

МЕХАНИЗМЫ ИНДУКЦИИ АДАПТИВНЫХ И ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ

Парахонский А.П.

Кубанский медицинский университет, Краснодар

E-mail: para.path@mail.ru

В настоящей работе сходство и перекрывание механизмов индукции адаптивного и иммунного ответов анализируются и рассматриваются в аспекте идентичности эволюционно-консервативных молекул, участвующих в реализации как неспецифических избыточных, так и высокоспецифических ответных реакций организма. На клеточном уровне в ответ на различные неблагоприятные факторы среды развивается неспецифический синдром клеточной системы. При этом состоянии происходит сужение метаболизма и функциональной активности клетки путем блокирования некоторых осуществляемых в норме процессов и включения ряда других процессов, обычно не протекающих в нормальных условиях (аэробный гликолиз, синтез стрессовых белков и т.д.). Анализ адаптивного ответа клеток на различные стрессовые воздействия показывает, что адаптивный ответ является универсальным и характеризуется неспецифичностью и избыточностью. Под неспецифичностью адаптивных реакций понимается индукция одной и той же реакции в ответ на различные неблагоприятные факторы, а под избыточностью - развитие целого комплекса реакций, причем отсутствие некоторые из них не препятствует развитию полной или частичной устойчивости к стрессу. Избыточный и неспецифический характер адаптивного ответа в настоящее время объясняется наличием системы генов с дисрегуляторными участками, активность которых регулируется белковыми трансфакторами.

Ответные реакции клеток на воздействие стрессора зависят от силы, типа и продолжительности действия последнего, а также от фенотипа отвечающих клеток. На слабое воздействие клетки могут не отвечать, а сильное или продолжительное воздействие стрессора может вызвать гибель клеток, не сумевших выработать защитные механизмы или истощивших свои защитные резервы. Многие стресс-факторы индуцируют запрограммированную гибель клеток - апоптоз, представляющий собой механизм, направленный против распространения поврежденного генома. Клетки отвечают на подобные стимулы в основном остановкой клеточного цикла, во время которой исправляются повреждения или запускаются процессы апоптоза и терминальной дифференцировки клеток. Апоптоз является важным механизмом клональной селекции лимфоцитов и регуляции величины их популяции. Гибель клеток-мишеней, опосредованная цитотоксическими Т-лимфоцитами, естественными киллерами, также протекает по типу апоптоза. Образование кислородных радикалов опосредует действие различных апоптоз-индуцирующих агентов, а ген bcl-2 ингибирует апоптоз именно благодаря его антиоксидантной активности.

Механизмы развития ответных реакций клеток на стрессор могут перекрываться механизмами активации, пролиферации и дифференцировки соматических клеток, которые также являются избыточными. Активацию лимфоцитов могут вызывать разнообразные факторы: антигены, лимфокины, гормоны, моноклональные антитела к поверхностным рецепторам, лектины, адгезины и др. Для реализации активации необходим запуск каскада внутриклеточных процессов, которые условно можно подразделить на некоторые сигнальные этапы. Первый сигнал лимфоциты получают при взаимодействии Т-клеточного рецепторного комплекса (TCR/CD4) с антигеном, представляемым молекулой главного комплекса гистосовместимости, - активация Т-лимфоцитов - или при взаимодействии рецепторных иммуноглобулинов с антигеном - активация В-лимфоцитов. Второй сигнал

лимфоциты получают от вспомогательных клеток через взаимодействие различных лиганд-рецепторных, взаимно комплементарных молекул межклеточной адгезии. Отсутствие второго сигнала при антигенной стимуляции приводит клетки в состояние анергии или к апоптозу. Другим важным условием для индукции активации лимфоцитов является перекрестная сшивка мембранных рецепторов, участвующих в процессах передачи сигнала внутрь клетки, что сопряжено с волнообразным изменением вязкости мембраны. Структурные изменения мембранных фосфолипидов при активации вызывают увеличение подвижности биослоя, что способствует агрегации рецепторов, а также изменению ионных потоков и увеличению внутриклеточного содержания Ca^{2+} . Следующий этап - активация клеточных тирозинкиназ. Увеличение концентрации инозитолтрифосфата индуцирует повышение содержания внутриклеточного Ca^{2+} и активацию Ca^{2+} -кальмодулин-зависимых путей. Увеличение концентрации диацилглицерола активирует протеинкиназу С. Активация множества киназ и фосфатаз, индуцируя реакции фосфорилирования/дефосфорилирования трансфакторов, вызывает активацию последних, их транслокацию в ядро, связывание с участками генов цитокинов и их рецепторов, молекул межклеточной адгезии, факторов роста и их рецепторов.

Таким образом, на различных этапах активации клеток может происходить перекрывание множественных путей передачи вторичных сигналов. Это в сочетании с множественным характером координированной экспрессии генетической информации в ответ на действие специфических и неспецифических факторов среды обеспечивают сопряжённую индукцию адаптивного и иммунного ответа клеточных популяций различной дифференцировки.