

Primera versión: 21 de abril de 2006
 Versión definitiva: 26 de julio de 2006
 Aceptado: 3 de agosto de 2006

Martha
 Pérez-Rodríguez

Procesamiento y presentación de antígeno por moléculas MHC clase I y clase II

Dra. en Ciencias
 Unidad de Investigación
 Médica en Inmunología,
 UMAE, Hosp. de
 Pediatría, Instituto
 Mexicano del Seguro
 Social, Centro Médico
 Nacional Siglo XXI

Comunicación con:
 Martha Pérez-Rodríguez
 Tel: + 52 55 5627 6943
 Fax: + 52 55 5761 0952
 Dirección electrónica:
 meperez@avantel.net

RESUMEN

Las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) presentan antígenos propios o extraños a los linfocitos T. La cadena alfa de MHC clase I recientemente sintetizada se asocia con la proteína calnexina en el retículo endoplásmico (RE). La calnexina es substituida por calreticulina al unirse la cadena alfa con la β_2 -microglobulina. Este complejo se asocia con otras proteínas chaperonas, ERp57 y tapasina. Las moléculas MHC clase I son cargadas con péptidos de 8 a 11 aminoácidos de longitud derivados de proteínas intracelulares hidrolizadas por proteosomas. Los péptidos son translocados al lumen del RE por TAP (transportador de péptidos), donde son unidos al nicho de MHC clase I. El heterodímero MHC clase II recientemente formado es escoltado por la proteína invariante (II) del RE al interior del MCII y previene una asociación prematura por cualquier péptido antigenérico a través del CLIP (péptido de la cadena invariante asociado a clase II) en el sitio de unión. Después que II es degradada por enzimas proteolíticas, CLIP es removido por la molécula HLA-DM y un péptido de 25 aminoácidos es colocado en el nicho de MHC clase II. Finalmente, en la superficie de células presentadoras de antígenos, las moléculas MHC clase II exhiben péptidos antigenéricos a células T CD4+.

SUMMARY

The major histocompatibility complex molecules (MHC) bind self or foreign antigens and present them to T lymphocytes. Newly synthesized alpha chain of MHC class I is associated with calnexin protein in the endoplasmic reticulum (ER). The alpha chain then binds with β_2 -microglobulin and calnexin is substituted by calreticulin. This complex has association with other chaperone proteins, ERp57 and tapasin. MHC class I molecules are loaded with peptides of length 8-11 aminoacids derived from intracellular proteins, which were hydrolyzed by proteasomes. These peptides are translocated into the lumen of the ER by TAP (transporter associated with antigen processing), where they can proceed to bind MHC class I groove. The newly synthesized MHC class II heterodimer is escorted by the invariant protein (II) from the ER into the MCII and prevents premature association of any antigenic peptide by insertion of CLIP (class II-associated invariant chain peptide) within the peptide-binding site. After II is degraded by proteolytic enzymes, CLIP is removed by HLA-DM molecule and a peptide of 25 aminoacids is loading into the MHC class II groove. Finally the MHC class II molecules, on the surface of antigen presenting cells, present antigenic peptides to CD4+ T cells.

Palabras clave:

- ✓ HLA
- ✓ MHC
- ✓ procesamiento
- ✓ antígeno

Key words:

- ✓ HLA
- ✓ MHC
- ✓ processing
- ✓ antigen

La función principal del sistema HLA (*human leukocyte antigen*) es la regulación de la respuesta inmune y la discriminación entre lo propio y lo extraño llevada a cabo por linfocitos T (selección negativa y positiva), esta función se asocia

con la propiedad de las moléculas MHC de facilitar el desplazamiento de fragmentos péptídicos derivados de antígenos proteicos a la superficie celular en un arreglo tal que permite su reconocimiento por los efectores de la res-

puesta inmune. El concepto de restricción mediada por MHC deriva de la observación de las células T que tienen especificidad para el antígeno y para las moléculas MHC. La interacción entre el HLA y el péptido juega un papel fundamental en el reconocimiento antigénico por células T específicas.

Moléculas HLA clase I

Las moléculas HLA clase I presentan, por lo regular, péptidos derivados de la degradación de proteínas endógenas virales, bacterianas o propias (figura 1 A). La degradación de las proteínas intracelulares es iniciada por proteólisis de proteínas ubiquitinadas en el citoplasma por los proteosomas multicatalíticos citosólicos. Los proteosomas con actividad proteolítica están formados por una unidad cilíndrica denominada 26S que a su vez está compuesta por una unidad 20S, que es la que forma la estructura cilíndrica, y dos sub complejos moleculares que se encuentran en los extremos llamados 19S. La región 20S está constituida por cuatro anillos, cada anillo lo forman siete subunidades, siendo en total 28 subunidades y la unidad 19S está formada por 20 subunidades. Los dos anillos internos de 20S son subunidades β y los dos anillos externos son subunidades α . Tres subunidades β de las siete subunidades de cada anillo son sitios activos constitutivos ($\beta1/d$, $\beta2/Z$ y $\beta5/X$) por lo tanto la unidad 20S contiene 6 sitios activos. Estos sitios son reemplazados por $\beta1i/LMP2$ (*low molecular weight protein 2*), $\beta2i/MECL1$ (*multicatalytic endopeptidase complex-like-1*) y $\beta5i/LMP7$ (*low molecular weight protein 7*) cuando las células son estimuladas con interferón γ . Así se tiene que existen dos tipos de proteosomas, los constitutivos que se expresan en todas las células del organismo y los inmuno-proteosomas que son formados después de la exposición de las células con interferón γ .¹

Las proteínas enlazadas a ubiquitina interactúan con la unidad 19S y ésta se encarga de disociarlas de la ubiquitina, desdoblárlas e insertarlas en la unidad 20S, donde las proteínas propias de la célula o antigenéticas son degradadas en fragmentos peptídicos de 4 a 9 o hasta 11 aminoácidos. Las dos subunidades de los proteosomas, LMP2 y LMP7, codificadas dentro de la región

del MHC no son esenciales para el procesamiento del antígeno, pero su presencia puede modificar la especificidad del procesamiento proteolítico y puede ayudar a producir antígenos más compatibles con la unión a moléculas HLA. Los péptidos producidos en el citosol son transportados al lumen del retículo endoplasmático (RE), donde se ensamblan a las moléculas clase I. No se ha aclarado cómo estos péptidos formados son transportados hacia la membrana exterior del RE, ni si los proteosomas son arreglados directamente sobre la membrana, pero el transporte de los péptidos a través de la membrana está bien definido e involucra un transportador de péptidos (TAP), donde los componentes TAP1 y TAP2 forman un canal que permite la importación del péptido dentro del RE en un proceso dependiente de ATP.^{2,3}

Dentro del RE se lleva a cabo la unión de la cadena α , recientemente sintetizada por los ribosomas, con la calnexina. Cuando el ensamble de la cadena α con β_2m ocurre, la calnexina es sustituida por calreticulina y la proteína ERp57 también se une a este complejo.³ Este ensamble parcial de la molécula HLA no puede adoptar una conformación estable hasta la unión del péptido de 8 a 10 aminoácidos al nicho de enlace peptídico. Para ello ERp57 se une a la tapasina, glicoproteína transmembranal que se encuentra asociada con TAP para dar estabilidad al heterodímero TAP1 y TAP2. A su vez ERp57 se une a calreticulina, lo que permite la unión de un péptido apropiado al nicho de la molécula MHC clase I formado por los dominios $\alpha1$ y $\alpha2$ de la cadena α .⁴ En la ausencia del péptido, por ejemplo en mutantes negativas de TAP, la molécula HLA vacía es retenida en el RE, aunque una pequeña cantidad puede ser enviada a la superficie celular que posteriormente se internaliza para su degradación. La molécula de clase I con el péptido cargado pasa entonces del RE al complejo de Golgi y es transferido a la superficie celular donde interacciona con el linfocito T citotóxico que expresa el coreceptor CD8+.

Moléculas HLA clase II

La vía para la asociación de las moléculas de clase II con el péptido es menos conocida; sin

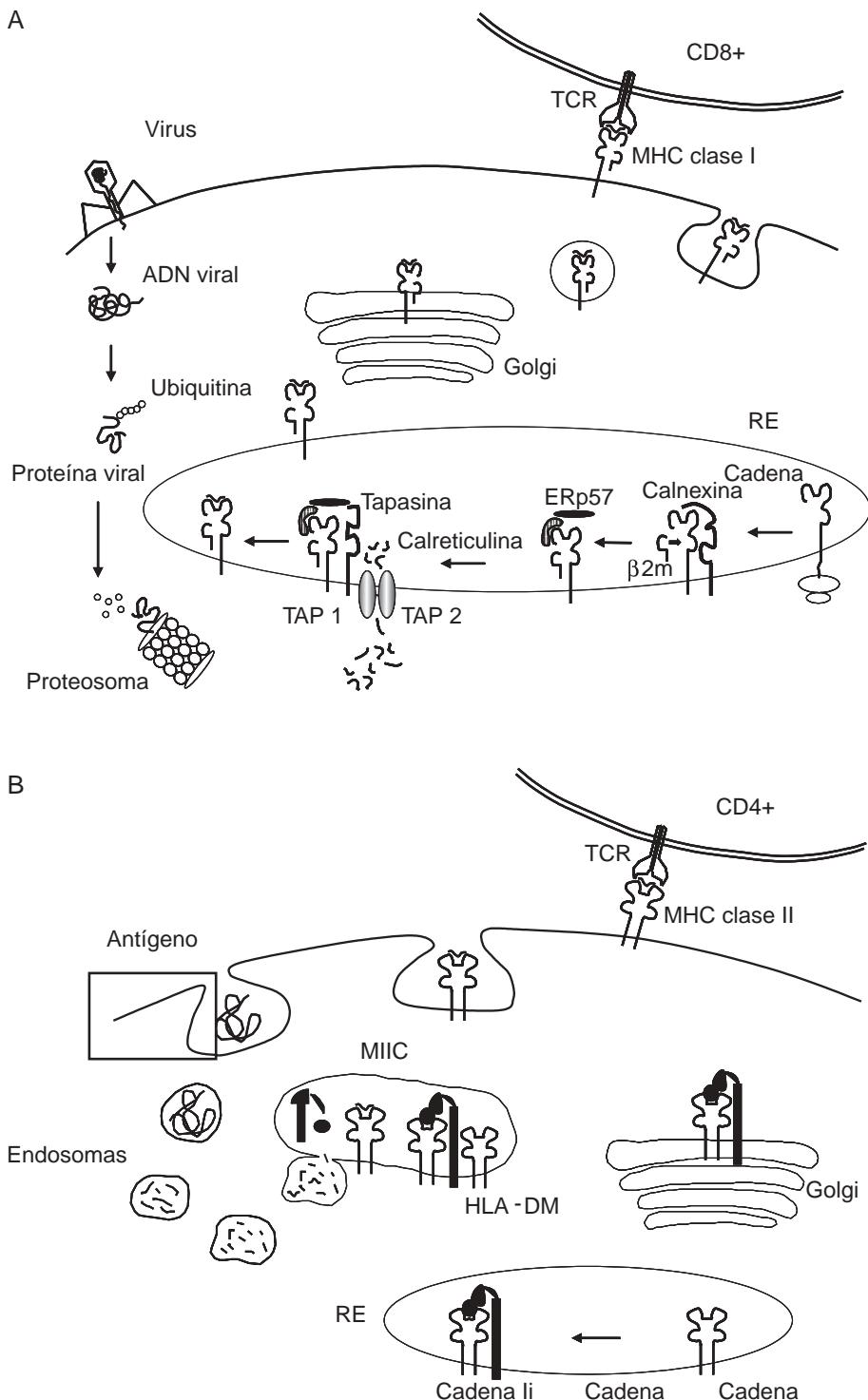


Figura 1. Procesamiento y presentación del antígeno. (A) Moléculas clase I: Las proteínas intracelulares degradadas a péptidos en los proteosomas entran al retículo endoplásmico a través de TAP 1 y 2. Los péptidos ensamblados a las moléculas de clase I son transportados a la superficie celular. (B) Moléculas clase II: Estas moléculas se asocian con la cadena invariante (Ii) pasando por la red Golgi y MCII donde interactúan con péptidos exógenos derivados del endosoma. Finalmente el complejo MHC-péptido es transportado a la superficie celular.

embargo, las proteínas son degradadas en la vía endocítica (figura 1 B), la cual internaliza moléculas de la superficie celular que provienen de la pinocitosis, fagocitosis o a través de vesículas cubiertas de clatrina. Posteriormente el proceso continúa a endosomas tempranos, endosomas tardíos y lisosomas, produciéndose fragmentos peptídicos de longitud variable.⁵ En el RE se realiza el ensamblaje de las cadenas α y β de las moléculas de clase II. Tres heterodímeros, de cadenas α y β , son asociados en el RE con un trímero de la cadena invariable, Ii, el cual es codificado en el humano en el cromosoma 5, dando lugar a un nonámero.⁶ Las cadenas invariables actúan como chaperonas para asistir el ensamblaje correcto de las cadenas α y β bloqueando el sitio de unión del péptido. El complejo nonamérico se transporta a través de la red pos-Golgi hacia los endosomas tempranos. La degradación parcial de la cadena Ii por las hidrolasas endosomales permite que el complejo entre a los endosomas tardíos o a compartimentos parecidos a los lisosomas. El fragmento de la cadena Ii da lugar a un péptido, CLIP, asociado a las moléculas de clase II en el compartimiento clase II (MIIC). CLIP mantiene una conformación inestable y es removido por la molécula HLA-DM. Así, el sitio de unión del péptido de las moléculas HLA clase II queda libre para la asociación de otros péptidos generados en la vía endocítica. El complejo péptido-clase II es entonces estable y se dirige a la superficie de la célula presentadora de antígenos (macrófagos, linfocitos B y células dendríticas), para ser reconocido por el linfocito T CD4+ a través de su receptor. Si ningún péptido se une al nicho,

la molécula es inestable y degradada por proteasas en los endosomas.^{6,7}

La presentación de péptidos antigenicos endógenos o exógenos por las moléculas HLA clase I o II a los linfocitos T, es la primera señal que necesita el linfocito para activarse. Sin embargo, se necesitan las señales de las moléculas coestimuladoras (CD3, CD28, CD4/CD8) para que el linfocito T realice la síntesis de citocinas (IL2, IL6, IL1, etc.) y elimine a las células infectadas, lo que da origen a la inmunidad adaptativa.

Referencias

1. Griffin TA, Nandi D, Cruz M, Fehling H, Van-Kaer L, Monaco JJ, et al. Immunoproteasome assembly: cooperative incorporation of interferon γ (IFN- γ)-inducible subunits. *J Exp Med* 1998; 187(1):97-104.
2. Sadasivan B, Lehner PJ, Ortmann B, Spies T, Cresswell P. Roles for calreticulin and a novel glycoprotein, tapasin, in the interaction of MHC class I molecules with TAP. *Immunity* 1996; 5(2):103-114.
3. Williams A, Peh CA, Elliott T. The cell biology of MHC class I antigen presentation. *Tissue Antigens* 2002; 59(1): 3-17.
4. Harris MR, Lybarger L, Yu YYL, Myers NB, Hansen TH. Association of ERp57 with mouse MHC class I molecules is tapasin dependent and mimics that of calreticulin and not calnexin. *J Immunol* 2001; 166(11):6686-6692.
5. Pieters J. MHC class II restricted antigen presentation. *Curr Opin Immunol* 1997; 9(1):89-96.
6. Weenink S, Gautam AM. Antigen presentation by MHC class II molecules. *Immunol Cell Biol* 1997; 75(1):69-81.
7. Villadangos JA, Schnorrer P, Wilson NS. Control of MHC class II antigen presentation in dendritic cells: a balance between creative and destructive forces. *Immunol Rev* 2005; 207:191-205.  