



МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ МЕЖДУ НЕРВНОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМАМИ

БЕРЕЗИН В. А.

Днепропетровский государственный университет

В обзоре кратко охарактеризованы пептидные и полипептидные лиганды, а также антигены и рецепторы, общие для иммунной и нейроэндокринной систем. Анализируются общие принципы молекулярной организации и функциональной активности рецепторов и антигенов на клетках нервной и иммунной систем, относящихся к иммуноглобулиновому суперсемейству. Предполагается, что понимание ряда сторон взаимодействия между нервной и иммунной системами будет лежать на пути изучения функций молекул—представителей иммуноглобулинового суперсемейства, которые экспрессируются клетками обеих систем.

В течение последних четырех десятилетий неоднократно отмечалось феноменологическое сходство нервной и иммунной систем как систем, обеспечивающих адекватное реагирование целостного организма на изменения окружающей внешней и внутренней среды. Как сформулированная на рубеже 60-ых годов Ф. Бернстом клонально-селекционная теория иммунитета была отождествлена с дарвиновским подходом к иммунологии [1], так и феноменологическое сходство усвоения информации привело в 70-ых годах к появлению схем, объясняющих облегчение синаптической проводимости на основе иммунохимических механизмов. Такая аналогия часто прослеживалась почти буквально, путем «переноса» некоторых понятий и участников иммунных взаимодействий в НС [2, 3]. В 70-ых годах на основе обобщения целого ряда экспериментальных результатов взаимного влияния иммунной и нервной систем (нейроанатомические основы наблюдаемых иммунологических эффектов разрушений участков ЦНС, дефектов развития нервной и иммунной систем в эмбриональном развитии; поведенческие реакции—в связи с ответными реакциями иммунной системы на инфекцию) сформировалась отдельная область знаний—нейроиммунология, был основан специальный научный журнал—*Journal of Neuroimmunology* [4]. В последнее время стало очевидным, что объяснение взаимодействий между нервной и иммунной системами будет зависеть от понимания молекулярных событий и конкретных молекул, вовлеченных в эти взаимодействия. Молекулярные механизмы таких взаимодействий в значительной степени связаны с тремя основными моментами, которые и станут ниже пред-

метом более детального обсуждения: существованием общих для обеих систем лигандов (чаще всего пептидной природы); наличием сходных рецепторов и антигенов, включая рецепторы регуляторных пептидов; общими принципами кодирования, молекулярной организации и функциональной активности целого ряда рецепторов и антигенов на поверхности клеток нервной и иммунной систем.

*Пептидные и полипептидные лиганды, общие для
нейроэндокринной и иммунной систем*

Перечень известных в настоящее время пептидных и полипептидных лигандов, общих для нервной и иммунной систем, приведен в табл. 1. Иммунологические эффекты таких нейроэндокринных медиаторов, как аргинин-вазопрессин, окситоцин, гормон роста, соматостатин, вазоактивный интестинальный пептид, вещество Р в настоящее время доказаны [4]. Предполагается также (на основе экспериментов, проведенных в основном *in vitro*) участие нейропептидов непосредственно в модуляции функций лимфоцитов. Так, соматоста-

Таблица 1

Пептидные и полипептидные лиганды, общие для
иммунной и нейроэндокринной систем

Лиганд	Синтез и высвобождение клетками иммунной системы	Синтез и высвобождение клетками НС
1. Соматостатин	Тучные клетки, макрофаги	Гипоталамус, нервные окончания в ПНС
2. Вещество Р	Тучные клетки, макрофаги	Substantia nigra, нейроны коры головного мозга, спинного мозга; гипоталамус, нервные окончания в ПНС
3. Вазоактивный интестинальный пептид	Тучные клетки	Нервные окончания в ПНС в стенках церебральных артерий
4. АКТИ	Лимфоциты	Передняя доля гипофиза
5. Эндорфины	Лимфоциты	Наибольшее содержание в передней и промежуточной долях гипофиза
6. Энкефалины	Лимфоциты, макрофаги	В различных областях головного и спинного мозга. Наибольшее количество в стрикуме и гипоталамусе
7. Пептид Т (октапептид, богатый Thr; аналог вазоактивного интестинального пептида)	Связывание с рецепторами 14 Т-лимфоцитов	Связывание с рецепторами клеток мозга (астроциты)
8. Интерлейкин I 9. Нейролейкин	Макрофаги Продуцируется лектинстимулируемыми Т-клетками. Модулятор функций В-клеток	Астроциты Головной мозг, слюнные железы (фактор роста нейронов)
10. Компонент С3 комплекса	Макрофаги	Синтезируется трансформированными клеточными линиями астроцитов

тиш в пикомолярных концентрациях, ингибируя пролиферацию Т-лимфоцитов, тормозит синтез IgA, но не IgM или IgG. Вещество Р в наномолярных количествах, усиливая пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, значительно стимулирует синтез IgA в селезенке и пейеровых бляшках. Leu- и Met-энкефалины, а также β -эндорфин усиливают пролиферацию Т-лимфоцитов под действием лектинов. γ -Эндорфин стимулирует лизис клетками—естественными киллерами (НК-клетками) клеток-мишеней (К-562) путем ускорения превращения НК-клеток-предшественников в эффекторные клетки. Met-энкефалин и α -эндорфин также стимулируют функции НК-клеток. γ -Эндорфин ингибирует синтез антител В-лимфоцитами [4—7].

С другой стороны, иммунологические «медиаторы», по-видимому, могут оказывать нейроэндокринные эффекты. Это прежде всего касается пептидов, которые, наряду с их генерированием и высвобождением из ЦНС и ПНС, синтезируются также клетками иммунной сети. Методом радиоиммунного анализа показано, что тучные клетки способны генерировать набор препросоматостатина и пептид, подобный вазоактивному кишечинальному пептиду. Макрофаги способны генерировать соматостатин, пептид, родственный веществу Р, энкефалину и эндорфину, а лимфоциты—АКТГ, эндорфины и энкефалины [4, 8].

Можно также отметить, что некоторые регуляторные молекулы иммунной системы недавно были обнаружены и в НС. К таковым относится интерлейкин 1. Было также показано, что интерлейкин-подобный фактор способен высвобождаться астроцитами [9]. По-видимому, в определенной мере в головном мозгу астроциты могут выполнять функции А-клеток, экспрессируя Ia антигены на своей поверхности и представляя антиген (например, основной белок миелина) Т-лимфоцитам, находящимся около сосудов. Эта функция астроцитов, основанная на их взаимодействии с клетками иммунной системы и связанная с иммунной стимуляцией, вероятно, лежит в основе ряда заболеваний ЦНС, сопровождающихся иммунологической реакцией по отношению к специфическим антигенам мозга и демиелинизацией (множественный склероз, вирусный энцефалит) [9, 10].

Другой лимфокин—нейролейкин (M = 59 кД) в иммунной системе, действуя в раннем ответе (*in vitro*), приводит к образованию антителсинтезирующих клеток (модулирует функции В-клеток) и продуцируется Т-клетками, стимулируемыми лектинами. В то же время нейролейкин высвобождается и в головном мозгу, а также слюнными железами и является фактором роста нейронов, усиливая выживание нейронов спинного и головного мозга в культуре [11].

Антигены и рецепторы, общие для иммунной и нейроэндокринной систем

Наличие общих для иммунной и нервной систем лигандов предполагается и присутствие на поверхности соответствующих клеток сходных рецепторных молекул. Действительно, на поверхности клеток нервной и иммунной систем были обнаружены общие рецепторы, а также целый ряд антигенов, функции которых, по-видимому, отличны от рецепторных (табл. 2).

Для некоторых общих лигандов показана идентичность рецепторов на клетках иммунной и нервной систем (вазоактивный кишечинальный пептид), тогда как в других случаях свойства рецепторов

различны [4]. Так, например, связывание лиганда рецептором Леу-энкефалина на Т-лимфоцитах не ингибируется морфином и налоксоном (в отличие от клеток ЦНС). Связывание β -эндорфина также не ингибируется налоксоном в иммунной системе, в отличие от клеток мозга. Различны, по-видимому, и рецепторы, связывающие вещество Р. Прямое действие на ткани (и на тучные клетки слизистых) вещества Р обусловлено участком, находящимся на карбоксильном конце молекулы, тогда как связывание с Т-клетками и базофилами происходит за счет N-конца [4].

Рецепторные функции ряда поверхностных клеточных гликопро-

Таблица 2

Рецепторы и антигены, общие для иммунной и нейроэндокринной систем

Рецептор (антиген)	Локализация в иммунной системе	Локализация в НС
1. Гликопротеин Leu 7	Естественные киллеры и другие цитотоксичные клетки	Нейроэпителиальные клетки в ЦНС и PNS
2. H-2 и Ia-антигены у мышей. HLA и β_2 микроглобулин у человека	На поверхности макрофагов и лимфоцитов	На поверхности нервных клеток (астроциты)
3. Хромогранины	Селезенка, лимфатические узлы и тимус у грызунов	Секреторные белки — маркеры нейроэндокринных клеток
4. Thy-1 гликопротеин	На поверхности лимфоцитов	На поверхности нейронов у грызунов
5. Рецепторы регуляторных олигопептидов — АКТГ, эндорфинов, энкефалинов, вещества Р, вазоактивного интестинального пептида	Т- и В-лимфоциты, естественные киллеры	Нейроэндокринные клетки, нейроны и астроциты
6. S-100	Тимоциты грызунов. Т-лимфоциты человека	Глия, нейроны, периферические нервы
7. AX рецептор	Г-лимфоциты	Нейроны
8. Основной белок миелина	Естественные киллеры	Миелин ЦНС и PNS
9. ОКТ-6 и ОКТ-9	Т-лимфоциты	Нейроэпителиальные клетки
10. UCHL-1 антиген	Т-лимфоциты	Нейроны мозжечка (клетки Пуркинье)
11. VLA-гликопротеины	Т-лимфоциты человека	Мембраны клеток головного мозга человека
12. OX-2 гликопротеин	Т-лимфоциты крысы	Нейроны головного мозга крысы
13. T4- гликопротеин (L3T4 у мышей)	Поверхность Т-лимфоцитов (в основном хелперы)	Клетки головного мозга (астроциты)

теинов (OX-2, Thy-1), локализованных как на лимфоцитах, так и клетках мозга, не изучены [12]. Также не ясны функции на поверхности лимфоцитов и нейронов человека группы VLA-гликопротеинов (очень поздно активируемых антигенов лимфоцитов) [13].

Не является неожиданным обнаружение в лимфоцитах специфического для мозга Са²⁺-связывающего белка S-100 [14], который в последние несколько лет был найден в целом ряде органов и тканей ненейроэпителиального генеза [15]. Обнаружение антигенов гистосовместимости (Ia-антигенов) на поверхности астроцитов согласуется с возможной их ролью в качестве представляющих антиген А-клеток [10].

Большой интерес представляют результаты по нахождению дифференцировочного антигена T4 (L 3T4—у мышей), присутствующего обычно на поверхности субпопуляции Т-лимфоцитов—хелперов (а также на некоторых Т-супрессорах и цитотоксических клетках), в головном мозгу [16]. Анализ с использованием ДНК-зондов показал, что у мышей м-РНК, специфическая для L 3T4, экспрессируется как Т-лимфоцитами, так и в головном мозгу [17]. Предполагают, что T4+ Т-лимфоциты могут специфически взаимодействовать с ограниченным набором антигеннесущих клеток мишеней посредством взаимодействия Т-4 белка с продуктами генов главного комплекса гистосовместимости класса II. Аналогично и на клетках мозга T4 может функционировать как молекула, обеспечивающая межклеточные взаимодействия в ЦНС [16]. Антиген T4 специфически связывается с наружным гликопротеином gp 110 оболочки вируса, вызывающего синдром приобретенного иммунодефицита у человека (HIV). Наличие аналогичного T4 рецептора на поверхности клеток мозга объясняет, наряду с лимфотропным, и нейротропный характер действия этого вируса [16, 18].

*Общие принципы кодирования, молекулярной организации
и функциональной активности некоторых рецепторов
и антигенов на клетках нервной и иммунной систем*

Совершенствование технологий молекулярного клонирования и секвенирования нуклеотидных последовательностей позволило резко ускорить расшифровку и анализ полипептидных последовательностей различных белковых молекул, а вместе с этим и выявить принципиально новые закономерности в их молекулярной организации и возможных функциях в организме. Так, к середине 80-ых годов сложилось представление о существовании иммуноглобулинового суперсемейства генов (табл. 3), число представителей которого расширяется с каждым годом [19]. Гены этого суперсемейства кодируют в основном семейство мембранных белков, N-концевая (и большая) часть полипептидной последовательности которых удерживается на внешней поверхности плазматической мембраны за счет трансмембранного участка цепи. Карбоксильный конец цепи обращен внутрь клетки и часто содержит участки фосфорилирования. Возможно, с этим связана передача сигнала с рецептора внутрь клетки. Структура N-концевой части таких молекул обладает удивительной гомологией со структурой V- и С-доменов молекул иммуноглобулинов. Помимо мембранных представителей этого суперсемейства, имеются и растворимые молекулы, синтез которых направляется м-РНК, синтезирующимися в результате альтернативного сплайсинга первичного продукта транскрипции.

В контексте тематики настоящего обзора наибольший интерес представляет то, что, помимо представителей иммуноглобулинового суперсемейства, характерных для иммунной сети (семейство имму-

Представитель	Характеристика гомологичных V- и С- подобных доменов	Локализация
1. Ig-рецепторы В-клеток	2 H-цепи; 2 L-цепи; II-цепь; I V-домен, 3—4 C-домена. L-цепь: I V-домен, I C-домен	В-лимфоциты
2. Рецепторы Т-клеток	α , β и γ -цепи: по I V и по I C-домену	Т-лимфоциты
3. Антигены главного комплекса гистосовместимости: класс I класс II	I C-домен; β_2 -микроглобулин—12 C-домен. α и β -цепи: по I C-домену	Лимфоциты, клетки других органов и тканей; астроциты
4. α -1 В-гликопротеин	5 Ig-подобных доменов	Плазма крови человека
5. Поли-Ig-рецептор	5 Ig-подобных доменов	Рецептор, ответственный за транспорт Ig через мембрану клеток слизистых оболочек
6. T3 ϵ и T3 α	I Ig-подобный домен	Компоненты T3-рецептора Т-клеток
7. CD8 (Lyt 2,3)	2 субъединицы: по I V-подобному домену	Т-клетки
8. CD4 (L3 T4)	I V-подобный домен	Т-лимфоциты (в основном хелперы); клетки головного мозга (предположительно астроциты)
9. Thy-1 (θ)-гликопротеин	I Ig-подобный домен	Т-лимфоциты; клетки головного мозга (нейроны)
10. OX-2 -гликопротеин	I V- и I C-подобный домены	Лимфоциты; нейроны
11. NCP-3	4 Ig-подобных домена	Цитопlasma нейронов
12. N-CAM- молекула клеточной адгезии	5 C2-подобных доменов	Поверхность плазматической мембраны нейронов. В небольших количествах в глиальных клетках
13. LI- молекула клеточной адгезии	6 C2-подобных доменов	Поверхность плазматической мембраны нейронов
14. MAG-миелин ассоциированный гликопротеин	5 C2-подобных доменов	Олигодендроны. Миелин ЦНС и PNS

иммуноглобулинов-рецепторов В-лимфоцитов, α , β и γ -цепей рецепторов Т-клеток; антигены главного комплекса гистосовместимости классов I и II; вспомогательные молекулы на Т-клетках—CD8, вовлеченные во взаимодействие с антигенами гистосовместимости класса I; рецептор поли-Ig, ответственный за транспорт некоторых классов иммуноглобулинов через мембраны слизистых; δ и ϵ -цепи, связанные с молекулой T3 Т-клеточного рецептора и, возможно, образующие non-

ные каналы; белок плазмы крови человека— α IV-гликопротеин с неизвестной функцией, целый ряд членов этого суперсемейства представляет собой молекулы, общие для клеток иммунной и нервной систем, а также молекулы, характерные в основном только для клеток нервной ткани [19].

К таким общим для клеток иммунной и нервной систем относятся рецептор T4, имеющий 1 V-подобный домен, Thy-1-гликопротеин (1 Ig-подобный домен) и ОХ-2-гликопротеин, имеющий 1 V- и 1 С-подобный домены (табл. 3). Оказалось также, что по крайней мере 3 представителя молекул клеточной адгезии нервной ткани относятся к белкам, имеющим гомологичные иммуноглобулиновым домены. Общим для этих 3-х адгезивных молекул—N-CAM, L1 и MAG (помимо их участия в Ca^{2+} -независимой межклеточной адгезии) является то, что с N-конца у них расположено последовательно значительное число (5—6) С-подобных доменов. Представители другого типа межклеточной адгезии (Ca^{2+} -зависимой)—кадгерины E, P и N—не принадлежат к этому типу суперсемейства [20].

N-CAM представлена тремя основными формами—полипептидами A, B и C (соответственно Mg 190, 135 и 115 кД), которые кодируются различными РНК-мессенджерами, образующимися в результате альтернативного сплайсинга первичного РНК-транскрипта единственного гена [21, 22]. Из 19 экзонов этого гена первые 1—14 кодируют экстраклеточную часть белка, содержащую все 5 участков, гомологичных С-доменам иммуноглобулинов, и общую для всех трех полипептидов A, B и C. Места полиаденилирования РНК находятся в конце экзонов 15 и 19. Сплайсинг экзона 15 к экзону 14 продуцирует м-РНК для С-формы N-CAM, лишенной трансмембранной области и связанной с наружной поверхностью мембраны посредством ковалентной связи через фосфатидилинозитол. Полипептид В отличается от полипептида А тем, что не содержит участок, кодирующийся экзоном 18 [22] (рисунок). На самом деле гетерогенность N-CAM,

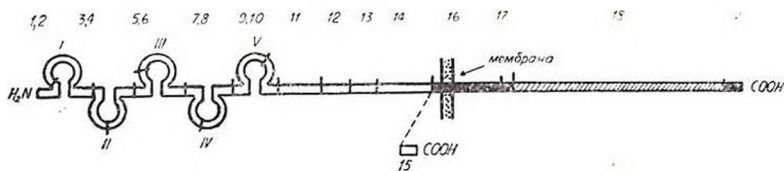


Рис. Схематическое изображение структуры молекулы клеточной адгезии N-CAM. I, II, III, IV и V—области полипептидной цепи, гомологичные С-доменам иммуноглобулинов. Отрезками указаны границы, кодируемые соответствующими экзонами. Светлые участки—экстрацеллюлярный N-концевой фрагмент N-CAM, общий для всех трех видов—А, В и С. Темные участки—общие для А- и В-форм N-CAM. Затрихованный участок (соответствует экзону 18)—характерен только для А-формы N-CAM. 1—19—номера экзонов гена N-CAM цыпленка [22]

по-видимому, значительно выше, поскольку недавно обнаружены дополнительные участки последовательности ДНК, по которым может наблюдаться сплайсинг. При этом общее число типов генерируемых молекул N-CAM (только за счет различий в аминокислотной последовательности) должно быть равным 8 [23]. Одной из интересных черт гликозилирования N-CAM является присутствие углеводного

эпитопа HNK-1, который впервые был охарактеризован в иммунной системе на НК-клетках человека. Затем оказалось, что целый ряд других гликоконъюгатов, включая несколько адгезивных молекул, содержат этот эпитоп [24]. В головном мозгу N-CAM обеспечивает Ca^{++} -независимую адгезию типа: нейрон-нейрон; астроцит-нейрон; астроцит-астроцит [25].

Другая молекула клеточной адгезии, представитель иммуноглобулинового суперсемейства—L1, ранее была описана как фетальный мембранный гликопротеин [26] и Ng-CAM [27]. Эта молекула в экстрацеллюлярной части (N-концевой) содержит 6 С-гомологических доменов, а также, как и N-CAM и естественные киллеры, углеводный HNK-1 эпитоп [20]. L1 вовлечена в адгезию типа: нейрон-нейрон, а также нейрон-глия. Имеется указание на то, что эти два типа адгезии связаны с различными участками одной и той же молекулы [28].

MAG—миелинассоциированный гликопротеин—ответствен за взаимодействия типа нейрон-олигодендроцит и олигодендроцит-олигодендроцит и имеет в экстрацеллюлярной части 5 петлевых участков, гомологичных С-доменам молекул иммуноглобулинов, а также углеводный HNK-1-эпитоп. Две формы MAG продуцируются за счет альтернативного сплайсинга РНК [29, 30].

Если подытожить имеющиеся данные по функциональной роли мембранных белков—представителей иммуноглобулинового суперсемейства (кроме тех случаев, когда эти функции неизвестны), локализованных на поверхности клеток иммунной и нервной систем, то можно сказать, что это всегда функции специфического связывания (рецепции). В случае антигенных рецепторов (иммуноглобулинов на поверхности В-лимфоцитов и рецепторов Т-клеток)—это гетерофильческое связывание антигена (распознавание не своего), тогда как межклеточная адгезия (N-CAM, L1) осуществляется по типу гомофильческого связывания (распознавание своего). N-CAM, находящаяся на поверхности одной клетки нейрона, связывается с молекулой N-CAM, локализованной на поверхности другой клетки или ее отростка. При этом константа гомофильческого связывания может достигать величины порядка 10^6 — 10^8 М [31]. Константа гетерофильческого связывания в случае взаимодействия молекулы иммуноглобулина с гаптеном достигает величин порядка 10^5 — 10^6 М [32]. Гетерофильческое взаимодействие происходит за счет взаимодействия V-доменов легкой и тяжелой цепей рецепторного (и секретируемого) иммуноглобулина теми участками, которые формируют триптофановую петлю, в результате чего образуется антигенсвязывающий карман. Основание этого кармана образовано слившейся парой триптофановых β -петель V-димера, а три гипервариабельных участка каждого V-домена формируют его стенки. Это и есть структурная основа гетерофильческого связывания [33]. Диверсификация такого типа связывания в пределах иммунной сети достигается перестройками геномов В- и Т-клеток в эмбриональном развитии, в результате которых предшественники В- и Т-клеток получают уникальные комбинации исходных генетических участков, кодирующих V-области.

Как показывают расчеты Ohno [33], между С-подобными доменами возможно гомофильческое взаимодействие за счет остатков Thr, Ser и Leu двух участков β -слоев С-доменов, находящихся на противоположной инвариантному триптофану стороне домена. Именно такая структура характерна для ряда С-гомолических доменов молекулы клеточной адгезии нервной ткани N-CAM.

Если гетерофилический тип взаимодействий в иммунной сети лежит в основе формирования потенциально практически неограниченного набора специфических реакций в виде специфических антител при гуморальной, либо специфических эффекторных Т-лимфоцитов при клеточной формах иммунного ответа, то возникает вопрос, каким образом гомофилическое взаимодействие (за счет С-подобных доменов молекул клеточной адгезии) между клетками нервной ткани создает уникальный и чрезвычайно сложный набор связей в сети нервных элементов, позволяющий осуществлять громадное разнообразие адекватных поведенческих реакций. Оказалось, что число таких «сигнальных» адгезивных молекул в ЦНС, включая и представителей, не относящихся к иммуноглобулиновому суперсемейству (N-кадгерин), относительно невелико. Эффекты альтернативного сплайсинга, а также вариации и особенности углеводной части этих гликопротеинов несколько увеличивают их разнообразие. Кроме того, адгезивность клеток сильно (и не линейно) зависит от концентрации этих молекул на клеточной поверхности. При увеличении концентрации N-CAM на поверхности трансфицированных клеток в 2 раза адгезивность возрастает в несколько десятков раз [34]. Однако все равно разнообразие клеточных меток за счет молекул адгезии не может сравниться с разнообразием клонов лимфоцитов за счет специфических рецепторов антигенов.

Очевидно, что феноменологическое сходство нервной и иммунной систем, как систем приобретения индивидуального опыта, обеспечивающих адекватное реагирование организма на широкий спектр воздействий (даже если эти воздействия уникальны и никогда ранее в эволюции не встречались) достигается в нервной и иммунной сети различными путями. Эти различия связаны, по-видимому, с тем, что основными непосредственно действующими элементами в иммунной сети являются «маркированные» клетки и секретируемые ими «маркеры» (молекулы иммуноглобулинов), относительно свободно перемещающиеся и доступные практически в любой жидкостной части организма. Поэтому здесь в онтогенезе реализуется максимально преддетерминированный принцип маркирования: один клеточный клон — один строго специфический тип рецептора. В нервной сети (взрослого организма) клеточные элементы, образующие сеть (нейроны), остаются в основном неподвижными. Решающее значение приобретает характер связей между элементами за счет отростков нейронов, обеспечивающий регуляцию проведения возбуждения. Поскольку синаптогенез в эмбриональный и ранний постэмбриональный периоды, а также вероятная реорганизация синаптических связей во взрослом организме — процессы, протекающие локально, то здесь возможно использование многократно практически одного и того же относительно однообразного набора адгезивных молекул, локально генерирующих различные варианты клеточных взаимосвязей в пределах различных участков нервной сети [35].

Таким образом, несмотря на сходство молекулярных принципов организации (наличие гомологичных Ig-подобных доменов), представители иммуноглобулинового суперсемейства, присущие клеткам только иммунной и только нервной сети, функционально не аналогичны. Функции же других представителей этого суперсемейства (Thy-1 и OX-2-гликопротеинов), общих для нервной и иммунной систем, остаются на сегодняшний день не изученными. OX-2-гликопротеин (так же, как и CD4, относительно функции которого предполагается участие в распознавании Т-лимфоцитами молекул главного комплекса

гистосовместимости класса II) содержит I V-подобный домен. Однако, несмотря на такую гомологию, соответствующий генный участок (так же, как и в случае с CD4) никаких перестроек в онтогенезе не претерпевает [19]. Это означает, что за счет таких общих, экспрессирующихся клетками иммунной и нервной систем, молекул иммуноглобулинового суперсемейства на клетках нервной сети не может реализоваться принцип множественных предтерминированных взаимодействий, в той или иной форме аналогичный взаимодействию разнообразных антител со специфическими антигенами. Какая форма взаимодействий может реализоваться за счет этих молекул—не известно. При этом невольно напрашивается аналогия с лигандами и рецепторами общими для клеток обеих систем. Можно предположить, что понимание по крайней мере некоторых сторон взаимодействий между нервной и иммунной системами будет лежать на пути изучения функций молекул—представителей иммуноглобулинового суперсемейства, экспрессирующихся клетками обеих систем.

MOLECULAR BASIS FOR INTERACTION BETWEEN NERVOUS AND IMMUNE SYSTEMS

BEREZIN V. A.

Dnepropetrovsk State University

The properties of peptides, polypeptide ligands, antigens and receptors common to immune and neuroendocrine systems are reviewed. Similar molecular organization and functional activity of antigens presented to the cell and receptors belonging to the immunoglobulin superfamily is analysed. It is proposed that the understanding of certain interactions between the nervous and immune system will be through studies of the immunoglobulin superfamily members expressed on the cells both systems.

ЛИТЕРАТУРА

1. Burnet F. M. *Nature*, v. 203, p. 451—453, 1964.
2. Ашмарин Н. П. Загадки и откровения биохимии памяти. Л., ЛГУ, 1975.
3. Березин В. А. *Журн. общей биологии*, т. 42, с. 687—697, 1981.
4. Pavan D. G., McGillis J. P., Goetzl E. J. *Adv. in Immunol.*, v. 39, p. 299—323, 1986.
5. Johnson H. M., Smith E. M., Torres B. A., Blotok J. E. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA, Biol. Sci.*, v. 79, p. 4171, 1982.
6. Puppo F., Corsini C., Mangini P., Bottaro L., Barreca T. *Immunopharmacology*, v. 10, p. 119—124, 1985.
7. Hietinen C. J., Bevens C., Kavcilaars A., Ballient R. E. *J. Immunol.*, v. 136, p. 213—215, 1981.
8. Goetzl E. J., Chernov-Rogan T., Cooke M. F., Renold F., Pavan D. G. *J. Immunol.*, v. 135, p. 2707—2711, 1985.
9. Bodmer S., Tobler L., Borbely A. A., Fontana A. In: *Physiol. Metab. and Immunol. Actions of Interleukin 1*. Proc. Symp. Ann. Arbor Mich., June, 9—6, 1985*, p. 143—149, 1985.

10. Fontana A., Fierz W., Wekerle H. *Nature*, v. 307, № 5948, p. 273—276, 1984.
11. Gurney M. E., Apatoff B. R., Spear G. T., Baume C. M. J., Antel J. R., Bania M. B., Reber A. T. *Science*, v. 234, p. 574—581, 1986.
12. Barclay A. N., Clark M. J., McCaughan G. W. *Biochem. Soc. Symp.*, v. 51, p. 149—157, 1986.
13. Pischel K. D., Bluestein H. G., Woods V. L. *J. Exp. Med.*, v. 164, p. 393—406, 1986.
14. Kanamori M., Endo T., Shirakawa S., Sakurai M., Hidaka M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v. 108, p. 1447—1553, 1982.
15. Suzuki F., Nakajima T., Kato K. *J. Biochem.*, v. 92, p. 835—838, 1982.
16. Maddon P. J., Dalgleish A. G., McDougal J. S., Clapham P. R., Weiss R. A., Axel R. *Cell*, v. 47, p. 333—348, 1986.
17. Tourville R., Gorman D. S., Field E. H., Hunkapiller T., Parnes J. R. *Science*, v. 234, p. 610—614, 1985.
18. Pert C. B., Hill J. M., Ruff M. R., Berman R. M., Robey W. G., Arthur L. O., Ruscetti F. W., Farrar W. L. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, v. 83, p. 9254—9258, 1986.
19. Hunkapiller T., Hood L. *Nature*, v. 323, p. 15—16, 1986.
20. Moos M., Tacke R., Scherer H., Teplow D., Früh K., Schachner M. *Nature*, v. 334, p. 701—703, 1988.
21. Owens G. C., Edelman G. M., Cunninham B. A. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, v. 84, p. 294—298, 1987.
22. Cunningham B. A., Hemperly J. J., Murray B. A., Prediger E. A., Brackenbury R., Edelman G. M. *Science*, v. 236, p. 799—806, 1987.
23. Santoni M. J., Barthels D., Vopper G., Boned M., Goridis C., Wille W. *Eur. Mol. Biol. Organization J.*, v. 8, p. 385—392, 1989.
24. Cole G. J., Schachner M. *Neurosci. Lett.*, v. 78, p. 227—232, 1987.
25. Kethauer G., Faissner A., Schachner M. *Nature*, v. 316, p. 728—730, 1985.
26. Berezin V., Rasmussen S., Bock E. -In: *Protides of the Biol. Fluids*, v. 30, p. 127—130, Oxford, Pergamon Press, 1983.
27. Grumet M., Edelman G. M. *J. Cell Biol.*, v. 98, p. 1746—1756, 1984.
28. Grumet M., Edelman G. M. *J. Cell Biol.*, v. 106, p. 487—503, 1988.
29. Salzer J. L., Holmes W. P., Colman D. R. *J. Cell. Biol.*, v. 104, p. 957—965, 1987.
30. Lai C., Watson J. B., Bloom F. E., Sutcliffe J. G., Milner R. J. *Immunol. Rev.*, № 100, p. 129—151, 1987.
31. Moran N., Rock F. *FEBS Lett.*, v. 242, p. 121—124, 1988.
32. Кульберг А. Я. *Молекулярная иммунология*, М., Высшая школа, 1985.
33. Ohno S. *Exp. clin Immunogenet.*, v. 4, p. 181—192, 1987.
34. Edelman G. M., Murray B. S., Mege R. M. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, v. 84, p. 8502—8506, 1987.
35. Reeke G. N., Edelman G. M. -In: *Annals, New York Acad. Sci.*, p. 181—201, 1985.

Поступила 6. X. 1989.