

# ИММУНОГЛОБУЛИН А (IgA) И ЕГО РЕЦЕПТОРЫ

Климович В.Б., Самойлович М.П.

Центральный научно-исследовательский рентгено-радиологический институт МЗ РФ, Санкт-Петербург

**Резюме.** Общий объем продукции IgA в организме человека составляет 3-5 г в сутки и превышает выработку Ig остальных классов, вместе взятых. IgA представлен в организме девятью структурными вариантами. Его молекулы относятся к двум подклассам, IgA1 и IgA2, второй имеет два аллотипа. В сыворотке крови человека преобладают мономеры IgA1, синтезируемые клетками костного мозга. Лимфоидные ткани, ассоциированные со слизистыми, продуцируют димерные молекулы IgA1 и IgA2. В состав их входит дополнительная полипептидная J-цепь. При переносе через слой эпителия на поверхность слизистой к димерному IgA ковалентно присоединяется внеклеточный участок рецептора полимерных Ig (pIgR), который становится секреторным компонентом, частью молекулы секреторного IgA (sIgA). Основной функцией sIgA является связывание бактерий и вирусов на поверхности слизистых оболочек, препятствующее попаданию патогенов во внутреннюю среду организма (иммунное исключение). При переносе через эпителий IgA может нейтрализовать проникшие в клетки вирусы, а также связывать и выносить на поверхность слизистых, т. е. экскретировать белки и иные антигены. Лейкоцитарный рецептор IgA (Fc $\alpha$ RI, CD89) экспрессирован на нейтрофилах, эозинофилах, моноцитах-макрофагах, дендритных и купферовских клетках. Цитоплазматический домен Fc $\alpha$ RI лишен активационного ITAM-мотива. Для передачи сигнала используется ассоциированная с Fc $\alpha$ RI  $\gamma$ -цепь Fc $\gamma$ -рецептора, благодаря которой связывание IgA приводит к активации фагоцитоза, эндоцитоза, презентации антигена, синтеза провоспалительных медиаторов и других функций. Рецептор Fc $\alpha$  $\mu$ R структурно гомологичен pIgR, способен связывать IgA и IgM, но экспрессируется только на мембране зрелых В-лимфоцитов и макрофагов. Описано взаимодействие IgA с рецепторами асиалогликопротеинов, трансферрина (CD71) и некоторыми другими молекулами, роль которых в иммунной защите и в развитии патологических процессов пока не определена. Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 05-04-48860).

*Ключевые слова:* IgA, рецепторы.

*Klimovich V.B., Samoilovich M.P.*

## IMMUNOGLOBULIN A (IgA) AND ITS RECEPTORS

**Abstract.** Daily IgA production in human organism comprises 3 to 5 g, thus exceeding total synthesis of other Ig classes. IgA in human body is presented by 9 structural variants. Its molecules belong to two subclasses, IgA1 and IgA2, the latter represented by two allotypes. In human serum, IgA1 monomers predominate, that are produced by the bone marrow cells. Mucosa-associated lymphoid tissues produce dimeric IgA1 and IgA2 molecules containing an accessory polypeptide J-chain. When transported across epithelial layer to the mucosal surface, an extracellular segment of polymeric IgA receptor (pIgAR) is joining the dimeric IgA1, which becomes a 'secretory' component being a part of secretory IgA (sIgA) molecule. The main function of sIgA is to bind bacteria and viruses at the mucosal surfaces, thus preventing pathogens to invade the internal spaces of the organism (immune exclusion). If transferred across epithelium, IgA may neutralize the viruses penetrating the cells, like as bind and deliver proteins and other antigens to the mucosal surface. The leukocyte IgA receptor (Fc $\alpha$ RI, CD89) is expressed on the neutrophils, eosinophiles, monocytes/macrophages, as well as dendritic and Kupffer cells. The cytoplasmic domain Fc $\alpha$ RI is devoid of an activation ITAM motif. To transduce signal, an Fc $\alpha$ RI-associated chain of Fc $\gamma$  receptor is used. Due to this mechanism, IgA binding leads to activation of phagocytosis, endocytosis, antigen presentation, synthesis of proinflammatory mediator and other immune functions. Fc $\alpha$  $\mu$ R receptor is a structural homologue of pIgR, and it is able

### **Адрес для переписки:**

Климович Владимир Борисович,  
ГУ НИИ рентгено-радиологический институт,  
лаборатория гибридной технологии,  
197758, С-Петербург, Песочный, д.2,  
Ленинградская ул., д. 70/4.  
E-mail: vklim@sertolovo.ru

to bind IgA and IgM, being, however, expressed only at the surface of mature B lymphocytes and macrophages. Interaction of IgA with asialoglycoprotein and transferrin (CD71) receptors, like as with some other molecules, that have yet undetermined role in immune defense and development of pathological events. (*Med. Immunol., 2006, vol.8, № 4, pp 483-500*)

Открытие в конце 50-х годов XX века антител нового изотипа, названного IgA [53], и обнаружение их в секретах слизистых оболочек и экзокринных желез [96] сыграло значительную роль в развитии фундаментальной и клинической иммунологии. Прежде всего оно создало базу для трансформации ранних представлений П.Эрлиха [6] и А.Безредки [33] о местном иммунитете в современное учение об иммунитете слизистых, в котором секреторный IgA играет одну из главных ролей [99]. Кроме того, косвенным образом оно способствовало развитию аллергологии, т.к. основной вид реагиновых («аллергических») антител, IgE, был впервые обнаружен как примесь к IgA, выделенному из молозива женщины с тяжелым атопическим дерматитом [64].

В течение последних пяти лет исследования, касающиеся IgA, дают ежегодно 1200 – 1300 научных публикаций, регистрируемых в базах данных PubMed [59] и Science Direct [60].

Интерес к изучению IgA и связанных с ним механизмов иммунитета диктуется рядом обстоятельств.

1. В отличие от антител остальных классов защитные функции IgA реализуются главным образом не во внутренней среде организма, а на поверхностях слизистых, контактирующих с окружающей средой.

2. Общий объем продукции IgA в организме человека превышает выработку антител всех остальных классов, вместе взятых, и составляет 66 мг в сутки на 1 кг веса тела, что при массе тела 75 кг близко к 5 г в сутки [150]. Большинство обнаруживаемых в тканях плазматических клеток являются продуцентами IgA [52]. Это дает основания считать IgA основным классом антител, образующихся в организме млекопитающих.

3. В отличие от остальных классов антител IgA свойственно необычное многообразие молекулярных форм. Некоторые из них уникальны по своей структуре или происхождению, каждая характерным образом представлена в различных тканях и жидких средах организма [98].

4. Не менее разнообразны связывающие IgA рецепторы и их экспрессия на клетках разного гистогенеза. Число известных рецепторов в последние годы увеличилось по меньшей мере до пяти [107]. Структура и функции некоторых из них четко определены, другие охарактеризованы недостаточно.

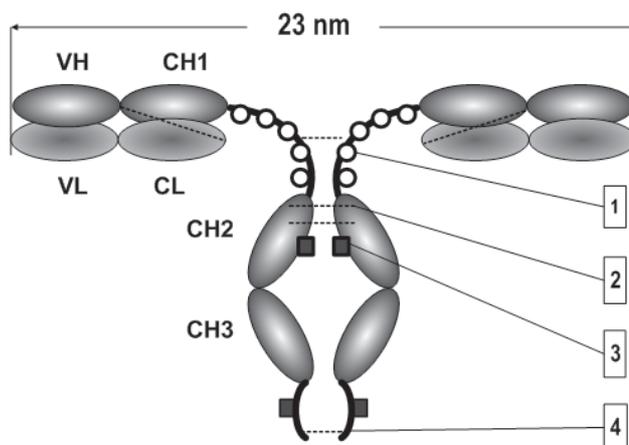
5. Проникновение антигена через слизистые может вести к синтезу протективных антител класса IgA, и это внушает надежды на создание вакцин, вводимых перорально [35, 140]. В то же время известен феномен перорально индуцированной толерантности, который может ограничивать эффективность вакцинации, но в то же время может быть полезным при лечении аутоиммунных заболеваний [158].

Несмотря на обилие фактических данных и разнообразии теоретических представлений, многие проблемы, касающиеся природы молекулярных форм IgA и Fcα-рецепторов, их взаимодействия и физиологических функций, до настоящего времени остаются неясными и требуют дальнейшего изучения.

## 1. Молекулярные формы IgA

В отличие от изотипов иммуноглобулинов (Ig), существующих исключительно как мономеры (IgG, IgE и IgD) или преимущественно в форме полимеров (IgM), молекулы IgA встречаются в той и другой форме с характерным распределением в жидкостях организма. В сыворотке крови человека основную массу составляет мономерный IgA (mIgA), построенный из двух тяжелых и двух легких цепей (рис.1). Во внешних секретах mIgA присутствует в небольших концентрациях, а доминирующими являются димеры, в которых две мономерные субъединицы соединены короткой полипептидной J-цепью, характерной для полимерных IgA и IgM [53, 161, 162]. Значительная часть (50-90%) димерных молекул содержит еще одну полипептидную цепь, секреторный компонент (СК). Такие молекулы носят название секреторного IgA (sIgA). Наряду с димерами в секретах обнаружены также тетрамеры IgA, в составе которых находится одна J-цепь, а число молекул СК пока не определено.

Разнообразие молекулярных форм IgA существенно различается у животных разных видов. У мышей известен лишь один класс IgA, у человека – 2, а у кролика – 13 [151]. У большинства лабораторных животных в циркуляции преобладает sIgA [67].



**Рис. 1. Схема строения молекулы мономерного IgA1.**

- 1 – участки О-гликозилирования в шарнирной области,
- 2 – дисульфидные связи,
- 3 – участки N-гликозилирования,
- 4 – «хвостовой» участок с лабильной дисульфидной связью.

На электронных микрофотографиях молекулы IgA были выявлены в форме палочкообразных частиц с разветвлением на одном или двух полюсах, что дало повод представлять их, подобно IgG, в виде Y-образных структур [46, 114]. В более поздних исследованиях было показано, что молекулы IgA1 имеют T-образную форму. Угол между Fab- и Fc-областями IgA близок к  $90^\circ$  [8], а расстояние между связывающими центрами равно 23 нм, тогда как у IgG оно не превышает 16-17 нм.

Определяющие изотип тяжелые  $\alpha$ -цепи построены из переменного и трех константных доменов (рис. 1). Они кодируются двумя генами, альфа-1 и альфа-2. Соответственно класс молекул IgA разделяют на два подкласса (субизотипа), IgA1 и IgA2. Главное различие между ними состоит в делеции 13 аминокислотных остатков в области шарнира молекулы IgA2 [30]. Субизотип IgA2 представлен двумя аллельными вариантами. Ген альфа-2m(1) характерен для кавказской и монголоидной рас, американских индейцев, аборигенов Австралии и эскимосов. Ген альфа-2m(2) – более распространен среди представителей негроидной и афро-американской рас [83, 169].

### 1.1. Мономерный IgA

Молекулы mIgA в основном относятся к подклассу IgA1, имеют массу около 160 кДа и константу седиментации 7S [100]. Определяющие субизотип  $\alpha$ -1-цепи содержат 472 аминокислотных остатка (рис. 2) и имеют молекулярную массу 56 кДа. Дисульфидные связи, соединяющие тяжелую цепь с легкой, образуют остатки цистеина в положении 133. В пределах первого константного домена имеются две внутрицепевые дисульфидные связи, во втором и третьем – по одной (рис. 2). Дисульфидные связи между тяжелыми цепями расположены на границе CH1- и CH2-доменов (Cys241) и в пределах C $\alpha$ 2-домена (Cys299 и Cys301) [74]. Шарнирная область молекулы IgA1 находится между C $\alpha$ 1- и C $\alpha$ 2-доменами, состоит из 26 аминокислотных остатков и имеет две особенности [19, 42]. Во-первых, она содержит пять галактозаминных групп, что необычно для структуры шарнира, а во вторых – содержит дублированный участок Ser-Thr-Pro-Pro-Thr-Pro-Ser-Pro, напоминающий структуру муцина [43].

Карбоксильный конец альфа-цепей имеет «хвостовой участок» (tailpiece) – последовательность из 13 аминокислот, содержащую остаток цистеина в предпоследнем положении (Cys471). В молекулах mIgA эти остатки образуют дополнительную межцепочечную S-S-связь [37, 102], об их роли в образовании димерных молекул будет сказано позднее. Такой же C-терминальный участок имеется в структуре мю-цепей.

Специфичная для подкласса IgA2  $\alpha$ -2-цепь (молекулярная масса 52 кДа) гомологична  $\alpha$ -1-цепи на 95%, но имеет ряд важных структурных отличий [100, 167]. Помимо уже упомянутой делеции 13 аминокислотных остатков в области шарнира, в первом константном домене  $\alpha$ -2-цепи обнаружено семь замен аминокислот, из которых особенно важны две. Остаток глицина в положении 166 заменен аспарагином, к которому присоединена углеводная глюкозаминная группа.

В положении 133 вместо остатка цистеина находится аспарагиновая кислота, что делает невозможным образование в этом месте S-S-связи с легкими цепями.

В области шарнира  $\alpha$ -2-цепи нет галактозаминных углеводных групп. Отсутствует также свойственный  $\alpha$ -1-цепи дублированный участок, содержащий серин, треонин и пролин. Поэтому в отличие от IgA1 молекулы IgA2 более устойчивы к действию протеаз ряда бактерий, способных инфицировать слизистые покровы [18,127].

Молекулы IgA2 подразделяются на два аллотипических варианта, IgA2m(1) и IgA2m(2). В отличие от всех остальных разновидностей Ig в молекулах IgA2m(1) ковалентная связь между тяжелыми и легкими цепями отсутствует (рис. 3). Последние соединены между собой дисульфидным мостиком между C-концевыми цистеинами, а их связь с тяжелыми цепями обеспечивают сильные нековалентные взаимодействия [47].

В молекуле IgA2m(2) дисульфидная связь между тяжелой и легкой цепями образуется за счет одного из двух цистеинов, находящихся в пределах C $\alpha$ 2-домена (241 или 242) [3, 4]. Тяжелые цепи  $\alpha$ 2(m)2 отличаются от  $\alpha$ 2m(1) заменами аминокислот в шести положениях. IgA2m(2) отличается от аллотипа IgA2m(1) строением участка, расположенного в непосредственной близости от области шарнира. Пролин в положении 212 заменен на серин, благодаря чему соседний остаток аспарагина доступен для гликозилирования, и к нему присоединена дополнительная глюкозаминная группа.

Следует отметить, что одна из структурных особенностей альфа-цепей состоит в необычно высоком для Ig содержании остатков цистеина, которые участвуют в образовании внутридоменных и межцепочечных дисульфидных связей. Что касается последних, положение некоторых из них в молекулах IgA2m(2) до сих пор окончательно не определено (табл. 1).

В мономерных формах IgA1 и IgA2 предпоследние остатки цистеина в C-концевом домене альфа-цепей, формируя межцепочечную S-S-связь [37, 102], остаются доступными для спонтанного восстановления и ковалентного присоединения других сывороточных белков, имеющих свободные сульфгидрильные группы. Среди белков, которые таким образом вступают в комплексы с IgA, идентифици-



В димерном IgA две альфа-цепи связаны напрямую дисульфидной связью между предпоследними цистеинами (cys 471). Две другие соединены такими же связями с J-цепью, отрицательно заряженным полипептидом (15 кДа), построенным из 137 аминокислотных остатков [51, 69]. J-цепь содержит 20% остатков аспарагина и восемь остатков цистеина, образующих внутри- и межцепевые дисульфидные связи. До настоящего времени ее не удалось отнести к какому-либо из известных белковых семейств [14, 70].

J-цепь играет важную роль в сборке полимерных Ig. В лимфоидных и плазматических клетках, лишенных гена J-цепи, образуются преимущественно

мономеры IgA, а IgM формирует не пентамерные, а гексамерные молекулы [174].

Вторая функция J-цепи состоит в формировании лигандных участков молекул полимерных Ig, взаимодействующих с мембранным рецептором полимерных Ig (pIgR), экспрессированным на базолатеральной поверхности эпителиальных клеток [77]. Димерные молекулы IgA, выйдя за пределы плазматической клетки-продуцента, вступают в комплекс с pIgR. Комплекс подвергается эндоцитозу и переносится к апикальной поверхности клетки. При переносе комплекса через цитоплазму [5] внеклеточный участок рецептора протеолитически отщепляется и превращается в секреторный компонент (СК),

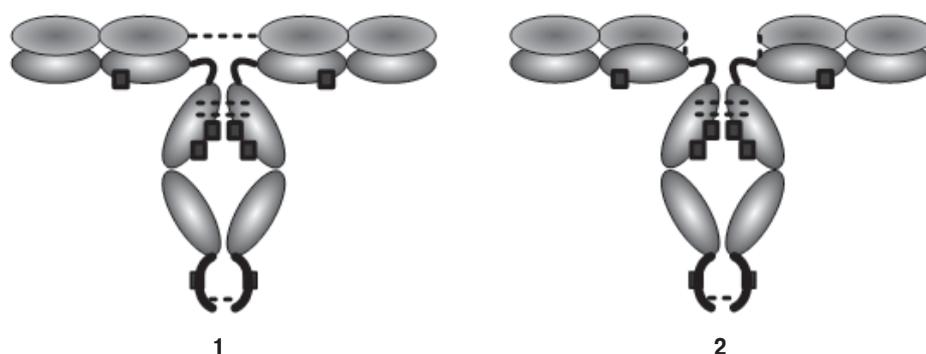


Рис.3. Схема строения молекул IgA2m(1) и IgA2m(2). Обозначения те же, что на рис. 1.



Рис.4. Схемы молекул димерного (А) и секреторного (Б) IgA. J – J-цепь.

Таблица. ПОЛОЖЕНИЕ МЕЖЦЕПЬЕВЫХ ДИСУЛЬФИДНЫХ СВЯЗЕЙ В МОЛЕКУЛАХ IgA

Легкие цепи	IgA1	IgA2m(1)	IgA2m(2)
		Cys133	---
Альфа цепи	Cys241-Cys241	Cys241-Cys241	Cys241-Cys241 или Cys241-Cys301
	Cys242- Cys242	Cys242- Cys242	Cys242-Cys242 или Cys242-Cys299
	Cys299-Cys299	Cys299-Cys299	Cys299- Cys242
	Cys301-Cys301 (?)	Cys301- Cys301(?)	Cys301 (?)
	Cys471-Cys471 (mIgA)	Cys471 (mIgA)	Cys471 (mIgA)
Секреторный компонент	Cys311	Cys311	Cys311
J-цепь	Cys471 (sIgA)	Cys471 (sIgA)	Cys471 (sIgA)

Внутридоменные дисульфидные связи: CH1 – C145-C204, C196-C220

CH2 – C266-C323

CH3 – C369-C432

структурный элемент молекулы секреторного IgA (sIgA) [22, 118].

Молекулы sIgA (рис. 4Б) представляют собой комплексы с молекулярной массой 400 кДа и константой седиментации 10S, состоящие из двух мономерных субъединиц, J-цепи и СК [56]. Последний является полипептидом с молекулярной массой 70 кДа, содержащим пять Ig-подобных доменов. Каждый домен построен из 100-115 аминокислотных остатков и имеет внутримолекулярную дисульфидную связь. СК ковалентно соединен с  $\alpha$ -цепями с помощью дисульфидных мостиков в области, близкой к шарнирному участку. Углеводные боковые цепи составляют около 20% массы СК. sIgA функционирует в средах, богатых пищеварительными ферментами, которые выделяют клетки организма. Присутствие СК в составе молекулы sIgA связывают с резистентностью последнего к протеолитическим ферментам, которая появляется вследствие экранирования доменами СК чувствительных к протеолизу участков [68, 164]. С другой стороны, бактериальная флора слизистых оболочек также является источником ферментов, среди которых обнаружены протеазы, способные преодолевать защитное действие секреторного компонента и, разрушая IgA, снижать эффективность механизмов иммунной защиты от инфекций [127].

Иммунохимически секреторный IgA, выделенный из молозива, желчи или иных секретов, обладает рядом особенностей, связанных с полимерной структурой молекулы и наличием четырех и более центров связывания антигена. В опытах *in vitro* он опсонизирует и агглютинирует бактерии, нейтрализует вирусы и преципитирует растворимые антигены, не уступая по эффективности антителам класса IgM [53].

В отличие от IgM молекулы IgA лишены участка связывания C1q и потому могут активировать комплемент только по альтернативному пути [55].

Таким образом, семейство антител класса IgA объединяет молекулы девяти разновидностей: мономерные IgA1, IgA2(m1) и IgA2(m2), их димерные формы, содержащие J-цепи, и секреторные IgA1, IgA2(m1) и IgA2(m2), содержащие J-цепи и СК. Возможно также образование полимерных форм IgA с константой седиментации 15S, однако их состав пока точно не установлен.

Создан ряд моноклональных антител, распознающих изотипические, субизотипические и аллотипические детерминанты IgA, а также эпитопы СК, свободного или находящегося в составе sIgA [7, 26, 97, 133].

## 2. Рецепторы IgA

### 2.1. Рецептор полимерных иммуноглобулинов (pIgR)

Исследования молекулы pIgR начались с наблюдения, согласно которому антисыворотка, специфичная в отношении СК и sIgA, реагировала также с клетками эпителия слизистых оболочек [163]. Дальнейшие исследования показали, что свободный СК выявляется в аппарате Гольджи и на базолатеральной поверхности эпителия, тогда как ассоциированные с IgA и IgM молекулы СК локализованы в апикальной части клеток. Это позволило предположить [11], что СК является не только частью молекулы sIgA, но и мембранным рецептором полимерных IgA и IgM, который обеспечивает их перенос через слой эпителия на поверхность слизистых оболочек. К настоящему времени эта гипотеза полностью подтверждена и обогащена рядом деталей.

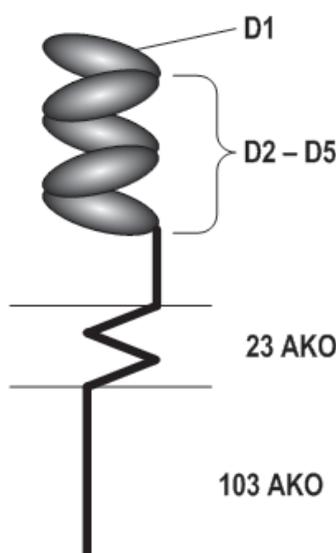


Рис. 5. Схема строения рецептора полимерных иммуноглобулинов (pIgR).

Как было сказано ранее, pIgR экспрессирован на базолатеральной поверхности эпителиальных клеток слизистых покровов и выводных протоков экзокринных желез. Анализ мРНК из органов человека показал, что наиболее высокий уровень экспрессии pIgR наблюдается в тонком и толстом кишечнике, менее значительный - в поджелудочной железе, почках, легких и эндометрии [73]. pIgR называют «жертвенным» рецептором в том смысле, что при переносе к апикальной части клетки он расщепляется протеолитически вне зависимости от связывания лиганда [5]. В результате на поверхность слизистой выводятся либо содержащие СК молекулы sIgA, либо свободный СК [87].

Трансмембранный СК, или pIgR, принадлежит к числу белков суперсемейства Ig. Он содержит пять внеклеточных доменов (620 АКО), стабилизированных дисульфидными связями (рис. 5), трансмембранный и цитоплазматический участки. Все внеклеточные домены имеют сходную структуру (73% подобия) и гомологичны варибельному домену Ig [111]. Им свойственна также высокая степень межвидовой гомологии [126]. Ген pIgR человека локализован в хромосоме 1 (область 1q31q42). Он содержит 11 экзонов, из которых три кодируют отдельные домены (D1, D4 и D5). Домены D2 и D3 кодируются одним экзоном [71, 72].

Лиганд-связывающий участок pIgR находится в наиболее удаленном от мембраны домене (D1). Между этим и следующим доменом расположен короткий шарнироподобный сегмент. Второй гибкий сегмент находится между D3 и D4 [130]. Ближайший к мембране участок D5 содержит последовательности, обеспечивающие, во-первых, его гибкость, а во-вторых - чувствительность к протеолизу, который происходит на апикальной поверхности клетки и приводит к освобождению sIgA или свободного СК [61]. Число остатков цистеина в молекуле pIgR человека равно 20. Они распределены между доменами таким образом, что обеспечивают формирование одной (в D2) или двух (в D1, D3, D4 и D5) дисульфидных связей. При ассоциации pIgR с IgA одна из S-S связей в D5 разрывается и SH-группа цистеина участвует в образовании дисульфидной связи с альфа-цепью. Молекула pIgR сильно гликозилирована, доля углеводов может составлять до 25% ее массы [55, 148]. Состав углеводов довольно вариабелен, однако лиганд-связывающая способность pIgR от этого не зависит [5]. Опубликованы данные рентгено-структурного анализа кристаллической структуры N-терминального (IgA-связывающего) домена pIgR.

Описан ряд моноклональных антител, распознающих экстраклеточные и цитоплазматические участки pIgR кролика [149]. Одно из них реагирует с мембранной и со свободной формами СК, но не распознает СК, ассоциированным с димерным IgA.

Предшественник pIgR с молекулярной массой 90-100 kDa синтезируется в эндоплазматическом ретикулуме, проходит стадию созревания и присоединения углеводов в аппарате Гольджи и затем встраивается в мембрану на базолатеральной поверхности клеток эпителия [87].

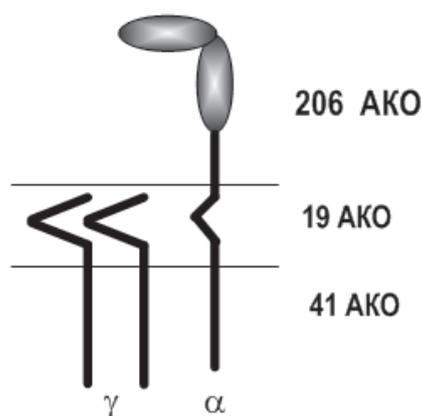
Дальнейшие превращения молекул pIgR проходят в три стадии: (1) связывание лиганда и эндоцитоз, (2) перенос в эндосомах к апикальному полюсу клетки и (3) выход на апикальную поверхность клетки с последующим отщеплением внеклеточной части в виде СК, связанного с sIgA или IgM, либо в виде свободного СК. Стадия эндоцитоза зависит от двух тирозин-содержащих сайтов в цитоплазматическом домене pIgR [119]. Трансцитоз зависит от динамики микротрубочек и регулируется фосфорилированием остатков серина [17, 63]. Протеолиз осуществляется связанной с мембраной эндопептидазой [115]. В процессе переноса через цитоплазму между рецептором и связанным с ним IgA возникает ковалентная связь в виде дисульфидного мостика между цистеином в положении 467 в D5 СК и цистеином 311 второго константного домена альфа-цепи [13]. При переносе молекул IgM подобного превращения не происходит [12]. Процесс образования sIgA является уникальным примером объединения молекул рецептора и лиганда и образования единого комплекса из молекул, синтезированных клетками двух разных линий дифференцировки.

Установлено, что часть молекул рецептора не разрушается на апикальной поверхности, а возвращается на базолатеральную часть клетки [2]. Такой «оборот» рецептора позволяет использовать его в качестве мишени моноклональных антител для направленного внедрения генетического материала как в культивируемые клетки, так и *in vivo* [38, 39].

В секретах слизистых оболочек и экзокринных желез СК присутствует как в составе sIgA, так и в виде свободных молекул. Установлено, что свободный СК может связывать токсин *Clostridium difficile* [24] и ограничивать распространение энтеротоксигенных *Escherichia coli* путем связывания фимбриальных факторов колонизации [120]. Это позволяет думать, что свободный СК может в качестве перехватчика микробов функционировать как фактор неспецифического иммунитета [125].

## 2.2. Миелоцитарный рецептор IgA (FcαRI/CD89)

Впервые связывание миеломного IgA с нейтрофилами крови было описано в 1975 году [82]. Позднее при использовании тестов розеткообразования было обнаружено связывание IgA с другими клетками гранулоцитарного ряда [36], а также с моноцитами, Т- и В-лимфоцитами [49, 85, 86]. Экспрессия FcαRI/CD89 ограничена клетками миелоидной линии дифференцировки (нейтрофилы, эози-



**Рис. 6. Структура миелоцитарного рецептора IgA (FcαRI/CD89).**

нофилы, большинство моноцитов-макрофагов, дендритные и клетки Купфера). Культивируемые клеточные линии, соответствующие перечисленным типам клеток, также экспрессируют FcαRI /CD89 [31, 45, 54, 105].

Экспрессия FcαRI начинается на стадии промиелоцита, она конститутивна и не зависит от присутствия лиганда, т.к. одинаковый уровень ее наблюдают у нормальных людей и у пациентов с дефицитом IgA [20]. Количество молекул FcαRI составляет 57000 на один моноцит и 66000 на один нейтрофил [76, 104].

Экспрессия FcαRI на нейтрофилах и эозинофилах усиливается под влиянием IL-8 и TNFα. На моноцитах усиление экспрессии FcαRI вызывают фораболовые эфиры, липополисахарид, TNFα, GM-CSF и IL-1 [108, 58, 57, 117, 91, 143].

По молекулярной структуре FcαRI относят к суперсемейству Ig [90]. Он построен из трех белковых субъединиц (рис. 6), одна из которых (α-цепь) обеспечивает связывание IgA, а две другие (γ-цепи) ответственны за внутриклеточное проведение сигнала. Альфа-цепь (не смешивать с α-цепью IgA!) состоит из двух внеклеточных Ig-подобных доменов, трансмембранного участка и цитоплазматического «хвоста», лишённого сигнального мотива [97]. Участок, связывающий IgA, локализован в наиболее удаленном от мембраны домене [110]. Альфа-цепь имеет молекулярную массу 30 кДа, содержит пять сайтов N-гликозилирования и несколько мест возможного O-гликозилирования [106]. На молекулах IgA1 и IgA2 участок, комплементарный связывающий области FcαRI, находится границе между C2 и C3 доменами [16, 128].

Альфа-цепь FcαRI структурно родственна (>20% гомологии) альфа-цепям FcγR и FcεRI [170]. Однако гены последних двух находятся у человека в едином кластере на хромосоме 1 (1q21–23), тогда как ген FcαRI локализован в дистальной части q-плеча хро-

мосомы 19 (19q13.4) [75]. Ген содержит около 12 тысяч пар оснований и состоит из 5 экзонов [171]. В первых двух локализован сайт инициации трансляции и последовательность лидирующего пептида. Два следующих экзона кодируют внеклеточные домены (206 АКО). Последний экзон кодирует трансмембранный и цитоплазматический участки, построенные из 19 и 41 АКО соответственно. Интересно, что FcαRI имеет более высокую степень гомологии (около 35%) с другим семейством рецепторов, так называемым кластером лейкоцитарных рецепторов, в число которых входят иммунорецепторы естественных киллеров (KIR/KAR) и лейкоцитарные Ig-подобные рецепторы (LIR) [92]. Анализ кристаллической структуры этих белков показал наличие сходной гидрофобной структуры в междоменных участках молекул и позволил заключить, что FcαRI эволюционно ближе к LIR, чем к KIR [28]. Обнаружено также, что FcαRI структурно родственен тромбоцитарному рецептору коллагена и рецептору Fcγ2R быка [65]. Полагают, что FcαRI и Fcγ2R можно рассматривать как отдельную группу рецепторов, происходящую от общего гена-предшественника [176]. Многочисленные попытки найти аналог человеческого рецептора CD89 у мышей до сих пор не дали результатов. Предполагают, что кодирующий ген был утрачен в результате транслокации [172].

FcαRI существует в виде двух изоформ. Изоформа α1 представлена на циркулирующих моноцитах, гранулоцитах и перитонеальных макрофагах, тогда как вариант α2 обнаружен только на альвеолярных макрофагах [123]. FcαRIα.2 имеет меньшую молекулярную массу белковой части 28 кДа за счет делеции 22 АКО в экстраклеточном домене [143].

Описаны растворимые формы FcαRI двух типов. Первая возникает путем протеолиза и представляет собой слабо гликозилированный белок с молекулярной массой 30 кДа, ковалентно связанный с полимерным IgA, который в низких концентрациях циркулирует в крови здоровых индивидов. Моле-

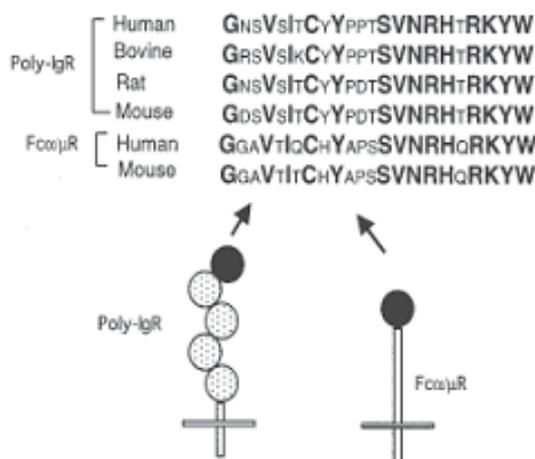


Рис. 7. Гомология структуры IgA связывающих доменов IgR и Fcα/μ.

кулы второго типа сильно гликозилированы и имеют массу 50–70 кДа [10, 175].

FcαRI обладает низким аффинитетом в отношении свободного мономерного IgA (Ка близка к  $10^6$  М/1). Более высокую avidность CD89 проявляет при связывании полимерного IgA и содержащих IgA иммунных комплексов [170].

Проведение сигнала от FcαRI зависит от ассоциации альфа-цепи рецептора с гомодимером γ-цепи, субъединицы, входящей также в состав рецепторов FcεR и FcγR [132]. Сильное взаимодействие FcαRI с γ-цепью обусловлено противоположно заряженными аминокислотными остатками в трансмембранных участках [109]. γ-цепь содержит тирозиновый активационный мотив (ITAM) [134]. Перекрестное связывание двух молекул FcαRI с иммунным комплексом или полимерным IgA приводит к перераспределению молекул рецептора в липидном слое мембраны [79], включает реакцию фосфорилирования остатков тирозина, ассоциацию фосфо-ITAM с протеин-киназой p72syk и вовлечение мультимолекулярного адаптерного комплекса, состоящего из ряда тирозин-киназ [48, 80], в процесс активации эффекторных клеточных функций.

Известно несколько моноклональных антител против CD89. Одни из них распознают неполиморфные детерминанты FcαRI [89], другие - внеклеточные домены FcαRI [110]. Одно из антител (A62) выявляет субпопуляцию молекул FcαRI с молекулярной массой 55–65 кДа, другие антитела связывают изоформы с массой 65–75 кДа, что, возможно, обусловлено различиями в гликозилировании разных форм CD89 [144].

### 2.3. Рецептор Fcα/m

У мышей недавно был обнаружен рецептор, обозначенный как Fcα/μR, который представляет собой трансмембранный белок, построенный из 503 остат-

ков аминокислот с четырьмя потенциальными участками гликозилирования [145, 138]. Рецептор имеет единственную внеклеточную петлю, содержащую консервативный мотив протяженностью в 23 АКО, общий с pIgR мыши, быка и человека, что предполагает их общее происхождение. Установлено, что Fcα/μR способен, подобно pIgR, связывать с умеренной аффинностью как IgA, так и IgM. Гомолог гена Fcα/μR обнаружен у человека в хромосоме 1 (1q32.3) поблизости от ряда генов, кодирующих другие Fcα рецепторы [146].

Fcα/μR конститутивно экспрессируется на большинстве мышинных В-лимфоцитов и макрофагов. Перекрестное связывание Fcα/μR молекулами растворенного или связанного с частицами IgM индуцирует интернализацию рецептора. Fcα/μR способствует эндоцитозу В-лимфоцитами клеток *St.aureus*, покрытых IgM [110]. Предполагают, что Fcα/μR играет основную роль на первых этапах иммунных реакций против бактерий. Fcα/μR, обильно экспрессирован на зрелых В-лимфоцитах вторичных лимфоидных органов, таких как лимфатические узлы, аппендикс и лимфоидных образованиях кишечника. Он приобретает способность связывать IgA и IgM только после активации этих клеток. Из этого может следовать, что он участвует как в локальных, так и в системных иммунных реакциях слизистых. Экспрессия Fcα/μR была обнаружена на миелиновых мембранах и олигодендроцитах центральной нервной системы мышей [116]. Транскрипты гена Fcα/μR в недавнее время были также выявлены в клетках почечного мезангия человека. В ответ на стимуляцию IL-1 количество их увеличивалось, что может указывать на участие этих молекул в регуляции воспалительных процессов [95].

### 2.4. Рецептор асиалогликопротеинов (ASGP-R)

Печень играет важную роль в поддержании гомеостаза системы иммунитета слизистых посредством

регулирования катаболизма IgA. Рецептор асиалогликопротеинов (ASGP-R), экспрессированный на гепатоцитах [155, 160], распознает концевые остатки галактозы на сывороточных гликопротеинах, в том числе и на IgA, и обеспечивает эндоцитоз этих молекул и их внутриклеточную деградацию. Исследования, выполненные на приматах, показали, что только малая часть белков, связанных ASGP-R, избегает деградации и переходит в желчь в неизменном виде [139]. Поглощение IgA печенью резко снижено у мышей с отсутствием ASGP-R, поэтому предполагают, что ASGP-R обеспечивает удаление IgA из крови [154]. Показано, что у человека в печени разрушается преимущественно IgA2, но не IgA1. Установлено, что мутантный IgA1, лишенный шарнирной области и связанных с ней О-углеводных цепей, разрушается в печени в больших количествах, чем IgA1 дикого типа. Быстрый клиренс IgA2 в печени, вероятно, является одной из причин того, что в крови преимущественно присутствует IgA1, но не IgA2 [135].

### 2.5. Рецептор трансферрина (CD71)

Белок с молекулярной массой 180 kDa, состоящий из двух связанных дисульфидным мостиком идентичных субъединиц, описанный ранее как рецептор трансферрина (ТФР) и обозначенный CD71, избирательно связывает IgA1. Высокоочищенный полимерный IgA1, свободный от контаминации трансферрином, связывается с ТФР сильнее, чем мономерный IgA2. В отличие от Fc $\alpha$ RI этот рецептор IgA слабо экспрессирован на зрелых лейкоцитах крови, но четко выявляется на культивируемых клетках почечного мезангия [113]. У пациентов с IgA-нефропатией экспрессия CD71 на мезангиальных клетках понижена, что дало повод предполагать, что этот рецептор вовлечен в развитие указанного заболевания [103, 50].

Т- и В-лимфоциты человека связывают гомологичный IgA [49, 85, 147, 34]. Установлено, что связывание IgA зависит от пролиферации Т-лимфоцитов и что ТФР опосредует взаимодействие с IgA [154]. Возможно, что ТФР участвует в связывании IgA1 с Т-лимфоцитами, опосредованном углеводами шарнирной области [137, 159]. Антиген CD71 был также идентифицирован на мембране интерстициальных дендритных клеток. Показано, что он опосредует интернализацию комплексов антигена с IgA с [121].

### 2.6. Эозинофильный рецептор секреторного компонента

Эозинофилы играют заметную роль в защите поверхностей слизистых от паразитарных инвазий и участвуют в развитии аллергического воспаления. Наряду с Fc $\alpha$ RI [1, 105] эти клетки экспрессируют

рецептор, специфичный для СК [78]. Поскольку sIgA служит мощным стимулятором активности этих клеток, он более эффективно, чем мономерные молекулы, активирует процессы дегрануляции и продукции супероксидных радикалов. Рецептор для СК до сих пор полностью не охарактеризован. Однако данные, полученные с помощью иммунопреципитации и аффинной хроматографии, указывают на то, что он является белком с молекулярной массой 15 kDa [78]. Возможно, в рецепции СК принимают участие молекулы интегринов, поскольку установлено, что антитела против CD18 (бета-2 субъединица интегринов) ингибируют продукцию окислительных радикалов эозинофилами [112].

## 3. Роль IgA и его рецепторов в иммунной защите

Многообразные аспекты участия sIgA в иммунной защите отражены в ряде обзоров [99, 158, 67, 30, 172, 116, 1, 21], что позволяет в настоящей публикации ограничиться изложением принципиальных положений.

Поверхность слизистых человека, составляющая около 400 м<sup>2</sup>, постоянно контактирует со множеством вирусов, микробов, простейших и пищевых белков. Основную роль в специфической иммунной защите слизистых выполняют dIgA, pIgR и sIgA. Имеются доказательства того, что их защитные функции могут осуществляться на трех уровнях структуры слизистых покровов [165, 94, 101].

1. На поверхности слизистых sIgA осуществляет функцию, называемую иммунным исключением. Взаимодействуя с микроорганизмами и вирусами, sIgA создает вокруг них отрицательно заряженную гидрофильную оболочку, удерживает их в покрывающем поверхности слое слизи и препятствует прикреплению их к поверхности эпителия. Этому способствуют неспецифические взаимодействия углеводных компонентов IgA и СК как с поверхностью микроорганизмов, так и с углеводными компонентами слизи [124]. sIgA также образует комплексы с пищевыми антигенами и ограничивает их всасывание в кровотоки [157].

2. При пересечении путей транспорта IgA и миграции вирусов в цитоплазме инфицированных эпителиальных клеток взаимодействие антител с проникшими в клетки вирусами может останавливать их репликацию и нейтрализовать их активность [44]. Более того, комплекс вируса с IgA может быть выведен за пределы клетки в просвет слизистой. Доказательства существования этого механизма впервые были получены на культуре поляризованных эпителиальных клеток, апикальная поверхность которых была инфицирована вирусом Сендай. После добавления специфических антител против вируса на базолатеральную поверхность клеток наблюда-

ли колокализацию антител и вируса в цитоплазме [93]. Антитела IgA класса против ротавируса обеспечивали эффективную защиту только тогда, когда их вводили системно, а не в просвет слизистой, из чего следует, что для инактивации вируса *in vivo* необходим процесс трансцитоза [15]. Димерные IgA-антитела, направленные против ВИЧ, блокировали инфекцию эпителиальных клеток. Нейтрализация вируса происходила внутри локализованных апикально эндосом, после чего иммунные комплексы выводились на поверхность слизистой оболочки [9].

3. На базолатеральной поверхности эпителия во взаимодействие с pIgR могут вступать не только молекулы димерного IgA, но и их комплексы с бактериальными, вирусными и пищевыми антигенами. При этом pIgR обеспечивает перенос на поверхность слизистых растворимых антигенов, включенных в состав иммунных комплексов. Такой механизм можно рассматривать одновременно как защиту внутренней среды от поступления чужеродных антигенов и как своеобразный вариант экскреторной функции [66, 136].

В одном из недавних исследований способность sIgA осуществлять все три перечисленные функции была продемонстрирована на модели инфицирования вирусом кори монослойной культуры клеток поляризованного эпителия почки собаки. Моноклональные антитела, направленные против разных белков вируса, проявляли различную вирус-нейтрализующую активность в зависимости от того, в каком из трех защитных механизмов испытывали их эффективность [173].

Взаимодействие IgA с pIgR обеспечивает функционирование защитных механизмов на поверхности слизистых оболочек и в тканях, находящихся непосредственно под слоем покровного эпителия. В противоположность этому эффекторные функции IgA, опосредованные Fc $\alpha$ R1, реализуются главным образом в органах и тканях, изолированных от внешней среды.

Связывание Fc $\alpha$ R1 с молекулами IgA активирует ряд эффекторных функций, включая фагоцитоз, презентацию антигена и антитело-зависимую клеточную цитотоксичность [23, 131]. Активация клеток через Fc $\alpha$ R1 зависит от перекрестного связывания рецептора на клеточной мембране и приводит к синтезу провоспалительных цитокинов, медиаторов воспаления и супероксид-радикалов [122, 40, 41, 129]. Агрегация Fc $\alpha$ R1 на мембранах эозинофилов вызывает реакцию дегрануляции [1]. В качестве лигандов CD89 могут выступать секреторный IgA, моноклональные антитела против CD89 или агрегированный сывороточный IgA [142, 153, 89, 141].

Функции, включаемые Fc $\alpha$ R1, более всего зависят от опосредованной  $\gamma$ -цепью активации тирозинкиназ. В этой связи можно указать на работы, в которых установлено, что высвобождение IL-2 и ионов кальция, дегрануляция базофилов или деградация

IgA происходят только тогда, когда Fc $\alpha$ R1 ассоциирован с Fc $\gamma$ R [109, 81].

Клетки гранулоцитарного и моноцитарного ряда, обработанные IgA антителами, способны лизировать разнообразные мишени, такие как бактерии, личинки гельминтов (*Schistosoma mansoni*), эритроциты и опухолевые клетки [84, 29, 21, 32].

IgA антитела оказались мощным фактором, способствующим лизису клеток солидных опухолей и злокачественных лимфом и вовлекающим нейтрофилы в процесс повреждения злокачественных клеток [62, 25, 88, 27]. Аналогичные явления наблюдали при использовании биспецифических антител, что указывает на большую эффективность Fc $\alpha$ R в сравнении с Fc $\gamma$ R в качестве фактора, нацеливающего терапевтические антитела на опухолевые клетки-мишени [168, 156].

## Список литературы

1. Abu-Ghazaleh R.I., Fujisawa T., Mestecky J., Kyle R.A., Gleich G.J. IgA-induced eosinophil degranulation // J. Immunol. - 1989. - Vol.142. - P.2392-2400.
2. Apodaca G., Katz L.A., Mostov K.E. Receptor-mediated transcytosis of IgA in MDCK cells is via apical recycling endosomes // J. Cell Biol. - 1994 - Vol.125. - P.67-86.
3. Baenziger J., Kornfeld S. Structure of carbohydrate units of IgA1 immunoglobulin. I. Composition, glycopeptide isolation and structure of the asparagine-linked oligosaccharide units // J. Biol. Chem. - 1974. - Vol.249. - P.7260-7269.
4. Baenziger J., Kornfeld S. Structure of carbohydrate units of IgA1 immunoglobulin. II. Structure of the O-glycosidically linked oligosaccharide units // J. Biol. Chem. - 1974. - Vol.249. - P.7270-7281.
5. Bakos M.A., Kuroski A., Goldblum R. Characterization of critical binding site for human polymeric Ig on secretory component // J. Immunol. - 1991. - Vol.147. - P.3419-3426.
6. Besredka A. De la vaccination contre les états typhoides par le voie buccale // Ann. Inst. Pasteur. - 1919. - Vol.33. - P.882-903.
7. Biewenga J., A. Faber, G. de Lange, F. van Leeuwen, P. Van Eede, R. Jefferis, J. J. Haaijman, A. Vlug. Monoclonal antibodies against different domains of human IgA: specificities determined by immunoblotting and haemagglutination-inhibition // Mol. Immunol. - 1986. - Vol.23. - P.761-767.
8. Boehm M.K., Woof J.M., Kerr M.A., Perkins S.J. The Fab and Fc fragments of IgA1 exhibit a different arrangement from that of IgG: a study by X-ray and neutron scattering and homology modelling // J. Mol. Biol. - 1999. - Vol.286. - P.1421-1447.
9. Bomsel M., Heyman M., Hocini H., Lagaye S., Belec L. Intracellular neutralization of HIV transcy-

- tosis across tight epithelial barriers by anti-HIV envelope protein dIgA or IgM // *Immunity*. - 1998. - Vol.9. - P.277-287.
10. Boog van der P.J., van Zandbergen G., de Fijter J.W., Klar-Mohamad N., van Seggelen A. Fc $\alpha$ RI/CD89 circulates in human serum covalently linked to IgA in a polymeric state // *J. Immunol.* - 2002. - Vol.168. - P.1252-1258
11. Brandtzaeg P., Structure, synthesis and external transfer of mucosal immunoglobulins // *Ann. Immunol. (Paris)*. - 1973. - Vol.124. - P.417-438
12. Brandtzaeg P. Human secretory immunoglobulin M. An immunochemical and immunohistochemical study // *Immunology*. - 1975. - Vol.29. - P.559-570.
13. Brandtzaeg P. Human secretory component. VI. Immunoglobulin-binding properties // *Immunochemistry*. - 1977. - Vol.3. - P.179-188.
14. Brewer J.W., Randall T.D., Parkhouse R.M.E., Corley R.B. IgM hexamers? // *Immunology Today*. - 1994. - Vol.15. - P.165-168.
15. Burns J.W., Siadat-Pajouh M., Krishnaney A.A., Greenberg H.B. Protective effect of rotavirus VP6-specific IgA monoclonal antibodies that lack neutralizing activity // *Science*. - 1996. - Vol.272. - P.104-107.
16. Carayannopoulos L., Hexham J.M., Capra J.D. Localization of the binding site for the monocyte immunoglobulin IgA-Fc receptor (CD89) to the domain boundary between C $\alpha$ 2 and C $\alpha$ 3 in human IgA1 // *J. Exp. Med.* - 1996. - Vol.183. - P.1579-1586.
17. Casanova J.E., Breitfeld P.P., Ross S.A., Mostov K.E. Phosphorylation of the polymeric immunoglobulin receptor required for its efficient transcytosis // *Science*. - 1990. - Vol.248. - P.742-745.
18. Cederblad G., Johansson B.G., Rymo L. Reduction and proteolytic degradation of immunoglobulin A from human colostrum // *Acta Chem. Scand.* - 1966. - Vol.20. - P.2349-2357.
19. Chapius R.M., Koshland M.E. Linkage and assembly of polymeric IgA immunoglobulins // *Biochemistry*. - 1975. - Vol.14. - P.1320-1325.
20. Chevaillier A., Monteiro R.C., Kubagawa H., Cooper M.D. Immunofluorescence analysis of IgA binding by human mononuclear cells in blood and lymphoid tissue // *J. Immunol.* - 1989. - Vol.142. - P.2244-2249.
21. Clark D.A., Dessypris E.N., Jenkins D.E. Jr, Krantz S.B. Acquired immune hemolytic anemia associated with IgA erythrocyte coating: investigation of hemolytic mechanisms // *Blood*. - 1984. - Vol.64. - P.1000-1005.
22. Cunningham-Rundles C., Lamm M.E. Franklin E.C. Human secretory component // *J. Biol. Chem.* - 1974. - Vol.249. - P.5654-5657.
23. Daron M. Fc receptor biology // *Annu. Rev. Immunol.* - 1997. - Vol.15. - P.203-234.
24. Dallas S.D., Rolfe R.D. Binding of *Clostridium difficile* toxin A to human milk secretory component // *J. Med. Microbiol.* 1998. - V.47. - P.879-888.
25. Dechant M., Valerius T. 2001. IgA antibodies for cancer therapy // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* - Vol.39. - P.69-77.
26. Delacroix D. L., J. van Snick, J. P. Vaerman, M. E. Conley, F. Mascart-Lemone. Monoclonal antibodies against isotypic and isoallotypic determinants of human IgA1 and IgA2: fine specificities and binding properties // *Mol. Immunol.* - 1986. - Vol.23. - P.367-375.
27. Dijk van M.A., van de Winkel J.G. 2001. Human antibodies as next generation therapeutics // *Curr. Opin. Chem. Biol.* - Vol.5. - P.368-374.
28. Ding Y., Xu G., Yang M., Yao M., Gao G.F., Wang L., Zhang W., Rao Z. Crystal Structure of the Ectodomain of Human Fc $\alpha$ RI // *J. Biol. Chem.* - 2003. - Vol.278. - P.27966-27970.
29. Dunne D.W., Richardson B.A., Jones F.M., Clark M., Thorne K.J.I., Butterworth A.E. The use of Mouse/Human chimaeric antibodies to investigate the roles of different antibody isotypes, including IgA2, in the killing of *Schistosoma mansoni* schistosomula by eosinophils // *Parasite Immunol.* - 1993. - Vol.15. - P.181-185.
30. Egmond van M., Damen C.A., van Spriell A.B., Vidarsson G., van Garderen E., van de Winkel J.G. IgA and the IgA Fc receptor // *Trends Immunol.* - 2001. - Vol.22. - P.205-211.
31. Egmond van M., van Garderen E., van Spriell A.B., Damen C.A., van Amersfoort E.S. Fc $\alpha$ RI-positive liver Kupffer cells: reappraisal of the function of immunoglobulin A in immunity // *Nat. Med.* - 2000. - Vol.6. - P.680-685.
32. Egmond van M., van Spriell A.B., Vermeulen H., Huls G., van Garderen E., van de Winkel J.G. Enhancement of polymorphonuclear cell-mediated tumor cell killing on simultaneous engagement of Fc $\gamma$ RI (CD64) and Fc $\alpha$ RI (CD89) // *Cancer Res.* - 2001. - Vol.61. - P.4055-4060.
33. Ehrlich P. Ueber Immunitat durch Vererbung und Saugung // *Zeitschr. fur Hyg. und Infekt-Krankh.* 1892. - Vol.12. - P.183-203.
34. Endoh M., Sakai H., Nomoto Y., Tomino Y., Kaneshige H. IgA-specific helper activity of T<sub>H</sub> cells in human peripheral blood // *J. Immunol.* - 1981. - Vol.127. - P.2612-2613.
35. Eriksson K., Holmgren J. Recent advances in mucosal vaccines and adjuvants // *Current Opinion in Immunology*. - 2002. - Vol.14. - P.666-672.
36. Fanger M.W., Shen L., Pugh J., Bernier G.M. Subpopulations of human peripheral granulocytes and monocytes express receptors for IgA // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1980. - Vol.77. - P.3640-3644.

37. Feinstein A., Munn E.A., Richardson. The three-dimensional conformation of  $\gamma$ M and  $\gamma$ A globulin molecules // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* - 1971. - Vol.190. - P.104-121.
38. Ferkol T., Kaetzel C.S., Davis P.B. Gene transfer into respiratory epithelial cells by targeting the polymeric immunoglobulin receptor // *J. Clin. Invest.* - 1993. - Vol.92. - P.2394-2400.
39. Ferkol T., Perales J.C., Eckman E., Kaetzel C.S., Hanson R.W., Davis P.B. Gene transfer into the airway epithelium of animals by targeting the polymeric immunoglobulin receptor // *J. Clin. Invest.* - 1995. - Vol.95. - P.493-502.
40. Ferreri N.R., Howland W.C., Spiegelberg H.L. Release of leukotrienes C4 and B4 and prostaglandin E2 from human monocytes stimulated with aggregated IgG, IgA, and IgE // *J. Immunol.* - 1986. - Vol.136. - P.4188-4193.
41. Foreback J.L., Remick D.G., Crockett-Torabi E., Ward P.A. Cytokine responses of human blood monocytes stimulated with Igs // *Inflammation.* - 1997. - Vol.21. - P.501-517.
42. Frangione B., Prelli F., Michalesco C. et al // Structural studies of immunoglobulin G, M and A heavy chains. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* - 1971. - Vol.190. - P.71-82.
43. Frangione B., Wolfenstein-Todel C. Partial duplication in the «hinge» region of IgA1 myeloma proteins // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* - 1972. - Vol.12. - P.3673-3676.
44. Fujioka H., Emancipator S.N., Aikawa M., Huang D.S., Blatnik F., et al. Immunocytochemical colocalization of specific immunoglobulin A with Sendai virus protein in infected polarized epithelium // *J. Exp. Med.* - 1998. - Vol.188. - P.1223-1229.
45. Geissmann F., Launay P., Pasquier B., Lepelletier Y., Leborgne M. A subset of human dendritic cells expresses IgA Fc receptor (CD89), which mediates internalization and activation upon cross-linking by IgA complexes // *J. Immunol.* - 2001. - Vol.166. - P.346-52.
46. Green N.M., Dourmashkin R.R., Parkhouse R.M.E. Electron microscopy of human and mouse myeloma serum IgA // *J. Mol. Biol.* - 1971. - Vol.56. - P.203-208.
47. Grey H.M., Abel C.A., Yont W.J., Kunkel H.G. A subclass of  $\gamma$ A globulin ( $\alpha$ A2) which lacks the disulfide bonds linking heavy and light chains // *J. Exp. Med.* - 1968. - Vol.128. - P.1223-1236.
48. Gulle H., Samstag A., Eibl M.M., Wolf H.M. Physical and functional association of Fc $\alpha$ R with protein tyrosine kinase Lyn // *Blood.* - 1998. - Vol.91. - P.383-391.
49. Gupta S., Platsoucas C.D., Good R.A. Receptors for IgA on a subpopulation of human B lymphocytes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA:* -1979. - Vol.76. - P.4025-4028.
50. Haddad E. Enhanced expression of the CD71 mesangial IgA1 receptor in Berger disease and Henoch-Schonlein nephritis: association between CD71 expression and IgA deposits // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2003. - Vol.14. - P.327-337.
51. Halpern M.S., Koshland M.E. The stoichiometry of J chain in human secretory IgA // *J. Immunol.* - 1973. - Vol.111. - P.1653-1660.
52. Hejden van der P.J., Stok W., Bianchi A.T. Contribution of immunoglobulin-secreting cells in the murine small intestine to the total "background" immunoglobulin production // *Immunity.* - 1987. Vol.62. - P.551-555.
53. Heremans J.F. Immunoglobulin A. (Chapter 6) // *The Antigens.* - Vol.2. / ed. M.Sela, N. Y. - San-Francisco, London. - 1974. - P.365-522.
54. Heystek H.C., Moulon C., Woltman A.M., Garonne P., van Kooten C. Human immature dendritic cells efficiently bind and take up secretory IgA without the induction of maturation // *J. Immunol.* 2002. - Vol.168. - P.102-107.
55. Hiemstra P.S., Biewenga J. Gorter A. et al. Activation of complement by human serum IgA, secretory IgA and IgA1 fragments // *Mol. Immunol.* - 1988. - Vol.25. - P.527-533.
56. Hong R., Pollara B., Sood R. A model for colostrum IgA // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* - 1966. - Vol.56. - P.602-607.
57. Hostoffer R.W., Krukovets I., Berger M. Enhancement by tumor necrosis factor- $\alpha$  of Fc $\alpha$  receptor expression and IgA-mediated superoxide generation and killing of *Pseudomonas aeruginosa* by polymorphonuclear leukocytes // *J. Infect. Dis.* - 1994. - Vol.170. - P.82-87.
58. Hostoffer R.W., Krukovets I., Berger M. Increased Fc $\alpha$ R expression and IgA-mediated function on neutrophils induced by chemoattractants // *J. Immunol.* - 1993. - Vol.150. - P.4532-4540.
59. <http://www.pubmed.com>
60. <http://www.sciencedirect.org>
61. Hughes G.J., Frutiger S., Savoy L.A., Reason A.J., Morris H.R., Jaton J.C. Human free secretory component is composed of the first 585 amino acid residues of the polymeric immunoglobulin receptor // *FEBS Lett.* - 1997. - Vol.410. - P.443-446.
62. Huls G., Heijnen I.A., Cuomo E., van der Linden J., Boel E., et al. 1999. Antitumor immune effector mechanisms recruited by phage display-derived fully human IgG1 and IgA1 monoclonal antibodies // *Cancer Res.* - Vol.59. - P.5778-5784.
63. Hunziker W., Whitney J.A., Mellman I. Selective inhibition of transcytosis by brefeldin A in MDCK cells // *Cell.* - 1991. - Vol.67. - P.617-627.
64. Ishizaka K. Immunoglobulin E // *Methods in Enzymol.* - 1985. - Vol.116. - P.76-88.
65. Jandrot-Perrus M., Busfield S., Lagrue A.H., Xiong X., Debili N. Cloning, characterization, and

functional studies of human and mouse glycoprotein VI: a platelet-specific collagen receptor from the immunoglobulin superfamily // *Blood*. - 2000. - Vol.96. - P.1798-1807.

66. Kaetzel C.S., Robinson J.K., Chintalacheruvu K.R., Vaerman J.P., Lamm M.E. The polymeric immunoglobulin receptor (secretory component) mediates transport of immune complexes across epithelial cells: a local defense function for IgA // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. - 1991. - Vol.88. - P.8796-8800.

67. Kerr M.A. The structure and function of human IgA // *Biochem. J.* - 1990. - Vol.271. - P.285-296.

68. Kobayashi K. Studies of human secretory IgA; Comparative studies of IgA-bound secretory piece and the free secretory piece protein // *Immunochemistry*. - 1971. - Vol.8. - P.785-800.

69. Koshland M.E. Structure and function of the J chain // *Adv. Immunol.* - 1975. - Vol.20. - P.41-67.

70. Koshland M.E. The coming age of J-chain // *Ann. Rev. Immunol.* - 1985. - Vol.3. - P.425-453.

71. Krajci P., Grzeschik K.H., Geurts van Kessel AH, Olaisen B, Brandtzaeg P. The human transmembrane secretory component (poly-Ig receptor): molecular cloning, restriction fragment length polymorphism and chromosomal sublocalization // *Hum. Genet.* - 1991. - Vol.87. - P.642-648.

72. Krajci P., Kvale D., Tasken K., Brandtzaeg P. Molecular cloning and exon-intron mapping of the gene encoding human transmembrane secretory component (the poly-Ig receptor) // *Eur J Immunol.* - 1992. - Vol.22. - P.2309-2315.

73. Krajci P., Solberg R., Sandberg M., Oyen O., Jahnsen T., Brandtzaeg P. Molecular cloning of the human transmembrane secretory component (poly-Ig receptor) and its mRNA expression in human tissues // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 1989. - Vol.158. - P.783-789.

74. Kratzin J., Altevogt P., Ruban E. et al. Die Primärstruktur eines monoklonalen IgA- immunoglobulins (IgA-Tro). II. Die Aminozauresequenz der H-Kette. a-typ- subgruppe III Struktur des gesamten IgA-molekul // *Hoppe-Zeiler's Z. Physiol. Chem.* - 1975. - Vol.356, 1337-1342

75. Kremer E.J., Kalatzis V., Baker E., Callen D.F., Sutherland G.R., Maliszewski C.R. The gene for the human IgA Fc receptor maps to 19q13.4 // *Hum. Genet.* - 1992. - Vol.89. - P.107-108.

76. Kubagawa H., Shimada T., Shimo K., Lassoued K., Monteiro R.C., Cooper M.D. CD89 Workshop Panel Report // *Leucocyte Typing VI*. - 1997. - P.1028-1029.

77. Kuhn L.C., Kraehenbuhl J. The membrane receptor for polymeric immunoglobulin is structurally related to secretory component // *J. Biol. Chem.* - 1981. - Vol.256. - P.12490-12495.

78. Lamkhioed B., Gounni A.S., Gruart V., Pierce A., Capron A., Capron M. Human eosinophils express

a receptor for secretory component. Role in secretory IgA-dependent activation // *Eur. J. Immunol.* - 1995. - Vol.25. - P.117-125.

79. Lang M.L., Chen Y.W., Shen L., Gao H., Lang G.A. IgA Fc receptor (Fc $\alpha$ R) cross-linking recruits tyrosine kinases, phosphoinositide kinases and serine/threonine kinases to glycolipid rafts // *Biochem. J.* - 2002. - Vol.364. P.517-525.

80. Launay P., Lehuen A., Kawakami T., Blank U., Monteiro R.C. IgA Fc receptor (CD89) activation enables coupling to syk and Btk tyrosine kinase pathways: differential signaling after IFN-gamma or phorbol ester stimulation // *J. Leukoc. Biol.* - 1998. - Vol.63. - P.636-642.

81. Launay P., Patry C., Lehuen A., Pasquier B., Blank U., Monteiro R.C. Alternative endocytic pathway for immunoglobulin A Fc receptors (CD89) depends on the lack of FcR $\gamma$  association and protects against degradation of bound ligand // *J. Biol. Chem.* - 1999. - Vol.274. - P.7216-7225.

82. Lawrence D.A., Weigle W.O., Spiegelberg H.L. Immunoglobulins cytophilic for human lymphocytes, monocytes and neutrophils // *J. Clin. Invest.* - 1975. - Vol.55. - P.368-372.

83. Longhem van E., Biewenga J. Allotypic and isotypic aspects of human immunoglobulin A // *Mol. Immunol.* - 1983. - Vol.20. - P.1001-1007.

84. Lowell G.H., Smith L.F., Griffiss J.M., Brandt B.L. IgA-dependent, monocyte-mediated, antibacterial activity // *J. Exp. Med.* - 1980. - Vol.152. - P.452-457.

85. Lum L.G., Muchmore A.V., Keren D., Decker J., Koski I. A receptor for IgA on human T lymphocytes // *J. Immunol.* - 1979. - Vol.122. - P.65-69.

86. Lum L.G., Muchmore A.V., O'Connor N., Strober W., Blaese R.M. Fc receptors for IgA on human B, and human non-B, non-T lymphocytes // *J. Immunol.* - 1979. - Vol.123. - P.714-719.

87. Luton F., Mostov K.E. Transduction of basolateral-to-apical signals across epithelial cells: ligand-stimulated transcytosis of the polymeric immunoglobulin receptor requires two signals // *Mol. Biol. Cell*. - 1999. - Vol.10. - P.1409-1427.

88. Ma J.K., Hikmat B.Y., Wycoff K., Vine N.D., Chargelegue D., et al. 1998. Characterization of a recombinant plant monoclonal secretory antibody and preventive immunotherapy in humans // *Nat. Med.* - Vol.4. - P.601-606.

89. Mackenzie S.J., Kerr M.A. 1995. IgM monoclonal antibodies recognizing Fc $\alpha$ R but not Fc $\gamma$ RIII trigger a respiratory burst in neutrophils although both trigger an increase in intracellular calcium levels and degranulation // *Biochem. J.* - Vol.306. - P.519-523.

90. Maliszewski C.R., March C.J., Schoenborn, M.A., Gimpel S., Shen L. Expression cloning of a human Fc receptor for IgA // *J. Exp. Med.* - 1990. - Vol.172. - P.1665-1672.

91. Maliszewski C.R., Shen L., Fanger M.W. The expression of receptors for IgA on human monocytes and calcitriol treated HL-60 cells // *J. Immunol.* - 1985. - Vol.135.- P.3878-3881.
92. Martin A.M., Kulski J.K., Witt C., Pontarotti P., Christiansen F.T. Leukocyte Ig-like receptor complex (LRC) in mice and men // *Trends Immunol.* - 2002. - Vol.23. - P.81-88.
93. Mazanec M.B., Kaetzel C.S., Lamm M.E., Fletcher D., Nedrud J. G. Intracellular neutralization of virus by immunoglobulin A antibodies // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1992. - Vol.89. - P.6901-6905.
94. Mazanec M.B., Nedrud J.G., Kaetzel C.S., Lamm M.E. A three-tiered view of the role of IgA in mucosal defense // *Immunol. Today.* - 1993. - Vol. 14. - P.430-35.
95. McDonald K.J., Cameron A.J., Allen J.M., Jardine A.G. Expression of Fc $\alpha$  receptor by human mesangial cells: a candidate receptor for immune complex deposition in IgA nephropathy // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2002. - Vol.290. - P.438-442.
96. Mestecky J., Bienenstock J., McGhee J.R., Lamm M.E., Strober W., Ogra P.L. Historical aspects of mucosal immunology // *Mucosal Immunology*, 2<sup>nd</sup> edn. / ed. Ogra P.L., Mestecky J., Lamm M.E., Strober W., Bienenstock J., McGhee J.R. - Amsterdam, Elsevier-Academic Press. - 1999. - P.xxiii - xliii.
97. Mestecky J., Hamilton R.G., Magnusson C.G., Jefferis R., Vaerman J.P. Evaluation of monoclonal antibodies with specificity for human IgA, IgA subclasses and allotypes and secretory component. Results of an IUIS/WHO collaborative study // *J Immunol Meth.* - 1996. - Vol.193. - P.103-148.
98. Mestecky J., McGhee J.R. Immunoglobulin A (IgA): molecular and cellular interactions involved in IgA biosynthesis and immune response // *Adv. Immunol.* - 1987. - Vol.40. - P.153-245.
99. Mestecky J., Moro I., Kerr M.A., Woof J.M. Mucosal immunoglobulins // *Mucosal Immunology*, 3<sup>rd</sup> edn./ ed. Mestecky J., Bienenstock J., Lamm M.E., Mayer L., McGhee J.R., Strober W. Amsterdam Elsevier/Academic Press. - 2005. - P.153-181.
100. Mestecky J., Russel M.W. IgA subclasses // *Basic and Clinical aspects of IgG subclasses.* Basel et al. - 1986. - P.277-301.
101. Mestecky J., Russell M.W., Elson C.O. Intestinal IgA: novel views on its function in the defence of the largest mucosal surface // *Gut.* - 1999. - Vol.44. - P.2-5.
102. Mestecky J., Scrohenloher R.E., Kulhavy R. et al. Site of J chain attachment to human polymeric IgA // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* - 1974. - Vol.71. - P.544-548.
103. Monteiro R.C. Pathogenic significance of IgA receptor interactions in IgA nephropathy // *Trends Mol. Med.* - 2002. - Vol.8. - P.464-468.
104. Monteiro R.C., Cooper M.D., Kubagawa H. Molecular heterogeneity of Fc $\alpha$  receptors detected by receptor-specific monoclonal antibodies // *J. Immunol.* - 1992. - Vol.148.- P.1764-1770.
105. Monteiro R.C., Hostoffer R.W., Cooper M.D., Bonner J.R., Gartland G.L., Kubagawa H. Definition of immunoglobulin A receptors on eosinophils and their enhanced expression in allergic individuals // *J. Clin. Invest.* -1993. - Vol.92. - P.1681-1685.
106. Monteiro R.C., Kubagawa H., Cooper M.D. Cellular distribution, regulation, and biochemical nature of an Fc $\alpha$  receptor in humans // *J. Exp. Med.* - 1990. - Vol.171. - P.597- 613
107. Monteiro R.C., van de Vinkel J.G.J. IgA Fc receptors // *Ann. Rev. Immunol.* -2003. - Vol.21. - P.177-204.
108. Monteiro R.C.,Kubagawa H., Cooper M.D. Cellular distribution, regulation, and biochemical nature of an Fc $\alpha$  receptor in humans // *J. Exp.Med.* - 1990. - Vol.171. - P.597- 613.
109. Morton H.C., van den Herik-Oudijk I.E., Vosseveld P., Snijders A., Verhoeven A.J. Functional association between the human myeloid immunoglobulin A Fc receptor (CD89) and Fc $\gamma$  chain. Molecular basis for CD89/FcR gamma chain association // *J. Biol. Chem.* - 1995. - Vol.270. - P.29781-2987.
110. Morton H.C., van Zandbergen G., van Kooten C., Howard C.J., van de Winkel J.G., Brandtzaeg P. Immunoglobulin binding sites of human Fc $\alpha$ RI (CD89) and bovine Fc $\gamma$ 2R are located in their membrane-distal extracellular domains // *J. Exp.Med.* - 1999. - Vol.189. - P.1715-1722.
111. Mostov K.E. Transepithelial transport of immunoglobulins // *Annu. Rev. Immunol.* - 1994. - Vol.12. - P.63-84.
112. Motegi Y., Kita H. Interaction with secretory component stimulates effector functions of human eosinophils but not of neutrophils // *J Immunol.* - 1998. - Vol.161. - P.4340-4346.
113. Moura I.C., Centelles M.N., Arcos-Fajardo M., Malheiros D.M., Collawn, M. D. Cooper, R. C. Monteiro. Identification of the transferrin receptor as a novel immunoglobulin (Ig)A1 receptor and its enhanced expression on mesangial cells in IgA nephropathy // *J. Exp.Med.* - 2001. - Vol.194. - P.417-425.
114. Munn E.A., Feinstein A., Munroe A.J. Electron microscope examination of free IgA molecules and their complexes with antigen // *Nature.* - 1971. - Vol.231. - P.527-529.
115. Musil L.S., Baenziger J.U. Cleavage of membrane secretory component to soluble secretory component occurs on the cell surface of rat hepatocyte monolayers // *J. Cell. Biol.* - 1987. - Vol.104. - P.1725-1733.
116. Nakahara J., Seiwa C., Shibuya A., Aiso S., Asou H. Expression of Fc receptor for immunoglob-

- ulin M in oligodendrocytes and myelin of mouse central nervous system // *Neurosci. Let.* - 2003. - Vol.337. - P.73-76.
117. Nikolova E.B., Russell M.W. Dual function of human IgA antibodies: inhibition of phagocytosis in circulating neutrophils and enhancement of responses in IL-8-stimulated cells // *J. Leukoc. Biol.* - 1995. - Vol.57. - P.875-882.
118. Norderhaug I.N., Johansen F.E., Schjerven H., Brandtzaeg P. Regulation of the formation and external transport of secretory immunoglobulins // *Crit. Rev. Immunol.* - 1999. - Vol.19. - P.481-508.
119. Okamoto C.T., Shia S.P., Bird C., Mostov K.E., Roth M.G. The cytoplasmic domain of the polymeric immunoglobulin receptor contains two internalization signals that are distinct from its basolateral sorting signals // *J. Biol. Chem.* - 1992. - Vol.267. - P.9925-9932.
120. Oliveira de I.R., Araujo de A.N., Bao S.N., Giugliano L.G. Binding of lactoferrin and free secretory component to enterotoxigenic *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol Lett.* 2001 - Vol.203. - P.29-33.
121. Pasquier B., Lepelletier Y., Baude C., Hermine O., Monteiro R.C. Differential expression and function of IgA receptors (CD89 and CD71) during maturation of dendritic cells // *J. Leukoc. Biol.* - 2004. - Vol.76. - P.1134-1141.
122. Patry C., Herbelin A., Lehuen A., Bach J.F., Monteiro R.C. Fc $\alpha$  receptors mediate release of tumour necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-6 by human monocytes following receptor aggregation // *Immunology.* - 1995. - Vol.86. - P.1-5.
123. Patry C., Sibille Y., Lehuen A., Monteiro R.C. Identification of Fc $\alpha$  receptor (CD89) isoforms generated by alternative splicing that are differentially expressed between blood monocytes and alveolar macrophages // *J. Immunol.* - 1996. - Vol.156. - P.4442-4448.
124. Phalipon A., Cardona A., Kraehenbuhl J.P., Edelman L., Sansonetti P.J., Corthesy B. Secretory component: a new role in secretory IgA-mediated immune exclusion *in vivo* // *Immunity.* - 2002. - Vol.17. - P.107-115.
125. Phalipon A., Corthesy B. Novel functions of the polymeric Ig receptor: well beyond transport of immunoglobulins // *Trends Immunol.* - 2003. - Vol.24. - P.55-58.
126. Piskurich J.F., Blanchard M.H., Youngman K.R., France J.A., Kaetzel C.S. Molecular cloning of the mouse polymeric Ig receptor. Functional regions of the molecule are conserved among five mammalian species // *J Immunol.* - 1995. - Vol.154. - P.1735-1747.
127. Plaut A.G. Microbial IgA proteases // *N. Engl. J. Med.* - 1978. - Vol.298. P.1459-1463.
128. Pleass R.J., Dunlop J.I., Anderson C.M., Woolf J.M. Identification of residues in the CH2/CH3 domain interface of IgA essential for interaction with the human Fc $\alpha$  receptor (Fc $\alpha$ R) CD89 // *J. Biol. Chem.* - 1999. - Vol.274. - P.23508-23514.
129. Polat G.L., Laufer J., Fabian I., Passwell J.H. Cross-linking of monocyte plasma membrane Fc $\alpha$ , Fc $\gamma$  or mannose receptors induces TNF production // *Immunology.* - 1993. - Vol.80. - P.287-292.
130. Pumphrey R.S.H. Computer models of human immunoglobulins // *Immunol. Today.* - 1986. - Vol.7. - P.206-210.
131. Ravetch J.V., Bolland S. IgG Fc receptors // *Annu. Rev. Immunol.* - 2001. - Vol.19. - P.275-290.
132. Ravetch J.V., Kinet J.P. Fc receptors // *Annu. Rev. Immunol.* - 1991. - Vol.9. - P.457-92.
133. Reimer C.B., Phillips D.J., Aloisio C.H., Black C.M., Wells T.W. Specificity and association constants of 33 monoclonal antibodies to human IgA epitopes // *Immunol. Lett.* - 1989. - Vol.21. - P.209-215.
134. Reth M. 1989. Antigen receptor tail clue // *Nature.* - 1991. - Vol.338. - P.383-384.
135. Rifai A., Fadden K., Morrison S.L., Chintalacharuvu K.R. The N-glycans determine the differential blood clearance and hepatic uptake of human immunoglobulin (Ig)A1 and IgA2 isotypes // *J. Exp. Med.* - 2000. - Vol.191. - P.2171-2182.
136. Robinson J.K., Blanchard T.G., Levine A.D., Emancipator S.N., Lamm M.E. A mucosal IgA-mediated excretory immune system *in vivo* // *J. Immunol.* - 2001. Vol.166. - P.3688-3692.
137. Rudd P.M., Fortune F., Patel T., Parekh R.B., Dwek R.A., Lehner T. A human T cell receptor recognizes 'O'-linked sugars from the hinge region of human IgA1 and IgD // *Immunology.* - 1994. - Vol.83. - P.99-106.
138. Sakamoto N., Shibuya K., Shimizu Y., Yotsu-moto K., Miyabayashi T. A novel Fc receptor for IgA and IgM is expressed on both hematopoietic and non-hematopoietic tissues // *Eur. J. Immunol.* - 2001. - Vol.31. - P.1310-316.
139. Schiff J.M., Huling S.L., Jones A.L. Receptor-mediated uptake of asialoglycoprotein by the primate liver initiates both lysosomal and transcellular pathways // *Hepatology.* - 1986. - Vol.6. - P.837-47.
140. Shalaby W.S.W. Development of oral vaccines to stimulate mucosal and systemic immunity: barriers and novel strategies // *Clin. Immunol. and Immunopathol.* - 1995. - Vol.74. - P.127-134.
141. Shen L. A monoclonal antibody specific for immunoglobulin A receptor triggers polymorphonuclear neutrophil superoxide release // *J. Leukoc. Biol.* 1992. - Vol.51. - P.373-378.
142. Shen L., Collins J. Monocyte superoxide secretion triggered by human IgA // *Immunology.* - 1989. - Vol.68. - P.491-496.
143. Shen L., Collins J.E., Schoenborn M.A., Maliszewski C.R. Lipopolysaccharide and cytokine aug-

- mentation of human monocyte IgA receptor expression and function // *J. Immunol.* - 1994. - Vol.152. - P.4080-4086.
144. Shen L., Lasser R., Fanger M.W. My 43, a monoclonal antibody that reacts with human myeloid cells inhibits monocyte IgA binding and triggers function // *J. Immunol.* - 1989. - Vol.143. - P.4117-4122.
145. Shibuya A., Sakamoto N., Shimizu Y., Shibuya K., Osawa M. Fc $\alpha$ / $\mu$  receptor mediates endocytosis of IgM coated microbes // *Nat. Immunol.* - 2000. - Vol.1. - P.441-446.
146. Shimizu Y., Honda S., Yotsumoto K. et al. Fc(alpha/mu) receptor is a single gene-family member closely related to polymeric immunoglobulin receptor encoded on Chromosome 1 // *Immunogenetics.* - 2001. - Vol.53. - P.709-711.
147. Sjoberg O. Presence of receptors for IgA on human T and non-T lymphocytes // *Eur. J. Immunol.* - 1980. - Vol.10. - P.226-228.
148. Sletten K., Christensen T.B., Brandtzaeg P. Human secretory component. III. Carbohydrates, amino acids and N-terminal sequence // *Immunochimistry.* - 1975. - Vol.12. - P.783-785.
149. Solari R., Kuhn L., Kraehenbuhl J.P. Antibodies recognizing different domains of the polymeric immunoglobulin receptor // *J. Biol. Chem.* - 1985. - Vol.260. - P.1141-1145.
150. Solomon A. Monoclonal immunoglobulins as biomarkers of cancer // *CancerMarkers.* - 1980. - Vol.1. - P.57-87.
151. Spieker-Polet H., Yam P.C., Knight K.L. Differential expression of 13 IgA heavy chain genes in rabbit lymphoid tissues // *J. Immunol.* - 1993. - Vol.150. - P.5457-5465.
152. Stanworth D.R., I. Lewin and R. A. Crockson. Measurement of IgG- $\alpha$ 1 anti-trypsin ( $\alpha$ -1AT) complex in the sera of patients with IgA myelomatosis // *Immunol. Lett.*, 1985. - Vol.11. - P.277-280
153. Stewart W.W., Mazengera R.L., Shen L., Kerr M.A. Unaggregated serum IgA binds to neutrophil Fc $\alpha$ R at physiological concentrations and is endocytosed but cross-linking is necessary to elicit a respiratory burst // *J. Leukoc. Biol.* - 1994. - Vol.56. - P.481-487.
154. Stockert R.J. The asialoglycoprotein receptor: relationships between structure, function, and expression // *Physiol. Rev.* - 1995. - Vol.75. - P.591-609.
155. Stockert R.J., Kressner M.S., Collins J.C., Sternlieb I., Morell A.G. IgA interaction with the asialoglycoprotein receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 1982. - Vol.79. - P.6229-6231.
156. Stockmeyer B., Dechant M., van Egmond M., Tutt A.L., Sundarapandian K. Triggering Fc $\alpha$ -receptor I (CD89) recruits neutrophils as effector cells for CD20-directed antibody therapy // *J. Immunol.* - 2000. - Vol.165. - P.5954-5961.
157. Stokes C.R., Soothill J.F., Turner M.W. Immune exclusion is a function of IgA // *Nature.* - 1975. - Vol.255. - P.745-746
158. Strober W., Kelsall B., Marth T. Oral tolerance // *J. Clin. Immunol.* - 1998. - Vol.18. - P.1-30.
159. Swenson C.D., Patel T., Parekh R.B., Tamma S.M., Coico R.F. Human T cell IgD receptors react with O-glycans on both human IgD and IgA1 // *Eur. J. Immunol.* - 1998. - Vol.28. - P.2366-2372.
160. Tomana M., Kulhavy R., Mestecky J. Receptor-mediated binding and uptake of immunoglobulin A by human liver // *Gastroenterology.* - 1988. - Vol.94. - P.762-770.
161. Tomasi T.B., Bienenstock J. Secretory immunoglobulins // *Adv. Immunol.* - 1968. - Vol.9. - P.1-97.
162. Tomasi T.B., Grey H.M. Structure and function of immunoglobulin A // *Progr. Allergy.* - 1972. - Vol.16. - P.81-213.
163. Tomasi T.B., Tan E.M., Solomon A., Prendergast R.A. Characteristics of an immune system common to external secretions // *J. Exp. Med.* - 1965. - Vol.121. - P.101-124.
164. Underdown B.J., Dorrington K.J. Studies of structural and conformational basis for the relative resistance of serum and secretory immunoglobulin A to proteolysis // *J. Immunol.* - 1974. - Vol.112. - P.949-959.
165. Underdown B.J., Schiff J.M. Immunoglobulin A: strategic defense initiative at the mucosal surface // *Annu. Rev. Immunol.* - 1986. - Vol.4. - P.389-417.
166. Vaerman J. P., K. Hagiwara, K. Kobayashi and M. Rits. Complexes of albumin and  $\alpha$ 1-antitrypsin with Fc-fragment of IgA monomer are disulfide-bound to penultimate C-terminal cysteine in the C $\alpha$ 3-domain // *Immunology Letters.* - 1987. - Vol.15. - P.67-72.
167. Vaerman J.P., Heremans J.F. Subclass of human immunoglobulin A based on differences in the alpha polypeptide chain // *Science.* - 1966. - Vol.153. - P.647-655.
168. Valerius T., Stockmeyer B., van Spriell A.B., Graziano R.F., van den Herik-Oudijk I.E. Fc $\alpha$ RI (CD89) as a novel trigger molecule for bispecific antibody therapy // *Blood.* - 1997. - Vol.90. P.4485-4492.
169. Wang A.C., Fudenberg H.H. IgA and evolution of immunoglobulins // *J. Immunogenet.* - 1974. - Vol.1. - P.3-31.
170. Wines B.D., Hulett M.D., Jamieson G.P., Trist H.M., Spratt J.M., Hogarth P.M. Identification of residues in the first domain of human Fc $\alpha$  receptor essential for interaction with IgA // *J. Immunol.* - 1999. - Vol.162. - P.2146-2153.
171. Wit de T. P., Morton H.C., Capel P.J., van de Winkel J.G. Structure of the gene for the human my-

eloid IgA Fc receptor (CD89) // J. Immunol. - 1995. - Vol.155. - P.1203-1209.

172. Woof J.M., Kerr M.F. IgA function - variations on a theme // Immunology. - 2004. - Vol.113. - P.175-177.

173. Yan H., Lamm M.E., Bjorling E., Huang Y.T. Multiple Functions of Immunoglobulin A in Mucosal Defense against Viruses: an *In vitro* Measles Virus Model // J. Virology. - 2002. - Vol.76. - P.10972-10979.

174. Yoo E.M., Coloma M.J., Trinh K.R., Nguyen T.Q., Vuong L.U., Morrison S.L., Chintalacharuvu K.R. Structural requirements for polymeric immu-

noglobulin assembly and association with J chain // J. Biol. Chem. - 1999. - Vol.274. - P.33771-33777.

175. Zandbergen van G., Westerhuis R., Mohamad N.K., van De Winkel J.G., Daha M.R., van Kooten C. Crosslinking of the human Fc receptor for IgA (Fc $\alpha$ RI/CD89) triggers FcR  $\alpha$ -chain dependent shedding of soluble CD89 // J. Immunol. - 1999. - Vol.163 P.5806-5812.

176. Zhang G., Young J.R., Tregaskes C.A., Sopp, P., Howard C.J. Identification of a novel class of mammalian Fc gamma receptor // J. Immunol. - 1995. - Vol.155 - P.1534-1541.

поступила в редакцию 23.01.2006

принята к печати 14.02.2006