

A stylized illustration of an Antigen Presenting Cell (APC) and a T cell. The APC is a large, blue, star-shaped cell with several processes extending outwards. It contains various organelles: a large purple nucleus, a yellow Golgi apparatus, and a red mitochondrion with a yellow center. A green rod-like structure with a yellow, beaded head is positioned above the APC. To the left, an orange, oval-shaped structure with black dots is visible. The T cell is a smaller, purple, oval-shaped cell with a blue nucleus, positioned to the right of the APC. It has a blue, branched structure extending towards the APC, which is interacting with a yellow, branched structure on the APC's surface. The background is a light, textured yellow.

Complexo Principal de Histocompatibilidade

Alessandra Barone

MHC

- Complexo principal de histocompatibilidade (MHC) ou antígeno leucocitário humano (HLA)
 - Conjunto de proteínas associadas a membrana celular e específicas na apresentação de fragmentos de antígenos proteicos a determinadas células do sistema imune

MHC

- Reconhecimento do que é próprio
- Descoberto em leucócitos humanos
- Responsáveis pela sinalização entre linfócitos e células apresentadoras de antígeno
- Presença de anticorpos contra HLA em indivíduos poli transfundidos e transplantados
- Relacionados a casos de rejeição de enxertos entre indivíduos

MHC

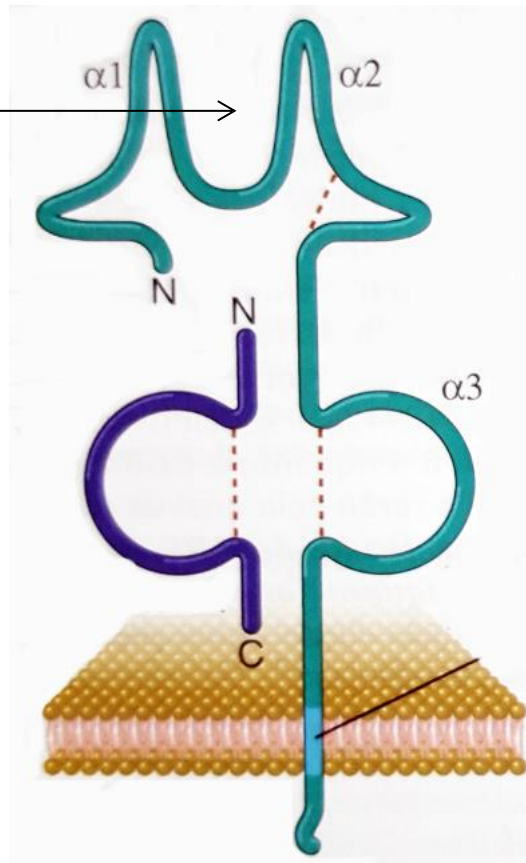
- As moléculas do MHC diferem na sua capacidade de ligação e apresentação de peptídeos derivados de vários antígenos proteicos
- MHC classe I para antígenos citosólicos
- MHC classe II para antígenos extracelulares



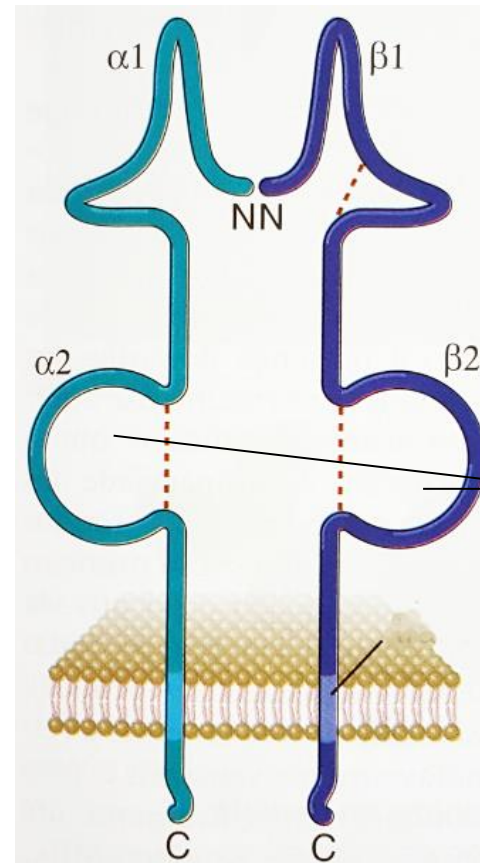
Hummm...
interessante.

MHC

Fenda



MHC I



MHC II

Domínio
semelhante
a Ig

MHC

- Propriedades gerais
 - Moléculas constituídas por cadeias formando um heterotrímero
 - Apresentam uma fenda de ligação para o antígeno, que pode ligar a vários peptídeos diferentes
 - Apresentam região de domínio semelhante a Ig
 - Apresentam domínio transmembrana e citoplasmático

MHC

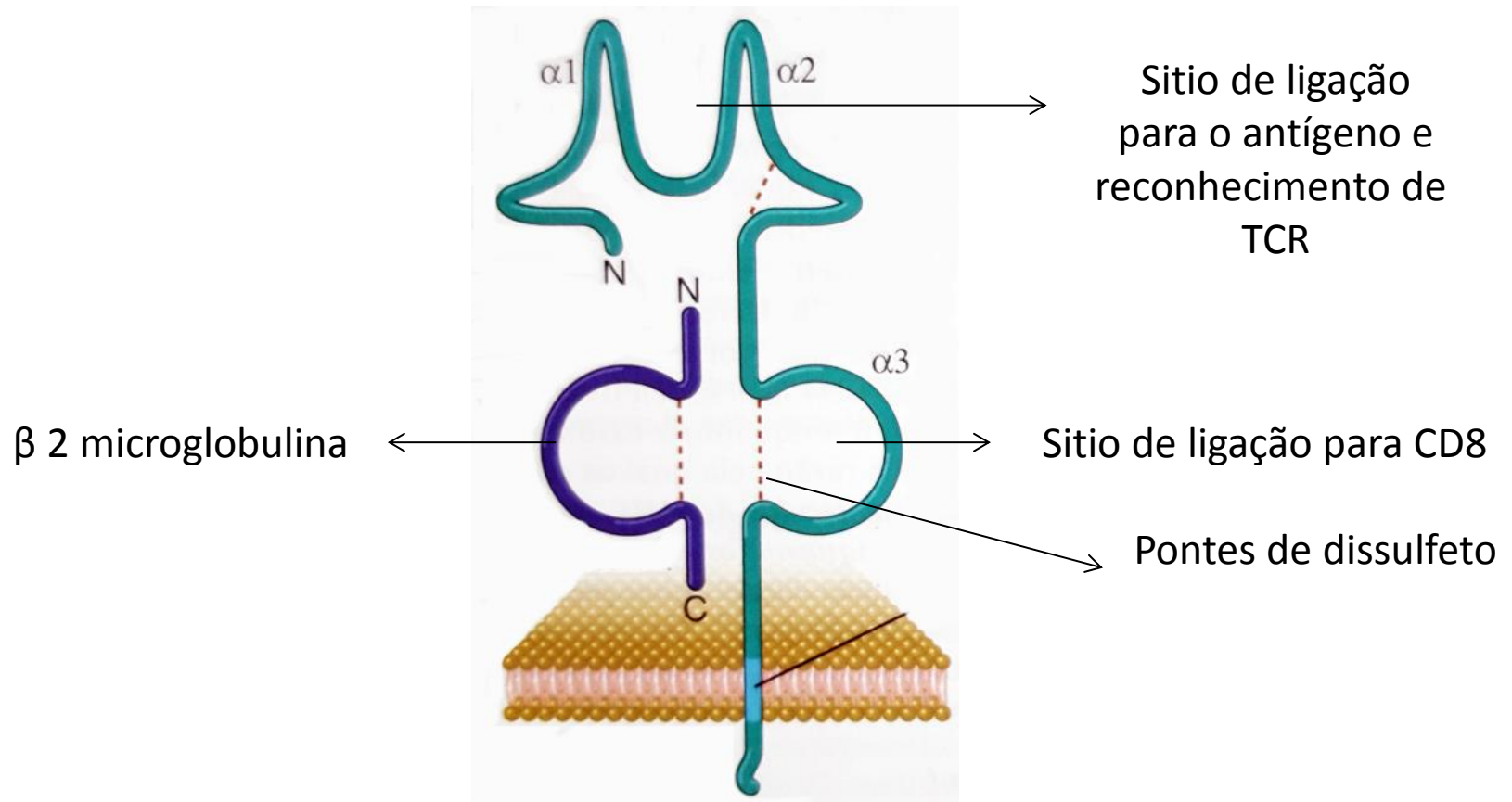
- Fenda: formado por aminoácidos polimórficos que interagem especificamente com o peptídeo antigênico para apresentá-lo ao LT
- Domínio semelhante à Ig : região não polimórfica que apresenta ligação as moléculas CD4 e CD8 do linfócito T.
 - **MHC I – CD8**
 - **MHC II – CD4**



MHC classe I

- Formadas por duas cadeias polipeptídicas ligadas não covalentemente: cadeia α codificada pelo loci MHC e cadeia $\beta 2$ microglobulina
- Resíduos polimórficos estão localizados entre os domínios $\alpha 1$ e $\alpha 2$
- Sequência de aminoácidos da alça $\alpha 3$ conservada contendo sítio de ligação para CD8
- Para expressão estável na membrana, a molécula deve estar em forma de heterotrímero.

MHC classe I



MHC classe I

- A fenda da molécula de MHC I pode acomodar peptídeos de 8 a 11 aa
 - Os resíduos que se ligam a fenda são diferentes daqueles que se ligam ao TCR
- Velocidade de desligamento lenta
 - Variação de horas a dias

MHC classe I

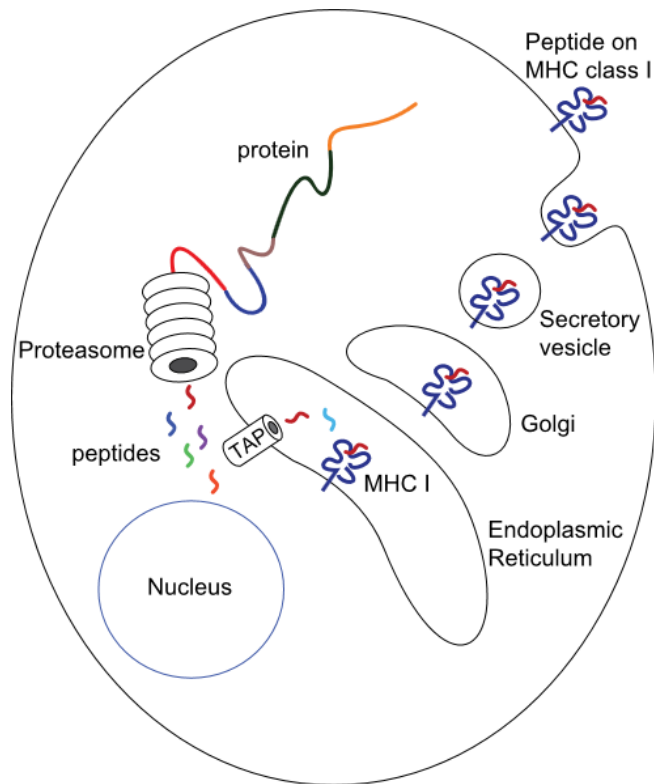
- A molécula de MHC não discrimina peptídeos próprios e não próprios.
- O que diferencia a resposta imune é a ativação ou não do TCR no reconhecimento do próprio ou não próprio

MHC classe I

- Expressão gênica
 - Três genes localizados no cromossomo 6 codificam o MHC classe I: HLA-A, HLA-B e HLA-C
 - Expressão por codominância
 - Expressão em todas as células nucleadas e apresentação de antígenos virais e tumorais
 - Expressão das moléculas é potencializada pela ação de citocinas por estímulo da transcrição gênica – IFN- α INF- β e IFN- γ

MHC classe I

- Processamento de antígenos proteicos



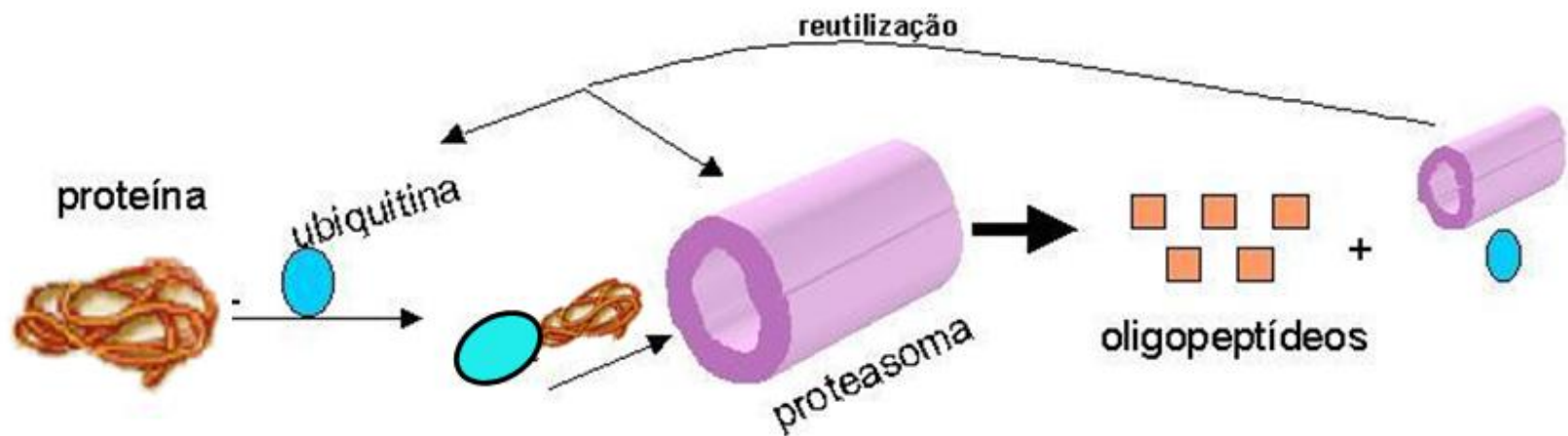
Objetivo: gerar fragmentos de antígenos que possam ligar a fenda da molécula de MHC - I que possam ser reconhecidos pelos LT CD8



MHC classe I

- Tipos de antígenos que podem ser apresentados:
 - Antígenos virais, tumorais, proteínas degradadas, microrganismos que escaparam dos fagossomos, fragmentos gênicos
- Uma vez no citoplasma, os antígenos proteicos devem ser “marcados” e degradados em proteassomas

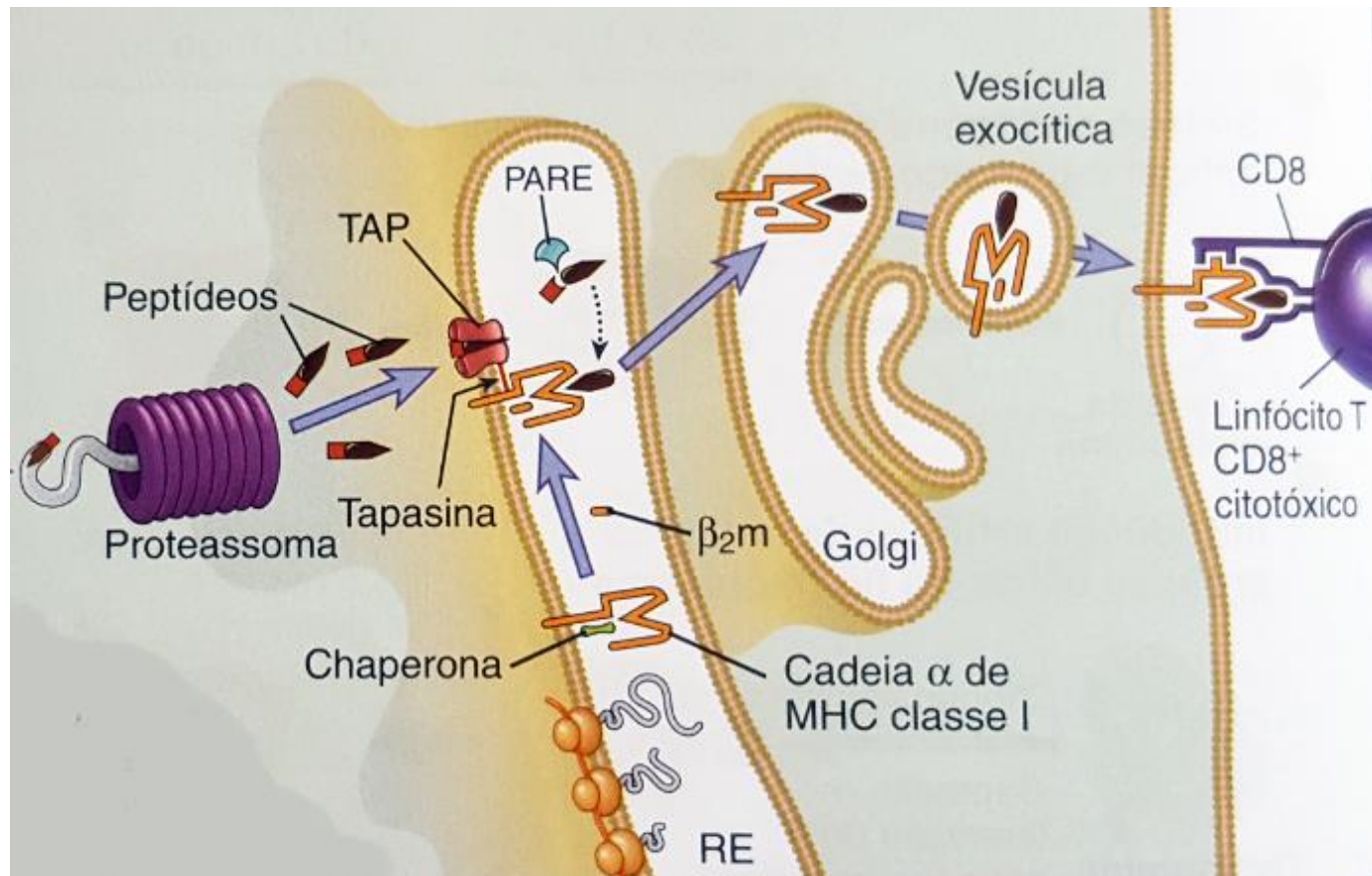
MHC classe I



O processo de sinalização do antígeno protéico é realizado através da ubiquitinação para que possa interagir com as proteínas do proteassoma. Antígenos que não são degradados no proteassomas, são degradados por proteases citosólicas

MHC classe I

- Transporte do antígeno para o RE

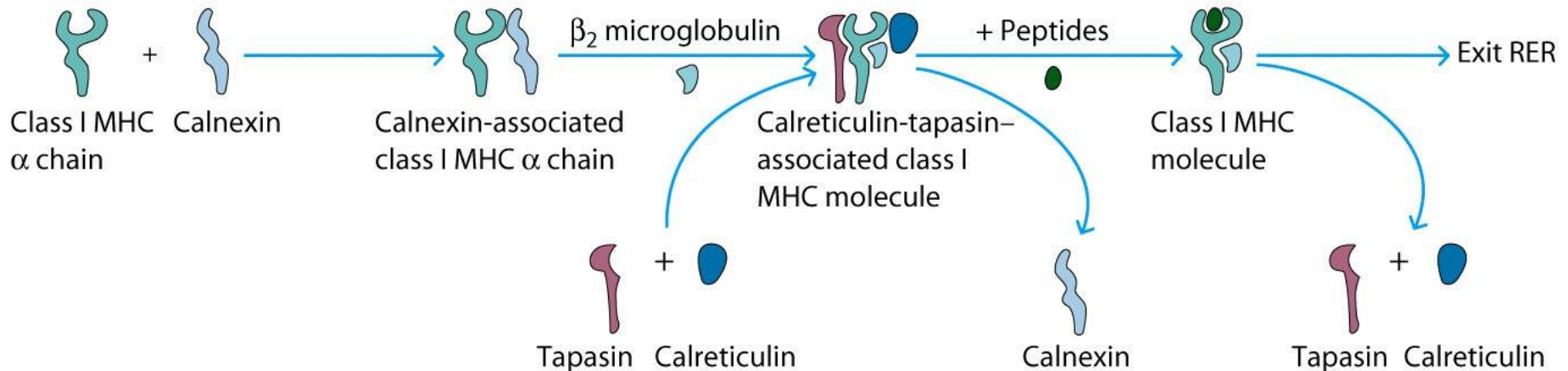


MHC classe I

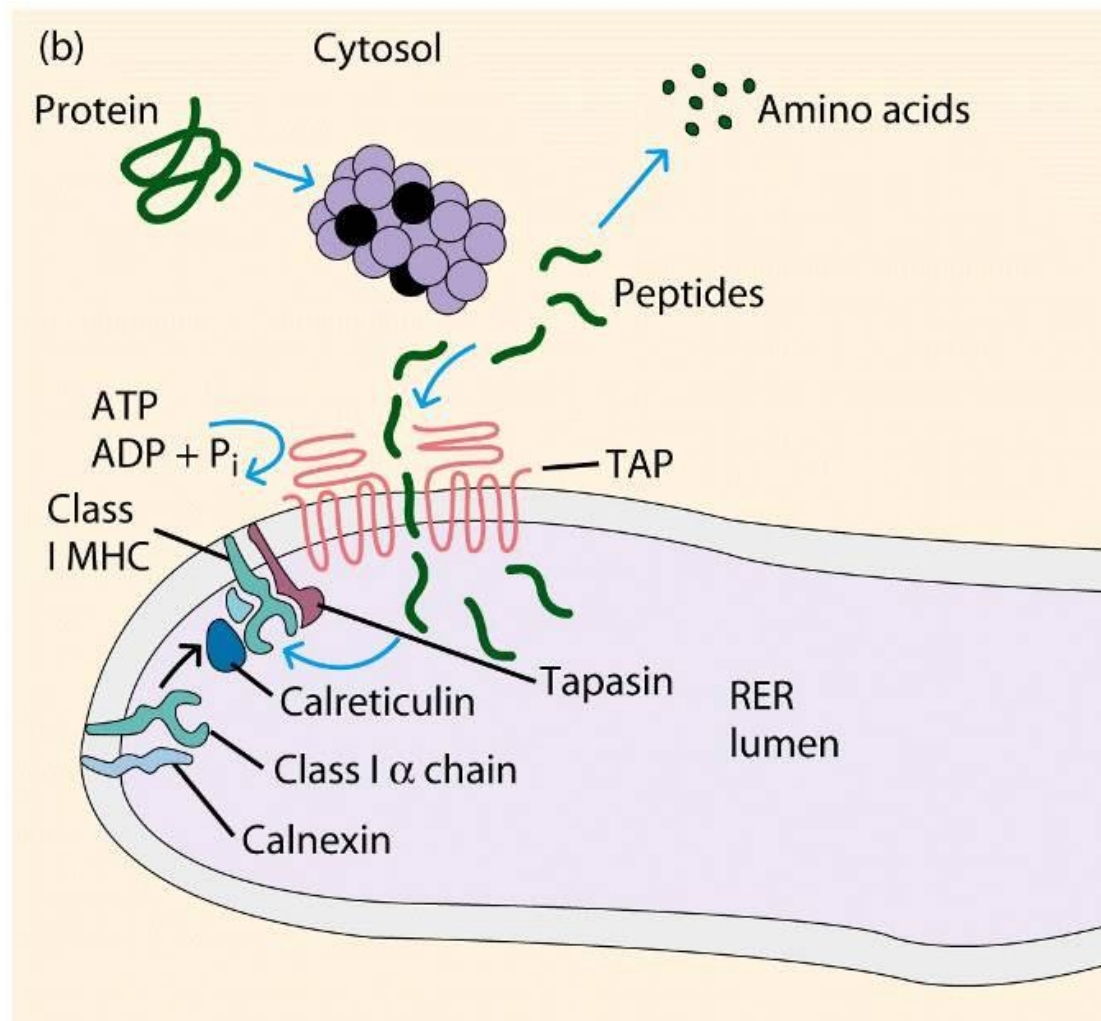
- Transporte do antígeno para o RE
 - Peptídeos são transportados pela TAP (transportador associado ao processamento de antígeno) localizada na membrana do R.E
 - A TAP é um heterodímero constituído por duas proteínas:TAP1 e TAP2
 - Transporte dependente de Atp.
 - Capacidade de transporte de peptídeos com aproximadamente 8 a 16 aa

MHC classe I

- Chaperonas:
 - Calnexina e calreticulina são responsáveis pelo enovelamento das cadeias alfa e beta2 microglobulina



MHC classe I



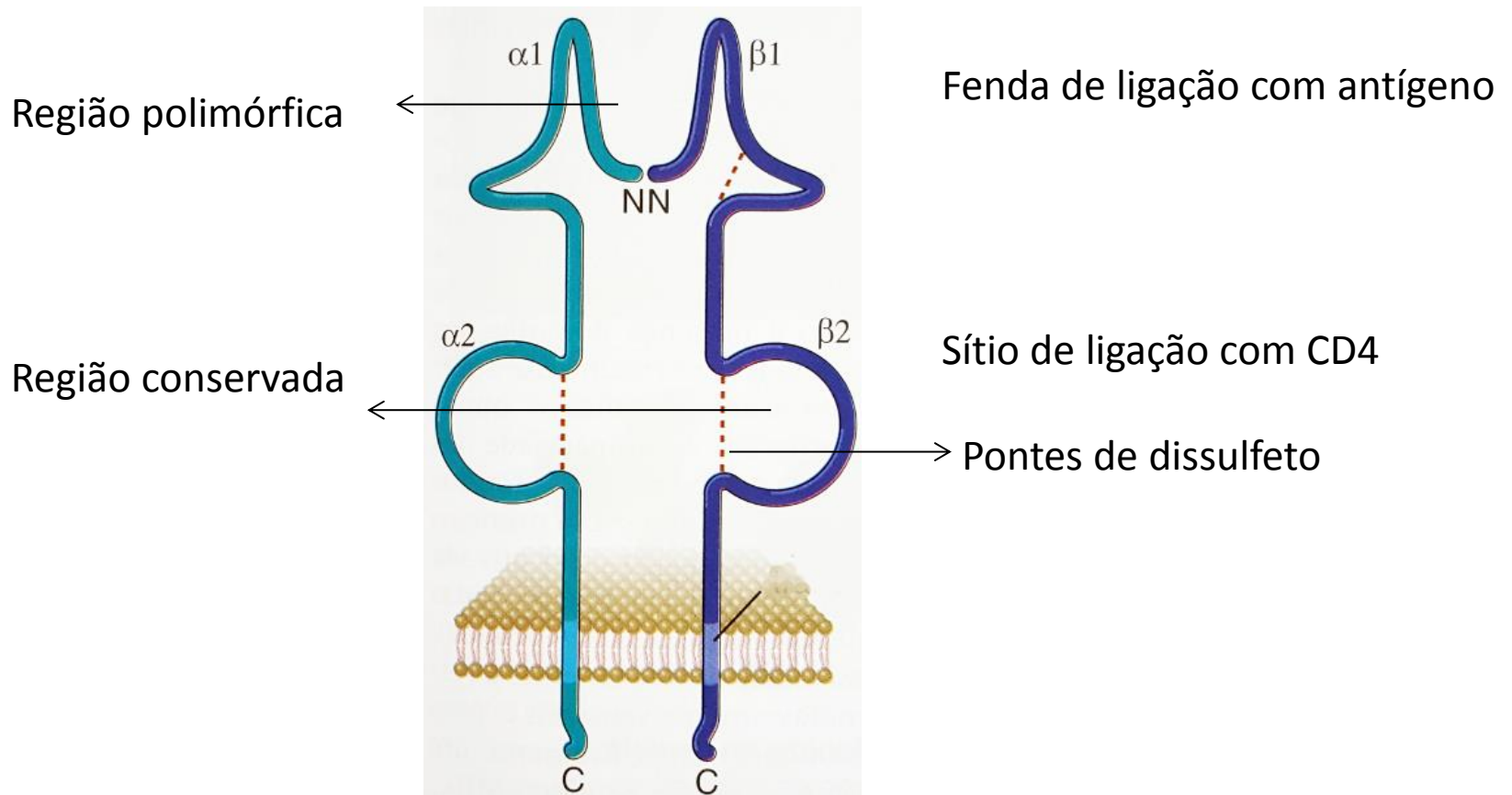
MHC classe I

- Dímeros de MHC I ficam ligados ao TAP
- Associação entre TAP e tapasina
 - Tapasina promove a formação de complexos de TAP com MHC I permitindo a entrada do peptídeo antigênico para estabilização da molécula
- Ligação do antígeno a molécula MHC I
- Perda de afinidade do complexo MHC/ag com a tapasina
- Transporte e expressão do heterotrímero para membrana celular

MHC classe II

- Compostas por duas cadeias polipeptídicas associadas não covalentemente: α e β .
- Cada cadeia é formada por dois segmentos: $\alpha 1$ e $\alpha 2$, $\beta 1$ e $\beta 2$.
- Os segmentos $\alpha 1$ e $\beta 1$ formam a fenda aberta de ligação com o antígeno e apresentam os segmentos polimórficos
- Os segmentos $\alpha 2$ e $\beta 2$ formam os domínios não polimórficos, sendo o segmento $\beta 2$ o sítio de interação com CD4

MHC classe II



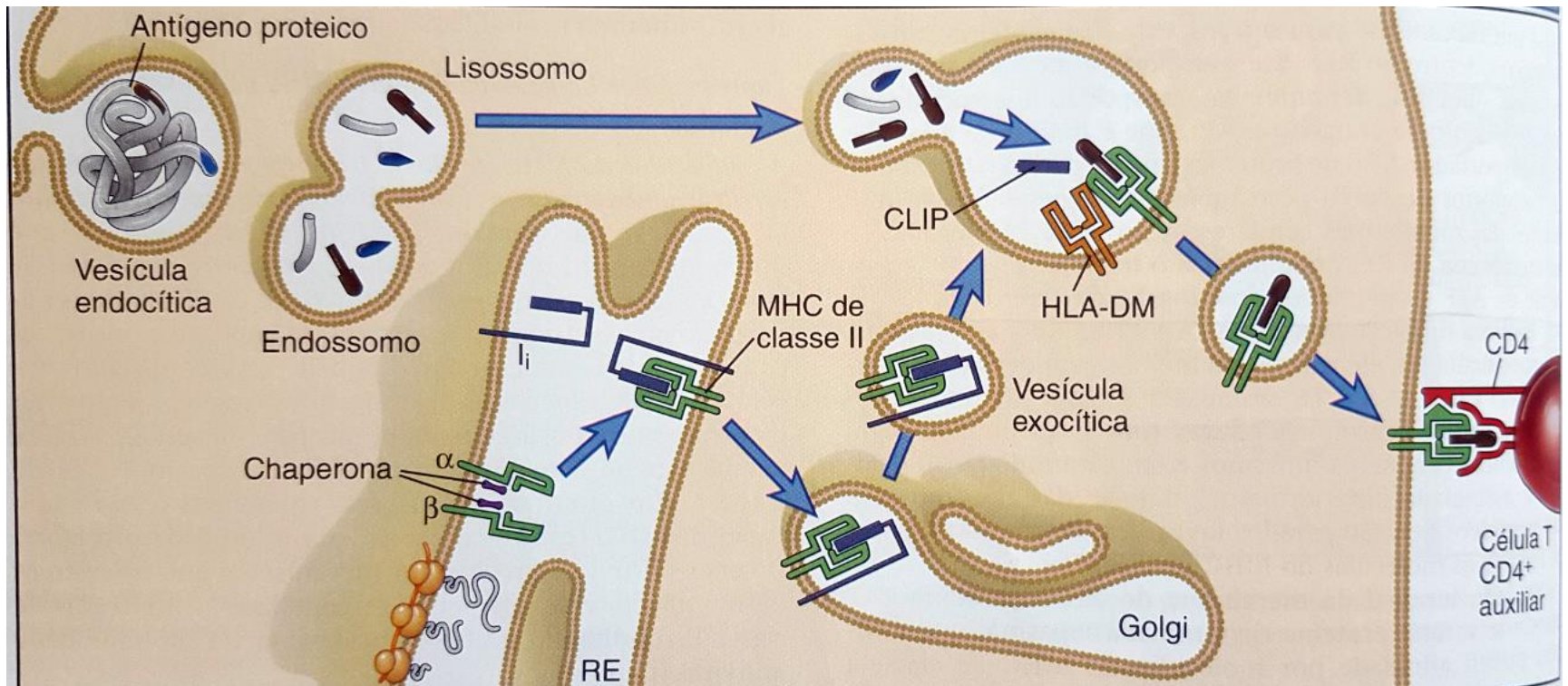
MHC classe II

- A fenda das moléculas de MHC II são abertas, permitindo a inserção de peptídeos maiores de 30 resíduos.
- A maior parte dos polimorfismos estão localizados no segmento $\beta 1$, dentro e ao redor da fenda de ligação

MHC classe II

- Expressão gênica
 - Três genes localizados no cromossomo 6 codificam o MHC classe II: HLA-DP, HLA-DQ e HLA-DR.
 - Expressão por codominância
 - Expressão em células apresentadoras de antígeno
 - principalmente em células dendríticas, linfócitos B e macrófagos
 - Expressão das moléculas é potencializada pela ação de citocinas : IFN- γ

MHC classe II

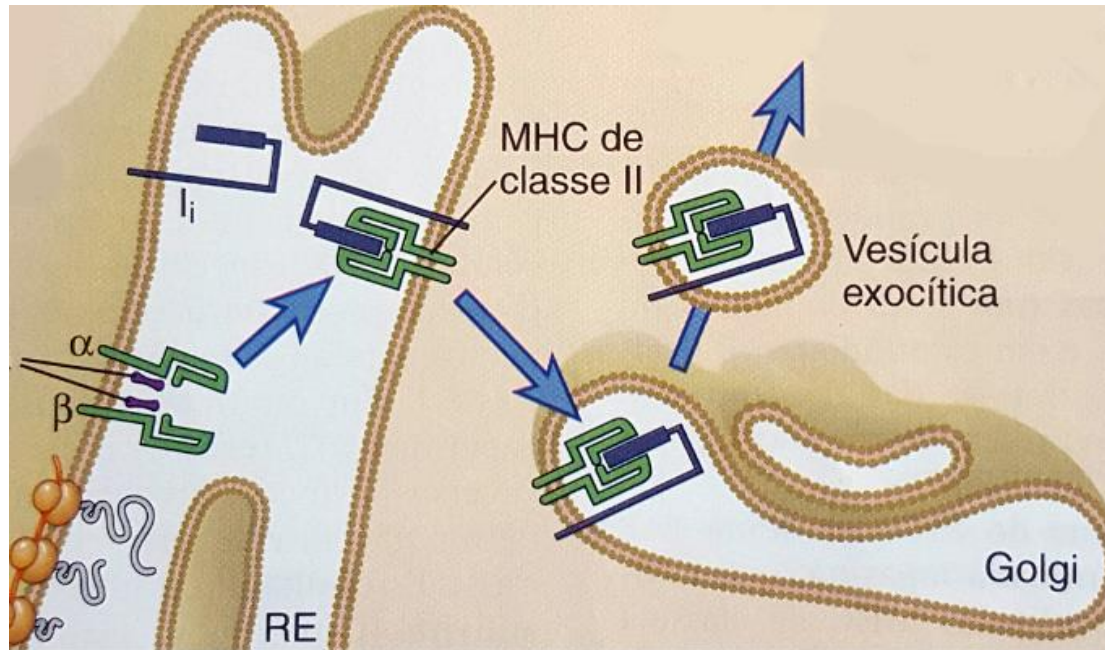


MHC classe II

- Internalização dos antígenos extracelulares em endossomas / fagossomas
- Junção do fagossoma e lisossoma produzindo o fagolisossoma
- Degradação de antígeno proteico pela ação de proteases em Ph ácido
- Associação dos fragmentos de peptídeos degradados no fagolisossomo com vesículas contendo MHC II produzidas no RE.

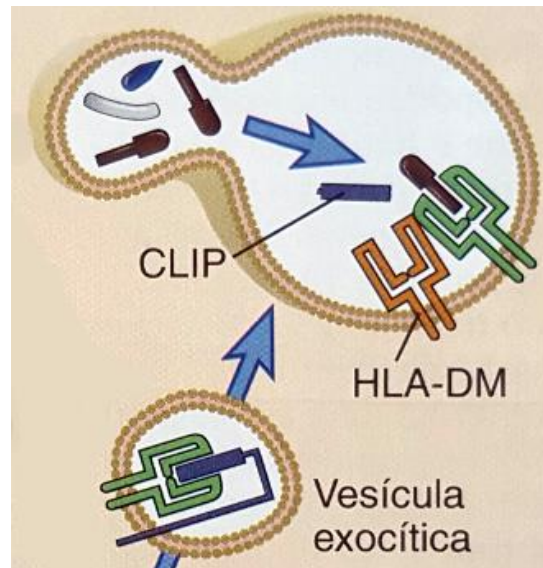
MHC II

- Produção de MHC II no RE
- Produção e associação das cadeias α e β no RE
- Associação de uma cadeia invariável(*i*) na fenda de ligação do antígeno para montagem e estabilização molecular da MHC II



MHC II

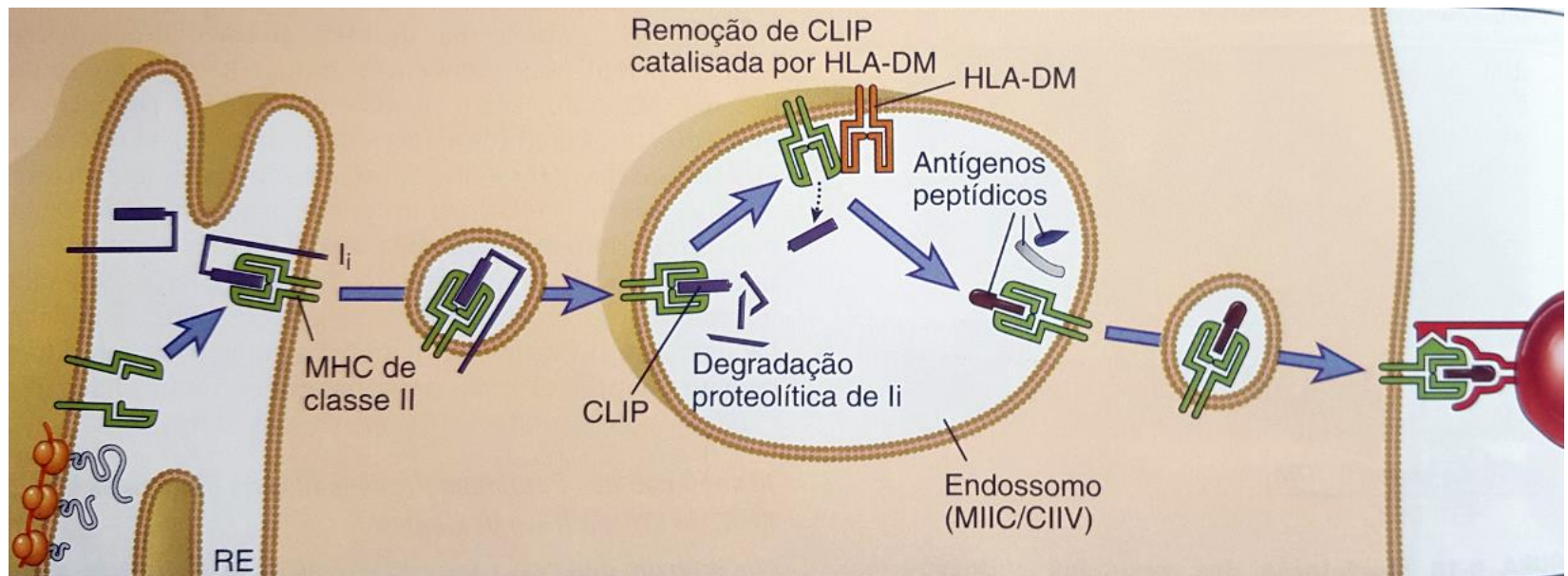
- Fusão do fagolisossomo e dos endossomos contendo MHCII
- Degradação da cadeia invariável por proteases
- Permanência de um fragmento de 30 aa ligado a fenda - CLIP

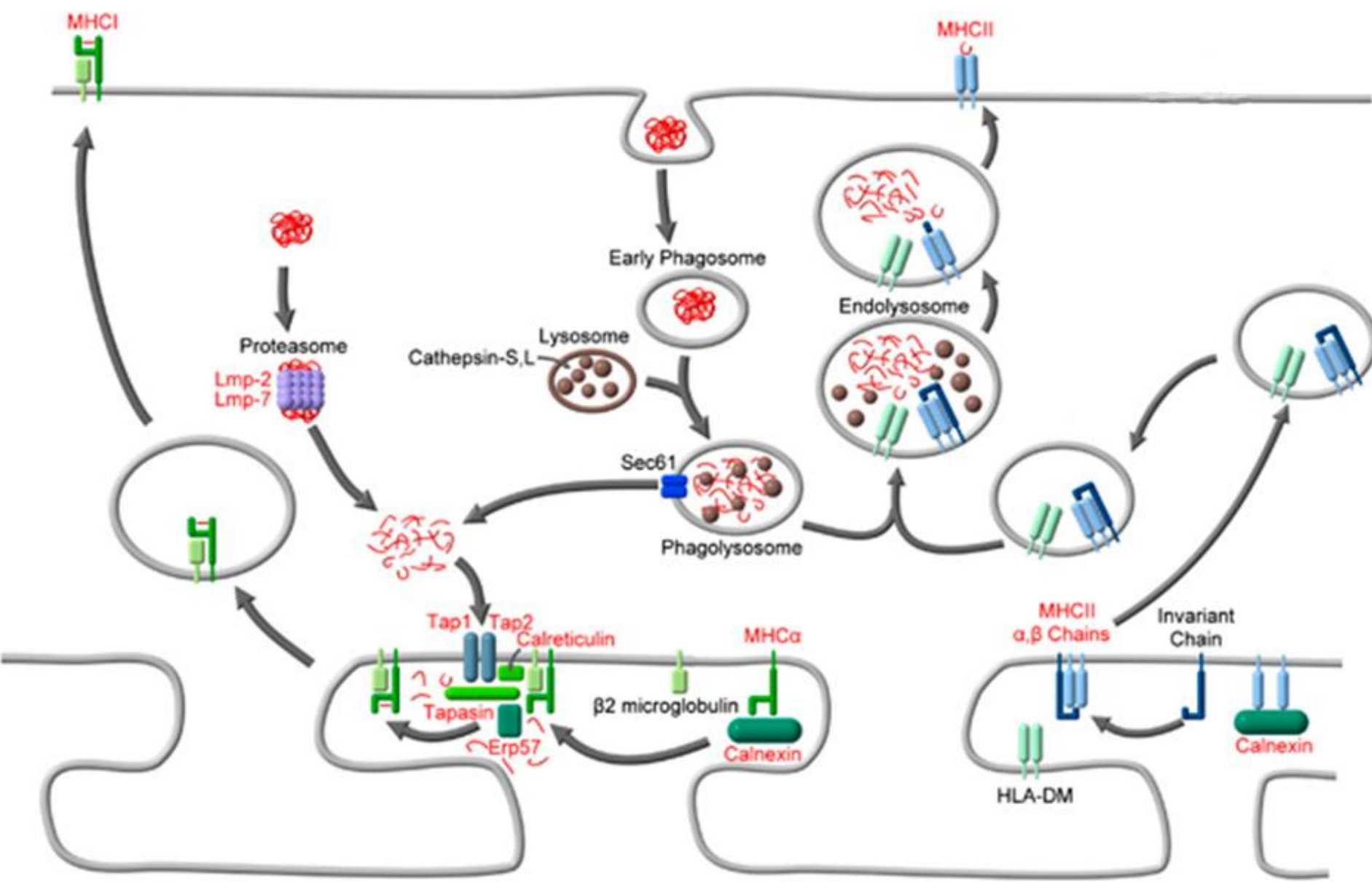


MHC classe II

- Remoção do CLIP pela HLA-DM
- Ligação do antígeno na fenda de ligação de MHC II
- Redução dos fragmentos ligados para obtenção de um peptídeo de aproximadamente 30 aa.
- Transporte e apresentação do heterotrímero MHC II na membrana celular da APC

MHC classe II





Conclusão

- O tipo de via ativada produz resposta imune específica
- A via MHC II expõe antígenos extracelulares para ativação de LT CD4
- A via MHC I expõe antígenos citoplasmáticos para ativação das células T CD8



Viu que
fácil?