

Krzysztof Wiktorowicz, Krzysztof Kaszkowiak

Katedra Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Budowa i funkcja ludzkich antygenów zgodności tkankowej. Część 2. Funkcja antygenów zgodności tkankowej

Structure and function of human major histocompatibility antigens. Part 2. The function of major histocompatibility antigens

STRESZCZENIE

Antygeny zgodności tkankowej odgrywają kluczową rolę w regulacji aktywności układu immunologicznego. Prezentacja antygenów egzogennych (pochodzących z białek wewnątrzkomórkowych) w kontekście klasycznych MHC klasy II pomocniczym limfocytom T umożliwia indukcję odpowiedzi immunologicznej. Rozpoznanie przez cytotoksyczne limfocyty T prezentowanych przez klasyczne MHC klasy I endogennych

peptydów pochodzących z wewnątrzkomórkowych patogenów skutkuje zabiciem zakażonej komórki. Wysoki polimorfizm antygenów HLA zapewnia rozpoznanie szerokiego repertuaru peptydów, a więc także różnego rodzaju czynników infekcyjnych, co warunkuje skuteczną eliminację patogenu z ustroju.

Forum Reumatol. 2018, tom 4, nr 2: 87–94

Słowa kluczowe: wiązanie peptydów przez cząsteczki MHC; mechanizm prezentacji antygeny; biologiczne znaczenie polimorfizmu MHC

FUNKCJA ANTYGENÓW ZGODNOŚCI TKANKOWEJ

Błona komórkowa jest nieprzepuszczalna dla cząsteczek o charakterze hydrofilowym (czyli rozpuszczalnych w płynach ustrojowych), więc komunikacja z przestrzenią pozakomórkową wymaga istnienia w błonie wyspecjalizowanych struktur. Rolę tę odgrywają integralne białka błony komórkowej, które ze względu na rolę odgrywaną w odporności można podzielić na antygeny (udzielające informacji na zewnątrz o charakterze komórki) oraz na receptory (przekazujące informację do wnętrza komórki).

Integralnymi białkami błonowymi, czyli takimi, których nie można wyizolować z błony komórkowej bez naruszenia jej struktury, są

także antygeny zgodności tkankowej. Stanowią one jeden z głównych czynników zapewniających tożsamość biologiczną ustroju, gdyż antygeny zgodności tkankowej klasy I pozwalają na identyfikację własnych komórek, natomiast klasy II służą komórkom zaangażowanym w odpowiedź immunologiczną do rozpoznawania się pomiędzy sobą. Zabezpieczenie integralności biologicznej organizmów wyższych uwarunkowane jest przede wszystkim mechanizmami uniemożliwiającymi namnażanie się obcej informacji genetycznej, czyli w dużej mierze mechanizmami nabytej odpowiedzi immunologicznej. W aktywacji tej odpowiedzi dużą rolę odgrywają antygeny leukocytarne (HLA, *human leucocyte antigens*) klasy II, informujące układ immunologiczny o wnikięciu patogenu do ustroju, natomiast antygeny klasy

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med.
Krzysztof Wiktorowicz
Katedra Biologii i Ochrony
Środowiska, Uniwersytet
Medyczny im. Karola
Marcinkowskiego w Poznaniu
e-mail: wnozbiol@ump.edu.pl

I przekazują informację limfocytom efektorowym o procesach zachodzących we wnętrzu komórek (np. syntezie białek wirusowych). Przekazywanie tych informacji umożliwiają peptydy, związane z cząsteczkami antygenów zgodności tkankowej.

WIĄZANIE PEPTYDÓW PRZEZ ANTYGENY MHC

Cząsteczki kompleksu zgodności tkankowej (MHC, major histocompatibility complex) mają zdolność do wiązania peptydów, czyli pełnią w pewnym stopniu funkcję receptorów. Pofałdowanie łańcuchów MHC powoduje powstanie tak zwanego „rowka”, który mogą zajmować peptydy (związanie liganda nie powoduje w tym przypadku transdukcji żadnego sygnału). Klasyczne cząsteczki klasy I w warunkach fizjologicznych wiążą „endogenne” peptydy o długości 8–11 aminokwasów, gdyż długość rowka ograniczają względnie duże aminokwasy aromatyczne na obu jego końcach. Dokładne umieszczenie peptydu w rowku zapewniają wiązania wodorowe pomiędzy łańcuchami antygeny zgodności tkankowej a łańcuchem głównym peptydu, a także interakcje pomiędzy określonymi sekwencjami aminokwasowymi łańcucha MHC (tzw. kieszeniami, oznaczanymi literami A–F) a łańcuchami bocznymi aminokwasów peptydu (tzw. kotwicami). Kolejność aminokwasów w wiązonym peptydzie jest oznaczana od P1 (koniec aminowy — N) do P Ω (koniec karboksylowy — C). Aminokwasy kotwiczące zajmują zwykle pozycje P2 (lub P5) i P Ω , co stanowi, że określone allele klasy I wiążą tylko niektóre z całej puli dostępnych peptydów. Na przykład kieszenie w cząsteczce HLA-A * 0201 wykazują preferencje dla izoleucyny, leucyny czy metioniny w pozycji 2 (P2) i dla leucyny lub waliny na końcu karboksylowym (P Ω). Na wiązanie peptydu w rowku mogą także wpływać inne kieszenie (tzw. pomocnicze lub poboczne), na przykład kieszenie w HLA-A * 0201, które wiążą pierwszą (P1) i trzecią resztę (P3) peptydu antygenowego, tak więc zamiana aminokwasów w tych miejscach może albo wzmacniać, albo zmniejszać powinowactwo określonego peptydu [1–3].

Rowek wiążący klasycznych cząsteczek MHC klasy II jest otwarty na obu końcach, więc mogą go zajmować peptydy o długości do 20 aminokwasów, których końce wystają wtedy na zewnątrz. Interakcje utrzymujące peptyd w rowku są analogiczne do tych w cząsteczkach klasy I. Wiązany jest nonapeptyd, zwykle pomiędzy aminokwasem 3. a 15. Na stabilność

wiązania najbardziej wpływa oddziaływanie pomiędzy resztami P1 a odpowiednią kieszenią, przy czym w większości cząsteczek klasy II preferowane są w tym miejscu aminokwasy z dużą hydrofobową resztą aromatyczną lub alifatyczną [1, 3].

PREZENTACJA ANTYGENU

Klasyczne antygeny zgodności tkankowej odgrywają kluczową rolę w zapewnieniu ochrony kręgowców przed inwazją zarówno mikro-, jak i makropasożytów. Jeśli wnikaący do organizmu patogen nie zostanie zniszczony przez mechanizmy wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, uruchomiona zostaje odpowiedź nabyta. Zapoczątkowanie takiej odpowiedzi, zarówno typu humoralnego, jak i komórkowego, wymaga tak zwanej prezentacji antygeny w kontekście własnych antygenów zgodności tkankowej przez odpowiednie subpopulacje komórek pomocniczym limfocytom T (Th, *T helper*). Do komórek prezentujących antygen (APC, *antigen presenting cell*) należą komórki dendrytyczne, limfocyty B i makrofagi. Prezentują one tak zwane antygeny egzogenne, czyli powstające poza komórką gospodarza, w połączeniu z własnymi antygenami MHC klasy II. Komórka prezentująca antygen musi więc mieć zdolność do wiązania i przetwarzania obcego antygeny (tzw. antygeny nominalnego lub konwencjonalnego), a na swojej powierzchni wykazywać ekspresję antygenów zgodności tkankowej klasy II.

Antygeny endogenne prezentowane są przez dowolną komórkę organizmu (nie tylko makrofag lub komórkę dendrytyczną), na przykład przez zakażoną wirusem, gdyż antygeny te wiązane są przez „klasyczne” cząsteczki klasy I obecne na każdej komórce. Indukcja odpowiedzi cytotoksycznych limfocytów T (Tc) wymaga jednak współdziałania z APC i limfocytami Th. Komórki dendrytyczne prezentują wtedy ten sam antygen zarówno w kontekście własnych antygenów klasy II (co umożliwia aktywację odpowiedniej subpopulacji Th), jak i klasy I (co powoduje aktywację Tc), co jest określane nazwą „prezentacja krzyżowa” [4, 5]. Aktywowane limfocyty Tc mogą wtedy rozpoznawać komórki z takimi antygenami i je zabijać.

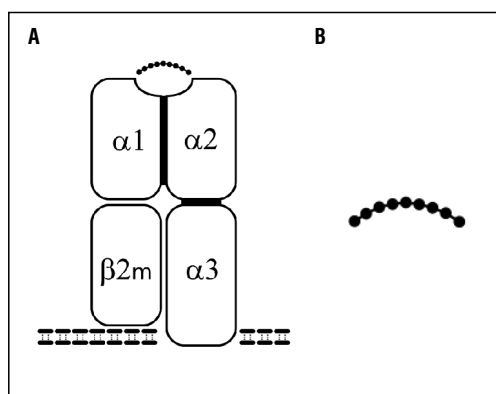
PREZENTACJA ANTYGENÓW ENDOGENNYCH

Endogenne białka, także patogenów wewnątrzkomórkowych, są w cytoplazmie degradowane kolejno przez proteasomy i peptydazy, a następnie transportowane z cytosolu do

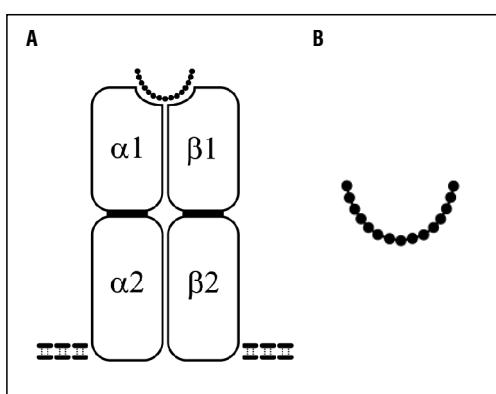
retikulum endoplazmatycznego (ER) przez białka TAP (transportery ABC wykorzystujące energię pochodzącą z hydrolizy ATP). W ER peptydy przetworzone przez proteazy retikularne są umieszczane (ładowane) na cząsteczkach MHC klasy I, które po przemieszczeniu na powierzchnię komórki są skanowane przez cytotoksyczne limfocyty T (Tcx). Limfocyty te zabijają komórki, które w kontekście własnych antygenów klasy I prezentują peptydy pochodzące z nieprawidłowych białek wewnątrzkomórkowych.

Cząsteczki MHC klasy I syntetyzowane są w retikulum endoplazmatycznym (siateczce śródplazmatycznej). Nowo syntetyzowany łańcuch ciężki klasy I, podobnie jak inne nowe łańcuchy polipeptydowe, jest wiązany przez białka opiekuńcze (*chaperone*): najpierw przez białko BiP (*immunoglobulin binding protein* — białko wiążące się z łańcuchem ciężkim immunoglobulin BiP), a następnie przez kalneksynę, która ulega wymianie na kalretikulinę po dołączeniu do łańcucha β_2 -mikroglobuliny (β_2 -m) [6]. Przy braku β_2 -m łańcuch klasy I nie jest transportowany do aparatu Golgiego. Oba białka opiekuńcze uczestniczą w odpowiednim zwijaniu łańcucha klasy I wokół peptydów, pochodzących z cytozolu. Wiązanie peptydu antygenowego przez cząsteczkę klasy I zachodzi w tak zwanym kompleksie ładującym (PLC, *class I peptide loading complex*), który zawiera kalretikulinę, oksydoreduktazę tiolową Erp57, heterodimer TAP1/TAP2 i tapasynę, białko warunkujące wiązanie cząsteczki MHC z cząsteczkami TAP [7–9].

W dostarczaniu odpowiednich dla cząsteczek klasy I peptydów ważną rolę odgrywają białka regulujące transport przez błony wewnątrzkomórkowe. Z tej dużej rodziny białek wyodrębniono TAP (*Transporter associated with Antigen Processing*) [10], które transportują najbardziej wydajnie peptydy o długości 8–12 aminokwasów, przy czym wykazują wysokie powinowactwo do niektórych sekwencji aminokwasowych. Szacuje się, że z wszystkich peptydów mogących powstać w komórce w wyniku cięcia białek, tylko jedna piąta jest zdolna do łączenia się cząsteczkami TAP i tylko około 0,5% jest prezentowanych w kontekście MHC klasy I. Mutacje w genach TAP powodują zmniejszenie ekspresji MHC na powierzchni komórki i upośledzają zdolność komórki do prezentacji antygenów cytotoksycznym limfocytom T [11]. Mutacje w TAP mogą także spowodować ekspresję cząsteczek MHC klasy I, prezentujących sekwencje sygnałowe białek (sekwencje aminokwasowe kierujące w komórce białka do miejsca przeznaczenia).



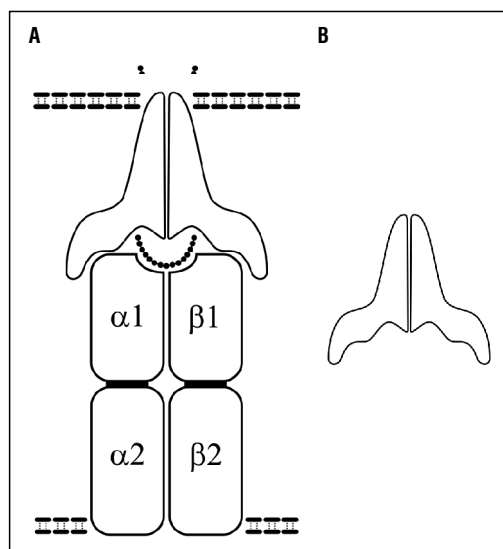
Rycina 1. A. Schemat wiązania peptydu przez cząsteczkę HLA klasy I; B. Schemat łańcucha peptydowego



Rycina 2. A. Schemat wiązania peptydu przez cząsteczkę HLA klasy II; B. Schemat łańcucha peptydowego

Sekwencje takie, odcięte z białek po przejściu do wnętrza siateczki śródplazmatycznej, są prawdopodobnie wychwytywane przez zwijające się cząsteczki klasy I z powodu braku właściwych peptydów endogennych. Istnieją sugestie, że niska ekspresja niektórych cząsteczek klasy I, na przykład HLA-C (ok. 1/10 liczby HLA-A bądź -B) [12], wiąże się z brakiem odpowiednich peptydów wewnątrzkomórkowych, przez co cząsteczki nie mogą nabyć odpowiedniej konformacji przestrzennej [13].

Peptydy transportowane przez TAP są przygotowywane przez proteasomy (złożone nieobłonione kompleksy enzymatyczne zależne od ATP, zawierające kilka różnych proteaz) [14]. Proteasomy dokonują proteolizy białek znakowanych ubikwitiną, przy czym w większości są to białka syntetyzowane *de novo* [15]. Dwa białka, oznaczane jako PSMB9 (*proteasome subunit beta type 9* — podjednostka proteasomu, typ beta, 9; synonim LMP2 *low molecular weight protein 2* — białko o małej masie cząsteczkowej 2) i PSMB8 (LMP7), znajdujące się w około 10% proteasomów, są kodowane



Rycina 3. A. Schemat interakcji receptora antygenowego limfocyty T z cząsteczką HLA klasy II (analogicznie wygląda interakcja w przypadku prezentacji antygeny przez cząsteczkę HLA klasy I); **B.** Schemat heterodimerycznego (zbudowanego z dwóch łańcuchów α i β lub γ i δ) receptora antygenowego limfocyty T (TCR)

w MHC, a ich obecność powoduje wytwarzanie peptydów zakończonych zasadowymi lub hydrofobowymi aminokwasami (czyli takich, które wiążą się z większością antygenów klasy I). Ekspresja TAP i PSMB wzrasta pod wpływem interferonu. Powstające wtedy immunoproteasomy mają znacznie większą aktywność proteolityczną, co może ułatwiać prezentację antygenów wirusowych w czasie infekcji [16]. Aktywność proteasomu jest regulowana przez białko oznaczane jako P28, również indukowane przez interferon gamma ($\text{IFN-}\gamma$, *interferon gamma*) [17]. Peptydy powstające w wyniku działania proteasomów są zwykle zbyt długie, aby wiązać się wydajnie z cząsteczkami klasy I. Są więc one dalej docinane przez aminopeptydazy cynkowe ERAP1 i ERAP2, zlokalizowane w retikulum endoplazmatycznym (*endoplasmic reticulum aminopeptidase*). ERAP1 bardzo wydajnie przycina peptydy o długości 9–16 aminokwasów, nie reagując z krótszymi. Wykazuje preferencje wobec reszt hydrofobowych, podczas gdy aminokwasy zasadowe i kwasowe są słabymi substratami. ERAP2 uzupełnia działanie ERAP1, preferencyjnie rozszczepiając reszty dodatnio naładowane, przy czym wykazuje najwyższe powinowactwo do oktamerów, a niskie do dłuższych peptydów. Do 30% cząsteczek ERAP1 i ERAP2 tworzy heterodimeryczne kompleksy, w których ERAP1 wykazuje zwiększoną aktywność [18]. Dimer ten może przyczynić do prawidłowej długości peptydy,

które już związały się z MHC klasy I, co umożliwia rowkowi MHC osiągnięcie zamkniętej konformacji [19]. Gen *ERAP1* wykazuje wysoki polimorfizm, natomiast znane są dotychczas tylko dwa haplotypy ERAP2, z których tylko jeden koduje aktywny enzym [19].

Peptydy nie wiążą się z cząsteczkami MHC klasy I w sposób przypadkowy, lecz są dobierane ze względu na wysokie powinowactwo i stabilność wiązania w procesie zwanym korektą lub edytowaniem. Białka opiekuńcze, uczestniczące w tym procesie, to tapasyna (Tsn, TAPBP, *TAP binding protein*) i TABPR (*tapasin-related protein*) [8, 20]. Tapasyna jest białkiem zakotwiczonym w błonie retikulum, zyskującym pełną aktywność katalityczną po związaniu ERp57. Tsn-ERp57 odgrywa kluczową rolę w kształtowaniu struktury i zapewnieniu stabilności PLC. Prawdopodobny mechanizm edytowania oparty jest na kompetycjach pomiędzy Tsn i peptydem związanym przez cząsteczkę klasy I. Jeśli peptyd ma niskie powinowactwo, Tsn może się związać z MHC klasy I, tak zmieniając konformację rowka wiążącego, że peptyd zostanie uwolniony. Umożliwia to zajęcie miejsca przez peptyd o wysokim powinowactwie, co powoduje zmianę ukształtowania rowka i, w następstwie, odłączenie Tsn. Podobnie może działać, zlokalizowana poza PLC, cząsteczka TABPR, stanowiąc dodatkowy „punkt kontrolny” [8].

Kompleks łańcucha ciężkiego HLA klasy I, β_2 -mikroglobuliny i endogennego peptydu zostaje przemieszczony na powierzchni komórki [10]. Cząsteczki złożone niewłaściwie lub nieprawidłowo zwinięte zostają przemieszczone do cytoplazmy i zniszczone przez proteasomy. Ten proces degradacji związany z retikulum endoplazmatycznym (ERAD, *ER-associated degradation*) stanowi system kontroli jakości nowosyntezowanych białek [21]. Utrata peptydu na powierzchni komórki powoduje zmianę konformacji przez cząsteczkę klasy I, która może wtedy utracić także β_2 -m i zostać zdegradowana [22]. Antygeny zgodności tkankowej ulegają bowiem ciągłej internalizacji wraz z fragmentami błony komórkowej, w której są zakotwiczone i trafiają do endosomów, z których albo zostają przetransportowane do lizosomów i zniszczone, albo ponownie przeniesione na powierzchnię [23].

PREZENTACJA ANTYPENÓW EGZOGENNYCH

Substancje pozakomórkowe wchłaniane na drodze endocytozy pozostają otoczone błoną

w pęcherzykach, nazywanych endosomami. Po dołączeniu się lizosomów zawartość endosomu zostaje strawiona przez enzymy hydrolityczne. Białka zostają wtedy pocięte na peptydy o różnej długości, które mogą być dalej przemieszczane do odpowiednich przedziałów wewnątrzkomórkowych pod kontrolą białka opiekuńczego HSC70 (*heat shock cognate 70 kDa protein*), z grupy białek szoku cieplnego [24]. Częsteczką klasy II wiąże antygen w endosomach, a do chwili znalezienia się w tym przedziale komórkowym pozostaje zabezpieczona dołączonym niekowalencyjnie łańcuchem niezmiennym (Ii lub In, *invariant chain*, częsteczka CD74). Łańcuch niezmienny jest białkiem transmembranowym, długości około 230 aminokwasów, tworzącym w retikulum endoplazmatycznym trimery, które wiążą się w sposób stechiometryczny z trzema częsteczkami MHC (nonamer Ii₃-[αβ]₃). Uczestniczy w tym kalneksyna. Łańcuchy CD74 wykazują polimorfizm spowodowany alternatywnym składaniem i modyfikacjami potranslacyjnymi. Wiązanie CD74 z MHC klasy II zależy od fragmentu cytoplazmatycznego. Funkcje łańcucha niezmiennego to:

- zajęcie miejsca wiążącego antygen (w retikulum CD74 występuje częściej niż endogenne peptydy);
- modyfikacja struktury częsteczki klasy II w trakcie składania, co może wpływać na swoistość wiązania antygeny;
- kierowanie transportem częsteczki klasy II wewnątrz komórki [25].

Częsteczka klasy II jest transportowana do późnego endosomu przez aparat Golgiego, w którym zostaje glikozylowana. Środowisko, które panuje w endosomie — niskie pH i aktywność proteaz (katepsyn B, D, L i S), umożliwia strawienie CD74, przy czym w bruździe wiążącej częsteczki MHC klasy II pozostają fragmenty łańcucha Ii (aminokwasy 81–104), nazywane CLIP (*class II associated invariant chain peptides*). Zostają one usunięte przez częsteczkę HLA-DM, której aktywność może być hamowana przez HLA-DO. Częsteczka HLA klasy II wiąże wtedy, z dostępnych w endosomie, peptyd o najwyższym powinowactwie [26, 27]. W wiązaniu peptydu aktywną rolę wydaje się odgrywać częsteczka DM. Kompleks MHC klasy II-peptyd zostaje wtedy ustabilizowany i przetransportowany na powierzchnię komórki [27, 28]. Częsteczki klasy II, które uległy internalizacji, mogą wiązać peptydy we wczesnych pęcherzykach fagosomalnych i z powrotem zostać przetransportowane na powierzchnię [27, 29].

FUNKCJE ANTYGENÓW KLASY IB

Mały polimorfizm HLA-E, HLA-F i HLA-G, a także ekspresja ograniczona do określonych komórek i tkanek wskazuje, że ich funkcje, choć dotychczas słabo poznane, nie są związane z aktywacją układu odpornościowego. Choć mogą one wiązać ograniczony zestaw peptydów, to większość obserwacji wskazuje na ich zdolność do swoistego hamowania reakcji immunologicznych (właściwości tolerogenne) [30]. Główną rolą tych antygenów jest najprawdopodobniej modulowanie aktywności różnych komórek odpornościowych (komórek NK [*natural killer*], komórek dendrytycznych, limfocytów T i B) poprzez bezpośrednią interakcję z ich receptorami powierzchniowymi [31]. Właściwa ekspresja antygenów klasy Ib wydaje się być istotna dla utrzymania ciąży, gdyż płód można traktować jako przeszczep allogeniczny, mający połowę antygenów MHC niezgodnych z matką (HLA ojcowskie) [32]

FUNKCJE ANTYGENÓW KLASY IC I ID

Biologiczna funkcja częsteczek MICA i MICB wiąże się też prawdopodobnie z regulacją odpowiedzi immunologicznej, zarówno wrodzonej, jak i nabytej. Ich ekspresja ulega zwiększeniu na komórkach poddanych stresowi i/lub szybko namnażających się (np. komórki zakażone patogenem). Łańcuchy MIC wiążą się z receptorami NKG2D na powierzchni komórek NK i limfocytów TCD8, powodując ich aktywację. Wiązanie częsteczki MICA przez receptor NKG2D umożliwia więc komórkom układu immunologicznego rozpoznawanie zainfekowanych lub transformowanych komórek niezależnie od klasycznych dróg prezentacji antygeny, stanowiąc jeden z istotnych mechanizmów nadzoru immunologicznego [33, 34].

Kodowane poza rejonem MHC częsteczki CD1 i MR1 prezentują limfocytom T lipidy (zwłaszcza amfipatyczne) i pochodne witaminy B. Uzupełnia to istotnie klasyczny sposób prezentacji MHC-peptyd, umożliwiając rozpoznawanie licznych antygenów bakteryjnych [35–37].

BIOLOGICZNE ZNACZENIE PREZENTACJI ANTYGENÓW

Ogromny polimorfizm klasycznych antygenów zgodności tkankowej odzwierciedla ich podstawową funkcję, jaką jest umożliwienie układowi odpornościowemu identyfikacji zakaźnych patogenów i ich eliminacji. Różnorodność ta ma znaczenie na poziomie populacji,

gdyż podatność na niektóre choroby zakaźne wiąże się z występowaniem określonych alleli HLA [32, 38, 39]. Pozwala to przypuszczać, że odporność na patogeny może być jednym z czynników powodujących tak duże zróżnicowanie antygenów MHC u kręgowców. U ludzi zaobserwowano większą zmienność HLA-B w środowiskach bogatszych w patogeny [40, 41]. Przykładem patogenu, który wyraźnie wpływa zarówno na częstotliwość, jak i liczbę alleli występujących w różnych populacjach ludzkich, jest malaria [42, 43]. Można więc założyć, że w przypadku epidemii u części osób, mających określony zestaw MHC, dojdzie do rozpoznania istotnych fragmentów patogenu i uruchomienia odpowiedzi immunologicznej, co poskutkuje przeżyciem zakażenia [44]. O ile duża liczba alleli ma znaczenie dla odporności populacji, o tyle każdy z ludzi ma możliwość prezentowania antygenów tylko w kontekście 6 alleli klasy I i (zwykle) 6 klasy II. Istnieje szereg danych wskazujących na to, że i w przypadku pojedynczego osobnika zróżnicowanie

HLA ma znaczenie dla jego przeżycia. W obrębie genów *MHC* zaobserwowano nierównowagę (niezrównoważenie) sprzężeń, zjawisko polegające na tym, że dwa allele występują razem z inną częstotliwością, niż by to wynikało z częstotliwości ich pojedynczego występowania w populacji [45, 46]. Można to interpretować jako związek określonych zestawów alleli z podatnością na choroby, a więc z możliwością przeżycia w środowisku obfitującym w patogeny. Jest to zgodne z obserwacjami o większej odporności osobników heterozygotycznych pod względem alleli HLA na infekcje [47, 48]. Znaczenie heterozygotyczności w obrębie MHC dla przetrwania gatunku najlepiej odzwierciedla fakt, że samice większości gatunków kręgowców preferują jako partnera do rozmnażania osobników o innych niż własne antygenach zgodności tkankowej [49]. Prawdopodobnie, choć niektóre obserwacje temu przeczą [50], taki dobór zachodzi i u ludzi, choć może być osłabiany przez czynniki socjokulturowe i ekonomiczne [51, 52].

ABSTRACT

Histocompatibility antigens are a key factor in the regulation of the immune system activity. Presentation of exogenous antigens (formed as a result of degradation of extracellular proteins) in the context of classical MHC class II molecules to helper T lymphocytes allows the induction of an immune response. Recognition by cytotoxic T lymphocytes of endogenous peptides (derived from intracellular pathogens),

presented by the classical MHC class I antigens, results in the killing of the infected cell. The high polymorphism of HLA antigens provides recognition of a wide repertoire of peptides, and therefore also of various infectious agents, thus determines effective elimination of the pathogen from the organism.

Forum Reumatol. 2018, tom 4, nr 2: 87–94

Key words: binding of peptides by MHC molecules; mechanisms of antigen presentation; biological significance of MHC polymorphism

Piśmiennictwo

1. Apostolopoulos V, Yuriev E, Lazoura E, et al. MHC and MHC-like molecules: Structural perspectives on the design of molecular vaccines. *Human Vaccines*. 2014; 4(6): 400–409, doi: [10.4161/hv.4.6.6690](https://doi.org/10.4161/hv.4.6.6690).
2. Kanguene P. Major Histocompatibility Complex (MHC) and Peptide Binding. *Bioinformation Discovery*. 2009; 111–130, doi: [10.1007/978-1-4419-0519-2_7](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0519-2_7).
3. Yaneva R, Schneeweiss C, Zacharias M, et al. Peptide binding to MHC class I and II proteins: new avenues from new methods. *Mol Immunol*. 2010; 47(4): 649–657, doi: [10.1016/j.molimm.2009.10.008](https://doi.org/10.1016/j.molimm.2009.10.008), indexed in Pubmed: [19910050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19910050/).
4. Norbury CC. Defining cross presentation for a wider audience. *Curr Opin Immunol*. 2016; 40: 110–116, doi: [10.1016/j.coi.2016.04.003](https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.04.003), indexed in Pubmed: [27101579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27101579/).
5. van Ender P. Intracellular recycling and cross-presentation by MHC class I molecules. *Immunol Rev*. 2016; 272(1): 80–96, doi: [10.1111/imr.12424](https://doi.org/10.1111/imr.12424), indexed in Pubmed: [27319344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27319344/).
6. Paulsson KM, Wang P. Haperones and folding of MHC class I molecules in the endoplasmic reticulum. *Biochim. Biophys. Acta*. 2003; 1641(1): 1–12.
7. Cresswell P, Ackerman AL, Giodini A, et al. Mechanisms of MHC class I-restricted antigen processing and cross-presentation. *Immunol Rev*. 2005; 207: 145–157, doi: [10.1111/j.0105-2896.2005.00316.x](https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2005.00316.x), indexed in Pubmed: [16181333](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16181333/).
8. Thomas C, Tampé R. Proofreading of Peptide-MHC Complexes through Dynamic Multivalent Interactions. *Front Immunol*. 2017; 8: 65, doi: [10.3389/fimmu.2017.00065](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00065), indexed in Pubmed: [28228754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28228754/).
9. Bles A, Janulien D, Hofmann T, et al. Structure of the human MHC-I peptide-loading complex. *Nature*. 2017; 551(7681): 525–528, doi: [10.1038/nature24627](https://doi.org/10.1038/nature24627), indexed in Pubmed: [29107940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29107940/).

10. Seyffer F, Tampé R. ABC transporters in adaptive immunity. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1850(3): 449–460, doi: [10.1016/j.bbagen.2014.05.022](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.05.022), indexed in Pubmed: [24923865](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24923865/).
11. Gadola SD, Moins-Teisserenc HT, Trowsdale J, et al. TAP deficiency syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2000; 121(2): 173–178, indexed in Pubmed: [10931128](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10931128/).
12. Apps R, Meng Z, Del Prete GQ, et al. Relative expression levels of the HLA class-I proteins in normal and HIV-infected cells. *J Immunol*. 2015; 194(8): 3594–3600, doi: [10.4049/jimmunol.1403234](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1403234), indexed in Pubmed: [25754738](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25754738/).
13. Oliveira CC, van Hall T. Importance of TAP-independent processing pathways. *Mol Immunol*. 2013; 55(2): 113–116, doi: [10.1016/j.molimm.2012.10.005](https://doi.org/10.1016/j.molimm.2012.10.005), indexed in Pubmed: [23183105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23183105/).
14. Mishto M, Liepe J. Post-Translational Peptide Splicing and T Cell Responses. *Trends Immunol*. 2017; 38(12): 904–915, doi: [10.1016/j.it.2017.07.011](https://doi.org/10.1016/j.it.2017.07.011), indexed in Pubmed: [28830734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28830734/).
15. Apcher S, Prado Martins R, Fähræus R. The source of MHC class I presented peptides and its implications. *Curr Opin Immunol*. 2016; 40: 117–122, doi: [10.1016/j.coi.2016.04.002](https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.04.002), indexed in Pubmed: [27105144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27105144/).
16. Yang C, Schmidt M. Cutting through complexity: the proteolytic properties of alternate immunoproteasome complexes. *Chem Biol*. 2014; 21(4): 435–436, doi: [10.1016/j.chembiol.2014.04.001](https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2014.04.001), indexed in Pubmed: [24766843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24766843/).
17. Eskandari SK, Seelen MAJ, Lin G, et al. The immunoproteasome: An old player with a novel and emerging role in alloimmunity. *Am J Transplant*. 2017; 17(12): 3033–3039, doi: [10.1111/ajt.14435](https://doi.org/10.1111/ajt.14435), indexed in Pubmed: [28719024](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28719024/).
18. Evnouchidou I, Weimershaus M, Saveanu L, et al. ERAP1-ERAP2 dimerization increases peptide-trimming efficiency. *J Immunol*. 2014; 193(2): 901–908, doi: [10.4049/jimmunol.1302855](https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302855), indexed in Pubmed: [24928998](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24928998/).
19. Vitulano C, Tedeschi V, Paladini F, et al. The interplay between HLA-B27 and ERAP1/ERAP2 aminopeptidases: from anti-viral protection to spondyloarthritis. *Clin Exp Immunol*. 2017; 190(3): 281–290, doi: [10.1111/cei.13020](https://doi.org/10.1111/cei.13020), indexed in Pubmed: [28759104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28759104/).
20. Neerincx A, Boyle LH. Properties of the tapasin homologue TAPBPR. *Curr Opin Immunol*. 2017; 46: 97–102, doi: [10.1016/j.coi.2017.04.008](https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.04.008), indexed in Pubmed: [28528220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28528220/).
21. Morito D, Nagata K. Pathogenic Hijacking of ER-Associated Degradation: Is ERAD Flexible? *Mol Cell*. 2015; 59(3): 335–344, doi: [10.1016/j.molcel.2015.06.010](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.06.010), indexed in Pubmed: [26253026](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26253026/).
22. Heegaard NHH. beta(2)-microglobulin: from physiology to amyloidosis. *Amyloid*. 2009; 16(3): 151–173, doi: [10.1080/13506120903151775](https://doi.org/10.1080/13506120903151775), indexed in Pubmed: [19657763](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19657763/).
23. Donaldson JG, Williams DB. Intracellular assembly and trafficking of MHC class I molecules. *Traffic*. 2009; 10(12): 1745–1752, doi: [10.1111/j.1600-0854.2009.00979.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2009.00979.x), indexed in Pubmed: [19761542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19761542/).
24. Deffit SN, Blum JS. A central role for HSC70 in regulating antigen trafficking and MHC class II presentation. *Mol Immunol*. 2015; 68(2 Pt A): 85–88, doi: [10.1016/j.molimm.2015.04.007](https://doi.org/10.1016/j.molimm.2015.04.007), indexed in Pubmed: [25953005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25953005/).
25. Schröder B. The multifaceted roles of the invariant chain CD74--More than just a chaperone. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1863(6 Pt A): 1269–1281, doi: [10.1016/j.bbamcr.2016.03.026](https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.03.026), indexed in Pubmed: [27033518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27033518/).
26. Wiczorek M, Abualrous ET, Sticht J, et al. Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I and MHC Class II Proteins: Conformational Plasticity in Antigen Presentation. *Front Immunol*. 2017; 8: 292, doi: [10.3389/fimmu.2017.00292](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00292), indexed in Pubmed: [28367149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28367149/).
27. Roche PA, Furuta K. The ins and outs of MHC class II-mediated antigen processing and presentation. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15(4): 203–216, doi: [10.1038/nri3818](https://doi.org/10.1038/nri3818), indexed in Pubmed: [25720354](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25720354/).
28. Kelly A, Trowsdale J. Introduction: MHC/KIR and governance of specificity. *Immunogenetics*. 2017; 69(8-9): 481–488, doi: [10.1007/s00251-017-0986-6](https://doi.org/10.1007/s00251-017-0986-6), indexed in Pubmed: [28695288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28695288/).
29. Robinson JH, Delvig AA. Diversity in MHC class II antigen presentation. *Immunology*. 2002; 105(3): 252–262, indexed in Pubmed: [11918686](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11918686/).
30. Persson G, Melsted WN, Nilsson LL, et al. HLA class Ib in pregnancy and pregnancy-related disorders. *Immunogenetics*. 2017; 69(8-9): 581–595, doi: [10.1007/s00251-017-0988-4](https://doi.org/10.1007/s00251-017-0988-4), indexed in Pubmed: [28699111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28699111/).
31. Jucaud V, Ravindranath MH, Terasaki PI. Immunobiology of HLA Class-Ib Molecules in Transplantation. *SOJ Immunology*. 2015; 3(4): 1–15.
32. Mosaad YM. Clinical Role of Human Leukocyte Antigen in Health and Disease. *Scand J Immunol*. 2015; 82(4): 283–306, doi: [10.1111/sji.12329](https://doi.org/10.1111/sji.12329), indexed in Pubmed: [26099424](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26099424/).
33. Baranwal AK, Mehra NK. Major Histocompatibility Complex Class I Chain-Related A (MICA) Molecules: Relevance in Solid Organ Transplantation. *Front Immunol*. 2017; 8: 182, doi: [10.3389/fimmu.2017.00182](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00182), indexed in Pubmed: [28293239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28293239/).
34. Chen D, Gyllensten U. MICA polymorphism: biology and importance in cancer. *Carcinogenesis*. 2014; 35(12): 2633–2642, doi: [10.1093/carcin/bgu215](https://doi.org/10.1093/carcin/bgu215), indexed in Pubmed: [25330802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25330802/).
35. Keller AN, Corbett AJ, Wubben JM, et al. MAIT cells and MR1-antigen recognition. *Curr Opin Immunol*. 2017; 46: 66–74.
36. Van Kaer L, Wu L, Joyce S. Mechanisms and Consequences of Antigen Presentation by CD1. *Trends Immunol*. 2016; 37(11): 738–754, doi: [10.1016/j.it.2016.08.011](https://doi.org/10.1016/j.it.2016.08.011), indexed in Pubmed: [27623113](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27623113/).
37. Van Rhijn I, Godfrey DI, Rossjohn J, et al. Lipid and small-molecule display by CD1 and MR1. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15(10): 643–654, doi: [10.1038/nri3889](https://doi.org/10.1038/nri3889), indexed in Pubmed: [26388332](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26388332/).
38. Chapman SJ, Hill AVS. Human genetic susceptibility to infectious disease. *Nat Rev Genet*. 2012; 13(3): 175–188, doi: [10.1038/nrg3114](https://doi.org/10.1038/nrg3114), indexed in Pubmed: [22310894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22310894/).
39. Liu J, Ye Z, Mayer JG, et al. Phenome-wide association study maps new diseases to the human major histocompatibility complex region. *J Med Genet*. 2016; 53(10): 681–689, doi: [10.1136/jmedgenet-2016-103867](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-103867), indexed in Pubmed: [27287392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27287392/).
40. Prugnolle F, Manica A, Charpentier M, et al. Pathogen-driven selection and worldwide HLA class I diversity. *Curr Biol*. 2005; 15(11): 1022–1027, doi: [10.1016/j.cub.2005.04.050](https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.04.050), indexed in Pubmed: [15936272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15936272/).
41. Sanchez-Mazas A, Lemaître JF, Currat M. Distinct evolutionary strategies of human leucocyte antigen loci in pathogen-rich environments. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*.

- 2012; 367(1590): 830–839, doi: [10.1098/rstb.2011.0312](https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0312), indexed in Pubmed: [22312050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22312050/).
42. Garamszegi LZ. Global distribution of malaria-resistant MHC-HLA alleles: the number and frequencies of alleles and malaria risk. *Malar J*. 2014; 13: 349, doi: [10.1186/1475-2875-13-349](https://doi.org/10.1186/1475-2875-13-349), indexed in Pubmed: [25187124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25187124/).
 43. Ravenhall M, Campino S, Sepúlveda N, et al. in collaboration with MalariaGEN. Novel genetic polymorphisms associated with severe malaria and under selective pressure in North-eastern Tanzania. *PLoS Genet*. 2018; 14(1): e1007172, doi: [10.1371/journal.pgen.1007172](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007172), indexed in Pubmed: [29381699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29381699/).
 44. Radwan J. Ewolucja zmienności genów głównego kompleksu zgodności tkankowej. *Nauka*. 2012; 4: 155–162.
 45. Blomhoff A, Olsson M, Johansson S, et al. Linkage disequilibrium and haplotype blocks in the MHC vary in an HLA haplotype specific manner assessed mainly by DRB1*03 and DRB1*04 haplotypes. *Genes Immun*. 2006; 7(2): 130–140, doi: [10.1038/sj.gene.6364272](https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364272), indexed in Pubmed: [16395395](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16395395/).
 46. Alter I, Gragert L, Fingerson S, et al. HLA class I haplotype diversity is consistent with selection for frequent existing haplotypes. *PLoS Comput Biol*. 2017; 13(8): e1005693, doi: [10.1371/journal.pcbi.1005693](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005693), indexed in Pubmed: [28846675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28846675/).
 47. Wegner KM, Kalbe M, Schaschl H, et al. Parasites and individual major histocompatibility complex diversity—an optimal choice? *Microbes Infect*. 2004; 6(12): 1110–1116, doi: [10.1016/j.micinf.2004.05.025](https://doi.org/10.1016/j.micinf.2004.05.025), indexed in Pubmed: [15380781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15380781/).
 48. Buhler S, Nunes JM, Sanchez-Mazas A. HLA class I molecular variation and peptide-binding properties suggest a model of joint divergent asymmetric selection. *Immunogenetics*. 2016; 68(6-7): 401–416, doi: [10.1007/s00251-016-0918-x](https://doi.org/10.1007/s00251-016-0918-x), indexed in Pubmed: [27233953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27233953/).
 49. Eizaguirre C, Yeates SE, Lenz TL, et al. MHC-based mate choice combines good genes and maintenance of MHC polymorphism. *Mol Ecol*. 2009; 18(15): 3316–3329, doi: [10.1111/j.1365-294X.2009.04243.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-294X.2009.04243.x), indexed in Pubmed: [19523111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19523111/).
 50. Qiao Z, Powell JE, Evans DM. MHC-Dependent Mate Selection within 872 Spousal Pairs of European Ancestry from the Health and Retirement Study. *Genes (Basel)*. 2018; 9(1), doi: [10.3390/genes9010053](https://doi.org/10.3390/genes9010053), indexed in Pubmed: [29361785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29361785/).
 51. Winternitz J, Abbate JL, Huchard E, et al. Patterns of MHC-dependent mate selection in humans and nonhuman primates: a meta-analysis. *Mol Ecol*. 2017; 26(2): 668–688, doi: [10.1111/mec.13920](https://doi.org/10.1111/mec.13920), indexed in Pubmed: [27859823](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27859823/).
 52. Sapphire-Bernstein S, Larson C, Gildersleeve K, et al. Genetic compatibility in long-term intimate relationships: partner similarity at major histocompatibility complex (MHC) genes may reduce in-pair attraction. *Evolution and Human Behavior*. 2017; 38(2): 190–196, doi: [10.1016/j.evolhumbehav.2016.09.003](https://doi.org/10.1016/j.evolhumbehav.2016.09.003).