

## Crystallographic Structural Studies of a Human Fc Fragment

### II. A Complete Model Based on a Fourier Map at 3.5 Å Resolution\*

Johann DEISENHOFER, Peter M. COLMAN, Otto EPP and Robert HUBER

Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried bei München und Physikalisch-Chemisches Institut der Technischen Universität München

(Received 15 July 1976)

**Summary:** The crystal structure analysis of a human Fc fragment was pursued to 3.5 Å resolution and a complete model was built and refined into the isomorphous Fourier map. The C<sub>H2</sub> and C<sub>H3</sub> domains show the immunoglobulin fold, with C<sub>H3</sub> being closely similar to C<sub>H1</sub>, but C<sub>H2</sub> intermediate in structure between V and C<sub>H3</sub>.

The carbohydrate is rigidly attached to C<sub>H2</sub>, covering the C face. C<sub>H3</sub> dimerizes as C<sub>H1</sub>-C<sub>L</sub>, but C<sub>H2</sub> has no contact to the second chain. Residues involved in the lateral C<sub>H3</sub>-C<sub>H3</sub> and the longitudinal C<sub>H3</sub>-C<sub>H2</sub> contact are conserved in Ig classes and sub-classes. In IgM and IgE the two C-terminal domains also show this characteristic distribution of contact residues.

#### *Kristallographische Studien an einem Fc-Fragment, II. Ein vollständiges Modell nach einer Fourier-Synthese bei 3.5 Å Auflösung*

**Zusammenfassung:** Die Kristallstrukturanalyse eines humanen Fc-Fragments wurde bis zur 3.5-Å-Auflösung durchgeführt. Ein vollständiges Modell wurde aufgebaut und optimal der isomorphen Fourier-Synthese angepaßt. Die C<sub>H2</sub>- und C<sub>H3</sub>-Domänen zeigen die charakteristische Immunglobulin-Faltung. C<sub>H3</sub> ähnelt sehr stark C<sub>H1</sub>, C<sub>H2</sub> erscheint als Zwischenstufe zwischen V und C<sub>H3</sub>.

Die Kohlenhydratkette ist starr gebunden an die C-Seite der C<sub>H2</sub>-Domäne. Das C<sub>H3</sub>-Dimere entspricht C<sub>H1</sub>-C<sub>L</sub>, während C<sub>H2</sub> keinen Kontakt zur zweiten Kette hat. Die Aminosäuren die am lateralen C<sub>H3</sub>-C<sub>H3</sub>- und am longitudinalen C<sub>H3</sub>-C<sub>H2</sub>-Kontakt beteiligt sind, sind in den Ig-Klassen und Subklassen erhalten geblieben. In IgM und IgE zeigen die beiden C-terminalen Domänen ebenfalls diese für die Inter-Domänen-Kontakte charakteristische Aminosäureverteilung.

#### *Abbreviations:*

IgG: Immuno-γ-globulin; Fab: antigen-binding fragment, consisting of light chain and half of the heavy chain (V<sub>L</sub>, V<sub>H</sub>, C<sub>L</sub>, C<sub>H1</sub>); Fc: C-terminal half of the heavy chain with the inter-heavy-chain disulphide bond intact; V<sub>L</sub>: variable half of light chain; C<sub>L</sub>: constant half of light chain; V<sub>H</sub>: variable part of heavy chain; C<sub>H1</sub>, C<sub>H2</sub>, C<sub>H3</sub>: the three constant homology regions of heavy chain. Hinge peptide: the segment connecting C<sub>H1</sub> and C<sub>H2</sub> and containing the disulphide linkage between the two heavy chains; switch peptide: the segments connecting V and C domains at residues H 119 and L 110, respectively; H, heavy and L, light chain. Amino acid sequence and enumeration refer to human Eu γ-chain<sup>[1]</sup>; the model of C<sub>H1</sub> refers to McPC 603 mouse α-chain<sup>[2]</sup>; C face: The face in a C domain, which is involved in the C-C type aggregation; r.m.s.: root mean square.

\* 1st communication see ref. [12].