

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

O vírus Epstein-Barr (EBV) é altamente freqüente nas populações humanas e está ligado a uma série de doenças incluindo o linfoma de Hodgkin e o carcinoma de nasofaringe. O Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) apresenta um papel importante no controle das infecções por EBV, uma vez que ele está presente na superfície celular apresentando peptídeos derivados do vírus que serão reconhecidos pelos linfócitos T, levando à lise das células infectadas. Nos seres humanos o MHC é denominado Antígeno Leucocitário Humano (HLA). Existem centenas de alelos diferentes de MHCs, sendo que cada uma destas variantes realizam a apresentação diferencial de um mesmo epítipo. Um exemplo disso é a variação na indução de lise celular pelo peptídeo de EBV “YLLEMLWRL” quando apresentado por diferentes alelos do supertipo de HLA A2. Assim, o conhecimento da estrutura tridimensional dos diferentes alelos de MHC é crucial para elucidar os mecanismos envolvidos na estimulação da resposta imune. Dentro deste contexto o objetivo deste trabalho foi modelar 9 variantes do supertipo HLA A2 complexado ao peptídeo “YLLEMLWRL”; construir e avaliar os mapas de cargas gerados da região do complexo peptídeo:MHC que interagem com o TCR e por fim relacionar com os resultados de lise celular já descritos na literatura. A modelagem por homologia foi realizada com o software Modeller 9v8, utilizando como molde o cristal do HLA-A\*02:01(2V2W no Protein Data Bank). Os modelos apresentaram acima de 95% dos seus resíduos em regiões mais favorecidas no mapa de Ramachandran. Os melhores modelos de cada alelo foram selecionados para a realização do ancoramento molecular do peptídeo de EBV. Atualmente estão sendo realizadas simulações de “dinâmica molecular” para avaliar o comportamento dos complexos modelados em solução ao longo do tempo. A utilização destas abordagens *in silico* permitiu a construção de complexos peptídeo:MHC que ainda não possuíam a sua estrutura cristalizada. Possibilitando o estudo de mecanismos envolvidos no desencadeamento da resposta imune, uma abordagem de grande interesse na área da vacinologia.