

主要组织相容性复合体 I 类分子抗原肽

吕小文* 吕飞杰 王 静¹(中国农业科学院饲料研究所, 北京 100081; ¹北京大学生命科学学院, 北京 100083)

摘要 被主要组织相容性复合体(MHC)I类分子呈递在细胞表面的抗原肽大部分来源于细胞内新合成蛋白质的降解产物, 抗原肽直接体现细胞内功能蛋白质的部分变化, 蛋白酶体、氨肽酶和抗原转运体(TAP)参与调控抗原肽的生成。在 MHC 的组装、折叠过程中, 抗原肽促进各亚基的结合和折叠进程; 而在起始细胞的免疫应答过程中, 抗原肽不仅诱导 T 细胞抗原受体的特异结合, 更为重要的是延长 MHC 同 T 细胞抗原受体特异结合的作用时间。

关键词 MHC I 类分子; 抗原肽; 蛋白酶体

主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)是机体免疫应答信息产生和传递的基础, 人类细胞表面的 I 类主要组织相容性复合物(MHC class I)是由 43 kDa 跨膜蛋白(重链)、12 kDa 可溶蛋白 β 2m(轻链), 以及由 8~10 个氨基酸残基的抗原肽组装成的异源三聚体。其中, 多数抗原肽来源于细胞内蛋白质的降解产物, 能准确反映细胞内蛋白质的组成变化, 其主要生理功能包括稳定 MHC 和 T 细胞抗原受体(TCR)的特异结合、起始细胞免疫应答等。而细胞内蛋白质酶解系统、抗原转运体(TAP)、MHC I 类分子等的协同调控作用, 是抗原肽完成其重要生理功能的基础, 下面重点介绍抗原肽产生和作用机制方面的研究动态。

1 MHC I 类分子结合的抗原肽来源途径

1.1 MHC I 类分子结合的内源抗原肽

MHC I 类分子结合的抗原肽大部分是细胞内蛋白质的降解产物, 直接反映细胞内因外来病毒、细菌或基因突变而产生的蛋白质变化。我们知道, 蛋白酶体调控细胞大多数蛋白质的降解过程, 且具有较强的降解新合成蛋白质的活性^[1], 而近期研究发现, 大部分 MHC I 类分子结合的抗原肽来源于细胞内新合成蛋白质的降解产物。Schubert 等^[2]利用代谢标记方法发现, 伴随蛋白质(包括病毒蛋白质)的翻译过程, 细胞液中会出现大量的肽片段, 且至少占合成蛋白质总量的 30%, 甚至高达 80%。Reits 等^[3]则通过利用细胞液中的肽片段调控抗原转运体(TAP)活性的机制, 发现抑制蛋白质翻译过程时, TAP 在内质网膜中的迁移速率明显加快, 而理论上只有当细胞内的肽片段浓度下降、TAP 转运活性降

低时, TAP 迁移速率才会加快; 因此, 实验结果表明, 抑制蛋白质翻译将使细胞内的肽片段浓度下降, 导致 TAP 的转运活性降低, 侧面也证明 TAP 转运的肽片段部分来自于细胞内新合成的蛋白质。总之, 蛋白酶体迅速降解细胞内发生错误折叠、组装的蛋白质, 且参与降解细胞内部分新合成的蛋白质, 一方面可以避免错误蛋白质对细胞正常生理功能的影响, 提高氨基酸利用效率; 另一方面确保 MHC I 类分子呈递的抗原肽快速反映细胞内蛋白质变化, 使 T 细胞及时监控细胞的生理变化, 能够在病毒蛋白质翻译的同时就产生免疫反应^[4]。

MHC I 类分子除呈递细胞内蛋白质的降解产物外, 也参与呈递一些来源于非编码区 mRNA 翻译产生的多肽链。如 Schwab 等^[5]通过构建一条同时编码两个肽片段的基因序列, 其中前面一条是来源于 Y 染色体 Uty 基因的 WI9 肽片段, 另一条则是来源于主要组织相容性 LYL8 基因的 H60 肽片段, 但 H60 是以 CUG 作为起始密码子, 且顺次放在 WI9 的终止子处。按常理推测, 细胞是不可能翻译表达上述构建条件下的 H60 肽片段, 但实验结果却发现, MHC I 类分子呈递出了构建的 H60 肽片段, 应该说这类研究报告表明, 细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)可以通过一些其他途径监控细胞内部功能基因的变化。

1.2 蛋白酶体调控内源抗原肽的生成机制

蛋白酶体由至少 32 种亚基组成, 负责细胞内大多数蛋白质的降解过程, MHC I 类分子呈递的抗

收稿日期: 2005-03-14 接受日期: 2005-06-07

2002 年科技部科研院所技术开发研究专项资金资助项目 (No. 2002EG234206)

* 通讯作者。Tel: 010-62131526, Fax: 010-68975848, E-mail:

lvxiaowen@caas.net.cn

原肽大部分是蛋白质的降解产物^[6]。当细胞接受到免疫信息后,为了更高效的产生抗原肽,在INF- γ 的调控下,蛋白酶体将发生一系列变化。首先, $\beta 1i$ (LMP2)、 $\beta 5i$ (LMP7)和 $\beta 2i$ (MECL-1)亚基的表达量增加,分别替换26S蛋白酶体的 $\beta 1(\delta)$ 、 $\beta 2(Z)$ 和 $\beta 5$ (MB1)亚基,构成免疫蛋白酶体(26Si),Kuckelkorn等^[7]借助淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒感染小鼠和自身免疫小鼠,发现免疫蛋白酶体在不同组织器官中的表达具有一定的特异性,与各器官在机体免疫应答中的重要程度相对应。其次,INF- γ 诱导蛋白酶体激活因子PA28(11S)表达,替换26S蛋白酶体中的19S亚基,通过分析20S-PA28晶体结构,发现PA28更易释放蛋白酶体腔内降解产生的肽片段^[8,9]。另外,Bose等^[10]发现INF- γ 诱导 α_7 亚基的去磷酸化,进一步促使26S蛋白酶体解体,同时细胞内20S蛋白酶体的表达量增加;而尽管发现PI31蛋白能够同蛋白酶体 α 亚基相连,且在体外实验中调控20S蛋白酶体的降解功能活性,但20S蛋白酶体在抗原肽表达产生过程中的作用及调控机制尚未完全清楚^[11]。

蛋白酶体降解蛋白质的过程是受到严格调控的,其中19S亚基负责确定和解折叠待降解的靶蛋白,19S亚基末端有一个至少由9个氨基酸残基组成的未折叠肽链,通过这个未折叠的肽链与偶联在靶蛋白上的泛素结合,引导靶蛋白进入蛋白酶体空腔内,最终靶蛋白将被降解。同时,Imai等^[12]发现Hsp90对蛋白酶体降解途径具有重要的调控作用,Hsp90蛋白能够诱导26S蛋白酶体各亚基的募集和结构的稳定,并且部分具有PA28亚基的功能作用。另外,共有泛素激活酶E1、泛素缀合酶E2、泛素蛋白质连接酶E3等三种酶参与调控泛素标记靶蛋白的过程;其中泛素激活酶E1首先将泛素活化,随后泛素缀合酶E2和泛素蛋白质连接酶E3共同作用,将泛素的羧基末端与靶蛋白中赖氨酸残基的 ϵ -氨基相偶联。最近研究表明,蛋白酶体的降解作用并不需要靶蛋白全部进入到蛋白酶体空腔内,而未折叠完全的肽链可直接进入到蛋白酶体的空腔内,被蛋白酶体降解^[1],侧面说明蛋白酶体的功能有利于降解新合成的蛋白质。

1.3 肽酶对内源抗原肽的加工作用

蛋白酶体的降解产物通常是2~30个氨基酸残基组成的肽片段,其中70%肽片段的残基数少于7个,15%肽片段由8~9个氨基酸残基构成,15%肽片段的残基数大于8个^[13]。尽管有少量的蛋白酶体降解产物能被MHC I类分子呈递,但多数被呈递的肽片段需要经过一系列肽酶的加工,才能被

MHC I类分子识别结合。而事实上,只有极少量蛋白酶体的降解产物能被TAP转运到内质网中,最终被MHC I类分子结合呈递,而多数将被肽酶完全降解为游离氨基酸,在104种蛋白质的降解产物中,只有一种肽链最终被MHC I类分子呈递到细胞表面^[14,15]。肽酶对细胞液中多余的肽片段的迅速降解作用,一方面可以维持细胞内环境的稳定,避免细胞液中的肽片段干扰蛋白质之间的作用;另一方面为不断合成的新蛋白质提供充足的游离氨基酸。因此,内源抗原肽的加工过程受到细胞液和内质网中的各种肽酶与蛋白酶体的协同调控^[16]。

在细胞液中,发现三羧肽酶(TPPII)既具有类胰蛋白酶活性的内肽酶活性,也具有氨肽酶的活性,对细胞内抗原肽的生成过程具有重要的调控作用^[17,18]。另外金属肽酶、TOP(thimet oligopeptidase)、亮氨酸氨肽酶(LAP)、嘌呤霉素敏感氨肽酶(PSA)等亦参与细胞液中肽片段的降解过程。而在内质网中,内质网氨肽酶(ERAAP)I和II是负责加工抗原肽的两种主要肽酶^[19],其中ERAAP I选择性切割疏水氨基酸为C末端的肽片段,而ERAAP II则选择性降解碱性二肽,同时能够切割所有肽片段的N末端残基。ERAAP I的表达范围比ERAAP II要广泛,如在没有INF- γ 刺激条件下,ERAAP II几乎不在HeLa细胞中表达,而ERAAP I则大量的表达^[20]。除ERAAP I和ERAAP II外,内质网中存在的大量伴侣蛋白gp96/GRP94具有氨肽酶的活性^[21];而Lu等^[22]发现成对碱性氨基酸蛋白酶(furin)也参与MHC呈递过程中抗原肽的加工过程。

另一方面,由于细胞液中,始终存在着较高浓度和活性的肽酶,为了避免抗原肽在细胞液中被完全降解,提高抗原肽的表达效率,研究发现,细胞内的抗原肽或其他一些肽片段可以通过搭栏络在大分子物质上,逃避肽酶的降解作用。Gidalevitz等^[23]发现Hsp90能保护抗原肽的产生,同期,Reits等^[14]证明细胞核中的核酸和组蛋白能够保护抗原肽的产生,而Kunisawa等^[24]则通过siRNA沉默伴侣蛋白TRiC基因,发现TriC蛋白同样具有保护抗原肽的生理功能。

1.4 MHC I类分子结合的外源抗原肽

尽管细胞内源合成的蛋白质是MHC I类分子呈递的抗原肽主要来源,但体内和体外实验都证实MHC I类分子亦参与呈递外源抗原肽。如Wuthrich等^[25]用多肽疫苗治疗因dermatitidis和capsulatum病毒感染的肺部疾病,发现参加免疫反应是CD8⁺T细胞,而不是CD4⁺T细胞。虽然MHC I类分子表达

外源抗原只是其参与免疫应答反应的一条辅助途径，但其发生机制对于提高感染病毒的细胞免疫活性和诱导特殊免疫应答反应具有重要意义。

针对 MHC I 类分子结合外源抗原肽发生途径的研究过程中，最初人们认为细胞是通过内吞作用和溶酶体的降解作用，将外源蛋白质降解成肽片段，直接进入内质网，与新合成的 MHC I 类分子结合，或替换结合在呈递过程中和内在化的 MHC I 类分子上的肽片段；另一种假设是通过将外源蛋白质内在化，随后释放到细胞液中，经过蛋白酶体降解进入抗原的呈递过程。由于研究发现溶酶体中的降解酶和降解环境不能产生适宜的抗原肽，并且发现蛋白酶体抑制剂能够显著抑制外源抗原的表达，而溶酶体的抑制剂氯喹等对外源抗原的表达没有明显的影响^[26]，越来越多的数据表明外源抗原的表达与胞液的水解过程密切相关，因此，第二种途径可能是 MHC I 类分子结合外源抗原肽的具体途径之一^[4]。最近研究发现，内质网膜向细胞膜的募集是巨噬细胞吞噬体形成的前提，在吞噬体融合溶酶体获取 Lamp-1 和组织蛋白酶 D 之前，吞噬体中一直有内质网膜的存在，尽管内质网膜蛋白将被 Lamp-1 等蛋白酶降解，但监测结果表明，吞噬体内的内质网膜含量不断发生变化，说明吞噬体不断获得外源的内质网膜，因此，内质网对巨噬细胞的吞噬作用有重要的调控作用^[27]。

细胞对外源抗原的呈递亦可通过跨膜通道来完成，细胞间的跨膜通道由六聚体连接蛋白组成，是细胞间传递离子、小分子营养物质和第二信使分子的主要途径。Neijssen 等^[28]通过构建荧光标记肽片段，借助激光共聚焦荧光显微镜观察到，低于 1.8 kDa 的肽片段可以通过跨膜通道在细胞间穿梭，并且能够被毗连的单核细胞 MHC I 类分子呈递到细胞表面。另外，研究表明树突细胞、骨髓抗原呈递细胞、B 细胞、L 细胞、角质形成细胞、巨噬细胞等，一些专一或非专一抗原呈递细胞能自发或受细胞因子诱导而将外源抗原内在化，并且不依赖蛋白酶体、肽酶、TAP 的作用而直接被 MHC I 类分子呈递表达^[29]。如树突细胞的 MHC I 类分子可分别与外源抗原肽在内质网和内体中结合，并且外源的抗原肽能从内体直接进入分泌泡中与 MHC I 类分子结合^[30]。

2 抗原肽特异性的产生机制

除了蛋白酶体、肽酶的选择性和专一性外，TAP 特异的转运作用和 MHC I 类分子多态性，对 MHC I

类分子结合抗原肽的特异性都有重要的调控作用。

2.1 TAP 的转运特性

TAP 是由亚基 TAP1 和 TAP2 构成的异源二聚体，它通过两个亚基 N 末端疏水域组成的跨膜结构 (TMD) 镶嵌在内质网膜中，其 C 末端延伸在细胞液中含有能量物质 ATP 的结合域 (NBD)，TAP 向内质网中转运肽片段时需借助 ATP 水解产生的能量，改变空间构型，完成转运过程；另外，在 TAP 紧密的立体结构中心有一个通道^[31]，肽片段的结合位点就位于这个通道和 NBD 之间。通常 TAP 转运功能处于不饱和状态，以便迅速应对细胞液中肽片段浓度的增加，保证抗原肽随时能够被高效率地转运到内质网中。

TAP 的编码基因在基因组中与免疫蛋白酶体亚基 LMP2 和 LMP7 的编码基因毗连，人类的 ATP1 和 ATP2 分别有 6 个和 4 个等位基因，而这些等位基因间通常只存有一两个氨基酸残基的差异，目前已发现 15 种 TAP1 和 TAP2 可能存在的单元型中的 11 种^[32]，尽管人类和大鼠 TAP 基因多态性对抗原肽的选择转运没有明显的影响，但发现小鼠的 TAP 基因多态性对抗原肽的选择和转运功能有明显的调控作用^[33]。在肿瘤细胞中，TAP 基因通常会发生变异和丢失，并且 TAP 蛋白是病毒的主要攻击靶点。由于 Tapasin 蛋白直接刺激 TAP 的表达、稳定 TAP 的功能结构、抗原肽的最优化，并且作为“桥梁”将 TAP 和 MHC I 类分子连在一起，现在通常将 Tapasin 蛋白看作是 TAP 的第三亚基。而 Tapasin 蛋白的编码基因在基因组中与 HLA-DP 编码基因毗连，同时 Tapasin 也具有多态性，它的两个主要的结构等位基因是 240 位 Arg 和 Thr 残基^[34]。

TAP 的转运作用对肽片段长度没有明显的限制，但 TAP 在转运 8~16 肽时效率最高(抗原肽大多为 9 肽)，否则效率较低。影响 TAP 转运效率的另一个因素是肽片段氨基酸序列特性，其中 C 末端残基对转运效率起着至关重要的调控作用，通常含有疏水 C 末端或碱性 C 末端的肽片段转运效率较高，而变换 C 末端的羧基基团或乙酰化、甲基化 N 末端将明显降低 TAP 转运效率。位于肽片段序列中间的氨基酸组成变化对转运效率无明显影响，但如果肽片段序列的 3 号位置是脯氨酸，则转运效率较高。肽片段的侧链长度对转运效率也有一定的影响，不断向肽片段中赖氨酸残基的 ϵ -氨基连接赖氨酸时，TAP 的转运效率将明显降低。

2.2 MHC I 类分子基因的多态性

人类的 MHC 位于 6 号染色体 6p21.3 位点，由

3.6 兆碱基构成, 至少包括 220 个功能基因, 其中绝大多数是与人体免疫应答相关的功能基因。随着人类全基因组图谱的成功绘制, 人们获取了越来越多有关人类 MHC 体系的信息。利用快速发展的基因测序分析技术, 目前已经分析出这些基因的 1500 个等位基因, 而假设分析 100 个与免疫应答相关基因的单核苷酸多态性, 将要涉及到约 120 兆碱基^[35], 即 MHC I 类分子基因具有高度的多态性。不同等位基因对应的 MHC I 类分子的结合域特性不同, 将会分别特异性地选择结合不同的肽片段, 各等位基因表达调控机制直接影响抗原肽的结合呈递过程^[32]。

3 抗原肽的生理功能

3.1 抗原肽 - 主要组织复合体(peptide-major histocompatibility complex, pMHC)组装折叠过程中的作用

经 TAP 转运到内质网中的肽片段, 将诱导 MHC I 类分子的重链和轻链以非共价键结合, 随后在折叠伴侣分子的作用下 MHC I 类分子开始折叠, 逐渐形成特定的空间结构。首先是钙联接蛋白和钙网蛋白先后与 MHC I 类分子结合, 促进 α_3 亚基中的 Cys203 和 Cys259, 以及 α_1 和 α_2 亚基构成的抗原肽结合域中的 Cys101 和 Cys164 间形成两个保守的二硫键, 随后氧化还原酶 ERp57 与钙网蛋白结合, 促使 MHC I 类分子内部结构更加紧密^[36]。

完成上述折叠过程后, MHC I 类分子将与内质网中的肽片段、TAP、Tapasin 蛋白、钙网蛋白形成多分子复合体——载肽复合体(peptide-loading complex)^[37]。而当内质网中缺乏肽片段时, MHC I 类分子极不稳定, 易从内质网上脱落, 随即被转运到细胞液中, 最终被蛋白酶体降解, 因此, 肽片段的结合能稳定 MHC I 类分子的空间结构。另外, 因为只有抗原肽的 N 末端和 C 末端残基才能与 MHC I 类分子的 A 和 F 抗原肽结合域的氨基酸残基形成最稳定的氢键和盐键, 在最适抗原肽结合到 MHC I 类分子上之前, MHC I 类分子和结合的肽片段保持着动态平衡, 直到最适抗原肽发生结合; 而通过用 GFP 标记 MHC I 类分子, 观察 MHC I 类分子与 TAP 的连接情况, 发现一旦抗原肽结合后, TAP 将释放出 MHC I 类分子, 随之载肽复合体解离, 此时 MHC I 类分子组装完成, MHC I 类分子与抗原肽一同借助转运小泡离开内质网而进入高尔基体^[38]。

3.2 抗原肽在起始细胞免疫应答反应中的作用

T 细胞抗原受体(TCR)是由 α 、 β 亚基组成的异源二聚体, 包括可变和保守的免疫球蛋白域, 可变

域中的互补性决定区(CDRs)是结合 pMHC 的位点, TCR 可通过改变空间结构监控细胞表面 MHC I 类分子的变化, 其结合域空间结构可根据 MHC I 类分子产生一些调整, 当 MHC I 类分子与 TCR 的结合具有足够强度和持续时间时, 将诱导 T 细胞产生免疫应答反应。其中 TCR 的 CDR3 由 V-J(α)或 V-D(β)基因编码, 直接与抗原肽相互作用, 负责识别、结合抗原肽, 决定着抗原肽的特异性; CDR1 位于抗原肽的两端, CDR1 α 在抗原肽的 N 末端, CDR1 β 位于抗原肽的 C 末端, CDR1 既可以与抗原肽结合, 也可与 MHC 分子结合; 而 CDR2 的位置几乎主要处于 TCR 与 MHC 结合的边缘, 不与抗原肽相结合, 除了 CDR1 识别抗原肽的边缘部外, CDR1、CDR2 主要负责识别 MHC^[39,40]。在分析 TCR 同 pMHC 之间作用机制时, 除通过解析 TCR 同 pMHC 的空间作用结构外, Chlewicki 等^[41]还通过定点突变 CDR1 和 CDR2 基因, 发现抗原肽的特异性和结合能力没有发生改变, 直接说明 CDR1 和 CDR2 对抗原肽的识别作用较少; 同时, Borg 等^[42]则通过表面等离子体共振(SPR)方法, 检测突变前后 CDRs 分子同 pMHC 分子间的相互作用, 通过动力学分析发现, CDR1 和 CDR2 对抗原肽的识别作用较少, 其主要功能是稳定 CDR3 同抗原肽的结合, TCR 同 pMHC 之间的识别和结合主要依赖于 CDR3 同 pMHC 之间的相互作用。

另外, 在起始细胞免疫应答的生理反应中, MHC I 类分子和抗原肽的生理功能各有侧重, 当两者协同作用达到最佳时, 将产生免疫应答。MHC I 类分子在起始 T 细胞识别和诱导有效免疫反应中也起着关键作用, 甚至可以直接诱导免疫应答反应。Wu 等^[43]将 pMHC 和 MCC-IE^k(moth cytochrome c, residues 88~103)中的抗原肽序列依次突变为丙氨酸, 检测突变前后 MCC-IE^k与 2B4 TCR 的结合情况, 发现氨基酸残基的变化主要影响 MCC-IE^k与 T 细胞抗原受体的解离速度, 不影响二者的结合速度, 表明抗原肽侧重于稳定 MCC-IE^k和 TCR 的结合; 而通过突变 MHC I 类分子抗原肽结合域附近的氨基酸残基, 发现突变后 MCC-IE^k与 T 细胞抗原受体结合速度明显下降, 表明 MHC I 类分子侧重于引导 TCR 与 MCC-IE^k的特异结合。

4 小结

生物体需借助免疫应答处理大量被病毒感染的细胞和恶性肿瘤细胞, 虽然通过研究肽疫苗治疗各种疾病已有相当长历史, 也取得了较明显的治疗效

果, 但肽疫苗常常缺乏免疫原性, 而在临床应用中往往与人们期待的治疗效果存有较大差距。造成这种现象的原因包括肽酶的降解作用、肽疫苗刺激产生的 CTL 不能高效识别感染病毒细胞表面的 pMHC, 或者由于肿瘤细胞表面被 T 细胞识别的 pMHC 的数量较少, 以及病毒和肿瘤细胞还不断通过变异逃避肽疫苗诱导的免疫应答反应。而如何通过质谱技术和蛋白质组学分析获得能被 T 细胞特异识别的抗原肽, 以及如何将肽疫苗正确导入胞内抗原肽加工呈递途径或将其直接与特异的 MHC I 类分子结合, 是目前的研究热点。研究揭示 MHC I 类分子抗原肽产生呈递和作用的复杂机制, 将是解决上述难点、提高肽疫苗免疫原性和 T 细胞特异识别效率的关键途径。

参考文献 (References)

- [1] Liu CW *et al. Science*, 2003, **299**: 408
- [2] Schubert U *et al. Nature*, 2000, **404**: 770
- [3] Reits EA *et al. Nature*, 2000, **404**: 774
- [4] Lehner PJ *et al. Curr Opin Immunol*, 2004, **16**: 82
- [5] Schwab SR *et al. Science*, 2003, **301**: 1367
- [6] Rock KL *et al. Nat Immunol*, 2004, **5**: 670
- [7] Kuckelkorn U *et al. J Exp Med*, 2002, **195**: 983
- [8] Saric T *et al. Nat Immunol*, 2002, **3**: 1169
- [9] Husom AD *et al. Arch Biochem Biophys*, 2004, **421**: 67
- [10] Bose S *et al. Biochem J*, 2004, **378**: 177
- [11] Zaiss D *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**: 14344
- [12] Imai J *et al. EMBO J*, 2003, **22**: 3557
- [13] Saric T *et al. J Biol Chem*, 2004, **279**: 46723
- [14] Reits E *et al. Immunity*, 2003, **18**: 97
- [15] Yewdell JW *et al. Nat Rev Immunol*, 2003, **3**: 952
- [16] Kloetzel PM *et al. Curr Opin Immunol*, 2004, **16**: 76
- [17] Kloetzel PM. *Nat Immunol*, 2004, **5**: 661
- [18] Reits E *et al. Immunity*, 2004, **20**: 495
- [19] Serwold T *et al. Nature*, 2002, **419**: 480
- [20] Hattori A *et al. Biol Pharm Bull*, 2004, **27**: 777
- [21] Soldano KL *et al. J Biol Chem*, 2003, **278**: 48330
- [22] Lu J *et al. J Immunol*, 2004, **172**: 4575
- [23] Gidalevitz T *et al. J Biol Chem*, 2004, **279**: 16543
- [24] Kunisawa J *et al. Mol Cell*, 2003, **12**: 565
- [25] Wuthrich M *et al. J Exp Med*, 2003, **197**: 1405
- [26] Ackerman AL *et al. Nat Immunol*, 2004, **5**: 678
- [27] Becker T *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**: 4022
- [28] Neijssen J *et al. Nature*, 2005, **434**: 83
- [29] Levitt JM *et al. Eur J Immunol*, 2001, **31**: 1181
- [30] Ackerman AL *et al. Nat Immunol*, 2005, **6**: 107
- [31] Velarde G *et al. J Biol Chem*, 2001, **276**: 46054
- [32] Ahmad T *et al. Hum Mol Genet*, 2003, **12**: 647
- [33] Brucet M *et al. Genes Immun*, 2004, **5**: 26
- [34] Howarth M *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**: 11737
- [35] Robinson J *et al. Nucleic Acids Res*, 2003, **31**: 311
- [36] Dick TP *et al. Immunity*, 2002, **16**: 87
- [37] Garbi N *et al. Eur J Immunol*, 2003, **33**: 264
- [38] Paulsson KM *et al. FASEB J*, 2004, **18**: 31
- [39] Housset D *et al. Trends Immunol*, 2004, **25**: 9
- [40] Kjer-Nielsen L *et al. Immunity*, 2003, **18**: 53
- [41] Chlewicki LK *et al. J Mol Biol*, 2005, **346**: 223
- [42] Borg NA *et al. Nat Immunol*, 2005, **6**: 171
- [43] Wu LC *et al. Nature*, 2002, **418**: 552

Antigenic Peptides Bound to MHC Class I Molecule

Xiao -Wen Lü*, Fei-Jie Lü, Jing Wang¹

(Institute of Feed Science, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100081, China;

¹College of Life Science, Peking University, Beijing 100083, China)

Abstract the antigenic peptide binding with major histocompatibility complex (MHC) class I molecules at the cell surface directly reflect the changing of protein in the cell, the antigenic peptide advance the assembly and export of MHC class I complex in ER, and stable the association of MHC class I complex and TCR; the antigenic peptide is partly from the degradation of new synthetic endogenous proteins by proteasome and some peptidases, the characteristics of the peptide transporter associated with antigen processing (TAP) modulate the specificity of the antigenic, as well as MHC class I molecule.

Key words MHC class I molecules; antigen peptide; proteasome

Received: March 14, 2005 Accepted: June 7, 2005

This work was support by the Special Funds for Research of the Ministry of Science and Technology (No.2002EG234206)

*Corresponding author. Tel: 86-10-62131526 , Fax: 86-10-68975848, E-mail: lvxiaowen@caas.net.cn