



УДК 577.217.32

Л. Л. Сидорик

## БІЛКОВИЙ СИНТЕЗ ТА АУТОІМУНІТЕТ

*В огляді наведено літературні дані про особливості аутоантитілогенезу до деяких компонентів апарату трансляції. Розглянуто приклади виявлення аутоантитіл до аміноциклотрихсинтетаз, рибосом та рибосомних білків за певних аутоімунних патологій. Частково охарактеризовано їх властивості порівняно з структурно-функціональними особливостями аутоантитіл до інших типів клітинних RNP — як цитоплазматичних, так і ядерних. Подано основні гіпотези походження аутоантитіл та їх функціонального значення в нормі і за імунопатологій.*

Здатність організмів відрізнити «власне» від «стороннього» існує вже сотні мільйонів років, проте лише в хребетних лімфатична система сформувалася у морфологічне підґрунтя імунної системи. Імунна система хребетних здійснює розпізнавання чужорідних субстанцій, забезпечуючи імунітет — захист від бактерій, вірусів та найпростіших, елімінацію власних клітин, що відмерли або мутували, а також протираковий захист організму.

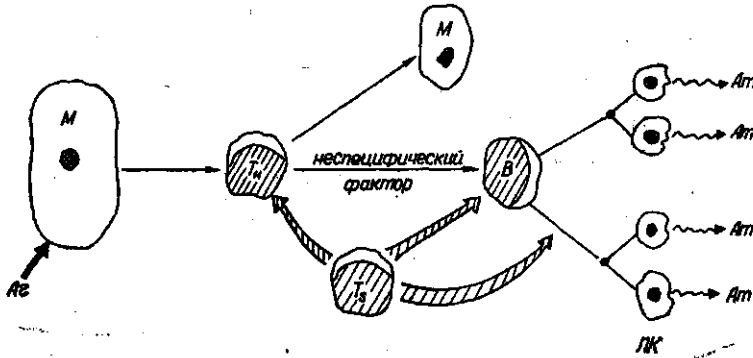
Диференціювання «власних» і «сторонніх» антигенних субстанцій є фундаментальною характеристикою імунної відповіді. Внаслідок цього «стороннє» руйнується, а «власне» зберігається. За норми організм не повинен реагувати на власні антигени: це явище, що має назву толерантність, виникає звичайно у процесі внутрішньоутробного розвитку, і організм з'являється у світ вже цілком пристосованим до агресивного сприйняття чужорідних антигенів (чи то віруси, бактерії або трансформовані білки власних клітин) і до мовчазної згоди з «власним». Проте дослідження останніх років показали, що різниця між «власним» й «стороннім» не є абсолютною. До такого уявлення прийшли шляхом вивчення аутоімунних захворювань, за яких імунна система атакує нормальні, здорові тканини власного організму [1].

Розпізнавання чужорідного антигена схематично можна навести таким чином (схема): три типи зрілих Т-лімфоцитів, три типи зрілих В-лімфоцитів та макрофаги — це сім головних клітинних партнерів, які забезпечують усю гаму специфічних імунних реакцій. Ці сім типів клітин і сприймають антигенне подразнення, тобто вони є антигенсреагивними. Т-хелпери (помічники) разом з макрофагами включають В-лімфоцити до антитілогенезу. Т-супресори мають здатність гальмувати процес антитілоутворення, зупиняючи розвиток клону антитілопродуктивних на певній стадії та забезпечуючи розвиток толерантності. Їх головна місія полягає, мабуть, в тому, щоб блокувати вироблення антитіл до власних антигенів — аутоантитіл. Так чи інакше, Т-хелпери та Т-супресори виконують функції головних регуляторів в імунній системі.

Встановлено, що об'єктом розпізнавання для основних популяцій Т-клітин є не саме антиген, а комплекс молекули антигена з власною молекулою білка — продуктом головного комплексу гістосумісництва (МНС) того організму, куди проникнув даний антиген. Це означає, що чим не провадити імунізацію — вірусом, хімічним реагентом, аутоан-

тигеном, чужорідними еритроцитами та ін.— в усіх випадках вони асоціюються на поверхні лімфоциту, який розпізнає, з певними продуктами МНС, що й активує Т-лімфоцити, а також слугує за мішень для ефektorних Т-лімфоцитів, які потім виникають. Таким чином, саме система МНС визначає можливість продукції імунної відповіді та генетичну рестрикцію її реалізації.

Що ж являє собою аутоімунітет? Раніше вважалося, що аутоімунні захворювання відрізняються від норми різким збільшенням біосинтезу антитіл. А це й призводило, у кінцевому результаті, до розвитку



патологічного процесу. Зараз більшість дослідників схиляється до думки, що аутоімунітет не є якимось специфічним видом імунітету і ґрунтовно не відрізняється від імунної відповіді на чужорідні антигени. Наприклад, Грабар [2] вважає, що аутоімунітет є нормальним механізмом щодо транспорту і утилізації аутоантигенів, які не були деградовані системою аутолітичних ферментів організму, і що аутоантитіла за норми у певних невеликих кількостях завжди циркулюють в організмі для тієї ж утилізації компонентів власних клітин, котрі руйнуються або мутують. Ці низькі рівні антитіл не викликають за норми патологічних порушень. Такий імунітет Грабар назвав фізіологічним. Цей процес контролюють Т-супресори, але якщо їх функцію буде порушено, то почнеться неконтрольована продукція аутоантитіл, що може призвести до імунопатологічного стану. Проблему природного, або фізіологічного, аутоімунітету активно вивчають останніми роками і її досить докладно висвітлено у ряді оглядів [3—9, 153].

Як саме розвиваються імунодефіцитні стани? У наш час нема теорії, яка б однозначно пояснювала цей феномен. Beutner із співавт. [10] відзначають, що жодна з нині існуючих теорій не розмежовує адекватно фізіологічну і патологічну форми аутоімунітету і всі вони в результаті зводяться до підрахунку основних груп етіологічних факторів, які приймають участь в аутоімунітеті. Ці дослідники вважають, що загальним для визначення патологічного і фізіологічного аутоімунітету є: а) демонстрація аутоантитілогенеза або клітинно-модифікованої імунологічної реактивності, б) антигенна ідентифікація та в) доказ реактивності *in vivo* між гомологічним антигеном і аутоімунною відповіддю хазяїна. На думку авторів, ключовим фактором у розмежуванні фізіологічної і патологічної форм аутоімунітету є визначення функції даної імунореактивності: корисна вона для організму, чи складає частину патологічного процесу.

Які ж події можуть призвести до розвитку аутоімунних патологій? Критичну роль як в регуляції нормальної імунної відповіді, так і в етіопатогенезі аутоімунних захворювань відіграють гени МНС. Встановлено, що деякі аутоімунні патології позитивно корелюють з певними генами МНС [7, 11, 12]. Генетичні дослідження інбредних ліній тварин з штучно викликаними аутоімунними захворюваннями показали, що певні аутоімунні процеси контролюються цілком певними генами [13—15].

Специфічними стимуляторами виникнення аутозахворювань є віруси, бактерії, хімічні мутагени та канцерогени. На поверхні клітин організму-хазяїна віруси можуть «захоплювати» нормальні мембранні компоненти до своєї вірусної оболонки, і далі скомбіновані таким чином вірусні і хазяйські клітинні антигени здатні стимулювати імунну відповідь [16, 17]. Віруси, можливо, формують імуногенну одиницю з поверхневими антигенами інфікованих клітин хазяїна або ж (як вірус Епштейна — Барра) самі індують проліферацію клітин-антитілопродукентів — В-лімфоцитів. Ці імуногенні одиниці Allison назвав «хелперовими детермінантами», тому що вони моделюють дію Т-хелперів, яка веде до розвитку аутоімунної патології [18]. Аутоімунні механізми, які запускаються хімічними речовинами, схожі на процеси, що розвиваються під впливом вірусів і бактерій. Таким чином, віруси, бактерії, хімічні мутагени і канцерогени можуть бути сигналом, який запускає Т-клітинний механізм за посередництвом взаємодії з лімфоцитарною мембраною, котрий, у свою чергу, подає хелперовий сигнал, необхідний для активації В-лімфоцитів, відповідальних за антитілогенез [19, 20].

Всі наведені факти дозволили Smith і Steinberg [21] висунути нову концептуальну гіпотезу виникнення і розвитку аутоімунних патологій. Вони вважають, що контрольована аутореактивність організму є нормальним фізіологічним явищем: що власні реакції є найважливішим механізмом у нормальній імунологічній реактивності і нормальній імунній регуляції, що розвиток патологічного процесу — це результат кількісних аномальностей (тобто зміна кількості проліферуючих стовбурних клітин, аутоантитіл та імунних комплексів). Автори також відзначають, що аутоімунні хвороби мають мультифакторну етіологію та є полігенними. Важливу роль у аутоімунитеті відіграють також гормональні фактори, які модифікують маніфестацію хвороби [23]. Все це може призвести до порушення нормальної імунної регуляції. Smith і Steinberg помічено, що клітини, які взаємодіють одна з одною, пізнають специфічні аутодетермінанти на клітинній мембрані, котрі й визначають саме тип аутоімунитету. Далі, надзвичайно важливим є й анти-ідіотиповий імунитет проти аутоантитіл, що формуються у відповідь на селектовані антигени: він являє собою іншу форму фізіологічного аутоімунитету. Докладно обґрунтовує й пояснює даний тип аутоімунитету вишукана і підтверджена даними багаточисельних досліджень теорія ідіотипових мереж Jerne [22].

Виходячи з основних принципів формування типів аутоімунитету, автори [21] навели класифікацію найбільш поширених і досить вивчених аутоімунних захворювань (табл. 1, 2).

Отже, клітинний імунитет, як активна фаза процесу, є надзвичайно важливим у розвитку аутоімунних патологій. Дефіцит або дефект у Т-супресорному ланцюгу та гіперактивація Т-хелперів — це головна загальна характерна риса усіх аутозахворювань. Але кожне з цих захворювань має свої, виключно індивідуальні риси, які виявляються саме у гуморальному імунитеті: це — пул усіх можливих аутоантитіл, що синтезуються за даної аутоімунної патології, плюс родина лімфокінів та цитокінів, котрі виникають у процесі даної імунної відповіді, а також набір пептидних гормонів різного походження. Антитіла, як відомо, є ключовими молекулами імунної системи. Вони є захисним механізмом проти різних інфекцій і приймають участь в інших типах імунних реакцій, а саме: аутоімунитеті, алергіях, запаленнях та відторгненнях трансплантатів [1]. Антитіла унікальні за своєю специфічністю, що й було доведено ще класичними дослідженнями Landsteiner [24].

Антитіла спочатку були отримані від імунізованих тварин, але через те, що антисироватка містить великий пул різних антитіл гетерогенної специфічності, було важко здійснювати успішні дослідження, використовуючи її як джерело антитіл. Істотного прогресу у цій галузі було досягнуто при дослідженні гомогенних антитіл, які продукувалися клітинами множинної мієломи [26]. Розвиток гібридної техноло-

Таблиця 1

## Класифікація аутоімунних захворювань (за Smith i Steinberg [21])

Клас	Опис
A	Дефект у аферентному лінці імунної системи, ініційований без участі зовнішнього агента (СЧВ, РА, аутоімунний тиреоїдит). Характерним є: а) нормальна відповідь на аберантні (тобто ті, що відхиляються від норми) антигени або б) розвиток атипової відповіді щодо нормальних аутоантигенів, або в) атипова відповідь щодо аберантних антигенів
B.	Характерні: а) нормальні відповіді на відхилені від норми (аберантні) антигени або б) розвиток атипової відповіді на нормальні аутоантигени, або в) атипічна відповідь на аберантні антигени
B	Дефект у аферентному лінці імунної системи, ініційований специфічним зовнішнім агентом (гостра ревматична лихоманка). Характеризується антитілами, які перехресно реагують з аутодетермінантами
C	Дефект у ефекторних механізмах імунітету, ініційований без участі специфічних зовнішніх агентів (спадкова ангіодема). Цей клас хвороб звичайно не поєднується з аутоімунними патологіями, тому що на останній стадії захворювання важко ідентифікувати імунний компонент
D	Дефект у ефекторних механізмах імунітету, ініційований специфічним зовнішнім агентом (певна вірусна інфекція центральної нервової системи)
E	Комбінація наведених вище ознак

Таблиця 2

## Аутоантигени аутоімунних захворювань класу A (за Smith i Steinberg [21])

Аутоантигени	Аутоімунна патологія
<b>Внутрішньоклітинні:</b>	
ядерця	СЧВ, синдром Сьєгрена, поліміозити
ДНК	СЧВ, хронічний активний гепатит, синдром Сьєгрена
РНК	СЧВ, синдром Сьєгрена
Sm-РНК	СЧВ, змішана хвороба сполучної тканини, склеродермія, поліміозити
гістони	СЧВ
рибосоми	СЧВ, поліміозити, дерматомиозити
мітохондрії	СЧВ, первинний білярний цироз, синдром Сьєгрена, хронічний активний гепатит
лізосоми	СЧВ
мікросоми	Аутоімунний тиреоїдит, ідіопатична хвороба Адісона, перніціозна анемія
меланосоми	Вітиліго
філаменти (мікротрубочки)	Хронічний активний гепатит, ентеропатія, СЧВ, змішана хвороба сполучної тканини
рецептори клітинних мембран	Хвороба тироїдних рецепторів Гравіса, АИТ
ацетилхоліновий рецептор	Міастенія Гравіса
інсуліновий рецептор	Інсулінозалежний діабет
<b>Клітинних мембран:</b>	
червоних клітин крові	Аутоімунна гемолітична анемія, СЧВ
лімфоцитів	СЧВ
нейтрофілів	Аутоімунна нейроненія, СЧВ
бляшок	Ідіопатична тромбоцитопенія пурпури, СЧВ
м'язів	РА, СЧВ, цирози, поліміозити
компонентів мієліна	Множинний склероз
епідермісу	—
сперматозоїдів	Аутоімунна стерильність
ооцитів	Жіноча фертильність
<b>Позаклітинні:</b>	
базальні мембрани	Хвороба Гудпасчера, дискоїдний вовчак
міжклітинні субстанції	—
<b>Плазматичні білки:</b>	
імуноглобуліни	РА, СЧВ, синдром Сьєгрена, хронічний активний гепатит
компоненти системи компліменту	СЧВ, РА

гії надав можливості отримувати значні кількості моноклональних антитіл визначеної специфічності [25]. Саме потужний розвиток гібридної технології разом з методами генної і білкової інженерії, розробка засобів виділення химерних антитіл [27—31], виявлення унікальних властивостей антиідіотипових антитіл [32—36], відкриття «ебзимів» (тобто антитіл, які мають каталітичну активність) [126], а також поява нової, унікальної апаратури для тонких досліджень дозволили одержати цікаві істотні дані з структурно-функціональних особливостей аутоантитіл, наблизитися до розуміння закономірностей їх біосинтезу, продукції та впливу на організми людини і тварин при розвитку різних форм аутоімунних патологій. Крім того, виникла реальна можливість аналізу моноклональних антитіл, які формуються у значних кількостях у відповідь на стимуляцію індивідуальним аутоантигеном: це й ідіотиповий аналіз, і структурні дослідження, і вивчення гібридних генів, що кодують аутоантитіла.

Зараз ідентифіковано вже достатню кількість індивідуальних антигенів, до яких аутоантитіла виявляються найчастіше. Серед них можна відзначити білки цитоскелету [37, 38] та інші внутрішньоклітинні компоненти [39, 40], ДНК, РНК та нуклеопротейди [39—43, 88—98], кардіоліпін та інші фосфоліпіди [44], ізологічні імуноглобуліни [45] та тиреоглобулін [46—49], десіальовані мембрани еритроцитів та рецептори різних клітин [50—52]. Для аутоантитіл, на відміну від звичайних антитіл, характерною є поліспецифічність (тобто здатність реагувати з двома і більше групами вищенаведених антигенів) і більш низька афінність. Аутоантитіла входять до нормального пулу антитіл, але у крові здорових людей і тварин їх кількість набагато менша, ніж за патології, і за норми вони звичайно знаходяться у комплексі з іншими зарядженими біополімерами сироватки [53, 54].

Ідіопатичні запальовальні міопатії людини — це перші аутоімунні захворювання, при дослідженнях яких були виявлені аутоантитіла не тільки до ядерних, але й до цитоплазматичних антигенів клітини, і серед останніх найбільш незвичайними і цікавими виявилися аутоантитіла до компонентів апарату трансляції. Першим прикладом таких аутоантитіл стало відкриття родини аутоантитіл до J<sub>0</sub>-1 антигену, який було ідентифіковано як гістидил-тРНК синтетазу [55—58]. Виявилось, що біля 35 % пацієнтів з чистим дерматоміозитом мають аутоантитіла до гістидил-тРНК синтетази, причому цей відсоток збільшується до 70 % у хворих на інтерстиціальну хворобу легенів [58]. Доказ аутоімунного походження антитіл до гістидил-тРНК синтетази був отриманий за допомогою різних незалежних методів, серед яких: імунопреципітація тРНК [59—62]; ідентифікація преципітованої тРНК та тРНК<sup>His</sup> [62]; визначення антигену як асоційованого білка [59, 63]; специфічне пригнічення гістидил-тРНК синтетазної активності імуноглобулінами з сироватки з анти-J<sub>0</sub>-1, але не сироватки з іншими аутоантитілами [59]; елюція гістидил-тРНК синтетазної активності з афінної колонки з кон'югованими анти-J<sub>0</sub>-1 антитілами [64, 65], і, нарешті, реакція анти-J<sub>0</sub>-1 антитіл з очищеним препаратом гістидил-тРНК синтетази [55, 65]. Отримано дані про сувору кореляцію між активністю саме цих аутоантитіл за імуноферментного аналізу і здатністю пригнічувати ензиматичну активність антигену (тобто гістидил-тРНК синтетази) [64].

Аналогічними методами користувалися для визначення ідентичності між антитілами анти-PL-7, анти-PL-12 та аутоантитілами до треоніл-тРНК синтетази [67] і аланіл-тРНК синтетази [68] відповідно. Анти-PL-7 та анти-PL-12 також специфічно пригнічували відповідні до них ензиматичні активності та імунопреципітували відповідні тРНК [67, 68]. Але на відміну від аутоантитіл до гістидил-тРНК синтетази, які імунопреципітували одну переважну (за даними електрофорезу) смугу тРНК, анти-PL-7 і анти-PL-12 антитіла імунопреципітували множинну тРНК, які виявилися ізоакценторними видами тРНК для відповідних амінокислот [67—70]. Аутоантитіла до аланіл-тРНК синтетази значно відрізнялися за своїми властивостями і від анти-J<sub>0</sub>-1, і від анти-PL-7

антитіл, тому що сироватка, яка містила анти-PL-12, реагувала прямо з тРНК<sup>Ala</sup> і імунопреципітувала тРНК<sup>Ala</sup> з депротейнізованого клітинного екстракту [68].

Пізніше було повідомлено про ідентифікацію аутоантитіл у сироватках пацієнтів з ревматичними аутозахворюваннями проти цитоплазматичних аутоантигенів — ізолейцил- та гліцил-тРНК синтетаз [66]. Автори проскринували більш ніж 60 сироваток пацієнтів з поліміозитом і дерматомиозитом за здатністю пригнічувати ензиматичні активності аміноацил-тРНК синтетаз до 17 амінокислот, які залишилися (крім описаних раніше гістидил, аланіл- і треоніл-тРНК синтетаз). Усі ці сироватки не містили анти-Jo-1 аутоантитіл, біля 6 % тестованих препаратів показали наявність аутоантитіл до ізолейцил- і гліцил-тРНК синтетаз; тридцять чотири сироватки з анти-цитоплазматичними антитілами скринувалися також за здатністю преципітувати тРНК. Як з'ясувалося, біля 30 сироваток імунопреципітували одну й більше нуклеїнових кислот, котрі після аналізу у ПААГ були ідентифіковані як тРНК. Тільки три сироватки з досліджених показали значне пригнічення (отже, й вміст аутоантитіл) ізолейцил- і гліцил-тРНК синтетазних активностей. Взагалі аутоантитіла до інших досліджених синтетаз-аутоантигенів, відмінних від аутоантитіл до гістидил-тРНК синтетази, виявляються у значно меншій кількості сироваток пацієнтів з ревматичними хворобами (наприклад, усього у 3—4 % випадків хворих поліміозитом та дерматомиозитом); але, не дивлячись на це, ці антитіла асоційовані з високою частотою міозитів і супутніх їм ревматичних хвороб (як, наприклад, інтерстиціальна хвороба легенів або артрити) [66].

Подальші дослідження ізолейцил-тРНК синтетази як антигену з використанням методу імунопреципітації білків аутоантитілами з екстрактів еукаріотичних клітин (наприклад, HeLa або Her-2) дозволили отримати цікаві результати. Виявилось, що аутоантитіла до ізолейцил-тРНК синтетази імунопреципітували з лізату HeLa-клітин мультиферментний комплекс, схожий до описаного раніше високомолекулярного синтетазного комплексу, який знаходили у більшості досліджених еукаріотичних клітин [71—79]. Цей «коровий» комплекс, частиною якого є й ізолейцил-тРНК синтетаза, стабільний за різних процедур, включаючи дію високих концентрацій солі [77], що й було продемонстровано при дослідженні комплексу, виділеного за допомогою імунопреципітації з лізату клітин HeLa аутоантитілами до ізолейцил-тРНК синтетази. Одержаний таким способом білковий комплекс аналізували електрофоретично: виявлено декілька білкових смуг, які ідентифікують як відповідні до глутамініл-тРНК синтетази (молекулярна маса цієї смуги відповідає такій, про яку повідомив Thommes та ін. [80]), лейцил-, метіоніл-, глутаміл-, лізил- та аргініл-тРНК синтетаз. Інші смуги можна ідентифікувати як аспартил-тРНК синтетазу і деякі білки, які були присутні у мультиферментному синтетазному комплексі. Проте кількість імунопреципітованих білкових смуг незначно варіює серед різних аутоімунних сироваток. Смуги, що відповідають ізолейцил-, глутамініл- і лейцил-тРНК синтетазам, домінували у кожному з імунопреципітованих комплексів. Автори вважають, що отримані результати свідчать на користь існування неповного комплексу у сироватках аутоімунних хворих, який може бути більш імуногенним, ніж окремі білки.

Одночасно з комплексом, як вже відмічалось, досліджувані аутоімунні сироватки імунопреципітували й тРНК. Але антитіла не здатні безпосередньо приймати участь у преципітації тРНК. Проте імунопреципітація мультиферментного синтетазного комплексу веде й до осаджування тРНК, принаймні щодо семи різних амінокислот. Можна припустити, що аутоантитіла здатні викликати імунопреципітацію специфічних тРНК, посилюючи афінність до епітопу, який знаходиться (або формується на антигені/синтетазі) в тому випадку, коли фермент є пов'язаним з тРНК. Такими ж чином можна спробувати пояснити дію

аутоантитіл, коли імуногеном виявляється комплекс ферменту і вірусної РНК [59]. Різні аміноацил-тРНК мають, певно, різну імуногенність, тому що у сироватці крові окремих пацієнтів містилися аутоантитіла тільки до одної синтетази.

Описані раніше синтетази не були частиною «корового» комплексу [77]. Існуючи у досить «вільній» формі в цитоплазмі, вони могли вивільнитися з клітин, що руйнуються, могли взаємодіяти з вірусами та ін. У випадку ж ізолейцил-тРНК синтетази, яка функціонує у складі мультиферментного комплексу, виявляється, що зовсім необов'язково для синтетаз знаходиться у вільному стані у цитоплазмі, щоб бути імуногенними. Вивчення такої селективності важливе для розуміння механізмів формування аутоантитіл. Відомо, що деякі загальні антигени за системного червоного вовчака (СЧВ) є великими нуклеопротейновими комплексами [82], при цьому було показано, що такі комплекси більш імуногенні ніж індивідуальні білки, що найчастіше й спостерігається за експериментальної імунізації. Автори [77] припускають, що мультиферментний синтетазний комплекс може відігравати в організмі «ад'ювантну» роль, аналогічно великим нуклеопротейновим комплексам. Цікаво було б визначити, чи можуть існувати аутоантитіла до інших компонентів мультиферментного синтетазного комплексу, яким є механізм їх біосинтезу і функціонування, їх впливу на функціонування синтетазних комплексів за норми або патології, чи нема якої-небудь аналогії з феноменом, який часто спостерігається в інших системах аутоантитіл, що включають нуклеопротейнові комплекси, наприклад, анти-UI RNP і анти-Sm [82].

Аміноацил-тРНК синтетази можуть існувати в ізольованій формі (4—9S), у складі мультиферментних комплексів (18—25S) або пов'язані з рибосомами [83, 84]. У наш час існує достатня кількість фактів, що свідчать про нерівномірний розподіл аміноацил-тРНК синтетаз у клітині. Це може означати, що існують спеціальні механізми компартменталізації для даних ферментів [85]. Один з таких механізмів, описаний Спіррієм із співавт. [86, 87], полягає в тому, що еукаріотичні аміноацил-тРНК синтетази здатні утворювати комплекси з неспецифічними полірибонуклеотидами, наприклад з рибосомною РНК. Слід очікувати, що такі комплекси, аналогічно комплексам з тРНК, будуть більш імуногенні, ніж вільний фермент. З цієї точки зору дуже цікавими здаються результати, які були отримані при дослідженні аутоантитіл, що синтезуються при різних ревматичних захворюваннях до так званих розчинних клітинних антигенів [88—90]. У пацієнтів з такими захворюваннями ідентифіковано чотири основних типи аутоантитіл до рибонуклеопротейнів (RNP): анти-UI RNP, анти-Sm, анти-Ro і анти-La антитіла [88, 89]. Прeciпiтуючі аутоантитіла до даних розчинних клітинних антигенів були вперше описані Jones із співавт. [91]. Першими вони були охарактеризовані у пацієнтів з системними хворобами, як СЧВ і синдромом Сьєгрена (аутоантитіла до антигенів Ro і La [92, 93]). Було показано, що La і Ro — це цитоплазматичні RNP, здатні пов'язувати малі ядерні і цитоплазматичні РНК [94, 95], причому білкова частина цих аутоантигенів мала яскраво виражену імуногенність. Подальші дослідження показали, що Ro-малі цитоплазматичні RNP несуть як Ro, так і La-детермінанти і, отже, є підкласом La-RNP [100]. Вдалося виділити і охарактеризувати антигенні детермінанти цих білків [96]. Білок La виявився також здатним пов'язувати і малі РНК, що кодуються вірусом Епштейна — Барра і аденовірусами в інфікованих клітинах ссавців [97]. Особливо цікавими були дослідження можливої асоціації цих білків у клітині, оскільки більшість антигенів — це молекули, які приймають участь у виконанні універсальних і важливих біологічних функцій у живій клітині. Було показано, що аутоантитіла до Ro і La-білків звичайно визначаються у тих самих зразках аутоімунних сироваток пацієнтів з системними хворобами, а також у мишей лінії MRL/lpr, у котрих спонтанно розвивається аутоімунне захворювання, дуже схоже на СЧВ людини [96, 98, 99].

Виявлено, що антигенні детермінанти Ro і La присутні на тих самих молекулах RNP, хоча й роз'єднані у просторі [96]. Виходячи з даних про взаємодію між попередниками цих білків, не виключена можливість нековалентного зв'язку Ro і La *in vivo*, а також їх функціональної взаємодії, що може вести до імунної відповіді на обидва антигени. Встановлено також, що у ядрі La-білок зв'язується переважно з раннім транскриптом ДНК-полімерази III [100], тому посилений синтез аутоантитіл до даного антигену може призвести до блокування певного етапу транскрипції.

Наступна функціональна пара аутоантигенів при системних захворюваннях — це антигени Sm і U1 RNP [10]. З нашого погляду, найбільше заслуговує уваги в цій парі білок Sm. З'ясувалося, що Sm-антиген має високий ступінь специфічності при системних захворюваннях (СЧВ та змішана хвороба сполучної тканини), причому спостерігається чітка кореляція між рівнем аутоантитіл до Sm і рівнем аутоантитіл до деяких білків рибосом — родини рибосомних Р-білків. Sm і Р-антигени — компоненти відповідних дискретних RNP-часток, які розрізняються як за внутрішньоклітинною локалізацією, так і функціонально: одні відіграють істотну роль у процесінгу мРНК (Sm [102]), а інші — у трансляції матриць (Р-білки [103]). Малі кількості білків Sm виявлені також у високосолевому змиві з рибосом еукаріот [104]. Можна припустити, що локалізація цих антигенів на тих самих імуногенних частках індукує імунну відповідь на обидва білки. Більш того, останні дані показують, що анти-Sm-антитіла перехресно реагують з рибосомним білком 20 кДа [101] і що рівень антитіл до білка S10 малої рибосомної субчастки також є підвищеним у аутоімунних мишей лінії MRL/lpr з високим вмістом анти-Sm-антитіл [10]. Кореляцію в рівнях анти-Sm- і анти-Р-антитіл можна пояснити не тільки імунною відповіддю на роз'єднані епітопи на тій самій молекулі RNP, але й існуванням можливого перехресту між Sm і родиною рибосомних білків.

Дослідження аутоантитіл до рибосомних Р-білків привело до цікавих результатів. Як відомо, родина найбільш імуногенних Р-білків включає до себе рибосомні Р0-, Р1- і Р2-білки, які входять до складу 60S-субчастки рибосоми [105]. Біля 15 % пацієнтів з системними захворюваннями мають у сироватці крові аутоантитіла до Р-білків: дані аутоантитіла, як виявилось, зв'язуються із загальним епітопом, розташованим на С-кінцевій ділянці молекули антигену довжиною 22 амінокислотних залишка. Визначення ділянок гідрофільності та епітопне картування за допомогою семи синтетичних пептидів виявили, що епітоп для аутоантитіл локалізований у найбільш гідрофільній області Р-білків, яка розташована у термінальній ділянці молекули: цей сайт, певно, є найбільш еволюційно консервативним. Нещодавно показано, що при вивченні системних захворювань людини, собаки і миші ідентифіковано ряд аутоантитіл до вельми гетерогенної родини аутоантигенів — рибосомних білків [106], а також було повідомлення про пригнічення білкового синтезу аутоантитілами до рибосомних Р-білків [103]. Автори вищенаведених робіт вважають високу імуногенність рибосомних Р-білків наслідком їх експонованої локалізації на 60S-субчастці та гідрофільної природи С-кінцевої ділянки молекули, яка є епітопом, котрий пізнається аутоантитілами. Цікаво, що ця експонована термінальна ділянка має виразну імуногенність в усіх розглянутих представників родини рибосомних Р-білків і при цьому є висококонсервативною [107]. Здатність певних епітопів білкових молекул ставати аутоімуногенними, зв'язок цієї імуногенності з поверхневим розташуванням, гідрофільністю і амінокислотним оточенням, а також шляхи еволюційного походження аутореактивних детермінант (аутогенів) розглянуто у роботах останніх років [107—110].

Цитовані вище роботи були спрямовані, в основному, на аналіз структурно-функціональних властивостей антитіл, які виникають в організмі аутоімунних хворих, до аутоантигена — тобто антитіл першого порядку або так званих ідіотипових антитіл [111]. Але більш цікави-



ми і значними як для теоретичних, так і прикладних досліджень нам видаються роботи з вивчення структури, функціональних особливостей, а також зв'язків із властивостями аутоантигена антитіл другого порядку — антиідіотипових антитіл. Згідно теорії Jerne, стаціонарний рівень в імунній системі регулюється рівновагою ідіотип — антиідіотип [22]: ця теорія елімінувала у багатьох аспектах формальну різницю між антигеном і антитілом. Характеристика антиідіотипових антитіл як внутрішніх образів антигенів відкрила самостійний напрямок у сучасній молекулярній імунології і біохімії. У ряді робіт останніх років увагу дослідників привертало не тільки і не стільки отримання штучно індукованих антиідіотипових антитіл до конкретних антигенів, скільки пошук і дослідження природно існуючих антиідіотипів за різних патологічних станів організму [114, 115]. Накопичено значний фактичний матеріал, який підтверджує участь ідіотипової регуляції у клональній взаємодії [116, 117], можливість модуляції експресії ідіотипів антиідіотиповими антитілами, важливу роль антиідіотипів в індукції власної толерантності та запобіганні продукції аутоантитіл за нормального стану організму [118, 119]. Деякі дослідники вважають, що зміщення рівноваги ідіотип — антиідіотип може свідчити про розвиток патологічного процесу, що надає особливого значення виявленню і дослідженню нових «характеристичних» антигенів та антиідіотипових антитіл до них [119]. Але найцікавішим у цій області є знайдення природних каталітичних антитіл — ебзимів — у родині антиідіотипових антитіл. Каталітичні антитіла, або ебзими, моноклональні антитіла до штучних аналогів перехідних станів ферментативних реакцій були описані раніше декількома дослідниками [120—125]. Ідея використання високоафінного стану антиген — антитіло для імітації не менш високоафінної взаємодії аналога перехідного стану ферментативної реакції з ферментом належала Jencks [124], котрий першим описав отримання подібних антитіл та їх каталітичні властивості. До теперішнього часу накопичено великий матеріал з дослідження каталізу відповідними ебзимами стереоспецифічного гідролізу неактивованих ефірів, реакції рециклізації, гідролізу складноефірного та амідного зв'язку, реакції перенесення ацетильного радикалу, а також реакцій за участю кофакторів [120—125]. Все вищенаведене стосується області штучно індукованих каталітичних антитіл. У 1989 р. Sudhier і співавт. [126] вперше повідомили про знаходження природних каталітичних антитіл у сироватці крові людини, які здатні каталізувати специфічний розрив пептидного зв'язку, і висунули припущення про те, що антитіла, здатні «працювати» як сайт-специфічні протеази, можуть, певно, інактивувати антиген-мішень з більшою ефективністю, ніж звичайні антитіла, які зв'язують антиген, але не мають каталітичних властивостей. Автори відзначають, що каталітичні антитіла до пептидів, які потенціально приймають участь у розвитку патологічного (зокрема аутоімунного) процесу, можна використовувати не тільки з діагностичною, але й з терапевтичною метою.

Наступним доказом природного існування ебзимів стали роботи з вивчення аутоантитіл у сироватках крові пацієнтів з аутоімунними системними захворюваннями до топоізомерази I (125, 127—131). Автори показали, що за деяких аутоімунних захворювань детектується антитіла до рекомбінантною топоізомерази I, а також до моноклональних антитіл до ферменту. Виявлено і отримано у препаративних кількостях з аутоімунних сироваток антиідіотипові антитіла до топоізомерази. Показано, що вони конкурують з нативним ферментом за зв'язування з моноклональними антитілами, мають високоспецифічну ДНК-пов'язуючу активність, є антитілами до ДНК і специфічно пригнічують топоізомеразу на стадії утворення ковалентного комплексу ДНК — білок. Серед фракцій афінноочищених антитіл з аутоімунної сироватки знайдено аутоантитіла з нуклеазною активністю. Досліджено їх властивості. Однозначно доведено, що вони є ДНК-специфічними природними ебзимами. Автори висловлюють припущення про те, що ці ан-

титіла можуть мати підвищену специфічність до ДНК у ДНК-імуних комплексах.

Нещодавно також повідомили про виявлення у сироватках хворих на аутоімунні захворювання аутоантитіл до фенілаланіл-, тирозил- і триптофаніл-тРНК синтетаз, а також антиідіотипових антитіл до них [132]. Автори намагалися відповісти на питання, чи індукують у рівному ступені аміноацил-тРНК синтетази з різним типом четвертинної структури утворення аутоантитіл — ідіотипів і антиідіотипів за таких аутоімунних захворювань, як СЧВ та РА. Вперше одразу для трьох аміноацил-тРНК синтетаз знайдено антиідіотипові антитіла за аутоімунних захворювань. Показано, що ані четвертинна структура синтетази ( $\alpha_2$  або  $\alpha_2\beta_2$ -тип), ані розміри (від 120 000 до 270 000), ані міцність асоціації у мультиферментному комплексі не впливають на здатність цих ферментів індукувати виникнення аутоантитіл за аутоімунних патологій. Залишається незрозумілим, чи приймають участь аутоантитіла до синтетаз і/або антиідіотипи до них у патогенезі вищезгаданих захворювань. Через те, що антиідіотипи комплементарні аутоантитілам, котрі, у свою чергу, комплементарні своїм антигенам (у даному випадку, синтетазам), можна очікувати структурної схожості між епітопами антиідіотипів і відповідними антигенними детермінантами і, як наслідок, каталітичних властивостей у перших. Автори припускають, що вивчення дії антиідіотипів може бути ще одним підходом до аналізу структури і функцій аміноацил-тРНК синтетаз.

Всі ці роботи висувують на перший план ще одне дуже складне і важливе питання — проблему специфічності розпізнавання, котра є однією з центральних у молекулярній біології. Крім того, імунна система — зручний об'єкт для дослідження специфічності пізнавання, зокрема, білок-білкового, що добре моделюється структурною взаємодією антиген — антитіло. Виникнення концепції антиідіотипів як «внутрішніх образів антигенів» дозволило розпочати вивчення функціональних властивостей антиідіотипових антитіл і призвело до народження нового напрямку у генній і білковій інженерії, мета якого — отримання антиідіотипових антитіл з наперед заданими властивостями. Це відкриває дійсно дивовижні можливості не тільки в галузі дослідження властивостей різних антигенів, але й в практичній галузі: у створенні антиідіотипових вакцин [132—135], використанні антиідіотипових антитіл у антивірусній терапії [136—140], можливості їх використання у пухлинній імунотерапії [132—145]. Нещодавно стало відомо про позитивні приклади терапії антиідіотиповими антитілами пацієнтів з такими тяжкими аутоімунними захворюваннями, як СЧВ, РА, синдром Сьєгрена, тиреоїдит, аутоімунна нейропенія [141].

**Заключення.** Дослідження аміноацил-тРНК синтетаз як основних ферментів у процесі біосинтезу білка продовжуються вже більше чверті сторіччя, проте інтерес до цих об'єктів не знижується: величезна сума накопиченого фактичного матеріалу з'ясувала лише деякі з питань, пов'язаних з їх побудовою та функціонуванням, і поставила перед дослідниками цілий ряд нових, інколи неочікуваних завдань. Проблема вивчення синтетази, особливо еукаріотичних, ускладнюється недосконалістю існуючих експериментальних підходів до виділення і очищення цих ферментів до гомогенного стану, їх лабільністю, а також тим, що аміноацил-тРНК синтетази еукаріот (на відміну від прокаріотичних) знаходяться у клітині у складі мультиферментних комплексів, причому багато з синтетаз знаходяться у міцно зв'язаному стані. Тому прогрес у дослідженні цього класу ферментів, їх структурно-функціональних особливостей, в уточненні їх ролі у класичному шляху реалізації генетичної інформації у клітині став можливим завдяки розробці не тільки нових і ефективних засобів виділення і очищення синтетаз, але й використанню комплексного підходу до вивчення цих ферментів: поєднанню молекулярно-біологічних, біохімічних та імунохімічних методів дослідження. Тому вельми цікавими нам видаються результати досліджень деяких аутоімунних патологій, за яких знаходять широкий

спектр антитіл до компонентів апарату трансляції і, зокрема, до аміноацил-тРНК синтетаз. Виявлено певну кореляцію між рівнем аутоантитіл до компонентів апарату трансляції і деяких антигенів системи транскрипції, як це було показано при вивченні аутоантитілогенезу до Sm-антигена і родини рибосомних Р-білків. Не виключено, що тут ми маємо справу з функціональним зв'язком систем транскрипції і трансляції на рівні тонкої саморегуляції в імунній системі організму. Останнє тим більш імовірно, що існує ряд фактів, які свідчать про можливість виконання аміноацил-тРНК синтетазами еукаріот у клітині деяких інших функцій, що відрізняються від їх аміноацилюючих функцій у процесі біосинтезу білка [146—150]. Це підтверджують і дані про наявність у складі високомолекулярних мультиферментних комплексів несинтетазних компонентів: так, спільна організація синтетаз і ферментів процесінгу у комплексі, можливо, має регулююче значення у контролі клітинної фізіології [151]; асоціація триптофаніл-тРНК синтетази з клітин HeLa з ДНК-полімеразою [152] може свідчити про зв'язок між процесами трансляції і реплікації ДНК і т. ін.

Дослідження функціонування білок-синтезуючого апарату еукаріотичної клітини за певних аутоімунних патологій є вельми перспективним і з точки зору можливості вирішення такого складного завдання, як встановлення первинних структур синтетаз еукаріот, тому що на сьогоднішній день навіть з використанням усього сучасного арсеналу молекулярно-біологічних методів розшифровано лише декілька первинних структур аміноацил-тРНК синтетаз еукаріот [143—145]. Використання аутоантитіл до синтетаз для епітопного картування і знаходження найбільш імунореактивних пептидів можуть полегшити вирішення цього завдання.

Отже, як видно, за багатьох аутоімунних патологій виявляються аутоантитіла до компонентів апарату трансляції. Проте дотепер проаналізовано обмежену кількість аутоантигенів-білків, які належать до білок-синтезуючого апарату. Чи є імуногенними інші компоненти цього апарату (крім аміноацил-тРНК синтетаз і деяких ідентифікованих рибосомних білків), яким чином вони набувають імуногенності, яка функціональна роль даних антитіл в нормі і за аутоімунних патологій — всі ці питання ще потребують свого вирішення.

Автор висловлює глибоку подяку Г. Х. Мацуці, Г. В. Єльській та М. Ф. Стародубу за обговорення і цінні зауваження під час роботи над оглядом.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Клиническая иммунология и аллергология* // Ред. Л. Пегеро. — 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., Staoui 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. *Vaugh 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., Chorzeliski 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. Rose N. R., Bigazzi P. E., Warner N. L. Genetic control of autoimmune disease.—New York: Elsevier, 1978.—160 p.
  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 infectious 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., Шхинец 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 predefining 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. Saltzgeber-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. Mispion, 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 new born 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)F<sub>1</sub> 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. Siminovitch 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. Antidiotypes 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 brominated 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. Vititi, 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 antiglobulin//J. Immunol.—1979.—122.—P. 1672.
55. An efficient method for enrichment of histidyl-tRNA synthetase (J<sub>0</sub>-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-J<sub>0</sub>-1 antigeny 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 J<sub>0</sub>-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<sup>His</sup>-containing antigen is recognized by the polymyositis-specific antibody anti-J<sub>0</sub>-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 J<sub>0</sub>-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 J<sub>0</sub>-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-J<sub>0</sub>-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 alanine-tRNA synthetase and tRNA<sup>Ala</sup> coexist and are associated with myositis//J. Exp. Med.—1986.—163.—P. 1281.

69. *Bunn C. C., Mathews M. B.* Two human tRNA<sup>Ala</sup> 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 physiologic and pathologic 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 synthetase 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. Kellerman, A. Brevet, H. Tonetti, J.-P. Waller//Eur. J. Biochem.—1979.—99.—P. 541.*
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/P. Thomes, 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. Gdldstein, 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., Chrikijan J. G.* Function and properties of aminoacyltransferases and aminoacyl-tRNA synthetases on 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. *Alspaugh 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. Gottlieb, 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. Graven, 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 (autoantigens)*//Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1986.—83.—P. 2521.
  108. *Roheach 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 idiopeptide 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 HgCl<sub>2</sub>-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 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 каталитические 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. Квачук, А. Г. Габиев // 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 desing 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. Fujii, H. Köhler // *Ibid.*— 1987.— 137.— P. 1743.
  134. *Idiotype* vaccine against puman T cel acute lymphoblastic leukemia. I. Generation and characterization of biological ly active monoclonal anti-idiotypes / M. Bhat-tacharya-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. Schmoll 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-idio-typic 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. Oosterla-ken, M. Harnsen, C. Tangerman et al. // *J. Immunol. Meth.*— 1988.— 115.— P. 225.
  139. *Inhibition* ELISA for hepatitis B surface antigen (HBsAg) using monoclonal odo-type-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. Sou-thern et al. // *Cell.*— 1991.— 65.— P. 319.
  141. *Roitt I. M., Cooke A.* Idiotypes and autoimmunity // *Progr. Immunol./Eds B. Cina-der, 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 аминоксил-тРНК.— М.: Наука, 1984.— 408 с.
  143. *Jacob-Melina A., Petersen R., Yang D.* cDNA sequence, predicted primary structure and evolving amphilic 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 synt-hetase: amplification of the structure gene in berrelidin-resistant cell lines // *Mol. and Cell. Biol.*— 1989.— 9.— P. 1832.
  145. *Tsui F. M. L., Siminowitch I.* Isolation, structure and expression of mammalian genes for histidyl-tRNA synthetase // *Nucl. Acids Res.*— 1987.— 15.— P. 3397.
  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 syn-thetases 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'''-P<sup>1</sup>, P<sup>4</sup>-tetrphosphate by lysyl-tRNA synthetase and a multienzyme complex of aminoacyl-tRNA synthe-tases from rat liver // *J. Biol. Chem.*— 1985.— 260.— P. 5281.
  149. *Иммунно-электронно-микроскопическая* локализация серил-тРНК синтетазы в клет-ках высших эукариот / Л. Л. Сидорик, В. И. Попенко, Н. Е. Черни и др. // *Биополи-меры 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-trans-ferases 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.