

МИМИКРИЯ В БЕЛКАХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСОВ РЯДА БЕЛКОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА

И.Н. Жилинская

ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Проведен сравнительный анализ по поиску последовательностей аминокислот в белках вирусов, вызывающих респираторные инфекции (или синдром респираторных инфекций), гомологичных последовательностям аминокислот ряда белков иммунной системы человека. Для сравнительного компьютерного анализа были использованы следующие вирусы: коронавирус (SARS-CoV), аденовирус подгруппы С серотипа 1 (штамм adenoid 71), вирус кори (штамм ICHINOSE-BA), краснухи (штамм Therien) и респираторно-синцициальный вирус (штамм В1). Поиск гомологичных последовательностей в структуре вирусных белков и белков иммунной системы человека осуществляли путем компьютерного сравнения в них фрагментов длиной в 12 аминокислот, принимая родственными те из них, которые проявляли идентичность по ≥ 8 позициям. Полученные данные показали, что вирусные белки содержат гомологичные фрагменты ряда белков иммунной системы хозяина, участвующих в регуляции как воспалительного, так и иммунного ответов. Так, практически для всех исследуемых вирусов характерно наличие гомологичных последовательностей к таким белкам иммунной системы хозяина, как белки системы комплемента, интегрины, апоптоз-ингибирующие белки, интерлейкины, Toll-подобные рецепторы. Эти клеточные белки принимают самое активное участие в регуляции воспалительного процесса и формировании иммунного ответа в организме хозяина. При этом набор белков иммунной системы хозяина, к которым обнаружены гомологичные фрагменты в вирусных белках, индивидуален для каждого исследованного вируса. Интересно отметить, что наибольшее количество гомологичных фрагментов (до 20-ти) сосредоточено, в основном, в вирусных белках, обладающих полимеразной и протеазной активностью, что дает основание предположить, что эти белки, помимо своей основной роли — участие в синтезе вирусных нуклеиновых кислот, могут принимать участие в регуляции иммунной системы хозяина. В оболочечных, внутренних и неструктурных вирусных белках гомологичные фрагменты выявлены в значительно меньших количествах (от 1 до 4-х). Кроме того, в ряде вирусных белков выявлено по два фрагмента, гомологичных разным областям одного и того же клеточного белка. Таким образом, полученные данные дополняют наши представления о том, что проявления нарушений иммунной системы при вирусных инфекциях может быть результатом сложных процессов, связанных с модуляцией врожденной и адаптивной иммунной системы хозяина, и открывают новые подходы к изучению взаимодействия вирусов с иммунной системой хозяина и выявлению новых функций вирусных белков.

Ключевые слова: мимикрия, вирусные белки, белки иммунной системы.

Адрес для переписки:

Жилинская Ирина Николаевна
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 15/17,
НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева.
Тел.: 8 (812) 499-15-71.
E-mail: irina@influenza.spb.ru

Contacts:

Irina N. Zhilinskaya
197376, Russian Federation, St. Petersburg, Prof. Popova str., 15/17,
Smorodintsev Research Institute of Influenza.
Phone: +7 (812) 499-15-71.
E-mail: irina@influenza.spb.ru

Библиографическое описание:

Жилинская И.Н. Мимикрия в белках респираторных вирусов ряда белков иммунной системы человека // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 2. С. 305–314. doi: 10.15789/2220-7619-MBR-1179

Citation:

Zhilinskaya I.N. Mimicry between respiratory virus proteins and some human immune proteins // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2020, vol. 10, no. 2, pp. 305–314. doi: 10.15789/2220-7619-MBR-1179

MIMICRY BETWEEN RESPIRATORY VIRUS PROTEINS AND SOME HUMAN IMMUNE PROTEINS

Zhilinskaya I.N.

Smorodintsev Institute of Influenza, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. A comparative analysis on search for amino acid sequences in viral proteins causing respiratory infections (or respiratory infections syndrome) homologous to amino acid sequences from some human immune proteins was performed. The following viruses were used for comparative computer analysis: coronavirus (SARS-CoV), serotype C subgroup adenovirus C (adenoid 71 strain), measles virus (ICHINOSE-BA strain), rubella (Therien strain) and respiratory syncytial (B1 strain) virus. The search for homologous sequences in viral and human immune proteins was carried out by computer comparison of 12 amino acid fragments, which were assigned as homologous at identity in ≥ 8 positions. The data obtained showed that viral proteins contained homologous motifs in several host immune proteins involved in regulating both the inflammatory response and immune response. Mechanistically, all viruses studied were characterized by sequences homologous to host immune proteins such as complement system proteins, integrins, apoptosis inhibitory proteins, interleukins, and toll-like receptors. Such cellular proteins are actively involved in regulating host inflammatory process and immune response formation. Upon that, a set of host immune proteins, to which homologous fragments were found in viral proteins, was individual for each virus. Interestingly, the largest amount of homologous fragments (up to 20) was mainly concentrated in viral proteins with polymerase and protease activity suggesting that these proteins apart to their major role were involved in production of viral nucleic acids and might participate in regulating host immune system. Envelope, internal and non-structural viral proteins, homologous fragments were detected in much smaller quantities (from 1 to 4). In addition, two fragments homologous to various motifs of the same cellular protein were detected in some viral proteins. Thus, the data obtained further support our understanding that signs of immune system disorders in viral infections can result from multi-layered processes associated with modulation of host innate and adaptive immune system, and open up new approaches to study interaction of viruses with host immune system and identify new functions of viral proteins.

Key words: *mimicry, viral proteins, immune proteins.*

Введение

Инфицирование вирусом клеток хозяина приводит к активации его иммунной системы (как врожденной, так и адаптивной) — главной защитной системы, направленной на элиминацию патогена. Установлено, что основные компоненты вирусов (одно- и двухцепочечные нуклеиновые кислоты и вирусные белки, обозначаемые как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны), освобождаемые при репродукции вирусов, распознаются паттерн-распознающими рецепторами (PRRs), такими, как Toll-подобные рецепторы (TLRs), рецептор RIG1 (гена 1, индуцируемого ретиноевой кислотой) (RLRs) и рецептор семейства цитоплазматических белков, участвующих в активации каспаз (NALP). Активация PRRs сопровождается развитием таких событий, как фагоцитоз, активация системы комплемента, системы коагуляции крови, усиление апоптоза, некроза, аутофагии, активация убиквитин-протеасомной системы, хемотаксис в очаг поражения нейтрофилов, моноцитов, развитие локальных сосудистых реакций, секреция противовоспалительных и провоспалительных цитокинов. Предполагают, что в активации всех этих процессов задействовано более 300 клеточных белков, не считая участия мiРНК [9]. В процессе своей эволюции вирусы выработали стратегию воздействия на эту противовирусную защиту, которая позволяет им вмешиваться в процессы иммунной системы хозяина и обеспечивать

успешную их репродукцию [1, 2, 3, 5, 6, 7, 13, 14]. Однако механизмы регуляции иммунного ответа хозяина вирусами до конца невыяснены. Целью настоящего исследования было выявление в ряде белков вирусов, вызывающих респираторные инфекции (или синдром респираторных инфекций), последовательностей аминокислот, гомологичных аминокислотным последовательностям ряда белков иммунной системы человека, что позволит расширить наше представление об участии вирусных белков в регуляции иммунной системы хозяина.

Материалы и методы

Вирусы. Для сравнительного компьютерного анализа были использованы следующие вирусы: коронавирус (SARS-CoV), аденовирус подгруппы С серотипа 1 (штамм adenoid 71), вирус кори (штамм ICHINOSE-BA), краснухи (штамм Therien) и респираторно-синцитиальный вирус (штамм B1).

Первичная структура белков иммунной системы человека и белков исследуемых вирусов. Источником первичных структур белков анализированных вирусов (как структурных, так и неструктурных) и более 50-ти белков иммунной системы человека служили общедоступные в Интернете базы полногеномных данных соответственно www.ncbi.nlm.nih.gov и www.nextprot.org. Поиск гомологичных последовательностей в структуре вирусных белков и белков иммунной системы осуществляли путем компью-

терного сравнения в них фрагментов длиной в 12 аминокислот, принимая родственными те из них, которые проявляли идентичность по ≥ 8 позициям.

В статье используется международный код аминокислот: А — аланин, С — цистеин, D — аспарагиновая кислота, Е — глутаминовая кислота, F — фенилаланин, G — глицин, H — гистидин, I — изолейцин, K — лизин, L — лейцин, M — метионин, N — аспарагин, P — пролин, Q — глутамин, R — аргинин, S — серин, T — треонин, V — валин, W — триптофан, Y — тирозин.

Результаты

В таблице 1 приведены данные сравнительного компьютерного анализа белков вирусов кори и краснухи с клеточными белками иммунной системы человека. Из таблицы 1 видно, что в полимеразе вируса кори сосредоточено основное количество фрагментов аминокислот, гомологичных белкам иммунной системы человека — 12 фрагментов, причем, выявлено 2 фрагмента, гомологичные разным областям молекулы клеточного цитоплазматического белка, участвующего в активации каспазы-1 (NALP1). В остальных белках этого вируса также имеются фрагменты, гомологичные белкам иммунной системы человека, но в значительно меньших количествах — по 3 фрагмента в белках P, F и NP; 2 фрагмента в HA и по одному фрагменту в M и NS белках. Интересно подчеркнуть, что в вирусных белках P и NS выявлен один и тот же фрагмент, гомологичный клеточному белку FADD. Важно также отметить, что мимикрия к семействам таких клеточных белков иммунной системы, как NALP, TLR и IL выявлена практически во всех белках вирусах кори.

В белках вируса краснухи также выявлены фрагменты, гомологичные клеточным белкам иммунной системы человека (табл. 1). В отличие от вируса кори, наибольшее количество гомологичных клеточным белкам фрагментов сосредоточено в протеазе P150 — 10 фрагментов, из которых 2 фрагмента гомологичны с IgG3 и 2 фрагмента — с ILR-17. Обращает на себя внимание и высокая степень гомологии фрагмента белка P150, гомологичного с фрагментом клеточного белка FasL: из 12 аминокислот — 9 аминокислот идентичны и 2 аминокислоты изофункциональны. В белках вируса краснухи P90, E1 и С выявлено по 2–3 фрагмента, гомологичных клеточным белкам семейства NALP (NALP1 и NALP14), разным фрагментам молекулы интегрин- α и другим клеточным белкам иммунной системы человека.

У аденовируса серотипа С мимикрирующие фрагменты обнаружены только в белках гексоне

(4 фрагмента), фибрилл (2 фрагмента) и пентоне (1 фрагмент) (табл. 2). Следует отметить фрагмент 146–164 в белке гексона, мимикрирующий фрагмент белка IL-27: из 19 аминокислот этого фрагмента 14 аминокислот идентичны и 4 аминокислоты изофункциональны, что указывает на очень высокую степень гомологии этих фрагментов.

Поиск гомологичных фрагментов в белках вируса RS показал следующее (табл. 3): наибольшее количество фрагментов, мимикрирующих белки иммунной системы, сосредоточено в L белке — 7 фрагментов, в белке F — 5 фрагментов, в NP белке — 2 фрагмента и по одному фрагменту в белках G и M. Важно отметить, что в белках вируса RS содержатся фрагменты, гомологичные ряду белков семейства NALP (2, 3, 4, 5, 7), причем мимикрия молекул NALP2, NALP5 и NALP7 выявляется в нескольких белках вируса RS, и эти гомологичные фрагменты не идентичны в вирусных белках.

Данные по поиску фрагментов, гомологичных клеточным белкам иммунной системы человека, в белках коронавируса SARS представлены в таблице 3. Из таблицы видно, что практически все фрагменты, гомологичные клеточным белкам иммунной системы, сосредоточены в репликазе (R) — 26 фрагментов, из которых по 2 фрагмента гомологичны IL-9 и IL-27. В остальных вирусных белках — E1 выявлено 7 гомологичных фрагментов, а в белках M и NS (3b, 8a, 8b, 9b) — по одному. Необходимо подчеркнуть, что мимикрия белков семейства интерлейкинов (IL-2, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-22, IL-27) является отличительной чертой SARS. Помимо мимикрии IL, в белках SARS достаточно много фрагментов, гомологичных белкам NALP (2, 4, 5, 7, 8, 9, 12, 14) и TLR (1, 2, 3, 6, 10).

Обсуждение

Проведенный сравнительный компьютерный анализ белков вирусов и белков иммунной системы человека показал, что вирусные белки содержат фрагменты, гомологичные белкам иммунной системы хозяина с различной функциональной направленностью. Почти для всех вирусов характерно наличие гомологичных фрагментов к белкам системы комплемента, интегринам, апоптоз-ингибирующим белкам, интерлейкинам, Toll-подобным рецепторам. Известно, что все эти клеточные белки активно участвуют в репродукции и патогенезе вирусов [4, 10, 17, 18, 19, 20]. При этом набор белков иммунной системы хозяина, к которым обнаружены гомологичные фрагменты в вирусных белках, индивидуален для каждого исследованного вируса. Характерно, что наибольшее коли-

Таблица 1. Пары гомологичных фрагментов некоторых белков иммунной системы и вирусов кори и краснухи

Table 1. Pairs of homologous fragments of some proteins of the immune system and measles and rubella viruses

Белки иммунной системы человека Proteins of the human immune system	Белки вируса кори Measles virus proteins	Белки вируса краснухи Rubella virus proteins
	Полимераза L Polymerase L	Полимераза P90 Polymerase P90
ICAM-1	R G G P V L K T Y S R S (605-616)* : : R G G S V L V T C S T S (40-51)**	
J-цепь Ig Ig J-chain	M T E T A M T I D A R Y (240-251) : : M V E T A L T P D A C Y (146-157)	
IFNα	S T S T N L A H R L R D (1281-1292) : : S L S T N L Q E R L R R (176-187)	
IL-9	E I L K L N K C F Y N S (1800-1811) : E V L K N N K C P Y F S (97-108)	
IL-34	Q R A N V S L E E L R V (1265-1276) : Q R A Q V S E R E L R Y (81-92)	
NALP1	D V L D Q N G F S D E G T Y (314-325) : D V L D Q M G A S I L G V E (592-603) P D V L E S M R G H L I (1160-1171) : : P D Y V E E N R G H L I (301-312)	V G R D G T D V A L A L (246-257) : : V G R V G E D V S L V L (526-537)
NALP3	F Q C L R D T N S R L G (125-136) : : : F Q C I E D R N A R L G (148-159)	
NALP4	R Y L A Y S L N V L K V (885-896) : R Y L D L S A N V L K D (810-821)	
NALP14		V W N M A A G A G K T T (48-59) : : V L Q G A A G V G K T T (180-191)
TLR9	G M L L G L G V L E T L (1336-1347) : G A L L G L G N L T H L (193-204)	
TLR10	Y S K V S D K V F Q C L (117-128) : : : : Y N K L S D S V F R C L (430-441)	
Интегрин-$\alpha 6$ Integrin- $\alpha 6$	R K G G L T S R V I T R L S (1091-1102) : : R K S G L S S R V Q F R N Q (529-540)	
C3		R L H E A G I R A Y T V (220-231) R A H E A K I R Y Y T Y (481-492)
	Гемагглютинин (HA) Hemagglutinin (HA)	Оболочечный белок E1 Envelope protein E1
IL-32		S C E G L G A W V P A A (58-69) : : S A Q G L G A W V S A C (25-36)
TNFα	T A E I H K S L S T N L (67-78) : : T A E A S S S L S T S L (544-555)	
Интегрин-$\alpha 2$ Integrin- $\alpha 2$	Y T A E I H K S L S T N (66-77) : : Y D A E I H L T R S T N (934-945)	R I W N G T Q R A C T F (73-84) : : R I W N G T F A S S T F (1078-1089)
	Белок слияния (F) Fusion protein (F)	Оболочечный белок E2 Envelope protein E2
CD20	L G G L I G I P A L I C (504-515) : : L G G L L M I P A G I Y (66-77)	
ICAM-3	F M A V L L T L Q T P T (11-22) F V A V L L T L G V V T (490-501)	
TLR6	L I G Q K L G L K L L R (197-208) L I L Q K N G L K D L F (382-393)	

Белки иммунной системы человека Proteins of the human immune system	Белки вируса кори Measles virus proteins	Белки вируса краснухи Rubella virus proteins
	Фосфопротеин (P) Phosphoprotein (P)	Капсидный белок (C) Capsid protein(C)
NALP8	K I I S K L E S L L L L (330-341) : : K I M S K P D Q L L L L (273-284)	
NALP11	L A S F G T E I A S L L (235-246) : R A S E C E E I A S L L (731-742)	
FADD	V Q S G L D G D S T L S (130-141) V Q S G L D L F S M L L (39-50)	
FcR/b		Q E T R S Q T P A P K P (85-96) : Q A T L S Q T P A V G P (462-473)
Интегрин-α Integrin-α		L A G L L L A T V A V G (285-296) : : L E G D G L A D V A V G (591-602)
	Нуклеопротеин (NP) Nucleoprotein (NP)	Протеаза (P150) Protease (P150)
C3	L D V V R N R I A E D L (216-227) : : L D G V Q N P R A E D L (308-319)	
IgD/C	L A K A V T A P D T A A (178-189) : : : L A K A T T A P A T T R (122-133)	A P A P P A P R P A R Y (551-562) : : : V P A P P S P Q P A T Y (342-353)
NOD2	S A D A L L R L Q A M A (491-502) : : S E K A L L R R Q A C A (696-707)	
IgG3		D P P P P A P S P P A P (753-764) : : D T P P P C P R C P A P (151-162) T P L G D A T A P E P R (1021-1032) : : T P L G D T T H T C P R (102-113)
ILR-17		L L D E V L A P G G P Y (4-15) : : L L L G V L A P G G A S (21-32) V A A F D R G P L E D G (451-464) : : : V A A V E P G P L A D G (678-689)
FasL		P P P P A P S P P A P P (754-7675) : : P P P P P P P P P L P P (45-56)
NALP3		E D G G R H L D T V Q P (460-471) : : E K E G R H L D M V Q C (695-706)
NALP12		S A A E S L R A A L A A (944-955) : : : S A C E D L S A A L I A (757-768)
NF-κB		R E R P S A P A G Q P D (505-516) R E R P S A P R G I P F (81-92)
IL-16		R H S D A R G T P P P A (738-749) : R A S D P R G L P D P A (101-112)
	Мембранный белок (M) Membrane protein (M)	
Рецептор C2 CR2	G S I A P I Q P T T Y S (16-27) : : G S I A P G L S V T Y S (171-182)	
	Неструктурный белок (NS) Nonstructural protein (NS)	
FADD	V Q S G L D G D S T L S (131-142) V Q S G L D L F S M L L (39-50)	

Примечания. «|» — идентичные аминокислоты; «:» — изофункциональные аминокислоты. * — последовательность аминокислот фрагмента белка кори и краснухи; ** — последовательность аминокислот фрагмента белка иммунной системы.

Notes: «|» — identical amino acids; «:» — isofunctional amino acids. * — amino acid sequence of the measles and rubella protein fragment; ** — amino acid sequence of a fragment of the protein of the immune system.

Таблица 2. Пары гомологичных фрагментов некоторых белков иммунной системы и аденовируса серотипа С

Table 2. Pairs of homologous fragments of some proteins of the immune system and serotype C adenovirus

Белки иммунной системы Proteins of the immune system	Белки аденовируса Adenovirus proteins
	Белок гексон/Protein hexon
ILR4	E L E D E E E E A E E E E (147-158) * : : : E C E E E E E V E E E K (370-381) **
NALP6	E D E E E A E E E E A E E E (149-162) : : : E D T E E P E E E E E G E E (601-614)
NALP5	L A G E K I T A N G L Q (183-194) : : : L A G S K I T A R G I S (721-732)
IL-27	E E L E D E E E A E E E E E A E E E A (146-164) : : : : E E E E E E E E E E E E E E E E E E E (164-182)
	Белок фибров/Fiber protein
NALP4	L T V Q D S K L S I A T (135-146) : : L Q V Q D S T L S E S T (643-654)
NALP5	L A G E K I T A N G L Q (183-194) : : : L A G S K I T A R G I S (721-732) L T L V L T K C G S Q V (421-432) L T L R L Q K C Q L Q V (845-856)
	Пентон/Penton
Интегрин- α 2 Integrin- α 2	L A Y N Y G D P Q A G I R S (411-424) : L A Y N V G L P E A K I F S (28-41)

Примечания. «|» — идентичные аминокислоты; «:» — изофункциональные аминокислоты; * — последовательность аминокислот фрагмента белка аденовируса; ** — последовательность аминокислот фрагмента белка гемостаза.

Notes. «|» — identical amino acids; «:» — isofunctional amino acids; * — amino acid sequence of the measles and rubella protein fragment; ** — amino acid sequence of a fragment of the protein of the immune system.

Таблица 3. Пары гомологичных фрагментов некоторых белков иммунной системы и вирусов RS (респираторно-синцитиального) и SARS (коронавирус)

Table 3. Pairs of homologous fragments of some proteins of the immune system and RS (respiratory syncytial) viruses and SARS (coronavirus) viruses

Белки иммунной системы человека Proteins of the immune system	Белки вируса RS RS virus proteins	Белки вируса SARS SARS virus proteins
	Полимераза L/Polymerase L	Репликаза R/Replicase R
CD8/ β		S G I T L G V L V P H V (100-111) * : : S P I T L G L L V A G V (169-180) **
CD81	K S G S N I N S N L I L (1467-1478) * : P S G S N I I S N L F K (176-187) **	
NALP4	K T T L L K K L M C S M (186-195) : : K T T L L M K L M M A W (161-170)	N L K Q L P F F Y Y S D (6340-6351) : : N L K Q L V F F D F S T (963-974)
NALP2	L E N L S I T E L S K Y (1194-1205) : : : L E Q L S Q D E L S K F (15-26)	C C N L S H R F Y R L A (5014-5025) : C V N L S H R Y T R L L (150-161)
NALP5	L S L E N L S I T E L S (1192-1203) : : L S L L Q L S Q T G L S (1165-1176)	A G A K L R S L N L G E (696-707) : : A N R N L R S L N L G G (835-846)
ILR4		V M P L S A P T L V P Q (5533-5546) : V P Q L S E P T T V P Q (533-546)
IL-5		L A L L S D H Q D L K W A (4159-4171) : : : L A L L S T H R T L L I A (34-46)
IL-9		A M V Y T S D L L T N S V (583-555) : A M V L T S A L L L C S V (4-16) L T F L T S L L I L V Q (3562-3573) : : L T F L K S L L E I F Q (122-133)

Белки иммунной системы человека Proteins of the immune system	Белки вируса RS RS virus proteins	Белки вируса SARS SARS virus proteins
IL-13		G S G A L R E L T R E L (166-177) : : P S T A L R E L I E E L (39-50)
IL-27		E E E E D D A E C E E E E (930-942) : : : E E E E E E E E E E E E E (164-176) V M P L S A P T L V P Q (5533-5544) : V W P L G F P T L S P Q (231-242)
Пентаксин Pentaxin		I I T G L H P T Q A P T (5916-5927) : : : I D N G L H P T E D P T (34-45)
Хемокин CCL5 Chemokine CCL5		L A W P L I V T A L R A (4099-4110) : L A V I L I A T A L C A (8-19)
NALP7	L S L E N L S I T E L S (1192-1203) : : L S L E N C R L T E A S (823-834)	
NALP9		I A G A K L R S L N L G (695-706) : : I A C K T L R S L N L D (910-921)
NALP12		C C N L S H R F Y R L A (5014-5025) : C V N L S H R Y T R L L (150-161)
TLR1		L L A L Q Q L E V K F N (1657-1668) : L E A L Q E L N V A F N (467-478)
TLR3		T L M I E R F V S L A I (5222-5233) T L T N E T F V S L A H (395-406)
TLR6		L L A L Q Q L E V K F N (1657-1668) L E A L Q E L N V A F N (472-483)
TLR9	L T W K D I S L S R L N (270-281) : L V L K D S S L S W L N (289-300)	
TLR10		S E V V L K K L K K S L (3950-3961) : E E E V L K S L K F S L (631-642)
NF-κB		S S S K T S E E H F V E (1468-1479) : : : : S S S K E S Q E E F L E (264-275)
Интегрин-α2 Integrin-α2		S K I V Q L S E I N M D (4083-4094) : : S A I A A L S D I N M D (556-567)
Интегрин-β2 Integrin-β2		C V L A A E C T I F K D (2890-2901) : C V L S Q E C T K F K V (19-30)
NOD2	Q L R N H A L C N N K L (940-951) : : Q L Q K L A L F N N K L (844-855)	
C5		T I A G A K L R S L N L (694-705) : T T A Y A L L T S L N L (1250-1261)
VLA-3 α		G L D S L D S Y P A L E (2271-2282) : : G L R S L D A Y P I L N (555-566)
Рецептор VLA-4 VLAR-4		I V Q M L S D T L K G L (6068-6079) : I V Q F L S K T D K R L (876-887)
FADD		N L G E R V R Q S L L K (4546-4557) : : N L T E R V R E S L R I (136-147)
	Гликопротеин G/Glycoprotein G	Оболочечный белок E1/Envelope protein E1
CD8	T T T N P T K K P T L T (227-238) : : : : T T A Q P T K K S T L K (140-151)	
Интегрин-β2 Integrin-β2		L P D P L K P T K R S F (788-799) : L P D T L K V T Y D S F (374-385)
C6		R V V V L S F E L L N A (495-504) R R S V L Y F I L L N A (3-14)

Окончание таблицы 3. Пары гомологичных фрагментов некоторых белков иммунной системы и вирусов RS (респираторно-синцитиального) и SARS (коронавирус)

Table 3. Pairs of homologous fragments of some proteins of the immune system and RS (respiratory syncytial) viruses and SARS (coronavirus) viruses (*continued*)

Белки иммунной системы человека Proteins of the immune system	Белки вируса RS RS virus proteins	Белки вируса SARS SARS virus proteins
IL-22		G V L T P S S K R F Q P (536-547) : E V L F P Q S D R F Q P (102-113)
NALP14		S Q S V I I I N N S T N (111-122) : : S Q S L I F L N L S T N (785-796)
TLR2		P K T S E I L D I S P C (565-576) : P K T L E I L D V S N N (456-467)
Protein S S protein		V S L L R S T S Q K S I (663-674) : : V S L V D S T S E K S Q (537-548)
VLA-3α		K L P L G I N I T N F R (221-232) : : K L L L S I N V T N T R (618-629)
	Белок слияния F/Fusion protein F	Оболочечный белок E2/Envelope protein E2
NALP5	L S T Y M L T N S E L L (247-258) : L I T R F L T P S E L L (266-277)	
VLA-3α	V I E F Q Q K N S R L L (220-231) V S E Q Q Q K L S R L Q (600-611)	
C4a	G I A V S K V L H L E G (151-162) : G D A V S K V L Q I E K (924-935)	
TLR8	L T N S E L L S L I N D (252-263) : L T N L E L L S L S F N (200-211)	
Интегрин-α5 Integrin-α5	I E F Q Q K N S R L L E (217-232) : : I E F D S K G S R L L E (107-122)	
	Нуклеопротеин NP/Nucleoprotein NP	Протеаза P150/Protease P150
NALP3	A K A Y A E Q L K E N G (350-361) : A K A L A E A L K V N Q (795-806)	
NALP2	M K F E V L T L S S L T (109-120) : M L F E T L T C S S G T (1001-1012)	
	M	M
NALP7	S A N V S L D E R S K L (91-102) : S A N V L L D E G A M L (797-808)	
IL-2		E E L K Q L L E Q W N L (10-21) : E E L K P L E E V L N L (81-92)
	NS	NS 3b
MFG-E8		M S R R R L L A C L C K (124-135) : : M P R P R L L A A L C G (1-12)
		NS 8a
NALP8		L I V L T C I S L C S C (4-17) : L T Q L T C E S L A S C (851-864)
		NS 8b
C1s		A G G A L I A R C W Y L (52-63) : A G G A L I N E Y W V L (460-472)
		NS 9b
VLA-3α		T N V V P P A L H L V D (6-17) : T L V V P P A L L L S S (644-655)

Примечания. «|» — идентичные аминокислоты; «:» — изофункциональные аминокислоты. * — последовательность аминокислот фрагмента белка кори и краснухи; ** — последовательность аминокислот фрагмента белка гемостаза.

Notes. «|» — identical amino acids; «:» — isofunctional amino acids. * — amino acid sequence of the measles and rubella protein fragment; ** — amino acid sequence of a fragment of the protein of the immune system.

чество гомологичных фрагментов сосредоточено в вирусных белках, обладающих полимеразной активностью — L-полимераза (вирус кори) и Р-90 (вирус краснухи) (табл. 1), полимеразы и репликазы вирусов RS и SARS (табл. 3). В оболочечных, внутренних и неструктурных вирусных белках гомологичные фрагменты выявлены в значительно меньших количествах (от 1 до 4-х). Обращает на себя внимание значительная мимикрия в белках исследуемых вирусов таких белков, как NALP, TLR, IL, при этом выявлено по несколько гомологичных фрагментов к этим белкам в одном и том же вирусной белке. Важно также отметить, что гомологичные фрагменты с очень высокой степенью гомологии к IL-27, выявленные у аденовируса и SARS, идентичны. Перечисленные выше клеточные белки принимают самое активное участие в регуляции воспалительного процесса и формировании иммунного ответа в организме хозяина.

Можно предположить, что мимикрия вирусами белков иммунной системы может играть важную роль в ее дизрегуляции, вызывая широкий спектр нарушений: от иммуносупрессии до цитокинового шторма. Выщепление мимикрических фрагментов из вирусных белков может происходить за счет расщепления их клеточными протеазами либо вирусными протеазами. У многих вирусов протеазы запрограммированы в их геноме, кроме того, протеазной активностью могут обладать и структурные вирусные белки. Подтверждением этого предположения могут служить данные об обнаружении протеазной активности белка Р150 у вируса краснухи [12], обнаружение фрагмента, мимикрирующего ингибитору Z-зависимой протеазы в белке гексона аденовируса. При этом фрагмент, гомологичный ингибитору Z-зависимой протеазы, состоял из 16 аминокислот с очень

высокой степенью гомологии (учитывая изофункциональные аминокислоты) и включал в себя фрагмент из последовательности 6 идентичных аминокислот [3].

Другой потенциальный механизм дизрегуляции вирусными гомологичными фрагментами иммунной системы хозяина может проявляться в индукции иммунного ответа к гомологичным фрагментам вирусных белков, в частности образованием к ним антител, способных также распознавать и блокировать соответственно те белки хозяина, которые их содержат. Подтверждением возможности такого варианта патогенеза аутоиммунитета служат результаты вакцинации против пандемии гриппа 2009–2010 гг. Прививка вакциной Pandemrix (GlaxoSmithKline) обернулась резким возрастанием частоты нарколепсии у детей и подростков в разных странах. Сопоставление характеристик разных вакцин показало существование возможной связи возникновения нарколепсии с высоким содержанием в вакцине Pandemrix (GlaxoSmithKline) нуклеопротеина вируса гриппа и образованием к нему антител, перекрестно реагирующих с рецептором гипокретина (орексина) 2. Как выяснилось, рецептор гипокретина 2 содержит в своей внеклеточной петле мотив, присутствующий и в составе нуклеопротеина [8, 11, 15, 16].

Таким образом, полученные данные дополняют наши представления о том, что проявление нарушений иммунной системы при вирусных инфекциях может быть результатом сложных процессов, связанных с модуляцией врожденной и адаптивной иммунной систем хозяина, и открывают новые подходы к изучению взаимодействия вирусов с иммунной системой хозяина и выявлению новых функций вирусных белков.

Список литературы/References

1. Canedo-Marroquín G., Acevedo-Acevedo O., Rey-Jurado E., Saavedra J.M., Lay M.K., Bueno S.M., Riedel C.A., Kalergis A.M. Modulation of host immunity by human respiratory syncytial virus virulence factors: a synergic inhibition of both innate and adaptive immunity. *Front Cell Infect. Microbiol.*, 2017, vol. 7, pp. 367–380. doi: 10.3389/fcimb.2017.00367
2. Džananović E., McKenna S.A., Patel T.R. Viral proteins targeting host protein kinase R to evade an innate immune response: a mini review. *Biotechnol. Genet. Eng. Rev.*, 2018, vol. 34, no. 1, pp. 33–59. doi: 10.1080/02648725.2018.1467151
3. Fonseca G.J., Thillainadesan G., Yousef A.F., Ablack J.N., Mossman K.L., Torchia J., Mymryk J.S., Adenovirus evasion of interferon-mediated innate immunity by direct antagonism of a cellular histone posttranslational modification. *Cell Host Microbe*, 2012, vol. 11, no. 6, pp. 597–606. doi: 10.1016/j.chom.2012.05.005
4. Goritzka M., Pereira C., Makris S., Durant L.R., Johansson C. T cell responses are elicited against respiratory syncytial virus in the absence of signaling through TLRs, RLRs and IL-1R/IL-18R. *Sci. Rep.*, 2015, vol. 5, pp. 18533–18550. doi: 10.1038/srep18533
5. Griffin D.E., Plemper R.K. The immune response in measles: virus control, clearance and protective immunity. *Viruses*, 2016, vol. 8, no. 10, pp. 282–289. doi: 10.3390/v8100282
6. Hendrickx R., Stichling N., Koelen J., Kuryk L., Lipiec A., Greber U.F. Innate immunity to adenovirus. *Hum. Gene Ther.*, 2014, vol. 25, no. 4, pp. 265–284. doi: 10.1089/hum.2014.0
7. Hulda R.J., Dijkman R. Coronaviruses and the human airway: a universal system for virus-host interaction studies. *Front Microbiol.*, 2013, vol. 4, pp. 276–285. doi: 10.1186/s12985-016-0479-5
8. Lecendreau M., Libri V., Jaussent I., Mottez E., Lopez R., Lavault S., Regnault A., Arnulf I., Dauvilliers Y. Impact of cytokine in type 1 narcolepsy: Role of pandemic H1N1 vaccination. *J. Autoimmun.*, 2015, vol. 60, pp. 20–31. doi: 10.1016/j.jaut.2015.03.003

9. Lei J., Hilgenfeld R. RNA-virus proteases counteracting host innate immunity. *FEBS Lett.*, 2017, vol. 591, no. 20, pp. 3190–3210. doi: 10.1002/1873-3468.12827
10. Li Y.H., Wei X., Ji S., Gui S.Y., Zhang S.M. In vivo effects of the NLRP1/NLRP3 inflammasome pathway on latent respiratory virus infection. *Int. J. Mol. Med.*, 2018, vol. 41, no. 6, pp. 3620–3628. doi: 10.3892/ijmm.2018.3521
11. Luo G., Ambati A., Lin L., Bonvalet M., Partinen M., Ji X., Maecker H.T., Mignot E.J. Autoimmunity to hypocretin and molecular mimicry to flu in type 1 narcolepsy. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2018, vol. 115, no. 52, pp. E12323–E12332. doi: 10.1073/pnas.1818150116
12. Matthews J.D., Tzeng W.P., Frey T.K. Determinants in the maturation of rubella virus p200 replicase polyprotein precursor. *J. Virol.*, 2012, vol. 86, no. 12, pp. 6457–6469. doi: 10.1128/JVI.06132-11
13. Newton A.H., Cardani A., Braciale T.J. The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. *Semin. Immunopathol.*, 2016, vol. 8, no. 4, pp. 471–482. doi: 10.1007/s00281-016-0558-0
14. Rockx B., Donaldson E., Frieman M., Sheahan T., Corti D., Lanzavecchia A., Baric R.S. Escape from human monoclonal antibody neutralization affects in vitro and in vivo fitness of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J. Infect. Dis.*, 2010, vol. 201, no. 6, pp. 946–955. doi: 10.1086/651022
15. Saariaho A.H., Vuorela A., Freitag T.L., Pizza F., Plazzi G., Partinen M., Vaarala O., Meri S. Autoantibodies against ganglioside GM3 are associated with narcolepsy-cataplexy developing after Pandemrix vaccination against 2009 pandemic H1N1 type influenza virus. *J. Autoimmun.*, 2015, vol. 63, pp. 68–75. doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.006
16. Sarkanen T.O., Alakujala A.P.E., Dauvilliers A., Partinen M.M. Incidence of narcolepsy after H1N1 influenza and vaccinations: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.*, 2018, vol. 38, pp. 177–186. doi: 10.1016/j.smrv.2017.06.006
17. Totura A.L., Whitmore A., Agnihothram S., Schäfer A., Katze M.G., Heise M.T., Baric R.S. Toll-like receptor 3 signaling via TRIF contributes to a protective innate immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *mBio*, 2015, vol. 26, no. 3: e00638–15. doi: 10.1128/mBio.00638-15
18. Voelker D.R., Numata M. Phospholipid regulation of innate immunity and respiratory viral infection. *J. Biol. Chem.*, 2019, vol. 294, no. 12, pp. 4282–4289. doi: 10.1074/jbc.AW118.003229
19. Walter J.M., Wunderink R.G. Severe respiratory viral infections: new evidence and changing paradigms. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2017, vol. 31, no. 3, pp. 455–474. doi: 10.1016/j.idc.2017.0
20. Zhang L., Qin Y., Chen M. Viral strategies for triggering and manipulating mitophagy. *Autophagy*, 2018, vol. 14, no. 10, pp. 1665–1673. doi: 10.1080/15548627.2018.1466014

Автор:

Жилинская И.Н., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории системной вирусологии ФГБУ НИИ гриппа им. А.А.Смородинцева МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Author:

Zhilinskaya I.N., PhD, MD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of System Virology, Smorodintsev Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 18.04.2019
Отправлена на доработку 10.06.2019
Принята к печати 14.03.2020

Received 18.04.2019
Revision received 10.06.2019
Accepted 14.03.2020