

Genetik

Indtil for godt og vel 60 år siden var det lidt af en gåde hvordan hver af vores små celler kan opbevare så meget information som det kræves for at danne alle nødvendige proteiner, enzymer, hormoner osv. der skal til for at forme et helt menneske. Men efter mange forskellige forsøg, hvor man langsomt nærmede sig en fyldestgørende ide omkring dette, lykkedes det for forskerne Watson og Crick at komme frem til en struktur for vores arvemateriale: DNA'et.

Hvis du har brug for at få opfrisket din viden om DNA og genetik kan du klikke ind på følgende animationer inden du læser videre om den måde hvorpå immunforsvarets celler sikrer, at der bliver dannet en mangfoldighed af antistoffer.

Om DNA:

<http://www.bbc.co.uk/education/asguru/biology/04genesgenetics/01dnastructure/index.shtml>

Om dannelsen af RNA molekyler

<http://www.stolaf.edu/people/giannini/flashanimat/molgenetics/transcription.swf>

Translation

<http://www.stolaf.edu/people/giannini/flashanimat/molgenetics/translation.swf>

Om base-triplet koderne

<http://www.bbc.co.uk/education/asguru/biology/04genesgenetics/04geneticcode/index.shtml>

Aminosyre tabel

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Search&db=books&doptcmdl=GenBookHL&term=amino+acids+table+AND+mcb%5Bbook%5D+AND+105307%5Buid%5D&rid=mcb.table.869>)

Kopiering af DNA

<http://www.bbc.co.uk/education/asguru/biology/04genesgenetics/02replicationmitosis/index.shtml>

Meiose

<http://www.johnkyrk.com/meiosis.html>

Dannelse af immunoglobuliner

Under dannelsen af et færdigt produkt fra DNA sker der en masse modifikationer hvor eksempelvis **introns** klippes fra da der findes mange af disse i hvert gen hos eukaryoter.

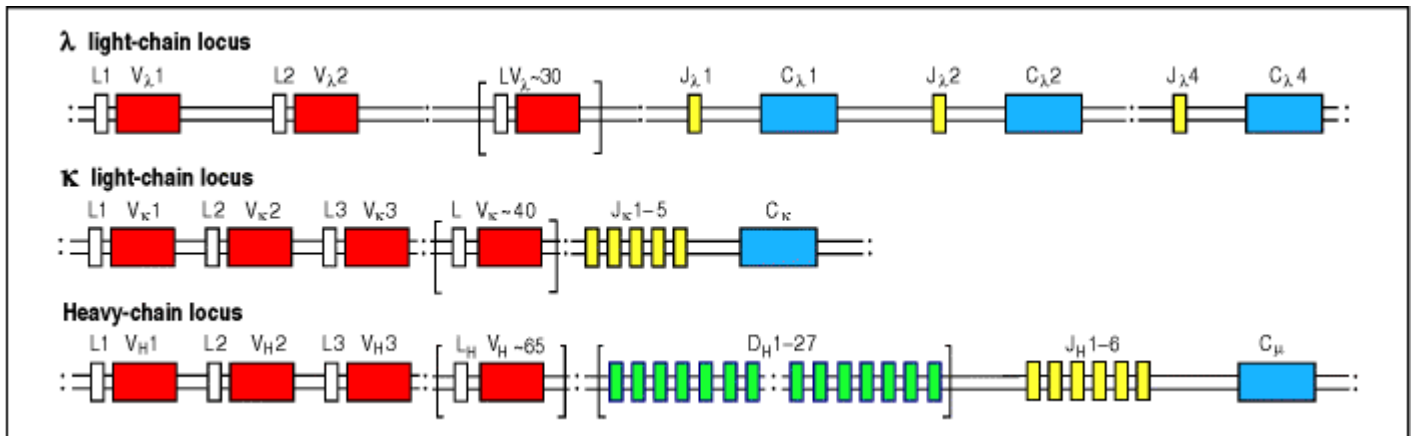
Men under dannelsen af immunoglobuliner, sker der også helt unikke reaktioner der er grundlaget for, at der opstår en kæmpe variation i antistofferne. Disse reaktioner er nødvendige for, at der netop findes et antistof der er specifikt overfor et givent antigen på en indtrængende organisme og sikrer, at alt fremmed og skadeligt for vores krop vil kunne genkendes og elimineres.

For nogle årtier siden blev det opdaget, at i celler som ikke tilhører blodets hvide blodlegemer, eller lymfoide celler, findes de forskellige dele af antistofmolekylernes gensekvenser langt fra hinanden i forskellige gener. Men i antistof producerende celler derimod, blev det vist, at de forskellige dele af antistofmolekylerne (variable og konstante sekvenser) sidder

Vores DNA består af langt flere baser end der er gener og det er ikke alle baser der koder for funktionelle proteiner. De kodende dele kaldes exons og de ikke-kodende dele af DNAet kaldes introns.
--

meget tættere på hinanden, hvilket indikerer, at der under skiftet til at blive en antistofproducerende celle, sker en omrokering af cellens DNA.

B-cellerne, som er de antistof producerende celler, dannes fra stamceller i knoglemarven og modnes heri. Når de forlader knoglemarven og bevæger sig over i lymfesystemet findes de som umodne B-celler, der har et bestemt antistof siddende på overfladen. Ved møde med det antigen, som genkendes af de membranbundne antistoffer, modnes cellen og aktiveres, hvilket er beskrevet i afsnittet om immunforsvaret (LINK).



Inden B-cellerne forlader knoglemarven sker der betydelige ændringer i deres DNA som koder for antistoffer. Som det ses af figuren består DNA'et for antistofferne af en lang række L, V, J, D og C sekvenser. Hver type sekvenser befinder sig i såkaldte *multigen-familier*. For hvert antistof produceret, er det dog kun en af hver af disse sekvenser der er tilbage i det RNA som bliver translateret og der må derfor foregå en lang række modifikationer. Tilstedeværelsen af disse multigen-familier gør, at der er mange kombinatoriske måder hvormed generne kan omarrangere sig eftersom hvert "færdigt" gen kun indeholder en af hver af sekvenserne. Således estimeres det, at der for de tunge kæders variable del findes 51 V-sekvenser, 27 D-sekvenser og 6 J-sekvenser, hvilket bringer de kombinatoriske muligheder op på 8262. Ligeledes findes der mange for de lette kæder, hvilket yderligere øger diversiteten, idet enhver tung kæde kan sættes sammen med alle de mange lette kæder.

Omarrangering af gener for de tunge og lette kæder

Generne for de tunge kæders variable dele er det første led i omarrangeringen af DNA'et.

De tunge kæders gener består af L, V, J, D og C-sekvenser. L sekvenserne er såkaldte *leder-sekvenser*, der fører begge kæder gennem det endoplasmatiske retikulum, men fjernes før antistoffet sammensættes og er derfor ikke at finde herpå.

Det første der sker er, at en tilfældig D sekvens sættes sammen med en J sekvens hvor efter denne D-J sekvens herefter sættes sammen med en tilfældig V sekvens. Denne V-D-J sekvens koder for den variable del af den tunge kæde og transkriberes til RNA sammen med generne for de konstante sekvenser (C). Hver af de 5 typer af antigener har deres egen sekvens for de konstante dele af kæderne - disse transkriberes alle sammen med V-D-J sekvensen og det er først under RNA forarbejdning, at alle undtagen en af C-sekvenserne fjernes. Sammen med unødvendige C-sekvenser i RNA'et, klippes også *introns* fra således at der kun translateres en sammenhængende V-D-J-C sekvens.

Generne for den lette kæde indeholder en sekvens færre end den tunge kæde idet D-sekvenserne ikke findes heri. Derved sættes først en tilfældig V sekvens sammen med en tilfældig J-sekvens og alt hvad der findes efter denne J-sekvens. Herefter transkriberes dette omarrangerede DNA til RNA, og introns og overskydende J og C sekvenser klippes ud således at det færdigt mRNA produkt indeholder en L-V-J-C sekvens hvor V-J delen er den variable del og C sekvensen er den konstante del.

Med disse forskellige sekvenser der eksisterer i genomet og den omarrangering der finder sted ved udvikling af cellerne estimeres det, at der er mulighed for på denne måde at danne 8262 forskellige tunge kæder og 320 forskellige lette kæder. Antages det, at enhver kombination af let og tung kæde kan finde sted, giver det en samlet kombinatorisk diversitet på 2.644.240 forskellige antistoffer!

Somatiske hypermutationer

Der eksisterer yderligere en mekanisme, der er med til at skabe en endnu større diversitet af antistofferne. Dette er *somatiske hypermutationer*, der som navnet antyder, er mutationer der forekommer med en særlig høj rate. Normalt sker der omkring 10^{-8} mutationer pr. basepar pr. generation, men for antistof-generne er det så mange som 10^{-3} pr. basepar pr. generation. Mutationerne er rettet mod de omarrangerede gener for de variable sekvenser, dvs. V-J og V-D-J sekvenserne og på baggrund af den kendte længde af disse gener, estimeres det, at der introduceres mindst en mutation pr. to celledelinger.

Ekskludering af allel

Som alle andre af kroppens celler er B-celler diploide og har derfor to sæt kromosomer. Dette giver potentielt mulighed for, at der dannes to forskellige antistoffer fra en B-celle. Dette er dog ikke tilfældet da antistoffer fra en celle er af monoklonal natur. Dette sker ved *allel ekskludering* som sikrer, at der altid kun omarrangeres en funktionel V-D-J og V-J sekvens. Det er altså de variable gener der er underlagt denne ekskludering.

Ekskludering er blevet foreslået til at foregå ved at dannelsen af en funktionel tung kæde ved omarrangering sender et signal til B-cellen om at stoppe videre omarrangering af gener. Når en let kæde succesfuldt er omdannet (enten κ eller λ) sendes ligeledes signal om at der ikke skal ske yderligere omarrangering. Sker der i første forsøg ikke en succesfuld omarrangering af eksempelvis λ -kæden fortsætter cellen herefter med at omarrangere κ -kæden. Sker der ingen succesfuld omarrangering af kæderne vil cellen dø ved apoptose.

ANIMATION

Vil du læse mere?

Læs om Mendels forsøg og om DNA og genetik her <http://www.2002184.thinkquest.dk/mendel.htm>
Og fra netbiologen her <http://www.netbiologen.dk/genetik/dna.htm>

Skal du hurtigt have oversat en basekode til en aminosyre kan du gøre det online her:
<http://www.netbiologen.dk/asp/dnaprogram.asp>

Du kan finde en oversigt over alle aminosyrerne her
http://www.netbiologen.dk/asp/Genetisk_Kode.htm

Du kan læse om nedarvning af gener fra sundhedsguiden her
<http://www.sundhedsguiden.dk/illness.aspx?categoryId=1498&article=1984>