
**RECETTORI PER LA
PORZIONE COSTANTE
DELLE
IMMUNOGLOBULINE**

FcR

IMMUNOGLOBULINE

GLICOPROTEINE PRODOTTE DALLE PLASMACELLULE

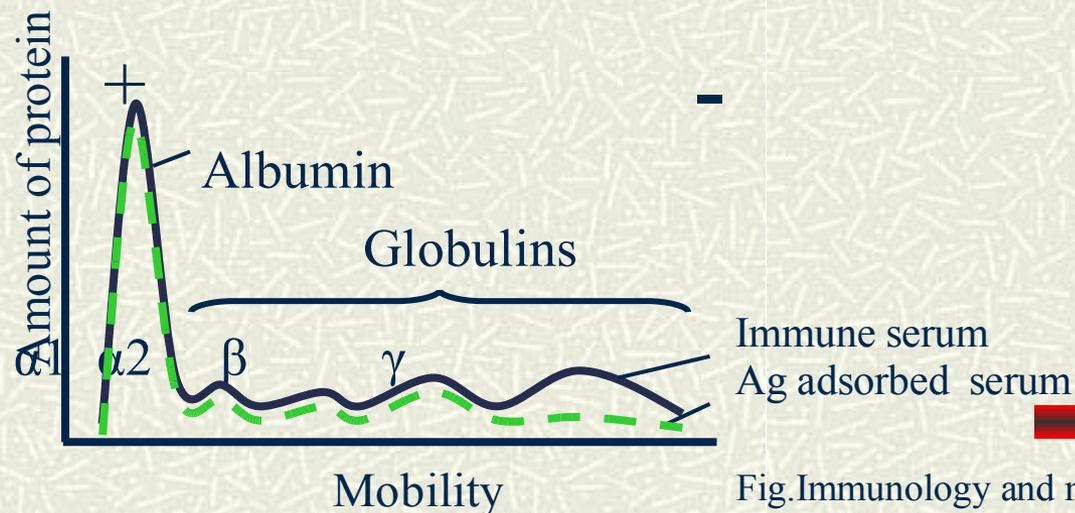
(PC) IN RISPOSTA AD UN IMMUNOGENO

1800 **ANTITOSSINE/ANTICORPI**

“UNA SOSTANZA CIRCOLANTE CHE NEUTRALIZZA
L’ATTIVITÀ DELLE TOSSINE BATTERICHE”

IMMUNOGLOBULINE (Ig)

(ANALISI ELETTROFORETICA DI PROTEINE SIERICHE)



FUNZIONI

RICONOSCIMENTO DELL'ANTIGENE
(protezione primaria dell'ospite)

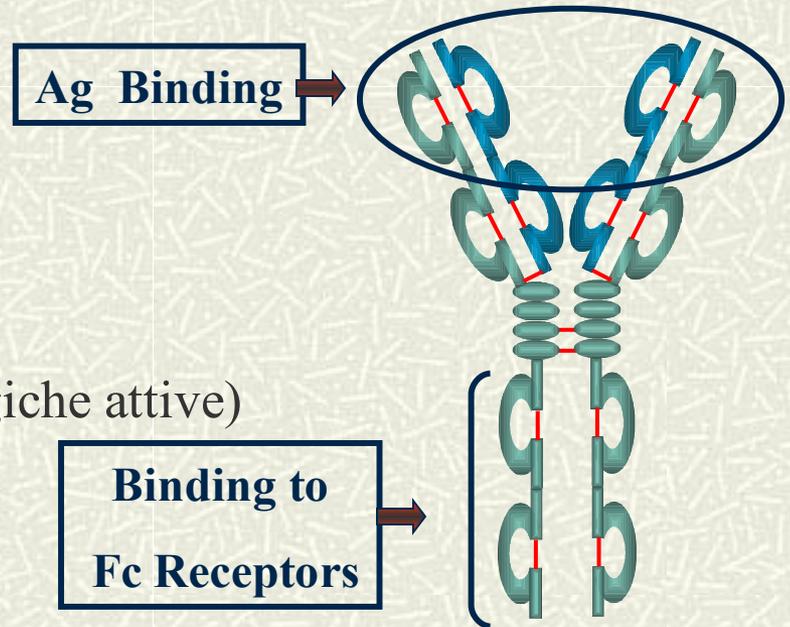
FUNZIONI EFFETTRICI

FISSAZIONE DEL COMPLEMENTO
(lisi delle cellule e rilascio di molecole biologiche attive)

INTERAZIONE CON CELLULE DEL
SISTEMA IMMUNITARIO



RECETTORI PER LA PORZIONE COSTANTE DELLE
IMMUNOGLOBULINE
(**FcR**)



STRUTTURA

DUE IDENTICHE CATENE LEGGERE (L,Light) 23KDa

DUE IDENTICHE CATENE PESANTI (H,Heavy) 50-70KDa

DOMINI GLOBULARI (superfamiglia Ig)

Cat.L V_L C_L

Cat.H V_H C_{H1} C_{H2} C_{H3} (o C_{H4})

PONTI DISOLFURO

(Intercatena/Intracatena)

REGIONE CARDINE

(flessibilità dell'Ig)

OLIGOSACCARIDI

(Soprattutto in C_{H2})

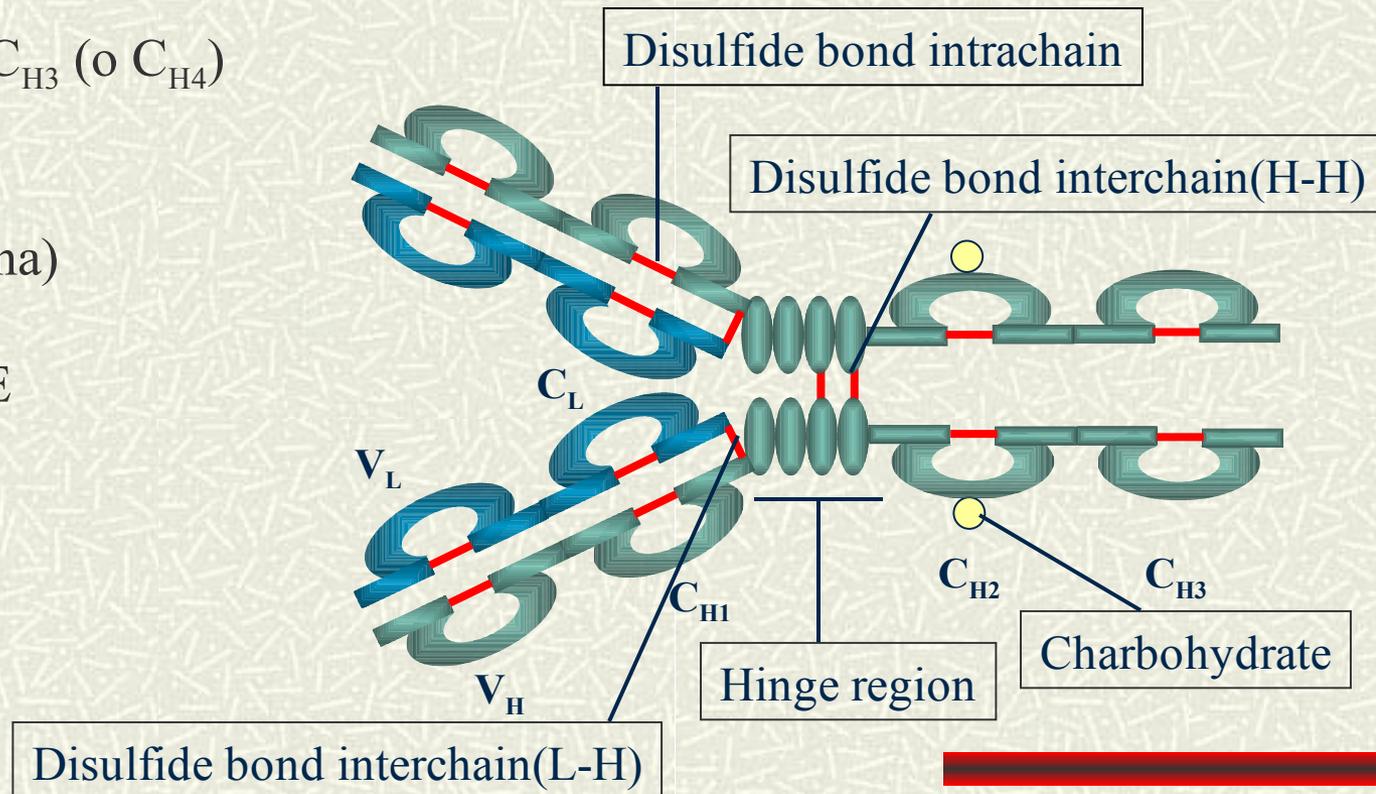


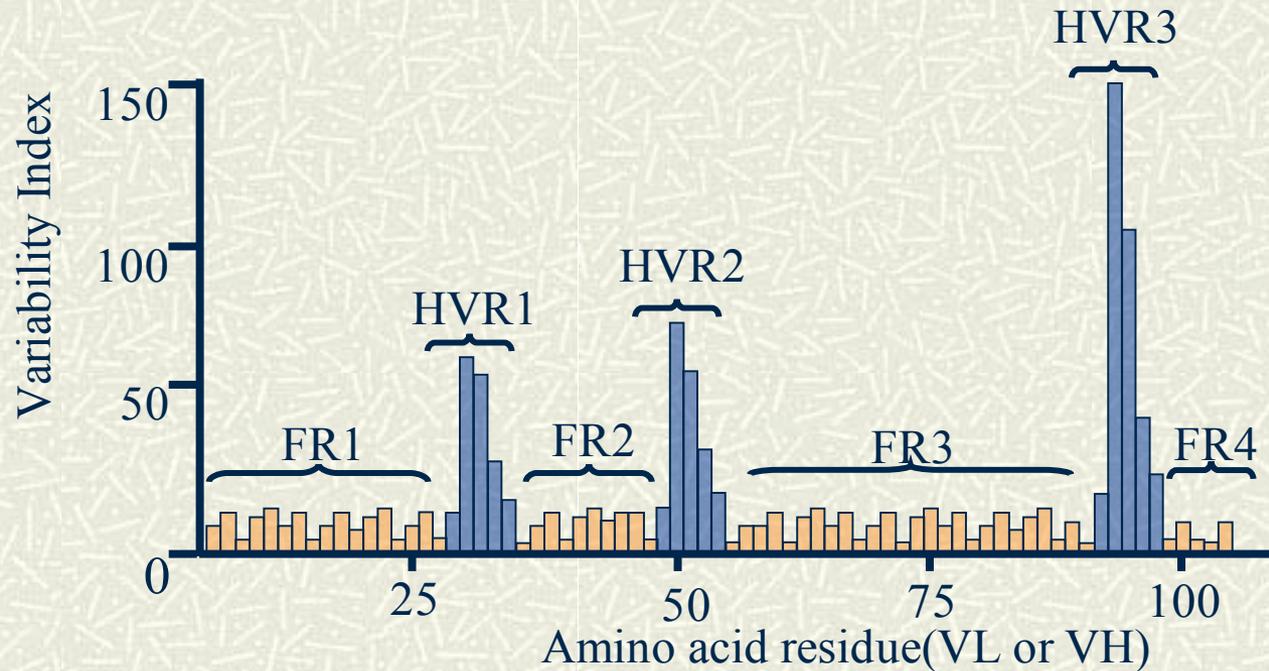
Fig.Immunology and microbiology on-line(Modif)

STRUTTURA DELLA REGIONE VARIABILE

NEI DOMINI VARIABILI DELLE CATENE PESANTI E LEGGERE POSSONO ESSERE INDIVIDUATE:

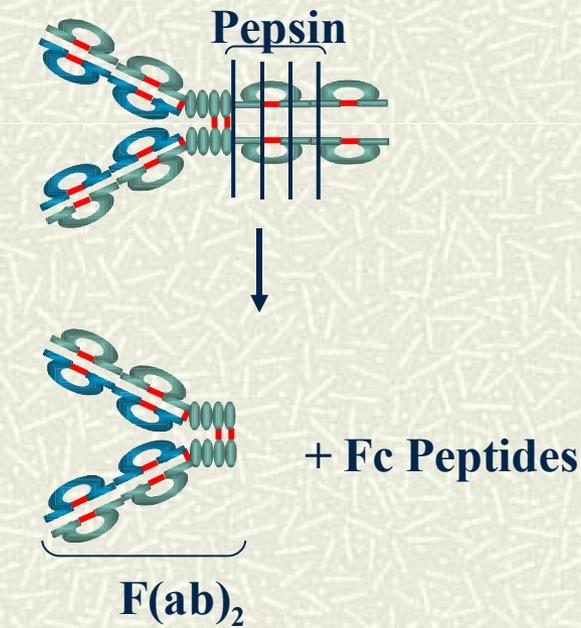
HYPERVARIABLE REGIONS (HVR) O COMPLIMENTARITY DETERMINING REGIONS (CDR)
FRAMEWORK REGIONS (FR)

ENTRAMBE LE REGIONI PARTECIPANO ALLA FORMAZIONE DEL SITO DI LEGAME PER L'Ag

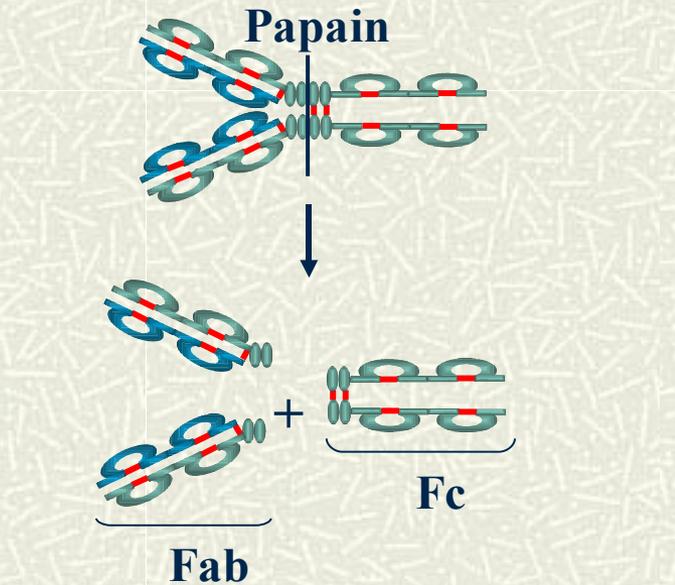


FRAMMENTAZIONE DELLE IMMUNOGLOBULINE

Frammenti di Ig prodotti in seguito a digestione proteolitica



$F(ab)_2$
(fragment antigen binding)
legame con l'antigene



Fab
Fc
(fragment crystallizable)
Legame con recettori specifici

CLASSIFICAZIONE

CI SONO VARI TIPI DI REGIONI COSTANTI:

$\gamma, \mu, \alpha, \delta, \epsilon$ per la catena pesante H
 κ, λ per la catena leggera L

LA CLASSIFICAZIONE SI BASA SUL TIPO DI CATENA PESANTE CHE COSTITUISCE L'Ig

CATENA PESANTE H

- Gamma (γ) \implies IgG
 - Mu (μ) \implies IgM
 - Alpha (α) \implies IgA
 - Delta (δ) \implies IgD
 - Epsilon (ϵ) \implies IgE
-

IgG

4 SOTTOCLASSI IgG1/IgG2/IgG3/IgG4

(Variaz: N° ponti s-s, lunghezza regione cardine, glicosilazione)

MONOMERO

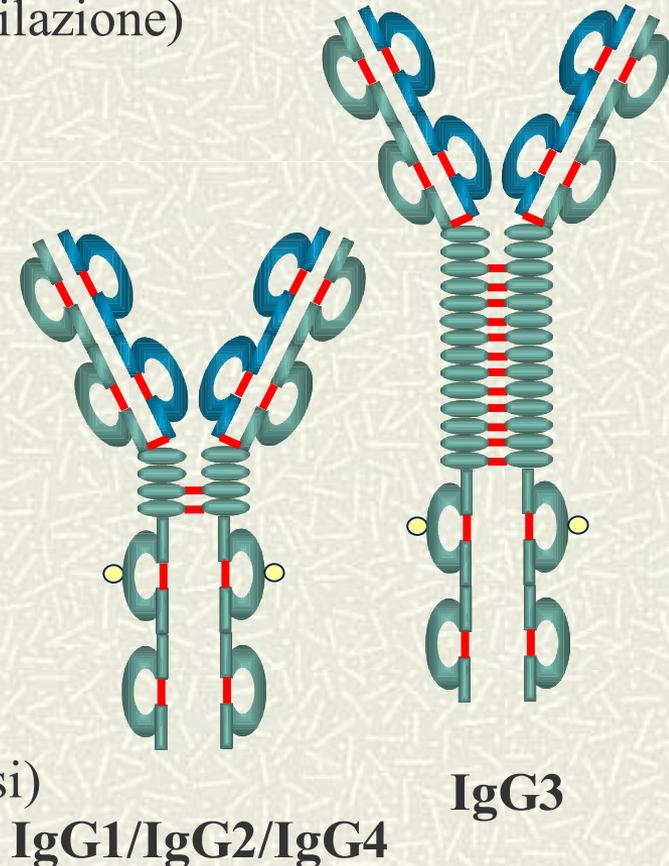
Ig MAGGIORMENTE PRESENTE NEL SIERO 80%
(alta produzione/alta emivita 23gg)(12mg/ml)

ATTRAVERSAMENTO DELLA PLACENTA
MEDIATO DA RECETTORE (FcRn)

FISSAZIONE DEL COMPLEMENTO

OPSONINA (sostanza capace di potenziare la fagocitosi)

LEGAME CON MACROFAGI, MONOCITI E PMN FcR
(internalizzazione dell'Ag/protezione da batteri e virus)



IgA

2 SOTTOCLASSI IgA1/IgA2

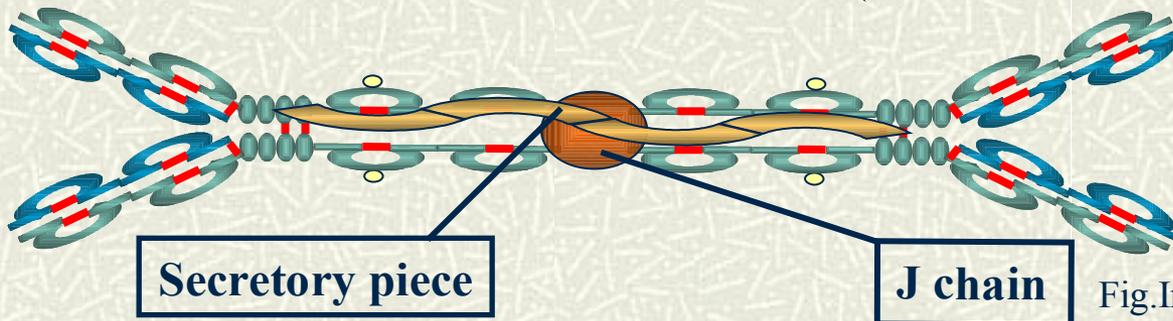
MONOMERO (nel siero) / DIMERO (nelle secrezioni)

Ig MAGGIORMENTE PRESENTE NELLE SECREZIONI (saliva, muco, latte materno) COME DIMERO LEGATO ALLA CATENA J E AD UNA COMPONENTE SECRETORIA (SC)

FISSAZIONE DEL COMPLEMENTO

ATTRAVERSAMENTO DELL'EPITELIO MEDIATO DA RECETTORE (PolyIgR)

LEGAME CON PMN E LINFOCITI **FcR** (eliminazione di patogeni)



IgM

PENTAMERO / MONOMERO (in membrana)

DOMINIO COSTANTE EXTRA DELLA CATENA H (C_{H4})

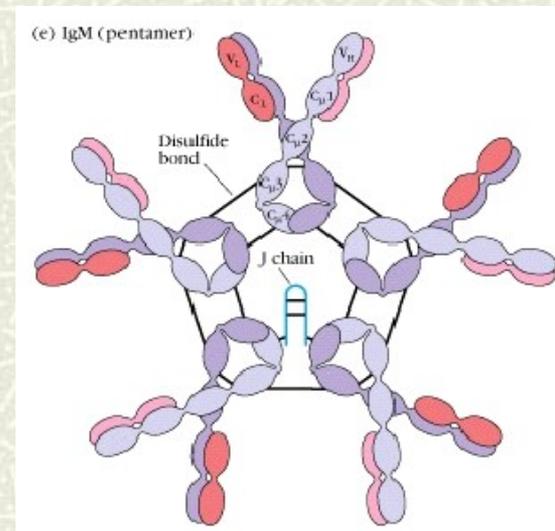
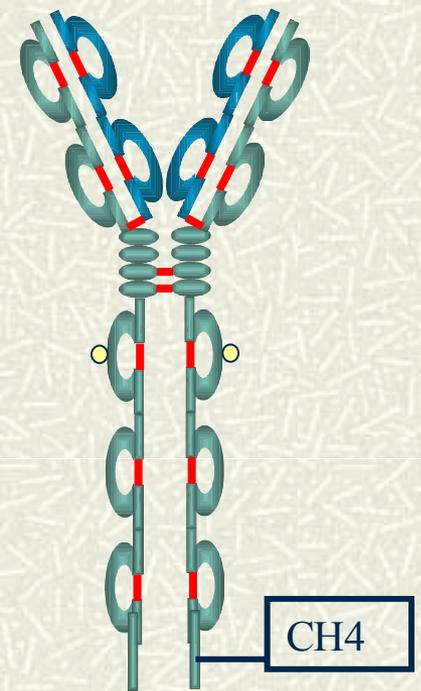
PENTAMERO LEGATO ALLA CATENA J
(attraversamento degli epiteli PolyIgR)

FISSAZIONE DEL COMPLEMENTO

I^A Ig PRODOTTA NEL FETO

I^o ISOTIPO PRODOTTO DAI LINFOCITI B NELLA
RISPOSTA IMMUNITARIA PRIMARIA

MONOMERO IN MEMBRANA SUI LINFOCITI B
ASSOCIATO A $Ig\alpha$ E $Ig\beta$ (recettore per l'Ag)



IgE

MONOMERO

BASSO LIVELLO NEL SIERO ($0,05\mu\text{g/ml}$)

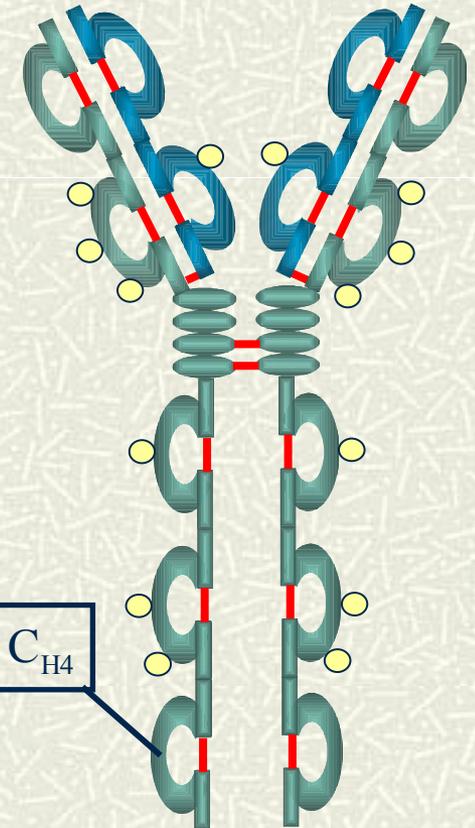
DOMINIO COSTANTE EXTRA DELLA CATENA H (C_{H4})

LEGAME CON BASOFILI E MASTCELLULE **FcR**
(prima dell'interazione con l'Ag)

COINVOLGIMENTO NELLA RISPOSTA IMMUNITARIA

CONTRO:

- ALLERGENI
- PARASSITI (elminti)



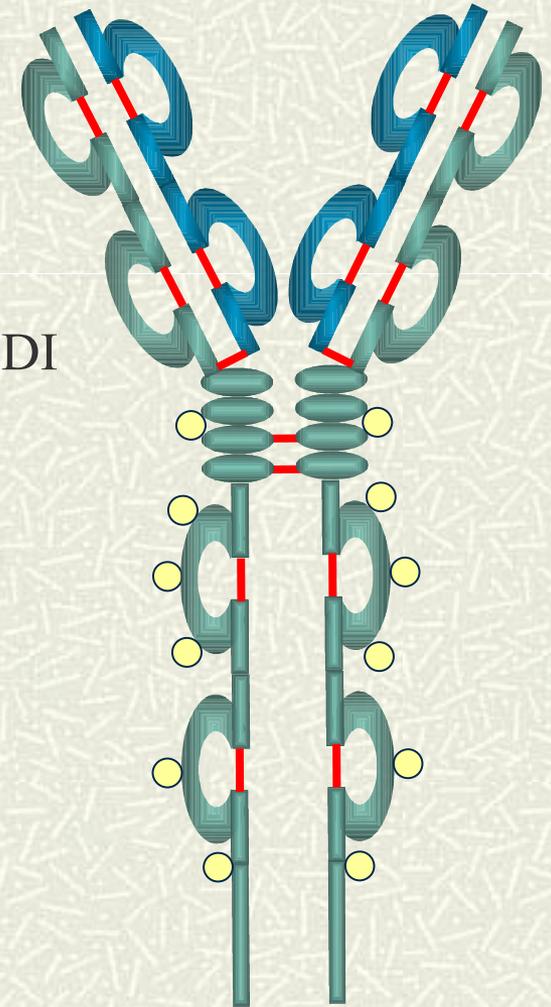
IgD

MONOMERO

BASSO LIVELLO NEL SIERO ($30\mu\text{g/ml}$)

PRODOTTO DAI LINFOCITI B IN STADIO PRECOCE DI
DIFFERENZIAMENTO

MONOMERO IN MEMBRANA SUI LINFOCITI B
ASSOCIATO A $\text{Ig}\alpha$ E $\text{Ig}\beta$ (recettore per l'Ag)



ISOTIPO

DEFINIZIONE:

SI TRATTA DEI DETERMINANTI ANTIGENICI CHE CARATTERIZZANO LE CLASSI E LE SOTTOCLASSI DELLA CATENA PESANTE ED I TIPI E SOTTOTIPI DELLA CATENA LEGGERA

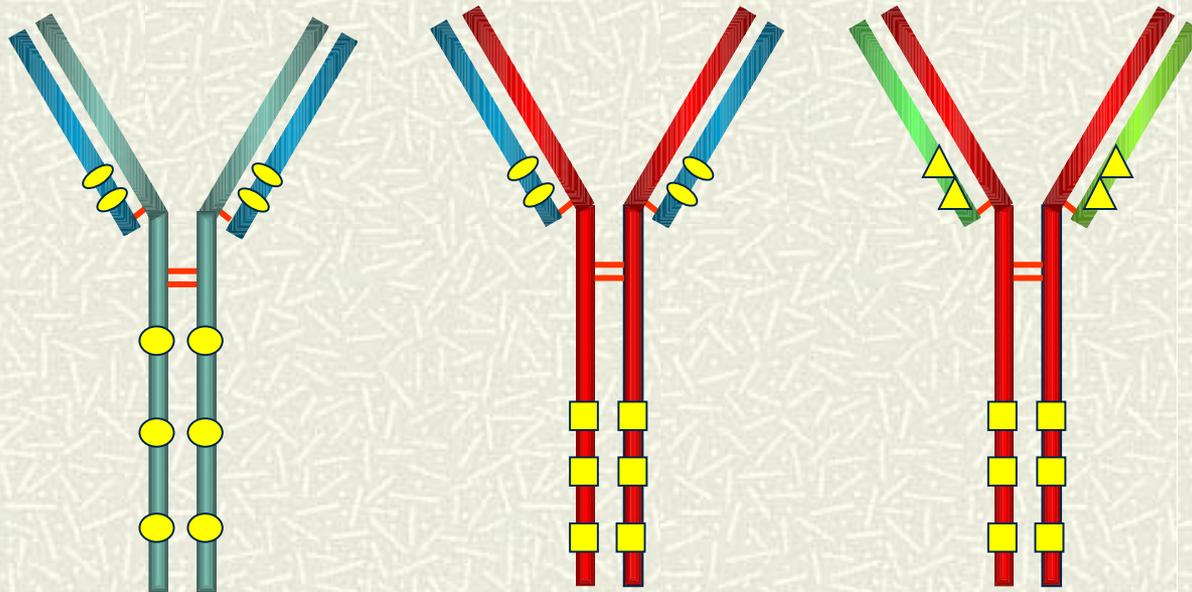
LOCALIZZAZIONE:

PORZIONE COSTANTE DELLA CATENA LEGGERA

PORZIONE F_c DELLA REGIONE COSTANTE DELLA CATENA PESANTE

PRESENZA:

PRESENTE IN TUTTI I MEMBRI DI UNA STESSA SPECIE



IgG1 (k)

IgM (k)

IgM (λ)

ALLOTIPO

DEFINIZIONE:

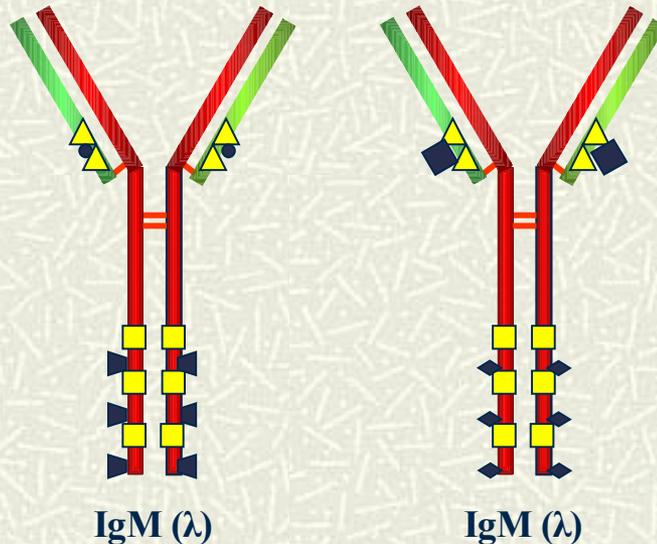
SI TRATTA DEI DETERMINANTI ANTIGENICI CARATTERISTICI DELLE DIVERSE FORME ALLELICHE DEI GENI PER LE IMMUNOGLOBULINE. L'ALLOTIPO RAPPRESENTA LE DIFFERENZE NELLA SEQUENZA AMINOACIDICA DELLE CATENE PESANTE E LEGGERA DEI DIVERSI INDIVIDUI

LOCALIZZAZIONE:

PORZIONE COSTANTE DELLA CATENA LEGGERA
PORZIONE COSTANTE DELLA CATENA PESANTE

PRESENZA:

ALCUNI ALLOTIPI SONO PRESENTI IN ALCUNI MEMBRI DI UNA STESSA SPECIE



individuo1

individuo2

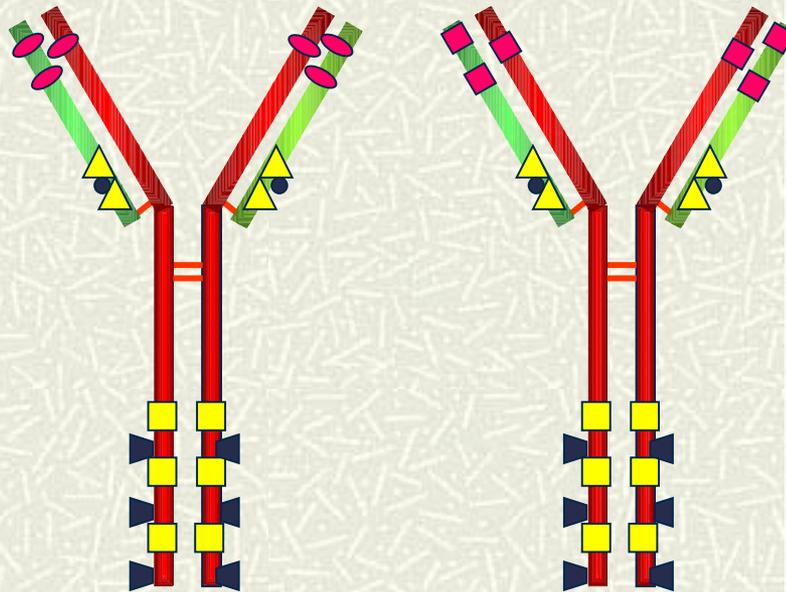
IDIOTIPO

DEFINIZIONE:

SI TRATTA DEI DETERMINANTI ANTIGENICI UNICI PER SPECIFICI ANTICORPI.

LOCALIZZAZIONE:

FRAMMENTO Fab DELLE IMMUNOGLOBULINE. VICINO O NELLE REGIONI IPERVARIABILI DELLA CATENA PESANTE E DELLA CAETNA LEGGERA (HVR).



IgM (λ)

Individuo1

ANTI-A

IgM (λ)

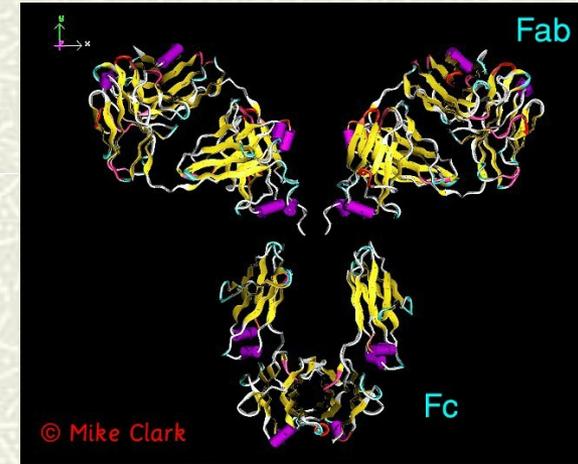
Individuo1

ANTI-B

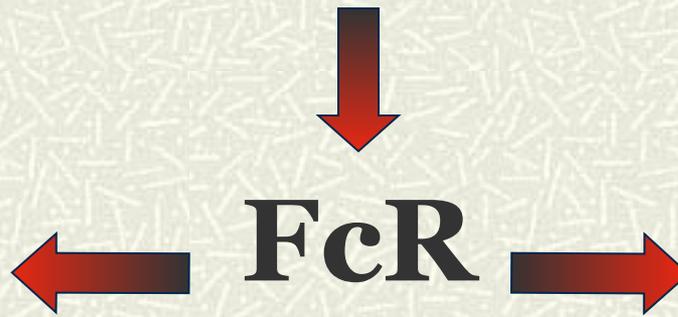
LE 2 FACCE DELLE IMMUNOGLOBULINE

**RICONOSCIMENTO SPECIFICO
DELL'ANTIGENE TARGET MEDIATO DAL
DOMINIO VARIABILE AMINOTERMINALE
DELLE DUE REGIONI Fab DELL'ANTICORPO.**

**INTERAZIONE DEL DOMINIO COSTANTE
DELLA REGIONE Fc DELL'ANTICORPO CON
DIVERSE MOLECOLE EFFETTRICI.**



**IMMUNITÀ
INNATA**



**IMMUNITÀ
ADATTATIVA**

FcR

I RECETTORI FcR SONO IN GRADO DI INTERAGIRE CON LA PORZIONE COSTANTE Fc DELLE IMMUNOGLOBULINE, NON RICONOSCONO DIRETTAMENTE L'ANTIGENE

L'INTERAZIONE CON IL LIGANDO REGOLA LA RISPOSTA BIOLOGICA DELLA CELLULA SU CUI IL RECETTORE È ESPRESSO (ATTIVAZIONE/INIBIZIONE)

LA FUNZIONE EFFETTRICE DIPENDE DALLA CELLULA, DALLA SOTTOCLASSE DI ANTICORPO E DAL TIPO DI RECETTORE.

SONO PRESENTI RECETTORI SPECIFICI PER LE DIVERSE CLASSI DI IMMUNOGLOBULINE

- ALTA AFFINITA'/BASSA AFFINITA'
- ESPRESSIONE COSTITUTIVA/INDOTTA
- AFFINITA'SPECIFICA PER LE SOTTOCLASSI

QUESTI RECETTORI SONO MEMBRI DELLA SUPERFAMIGLIA DELLE IMMUNOGLOBULINE

FcR CLASSIFICAZIONE

POSSONO ESSERE INDIVIDUATE DUE CLASSI FUNZIONALI DI RECETTORI:

RECETTORI CHE PERMETTONO IL TRASPORTO DELLE IG ATTRAVERSO I TESSUTI EPITELIALI

_ **FcRn** neonatal Fc Receptor Recettori per IgG

_ **PIgR** Polymeric Immunoglobulin Receptor Recettori per IgA e IgM

RECETTORI PRESENTI SU “CELLULE EFFETTRICI” DEL SISTEMA IMMUNITARIO

_ **FcγR** Recettori per IgG

_ **FcαR** Recettori per IgA

_ **FcεR** Recettori per IgE

_ **Fcα/μR** Recettori per IgA e IgM

FcγRI

FcγRIA (CD64)

Struttura

Dominio EC: 3 domini superfam.Ig

Dominio TM

Dominio IC

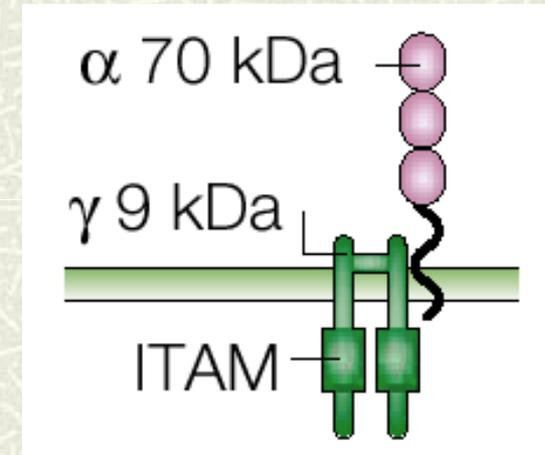
Associazione con omodimero γ (ITAM)

Alta affinità per IgG1/IgG3 (Kd 10^{-8} - 10^{-9} M)

(Importanza del terzo dominio)

3 geni(A/B/C) uomo 1q23/topo crom3

Espressione: neutrofili, monociti, eosinofili, macrofagi, DC



FcγRIA

Questo recettore svolge la sua funzione attivatoria durante la risposta immunitaria primaria perché, data l'alta affinità, è in grado di interagire con Immunoglobuline monomeriche presenti a bassa concentrazione.

FcγRII/III

Struttura Dominio EC: 2 domini superfam.Ig

5 geni uomo 1q23/topo crom1

Bassa affinità (Kd 10^{-6} - 10^{-7} M)

FcγRIIA (CD32)

Dominio TM

Dominio IC (**ITAM**)

FcγRIIB (CD32)

Dominio TM

Dominio IC (**ITIM**)

FcγRIIIA (CD16)

Dominio TM

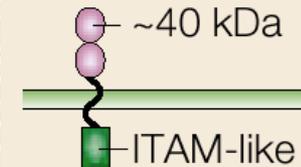
Associazione con omo-eterodimero γ/ζ (**ITAM**)

FcγRIIIB (CD16)

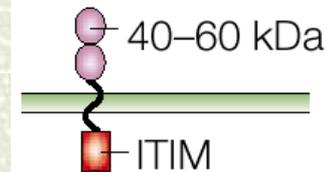
Link GPI (glicofosfatidilinositolo)

Questi recettori, data la bassa affinità, possono interagire solo con IC o con Ig aggregate in seguito al legame con antigeni multivalenti.

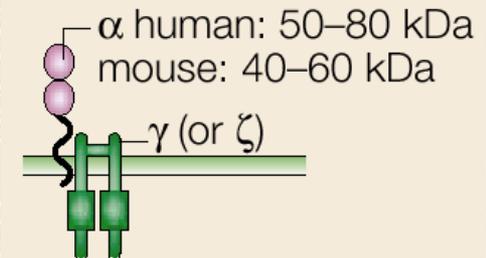
FcγRIIA



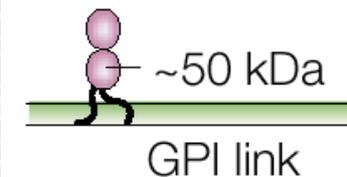
FcγRIIB



FcγRIIIA



FcγRIIIB



FcγR

Espressione

FcγRIIA (CD32)

Macrofagi, neutrofil, eosinofili, piastrine, cellule di Langerhans, DC

FcγRIIB (CD32)

LinfB, mastcellule, basofili, eosinofili, neutrofil, cellule di Langerhans, DC

FcγRIIIA (CD16)

Macrofagi, mastcellule, **NK**, eosinofili, DC, monociti, cellule di Langerhans

FcγRIIIB (CD16)

Neutrofil, eosinofili

Interazione Recettore-Ligando

-Rec: D2/ D2-D1 link

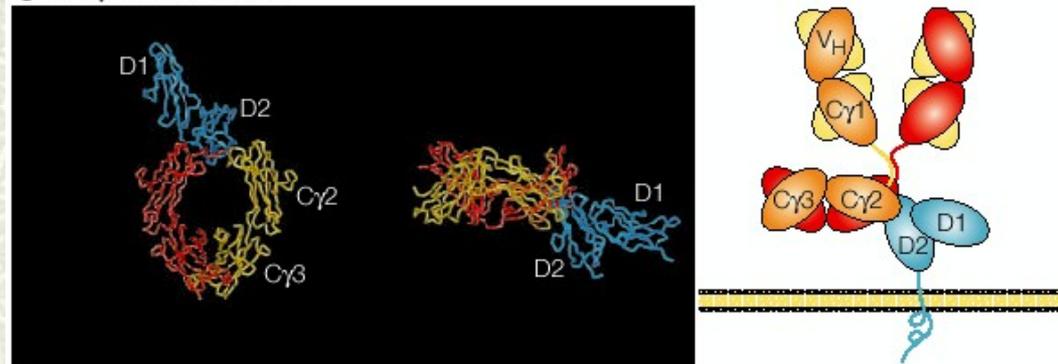
-Ig: Cγ2(Pro329-**Trp**)/regione cardine limitrofa

-Ponti salini, legame H, interazioni idrofobiche

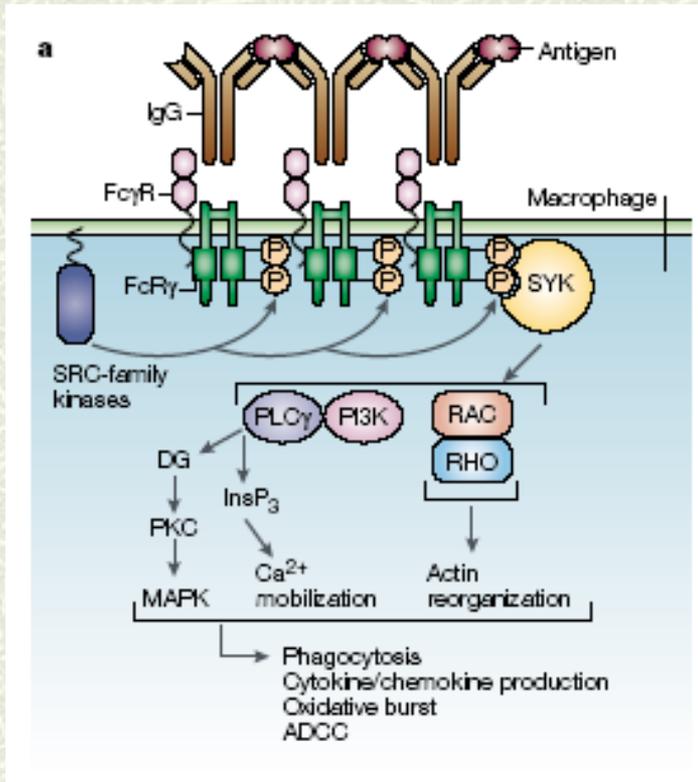
-L'interazione comporta una variazione conformazionale del recettore e dell'immunoglobulina

_Importanza dei siti glicosilati

IgG-FcγRIII interaction

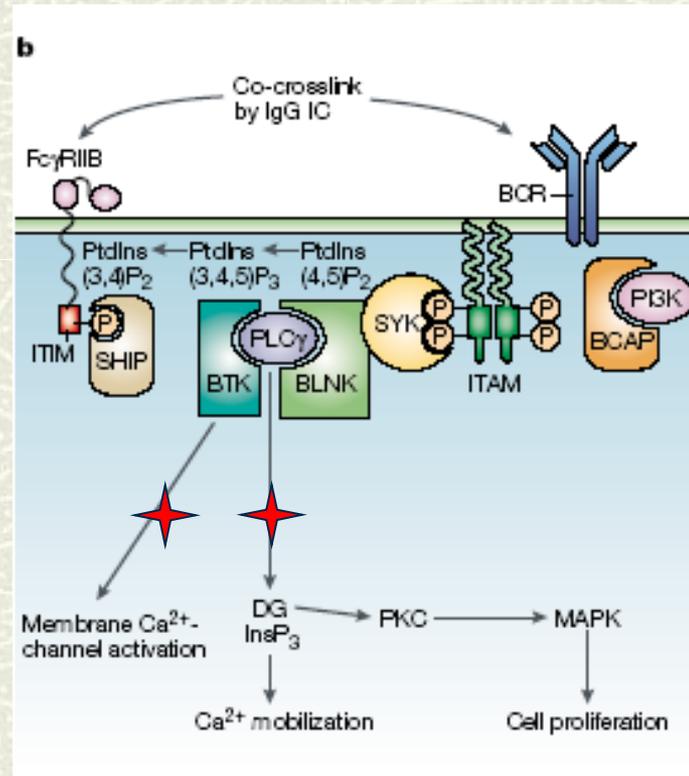


FcγR TRASDUZIONE DEL SEGNALE



ATTIVAZIONE (ITAM)

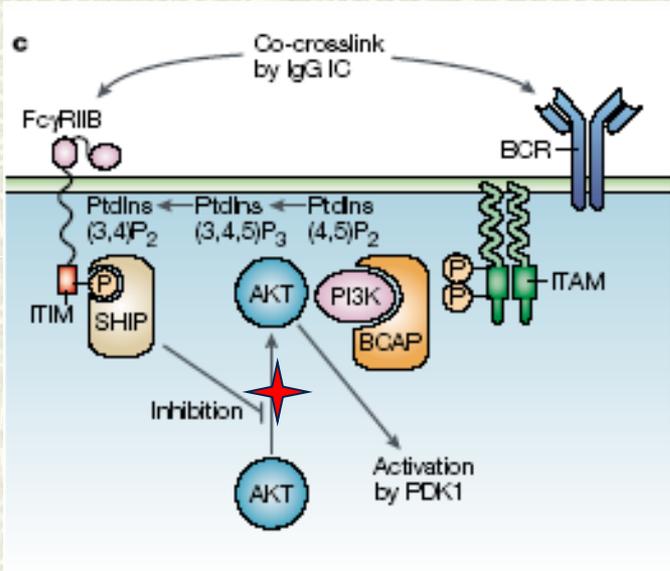
- Interazione FcR-IgG
- P delle ITAM (SRC-family)
- Attivazione SYK
- Attivazione PLC γ /PI3K/GTPase



INIBIZIONE 1 (ITIM)

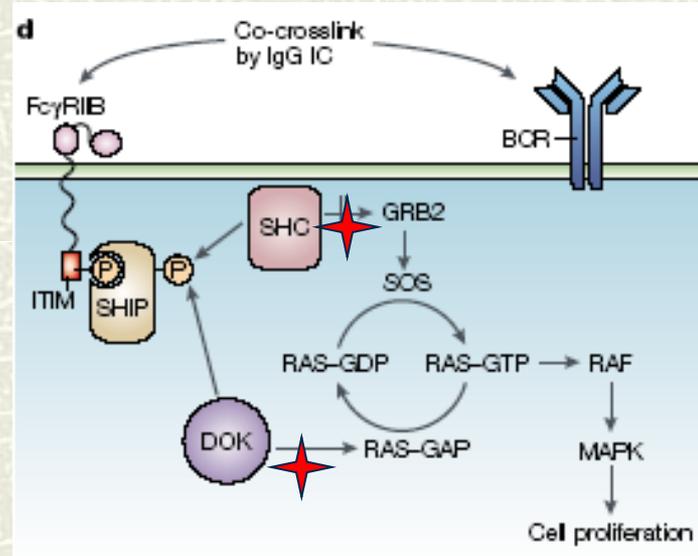
- IgG-FcRIIB-BCR
- SHIP PtdInsP3 PtdInsP2/altre deP
- Blocco dell'ancoraggio e dell'attivazione di PLC γ /BTK

FcγR TRASDUZIONE DEL SEGNALE



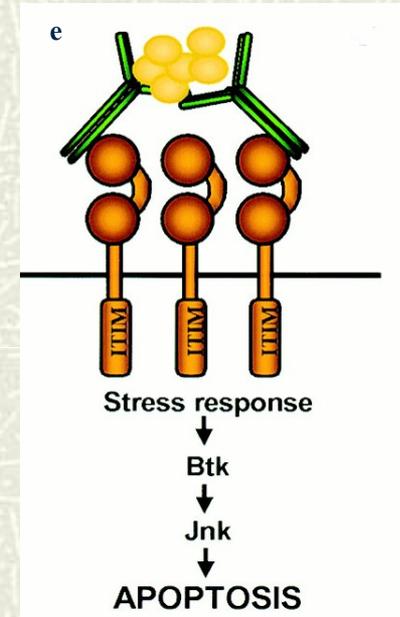
INIBIZIONE 2 (ITIM)

- IgG-FcRIIb-BCR
- SHIP PtdInsP3 PtdInsP2
- Blocco dell'ancoraggio e dell'attivazione di AKT (segnale antiapoptotico)



INIBIZIONE 3 (ITIM)

- IgG-FcRIIb-BCR
- SHIP reclutamento di SHC e DOK
- Blocco dell'azione di SHC e DOK nell'attivazione di RAS



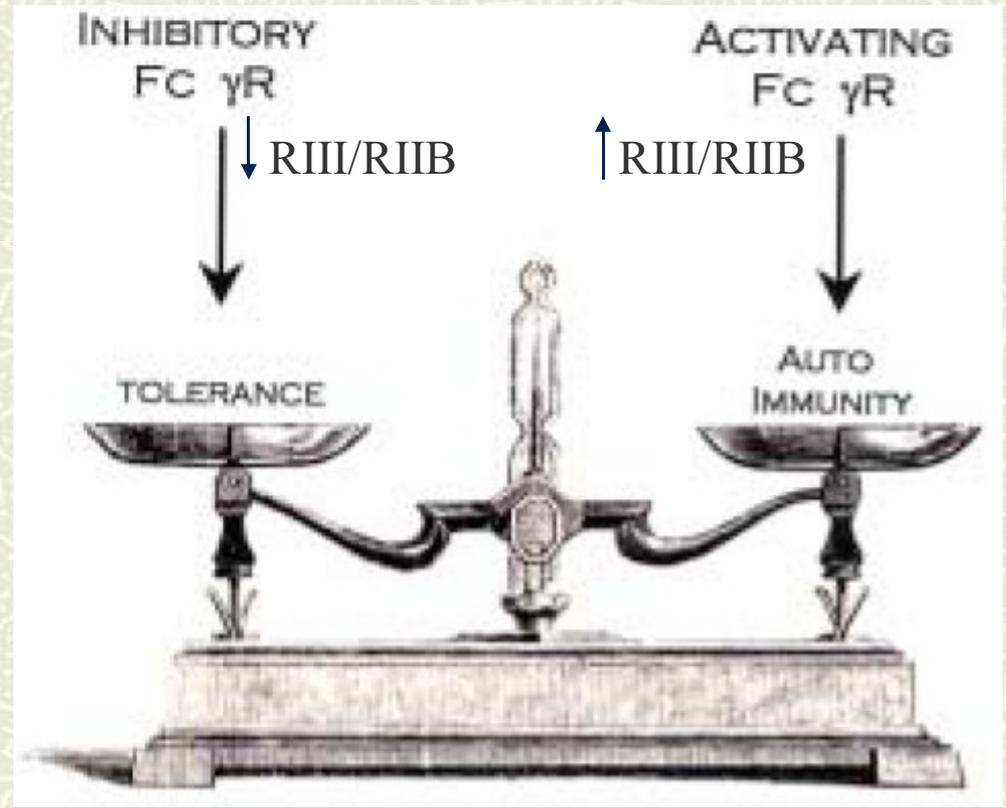
- ## INIBIZIONE (ITIM indipendente)
- (IgG)m-(FcR)n
 - Attivazione BtK e Jnk

FcγR TRASDUZIONE DEL SEGNALE

NK FcγRIIIA

Linfociti B FcγRIIB

MOLTI TIPI CELLULARI
ESPRIMONO SIA
RECETTORI ATTIVATORI,
CHE RECETTORI
INIBITORI. IN QUESTO
CASO LA RISPOSTA
CELLULARE DIPENDE
DAL RAPPORTO TRA I
DUE STIMOLI.



I RECETTORI ATTIVATORI CONTROLLANO LA REAZIONE AUTOIMMUNE AUMENTANDO L'INTERNALIZZAZIONE DEGLI IMMUNOCOMPLESSI E STIMOLANDO L'ATTIVITA' DELLA COMPONENTE MACROFAGICA. I RECETTORI INIBITORI CONTROLLANO L'ATTIVAZIONE DEI LINFOCITI B AUTOREATTIVI E MANTENGONO LA TOLLERANZA.

FcαR

FcαRI (CD89)

Struttura Dominio EC: 2 domini superfam.Ig

Dominio TM

Dominio IC

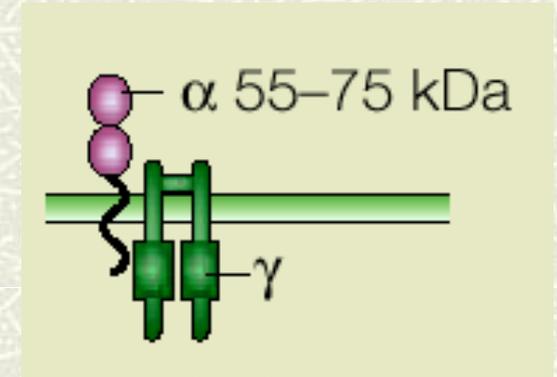
Associazione con omodimero γ (ITAM)

Bassa affinità per IgA1/IgA2 ($K_d 10^{-7}$ M)

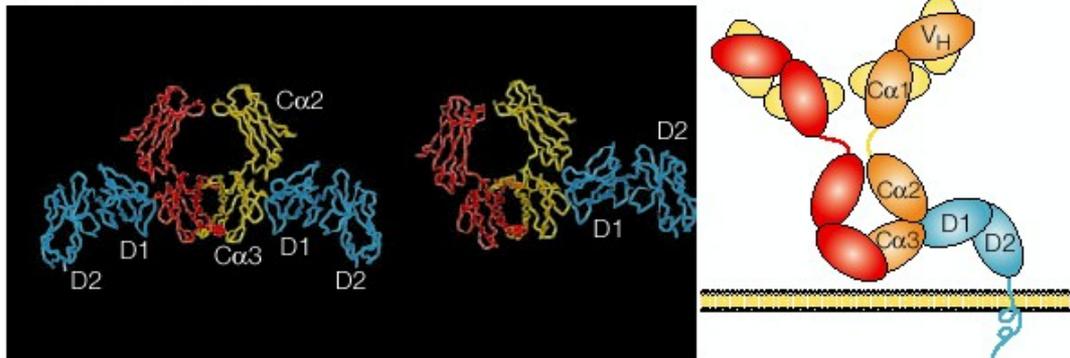
Geni nel locus LCR(Leukocyte Receptor Complex) sul crom19.

(LIR,KIR)

Espressione:neutrofili, DC, kupffer, eosinofili, monociti



IgA-FcαRI interaction



Interazione Recettore-Ligando

Rec: D1

Ig: Cα2/Cα3

FcεR

FcεRI

Struttura Dominio EC: 2 domini superfam.Ig

Dominio TM

Dominio IC(20-31 aa)

Associazione con omodimero γ (ITAM)/catena β

Alta affinità per IgE (Kd 10^{-10} M)

Espressione: basofili, eosinofili, DC, cellule di Langerhans, mastcellule

FcεRII (CD23)

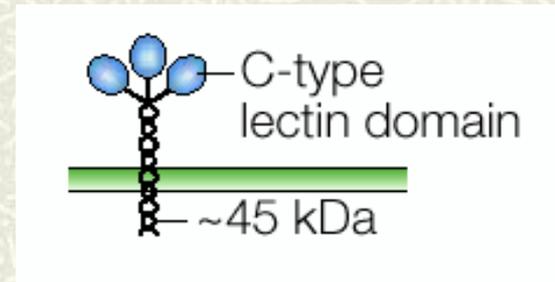
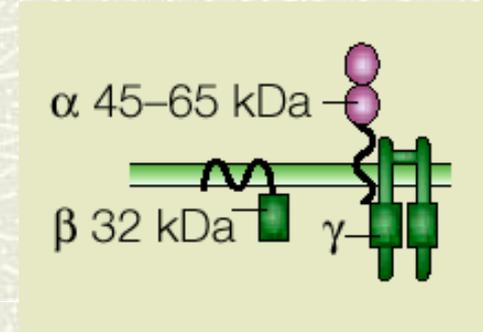
Struttura Dominio EC lectinico

Dominio TM

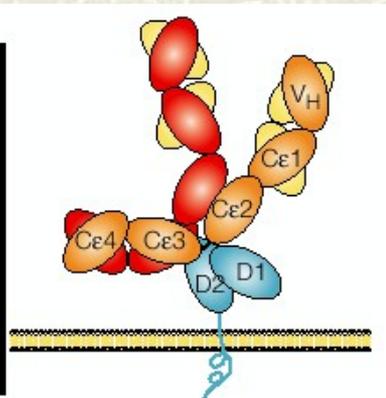
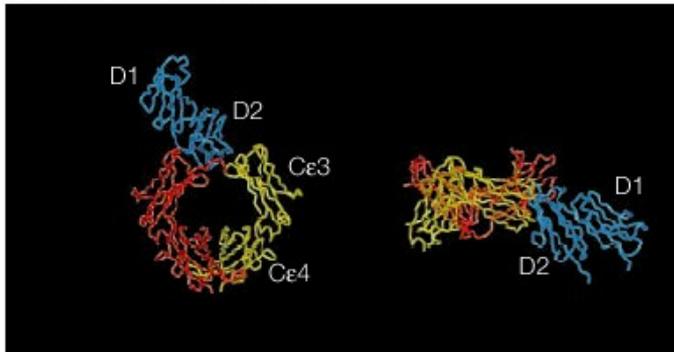
Dominio IC

Bassa affinità per IgE (Kd 10^{-6} M)

Espressione: cellule B, linf. t, monociti, eosinofili, piastrine, DC, cellule kupffer, cellule timiche epiteliali.



IgE-FcεRI interaction



Interazione Recettore-Ligando

Rec: D2/D2-D1 link

Ig: Cε2/Cε3

Importanza dei siti glicosilati

FcRn e PIgR

FcRn

Struttura: Eterodimero

-catena leggera β_2M

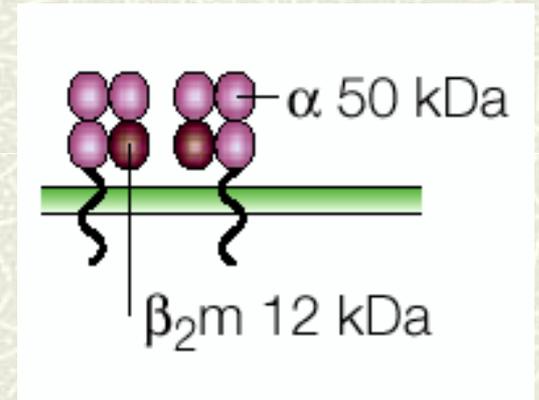
-catena pesante 3 domini superfam.Ig ($\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$)

-Piccola regione citoplasmatica

Dimerizzazione e interazione con il ligando

Alta affinità per IgG libere e IC ($K_d 10^{-8}$ M)

Espressione: Cellule epiteliali (sacco vitellino, placenta, intestino, fegato, polmoni, ghiandole mammarie) monociti, DC



PIgR

Struttura: Dominio EC 5 domini superfam.Ig (269aa)

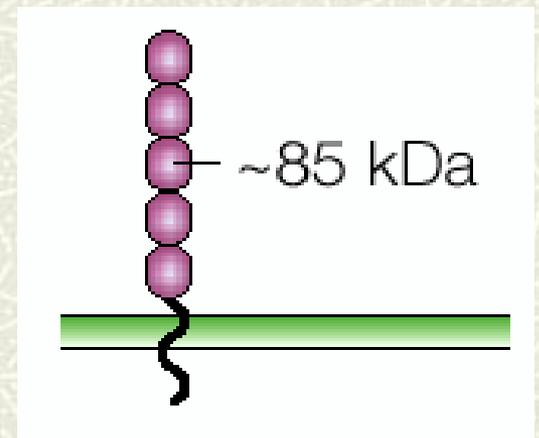
Dominio TM

Dominio IC (103 aa)

Trasporto di: IgA dimeri/ IgM pentameri (peptide J)

Alta affinità per IgA/IgM ($K_d 10^{-8}$ - $K_d 10^{-9}$ M)

Espressione: membrana basale delle cellule epiteliali



STECIOMETRIA DELL'INTERAZIONE FcR-Ig

Fc γ R

STUDI DI CRISTALLOGRAFIA HANNO DIMOSTRATO CHE C'È UNA PERFETTA SIMMETRIA DELLA PORZIONE Fc DELL'Ig, A FAVORE DI UNA STECHIOMETRIA 2REC:1Ig. IN REALTÀ PREVALE IL RAPPORTO 1REC:1Ig.

POSSIBILITÀ:

FCR PUÒ LEGARE UNO O PIÙ RESIDUI DELL'FC, SU ENTRAMBE LE CATENE PESANTI

IN SEGUITO ALL'INTERAZIONE REC-Ig SI PUÒ AVERE UNA MODIFICAZIONE DELLA STRUTTURA DELL'Ig CHE PORTA ALLA PERDITA DELLA CARATTERISTICA SIMMETRIA

STECIOMETRIA DELL'INTERAZIONE FcR-Ig

Fc α R

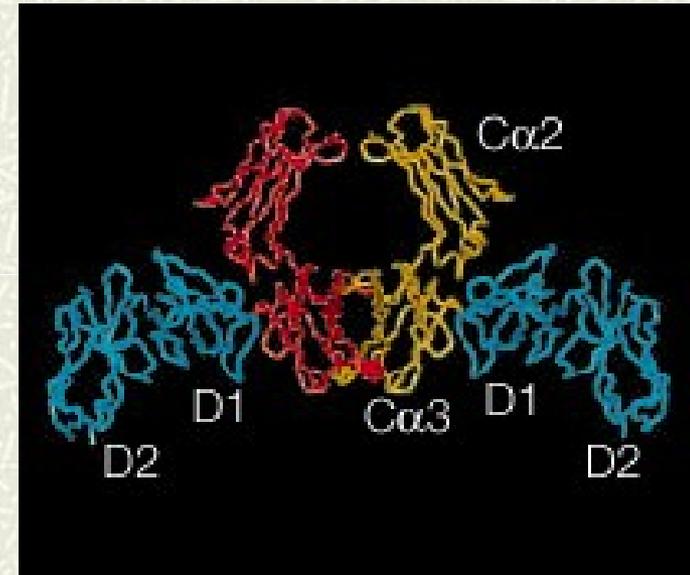
IN QUESTO CASO PREVALE UNA STECHIOMETRIA 2REC:1Ig (ANCHE IN ASSENZA DELL' ANTIGENE). SOLITAMENTE UN CROSSLINK TRA RECETTORI È IN GRADO DI ATTIVARE LA SEGNALAZIONE INTRACELLULARE. COME È REGOLATO IL SISTEMA?

POSSIBILITA':

I DUE RECETTORI LEGATI ALL'IgA SONO COMUNQUE TROPPO DISTANTI PER ATTIVARE LA SEGNALAZIONE

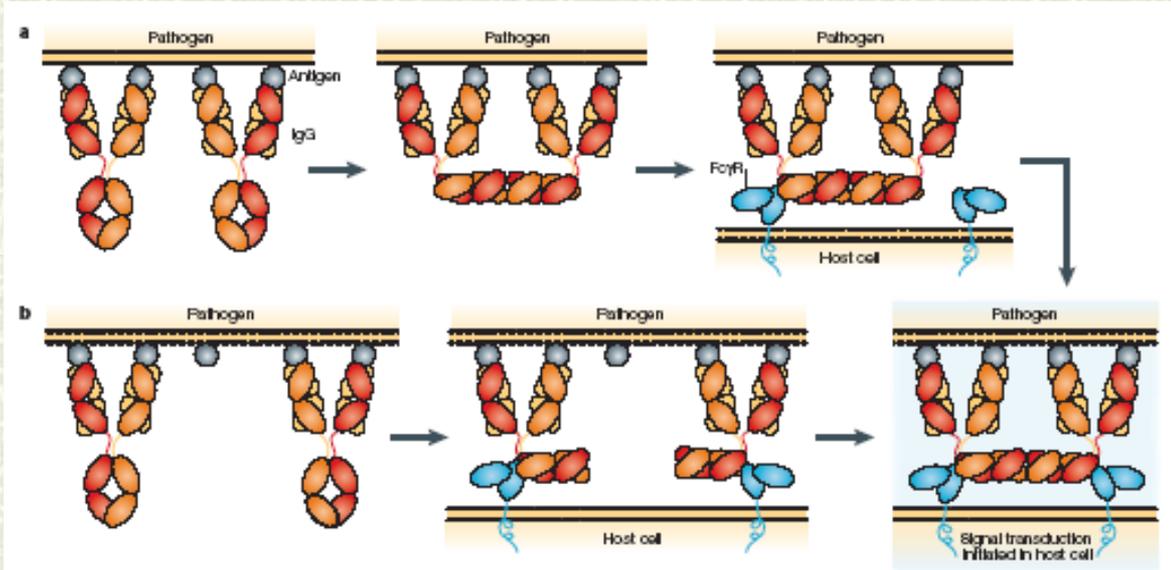
IL CITOSCHELETRO PUÒ MANTENERE I RECETTORI IN UNA POSIZIONE "INATTIVA" PRIMA CHE SIA STATO RAGGIUNTO UN CERTO LIVELLO DI LEGAMI REC-Ig O UN CERTO LIVELLO DI MOLECOLE SEGNALE

IN CIRCOLO C'È UN ALTO LIVELLO DI IgA CHE FAVORISCE IL LEGAME 1REC-1Ig FINCHE' NON INTERVIENE L'ANTIGENE E SI HA LA FORMAZIONE DI IMMUNOCOMPLESSI.



PONTI TRA LE CELLULE

RAPPRESENTAZIONE DI IgG CHE VANNO A COSTITUIRE UN PONTE TRA L'ANTIGENE SULLA SUPERFICIE DEL PATOGENO E IL RECETTORE PER L'Fc SULLA CELLULA DEL SISTEMA IMMUNITARIO



a) LEGAME DELLE Ig CON L'ANTIGENE

MODIFICAZIONE STRUTTURALE E INTERAZIONE TRA LE PORZIONI Fc DELLE Ig

INTERAZIONE CON UN FcR

INTERAZIONE CON UN SECONDO FcR IN MOVIMENTO CASUALE IN MEMBRANA

TRASDUZIONE DEL SEGNALE

b) LEGAME DELLE Ig CON L'ANTIGENE

INTERAZIONE CON DI ENTRAMBE LE Ig CON I RISPETTIVI FcR

MOVIMENTO DELLE Ig MEDIATO DAGLI FcR FINO AL CONTATTO TRA LE PORZIONI Fc

TRASDUZIONE DEL SEGNALE

BIBLIOGRAFIA

- Woof M.J. And Burton R.D, Human antibody-fc receptor interactions illuminated by crystal structures, Nature Reviews Immunology, 4(), 2004
- Ravetch V.J. And Lanier L.L, Immune Inhibitory Receptors, Science, 290:84-89, 2000
- Takai T. Roles of Fc receptors in autoimmunity, Nature Reviews Immunology, 2:580-592, 2002
- Raghavan M. and Bjorkman.J.P, Fc receptors and their interactions with immunoglobulins, Annu.Rev.Cell Dev.Biol, 12:181-220, 1996
- Mina.Osorio.P and Ortega E, Signal regulators in FcR-mediated activation of leukocytes?, Trends in Immunology, 25:529-535, 2004
- Clynes R. Modulation of immune complex-induced inflammation in vivo by the coordinate expression of activation and inhibitory fc receptors, j.Exp.Med, 189:179-185, 1999
- Sondermann p. The 3.2-Å crystal structure of the human IgG1 fc fragment-fcγRIII complex, Nature, 406:267-272, 2000
- Wurzberg B.A. & Jardetzky T.S, The IgA receptor complex: a two-for-one deal, Nature Structural Biology, 10:585-587, 2003
- Sautès-Fridman C, et al, Fc Gamma Receptors: A Magic Link with the Outside World, Scientific Communications, 2003

Microbiology and Immunology on-line University of south carolina (cap4/cap5)

Immunoglobulin structure and function (Lecture12-13)

Antibodies cap6 Holly H. Birdsall