**Модель индукции синтеза IgE**

Основная биологическая роль IgE связана с его уникальной способностью связываться с поверхностью тучных клеток и базофилов человека. Только эти клетки несут высокоаффинный гликопротеиновый рецептор (относительная молекулярная масса =130 000 дальтон) для Fc-участка молекулы IgE (FceRl). На поверхности одного базофила имеются 40 000-100 000 рецепторов, которые связывают от 5 000 до 40 000 молекул IgE [3, 7]. На других клетках (В-лимфоцитах, макрофагах, эозинофилах и тромбоцитах) были выявлены низкоаффинные рецепторы для IgE (FceRII). Надмембранная часть этих рецепторов легко поддается протеолитическому отщеплению от клеточной мембраны, превращаясь в растворимый FceRII, идентичный молекуле CD23, обладающий способностью связывать IgE. В связи с этой способностью та же молекула получила название «IgE связывающий фактор>> (IgE-BF). Этот фактор ингибирует связывание IgE не только с FceRII, но и с FceRI, участвуя, таким образом, в регуляции IgE-зависимых аллергических реакций. Кроме того, этот фактор участвует в регуляции продукции IgE: Т-хелперы, несущие FceRII-peцепторы (CD23), продуцируют фактор, усиливающий гликозилирование IgE-BF, а Т-лимфоциты со свойствами супрессоров продуцируют фактор, ингибирующий гликозилирование, гликозилированный IgE-BF потенцирует, а негликозилированный фактор угнетает продукцию IgE. Однако регуляция продукции IgE - это гораздо более сложный процесс (Рисунок 1). Выявлена ассоциация специфического IgE-ответа с определенным HLA-DR гаплотипом.



Рисунок 1. Схема продукции IgE, её регуляции и IgE-опосредованных эффектов.

Начальной фазой антиген(аллерген)индуцированного этапа является активация В-лимфоцитов, которая требует двух сигналов: от непосредственно распознающих: антигены Ig-рецепторов В-лимфоцитов и от Т-хелперов. непосредственно и через цитокины, продуцируемые активированными Т-хелперами. Последние являются наиболее важным звеном в регуляции синтеза иммуноглобулинов, так как запускают также этапы пролиферации и дифференцировки активированных В-лимфоцитов в плазматические (антите-лопродуцирующие) клетки. На этом этапе синтез IgE. по сравнению с иммуноглобулинами других классов, имеет некоторые особенности (Рисунок 2). Среди цитокинов, контролирующих продукцию IgE, есть два цитокина, оказывающих разнонаправленное действие на его синтез: интерлей-кин-4 (IL-4) стимулирует, а интерферон-гамма (IFN-gamma) - угнетает. Растворимые низкоаффинные рецепторы FceRII (CD23) в ассоциации с IL-4 способствуют дифференцировке В-лимфоцитов в IgE-синтезирующие клетки, a IFN-gamma ингибирует этот процесс [7-9].



Рисунок 2. Роль цитокинов в продукции иммуноглобулинов разных классов.

Дегрануляция тучных клеток и базофилов наступает, когда две связанные с мембраной клеток молекулы IgE соединяются с антигеном. После этого происходит выброс медиаторов воспаления вследствие активации серинэстеразы, связанной с клеточной мембраной; притока внутрь клетки ионов кальция; образования обладающих способностью к слиянию липидов и последующего соединения периграну-лярной мембраны с плазматической мембраной; снижения уровня внутриклеточного циклического 3',5'-аденозинмонофосфата; сокращения микрофиламентов и агрегация микроканальцев. По мере развития этих процессов гранула с медиатором сначала сообщается с внеклеточной средой при помощи «цистерн», а затем, в конечном итоге, выталкивается из клетки [4,8,9].

Помимо участия в аллергических реакциях I (немедленного) типа, IgE также принимает участие в защитном противогельминтном иммунитете (Рисунок 3), что обусловлено существованием перекрестного связывания между IgE и антигеном гельминтов. Последний, проникая через мембрану слизистой оболочки, "садится" на тучные клетки и вызывает их дегрануляцию. Медиаторы воспаления повышают проницаемость капилляров и слизистых оболочек, в результате чего IgG и лейкоциты выходят из кровотока. К гельминтам, покрытым IgG, присоединяются эозинофилы, которые выбрасывают содержимое своих гранул и таким образом убивают гельминтов [4, 9].



Рис. 3. Участие IgE в защите против гельминтов

В норме IgE составляет менее 0,001% от всего иммуноглобулина сыворотки крови. Его концентрация в сыворотке крови взрослого человека составляет менее 0.05 г/л (около 100 кЕ/л), что в 1000 раз и более ниже концентрации IgG в сыворотке (около 10 г/л). Содержание IgE в сыворотке крови здоровых людей находится в пределах указанных в Таблице 1.

Таблица 1.

Пределы содержания IgE в сыворотке крови здоровых людей.

|  |  |
| --- | --- |
| Возрастные группы | Содержание 1дЕ(кЕ/л) |
| Новорожденные | 0-2 |
| Дети: |  |
| 3 - 6 мес | 3-10 |
| 1 год | 8-20 |
| 5 лет | 10-50 |
| 10 лет | 15-60 |
| Взрослые | 20-100 |

IgE можно обнаружить в организме человека уже на 11-й неделе внутриутробного развития. Содержание IgE в сыворотке крови возрастает постепенно с момента рождения человека до подросткового возраста. В пожилом возрасте уровень IgE может снижаться [4, 6. 9].

иммуноглобулин сыворотка кровь гельминт эффекторный

**Регуляция синтеза IgE у человека**

Таким образом, общая концепция индукции и механизма регуляции продукции IgE, разделяемая в настоящее время большинством исследователей, может быть представлена в схематической форме в следующем виде (Рисунок 4).



Рисунок 4. Регуляция синтеза IgE у человека.

Антиген-представляющие клетки после процессирования аллергена представляют его пептидные компоненты (Т-клеточные эпитопы) на молекулах II класса главного комплекса гистосовместимости Т-клеткам, которые распознают соединение «пептид + главный комплекс гистосовместимости» (пептид+МНС) при помощи Т-клеточного рецептора (TCR) - «родственное» распознавание. При некоторых условиях в клеточный контакт вовлекаются неспецифические мембранные компоненты («неродственное» распознавание). Результатом этих взаимодействий является активация Т-клеток. Избирательная стимуляция аллерген-специфических Т-клеток характеризуется стимуляцией продукции ИЛ-4, а также других цитокинов. Сигнал, осуществляемый ИЛ-4, ответственен за выбор изотипа (IgE) иммуноглобулина, на который происходит переключение синтеза. Помимо MHC-TCR взаимодействия и продукции цитокинов необходим другой сигнал, осуществляемый взаимодействием молекулы CD40 на В-клетках и лиганда CD40L, экспрессированного на Т-клетках. Этот второй сигнал, обязательный для перехода синтеза иммуноглобулинов с одного изотопа на другой, и реализуется при действии ИЛ-4 в переключение на синтез иммуноглобулина Е (Bonnefoy et al., 1996; Renz, 1995; Vercelli, 1995).

Разумеется, приведенная концепция не является окончательной. Она постоянно дополняется, что со временем, конечно, приведет к ее изменению.

**Эффекторные свойства IgE**

Иммуноглобулин Е не обладает комплементсвязывающей способностью по классическому пути. Лишь в очень больших концентрациях IgE может активировать комплемент (фиксация СЗ компонента комплемента) альтернативным путем. Однако такая активность вряд ли может иметь какое-либо существенное биологическое значение.

Наиболее характерным для IgE биологическим свойством является его способность прочно фиксироваться на определенных типах клеток - на тучных клетках и базофилах, что и определяет сенсибилизацию организма, его органов и тканей. Это свойство закреплено за определенными участками тяжелых цепей молекулы IgE. Прогревание при 56°С, вызывающее потерю кожно-сенсибилизирующей активности реагинной сыворотки, имеет точкой приложения своего действия как раз эти участки тяжелых эпсилон-цепей. Восстановление дисульфидных связей восстанавливающими агентами также нарушает цитотропное свойство IgE. Таким образом, все четыре уникальные характеристики реагинов, упомянутые выше, оказались свойственны иммуноглобулину Е и были объяснены после выяснения его структуры и биологической активности отдельных фрагментов. Предполагали, что прочное прикрепление молекулы IgE к мембране клеток-мишеней обеспечивается фиксацией тяжелой цепи в области Сε3 и Сε4 доменов. В процессе фиксации молекулы иммуноглобулина его рецептор на мембране клетки-мишени сначала распознается участком домена Сε4, а затем связывание осуществляется в области Сε3 или Сε4. На заключительном этапе фиксации происходит закрепление молекулы иммуноглобулина Е посредством вовлечения участка пептидной цепи в области между 330-м и 361-м аминокислотными остатками в N-концевой области Сε3 домена, благодаря чему эпсилон-цепь прочно фиксируется в мембране тучной клетки или базофила. Последующие исследования уточнили, что функция одного лишь С ε3 домена является достаточной для фиксации IgE.

Так же как и у животных, гомоцитотропная сенсибилизирующая активность сыворотки крови человека может быть связана не только с IgE, но и с антителами, принадлежащими к IgG. Такая гетерогенность реагиновых антител человека, установленная в относительно ранний период изучения их иммуноглобулиновой принадлежности (Адо и др., 1969), в последующем была многократно подтверждена. Следует, однако, подчеркнуть, что вклад этих антител в реагинную активность значительно меньше, чем IgE-антител. Гомоцитотропные IgG-антитела намного слабее фиксируются на клетках-мишенях, а потому легче и быстрее удаляются с их поверхности отмывкой. Можно предположить, что аллергические реакции, опосредуемые гомоцитотропными IgG-антителами, явились в эволюции прототипом полноценной аллергической формы реактивности, сформировавшейся после возникновения IgE (Гущин, 1979).

В последнее время стали появляться новые сведения, которые позволят, по-видимому, создать в недалеком будущем представление о ходе эволюции иммуноглобулина Е. Геномная и комплементарная ДНК были клонированы для тяжелых цепей IgE человека, крыс и мышей (Liu, 1986). В результате удалось провести исследования, которые показали высокий уровень гомологии между эпсилон-цепями мышей и крыс, но значительно меньший между эпсилон-цепями мышей (или крыс) и человека. Существует выраженная гомология между областями эпсилон-цепей человека и мышей, ответственными за фиксацию иммуноглобулина Е его высокоаффинным рецептором, представленным на тучных клетках. Такая особенность (внутрицепьевая гомология) объясняет то, что, несмотря на видовые различия, человеческий IgE все же может пассивно сенсибилизировать тучные клетки мышей. Скорость эволюции эпсилон-цепей, оцениваемая при сравнении аминокислотных последовательностей этих цепей у человека и мышей, оказывается более высокой, чем тяжелых цепей всех других иммуноглобулинов (за исключением дельта-цепей). Этот факт позволяет высказать предположение о том, что IgE может выполнять разные физиологические функции у человека и грызунов.