

Campos electromagnéticos planares permiten explicar el acople entre péptidos y moléculas de HLA-II

The use of planar electromagnetic fields to explain coupling between HLA-II molecules and peptides

Campos electromagnéticos plano ayudan a explicar o acoplamiento entre os peptídeos e as moléculas HLA-II

► Adrián Cortés^{1a}, Jonathan Coral^{2a}

¹ Químico, Especialista en Inmunología y Física Molecular

² Químico, Especialista en Bioinformática

^a Instituto de Investigación en Vacunas Sintéticas, Antisuero y Nuevos Medicamentos IVSI; CP 190002, 3013879939; Popayán - Cauca, Colombia.

Resumen

A partir del reciente hallazgo de *campos electromagnéticos planares* en sistemas proteicos, se propone un mecanismo para explicar la selección, atracción y acople de péptidos con las moléculas de HLA-II para su posterior presentación a células T-Helper. El mecanismo aquí planteado explica dichos acoples por primera vez sin recurrir al paradigma de acople molecular "Llave-Cerrojo". Aplicando estos patrones electromagnéticos, se diseñaron ocho péptidos con mejor capacidad acoplante con la molécula de HLA-II que el péptido de acople universal conocido como CLIP, lo cual indica que esta metodología facilita el diseño de péptidos-vacuna con altos valores de *binding*. Estos patrones electromagnéticos descubiertos por los autores permitieron también explicar la capacidad de acople universal del péptido CLIP, así como proporcionar múltiples soluciones a problemas de la Bioquímica y la Inmunología Molecular que serán expuestos en trabajos posteriores.

Palabras clave: *antígeno leucocitario humano clase II * péptido asociado a la cadena invariante del complejo mayor de histocompatibilidad clase II * diseño de vacunas * presentación de antígenos * mecanismo de acople "llave-cerrojo" * campos electromagnéticos*

Summary

Following the recent discovery of planar electromagnetic fields in protein systems, this work proposes a mechanism to explain the action of HLA-II molecules in selecting, attracting and coupling with peptide-antigens prior to their presentation to T-helper cells. The mechanism explains such couplings for the first time without recourse to the molecular "key-lock" paradigm. Using these electromagnetic field patterns, eight peptides were designed that showed better coupling capacity with HLA-II molecules than the native CLIP peptide. The novel methodology enables the design of vaccine-

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

peptides with high binding capacity. The discovered electromagnetic patterns further offer an explanation of the universal coupling capacity of CLIP and give rise to a number of solutions and new concepts in molecular immunology.

Key words: *human leucocyte antigen class II * Class II - associated invariant chain peptide * vaccine design * antigen presentation * key-lock mechanism * electromagnetic fields*

Resumo

Desde a descoberta recente de campos eletromagnéticos plano em sistemas proteicos, os autores propõem um mecanismo para explicar a seleção, a atração e o acoplamento de peptídeos com moléculas HLA-II para subsequente apresentação de células T-Helper. O mecanismo criado explica tais acoplamentos pela primeira vez, sem recorrer ao paradigma de acoplamento molecular “Key-Lock”. Aplicando estes padrões eletromagnéticos, foram criados oito peptídeos com melhor acoplamento com a molécula HLA-II do que o peptídeo de anexar universal conhecido como CLIP, que indica que esta metodologia facilita o projeto de peptídeos-vacuna com altos valores de ligação. Estes padrões eletromagnéticos descobertos pelos autores permitiram também explicar a capacidade do CLIP de peptídeo de acoplamento universal, bem como fornecem múltiplas soluções para problemas de Bioquímica e Imunologia Molecular, que será exibido em trabalhos posteriores.

Palavras-chave: *antígeno de leucócitos humanos de classe II * peptídeo CLIP * projeto de vacina * apresentação de antígenos * mecanismo de anexação “key-lock” * campos eletromagnéticos*

Introducción

En la activación de respuestas inmunes, las moléculas del *Antígeno Leucocitario Humano Clase II* (HLA-II por sus siglas en inglés) son las responsables de presentar los péptidos-antígenos a las células T-Helper (1)(2) para activar con esto la cascada de respuesta. El acople de las moléculas HLA-II con péptidos antígenos es por lo tanto crítico para el diseño de vacunas (3)(4) ya que esto es crucial para la inducción de memoria inmunitaria. Existen tres tipos de moléculas de histocompatibilidad HLA-II, DR, DP y DQ, (5)(6). El alto polimorfismo de estas moléculas representa una de las mayores dificultades para el diseño de péptidos-vacuna con suficiente capacidad de acople (7-9). Sin embargo, todas las HLA-II presentan estructuras tridimensionales comunes, como la hendidura conformada por las dos cadenas proteicas A y B (10), entre las cuales se acoplan los péptidos de origen foráneo que serán presentados (1)(3).

El mecanismo de acople HLA-Péptido no ha podido ser explicado satisfactoriamente por las fuerzas intermoleculares conocidas (Van der Waals, puentes de hidrógeno y fuerzas iónicas), las cuales actúan solamente a cortas distancias, como es el caso de las fuerzas iónicas (11) que poseen radios de acción de tan solo unos dos nanómetros (12). Así, en los modelos de *docking molecular* sólo se tienen en cuenta los residuos que hacen contacto físico entre las superficies (10)(13)(14), sin tomar en consideración las fuerzas transmoleculares de tipo electromagnético como las halladas por los autores (15) y sustentadas experimentalmente (16). De aquí se infiere que ninguno de los conceptos clásicos logra explicar las interacciones

moleculares de largo alcance que ocurren entre moléculas proteicas. Además, del análisis tridimensional de las proteínas y sus respectivos ligandos, se aprecia que sus acoples no poseen una complementariedad espacial-electrostática bien definida, por lo tanto no explica claramente la selectividad entre dominios proteicos, como lo propone el modelo clásico “*llave-cerrojo*” (16)(17).

Existe evidencia que los procesos biológicos pueden ser inducidos o modulados por campos electromagnéticos de frecuencias características, como lo hace la luz en los sistemas fotosintéticos (18) o el incremento en la actividad catalítica de algunas enzimas al ser irradiadas con campos electromagnéticos (19). Investigaciones realizadas en la *School of Electrical and Computer Engineering*, de la *RMIT University*, en Melbourne (Australia) muestran que las proteínas emiten y absorben radiación electromagnética de frecuencias muy precisas, propias de cada proteína. Los investigadores de la *RMIT University* consideran que tal radiación es generada por los residuos superficiales de las proteínas conocidos como “*hot spots*”, los cuales se hallan agrupados alrededor del sitio activo (16). Sin embargo, esta hipótesis falla en no poder explicar fenómenos intermoleculares como: 1) el carácter altamente direccional de los acoples entre proteínas, 2) la evidente comunicación de largo alcance entre moléculas acoplantes, 3) la alta selectividad de los acoples intermoleculares, y 4) la alta velocidad con que ocurren estos acoples.

En estudios anteriores (15), el equipo del *Instituto de Investigación en Vacunas Sintéticas y Nuevos Medicamentos (IVSI)*, halló la existencia de patrones geométricos constantes entre todas las moléculas de HLA-II. Estos patrones de configuración planar fueron denominados *Planos*

electromagnéticos de Cortés-Coral (PECC), puesto que generan, como se infiere en el trabajo, campos electromagnéticos planares. Los *PECC* están formados por grupos de aminoácidos altamente conservados de una misma especie química (por ejemplo Gly o Pro) dispuestos sobre un mismo plano geométrico. Así, habrá planos *PECC*-Gly, *PECC*-Pro, *PECC*-Leu, etc. Los *PECC* poseen capacidad atractiva de largo alcance, lo cual les permite a estos campos atravesar la proteína completa hasta proyectarse hacia el medio acuoso dirigiéndose hacia otras proteínas con las cuales interactúan y posteriormente atraen, como se muestra en un trabajo previo de Cortés, *et al.* (15).

En su forma nativa, todas las moléculas HLA-II poseen un péptido acoplado conocido como *Péptido Asociado a la Cadena Invariante del Complejo Mayor de Histocompatibilidad Clase II* (CLIP por sus siglas en inglés) (9), cuya función es bloquear la unión prematura de cualquier otro péptido con estas moléculas (13). La principal característica del CLIP es su capacidad de acople universal con todos los tipos y subtipos de HLA-II.

El mecanismo exacto de selección, atracción y acople de péptidos con el HLA-II es poco entendido hasta el presente. En esta publicación los autores plantean un mecanismo fundamentado en los *PECC* para explicar estos fenómenos, así como el diseño de péptidos con mejor capacidad acoplante que el péptido CLIP.

Materiales y Métodos

Se analizaron las 299 secuencias de proteínas de HLA-II presentes en la base de datos del *Centro Nacional para la Información Biotecnológica* (NCBI por sus siglas en inglés).

Estas bases de datos fueron depuradas, dejando únicamente secuencias humanas. Una vez seleccionada la información, se realizaron alineamientos múltiples usando el algoritmo Clustal-W2. Se escogieron los residuos altamente conservados bajo criterios de frecuencia de repetición en la base de datos depurada. Estos residuos fueron ubicados en las estructuras 3D de complejos proteicos de HLA-II con péptido acoplado usando los visualizadores Cn3D (visualizador de estructuras macromoleculares, versión 4.3, 2011; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/CN3D/cn3d.shtml>) y Jmol (un visor Java de código abierto para estructuras químicas en tres dimensiones. Versión 12.0, 2011; <http://www.jmol.org/>). La búsqueda para estructuras tridimensionales fue realizada en la base de datos del NCBI y en el *Banco de Datos de Proteínas* (PDB por sus siglas en inglés), utilizando proteínas cristalografiadas. Se localizaron 20 complejos de los tipos DP, DR y DQ por presentar sistemas HLA-II/péptido. Las proyecciones geométricas y los estudios tridimensionales fueron realizados en Jmol, tomando registros de imagen (15).

La relación Acople/IC50 se tomó como medida de *binding*, donde los valores más altos indican el mejor acople. Los valores de cuantificación de *binding* de los péptidos diseñados por los autores se llevó a cabo usando el algoritmo MultiRTA (20) (21), cuyos resultados fueron tabulados.

Resultados

En la Tabla I se muestra el número correspondiente a los residuos altamente conservados en los tres tipos de moléculas de HLA-II (DP, DQ y DR), tanto en sus cadenas A como B.

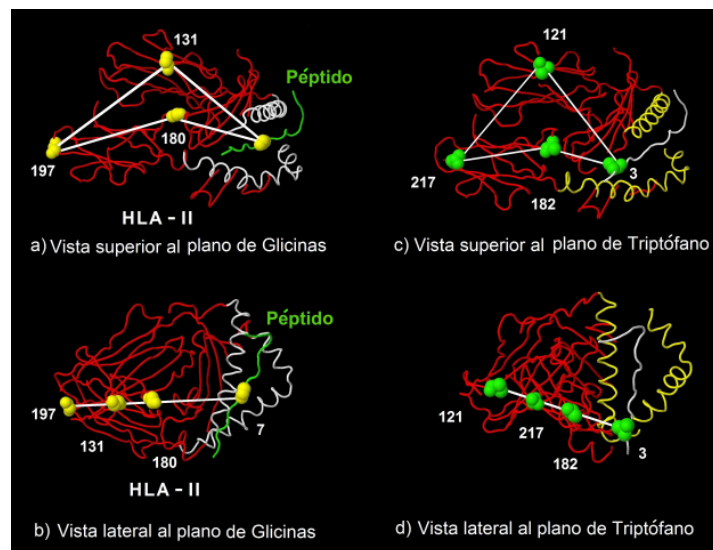


Figura 1. Posiciones espaciales de los residuos altamente conservados Glicina y Triptófano en una proteína de HLA-II DR (PDB: 3O6F). (a) y (b) Campo planar de Glicina, PECC-Gly; (c) y (d) Campo planar de Triptófano, PECC-Trp; (imagen tomada de Jmol 12.0).

En la Figura 1 se exponen las posiciones espaciales de residuos altamente conservados encontrados en las bases de datos depuradas del NCBI. Se observan alineamientos planares de Glicinas (Figura 1a,b) y de Triptófanos (Figura 1c,d) en una proteína de HLA-II DR (PDB: 3O6F). La naturaleza planar de estos arreglos pueden apreciarse con mayor facilidad en las vistas laterales (Figura 1b,d). Estos arreglos planares son denominados *Planos electromagnéticos de Cortés-Coral (PECC)*.

La Figura 2 ilustra un esquema del mecanismo de selección, atracción y acople de péptidos que realiza el HLA-II, donde el *PECC-Gly* (a la izquierda) atrae al residuo Gly del péptido mostrado a la derecha.

En la Tabla II se observan los *PECC* proyectados por el HLA-II, que favorecen la atracción de ciertos aminoácidos

en un péptido. Se aprecia que en algunas posiciones hay más de un *PECC* proyectado, como se observa en la posición 1, donde se presentan *PECC-Trp*, *PECC-Tyr* y *PECC-Val*.

En la Tabla III se exponen secuencias de péptidos acoplados a moléculas de HLA-II DR, DP y DQ, obtenidas de cristalografías realizadas por otros autores. Las coincidencias de los péptidos con las proyecciones *PECC*, son resaltadas en azul. Se observan entre una y cinco coincidencias en las secuencias peptídicas con los campos *PECC*.

En la Tabla IV se exponen las medidas de *binding* calculadas por el algoritmo MultiRTA mediante la relación Acople/IC50. Las secuencias con sustituciones de aminoácidos en el CLIP (mostradas en rojo) son presenta-

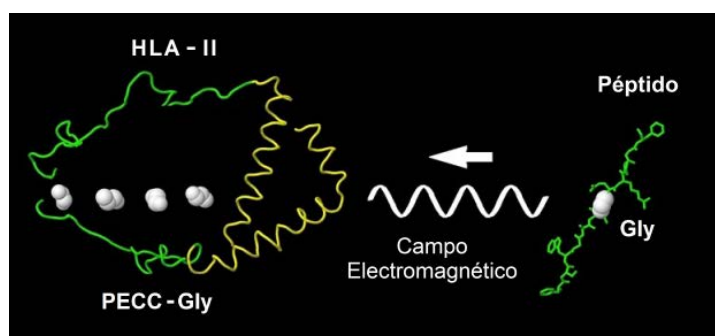


Figura 2. Atracción del residuo Gly del péptido (derecha) por el PECC-Gly en la molécula de HLA-II.

Tabla I. Residuos altamente conservados de moléculas de HLA-II en secuencias humanas.

Residuos	Número de los residuos en la secuencia de HLA-II, en las cadenas A y B ^a					
	DP (3LQZ)		DQ (1UVQ)		DR (1DLH)	
	A	B	A	B	A	B
C	107	15, 115, 171	110	15, 117, 173	107	117, 173
G	100, 131	149, 166	103, 134	151, 168	131	151, 168
L	105, 151	113, 159	108, 154	115, 161	105, 151	115, 161
N	103	31, 60, 132, 148	106	33, 62, 134, 150	103	134, 150
P	102, 114, 115, 155	95, 122, 163	105, 117, 118, 158	97, 124, 165	102, 114, 115, 155	97, 124, 165
T	--	152, 170	--	154, 172	--	154, 172
V	91	97, 117, 173	94	99, 119, 175	91, 128	99, 119, 175
W	121	129, 151, 186	124	131, 153, 188	121	131, 153, 188
Y	150	121, 169	153	123, 171	150	123, 171

^a A y B son las notaciones respectivas para las cadenas α y β de las moléculas de HLA-II.

Tabla II. Campos PECC proyectados por el HLA-II que favorecen la atracción de ciertos aminoácidos en un péptido.

Campos PECC proyectados por las moléculas HLA-II											
-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
L	W	P	P	W	W	P	L	L	N	P	P
V	Y	C			T		G	P			
P	V				G		P				

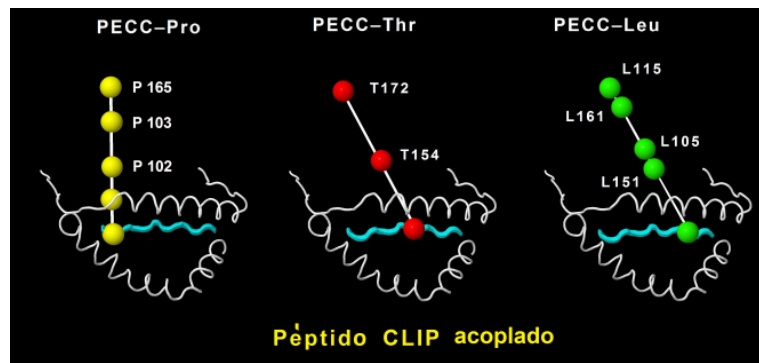


Figura 3. Tres planos PECC (PECC-Pro, PECC-Thr y PECC-Leu) proyectados sobre el péptido CLIP (imagen tomada de Jmol 12.0).

das de acuerdo a su eficacia de mayor a menor *binding*. Las sustituciones fueron aplicadas de acuerdo con los patrones PECC sugeridos por la Tabla II. Las secuencias en azul son de CLIP en su forma nativa.

En la Figura 3 se exponen tres planos PECC que se proyectan hacia sus respectivos aminoácidos en el péptido CLIP. Los planos son mostrados de manera individual para PECC-Pro, PECC-Thr y PECC-Leu.

Tabla III. Datos experimentales de péptidos acoplados a HLA-II y sus coincidencias con las proyecciones PECC. Las coincidencias son resaltadas en azul.

PDB	Referencia	Posiciones de acople Peptídico con el HLA-II																	
		-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
3QXD	Péptido CLIP (25)	P	V	S	K	M	R	M	A	T	P	L	L	M	Q				
3LQZ	(26)			R	K	F	H	Y	L	P	F	L	P	S	T	G	G	S	
1FYT	(27)			P	K	Y	V	K	Q	N	T	L	K	L	A	T	G		
3O6F	(28)			F	S	W	G	A	E	G	Q	R	P	G	F	G	S	G	
2Q6W	(29)			A	W	R	S	D	E	A	L	P	L	G	S				
1S9V	(30)			L	Q	P	F	P	Q	P	E	L	P	Y					
4D8P	(31)			P	Q	P	E	Q	P	E	Q	P	F	P	Q	P			
1ZGL	(32)			V	H	F	F	K	N	I	V	T	P	R	T	P	G	G	
2IAM	(33)			G	E	L	I	G	I	L	N	A	A	K	V	P	A	D	
2WBJ	(34)			D	F	A	R	V	H	F	I	S	A	L	H	G	S	G	G
3PL6	(35)			N	P	V	V	H	F	F	K	N	I	V	T	P	R		
3T0E	(36)			F	S	W	G	A	E	G	Q	R	P	G	F	G	S		
2IAN	(33)			G	E	L	I	G	T	L	N	A	A	K	V	P	A	D	
1UVQ	(37)			D	S	M	N	L	P	S	T	K	V	S	W	A	A	V	
4GG6	(38)			S	G	E	G	S	F	Q	P	S	Q	E	N	P			
1AQD	(39)			G	S	D	W	R	F	L	R	G	Y	H	Q	Y	A		
3L6F	(40)			A	P	P	A	Y	E	K	L	X	A	E	Q	S	P	P	
4H1L	(41)			Q	H	I	R	C	N	I	P	K	R	I	S	A			
2SEB	(42)			A	Y	M	R	A	D	A	A	A	G	G	A				
1H15	(43)			G	G	V	Y	H	F	V	K	K	H	V	H	E	S		

Tabla IV. Medidas de *binding* de las secuencias CLIP sustituidas de acuerdo a las indicaciones *PECC* y cálculos usando el algoritmo MultiRTA (20)(21)

Tipo de HLA-II ^a	Secuencia ^b	Sustitución	Valor de Binding (Acople / IC ₅₀)
DR	YRMATPLLM	Y1	11,90
	WRMATPLLM	W1	5,88
	YRMAWPLLM	Y1, W5	3,83
	WRMAWPLLM	W1, W5	2,82
	MRMATPLLM	Sin modificar	2,25
DP	YMAWPLLMQ	Y1, W4	11,90
	RMAWPLLMQ	W4	1,58
	YMATPLLMQ	Y1	1,37
	YMPTPLLMQ	Y1, P3	1,21
	RMATPLLMQ	Sin modificar	0,29

a El algoritmo MultiRTA no muestra predicciones para el tipo HLA-II DQ

b Las secuencias en azul corresponden a las secuencias nativas de CLIP acoplado con DR y DP. Los residuos en rojo representan las sustituciones implementadas usando las indicaciones *PECC* de la Tabla II.

Discusión y Conclusiones

Esta discusión está centrada en el hallazgo realizado por los autores, de campos electromagnéticos planares presentes en las moléculas de HLA-II.

PLANOS ELECTROMAGNÉTICOS DE CORTÉS-CORAL “PECC”

En el diseño de péptidos-vacuna, el polimorfismo de las moléculas de HLA-II (DR, DP, DQ) ha representado un problema permanente, ocasionando restricción en el acople de los antígenos (22). A pesar del polimorfismo exhibido por estas proteínas, los autores hallaron un patrón común y constante de residuos que permite conservar la funcionalidad biológica de estas moléculas. Tales residuos son mostrados en la Tabla I, donde se aprecia que las cadenas A de las moléculas DP y DR, presentan residuos con igual posición secuencial, lo mismo ocurre con las cadenas B de las moléculas DQ y DR. A su vez, todos estos residuos ocupan posiciones espaciales equivalentes en los tres tipos de moléculas DR, DP y DQ.

En la Figura 1 se exponen solamente dos de los nueve tipos de residuos altamente conservados, Gly y Trp, los cuales fueron localizados en las estructuras tridimensionales del HLA-II. Se aprecia que estos residuos generan patrones de alineamiento espacial bien definidos, estableciendo un sistema de planos. Este fenómeno de configuración planar se presentó por igual en todos los residuos altamente conservados de las tres proteínas de HLA-II estudiadas (DR, DP y DQ). Los autores infieren que estos patrones planares generan campos electromagnéticos

planares atractivos, los cuales fueron denominados *Planos Electromagnéticos de Cortés-Coral (PECC)*. Los campos *PECC* son generados por sistemas colectivos de residuos idénticos y son capaces de extenderse más allá de la superficie molecular. El acople molecular entre proteínas es por lo tanto inducido por estos campos electromagnéticos de largo alcance y no mediante colisiones físicas aleatorias como lo explica la teoría cinética molecular (18).

La problemática relativa a la comprensión de los acoples intermoleculares puede ahora ser considerada a la luz del concepto *PECC*. En primer lugar, la naturaleza geométrica de los *PECC* permite a las señales electromagnéticas viajar en una única dirección, lo cual puede explicar la naturaleza altamente direccionada de los acoples moleculares en los sistemas bioquímicos. En segundo lugar, la configuración planar de estos campos también hace posible la emisión de señales electromagnéticas que pueden viajar largas distancias a través y entre moléculas. En tercer lugar, los campos *PECC* del HLA-II atraen los residuos diana hasta un punto exacto en la hendidura de acople, explicando con esto la alta precisión de los acoples intermoleculares observados en los sistemas bioquímicos. Finalmente, la doble cualidad de atracción y selectividad de los *PECC*, logra explicar la alta velocidad con la cual los acoples intermoleculares tienen lugar, ya que ni la teoría cinética, ni los principios termodinámicos proporcionan tal explicación (18).

Los planos *PECC* se pueden comparar por analogía con las conformaciones macroscópicas planares exhibidas por las galaxias, cuya disposición espacial se debe a los efectos de largo alcance generados por las fuerzas gravitacionales (23), mientras que en las proteínas estos mismos arreglos podrían atribuirse a *los campos electromagnéticos planares* que intercomunican y estabilizan residuos iguales altamente conservados. Otro arreglo espacial similar está presente en las bicapas lipídicas celulares, las cuales se disponen en arreglos planares que forman una barrera continua y delimitan las células (24).

MECANISMO DE SELECCIÓN Y ACOUPLE DE PÉPTIDOS-ANTÍGENOS

A partir de los *PECC* proyectados (Fig. 2) desde las moléculas de HLA-II hacia el exterior, los autores infirieron los patrones de acople universal para los tres tipos de HLA-II (DR, DP y DQ). Este patrón de acople se presenta en la Tabla II, la cual muestra los residuos que serán atraídos en cada posición del HLA-II.

Todos los tipos y subtipos de HLA-II presentaron los mismos *PECC* en las mismas posiciones espaciales de cada molécula, lo cual implica la existencia de un patrón de selección, atracción y acople universal. Así, cuando los péptidos-antígenos presentan residuos coincidentes con los *PECC* del HLA-II, se genera un proceso de atracción sobre estos péptidos hasta que finalmente son acoplados con la hendidura del HLA-II. De esto se infiere que los *PECC* tienen la propiedad de atraer *selectivamente* a cier-

tos péptidos para ser acoplados. Corroborando lo anterior, se observa que todos los complejos HLA-Péptido estudiados a partir de datos cristalográficos, poseen secuencias peptídicas coincidentes con los PECC, tal como lo expone la Tabla III. Esto implica que cada molécula de HLA-II seleccionó, atrajo y finalmente acopló péptidos que presentaban coincidencias con los PECC.

DISEÑO DE PÉPTIDOS CON ALTA CAPACIDAD DE ACOPLA A HLA-II

Para verificar el efecto atractivo de los PECC se realizaron las sustituciones sobre el péptido CLIP sugeridas por la Tabla II y sus valores de *binding* se determinaron mediante el algoritmo MultiRTA (20). Ocho péptidos fueron diseñados aplicando el criterio PECC, y sus medidas de *binding* son expuestas en la Tabla IV. Se observa que las sustituciones sugeridas por la Tabla II, generaron mejores acoples que el péptido de acople universal conocido como CLIP en su forma nativa.

El péptido CLIP en su forma nativa presenta cinco coincidencias con los PECC. Mediante las sustituciones propuestas por la Tabla II, su número de coincidencias fue incrementado hasta seis, de lo cual debería esperarse un incremento en su *binding*, lo cual fue confirmado usando el algoritmo MultiRTA (20). Estas mejoras en el acople confirman la naturaleza atractiva de los campos PECC y por lo tanto puede aplicarse en el diseño de péptidos-vacuna con alta capacidad de acople con las moléculas de HLA-II.

EXPLICACIÓN MEDIANTE PECC DE LA UNIVERSALIDAD ACOPLANTE DE CLIP

Todos los péptidos diferentes a CLIP acoplados a HLA-II, poseen entre una y cuatro coincidencias con los PECC (Tabla III). Por su parte el péptido CLIP (3QXD), exhibe un total de cinco coincidencias con los PECC. Sólo tres de estas, por claridad, son representadas en la Figura 3. Lo anterior muestra que este alto número de coincidencias entre los PECC y el CLIP explica la alta promiscuidad de este péptido con todas las moléculas de HLA-II (DR, DP y DQ).

Se concluye que se hallaron patrones electromagnéticos de tipo *planar* que dirigen el acople de los péptidos-antígenos con las moléculas de HLA-II. Estos patrones son generados por grupos de residuos altamente conservados en las moléculas de HLA-II. Dichos campos fueron denominados PECC. La función de los PECC es seleccionar y atraer péptidos antígenos y permitir su acople con las moléculas de HLA-II. El concepto de campos electromagnéticos planares explica tales acoples sin recurrir al paradigma de acople molecular "lave-cerrojo". El criterio PECC permitió también el diseño de ocho péptidos, cada uno con *mejor capacidad de acople* que el péptido CLIP. El alto número de coincidencias de los campos PECC con el CLIP explica la capacidad de acople universal de este

péptido con todas las moléculas de HLA-II. Finalmente, los resultados obtenidos proporcionan diversas soluciones y nuevos conceptos para la Inmunología Molecular y la Bioquímica en general, los cuales serán expuestos en trabajos posteriores.

CORRESPONDENCIA

DR. ADRIÁN CORTÉS
Calle 6ª N° 18-11, POPAYÁN, Cauca, Colombia
E-mail: adrian.cortes205@gmail.com

Referencias bibliográficas

1. Reinherz EL, Tan K, Tang L, Kern P, Liu J-h, Xiong Y, *et al.* The crystal structure of a T cell receptor in complex with peptide and MHC class II. *Science* 1999; 286: 1913-21.
2. Mushtaq K, Chodisetti SB, Rai PK, Maurya SK, Amir M, Sheikh JA, *et al.* Decision-making critical amino acids: role in designing peptide vaccines for eliciting Th1 and Th2 immune response. *Amino acids* 2014; 46: 1265-74.
3. Desai DV, Kulkarni-Kale U. T-cell epitope prediction methods: An overview. *Immunoinformatics: Springer*; 2014. p. 333-64.
4. Ribeiro SP, Rosa DS, Fonseca SG, Mairena EC, Postol E, Oliveira SC, *et al.* A vaccine encoding conserved promiscuous HIV CD4 epitopes induces broad T cell responses in mice transgenic to multiple common HLA class II molecules. *PLoS One* 2010; 5: e11072.
5. Chicz RM, Urban RG, Gorga JC, Vignali D, Lane WS, Strominger JL. Specificity and promiscuity among naturally processed peptides bound to HLA-DR alleles. *J Exper Med* 1993; 178: 27-47.
6. Karosiene E, Rasmussen M, Blicher T, Lund O, Buus S, Nielsen M. NetMHCIIpan-3.0, a common pan-specific MHC class II prediction method including all three human MHC class II isotypes, HLA-DR, HLA-DP and HLA-DQ. *Immunogenetics* 2013; 65: 711-24.
7. Brown JH, Jardetzky TS, Gorga JC, Stern LJ, Urban RG, Strominger JL, *et al.* Three-dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DR1. *Nature* 1993; 364: 33.
8. Jones EY, Fugger L, Strominger JL, Siebold C. MHC class II proteins and disease: a structural perspective. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 271-82.
9. Wiesner M, Stepniak D, de Ru AH, Moustakis AK, Drijfhout JW, Papadopoulos GK, *et al.* Dominance of an alternative CLIP sequence in the celiac disease associated HLA-DQ2 molecule. *Immunogenetics* 2008; 60: 551-5.
10. Painter CA, Stern LJ. Conformational variation in structures of classical and non-classical MHCII proteins and functional implications. *Immunol review* 2012; 250: 144-57.
11. Kumar S, Nussinov R. Close-Range Electrostatic Interactions in Proteins. *Chem Bio Chem* 2002; 3: 604-17.
12. Beretta S, Chirico G, Baldini G. Short-range interactions of globular proteins at high ionic strengths. *Macromolecules* 2000; 33: 8663-70.

13. Neefjes J, Jongmsa ML, Paul P, Bakke O. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 823-36.
14. Bello M, Correa-Basurto J. Molecular dynamics simulations to provide insights into epitopes coupled to the soluble and membrane-bound MHC-II complexes. *PLoS One* 2013; 8: e72575.
15. Cortés A, Coral J, Benítez Benítez R. Hallazgo de patrones para péptidos-vacuna con capacidad de acople universal en moléculas de HLA-II. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2013; 47: 541-9.
16. Cosic I, Pirogova E, Vojisavljevic V, Fang Q. Electromagnetic properties of biomolecules. *FME Transactions* 2006; 34: 71-80.
17. Pirogova E, Vojisavljevic V, Cosic I. Biological effects of electromagnetic radiation. *INTECH open Access Publisher*; 2009.
18. Bischof M, Del Giudice E. Communication and the emergence of collective behavior in living organisms: a quantum approach. *Mol Biol Int* 2013; 2013: 19.
19. Vojisavljevic V, Pirogova E, Cosic I, editors. Influence of electromagnetic radiation on enzyme kinetics. *Engineering in Medicine and Biology Society; 20 th Annual International Conference of the IEEE*; 2007.
20. Bordner A, Mittelmann H. MultiRTA: A simple yet reliable method for predicting peptide binding affinities for multiple class II MHC allotypes. *BMC Bioinformatics* 2010; 11: 482.
21. Bordner A, Mittelmann H. Prediction of the binding affinities of peptides to class II MHC using a regularized thermodynamic model. *BMC Bioinformatics* 2010; 11: 41.
22. Wang M, Claesson MH. Classification of Human Leukocyte Antigen (HLA) Supertypes. *Immunoinformatics: Houston: Springer*; 2014. p. 309-17.
23. Kautsch SJ. *The nature of flat galaxies*: Basel: University of Basel; 2006.
24. Zhu Q, Vera C, Asaro RJ, Sche P, Sung LA. A hybrid model for erythrocyte membrane: a single unit of protein network coupled with lipid bilayer. *Biophys J* 2007; 93: 386-400.
25. Painter CA, Negroni MP, Kellersberger KA, Zavala-Ruiz Z, Evans JE, Stern LJ. Conformational lability in the class II MHC 310 helix and adjacent extended strand dictate HLA-DM susceptibility and peptide exchange. *Proc Natl Acad Sc USA* 2011; 108: 19329-34.
26. Dai S, Murphy GA, Crawford F, Mack DG, Falta MT, Marrack P, *et al.* Crystal structure of HLA-DP2 and implications for chronic beryllium disease. *Proc Natl Acad Sc USA* 2010; 107: 7425-30.
27. Hennecke J, Carfi A, Wiley DC. Structure of a covalently stabilized complex of a human $\alpha\beta$ T-cell receptor, influenza HA peptide and MHC class II molecule, HLA-DR1. *EMBO J* 2000; 19:5611-24.
28. Yin Y, Li Y, Kerzic MC, Martin R, Mariuzza RA. Structure of a TCR with high affinity for self-antigen reveals basis for escape from negative selection. *The EMBO J* 2011; 30: 1137-48.
29. Parry CS, Gorski J, Stern LJ. Crystallographic structure of the human leukocyte antigen DRA, DRB3* 0101: models of a directional alloimmune response and autoimmunity. *J Mol Biol* 2007; 371: 435-46.
30. Kim C-Y, Quarsten H, Bergseng E, Khosla C, Sollid LM. Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease. *Proc Natl Acad Sc USA* 2004; 101: 4175-9.
31. Tollefsen S, Hotta K, Chen X, Simonsen B, Swaminathan K, Mathews II, *et al.* Structural and functional studies of trans-encoded HLA-DQ2. 3 (DQA1* 03: 01/DQB1* 02: 01) protein molecule. *J Biol Chem* 2012; 287: 13611-9.
32. Li Y, Huang Y, Lue J, Quandt JA, Martin R, Mariuzza RA. Structure of a human autoimmune TCR bound to a myelin basic protein self-peptide and a multiple sclerosis-associated MHC class II molecule. *EMBO J* 2005; 24: 2968-79.
33. Deng L, Langley RJ, Brown PH, Xu G, Teng L, Wang Q, *et al.* Structural basis for the recognition of mutant self by a tumor-specific, MHC class II-restricted T cell receptor. *Nat Immunol* 2007; 8: 398-408.
34. Harkiolaki M, Holmes SL, Svendsen P, Gregersen JW, Jensen LT, McMahon R, *et al.* T cell-mediated autoimmune disease due to low-affinity crossreactivity to common microbial peptides. *Immunity* 2009; 30: 348-57.
35. Sethi DK, Schubert DA, Anders A-K, Heroux A, Bonsor DA, Thomas CP, *et al.* A highly tilted binding mode by a self-reactive T cell receptor results in altered engagement of peptide and MHC. *J Exp Med* 2011; 208: 91-102.
36. Yin Y, Wang XX, Mariuzza RA. Crystal structure of a complete ternary complex of T-cell receptor, peptide-MHC, and CD4. *Proc Natl Acad Sc USA* 2012; 109: 5405-10.
37. Siebold C, Hansen BE, Wyer JR, Harlos K, Esnouf RE, Svejgaard A, *et al.* Crystal structure of HLA-DQ0602 that protects against type 1 diabetes and confers strong susceptibility to narcolepsy. *Proc Natl Acad Sc USA* 2004; 101: 1999-2004.
38. Broughton SE, Petersen J, Theodossis A, Scally SW, Loh KL, Thompson A, *et al.* Biased T cell receptor usage directed against human leukocyte antigen DQ8-restricted gliadin peptides is associated with celiac disease. *Immunity* 2012; 37: 611-21.
39. Murthy VL, Stern LJ. The class II MHC protein HLA-DR1 in complex with an endogenous peptide: implications for the structural basis of the specificity of peptide binding. *Structure* 1997; 5: 1385-96.
40. Li Y, Depontieu FR, Sidney J, Salay TM, Engelhard VH, Hunt DF, *et al.* Structural Basis for the Presentation of Tumor-Associated MHC Class II-Restricted Phosphopeptides to CD4⁺ T Cells. *J Mol Biology* 2010; 399: 596-603.
41. Yin L, Crawford F, Marrack P, Kappler JW, Dai S. T-cell receptor (TCR) interaction with peptides that mimic nickel offers insight into nickel contact allergy. *Proc Natl Acad Sc USA* 2012; 109: 18517-22.
42. Dessen A, Lawrence CM, Cupo S, Zaller DM, Wiley DC. X-ray crystal structure of HLA-DR4 (DRA* 0101, DRB1* 0401) complexed with a peptide from human collagen II. *Immunity* 1997; 7: 473-81.
43. Lang HL, Jacobsen H, Ikemizu S, Andersson C, Harlos K, Madsen L, *et al.* A functional and structural basis for TCR cross-reactivity in multiple sclerosis. *Nat Immunol* 2002; 3: 940-3.

Recibido: 7 de octubre de 2014

Aceptado: 5 de mayo de 2015