

Tinjauan Pustaka: Peran Tapasin dalam Ekspresi Antigen pada Permukaan Sel

Bayu Mahendra

Bagian Obstetri dan Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar

ABSTRAK

Tapasin memainkan peran dalam proses yang menyebabkan sel-sel dapat membentuk formasi molekul peptida MHC kelas I yang berikatan dengan permukaan sel. Peptida terikat molekul MHC I berasal dari virus yang terdapat di endoplasmic reticulum (ER) dan dipresentasikan oleh permukaan sel agar terekspos pada limfosit T sitotoksik. Sel T sitotoksik mengenali kompleks MHC I dengan adanya peptida-peptida dan menyebabkan apoptosis dari sel yang terinfeksi virus. Mekanisme kompleks dari MHC I (yang terdiri dari transporter peptida TAP, tapasin dan calreticulin, dan protein disulfida isomerase Erp 57) memainkan peranan yang sangat penting. Pada kasus ini Tapasin memainkan peran kompleks dari MHC I untuk menentukan atau mengubah peptida dan molekul MHC I mengatur lokasi intrasellular. Disamping itu, Tapasin memainkan peran penting dalam ikatan peptida dan mengolah peptida-peptida tersebut, serta meningkatkan atau mengatur TAP1 dan TAP2.1,2 (MOG 2013; 21:37-39)

Kata kunci: tapasin, ekspresi antigen, MHC

ABSTRACT

Tapasin plays a role in a process that enables cells to the form of MHC class I molecules of peptides that bound to the cell surface. I MHC molecules bind peptides derived from viruses in the endoplasmic reticulum (ER) and is present on the cell surface to exposed to cytotoxic T lymphocytes. Cytotoxic T cells recognize MHC I complexes with peptides and cause apoptosis of cells infected with virus. The occurrence of complex mechanisms of MHC I (consisting of the TAP peptide transporter, tapasin and calreticulin, and protein disulfide isomerase ERp57) plays a very important role. Tapasin in this case has a complex role of MHC I to set or edit the peptide and the MHC I molecules regulate the location intrasellular. In addition Tapasin plays an important role in the peptide bond and the processing of these peptides, as well as serve to improve or regulate upward TAP1 and TAP2.1,2. (MOG 2013; 21:37-39)

Keywords: Tapasin, antigen expression, MHC

Correspondence: Bayu Mahendra, Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar, bayu_mahendra_nyoman@yahoo.com

PENDAHULUAN

Tapasin memainkan peran dalam sebuah proses yang memungkinkan sel untuk terbentuknya molekul MHC kelas I peptida yang terikat pada permukaan sel. Molekul-molekul MHC I mengikat peptida yang berasal dari virus pada retikulum endoplasma (ER) dan mempresentasikannya pada permukaan sel untuk dipaparkan pada limfosit T sitotoksik. Sel T sitotoksik akan mengenali kompleks MHC I dengan peptida ini dan menyebabkan terjadinya apoptosis sel-sel yang terinfeksi virus tersebut. Untuk terjadinya mekanisme ini kompleks MHC I (terdiri dari peptide transporter TAP, tapasin dan calreticulin, dan protein disulfida isomerase ERp57) memainkan peranan yang sangat penting. Tapasin dalam hal ini memiliki peranan dalam kompleks MHC I untuk mengatur atau mengedit peptida dan mengatur lokasi molekul MHC I pada intrasellular. Selain itu Tapasin sudah jelas diketahui berperan penting dalam ikatan peptida dan proses pengolahan peptida tersebut,

serta berperan untuk meningkatkan atau upregulate TAP1 dan TAP2.^{1,2}

TELAAH PUSTAKA

Peranan Tapasin

Setelah telah terikat MHC I alpha beta-2 mikroglobulin, dilepaskan dari calnexin protein pendamping. Sebuah kompleks protein kemudian berinteraksi dengan MHC I matang. Protein ini meliputi calreticulin, Erp57, dan tapasin. Tapasin berfungsi sebagai protein "jembatan" untuk menyatukan kompleks ini dengan kompleks protein transmembran pengiriman peptida, TAP. Kadang-kadang sampai empat kompleks MHC:tapasin terikat kompleks TAP tunggal. Tan et. al. meneliti pentingnya Tapasin dalam kompleks MHC I dan presentasi peptida. Telah diyakini sebelumnya bahwa versi Tapasin terlarut bebas akan menghasilkan MHC I

yang efektif untuk presentasi peptida, bahkan ketika tapasin kehilangan kemampuannya untuk mengikat TAP. Pada penelitian di atas mereka mendapatkan garis sel yang kekurangan tapasin dan memperkenalkan empat versi tapasin yang dapat diikatnya. Tipe 1 transmembran diterima mutasi titik, tipe 2 menerima tapasin tikus, tipe 3 menerima hibrida tapasin versi tikus/manusia, dan tipe 4 menerima tapasin wildtype manusia. Diketahui juga ternyata saat ikatan antara MHC I dan peptida adalah ikatan yang suboptimal, molekul MHCI memiliki waktu paruh yang lebih pendek (kurangnya stabilitas). Hanya Tapasin manusia tipe wildtype yang dapat membuat ikatan efektif antara ikatan peptida MHC I dan mengenali antigen.³ Cara bagaimana tapasin dapat membuat kompleks MHC I dengan peptida yang stabil adalah dengan melakukan peptida mengedit peptida. Ternyata diketahui bahwa HLA-DM dan tapasin memiliki peran yang mirip (jika tidak identicle) dalam mengedit peptida. Pada dasarnya mengedit peptida berarti bahwa tapasin dan HLA-DM dapat membuang peptida dari MHC I yang dapat menyebabkan kompleks yang tidak stabil. Setelah peptida dihapus, peptida lainnya akan dimuat dan seluruh kompleks diperiksa ulang untuk memeriksa kembali stabilitasnya.⁴

Peran lain dari Tapasin adalah untuk upregulate TAP1 dan TAP2. Pada penelitian oleh Garbi et. al. telah ditemukan bahwa tikus yang kekurangan tapasin, berkurang 100 kali lipat kemampuannya untuk mengekspresikan TAP.⁵ Bangia et. al menunjukkan bahwa daerah C-terminal Tapasin cukup untuk *up-regulate* TAP sebagaimana sebagai ikatan final dengan TAP. Mereka menemukan bahwa yang menyebabkan ikatan yang kuat ke TAP pada akhirnya adalah sekitar 50 asam amino.⁶ Para peneliti telah menemukan fungsi Tapasin yang lebih spesifik. Park dan Ahn mendiskusikan peran tapasin dalam pemuatan peptida afinitas tinggi kepada HLA-G. HLA-G adalah molekul MCH Ib yang berbeda dari molekul MHCIa karena hanya mengikat peptida yang lebih terbatas karena pengikatan peptida. Ketika tapasin tidak ada, molekul HLA-G berikatan dengan molekul peptida dengan afinitas rendah, serta terjadi proses didaur ulang peptida tanpa henti antara ER dan cis-Golgi. Apabila terdapat tapasin pada ER, molekul HLA-G mengikat peptida dengan afinitas tinggi dan akan diekspresikan pada permukaan sel. Jadi, dapat dikatakan dari hasil penelitian baru ini didapatkan manfaat khusus dari tapasin untuk membuat ikatan kompleks yang lebih stabil.⁷

Kelainan yang Berhubungan dengan Tapasin

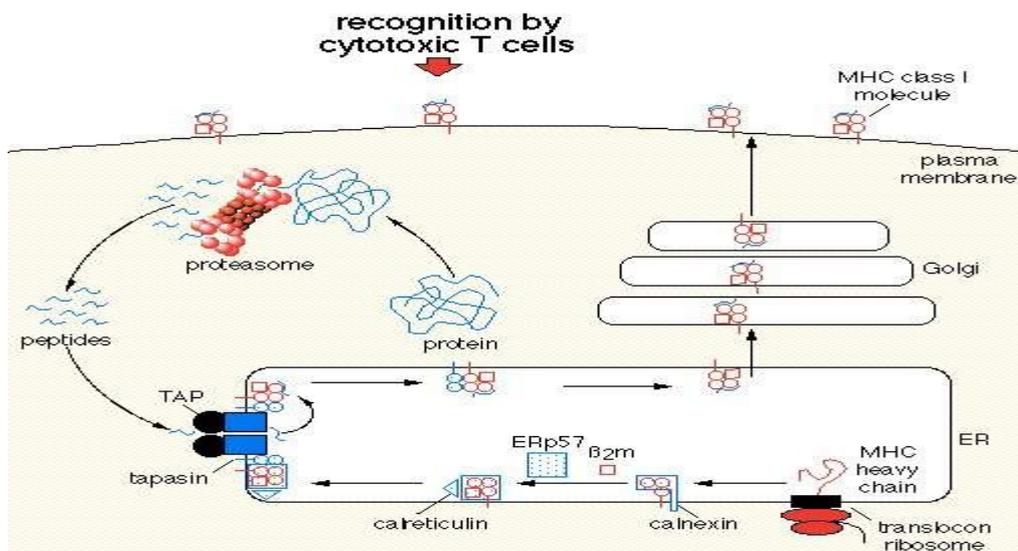
Dari penelitian Tan et. al. yang tapasin diperlukan untuk beban MHCI sesuai. Kita juga telah melihat bahwa tapasin yang mengatur regulasi TAP1/2. Oleh karena

itu, hilangnya tapasin dikaitkan dengan akan tampaknya menyebabkan fenotipe yang sama seperti kehilangan TAP.³ Ini sebenarnya kasus seperti yang ditunjukkan oleh Yabe et. al. Gangguan yang dikenal sebagai *bare lymphocyte syndrome* (BLS). Sebelumnya itu hanya terkait dengan hilangnya TAP. Studi ini mengidentifikasi pasien dengan gejala BLS (berkurangnya MHCI: peptida pada permukaan sel), tetapi TAP sepenuhnya normal. Mereka memutuskan bahwa tapasin pasien telah mengalami delesi 7,5 kb dan tapasin tidak ditemukan di dalam sel.⁸

Downregulasi dari TAP1, TAP2, LMP2 dan LMP7 diketahui menekan ekspresi molekul permukaan MHC kelas I. Downregulasi ini dapat terjadi apabila terdapat gangguan ekspresi Tapasin, dimana peran Tapasin salah satunya adalah meningkatkan regulasi TAP1 dan TAP2. Penurunan ekspresi LMP dan TAP ini telah dideteksi pada berbagai sel dan jaringan kanker, dan dapat seaja berhubungan dengan Tapasin. Baru-baru ini, pada penelitian terhadap TAP-1 dan LMP-2 pada tikus, insiden tumor tidak berbeda dari kontrol. Tetapi pada penelitian terhadap manusia, dua *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) pada gen-gen TAP-2 dan LMP-7 tampaknya berkaitan dengan peningkatan risiko kanker esofagus dalam kaitan dengan HPV.⁹

PEMBAHASAN

Karena MHC I mempresentasikan peptida dari dalam sel, maka akan mempengaruhi proteasome untuk memotong protein sitosol. peptida baru akan terbentuk dalam ukuran yang benar untuk dimuat oleh sebuah molekul MHCI (antara 8-10 asam amino).¹⁰ Kemudian peptida ini masuk ke ER melalui TAP kompleks. Pada titik ini mereka akan dimuat ke MHC I. MHC I rantai alpha yang dibawa oleh calnexin untuk mengikat rantai B2-mikroglobulin. Pada titik ini MHC I telah dibentuk tetapi perlu dipindahkan ke TAP. Erp57, tapasin, dan calreticulin berperan memindahkan kompleks MHC I ke TAP. Peran tapasin disini adalah membentuk jembatan untuk ikatan antara MHC I dan TAP. Setelah dekat TAP, MHC I dapat dimuat. Pemuatan atau loading peptide secara optimal membutuhkan editing peptide yang dapat dilakukan oleh tapasin. Setelah kompleks MHC I dan peptida terbentuk secara stabil, ia meninggalkan ER dan diekspresikan pada permukaan sel. Sel CD8 + akan mengenali MHC I tersebut. Jika peptide yang disajikan pada MHC I adalah peptida asing, maka sel akan dibunuh. Jadi, terlihat disini bahwa tapasin berperan penting dalam menciptakan kompleks MHC I dengan peptida yang stabil sehingga memungkinkan sistem kekebalan tubuh untuk mengidentifikasi sel yang terinfeksi dari dalam (virus dan/atau mikobakteri, dll).^{1,2}



Gambar 1. Sebuah gambaran dari degradasi protein oleh transportasi, formasi untuk proteasome dan TAP, pemindahan kompleks MHC I ke TAP yang diperantarai oleh Tapasin, dan ekspresi peptida pada permukaan sel, dan akhirnya pengenalan kompleks MHC I:peptida dari sitotoksik T-sel.^{1,2}

KESIMPULAN

Tapasin berfungsi sebagai protein "jembatan" untuk menyatukan kompleks ini dengan kompleks protein transmembran pengiriman peptida, TAP. Tapasin berperan penting dalam menciptakan kompleks MHC I dengan peptida yang stabil sehingga memungkinkan sistem kekebalan tubuh untuk mengidentifikasi sel yang terinfeksi dari dalam (virus dan/atau mikobakteri, dll).

DAFTAR PUSTAKA

1. Wright CA, Kozik P, Zacharias M, Springer S. Tapasin and other chaperones: models of the MHC class I loading complex. *Biol Chem.* 2004; 385(9):763-78.
2. Dong G, Wearsch PA, Peaper DR, Cresswell P, Reinisch KM. Insights into MHC class I peptide loading from the structure of the tapasin/ERp57 heterodimer. *Immunity.* 2009; 30(1):21-32.
3. Tan P, Momburg F. Tapasin-the keystone of the loading complex optimizing peptide binding by MHC class I molecules in the endoplasmic reticulum. *Mol Immunol.*2002; 39(3-4):217-33.
4. Brocke P, Garbi N, Momburg F, Hammerling GJ. HLA-DM, HLA-DO and tapasin: functional

similarities and differences. *Curr Opin Immunol.* 2002; 14(1):22-9.

5. Garbi N, Tiwari N, Momburg F, Hammerling GJ. A major role for tapasin as a stabilizer of the TAP peptide transporter and consequences for MHC class I expression. *Eur J Immunol.* 2003; 33(1):264-73.
6. Bangia N, Lehner PJ, Hughes EA, Surman M, Cresswell P. The N-terminal region of tapasin is required to stabilize the MHC class I loading complex. *Eur J Immunol.* 1999; 29(6):1858-70.
7. Park B, Ahn KJ An essential function of Tapasin in quality control of HLA-G molecules. *Biol Chem* 2003.
8. Yabe T, Kawamura S, Sato M, Kashiwase K, Tanaka H, Ishikawa Y, Asao Y, Oyama J, Tsuruta K, Tokunaga K, Tadokoro K, Juji T. A subject with a novel type I bare lymphocyte syndrome has tapasin deficiency due to deletion of 4 exons by Alu-mediated recombination. *Blood* 2002; 100(4):1496-8.
9. Cao B, Tian X, Li Y, Jiang P, Ning T, Xing H, et al. LMP7/TAP2 Gene Polymorphisms And Hpv Infection In Esophageal Carcinoma Patients From A High Incidence Area In China. *Carcinogenesis.* 2005; 26:1280-1284.
10. Chen M, Stafford WF, Diedrich G, Khan A, Bouvier M. A characterization of the luminal region of human tapasin reveals the presence of two structural domains. *Biochemistry.* 2002; 41(49):14539-45.