

## МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НЕРВНОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ.

Е.А.КОРНЕВА, О.И.ГОЛОВКО, Т.В.КАЗАКОВА.

Институт Экспериментальной Медицины РАМН, С.-Петербург.

Рассматривается проблема нейроиммуновзаимодействия на уровне белковых транс-факторов, стимулирующих экспрессию гена интерлейкина-2 (ИЛ-2). Приводятся физико-химические и функциональные параметры низкомолекулярных белков из ядер клеток селезенки и ткани головного мозга иммунизированных крыс (СБ и МБ – 14, 18, 19 кДа). Показана способность этих белков связывать *in vitro* регуляторные последовательности гена ИЛ-2 и стимулировать синтез ИЛ-2мРНК в культуре переживающих Т лимфоцитов селезенки мыши в норме. Продемонстрированы протективные эффекты СБ и МБ на синтез ИЛ-2мРНК в Т лимфоцитах при иммунодефиците, вызванном действием CsA или им мобилизационного стресса.

**Ключевые слова:** нервная и иммунная системы, ген, интерлейкин-2, регуляция.

Одним из важнейших достижений в современной биологии и медицине является установление связи функционального взаимодействия нервной и иммунной систем [4,6,26]. Связь между системами может осуществляться с помощью общих "молекул коммуникации" и их рецепторов на мембранах клеток. Показано, в частности, влияние пептидных гормонов, синтезирующихся в клетках нервной и эндокринной систем, на функциональную активность клеток иммунной системы [11,17]. Обнаружение на мембране лимфоцитов рецепторов к нейромедиаторам [16], гормонам и нейропептидам [15] явилось доказательством возможности восприятия иммунными клетками регулирующих нейрогуморальных сигналов. Установлено, что применение адреномиметических веществ приводит к изменению продукции антител в культуре лимфоидных клеток [4]. Анализ эффектов действия медиаторов парасимпатической нервной системы, в свою очередь, позволил установить коррегирующее (стимулирующее) влияние холиномиметических веществ на интенсивность синтеза антител в продуктивную фазу иммунного ответа [1,23].

В передаче сигнала между нервной и иммунной системами могут принимать участие и такие биологически активные агенты, как интерлейкины, интерфероны, гормоны тимуса [46].

Известно, в частности, что цитокины играют важную роль в механизмах взаимодействия между ЦНС и клетками иммунной системы [9,19,38]. Они проникают через гематоэнцефалический барьер в определенных участках [12] и воздействуют на функции мозга. Информация о повышении уровня некоторых из них (например, интерлейкина-1 (ИЛ-1)) на периферии передается и через нервные пути (вагус), т.е. может поступать в мозг в короткие сроки [34]. Кроме того, присутствие цитокинов в клетках мозговой ткани (астроглиальных и, возможно, в нейронах) показано рядом авторов на примере интерлейкинов 1-8. TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , GM-CSF, M-CSF [3,30,38].

Интерлейкин-2 (ИЛ-2) является одним из важнейших цитокинов, обеспечивающих контроль над пролиферацией и дифференцировкой Т-зависимых иммунокомпетентных клеток и синтезируется Т-лимфоцитами-хелперами (Th1) под действием ИЛ-1. Однако, недавно обнаружено, что астроглиальные и некоторые нейрональные клетки также синтезируют ИЛ-2 [3,30,38]. Возможно, в глиальных клетках он выполняет те же функции,

что и в иммунной системе [38]. Более того, на поверхности олигодендроглиальных клеток была обнаружена и  $\beta$ -цепь рецептора ИЛ-2, способная связывать ИЛ-2 [33]. Исследуется вопрос о возможном влиянии ИЛ-2 на функции нейронов мозга.

Известно, что при различных заболеваниях может возникать дефицит ИЛ-2. Молекулярные механизмы дефицита могут быть различными. Так, снижение содержания ИЛ-2, обнаружено при онкозаболеваниях, когда раковые клетки вырабатывают вещества, ингибирующие продукцию ИЛ-2 [31]. Напротив, при СПИДе происходит конкурентное блокирование рецепторов ИЛ-2 белком оболочки (p41) вируса СПИД, имеющего гомологию с ИЛ-2 по шести аминокислотным последовательностям [14], что препятствует связыванию ИЛ-2 с рецептором и нарушает баланс продукции ИЛ-2.

Представляется логичным лечить возникающий дефицит введением в организм рекомбинантного ИЛ-2. Подобные попытки были предприняты при раковых заболеваниях [37,45]. Однако, оказалось, что большие количества ИЛ-2 оказывают *in vivo* цитотоксический эффект на ЦНС, увеличивая проницаемость капилляров и гематоэнцефалического барьера, вызывая паранойю, кому, деменцию и т.п. [42]. Обнаружение цитотоксических свойств ИЛ-2 затрудняет использование его в терапии при лечении ряда заболеваний, связанных с иммунодефицитом, обусловленным нарушением продукции или транспорта ИЛ-2.

Одним из возможных вариантов терапии иммунодефицита этого рода могло бы явиться применение эндогенных полипептидов, регулирующих экспрессию ИЛ-2 на генном уровне. В настоящее время существует большой объем литературы, посвященной исследованию структуры и функции белковых транс-факторов, стимулирующих экспрессию гена ИЛ-2 [8, 39, 20]. К известным транс-факторам относятся: NF-AT (5 сайтов связывания с промотерно-энхансерной областью гена ИЛ-2), NF- $\kappa$ B (1 сайт), AP-1, Oct-1/OAP 40 (по 2 сайта), AP-2, AP-3 (по 1 сайту) [43, 24, 13]. Структура этих белков еще не вполне известна, однако, все они характеризуются относительно большой молекулярной массой и представлены мультикомплексной системой, часть белков которой ответственна за активацию транс-фактора, а часть – за его транслокацию в ядро. Показана так же кооперативность действия транс-факторов [18]. Как правило, все перечисленные транс-факторы, за исключением NF-AT, являются универсальными для ряда индуцибельных генов [22].

Следует отметить, что в проблеме регуляции экспрессии гена ИЛ-2, несмотря на ее активное исследование, остается много незатронутых направлений, включающих, в том числе, анализ роли транс-активирующих факторов в реализации нейроиммунных взаимодействий. Интенсивные исследования структуры и функции транс-факторов гена ИЛ-2, не привели еще к настоящему моменту к окончательному представлению о природе всех белков, принимающих участие в регуляции экспрессии гена ИЛ-2. Оказалось, что кроме известных высокомолекулярных транс-факторов гена ИЛ-2, присутствующих в Т-лимфоцитах, существуют и низкомолекулярные белки, обнаруживаемые как в лимфоидных клетках, так и в клетках нервной системы. Так, из ядер клеток селезенки и ткани головного мозга иммунизированных крыс нами были выделены белки и изучена их способность оказывать воздействие на экспрессию гена ИЛ-2 [2,25].

Белки фракций ядерного экстракта клеток селезенки (СБ) и ткани головного мозга (МБ) крыс представлены общей группой низкомолекулярных полипептидов с молекулярной массой 14, 18, 19 кДа. *In vitro* они специфически взаимодействуют с промотерно-энхансерной областью гена ИЛ-2 человека в районе -141+39 н.п. (рис.1).

Однако, во фракции ядерного экстракта нервных клеток обнаружены белки и с большей молекулярной массой, также связывающиеся с регуляторной областью гена ИЛ-2. Это –



Рис. 1 Схема сайтов связывания транс-факторов гена ИЛ-2 с регуляторной областью ДНК. NF-AT, NF-kB, Oct1, AP1- известные транс-факторы гена ИЛ-2. Сайты связывания низкомолекулярных ядерных факторов с молекулярными массами 14, 18, 19 кДа располагаются в промотерной области гена ИЛ-2 от -141 н.п. до +39 н.п. (заштрихованный участок)

белки с молекулярной массой 28-35, 37-42, 48 и 75 кДа. Вместе с тем при инкубации белков с ДНК в условиях высокой ионной силы (0,5 М NaCl) комплекс ДНК-белок представлен только полипептидами с молекулярной массой 14, 18, 19 и 37 и 48 кДа. Анализ последовательности 10-ти концевых аминокислот полипептидов с молекулярной массой 14 и 19 кДа показал наличие мажорного компонента с 70-90%-й гомологией с последовательностями гистона H2B и минорного компонента во фракции 14 кДа. Для белков с молекулярной массой 18 кДа также обнаружено наличие мажорного компонента с 70 %-ой гомологией с гистонам H3 и минорного компонента. Неполная гомология, иное расположение определяемых аминокислотных последовательностей, различие молекулярных масс и условий выделения (низкая ионная сила), а также трансактивирующий эффект, оказываемый изучаемыми нами белковыми транс-факторами гена ИЛ-2 на его экспрессию, свидетельствуют в пользу их отличия от гистонов. Проведено исследование трансактивирующих свойств низкомолекулярных ядерных белков из клеток селезенки и белков общей фракции ядерного экстракта из клеток ткани головного мозга на модельных системах *in vitro*. В качестве модельных систем использовали трансформированные рекомбинантной ДНК, содержащей промотерную область гена ИЛ-2 (человека или мыши) и маркерный ген (люциферазы или хлорамфеникол трансферазы), ооциты лягушки или лимфоидные клетки линии Jurkat, а также – переживающие Т лимфоциты селезенки мышей (рис.2). Оказалось, что во всех случаях наблюдается активация промотерной области гена ИЛ-2, стимуляция синтеза ИЛ-2мРНК и продукции ИЛ-2 под действием СБ и МБ. Показано, что наибольший стимулирующий эффект оказывают нанограммовые количества белков. Результаты получены при использовании меченого дигоксигенином нерадиоактивного зонда– ИЛ-2кДНК, в опытах по гибридизации выделенной тотальной клеточной РНК с ИЛ-2кДНК (spot-гибридизация) или *in situ* гибридизации с применением того же зонда. Влияние СБ и МБ *in situ* на экспрессию гена ИЛ-2 может быть обусловлено различными механизмами: 1) опосредованным или 2) прямым действием на генные структуры. В экспериментах по изучению конформационных свойств лимфоцитов из костного мозга, тимуса или селезенки установлено, что СБ обладают большим сродством к мембранным структурам селезеночных лимфоцитов, а МБ – к мембранам тимоцитов. Подобный факт свидетельствует о возможном наличии на мембранах лимфоидных клеток рецепторных структур, связывающих СБ и МБ. Если регуляторные белки связываются со специфическими рецепторами на мембране, то они могут проникать внутрь клетки или передавать сигнал, активирующий Т - лимфоциты, с участием универсальных систем трансдукции сигнала с мембранной поверхности клетки в ядро: системы протеинкиназы С, экстрацеллюлярных киназ, фосфатаз и кальциевых каналов. В настоящее время известно, что транс-факторы способны проникать через клеточную и ядерную мембраны и связывать специфические последовательности ДНК [27,28,36]. Для того, чтобы дать ответ на вопрос о механизмах

действия низкомолекулярных трансактивирующих факторов *in vivo*, безусловно, требуются дополнительные исследования.

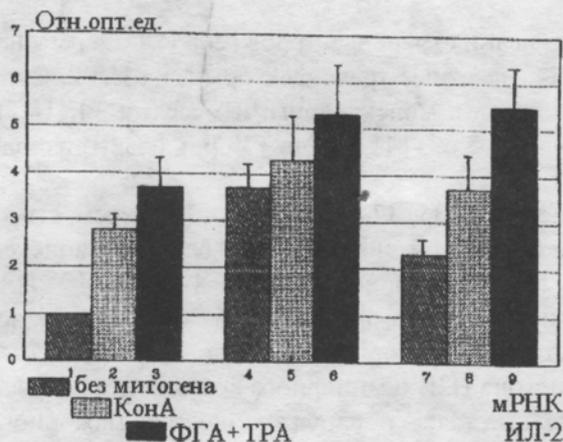


Рис. 2 Влияние СБ и МБ на синтез ИЛ-2мРНК в Т-лимфоцитах селезенки мыши *in vitro*: 1-инкубация без добавок; инкубация в присутствии: 2-КонА, 3- ФГА+ФМА, 4-6- те же варианты, что и в 1-3 пробах, но с добавлением к инкубационной среде СБ: 7-9- то же, что в 1-3 пробах, но с добавлением МБ. По оси ординат - содержание мРНК в условных единицах оптической плотности.  $P < 0,05$ .

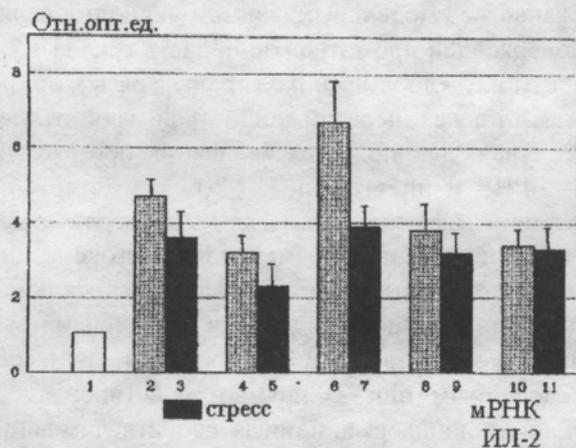


Рис 3 Влияние СБ и МБ на синтез ИЛ-2мРНК в Т- лимфоцитах селезенки мыши *in vitro* после иммобилизационного стресса у мышей. 1- инкубация без добавок, 2- инкубация в присутствии КонА + рИЛ-2, 3- то же после стресса, 4 -СБ (10нг/10<sup>6</sup> клеток), 5- то же после стресса, 6-СБ (0,1 нг/10<sup>6</sup> клеток), 7-, 3- то же после стресса, 8- МБ (10нг/10<sup>6</sup> клеток), 9- то же после стресса, 10- МБ (0,1 нг/10<sup>6</sup> клеток), 11- то же после стресса. По оси ординат - содержание мРНК в условных единицах оптической плотности.  $P < 0,05$ .

Представлялось интересным выяснить способность СБ и МБ регулировать синтез ИЛ-2мРНК в условиях иммунодефицита. В опытах с применением цитостатика циклоспорина А (CsA), оказывающего ингибирующий эффект на экспрессию гена ИЛ-2 в Т клетках *in vivo* и *in vitro* [22,30], установлено, что СБ обладают четко выраженным

протективным действием и стимулируют синтез ИЛ-2мРНК в переживающих Т лимфоцитах на фоне действия цитостатика (рис.3). Применение МБ также позволяет снизить ингибирующий эффект циклоспорина А на процесс транскрипции ИЛ-2мРНК, однако, МБ оказались в 2-4 раза менее активными по сравнению с СБ.

Известно, что один из транс-факторов гена ИЛ-2 – NF-AT представлен двумя субъединицами: цитоплазматической (NF-ATc ) и ядерной (NF-ATn ) [32]. Активность NF-ATc зависит от механизмов регуляции, блокируемых такими иммуносупрессорами, как CsA или фунгицид FK 506, нарушающих его транслокацию в ядро. В то же время активность NF-AT не зависит от действия цитостатиков [32,47]. Возможно, что СБ и МБ могут оказывать протективный эффект при действии CsA на Т-лимфоциты, защищая, каким-то образом или восполняя дефицит по NF-ATc .

Хорошо известно, что значительные изменения в иммунной системе могут быть вызваны и рядом других факторов, например, эмоциональным стрессом, различными психопатологическими состояниями. Так, иммобилизационный стресс оказывает на иммунную систему ингибирующее действие [40]. По данным, полученным в лаборатории Glaser [19], эмоциональный стресс в большей степени влияет на функцию Т-хелперных клеток 1 типа и подавляет экспрессию ИЛ-2 и его рецептора.

Одной из причин угнетения функций иммунной системы при стрессе считают повышение уровня глюкокортикоидных гормонов [5]. В ряде работ было установлено, что глюкокортикоиды ингибируют продукцию ИЛ-2 в лимфоцитах селезенки и периферической крови [10,15,21], блокируя синтез ИЛ-2мРНК [44]. Механизм их действия связан с нарушением процесса формирования комплекса транс-факторов AP-1 и ИГ-AT, связывающегося с соответствующими сайтами регуляторной области гена ИЛ-2 [35].

Использование такой модели стресса, как иммобилизационный стресс (restraint stress), позволило выявить влияние низкомолекулярных факторов СБ и МБ на экспрессию гена ИЛ-2 в этих условиях. Показано, что подобный тип стресса вызывает уменьшение веса селезенки животных [41] и снижение на 59 и 96 % секреции ИЛ-2 в лимфоузлах и селезенке, соответственно [40]. Сеансы обездвиживания мышей проводили три дня подряд, помещая их в специальные домики без фиксации конечностей на 8 часов при комнатной температуре без еды и воды, после чего давали животным три дня отдохнуть. Через шесть дней после начала стрессорного цикла животных забивали, выделяли селезеночные Т-лимфоциты. Для выяснения функциональной роли СБ и МБ в регуляции синтеза ИЛ-2мРНК в Т-лимфоцитах животных, подвергнутых стрессу, в качестве сравнительного контроля, как и в случае с применением цитостатика CsA, Т-клетки стимулировали КонА+ИЛ-2. Параллельно анализировали способность к продукции ИЛ-2 и РНК Т-лимфоцитов животных, не подвергавшихся стрессу (рис.4).

В ответ на стимуляцию КонА+ИЛ-2 наблюдалось снижение продукции ИЛ-2мРНК при стрессе по сравнению с нормой (на 29,7%). Подобная же ситуация была констатирована и при активации экспрессии гена ИЛ-2 белковыми факторами клеток селезенки и мозга.

Следует отметить, что снижение продукции мРНК в лимфоцитах при добавлении в среду СБ было более значительным, чем в случае стимуляции КонА+ИЛ-2. Стресс снижал активирующее действие СБ на 49,1% (при концентрации белка =  $10^{-9}$  г/ $10^6$  клеток). В то же время, продукция ИЛ-2мРНК в присутствии МБ снижалась на 4% (при той же концентрации белка). Таким образом, следует отметить, что МБ обладают определенным стресспротективным эффектом. Возможно, различие в характере действия СБ и МБ объясняется присутствием во фракции МБ белков с молекулярными массами 37 и 48 кДа.

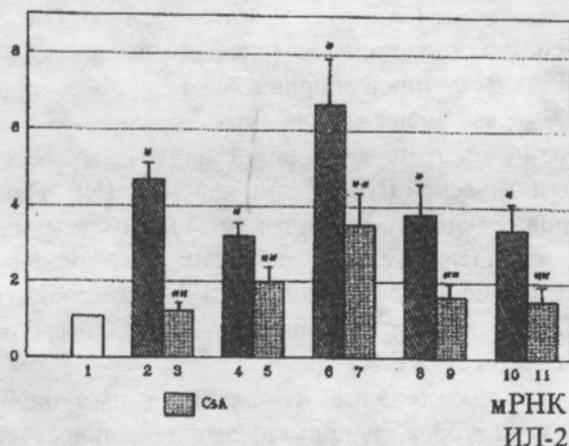


Рис.4 Влияние СБ и МБ на синтез ИЛ - 2мРНК в Т-лимфоцитах селезенки мыши *in vitro* в присутствии циклоспорина А (CsA): 1- инкубация без добавок; инкубация в присутствии: 2-КонА+rИЛ-2, 3-то же + CsA, 4-СБ ( 10нг/10<sup>6</sup> клеток), 7-то же+ CsA, 8- МБ ( 10нг/10<sup>6</sup> клеток), 9-то же + CsA, 10-МБ( 0,1 нг/ 10<sup>6</sup> клеток), 11- то же + CsA. По особи ординат- содержание мРНК в условных единицах оптической плотности -P<0,05

При комбинированной иммуносупрессии, вызванной стрессом и действием цитостатика CsA, в Т-лимфоцитах мышей наблюдается суммирование эффектов подавления экспрессии гена ИЛ-2. Как видно из рис.4, стресс усугубляет действие цитостатика. Если в норме как при стимуляции Т-лимфоцитов КонА+rИЛ-2, так и при добавлении СБ или МБ, в присутствии CsA наблюдалось снижение уровня продукции ИЛ-2мРНК в Т-лимфоцитах, то после иммобилизационного стресса в присутствии CsA Т-лимфоцитах *in vitro* подавлялся практически полностью.

Полученные результаты позволяют предположить различие молекулярных механизмов действия цитостатика и стрессорного воздействия на лимфоидную клетку и, соответственно, различие путей реализации сигналов от СБ и МБ на генном уровне. Существенно подчеркнуть, что роль эндогенных корректоров функций иммунной системы могут выполнять не только ядерные белки из иммунокомпетентных клеток, но и белки из ядер клеток нервной системы. Не исключено, что СБ и МБ, обладают способностью стимулировать процессы транскрипции на генном уровне не только в Т - лимфоцитах, но и в клетках макро- и микроглии или нейронах, где синтез ИЛ-2 был зафиксирован рядом авторов [3,9,38]. Изучение этого вопроса представляется перспективным и будет продолжено в дальнейшем. Проведенные исследования расширяют имеющиеся представления о природе и механизмах нейроиммуновзаимодействий, включая механизмы регуляции взаимодействия между системами на уровне транс-факторных белков, регулирующих экспрессию гена ИЛ-2.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Гуцин Г.В., Яковлева Е.Э. // Нейрогуморальная регуляция иммунного гомеостаза. – 1986. – Л. – С. 101-102.
2. Казакова Т.Б., Гришина Т.В., Головки О.И., Гуцин Г.В., // Бюлл.эксп.биол. мед. – 1994. – N. 5. –С. 523-526.
3. Киселев О.И., Камбарова Д.К., Цвейбах А.С., Балоян Л.Н., Иваненко А.И. // Физиол. Журн. СССР. – 1988. – Т. 74. – N. 4. –С. 497-503.
4. Корнева Е.А. // Вестн. А. М. Н. СССР. – 1988. – Т. 11. –С. 75-85.
5. Корнева Е.А., Шхинек Э.К. // Гормоны и иммунная система. – Л.– Наука. – 1988. – С. 1-251.
6. Чипенс Г.И., Корнева Е.А., Склярова С.Н., Клименко В.М., Клуша В.Е., Иевиня Н.Г., Вегнер Р.Э., Папсуевич О.С. // Рига, Латв. Акад. Наук. – 1987. – С. 1-54.
7. Angel P. Karin M. // Biochim. Biophys. Acta. – 1991. – N. 1072. – P. 129-157.
8. Araujo D.M., Lapchak P.A., Collier B., Quirion R. // Brain Res. – 1989. – Vol. 490. – P.257-266.
9. Arya S.K., Wong-Staal F., Gallo R.C. // Y. Immunol. – 1984. Vol. 133. – P. 273-276.
10. Azad N., Agrawal C., Emmanuele M.-A., Kelley M.R., Mohaghegh pour N., Lawrence A.M., Emmanuele N.V. // Amer. J. Reprod. Immunol. 1991. – Vol. 26. – N. 4. – P. 160-172.
11. Banks W.A., Kastin A.J., Broadwell R.D. // NeuroImmunoModulation.-1 995.-Vol. 2.- N.4.- P.241-248.
12. Barve S.S., Cohen D.A., De Benedetti A., Rhoads R.E., Kaplan A.M. // J. Immunol. – 1994. – Vol. 152. – N. 3. – P. 1171-1181.
13. Bost K.L., Hahn B.H., Saag M.S., Shaw G.M., Weigent D.A., Blalock J.E. // J. Immunol. – 1988. – Vol. 65. – N. 4. – P. 6116-615.
14. Crabtree G.R., Munk A., Smith K.L. // 3. Immunol. – 1980. – Vol.124. – N. 5. – P. 2430-2435.
15. Coffey R.G., Hadden J.W. // Fed. Proc. – 1985. – Vol. 44.-P.112-115.
16. Devoino L., Cheido M., Idova G., Morazova N., Papsievich O., Chipens G. // in: Neuropeptides and immunopeptides.-N.-Y. Acad. Sci.( ed. o-Doriso, Panerai.) – 1990. – Vol. 594. –P. 449-451.
17. Garrity P.A., Chen D., Rothenberg E.V. and Wold B.J. // Mol. Cell. Biol. – 1994. – Vol. 14. – N. 3. – P. 2159-2169.
18. Glaser R., Kennedy S., Lafuse W.P., Bonneau R.H., Speicher C., Hellhouse J., Kiecolt-Glaser J.K. // Arch. Gen. Psychiatry. – 1990. – Vol.47. – P. 707-712.
19. Goldstone S.D., Fragonas J.-Ch., Jeitner Th.M., Hunt N.H. // Biochim. Biophys. Acta. – 1995. – Vol. 1263. – N. 2. P. – 114-122.
20. Granlli-Piperno A., McHugh P. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.– 1991. – Vol. 88. – P. 11431-11434.
21. Grabstein K., Dower S., Gillis S., Urdal D.S., Larsen A. // 3. Immunol. – 1986. – Vol. 136. – P. 4503-4508.
22. Hadden J.W., Johnson E.M., Hadden E.M. et al. // Immune Recognition.-New York. – 1975. – P. 135-143.
23. Israel A. // Nature. – 1994. – Vol. 369. – P. 443-444.
24. Kazakova T.B., Golovko O.I., Gushchin G.V., Lebedeva L.V., Dolgi O.D., Karandaschov E.A., Mulberg A.A. // Biotechnology Therapeutics. – 1993. – Vol. 4.-N 1L2. – P. 63-76.
25. Korneva E.A., Griqoriev V.A., Klimenko V.M., Stolarov I.D. // Nauka., L. -1989.- P. 1-147.

26. *Le Roux I., Joliot A.H., Bloch-Gallego E., Prochiantz A., Volovich M.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1993. – Vol. 90. – N. 19. – P. 9120-9124.
27. *Levin J.E., Prystowsky M.B.* // NeuroImmunoModulation. -1995. -Vol. 2. – N. 5. – P. 290-299.
28. *Nerrill J.E.* // Annals of N.-Y. Academy of Sci. – 1990. – Vol. 594. – P. 188-199.
29. *Mouzaki A., Rungger D.* // Blood. – 1994. – Vol. 84. – N. 8. – P. 151-160.
30. *Nelson B.N., Lard J.D., Greenberg P.D.* // Nature. – 1994. – Vol. 369. – P. 333-336.
31. *Northrop J.P., Ho S.N., Chen L., Thomas D.Y., Timmerman L.A., Nolan G.P., Admon A.A., Crabtree G.R.* // Nature. – 1994. – Vol. 369\*– P. 497-502.
32. *Okamoto J.,\* Minamoto S., Shimizu K., Mogami H., Taniguchi T.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1990. – Vol. 87.-P. 6584-6588.
33. *Oladehin A., Blatteis C.M.* // Internat. Symp. Pharmac. Ther-moregul.-1996. – P. E14/73.
34. *Paliogianni F., Rapits A., Ahuja S.S., Najjar S.M., Boumpas T.D.* // J. Clin. Invest. – 1993. – Vol. 91. – P. 1481-1489.
35. *Prochiantz A., Theodore L.* // Bio Essays. – 1995. – Vol. 17. – P. 39-44.
36. *Russel S.J.* // Immunology Today. – 1990. – Vol. 11. – N. 6.-P.196-200.
37. *Sei Y., Vitkovia L., Yokoyama M.M.* // NeuroImmunoModulation.-1995. – N. 2. – P. 121-133.
38. *Segil N., Roberts S.B., Heintz N.* // Science. – 1991. – Vol.254.-P.1814 - 1816.
39. *Glaser R.* // Neuroimmunol. – 1991. – Vol. 31 P. 245-255.
40. *Tarcic N., Levitan G., Ben-Yosef D., Prous D., Ovadia H., Weiss R.* // NeuroImmuno Modulation. – 1995. – Vol. 2 – N. 5 – P. 249-257.
42. *Triozzi P.L., Kinney P., Rinehart J.J.*//in: Ann. N.-Y. Acad. Sai. – 1990. – Vol. 594. – P. 347-354.
42. *Ullman K., Flanagan M., Edwards C., Crabtree G.* // Science. -1991. – Vol. 254. – P. 558-562.
43. *Vacca A., Felli M.P., Farina A.R., Martinotti S., Maroder M., Sarepanti I., Neco D., Pe trangeli E., Frati L., Gulino A.* // J.Exp. Med. – 1992. – Vol. 175. – P. 637-646.
44. *Weiss R.* // Saience News of the week. – 1988. – Vol. 133. – N. 26. -P. 404.
45. *Wolfe S.A., Souza E.B.* // NPP Books, – 1992. – P. 927-958.
46. *Yaseen N.R., Maizel A.L., Wang F., Sharma S.* // J. Biol. Chem. – 1993. – Vol. 268. – N. 19. – P. 14285-14293.

MOLECULAR-BIOLOGICAL ASPECTS OF THE INTERACTION OF THE NERVOUS AND IMMUNE SYSTEMS.

E.A.Korneva, O.I.Golovko, T.B.Kazakova.

Institute of Experimental Medicine, Russian Academy of Medical Sciences, St.-Petersburg, Russia.

The problem of the neuro-immuno interactions on the level of the protein trans-factors, stimulating interleukin-2 (IL-2) gene expression was discussed. The physico-chemical and functional parameters of the low molecular nuclear proteins (SP and BP- 14, 18, 19 kDs) isolated from splenic and brain cells of immunized rats were studied. The binding of these proteins to the regulatory region of IL-2 gene in vitro and stimulation of the IL-2mRNA synthesis in splenic T-lymphocytes culture in normal conditions were shown. The protective effect of SP and BP on the IL-2mRNA synthesis in stressful conditions and by the T-cells treatment with the CsA was demonstrated.

**Key words:** nervous and immune systems, gene, interleukin-2