

Moléculas que unen Antígeno

III. Antígenos de Histocompatibilidad (MHC I, II, III)

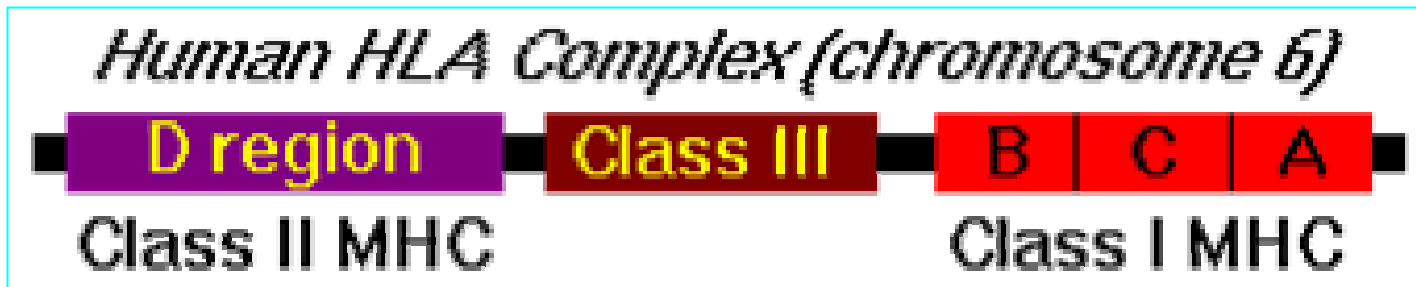
María Inés Becker C Ph.D.
Inmunología Básica

Facultad de Ingeniería
Universidad de Chile

Noviembre 2005

Complejo principal de Histocompatibilidad

Complejo génico que controla la expresión de proteínas fundamentales en las interacciones celulares que regulan la respuesta de los linfocitos T

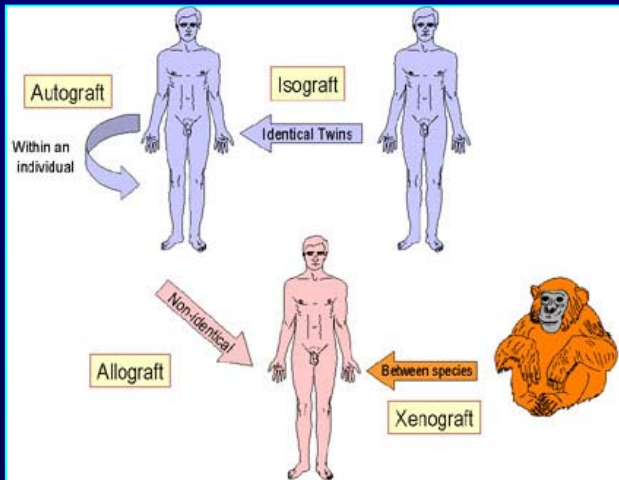


Antígenos de Histocompatibilidad

- MHC de Clase I :** están en todas las células nucleadas
- MHC de Clase II:** están en las células presentadoras de antígeno, macrófagos y células dendríticas
- MHC de clase III:** corresponden a factores de complemento y moléculas involucradas en el procesamiento de antígenos como las TAP y otras.

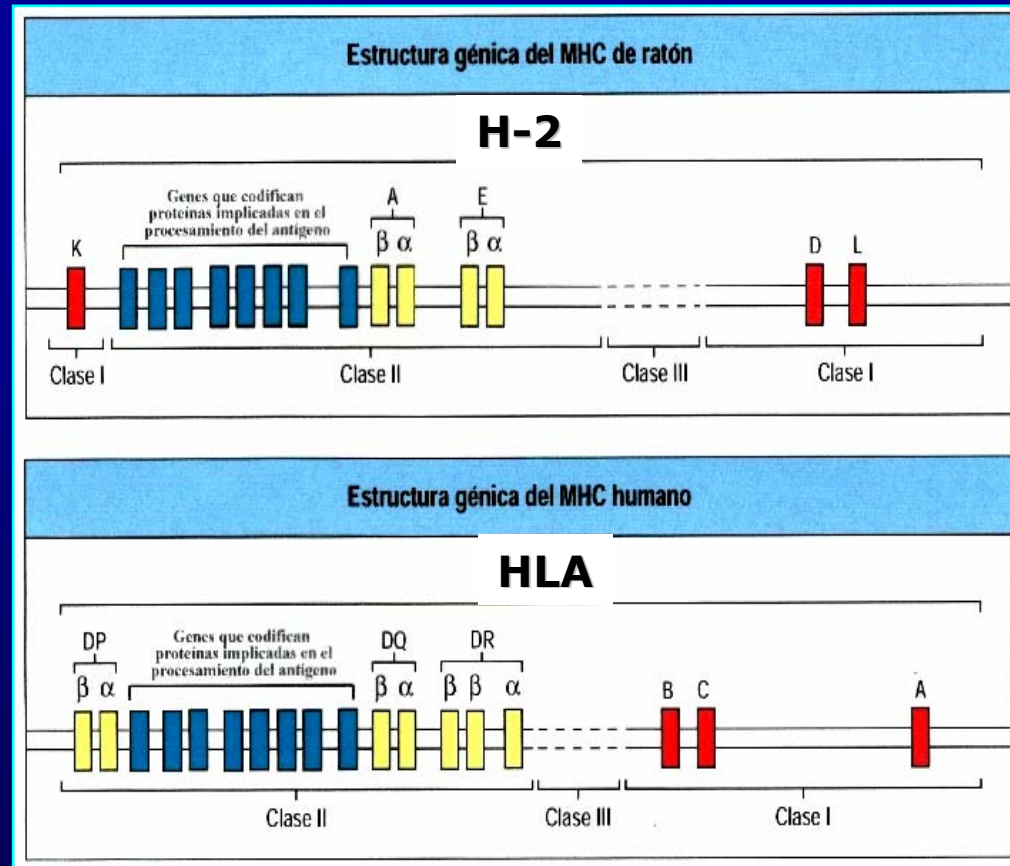
Característica de los Antígenos de Histocompatibilidad

- Moléculas altamente polimórficas
- Se expresan en la superficie celular
- Responsables del rechazo agudo de transplante
- Realizan la presentación de antígenos a células T



Ej: Caso de personas quemadas y transplante de piel de cerdo

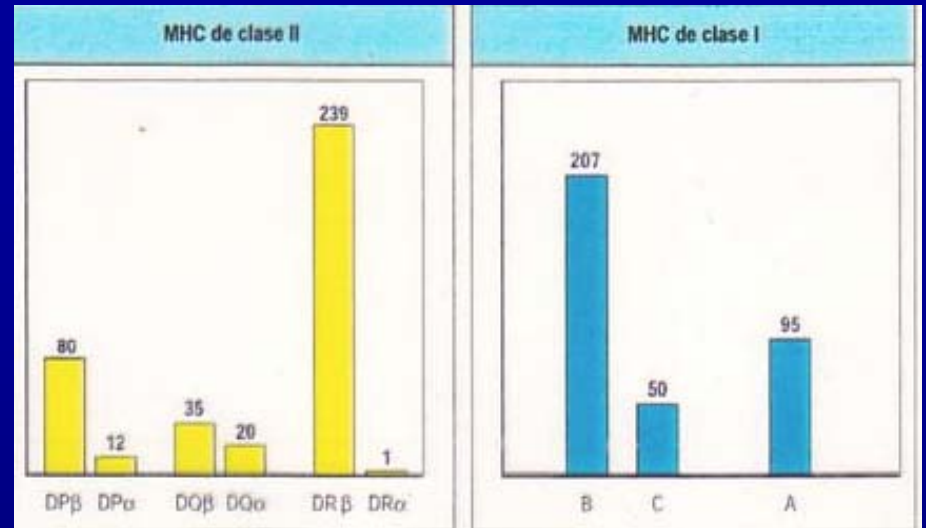
Mapa de los MHC humanos y murinos



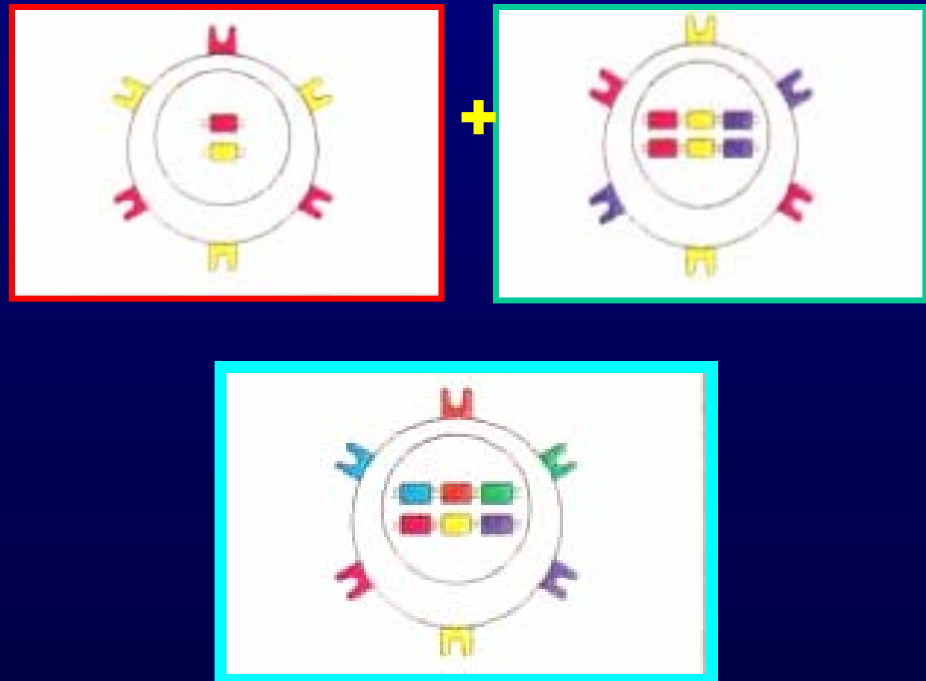
Conceptos:

- Inbred
- Outbred

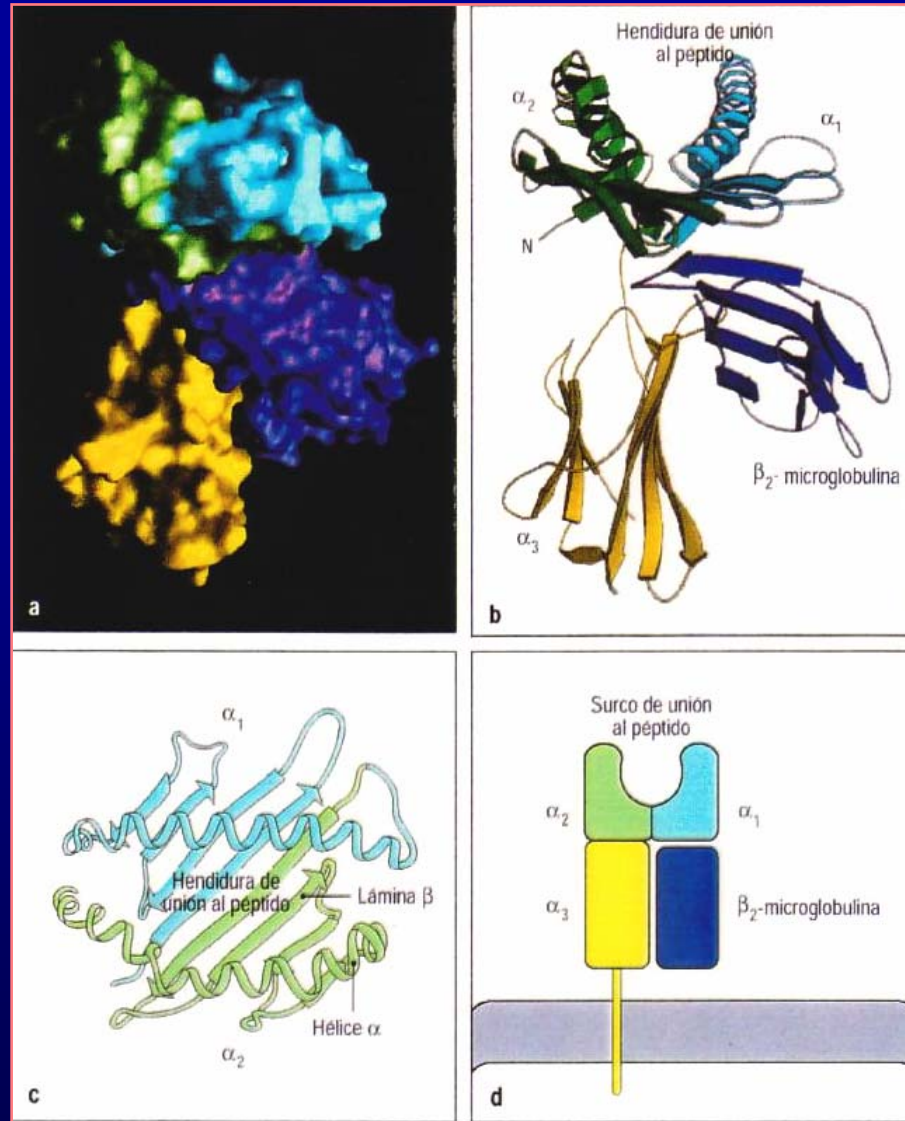
✓ Los péptidos MHC son altamente polimorficos



✓ Polimorfismo y Poligenia contribuyen a la diversidad de moléculas MHC

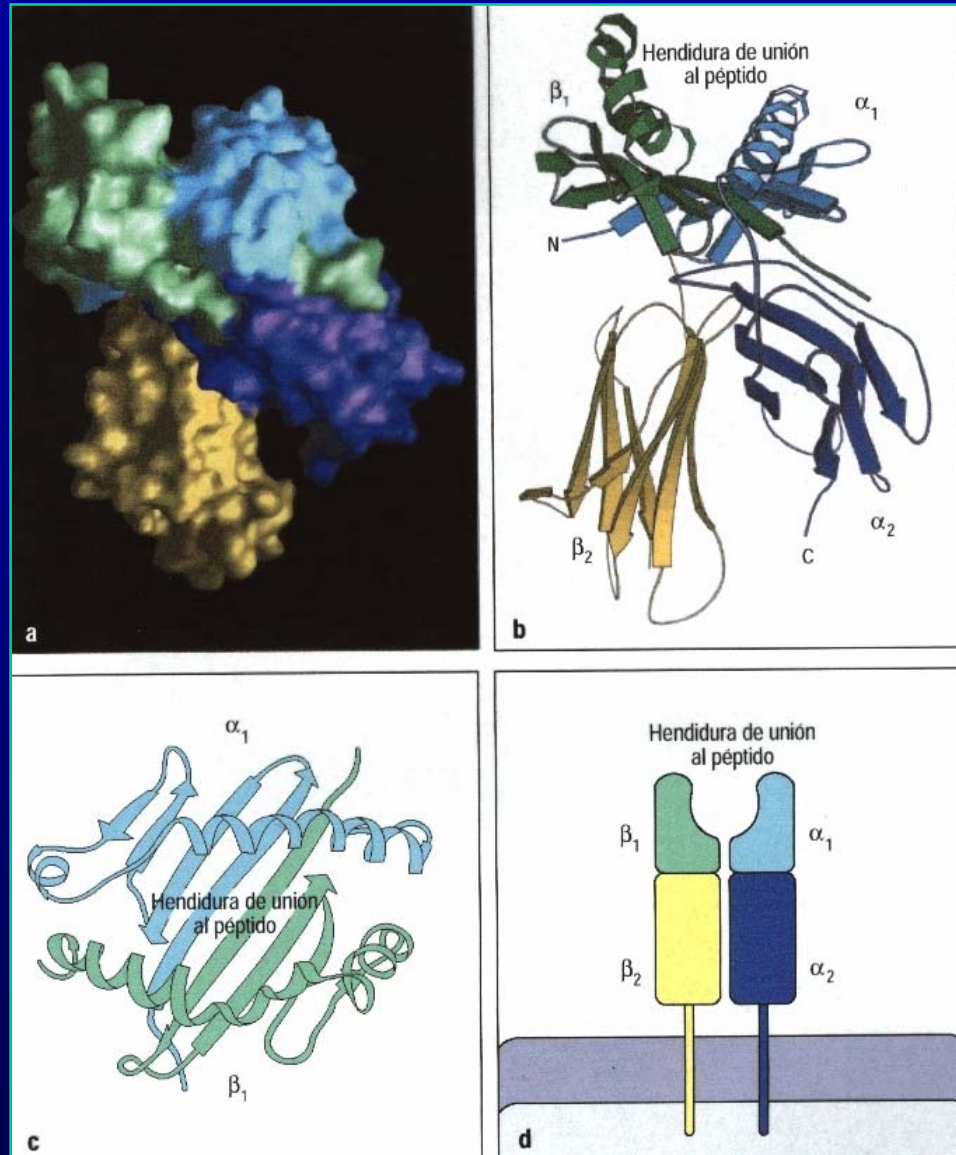


Estructura MHC de clase I



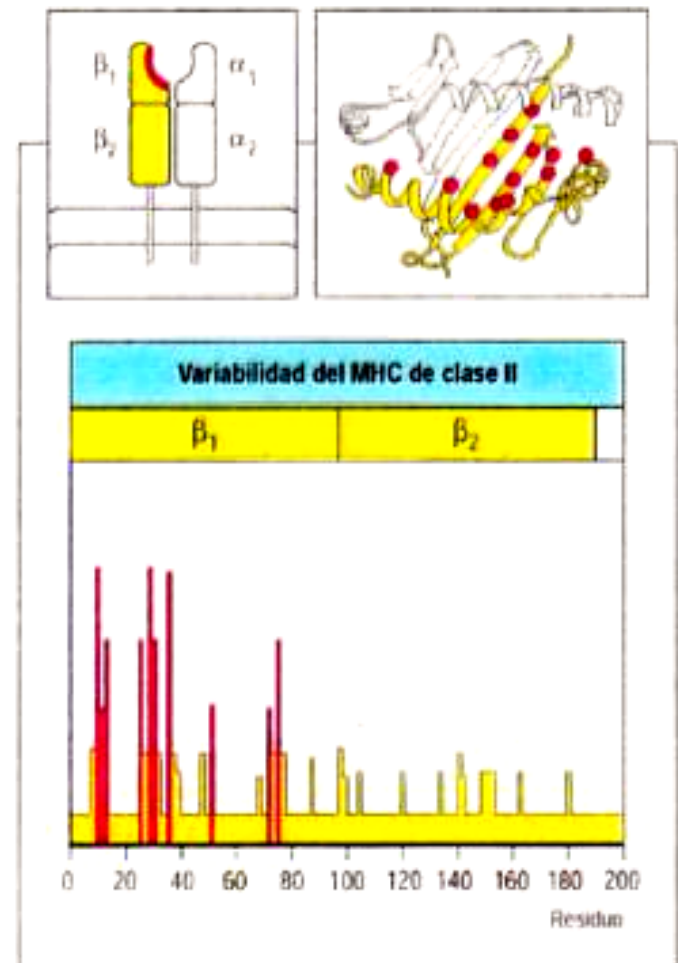
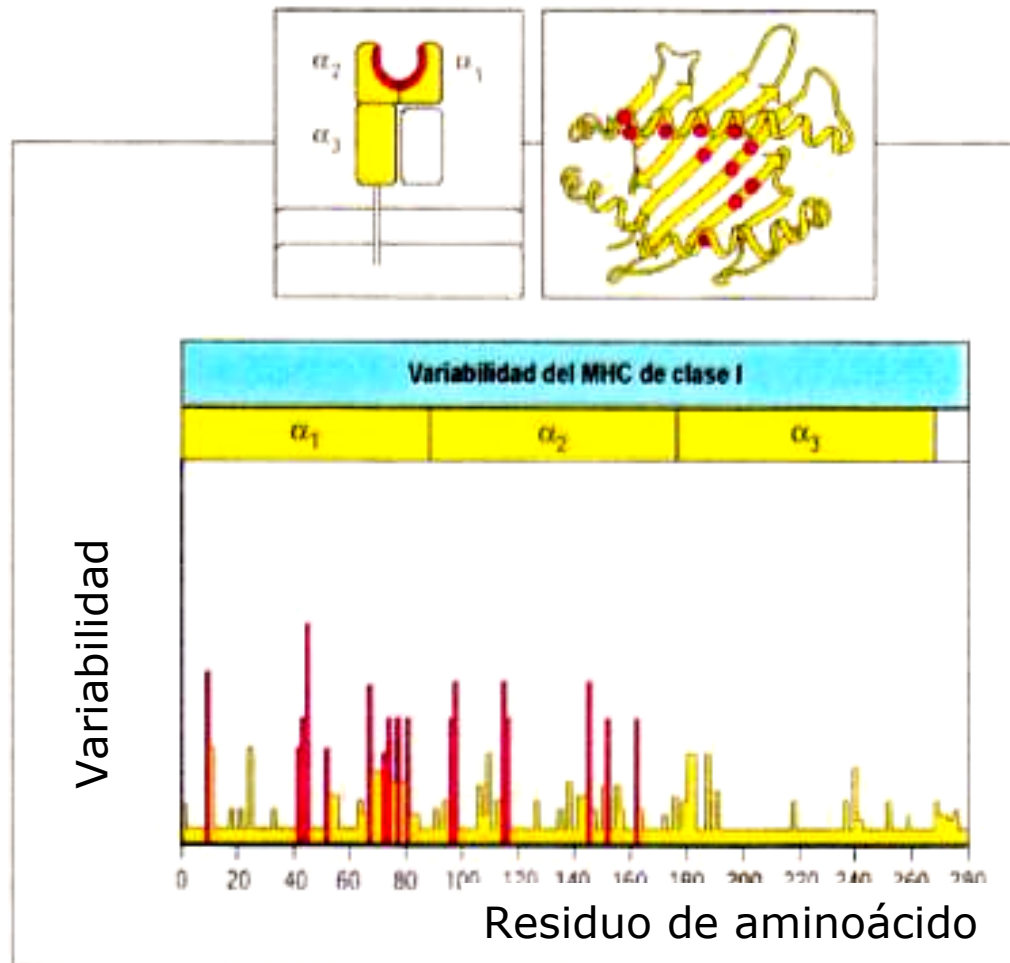
Heterodímero glicoproteico: cadena pesada de 45 kD (codificada en MHC) y cadena liviana β_2 (codificada en el cromosoma 15 humano y en El 2 murino)

Estructura MHC de clase II

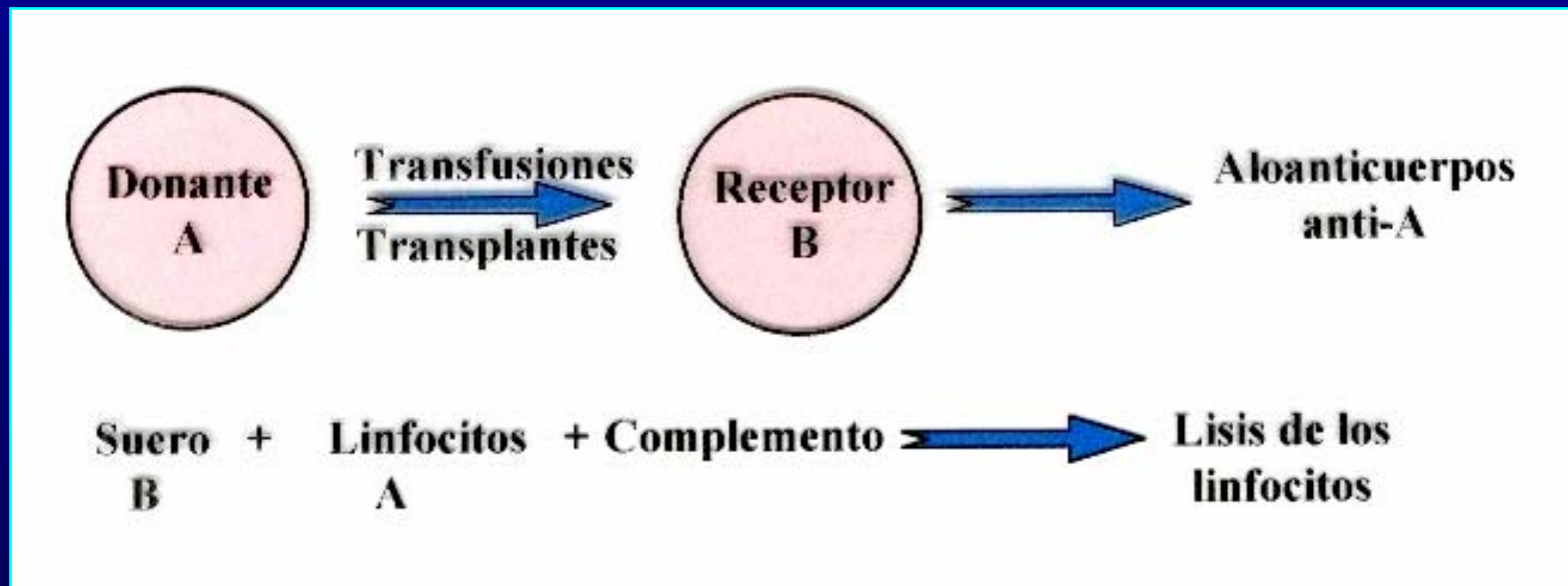


Heterodímero glicoproteico: cadena pesada α
De 34 kDa y una cadena β de 28-34 kDa
Asociadas no covalentemente y están codificadas
en MHC.

Variaciones alélicas de los MHC ocurren en sitios específicos

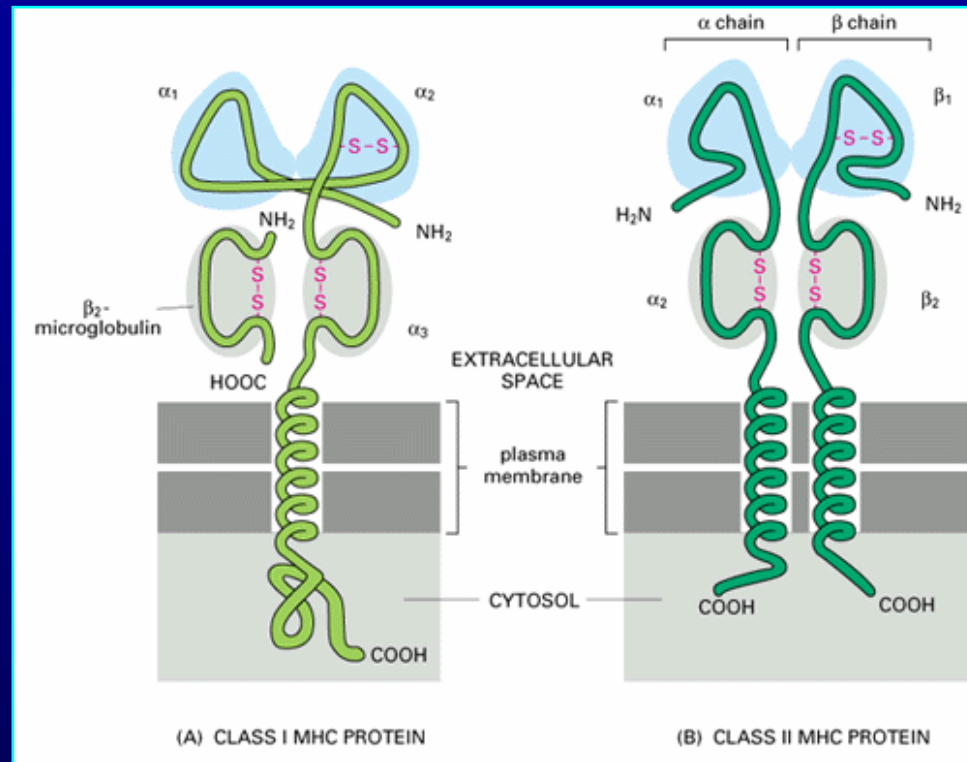


Identificación de los MHC



Actualmente también por PCR

Los MHC son ligandos del TCR

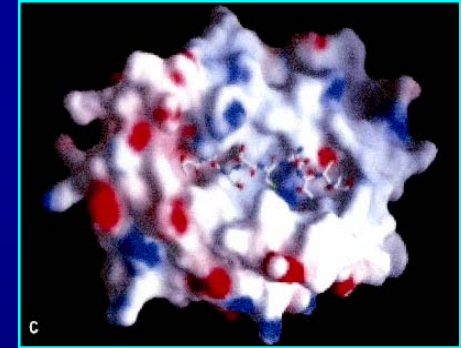


Características de la expresión de MHC

- Expresión diferencial en los tejidos
- Tasa de transcripción es el principal determinante de su expresión, la cual se realiza y regula en forma coordinada
- La tasa de transcripción puede ser modulada por citoquinas

Unión de péptidos a moléculas MHC I

✓ Se realiza en un bolsillo



✓ Se unen por sus extremos



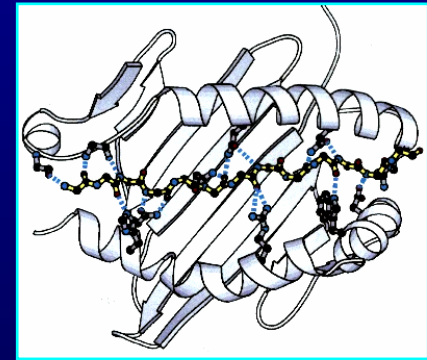
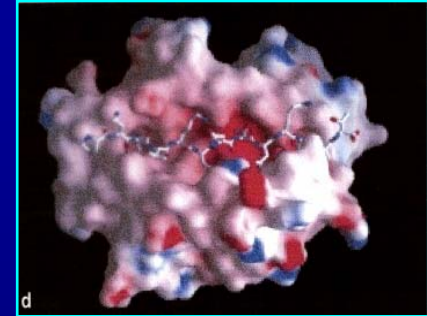
✓ Son de 7-8 aa y se unen a residuos de anclaje estructuralmente relacionados

H ³ N ⁺	R	G	Y	V	Y	Q	Q	L	COO ⁻
H ³ N ⁺	S	I	I	N	F	E	K	L	COO ⁻
H ³ N ⁺	A	P	G	N	Y	P	A	L	COO ⁻

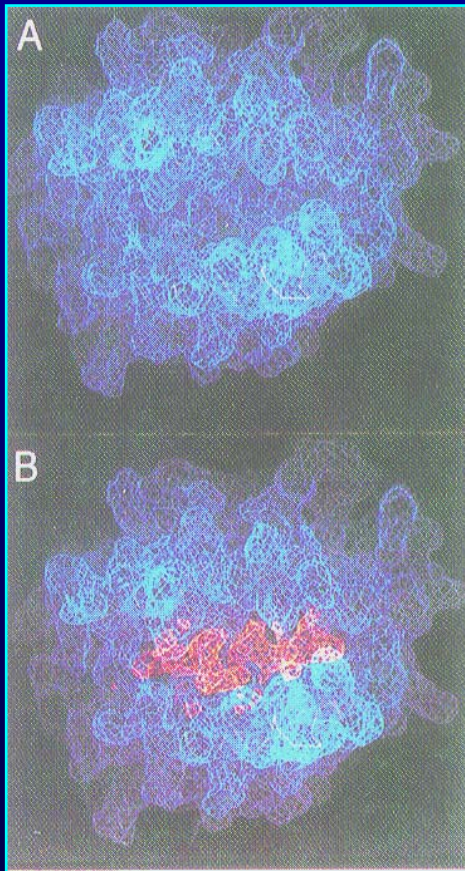
H ³ N ⁺	T	Y	Q	R	T	R	A	L	V	COO ⁻
H ³ N ⁺	S	Y	F	P	E	I	T	H	I	COO ⁻
H ³ N ⁺	K	Y	Q	A	V	T	T	T	L	COO ⁻
H ³ N ⁺	S	Y	I	P	S	A	E	K	I	COO ⁻

Unión de péptidos a moléculas MHC II

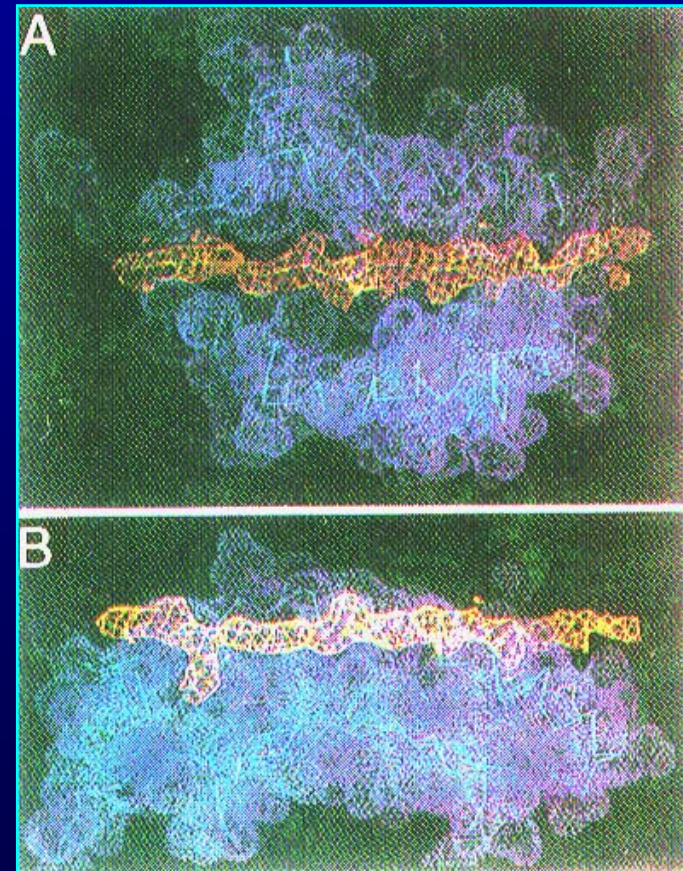
- ✓ Se realiza en un bolsillo
- ✓ Se unen por interacciones a lo largo de toda su longitud
- ✓ Tienen longitud variable aunque comparten residuos de anclaje



Clase I



Clase II



Experimento de Rolf Zinkernagel y Peter Doherty

Premios Nóbel

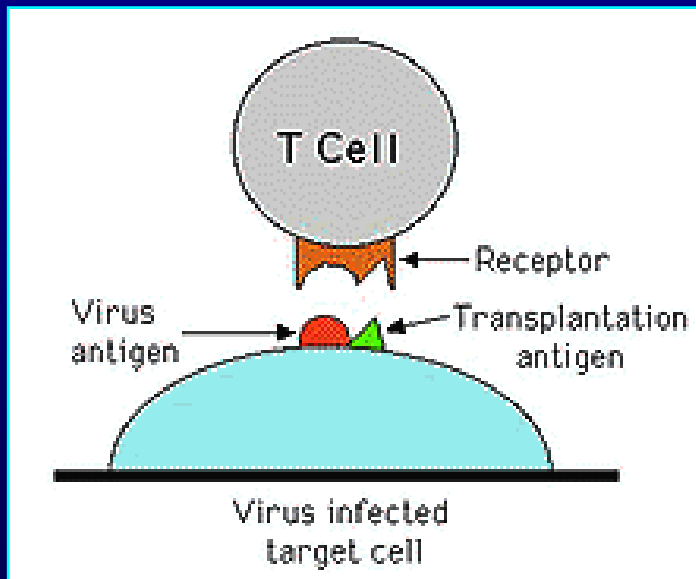
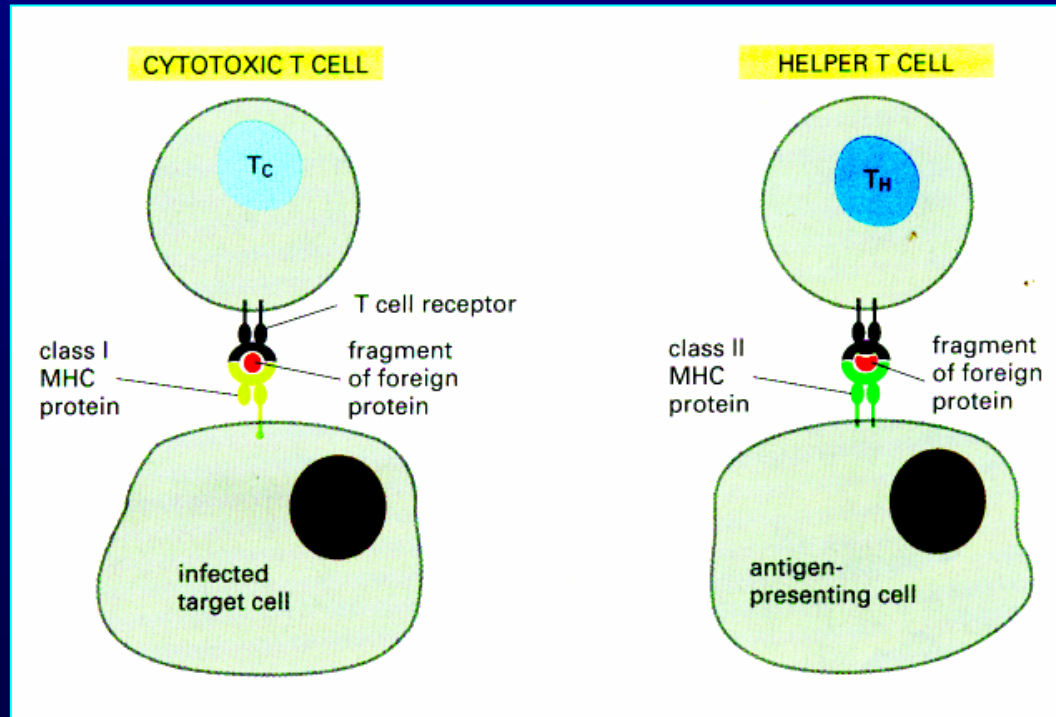


Figura 1:
Restricción MHC de la respuesta citotóxica de los linfocitos T (LTc). Los LTc de la cepa A o B de ratón lisan solo los fibroblastos de la misma cepa infectados por el virus de la CMAE.

Concepto de restricción MHC

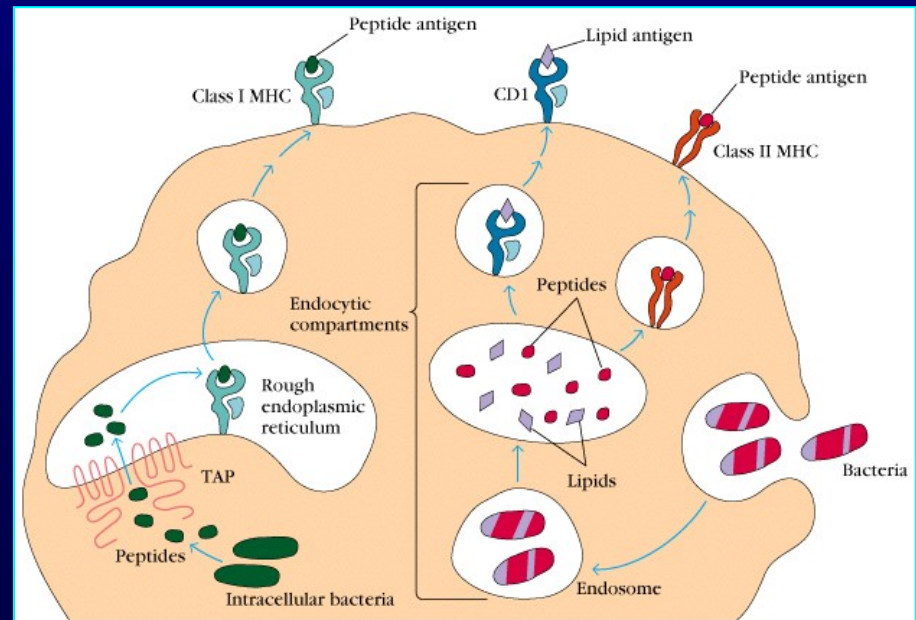
Un linfocito T, específico para un fragmento peptídico presentado en el contexto de una molécula MHC particular, solo reconocerá ese complejo (MHC-péptido) y no reconocerá el mismo péptido presentado en el contexto de una molécula MHC de la misma clase pero diferente



Otras moléculas de presentación:

- ✓ Glicoproteínas con semejanza estructural con los MHC clase I
- ✓ Codificadas por genes fuera de complejo MHC
- ✓ Bajo polimorfismo
- ✓ Expresadas por timocitos inmaduros y células presentadoras de antígeno
- ✓ Involucradas en la presentación de lípidos y glicolípidos

CD1



Genotipo HLA de una familia

PADRE

a.A2,B6,DR3

b.A3,B7,DR4

MADRE

c.A1,B8,DR2

d. A9,B12,DR7



HIJOS

a.A2,B6,DR3

c. A1,B8,DR2

a.A2,B6,DR3

d. A9,B12,DR7

b.A3,B7,DR4

c.A1,B8,DR2

b.A3,B7,DR4

dA9,B12,DR7

Haplotipo: combinación de alelos de un individuo, procedente de un solo cromosoma, el heredado del padre o de la madre.

MHC y enfermedades autoinmunes

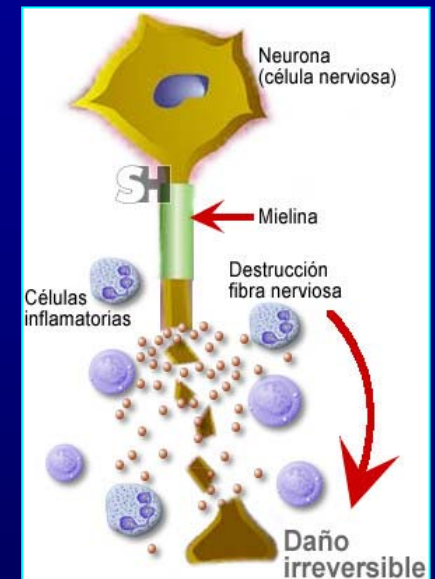
Disease	Associated HLA allele	Relative risk*
Ankylosing spondylitis	B27	90
Goodpasture's syndrome	DR2	16
Gluten-sensitive enteropathy	DR3	12
Hereditary hemochromatosis	A3	9.3
	B14	2.3
	A3/B14	90
Insulin-dependent diabetes mellitus	DR4/DR3	20
Multiple sclerosis	DR2	5
Myasthenia gravis	DR3	10
Narcolepsy	DR2	130
Reactive arthritis (<i>Yersinia</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Gonococcus</i>)	B27	18
Reiter's syndrome	B27	37
Rheumatoid arthritis	DR4	10
Sjogren's syndrome	Dw3	6
Systemic lupus erythematosus	DR3	5

*Relative risk is calculated by dividing the frequency of the HLA allele in the patient population by the frequency in the general population:

$$RR = \frac{(Ag^+/Ag^-) \text{ disease}}{(Ag^+/Ag^-) \text{ control}}$$

SOURCE: SAM CD: A Comprehensive Knowledge Base of Internal Medicine, DC Dale and DD Federman, eds., 1997, Scientific American, New York.

Esclerosis múltiple



Artritis reumatoide

