

El Rol de las Secuencias Repetitivas de los Propulsores β en la Respuesta Inmune: el Caso de las Cianobacterias

The Role of Repetitive Sequences of β Propellants in the Immune Response: the Case of Cyanobacteria

Daniel Moraga M.¹ & Felipe Figueroa^{1,2}

MORAGA, M. D. & FIGUEROA, F. El rol de las secuencias repetitivas de los propulsores β en la respuesta inmune: el caso de las Cianobacterias. *J. health med. sci.*, 4(2):123-129, 2018.

RESUMEN: Secuencias repetitivas de aminoácidos están presentes en los receptores Toll-like de la respuesta inmune innata y adaptativa. Un ejemplo de éstas son los Repetidos Ricos en Leucina, que participan en la maquinaria de reconocimiento de antígenos en plantas y animales. Este estudio, apunta al análisis de las secuencias repetitivas del Propulsor β en cuatro especies de Cianobacterias del orden Nostocales. Un propulsor β tiene una estructura semejante a una hélice con aspas. Cada aspa contiene secuencias repetitivas de alrededor de 41 a 42 aminoácidos, las cuales denominamos hojas. El análisis, demuestra la existencia de una alta variabilidad en las secuencias de aminoácidos de 967 hojas provenientes de un grupo de 92 proteínas de Cianobacterias que presentan dominios propulsores β . De interés, esta variabilidad no es uniforme en las secuencias analizadas, en las que algunas posiciones de aminoácidos son altamente variables mientras que otras son relativamente conservadas. Se discute el posible rol biológico de la enorme variabilidad encontrada y se compara con las que son consideradas las proteínas más polimórficas del sistema inmune, las del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH). Se postula que tanto las CMH como los propulsores β , están evolucionando bajo una fuerte selección positiva y que los sitios de alta variabilidad en las hojas, podrían ser los específicos para reconocer y acoplar antígenos por ejemplo, aquellos derivados de bacteriófagos. En este contexto, es particularmente interesante observar que el propulsor β no tiene una presencia universal entre las bacterias y que su existencia está altamente restringida a Cianobacterias. Las Cianobacterias son especies unicelulares pero, que frecuentemente forman colonias multicelulares. La presencia de hojas altamente variables en Cianobacterias con una organización multicelular, podría ser un mecanismo defensivo para eliminar células dañadas o infectadas y de esta manera proteger a toda la comunidad. En otras palabras, para cumplir con la misma función protectora de la apoptosis eucariota.

PALABRAS CLAVE: secuencias repetitivas, Cianobacterias, inmunidad innata, evolución.

INTRODUCCIÓN

La distinción entre lo propio y lo ajeno es la base primordial en que se sostienen las inmunidades innatas y adaptativas. La respuesta inmune innata es la forma más primitiva de respuesta frente a agresiones de patógenos tales como bacterias, hongos, parásitos o virus. Este tipo de inmunidad existe tanto en plantas como en animales vertebrados e invertebrados. La respuesta inmune adaptativa en cambio es más evolucionada y se encuentra sólo en animales vertebrados, desde ciclostomas hasta mamíferos. En

ambos tipos de respuesta, el paso inicial es el reconocimiento de lo ajeno por receptores específicos (Randolph, 2018; Delves *et al.*, 2012).

En la inmunidad innata, los receptores son específicos para determinados patrones presentes en los agentes infecciosos y por ello se denominan Receptores de Reconocimiento de Patrones o PRR (del inglés Pattern Recognition Receptors). Los PRR son una parte crucial de la inmunidad innata en eucariotas que

¹Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Tarapacá, Arica, Chile.

²Centro de Estudios del Hombre en el Desierto (CEHDE), Arica, Chile.

desencadenan una primera defensa activa contra los microbios. (Creagh & O'Neill, 2006; Akira *et al.*, 2006). Los patrones son moléculas esenciales para la supervivencia y mantención de la patogenicidad de los agentes infecciosos y son conocidos como Patrones Moleculares Asociados a Patógenos o PAMPs (del inglés Pathogen Associated Molecular Pattern).

Entre los PRR mejor estudiados están los receptores Toll-like o TLR. Los TLR son una familia de proteínas transmembranas con un dominio extracelular caracterizadas por Repeticiones Ricas en Leucina o LRR (del inglés Leucine-Rich Repeat), (Medzhitov & Janeway, 2000).

Los receptores Toll originalmente fueron descritos como una mutación en la mosca *Drosophila melanogaster*, que afectaba el normal desarrollo dorso ventral embrionario (Hashimoto *et al.*, 1988). Posteriormente, se descubrió que las proteínas Toll eran componentes de la inmunidad innata (Brightbill & Moddlin 1998) y en concordancia a estos últimos se les conoce como receptores semejantes al Toll (Toll-like). Se han descrito más de una docena de receptores Toll-like. Ejemplo de ellos son TLR-2, que reconocen lipoproteínas bacterianas, TLR-5, para flagenina de bacterias, TLR-11 para ácido hialurónico de *Toxoplasma* o el TLR-13 específico para tRNA viral.

Un tipo no convencional de receptores inmunes son los denominados receptores de linfocitos variables (VLR) que fueron descubiertos recientemente en lampreas y hagfishes (Ciclostomas). Los VLR se unen a los antígenos usando LRR y son los únicos receptores de la maquinaria inmune adaptativa que no utilizan a inmunoglobulinas para el reconocimiento (McCurley *et al.*, 2012).

Homólogos de proteínas propias del sistema inmune innato de eucariontes se han descrito en bacterias (Koonin & Aravind, 2002). Entre ellos están los miembros de la familia de las enzimas caspasas, los dominios TIR, AP-ATPasas y NACHT ATPasas. Las AP-ATPasas de Cianobacterias tienen similitudes estructurales tanto con la proteína apoptótica APAF-1, como con la proteína CED-4 de *Caenorhabditis elegans* (Riedl *et al.*, 2005; Koonin & Aravind; Leipe *et al.*, 2004). Los APAF-1/CED4 están implicados en la muerte apoptótica desencadenada por el citocromo c mitocondrial, y su dominio de reconocimiento es una secuencia repetitiva conocida como propulsor β o simplemente WD-40. Esta secuencia repetitiva constituye el dominio hélice- β de las proteínas STAND ATPasas (Chaudhuri *et al.*, 2007; Leipe *et al.*).

Un propulsor β es el dominio toroidal de una proteína caracterizado por aspás (similares a las aspás de una hélice), que varíannormalmente en número entre 4 y 14. El número de aspás le confiere funciones específicas de ligando a una proteína. Por ejemplo, proteínas con propulsores β de 4 aspás tienen funciones generales, mientras que a mayor número de aspás, se observa un aumento de la especificidad del ligando a los que se une la proteína. Cada aspa está formada por secuencias repetitivas (hojas) que se inclinan levemente hacia el centro formando el centro del toroide. Cada hoja está compuesta por aproximadamente 40 aminoácidos, con un motivo conservado de ácido triptófano-aspártico (WD) ubicado al final de la cadena β , en el medio de cada unidad. Los propulsores β se encuentran presentes en una amplia variedad de proteínas eucarióticas que llevan a cabo variadas funciones como transducción de señales, procesamiento de pre-ARNm, ensamblaje de citoesqueleto, activación transcripcional y control del ciclo celular (Neer *et al.*, 1994; Smith *et al.*, 1999; Li & Roberts, 2001).

Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue analizado las secuencias repetitivas del propulsor β en cuatro especies de Cianobacterias del orden Nostocales.

MATERIAL Y MÉTODO

Las secuencias. En conjunto, se extrajeron desde el Banco de datos del NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>), 99 secuencias de propulsores β presentes en especies del orden *Nostocales* mediante el programa PSI-BLAST y la secuencia GI: 186680550 como consulta (Chaudhuri *et al.*). Se obtuvieron 33 secuencias perteneciente a la especie *Nostoc punctiforme* PCC 73102 (abreviado como Nopu), 28 a *Anabaena variabilis* ATCC 29413 (Anva); 27 a *Nostoc* sp. PCC 7120 (Nosp), y 11 a *Nodularia spumigena* NCBI (Nospu).

Análisis de las secuencias. En las proteínas se identificaron los propulsores β , para posteriormente considerar a cada uno de ellos como una secuencia de aminoácidos independiente y única. Las secuencias se alinearon con la ayuda del programa Clustal Omega (Sievers *et al.*, 2011). Luego de eliminar 7 secuencias cuya alineación resultó ambigua, el análisis subsiguiente incluyó 92 proteínas y abarcó un total de 967 hojas por sus secuencias de aminoácidos. Las reconstrucciones filogenéticas se realizaron utilizando el programa Mega 7 (Kumar *et al.*, 2016).

Cálculos Ka/Ks. Para analizar la posibilidad de que cada una de las hojas esté bajo la influencia de selección positiva, se utilizó un enfoque de Máxima Verosimilitud (ML por su sigla en inglés) con la ayuda del servidor Selecton (<http://selecton.bioinfo.tau.ac.il>). Se obtuvieron las proporciones w entre las sustituciones no sinónimas (Ka) y sinónimas (Ks). Se asumió que sitios con valores w iguales o superiores a 1 evolucionan bajo selección positiva. Los valores w se calcularon para todas las secuencias, pero ordenadas en pequeños grupos individuales estrechamente relacionadas.

RESULTADOS

El número de Hojas en propulsores β en Nostocales. De todo el conjunto de 99 proteínas incluidas en el presente estudio, observamos una fuerte preponderancia de propulsores β con 7 y 14 hojas. Cuarenta de las proteínas (39,6 %) contenía 7 hojas y 39 (42,5 %) contenía 14 hojas. Las 20 proteínas restantes presentaban diferentes cantidades de hojas en un rango entre 2 - 31.

Divergencia entre las Hojas de un propulsor β particular. En las comparaciones por parejas y las secuencias analizadas, la distancia genética (DG) promedio entre las hojas (Tabla I), varía entre 0,03 (GI: 186686617) a 1,23 (GI: 75907562). Según las DG promedio de las hojas, los propulsores β se pueden dividir en dos grupos. El primer grupo incluye 15 propulsores β (13,8 % de los 92 propulsores β) en las cuales las DG promedio varían entre 0,03 y 0,49. En un segundo grupo se agrupan los 77 propulsores β restantes (83,7 %), en las cuales la DG promedio entre sus hojas es mayor a 0,50. En general, los valores inferiores de los rangos se pueden explicar como el resultado de la diversificación de los propulsores derivadas de la amplificación reciente de las hojas a partir de una solo propulsor β ancestral. Las partes superiores son el resultado de eventos de amplificación muy antiguos, quizás más antiguos que las especies de las *Nostocales* incluidas en el presente estudio. Alternativamente, las partes superiores se pueden explicar por eventos de tipo recombinación entre las hojas. De las 967 hojas examinadas, 65 (6,7%) tienen una contraparte idéntica. De estos, 14 correspondían a las hojas terminales cortas, y seis se derivaban de una sola aspa. Todos los demás diferían entre sí con un alto número de sustituciones de aminoácidos que son la característica en todas las comparaciones por pa-

res. Incluso en la tercera y cuarta hoja mejor conservada del primer grupo, el número de sustituciones entre las hojas varió de uno a cinco y de uno a ocho reemplazos, respectivamente. En el propulsor β mejor conservado del segundo grupo, el número de sustituciones osciló entre ocho y veintidós.

Grupos y subgrupos de las Hojas aisladas. Se identificaron y aislaron la totalidad de las hojas presentes en los 92 propulsores β en estudio. En su conjunto se obtuvieron 967 hojas cuyas secuencias de aminoácidos, se alinearon con la ayuda del programa Clustal Omega, para luego agruparlas de acuerdo a sus relaciones filogenéticas. El análisis permitió segregarse las secuencias en 10 grupos principales y las secuencias dentro de cada grupo en subgrupos. Los grupos fueron designados como A (105 secuencias), B (93), C (81), D (58), E (113), F (172), G (36), H (133) I (54) y J (122), y los subgrupos con una letra minúscula después de la designación del grupo. Las secuencias que no encajaban en la clasificación de los subgrupos quedaron sin designar.

Las diferencias promedio entre las secuencias dentro de los subgrupos variaron entre los 12,4 y 13,4 aminoácidos (subgrupos Ga y Da) a 22,2 y 20,9 (subgrupos Fa y Ja). Los subgrupos Ga y Da incluyen las hojas de los propulsores β en las que todas las hojas muestran una divergencia muy baja. (GI: 186681693 y GI: 186681873, respectivamente). Las diferencias promedio entre estas secuencias fueron 16,27 y 14,13, respectivamente. En las comparaciones intergrupales excluyendo a los subgrupos Ga y Fa, las diferencias promedio oscilaron entre los 17,8 (par Cb-Fb) y 25,0 (par Eb-Fa).

Selección positiva opera en posiciones específicas de las hojas. Aunque las hojas son muy divergentes entre sí, esta característica no es uniforme a lo largo de los 42 aminoácidos de las hojas. Algunas posiciones son muy variables, mientras que otras están bien conservadas. Independientemente del grupo al que pertenecen las secuencias, algunos de los residuos más conservados son V1, F6, S7, P8, D9, D19, T21, W25, G38 y H39. Las posiciones más variables se encuentran en los residuos 2, 12, 18, 20, 27, 31 37, 40, 41 y 42. En la Figura 1 se muestra una representación gráfica de la variabilidad de las hojas a lo largo de las secuencias de aminoácidos 41 / 42.

Para investigar si las diferentes fuerzas de selección están operando sobre posiciones 1, 2 o 3 de cada uno de los codones codificantes de las secuen-

Tabla I. Distancias genéticas (DG) entre las hojas de diferentes secuencias repetitivas.

Propulsores β	DG	Propulsores β	DG	Propulsores β	DG
23129787_4Nopua	0.03	75908062_14Anva	0.68	75910071_7Anva	0.86
186686617_14Nopu	0.03	75812414_7Anva	0.68	17227779_14Nosp	0.88
186681693_14Nopu	0.09	119510305_7Nospu	0.68	2462071_3Nosp	0.88
119512021_7Nospu	0.12	75909286_14Anva	0.69	186684886_14Nopu	0.89
75908403_8Anva	0.15	75910878_7Anva	0.69	186686180_14Nopu	0.91
186681444_14Nopu	0.18	75906264_14Anva	0.69	75909287_14Anva	0.92
75909181_16Anva	0.19	186681055_7Nopu	0.69	186687001_14Nopu	0.92
119512022_7Nospu	0.19	186680797_10Nopu	0.70	186684120_7Nopu	0.94
75908402_14Anva	0.24	17227525_14Nosp	0.70	186685830_2Nopu	0.96
186681873_14Nopu	0.27	17232051_7Nosp	0.70	75911228_14Anva	0.96
75907778_14Anva	0.35	186686879_19Nopu	0.71	75907763_7Anva	0.96
119510750_7Nospu	0.36	186686820_31Nopu	0.71	119512107_7Nospu	0.97
119511037_14Nospu	0.41	75908842_14Anva	0.71	17232251_7Nosp	0.98
17230958_15Nosp	0.43	75909063_7Anva	0.72	17229844_7Nosp	0.99
186682497_14Nopu	0.49	17227934_7Nosp	0.72	119509146_7Nospu	0.99
17232326_14Nosp	0.54	17227780_14Nosp	0.73	17233145_14Nosp	1.00
75908325_14Anva	0.55	17229616_14Nosp	0.73	75906398_7Anva	1.00
75911051_7Anva	0.56	17229616_14Nosp	0.73	17232917_3Nosp	1.02
17230611_7Nosp	0.57	17228167_6Nosp	0.73	186683388_7Nopu	1.03
186681982_7Nopu	0.58	186686488_7Nopu	0.74	17233117_7Nosp	1.05
186685825_7Nopu	0.58	186685368_14Nopu	0.74	75812377_7Anva	1.08
186682047_7Nopu	0.59	186680698_7Nopu	0.74	186682570_7Nopu	1.08
186682464_14Nopu	0.59	17227743_7Nosp	0.75	17232369_7Nosp	1.09
17228254_16Nosp	0.62	186680883_14Nopu	0.75	75908366_7Anva	1.10
186680689_14Nopu	0.63	186686880_7Nopu	0.76	75911009_13Anva	1.10
186684531_7Nopu	0.65	17230292_14Nosp	0.76	186681051_7Nopu	1.11
186684904_14Nopu	0.65	75909029_14Anva	0.79	75907562_6Anva	1.23
17228160_14Nosp	0.66	75909482_14Anva	0.80	186680556_16Nopu	1.26b
119509317_14Nospu	0.66	75909101_14Anva	0.81	186683971_8Nopu	1.31b
2462069_4Nosp	0.66	17230661_7Nosp	0.81	119512734_7Nospu	1.32b
119509801_7Nospu	0.66	17230283_14Nosp	0.83	75906511_8Anva	1.33b
119509783_14Nospu	0.67	17227974_14Nosp	0.84	17229242_7Nosp	1.34b
75908713_7Anva	0.67	75907846_14Anva	0.85	17233206_10Nosp	1.41b
				186684925_6Nopu	1.98b

a Números antes del nombre de las especies indican el número de hojas del propulsor β

b Debido a las largas inserciones y una alineación ambigua, estas secuencias no se consideraron en el posterior análisis.

Tabla II. Posiciones en las secuencias de aminoácidos que muestran selección positiva.

Grupo / Subgrupos	N	2	12	18	20	27	31	37	40	41
Aa	36	1.4	1.0	1.5*	1.5*	0.85	1.5	1.3	0.2	1.5*
Ba2	26	0.84	0.58	0.66	0.26	0.36	0.51	0.61	0.39	0.44
Bb2	24	0.44	0.41	2.8*	1.3	0.45	0.45	0.53	0.35	0.45
Cab	19	1.4	1.4	1.4	1.5*	0.35	0.53	1.3	0.66	0.37
Da	30	1.5*	1.2	1.5*	0.95	0.38	0.51	1.5*	0.57	1.5*
Eb	24	0.63	2.3	2.3*	0.44	0.31	0.075	0.27	2.3*	2.1
Fa 1b	10	0.99	0.027	1.1	0.19	0.048	0.27	0.81	0.42	0.37
Fa 1a	19	0.53	0.9	1.4	0.92	0.25	1.1	1.4	1.5	1.1
Ga1	18	1.4	0.39	1.5*	0.45	0.65	0.23	0.54	1.2	0.4
Ha2	22	0.66	0.22	0.38	0.44	0.044	1.4	0.53	0.48	0.32
Ha3	13	1.5*	0.74	0.72	0.73	0.75	0.76	0.74	0.73	0.72
Ialb3a	18	0.26	0.3	0.23	0.2	0.42	0.37	0.48	.029	0.15
Jb	29	2.9*	0.25	2.9*	1.2	0.08	0.37	0.24	0.6	2.9*

N = número de hojas incluidas en los grupos / subgrupos indicados.

* Indican que los intervalos altos y bajos son >1.

cias, calculamos la relación $w=K_a/K_s$, para cada posición del codón. Se supone que una relación igual o superior a uno es significativa de selección positiva en ese sitio. En la Tabla II se muestran las posiciones en las que hemos detectado sitios seleccionados posi-

vos. Como era de esperar, todos estos sitios corresponden a aquellos en los que se detectó una alta variabilidad. Más importante es que todos estos sitios están ubicados en la superficie en la estructura del propulsor β .

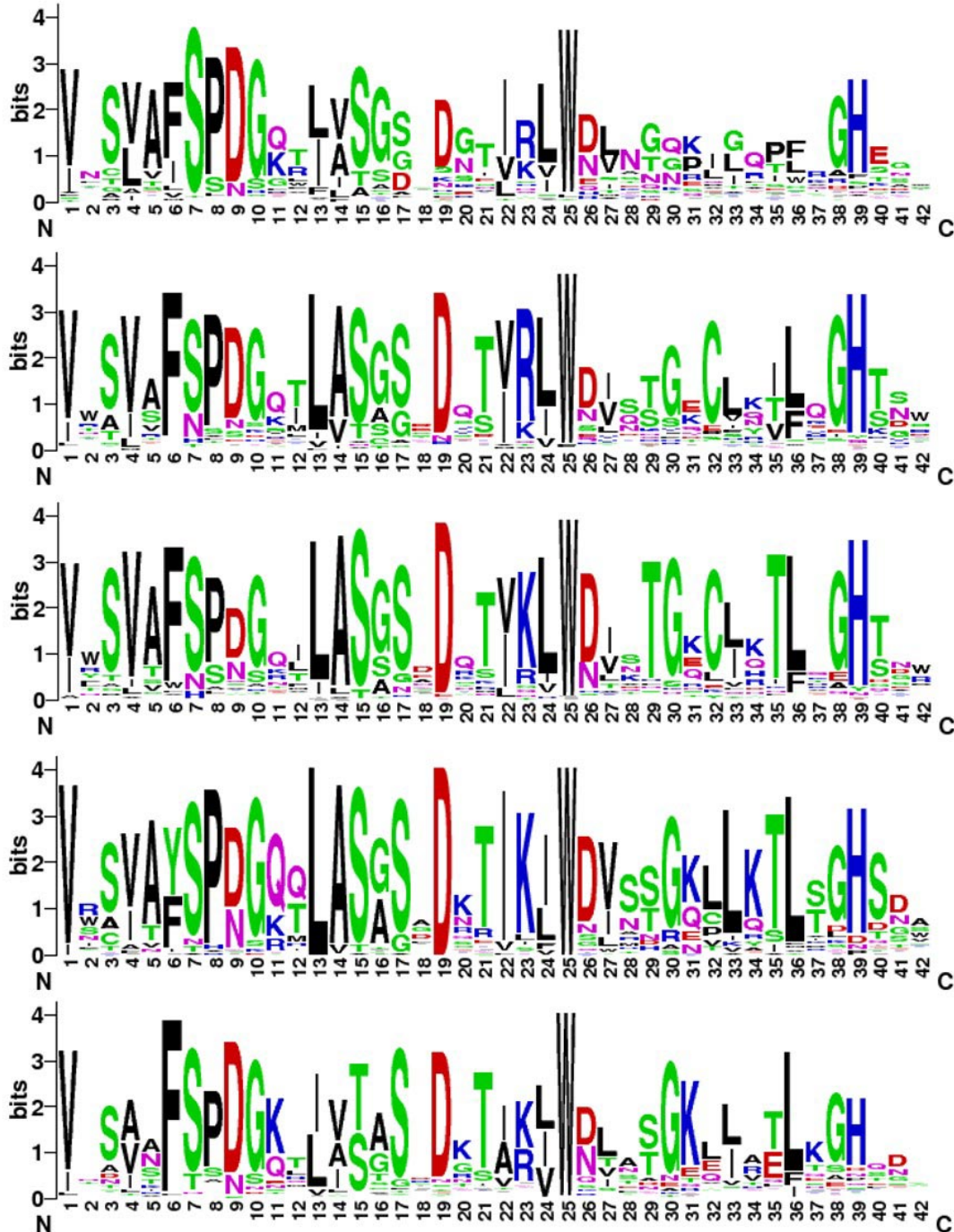


Fig. 1. Representación gráfica de la variabilidad de las posiciones de aminoácidos en las secuencias de 5 hojas representativas del total de la colección. Los números en las abscisas indican los sitios de los aminoácidos en las secuencias. Los números en las ordenadas (bits) representan las frecuencias en que cada aminoácido está presente en cada sitio.

DISCUSIÓN

El análisis de las repeticiones en el propulsor β de las especies del orden *Nostocales* de Cianobacterias incluidas en este estudio, evidencia en primer lugar un amplio grado de variación cuando se comparan las secuencias de aminoácidos entre diferentes hojas. En comparaciones por pares, el 93 % de las hojas muestran diferencias entre ellas y el número de diferencias puede alcanzar hasta un 60% en la extensión de los 41 / 42 aminoácidos de las secuencias. Segundo, el grado de variabilidad no es uniforme a lo largo de las secuencias, con sitios altamente variables y otros que son relativamente constantes. Tercero, ciertas posiciones en las secuencias de aminoácidos con una alta variabilidad, aparentemente evolucionan bajo la influencia de una fuerte selección positiva y que estos sitios se ubicarían en la superficie en la estructura del propulsor β (Xu & Min, 2011).

Pero, ¿Cuál podría ser el significado biológico de esta enorme variabilidad descrita? Una especulación acerca de este significado puede empezar con el análisis de la función de otras proteínas que presentan también una alta variabilidad. Unas de estas proteínas son las moléculas de clase I y II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH). El rol de las moléculas CMH es reconocer y ensamblar péptidos derivados de antígenos intracelulares o extracelulares y presentarlos a receptores específicos ubicados en la superficie de linfocitos T CD4 o CD8 (Zinkernagel & Doherty, 1979; Klein & Sato, 2000). Las moléculas CMH son las proteínas de vertebrados más polimórficas que se conocen y este polimorfismo se hereda en forma trans-específica, es decir se origina antes de la diversificación de las especies (Figueroa *et al.*, 1988). Además, en las moléculas CMH los sitios de reconocimiento de antígenos evolucionan bajo la influencia de una fuerte selección positiva (Hughes & Nei, 1988). Teniendo en cuenta estas similitudes con las proteínas MHC, es tentador especular sobre un posible papel del propulsor β de cianobacterias en un escenario de respuesta inmune. Así, los sitios de alta variabilidad en los propulsores β podrían ser específicos para reconocer y acoplar ligandos, por ejemplo péptidos derivados de bacteriófagos.

En este contexto, es particularmente interesante observar que el propulsor β no tiene una presencia universal entre las bacterias y que su existencia

está altamente restringida a cianobacterias. Las cianobacterias son especies unicelulares pero que frecuentemente forman colonias multicelulares. La presencia de propulsores β altamente variables en cianobacterias con una organización multicelular, podría actuar como un mecanismo defensivo para eliminar células dañadas o infectadas y de esta manera proteger a toda la comunidad. En otras palabras, para cumplir una función similar a la apoptosis eucariota.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Sr. Ricardo A. Reyes por su ayuda en el soporte técnico en el manejo de software.

MORAGA, D. & FIGUEROA, F. The role of repetitive sequences of β propellants in the immune response: the case of Cyanobacteria. *J. health med. sci.*, 4(2):123-129, 2018.

ABSTRACT: Repetitive sequences of amino acids are present in the Toll-like receptors of the innate and adaptive immune response. One of them are the Repeats Rich in Leucine that participate in the mechanisms of recognition of antigens in plants and animals. In this work, we have analyzed repetitive sequences of the β propeller in four Cyanobacteria species of the Nostocales order. A β propeller has a structure similar to a helix with repetitive sequences of 41/42 amino acid long. In this study, we have found high variability in the amino acid sequences of 967 blades from a group of 92 proteins of Cyanobacteria with β propeller domains. Of interest, this variability is not uniform along the blades, given that some amino acid positions are highly variables while others are relatively well conserved. The possible biological role of the enormous variability of the β propellers is discussed. Then, we compared this variability with that considered the most polymorphic proteins of the immune system, the Major Histocompatibility Complex (MHC). It is postulated, that both MHCs and β Propellers are evolving under strong positive selection and sites of high variability in the blades could be specific for recognizing and coupling antigens, for example some derived from bacteriophage. In this context, it is particularly interesting to note, that β Propellers does not have a universal presence among bacteria but they are highly restricted to Cyanobacteria. Cyanobacteria are unicellular, but often form multicellular colonies. The presence of highly variable blades in cyanobacteria with a multicellular organization could be a defensive mechanism to eliminate damaged or infected cells and in this way protect the entire community. In other words, to fulfill the same protective function as eukaryotic apoptosis.

KEYWORDS: repetitive amino acid sequences, Cyanobacteria, innate immunity, evolution.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akira, S.; Uematsu, S. & Takeuchi, O. Pathogen Recognition and Innate Immunity. *Cell*, 124(4):783-801, 2006.
- Brightbill, H. D. & Moddlin, R. L. Toll-like receptors: molecular mechanisms of the mammalian immune response. *Immunol.* 101(1):1-10, 1998.
- Chaudhuri, I.; Söding, J. & Lupas, A. N. Evolution of the propeller fold. *Proteins*, 71(2):795-803, 2008.
- Creagh, E. M. & O'Neill, L. A. J. TLRs, NLRs & RLRs: a trinity of pathogen sensors that co-operate in innate immunity. *Trends in Immunol.*, 27(8):352-7, 2006.
- Delves, P. J.; Martin, S. J.; Burton, D. R. & Roitt, I. M. *Roitt's Essential Immunology*. 12th Wiley-Blackwell ed, 2012.
- Figueroa, F.; Günther, E. & Klein, J. MHC polymorphism pre-dating speciation. *Nature*, 335(6187):265-7, 1988.
- Hashimoto, C.; Kathy, L.; Hudson, K. L. & Kathryn, V.; Anderson, K. V. The Toll gene of *Drosophila*, required for dorsal-ventral embryonic polarity, appears to encode a transmembrane protein. *Cell*, 52(2):269-79, 1988.
- Hughes, A. L. & Nei, M. Pattern of nucleotide substitution at major histocompatibility complex class I loci reveals overdominant selection. *Nature*, 335(6186):167-70, 1988.
- Klein, J. & Sato, A. The HLA system. First of two parts. *N. Engl. J. Med.*, 343(10):702-9, 2000.
- Koonin, E. V. & Aravind, L. Origin and evolution of eukaryotic apoptosis: the bacterial connection. *Cell Death and Differ.*, 9(4):394-404, 2002.
- Kumar, S.; Stecher, G. & Tamura, K. MEGA7: Molecular evolutionary genetics analysis version 7.0 for bigger datasets. *Mol. Biol. Evol.*, 33(7):1870-4, 2016.
- Li, D. & Roberts, R. WD-repeat proteins: structure characteristics, biological function, and their involvement in human diseases. *Cell Mol. Life Sci.*, 58(14):2085-97, 2001.
- Leipe, D. D.; Koonin, E. V.; Aravind, L. STAND, a class of P-loop NTPases including animal and plant regulators of programmed cell death: multiple, complex domain architectures, unusual phyletic patterns, and evolution by horizontal gene transfer. *J. Mol. Biol.*, 343(1):1-28, 2004.
- McCurley, N.; Hirano, M.; Das, S. & Cooper, M. D. Immune related genes underpin the evolution of adaptive immunity in jawless vertebrates. *Curr. Genomics*, 13(2):86-94, 2012.
- Medzhitov, R. & Janeway, C. A. Jr. An ancient system of host defense. *Curr. Opin. Immunol.*, 10(1):12-5, 1998.
- Neer, E. J.; Schmidt, C. J.; Nambudripad, R. & Smith, T. F. The ancient regulatory-protein family of WD-repeat proteins. *Nature*, 371(6495):297-300, 1994.
- Randolph, G. J. Editorial overview: Innate immunity: The finely tuned STING of innate immunity. *Curr. Opin. Immunol.*, 50:v-vii, 2018.
- Riedl, S. J.; Li, W.; Chao, Y.; Schwarzenbacher, R. & Shi Y. Structure of the apoptotic protease-activating factor 1 bound to ADP. *Nature*, 434 (7035):926-33, 2005.
- Sievers, F.; Wilm, A.; Dineen, D.; Gibson, T. J.; Karplus, K.; Li, W.; Lopez, R.; McWilliam, H.; Remmert, M.; Söding, J.; Thompson, J. D. & Higgins, D. G. Fast, scalable generation of high-quality protein multiple sequence alignments using Clustal Omega. *Mol. Sys. Biol.*, 7:539, 2011.
- Smith, T. F.; Gaitatzes, C.; Saxena, K. & Neer, E. J. The WD repeat: a common architecture for diverse functions. *Trends Biochem Sci.*, 24(5):181-5, 1999.
- Xu, C. & Min, J. Structure and function of WD40 domain proteins. *Protein Cell*, 2(3):202-14, 2011.
- Zinkernagel, R. M. & Doherty, P.C. MHC-restricted cytotoxic T cells: studies on the biological role of polymorphic major transplantation antigens determining T-cell restriction-specificity, function, and responsiveness. *Adv. Immunol.*, 27:51-177, 1979.

Dirección para correspondencia:
Felipe Figueroa
Escuela de Medicina
Facultad de Ciencias de la Salud
Arica
PERÚ

Email: ffigueroauta@gmail.com

Recibido : 10-01-2018

Aceptado: 20-02-2018