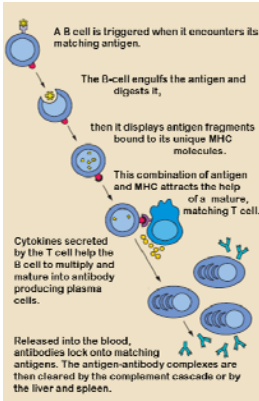
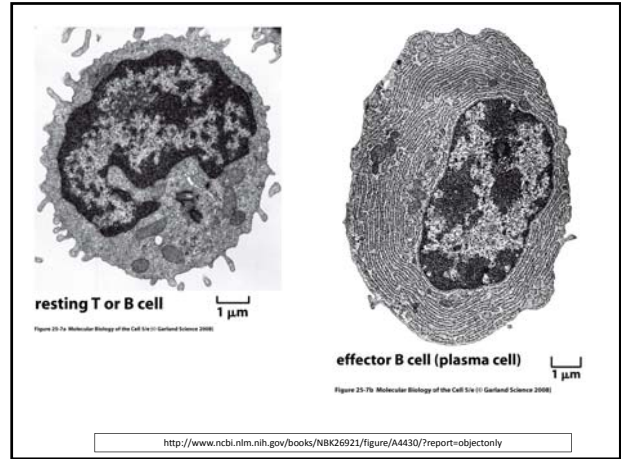


Seminario

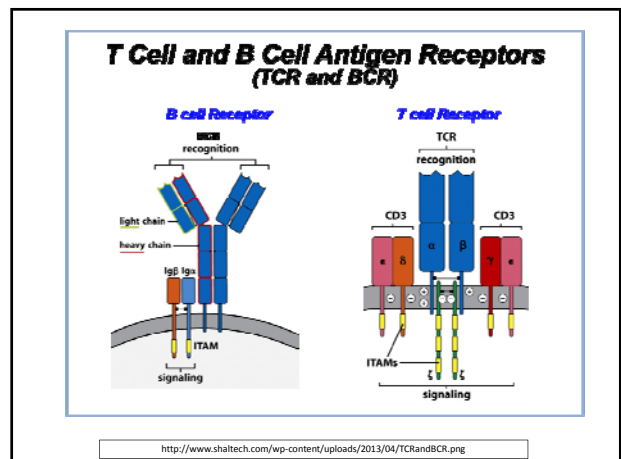
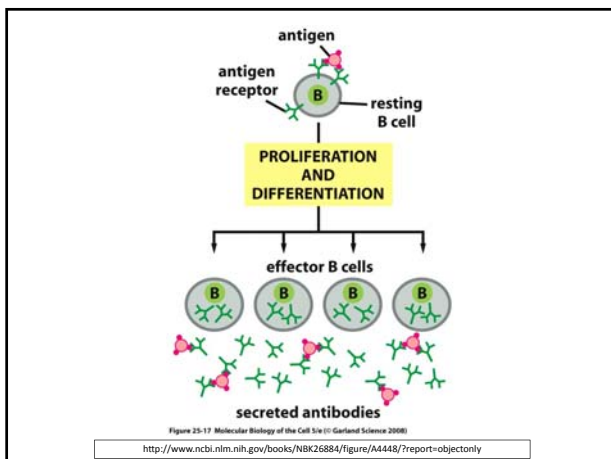
**ATTIVAZIONE DEI LINFOCITI B**



[http://commons.wikimedia.org/wiki/File:B\\_cell\\_activation.png](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:B_cell_activation.png)



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26921/figure/A4430/?report=objectonly>



**APC Presentation To a T Cell**

**Soluble Antigen Binding To a B Cell**

A somiglianza del "T cell receptor; TCR" dei linfociti T, il "B cell receptor, BCR" è una proteina transmembrana espressa dalla membrana plasmatica dove può legare un antigene. Tuttavia, al contrario del TCR, alle cellule B l'antigene non è "presentato" da altre cellule nel contesto di una molecola del complesso di maggior istocompatibilità, MHC. Invece, le cellule B "vedono" l'antigene nel suo stato nativo. Sono esempi le tossine solubili oppure antigeni della superficie cellulare di batteri o virus.

<https://downhousesoftware.wordpress.com/tag/b-cells/>

1 Immunoglobulin receptors on B cell surface recognize and attach to antigen, which is then internalized and processed. Within the B cell a fragment of the antigen combines with HLA class II.

2 HLA class II-antigen-fragment complex is displayed on B cell surface.

3 Receptor on the T helper cell ( $T_H$ ) recognizes complex of HLA class II and antigen fragment and is activated—producing cytokines, which activate the B cell.

4 B cell is activated by cytokines and begins clonal expansion. Some of the progeny become antibody-producing plasma cells.

[http://classes.midlandstech.edu/carterp/Courses/bio225/chap17/Adaptive\\_Immunity3.html](http://classes.midlandstech.edu/carterp/Courses/bio225/chap17/Adaptive_Immunity3.html)

**I "B cell receptors" sono inseriti nelle membrane dei linfociti B e possono legarsi ad un'ampia varietà di antigeni mediante le loro regioni variabili, o anticorpi.**

La regione di trasduzione di segnale convoglia il segnale all'interno della cellula.

<https://www.boundless.com/biology/textbooks/boundless-biology-textbook/the-immune-system-42/adaptive-immune-response-234/antigen-presenting-cells-b-and-t-cells-874-12124/images/b-cell-receptors/>

### Attivazione dei linfociti B - 1

**Il complesso "B-cell receptor" (BCR) è costituito da una immunoglobulina della superficie cellulare associata ad un eterodimero delle proteine invarianti,  $Ig\alpha$  e  $Ig\beta$ .**

Il BCR riconosce e si collega all'antigene ma non è in grado da solo di generare un segnale. E' associato a molecole di segnalamento non specifiche per l'antigene -  $Ig\alpha$  e  $Ig\beta$ . Ciascuna di queste ha un singolo **motivo di attivazione "immunoreceptor tyrosine-based activation motif" (ITAM)** (segmento giallo), nelle loro code citoplasmatiche che permettono ad essi di segnalare quando il "B-cell receptor" si lega all'antigene. Le  $Ig\alpha$  e la  $Ig\beta$  sono legate tramite ponti S-S alle catene pesanti.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27130/figure/A689/?report=objectonly>

### Struttura dei recettori per l'antigene e vie di segnalazione

- ✚ I recettori per l'antigene sulle cellule B (**B-cell receptor, BCR**) e il T (**T-cell receptor, TCR**) sono complessi multiproteici fatti da **catene di legame con l'antigene, variabili clonalmente**, associati a **proteine accessorie invarianti**.
  - ◆ Catene immunoglobuliniche pesante e leggera nel B-Cell Receptor (BCR)
  - ◆ Catene TCR $\alpha$  e TCR $\beta$  nel T-cell receptor (TCR).
- ✚ Le catene invarianti sono necessarie sia per il trasporto dei recettori fino alla superficie cellulare sia, in modo più importante, per iniziare il processo di segnalamento quando i recettori si legano ad un ligando extracellulare.
- ✚ Il **legame di un antigene con un recettore** genera segnali che portano come conseguenza finale **l'attivazione di fattori di trascrizione nucleari** che innescano una nuova espressione genica e spengono geni tipicamente espressi nelle cellule non attivate.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27130/>

### Attivazione dei linfociti B - 2

- ✚ In seguito alla maturazione nel midollo osseo e milza, le **cellule immunocompetenti B** rimangono nei tessuti periferici finchè non **incontrano un antigene e vengono attivate**.
- ✚ **L'attivazione delle cellule B** richiede **due segnali** distinti e dà origine al differenziamento delle cellule B in "**cellule B della memoria**" o in **plasmacellule**.
- ✚ Il primo segnale di attivazione ha luogo dopo il legame dell'antigene ai "**B cell receptors**" (**BCRs**).
- ✚ Dopo il legame con il BCR, l'**antigene** viene **internalizzato**, mediante endocitosi mediata da recettore, digerito, e **complessato con molecole di MHC II sulla superficie delle cellule B**.

[http://www.mdsystems.com/molecul\\_e\\_group.aspx?r=18&c=3175](http://www.mdsystems.com/molecul_e_group.aspx?r=18&c=3175)

### Attivazione dei linfociti B - 3

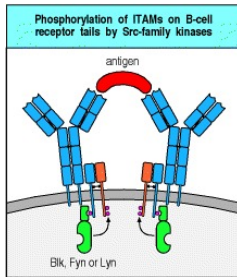
- ✚ Il secondo segnale di attivazione può derivare da **meccanismi timo-dipendenti** o **timo-indipendenti**.
  - La maggior parte delle risposte delle cellule B all'antigene richiedono **l'interazione delle cellule B con cellule "T helper" (attivazione timo-dipendente)**. La presentazione di un complesso antigene-class II MHC in una cellula B le permette di agire da **cellula presentatrice di antigene (APC) alle cellule T**. I "**T cell receptors**" (**TCRs**) sulle cellule "T helper" **si legano alla molecola MHC di classe II complessata all'antigene sulla superficie della cellula B, provocando l'attivazione della cellula T**. La cellula T attivata a sua volta fornisce un secondo segnale alla cellula B, che può avere luogo mediante una gran varietà di proteine.
  - Viceversa, ci sono alcuni tipi di antigeni che possono fornire direttamente un secondo segnale di attivazione per le cellule B (**attivazione timo-indipendente**). Questi antigeni includono componenti della parete cellulare di alcuni batteri (ad es. lipopolisaccaride) o antigeni contenenti molecole altamente ripetute (ad es. flagellina batterica).

### Attivazione dei linfociti B - 4

- ✚ Una volta attivate, le cellule B proliferano e formano centri germinativi dove si differenziano in **cellule B della memoria** o in **plasmacellule** (producono anticorpi).
- ✚ In seguito al differenziamento in plasmacellule, segnali addizionali iniziano la maturazione della classe di anticorpi e regolano la secrezione degli anticorpi.
- ✚ La funzione principale delle **plasmacellule** è la **secrezione di anticorpi specifici per il clone di cellula B**.
- ✚ Ogni plasmacellula secreta **anticorpi** contenenti una **regione di legame con l'anticorpo clonalmente unica** riunita ad una **regione costante definita l'isotipo di immunoglobulina (IgG, IgA o IgE)**.

[http://www.mdsystems.com/molecul\\_e\\_group.aspx?r=18&c=3175](http://www.mdsystems.com/molecul_e_group.aspx?r=18&c=3175)

## Attivazione dei linfociti B - 5



Delle chinasi della famiglia Src sono associate ai recettori per l'antigene e fosforilano le tirosine nei motivi ITAMs

- Le chinasi della famiglia Src legate alla membrana **Fyn**, **Blk**, e **Lyn** si associano con il "B-cell antigen receptor" mediante legame ai motivi ITAMs, sia tramite i loro N-terminali o, come illustrato, mediante legame a tirosine fosforilate singole tramite i loro domini SH2.
- Dopo legame con il ligando e aggregazione dei recettori, essi fosforilano le tirosine negli ITAMs delle catene citoplasmatiche di Igα e Igβ.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27130/figure/A6927report-objectonly>

## Attivazione dei linfociti B (2)

- In seguito alla maturazione nel midollo osseo e milza, le **cellule immunocompetenti B** rimangono nei tessuti periferici finché non **incontrano un antigene e vengono attivate**.
- L'**attivazione delle cellule B** richiede **due segnali** distinti e dà origine al differenziamento delle cellule B in "**cellule B della memoria**" o in **plasmacellule**.
- Il primo segnale di attivazione ha luogo dopo legame dell'antigene a "B cell receptors", (BCRs).
- Dopo legame con il BCR l'antigene viene internalizzato mediante endocitosi mediata da recettore, digerito, e complessato con molecole di MHC II sulla superficie delle cellule B.

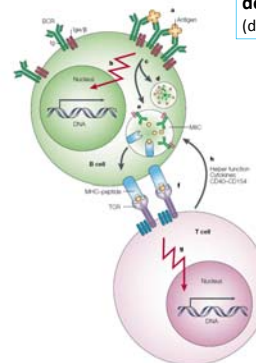
[http://www.mdsystems.com/molecule\\_group.aspx?r=1&g=3175](http://www.mdsystems.com/molecule_group.aspx?r=1&g=3175)

## Attivazione dei linfociti B (3)

- Il secondo segnale di attivazione ha luogo sia mediante **meccanismi timo-dipendenti** o **indipendenti**.
  - La maggior parte delle risposte delle cellule B all'antigene richiedono l'**interazione delle cellule B con cellule "T helper"** (**attivazione timo-dipendente**). La presentazione di un complesso antigene-class II MHC da una cellula B le permette di agire come cellule presentatrice di antigene (APC) alle cellule T. I "**T cell receptors**", **TCR** sulle cellule "T helper" si legano alla molecola MHC di classe II complessata all'antigene sulla superficie della cellula B provocando l'attivazione della cellula T. La cellula T attivata a sua volta fornisce un secondo segnale alla cellula B, che può avere luogo mediante una gran varietà di proteine.
  - Viceversa, ci sono alcuni tipi di antigeni che possono fornire direttamente un secondo segnale di attivazione per le cellule B (**attivazione timo-indipendente**). Questi antigeni includono componenti di della parete cellulare di alcuni batteri (ad es. lipopolisaccaride) o antigeni contenenti molecole altamente ripetute (ad es. flagellina batterica).

[http://www.mdsystems.com/molecule\\_group.aspx?r=1&g=3175](http://www.mdsystems.com/molecule_group.aspx?r=1&g=3175)

## La funzione del BCR nell'attivazione delle cellule B (didascalia dia seguente)



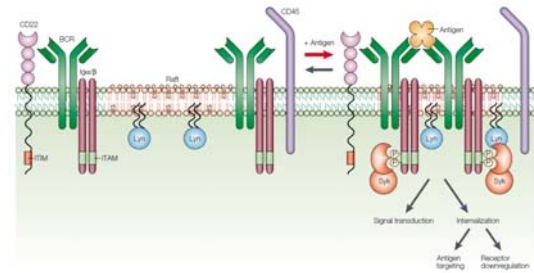
Pierce SK. Lipid rafts and B-cell activation. *Net Rev Immunol.* 2002 Feb;2(2):96-105  
[http://www.nature.com/nri/journal/v2/n2/fig\\_tab/nri1726\\_f1.html](http://www.nature.com/nri/journal/v2/n2/fig_tab/nri1726_f1.html)

Didascalia della Figura 1 di Pierce (2002)

Figure 1 | **The function of the BCR in B-cell activation.** Following antigen binding (a), the B-cell receptor (BCR) triggers a signal-transduction cascade (b), which leads to the transcriptional activation of genes associated with B-cell activation. The BCR is internalized (c) and either degraded (d) or trafficked to an intracellular compartment termed the MIIC (e), where newly synthesized major histocompatibility complex class II (MHC) molecules and peptides derived from the antigen bound to the BCR are formed into complexes. The antigen-processing and BCR-degradation pathway might not be identical and are shown here to occur in two different endosomal compartments. The peptide-MHC complexes are subsequently transported to the cell surface, where they are recognized by the T-cell receptor (TCR) of T-helper cells (f), leading to T-cell activation (g). The activated T cell provides 'help' to the B cell, leading to full B-cell activation (h) through both secreted cytokines and cell-cell interactions mediated by receptor pairs such as CD40-CD154, Ig, immunoglobulin.

Pierce SK. **Lipid rafts and B-cell activation.** Nat Rev Immunol. 2002 Feb;2(2):96-105 [http://www.nature.com/nri/journal/v2/n2/fig\\_tab/nri726\\_F1.html](http://www.nature.com/nri/journal/v2/n2/fig_tab/nri726_F1.html).

Modello del ruolo dei rafts lipidici nell'attivazione delle cellule B (didascalia dia seguente)



Pierce SK. **Lipid rafts and B-cell activation.** Nat Rev Immunol. 2002 Feb;2(2):96-105 [http://www.nature.com/nri/journal/v2/n2/fig\\_tab/nri726\\_F2.html#figure-title](http://www.nature.com/nri/journal/v2/n2/fig_tab/nri726_F2.html#figure-title).

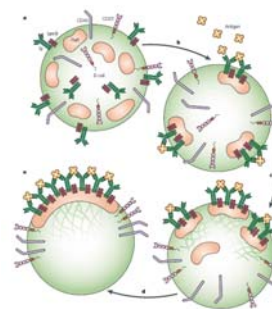
Didascalia della Figura 2 di Pierce (2002)

- Nelle cellule B quiescenti, il "B-cell receptor (BCR)" è escluso dai rafts, che concentrano Lyn un membro della famiglia Src delle Proteine chinasi. Anche la maggior parte di altre proteine sono escluse dai rafts, incluso i regolatori negativi della funzione delle cellule B, CD22 e CD45.
- In assenza di antigene, il monomero BCR ha una debole affinità verso i rafts, ma il legame multivalente con l'antigene porta all'oligomerizzazione dei BCR, aumentando l'affinità verso i rafts.
- Una "residenza" stabile nei rafts provoca l'associazione con Lyn, che fosforila i motivi ITAMs (immunoreceptor tyrosine-based activation motifs) del BCR, reclutando Syk e iniziando altre cascate di segnalamento. Il BCR potrebbe sia essere internalizzato direttamente dai rafts oppure muoversi lateralmente dai rafts e venire internalizzato con lo scopo di processare l'antigene oppure di sotto-regolazione.

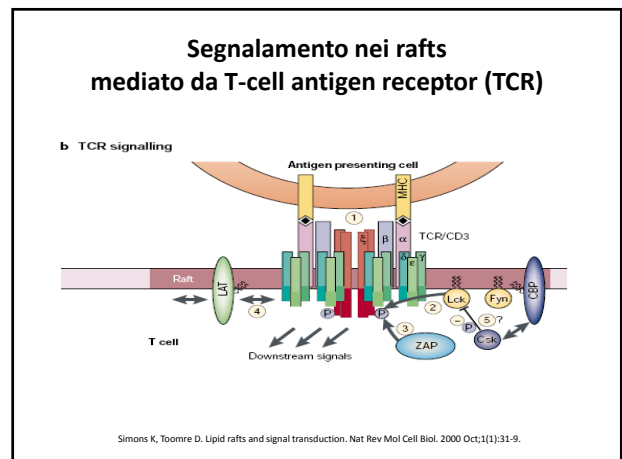
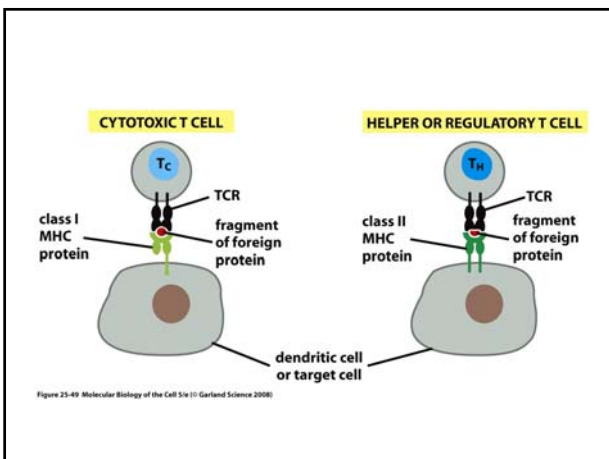
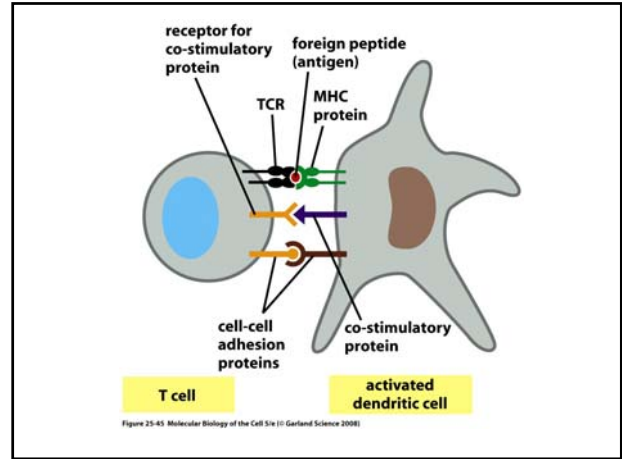
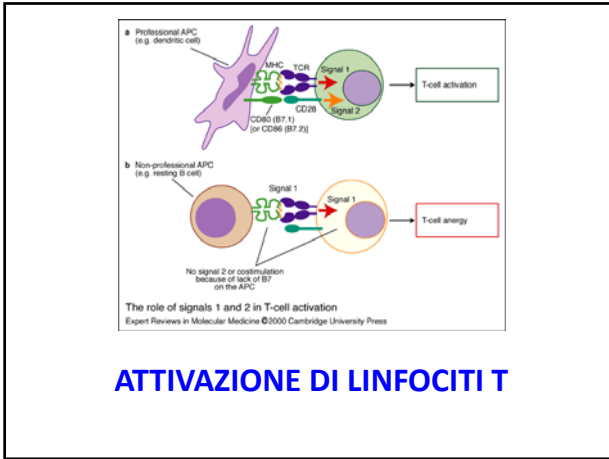
**ITIM:** immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif.

Pierce SK. **Lipid rafts and B-cell activation.** Nat Rev Immunol. 2002 Feb;2(2):96-105 [http://www.nature.com/nri/journal/v2/n2/fig\\_tab/nri726\\_F2.html#figure-title](http://www.nature.com/nri/journal/v2/n2/fig_tab/nri726_F2.html#figure-title).

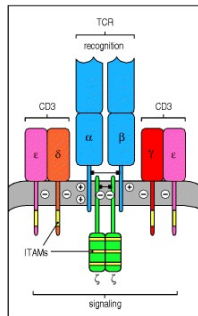
Figure 4 | **Rafts and immune synapses.** In resting B cells, the B-cell receptor (BCR) is excluded from lipid rafts along with other membrane proteins, including CD45 and CD22 (a). After antigen binding, the oligomerized BCR associates with rafts by a mechanism that is independent of the actin cytoskeleton and does not require the activity of Lyn (b). Signaling is initiated in rafts, leading to the assembly of signaling complexes and association with the actin cytoskeleton. The initiation of signalling promotes raft clustering (c). Clustering continues as the clustered rafts are moved to one pole of the cell in a process that probably involves the actin cytoskeleton (d). Where antigen is expressed on the surface of another cell, polarization would lead to synapse formation (e).



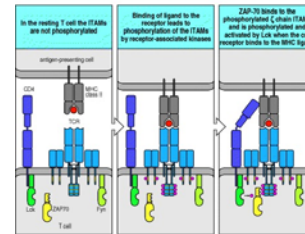
Pierce SK. **Lipid rafts and B-cell activation.** Nat Rev Immunol. 2002 Feb;2(2):96-105 [http://www.nature.com/nri/journal/v2/n2/fig\\_tab/nri726\\_F4.html#figure-title](http://www.nature.com/nri/journal/v2/n2/fig_tab/nri726_F4.html#figure-title).



## T-cell receptor, TCR



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27130/figure/A690/?report=objectonly>



### L'aggregazione del "T-cell receptor" con un co-recettore inizia il segnalamento in una cellula T

Quando i "T-cell receptors" si aggregano mediante legame con i complessi MHC:peptide sulla superficie di una cellula presentatrice di antigene, l'attivazione di chinasi associate ai recettori quali **Fyn** porta alla fosforilazione di ITAMs in CD3 $\gamma$ ,  $\delta$ , e  $\epsilon$  nonché nella catena  $\zeta$ . La tirosina chinasi **ZAP-70** si lega agli ITAMs fosforilati della catena  $\zeta$ , ma non viene attivata finché il legame del co-recettore alla molecola di MHC sulla cellula presentatrice l'antigene (qui è illustrato il legame di **CD4** ad una molecola di MHC di classe II) porta la chinasi Lck al complesso. A questo punto la Lck fosforila e attiva ZAP-70.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27130/figure/A695/?report=objectonly>

## Segnalamento mediato dal recettore per l'antigene dei linfociti T (1)

- Anche il «T-cell antigen receptor» (TCR) è un recettore multisubunità per la risposta immune che si inserisce nei rafts lipidici durante il processo di segnalamento.
- IL TCR è composto da eterodimeri  $\alpha\beta$  che si associano con il complesso CD3 ( $\gamma\delta\epsilon$ ) e con l'omodimero  $\zeta$ .
- Mentre le subunità  $\alpha$  e  $\beta$  contengono i siti extracellulari di legame per peptidi che sono presentati dal complesso di proteine di classe I e II del complesso di maggiore istocompatibilità «MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX» (MHC) sulla superficie di cellule presentatrici di antigene ("ANTIGEN PRESENTING CELLS2, APCs), le subunità CD3 e  $\zeta$  contengono motivi citoplasmatici ITAMs.

Simons K, Toomre D. Lipid rafts and signal transduction. Nat Rev Mol Cell Biol. 2000 Oct;1(1):31-9.

## Segnalamento mediato dal recettore per l'antigene dei linfociti T (2)

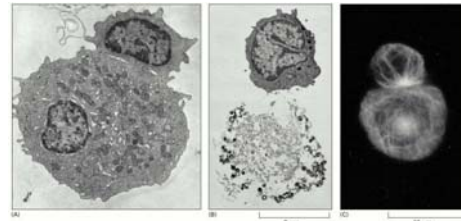
- L'evento di segnalamento più precoce dopo il collegamento con il TCR è la fosforilazione dei residui di tirosina dei motivi ITAM da tirosina chinasi Src-like doppiamente acilate (non ricettrici), Lyn e Fyn.
- Quando ZAP-70 si lega agli ITAMs fosforilati viene attivata e a sua volta fosforila LAT, una proteina transmembrana che accoppia l'attivazione mediata dal TCR a diverse altre vie di segnalamento.
- Diverse proteine legate a GPI e molecole accessorie aiutano ad amplificare gli eventi di attivazione delle cellule T.
- Le fosfatasi sono anche esse richieste per accendere o spegnere quelle vie.

Simons K, Toomre D. Lipid rafts and signal transduction. Nat Rev Mol Cell Biol. 2000 Oct;1(1):31-9.

### Segnalamento mediato dal recettore per l'antigene dei linfociti T (3)

- Una serie complessa di eventi che coinvolgono il citoscheletro di actina porta alla formazione della **sinapsi immunologica** – zona di contatto fra cellule APC e le cellule T –dove ha luogo l'attivazione delle cellule T.
- Durante la formazione della sinapsi immunologica, la cellula T polarizza le reti di actina e dei microtubuli verso il sito di contatto e inoltre dirige il traffico di membrane in quella direzione.

Simons K, Toomre D. **Lipid rafts and signal transduction**. Nat Rev Mol Cell Biol. 2000 Oct;1(1):31-9.



#### Cellule T citotossiche effettrici nel procinto di uccidere cellule bersaglio in coltura.

- (A) Foto al ME che illustra una cellula T citotossica che si lega ad una cellula bersaglio. Le cellule T citotossiche sono state ottenute da topi immunizzati con cellule bersaglio, che erano cellule tumorali di un altro animale.
- (B) Foto al ME illustrando una cellula T citotossica e una cellula tumorale uccisa dalla cellula T. In un animale, al contrario della piastra di coltura la cellula bersaglio uccisa sarebbe stata fagocitata dalle cellule circostanti prima che si fosse disintegrata nel modo in cui è stato qui.
- (C) Foto in immunofluorescenza di una cellula T e di una cellula tumorale dopo marcatura con anticorpi anti-tubulina. Notare che il centrosome della cellula T e i microtubuli che da esso irraggiano sono orientate verso il punto di contatto con la cellula bersaglio.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26926/figure/A4498/?report=objectonly>

### The role of lipid rafts in signalling and membrane trafficking in T lymphocytes

Miguel A. Alonso and Jaime Millán

Journal of Cell Science 114, 3957-3965 (2001) © The Company of Biologists Ltd

#### Summary

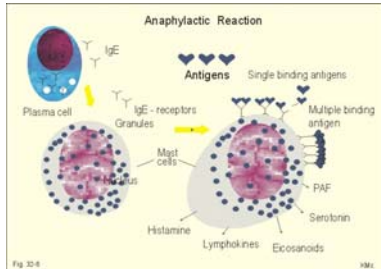
Combinatorial association of different lipid species generates microheterogeneity in biological membranes. The association of glycosphingolipids with cholesterol forms membrane microdomains – lipid rafts – that are involved in specialised pathways of protein lipid transport and signalling. Lipid rafts are normally dispersed in cellular membranes and appear to require specialised machinery to reorganise them to operate. Caveolin-1 and MAL are members of two different protein families involved in reorganisation of lipid rafts for signalling and/or intracellular transport in epithelial cells. T cell activation induces a rapid compartmentalisation of signalling machinery into reorganised rafts that are used as platforms for the assembly of the signalling complex. Costimulatory molecules participate in this process by providing signals that mobilise raft lipids and proteins, and remodel the cytoskeleton to the contact site. As in epithelial cells, rafts are used also as vesicular carriers for membrane trafficking in T lymphocytes. Furthermore, there are potential similarities between the specialised protein machinery underlying raft-mediated processes in T lymphocytes and polarised epithelial cells.

### Probabili eventi di segnalazione iniziali per un recettore per le IgE (FcεRI) e per il “T-cell antigen receptor” (TCR)

1. La **dimerizzazione del Fc receptor** o di TCR/CD3 indotta dal ligando probabilmente **aumenta** la loro **associazione ai rafts**;
2. Ciò porta alla **fosforilazione** dei motivi “immune receptor tyrosine-based activation motifs” (ITAMs) del recettore **da parte della famiglia Src** delle proteina tirosina chinasi (es. Lyn, Lck e Fyn).
3. Gli ITAMs fosforilati fungono da punti di ancoraggio sulla membrana per la Syk/ZAP-70 citoplasmatica; anche queste sono tirosina chinasi e sono attivate nel raft mediante fosforilazione delle tirosine.
4. La Syk/ZAP-70 può, a sua volta, attivare altre proteine quali LAT, un adattatore associato ai rafts. Mediante crosslinking, la LAT può reclutare altre proteine verso il raft e amplificare ulteriormente il segnale. La complessa cascata di eventi ulteriori di segnalamento a valle non è nota.
5. Un possibile modo di sotto-regolare il segnale può avere luogo mediante legame di Csk citosolica alla proteina associata ai raft CBP.
6. La csk può allora inattivare le chinasi della famiglia Src mediante fosforilazione.

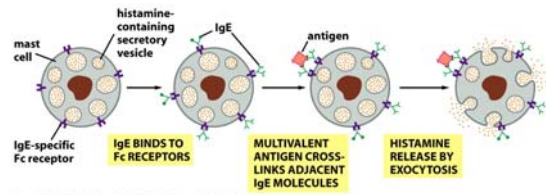
Simons K, Toomre D. **Lipid rafts and signal transduction**. Nat Rev Mol Cell Biol. 2000 Oct;1(1):31-9.





**SIGNALLING MEDIATO DA IMMUNOGLOBULINA E NELLA RISPOSTA IMMUNE ALLERGICA**

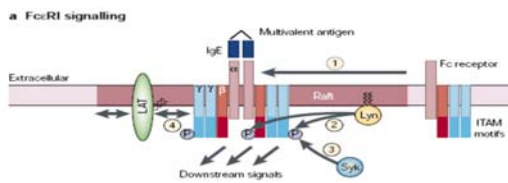
<http://www.zuniv.net/physiology/book/chapter32.html>



<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26884/figure/A4461/?report=objectonly>

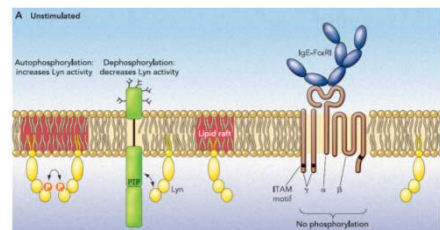
**Signalmento indotto dalle IgE**

- Viene attivato quando una IgE si lega, mediante il suo segmento Fc, a recettori (**FcεRI**) che risiedono nella membrana plasmatica di mast cells e basofili.
- Il crosslinking del FcεRI tramite antigeni oligomeriche attiva il processo di segnalamento transmembrana, portando come risultato finale al rilascio dei mediatori chimici delle reazioni allergiche.



Simons K, Toomre D. Lipid rafts and signal transduction. Nat Rev Mol Cell Biol. 2000 Oct;1(1):31-9.

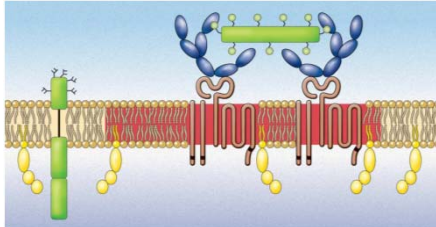
**Modello del ruolo dei rafts nel segnalamento mediato dal recettore FcRI (recettore per le IgE) -- 1**



**A. Nelle cellule non stimolate**, la IgE monomeriche si lega al suo recettore. La tirosina chinasi Lyn, un non-recettore, può associarsi costitutivamente a piccoli rafts, instabili. L'autofosforilazione è necessaria per un'attività di Lyn efficace. Nelle cellule **non stimolate** l'attività di Lyn è mantenuta bassa dai suoi frequenti incontri con fosfatasi **non associate ai rafts**.

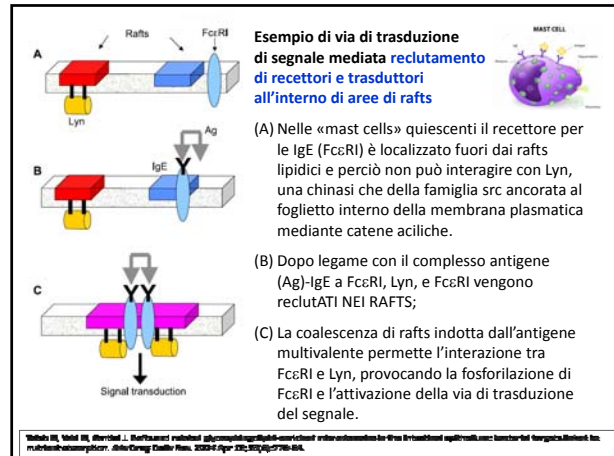
Brown DA. Lipid rafts, detergent-resistant membranes, and raft targeting signals. Physiology (Bethesda). 2006 Dec;21:430-9.

### Modello del ruolo dei rafts nel segnalamento mediato dal recettore FcRI (recettore per le IgE) – 2



**B:** La **stimolazione mediante legame con antigeni multivalenti** porta all'aggregazione dei recettori per le IgE e **induce la formazione di rafts** di maggiori dimensioni, stabilizzati, che contengono sia il recettore per le IgE che Lyn. La presenza di Lyn in questi rafts scherma la chinasi dalle fosfatasi non compatibili con i rafts, aumentando la loro attività e la fosforilazione del recettore per le IgE e di altri substrati portando a segnalamento a valle.

Brown DA. Lipid rafts, detergent-resistant membranes, and raft targeting signals. *Physiology* (Bethesda). 2006 Dec;21:430-9.



### Esempio di via di trasduzione di segnale mediata reclutamento di recettori e trasduttori all'interno di aree di rafts

(A) Nelle «mast cells» quiescenti il recettore per le IgE (Fc $\epsilon$ RI) è localizzato fuori dai rafts lipidici e perciò non può interagire con Lyn, una chinasi che della famiglia src ancorata al foglietto interno della membrana plasmatica mediante catene aciliche.

(B) Dopo legame con il complesso antigene (Ag)-IgE a Fc $\epsilon$ RI, Lyn, e Fc $\epsilon$ RI vengono reclutati NEI RAFTS;

(C) La coalescenza di rafts indotta dall'antigene multivalente permette l'interazione tra Fc $\epsilon$ RI e Lyn, provocando la fosforilazione di Fc $\epsilon$ RI e l'attivazione della via di trasduzione del segnale.

Wahle E, Vold D, Berridge J. Receptors: related glycosylphosphatidylinositol-anchored intermediates to the tyrosine-kinase receptor. *BioEssays* 2004;26:1076-84.

## Signaling da IgE (2)

- ⚡ La IgE prima si lega, mediante il segmento Fc, a recettori Fc-epsilon (Fc $\epsilon$ R) che risiedono nella membrana plasmatica di **mast cells** e **basofili**.
  - Il Fc $\epsilon$ R è un tetramero che consiste di una catena  $\alpha$ , una  $\beta$  e due  $\gamma$ .
  - E' monomero e si lega ad una molecola di IgE.
  - La catena  $\alpha$  si lega a IgE e le altre tre catene contengono **motivi di attivazione "immune receptor tyrosine-based activation motifs (ITAMs)**.
- ⚡ **Antigeni oligomerici si legano alla IgE legata al recettore per formare legami incrociati tra due o più recettori.**
- ⚡ **I legami incrociati a loro volta reclutano la "doubly acylated non-receptor Src-like tyrosine kinase Lyn" per fosforilare gli ITAMs.**
- ⚡ A questo punto, componenti della famiglia Syk di tirosina chinasi si legano a questi residui fosforilati degli ITAMs per iniziare le cascate di fosforilazione.
- ⚡ Il Syk can, a sua volta, attivare altre proteine come la "linker for activation of T cells" (LAT).
- ⚡ Mediante legami incrociati, la LAT può reclutare altre proteine verso il raft e ampliare ulteriormente il segnale.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1414141/>