

Il **Complesso Maggiore di Istocompatibilità** (Major Histocompatibility Complex, **MHC**) è una molecola essenziale che viene sintetizzata in seguito ad una infezione (sia di tipo batterico che virale) oppure a causa di trasformazioni tumorali.

È una molecola che si trova espressa sulla superficie cellulare delle cellule presentanti l'antigene (**APC**) nel caso di infezione batterica, o in tutte le cellule danneggiate o infettate da virus.

L'MHC, una volta che ha legato l'**antigene proteico**, viene riconosciuto dai **Linfociti T naïve** e, in seguito al suo riconoscimento da parte del **TCR (T Cell Receptor)**, questi si attivano ed andranno a svolgere le loro funzioni nei pressi del tessuto infiammato.

Caratteristiche del Complesso Maggiore di Istocompatibilità

Il **Complesso Maggiore di Istocompatibilità** interviene nella presentazione dell'antigene da parte delle **Cellule Dendritiche** (le più comuni APC) ai **Linfociti T** (sia CD4⁺ che CD8⁺).

Le loro caratteristiche generali sono:

1. Ciascuna molecola MHC possiede una "**tasca**" di legame per i peptidi nel suo dominio extracellulare.

La tasca è formata dal ripiegamento delle porzioni aminoterminali ed è composta da due α -eliche che sormontano un pavimento di foglietti β ; qui sono presenti residui aminoacidici polimorfi che legano i peptidi per presentarli al recettore presente sui Linfociti T.

2. Possiedono domini non polimorfi di tipo **Ig-like** che contengono siti di legame per i **co-recettori CD4 e CD8** espressi dai rispettivi Linfociti T.
3. Il dominio carbossiterminale è citoplasmatico e presenta una regione idrofobica che, attraversando il doppio strato lipidico della membrana, ne permette l'ancoraggio (**regione transmembrana**).

Esistono 2 tipi di molecole MHC: le **MHC di classe I** e le **MHC di classe II**.

- **MHC di Classe I**

Le **MHC di classe I** sono formate da due catene polipeptidiche legate non covalentemente: una **catena α** (catena pesante) ed una subunità chiamata **β 2-microglobulina** (catena leggera).

La **catena α** è formata da 3 domini: i domini aminoterminali α 1 ed α 2 contribuiscono a formare la tasca di legame con il peptide; **questa tasca è di tipo chiuso** e può accogliere solamente peptidi lineari con una **lunghezza massima di 8-12 aminoacidi**;

il dominio $\alpha 3$ ha una struttura di tipo Ig-like con sequenza aminoacidica conservata in tutte le molecole MHC di classe I, sito di legame con il co-recettore CD8.

All'estremità del dominio $\alpha 3$ è presente il sito carbossiterminale con la sua **regione transmembrana**.

La $\beta 2$ -microglobulina è un piccolo peptide con una struttura di tipo Ig-like che interviene nel legame con il co-recettore CD8. Questa catena leggera interagisce con la catena α in modo non covalente.

Le **MHC di classe I** sono espresse in tutte le cellule nucleate, soprattutto in seguito ad infezioni di tipo virale o trasformazioni tumorali in quanto presentano peptidi endogeni che, una volta presentati ai Linfociti **CD8⁺** li attivano, inducendo una risposta infiammatoria che porterà all'uccisione di queste cellule infettate o trasformate.

- **MHC di Classe II**

Le **MHC di classe II** sono formate da due catene polipeptidiche legate non covalentemente: una **catena α** ed una **catena β** .

Entrambe le catene sono formate rispettivamente da domini extracellulari $\alpha 1$ e $\beta 1$ che formano la tasca di legame per il peptide; **questa tasca è di tipo aperto e può accogliere peptidi lunghi anche più di 30 aminoacidi**, tuttavia la lunghezza ottimale dei peptidi è di 12-16 aminoacidi.

Sempre nella zona extracellulare sono presenti i domini $\alpha 2$ e $\beta 2$ che hanno una struttura Ig-like con sequenza aminoacidica conservata in tutte le molecole MHC di classe II, sito di legame con il co-recettore CD4.

Nella regione carbossiterminale di entrambe le catene è presente una **regione transmembrana** ed una piccola **coda intra-citoplasmatica**.

Le **MHC di classe II** sono espressi principalmente dalle cellule dendritiche in seguito ad infezioni di tipo batteriche o fungine, queste fagocitano il patogeno e, una volta ucciso, inseriscono i peptidi specifici del patogeno all'interno della molecola MHC così da poterli poi presentare ai **Linfociti T CD4⁺**. Le MHC di classe II possono essere espresse anche dai Macrofagi e dai [Linfociti B](#).

Processazione degli Antigeni Proteici

Le vie di processazione dell'antigene trasformano gli antigeni proteici presenti nel citoplasma o internalizzati dall'ambiente extracellulare in peptidi che vengono inseriti nelle molecole MHC e presentati ai Linfociti T.

I meccanismi cellulari che intervengono sono deputati a generare peptidi che hanno le caratteristiche strutturali adatte ad associarsi alle molecole MHC e, essendo le molecole MHC di due classi, questi meccanismi avvengono in diversi distretti cellulari e coinvolgono diversi complessi molecolari.

Il peptide non si associa mai quando la molecola MHC è già esposta in membrana, questo si assocerà all'interno della cellula e, una volta che si è venuto a creare il complesso peptide-MHC, quest'ultimo verrà esposto sulla superficie cellulare, questo meccanismo evita che la molecola MHC leghi peptidi presenti nella matrice extracellulare.

Anche le vie di processazione sono distinte in due tipi, una per le molecole MHC di classe I ed una per le molecole MHC di classe seconda.

- **Via di Processazione per le Molecole MHC di Classe I**

La via di **processazione per le molecole MHC di classe I** prevede che i peptidi vengano generati dal proteasoma attraverso la degradazione di **proteine citosoliche**. Questi peptidi poi sono trasportati nel **reticolo endoplasmatico (RE)**, dove si legano a **molecole MHC di classe I neosintetizzate**.

Nel dettaglio, queste proteine citosoliche che possono essere di origine virale (e quindi in seguito ad infezione della cellula) o di origine tumorale (e quindi proteine mutate) vengono "tagliate" in piccoli peptidi da parte del proteasoma.

Il **proteasoma** è un complesso enzimatico multiproteico di grosse dimensioni e che possiede un'attività proteolitica ad ampio spettro; questo riconosce proteine che hanno subito un processo di ubiquitinazione, ovvero proteine che sono state legate da 4 o più molecole di ubiquitina (piccoli polipeptidi), a questo punto, il proteasoma, capterà la proteina citosolica ubiquitinata e la taglierà in peptidi di lunghezze ottimali per le molecole MHC di classe I.

Questi peptidi, una volta generati, entrano nel RE grazie ad un trasportatore associato con la processazione dell'antigene (Transporter Associated with Antigen Processing, **TAP**) ATP-dipendente presente sulla membrana di quest'ultimo. TAP ha un'ampia specificità ma trasporta in maniera ottimale peptidi di lunghezze che oscillano tra gli 8 e 16 aminoacidi.

Le molecole MHC di classe I vengono sintetizzate nel RE. Il giusto ripiegamento e la giusta associazione tra la catena α e la β 2-microglobulina è favorito grazie alla presenza di chaperonine come **calnexina** e **calreticolina**.

A TAP è associata una proteina, la **tapasina**, dotata di un'alta affinità per le molecole MHC di classe I neosintetizzate, stabilizzate e vuote; questo fa sì che quando i peptidi entrano nel RE attraverso TAP, questi si trovino già in prossimità della molecola MHC di classe I vuota e possano direttamente inserirsi nella tasca di legame.

Nel caso in cui i peptidi siano troppo grandi rispetto alla portata della tasca di legame interverranno delle aminopeptidasi (**ERAP**) che ne aggiusteranno la lunghezza.

Una volta che il complesso **MHC-peptide** si sarà formato questo perderà affinità per la tapasina e verrà vescicolato nell'**apparato del Golgi**, una volta qui dentro verrà portato, sempre tramite vescicole, sulla membrana cellulare e verrà riconosciuto dai Linfociti T CD8⁺.

- **Via di Processazione per le Molecole MHC di Classe II**

La via di **processazione per le molecole MHC di classe II** inizia a partire da antigeni **endocitati** che vengono degradati tramite azione proteolitica di **enzimi lisosomiali** e, i peptidi derivanti, inseriti nelle **molecole MHC di classe II neosintetizzate**.

Nel dettaglio, le APC possiedono recettori di superficie specifici che riconoscono molteplici strutture condivise da molti microbi, questi recettori legano il microbo e lo internalizzano formando delle vescicole chiamate **fagosomi**. Questi fagosomi andranno a fondersi con i **lisosomi** (vescicole contenenti enzimi proteolitici funzionanti a pH acido) formando il **fagolisosoma**.

Questi enzimi proteolitici (come ad esempio le catepsine) andranno a tagliare questi antigeni in frammenti peptidici più piccoli che potranno poi essere inseriti nella tasca di legame della molecola MHC di classe II.

Le due catene delle molecole MHC di classe II vengono sintetizzate in modo coordinato nel RE ed il loro giusto ripiegamento ed associazione è favorita grazie all'intervento di chaperonine come la **calnexina**. Una volta assemblate le due catene (α e β) la tasca di legame viene occupata da una particolare proteina chiamata **catena invariante** che, andando ad occupare la tasca, evita che ci si leghino peptidi cellulari.

A questo punto il complesso **MHC-catena invariante** verrà vescicolato e, questa vescicola, si fonderà con il fagolisosoma contenente gli antigeni derivati dall'internalizzazione e digestione del microbo.

La catena invariante verrà degradata ma, tuttavia, lascerà un peptide chiamato **CLIP** all'interno della tasca di legame. Questa CLIP verrà rimossa grazie alla presenza, all'interno del fagolisosoma, di un'altra molecola molto importante chiamata **HLA-DM** che ha essenzialmente una struttura simile alle molecole MHC ma catalizza la sostituzione della CLIP con un peptide microbico.

Una volta che il peptide microbico sarà inserito nella tasca di legame della molecola MHC di classe II questo verrà aggiustato nella lunghezza e, il complesso **MHC-peptide**, verrà portato tramite vescicole sulla membrana cellulare ed esposto in superficie dove verrà riconosciuto dai Linfociti T CD4⁺.

Attenzione: I nostri PDF a volte non contengono tutto il materiale presente nell'articolo originale o potrebbero non essere aggiornati.

Articolo completo: <https://www.biopills.net/articoli/ripassiamo-aiuto-studio/patologia/complesso-maggiore-di-istocompatibilita-mhc/>

© BioPills. All Rights Reserved