

Ryc. 14.13. Immunofagocytoza (A do F – kolejne etapy)

14.4.1. RECEPTORY UCZESTNICZĄCE W FAGOCYTOZIE

14.4.1.1. Receptory dla fragmentu Fc przeciwciał

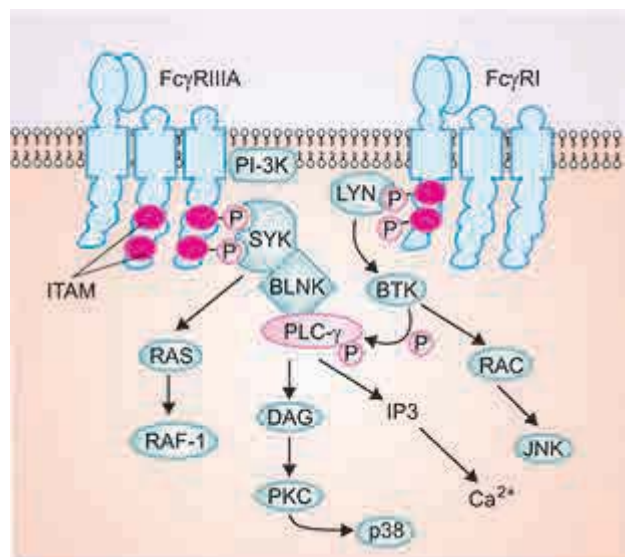
Funkcją receptorów dla fragmentu Fc przeciwciał (FcR) może być nie tylko indukowanie fagocytozy, ale także aktywacja komórki, np. do cytotoxyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (ADCC). FcR uczestniczące w aktywacji mają w swej części wewnątrzkomórkowej **aktywujące sekwencje ITAM** (immunoreceptor tyrosine-based activation motifs). Sekwencje ITAM mogą występować bądź w cytoplazmatycznym odcinku samego receptora (np. w FcγRIIA), bądź w podjednostkach tworzących wraz z receptorem FcR kompleks przekazujący sygnały (np. podjednostki γ lub ζ w FcγRI i w FcγRIIIA; patrz niżej).

Po związaniu ligandów przez FcR i po ich agregacji sekwencje ITAM ulegają fosforylacji, co wiąże się z aktywacją białkowych kinaz tyrozynowych (ryc. 14.14).

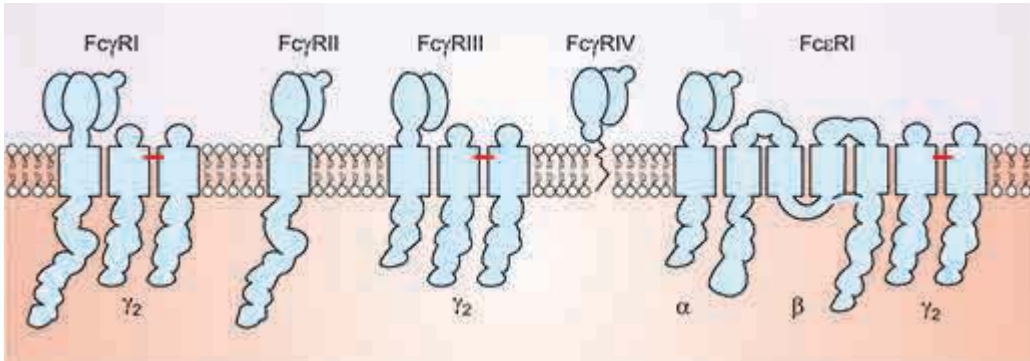
FcR nie przenoszące sygnałów aktywujących można podzielić na takie, które w ogóle nie wpływają na aktywację komórek i na przykład transportują poprzez komórkę immunoglobuliny, i takie, które hamują aktywację (np. FcγRIIB). Te ostatnie mają w części wewnątrzkomórkowej **hamujące sekwencje ITIM** (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs).

14.4.1.1.1. Receptory dla fragmentu Fc przeciwciał klasy IgG

Przeciwciała klasy IgG są najefektywniejszymi opsoninami. Indukowana przez nie fagocytoza zależy od obecności na komórkach żernych receptorów dla fragmentu Fc IgG. Istnieją trzy zasadnicze typy tych receptorów: FcγRI, FcγRII, FcγRIII oraz kilka podtypów (tab. 14.6, ryc. 14.15). Wszystkie należą do nadrodziny cząsteczek Ig-podobnych i wiążą se-



Ryc. 14.14. Przekazywanie sygnałów aktywujących przez receptory dla fragmentu Fc IgG. Duże twory owalne oznaczają zewnątrzkomórkowe domeny immunoglobulinopodobne. Prostokąty oznaczają odcinki śródbłonowe



Ryc. 14.15. Niektóre receptory dla fragmentu Fc przeciwciał. Poziome ciemne kreski w obrębie FcγRIIIA i FcγRI przedstawiają mostki dwusiarczkowe łączące łańcuchy γ . Linia łamana przy FcγRIIIB oznacza łącznik z glikozylofosfatydyloinozytolu

kwencje części stałych w obrębie łańcucha ciężkiego γ przeciwciała. **FcγRI ma spośród nich największe powinowactwo do IgG** i wiąże też wolne przeciwciała. FcγRII i FcγRIII mają mniejsze powinowactwo i wiążą tylko IgG połączone z antygenem. FcγRI występuje konstytutywnie na monocytach i makrofagach, a na neutrofilach pojawia się dopiero w wyniku aktywacji, np. interferonem γ .

FcγRII jest najpowszechniej występującym receptorem dla IgG. Obecny jest na większości krwinek białych z wyjątkiem komórek NK. Istnieją trzy zasadnicze odmiany tego receptora: FcγRIIA, FcγRIIB, FcγRIIC kodowane przez trzy różne geny. A i C są bardzo do siebie podobne i występują na monocytach, makrofagach i neutrofilach, a odmiana B występuje na wszystkich leukocytach z wyjątkiem limfocytów T i komórek NK, a także na makrofagach i komórkach tłuszcznych. **FcγRIIB występujący na limfocytach B przekazuje limfocytowi B sygnał supresyjny.** Mechanizm ten jest odpowiedzialny za zwrotne hamowanie odpowiedzi humoralnej przez przeciwciała zawarte w wolnych kompleksach antygen–przeciwciała (ryc. 12.7). **FcγRIIB obecny na komórkach śródbłonna naczyń zatokowych wątroby i na makrofagach uczestniczy również w usuwaniu kompleksów immunologicznych.** Dzięki temu, że przekazuje on sygnały hamujące aktywność komórek fagocytujących te kompleksy, pro-

ces ten nie indukuje niepożądanego reakcji zapalnej. Ponadto, FcγRIIB hamuje również ADCC, wydzielanie cytokin i reakcje alergiczne.

FcγRIIIA jest najważniejszym receptorem uczestniczącym w ADCC i jest homologiem mysiego FcγRIV. Z receptorem tym związana jest para łańcuchów białkowych. Są to dwa łańcuchy γ , łańcuchy γ i ζ lub dwa łańcuchy ζ . Są one identyczne z łańcuchami wchodzącymi w skład kompleksu CD3. Łańcuchy γ wchodzą również w skład FcγRI i FcεRI (ryc. 14.15) i mogą wchodzić w skład FcγRII.

FcγRIIB występuje głównie na neutrofilach, a charakterystyczną jego cechą jest umocowanie w błonie komórkowej poprzez łącznik z glikozylofosfatydyloinozytolu.

Przeciwciała IgG rozpoznające i wiążące określone obce cząsteczki lub komórki, np. bakterie, powodują, że cząsteczki te, które bez udziału przeciwciał mogłyby nie być „dostrzeżone” przez makrofagi i granulocyty, są po opłaszczeniu przeciwciałami związane przez komórki żerne i ulegają fagocytozie. Komórki żerne nie rozpoznają w tym wypadku fagocytowanych cząsteczek, ale fragmenty Fc połączone z nimi przeciwciał. Unikatowe właściwości ma FcγRIIB na neutrofilach. Oprócz zdolności wiązania fragmentu Fc IgG może on bezpośrednio wiązać się bez udziału przeciwciał, poprzez obecne w nim i zawierające mannozę oligosacharydy, z pewnymi

Tabela 14.6. Receptory dla fragmentu Fc przeciwciał na komórkach człowieka

	CD	Wiązanie IgG	Występowanie
FcγRI	CD64	monomer	monocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne oraz neutrofile i eozynofile – w wyniku aktywacji
FcγRII	CD32	w kompleksach	monocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne, neutrofile, płytki krwi, limfocyty B, eozynofile
FcγRIIIA	CD16a	w kompleksach	makrofagi, neutrofile, komórki dendrytyczne, komórki NK, eozynofile, komórki tłuszczne, limfocyty T $\gamma\delta$
FcγRIIIB	CD16b	monomer	monocyty, makrofagi, neutrofile