

1. EL COMPLEX PRINCIPAL D'HISTOCOMPATIBILITAT (MHC)

1.1. Organització genòmica del MHC

Les molècules del MHC de classe II són glicoproteïnes de membrana, formades per l'associació no covalent de dues cadenes, α i β , de 32-34kDa i 29-32kDa, respectivament. Les molècules del MHC de classe I estan formades per una cadena pesada de 45kDa associada no covalentment amb la β 2-microglobulina (β 2m), d'aproximadament 12kDa. Els gens que codifiquen per la cadena pesada de les molècules de classe I, i les cadenes α i β de les molècules de classe II, es localitzen al braç curt del cromosoma 6 humà (Dunham I i col., 1987) i al 17 dels ratolins, juntament amb altres gens que codifiquen per molècules importants en el funcionament del sistema immunitari. El complex genèc del MHC es divideix en tres regions. En la regió de classe II, s'inclouen els gens de classe II, la segona regió agrupa els gens de classe III i gens que codifiquen per proteïnes que intervenen en les vies de processament i presentació antigènica (TAP, LMP, DM, DO), i a la regió intermitja es troben els anomenats gens de classe III, categoria en la qual s'hi troba un grup heterogeni de gens, codificants per proteïnes del complement, citoquines (TNF α , TNF β) i gens de funció desconeguda (Campbell RD i col., 1993). El gen que codifica per la β 2m està localitzat al cromosoma 15 humà (Goodfellow PN i col., 1975)

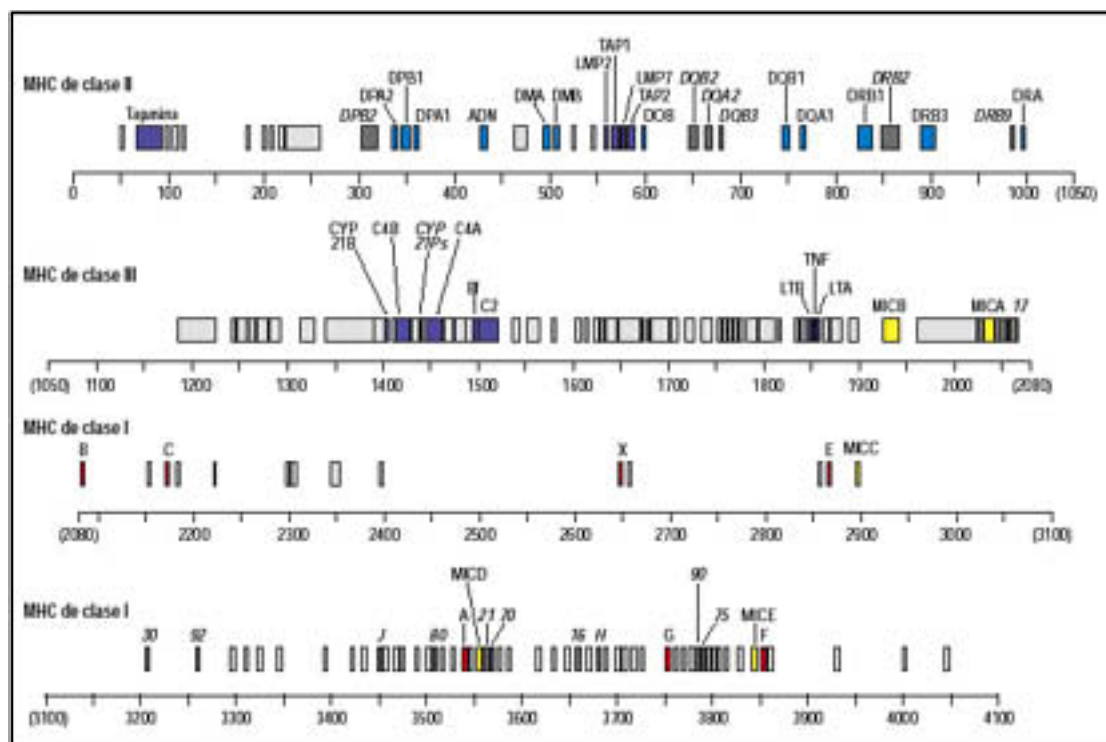


Figura 1: Representació esquemàtica de l'organització genòmica del MHC en humans. Janeway i col.laboradors, Immunobiology. © Masson, Barcelona, 2000

Les regions de classe I i II es caracteritzen per tenir múltiples loci, és a dir, en cada individu existeixen diferents gens que codifiquen per varies molècules de classe I i de classe II. Les molècules de classe I en humans es troben codificades en els loci A, B i C; i en ratolins en els loci K, D i L. Els gens que codifiquen per les molècules de classe II en humans es disposen en tres subregions del locus D (DP, DQ i DR), i en ratolins en els loci I-A i I-E. A més, aquests loci són molt polimòrfics, existint un elevat nombre d'alels per a cada un dels gens. La major part de les seqüències polimòrfiques es troben localitzades en zones restringides d'aquests gens amb un significat funcional que es detallarà més endavant.

1.2. Les molècules MHC com a molècules presentadores de pèptids

La funció principal de les molècules MHC de classe I i de classe II és la d'unir pèptids antigènics generats en l'interior cel·lular i presentar-los als limfòcits T. La presentació dels antigens generats per la cèl·lula és un mecanisme que permet l'avaluació de l'estat de la cèl·lula i més concretament, de si ha patit alteracions degudes a una infecció vírica o bacteriana, o si ha iniciat un procés de transformació tumoral.

L'anàlisi cristal·logràfic de les molècules MHC de classe I i de classe II ha aportat claus funcionals sobre les dues molècules. En les MHC de classe I, la cadena pesada conté la seqüència que interacciona amb el pèptid antigènic. Els dominis α_1 i α_2 de la cadena pesada formen un solc, constituït per 8 fulles β flanquejades per dues hèlixs α (Bjorkman PJ i col., 1987; Madden DR i col., 1992).

L'estructura cristal·logràfica de les MHC II resulta força semblant tot i que el solc d'unió a l'antigen està format per les dues cadenes, amb una hèlix α i quatre fulles β codificades en cada subunitat (Brown JH i col., 1993).

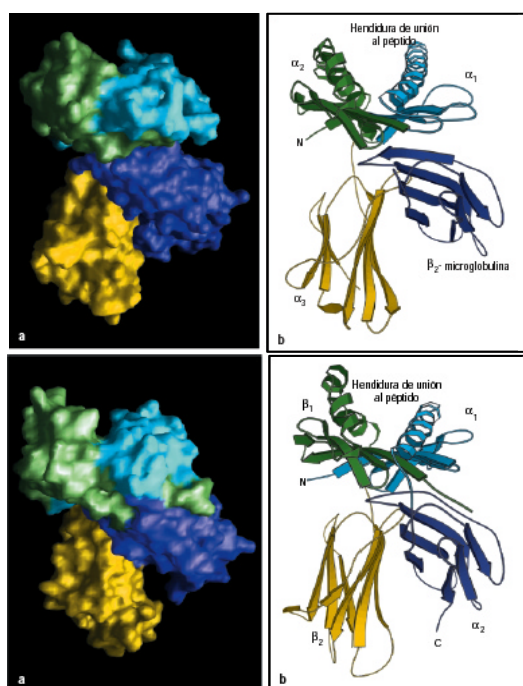
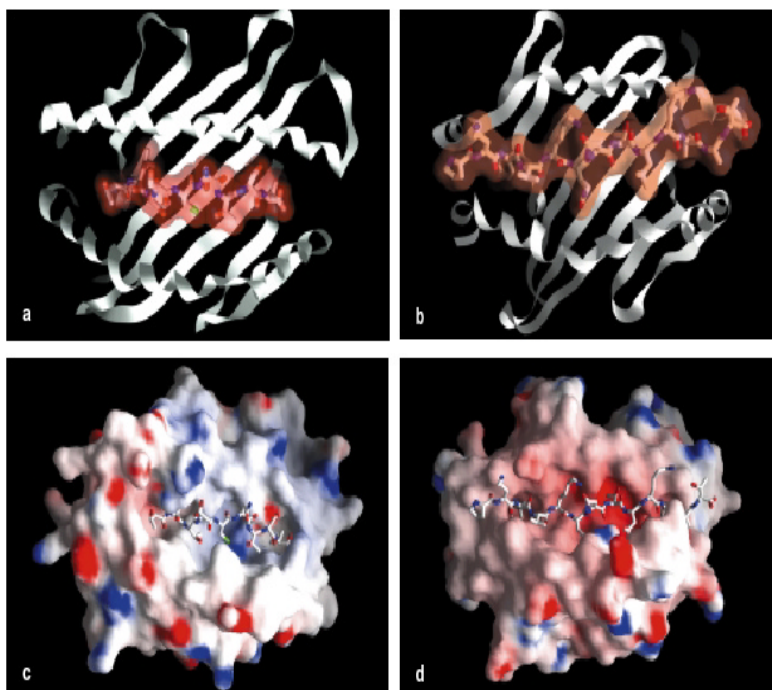


Figura 2 Estructura tridimensional dels dominis extracel·lulars de les MHC I (part superior) i de les MHC II (part inferior). A l'esquerra es mostra la representació de la superfície i a la dreta el diagrama de l'esquelet peptídic. En les MHC I els tres dominis globulars α_1 , α_2 i α_3 de la cadena pesada es mostren en blau, verd i groc respectivament. Aquesta cadena es troba covalentment associada amb la β_2 -microglobulina (blava). El solc d'unió a antigen està format pels dominis α_1 i α_2 de la cadena pesada. Les porcions extracel·lulars de les cadenes α i β de les MHC II estan formats per dos dominis globulars (α_1 i α_2 , β_1 i β_2), siguent els dominis β_1 i α_1 els que formen el solc d'unió a l'antigen.

En ambdues molècules MHC, els solcs d'unió estan constituïts per diferents subcavitats (pockets) que serveixen com a punts d'ancoratge pels pèptids que s'associen. Dins del solc, el pèptid adopta una conformació estesa, poliprolina tipus II, amb les cadenes laterals d'alguns residus encarades cap al solc d'unió i amb d'altres exposades al solvent per a ser reconegudes (Jardetzky TS i col., 1996). La interacció del complex trimolecular s'estabilitza per l'establiment de ponts d'hidrogen entre residus conservats del solc de les MHC i la cadena principal o els grups terminals del pèptid associat. En les molècules MHC-I, aquestes interaccions involucren principalment a residus agrupats en els extrems del solc (cavitats A i F) i els grups N- i C-terminals lliures dels pèptids (Matsumura M i col., 1992; Madden DR i col., 1992) que tenen un tamany predominant de 9 aminoàcids (Jardetzky TS i col., 1991). D'altra banda, les MHC II estableixen ponts d'hidrogen conservats amb residus localitzats al llarg de tota la cadena principal del pèptid. En aquestes molècules els extrems del solc són oberts i els pèptids que s'hi uneixen poden sobresortir pels dos costats. Com a conseqüència, els pèptids associats a classe II presenten un rang de longitud major i més variable d'entre 12-24 residus (Rudensky AY i col., 1991; Chicz RM i col., 1992; Hunt DF i col., 1992). Els extrems dels lligands de les MHC II o PFRs (de "peptide flanking residues"), que sobresurten del solc d'unió a antigen, poden interaccionar amb l'heterodimer MHC II i augmentar l'afinitat de la unió, estabilitzant la conformació del complex (Godking A i col., 1997).

Figura 3 Les molècules MHC uneixen pèptids en el solc d'unió a antigen. En les molècules MHC I (a i c) el pèptid s'uneix amb una conformació estesa i amb els dos extrems units a cada extrem del solc. En les molècules MHC II (b i d) el pèptid també s'uneix amb una conformació estesa amb ambdós extrems sobresortint del solc d'unió. En les il·lustracions c i d es mostra el potencial electrostàtic de la superfície de la molècula del MHC, en la que les àrees blaves indiquen potencial positiu i les zones vermelles potencial negatiu.



La quasi totalitat dels polimorfismes de seqüència, característics de les molècules MHC de classe I i II, es localitzen en el solc d'unió a l'antigen. Els residus polimòrfics determinen les característiques químiques i la mida de les subcavitats i contribueixen a l'estabilització del complex trimolecular, establint interaccions hidrofòbiques amb les cadenes laterals específiques del pèptid. Així doncs, la conseqüència del polimorfisme, és que els residus aminoacídics variables que caracteritzen cada al.lel, determinen les preferències d'unió de les MHC a pèptids portadors d'una combinació d'aminoàcids determinada (Falk K i col., 1991; Hammer J i col., 1993).

Per cada al.lel de MHC hi ha un nombre determinat de posicions d'ancoratge, situades a distàncies concretes en cada cas, que defineixen el seu motiu d'unió. La majoria d'al.lels del MHC requereixen pèptids amb 2 o 3 residus d'ancoratge adequats per establir una unió estable. Els estudis dels lligands units a MHC han demostrat que un determinat al.lel de MHC es troba unit a centenars de pèptids diferents, indicant que tot i els requeriments relatius en la seqüència del pèptid, la capacitat d'unió a pèptid de les MHC és força degenerada (Chizc RM i col., 1993; Ramensee HG, 1995).

Ambdós tipus de molècules MHC s'expressen diferencialment en l'organisme. Les MHC de classe I es troben presents en la majoria de cèl.lules nucleades, tot i que els nivells d'expressió poden ser molt variables. Les molècules MHC de classe II només s'expressen constitutivament en algunes cèl.lules hematopoètiques com les cèl.lules B, les cèl.lules dendrítiques i els macròfags, conegudes amb el nom de cèl.lules presentadores d'antigen professionals (APC) (Knight SC i col., 1993); i en les cèl.lules epitelials de l'estroma tímica. Altres tipus cel.lulars, com cèl.lules epitelials i endotelials, poden expressar MHC II de manera induïda en determinades situacions. Els nivells d'expressió tant de les molècules de classe I com de classe II poden ser regulats per l'acció de diferents citoquines durant el curs d'una resposta immunitària (Steimle V i col., 1994).

Els dos tipus de complex MHC-pèptid són reconeguts per 2 subpoblacions de limfòcits T diferents, tot i que el reconeixement es dona a través d'un mateix tipus de receptor. Els complexos MHC classe I-pèptid són reconeguts pels limfòcits T CD8⁺, l'activació dels quals resulta en la llisi de la cèl.lula presentadora. Els complexos MHC classe II-pèptid activen a limfòcits T CD4⁺, que secreten citoquines que a la vegada activaran la pròpia cèl.lula presentadora i altres cèl.lules.

Tot i ser estructuralment semblants, les molècules MHC de classe I i de classe II usen una maquinària molt diferent per adquirir els respectius lligands. Això es produeix com a conseqüència de la seva especialització per presentar pèptids derivats de proteïnes que són degradades en compartiments subcel.lulars diferents de la cèl.lula presentadora d'antigen.