



Inmunología

www.elsevier.es/inmunologia



Revisión

Generación de diversidad de los receptores de antígeno en linfocitos: validación del «modelo de accesibilidad» en el control de la recombinación V(D)J

Alberto García-Mariscal, Beatriz del Blanco y Cristina Hernández-Munain*

Departamento de Biología Celular e Inmunología, Instituto de Parasitología y Biomedicina «López-Neyra» (IPBLN-CSIC), Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud, Armilla, Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de marzo de 2012

Aceptado el 26 de julio de 2012

On-line el 13 de noviembre de 2012

Palabras clave:

Receptores de células T

Inmunoglobulinas

Recombinación V(D)J

Cromatina

Epigenómica

Factores de transcripción

Linfocitos

Diferenciación celular

R E S U M E N

La recombinación V(D)J consiste en el ensamblaje de los segmentos génicos presentes en los genes de las cadenas variables de los receptores de antígeno para generar la diversidad del reconocimiento antigénico en linfocitos. El conocimiento de su regulación en condiciones normales es esencial para entender los casos en que este proceso se desregula, dando lugar a transformaciones leucémicas. La recombinación V(D)J se inicia por acción de una endonucleasa específica presente exclusivamente en linfocitos inmaduros. Según el «modelo de accesibilidad» propuesto hace más de 25 años, la recombinación V(D)J está regulada a través del control de la accesibilidad de esta endonucleasa a sus sitios de corte en el ADN, de acuerdo con unos programas de diferenciación celular muy definidos. En esta revisión se resumen los hallazgos descubiertos en este campo en los últimos años, tales como el importante papel que tiene la conformación génica y la posición de estos genes en el núcleo celular, así como aquellos que muy recientemente han permitido la validación definitiva del «modelo de accesibilidad».

© 2012 Sociedad Española de Inmunología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Generation of lymphocyte antigen receptor diversity: Validation of the “accessibility model” in controlling V(D)J recombination

A B S T R A C T

V(D)J recombination is the assembly of gene segments at the antigen receptor loci in order to generate antigen receptor diversity in T and B lymphocytes. Detailed knowledge of how V(D)J recombination is normally regulated during lymphocyte development is essential to understand the cases of dysregulation of this process that result in leukemic transformation. V(D)J recombination is triggered by action of a specific endonuclease which is exclusively expressed in immature lymphocytes. According to the “accessibility model” proposed

Keywords:

T-cell receptors

Immunoglobulins

V(D)J recombination

Chromatin

Epigenomics

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: chmunain@ipb.csic.es (C. Hernández-Munain).

0213-9626/\$ – see front matter © 2012 Sociedad Española de Inmunología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.inmuno.2012.07.003>

Transcription factors
Lymphocytes
Cell differentiation

more than 25 years ago, DNA cleavage by this endonuclease is very strictly controlled during cell differentiation by regulating its accessibility to chromatin. This review summarizes the advances in the field over the last few years, including the important role of the genomic conformation and position of the antigen receptor loci within the nucleus, as well as those that have recently culminated with the validation of the "accessibility model" to control this process.

© 2012 Sociedad Española de Inmunología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Estructura molecular del complejo de los receptores de antígeno en linfocitos T y B

Existen 2 tipos de linfocitos, linfocitos T y B, los cuales maduran a partir de precursores linfoides comunes presentes en la médula ósea. Cada linfocito expresa un único tipo de receptor que reconoce un antígeno de forma específica, lo que se conoce como receptores clonotípicos. Los receptores de antígeno de los linfocitos T (TCR) reconocen antígenos peptídicos, presentados por las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad en la membrana de las células presentadoras de antígeno¹, mientras que los receptores de antígeno de los linfocitos B (BCR) reconocen antígenos solubles². A pesar de estas importantes diferencias funcionales, los TCR y los BCR tienen muchas características estructurales comunes^{1,2}. Ambos están formados por dímeros de cadenas peptídicas variables unidas por puentes disulfuro, las cuales son responsables del reconocimiento antigénico. Estas cadenas variables están asociadas a una serie de cadenas invariables, importantes para la expresión del receptor en membrana y para la transducción de las señales intracelulares (fig. 1). Las cadenas invariables también se asocian entre sí como dímeros. Los dímeros de cadenas invariables presentes en los TCR están formados por distintas asociaciones de miembros de la familia CD3: CD3 $\epsilon\delta$, CD3 $\gamma\epsilon$ y CD3 $\zeta\eta$. Los dímeros de cadenas invariables presentes en los BCR están formados por miembros de la familia CD79: CD79 $\alpha\beta$ (también conocidos como Ig $\alpha\beta$).

Existen 7 cadenas variables de los receptores de antígeno: TCR α , TCR β , TCR γ , TCR δ , IgH, Ig κ e Ig λ , que se emparejan entre sí, de forma específica, para generar los 4 posibles tipos de receptores de antígeno en linfocitos. Los linfocitos T pueden expresar 2 tipos de TCR, en función de las cadenas variables que expresen sus receptores de antígeno: TCR $\alpha\beta$ o TCR $\gamma\delta$. La asociación específica de una cadena TCR α con una cadena TCR β o de una cadena TCR γ con una cadena TCR δ da lugar a la generación de los 2 linajes de linfocitos T: los linfocitos T $\alpha\beta$ y los linfocitos T $\gamma\delta$ con funcionalidades diferentes³. Los linfocitos B también pueden expresar 2 tipos de BCR en función de la expresión de las cadenas variables que expresen sus receptores de antígeno. La asociación de la cadena de inmunoglobulina pesada, IgH, con una de las 2 posibles cadenas de inmunoglobulina ligeras, Ig κ o Ig λ , da lugar a las inmunoglobulinas de membrana presentes en los BCR.

Cada una de las cadenas variables consta de 2 regiones diferenciadas: una región variable extracelular localizada en el extremo amino terminal y una región constante localizada en el extremo carboxilo terminal (fig. 1). Las regiones variables de cada una de estas cadenas están encargadas del reconocimiento antigénico. Estas regiones contienen 3 tramos cortos

de secuencias hipervariables⁴ denominadas «regiones determinantes de complementariedad» (CDR)(fig. 1). Hay un total de 6 CDR por receptor. La combinación tridimensional de los segmentos peptídicos constituidos por los CDR de cada cadena es lo que confiere una mayor especificidad de antígeno a cada receptor. La región constante de todas las cadenas variables de los receptores de antígeno, excepto las de las cadenas ligeras de inmunoglobulinas, incluye una región transmembrana y una región citoplásmica corta. Estas regiones constantes tienen un papel importante en la interacción física y funcional de las cadenas variables con los dímeros de las cadenas invariables^{1,2}.

Organización genómica de los genes de las cadenas variables de los receptores de antígeno

Las regiones variables de las cadenas de los receptores de antígeno vienen determinadas por distintas combinaciones genéticas de los segmentos V (variable), D (diversidad) y J (joining) que componen cada uno de los genes que las codifican (Tcr α , Tcr β , Tcr γ , Tcr δ , Igh, Igk, Igl)⁵. Los segmentos genéticos V, D y J se encuentran en las regiones 5' de cada gen con una distribución de segmentos muy conservada entre humano y ratón, mientras que los exones que dan lugar a las regiones constantes se encuentran en las regiones 3' (fig. 2). Los segmentos V, D y J se reordenan a nivel genético durante el desarrollo de los linfocitos mediante un proceso denominado «recombinación V(D)J»⁵. Este proceso permite la generación de un enorme repertorio de receptores para antígenos distintos en linfocitos T y B con una mínima inversión en material genético. Este proceso confiere una especificidad antigénica distinta a cada linfocito vírgen, lo que permite un reconocimiento prácticamente ilimitado de antígenos distintos. La existencia de este mecanismo de generación de los distintos TCR y BCR en linfocitos es la base de la inmunidad específica o adaptativa, a diferencia de la inmunidad innata. La inmunidad innata está implicada en la protección del huésped frente a los patógenos o antígenos extraños de una forma inespecífica. En la inmunidad innata tienen un papel importante tanto mecanismos celulares como moleculares. La inmunidad innata celular está basada en la activación de células que reconocen y responden frente a patógenos de forma inespecífica. Entre las células responsables de la inmunidad innata se encuentran los fagocitos, como los macrófagos, los neutrófilos y las células dendríticas, los basófilos y los eosinófilos, los mastocitos y las células asesinas naturales, además de las células que participan en la presentación de los antígenos a los linfocitos T. La inmunidad innata molecular está basada en el desencadenamiento de distintas cascadas, tales como la inflamación

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3358150>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3358150>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)