

УДК 616-006:577.1:547.96

ИЗМЕНЕНИЯ КОМПЛЕМЕНТА ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Хамидуллина Г.Р., Хамидуллина А.Р.*Научный руководитель: Князева О.А., проф., д.б.н.**ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет,
Уфа, e-mail: elvirah1972@mail.ru*

Комплемент представляет собой систему из более 20 каскадно-действующих ферментов-гидролаз, получивших обозначение от C1 до C9. Большая часть компонентов комплемента синтезируется в печени. Активация комплемента по классическому пути начинается с присоединения C1q к комплексу антиген-антитело. Альтернативный путь активации комплемента инициируется конформационной формой C3 компонента – C3(H₂O). Показано, что при хроническом лимфолейкозе, ходжкинских, неходжкинских лимфомах и раке молочной железы снижается сила связывания между IgG и C1q, что выражается в увеличении константы диссоциации. Одной из причин данного феномена может быть посттрансляционная модификация IgG продуктами деструкции неопластических клеток и окружающих их тканей. В процессе спонтанного гидролиза C3 компонента при инкубации сыворотки крови онкобольных (ходжкинские и неходжкинские лимфомы, рак молочной железы) происходит изменение уровня C3(H₂O).

Ключевые слова: система комплемента, онкогематологические заболевания, C1q, C3(H₂O), IgG

THE CHANGES OF COMPLEMENT IN ONCOLOGICAL DISEASES

Khamidullina G.R., Khamidullina A.R.*Scientific adviser: Knyazeva O.A., prof., Dr. Biol. Sci.**Bashkir state medical university, Ufa, e-mail: elvirah1972@mail.ru*

Complement is a system consisting of more than 20 cascade-active enzymes-hydrolases, designated from C1 to C9. Most of the components of the complement synthesized in the liver. Activation of complement by the classical way begins with the accession of C1q to the complex antigen-antibody. Alternative pathway activation of complement initiates a conformational form of the C3 component C3(H₂O). It is shown that in chronic lymphocytic leukemia, jackinsky, nahodkinskaya and breast cancer reduced the strength of binding between IgG and C1q, resulting in the increase of dissociation constants. One of the reasons of this phenomenon may be posttranslational modification of IgG with the products of destruction of the neoplastic cells and surrounding tissues. In the process of spontaneous hydrolysis of C3 component by incubation of the serum of cancer patients (hodgkinski and nahodkinskaya, breast cancer) there is a change in the level of C3(H₂O).

Keywords: complement system, oncohematological diseases, C1q, C3(H₂O), IgG

В конце XIX столетия было установлено, что сыворотка крови содержит некий «фактор», обладающий бактерицидными свойствами. В 1896 году молодой ученый Жюль Борде, показал, что в сыворотке имеются два разных вещества, совместное действие которых приводит к лизису бактерий: термостабильный фактор и термолабильный фактор. Термостабильный фактор, как оказалось, мог действовать только против некоторых микроорганизмов, в то время как термолабильный фактор имел неспецифическую антибактериальную активность. Термолабильный фактор был назван комплементом. Термин ввел Пауль Эрлих в конце 1890-х годов. Согласно его теории, клетки, ответственные за иммунные реакции, имеют на поверхности рецепторы, что служит для распознавания антигенов. Сегодня эти рецепторы называются «антителами». Антитела связываются с определенным антигеном, также с термолабильным антибактериальным компонентом сыворотки крови.

Термолабильный фактор Эрлих назвал «комплементом» потому, что этот компонент крови «служит дополнением» к клеткам иммунной системы. Ученый полагал, что имеется множество комплементов, каждый из которых связывается со своим рецептором, подобно тому, как рецептор связывается со специфическим антигеном [6].

Комплемент представляет собой систему из более 20 каскадно-действующих ферментов-гидролаз, получивших обозначение от C1 до C9 (рис. 1).

Существуют три пути активации комплемента: классический, лектиновый и альтернативный (рис. 2).

1. **Классический путь** активации комплемента является основным, он осуществляется следующим образом:

а. Сначала **активируется фракция C1**: она собирается из трех субфракций (C1q, C1r, C1s) и превращается в фермент **C1-эстеразу (C1qrs)**.

б. C1-эстераза **расщепляет фракцию C4**

в. Активная фракция C4b ковалентно связывается с поверхностью микробных клеток – здесь **присоединяет к себе фракцию C2**.

г. Фракция C2 в комплексе с фракцией C4b расщепляется C1-эстеразой с **образованием активной фракции C2b**.

д. Активные фракции C4b и C2b в один комплекс – **C4bC2b** – обладающий ферментативной активностью. Это **C3-конвертаза классического пути**.

е. C3-конвертаза **расщепляет фракцию C3**, нарабатывая большие количества активной фракции C3b.

ж. Активная фракция C3b **присоединяется к комплексу C4bC2b** и превращает его в **C5-конвертазу (C4bC2bC3b)**.

з. C5-конвертаза **расщепляет фракцию C5**.

и. Появившаяся в результате этого активная фракция **C5b присоединяет фракцию C6**.

к. Комплекс C5bC6 **присоединяет фракцию C7**.

л. Комплекс C5bC6C7 **встраивается в фосфолипидный бислой мембраны микробной клетки**.

м. К этому комплексу **присоединяется белок C8 и белок C9**. Данный полимер формирует в мембране микробной клетки пору диаметром около 10 нм, что приводит к лизису микроба (так как на его поверхности образуется множество таких пор – «деятельность» одной единицы C3-конвертазы приводит к появлению около 1000 пор). Комплекс **C5bC6C7C8C9**, образующийся в результате активации комплемента, называется **мембраноатакующим комплексом (МАК)**.

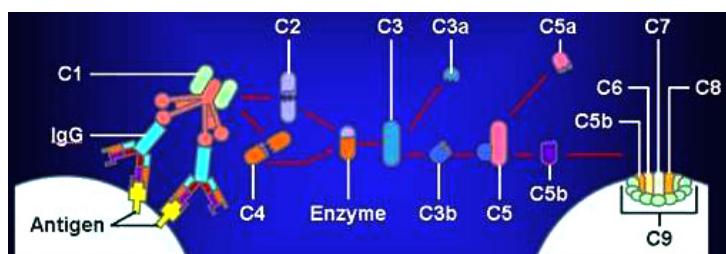


Рис. 1. Схематическое изображение системы комплемента

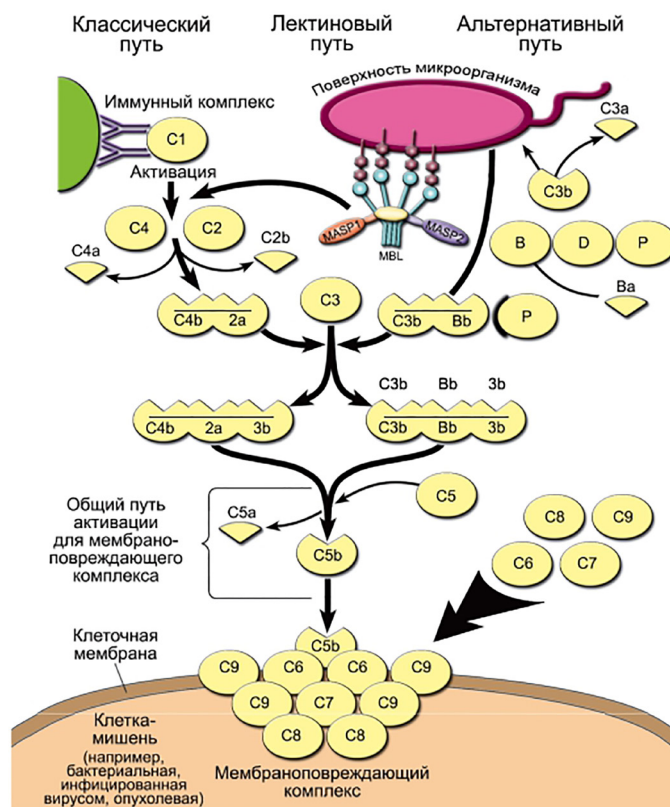


Рис 2. Мембраноатакующий комплекс

Наиболее сложное строение имеет молекула C1q (рис. 3), состоящая из 18 полипептидных цепей трех типов. Все 18 цепей своими коллагеноподобными N-концами (78 остатков аминокислот) образуют канатообразную спирально закрученную структуру, от которой расходятся в разные стороны C-концевые участки цепей (103-108 аминокислотных остатков), завершающиеся глобулярными головками. Они могут взаимодействовать с комплементсвязывающими участками Cn-доменов антител (в составе иммунного комплекса антиген-антитело, IgG или IgM), после чего начинается активация комплемента по классическому пути. Инициация может происходить и антителонезависимым образом: с C1q могут связываться и приводить к запуску классического пути реагенты клеточных стенок бактерий (липополисахариды, пептидогликаны) [5].

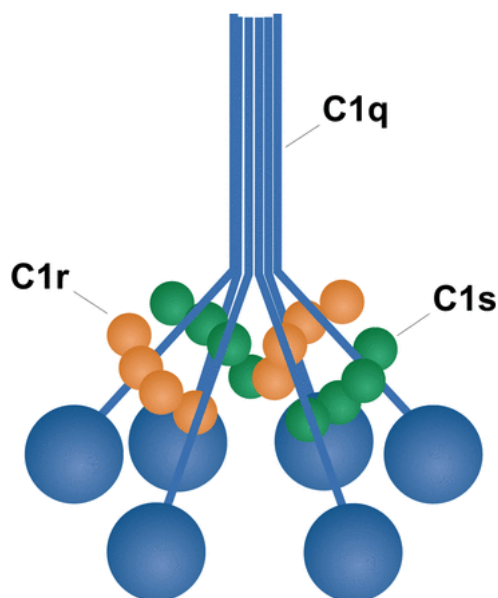


Рис. 3. Строение компонента C1q комплемента.

2. **Лектиновый путь** активации комплемента запускается комплексом нормального белка сыворотки крови – маннансвязывающего лектина (МСЛ) – с углеводами поверхностных структур микробных клеток (с остатками маннозы).

3. Альтернативный путь активации комплемента. Активацию по этому пути способны вызывать липо-, полисахариды бактериального и растительного происхождения, кроличьи эритроциты, субстанции, находящиеся на поверхности вирусов, опухолевых клеток, а также комплексы антигенов с антителами классов IgA и IgE, не имеющие эффекторных центров для связывания C1q и агрегированные миеломные белки человека: IgM, IgA, IgG и IgE [3]. Центральную роль в активации комплемента по альтернативному пути играет C3 – ключевой компонент комплемента, участвующий в обеспечении неспецифической устойчивости организма к бактериальной инфекции. Под влиянием C3 повышается проницаемость сосудистой стенки и лейкоциты перемещаются к очагу воспаления, происходит их дегрануляция, в результате чего высвобождается большое количество биологически активных веществ. Фиксация C3-компонента комплемента на клеточной стенке бактерий (опсонизация) приводит к усилению фагоцитоза. Кроме того, C3-компонент играет важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний: он входит в состав иммунных комплексов. Снижение уровня C3 может приводить к ослаблению опсонизирующей функции крови, фагоцитоза и цитолиза. При его расщеплении на субкомпоненты происходит конформационная перестройка молекулы и образуется гидролизная форма C3(H₂O), которая присутствует в крови при инициации комплемента по альтернативному пути [1,3].

Конечным результатом активации комплемента является сборка мембраноатакующего комплекса. Мембраноатакующий комплекс – это ионный канал (пора), в плазматической мембране бактериальной клетки. В формировании которого участвуют компоненты C3b, C5b, C6, C7, C8 и главным образом C9 (5). При этом молекулы C9 последовательно присоединяются к агрегату, формируя кольцевую структуру, через центр которой могут диффундировать небольшие молекулы, такие, как воды и ионы. Осмотические силы способствуют «накачиванию» воды внутрь бактериальной клетки, которая набухает и лопается (лизирует).

Большая часть компонентов комплемента синтезируется в печени (около 90% C3,

С6, С8, фактор В и др.), а также макрофагами (С1, С2, С3, С4, С5). С3-компонент синтезируется в различных тканях и органах и составляет до 70% от всех белков комплемента.

Система комплемента играет важную роль в защите организма от инфекции, принимая участие в обеспечении неспецифической и иммунологической резистентности организма.

Разносторонняя биологическая активность комплемента способствует высвобождению гистамина и других вазоактивных аминов, вызывает стимуляцию окислительного метаболизма, активацию внутриклеточных процессов, инициацию направленной миграции лейкоцитов, реализацию антителозависимой клеточной цитотоксичности, потенцирование фагоцитоза, модуляцию иммунных реакций, лизис бактерий и вирусов.

Бактерии уничтожаются либо в результате прямого литического действия, либо путем фиксации на их поверхности фрагментов комплемента, которые распознаются рецепторами фагоцитов. Опухолевые клетки лизируются комплементом при активации классического пути антителами, а в ряде случаев – по альтернативному механизму.

Можно выделить основные функции комплементов:

1. микробицидная – направлена против бактерий, вирусов, грибов
2. цитолитическая – против опухолевых клеток трансплантатов, при патологии – против собственных (при дефектах регуляции и укусах насекомых или рептилий).
3. участие в воспалении – С2а, С3а, С4а, С5а
4. активация фагоцитарной реакции: хемотаксиса, опсонизации, адгезии и поглощения. Главный фрагмент – С3b, но хемотаксис стимулируется также С3а и С5а.
5. взаимодействие с другими частями megасистемы Хагемана: 12 фактор свертываемости – способен активировать систему комплемента по альтернативному пути.

Калликреин, плазмин, тромбин – активируют С3, С4, С5, В.

6. участие в регуляции иммунного ответа

7. участие в аллергических реакциях – анафилотоксины.

Показано, что при хроническом лимфолейкозе, ходжкинских, неходжкинских лимфомах и раке молочной железы снижается сила связывания между IgG и C1q, выражающееся в увеличении константы диссоциации, что может быть следствием посттрансляционной модификации IgG лигандами-катионами пептидной и липидной природы – продуктами деструкции неопластических клеток и окружающих их тканей [2, 3]. В процессе спонтанного гидролиза С3 компонента при инкубации сыворотки крови онкобольных (ходжкинские и неходжкинские лимфомы, рак молочной железы) происходит изменение уровня гидролизной формы С3 С3(Н₂О) [1]. Следует также заметить, что применение иммуномодулирующих средств (эфирные масла, соединения биогенных металлов) вызывали коррекцию данных показателей [3].

Список литературы

1. Князева О.А., Сакаева Д.Д., Камилев Ф.Х. Особенности конформационных изменений С3 компонента комплемента в процессе его спонтанного гидролиза при неопластических процессах // Иммунология. – 2007. – №5. – С. 268-272.
2. Князева О.А. Анализ комплементсвязывающей активности иммуноглобулинов G человека при неопластических процессах // Медицинский Вестник Башкортостана. – 2009. – Т. 4, №6. – С. 44-48.
3. Князева О.А., Камилев Ф.Х. Комплемент и антитела при онкологических заболеваниях. Результаты исследований. Германия: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2011. – 284 с.
4. Интернет ресурс: <http://www.chem.msu.ru/rus/teaching/kolman/294.htm>
5. Интернет ресурс: http://wiki-med.com/Активация_комплемента
6. Интернет ресурс: https://ru.wikipedia.org/wiki/Система_комплемента#История_понятия.