

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-284

АНТИТЕЛА-АБЗИМЫ КРОВИ МЫШЕЙ, СКЛОНЫХ К ИНДУЦИРОВАННОМУ РАЗВИТИЮ АУТОИММУННОГО ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА

ANTIBODIES-ABZYMES IN THE BLOOD OF MICE PRONE TO INDUCED DEVELOPMENT OF AUTOIMMUNE ENCEPHALOMYELITIS

А. Е. Урусов, Г. А. Невинский

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

A. E. Urusov, G. A. Nevinsky

Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk

✉ urusow.andrew@yandex.ru

Аннотация

Известно, что при развитии аутоиммунных заболеваний в результате изменения профиля дифференцировки стволовых клеток костного мозга происходит образование антител, проявляющих разнообразные каталитические активности, — абзимов. Появление абзимов может достоверно свидетельствовать о начале аутоиммунного заболевания, а повышение их активности связано с развитием патологии и является индикатором интенсивности патологического процесса. Важной частью исследований аутоиммунных заболеваний является изучение активности антител в биологических жидкостях на разных этапах развития патологии.

Abstract

It is known that the development of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) in mice occurs due to changes in the differentiation profile of bone marrow stem cells, which leads to the production of antibody-abzymes with various catalytic activities. It has been shown that antibodies with catalase, amylase, RNase, phosphatase, and proteolytic activities appear in the blood of C57BL/6 mice during the development of spontaneous and induced EAE.

Целью работы было изучение изменений активности антител плазмы крови мышей линии C57BL/6, склонных к развитию экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита (ЭАЭ), являющегося моделью рассеянного склероза человека, в процессе спонтанного развития ЭАЭ и после иммунизации мышей с помощью МОГ (миelin-олигодендроцитарного гликопротеина) и комплекса ДНК с пятью гистонами.

С помощью аффинной хроматографии были выделены гомогенные препараты антител из крови мышей линии C57BL/6, не иммунизированных и иммунизированных с помощью МОГ и комплекса ДНК с гистонами. Было показано, что уровень каталазной, амилазной, РНКазной, фосфатазной и протеолитической активностей данных антител существенно увеличивается при спонтанном развитии ЭАЭ, а иммунизация мышей указанными антигенами приводит к еще более сильному возрастанию активностей абзимов.

Особое внимание было уделено анализу относительной активности и субстратной специфичности антител против пяти индивидуальных гистонов (H1, H2A, H2B, H3 и H4) и основного белка миелина (ОБМ) в гидролизе этих гистонов и ОБМ. Было показано, что, в отличие от абзимов к другим белкам, такие абзимы обладают полиреактивностью в комплексообразовании и перекрестной каталитической активностью. Антитела против каждого из индивидуальных гистонов эффективно гидролизуют каждый из этих гистонов и ОБМ, и наоборот: антитела против ОБМ расщепляют каждый из гистонов.

С помощью MALDI-спектрометрии были получены данные о специфических сайтах гидролиза пяти гистонов антителами против ОБМ и каждого из гистонов. Было впервые показано, что репертуар и количество сайтов гидролиза каждого из гистонов антителами против гистонов и ОБМ очень сильно зависят от использованного антигена (МОГ или комплекс ДНК-гистоны) и стадии развития ЭАЭ: начало (7–8 дней), острые фазы (18–20 дней) и ремиссия (более 25–30 дней). Иммунизация мышей МОГ и комплексом ДНК с гистонами приводит к появлению в крови антител, гидролизующих гистоны по сайтам, набор и число которых сильно отличается от таковых при спонтанном развитии ЭАЭ.