

# Modelagem Molecular de 9 alelos de MHC humanos: consequências na apresentação diferencial de um epitopo de Epstein-Barr virus



Jader, P.S., Sinigaglia, M., Antunes, D.A., Rigo, M.M., Vieira, G.F., Chies, J.A.B.  
**NBLI - Núcleo de Bioinformática do Laboratório de Imunogenética, Departamento de Genética.**  
**Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS**

**Introdução:** O MHC (do inglês *Major Histocompatibility Complex*) é uma molécula altamente polimórfica que tem função crucial no processo de defesa no nosso organismo. Essa molécula é responsável pela apresentação de pequenos peptídeos, na forma de complexos peptídeo-MHC (pMHC), na superfície da membrana plasmática (MP) das células (Figura 1). O MHC em humanos é denominado HLA (do inglês *Human Leukocyte Antigen*). Esses complexos pMHC serão verificados por um linfócito T, o qual iniciará um processo de defesa específico, caso o peptídeo apresentado seja imunogênico.

**Objetivos:** Definir, através de técnicas de bioinformática, a estrutura de 9 alelos de HLA do supertipo A2 que ainda não foram elucidadas por métodos experimentais clássicos, e realizar a Ancoragem Molecular destes com um peptídeo viral. Estes complexos serão posteriormente analisados, correlacionando aspectos estruturais com dados já descritos de imunogenicidade.

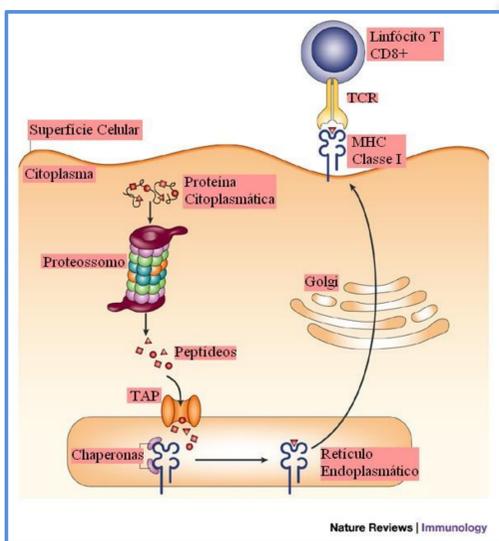


Figura 1: (esquerda) Apresentação de um peptídeo na superfície celular para reconhecimento pelo Linfócito T. A proteína passa por um processamento no citoplasma gerando peptídeos que são acoplados a moléculas de MHC no interior do Retículo Endoplasmático, sendo posteriormente levados até a MP. Modificado de Jonathan W. Yewdell et. al 2003

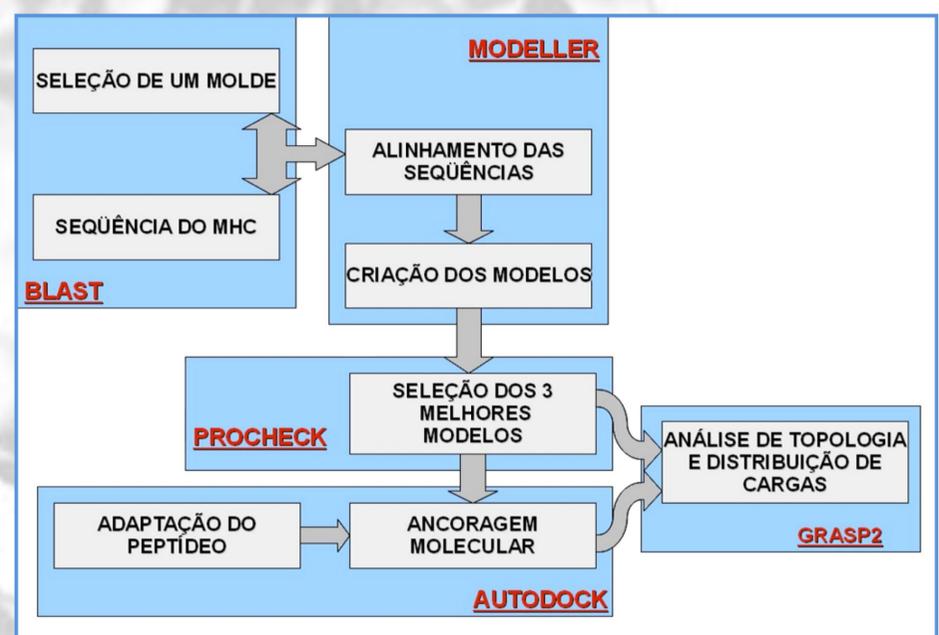


Figura 2: Sequência de passos para gerar os modelos e os complexos pMHC. Os programas utilizados estão em vermelho. Foram geradas imagens de topologia dos modelos e posteriormente dos complexos pMHC.

**Métodos** (Figura 2): A modelagem por homologia dos 9 alelos de HLA foi realizada utilizando o software **MODELLER 9.8**, e o “molde” utilizado foi um cristal do alelo de HLA-A\*02:01(2V2W). Foram criados 100 modelos para cada alelo. Os modelos foram ranqueados de acordo com a análise combinada da distribuição dos resíduos no gráfico de Ramachandran e dos valores energéticos obtidos pelo cálculo de DOPE (*Discrete Optimized Protein Energy*). Posteriormente, foi realizada a Ancoragem Molecular do epitopo viral do vírus Epstein-Barr - LMP1<sub>125-133</sub> (YLLEMLWRL) nos três melhores modelos de cada alelo. O software utilizado para o ancoramento molecular foi o **AutoDockVina 1.1.2**. Neste trabalho foi assumido que o padrão da cadeia principal do peptídeo seria o mesmo que o do alelo HLA-A\*02:01 (alelo referência do supertipo A2). O software **GRASP2** foi utilizado para gerar imagens de topologia e distribuição de cargas das estruturas.

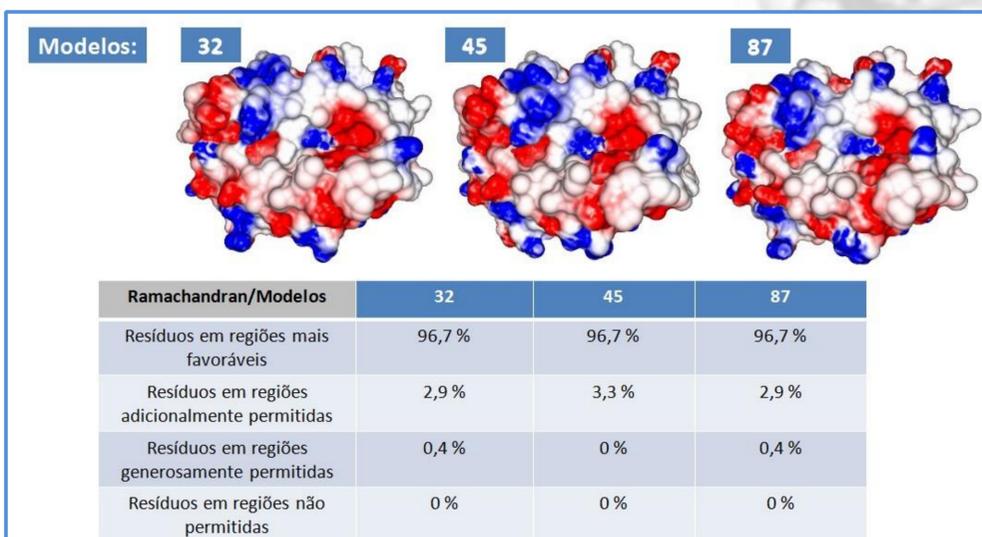


Figura 3: Resultados da modelagem do alelo HLA-A\*02:03. Acima, imagens da topologia e distribuição de cargas das réplicas 32, 45, 87 (em azul cargas positivas, em vermelho cargas negativas). Na tabela, distribuição dos resíduos dos mesmos modelos no gráfico de Ramachandran.

**Resultados e Discussão:** Os modelos gerados apresentaram bons resultados e as réplicas ficaram muito semelhantes (Figura 3). Já a tentativa de ancoramento não obteve o mesmo sucesso, pois o padrão da cadeia principal do peptídeo deve ser diferente do molde utilizado. Um passo de Dinâmica Molecular foi realizado para os três pMHCs do alelo HLA-A\*02:03 na tentativa de convergir os resultados do ancoramento, o que não foi observado. Atualmente, para tentar otimizar o “encaixe” do peptídeo nas fendas dos modelos, estamos utilizando uma técnica computacional denominada *Simulated Annealing*, que tem como objetivo encontrar a conformação mais estável de uma proteína no espaço tridimensional.