

IMUNOLOGIA – CAPÍTULO DEZ

COMPLEXO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDADE (MHC) E RECEPTORES DE CÉLULA T – PAPEL NAS RESPOSTAS IMUNES

Dr Gene Mayer

Tradução: PhD. Myres Hopkins

[EM INGLÊS](#)

[CONTATO](#) [BUSCA](#) [E-MAIL](#)

[DR MYRES HOPKINS](#) [ESCOLA DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DA CAROLINA DO SUL](#)

[<< Previous](#)

[Next >>](#)

Male et al. Immunology

OBJETIVOS

Fornecer uma visão geral do papel do complexo principal de histocompatibilidade nas respostas imunes.

Descrever a estrutura e função das moléculas de MHC classe I e II.

Discutir a natureza dos polimorfismos nas moléculas de MHC de classe I e II.

Descrever a estrutura do receptor para antígenos em célula T.

Discutir a base genética da geração da diversidade de TCR.

Discutir o papel do complexo CD3 e moléculas co-estimuladoras.

Descrever a natureza da sinapse imunológica. Discutir os requisitos para a ativação da célula T.

I. RESENHA HISTÓRICA

Produtos gênicos codificados no Complexo Principal de Histocompatibilidade foram inicialmente identificados como sendo importantes na rejeição a tecidos transplantados. Além disso, genes no MHC foram considerados altamente polimórficos (i.e. na população existem muitas formas alélicas diferentes dos genes). Estudos de endocruzamento em camundongos mostraram que genes no MHC também estavam envolvidos no controle tanto da respostas imune humoral como resposta na mediada por células. Por exemplo, algumas linhagens de camundongos podiam responder a um antígeno particular mas outras linhagens não e essas linhagens diferiam somente em um ou mais genes do MHC. Estudos subsequentes mostraram que existiam dois tipos de moléculas codificadas pelo MHC: Moléculas de classe I e de classe II. Moléculas de classe I foram encontradas em todas as células nucleadas (não em células vermelhas do sangue) enquanto que moléculas de classe II foram encontradas somente nas células apresentadoras de antígenos (APCs), que incluem células dendríticas, macrófagos, células B e alguns outros tipos (Figura 1).

Somente após a descoberta de como o receptor de célula T (TCR) reconhece o antígeno é que o papel dos genes de MHC na resposta imune foi compreendido. Foi demonstrado que o TCR reconhece peptídeos antigênicos em associação com moléculas de MHC. Células T reconhecem porções de proteínas antigênicas que são ligadas covalentemente a produtos dos genes de MHC. Células T citotóxicas (Tc) reconhecem peptídeos ligados a moléculas de MHC classe I e células T auxiliares (Th) reconhecem peptídeos ligados a moléculas de MHC classe II. As estruturas tridimensionais das moléculas de MHC e TCR foram determinadas por cristalografia de raios X de forma que pudemos ter uma visão clara de como os produtos de genes de TCR, MHC e antígeno interagem.



Figura 1

Distribuição das moléculas de MCH classe I e II nas células humanas

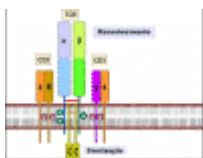


Figura 2

A molécula de MHC classe 1 tem três domínios globulares: alfa 1 (amarelo), alfa 2 (verde) e alfa 3 (azul). O domínio alfa 3 é estreitamente associado com a molécula não codificada pelo MHC beta 2 microglobulina (rosa). Esta última é estabilizada pela ponte dissulfeto (vermelha) e é semelhante a um domínio de imunoglobulina na estrutura tridimensional. Os sítios aloantigênicos que carregam determinantes específicos para cada indivíduo estão nos domínios alfa 1 e 2. O último também tem uma cadeia de carboidrato (azul, CHO). Existe um fosfato no domínio citoplasmático. Papaína cliva próximo da superfície externa da membrana plasmática.

II. ESTRUTURA DE MOLÉCULAS DE MHC CLASSE I

As moléculas de MHC classe I são compostas de duas cadeias polipeptídicas: Uma longa cadeia α e uma curta cadeia β chamada $\beta 2$ -microglobulina (figura 2). A cadeia α tem quatro regiões: Primeiro, uma região citoplasmática, contendo sítios de fosforilação e de ligação a elementos do citoesqueleto. Segundo, uma região transmembrana contendo aminoácidos hidrofóbicos pelos quais a molécula é ancorada na membrana celular. Terceiro, um domínio altamente conservado tipo imunoglobulina $\alpha 3$ ao qual se liga CD8. Quarto, uma região de ligação a peptídeo altamente polimórfica formada a partir dos domínios $\alpha 1$ e $\alpha 2$. A $\beta 2$ -microglobulina se associa com a cadeia α e auxilia a manter a conformação apropriada da molécula.

Uma análise de qual parte das moléculas de MHC classe I é mais variável demonstra que a variabilidade é mais pronunciada nos domínios $\alpha 1$ e $\alpha 2$, que compreende a região de ligação ao peptídeo (Figura 3). A estrutura da fenda de ligação, revelada pela cristalografia de raios X, mostra que é composta de duas α hélices formando uma parede de cada lado e oito lâminas de folha-beta formando um assoalho. O peptídeo é ligado no interior da fenda e os resíduos que a cobrem fazem contato com o peptídeo (Figura 4). Esses são os resíduos que são mais polimórficos. A fenda irá acomodar peptídeos com comprimento de aproximadamente 8-10 aminoácidos. Se um peptídeo em particular vai ligar ou não à fenda vai depender dos aminoácidos que cobrem a fenda. Devido ao fato de moléculas de classe I serem polimórficas, moléculas de classe I diferentes se ligarão a peptídeos diferentes. Cada molécula de classe I irá se ligar somente a certos peptídeos e haverá um conjunto de requisitos que o peptídeo deve cumprir para se ligar à fenda. Por exemplo, Figura 5 mostra que uma molécula de classe I irá se ligar a peptídeos que tenham uma leucina (L) como aminoácido no terminal carboxílico e tirosina (Y) ou fenilalanina (F) como 4º aminoácido a partir do terminal carboxílico. Se essas duas condições são cumpridas um peptídeo irá se ligar,

independentemente de quaisquer que sejam os outros aminoácidos. Similarmente uma molécula de classe I diferente irá se ligar a qualquer peptídeo que tenha uma tirosina (Y) como segundo aminoácido a partir do terminal amínico e uma valina (V), isoleucina (I) ou leucina (L) no terminal carboxílico (Figura 5). Assim, para cada molécula de classe I há certos aminoácidos que precisam estar em locais determinados no peptídeo para se ligar à molécula de MHC. Essas regiões no peptídeo são chamadas de “regiões de ancoragem”.

No MHC há 6 genes que codificam moléculas de classe I: HLA-A, HLA –B, HLA-C, HLA-E, HLA-F e HLA-G. Entre estas HLA-A, HLA –B e HLA-C são as mais importantes e são as mais polimórficas. A tabela 1 mostra o grau de polimorfismo em cada um desses loci.

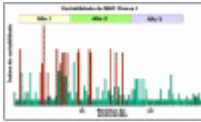
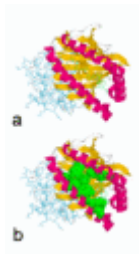


Figura 3 A maior parte da variabilidade de aminoácidos em posições diferentes ao longo da cadeia alfa de moléculas de MHC classe I ocorre nas regiões alfa 1 e alfa 2. O maior polimorfismo é encontrado em aminoácidos que limitam a parede e o assoalho da fenda que liga os peptídeos. Figura 4



- a. Fenda de ligação ao peptídeo de moléculas de MHC classe I.
- b. Fenda ressaltando resíduos altamente variáveis. Os resíduos variáveis se aglomeram em volta do bolso de ligação do peptídeo.

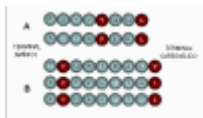
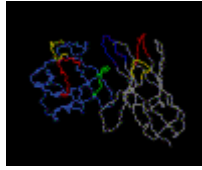


Figura 5

Regiões de ancoragem em peptídeos que se ligam a moléculas de MHC classe I (adaptado de Janeway et al. Imunobiologia 6th Edition).

Tabela 1. Polimorfismo de genes de MHC classe I	
Locus	Número of alelos (alotipos)
HLA-A	218
HLA-B	439
HLA-C	96
HLA-E, HLA-F e HLA-G	Relativamente poucos alelos

CHIME



Apresentação do Chime mostrando as regiões de variabilidade de moléculas de MCH I e a interação da cadeia alfa com outras sub-unidades do complexo MHC I e o peptídeo ligado (requer plugin do Chime. Baixe o Chime aqui)

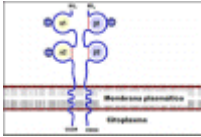


Figura 6 Moléculas de MHC classe II compreendem dois peptídeos não idênticos (alfa e beta) que são associados não covalentemente e atravessam a membrana plasmática com o terminal N para fora da célula. Os domínios mais próximos da membrana em cada cadeia estão relacionados estruturalmente com imunoglobulinas. Com a exceção do domínio alfa 1, todos os domínios são estabilizados por pontes de sulfeto (vermelho). Ambas as cadeias alfa e beta são glicosiladas. A cadeia beta é mais curta do que a cadeia alfa (MW de beta = 28,000) e contém os sítios aloantigênicos. Há algum polimorfismo na cadeia alfa de algumas moléculas de MHC II

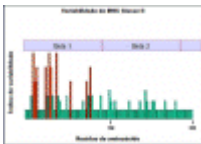


Figura 7 O maior polimorfismo de cadeia beta de moléculas de MHC classe II é encontrado entre os aminoácidos na região de beta 1 que cobre a parede e o assoalho da fenda que liga o peptídeo.

III. ESTRUTURA DE MOLÉCULAS DE MHC CLASSE II

Moléculas de MHC classe II são compostas de duas cadeias polipeptídicas uma α e uma β de tamanho aproximadamente igual (Figura 6). Ambas as cadeias têm quatro regiões: primeiro, uma região citoplasmática contendo regiões de fosforilação e elementos de ligação ao citoesqueleto; segundo, uma região transmembrana contendo aminoácidos hidrofóbicos pelos quais a molécula é ancorada na membrana celular, terceiro, um domínio $\alpha 2$ altamente conservado e um domínio $\beta 2$ altamente conservado ao qual se liga CD4, e uma região de ligação a peptídeo altamente polimórfica formada pelos domínios $\alpha 1$ e $\beta 1$.

Assim como no caso das moléculas de MHC Classe I, uma análise de qual parte das moléculas de MHC classe II é mais variável demonstra que a variabilidade é mais pronunciada nos domínios $\alpha 1$ e $\beta 1$, que compreende a região de ligação ao peptídeo (Figura 7). A estrutura da fenda de ligação ao peptídeo, revelada por cristalografia de raios X, mostra que, como nas moléculas de MHC classe I, a fenda é composta de duas α hélices formando uma parede de cada lado e oito oitô lâminas de folha-beta formando um assoalho. Ambas as cadeias $\alpha 1$ e $\beta 1$ contribuem para a estrutura da fenda de ligação ao peptídeo. O peptídeo se liga à fenda e os resíduos que cobrem a fenda fazem contato com o peptídeo. Esses são os resíduos que são mais polimórficos. A fenda de moléculas de Classe II é aberta em um dos lados de forma que esta pode acomodar peptídeos mais longos de aproximadamente 13-25 aminoácidos com alguns dos aminoácidos localizados do lado de fora da fenda. Se um peptídeo particular irá ligar à fenda ou não vai depender dos aminoácidos que cobrem a fenda. Devido ao fato de que moléculas de classe I são polimórficas, diferentes moléculas de classe II irão ligar diferentes peptídeos. Assim como no caso das moléculas de classe I, cada molécula de classe II irá ligar somente certos peptídeos e haverá um conjunto de critérios que um peptídeo deve cumprir para se ligar à fenda (i.e. “regiões de ancoragem”).

No MHC há 5 loci que codificam moléculas de classe II, cada um deles contendo um gene para uma cadeia α e pelo menos um gene para uma cadeia β . Os loci são designados como HLA-DP, HLA -DQ, HLA-DR, HLA-DM, e HLA-DO. Dentre esses, HLA-DP, HLA -DQ, e HLA-DR são os mais importantes e os mais polimórficos. Tabela 2 mostra o grau de polimorfismo de cada um desses loci.

IV. IMPORTANT ASPECTS OF MHC

- A. Although there is a high degree of polymorphism for a species, an individual has maximum of six different class I MHC products and only slightly more class II MHC products (considering only the major loci).
- B. Each MHC molecule has only one binding site. The different peptides a given MHC molecule can bind all bind to the same site, but only one at a time.
- C. Because each MHC molecule can bind many different peptides, binding is termed degenerate.
- D. MHC polymorphism is determined only in the germline. There are no recombinational mechanisms for generating diversity.
- E. MHC molecules are membrane-bound; recognition by T cells requires cell-cell contact.
- F. Alleles for MHC genes are co-dominant. Each MHC gene product is expressed on the cell surface of an individual nucleated cell.
- G. A peptide must associate with a given MHC of that individual, otherwise no immune response can occur. That is one level of control.
- H. Mature T cells must have a T cell receptor that recognizes the peptide associated with MHC. This is the second level of control.
- I. Cytokines (especially interferon- γ) increase level of expression of MHC.
- J. Peptides from the cytosol associate with class I MHC and are recognized by Tc cells. Peptides from within vesicles associate with class II MHC and are recognized by Th cells.
- K. Polymorphism in MHC is important for survival of the species.

Tabela 2. Polimorfismo de genes de MHC classe II	
Locus	Número de alelos (alotipos)
HLA-DPA	12
HLA-DPB	88
HLA-DQA	17
HLA-DQB	42
HLA-DRA	2
HLA-DRB1	269
HLA-DRB3	30
HLA-DRB4	7
HLA-DRB5	12
HLA-DM e HLA-DO	Relativamente poucos alelos

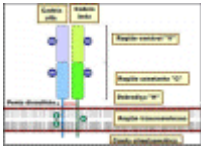


Figura 8 O heterodímero receptor de célula T compreende duas glicoproteínas

transmembrana e as cadeias alfa e beta. Há dois domínios na parte externa de cada cadeia e estas se parecem com as regiões variáveis e constantes da imunoglobulina. Há cadeias de açúcares em cada domínio. Há uma pequena sequência semelhante à região de dobradiça que conecta os domínios tipo domínio de imunoglobulina à sequência transmembrana. Esta contém cisteínas que formam uma ponte dissulfeto. As estruturas helicoidais hidrofóbicas transmembrana são peculiares por conterem aminoácidos carregados positivamente (aminoácidos básicos). A cadeia alfa tem dois resíduos carregados positivamente enquanto a cadeia beta tem um. Estrutura de receptor de célula A6-T ligado a molécula de MHC classe I complexada com um peptídeo alterado Htlv-1 Peptídeo Tax Y8a. O peptídeo HIV é mostrado em cinza. A molécula de MHC classe I está em azul escuro, a microglobulina beta 2 associada está em azul claro. O receptor de célula T está em verde e amarelo. Y. H.Ding, B. M.Baker, D. N.Garbcz, W. E.Biddison & D. C.Wiley MMDb Id: 11766 PDB Id: 1QSF Imagem preparada usando RasMol

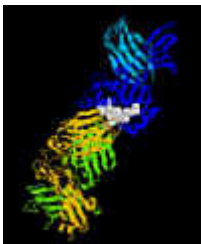


Figura 9

Rearranjo dos genes de cadeia beta de TCR

V. ESTRUTURA DO RECEPTOR DE CÉLULA T (TCR)

O TCR é um heterodímero composto de uma cadeia α e uma β de aproximadamente igual tamanho (Figura 8). Cada cadeia tem uma cauda citoplasmática curta mas de tamanho suficiente para transduzir um sinal de ativação para a célula. Ambas as cadeias têm uma região transmembrana que compreende os aminoácidos hidrofóbicos pelos quais a molécula é ancorada na membrana celular. Ambas as cadeias têm uma região constante e uma região variável semelhante às cadeias de imunoglobulina. A região variável de ambas as cadeias contém regiões hipervariáveis que determinam a especificidade para o antígeno. Cada célula T carrega um TCR de uma única especificidade (*i.e.* há exclusão alélica).

A base genética para a geração da grande variedade de receptores de antígenos nas células B foi discutida anteriormente (veja aula sobre genética das Ig). A geração da grande variedade de TCRs é conseguida por mecanismos similares. Os genes da linhagem germinativa para os genes β de TCR são compostos de segmentos gênicos V, D e J que se rearranjam durante o desenvolvimento da célula T para produzir muitas cadeias β de TCR diferentes (Figura 9). Os genes α da linhagem germinativa para cadeia α de TCR são compostos de segmentos V e J que se rearranjam para produzir as cadeias α . A especificidade do TCR é determinada pela combinação de cadeias α e β .

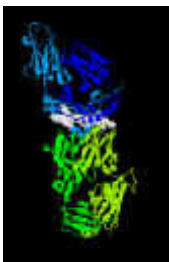
Há uma pequena população de células T que expressam TCRs que têm cadeias γ e δ ao invés de cadeias α e β . Essas células gama/delta predominam no epitélio de mucosas e têm um repertório tendencioso para antígenos bacterianos e virais. Os genes para cadeias δ têm segmentos gênicos V, D e J enquanto que genes para cadeias γ têm apenas segmentos V e J mas o repertório é consideravelmente menor do que o das

células alfa/beta. As células gama/delta reconhecem antígenos de maneira MHC-independente, ao contrário das células T alfa/beta.

TABELA 3
COMPARAÇÃO ENTRE AS PROPRIEDADES PRINCIPAIS DOS GENES E PROTEÍNAS DA IMUNOGLOBULINA (Ig) E DOS RECEPTORES DE CÉLULAS T (TCR)

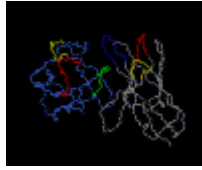
GENES		
Propriedades	Ig	TCR
Muitas VDJs, Poucas C's	Sim	Sim
Rearranjo VDJ	Sim	Sim
Pares V formam região de reconhecimento antigênico	Sim	Sim
Hipermutação somática	Sim	Não
PROTEÍNAS		
Formas transmembrana	Sim	Sim
Formas secretoras	Sim	Não
Isotipos com funções distintas	Sim	Não
Valência	2	1

Adaptado de Janeway e Travers, Imunobiologia



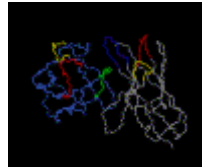
Estrutura cristalina de um complexo de um receptor de célula T humana, peptídeo antigênico de influenza Ha e uma Molécula de MHC Classe II. As cadeias alfa e beta das moléculas de MHC II estão em azul escuro e claro. O receptor de célula T está em amarelo e verde. O peptídeo de influenza está em cinza. Hennecke, J., Carfi, A., Wiley, D. C. MMDB Id: 14648 PDB Id: 1FYT. Imagem preparada usando RasMol

CHIME



Clique na imagem acima para ver a estrutura rotatória e identificar cadeias de proteínas do MHC I e TCR interagindo com o peptídeo do HTLV tax (requer plugin Chime. Baixe o Chime aqui)

CHIME



Clique na imagem acima para ver a estrutura rotatória e identificar cadeias de proteínas do MHC II e TCR interagindo com o peptídeo do HA (requer plugin Chime. Baixe o Chime aqui)

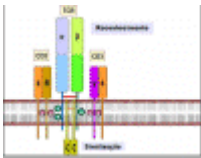


Figura 10

O receptor de antígenos de superfície de célula T compreende oito proteínas.

(a) Duas cadeias do receptor de célula T ligadas por pontes dissulfeto que formam um heterodímero. Estas reconhecem peptídeos associados com moléculas de MHC.

(b) Quatro cadeias coletivamente denominadas de CD3, que se associam com o dímero receptor de célula T e participam no seu transporte à superfície da célula. O complexo CD3 junto com as cadeias zeta, que formam um heterodímero, transduzem o sinal depois que o antígeno é ligado.

VI. COMPLEXO TCR E CD3

O TCR está íntimamente associado com um grupo de 5 proteínas coletivamente chamadas de complexo CD3 (Figura 10). O complexo CD3 é composto de uma cadeia γ , uma δ , duas ϵ e 2 ξ . Todas as proteínas do complexo CD3 são invariantes e elas não contribuem para a especificidade de jeito nenhum. O complexo CD3 é necessário para a expressão na superfície celular do TCR durante o desenvolvimento da célula T. Além disso, o complexo CD3 transduz sinais de ativação para a célula após a interação do antígeno com o TCR.

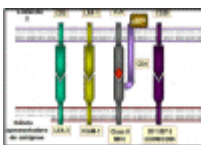
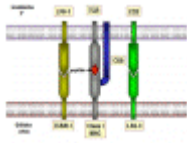


Figura 11

A. Moléculas envolvidas na interação entre células T e células apresentadoras de antígeno. Algumas citocinas produzidas por cada célula são mostradas



B. Ligantes envolvidos na interação de células T citotóxicas e suas células-alvos.

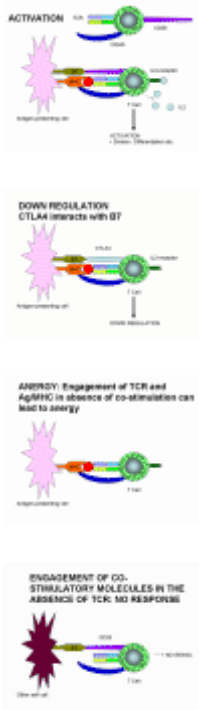


Figura 12

Moléculas envolvidas na interação entre células T e células apresentadoras de antígeno. Algumas citocinas produzidas por cada célula são mostradas

VII. A “SINAPSE IMUNOLÓGICA”

A interação entre o TCR e moléculas de MHC não é muito forte. Moléculas acessórias são necessárias para ajudar a estabilizar a interação (Figura 11). Estas incluem: 1) CD4 ligando-se a MHC de Classe II, que assegura que células Th somente interajam com APCs; 2) CD8 ligando-se a MHC classe I, que assegura que células Tc possam interagir com células alvo; 3) CD2 ligando-se a LFA-3 e 4) LFA-1 ligando-se a ICAM-1. As moléculas acessórias são invariantes e não contribuem para a especificidade da interação, que é apenas determinada pelo TCR. A expressão de moléculas acessórias pode ser aumentada em resposta a citocina, que é uma maneira pela qual citocinas modulam as respostas imunes.

Além das moléculas acessórias que ajudam a estabilizar a interação entre o TCR e antígeno em associação com moléculas de MHC, outras moléculas são também necessárias para a ativação de células T. Dois sinais são necessários para a ativação de células T – um é a união do TCR com Ag/MHC e o outro sinal vem da união de moléculas co-estimulatórias com seus ligantes. Uma das mais importantes (mas não a única) molécula co-estimulatória é CD28 em células T que precisam interagir com B7-1 (CD80) ou B7-2 (CD81) em APCs . Assim como nas moléculas acessórias, as moléculas co-estimulatórias são invariantes e não contribuem para a especificidade da interação. As interações múltiplas do TCR com Ag/MHC e as moléculas acessórias e co-estimulatórias com seus ligantes têm sido denominadas de “sinapse

imunológica”.

A co-estimulação não é somente necessária para a ativação das células T. Uma falta de co-estimulação pode resultar em anergia (i.e., incapacidade de responder a antígeno) ou regulação negativa da resposta. Figura 12 mostra os possíveis resultados de uma célula T recebendo um ou ambos os sinais necessários para a sua ativação. A união do TCR com Ag/MHC em condições de não co-estimulação leva à anergia. A união somente da molécula co-estimulatória não tem efeito. A união do TCR com Ag/MHC e as moléculas co-estimulatória com seus ligantes leva à ativação. A união do TCR com Ag/MHC e a união do ligante B7 com CTLA-4, moléculas similares a CD28, levam à regulação negativa da resposta. A interação CTLA-4/B7 envia um sinal inibidor à célula T ao invés de um sinal ativador. Esta é uma das maneiras pelas quais as respostas imunes são reguladas. CTLA-4 é expressa nas células T mais tarde em uma resposta imune e isso ajuda a desligar a resposta.

VIII. ETAPAS CHAVE DA ATIVAÇÃO DE CÉLULAS T

- A. APC deve processar e apresentar peptídeos às células T
- B. Células T devem receber um sinal co-estimulador – usualmente vindo de CD28/B7
- C. Moléculas acessórias de adesão devem auxiliar a estabilizar a ligação de células T e APC (CD4/MHC classe II, CD8/MHC classe I, LFA-1/ICAM-1 e CD2/LFA-3)
- D. Sinais de superfície celular devem ser transmitidos para o núcleo via mensageiros secundários.
- E. Citocinas, incluindo IL-2, ajudam a dirigir a divisão celular

TABELA 4
MOLÉCULAS ACESSÓRIAS IMPORTANTES

Molécula de célula T	Ligante na segunda célula
CD4 em células T auxiliares	Moléculas de MHC classe II
CD8 em células T citotóxicas	Moléculas de MHC classe I
LFA-2 (CD2)	LFA-3
LFA-1	ICAM-1, ICAM-2

LFA = Antígeno associado a função leucocitária

ICAM = Molécula de adesão intercelular