

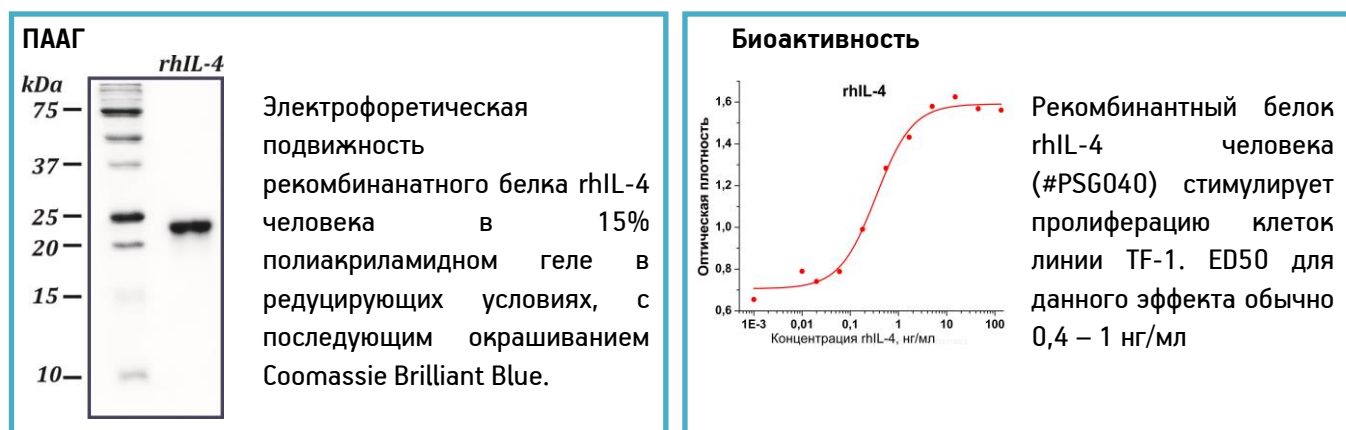
2 мкг	#PSG040-02
10 мкг	#PSG040-10
100 мкг	#PSG040-100

Хранить при: -20°C

Источник: Клеточная линия CHO

Данный продукт предназначен только для использования в исследовательских целях.  
Данный продукт не предназначен для терапевтических или диагностических процедур у людей и животных.

Источник:	Клеточная линия CHO, продуцирующая rhIL-4.
Анализ чистоты:	>97%, в соответствии с электрофорезом в ПААГ, окраска Coomassie Brilliant Blue.
Уровень эндотоксина:	<0,1 EU на 1 мг белка, LAL-тест.
Форма:	Лиюфильно высушен из фосфатного буферного раствора PBS, содержащего 0,05% Tween20, pH 7.0, профильтрованного через фильтр с диаметром пор 0,22мкм. <u>Не содержит вспомогательных белков.</u>
Молекулярный вес:	21-24 кДа в ПААГ в редуцирующих условиях
Биологическая активность:	Оценивается по способности rhIL-4 поддерживать пролиферацию клеток линии эритролейкоза человека (TF-1). ED50 для данного эффекта обычно 0,4 - 1 нг/мл. Оптимальная концентрация для индивидуального применения определяются пользователем.
Разведение:	Центрифугировать флакон при 1000rpm, 3 мин. Добавить стерильный фосфатный буферный раствор (PBS) до конечной концентрации 0,1-0,2 мг/мл. Оставить на 20-30 мин при комнатной температуре, затем центрифугировать при 1000rpm в течение 1 мин, и мягко ресуспендировать. Для приготовления рабочих растворов можно использовать буфер на водной основе или культуральную среду. Добавление вспомогательных белков (BSA или FBS) не требуется.
Условия транспортировки:	Перевозить при температуре окружающей среды.
Стабильность и условия хранения:	<ul style="list-style-type: none"><li>• 12 месяцев, хранение невскрытой упаковки, при температуре от -20 до -70°C.</li><li>• 1 месяц, разведенный в стерильных условиях, при температуре от 2 до 8°C.</li><li>• 6 месяцев, разведенный в стерильных условиях, при температуре от -20 до -70°C</li></ul> <p><u>Не рекомендуются повторные циклы замораживания-оттаивания раствора рекомбинантного белка.</u></p>



**Интерлейкин-4 (ИЛ-4)**, (IL-4, англ. *Interleukin-4*) - плейотропный цитокин, регулирующий клеточный и гуморальный иммунный ответ, участвующий в процессах пролиферации, дифференцировки и активации клеток различного типа. IL-4 экспрессируется активированными Т-лимфоцитами, тучными клетками, дендритными клетками, НКТ-клетками, базофилами, эозинофилами. Эпителий и опухолевые клетки являются источниками IL-4 в тканях.

IL-4 проявляет свою функциональную биологическую активность, связываясь со специализированными рецепторами на поверхности клеток мишеней. Описано три типа рецепторных комплексов для IL-4. Тип I является гетеродимером и состоит из лиганд-связывающей IL-4Ra цепи и  $\gamma$ -цепи (общей субъединицы рецепторов IL-2, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21). Рецептор типа II представляет собой гомодимерный комплекс IL-4Ra или гетеродимерный комплекс IL-4Ra и IL-13Ra1 цепей, последний является общим для IL-4 и IL-13.

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

В результате проведения сигнала обоими типами IL-4 рецепторов происходит фосфорилирование цитоплазматического транскрипционного фактора STAT6. STAT6 является ключевым фактором регуляции экспрессии генов вовлеченных в развитие широкого спектра эффекторных функций IL-4 в различных типах клеток. В В-лимфоцитах запуск каскада фосфорилирования по пути IL-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. IL-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 IL-4 Т-лимфоцитами и дисрегуляция экспрессии генов кератиноцитов, лежат в основе развития АД. IL-4, активируя сигнальный путь IL-4R $\alpha$ /STAT6, стимулирует повышение продукции хемокинов (CCL8, CCL24, CCL26 и др.), про-воспалительных (IL-1 $\alpha$ , IL-19, IL-20, IL-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 Tyr<sup>497</sup> 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