

ПРИОРИТЕТНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ 6.7. МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КЛЕТОЧНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ, ИММУНИТЕТА И ОНКОГЕНЕЗА

Программа 6.7.1. Молекулярные механизмы функционирования защитно-репарационных систем прокариот и высших организмов (координатор акад. В. В. Власов)

Учеными Института цитологии и генетики и Института химической биологии и фундаментальной медицины совместно с сотрудниками Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Кавецкого НАН Украины исследована функциональная роль FcR-подобного рецептора FCRL6 человека в гомеостазе цитотоксических клеток (ЦТЛ), являющихся важнейшим звеном противовирусного и противоракового иммунитета. Установлено, что FCRL6, поверхностный белок ЦТЛ, является ингибирующим рецептором, привле-

кающим тирозин-фосфатазы SHP-1, SHP-2, SHIP-1, SHIP-2 и принимающим участие в MAPK-активируемом сигнальном каскаде (рис. 21). Эти результаты подтверждают способность FCRL6 блокировать эффекторные функции ЦТЛ. Ранее обнаруженное разнонаправленное изменение экспрессии гена *FCRL6* при аутоиммунных и иммунодефицитных состояниях может иметь непосредственное отношение к наблюдаемым при этих иммунных расстройствах гиперактивации и дисфункции цитотоксических клеток.

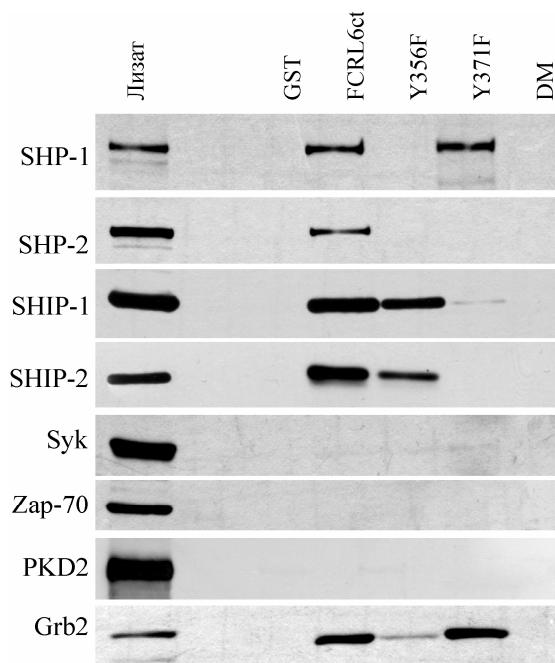


Рис. 21. Вестернблоттинг иммунопреципитатов GST-слитых нормального и мутантных по тирозинам вариантов FCRL6 с помощью антител против соответствующих сигнальных белков. Фосфорилированные тирозины Y356 и Y371 цитоплазматической области FCRL6 дифференциально связывают тирозин-фосфатазы SHP-1, SHP-2, SHIP-1, SHIP-2 и адаптерный белок Grb2, но не взаимодействуют с тирозин-киназами Zap-70, Syk и PKD2.

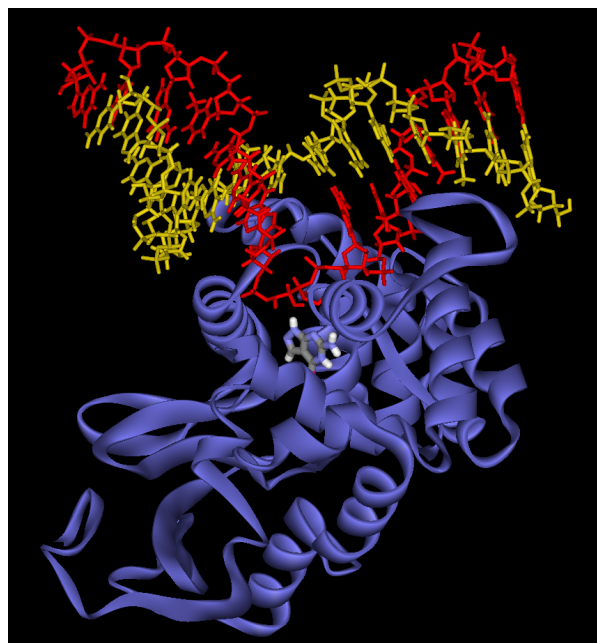


Рис. 22. Структура комплекса фермента hOgg1 с ингибитором и ДНК: фермент (синий цвет); поврежденная цепь ДНК (красный), неповрежденная комплементарная цепь ДНК (желтый); в активном центре — молекула ингибитора, препятствующая взаимодействию фермента с поврежденным нуклеозидом ДНК.

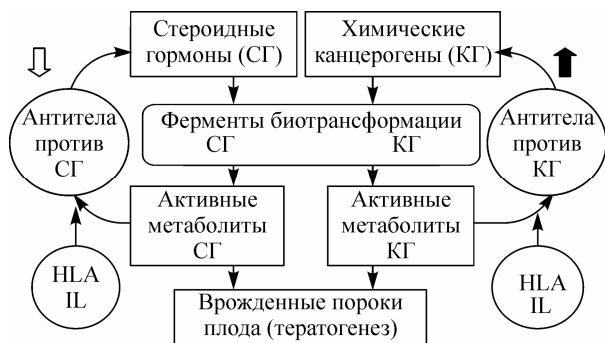


Рис. 23. Иммунохимический дисбаланс при тератогенезе.

В Институте химической биологии и фундаментальной медицины с помощью методов компьютерного моделирования и органического синтеза впервые создан ингибитор важнейшего фермента репарации человека 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы hOgg1, который может быть использован в качестве радиосенсибилизатора при лучевой терапии онкологических заболеваний. Получен патент РФ на изобретение (рис. 22).

В Институте экологии человека получены новые данные по развитию теории иммунохимического дисбаланса под воздействием химических канцерогенов окружающей среды (рис. 23). Модифицированы методы иммуноанализа антител человека, специфичных к бензо[а]пирену — соединению с мутагенной и тератогенной активностью, а также антител к стероидным гормонам — эстрадиолу и прогестерону. Установлено, что при врожденных пороках развития плода возрастает уровень антител к бензо[а]пирену при одновременном снижении уровней антител к эстрадиолу и прогестерону. Доказано, что дисбаланс образования антител к низкомолекулярным органическим ксено- и эндобиотикам детерминирован определенными полиморфными вариантами генов ферментов биотрансформации (GST T1), главного комплекса гистосовместимости (HLA DRB1) и интерлейкинов (IL1aR). Полученные результаты будут использованы для диагностики и определения показаний к применению антиканцерогенных вакцин для иммунопрофилактики врожденных пороков развития плода.