



УДК 577.217.32

Л. Л. Сидорик

БЕЛКОВЫЙ СИНТЕЗ И АУТОИММУНИТЕТ

В обзоре приведены литературные данные об особенностях аутоантителогенеза к некоторым компонентам аппарата трансляции. Рассмотрены примеры обнаружения аутоантител к аминоксил-тРНК синтетазам, рибосомам и рибосомным белкам при определенных аутоиммунных патологиях, частично охарактеризованы их свойства в сравнении со структурно-функциональными особенностями аутоантител к другим типам клеточных RNP — как цитоплазматических, так и ядерных. Представлены основные гипотезы происхождения аутоантител и их функционального значения в норме и при иммунопатологиях.

Способность организмов отличать «свое» от «чужого» существует уже сотни миллионов лет, однако лишь у позвоночных лимфатическая система сформировалась в морфологическую основу иммунной системы. Иммунная система позвоночных осуществляет распознавание чужеродных субстанций, обеспечивая иммунитет — защиту от бактерий, вирусов и простейших, элиминацию отмирающих и мутировавших собственных клеток, противораковую защиту организма.

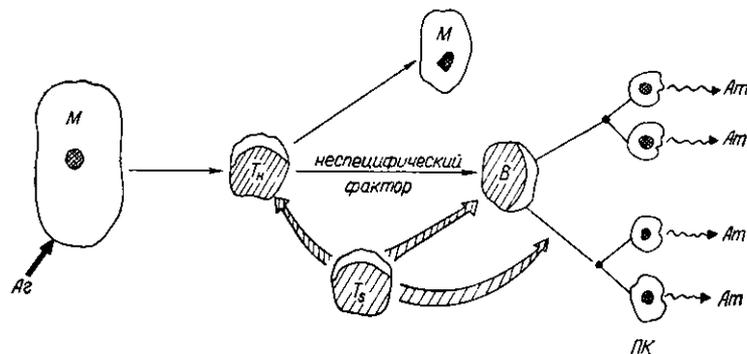
Дифференцирование «своих» и «не своих» антигенных субстанций является фундаментальной характеристикой иммунного ответа. Вследствие этого «чужое» разрушается, а «свое» — сохраняется. В норме организм не должен реагировать на собственные антигены: это явление, называемое толерантностью, возникает обычно в процессе внутриутробного развития, и организм появляется на свет уже вполне готовым к агрессивному восприятию чужеродных антигенов (будь то вирусы, бактерии или трансформированные белки собственных клеток) и к молчаливому согласию со «своим». Однако исследования последних лет показали, что различие между «своим» и «чужим» не является абсолютным. Один из путей, приведших к развитию такого представления, — изучение аутоиммунных заболеваний, при которых иммунная система атакует нормальные, здоровые ткани собственного организма [1].

Распознавание чужеродного антигена схематически можно представить так (схема): три типа зрелых Т-лимфоцитов, три типа зрелых В-лимфоцитов и макрофаги — вот семь основных клеточных партнеров, обеспечивающих всю гамму специфических иммунных реакций. Эти семь типов клеток и воспринимают антигенное раздражение, т. е. они являются антигенреактивными. Т-хелперы (помощники) совместно с макрофагами включают В-лимфоциты в антителогенез. Т-супрессоры обладают способностью тормозить процесс антителогенеза, останавливая развитие клона антителопродуцентов на определенной стадии и обеспечивая развитие толерантности. Их главная миссия состоит, видимо, в том, чтобы блокировать выработку антител к собственным антигенам — аутоантител. Так или иначе, Т-хелперы и Т-супрессоры выполняют функции главных регуляторов в иммунной системе.

Установлено, что объектом распознавания для основных популяций Т-клеток является не сам антиген, а комплекс молекулы антигена с

© Л. Л. СИДОРИК, 1992

собственной молекулой белка — продуктом главного комплекса гистосовместимости (МНС) того организма, куда проник данный антиген. Это значит, что чем бы ни проводилась иммунизация — вирусом, химическим реагентом, аутоантигеном, чужеродными эритроцитами и др. — во всех случаях они ассоциируются на поверхности распознающего лимфоцита с определенными продуктами МНС, что и активирует Т-лимфоциты, а также служит мишенью для возникающих затем эф-



фекторных Т-лимфоцитов. Таким образом, именно система МНС определяет возможность продукции иммунного ответа и генетическую рестрикцию его реализации.

Что же представляет собой аутоиммунитет? Ранее считалось, что аутоиммунные заболевания отличаются от нормы резким увеличением биосинтеза антител, что и вело, в конечном итоге, к развитию патологического процесса. Сейчас же большинство исследователей склоняется к мнению, что аутоиммунитет не является каким-то специфическим видом иммунитета и фундаментально не отличается от иммунного ответа на чужеродные антигены. Например, Grabar [2] считает, что аутоиммунитет представляет собой нормальный механизм для транспорта и утилизации аутоантигенов, не деградированных системой аутолитических ферментов организма, и что аутоантитела в определенных небольших количествах всегда циркулируют в организме для той же утилизации компонентов собственных разрушающихся или мутировавших клеток. Эти низкие уровни антител не вызывают в норме патологических нарушений. Такой иммунитет Грабар назвал физиологическим. Этот процесс контролируют Т-супрессоры, но если их функция будет нарушена, то начнется неконтролируемая продукция аутоантител, что может привести к иммунопатологическому состоянию. Проблема естественного, или физиологического, аутоиммунитета активно изучается в последние годы и довольно подробно освещена в ряде обзоров [3—9, 153].

Как же развиваются иммунодефицитные состояния? В настоящее время нет гипотезы, однозначно объясняющей этот феномен. Veitner и соавт. [10] отмечают, что ни одна из существующих ныне теорий не разделяет адекватно физиологическую и патологическую формы аутоиммунитета, и все они, в конечном итоге, сводятся к подсчету основных групп этиологических факторов, участвующих в аутоиммунитете. Эти исследователи считают, что общим для патологического и физиологического аутоиммунитета является: а) демонстрация аутоантителогенеза или клеточно-модифицированной иммунологической реактивности, б) антигенная идентификация и в) доказательство реактивности *in vivo* между гомологичным антигеном и аутоиммунным ответом хозяина. По мнению авторов, ключевым фактором в разграничении физиологической и патологической форм аутоиммунитета является определение функции данной иммунореактивности: полезна она для организма или составляет часть патологического процесса.

Какие же события могут привести к развитию аутоиммунных патологий? Критическую роль как в регуляции нормального иммунного ответа, так и в этиопатогенезе аутоиммунных заболеваний играют гены МНС. Установлено, что некоторые аутоиммунные патологии позитивно коррелируют с определенными генами МНС [7, 11, 12]. Генетические исследования инбредных линий животных с модельными аутоиммунными заболеваниями показали, что определенные аутоиммунные процессы контролируются вполне определенными генами [13—15].

Специфическими стимуляторами возникновения аутозаболеваний являются вирусы, бактерии, химические мутагены и канцерогены. На поверхности клеток организма-хозяина вирусы могут «захватывать» нормальные мембранные компоненты в свою вирусную оболочку, и далее скомбинированные таким образом вирусные и хозяйские клеточные антигены способны стимулировать иммунный ответ [16, 17]. Вирусы, вероятно, формируют иммуногенные единицы с поверхностными антигенами инфицированных клеток хозяина или же (как вирус Эпштейна — Барра) сами индуцируют пролиферацию клеток-антителопродукторов — В-лимфоцитов. Эти иммуногенные единицы Allison назвал «хелперными детерминантами», так как они моделируют действие Т-хелперов, ведущее к развитию аутоиммунной патологии [18]. Аутоиммунные механизмы, запускаемые химическими веществами, сходны с процессами, развивающимися под действием вирусов и бактерий. Таким образом, вирусы, бактерии, химические мутагены и канцерогены могут быть сигналом, запускающим посредством взаимодействия с лимфоцитарной мембраной Т-клеточный механизм, который, в свою очередь, подает хелперный сигнал, необходимый для активации В-лимфоцитов, ответственных за антителогенез [19, 20].

Все вышеизложенные факты позволили Smith и Steinberg [21] выдвинуть новую концептуальную гипотезу возникновения и развития аутоиммунных патологий. Они считают, что контролируемая аутореактивность организма представляет собой нормальное физиологическое явление; что собственные реакции являются важнейшим механизмом в нормальной иммунологической реактивности и нормальной иммунной регуляции; что развитие патологического процесса — это результат количественных аномальностей (т. е. изменение количества пролиферирующих стволовых клеток, аутоантител и иммунных комплексов). Авторы также отмечают, что аутоиммунные болезни имеют мультифакторную этиологию и полигенны. Важную роль в аутоиммунитете играют также гормональные факторы, модифицирующие манифестацию болезни [23]. Все это может привести к нарушению нормальной иммунной регуляции. Smith и Steinberg отмечают, что клетки, взаимодействующие друг с другом, узнают специфические аутодетерминанты на клеточной мембране, которые и определяют собственно тип аутоиммунитета. Далее, чрезвычайно важен и анти-идиотипический иммунитет против аутоантител, формирующихся в ответ на селектированные антигены: он представляет собой другую форму физиологического аутоиммунитета. Подробно обосновывает и объясняет данный тип аутоиммунитета изящная и уже подтвержденная многими данными теория идиотипических сетей Jerne [22].

Исходя из основных принципов формирования типов аутоиммунитета, авторы [21] представили классификацию наиболее распространенных и достаточно изученных аутоиммунных заболеваний (табл. 1, 2).

Итак, клеточный иммунитет как активная фаза процесса чрезвычайно важен в развитии аутоиммунных патологий. Дефицит либо дефект в Т-супрессорном звене и гиперактивация Т-хелперов — это основная общая характеристическая черта всех аутозаболеваний. Но каждое из этих заболеваний имеет свои, сугубо индивидуальные черты, которые проявляются именно в гуморальном иммунитете: это — пул всех возможных аутоантител, синтезируемых при данной аутоиммунной патологии, плюс семейство лимфокинов и цитокинов, возни-

Таблица 1

Классификация аутоиммунных заболеваний (по Smith и Steinberg [21])

Класс	Описание
A	Дефект в афферентном лимбе иммунной системы, инициированный без участия внешнего агента (СКВ, РА, аутоиммунный тиреоидит)
B	Характерны: а) нормальный ответ на отклоняющиеся от нормы (аберранные) антигены либо б) развитие атипического ответа на нормальные аутоантигены, либо в) атипический ответ на аберранные антигены
B	Дефект в афферентном лимбе иммунной системы, инициированный специфическим внешним агентом (острая ревматическая лихорадка). Характеризуется антителами, перекрестно реагирующими с аутодетерминантами
C	Дефект в эффекторных механизмах иммунитета, инициированный без участия специфических внешних агентов (наследственная ангиоэдема). Этот класс болезней обычно не группируется с аутоиммунными патологиями, так как на последней стадии заболевания трудно идентифицировать иммунный компонент
D	Дефект в эффекторных механизмах иммунитета, инициированный специфическим внешним агентом (определенная вирусная инфекция центральной нервной системы)
E	Комбинация перечисленных выше признаков

Таблица 2

Аутоантигены аутоиммунных заболеваний класса А (по Smith и Steinberg [21])

Аутоантигены	Аутоиммунная патология
Внутриклеточные:	
ядрышки	СКВ, синдром Сьегрена, полимиозиты
ДНК	СКВ, хронический активный гепатит, синдром Сьегрена
РНК	СКВ, синдром Сьегрена
Sm-РНК	СКВ, смешанная болезнь соединительной ткани, склеродермия, полимиозиты
гистоны	СКВ
рибосомы	СКВ, полимиозиты, дерматомиозиты
митохондрии	СКВ, первичный билиарный цирроз, синдром Сьегрена, хронический активный гепатит
лизосомы	СКВ
микросомы	Аутоиммунный тиреоидит, идиопатическая болезнь Аддисона, пернициозная анемия
меланосомы	Витилиго
филаменты (микротрубочки)	Хронический активный гепатит, энтеропатия, СКВ, смешанная болезнь соединительной ткани
рецепторы клеточ. мембран	Болезнь тиреоидных рецепторов Грависа, АИТ
ацетилхолиновый рецептор	Миастения гравис
инсулиновый рецептор	Инсулинзависимый диабет
Клеточных мембран:	
красных кровяных клеток	Аутоиммунная гемолитическая анемия, СКВ
лимфоцитов	СКВ
нейтрофилов	Аутоиммунная нейтропения, СКВ
бляшек	Идиопатическая тромбоцитопения пурпуры, СКВ
мышц	РА, СКВ, циррозы, полимиозиты
компонентов миелина	Множественный склероз
эпидермиса	—
сперматозоидов	Аутоиммунная стерильность
ооцитов	Женская фертильность
Внеклеточные:	
базальные мембраны	Болезнь Гудпасчера, дискоидная волчанка
межклеточные субстанции	—
Плазматические белки:	
иммуноглобулины	РА, СКВ, синдром Сьегрена, хронический активный гепатит
компоненты системы комплемента	СКВ, РА

кающих в процессе данного иммунного ответа, а также набор пептидных гормонов различного происхождения. Антитела, как известно, являются ключевыми молекулами иммунной системы. Они являются защитным механизмом против различных инфекций и участвуют в других типах иммунных реакций, таких как аутоиммунитет, аллергии, воспаление и отторжение трансплантатов [1]. Антитела уникальны в своей специфичности, что было доказано еще классическими исследованиями Landsteiner [24].

Антитела первоначально были получены от иммунизированных животных, но так как антисыворотка содержит большой пул различных антител гетерогенной специфичности, было трудно проводить успешные исследования, используя ее в качестве источника антител. Существенный прогресс в этой области был достигнут при исследовании гомогенных антител, продуцируемых клетками множественной миеломы [26]. С развитием гибридной технологии стало возможным получать значительные количества моноклональных антител заданной специфичности [25]. Именно мощное развитие гибридной технологии в комплексе с методами генной и белковой инженерии, разработка способов выделения химерных антител [27—31], обнаружение уникальных свойств антиидиотипических антител [32—36], открытие «эбзимов» (т. е. антител, обладающих каталитической активностью) [26], а также появление новой, уникальной аппаратуры для тонких исследований позволили получить интересные и существенные данные по структурно-функциональным особенностям аутоантител, приблизиться к пониманию закономерностей их биосинтеза, продукции и воздействия на организм человека и животных при развитии различных форм аутоиммунных патологий. Кроме того, возникла реальная возможность анализа моноклональных антител, формирующихся в значительных количествах в ответ на стимуляцию индивидуальным аутоантигеном: это и идиотипический анализ, и структурные исследования, и изучение гибридных генов, кодирующих аутоантитела.

На сегодняшний день идентифицировано уже достаточное количество индивидуальных антигенов, к которым чаще всего обнаруживаются аутоантитела: среди них можно выделить белки цитоскелета [37, 38] и другие внутриклеточные компоненты [39, 40], ДНК, РНК и нуклеопротеиды [39—43, 88—98], кардиолипиды и другие фосфолипиды [44], изолированные иммуноглобулины [45] и тиреоглобулин [46—49], десалирированные мембраны эритроцитов и рецепторы различных клеток [50—52]. Для аутоантител, в отличие от обычных антител, характерна полиспецифичность (т. е. способность реагировать с двумя и более группами вышеперечисленных антигенов) и более низкая аффинность. Аутоантитела входят в нормальный пул антител, но в крови здоровых людей и животных их количество намного меньше, чем при патологии, и в норме они обычно находятся в комплексе с другими заряженными биополимерами сыворотки [53, 54].

Идиопатические воспалительные миопатии человека были первыми аутоиммунными заболеваниями, при исследовании которых обнаружены аутоантитела не только к ядерным, но и цитоплазматическим антигенам клетки, и среди последних наиболее необычными и интересными оказались аутоантитела к компонентам аппарата трансляции. Первым примером таких аутоантител явилось открытие семейства аутоантител к J₀-1 антигену, который был идентифицирован как гистидил-тРНК синтаза [55—58]. Оказалось, что около 35 % пациентов с чистым полимиозитом или чистым дерматомиозитом содержат аутоантитела к гистидил-тРНК синтазе, причем этот процент увеличивается до 70 % у больных интерстициальной болезнью легких [58]. Доказательство аутоиммунной природы антител к гистидил-тРНК синтазе было получено с помощью различных независимых методов, включающих иммунопреципитацию тРНК [59—62]; идентификацию преципитированной тРНК как тРНК^{His} [62]; определение антигена как

ассоциированного белка [59, 63]; специфическое ингибирование гистидил-тРНК синтетазной активности иммуноглобулинами из сыворотки с анти-J₀-1, но не сыворотки с другими аутоантителами [59]; элюция гистидил-тРНК синтетазной активности с аффинной колонки с конъюгированными анти-J₀-1 антителами [64, 65] и, наконец, реакция анти-J₀-1 антител с очищенным препаратом гистидил-тРНК синтетазы [55, 65]. Получены данные о строгой корреляции между активностью данных аутоантител в иммуноферментном анализе и способностью ингибировать энзиматическую активность антигена (т. е. гистидил-тРНК синтетазы) [64].

Аналогичные методы использовали для установления идентичности между антителами анти-PL-7, анти-PL-12 и аутоантителами к треонил-тРНК синтетазе [67] и аланил-тРНК синтетазе [68] соответственно. Анти-PL-7 и анти-PL-12 также специфически ингибировали соответствующие им энзиматические активности и иммунопреципитировали соответствующие тРНК [67, 68]. Но в отличие от аутоантител к гистидил-тРНК синтетазе, которые иммунопреципитировали одну преобладающую (по данным электрофореза) полосу тРНК, анти-PL-7 и анти-PL-12 антитела иммунопреципитировали множество тРНК, оказавшихся изоакцепторными видами тРНК для соответствующих аминокислот [67—70]. Аутоантитела к аланил-тРНК синтетазе значительно отличались по своим свойствам и от анти-J₀-1, и от анти-PL-7 антител, так как сыворотка, содержащая анти-PL-12, реагировала прямо с тРНК^{Ala} и иммунопреципитировала тРНК^{Ala} из депротенизированного клеточного экстракта [68].

Позднее было сообщено об идентификации аутоантител в сыворотках пациентов с ревматическими аутозаболеваниями против еще двух цитоплазматических аутоантигенов — изолейцил- и глицил-тРНК синтетаз [66]. Авторы проскринировали более 60 сывороток пациентов с полимиозитом и дерматомиозитом по способности ингибировать энзиматические активности аминоксил-тРНК синтетаз к оставшимся 17 аминокислотам (кроме описанных ранее гистидил-, аланил- и треонил-тРНК синтетаз). Все эти сыворотки не содержали анти-J₀-1 аутоантител, около 6 % тестируемых препаратов показали наличие аутоантител к изолейцил- и глицил-тРНК синтетазам; тридцать четыре сыворотки с анти-цитоплазматическими антителами скринировали также по способности преципитировать тРНК. Как оказалось, около 30 сывороток иммунопреципитировали одну и более нуклеиновых кислот, которые после анализа в ПААГ были идентифицированы как тРНК. Только три сыворотки из исследуемых показали значительное ингибирование (и, следовательно, содержание аутоантител) изолейцил- и глицил-тРНК синтетазных активностей. Вообще-то, аутоантитела к другим исследованным синтетазам-аутоантигенам, отличные от таковых к гистидил-тРНК синтетазе, обнаруживаются в значительно меньшем количестве сывороток пациентов с ревматическими болезнями (например, всего в 3—4 % случаев больных полимиозитом и дерматомиозитом); но, несмотря на это, данные антитела ассоциированы с высокой частотой миозитов и сопутствующих им ревматических болезней (как, например, интерстициальная болезнь легких или артриты) [66].

Дальнейшие исследования изолейцил-тРНК синтетазы как антигена с использованием метода иммунопреципитации белков аутоантителами из экстрактов эукариотических клеток (как HeLa или Hep-2) позволили получить интересные результаты. Оказалось, что аутоантитела к изолейцил-тРНК синтетазе иммунопреципитировали из лизата HeLa-клеток мультиферментный комплекс, сходный с описанным ранее высокомолекулярным синтетазным комплексом, обнаруженным в большинстве исследованных эукариотических клеток [71—79]. Этот «коровый» комплекс, частью которого является и изолейцил-тРНК синтетазы, стабилен при различных воздействиях, включая высокие концентрации соли [77], что и было продемонстрировано при исследовании комплекса, выделенного с помощью иммунопреципитации из лизата

клеток HeLa аутоантителами к изолейцил-тРНК синтетазе. Полученный таким способом белковый комплекс анализировали электрофоретически: обнаружено несколько белковых полос, идентифицируемых как соответствующие глутаминил-тРНК синтетазе (молекулярная масса данной полосы соответствует таковой, сообщенной Thommes и др. [80]), лейцил-, метионил-, глутамил-, лизил- и аргинил-тРНК синтетазам. Остальные полосы можно идентифицировать как аспартил-тРНК синтетазу и некоторые белки, присутствующие в мультиферментном синтетазном комплексе. Однако количество иммунопреципитированных белковых полос незначительно варьирует среди различных аутоиммунных сывороток. Полосы, соответствующие изолейцил-, глутаминил- и лейцил-тРНК синтетазам, доминировали в каждом из иммунопреципитированных комплексов. Авторы считают, что полученные результаты свидетельствуют в пользу существования неполного комплекса в сыворотках аутоиммунных больных, который может быть более иммуногенен, чем отдельные белки.

Одновременно с комплексом, как уже отмечалось, исследуемые аутоиммунные сыворотки иммунопреципитировали и тРНК. Но антитела не могут непосредственно участвовать в преципитации тРНК. Однако иммунопреципитация мультиферментного синтетазного комплекса ведет и к осаждению тРНК, по крайней мере, для семи различных аминокислот. Можно предположить, что аутоантитела способны вызывать иммунопреципитацию специфических тРНК, усиливая аффинность к эпитопу, присутствующему (или формирующемуся на антигене/синтетазе) только в том случае, когда фермент связан с тРНК. Таким же образом можно попытаться объяснить действие аутоантител, когда в качестве иммуногена оказывается комплекс фермента и вирусной РНК [59]. Различные аминоксил-тРНК синтетазы обладают, вероятно, разной иммуногенностью, так как в сыворотке крови отдельных пациентов содержались аутоантитела только к одной синтетазе.

Описанные ранее синтетазы не являлись частью «корового» комплекса [77]. Существовая в относительно «свободной» форме в цитоплазме, они могли освобождаться из разрушающихся клеток, могли взаимодействовать с вирусами и т. д. В случае же изолейцил-тРНК синтетазы, функционирующей в составе мультиферментного комплекса, оказывается, что вовсе необязательно для синтетаз находиться в свободном состоянии в цитоплазме, чтобы быть иммуногенными. Изучение подобной селективности важно в понимании механизмов формирования аутоантител. Известно, что некоторые общие антигены при системной красной волчанке (СКВ) являются большими нуклеопротеиновыми комплексами [82], при этом было показано, что такие комплексы более иммуногенны, чем индивидуальные белки, что часто и наблюдается при экспериментальной иммунизации. Авторы [77] предполагают, что мультиферментный синтетазный комплекс может играть в организме «адьювантную» роль, аналогично большим нуклеопротеиновым комплексам. Интересно было бы определить, могут ли существовать аутоантитела к другим компонентам мультиферментного синтетазного комплекса, каков механизм их биосинтеза и функционирования, их влияние на функционирование синтетазных комплексов в норме и при патологиях, нет ли какой-нибудь аналогии с феноменом, часто наблюдаемым в других системах аутоантител, включающих нуклеопротеиновые комплексы, таких как анти-U1 RNP и анти-Sm [82].

Как известно, аминоксил-тРНК синтетазы могут существовать в изолированной форме (4—9S), в составе мультиферментных комплексов (18—25S) или связанными с рибосомами [83, 84]. В настоящее время существует достаточное количество фактов, свидетельствующих о том, что аминоксил-тРНК синтетазы распределены в клетке весьма неравномерно: это может означать, что существуют специальные механизмы компартиментализации для данных ферментов [85]. Один из таких механизмов, описанный Спириным и соавт. [86, 87], заключается в том, что эукариотические аминоксил-тРНК синтетазы способны

образовывать комплексы с неспецифическими полирибонуклеотидами, например с рибосомной РНК. Следует ожидать, что такие комплексы, по аналогии с комплексами с тРНК, будут более иммуногенными, чем свободный фермент. С этой точки зрения весьма интересными кажутся результаты, полученные при исследовании аутоантител, синтезирующихся при различных ревматических заболеваниях к так называемым растворимым клеточным антигенам [88—90]. У пациентов с такими заболеваниями идентифицированы четыре основных типа аутоантител к рибонуклеопротеинам (RNP): анти-U1 RNP, анти-Sm, анти-Ro и анти-La антитела [88, 89]. Преципитирующие аутоантитела к данным растворимым клеточным антигенам были впервые описаны Jones с соавт. [91]. Первыми они были охарактеризованы у пациентов с системными болезнями, такими как СКВ и синдром Сьегрена (аутоантитела к антигенам Ro и La [92, 93]). Было показано, что La и Ro — это цитоплазматические RNP, способные связывать малые ядерные и цитоплазматические РНК [94, 95], причем белковая часть этих аутоантигенов обладала ярко выраженной иммуногенностью. Дальнейшие исследования показали, что Ro-малые цитоплазматические RNP несут как Ro-, так и La-детерминанты и, следовательно, являются подклассом La-RNP [100]. Удалось выделить и охарактеризовать антигенные детерминанты этих белков [96]. Белок La оказался также способным связывать и малые РНК, кодируемые вирусом Эпштейна — Барра и аденовирусами в инфицированных клетках млекопитающих [97]. Особый интерес представляли собой исследования возможной ассоциации этих белков в клетке, ибо большинство антигенов — это молекулы, участвующие в выполнении универсальных и важных биологических функций в живой клетке. Было показано, что аутоантитела к Ro- и La-белкам обычно определяются в одних и тех же образцах аутоиммунных сывороток пациентов с системными болезнями, а также у мышей линии MRL/lpr, у которых спонтанно развивается аутоиммунное заболевание, очень похожее на СКВ человека [96, 98, 99]. Обнаружено, что антигенные детерминанты Ro и La присутствуют на одних и тех же молекулах RNP, хотя и разобщены пространственно [96]. Исходя из данных о взаимодействии между предшественниками этих белков, не исключена возможность нековалентной связи Ro и La *in vitro*, а также их функциональной взаимосвязи, что может вести к иммунному ответу на оба антигена. Установлено также, что в ядре La-белок связывается преимущественно с ранним транскриптом ДНК-полимеразы III [100], поэтому усиленный синтез аутоантител к данному антигену может привести к блокированию определенного этапа транскрипции.

Следующая функциональная пара аутоантигенов при системных заболеваниях — это антигены Sm и U1 RNP [101]. На наш взгляд, наиболее заслуживает внимание в этой паре белок Sm. Оказалось, что Sm-антиген обладает высокой степенью специфичности при системных заболеваниях (СКВ и смешанная болезнь соединительной ткани), причем наблюдается четкая корреляция между уровнем аутоантител к Sm и уровнем аутоантител к некоторым белкам рибосом — семейству рибосомных Р-белков. Sm- и Р-антигены — компоненты соответствующих дискретных RNP-частиц, различающихся как по внутриклеточной локализации, так и функционально: одни играют существенную роль в процессинге мРНК (Sm [102]), а другие — в трансляции матриц (Р-белки [103]). Малые количества белков Sm обнаружены также в высокосолеом сывыве с рибосом эукариот [104]. Можно полагать, что локализация этих антигенов на одних и тех же иммуногенных частицах индуцирует иммунный ответ на оба белка. Более того, последние данные показывают, что анти-Sm-антитела перекрестно реагируют с рибосомным белком 20 кДа [101] и что уровень антител к белку S10 малой рибосомной субчастицы также повышен у аутоиммунных мышей линии MRL/lpr с высоким содержанием анти-Sm-антител [101]. Корреляция в уровнях анти-Sm- и анти-Р-антител может быть объяс-

нена не только иммунным ответом на разобщенные эпитопы на одной и той же молекуле RNP, но и существованием возможного перекреста между Sm и семейством рибосомных Р-белков.

Исследование аутоантител к рибосомным Р-белкам привело к интересным результатам. Как известно, семейство наиболее иммуногенных Р-белков включает в себя рибосомные Р0, Р1 и Р2-белки, входящие в состав 60S-субчастицы рибосомы [105]. Около 15 % пациентов с системными заболеваниями имеют в сыворотке крови аутоантитела к Р-белкам: данные аутоантитела, как оказалось, связываются с общим эпитопом, расположенным на С-концевом участке молекулы антигена длиной 22 аминокислотных остатка. Определение участков гидрофильности и эпитопное картирование с помощью семи синтетических пептидов показали, что эпитоп для аутоантител локализован в наиболее гидрофильной области Р-белков, расположенной в терминальном участке молекулы: этот сайт, по-видимому, наиболее эволюционно консервативен. Недавно показано, что при изучении системных заболеваний человека, собаки и мыши идентифицирован ряд аутоантител к весьма гетерогенному семейству аутоантигенов — рибосомным белкам [106], а также было сообщено, что аутоантитела к рибосомным Р-белкам ингибировали белковый синтез [103]. Авторы упомянутых выше работ считают высокую иммуногенность рибосомных Р-белков следствием их экспонированной локализации на 60S-субчастице и гидрофильной природы С-концевого участка молекулы, представляющей собой эпитоп, узнаваемый аутоантителами. Интересно, что этот экспонированный терминальный участок обладает ярко выраженной иммуногенностью у всех рассмотренных представителей семейства рибосомных Р-белков и при этом высококонсервативен [107]. Способность определенных эпитопов белковых молекул становиться аутоиммуногенными, связь этой иммуногенности с поверхностным расположением, гидрофильностью и аминокислотным окружением, а также возможные пути эволюционного происхождения аутореактивных детерминант (аутогенов) рассмотрены в работах последних лет [107—110].

Все цитированные выше работы направлены, в основном, на анализ структурно-функциональных свойств антител, возникающих в организме аутоиммунных больных, к аутоантигену — т. е. антител первого порядка или так называемых идиотипических антител [111]. Но более интересными и значительными как для теоретических, так и прикладных исследований нам представляются работы по изучению структуры, функциональных особенностей, а также связи со свойствами аутоантигена антител второго порядка — антиидиотипических антител. Согласно теории Jerne, стационарный уровень в иммунной системе регулируется равновесием идиотип — антиидиотип [22]: эта теория элиминировала во многих аспектах формальную разницу между антигеном и антителом. Характеристика антиидиотипических антител как внутренних образцов антигенов открыла самостоятельное направление в современной молекулярной иммунологии и биохимии. В ряде работ последних лет внимание исследователей привлекало не только и не столько получение искусственно индуцированных антиидиотипических антител к конкретным антигенам, сколько поиск и исследование естественно существующих антиидиотипов при различных патологических состояниях организма [114, 115]. Накоплен значительный фактический материал, подтверждающий участие идиотипической регуляции в клональном взаимодействии [116, 117], возможность модуляции экспрессии идиотипов антиидиотипическими антителами, важную роль антиидиотипов в индукции собственной толерантности и предотвращении продукции аутоантител при нормальном состоянии организма [118, 119]. Некоторые исследователи считают, что смещение равновесия идиотип — антиидиотип может свидетельствовать о развитии патологического процесса, что придает особое значение обнаружению и исследованию новых «характеристических» антигенов и антиидиотипических антител к ним [119]. Но самым интересным в этой области оказалось выявление

ние естественных каталитических антител — эбзимов — в семействе антиидиотипических антител. Каталитические антитела, или эбзимы, моноклональные антитела к искусственным аналогам переходных состояний ферментативных реакций были описаны ранее несколькими исследователями [120—125]. Идея использования высокоаффинного состояния антиген — антитело для имитации не менее высокоаффинного взаимодействия аналог переходного состояния ферментативной реакции — фермент принадлежала Jencks [124], который первым и описал получение подобных антител и их каталитические свойства. К настоящему времени накоплен большой материал по исследованию катализа соответствующими эбзимами стереоспецифического гидролиза неактивированных эфиров, реакции рециклизации, гидролиза сложноэфирной и амидной связей, реакции переноса ацетильного радикала, а также реакций с участием кофакторов [120—125]. Все вышеизложенное относится к области искусственно индуцируемых каталитических антител. В 1989 г. Sudhler и соавт. [126] впервые было сообщено о выявлении природных каталитических антител в сыворотках крови человека, которые способны катализировать специфический разрыв пептидной связи, и было высказано предположение о том, что антитела, способные «работать» как сайт-специфические протеазы, могут, вероятно, инактивировать антиген-мишень с более высокой эффективностью, чем обычные антитела, связывающие антиген, но не обладающие каталитическими свойствами. Авторы отмечают, что каталитические антитела к пептидам, потенциально участвующим в развитии патологического (в частности, аутоиммунного) процесса, можно использовать не только в диагностических, но и в терапевтических целях.

Следующим доказательством естественного существования эбзимов явились работы по изучению аутоантител в сыворотках крови пациентов с аутоиммунными системными заболеваниями к топоизомеразе I [125, 127—131]. Авторы показали, что при некоторых аутоиммунных заболеваниях детектируются антитела к рекомбинантной топоизомеразе I, а также к моноклональным антителам к ферменту. Обнаружены и выделены в препаративных количествах из аутоиммунных сывороток антиидиотипические антитела к топоизомеразе. Показано, что они конкурируют с нативным ферментом за связывание с моноклональными антителами, обладают высокоспецифической ДНК-связывающей активностью, являются антителами к ДНК и специфически ингибируют топоизомеразу на стадии образования ковалентного комплекса ДНК — белок. Среди фракций аффинно очищенных антител из аутоиммунной сыворотки обнаружены аутоантитела, обладающие нуклеазной активностью. Исследованы их свойства. Однозначно доказано, что они являются ДНК-специфическими природными эбзимами. Авторы высказывают предположение о том, что эти антитела могут иметь повышенную специфичность к ДНК в ДНК-иммунных комплексах.

Недавно также было сообщено о выявлении в сыворотках больных с аутоиммунными заболеваниями аутоантител против фенилаланил-, тирозил- и триптофанил-тРНК синтетаз, а также антиидиотипических антител к ним [132]. Авторы попытались ответить на вопрос, индуцируют ли в равной степени аминоксил-тРНК синтетазы с разным типом четвертичной структуры образование аутоантител — идиотипов и антиидиотипов при таких аутоиммунных заболеваниях, как СКВ и РА. Впервые сразу для трех аминоксил-тРНК синтетаз обнаружены антиидиотипические антитела при аутоиммунных заболеваниях. Показано, что ни четвертичная структура синтетаз (α_2 или $\alpha_2\beta_2$ -тип), ни размеры (от 120 000 до 270 000), ни прочность ассоциации в мультиферментном комплексе не влияют на способность этих ферментов индуцировать появление аутоантител при аутоиммунных патологиях. Остается неясным, участвуют ли аутоантитела к синтетазам и/или антиидиотипы к ним в патогенезе вышеупомянутых заболеваний. Поскольку антиидиотипы комплементарны аутоантителам, которые, в свою очередь, комплементарны своим антигенам (в данном случае,

синтетазам), можно ожидать структурного сходства между эпитопами антиидиотипов и соответствующими антигенными детерминантами и, как следствие, каталитических свойств у первых. Авторы предполагают, что изучение действия антиидиотипов может быть еще одним подходом к анализу структуры и функций аминоксил-тРНК синтетаз.

Все эти работы выдвигают на первый план еще один очень сложный и важный вопрос — проблему специфичности распознавания, которая является одной из центральных в молекулярной биологии. При этом иммунная система — удобный объект для исследования специфичности узнавания, в частности, белок-белкового, что хорошо моделируется структурным взаимодействием антиген — антитело. Появление концепции антиидиотипов как «внутренних образов антигенов» позволило начать изучение функциональных свойств антиидиотипических антител и привело к возникновению нового направления в генной и белковой инженерии, цель которого — получение антиидиотипических антител с заранее заданными свойствами. Это открывает поистине удивительные возможности не только в области исследования свойств различных антигенов, но и в практической области: в создании антиидиотипических вакцин [132—135], использовании антиидиотипических антител в антивирусной терапии [136—140], вероятности их применения в опухолевой иммунотерапии [132—145]. Недавно сообщено о позитивных примерах терапии антиидиотипическими антителами пациентов с такими тяжелыми аутоиммунными заболеваниями, как СКВ, РА, синдром Сьегрена, тиреоидит, аутоиммунная нейропения [141].

Заключение. Исследования аминоксил-тРНК синтетаз как основных ферментов в процессе биосинтеза белка продолжают уже более четверти века, однако интерес к этим объектам не снижается: огромная сумма накопленного фактического материала прояснила лишь некоторые вопросы, связанные с их строением и функционированием, и поставила перед исследователями целый ряд новых, подчас неожиданных задач. Проблема изучения синтетаз, особенно эукариотических, усложняется несовершенством существующих экспериментальных подходов к выделению и очистке данных ферментов до гомогенного состояния, их лабильностью, а также тем, что аминоксил-тРНК синтетазы эукариот (в отличие от прокариотических) находятся в клетке в составе мультиферментных комплексов, причем многие из синтетаз — в прочно связанном состоянии. Поэтому прогресс в исследовании данного класса ферментов, их структурно-функциональных особенностей, в уточнении их роли в классическом пути реализации генетической информации в клетке стал возможен благодаря разработке не только новых и эффективных способов выделения и очистки синтетаз, но и применению комплексного подхода при анализе этих ферментов: сочетания молекулярно-биологических, биохимических и иммунохимических методов исследования. Весьма интересными в этой связи нам кажутся результаты исследований некоторых аутоиммунных патологий, при которых выявляется широкий спектр аутоантител к компонентам аппарата трансляции и, в частности, к аминоксил-тРНК синтетазам. Обнаружена определенная корреляция между уровнем аутоантител к компонентам аппарата трансляции и некоторым антигенам системы транскрипции, как это было показано при изучении аутоантителогенеза к Sm-антигену и семейству рибосомных Р-белков. Не исключено, что здесь мы имеем дело с функциональной связью систем транскрипции и трансляции на уровне тонкой саморегуляции в иммунной системе организма. Последнее тем более вероятно, что существует ряд фактов, свидетельствующих о возможности выполнения аминоксил-тРНК синтетазами эукариот в клетке некоторых других функций, отличных от их аминоксиллирующих функций в процессе биосинтеза белка [146—150]. Это подтверждают и данные о том, что в составе высокомолекулярных комплексов присутствуют и несинтетазные компоненты: так, совместная организация синтетаз и ферментов процессинга в комплексе, возможно, имеет регулирующее значение в контроле клеточной физиоло-

гии [151]; ассоциация триптофанил-тРНК синтетазы из клеток HeLa с ДНК-полимеразой [152] может указывать на связь между процессами трансляции и репликации ДНК и т. д.

Исследование функционирования белок-синтезирующего аппарата эукариотической клетки при определенных аутоиммунных патологиях весьма перспективно и с точки зрения возможности решения такой сложной задачи, как установление первичных структур синтетаз эукариот, так как до настоящего времени даже с применением всего современного арсенала молекулярно-биологических методов расшифровано только несколько первичных структур аминоксил-тРНК синтетаз эукариот [143—145]. Использование аутоантител к синтезамам для эпителиального картирования и выявления наиболее иммунореактивных пептидов могут облегчить выполнение данной задачи.

Итак, как видно, при многих аутоиммунных патологиях выявляются аутоантитела к компонентам аппарата трансляции. Однако на сегодняшний день проанализировано ограниченное количество аутоантигенов-белков, принадлежащих к белок-синтезирующему аппарату. Являются ли иммуногенными остальные компоненты этого аппарата (кроме аминоксил-тРНК синтетаз и некоторых идентифицированных рибосомных белков), каким образом они приобретают иммуногенность, какова функциональная роль данных аутоантител в норме и при аутоиммунных патологиях — все эти вопросы еще ждут своего решения.

Автор выражает глубокую благодарность Г. Х. Мацуке, А. В. Ельской и Н. Ф. Стародубу за обсуждение и ценные замечания в процессе работы над обзором.

Summary. Literature data on the peculiarities of autoantibodies biosynthesis against some components of translation apparatus are presented in this review. The examples of detecting autoantibodies against aminoacyl-tRNA synthetases, ribosomes and ribosomal proteins under certain autoimmune pathologies are considered. Their properties given in comparison with structural and functional peculiarities of autoantibodies against the other types of the cellular cytoplasmic RNP as well as the nuclear ones are partially characterized. The main hypothesis for the origin of autoantibodies and their functional significance in normal and immunopathological states are presented.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Клиническая иммунология и аллергология* // Ред. Л. Йегеро.— М.: Медицина, 1990.— Т. 1—3.
2. Grabar P. Hypothesis. Autoantibodies and immunologic theories; an analytical review//Clin. Immunol. Immunopathol.— 1975.— 4.— P. 453.
3. Rose N. K. Autoimmunity. A Personal Memoir//Autoimmunity.— 1988.— 1.— P. 15.
4. Kronenberg M. Self-tolerance and autoimmunity//Cell.— 1991.— 65.— P. 537.
5. Regulatory arms of immune network/C. A. Bona, C. Victor-Corbin, A. J. Manheimer et al.//Immunol. Rev.— 1984.— 79.— P. 25.
6. Monroe J. B., Carroll A. M., Slaoui M. Cellular and molecular interactions in suppressor T cell-mediated immunoregulation: perspectives in autoimmunity//Concepts Immunopathol.— Basel: Karger, 1985.— Vol. 1.— P. 72.
7. Cruse J. M., Lewis R. E. Contemporary concepts of autoimmunity//Ibid.— Vol. 2.— P. 1.
8. Vaughn M., Virella G., Lopes-Virella M. F. Diabetes, autoimmunity and arteriosclerosis//Clin. Immunol. Immunopathol.— 1989.— 52.— P. 414.
9. Wilkins T. Hypothesis. Autoimmunity: attack or defence? (The case for a primary lesion theory)//Autoimmunity.— 1989.— 3.— P. 57.
10. Beutner E. H., Chorzelski T. P., Bincler W. L. Nature of autoimmunity; pathologic versus physiologic responses and a unifying concept//Immunopathology of the skin.— New York: Wiley, 1979.— P. 147.
11. Benaceraff B. Role of MHC gene production in immune regulation//Science.— 1981.— 212.— P. 1229.
12. Ishii N., Nagy Z. A., Klein J. Absence of Ir gene control of T cells recognizing foreign antigen in the context of allogeneic MHC molecules//Nature.— 1982.— 295.— P. 531.
13. Carpenter A. B., Rabin B. S. Autoimmunity in immunopathology//Clin. Lab. Med.— 1983.— 3.— P. 745.

14. Theofilopoulos A. N., Kofler R. Molecular aspects for autoimmunity // *Immunol. Today*.— 1989.— 10.— P. 180.
15. Rose N. R. The genetic basis of susceptibility to autoimmune disease // Farid, HLA in endocrine and metabolic disorders.— New York: Acad. press, 1981.— P. 1.
16. Tobi M., Strauss S. E. Chronic Epstein—Barr virus disease: A workshop held by the national Institute of allergy and infections diseases // *Ann. Int. Med.*— 1985.— 103.— P. 951.
17. Rose N. R., Neumann D. A., Herskowitz A. Autoimmune myocarditis: concepts and questions // *Immunol. Today*.— 1991.— 12.— P. 253.
18. Allison A. C. Autoimmune diseases: concepts of pathogenesis and control // Talal, autoimmunity: genetic, immunologic, virologic and clinical aspects.— New York: Acad. press, 1977.— P. 91.
19. Zinkernagel R. M. H-2 restriction of cell mediated virus specific immunity and immunopathology: self-recognition, altered self and autoaggression // *Ibid.*— P. 363.
20. Zinkernagel R. M., Doherty P. C. MHC-restricted cytotoxic T cell studies on the biological role of polymorphic major transplantation antigens determining T cell restriction: specificity, function, and responsiveness // *Adv. Immunol.*— 1979.— 27.— P. 52.
21. Smith H. R., Steinberg A. D. Autoimmunity— a perspective // *Ann. Rev. Immunol.*— 1983.— 1.— P. 175.
22. Jerne N. K. Towards a network theory of immune system // *Ann. Immunol.*— 1974.— 1250.— P. 373.
23. Корнева Е. А., Шихиев Э. К. Гормоны и иммунная система.— Л.: Наука, 1988.— 249 с.
24. Landsteiner K. The specificity of serological reactions.— Boston: Harvard univ. press, 1945.— P. 115.
25. Kohler G., Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity // *Nature*.— 1975.— 256.— P. 495.
26. Baumal R., Rotter M., Achaff M. D. Synthesis, assembly, and secretion of gamma globulin by mouse myeloma cells // *J. Exp. Med.*— 1971.— 134.— P. 1316.
27. Tan L. K., Morrison S. L. Antibody structure and antibody engineering // *Adv. Drug Deliv. Rev.*— 1988.— 2.— P. 129.
28. Oi V. T., Morrison S. L. Chimeric antibodies // *Biotechniques*.— 1986.— 4.— P. 214.
29. A genetically engineered murine/human chimeric antibody retains specificity for human tumor-associated antigen/B. G. Sahagan, H. Dorai, J. Saltzgaber-Muller et al. // *J. Immunol.*— 1986.— 137.— P. 1066.
30. Петров П. В. Иммунология.— М.: Медицина, 1987.— 415 с.
31. Neuberger M. S., Williams G. T., Fox R. O. Recombinant antibodies possessing novel effector functions // *Nature*.— 1984.— 312.— P. 604.
32. Roux K. H., Tankersley D. L. Electron microscopic and immunologic analyses of spontaneous idiotype-antiidiotype dimers in pooled human IgG // *J. Immunol.*— 1990.— 144.— P. 1387.
33. Zhou E.-M., Lohman K. L., Kennedy R. C. Administration of noninternal image monoclonal anti-idiotypic antibodies induces idiotype-restricted responses specific for human immunodeficiency virus envelope glycoprotein epitopes // *Virology*.— 1990.— 174.— P. 9.
34. Induction of antigen-specific immunity with monoclonal antiidiotypic antibodies *in vivo*: differences in potency and comparison of immunochemical properties / J. A. Mispelon, J. P. Reeves, L. Harvath et al. // *Eur. J. Immunol.*— 1989.— 19.— P. 2361.
35. Anti-idiotype-induced, lipopolysaccharide-specific antibody response to *Pseudomonas aeruginosa* / J. R. Schreiber, M. Patawaran, M. Tosi et al. // *J. Immunol.*— 1990.— 144.— P. 1023.
36. Rat anti-glomerular basement membrane antibodies in toxin-induced chronic graft-vs.-host reaction share recurrent idiotypes / J. Ch. Guery, H. Tournade, L. Pelletier et al. // *Eur. J. Immunol.*— 1990.— 20.— P. 101.
37. High frequency of natural autoantibodies in normal newborn mice / G. Dighiero, P. Lymberi, D. Holmberg et al. // *J. Immunol.*— 1985.— 134.— P. 765.
38. Avrameas S., Guilbert B., Dighiero G. Natural autoantibodies against tubulin, actin, myoglobin, thyroglobulin, fetuin, albumin and transferrin are present in normal human sera and monoclonal immunoglobulins from multiple myeloma and Waldenström's macroglobulinemia may express similar antibody specificities // *Ann. Inst. Pasteur. Immunol.*— 1981.— 132C.— P. 231.
39. Anti-DNA autoantibodies in (NZB×NZW)_{F1} mice are clonally heterogeneous, but the majority share a common idiotype / T. N. Marion, A. R. Lawton, J. F. Kearney, D. E. Briles // *J. Immunol.*— 1982.— 128.— P. 688.
40. A monoclonal anti-double-stranded DNA autoantibody binds to a 94-kDa cell-surface protein on various cell types via nucleosomes or a DNA-histone complex / L. Jacob, J.-P. Viard, B. Alleret et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*.— 1989.— 86.— P. 4669.
41. Autoantibody to the proliferating cell nuclear antigen neutralizes the activity of the auxiliary protein for DNA polymerase delta / C.-K. Tan, K. Sullivan, X. Li et al. // *Nucl. Acids Res.*— 1987.— 15.— P. 9299.
42. McCann M. C., James K., Kampel B. M. Production and use of human monoclonal anti-D antibodies // *J. Immunol. Meth.*— 1988.— 155.— P. 3.
43. Siminovich K. A. Molecular characterization of human anti-DNA antibodies // *The molecular aspects of autoimmunity* / Eds N. R. Farid, C. A. Bona.— San-Diego: Acad. press, 1988.— P. 59.

44. *Polyspecific monoclonal lupus autoantibodies reactive with both polynucleotides and phospholipids*/E. M. Lafer, J. Rauch, C. Andrejewski et al.//*J. Exp. Med.*—1981.—153.—P. 897.
45. *Rossi F., Kazatchkine M. D. Antiidiotypes against autoantibodies in pooled normal human polyspecific Ig*//*J. Immunol.*—1988.—143.—P. 4104.
46. *Production of monoclonal antibodies to thyroglobulin by in vitro immunization with a free synthetic peptide*/M. DeBoer, F. A. Ossendorp, B. J. H. Al et al.//*Mol. Immunol.*—1987.—24.—P. 1087.
47. *Ericsson U.-B., Christensen S. B., Thorell J. I. A high prevalence of thyroglobulin autoantibodies in adults with and without thyroid disease as measured with a sensitive solid-phase immunosorbent radioassay*//*Clin. Immunol. Immunopathol.*—1985.—37.—P. 154.
48. *Antigenic domains on the human thyroglobulin recognized by autoantibodies in patients sera and by natural autoantibodies isolated from the sera of healthy subjects*/M. Piechaczyk, M. Bouanani, S. L. Salhi et al.//*Ibid.*—1987.—45.—P. 114.
49. *Significance of the recognition of certain antigenic regions on the human thyroglobulin molecule by natural autoantibodies from healthy subjects*/M. Bouanani, M. Piechaczyk, B. Pau, M. Bastide//*J. Immunol.*—1989.—143.—P. 1129.
50. *Jaton J.-C., Reininger L. Murine autoantibodies specific for bromolized red blood cells use restricted set of genetic elements and their heavy chains define a novel VH family*//*The molecular aspects of autoimmunity*/Eds N. Farid, C. Bona.—San Diego: Acad. press, 1988.—P. 91.
51. *Monoclonal anti-acetylcholine receptor antibodies can cause experimental myasthenia*/D. P. Richman, C. M. Gomez, P. W. Berman et al.//*Nature.*—1980.—286.—P. 738.
52. *Monoclonal antibodies to the thyrotropin receptor: stimulating and blocking antibodies derived from the lymphocytes of patients with Grave's disease*/W. A. Valente, P. Vitti, Z. Xavin et al.//*Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1982.—79.—P. 6680.
53. *Взаимодействие иммуноглобулинов с заряженными биополимерами: значение в регуляции гуморального иммунитета*/А. М. Поверенный, Г. М. Ротт, Н. И. Сулаева и др.//*Молекуляр. биология.*—1983.—Вып. 1.—С. 153.
54. *Morgan A. C., Rossen R. D., Twomey J. J. Naturally occurring circulating immune complexes: normal human serum contains idiotype-anti-idiotype complexes dissociable by certain IgG antiglobulins*//*J. Immunol.*—1979.—122.—P. 1672.
55. *An efficient method for enrichment of histidyl-tRNA synthetase (J₀-antigen) from HeLa cells*/T. Biswas, F. W. Miller, S. A. Twitty, P. H. Plotz//*J. Immunol. Meth.*—1987.—98.—P. 235.
56. *An enzyme-linked immunosorbent assay for the detection and quantitation of anti-J₀-1 antigen in human serum*/T. Biswas, F. W. Miller, Y. Takagaki, P. H. Plotz//*Ibid.*—P. 243.
57. *Walker E. J., Jeffrey P. D. Purification of bovine liver histidyl-tRNA synthetase, the J₀-1 antigen of polymyositis*//*J. Biol. Chem.*—1987.—368.—P. 531.
58. *Epitope mapping of the cloned human autoantigen, histidyl-tRNA synthetase*/D. A. Ramsden, J. Chen, F. W. Miller et al.//*J. Immunol.*—1989.—143.—P. 2267.
59. *Mathews M. B., Bernstein R. M. Myositis autoantibody inhibits histidyl-tRNA synthetase: a model for autoimmunity*//*Nature.*—1983.—304.—P. 177.
60. *Cellular protein and RNA antigens in autoimmune disease*/R. M. Bernstein, C. Bunn, G. R. V. Hughes et al.//*Mol. Biol. Med.*—1981.—2.—P. 105.
61. *A mammalian tRNA^{His}-containing antigen is recognized by the polymyositis-specific antibody anti-J₀-1*/M. D. Rosa, J. P., Hendrick, M. R. Lerner et al.//*Nucl. Acids Res.*—1983.—11.—P. 853.
62. *Antibodies from patients with connective tissue disease bind specific subsets of cellular RNA-protein particles*/J. A. Hardin, D. R. Rahn, C. Shen et al.//*J. Clin. Invest.*—1982.—70.—P. 141.
63. *Targoff I. N., Reichlin M. Measurement of antibody to J₀-1 by ELISA and comparison to enzyme inhibitory activity*//*J. Immunol.*—1987.—138.—P. 2874.
64. *Nishikai M., Reichlin M. Heterogeneity of precipitating antibodies in polymyositis: characterization of the J₀-1 antibody system*//*Arthritis and Rheum.*—1980.—23.—P. 881.
65. *Yang D. C. H., Dang C. V., Arnett F. C. Rat liver histidyl-tRNA synthetase: purification and inhibition by the myositis-specific anti-J₀-1 autoantibody*//*Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1984.—120.—P. 15.
66. *Targoff I. N. Autoantibodies to aminoacyl-transfer RNA synthetases for isoleucine and glycine: two additional synthetases are antigenic in myositis*//*J. Immunol.*—1990.—144.—P. 1743.
67. *Anti-threonyl-tRNA synthetase, a second myositis-related autoantibody*/M. B. Mathews, M. Reichlin, G. R. V. Hughes, R. M. Bernstein//*J. Exp. Med.*—1984.—160.—P. 420.
68. *Bunn C. C., Bernstein R. M., Mathews M. B. Autoantibodies against alanyl-tRNA synthetase and tRNA^{Ala} coexist and are associated with myositis*//*J. Exp. Med.*—1986.—163.—P. 1281.
69. *Bunn C. C., Mathews M. B. Two human tRNA^{Ala} families are recognized by autoantibodies in polymyositis sera*//*Mol. Biol. Med.*—1987.—4.—P. 21.
70. *Bunn C. C., Mathews M. B. Autoreactive epitope defined as the anticodon region of alanine transfer RNA*//*Science.*—1987.—238.—P. 1116.
71. *Dang C. V., Dang C. V. Higher eukaryotic aminoacyl-tRNA synthetases in physiological states*//*Mol. and Cell. Biochem.*—1986.—71.—P. 107.

72. *Mirande M. B., Cirakoglu B., Waller J.-P.* Macromolecular complexes from sheep and rabbit containing seven aminoacyl-tRNA synthetases. III. Assignment of aminoacyl-tRNA synthetase activities to the polypeptide components of the complexes//*J. Biol. Chem.*—1982.—257.—P. 11056.
73. *Seven mammalian aminoacyl-tRNA synthetases copurified as high molecular weight entities are associated within the same complex/M. Mirande, Y. Gache, D. LeCorre, J.-P. Waller//EMBO J.*—1982.—1.—P. 733.
74. *Macromolecular complexes of aminoacyl-tRNA synthetases from eukaryotes. I. Extensive purification and characterization of the high-molecular weight complexes of seven aminoacyl-tRNA synthetases from sheep liver/O. Kellermann, A. Brevet, H. Tonetti, J.-P. Waller//Eur. J. Biochem.*—1979.—99.—P. 531.
75. *Macromolecular complexes of aminoacyl-tRNA synthetases from eukaryotes. II. Agarose gel-filtration behaviour of the extensively purified high-molecular weight complexes of seven aminoacyl-tRNA synthetases from sheep liver/A. Brevet, O. Kellermann, H. Tonetti, J.-P. Waller//Ibid.*—P. 551.
76. *Multienzyme complexes of mammalian aminoacyl-tRNA synthetases//Curr. Top. Cell. Regul.*—1985.—26.—P. 325.
77. *Walker E. J., Treacy G. B., Jeffrey P. D.* Molecular weights of mitochondrial and cytoplasmic aminoacyl-tRNA synthetases of beef liver and their complexes//*Biochemistry.*—1983.—22.—P. 1934.
78. *Denney R. M.* Detection and partial purification of rapidly sedimenting forms of aminoacyl-transfer ribonucleic acid synthetases from human placenta//*Arch. Biochem. and Biophys.*—1977.—183.—P. 156.
79. *Cirakoglu B., Mirande M., Waller J.-P.* A model for the structural organization of aminoacyl-tRNA synthetases in mammalian cells//*FEBS Lett.*—1985.—183.—P. 185.
80. *The core region of human glutamyl-tRNA synthetase homologues with the Escherichia coli and yeast enzymes/R. Thommes, R. Fett, B. Schray et al.//Nucl. Acids Res.*—1988.—16.—P. 5391.
81. *Serologic and restriction enzyme studies of HLA-D region genes in myositis/R. Goldstein, M. Duvic, I. N. Targoff et al.//Arthritis Rheum.*—1988.—31.—P. S33.
82. *Hardin J. A.* The lupus autoantigenes and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus//*Ibid.*—1986.—29.—P. 457.
83. *Bandyopadhyay A., Deutscher M.* Complex of aminoacyl-transfer RNA synthetases//*J. Mol. Biol.*—1971.—60.—P. 113.
84. *Smulson M., Lin C. S., Chrikjan J. G.* Function and properties of aminoacyltransferases and aminoacyl-tRNA synthetases in rat liver and *HeLa* cells//*Arch. Biochem. and Biophys.*—1975.—167.—P. 458.
85. *Киселев Л. Л.* Аминоацил-тРНК синтетазы (кодазы) и их неканонические функции//*Молекуляр. биология.*—1990.—24, № 6.—С. 1445.
86. *Spirin A. S., Aitkhozhin M. A.* Informosomes and polyribosome-associated proteins in eukaryotes//*Trends Biochem. Sci.*—1985.—10.—P. 162.
87. *Alzhanova A. T., Fedorov A. N., Ovchinnikov L. P.* Aminoacyl-tRNA synthetases of rabbit reticulocytes with and without the ability to bind high-M RNA//*FEBS Lett.*—1982.—144.—P. 149.
88. *Tan E. M.* Autoantibodies to nuclear antigens (ANA): their immunobiology and medicine//*Adv. Immunol.*—1982.—33.—P. 167.
89. *Christian C. L., Elkon K. B.* Autoantibodies to intracellular proteins: clinical and biological implications//*Amer. J. Med.*—1986.—80.—P. 53.
90. *Jones B. R.* Lacrimal and salivary precipitating antibodies in Sjögren's syndrome//*Lancet.*—1958.—2.—P. 773.
91. *Precipitating autoantibodies in Sjögren's disease/J. R. Anderson, K. B. Gray, J. S. Beck, W. F. Kinner//Ibid.*—1961.—2.—P. 456.
92. *Atspaugh M. A., Talal N., Tan E. M.* Differentiation and characterization of autoantibodies and their antigens in Sjögren's syndrome//*Arthritis Rheum.*—1976.—19.—P. 216.
93. *Akizuki M., Powers R., Hollman H. R.* A soluble acidic protein of the cell nucleus which reacts with serum from patients with systemic lupus erythematosus//*J. Clin. Invest.*—1977.—59.—P. 264.
94. *Two novel classes of small ribonucleoproteins are a subclass of La ribonucleoproteins detected by antibodies associated with lupus erythematosus/M. R. Lerner, J. A. Boyle, J. A. Hardin, J. A. Steitz//Science.*—1981.—211.—P. 400.
95. *Ro small cytoplasmic ribonucleoproteins are a subclass of La ribonucleoproteins: Further characterization of the Ro and La small ribonucleoproteins from uninfected mammalian cells/J. P. Hendrick, S. L. Wolin, J. Rinke et al.//Mol. and Cell. Biol.*—1981.—1.—P. 1138.
96. *Elkon K. B., Culhane L.* Partial immunochemical characterization of the Ro and La proteins using antibodies from patients with the Sicca syndrome and lupus erythematosus//*J. Immunol.*—1984.—132.—P. 2350.
97. *Striking similarities are exhibited by two small Epstein-Barr virus encoded ribonucleic acids and the adenovirus associated ribonucleic acids VAI and VAII/M. D. Rosa, E. Gotlieb, M. R. Lerner, J. A. Steitz//Mol. and Cell. Biol.*—1981.—1.—P. 785.
98. *Frequency and epitope recognition of anti-ribosome P antibodies from human with systemic lupus erythematosus and MRL/lpr mice are similar/E. Bonfa, A. Marshak-Rotshtein, H. Weissbach et al.//J. Immunol.*—1988.—140.—P. 3434.

99. *Stochastic control of the anti-Sm response in MRL/lpr mice*/R. A. Eisenberg, S. Y. Craven, R. W. Warren, R. L. Cohen//J. Clin. Invest.—1987.—80.—P. 691.
100. *Association of La and Ro antigens with intracellular structure in Hep-2 carcinoma cells*/M. Bachmann, W. J. Mayet, H. C. Schröder et al.//Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1981.—83.—P. 7770.
101. *Association between anti-Sm and anti-ribosomal P protein autoantibodies in human systemic lupus erythematosus and MRL/lpr mice*/K. B. Elkon, E. Bonfa, R. Llovet, R. A. Eisenberg//J. Immunol.—1989.—143.—P. 1549.
102. *Maniatis T., Reed R.* The role of small nuclear ribonucleoprotein particles in the pre-mRNA splicing//Nature.—1987.—325.—P. 673.
103. *Systemic lupus erythematosus anti-ribosome P autoantibodies inhibit protein synthesis*/D. W. Stassey, S. Skelley, T. Watson et al.//Arch. Biochem. and Biophys.—1988.—267.—P. 398.
104. *Small nuclear ribonucleoprotein antigens are absent from 10S translation inhibitory ribonucleoprotein but present in cytoplasmic messenger ribonucleoprotein and polyosomes*/A. M. Boak, S. A. Kovaks, P. F. Agris et al.//Ibid.—1986.—248.—P. 89.
105. *Properties of the ribosomal P2 protein autoantigen are similar to those of foreign antigens*/K. Elkon, E. Bonfa, R. Llovet et al.//Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1988.—85.—P. 5186.
106. *Heterogeneity of ribosomal autoantibodies from human, murine and canine connective tissue disease*/M. Absi, J. P. LaVergne, A. Marzouki et al.//Immunol. Lett.—1989/1990.—23.—P. 35.
107. *Kieber-Emmons T., Kohler H.* Evolutionary origin of autoreactive determinants (autogens)//Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1986.—83.—P. 2521.
108. *Rokeach L. A., Jannatipour M., Hoch S. O.* Heterologous expression and epitope mapping of a human small nuclear ribonucleoprotein-associated Sm-B'/B autoantigen//J. Immunol.—1990.—144.—P. 1015.
109. *Anti-peptide antibodies detect a lupus-related interspecies idio type that maps to H chain CDR2*/K. Meck, M. Takei, H. Dang et al.//Ibid.—P. 1375.
110. *Thornton J. M., Sibanda B. L.* Amino- and carboxy-terminal regions in globular proteins//J. Mol. Biol.—1983.—167.—P. 443.
111. *Idiotypic cross-reactions of monoclonal human lupus autoantibodies*/Y. Shoenfeld, D. A. Isenberg, J. Rauch et al.//J. Exp. Med.—1983.—158.—P. 718.
112. *Klinman D. M., Steinberg A. D.* Idiotypes and autoimmunity//Arthritis Rheum.—1986.—29.—P. 697.
113. *Zonah M., Eyguem A.* Idiotypic/antiidiotypic interactions in systemic lupus erythematosus: demonstration of oscillary levels of anti-DNA autoantibodies and reciprocal antiidiotypic activity in a single patient//Ann. Immunol.—1983.—134C.—P. 377.
114. *Bjercke R. J., Langone J. J.* Anti-idiotypic antibody probes of neuronal nicotinic receptors//Biochem. and Biophys. Res. Commun.—1983.—162.—P. 1085.
115. *Specificity and cross-reactive idiotypes of antiglomerular basement membrane autoantibodies in HgCl₂-induced autoimmune glomerulonephritis*/J.-C. Guery, E. Druet, D. Glotz et al.//Eur. J. Immunol.—1990.—20.—P. 93.
116. *IgG anti-DNA autoantibodies within an individual autoimmune mouse are the products of clonal selection*/T. N. Marion, A. L. N. Bothwell, D. E. Briles, C. A. Janeway//J. Immunol.—1989.—12.—P. 4263.
117. *The role of clonal selection and somatic mutation in autoimmunity*/M. J. Shlomchik, A. Marshak-Rotstein, C. B. Wolfowicz//Nature.—1987.—328.—P. 805.
118. *Kohler H., Muller S., Bona C.* Internal antigen and immune network//Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.—1985.—178.—P. 184.
119. *Idiotypic interactions of antibodies and cellular receptors that provide and regulate immune activity*/P. A. Cazenave, J. Roland, M. Papillon, A. Continho//Immunoglobulins and idiotypes, JCN-UCLA: Symp. Mol. and Cell. Biol.—New York: Acad. press, 1981.—Vol. 20.—P. 759.
120. *Catalytic antibodies*/J. Jacobs, P. G. Schultz, R. Sugawara, M. Powell//J. Amer. Chem. Soc.—1987.—109.—P. 2174.
121. *Antibody catalysis of Diels-Alder reaction*/D. Hilvert, K. W. Hill, K. D. Narid, M.-T. M. Auditor//Ibid.—1989.—111.—P. 9261.
122. *Selective cleavage of trityl protecting groups catalyzed by an antibody*/B. L. Iverson, K. E. Cameron, G. K. Jahangiri, D. S. Pasternak//Ibid.—1990.—112.—P. 5320.
123. *Powell M. J., Hansen D. E.* Catalytic antibodies — a new direction in enzyme design//Prot. Engin.—1989.—3.—P. 69.
124. *Jencks W. P.* Catalysis in chemistry and enzymology.—New York: McGraw-Hill, 1969.—288 p.
125. *Антиидиотипические и природные каталитически активные антитела*/А. М. Шустер, Г. В. Гололобов, О. А. Квашук, А. Г. Габиров//Молекуляр. биология.—1991.—25, № 3.—С. 593.
126. *Catalytic hydrolysis of vasoactive intestinal peptide by human autoantibodies*/P. Sudhler, D. J. Volle, C. M. Beach et al.//Science.—1989.—244.—P. 1158.
127. *Топоизомераза I из плаценты человека. Функциональная активность продуктов экспрессии клонированных фрагментов кДНК*/И. Б. Бронштейн, А. М. Шустер, Л. В. Шевченко и др.//Молекуляр. биология.—1989.—23.—С. 1553.
128. *ДНК-специфические каталитические антитела в сыворотках крови человека*/А. М. Шустер, Г. В. Гололобов, О. А. Квашук, А. Г. Габиров//Докл. АН СССР.—1991.—318.—С. 1262.

129. *Roubaty C., Bedin C., Charreire J.* Prevention of experimental autoimmune thyroiditis through the anti-idiotypic network//*J. Immunol.*—1990.—144.—P. 2167.
130. *Варганян О. А.* Выявление в сыворотках больных аутоиммунными заболеваниями аутоантител против фенил-, аланил-, тирозил- и триптофанил-тРНК синтетаз и антиидиотипических антител к ним // Молекуляр. биология.—1991.—25.—С. 1033.
131. *Ada G.* Strategies for exploiting the immune system in the design of vaccines//*Mol. Immunol.*—1991.—28.—P. 225.
132. *Tumor* idiotype vaccines. VI. Synergistic anti-tumor effects with combined «integral image» anti-idiotypes and chemotherapy//I.-J. Chen, Y. Sacki, L. Shi, H. Köhler//*J. Immunol.*—1989.—143.—P. 1053.
133. *Tumor-specific* idiotype vaccines. I. Generation and characterization of internal image tumor antigens//S. Raychaudhuri, Y. Sacki, H. Fuji, H. Köhler//*Ibid.*—1987.—137.—P. 1743.
134. *Idiotype* vaccine against human T cell acute lymphoblastic leukemia. I. Generation and characterization of biologically active monoclonal anti-idiotypes//M. Bhattacharya-Chatterjee, M. W. Pride, B. K. Seon, H. Köhler//*Ibid.*—139.—P. 1354.
135. *Anti-idiotypic* immunization of cancer patients: modulation of the immune response//D. Herlyn, M. Wettendorf, E. Schmolli et al.//*Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1987.—84.—P. 8055.
136. *McNamara M. K., Ward R. E., Köhler S.* Monoclonal idiotype vaccine against *Streptococcus pneumoniae* infection//*Science.*—1984.—226.—P. 1325.
137. *Kennedy R. C., Dreesman G. R., Köhler H.* Vaccines utilizing internal image anti-idiotypic antibodies that mimic antigens of infectious organism//*BioTechniques.*—1985.—3.—P. 4040.
138. *A neutralization-inhibition* enzyme immunoassay for anti-idiotypic antibodies that block monoclonal antibodies neutralizing Semliki Forest virus//T. A. M. Oosterlaken, M. Harnsen, C. Tangerman et al.//*J. Immunol. Meth.*—1988.—115.—P. 225.
139. *Inhibition* ELISA for hepatitis B surface antigen (HBsAg) using monoclonal idiotype-anti-idiotypic interaction//W. B. Kim, Y. W. Jo, E. C. Choi, B. H. Kim//*Ibid.*—1989.—125.—P. 273.
140. *Virus* infection triggers insulin-dependent diabetes mellitus in a transgenic model: Role of anti-self (virus) immune response//M. B. A. Oldstone, M. Nerenberg, P. Southern et al.//*Cell.*—1991.—65.—P. 319.
141. *Roitt I. M., Cooke A.* Idiotypes and autoimmunity//*Progr. Immunol./Eds B. Cinader, R. G. Miller.*—Orlando: Acad. press, 1987.—Vol. 6.—P. 12.
142. *Киселев Л. Л., Фаворова О. О., Лаврик О. И.* Биосинтез белков от аминокислот до аминоацил-тРНК.—М.: Наука, 1984.—408 с.
143. *Jacob-Melina A., Petersen R., Yang D.* cDNA sequence, predicted primary structure and evolving amphiphilic helix of human aspartyl-tRNA synthetase//*J. Biol. Chem.*—1989.—264.—P. 16608.
144. *Kantis K. J., Arfin S. M.* Isolation of a cDNA clone for human threonyl-tRNA synthetase: amplification of the structure gene in berberidin-resistant cell lines//*Mol. and Cell. Biol.*—1989.—9.—P. 1832.
145. *Tsui F. W. L., Stiminowitch I.* Isolation, structure and expression of mammalian genes for histidyl-tRNA synthetase//*Nucl. Acids Res.*—1987.—15.—P. 33497.
146. *Involvement* of tyrosyl-tRNA synthetase in splicing of group I introns in *Neurospora crassa* mitochondria: biochemical and immunochemical analysis of splicing activity//A. L. Majumder, R. A. Akins, J.-G. Wilkinson et al.//*Mol. and Cell. Biol.*—1989.—9.—P. 2089.
147. *Pollard J. W., Galprine A. R., Clemens M. J.* A novel role for aminoacyl-tRNA synthetases in the regulation of polypeptide chain initiation//*Eur. J. Biochem.*—1989.—182.—P. 1.
148. *Wahal S. Z., Yang D. C. H.* Synthesis of diadenosine-5', -5'''-P¹, P⁴-tetrphosphate by lysyl-tRNA synthetase and a multienzyme complex of aminoacyl-tRNA synthetases from rat liver//*J. Biol. Chem.*—1985.—260.—P. 5281.
149. *Иммунно-электронно-микроскопическая* локализация серил-тРНК синтетазы в клетках эукариот // Л. Л. Сидорик, В. И. Попенко, Н. Е. Черни и др. // Биополимеры и клетка.—1990.—6, № 2.—С. 72.
150. *Apris R. F., Setzer D., Gehrke C. W.* Characterization of a unique enzyme composed of S-adenosyl-L-methionine-tRNA-methyl-transferase and aminoacyl-tRNA synthetase activities//*Nucl. Acids Res.*—1977.—4.—P. 3803.
151. *Smulson M., Lin C. S., Chirikjian J. G.* Function and properties of aminoacyl-transferases and aminoacyl-tRNA synthetases in rat liver and HeLa cells//*Arch. Biochem. and Biophys.*—1975.—167.—P. 458.
152. *Janeway C. A.* Immunotherapy by peptides?//*Nature.*—1989.—341.—P. 482.
153. *Avrameas S.* Natural autoantibodies: from horror autotoxicus to gnothi seauton//*Immunol. Today.*—1991.—12.—P. 154.

Ин-т молекуляр. биологии и генетики АН Украины
Киев

Получено 12.03.92