

## IMMUNOGLOBULINE E T CELL RECEPTOR

---

T. Strachan e A.P. Read - *Genetica umana molecolare* - UTET, Torino.

S Spicuglia, DM Franchini, P Ferrier. Regulation of V(D)J recombination. *Curr. Opin. Immunol.* 2006. 18:158-163.

M. Gellert. V(D)J Recombination: RAG Proteins, Repair Factors, and Regulation. *Annu.Rev.Biochem.* 2002. 71:101-132

RM Cobb, KJ Oestreich, OA Osipovich, EM Oltz. Accessibility Control of V(D)J Recombination. *Adv. Immunol.* 2006. 91: 45-109.

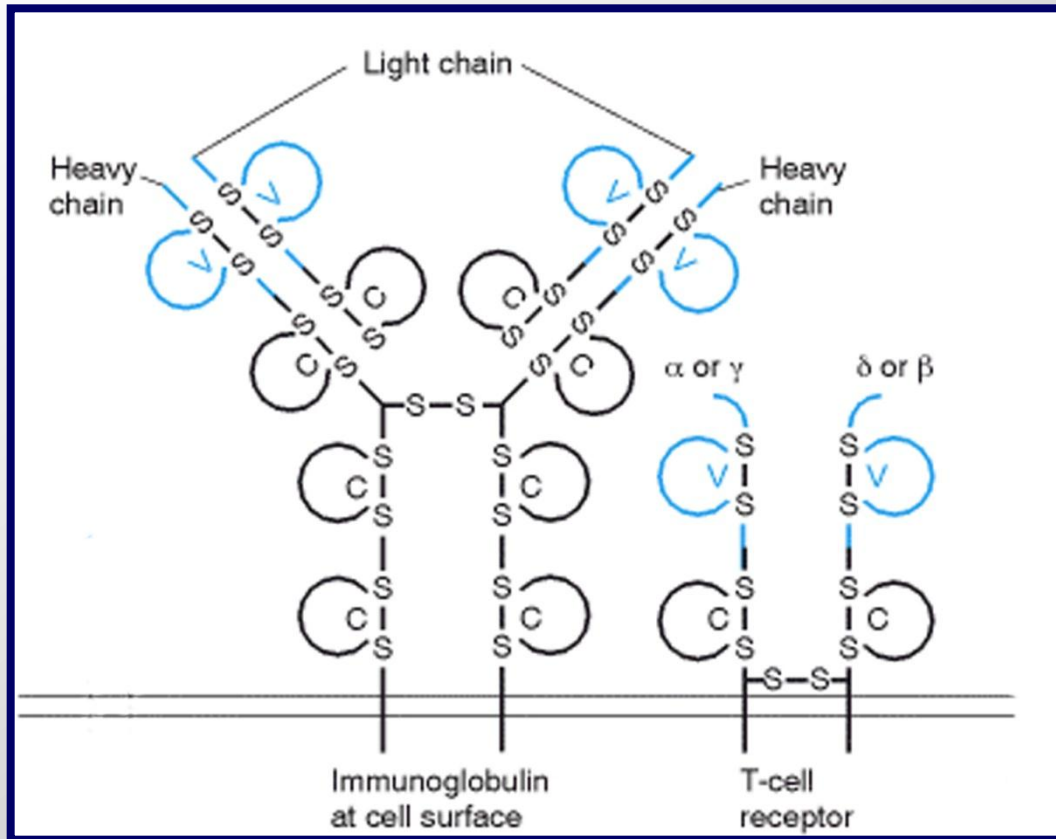
Il sistema immunitario dei vertebrati è evoluto per proteggere contro i molti antigeni costantemente incontrati dall'ospite.

Linfociti generano una quantità di recettori per gli antigeni praticamente illimitata.

Gli esoni della regione variabile dei recettori degli antigeni espressi dai linfociti B e T vengono generati mediante assemblaggio somatico di un componente dei segmenti genici variabili (V), un componente per la diversità (D), e uno di congiunzione "joining" (J) in un processo chiamato ricombinazione V(D)J.

La variabilità dei linfociti B è anche assicurata dal fenomeno di "Somatic hypermutation" (SHM) dovuta a un alto tasso di mutazione, nella linea germinale, degli esoni della regione variabile delle catene pesanti (IgH) e leggere (IgL) delle immunoglobuline.





Per iniziare la reazione di ricombinazione V(D)J sono necessari i prodotti dei "Recombination Activating Genes" 1 e 2 (RAGs) che sono espressi solo durante lo sviluppo dei linfociti



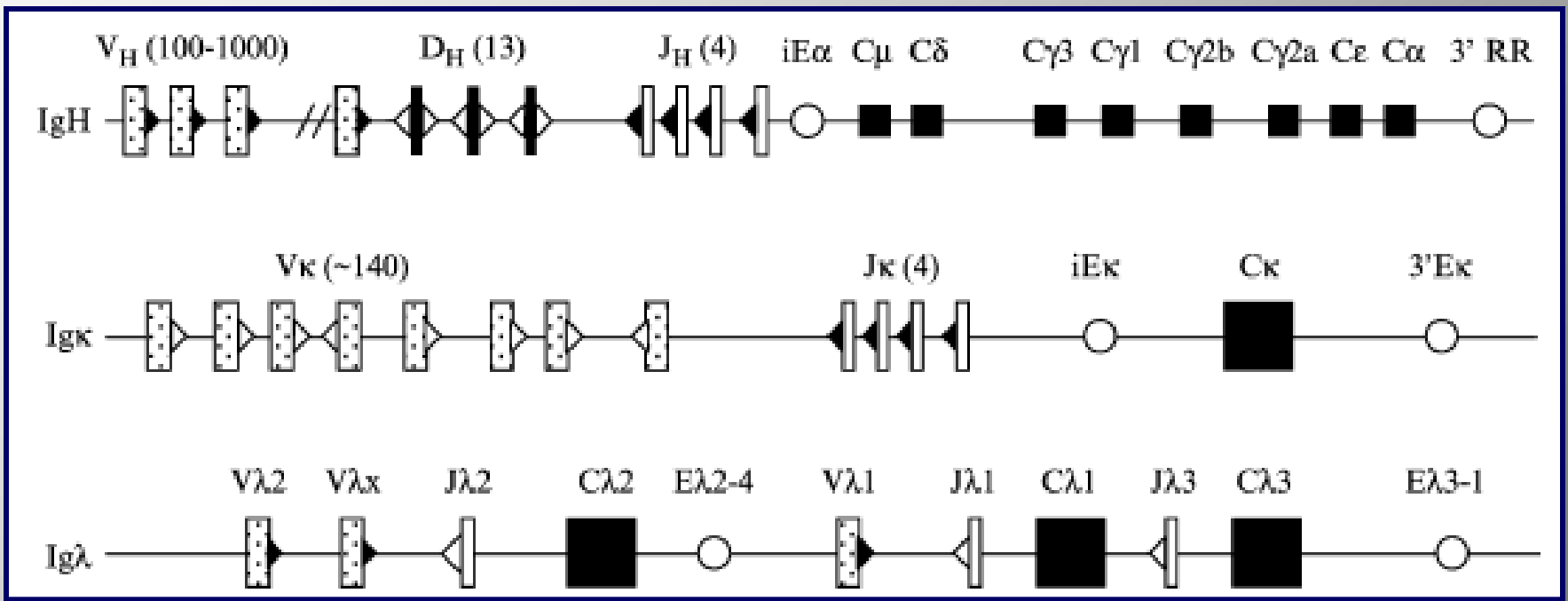
*B cell antigen receptor* → tetramero [  $IgH_2 + IgL_2$  ( $Ig_{\kappa}$  oppure  $Ig_{\lambda}$ ) ]

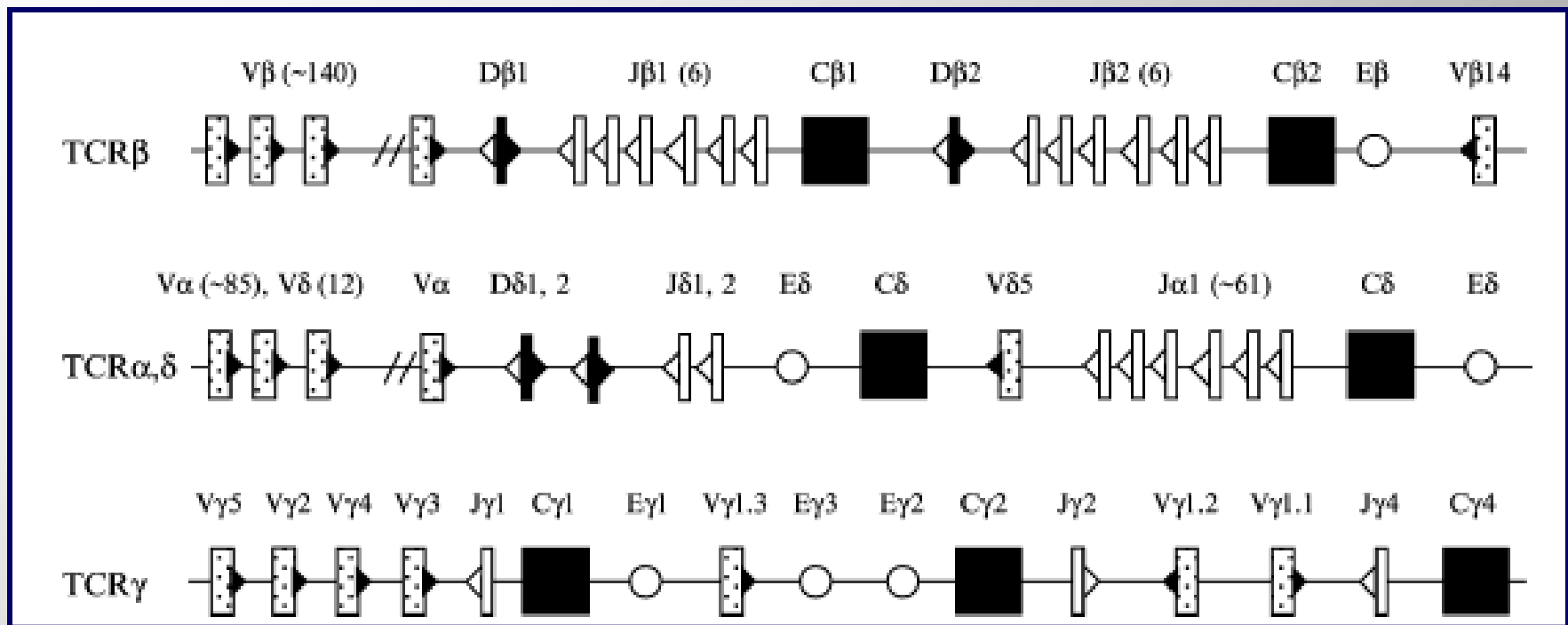
*T cell receptor (TCR)* → eterodimero

- TCR  $\alpha$ /TCR $\beta$
- TCR $\gamma$ /TCR $\delta$

-  segmenti genici V
-  segmenti genici D
-  segmenti genici J
-  segmenti genici della regione C

-  Recombination Signal Sequence (RSS) da 23 bp
-  RSS da 12 bp
-  Enhancers o regioni di regolazione





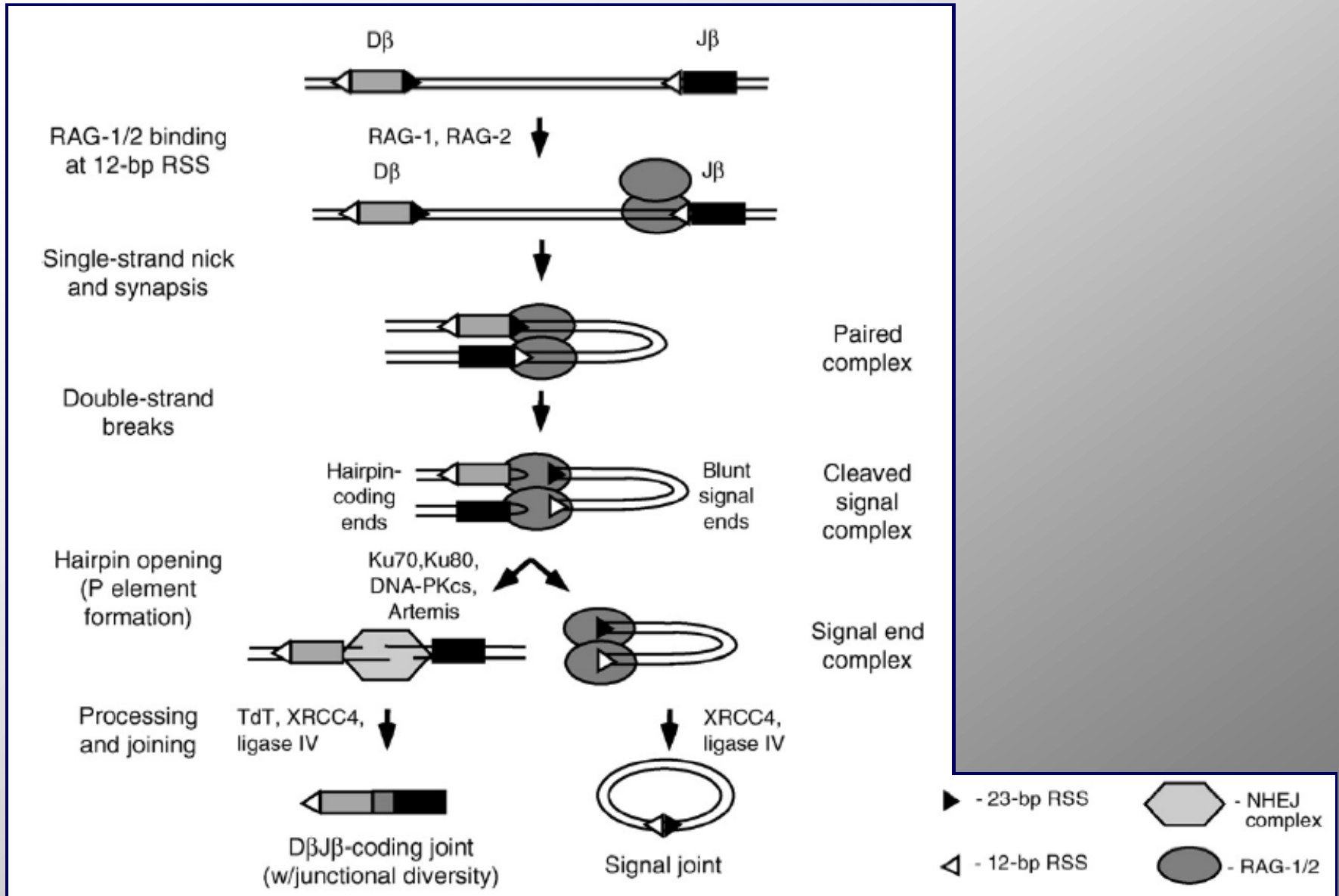
locus	localizzazione	numero di segmenti genici		
		V	D	J
IGH	14q32.3	86	30	11
IGK	2p12	76	0	1
IGL	22q11	52	0	7
TCRA	14q11-12	60	0	1
TCRB	7q32-33	70-100	2	2
TCRG	7p15	8	0	2
TCRD	14q11-12	6	3	1

RAGs introducono una rottura a doppio filamento DNA (double-strand break = DSB) precisamente tra un segmento genico codificante di una regione variabile e un "recombination signal sequence" (RSS) associato.

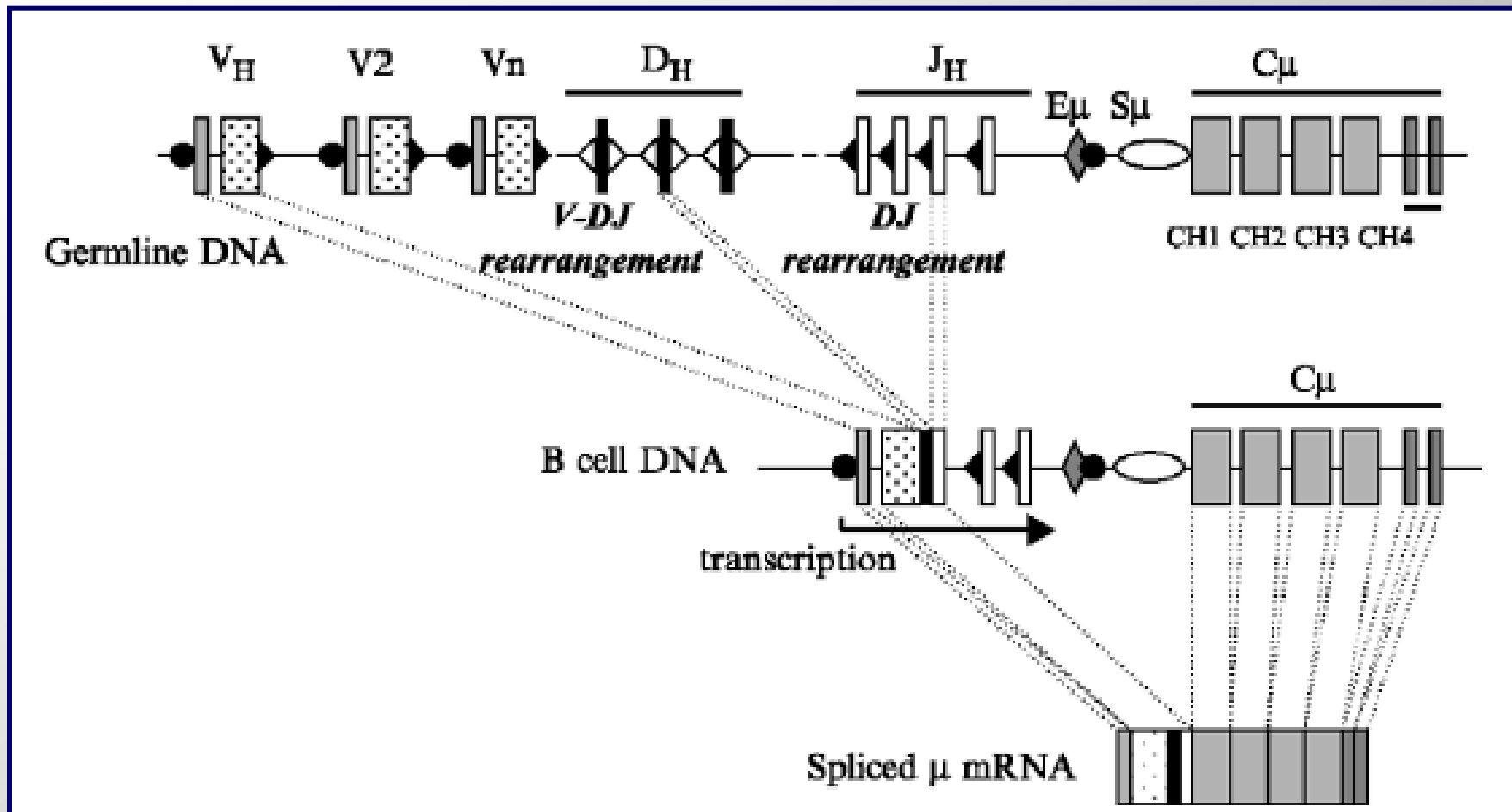
Ogni RSS è costituito da sequenze ottameriche e nonameriche conservate con in mezzo sequenze spaziatrici lunghe 12 o 23 bp

RAGs possono mediare ricombinazioni tra segmenti genici di recettori degli antigeni che hanno RSS di sequenze di 12 e di 23 bp. Questo fenomeno è stato chiamato regola del 12/23.

Le rotture del DNA indotte da RAGs sono riparate da proteine di giunzione delle estremità non omologhe (NonHomologous EndJoining = NHEJ) espresse ubiquitariamente, per formare precisi "signal end joints" (SJs) e imprecisi "coding end joints" (CJs)

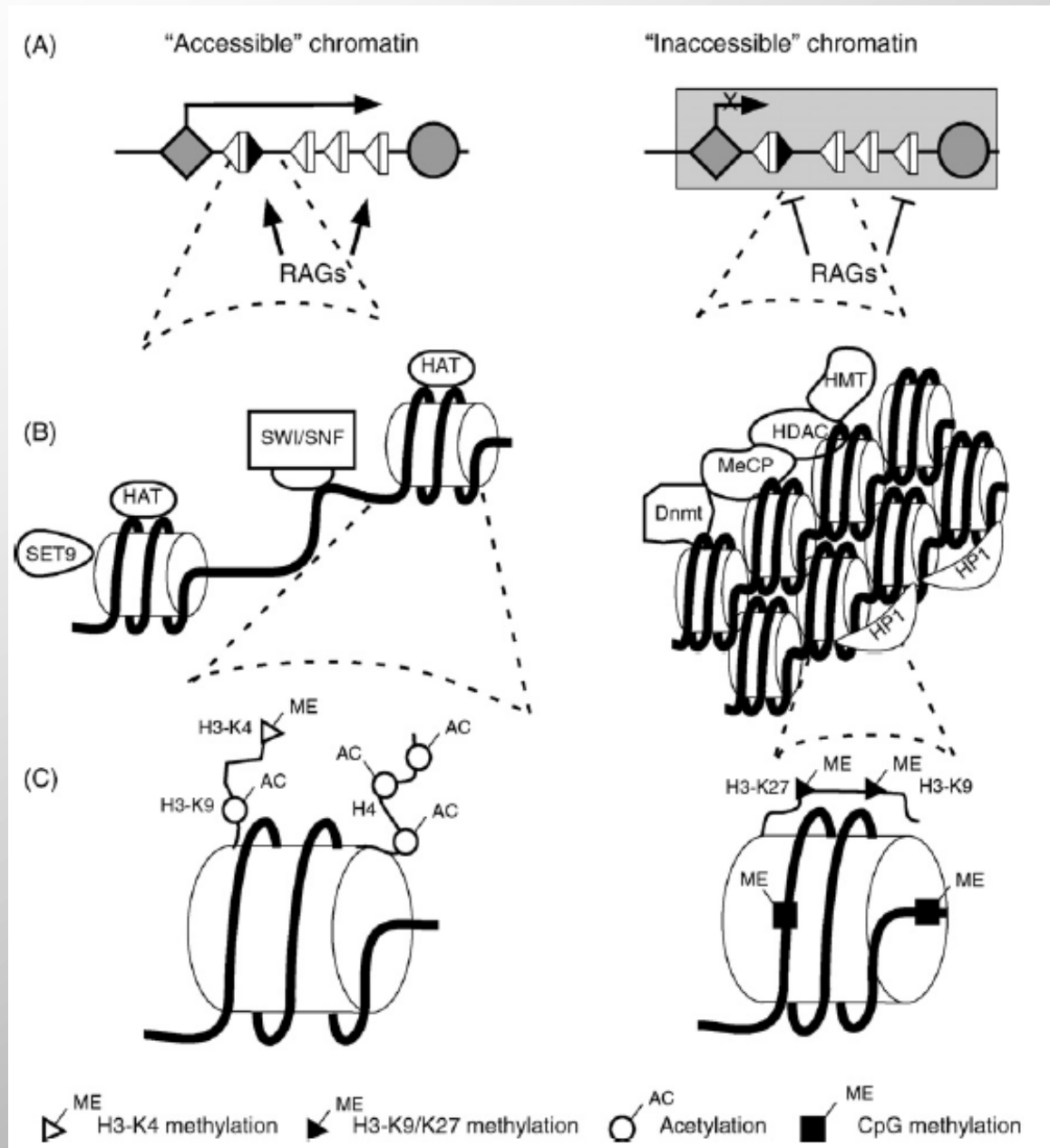






L'espressione specifica nella linea linfoide di RAGs limita la ricombinazione V(D)J ai linfociti B e T.

E inoltre per assicurare che i geni del TCR vengano riarrangiati solo nei linfociti T e i geni delle Ig vengano riarrangiati solo nei linfociti B, la regolazione della ricombinazione V(D)J coinvolge anche un'accessibilità ai segmenti genici di tipo specifico per la linea linfocitaria.



E inoltre, nei linfociti esistono altri due fenomeni:

**Esclusione allelica** : in ciascun linfocita B possono essere sintetizzate sia una catena leggera che una catena pesante o da un cromosoma paterno o da un cromosoma materno, ma non da entrambi i cromosomi parentali

**Esclusione della catena leggera** : un determinato linfocita B può sintetizzare catene leggere di tipo  $\kappa$  oppure catene leggere di tipo  $\lambda$ , ma **mai entrambe**

Tutte queste proprietà portano all'espressione di un anticorpo per linfocita B o T che è quindi **monospecifico**