

ФРАГМЕНТЫ, ГОМОЛОГИЧНЫЕ БЕЛКАМ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ЧЕЛОВЕКА, В БЕЛКАХ ВИРУСОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ОРЗ ИЛИ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СХОДНЫЕ С НИМИ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКЕ

И.Н. Жилинская¹, А.Р. Прочуханова¹, А.В. Фадеев¹, Е.П. Харченко²

¹ Научно-исследовательский институт гриппа, Санкт-Петербург, Россия

² Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, Санкт-Петербург, Россия

Homology between segments of human hemostatic proteins and proteins of viruses which cause acute respiratory infections or diseases with similar symptoms

I.N. Zhilinskaya¹, A.R. Prochukhanova¹, A.V. Fadeev¹, E.P. Kharchenko²

¹ Science Research Institute of Unfluenza, Saint-Petersburg, Russia

² Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry named after I.M. Sechenov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: выявить в структуре белков исследуемых вирусов фрагменты, гомологичные фрагментам белков системы гемостаза человека, и оценить возможную роль белков системы гемостаза человека в репродукции исследуемых вирусов.

Материалы и методы: для сравнительного компьютерного анализа были использованы вирусы гриппа В (В/Астрахань/2/2017), коронавирусы (HCoV229E и SARS-Co), аденовирусы серотипа 1 (adenoid 71), кори (ICHINOSE-BA) и краснухи (Therien). Источником первичных структур белков анализируемых вирусов и 41 белка системы гемостаза человека служили общедоступные в Интернете базы данных www.ncbi.nlm.nih.gov и www.nextprot.org соответственно. Поиск гомологичных последовательностей в структуре вирусных белков и белков гемостаза осуществляли путем сравнения в них фрагментов длиной в 12 аминокислот, принимая родственными те из них, которые проявляли идентичность по ≥ 8 позициям.

Результаты: показано, что в структуре исследуемых вирусных белков обнаружены фрагменты, мимикрирующие ряд белков системы гемостаза, при этом значительная часть этих фрагментов гомологична факторам коагуляции крови (за исключением белков аденовируса). Следует отметить, что усиление вирулентности вируса (как в случае коронавируса SARS-Co) коррелирует с увеличением количества фрагментов, гомологичных белкам гемостаза.

Заключение: система гемостаза играет важную роль в репродукции исследуемых вирусов, что является новым аспектом их патогенеза и подтверждается данными литературы о взаимосвязи системы гемостаза с развитием воспалительных и иммунных реакций при вирусных инфекциях.

Ключевые слова: вирусные белки, белки гемостаза, первичная структура белков.

Abstract

Objectives: To identify homologous segments of human hemostatic and viral proteins and to assess the role of human hemostatic proteins in viral replication.

Materials and Methods: The following viruses were chosen for comparison: influenza B (B/Astrakhan/2/2017), coronaviruses (HCoV229E and SARS-Co), type 1 adenovirus (adenoid 71), measles (ICHINOSE-BA) and rubella (Therien). The primary structures of viral proteins and 41 human hemostatic proteins were obtained from open-access www.ncbi.nlm.nih.gov and www.nextprot.org databases, respectively. Sequence homology was determined by comparing 12-amino-acid segments. Those sequences identical in ≥ 8 positions were considered homologous.

Results: The analysis shows that viral proteins contain segments which mimic a number of human hemostatic proteins. Most of these segments, except those of adenovirus proteins, are homologous with coagulation factors. The increase in viral virulence, as in case of SARS-Co, correlates with an increased number of segments homologous with hemostatic proteins.

Conclusion: Hemostasis plays an important role in viral replication and pathogenesis. The conclusion is consistent with the literature data about the relationship of hemostasis and inflammatory response to viral infections.

Key words: viral proteins, hemostatic proteins, protein primary structure.

Введение

Клиническая картина заболеваний, вызываемых вирусами ОРЗ, а также вирусами кори и краснухи (заболевания, сходные по ряду клинических симптомов с ОРЗ), характеризуется нарушениями в системе гемостаза, что проявляется в изменении активности тромбоцитов и нарушениями процесса фибринолиза [1 – 7]. В последние годы получены данные о том, что эти вирусы, как и вирус гриппа А, способны поражать клетки эндотелия кровеносных сосудов человека [4, 7 – 12]. Последнее указывает на новый аспект патогенеза вирусов, вызывающих ОРЗ или заболевания, сходные с ними по симптоматике, что открывает новые подходы к лечению этих заболеваний и разработке новых противовирусных препаратов.

Цель исследования – показать наличие в структуре белков исследуемых вирусов фрагментов, гомологичных фрагментам белков системы гемостаза человека, и оценить возможную роль белков системы гемостаза человека и гомологичных им фрагментов вирусных белков в патогенезе исследуемых вирусов.

Задачи исследования

Провести сравнительный анализ первичной структуры белков исследуемых вирусов и белков системы гемостаза человека с целью выявления их гомологии по отдельным фрагментам.

Материалы и методы

Вирусы. Для сравнительного компьютерного анализа были использованы штаммы вирусов человека: коронавируса (HCoV229E и SARS-Co), аденовируса подгруппы С серотипа 1 (штамм adenoid 71), гриппа В (штамм В/Астрахань/2/2017), кори (штамм ICHINOSE-BA) и краснухи (штамм Therien). Выбор штаммов вирусов был обусловлен наличием в Интернете базы данных о первичной структуре белков вирусов ОРЗ и белков вирусов, вызывающих заболевания, сходные с ОРЗ по симптоматике.

Первичная структура гемагглютинина вируса гриппа В/Астрахань/ 2/2017. Первичная структура гемагглютинина определялась, исходя из нуклеотидной последовательности соответствующего гена, секвенированного в лаборатории молекулярной вирусологии Научно-исследовательского института гриппа.

Первичная структура белков системы гемостаза человека и белков исследуемых вирусов. Источником первичных структур белков анализированных вирусов и 41 белка гемостаза человека служили общедоступные в Интернете базы данных www.ncbi.nlm.nih.gov и www.nextprot.org соответственно. Поиск гомологичных последовательностей в структуре вирусных белков и белков гемостаза осуществляли путем 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 и обсуждение

Результаты поиска гомологичных аминокислотных последовательностей в структуре белков исследуемых вирусов и белков гемостаза человека показали, что в структуре ряда белков исследуемых вирусов имеется множество последовательностей, мимикрирующих последовательности разных белков системы гемостаза.

В таблице 1 приведены данные сравнительного анализа первичной структуры гемагглютининов (HA) двух штаммов вируса гриппа В 1987 и 2017 гг. выделения, относящихся к Викторианской линии, с первичной структурой белков гемостаза.

Таблица 1

Пары гомологичных фрагментов некоторых белков системы гемостаза и гемагглютинина вирусов гриппа типа В

Белки гемостаза	Гемагглютинин вируса гриппа В/Виктория/02/1987	Гемагглютинин вируса гриппа В/Астрахань/2/2017
Тромбоспондин-1	SEDEHLLALERK LKK (472-486)* :: : : : KTRGT LLALERK DHS (99-113)** LLALERK 7 идентичных aa LLALERK	SEDEHLLALERK LKK (467-481) :: : : : KTRGT LLALERK DHS (99-113) LLALERK 7 идентичных aa LLALERK
Фибриноген γ -цепь	KILELDEK VDDL (438-449) : : : : : KIVN LKEKVAQL (146-157)	

Белки гемостаза	Гемагглютинин вируса гриппа В/Виктория/02/1987	Гемагглютинин вируса гриппа В/Астрахань/2/2017
Фибриноген α-цепь	NK I T K N L N S L S E (408-419.) : : N R I N K L K N S L F E (83-94)	NK I T K N L N S L S E (403.- 414.) : : N R I N K L K N S L F E (83- 94)
Антитромбин III	S K V I K G S L P L I G E C L (295-311) : : R K V Y L L S L L L I G F C V (14-30)	S K V I K G S L P L I G * C L (290.- 305) : R K V Y L L S L L L I G * C V (14- 29)
Фактор Вилебранда		E D A P G G P Y K I G (136- 148) : : E Y A P G E T V K I G (833- 845)
Фактор III	V W G F H S D N E A Q M (205-216) : : V W N Y H C W N E A W M (399-410)	
Рецептор эндотелия	A K L L K E K G F F G A (356.- 367) : Y K L L A E D W P F G A (160- 171)	K L L K E R G F F G A I (352.- 363.) * K L L A E D W P F G A E (161- 172)
Factor VIII	Q G E V N V T G V I P L (36-47) : : 7 Q A E V Y D T V V I T L (96-107)	Q G E V N V T G V I P L (31.- 42.) Q A E V Y D T V V I T L (96- 107)
	V P Y I C T E G E D Q I T V (192-205) : : G P Y I R A E V E D N I M V (1779-1792)	V P Y I C T E G E D Q I T V (187-200) G P Y I R A E V E D N I M V (1779-1792)
	K V D D L R A D T I S S (445-456) : : K V P F L R V A T E S S (1562-1573)	K V D D L R A D T I * S S (440-451) K V P F L R V A T * S S (1562-1573)
Factor XII	A G F L E G G W E G (369-378) : : A G F L E G G T D A (549-558)	A G F L E G G W E G (364- 373) : : A G F L E G G T D A (548-557)
	A G F L E G G 7 идентичных aa A G F L E G G	A G F L E G G 7 идентичных aa A G F L E G G
Factor XIII	V W G F H S D N E A Q M (205-216) : : : 7 V W N Y H C W N E A W M (370-38)	

| – идентичные аминокислоты;
: – изофункциональные аминокислоты;
* – последовательность аминокислот фрагмента белка коронавируса;
** – последовательность аминокислот фрагмента белка гемостаза.

Как видно из таблицы 1, в структуре НА вируса гриппа В/Виктория/02/1987 имеется 11 фрагментов, гомологичных белкам гемостаза, и 9 фрагментов – в структуре НА вируса гриппа В/Астрахань/2/2017, т.е. отсутствует два мимикрических фрагмента (факторы III и XIII), по сравнению с вирусом 1987 г. выделения. При этом в структуре НА этих вирусов фрагменты, мимикрирующие ряд белков гемостаза (см. табл. 1), сохранили консервативность последовательности их аминокислот, включая и последовательность из 7 идентичных аминокислот во фрагментах, мимикрирующих тромбоспондин-1 и фактор коагуляции XII. Представляло интерес сравнить распределение фрагментов, гомологичных белкам гемостаза в НА вирусов гриппа А и В, т.к. известно, что в структуре НА вирусов грип-

па типа А также имеются подобные мимикрические фрагменты [13]. В таблице 2 приведены данные сравнения распределения в НА вирусов гриппа А/Санкт-Петербург/ R1104/ 2016(H1N1) и В/Астрахань/2/ 2017 г. фрагментов, мимикрирующих белки гемостаза.

Как видно из таблицы 2, в структуре НА вируса гриппа А имеются 6 фрагментов, гомологичных факторам коагуляции и 1 фрагмент – е-НО синтазе, в то время как в структуре НА вируса В имеются только 5 фрагментов к факторам коагуляции – 3 фрагмента к фактору VIII и по одному фрагменту к фактору коагуляции XII и фактору Вилебранда (FW).

Сравнение последовательностей, гомологичных белкам гемостаза, в структуре коронавирусов выявило следующее (табл. 3).

Таблица 2

Сравнение распределения в НА вирусов гриппа А/Н1N1 pdm09 2016 г. выделения и В/Астрахань/2017 г. фрагментов, мимикрирующих белки гемостаза

Белки гемостаза	Вирус гриппа А/Санкт-Петербург/R1104/2016(H1N1)	Вирус гриппа В/Астрахань/2/ 2017
Факторы коагуляции:		
У	НА-2;	
УШ	НА-1	НА-3
IX	НА-1	
X	НА-1	
XI	НА-1	
XII		НА-1
FW		НА-1
e-NO синтаза	НА-1	

Цифра напротив обозначения вирусного белка — количество выявленных гомологичных фрагментов.

Таблица 3

Пары гомологичных фрагментов некоторых белков системы гемостаза и коронавируса (HCov229E и SARS-Co)

Белки гемостаза	Белки коронавируса (HCov229E)	Белки коронавируса SARS-Co
	Репликаза (полипротеин)	
Фактор Вилебранда	LTGLLP SLLK L K (2854- 2865)* : : L P G L H N S L V K L K (448- 459)**	
Фактор коагуляции XI	E G A H V T G D N V G T (5684-5695) : : E S V T V T M D N V G T (626- 637)	G D I T C V V I P S K K (1270-1281) 1) : G D I T T V F T P S A K (33- 44) V E N P D I L R V Y A N (4535-4546) 2) : : : : V E S P K I L R V Y S G (436-447)
Фактор коагуляции V	E G A H V T G D N V G T (5684- 5695) : : E S V T V T M D N V G T (649- 660)	I A A N T V I W D Y K R E A P A (6508- 6523) 3) : : : I A A E E V I W D Y A P V I P A (331- 346)
Фактор коагуляции VIII		I A A N T V I W D Y K R E A P A (6508- 6523) : : : I A A E E V I W D Y A P V I P A (354- 369)
Тромбоспондин-1	E N A V A N G S S P Q I (3652- 3664) 1) : : D N V V N G S S P A I (243- 255) D S V V C Y N K T Y A G (4824- 4835) 2) : D S G P I Y D K T Y A G (1134-1145)	F V N L D N L R A N N T K G (2498.- 2511) : : : : : : L T N L D N L H E N N T H N (1195- 1208)
Фибриноген β-цепь	L L L A L L A F F L S K (3597- 3608) L L L L L L C V F L V K (18- 29)	
Фибриноген γ-цепь		K G P K V K Y L Y F I K G L N (4198- 4209) : : : K G A K Q S G L Y F I K P L K (185- 196)
Дезинтегрин и металлопротеиназа с элементами тромбоспондина		L F D G R V E G Q V D L (6551- 6562) : : L E D G R V E Y R V A L (621- 632)

Белки гемостаза	Белки коронавируса (NCov229E)	Белки коронавируса SARS-Co
Репликаза (полипротеин)		
Тромбомодулин		LDGISEQSLRLVD AM (570- 584) : : LI G ISI ASLCLVVA L (518- 532)
Ингибитор Z-зависимой протеазы		PPDEEEEDDAECSEEE (927- 942) : : : : : : APKEEEEDDEQEASEEK (44- 59)
α-антиплазмин		VTI LDGISEQSL (567- 579) : : APDLRGISEQSL (362-33)
е-NO синтаза	TALMEG SLPYS S (2646- 2657) : : AALMEMSGPYNS (588- 599)	GISEQSL 7 идентичных aa GISEQSL
Гликопротеин тромбоцитов 1в α-цепь		SEI E PEPEPTPEEPV (989- 1003) : : : : : STTE PTPSPTTSEPV (378- 392)
Рецептор эндотелиального С-белка	MLTG L L P S L L (2853- 2862) : MLTT LLPI LL (1- 10)	
Протеиназактивируемый рецептор 1	SSNCN N F N V K K L (4775- 4786) SSNLNNS I Y K K L (412- 423)	
Поверхностный гликопротеин (S)		
е-NO синтаза	TDVLQENQKILA (784- 795) : : : TNVLQTVQRILA (1121- 1132)	
Ингибитор активатора плазминогена	AMLSENFTSYGFS (513- 525) : : : PMTPENFTSCGF M (70- 82)	
α-2 макро-глобулин	GLVFLHTVLLPTQ (945- 956) : : : SL VLL LLV LLPTD (11- 22)	
Гликопротеин тромбоцитов 1в β-цепь		NGLTVLPPLLTDDMIAAYTAA L (838-859) : : : : NNLTALPPGLLDA LPALRTAHL (65- 86)
Витамин-К-зависимый протеин S		TVSLLR STSQKSI (662-674) : : : AVSLVDSTSEK SQ (536- 548)
Мембранный белок (M)		
е-NO синтаза		TR PLMESELVIGA (129-141) : : : TYQLR ESELVFGA (162-174)
Нуклеопротеин (N)		
Кининоген-1	DDIMKAVAAALK (180- 192) : : : : KDLFKAVDAALK (33- 45)	

Белки гемостаза	Белки коронавируса (NCov229E)	Белки коронавируса SARS-Co
Неструктурный белок (NS 4a)		
Протромбин	T A W H C W L Y K T W D (109- 120)	
	:	
	T A A H C L L Y P P W D (403- 414)	
Неструктурный белок (NS 8в)		
Тромбомодулин		N C Q D P A G G A L I A R (47-59)
		: :
		R C Q C P A G A A L Q A D (264-276)

- | – идентичные аминокислоты;
- : – изофункциональные аминокислоты;
- * – последовательность аминокислот фрагмента белка коронавируса;
- ** – последовательность аминокислот фрагмента белка гемостаза.

В структуре белка-репликазы коронавируса NCov229E выявлено 10 фрагментов, гомологичных соответствующим белкам гемостаза, при этом обнаружено 2 фрагмента с очень высокой степенью гомологии с тромбоспондином-1 (почти 100%). В структуре белка-репликазы вируса SARS-Co выявлено 11 фрагментов, гомологичных к соответствующим белкам гемостаза. При сравнении двух исследуемых штаммов коронавируса оказалось, что в структуре репликазы вируса SARS-Co появились 2 новых фрагмента, гомологичных фактору XI с более высокой степенью гомологии, по сравнению с вирусами NCov229E, причем фрагмент репликазы SARS-Co (6508-6523), высокогомологичный фактору XI, содержит 16, а не 12 аминокислот. Также в структуре репликазы SARS-Co выявлены еще 7 новых фрагментов (отсутствующих в структуре вируса NCov229E): 1 – гомологичный фактору VIII (гомология почти 100%) и 6 фрагментов, гомологичных фрагментам фибриногена (γ -цепь), дезинтегрина и металлопротеина, тромбомодулина, ингибитора Z-зависимой протеазы, гликопротеина тромбоцитов (1в α -цепь) и α -антиплазмина. Все эти фрагменты содержали до 16 высокогомологичных аминокислот. Необходимо отметить наличие во фрагменте репликазы,

гомологичном фрагменту α -антиплазмина, последовательность из 7 идентичных аминокислот, что говорит об очень высоком уровне гомологии этих фрагментов. Ряд фрагментов (6), присутствующих в вирусе NCov229E, не обнаружены в репликазе вируса SARS-Co (см. табл. 3).

Помимо репликазы, в структуре сравниваемых коронавирусов обнаружено 3 фрагмента в структуре поверхностного гликопротеина S, мимикрирующие фрагменты e-NO синтазы, ингибитора активатора пламиногена и α -2 макроглобулина (только у вируса NCov229E) и 2 фрагмента – мимикрирующие гликопротеин тромбоцитов и витамин-K-зависимый протеин S (только у вируса SARS-Co). В мембранном белке коронавирусов фрагмент, мимикрирующий e-NO синтазу, обнаружен только у вируса SARS-Co. В нуклеопротеине N мимикрический кининогену фрагмент содержит только вирус NCov229E. Неструктурные белки сравниваемых вирусов содержат по одному мимикрическому фрагменту: белок NS 4a вируса NCov229E мимикрирует протромбин, а белок NS 8в вируса SARS-Co мимикрирует тромбомодулин.

В таблице 4 приведены данные анализа по поиску гомологичных фрагментов в структуре аденовируса и белков гемостаза.

Таблица 4

Пары гомологичных фрагментов некоторых белков системы гемостаза и аденовируса серотипа С

Белки гемостаза	Белки аденовируса	
	Белок гексон	
Ингибитор Z-зависимой протеазы	A E D E E E E D E D E E E E E E	(146-161) *
	: : : :	
	A P K E E E E D E Q E A S E E K	(44-59) **
	E E E E D E	
		идентичность 6 аа
	E E E E D E	

Белки гемостаза	Белки вируса кори	Белки вируса краснухи
	Полимераза L	Полимераза (P90)
e-NO синтаза		S Q T P A P K P S R A P P (89.- 101) : : : : P A T P A P E P S R A P A (31- 43)
Гликопротеин тромбоцитов IX		A F L A G L L L A T V A (283- 294) : : A L L A G L L C A T T E (163- 174)
e-NO синтаза		Протеаза (P150) P A P P A P R P A R Y P (552.- 563.) : : P A T P A P E P S R A P (31- 42)
		T H E D F A A L S Q R W S A (1189.- 1200.) : T L E W F A A L G L R W Y A (319- 330)

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

Так, в структуре полимеразы L имеются 4 фрагмента, мимикрирующие факторы коагуляции (VII и VIII), гликопротеины тромбоцитов (1в β-цепь и IX) и витамин-К-зависимый протеин С. Надо отметить, что во фрагменте полимеразы L, мимикрирующем гликопротеин тромбоцитов IX, обнаружена последовательность из 7 идентичных аминокислот. Имеются также фрагменты, гомологичные белкам гемостаза, и в белке слияния F (фактору Вилебранда), и в фосфопротеине P (фактору коагуляции VIII).

Фрагменты аминокислот, мимикрирующие белки гемостаза человека, обнаружены и в белках вируса краснухи (см. табл. 5). Так, в белке полимеразы P90 имеются 2 фрагмента, гомологичные фактору коагуляции VII и гликопротеину тромбоцитов 1в β-цепь. Кроме того, аналогичные фрагменты, мимикрирующие белки гемостаза, выявлены в оболочечном белке E2 (мимикрия антитромбина III), в капсидном белке С (мимикрия e-NO синтазы и гликопротеина IX) и в протеазе P150 (мимикрия e-NO синтазы). Причем в структуре протеазы P150 обнаружено 2 фрагмента, гомологичных e-NO синтазе.

Анализ данных сравнительного компьютерного анализа структуры белков исследуемых вирусов и белков системы гемостаза человека показал, что в структуре белков этих вирусов имеются фрагменты, гомологичные белкам гемостаза. При этом значительная часть фрагментов в вирусных белках была гомологична ряду факторов свертывания крови и локализовалась, как правило, в поверхностных белках вирусов или в их полимеразе.

Интересно отметить, что данные сравнительного анализа вирусных белков двух коронавирусов — высоковирулентного штамма SARS-Co и низковирулентного штамма HCoV229E — показали увеличение количества фрагментов, гомологичных белкам гемостаза, в высоковирулентном вирусе, что позволило предположить наличие взаимосвязи между усилением вирулентных свойств и увеличением в вирусных белках количества фрагментов, мимикрирующих белки гемостаза. Аналогичное заключение было сделано и при анализе фрагментов белков вирусов гриппа типа А, мимикрирующих белки гемостаза [13]. Совокупность полученных данных дает основание сделать вывод о том, что система гемостаза играет важную роль в репродукции исследуемых вирусов, что является новым аспектом их патогенеза. Роль белков гемостаза в патогенезе этих вирусов неизвестна.

К настоящему времени стало очевидно, что система гемостаза является частью защитной системы хозяина, ограничивающей распространение разного рода возбудителей, включая вирусы, путем образования тромбов [14]. Кроме того, ряд белков системы гемостаза активно участвуют в регуляции воспалительного ответа — факторы коагуляции III, V, VII, VIII, XI, XII, XIII, активатор плазминогена, тромбин, калликреин и др. [14]. Известно об участии системы гемостаза и в регуляции иммунного ответа [14–17]: фиксация иммунных комплексов на поверхности тромбоцитов, активация системы комплемента; в тромбоцитах имеются факторы, активирующие Т- и В-клетки, дендритные клетки [14, 18]. В этой взаимосвязи иммунной и свертыв-

вающей систем организма участвует и сосудистая стенка. Например, эндотелий синтезирует ИЛ-1, и этот синтез усиливается под воздействием тромбина. В свою очередь, ИЛ-1 повышает продукцию тромбопластина и ингибитора активатора плазминогена и уменьшает активность тромбомодулина, что может привести к развитию ДВС-синдрома [19, 20]. В последние годы получены данные о том, что ингибирование тканевого фактора и фактора коагуляции VII снижало смертность от вируса Эбола [21, 22]. Кроме того, включение тканевого фактора в оболочку вируса простого герпеса способствовало увеличению репродукции вируса как в клетках эндотелия, так и в легких мышей [22]; взаимодействие фактора коагуляции X с аденовирусом 5-го серотипа усиливало инфекцию этого вируса в гепатоцитах, но усиливало и активацию факторов врожденного иммунитета в ответ на вирусную инфекцию [23, 24]; при инфицировании клонов мышей с протромбиновым вариантом фактора V вирусом гриппа A/H1N1 pdm09 наблюдалось ингибирование репродукции этого вируса в легких мышей через 48 ч после инфицирования [25]. Получены данные также и том, что факторы коагуляции активируют протеаз-активируемые рецепторы (PARs), которые модулируют иммунный ответ на вирусную инфекцию. Например, PAR1 рецептор участвует в регуляции TLR-3-зависимой экспрессии β -интерферона [26].

Рассматривая возможную новую роль фрагментов вирусных белков, гомологичных белкам системы гемостаза хозяина, нельзя обойти вниманием такой аспект патогенеза, как пути вторжения соответствующих гомологичных фрагментов белков вирусов в систему гемостаза: в составе самих их структурных белков либо после их выщепления при распаде белков. Патологическим состоянием, особенно инфекциям, свойственны нарушения выделительных процессов и накопление в организме продуктов распада из-за дисбаланса между процессами синтеза и метаболизма. Поэтому вполне вероятно, что гомологичные белкам гемостаза фрагменты вирусных белков дезорганизуют систему гемостаза, высвобождаясь при протеолизе вирусных белков. В пользу такого механизма их действия могли бы свидетельствовать данные по осложнениям противогриппозной вакцинации. В частности, среди возможных проявлений как вирусной инфекции, так и вакцинации против нее может быть возникновение аутоиммунного заболевания, обусловленное мимикрией вирусом белков хозяина. Индукция иммунного ответа на вирус ведет к появлению в организме антител, способных распознавать и блокировать соответственно те белки хозяина, которые содержат гомологичные белкам вируса пептидные фрагменты. 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 ВГ 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 [19].

Другой механизм патогенеза аутоиммунных процессов, казавшийся ранее гипотетичным, может быть обусловлен существованием в белках вирусов комплементарных белкам человека последовательностей. Они могут проявлять свое действие либо путем непосредственного связывания с соответствующими комплементарными фрагментами в белках человека, блокируя их функцию, либо через образование антиидиотипических антител, запускающих эффекторную иммунную реакцию против белка-мишени и содержащих его клеток (рис.), тем самым дополняя наши представления о том, что проявления нарушения гемостаза при вирусных инфекциях могут быть результатом сложных процессов, связанных с модуляцией врожденной и адаптивной иммунной системой хозяина.

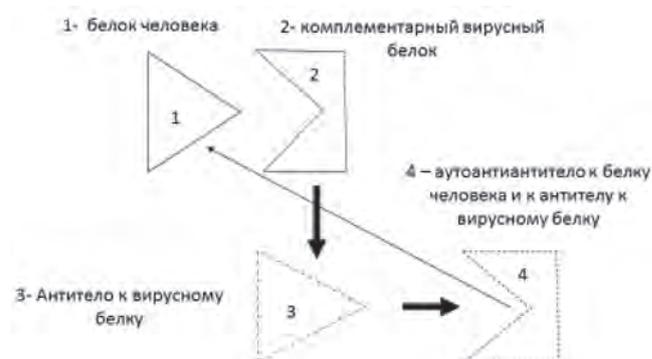


Рис. Механизм патогенеза аутоиммунных процессов

Заключение

Наличие в вирусных белках исследуемых вирусов множества фрагментов, гомологичных белкам системы гемостаза, аргументирует возможность участия их в нарушении системы гемостаза человека и вовлеченность в различные механизмы патогенеза вирусных инфекций. Полученные данные также предполагают, что белки системы гемостаза могут быть новыми мишенями для терапии и в поисках противовирусных препаратов.

Литература

1. Myllylä G. Aggregation of human blood platelets by unrelated antigen-antibody reaction: sequence of reaction and role of complement. *Ann Med Exp Biol Fenn.* 1973,51:11-21.
2. Connolly JH, Hutchinson WM, Allen IV, Lyttle JA, Swallow MW, Dermott E, Thomsom D. Carotid artery thrombosis, encephalitis, myelitis and optic neuritis associated with rubella virus infections. *Brain.* 1975, 98(4):583-94.
3. Ren S. Role of a virus in hemorrhagic pancreatitis and the therapeutic effect of rhubarb. *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 1990,10(3):162-3, 133.
4. Visseren FL, Bouwman JJ, Bouter KP, Diepersloot RJ, de Groot PH, Erkelens DW. Procoagulant activity of endothelial cells after infection with respiratory viruses. *Thromb Haemost.* 2000, 84(2):319-24.
5. Gralinski LE, Bankhead A 3rd, Jeng S, Menachery VD, Proll S, Belisle SE, Matzke M, Webb-Robertson BJ, Luna ML, Shukla AK, Ferris MT, Bolles M, Chang J, Aicher L, Waters KM, Smith RD, Metz TO, Law GL, Katze MG, McWeeney S, Baric RS. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *MBio.* 2013, 4(4). pii: e00271-13.
6. Jin YY, Yu XN, Qu ZY, Zhang AA, Xing YL, Jiang LX, Shang L, Wang YC. Adenovirus type 3 induces platelet activation in vitro. *Mol Med Rep.* 2014, 9(1):370-4.
7. Zhou W. Effect of adenovirus-mediated uPA gene transduction on the fibrinolytic activity of human umbilical vein endothelial cells. *Mol Med Rep.* 2014, 10(5):2701-5.
8. Geyer H, Bauer M, Neumann J, L dde A, Rennert P, Friedrich N, Claus C, Perelygina L, Mankertz A. Gene expression profiling of rubella virus infected primary endothelial cells of fetal and adult origin. *Viol J.* 2016,13:21
9. Perelygina L, Adebayo A, Metcalfe M, Icenogle J Differences in Establishment of Persistence of Vaccine and Wild Type Rubella Viruses in Fetal Endothelial Cells. *PLoS One.* 2015, 10(7):e0133267
10. Cabirac G.F., Murray R.S., McLaughlin L.B., Skolnick D.M., Hogue B., Dorovini-Zis K., Didier P.J. In vitro interaction of coronaviruses with primate and human brain microvascular endothelial cells. *Adv Exp Med Biol.* 1995, 380:79-88.
11. Tirumuru N, Pretto C.D., Castro Jorge L.A., Spindler K.R.. Mouse Adenovirus Type 1 Early Region 1A Effects on the Blood-Brain Barrier. *mSphere.* 2016, 1(2). pii: e00079-16
12. Abdullah H, Brankin B, Brady C, Cosby SL. Wild-type measles virus infection upregulates poliovirus receptor-related 4 and causes apoptosis in brain endothelial cells by induction of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2013, 72(7):681-96.
13. Жилинская, И.Н. Детерминация гомологичных фрагментов в структуре белков вируса гриппа А/Н1N1 pdm09 2009 и 2015 гг. выделения и белков системы гемостаза человека / И.Н. Жилинская [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2017. — № 1. — С. 67–70.
14. Yan Yang , Hong Tang .Aberrant coagulation causes a hyper-inflammatory response in severe influenza pneumonia Cell Mol Immunol. 2016, 13(4): 432 – 442.
15. Antoniak S, Mackman N. Multiple roles of the coagulation protease cascade during virus infection. *Blood.* 2014, 123(17):2605-13
16. Heutinck KM., ten Berge IJ., Hack CE. et al. Serine proteases of the human immune system in health and disease. *Mol. Immunol.* 2010, 47: 1943-55
17. Nhu QM., Shirey K., Teijaro JR. et al. Novel signaling interactions between proteinase-activated receptor 2 and Toll-like receptors in vitro and in vivo. *Mucosal Immunol.* 2010, 3(1):29-39.
18. Weiler H. Regulation of inflammation by the protein C system. *Crit Care Med.* 2010, 38:18-25
19. Лузина, Е.В. Клинико-патолого-анатомические сопоставления при гриппе А(Н1N1) / Е.В. Лузина, Н.В. Ларева, М.А. Гончарова // Клиническая медицина. — 2011. — № 4. — С. 64–67.
20. Key NS., Vercellotti GM., Winkelmann JC. et al. Infection of vascular endothelial cells with herpes simplex virus enhances tissue factor activity and reduces thrombomodulin expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990, 87(18):7095-9.
21. Zhou B., Donnelly ME., Scholes DT et al. Single-reaction genomic amplification accelerates sequencing and vaccine production for classical and Swine origin human influenza A viruses. *J. Virol.* 2009, 83:10309-10313.
22. Geisbert TW., Young HA., Jahrling PB. et al. Mechanisms underlying coagulation abnormalities in ebola hemorrhagic fever: overexpression of tissue factor in primate monocytes/macrophages is a key event. *J Infect Dis.* 2003, 188(11):1618-29.
23. Sutherland MR., Ruf W., Pryzdial EL. Tissue factor and glycoprotein C on herpes simplex virus type 1 are protease-activated receptor 2 cofactors that enhance infection. *Blood.* 2012, 119(15):3638-45.
24. Xu Z., Qiu Q., Tian J. et al. Coagulation factor X shields adenovirus type 5 from attack by natural antibodies and complement. *Nat Med.* 2013, 19(4) :452-7.
25. Doronin K., Flatt JW., Di Paolo NC. et al. Coagulation factor X activates innate immunity to human species C adenovirus. *Science.* 2012, 338(6108):795-8.
26. Schouten M., van der Sluijs KF., Roelofs JJ. et al. Factor V Leiden mutation does not affect coagulopathy or outcome in lethal H1N1 influenza. *Eur Respir J.* 2010, 36(6):1346-54.

References

1. Myllylä G. Aggregation of human blood platelets by unrelated antigen-antibody reaction: sequence of reaction and role of complement. *Ann Med Exp Biol Fenn.* 1973,51:11-21.
2. Connolly JH, Hutchinson WM, Allen IV, Lyttle JA, Swallow MW, Dermott E, Thomsom D. Carotid artery thrombosis, encephalitis, myelitis and optic neuritis associated with rubella virus infections. *Brain.* 1975, 98(4):583-94.
3. Ren S. Role of a virus in hemorrhagic pancreatitis and the therapeutic effect of rhubarb. *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 1990,10(3):162-3, 133.
4. Visseren FL, Bouwman JJ, Bouter KP, Diepersloot RJ, de Groot PH, Erkelens DW. Procoagulant activity of endothelial cells after infection with respiratory viruses. *Thromb Haemost.* 2000, 84(2):319-24.
5. Gralinski LE, Bankhead A 3rd, Jeng S, Menachery VD, Proll S, Belisle SE, Matzke M, Webb-Robertson BJ, Luna ML, Shukla AK, Ferris MT, Bolles M, Chang J, Aicher L, Waters KM, Smith RD, Metz TO, Law GL, Katze MG, McWeeney S, Baric RS. Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *MBio.* 2013, 4(4). pii: e00271-13.
6. Jin YY, Yu XN, Qu ZY, Zhang AA, Xing YL, Jiang LX, Shang L, Wang YC. Adenovirus type 3 induces platelet activation in vitro. *Mol Med Rep.* 2014, 9(1):370-4.
7. Zhou W. Effect of adenovirus-mediated uPA gene transduction on the fibrinolytic activity of human umbilical vein endothelial cells. *Mol Med Rep.* 2014, 10(5):2701-5.
8. Geyer H, Bauer M, Neumann J, L dde A, Rennert P, Friedrich N, Claus C, Perelygina L, Mankertz A. Gene expression profiling of rubella virus infected primary endothelial cells of fetal and adult origin. *Viol J.* 2016,13:21
9. Perelygina L, Adebayo A, Metcalfe M, Icenogle J Differences in Establishment of Persistence of Vaccine and Wild Type Rubella Viruses in Fetal Endothelial Cells. *PLoS One.* 2015, 10(7):e0133267
10. Cabirac G.F., Murray R.S., McLaughlin L.B., Skolnick D.M., Hogue B., Dorovini-Zis K., Didier P.J. In vitro interaction

of coronaviruses with primate and human brain microvascular endothelial cells. *Adv Exp Med Biol.* 1995, 380:79-88.

11. Tirumuru N, Pretto C.D., Castro Jorge L.A., Spindler K.R. Mouse Adenovirus Type 1 Early Region 1A Effects on the Blood-Brain Barrier. *mSphere.* 2016, 1(2). pii: e00079-16

12. Abdullah H, Brankin B, Brady C, Cosby SL. Wild-type measles virus infection upregulates poliovirus receptor-related 4 and causes apoptosis in brain endothelial cells by induction of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2013, 72(7):681-96.

13. I.N. Zhilinskaya, A.V. Fadeev, A.A. Azarenok, A.P. Prochukhanova, E.P. Kharchenko. Identifying Protein Structure Homology of Influenza A(H1N1)pdm09 Strains Isolated in 2009 and 2016 with Hemostatic Proteins. *Thrombosis, hemostasis and reology,* 2017, 1:67-76

14. Yan Yang, Hong Tang. Aberrant coagulation causes a hyper-inflammatory response in severe influenza pneumonia. *Cell Mol Immunol.* 2016, 13(4): 432 – 442.

15. Antoniak S, Mackman N. Multiple roles of the coagulation protease cascade during virus infection. *Blood.* 2014, 123(17):2605-13

16. Heutinck KM., ten Berge IJ., Hack CE. et al. Serine proteases of the human immune system in health and disease. *Mol. Immunol.* 2010, 47: 1943-55

17. Nhu QM., Shirey K., Teijaro JR. et al. Novel signaling interactions between proteinase-activated receptor 2 and Toll-like receptors in vitro and in vivo. *Mucosal Immunol.* 2010, 3(1):29-39.

18. Weiler H. Regulation of inflammation by the protein C system. *Crit Care Med.* 2010, 38:18-25

19. Luzina E.V., Lareva N.V., Goncharova M.A., Clinical-pathologic-anatomical comparison under A(H1N1) influenza// *Clinical medicine.* – 2011. – №4. – С.64-67

20. Key NS., Vercellotti GM., Winkelmann JC. et al. Infection of vascular endothelial cells with herpes simplex virus enhances tissue factor activity and reduces thrombomodulin expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990, 87(18):7095-9.

21. Zhou B., Donnelly ME., Scholes DT et al. Single-reaction genomic amplification accelerates sequencing and vaccine production for classical and Swine origin human influenza A viruses. *J. Virol.* 2009, 83:10309-10313.

22. Geisbert TW., Young HA., Jahrling PB. et al. Mechanisms underlying coagulation abnormalities in ebola hemorrhagic fever: overexpression of tissue factor in primate monocytes/macrophages is a key event. *J Infect Dis.* 2003, 188(11):1618-29.

23. Sutherland MR., Ruf W., Pryzdial EL. Tissue factor and glycoprotein C on herpes simplex virus type 1 are protease-activated receptor 2 cofactors that enhance infection. *Blood.* 2012, 119(15):3638-45.

24. Xu Z., Qiu Q., Tian J. et al. Coagulation factor X shields adenovirus type 5 from attack by natural antibodies and complement. *Nat Med.* 2013, 19(4) :452-7.

25. Doronin K., Flatt JW., Di Paolo NC. et al. Coagulation factor X activates innate immunity to human species C adenovirus. *Science.* 2012, 338(6108):795-8.

26. Schouten M., van der Sluijs KF., Roelofs JJ. et al. Factor V Leiden mutation does not affect coagulopathy or outcome in lethal H1N1 influenza. *Eur Respir J.* 2010, 36(6):1346-54.

Авторский коллектив:

Жилинская Ирина Николаевна – ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа, д.б.н., старший научный сотрудник; тел.: 8(812)499-15-71; e-mail: irina@influenza.spb.ru

Прочуханова Анна Ростиславовна – старший научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа, к.б.н.; тел.: 8(812)499-15-24; e-mail: irina@influenza.spb.ru

Фадеев Артем Викторович – научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа; тел.: 8(812)499-15-20, e-mail: artem.fadeev@gmail.ru

Харченко Евгений Петрович – ведущий научный сотрудник Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова, д.б.н.; тел.: 8(812)552-70-31, e-mail: neuro.children@mail.ru