

А.М. Камышный

Изучение экспрессии иммунной субъединицы протеасомы LMP-2 и аутоиммунного регулятора AIRE в тимусе у потомства крыс с экспериментальным гестационным диабетом

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: LMP-2, AIRE, тимус.

В эксперименте исследовались и обсуждались особенности экспрессии белка AIRE и иммунной субъединицы протеасомы LMP-2 в тимусе крыс с ЭГД. Для определения AIRE и LMP-2 были применены методы иммуногистохимии и двойной иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител к AIRE, LMP-2, CD4-антигену и цитокератинам крысы. Установлено, что у потомства крыс с ЭГД наблюдаются изменения уровня экспрессии LMP-2 и AIRE в тимусе, что может оказывать влияние на представительство панкреатических антигенов и их процессинг, являясь факторами риска развития аутоиммунной патологии у потомства.

Вивчення експресії імунної субодиниці протеасоми LMP-2 та аутоімунного регулятора AIRE в тимусі у нащадків щурів з експериментальним гестаційним діабетом.

О.М. Камышный

В експерименті досліджувались та обговорювались особливості експресії білка AIRE та імунної субодиниці протеасоми LMP-2 в тимусі щурів з ЕГД. Для визначення AIRE та LMP-2 було застосовано методи імуногістохімії та подвійної імунофлюоресценції з використанням моноклональних антитіл до AIRE, LMP-2, CD4-антигену і цитокератинів щура. Встановлено, що у нащадків щурів з ЕГД спостерігаються зміни рівня експресії LMP-2 і AIRE в тимусі, що може робити вплив на представництво панкреатичних антигенів і їх процесинг, збільшуючи таким чином вірогідність розвитку аутоімунної патології у нащадків.

Ключові слова: LMP-2, AIRE, тимус.

Патологія. – 2009. – Т.6., №1. – С.31-35

STUDY OF IMMUNE PROTEASOMES SUBUNIT EXPRESSION LMP-2 AND AUTOIMMUNE REGULATOR AIRE IN THYMUS OF RATS OFFSPRINGS WITH EXPERIMENTAL GESTATIONAL DIABETES (EGD)

А.М. Камышный

In experiment expression peculiarities of AIRE-protein and immune proteasomes subunit LMP-2 in EGD rat thymus were researched and discussed. Immunohistochemistry and double immunofluorescence with using monoclonal antibodies to AIRE, LMP-2, CD4-antigen and rat cytokeratins were applied for AIRE and LMP-2 determination. We have establish that rats offsprings with EGD had changes with thymus expression level LMP-2 and AIRE, that can influence on pancreatic antigen representation and its processing, being offsprings risk autoimmune pathology development factor.

Key words: LMP-2, AIRE, thymus.

Patologia. 2009;6(1): 31-35

В настоящее время сахарный диабет 1 типа рассматривается как многофакторное, полигенное заболевание, в патогенезе которого важную роль могут играть нарушения функционирования целого ряда генов. К ним относят гены, кодирующие молекулы главного комплекса гистосовместимости 1 и 2 классов, инсулин, транскрипционный фактор Foxp3, цитотоксический лейкоцитарный антиген CTLA-4 и др. гены, и др. [6]. Особое место среди генов, критичных для развития аутоиммунной патологии занимают гены, регулирующие протеасомную деградацию белков и процессинг антигенов [18] и ген аутоиммунного регулятора (AIRE) [11,13].

Протеасомы – это мультисубъединичные и мультикаталитические протеиназные комплексы эукариотических клеток. Клетки млекопитающих и человека содержат несколько форм и субтипов протеасом. Наиболее изученными формами являются 26S- и 20S-протеасомы [7]. 26S-протеасомы состоят из 20S-субчастицы – протеолитического «ядра» – и фланкирующих ее 19S-субчастиц. Они гидролизуют убиквитинированные белки в АТФ-зависимой реакции. Каждая из этих форм образована четырьмя субтипами, различающимися сочетанием конститутивных и иммунных протеолитических субъединиц. Замена конститутивных субъединиц на иммунные происходит во вновь образующихся протеасомах при определенных условиях, например, под воздействием IFN γ . При этом конститутивные каталитические субъ-

единицы X(β 5), Y (β 1) и Z(β 2) замещаются на иммунные субъединицы LMP-7 (β 5i), LMP-2 (β 1i) и LMP-10 (β 2i) [4]. Экспериментальные данные свидетельствуют о важной роли нарушений процессинга антигена, осуществляемого иммунными протеасомами в развитии аутоиммунной патологии. Во многом, по-видимому, это обусловлено и их локализацией – гены, кодирующие иммунные субъединицы протеасом LMP-2, LMP7 и транспортер антигенных пептидов TAP расположены в регионе, кодирующем молекусы МНСII класса и отличающегося выраженным полиморфизмом (*pus.1*) [18].

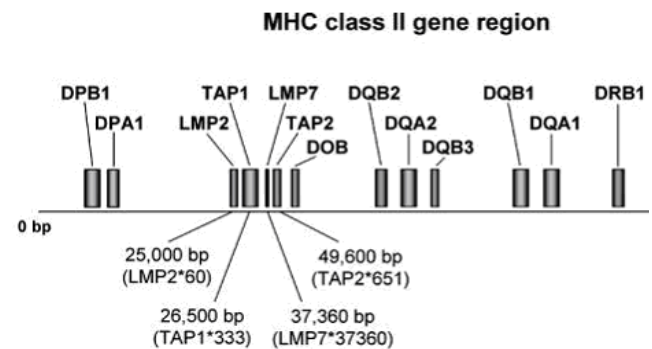


Рис.1. Локализация генов иммунных субъединиц протеасом LMP2, LMP7 и транспортера антигенных пептидов TAP в регионе, кодирующем молекусы МНСII класса (по данным Sia C., Weinem M., Rev. Diabet. Stud., 2005)

Таким образом, логично предположить, что в случае изменения экспрессии иммунных субъединиц протеасомы в клетках тимуса они могли бы утратить способность продуцировать собственные антигенные эпитопы в достаточном количестве, что в результате может привести к риску развития аутоиммунной патологии из-за резкого уменьшения презентруемых тимоцитам аутоантигенов.

Ген AIRE был впервые идентифицирован в 1997 позиционным клонированием независимо двумя международными группами исследователей как ген, ответственный за развитие аутоиммунного полигландулярного синдрома (autoimmune polyendocrine/polyglandular syndromes, APS, APECED), представляющего собой первичное поражение 2 и более периферических эндокринных желез с развитием их недостаточности [20]. Открытия последних лет показали, что AIRE является регулятором эктопической транскрипции в тимусе целого ряда периферических тканеспецифических антигенов (peripheral tissue-specific antigens, PTSAs), в том числе таких панкреатических антигенов как инсулин, проинсулин, проглюкагон, просоматостатин и пропанкреатический полипептид [11]. Изменения уровня экспрессии AIRE в тимусе может существенно влиять на представительство β-клеточных антигенов и таким образом нарушать процесс формирования центральной толерантности к ним, создавая серьезную угрозу для развития СД [13].

Наряду с этим, актуальной проблемой современной диабетологии является гестационный диабет (ГД) - нарушение углеводного обмена, впервые выявленное или возникшее во время настоящей беременности и приводящее к гипергликемии различной степени выраженности. Внутритробоная гипергликемия, развивающаяся при ГД, способна вызвать нарушения морфогенеза тимуса и дисфункцию его лимфоидного и эпителиального компартментов, что, в свою очередь, может привести к нарушению формирования центральной толерантности к панкреатическим антигенам как фактору риска развития сахарного диабета у потомства.

Поэтому, целью настоящего исследования было изучить особенности экспрессии иммунной субъединицы протеасомы LMP-2 и аутоиммунного регулятора AIRE в тимусе у потомства крыс с экспериментальным гестационным диабетом (ЭГД).

Материалы и методы. Экспериментальный гестационный диабет (ЭГД) моделировали по методике, разработанной на кафедре патофизиологии ЗГМУ (декларационный патент Украины на корисну модель №17281, опубл. 15.09.2006.- Бюл. №9) [1]. Исследования проведены на 1-месячных (n=9), 2-месячных (n=9), 3-месячных (n=9) и 6-месячных (n=9) самцах – потомках крыс с ЭГД. Для выявления экспрессии AIRE и LMP-2 в тимусе использовали метод двойной иммунофлюоресценции. Для этого гистологические срезы тимуса инкубировали в течении 18 часов во влажной камере при T=4°C одновременно с первичными кроличьими моноклональными антителами к AIRE или LMP-2 крысы производства Santa Cruz Biotechnology (США), с мышинными моноклональными антителами к цитокератинам крысы (monoclonal Anti-Pan Cytoceraatin – MAPC, клон РСК-26) производства Sigma, (США) и с мышинными моноклональными анти-

телами к CD4-антигену крысы производства Beckman Coulter (США), уже конъюгированными с флюоресцеина изотиоцианатом (FITC) в вариантах AIRE-MAPC, AIRE-CD4, LMP-2-MAPC, LMP-2-CD4. После отмывки избытка первичных антител в 0,1 М фосфатном буфере, срезы инкубировали 60 минут (T=37°C) со вторичными антителами в разведении 1:64. В качестве вторичных антител использовали козы антитела к полной молекуле IgG кролика, конъюгированные с Texas Red (Santa Cruz Biotechnology, США). Изображение, получаемое на микроскопе AXIOSKOP (ZEISS, Германия) в ультрафиолетовом спектре возбуждения 390 нм (FITC) или 595 нм (Texas Red) с помощью высокочувствительной видеокамеры COHU-4922 (COHU Inc., США) вводилось в компьютерную систему цифрового анализа изображения VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Германия). Дополнительно для визуализации LMP-2⁺-клеток в тимусе у потомства крыс с ЭГД ставили иммуногистохимическую реакцию с первичными МКАТ к LMP-2 крысы и вторичными антителами rabbit ImmunoCruz™ Staining system (Santa Cruz Biotechnology, США), конъюгированными с пероксидазой хрена.

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований установлено, что количество AIRE⁺-клеток в корковом веществе тимуса у контрольных крыс во все изученные сроки постнатального онтогенеза было в 1,8-2 раза ниже (p<0,05), чем в мозговом, что соответствует данным литературы о преимущественной экспрессии AIRE в мозговом веществе тимуса [13]. При этом среди AIRE⁺-клеток идентифицировались как эпителиоретикулоциты тимуса (AIRE⁺MAPC⁺), так и тимоциты (AIRE⁺CD4⁺). Изучение плотности популяции AIRE⁺-клеток в тимусе у экспериментальных животных показало, что развитие ЭГД не влияло на их количество, сохранявшееся на уровне контрольных значений на протяжении первых 6 месяцев постнатального онтогенеза (табл. 1).

Таблица 1

Количество (на 1мм²) AIRE⁺-клеток и концентрация белка AIRE (E_{иФ}) в тимусе у потомства крыс с ЭГД (M± m)

Серии	AIRE-иммунопозитивные клетки	
	корковое вещество	мозговое вещество
контроль – 1 мес	166±23 0,252±0,003	304±25 0,264±0,003
потомство крыс с ЭГД – 1 мес	123±19 0,256±0,005	332±23 0,254±0,003 ¹
контроль – 2 мес	164±19 0,326±0,006	322±34 0,336±0,004
потомство крыс с ЭГД – 2 мес	124±18 0,230±0,004 ¹	281±28 0,231±0,003 ¹
контроль – 3 мес	197±20 0,250±0,004	347±25 0,249±0,003
потомство крыс с ЭГД – 3 мес	195±29 0,256±0,003	362±25 0,253±0,003
контроль – 6 мес	155±13 0,262±0,005	314±27 0,278±0,004
потомство крыс с ЭГД – 6 мес	142±14 0,283±0,007 ¹	316±21 0,255±0,003 ¹

Примечание: в числителе – плотность популяции AIRE⁺-клеток (на 1мм²), в знаменателе – концентрация AIRE (E_{иФ}); достоверность отличий параметров p<0,05 по отношению к контролю (1).

При этом концентрация белка AIRE в AIRE⁺-клетках коркового вещества тимуса у потомства крыс с ЭГД достоверно снижалась на 29% (p<0,05) по сравнению с контролем у 2-месячного потомства и увеличивалась на 8% (p<0,05) у 3-месячного, тогда как в мозговом веществе тимуса наблюдалось достоверное снижение данного показателя по сравнению с контролем в 1-месячном, 2-месячном и 6-месячном возрасте, наиболее выраженное у 2-месячного потомства (на 31%, p<0,05) (см.табл.1).

Количество LMP-2⁺-клеток в корковом веществе тимуса у контрольных 1-месячных животных было 709±29 на 1 мм², затем несколько снижалось у 2-месячных и 3-месячных крыс, тогда как к 6-месячному возрасту их количество снова увеличивалось, превышая значения даже 1-месячного потомства (табл. 2).

Таблица 2

Количество (на 1мм²) LMP-2-иммунопозитивных клеток и концентрация LMP-2 (E_{ИФ}) в тимусе у потомства крыс с ЭГД (M± m).

Серии	LMP-2-иммунопозитивные клетки	
	корковое вещество	мозговое вещество
контроль – 1 мес	<u>709±29</u> 0,424±0,002	<u>799±31</u> 0,402±0,002
потомство крыс с ЭГД – 1 мес	<u>367±27¹</u> 0,335±0,003 ¹	<u>474±19¹</u> 0,363±0,003 ¹
контроль – 2 мес	<u>584±28</u> 0,395±0,003	<u>680±22</u> 0,380±0,002
потомство крыс с ЭГД – 2 мес	<u>507±18¹</u> 0,409±0,003 ¹	<u>809±33¹</u> 0,431±0,002 ¹
контроль – 3 мес	<u>544±25</u> 0,363±0,002	<u>605±29</u> 0,381±0,002
потомство крыс с ЭГД – 3 мес	<u>541±29</u> 0,405±0,003 ¹	<u>721±30¹</u> 0,400±0,002 ¹
контроль – 6 мес	<u>771±49</u> 0,302±0,003	<u>844±26</u> 0,391±0,002
потомство крыс с ЭГД – 6 мес	<u>333±20¹</u> 0,335±0,003 ¹	<u>684±24¹</u> 0,390±0,002

Примечание: в числителе – плотность популяции клеток (на 1мм²), в знаменателе – концентрация LMP-2 (E_{ИФ}); достоверность отличий параметров p<0,05 по отношению к контролю (¹).

Полученные данные свидетельствуют об относительной стабильности экспрессии LMP-2 в коре тимуса, которая обнаруживается не только в раннем периоде постнатального онтогенеза, но и сохраняется на высоком уровне вплоть до зрелого возраста. При этом количество LMP-2⁺-клеток в корковом веществе тимуса у контрольных крыс во все изученные сроки постнатального онтогенеза было ниже, чем в мозговом. Среди LMP-2⁺-клеток методом двойной иммунофлюоресценции идентифицировались эпителиоретикулоциты (LMP-2⁺MAPC⁺) и тимоциты (LMP-2⁺CD4⁺) (рис.2, цв. вкладка1).

Изучение плотности популяции LMP-2⁺-клеток в корковом веществе тимуса у экспериментальных животных показало, что развитие ЭГД сопровождалось снижением их количества в раннем периоде постнатального онто-

генеза (на 48% (p<0,05) у 1-месячного потомства крыс с ЭГД и на 13% (p<0,05) у 2-месячного), восстановлением до уровня контрольных значений у 3-месячного потомства, после чего отмечалась вторая волна снижения числа LMP-2⁺-клеток у 6-месячного потомства (на 57%, p<0,05) (см. табл. 2, рис.3, цв. вкладка 2).

Изучение концентрации белка LMP-2 в LMP-2⁺-клетках коркового вещества тимуса показало, что у 1-месячного потомства крыс с ЭГД наблюдалось достоверное снижение данного показателя на 21% (p<0,05) по сравнению с контролем, тогда как в последующие изученные сроки постнатального онтогенеза концентрация LMP-2 достоверно увеличивалась по сравнению с контрольными животными соответствующего возраста (см. табл. 2).

Развитие ЭГД сопровождалось разонаправленными изменениями количества LMP-2⁺-клеток в мозговом веществе тимуса у потомков. Так, у 1-месячного потомства крыс с ЭГД плотность популяции LMP-2⁺-клеток снижалась на 41 (p<0,05), у 2-х и 3-месячного потомства крыс с ЭГД их число увеличивалось на 19% (p<0,05), тогда как у 6-месячного потомства, как и в коре тимуса, отмечалась вторая волна снижения количества LMP-2⁺-клеток (на 20%, p<0,05) по сравнению с контрольными животными соответствующего возраста (см. табл. 2, рис.3). Изучение концентрации белка LMP-2 в LMP-2⁺-клетках мозгового вещества тимуса показало, что у 1-месячного потомства крыс с ЭГД наблюдалось достоверное снижение данного показателя на 10% (p<0,05) по сравнению с контролем, тогда как у 2-х и 3-месячного потомства крыс с ЭГД концентрация LMP-2 достоверно возрастала, после чего снижалась до уровня контрольных значений у 6-месячного потомства (см. табл. 2).

Полученные нами данные совпадают с рядом других исследований. Так, изучение иммунных протеасом в тимусе крыс методом Western blotting и ИГХ [14] показало, что LMP2 и LMP7 субъединицы обнаруживаются в эпителиоретикулоцитах как коры, так и мозгового вещества тимуса. Кроме того, экспрессия LMP2 и LMP7 была обнаружена и в тимоцитах также. Однако, количество иммунопозитивного материала в тимоцитах было ниже, чем в эпителиоретикулоцитах. Изучение внутриклеточной локализации LMP2 и LMP7 субъединиц показало их расположение в цитоплазме клеток. Иммунные субъединицы LMP7 и LMP2 обнаруживаются в достаточном количестве и в пулах протеасом селезенки крыс и других лимфоидных органах [17].

Гидролиз генетически чужеродных и своих белков осуществляют как конститутивные, так и иммунные протеасомы. Но при гидролизе этих белков иммунными протеасомами в несколько раз возрастает выход олигопептидов длиной 8-11 аминокислотных остатков с «правильным» С-концом, содержащим гидрофобные аминокислоты или аргинин. Олигопептиды такой длины соответствуют размерам антигенных эпитопов. В комплексе с молекулами ГКГ класса I они выносятся на поверхность клетки и более эффективно представляются тимоцитам в ходе их селекции [17].

Протеасомы являются важнейшими регуляторами селекции тимоцитов. Причем, если иммунные субъединицы LMP-2, MECL-1 и LMP-7 контролируют главным образом негативную селекцию [16], то недавно открытая субъединица $\beta 5t$, выраженная исключительно в корковых эпителиоретикулоцитах и названная “тимопротеасомой”, как полагают, является ответственной за позитивную селекцию тимоцитов [15]. Субъединица $\beta 5t$ включается в 20S протеасому вместо субъединицы $b5i$ (LMP-7) (рис. 4). Характерно, что другие две каталитические субъединицы, входящие в тимопротеасому – это LMP-2 и MECL1, однако они представлены в корковых эпителиоретикулоцитах слабее, чем $b5t$.

У мышей линии NOD методом иммуноблоттинга было обнаружено снижение экспрессии LMP2 - субъединицы иммунной протеасомы в селезенке [9]. Количество мРНК LMP2 и TAP1 в лимфоцитах у мышей линии NOD было также снижено по сравнению с контрольными животными [19]. В ряде работ отмечается прямое регулирующее влияние между иммунными субъединицами протеасом и еще одним важным регулятором процессинга антигенов - белками теплового шока: – усиление экспрессии Hsp увеличивает уровень экспрессии генов LMP2 и LMP7 [5]. Отмечается также прямая ассоциация между экспрессией гена SUMO (small ubiquitin-like modifier), являющегося важным компонентом убиквитин-протеасомной системы и восприимчивостью к СД 1 типа [12], что авторы связывает с изменением интенсивности сумоилизации HSF1 (heat shock transcription factor) и HSF2 и изменением таким образом уровня экспрессии белков теплового шока [3]. Дискутируется вопрос о возможности применения ингибиторов протеасом в терапии аутоиммунных заболеваний [2].

Было выдвинуто множество различных гипотез, пытающихся объяснить роль AIRE в контроле аутоиммунной патологии [11]. Эти гипотезы включают: контроль организации стромы тимуса; управление процессами селекции тимоцитов и формирования центральной толерантности; регулировка ответов Т- и В-лимфоцитов на антигенные стимулы; стимулирование апоптоза эпителиоретикулоцитов тимуса и таким образом усиление кросс-презентации их антигенов; управление процессами дифференцировки натуральных иммунорегуляторных $CD4^+CD25^+$ Т-клеток тимуса (T_{Reg}) [13]. Значительный интерес представляют исследования молекулярных механизмов, лежащих в основе функционирования AIRE, пытающихся приблизиться к пониманию того, каким образом этот белок регулирует эктопическую транскрипцию генов, кодирующих PTSAAs. Возможно, что AIRE функционирует как эпигенетический регулятор транскрипции, модифицируя генную экспрессию путем обратимых изменений структуры хроматина и/или в результате метилирования ДНК [11].

Поскольку AIRE-регулируемые гены имеют тенденцию локализоваться в определенных группах (кластерах), Kaufmann, B. et al. (2007) было предложено, что AIRE

функционирует как регулятор геномных кластеров и активизирует гены в стохастической манере [10]. Стохастическое управление транскрипцией может проявляться в том, что AIRE, одинаково выраженный в двух идентичных клетках может выступать в роли промотора транскрипции в одной клетке и в роли репрессора в другой, приводя в результате к неравному количественному выражению белка в каждой клетке [11]. Интересным фактом оказалось обнаружение того, что дефицит Aire вызывает увеличенную восприимчивость к стрептозотоцин-индуцированному сахарному диабету [8]. Кроме того, макрофаги Aire (-/-) мышей продуцировали более высокие уровни продиабетогенного цитокина $TNF\alpha$ и более низкие уровни супрессорного цитокина IL-10 после индукции стрептозотоцинового диабета, а Aire (-/-) мыши развивали более высокую частоту обнаружения аутоантител к клеткам панкреатических островков [8].

Выводы

У потомства крыс с ЭГД наблюдаются изменения уровня экспрессии иммунной субъединицы протеасомы LMP-2 и аутоиммунного регулятора AIRE в тимусе, что может оказывать существенное влияние на представительство панкреатических антигенов и их процессинг, являясь факторами риска развития аутоиммунной патологии у потомства.

Обнаруженная экспрессия иммунных протеасом тимоцитами, а также выявленные данные об экспрессии AIRE этими же клетками, позволяет нам предположить, что не только эпителиоретикулоциты тимуса, а и тимоциты принимают активное участие в генерации эндогенных пептидов для негативной селекции.

Литература

1. Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Бленевич И.Ф., Ганчева О.В., Камышин О.М., Грекова Т.А. Спосіб моделювання гестаційного діабету у щурів лінії Вістар для вивчення його наслідків для нащадків. Декларативний патент на корисну модель – 15.09.2006. - Бюл. №9 - №17281.
2. Bennett M., Kirk C. Development of proteasome inhibitors in oncology and autoimmune diseases // Curr. Opin. Drug Discov. Devel.- 2008.- Vol. 11(5).-P.616-625
3. Bohren K., Nadkarni V., Song J., Gabbay K., Owerbach D. A M55V polymorphism in a novel SUMO gene (SUMO-4) differentially activates heat shock transcription factors and is associated with susceptibility to type I diabetes mellitus // J. Biol. Chem.- 2004.- Vol. 279.-P. 27233–27238
3. Borissenko L., Groll M. Diversity of proteasomal missions: fine tuning of the immune response // Biol. Chem.- 2007.- Vol. 388(9).- P.947-955
4. Callahan M., Wohlfert A., Ménoret A., Srivastava K. Heat shock up-regulates Imp2 and Imp7 and enhances presentation of immunoproteasome-dependent epitopes // The J. of Immunology.- 2006.-Vol. 177.-P. 8393-8399
5. Chentoufi A., Binder N., Berka N. et al. Advances in type I diabetes associated tolerance mechanisms // Scandinavian J. of Immunology.- 2008.-Vol. 68.-P. 1–11
6. DeMartino G., Gillette T. Proteasomes: machines for all reasons // Cell.- 2007.- Vol. 129.-P. 659-662.
7. Hässler S., Peltonen L., Sandler S. et al. Aire deficiency causes increased susceptibility to streptozotocin-induced murine type 1 diabetes // Scand. J. Immunol.- 2008.- Vol.67.-P.569-80

8. Kaufmann B., Oudenaarden A. Stochastic gene expression: from single molecules to the proteome // *Curr. Opin. Genet. Dev.*-2007.- Vol. 17.-P. 107–112
9. Kont V., Laan M., Kisand K. et al. Modulation of Aire regulates the expression of tissue-restricted antigens // *Mol. Immunol.* -2008 -Vol. 45.-P. 25–33
10. Li M., Guo D., Isales C., Eizirik D., Atkinson M., She J., Wang C. SUMO wrestling with type 1 diabetes // *J. Mol. Med.*- 2005.- Vol.83.-P. 504–513.
11. Mathis D., Benoist C. A decade of AIRE // *Nature Reviews Immunology.*-2007.-Vol.7.-P.645-650
12. Melnikova V., Afanasieva M., Dmitrieva S., Karpova Y., Sharova N., Zakharova L. Immune proteasomes in the developing rat thymus. // *Biochemistry.*- 2008.-Vol. 73.-P. 451-457.
13. Murata S., Sasaki K., Kishimoto T. et al. Regulation of CD8+ T cell development by thymus-specific proteasomes // *Science.*-2007.- Vol. 316.-P. 1349-1353.
14. Murata S., Takahama Y., Tanaka K. Thymoproteasome: probable role in generating positively selecting peptides // *Curr. Opin. Immunol.*- 2008.- Vol.20.-P.192-196.
15. Sharova N. P. Immune proteasomes and immunity // *Ontogenes.*- 2006.- Vol. 37.-P. 171–178.
16. Sia C., Weinem M. Genetic susceptibility to type 1 diabetes in the intracellular pathway of antigen processing – a subject review and cross-study comparison // *Rev. Diabet. Stud.*-2005.- Vol. 2(1).-P. 40–52.
17. Yan G., Fu Y., Faustman D. Reduced expression of Tap1 and Lmp2 antigen processing genes in the nonobese diabetic (NOD) mouse due to a mutation in their shared bidirectional promoter // *J. Immunol.*- 1997.-Vol. 159.-P. 3068–3080
18. Zuklys S., Balciunaite G., Agarwal A. et al. Normal thymic architecture and negative selection are associated with Aire expression, the gene defective in the autoimmune-polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) // *J. Immunol.*-2000.- Vol. 165.-P. 1976–1983

Сведения об авторе:

Камышный А.М., к.мед.н., ассистент кафедры патологической физиологии ЗГМУ.
69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского 26, ЗГМУ, кафедра патологической физиологии, тел. раб.: 8 (0612) 34-35-61, 8 (0612) 34-27-22, моб. 8-066-926-63-08, e-mail: Kamyshny@patho.zsmu.edu.ua