

 ДИА•М

современная лаборатория

 www.dia-m.ru

заказ on-line

**Интерлейкин-4 (ИЛ-4)** (IL-4, от англ. *Interleukin-4*) - плейотропный цитокин, регулирующий клеточный и гуморальный иммунный ответ, участвующий в процессах пролиферации, дифференцировки и активации клеток различного типа. ИЛ-4 экспрессируется активированными Т-лимфоцитами, тучными клетками,

дендритными клетками, NKT-клетками, базофилами, эозинофилами. Эпителий и опухолевые клетки являются источниками ИЛ-4 в тканях.

ИЛ-4 проявляет свою функциональную биологическую активность, связываясь со специализированными рецепторами на поверхности клеток мишеней. Описано три типа рецепторных комплексов для ИЛ-4. Тип I является гетеродимером и состоит из лиганд-связывающей ИЛ-4R $\alpha$  цепи и  $\gamma$ -цепи (общей субъединицы рецепторов ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-9, ИЛ-15, ИЛ-21). Рецептор типа II представляет собой гомодимерный комплекс ИЛ-4R $\alpha$  или гетеродимерный комплекс ИЛ-4R $\alpha$  и ИЛ-13R $\alpha$ 1 цепей, последний является общим для ИЛ-4 и ИЛ-13.

ИЛ-4R-I экспрессируется на гемопоэтических клетках лимфоидного (Т- и В-лимфоциты) и миелоидного (моноциты, макрофаги и фибробласты) происхождения. Связывание ИЛ-4 с ИЛ-4R $\alpha$  индуцирует гетеродимеризацию с  $\gamma$ -цепью и последующую активацию тирозин киназ Янус семейства JAK1 и JAK3. ИЛ-4R-II экспрессируется на гемопоэтических клетках миелоидного происхождения и негемопоэтических клетках (гладкомышечные и эпителиальные клетки), а так же на поверхности опухолевых клеток. Связывание с ИЛ-4R-II ведет к активации Янус-киназ - JAK1, JAK2 и TYK2.

В результате проведения сигнала обоими типами ИЛ-4 рецепторов происходит фосфорилирование цитоплазматического транскрипционного фактора STAT6. STAT6 является ключевым фактором регуляции экспрессии генов вовлеченных в развитие широкого спектра эффекторных функций ИЛ-4 в различных типах клеток. В В-лимфоцитах запуск каскада фосфорилирования по пути ИЛ-4R/STAT6 индуцирует экспрессию генов, вовлеченных в В-клеточную дифференцировку и переключение синтеза изотипов иммуноглобулинов на IgE, IgG1 и IgA. В Т-клетках фосфорилирование STAT6 активирует экспрессию генов *E4BP4* и *GFI-1*, вовлеченных в регуляцию пролиферации и повышению жизнеспособности Т-лимфоцитов и генов

*GATA3* и *CRTN2* определяющих дифференцировку Т-лимфоцитов в Th2-клетки. ИЛ-4/STAT6 сигнальный каскад играет существенную роль в стабилизации Th2 фенотипа, и ингибированию дифференцировки по Th1 и Th17-пути. Активация Th2-лимфоцитов и синтез иммуноглобулинов приводит к активации тучных клеток, базофилов, эозинофилов и развитию гуморального иммунного ответа.

Нарушение регуляции Т-клеточного отклика лежит в основе развития хронического воспаления, приводит к развитию аллергических реакций, атопического дерматита (АД), астмы. Хотя патогенез АД до конца не изучен, но показано, что избыточная экспрессия ИЛ-4 Т-лимфоцитами и дисрегуляция экспрессии генов кератиноцитов, лежат в основе развития АД. ИЛ-4, активируя сигнальный путь ИЛ-4R $\alpha$ /STAT6, стимулирует повышение продукции хемокинов (CCL8, CCL24, CCL26 и др.), провоспалительных (ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-19, ИЛ-20, ИЛ-25 и др.) и про-ангиогенных факторов, снижает уровень антимикробных пептидов и факторов, ответственных за реализацию барьерных функций кожи и, в результате, приводит к развитию АД.

Формирование острого аллергического воспаления в дыхательных путях в значительной степени проходит по пути IL-4/IL-13R $\alpha$ 1/STAT6 и приводит к инфильтрации области воспаления эозинофилами, макрофагами и дендритными клетками, усиливает пролиферацию и активацию фибробластов. Стимуляция эпителиальных клеток дыхательных путей приводит к увеличению выработки слизи, активация гладкомышечных клеток к гиперчувствительности дыхательных путей.

Второй сигнальный путь, активируемый IL-4, ассоциирован с субстратом-2 рецептора инсулина (insulin receptor substrate 2, IRS-2). IL-4 индуцирует JAK1 и JAK3 киназную активность, что приводит к фосфорилированию тирозинового остатка Tyr497 трансмембранного домена IL-4R $\alpha$ , который является док-сайтом для сигнальной адапторной молекулы IRS-2. Мишенями для IRS-белков являются регуляторная субъединица p85 фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) и адаптор Grb-2. Активация данных сигнальных каскадов непосредственно связана с регуляцией пролиферации, устойчивости к апоптозу и индукцией генов, ассоциированных с «альтернативным» путем активации макрофагов в M2-клетки и ингибированием классической активации макрофагов в M1. Увеличение M2 макрофагов в сочетании с секрецией ими IL-10 и TGF- $\beta$  приводят к уменьшению патологического воспаления. Секреция аргиназы, пролина, TGF- $\beta$  активированными M2 клетками связана с заживления ран.

Оказывая свое действие на пролиферативную способность и функциональную активность В- и Т-лимфоцитов, тучных клеток, эндотелиальных и эпидермальных клеток, запуская «альтернативную активацию макрофагов», IL-4 является доминантным цитокином в поддержании баланса между формированием иммунного ответа организма и развитием аллергического воспаления.

#### Использованная литература:

- Bao L., Zhang H. // JAK-STAT (2013), 2:3, e24137
- Chapoval S., Dasgupta P. // J Leukoc Biol (2010), 87:1011
- Gordon S, Martinez F.O. // Immunity (2010), 32: 593
- Heller N.M., Qi X. // Sci Signal (2008), 1(51):17
- Kelly-Welch A.E., Hanson E.M. // Science (2003), 300: 1527
- Luzina I.G., Keegan A.D. // J Leukoc Biol (2012), 92(4): 753
- Walford H.H., Doherty T.A. // JAK-STAT (2013), 2:4, e25301
- Williams C.M., Rahman S. // Toxicologic Pathology (2012), 40: 205

**000 «Диаэм»** Москва  
ул. Магаданская, д. 7, к. 3 ■ тел./факс: (495) 745-0508 ■ sales@dia-m.ru www.dia-m.ru

<b>С.-Петербург</b> +7 (812) 372-6040 spb@dia-m.ru	<b>Новосибирск</b> +7(383) 328-0048 nsk@dia-m.ru	<b>Воронеж</b> +7 (473) 232-4412 vrn@dia-m.ru	<b>Йошкар-Ола</b> +7 (927) 880-3676 nba@dia-m.ru	<b>Красноярск</b> +7(923) 303-0152 krsk@dia-m.ru
<b>Казань</b> +7(843) 210-2080 kazan@dia-m.ru	<b>Ростов-на-Дону</b> +7 (863) 303-5500 rnd@dia-m.ru	<b>Екатеринбург</b> +7 (912) 658-7606 ekb@dia-m.ru	<b>Кемерово</b> +7 (923) 158-6753 kemerovo@dia-m.ru	<b>Армения</b> +7 (094) 01-0173 armenia@dia-m.ru

