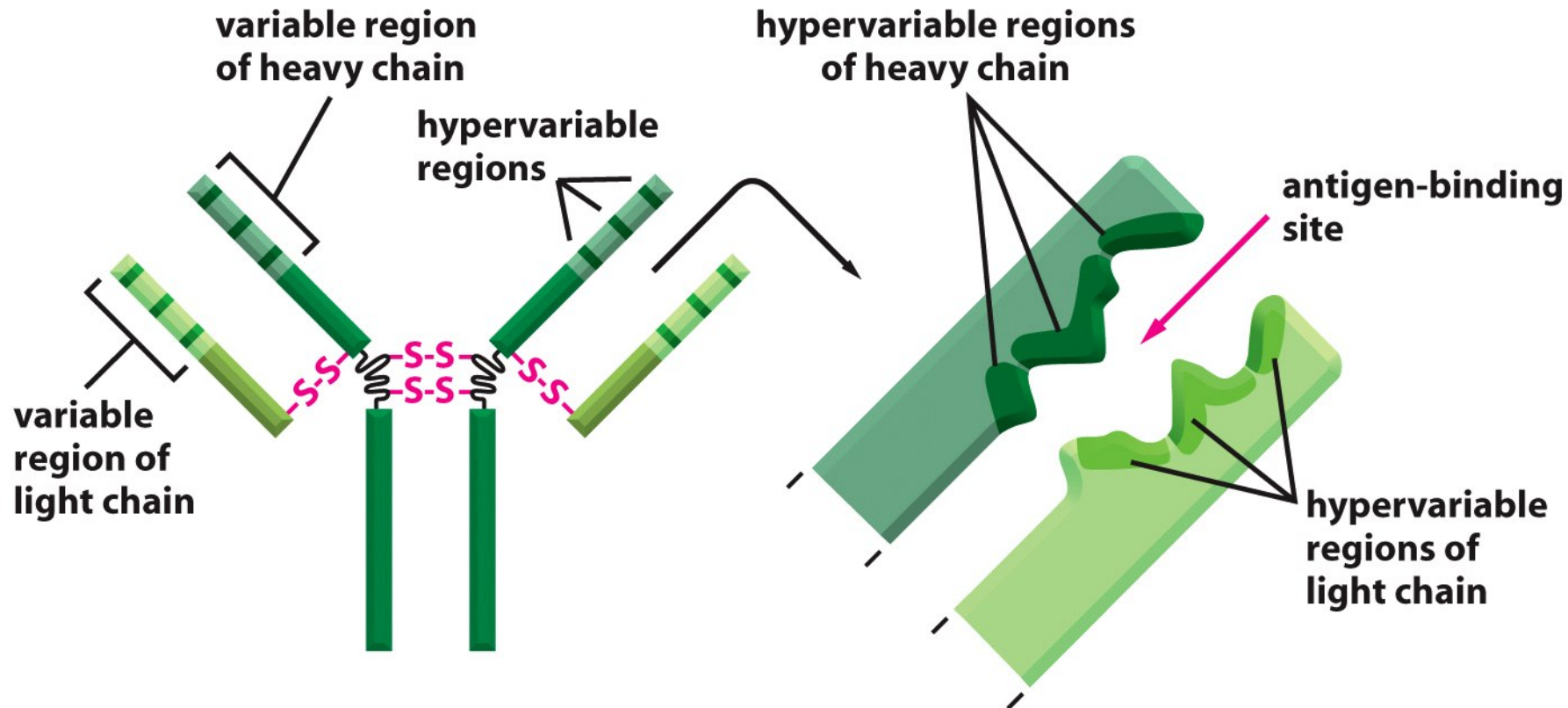


Figure 25-31 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

HIGH-AFFINITY BINDING

LOW-AFFINITY BINDING

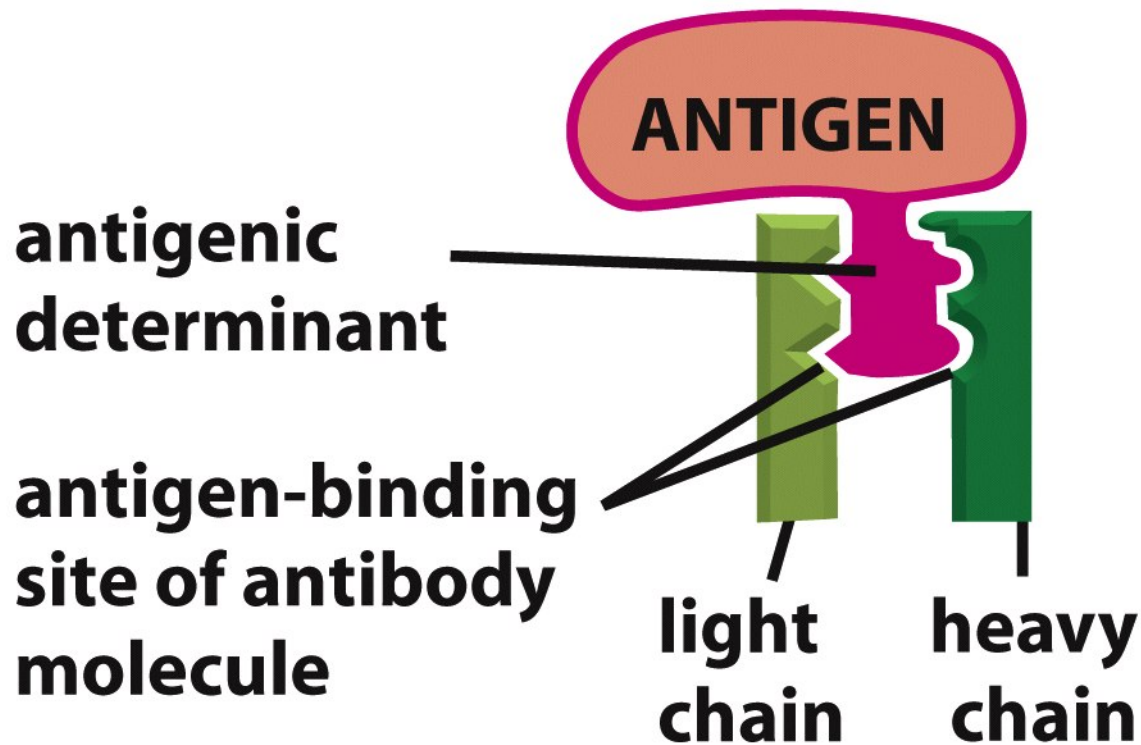


Figure 25-28 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

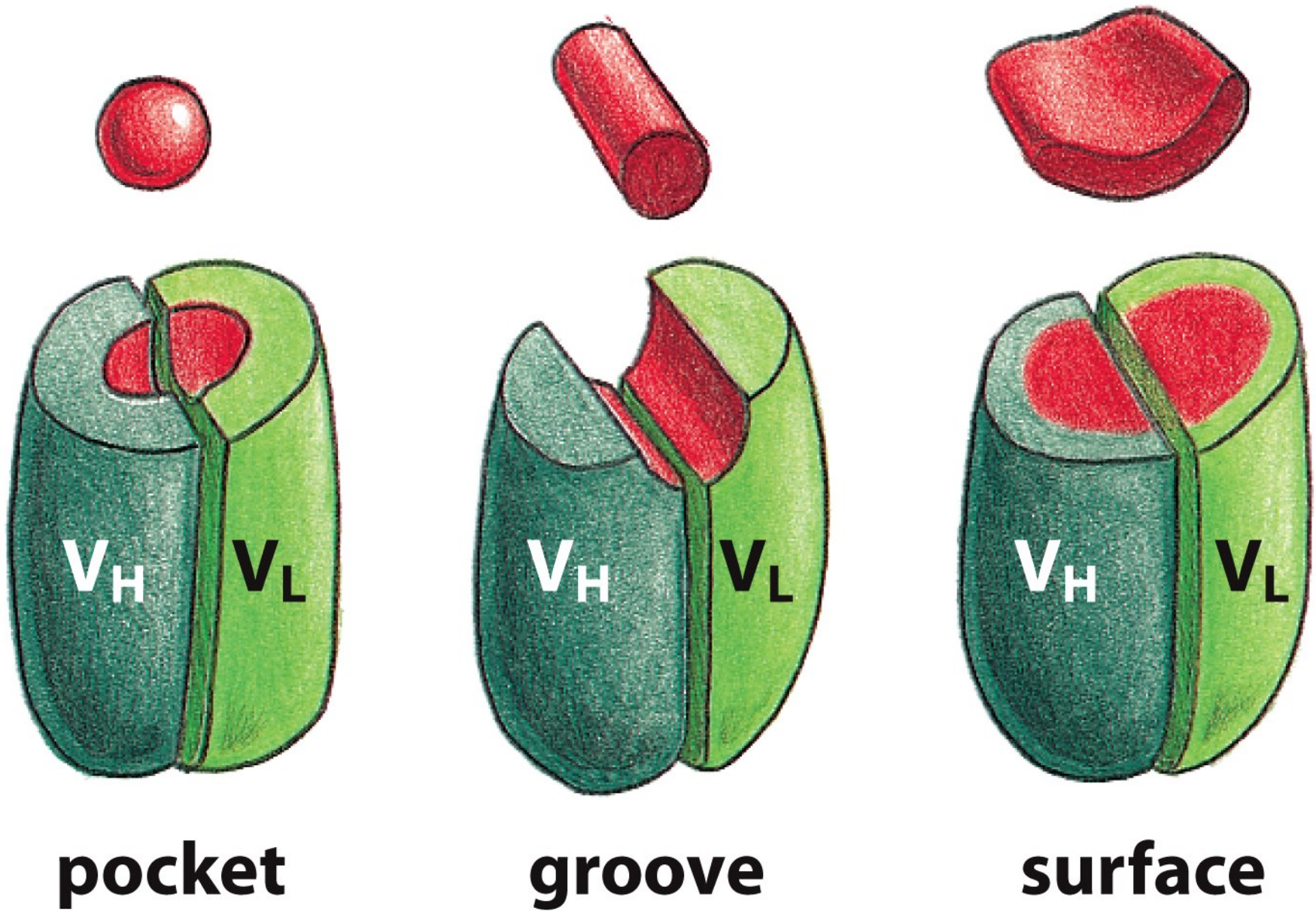
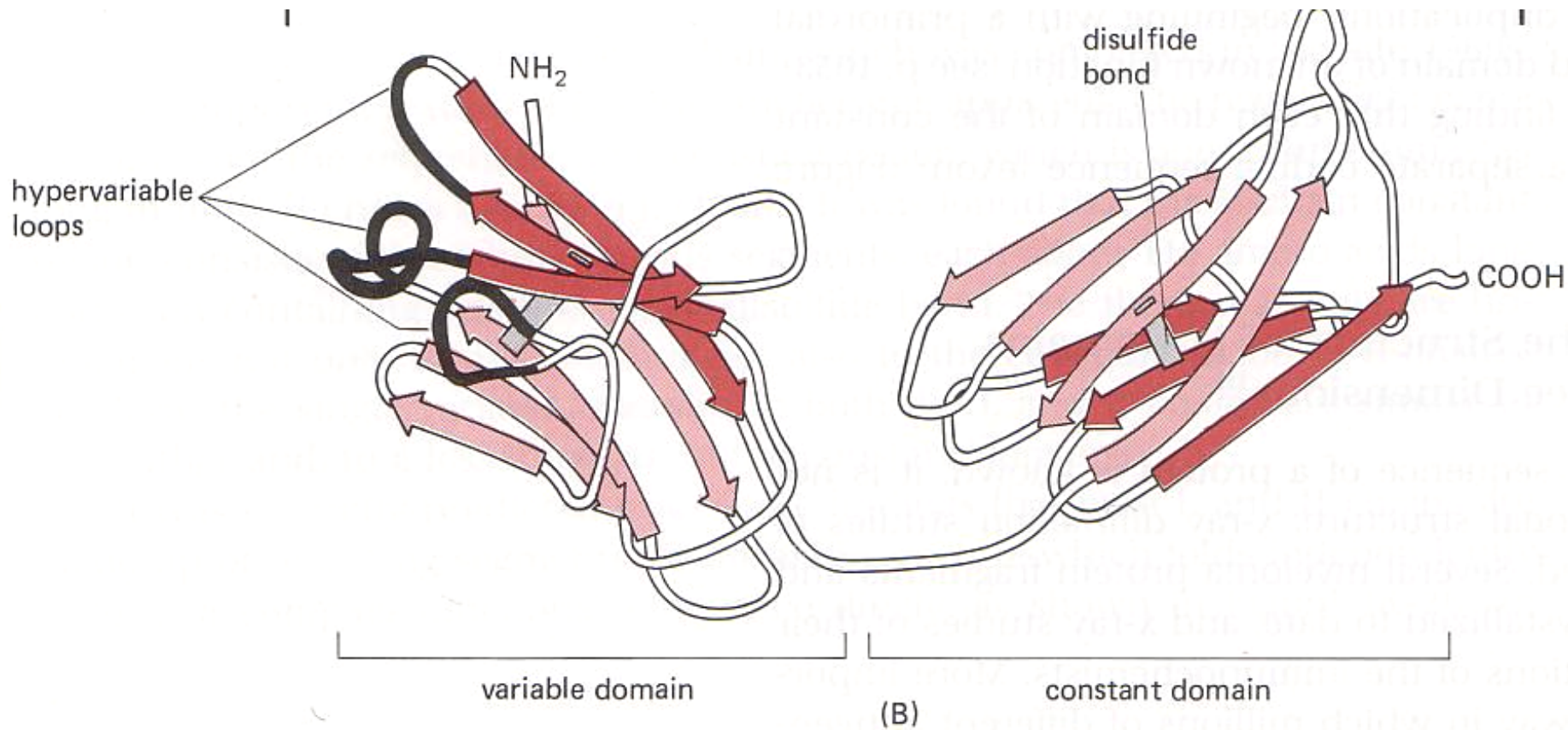


Figure 25-35 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)



Kevyen ketjun antigeenintunnistuskohdan (= hypervariaabelin osan) sijainti

Tunnistus ei ole mekaanista vaan kemiallista affiniteettia

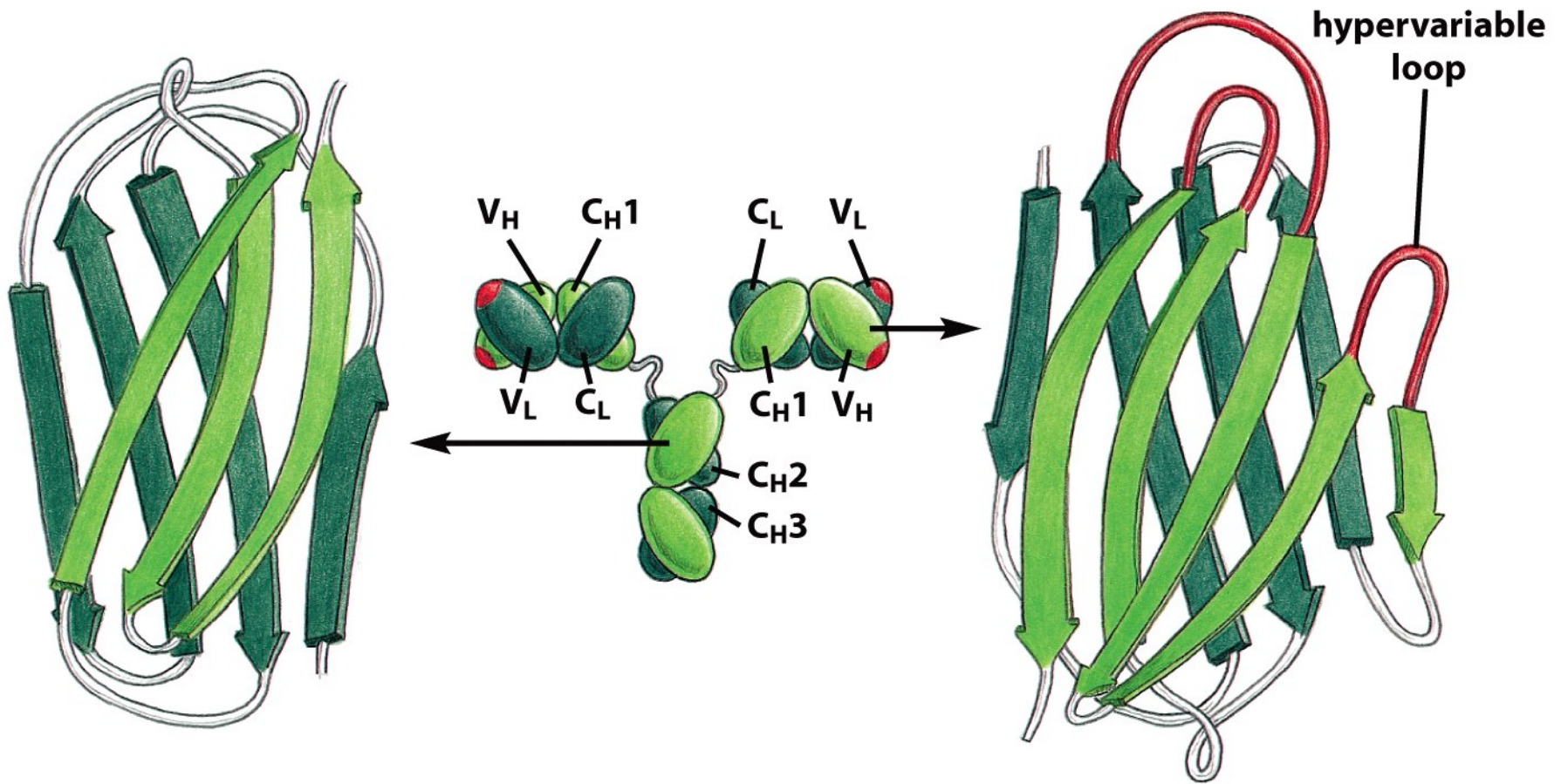


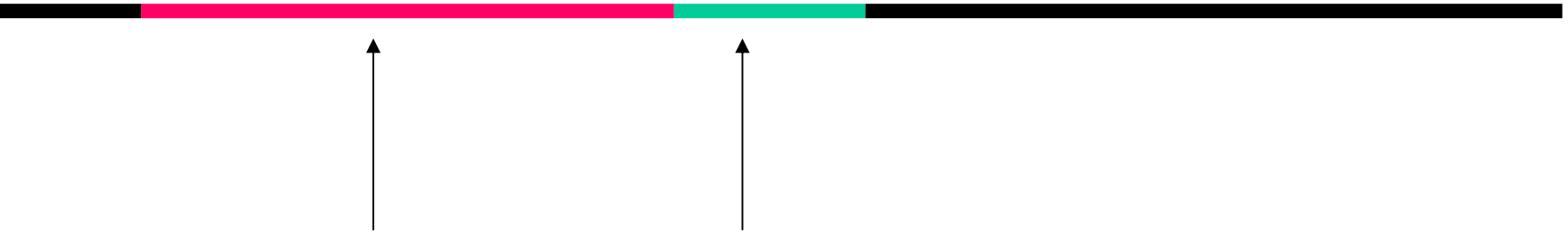
Figure 25-34 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Kevyen ketjun antigeenintunnistuskohdan (= hypervariaabelin osan) sijainti

Tunnistus ei ole mekaanista vaan kemiallista affiniteettia

Salaisuus:

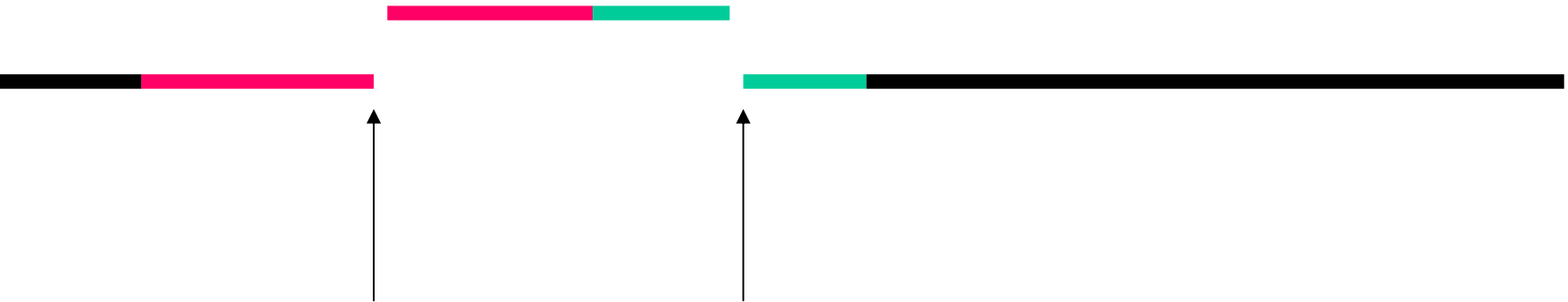
Ituradasta peritty DNA katkaistaan ja liitetään uudelleen yhteen



katkaisukohta on missä tahansa pitkällä toistoalueella

Salaisuus:

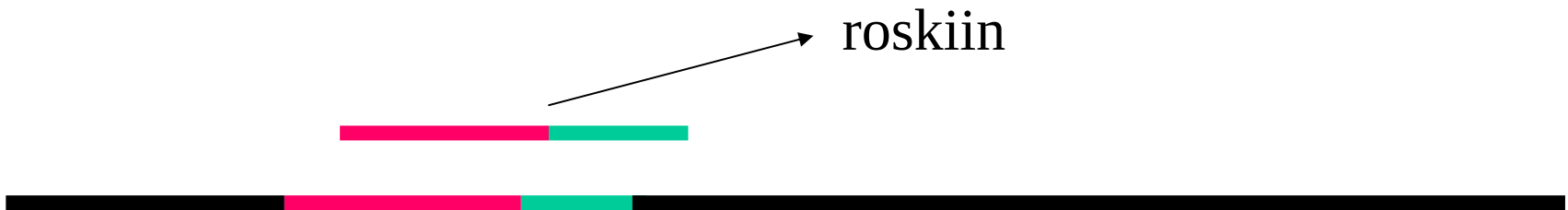
Ituradasta peritty DNA katkaistaan ja liitetään uudelleen yhteen



katkaisukohta on missä tahansa pitkällä toistoalueella

Salaisuus:

Ituradasta peritty DNA katkaistaan ja liitetään uudelleen yhteen

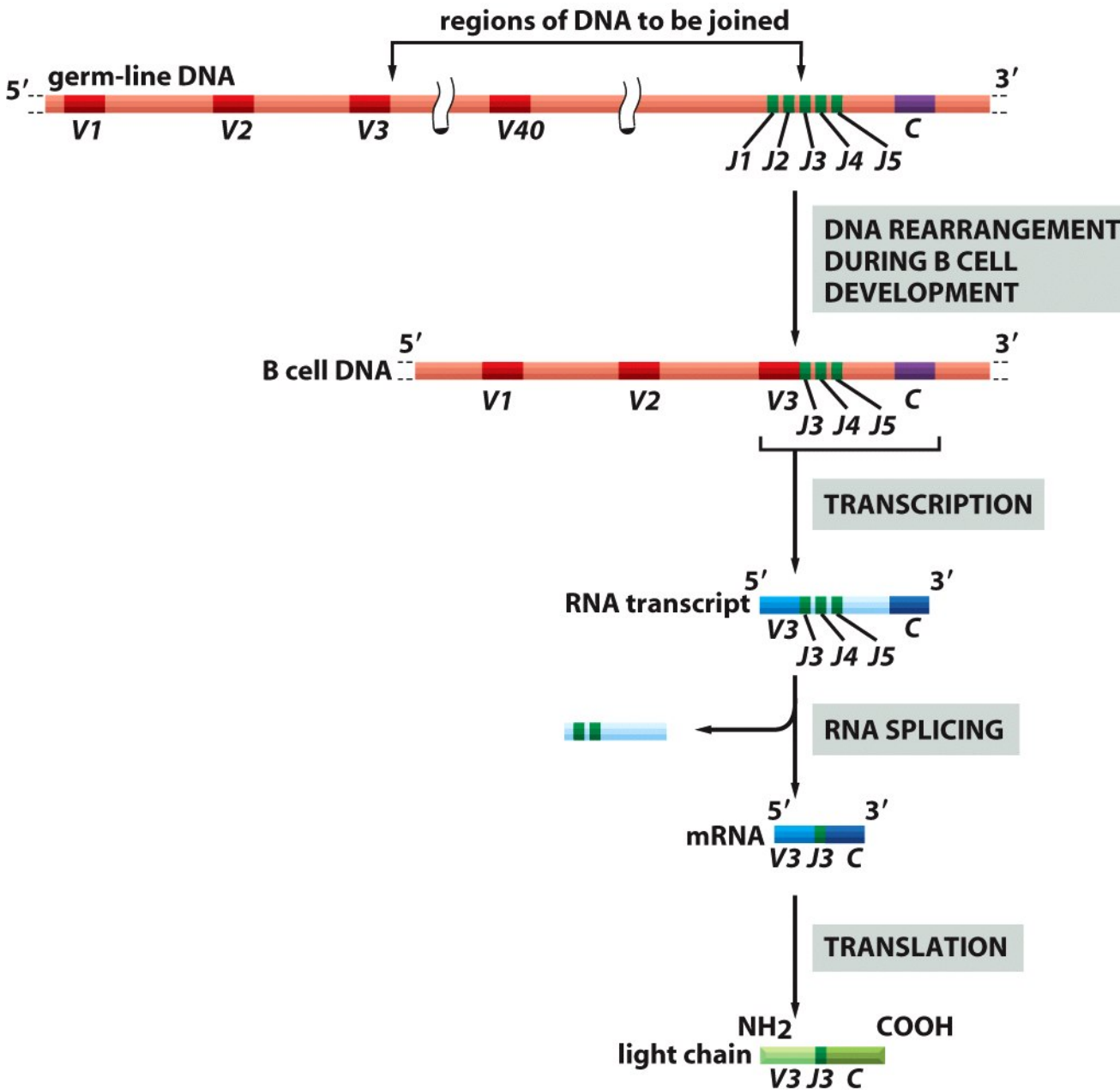


pätkä DNA:ta poistetaan ja päät liitetään yhteen

Katkaisun ja uudelleenliittämisen mekanismi

paikkaspesifinen rekombinaasi

on entsyymi, joka lymfosyyteissä on juuri tätä varten



Light chain:

rearrangement

transkriptio

splicing

translaatio

keveä ketju valmis

Figure 25-36 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

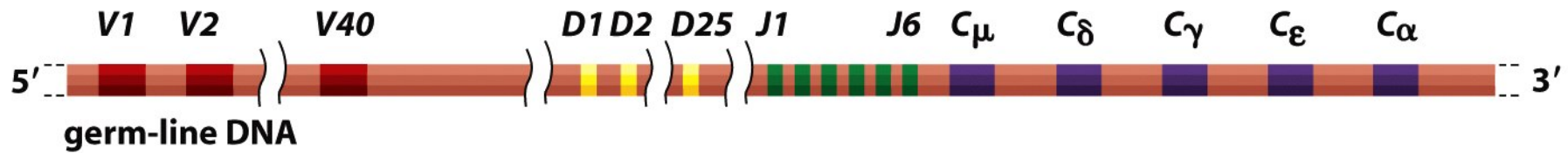


Figure 25-37 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Raskaamman ketjun ituratageeni, josta kloonin geenin rakennetaan

V = variable noin sata erilaista

D = diversity noin 30 erilaista

J = joining 4-6 erilaista (riippuu kirjasta) $100 \times 30 \times 6 = \mathbf{18\ 000\ H}$

C = constant. Kaikki *toiminnallisesti erilaiset IG:t tuotetaan tästä valikosta alternate splicingilla*. Nämä tuottaa funktionaalista monipuolisuutta samalle antigeenin tunnistajalle

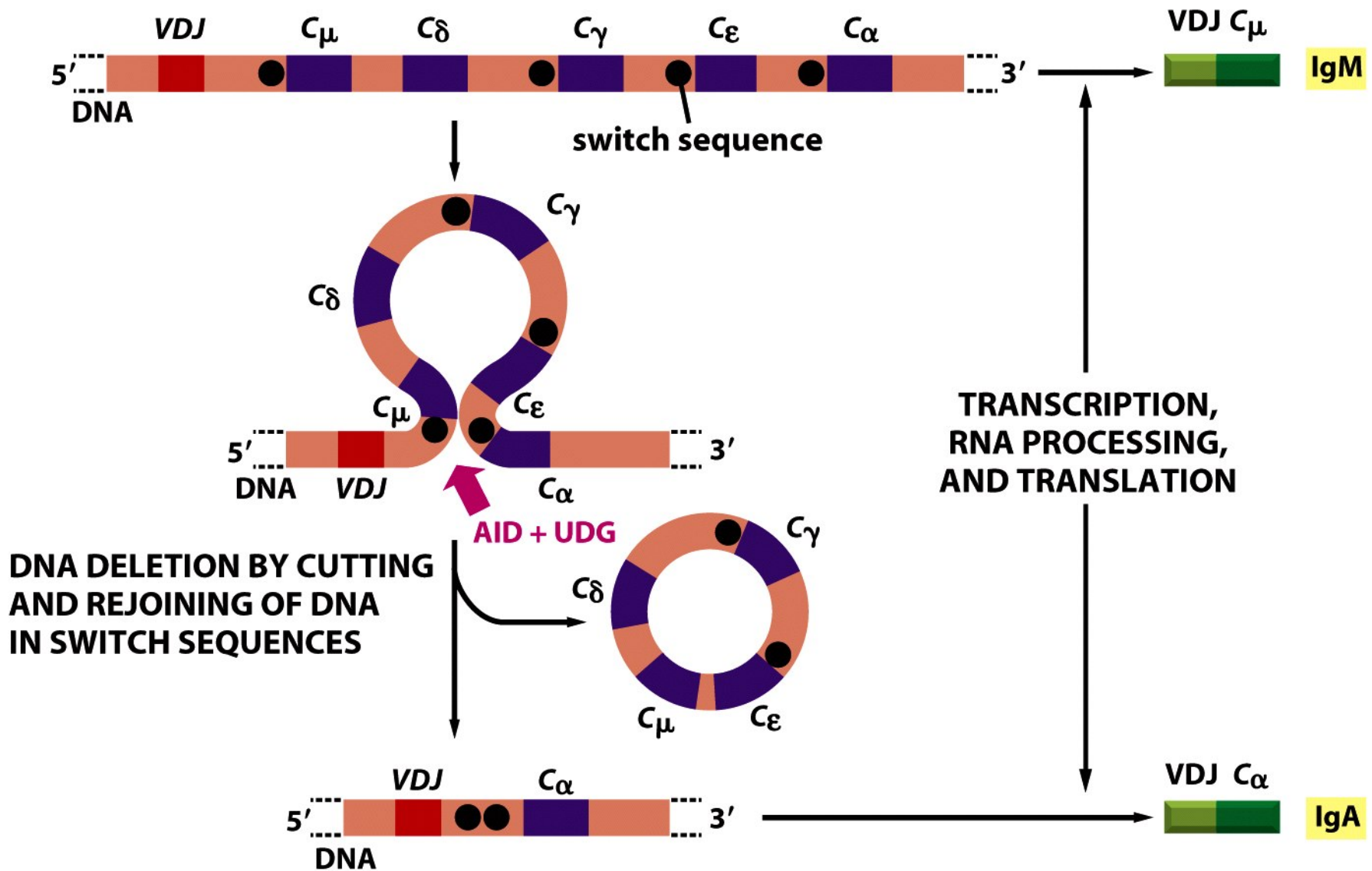


Figure 25-41 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Luokkamuutos (class switch)

CELL 1568

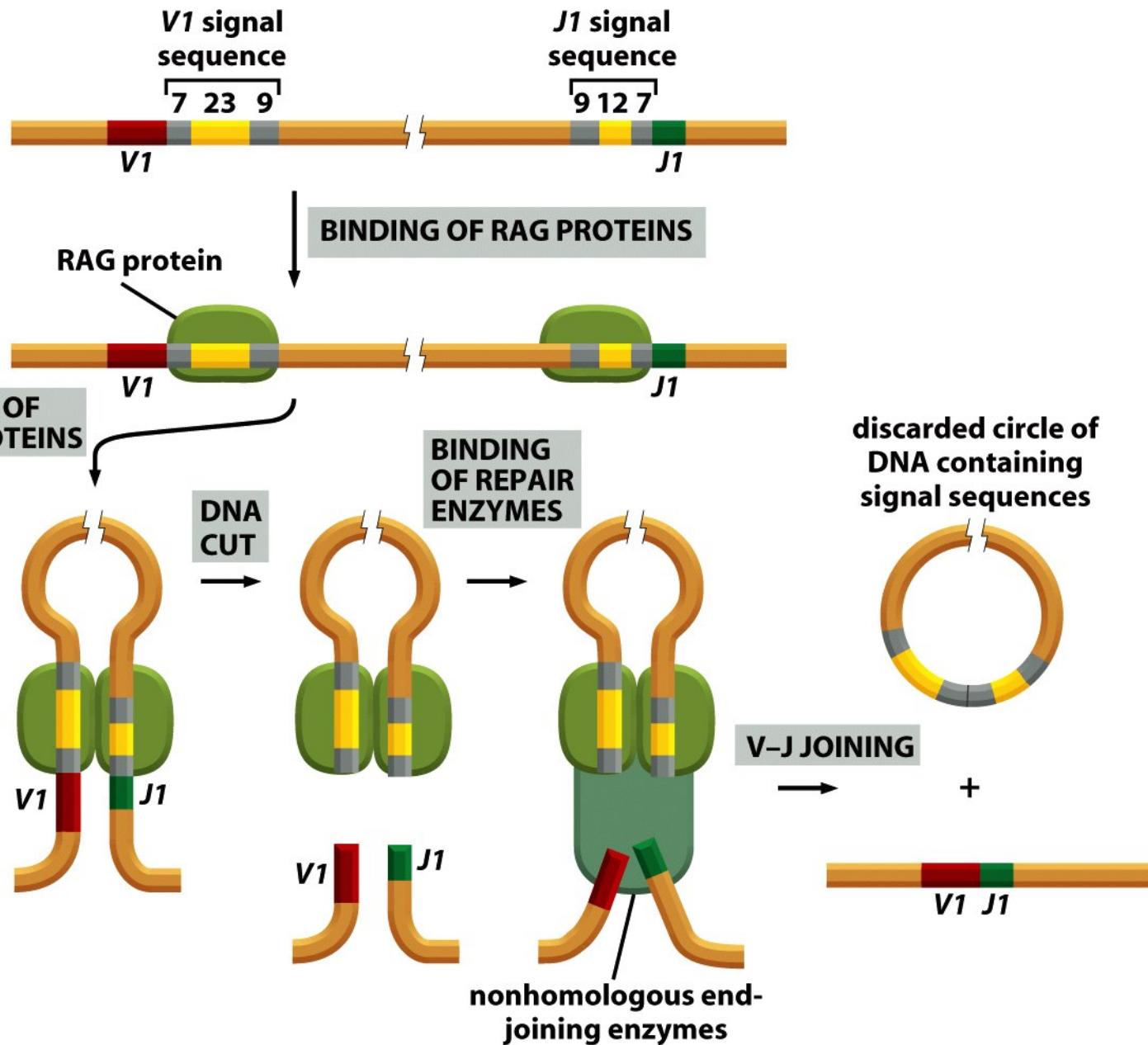
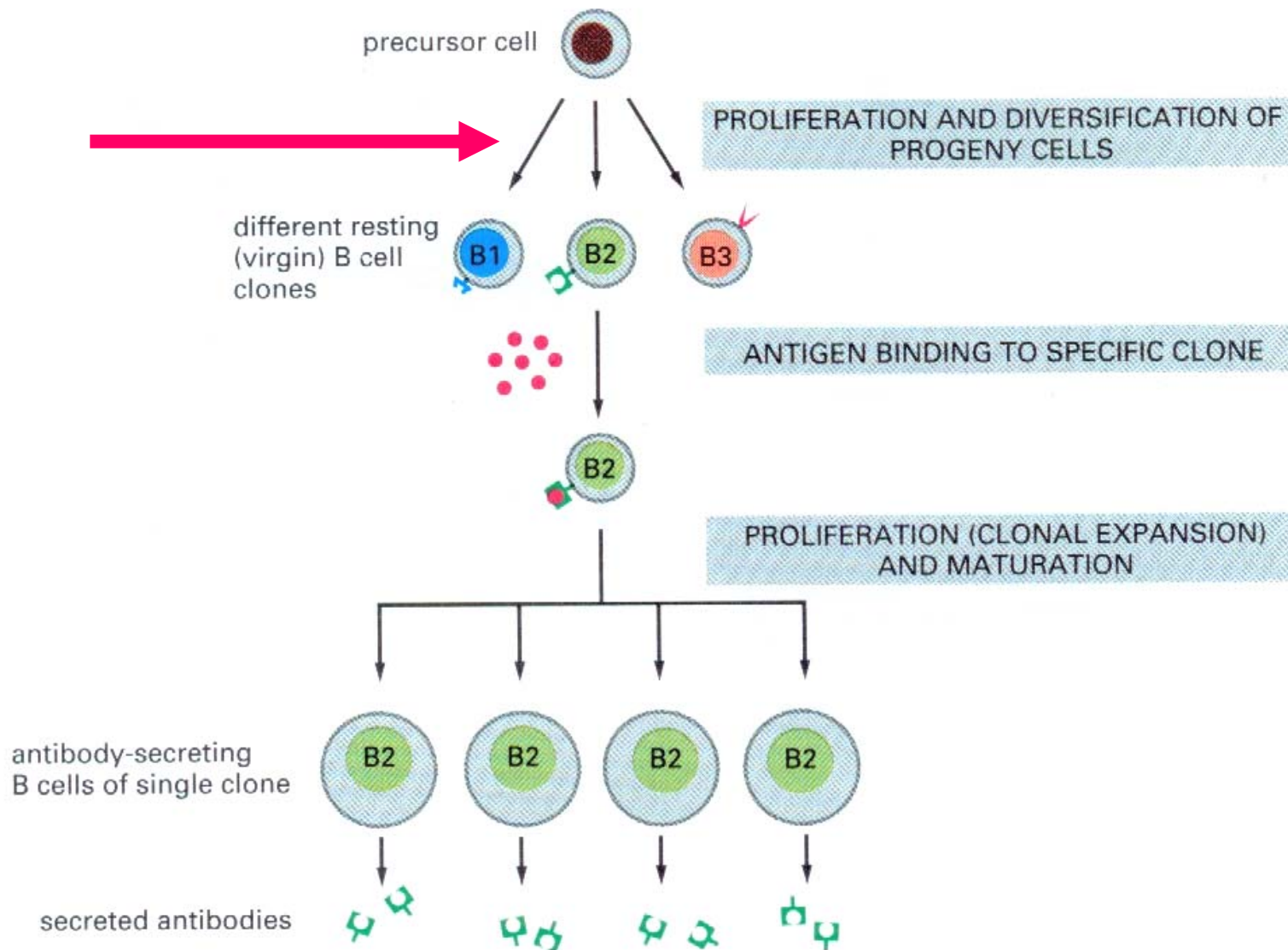


Figure 25-38 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)



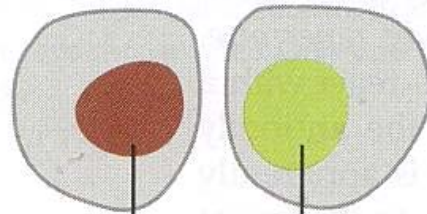
DNA:n uudelleenjärjestäytymisen paikka merkitty punanuolella!

kantasolu

aktivoitu

mouse embryo
cell not making Ig

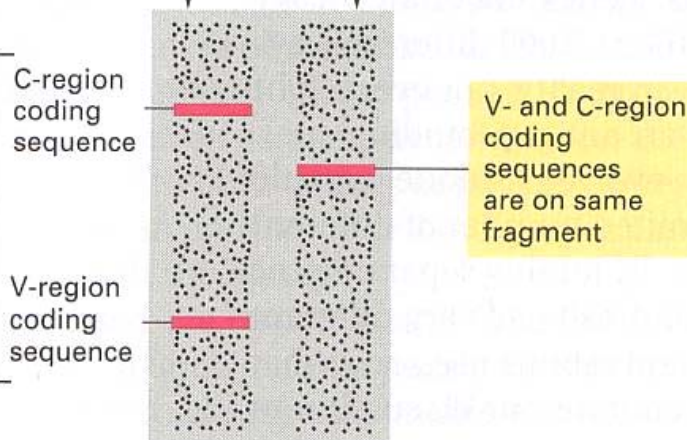
mouse B cell tumor
making a
specific light chain



DNA EXTRACTED
AND DIGESTED
WITH RESTRICTION
ENZYME

DNA RESTRICTION FRAGMENTS
SEPARATED BY ELECTROPHORESIS

V- AND C-REGION CODING
SEQUENCES VISUALIZED
BY HYBRIDIZATION WITH
RADIOACTIVE DNA PROBES



V- and C-region
coding sequences
are on separate
fragments

V- and C-region
coding
sequences
are on same
fragment

Koe, joka osoitti, että
DNA solukloonissa oli
muuttunut: Nobel siitä.

TABLE 24–I Properties of the Major Classes of Antibodies in Humans

Table 25–1 Properties of the Major Classes of Antibodies in Humans

PROPERTIES	CLASS OF ANTIBODY				
	IgM	IgD	IgG	IgA	IgE
Heavy chains	μ	δ	γ	α	ϵ
Light chains	κ or λ	κ or λ	κ or λ	κ or λ	κ or λ
Number of four-chain units	5	1	1	1 or 2	1
Percentage of total Ig in blood	10	<1	75	15	<1
Activates complement	++++	–	++	–	–
Crosses placenta	–	–	+	–	–
Binds to macrophages and neutrophils	–	–	+	–	–
Binds to mast cells and basophils	–	–	–	–	+

Table 25-1 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Nämä M-E antibodiluokat saadaan aikaan muutamista komponenteista.

Yksi lymfosyyttiklooni vastaa koko tuoteperheestä, jossa antigeenin tunnistuskohta on kaikilla sama

COMMON LYMPHOID PROGENITOR CELL

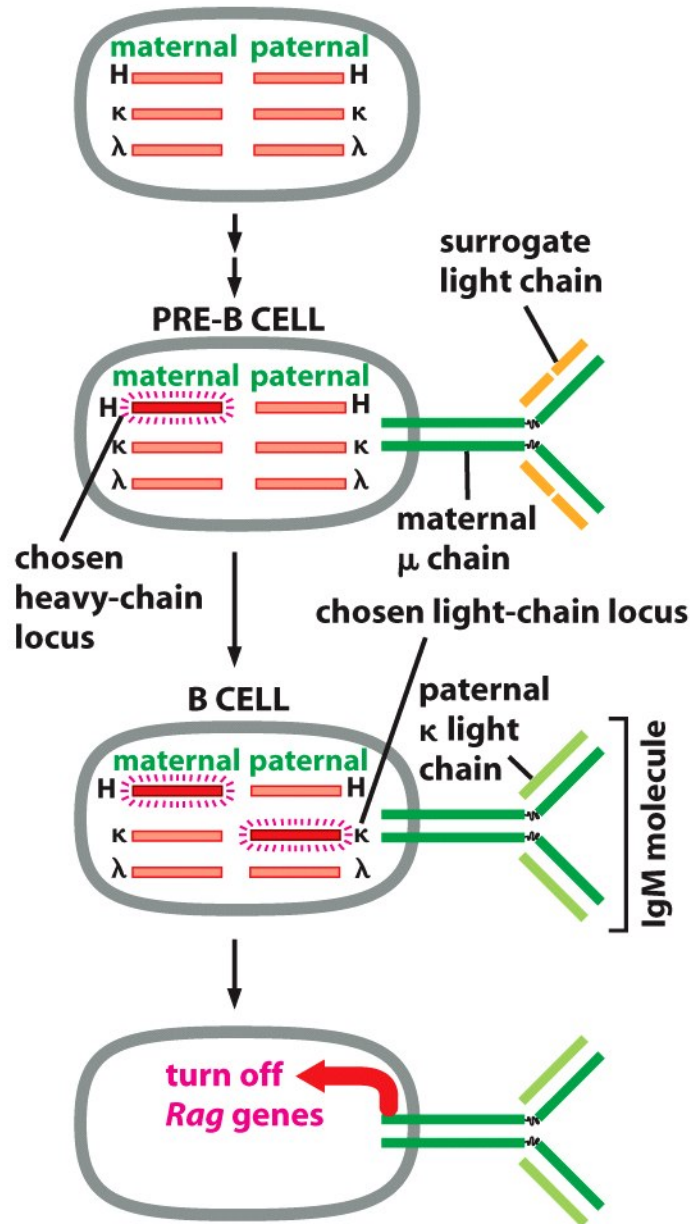


Figure 25-39 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Vielä lisää variaatiota:
alleelin ekskluusio solulinjasta:

Diploidilla on kaksi kutakin:

kevyt-lambda $2 \times 500 = 1000$

kevyt-kappa $2 \times 500 = 1000$

raskas $2 \times 18\,000$

Solu ottaa kustakin käyttöön vain maternaalisen tai paternaalisen

Näilläkin luvuilla tulee *vaihtoehtoja*:

$2000 \times 18\,000 = 36$ miljoonaa erilaista vasta-ainemolekyyliä

Kotitehtävä #10

Etsi OMIM-sivuilta tiedot ihmisen kolmen immunoglobuliinigeenin (*heavy, kappa, lambda*) sijainnista ja printtaa vähän niistä annettuja tietoja, ainakin paikka kromosomeissa

COMMON LYMPHOID PROGENITOR CELL

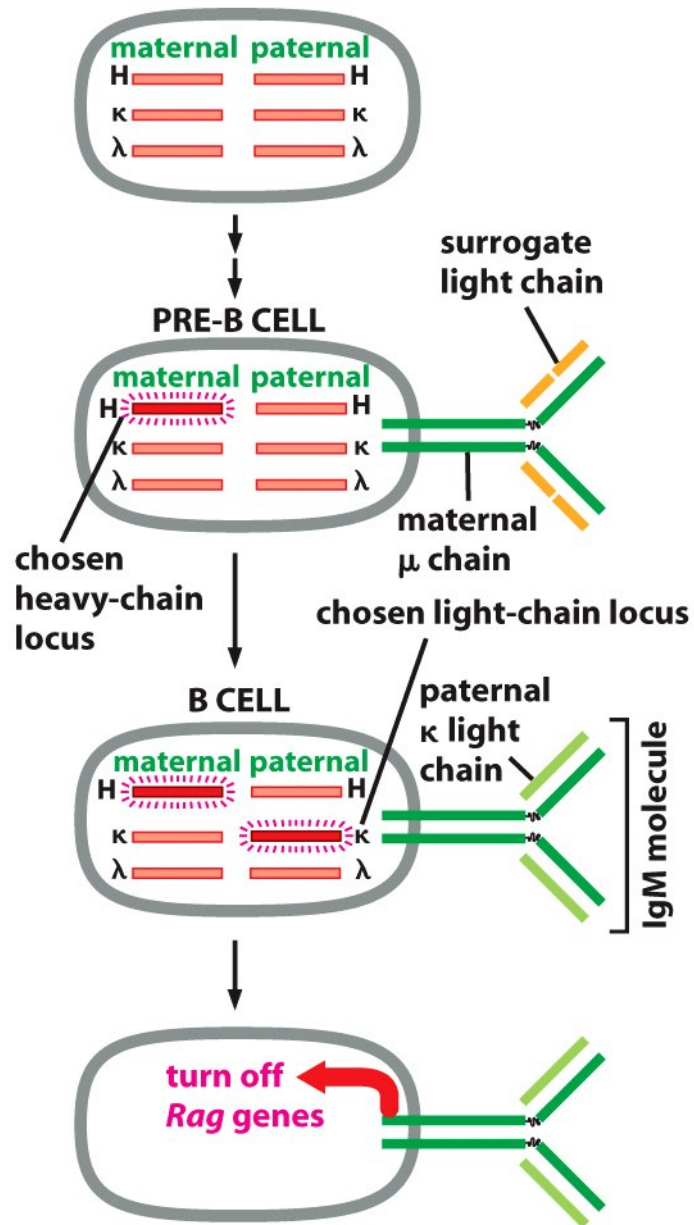


Figure 25-39 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

**combinatorial
joining of gene
segments**



**junctional diversification
during gene
segment joining**



**combinatorial
joining of L and H
chains**



**somatic hypermutation
+ class-switch
recombination**

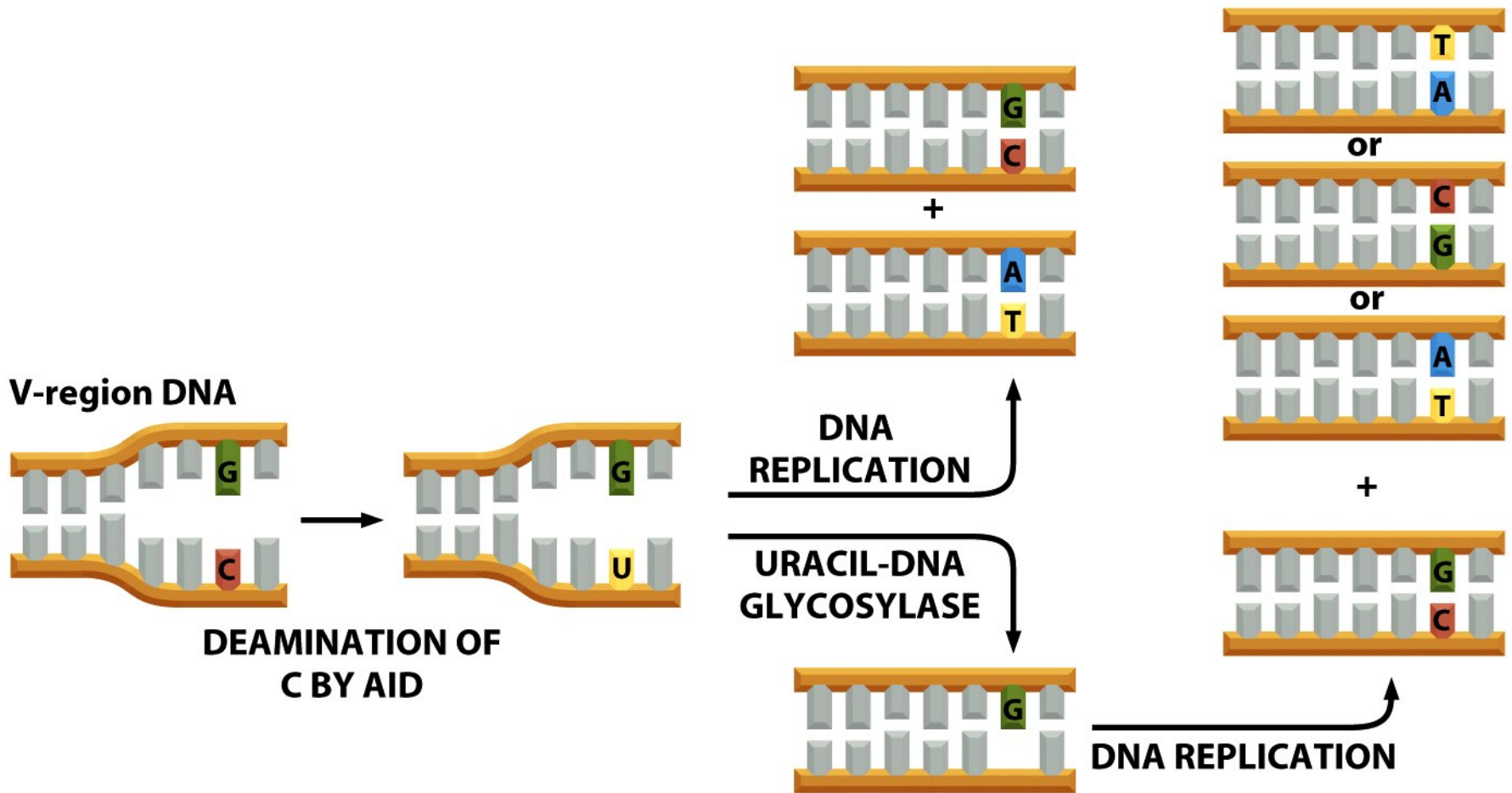
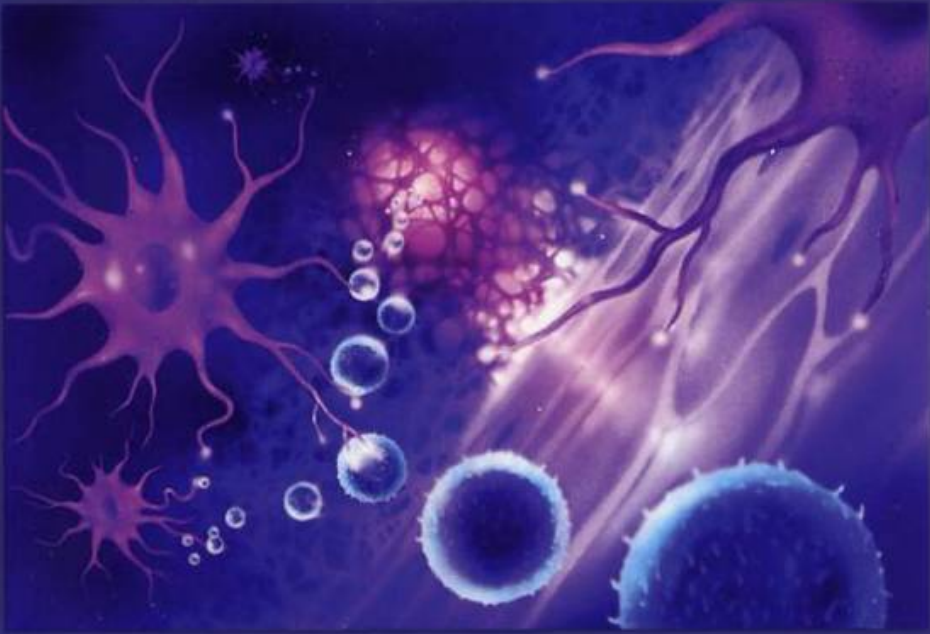


Figure 25-40 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)



Sujuvasti koko aihepiiri

SECOND EDITION

Understanding **IMMUNOLOGY**

PETER WOOD

2006