

ИММУНОЭПИТОПНЫЙ КОНТИНУУМ РОДСТВА БЕЛКОВ, ПОЛИРЕАКТИВНОСТЬ И АУТОРЕАКТИВНОСТЬ АНТИТЕЛ

Харченко Е.П.

ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Компьютерный анализ первичных структур более 3300 белков показал возможность существования глобального иммуноэпитопного континуума родства белков (ИЭКРБ) эукариот, прокариот и вирусов. На основе ИЭКРБ можно дать новые трактовки различных феноменов ИС и, в частности, рассматривать его как дополнительный фактор, обуславливающий полиреактивность и аутореактивность антител, и, соответственно, расширить концепцию о регуляторной функции естественных антител. В практических медицинских приложениях опора на существование ИЭКРБ была бы особенно полезной в случае поиска вакцин и иммунодиагностикомов.

Ключевые слова: белки, эпитопы, антитела, иммунная регуляция, иммунная толерантность, вакцины

IMMUNE EPITOPE CONTINUUM OF THE PROTEIN RELATIONSHIPS, POLY- AND AUTOACTIVITY OF ANTIBODIES

Kharchenko E.P.

I. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Computer analysis of primary structure for >3300 proteins has shown an opportunity for existence of global immune epitope continuum of protein relationships (IECPR) for eukaryotes, prokaryotes, and viruses. On the basis of IECPR, one may provide new interpretations for immune events, and in particular, to consider them as an additional factor determining poly- and autoreactivity of antibodies, and, respectively, extend the concept of regulatory functions of natural antibodies. For medical practice, the IECPR would be especially useful in cases of search for novel vaccines and immune diagnostic preparations.

Keywords: proteins, epitopes, antibodies, immune regulation, immune tolerance, vaccines

Адрес для переписки:

Харченко Евгений Петрович
ФГБУН «Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН
194223, Россия, Санкт-Петербург, пр. Тореза, 44.
Тел.: 8 (904) 338-22-80.
E-mail: neuro.children@mail.ru

Address for correspondence:

Kharchenko Yevgeny P.
Research Institute of Experimental Medicine
194223, Russian Federation, St. Petersburg,
Prospekt Toreza, 44.
Phone: 7 (904) 338-22-80.
E-mail: neuro.children@mail.ru

Образец цитирования:

Е.П. Харченко, «Иммуноэпитопный континуум родства белков, полиреактивность и аутореактивность антител» // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 4. С. 335-346.
doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-335-346

© Харченко Е.П., 2015

For citation:

E.P. Kharchenko, "Immune epitope continuum of the protein relationships, poly- and autoreactivity of antibodies", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2015, Vol. 17, no. 4, pp. 335-346. doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-335-346

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2015-4-335-346>

Посвящается памяти И.П. Ашмарина

Введение

Современные методы исследования открывают нам новые характеристики компонентов и процессов иммунной системы (ИС) и позволяют глубже понять их взаимную обусловленность. Рассмотрим, к примеру, два известных феномена ИС: полиреактивность и аутореактивность антител (Ат) и центральные механизмы формирования толерантного репертуара Т-клеток в тимусе.

Антитела, представленные 5 классами иммуноглобулинов (Ig), синтезируются разными линиями В-клеток и их индукция реализуется различными механизмами. В противоположность В2-клеткам, осуществляющим тимус-зависимый (иммуногенный) синтез Ig с более высокой специфичностью и переключение синтеза с IgM на IgG, В1-клетки секретируют преимущественно IgM без гипермутирования зародышевых генов Ig, а сам синтез Ig является спонтанным и конститутивным и независимым от Т-клеток, что обусловило их название – естественные Ат (ЕА). Независимо от их источника общим свойством Ig являются полиреактивность и аутореактивность, особенно в случае ЕА [31]. Еще 30 лет назад было признано, что и моноклональные Ат всегда полиспецифичны [36]. Соответственно, возникает вопрос: обусловлена ли полиаутореактивность Ат только их конформационной мобильностью или она определяется также свойствами самих белков, с которыми они наиболее часто взаимодействуют. Эта проблема остро стоит в случае поиска вакцины против вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), поскольку необходимые Ат с широким спектром нейтрализации вируса оказываются полиаутореактивными [15].

В организме центральные механизмы обеспечения ауто толерантного репертуара Т-клеток ИС основаны на положительной и отрицательной селекции Т-лимфоцитов в тимусе в процессе взаимодействия Т-клеточных рецепторов с главными комплексами гистосовместимости (МНС) классов I и II, загруженными пептидами (П) из белков, синтезированных в клетках тимуса. Следуя [41], эти П будут далее в контексте ИС именоваться также иммунными эпитопами (ИЭ). Сравнительно недавно установлено, что источником большинства ИЭ в тимусе является экспрессия в медуллярных эпителиальных клетках генов различных органов и тканей, названная беспорядочной экспрессией генов [12, 24]. Она осуществляется под контролем транскрипционного регулятора AIRE (от autoimmune regulator). В совокупности с базальной экспрессией генов самих этих клеток и других клеток тимуса (корковых

эпителиальных клеток, макрофагов и дендритных клеток) она служит источником ИЭ примерно из 2000-3000 белков разных органов и тканей, гены которых охватывают до 5% генома [12, 24]. Однако, не ясно, как экспрессия лишь малой части генома определяет в онтогенезе у млекопитающих единовременную ауто толерантность к большинству белков организма.

При ограниченности числа аллелей МНС у индивидуума и огромном множестве ИЭ распознавание их на уровне МНС априорно является сильно вырожденным. Первичные структуры ИЭ, связывающиеся с одним аллелем МНС, составляют мотив. В пределах мотива первичные структуры ИЭ существенно варьируют, и их родство к конкретному аллелю МНС обусловлено наличием в определенных позициях их первичной структуры якорных аминокислот, которыми они связываются с полостью МНС. Размеры ИЭ, распознаваемых МНС I и II, заметно отличаются, составляя, соответственно, 8-10 и 13-24 аминокислот. Не определяют ли размеры ИЭ особенности селекции CD4 и CD8 Т-лимфоцитов в тимусе и, соответственно, механизмы ауто толерантности? Не исключено, что между белками существует пептидный континуум родства (ПКРБ) и его частным проявлением служит иммуноэпитопный континуум родства белков (ИЭКРБ). Применительно к CD8 Т-лимфоцитам он мог бы проявляться в рассеивании в первичных структурах белков родственных нонапептидов (P₉) по принципу: один и тот же мотив родственных P₉ содержится во множестве разных белков, и каждый белок содержит множество разных мотивов ИЭ. Это позволило бы обеспечить презентацию большинства линейных ИЭ в белках экспрессированием в клетках тимуса малой части генома и, соответственно, селектировать подавляющее большинство аутореактивных клеток. Поскольку CD4 Т-лимфоцитами распознаются более длинные ИЭ, то очевидно, что вероятность селекции всех аутореактивных CD4 Т-лимфоцитов, например по P₁₄, на уровне тимуса, по сравнению с CD8 Т-лимфоцитами, будет меньшей, и их нейтрализация должна бы реализоваться периферическими механизмами толерантности.

Цель настоящего исследования состояла в выявлении с помощью компьютерного анализа существования (на уровне P₉ и P₁₄) ПКРБ для организмов различных ступеней эволюционного развития, рассматривая его как основу для ИЭКРБ и объясняя им не только особенности центральных механизмов толерантности, но и полиаутореактивность Ig, особенно ЕА. 25 лет назад Ашмарин И.П. и Фрейдлин И.С. [1] была высказана плодотворная гипотеза о регуляции физиологических функций ЕА. Позднее другие исследователи [4, 22] экспериментально

обосновали существование обязательного ауто-реактивного репертуара Ig, В- и Т-клеток и участие их в клеточном гомеостазе организма, противостоянии патогенам и патологических процессах. В рамках развиваемой концепции ИЭКРБ дополнительно рассматривается возможность проявления сетевой регуляции разных функций посредством Ig.

Материалы и методы

Для компьютерного анализа были использованы последовательности 3150 белков человека, охватывающие все ткани и органы, клеточные органеллы и межклеточное вещество, ферменты путей синтеза и метаболизма. В анализ были включены также 14 белков беспозвоночных (*Drosophila melanogaster*), 61 белок из 6 прокариот (*Escherichia coli*, *Bordetella pertussis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*) с разным содержанием ГЦ-пар в их геномах и 102 белка из 19 РНК- и ДНК-содержащих вирусов (ВИЧ, вирус гриппа, гепатитов А, В и С, кори, паротита, краснухи, полиомиелита, клещевого энцефалита Денге, Эбола, бешенства, желтой лихорадки, цитомегаловирус, аденовирус, вирус папилломы, простой герпес, синцитиально-респираторный вирус). Источником первичных структур белков служили доступные по Интернету базы данных (www.ncbi.nlm.nih.gov, www.nextprot.org, <http://viralzone.expasy.org>). Аргументация существования ИЭКРБ строилась на основе того, что совокупность ИЭ белков в организме является подмножеством множества всех возможных в белках пептидных фрагментов, равных по длине ИЭ. Поэтому необходимым условием для существования ИЭКРБ является существование ПКРБ. Для МНС I в качестве стандарта обычно принимается ИЭ длиной в 9 аминокислот (P_9), поэтому анализ в контексте Т-клеточного иммунитета был сосредоточен на выявлении P_9 -КМРБ. Так как первичная структура ИЭ в пределах каждого мотива может значительно варьировать, то условно родственными P принимались те из них, которые проявляли идентичность аминокислот по 5-9 позициям. Поскольку полость МНС II вмещает лишь P длиной в 13-14 аминокислот и концы P большей длины провисают вне торцов полости, не участвуя в иммунном узнавании, то применительно к МНС II анализировались лишь P длиной в 14 аминокислот (P_{14}) и условно родственными принимались те из них, что проявляли с P_{14} в других белках идентичность по 8-14 позициям. Для каждого белка в случае МНС I за общее число возможных в нем ИЭ принималась длина L белка, уменьшенная на 8, в случае же МНС II она уменьшалась на 13.

Для каждого белка подсчитывалось число (N) тех $P_{9(14)}$, к которым были обнаружены родственные $P_{9(14)}$ во всех других белках базы данных, и уровень родства между сравниваемыми $P_{9(14)}$ (т.е. число идентичных в них позиций аминокислотных остатков). В качестве одного из показателей (в %) родства (связности) каждого белка с другими белками по P_9 принималась величина $K = 100 \cdot N / (L-8)$, а по P_{14} — соответственно, $K = 100 \cdot N / (L-13)$. Среднее (K_{cp}) значений K всех белков базы данных, соответственно, по P_9 и P_{14} принималось за общую меру P_9 -КРБ и P_{14} -КРБ. Другим показателем, характеризующим связность каждого белка в ИЭКРБ, являлось число S других белков, в которых были обнаружены родственные $P_{9(14)}$ для данного белка.

Результаты

Выполненный анализ выявил P_9 -КРБ для белков человека и представителей из других таксонов. Проанализированные белки вне зависимости от их функционального назначения и таксономической принадлежности имели $K = 100\%$ с протеомом человека, и, соответственно, показатель связности для всех белков K_{cp} по P_9 достигал 100%. Примечательно, что в каждом белке все его P_9 имели по множеству «родственников» в других белках, и это может служить основой для поддержания в организме физиологического аутоотолерантного репертуара CD8 Т-лимфоцитов. Условием признания гомологичности (родства) P_9 было наличие у них не менее 5 идентичных аминокислот в самых различных позициях и их комбинациях. Неожиданностью оказалась не редкая встречаемость пар родственных P_9 с идентичными блоками длиной в 7-8 аминокислот, не говоря уже об идентичных блоках длиной в 5-6 аминокислот. Таблицы 1-3 иллюстрируют лишь некоторые примеры идентичных блоков в 7-8 аминокислот у сывороточного альбумина и разных белков ВИЧ1 и штамма вируса гриппа А H1N1 пандемии 2009 г. Столь протяженные идентичные последовательности в белках организмов разных таксонов трудно объяснить независимым их происхождением на разных ступенях эволюционного развития, но они вполне возможны за счет наследования существовавших у эволюционных предшественников блоков белков, чему способствует разорванность в организации генов эукариот в виде интронов и экзонов.

Что касается P_{14} -КРБ, то для него уровень связности белков K_{cp} имел меньшие значения, чем для P_9 -КРБ, — ~64% (интервал варьирования 32-99%). Значение S , отражающее для каждого белка число белков, с которыми он обнаруживал родство по P_{14} , варьировало от 32 до 1100. Для P_9 -КРБ значения S были существенно выше. В та-

ТАБЛИЦА 1. ПРИМЕРЫ ФРАГМЕНТОВ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА, ОБНАРУЖИВАЕМЫХ В ДРУГИХ БЕЛКАХ

Названия пар белков с указанием позиций идентичных фрагментов в них	Общий идентичный фрагмент
Сывороточный альбумин (458-464) Белок р21 вируса гепатита С (115-121)	SRNLGKV
Сывороточный альбумин (296-302) Афамин (292-298)	QDSISSK
Сывороточный альбумин (48-54) Церамидглюкозилтрансфераза (226-232)	LIAFAQY
Сывороточный альбумин (45-51) Макросиалин (335-341)	ALVLIAF
Сывороточный альбумин (166-172) Альфа-фетопротеин (164-170)	YEIARRHP
Сывороточный альбумин (330-336) Белок, подобный рецептору ФР* (431-437)	DLPSLAA
Сывороточный альбумин (259-265) Вакуолярный белок (459-465)	VSKLVTD

Примечание. * – ФРФ – фибробластный фактор роста.

ТАБЛИЦА 2. ПРИМЕРЫ ФРАГМЕНТОВ БЕЛКОВ ВИРУСА ГРИППА А, ОБНАРУЖИВАЕМЫХ В БЕЛКАХ ЧЕЛОВЕКА

Названия пар белков с указанием позиций идентичных фрагментов в них	Общий идентичный фрагмент
Гемагглютинин вируса гриппа А (440-447) Мышечный белок титин (3707-3714)	AELLVLE
Нуклеопротеин вируса гриппа А (88-94) Мышечный белок титин (2903-2909)	DPKKTGG
Белок РВ1 вируса гриппа А (584-590) Основной белок Y2 яичек (63-69)	QSKVGLL
Белок РВ2 вируса гриппа А (580-586) Калирин (274-280)	FQSLVPK
Белок РВ2 вируса гриппа А (682-688) Глипикан-1 (306-312)	GTSGVES
Белок РА вируса гриппа А (397-403) Септин-8 (13-19)	EPEPRSL
Белок РА вируса гриппа А (131-137) Дистрофин (1274-1280)	YLEKANK

таблице 4 приводится фрагмент данных анализа этих показателей по трем белкам человека: одного из наиболее консервативных в эволюции белка – гистона Н4, имеющего малую длину, сывороточного альбумина, имеющего наиболее часто встречающуюся длину белков, и тиреоглобулина, как представителя крупных белков. В нее включены также данные по вирусным белкам.

Из таблицы 4 видно, что в белках значения N, C и количества в Π_{14} идентичных аминокислот коррелировали с длиной L белка. Хотя приведенные в таблице 4 белки не содержат Π_{14} с идентичностью по 13 и 14 позициям, встречаемость таких Π_{14} среди белков использованной базы данных не была редкостью. Как и следовало ожидать, разнообразие и число мотивов ИЭ(П) в белках

определялись в значительной мере их длиной и, соответственно, наиболее крупные белки (например, тяжелая цепь миозина, тиреоглобулин, дистрофин) отличались наиболее сильной связностью, охватывая «родственностью» все тестированные нами белки, что иллюстрируется в таблице 4 на примере тиреоглобулина. Если у исследованных вирусных белков значение K по Π_9 -КРБ относительно белков человека было максимальным – 100%, то по Π_{14} -КРБ значение K было значительно меньше K_{cp} для самих белков человека. Для гемагглютинина вируса гриппа А он составлял 44%, для gp160 гликопротеина ВИЧ I – 37% и для полипротеина вируса гепатита С – 50%, что свидетельствует об их выраженной чужеродности для организма хозяина.

ТАБЛИЦА 3. ПРИМЕРЫ ФРАГМЕНТОВ БЕЛКОВ ВИЧ1, ОБНАРУЖИВАЕМЫХ В БЕЛКАХ ЧЕЛОВЕКА

Названия пар белков с указанием в них позиций идентичных фрагментов	Последовательность общих идентичных фрагментов
Гликопротеин gp120 ВИЧ1 (318-324) Убиквлин-4 (298-304)	REQFGNN
Гликопротеин gp120 ВИЧ1 (446-452) Ацетил-КоА-тиоэстераза 4 (328-334)	NWRSELY
Гликопротеин gp41 ВИЧ1 (128-134) Нефроцистин-4 (800-806)	TSLIHSL
Капсидный белок p24 ВИЧ1 (204-211) Белок ig-h3, индуцируемый ТРФβ (15-22)	ALGPAATL
Обратная транскриптаза ВИЧ1 (300-307) Белок 1 ядерного миотического аппарата (234-241)	ELELAENR
Белок nef ВИЧ1 (62-68) Плектин (773-779)	EEEEVGF
Белок vif ВИЧ1 (148-154) Энзим E2J1, конъюгирующий убиквитин (296-302)	LALAALI

Схематично фрагмент ИЭКРБ (или ПКРБ) по Π_9 (или Π_{14}) можно представить в виде графа (см. рис. 1), узлами которого (точки на графе) являются сами белки.

Каждый узел (белок) в графе может быть идентифицирован длиной (L) белка либо его первичной структурой. Соединяющие узлы графа ребра указывают на наличие у них родственных Π (или ИЭ), а числовые значения N над ребрами (на рисунке 1 в качестве примера условно представлены N только на двух ребрах) отражают число таких родственных Π_9 (или Π_{14}) у соответствующей пары белков. Очевидно, что число ребер (их плотность) в графе для Π_9 будет существенно выше, чем в графе для Π_{14} . Полезность такого представления ИЭКРБ в виде математического объекта в компьютерном исполнении заключается не только в наглядности, но и в том, что оно позволяет прогнозировать сложную сеть перекрестных реакций Ат и иммунорегуляторную связность белков.

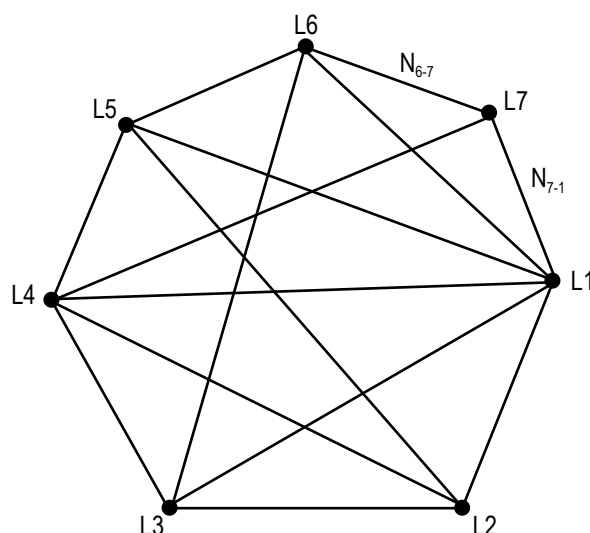


Рисунок 1. Схематичное представление ИЭКРБ в виде графа

ТАБЛИЦА 4. ХАРАКТЕРИСТИКИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ Π_{14} В НЕКОТОРЫХ БЕЛКАХ ЧЕЛОВЕКА И ВИРУСОВ

Белки	L	N	C	Число родственных Π_{14}						
				8*	9*	10*	11*	12*	13*	14*
Гистон H4	103	56	61	210	7	0	0	0	0	0
Альбумин сывороточный	620	324	154	418	50	23	6	4	0	0
Тиреоглобулин	2768	1290	870	2564	151	31	11	6	0	0
Гемагглютинин вируса гриппа А	566	244	168	418	38	3	0	0	0	0
Гликопротеин gp160 ВИЧ1	857	316	260	572	18	0	0	0	0	0
Полипротеин вируса гепатита С	3011	1486	1109	3917	298	21	0	0	0	0

Примечание. L – длина белка в аминокислотах, %. N – число Π_{14} в белке, к которым обнаружены родственные Π_{14} в других белках. C – число других белков, в которых обнаружены родственные Π_{14} для данного белка. * – количество идентичных аминокислот в родственных Π_{14} .

Обсуждение

Оценивая результаты выполненного анализа, можно утверждать, что они не противоречат гипотезе о существовании среди экспрессируемых в клетках тимуса белков ПКРБ, в рамках которого мог бы реализоваться ИЭКРБ для обеспечения центральных механизмов аутоотолерантности ИС как в контексте МНС I, так и МНС II. Выявленные ПКРБ и как его частное проявление ИЭКРБ побуждают обсудить их в двух аспектах. Первый из них связан с возникновением и формированием ПКРБ и его проявлением в ИЭКРБ, второй — с возможными проявлениями ИЭКРБ и медицинскими его приложениями

Что касается возникновения и формирования ПКРБ, то следует заметить, что реализованное в эволюции многообразие белковых последовательностей существенно меньше потенциально возможного, что, по-видимому, объясняется происхождением ныне существующих белков из сравнительно небольшого числа предковых генов. Принципиально важным моментом в механизмах возникновения разнообразия белков является то, что в числе основных способов увеличения размеров и числа белков оказались генные дубликации и мозаичные комбинации, причем большинство генов белков являются разорванными и составленными из разного числа экзонов и интронов. Сопоставление первичных структур ряда белков показало, что они обнаруживают блочное родство, т.е. их последовательности родственны не по всей длине, а лишь по отдельным протяженным блокам, причем разветвленная сеть блочного родства охватывает белки, глубоко различающиеся по своим функциям. Соответствие размеров экзонов в разорванных генах функциональным доменам белков дает основание полагать, что полипептиды представляют собой набор фрагментов с различными функциями, которые эволюция по непонятным пока правилам собирает как одно структурно-функциональное целое [2]. ИЭ не являются каким-то обособленным подмножеством пептидных фрагментов белков, и их рассеянность и повторяемость в разных белках лишь отражает особенности возникновения и эволюции белков.

Адаптивная ИС (АИС) возникла на уровне позвоночных, намного позднее формирования основных функциональных систем и вовлеченных в них белков. Предсуществование глобального ПКРБ, охватывающего организмы разных ступеней эволюционного развития, обрекло АИС формироваться и функционировать на предуготовленном ей ИЭКРБ, который вносит важный вклад в такие проявления Ig, как полиреактивность и аутореактивность в отношении белков. Полиреактивность Ig и существование самого ИЭКРБ по существу является

проявлением функциональной вырожденности. В широком аспекте функциональная вырожденность определяется как способность элементов, которые структурно различны, выполнять одинаковые функции либо определять одно и то же состояние. В случае же выполнения одной и той же функции структурно идентичными элементами говорят об избыточности. Особенность функциональной вырожденности заключается в том, что она может реализовываться в одной и той же либо другой функции в зависимости от контекста, в котором она реализуется [13]. Она пронизывает все уровни биологической организации, и ее ярким примером является, конечно, вырожденность генетического кода. Она составляет также основу функционирования и врожденной, и адаптивной ИС.

Конечно же, полиспецифичность не является привилегией Ig в ИС. Любой ИЭ может быть распознан Т-клеточными рецепторами нескольких клонов лимфоцитов, в то же время любой клон лимфоцитов способен распознавать множество ИЭ [9, 14, 26, 37, 42]. Открытие семейства TLR, на первый взгляд, решало для иммунологов проблему, связанную с распознаванием «своего» от «несвоего» врожденной ИС, согласуясь с концепцией существования в ее клетках рецепторов к молекулярным инвариантам (липополисахаридами, тейхоевые кислоты, их нуклеиновые кислоты, формилметиониловые пептидные фрагменты, маннаны, пептидогликаны) отдельных таксонов микроорганизмов [18]. Но впоследствии реальность оказалась весьма сложной и неопределенной, поскольку открытые вслед за семейством TLR цитозольные семейства RLR и NLR, как и другие ассоциированные с мембранной рецепторы (лектины, маннозный рецептор и Дектин I), CD14 (липополисахаридсвязывающий белок), пептидогликанраспознающие белки, также важны для распознавания широкого круга патогенов [10]. Кроме того, представления о специализации распознающих патоген-ассоциированные паттерны рецепторов подрываются тем, что как Toll-подобные, так и NLR рецепторы могут быть активированы и ингибированы удивительно широким спектром молекул. Для наиболее подробно изученных TLR2 и TLR4 число таковых для каждого из них составляет несколько десятков, причем некоторые из них оказываются общими для обоих рецепторов, а источниками их служат вирусы, прокариоты, растения, животные (включая множество белков хозяйского организма) либо синтетические производные [19]. Комбинированная активация TLR может повлечь разные эффекты: комплементарные, синергетические и антагонистические [20, 27].

То, что для P_9 -КРБ и P_{14} -КРБ и соответствующим им ИЭКРБ характерна разная степень



Рисунок 2. Некоторые возможные проявления ИЭКРБ

связности белков по ИЭ, можно было бы объяснить прежде всего различиями размеров P_9 и P_{14} и, соответственно, большим отражением в P_{14} уникальности первичных структур белков. Естественно задать вопрос: нужен ли более высокий уровень связности ИЭ в белках в рамках P_{14} -КРБ? Учитывая, что циркулирующие клетки ИС с регуляторными функциями способны осуществлять надзор за аутореактивными клетками на периферии, что часть белков скрыта в тканях, не поступая в циркуляцию, и ряд органов (например, мозг, печень, яички, ногти) обладает иммунной привилегией, достижение максимального уровня охвата ИЭ в P_{14} -КРБ было бы излишеством, чего природа всегда избегает. При максимальном уровне связности белков по P_{14} -КРБ узнавание «не своего» было бы затруднительным и даже невозможным. Присутствие в организме аутореактивных как ЕА, так Т- и В-клеток, характерно и считается даже обязательным практически для всех здоровых лиц с самого рождения [5, 23] и сегодня не рассматривается как несомненный маркер развивающегося аутоиммунного процесса. Им отводится важная роль в поддержании тканевого гомеостаза и активном участии в очищении организма от отмирающих под воздействием разных механизмов [40].

Сводка некоторых возможных проявлений ИЭКРБ в функционировании ИС приведена

на рисунке 2, и далее по ним будут приведены короткие комментарии.

Приступая к этой части обсуждения, следует подчеркнуть, что толерантность ИС является сложным механизмом, слагаясь из соучастия различных процессов на разных уровнях. Кроме того, существующая парадигма о селекции в тимусе Т-лимфоцитов, обладающих низкой аффинностью к комплексам МНС-П, и поддержании через нее физиологического аутоотолерантного репертуара CD4 и CD8 Т-лимфоцитов нуждается в расширении, поскольку не объясняет существование минорных линий (среди которых линия Т-регуляторных клеток) лимфоцитов, формирующихся также в тимусе и обладающих таким общим свойством, как необходимость в сильной активации их Т-клеточных рецепторов, реализуемой их высокой аффинностью к комплексам МНС-П [35]. Хотя бы поэтому автор далек от мысли дать на основе ИЭКРБ исчерпывающее объяснение рассматриваемых ниже феноменов.

Возвращаясь к поставленному вопросу относительно достаточности 2000-3000 белков в медуллярных эпителиальных клетках тимуса как источников ИЭ для реализации центральных механизмов аутоотолерантности, можно полагать, что, учитывая как проявление нормы наличие в циркуляции определенной доли аутореактивных клеток, P_9 -КРБ белков позволяет обеспе-

читать организм в основном аутоотолерантным репертуаром Т-CD8 лимфоцитов. Очевидно лишь то, что «неполнота» связности по P₁₄-КМРБ не противоречит возникновению аутоиммунных состояний. Наличие же аутореактивных клеток в циркуляции наиболее вероятно прежде всего из-за «неполноты» охвата всех ИЭ. Это подтверждается при паранеопластической нейродегенерации, проявляющейся неврологическими нарушениями, которые развиваются у пациентов со злокачественными опухолями (чаще всего при раке молочной железы и яичников, мелкоклеточном раке легких) и обусловлены эффективным противоопухолевым иммунным ответом против антигенов (Аг) раковых клеток, которые в норме экспрессируются исключительно в мозгу. Их обозначают как онконейральные Аг. Индуцированный онконейральными Аг иммунный ответ нередко супрессирует рост опухоли. Успешный иммунный ответ и сами опухоли не были бы замечены, если бы иммунные клетки, первоначально распознающие онконейральные Аг в опухоли, не проникали бы в мозг, вызывая аутоиммунную реакцию против нейронов, экспрессирующих те же Аг, что и возникшая опухоль, и соответствующую неврологическую симптоматику [3, 30].

Онкогенез сопровождается появлением трех типов Аг в опухоли: «неоАг», «модифицированных аутоАг» и собственных Аг (маркеры пролиферации и дифференциации, экспрессируемые обычно в эмбриогенезе). Ответ на них ИС часто оказывается слабым и неэффективным для подавления опухоли. Одним из объяснений этому может служить обретение опухолью механизмов избегания и супрессии ИС и отсутствием соответствия Аг опухоли критериям иммуногенности [29]. Но следует иметь в виду прежде всего то, что рак развивается как часть своего, и в организме разворачиваются различные сценарии взаимодействия опухоли и ИС, обусловленные эпигенетическими наслоениями, самой локализацией (происхождением) опухоли и тем, в какой степени ИЭ ассоциированных с опухолью Аг представлены в ИЭКРБ до возникновения опухоли.

Проявление ИЭКРБ при инфекциях не будет простым и однонаправленным и зависит от отношения патоген-хозяин. Одни инфекционные агенты «приходят и уходят», оставляя пожизненный иммунитет, другие, как, например, вирус гриппа, многократно «приходят и уходят», преодолевая временный иммунитет к ним благодаря быстрому мутированию их генома. Возбудители хронических инфекций «вторгаются и поселяются», вызывая в организме, как в случае ВИЧ или вируса гепатита С, необратимые или трудно обратимые состояния, не контролируемые ИС. Одной из причин этого может служить то, что инфекционный патоген наделен специальными механизмами, позволяющими ему избегать ИС хозяина. Другая причина связана непосредствен-

но с ИЭКРБ. В частности, максимальный уровень связности вирусных белков с белками человека по P₉ должен бы обуславливать слабую «видимость» их для CD8 Т-лимфоцитов, поскольку из организма элиминируются способные к их распознаванию CD8 Т-лимфоциты, и лишь частичную распознаваемость P₁₄ как чужеродных CD4 Т-лимфоцитами. Это находится в согласии с данными о формировании стойкого иммунитета к вирусам, которые «поражают и уходят», за счет гуморального иммунитета [28], опосредуемого, как известно, через участие CD4 Т-лимфоцитов, и с коллизиями при поиске вакцин, способных индуцировать наряду с гуморальным иммунитетом CD8 клеточный ответ. Эти поиски остаются безуспешными против тех вирусов, которые «вторгаются и поселяются», (в частности против ВИЧ), т.е. патогенов, вызывающих хронические инфекции. Лишь частичная распознаваемость ИЭ вирусных белков как чужеродных CD4 Т-лимфоцитами сужает их потенциал реагирования и объясняет феномен иммунной доминантности в аспекте способности ИС реагировать лишь на малую долю ИЭ из их большого множества.

В этой связи нельзя не заметить, что в контексте гипотезы об ИЭКРБ выбор P из протеома патогена в качестве потенциальных кандидатов вакцин уже на самых ранних этапах эксперимента должен быть обоснован хотя бы тем, что они не охвачены ИЭКРБ. Кажущаяся с первого взгляда привлекательной идея создания клеточных вакцин, специфичных к строго определенному набору ИЭ, чревата опасностью из-за возможности индукции ими аутоиммунной реакции у реципиента. В русле «здорового смысла» кажутся и попытки ретровакцинологии преодолеть неудачи с поисками вакцин против ВИЧ и вируса гриппа через индукцию иммунитета подобранными консервативными ИЭ белков этих вирусов, основанного на образовании Ат с высокой авидностью и широким спектром действия и нейтрализующих многие штаммы соответствующих вирусов [36]. Но нейтрализующие Ат с широким спектром действия специфичны к консервативным фрагментам белков вирусов, которые часто оказываются гомологичными фрагментам белков хозяина и характеризуются недостаточной иммуногенностью [16, 21]. Редкая встречаемость реакции на них ИС объясняется, по-видимому, предсуществующей толерантностью, а образование к ним Ат сопряжено с опасностью возникновения аутоиммунитета. Иммунодоминантные же вирусные эпитопы часто являются высокомультиплетными, не охвачены ИЭКРБ белков человека, а образующиеся к ним Ат не обладают нейтрализующей активностью.

В контексте ИЭКРБ следует осторожно оценивать возможный вклад гуморального и клеточ-

ного ответов АИС в отношении внутриклеточных патогенов различного происхождения. При существовании всеобъемлющего по P_0 и частично по P_{14} ИЭКРБ возникший в умах иммунологов конструкт «свой-несвой» предстает как размытое «понятие» для ИС. Для реакции ИС на Аг, согласно критериям иммуногенности [29], важны его количество, выраженные молекулярные отличия от предсуществовавшего в организме континуума Аг и скорость возникновения новой антигенной модификации. Иными словами, каждый эффекторный ответ ИС обусловлен сильным антигенным нарушением, т.е. внезапным возникновением в организме паттернов Аг, которые сильно отличаются от того континуума Аг, с которым рецепторы клеток ИС непрерывно взаимодействовали ранее. В случае, например, ВИЧ не выполняется ни один из упомянутых критериев: в 70-80% случаев достаточно одного вириона либо инфицированной им клетки, для того чтобы установилась продуктивная клиническая инфекция, т.е. инфекция реализуется при участии предельно минимального количества вирионов, а выраженный ответ пораженной ИС на инфекцию развертывается, когда вирусом оказывается поражено множество клеток и органов хозяина с формированием практически не устранимого резервуара вируса [34].

Прогнозирование реакции ИС индивидуума на ИЭ патогена осложняется многочисленностью гаплотипов МНС, выявленной в последние годы размытостью путей представления Аг через МНС I и МНС II, а также особенностями иммунопротеасом. Обычно МНС I связывают П (из белков эндогенного происхождения), генерируемые протеасомами, в эндоплазматическом ретикулуме, а МНС II комплексируют с генерированными лизосомным протеолизом П из эндоцитированных либо фагоцитированных белков, т.е. экзогенных Аг. Однако оба МНС имеют доступ к экзогенным и эндогенным Аг, и презентацию МНС I П из экзогенных белков, интернализированных эндоцитозом или фагоцитозом, называют кросс-презентацией [7, 8]. Сам же спектр образованных ИЭ будет определяться составом протеаз в лизосомах и иммунопротеасомах и условиями протекания процесса протеолиза [6, 33]. К тому же, антителогенез запускается координированным узнаванием эпитопа рецепторами В-клеток, которые распознают его трехмерную структуру, и рецепторами хелперных Т-клеток, узнающими линейную структуру эпитопа.

Как проявление следствия существования ИЭКРБ в организме, каждое аутоиммунное заболевание, помимо поражения ИС главной мишени, должно сопровождаться поражением ею в различной степени и других мишеней, иммунно связанных с главной, то есть обязательным

атрибутом аутоиммунных заболеваний должна бы быть коморбидность, что подтверждается их клинической картиной. Эта коморбидность, по-видимому, будет определяться не только нарушением функции белка-мишени ИС и функциональной связностью его с другими белками, но и изменением функций тех белков, которые имеют общие ИЭ с главным белком-мишенью, из-за перекрестных иммунных эффектов. Нельзя не упомянуть, что чувствительность каждого иммунного теста на аутоиммунное заболевание будет варьировать в зависимости от иммунной связности анализируемой им белка-мишени и, в принципе, в аспекте ИЭКРБ 100%-ная специфичность иммунного теста не достижима. Сегодня уже имеются возможности оценивать иммунологические тесты на микропанелях, содержащих до 10000 образцов белков и позволяющих получать близкие к истинным показатели их чувствительности и специфичности.

В последние годы представления о роли ИС в организме существенно усложнились и растет поток сообщений о вовлеченности ее в регуляцию различных физиологических функций. Особенно усилился интерес к вовлеченности в них ЕА. Первоначально исследование ЕА было сосредоточено главным образом на преобладающем среди них IgM и им объяснялись многочисленные эффекты ЕА. Новые данные о IgG и IgA ЕА свидетельствуют о том, что их роль в эффектах ЕА нельзя игнорировать. Тестирование специфичности IgG ЕА на микропанели почти из 10000 белков выявило их взаимодействие с более 1000 белками, зависимость состава IgG ЕА от возраста, пола и имеющегося патологического состояния. Пациенты с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона и рассеянным склерозом имели статистически значимое снижение IgA ЕА по сравнению с контрольными лицами того же возраста и пола. Профиль сывороточных IgG аутоантител (ААт) уникален для каждого индивидуума и удивительно стабилен во времени. Количество, разнообразие и явная эволюционная консервативность профиля IgG ААт предполагает существование у них определенной не распознанной функции [25]. Сравнение естественных ААт к миелопероксидазе и ААт к ней при микроскопическом полиангите показало, что первые содержатся в низких титрах, обладают более низкой avidностью, не содержат фракцию IgG3, слабее ингибируют миелопероксидазу и вызывали значительно меньшую реакцию нейтрофилов. Эти особенности, по-видимому, позволяют непатогенное сосуществование в сыворотке миелопероксидазы с естественными ААт к ней [43]. В отсутствие IgG ААт к миелину нарушается регенерация аксонов после их повреждения [39]. Моноклональные IgM, выделенные из репертуара ЕА и специфичные

к разным компонентам нервной системы, также способствуют регенерации аксонов, что послужило основанием предложить их для терапии рассеянного склероза [32]. Дети с аутизмом имели значительно пониженные уровни IgG и IgM, и это снижение коррелировало со степенью их поведенческих отклонений [17]. ААт к белку теплового шока Hsp-60 являются компонентом ЕА уже у новорожденных детей и являются независимым врожденным фактором риска атеросклероза у взрослых [38]. У здоровых субъектов присутствуют ААт также к протеиназе 3 и базальной мембране почечных гломерул [11]. Мощные иммуномодуляторные эффекты описаны у IgA [32].

Физиологическая роль ААт сегодня уже не нуждается в подтверждении, их многочисленность не вызывает сомнения. Для некоторых из них выявлены ключевые мишени их действия и конкретное участие как в физиологических процессах, отличных от иммунных, так и в патогенезе различных заболеваний, т.е. ЕА являются активными соучастниками глобального регуляторного континуума, под которым можно понимать совокупность всех регуляторных систем организмов, способных реагировать на возникающие внешние и внутренние стимулы. По сравнению с другими регуляторами, как подчеркивается Ашмариным и Фрейдлин в их гипотезе [1], они способны «к долговременной коррекции уровня тех или иных физиологических и биохимических процессов», что обусловливается сроками их существования и пожизненного конститутивного синтеза. В аспекте рассматриваемого концепта ИЭКРБ существование каких других особенностей ЕА как регуляторов можно было бы предположить?

Известные умеренная аффинность ЕА и их многочисленность, с одной стороны, и существование ИЭКРБ и обратимость связывания Ат с Ag, с другой стороны, позволяют, помимо долговременной регуляции, реализовать с участием ЕА и динамичную регуляцию. Последняя может проявляться множеством сценариев, три из которых для простоты рассмотрим на уровне белков. Во-первых, одно и то же ААт может по причине существования ИЭКРБ связываться с разными белками и длительность контакта (динамичность ассоциации и диссоциации) будет определяться аффинностью данного ААт к ИЭ в белке. Само взаимодействие ААт с белком может проявляться не только во включении или выключении функции белка, но и модулировать уровень его активности. Во-вторых, один и тот же белок может содержать несколько разных ИЭ для связывания с разными ААт, каждое из которых может по-разному модулировать функцию белка. Обратимость и последовательность связывания белка с разными ААт будут менять во времени

профиль активности белка, который в значительной степени будет зависеть от концентраций ААт. Если долговременная коррекция состояния физиологического процесса привязана к какому-то одному ААт, то динамичная коррекция будет определяться множественностью имеющихся ААт и составом ИЭ в белке. В-третьих, поскольку между белками и ААт поддерживаются отношения «один ко многим» и «многие к одному», то существование родственных ИЭ в разных белках позволяет одним и тем же ААт вызвать многоуровневые изменения во множестве белков, которое можно рассматривать как динамичную сеть со связностью ее компонентов, определяемой иммунной регуляцией. Выявление и анализ таких сетей представляется еще более трудным, чем анализ антиидиотипических сетей. Очевидно, что концепт динамичной регуляции Ат физиологических функций предполагает существование сложной иммунной сети взаимодействий в организме позвоночных и признание в живых системах таких процессов и явлений, которые в физике уже более 100 лет назад, благодаря вкладу Эйнштейна, воспринимались как находящиеся за пределами человеческого восприятия и жизненного опыта, открытие которых невозможно без предшествующих логических построений, и лишь основанные на них эксперименты способны подтвердить реальность этих процессов.

Завершая обсуждение, нельзя не заметить, что при этой удивительной размытости и стохастичности в функционировании ИС с ее вырожденностью иммунного узнавания кажется таинственным, каким образом она проявляет поразительную специфичность на операционном уровне, дарующую большинству из нас защиту в течение долгих лет в этом непрерывно меняющемся мире патогенных микроорганизмов.

В заключение хотелось бы отметить, что современная иммунология располагает возможностями углубиться в анализ одиночной клетки и охарактеризовать сложный состав рецепторов В- или Т-клеток и репертуар Ат, анализировать накопившиеся огромные базы данных, привлекая вычислительные ресурсы для многомерного анализа ИС. Примененный нами компьютерный анализ последовательностей нескольких тысяч белков является примером такого многомерного анализа. Он показал возможность существования глобального ИЭКРБ, на основе которого можно дать новые трактовки различных феноменов ИС и, в частности, рассматривать его как дополнительный фактор, обуславливающий полиреактивность и аутореактивность Ат, и, соответственно, расширить концепцию о регуляторной функции ЕА. В практических медицинских приложениях опора на существование ИЭКРБ была бы особенно полезной в случае поиска вакцин и иммунодиагностикумов.

Список литературы / References

1. Ашмарин И. П., Фрейдлин И. С. Гипотеза об антителах как новейших регуляторах физиологических функций, созданных эволюцией. Журнал эволюционной биохимии и физиологии, 1989. Т. 25, № 2. С. 176-181. [Ashmarin I.P., Freidlin I.S.. Hypothesis on antibodies as the latest regulators of physiological functions created by evolution. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii = Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, 1989, Vol. 25, no. 2, pp. 176-181. (In Russ.)]
2. Харченко Е.П. Эволюционные аспекты оценки возможного числа и источников белковых регуляторов в организме. Журнал эволюционной биохимии и физиологии, 1988. Т. 24. С. 240-249. [Kharchenko E.P. Evolutionary aspects of evaluation of possible number and sources of protein regulators in the organism. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii = Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, 1989, Vol. 25, no. 2, pp. 240-249. (In Russ.)]
3. Albert M.L., Darnell R.B. Paraneoplastic neurological degenerations: keys to tumor immunity. *Nat. Rev. Cancer*, 2004, Vol. 4, no. 1, pp. 36-44.
4. Avrameas S. Natural autoantibodies: from 'horror autotoxicus' to 'gnothi seauton'. *Immunol Today*, 1991, Vol. 12, pp. 154-159.
5. Avrameas S., Selmi C. J. Natural autoantibodies in the physiology and pathophysiology of the immune system. *Autoimmun.*, 2013, Vol. 41, pp. 46-49.
6. Basler M., Kirk C. J., Groettrup M. The immunoproteasome in antigen processing and other immunological functions. *Current Opinion in Immunology*, 2012, Vol. 25, pp. 1-7.
7. Blum J.S., Wearsch P.A., Cresswell P. Pathways of Antigen Processing. *Annu. Rev. Immunol.*, 2013, Vol. 31, pp. 443-473.
8. Chemali M., Radtke K., Desjardins M., English L. Alternative pathways for MHC class I presentation: a new function for autophagy. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2011, Vol. 68, pp. 1533-1541.
9. Cohen I.R., Hershberg U., Solomon S. Antigen-receptor degeneracy and immunological paradigms. *Mol. Immunol.*, 2004, Vol. 40, pp. 993-996.
10. Crozat K., Vivier E., Dalod M. Crosstalk between components of the innate immune system: promoting anti-microbial defenses and avoiding immunopathologies. *Immunological Reviews*, 2009, Vol. 227, pp. 129-149.
11. Cui Z., Zhao M.H., Segelmark M., Hellmark T. Natural autoantibodies to myeloperoxidase, proteinase 3 and the glomerular basement membrane are present in normal individuals. *Kidney Int.*, 2010, Vol. 78, pp. 590-597.
12. Derbinski J., Gäbler J., Brors B. Promiscuous gene expression in thymic epithelial cells is regulated at multiple levels. *JEM*, 2005, Vol. 202, no. 1, pp. 33-45.
13. Edelman G.M., Gaily J.A. Degeneracy and complexity in biological systems. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.*, 2001, Vol. 98, pp. 13763-13768.
14. Eisen H.N., Chakraborty A.K. Evolving concepts of specificity in immunereactions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, Vol. 107, pp. 22373-2277.
15. Esparza J. A brief history of the global effort to develop a preventive HIV vaccine. *Vaccine*, 2013, Vol. 31, pp. 3502-3518.
16. Haynes B.F., Moody M.A., Alam M., Bonsignori M., Verkoczy L., Ferrari G., Gao F., Tomaras G.D., Liao H.-X., Kelsoe G. Progress in HIV-1 vaccine development. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 134, pp. 3-10.
17. Heuer L., Ashwood P., Schauer J., Goines P., Krakowiak P., Hertz-Picciotto I., Hansen R., Croen L.A., Pessah I.N., Van de Water J. Reduced levels of immunoglobulin in children with autism correlates with behavioral symptoms. *Autism. Res.*, 2008, Vol. 1, pp. 275-283.
18. Hoffmann J.A., Kafatos F.C., Janeway C.A., Ezekowitz R.A. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science*, 1999, Vol. 284, pp. 1313-1318.
19. Kang J.Y., Lee Jie-Oh. Structural biology of the Toll-like receptor family. *Annu. Rev. Biochem.*, 2011, Vol. 80, pp. 917-941.
20. Kawai T., Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity*, 2011, Vol. 34, pp. 637-650.
21. Klein F., Mouquet H., Dosenovic P., Scheid J., Scharf L., Nussenzweig M.C. Antibodies in HIV-1 Vaccine Development and Therapy. *Science*, 2013, Vol. 341, no. 6151, pp. 1199-1204.
22. Lacroix-Desmazes S., Kaveri S.V., Mouthon L., Ayoub A., Malanchere E., Coutinho A., Kazatchkine M. Selfreactive antibodies (natural autoantibodies) in healthy individuals. *J. Immunol. Methods*, 1998, Vol. 216, pp. 117-137.
23. Madi A., Bransburg-Zabary S., Kenett D.Y., Ben-Jacob E., Cohen I.R. The natural autoantibody repertoire in newborns and adults: a current overview. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2012, Vol. 750, pp. 198-212.
24. Mathis D., Benoist C. Aire. *Annu. Rev. Immunol.*, 2009, Vol. 27, pp. 287-312.
25. Nagele E.P., Han M., Acharya N.K., DeMarshall C., Kosciuk M.C., Nagele R.G. Natural IgG autoantibodies are abundant and ubiquitous in human sera, and their number is influenced by age, gender, and disease. *PLoS ONE*, 2013, Vol. 8, no. 4, e60726.
26. Notkins A.L. Polyreactivity of antibody molecules. *Trends Immunol.*, 2004, Vol. 25, pp. 174-179.
27. Paust S., Senman B., von Andrian U.H. Adaptive immune responses mediated by natural killer cells. *Immunological Reviews*, 2010, Vol. 235, pp. 286-296.

28. Plotkin S.A. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2010, Vol. 17, pp. 1055-1065.
29. Pradeu T., Carosella E.D. On the definition of a criterion of immunogenicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, Vol. 103, pp. 17858-17863.
30. Roberts W.K., Darnell R.B. Neurobiology of the paraneoplastic neurological degenerations. *Cur. Opinion Immunol.*, 2004, Vol. 16, no. 5, pp. 616-622.
31. Rothstein T.L., Griffin D.O., Holodick N.E., Quach T.D., Kaku H. Human B-1 cells take the stage. *Annals of the New York Academy of Sciences*, (2013), Vol. 1285, pp. 97-114.
32. Schwartz-Albiez R., Monteiro R.C., Rodriguez M., Binder C.J., Shoefeld Y. Natural antibodies, intravenous immunoglobulin and their role in autoimmunity, cancer and inflammation. *Clinical and Experimental Immunology*, 2009, Vol.158, Suppl. 1, pp. 43-50.
33. Sijts E.J.A.M., Kloetzel P.-M. The role of the proteasome in the generation of MHC class I ligands and immune responses. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2011, Vol. 68, pp. 1491-1502.
34. Smith P.L., Tanner H., Dalgleish A. Developments in HIV-1 immunotherapy and therapeutic vaccination. *F1000Prime Reports*, 2014, Vol. 6, p. 43. doi: 10.12703/P6-43. eCollection 2014
35. Sritesky G. L., Jameson S.C., Hogquist K. A. Selection of self-reactive T cells in the thymus. *Annu. Rev. Immunol.*, 2012, Vol. 30, pp. 95-114.
36. Van Regenmortel M. An outdated notion of antibody specificity is one of the major detrimental assumptions of the structure-based reverse vaccinology paradigm, which prevented it from helping to develop an effective HIV-1 vaccine. *Frontiers in Immunology*, 2014, Vol. 5, pp. 1-8.
37. VanRegenmortel M.H.V. Specificity, polyspecificity and heterospecificity of antibody-antigen recognition. *J. Mol. Recognit.*, 2014, Vol. 27, pp. 627-639.
38. Varbiro S., Biro A., Cervenak J., Cervenak L., Singh M., Banhidy F., Sebestyen A., Füst G., Prohászka Z. Human anti-60 kD heat shock protein autoantibodies are characterized by basic features of natural autoantibodies. *Acta Physiologica Hungarica*, 2010, Vol. 97, no. 1, pp. 1-10.
39. Vargas M.E., Watanabe J., Singh S.J., Robinson W.H., Barres B.A. Endogenous antibodies promote rapid myelin clearance and effective axon regeneration after nerve injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, Vol. 107, pp. 11993-11998.
40. Vas J., Gronwall C., Silverman G.J. Fundamental roles of the innate-like repertoire of natural antibodies in immune homeostasis. *Frontiers in Immunology*, 2013, Vol. 4, Article 4-2.
41. Vita R., Zarebski L., Greenbaum J.A., Emami H., Hoof I., Salimi N., Damle R., Sette A., Peters B. The Immune epitope database 2.0. *Nucleic Acids Res.*, 2010, Vol. 38. Database issue., D854-D862.
42. Wucherpfennig K.W., Allen P.M., Celada F., Cohen I.R., DeBoer R., Garcia K.C., Goldstein B., Greenspan R., Hafler D., Hodgkin P., Huseby E.S., Krakauer D.C., Nemazee D., Perelson A.S., Pinilla C., Strong R.K., Sercarz E.E. Polyspecificity of Tcell and B cell receptor recognition. *Semin. Immunol.*, 2007, Vol. 19, pp. 216-224.
43. Xu P.-C., Cui Z., Chen M., Hellmark T., Zhao M.-H. Comparison of characteristics of natural autoantibodies against myeloperoxidase and anti-myeloperoxidase autoantibodies from patients with microscopic polyangiitis. *Rheumatology*, 2011, Vol. 50, pp. 1236-1243.

Автор:

Харченко Е.П. — д.б.н., ведущий научный сотрудник,
ФГБУН «Институт эволюционной физиологии
и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург,
Россия

Author:

Kharchenko E.P., PhD, MD (Biology), Leading Research
Associate, I. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and
Biochemistry, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg,
Russian Federation

Поступила 01.03.2015

Отправлена на доработку 15.03.2015

Принята к печати 19.03.2015

Received 01.03.2015

Revision received 15.03.2015

Accepted 19.03.2015