

УДК 577:546.57.052

©Зорин, Зорина

СИГНАЛЬНАЯ СИСТЕМА МАКРОГЛОБУЛИНОВ

*Н.А. Зорин, В.Н. Зорина**

Научно-исследовательская лаборатория иммунологии Государственного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования “Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию” (НИЛ иммунологии ГОУ ДПО НГИУВ Росздрава), 654005, Кемеровская обл., Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5; тел: (3843)45-84-18, (3843)45-56-41; эл. почта: macroglobulin@yandex.ru

Обобщена и систематизирована информация о структуре сигнальной системы макроглобулинов, состоящей из самих белков семейства макроглобулинов (альфа-2-макроглобулин, ассоциированный с беременностью альфа-2-гликопротеин, ассоциированный с беременностью протеин плазмы А), их рецепторов (LRP, grp78), лигандов (протеиназы, цитокины, гормоны, липиды и пр.), трансформационных и транскрипционных факторов, влияющих на синтез данной группы белков, а также представления о свойствах белков семейства макроглобулинов, механизмах их реализации и роли белков семейства в различных физиологических и патологических процессах.

Ключевые слова: макроглобулин, межклеточные взаимодействия, эндоцитоз, сигнальный рецептор, белок связанный с рецептором липопротеинов низкой плотности (LRP), трансмембранный перенос.

ВВЕДЕНИЕ. Сигнальные системы позволяют осуществлять взаимодействия клеток в многоклеточных организмах путем каскада химических реакций с вовлечением широкого круга эффекторных молекул. Одной из важнейших сигнальных систем животного мира, включая человека, является сигнальная система макроглобулинов (ССМ), которая состоит из:

- индукторов генов макроглобулинов;
- собственно макроглобулинов;
- факторов, изменяющих конформационное строение макроглобулинов;
- молекул, образующих комплексы с макроглобулинами;
- мембранных рецепторов макроглобулинов.

1. СТРУКТУРА И СОСТАВ БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА МАКРОГЛОБУЛИНОВ.

Ген основного представителя семейства макроглобулинов – α_2 -макроглобулина (МГ) имеет размер около 40 kb и состоит из 36 экзонов, кодирующих биосинтез субъединицы белка с относительной молекулярной массой около 180 кДа [1]. Субъединица МГ состоит из 12 доменов, часть из которых образует рецептор-связывающий домен, составляющий 42% её объёма. В α -геликальной

* - адресат для переписки

зоне рецептор-связывающего домена расположен тиоэфир-содержащий домен. В отличие от C_3 и C_4 компонентов комплемента, имеющих в структуре идентичный домен, тиоэфир МГ замаскирован полипептидными цепями других доменов [2]. С-концевой участок рецептор-связывающего домена МГ оканчивается гидрофобным центром связывания из 16 аминокислот [3]. В формировании нативных димерных и тетрамерных молекул макроглобулинов принципиальное значение имеют ионы цинка. Две субъединицы макроглобулина за счёт ковалентных связей с ионом цинка образуют полумолекулу тетрамера [4], либо нативный белок - ассоциированный с беременностью α_2 -гликопротеин (АБГ) – самый маленький димерный представитель семейства макроглобулинов у человека. В тетрамерных молекулах МГ и ассоциированного с беременностью плазменного протеина-А (РАРР-А) дополнительные ионы цинка соединяют полумолекулы белков за счёт связей хелатной природы [4].

Каждая субъединица молекул макроглобулинов имеет 3 центра связывания для реакций с молекулами-лигандами. У нативных молекул макроглобулинов доступны два центра связывания – гидрофобный сайт и ион цинка. Первый из них способен присоединять широкий круг соединений – от единичных молекул до крупных белков [3, 5, 6]. Ион цинка позволяет присоединять и транспортировать ионы металлов за счёт образования хелатных связей [7, 8]. При реакции с ионами Ni и Cd тетрамерные макроглобулины диссоциируют до полумолекул, но в присутствии ЭДТА способны вновь ассоциироваться в тетрамер [9]. Третий центр связывания – тиоэфир – становится доступен лишь после реакции макроглобулинов с ферментами-гидролазами. Пептид, маскирующий тиоэфир, расщепляется гидролазами, и кольцевая структура “распахивается”, образуя внутримолекулярную полость–ловушку, на дне которой и расположен тиоэфир. Фермент “проваливается” в ловушку и присоединяется к тиоэфиру ковалентной связью. Створки ловушки сжимаются за счёт образования водородных связей и дополнительно фиксируют фермент. При этом активные центры гидролаз не ингибируются и могут продолжать лизировать субстраты. Степень сжатия створок ловушки зависит от размеров захваченной гидролазы. В частности, крупные молекулы плазмينا не помещаются в ловушке и могут лизировать субстраты за ее пределами [6, 10]. Молекула макроглобулина при этом конформационно трансформируется и уплотняется. Для такой трансформации вполне достаточно захлопывания лишь одной из ловушек, хотя тетрамерные молекулы макроглобулинов могут связывать до 4 молекул гидролаз. По завершении трансформации заряд макроглобулиновых комплексов нейтрализуется независимо от изоэлектрической точки (PI) его исходных компонентов [6]. В результате комплекс утрачивает флотирующие свойства, преципитирует и может связываться рецепторами клеток.

2. РЕЦЕПТОРЫ СИГНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ МАКРОГЛОБУЛИНОВ.

На поверхности клеток и их внутренних органелл имеются два вида рецепторов макроглобулинов. Первый из них, именуемый сигнальным рецептором, также известен как Fc-рецептор, маннозный рецептор или белок, регулирующий глюкозу [11-14]. Индуктором гена сигнального рецептора является трансформированный МГ, который присоединяется к уже экспонированному на цитоплазматической мембране сигнальным рецепторам и активирует фосфорилирование каскада протеинкиназ, запускающее синтез транскрипционного фактора (TF-I). Транскрипционный фактор транслоцируется в ядро, присоединяется к гену-промотору сигнального рецептора, и запускает его биосинтез [13]. Активация сигнальных рецепторов приводит к пролиферации клеток-мишеней и подавлению апоптоза. Апоптоз блокируется на уровне генов прекаспаз путём фосфорилирования Act и Act-зависимых киназ. Янус-киназы активируют ERK1/2 и p38MAPK. Одновременно включается ген-промотор $NF_{\chi}B$ [11]. Кроме того, активация сигнальных рецепторов приводит к экспрессии рецепторов эндоцитоза, что позволяет рассматривать их как сорепцепторы [11, 12, 14].

Рецепторы эндоцитоза именуются также α_2 -макроглобулиновыми/липопротеиновыми рецепторными белками (LRP) [5, 15-17]. Большая часть рецепторов эндоцитоза состоит из α -субъединицы (515 кДа) и β -субъединицы (85 кДа), но мегалин, локализованный в нефроне почек, представляет собой только уменьшенную копию (330 кДа) α -субъединицы [18]. Центр связывания рецепторов эндоцитоза (рецептор-связывающий домен) состоит из 138 аминокислотных остатков [17]. Связывающие участки данного центра представляют собой дублирующие структуры (кластерные повторы, CR), где трансформированный МГ присоединяется в регионе CR 4-6 кластера II и в регионе CR 26-28 кластера IV. Его внутриклеточный антагонист – рецептор-ассоциированный протеин (RAP) – реагирует с регионом CR 5-6 кластера II с регионом CR 26-28 кластера IV [19]. Эффективность связывания зависит от наличия в составе лигандов лизина и pH в зоне реакции [17]. Макроглобулины конкурируют между собой за связывание с рецепторами эндоцитоза, но в целом сродство к ним выше у МГ, чем у АБГ и других лигандов [9, 15].

Практически все рецепторы эндоцитоза связывают одни и те же лиганды по сходному принципу [17, 19], но детали механизма связывания могут различаться [9]. После присоединения к рецептору эндоцитоза трансформированного макроглобулина, несущего на гидрофобных центрах связывания эффекторных лиганды, происходит повторное конформационное уплотнение и нейтрализация поверхностного заряда образованного мультикомплекса [6]. При помощи данного механизма транспортируемые в комплексе с макроглобулинами молекулы эффекторов проникают в клетку. При поступлении такого комплекса в эндосомы и лизосомы заряд их внутренних сред снижается с pH 6,6 до 5,2 [20]. В лизосомах закисление активирует катепсины, и катепсин Е расщепляет молекулу МГ на фрагменты с молекулярной массой 90, 85 и 30 кДа [21]. При этом фрагменты МГ утрачивают связывающие и ингибирующие свойства и подвергаются дальнейшему лизису до аминокислот под действием комплекса лизосомных эндогидролаз [21]. Для проявления регуляторных свойств эффекторов, транспортируемых макроглобулинами, необходимо их воздействие на внутриклеточные рецепторы [22] ядра клеток-мишеней или проникновение к геному через кариоплазму. Крупный транспортный мультикомплекс, состоящий из трансформированных макроглобулинов с захваченными в ловушки гидролазами, эффекторов, присоединенных к гидрофобным центрам связывания макроглобулинов и рецептора эндоцитоза, вряд ли способен справиться с этой задачей. Можно предположить, что эффектор передается цитоплазматической молекуле МГ, способной отделить её за счёт эффекта действующих масс. После трансформации эндогидролазой новый транспортный комплекс может активировать сигнальные рецепторы ядра клетки или поступить в кариоплазму через рецепторы эндоцитоза экспрессированные на его поверхности.

3. БИОСИНТЕЗ МАКРОГЛОБУЛИНОВ, КАК КОМПОНЕНТА СИГНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ.

Единственным точно установленным активатором биосинтеза МГ на сегодняшний день является интерлейкин-6 (ИЛ-6) [23]. Как и все иные цитокины, он синтезируется в виде неактивного предшественника многими клетками [23, 24]. Это означает, что сигналы, индуцируемые сигнальной системой макроглобулинов, направлены не на ауторегуляцию клеток-продуцентов, а в сторону клеток-мишеней. Предшественники цитокинов экспрессируются на мембране клетки-продуцента, где фиксированные гидролазы отщепляют от них транспортные пептиды [24]. Вероятно, одновременно данные гидролазы трансформируют доступные макроглобулины, которые, в свою очередь, связывают при помощи гидрофобных взаимодействий и транспортируют цитокины, поскольку только данный комплекс, в отличие от низкомолекулярных ингибиторов протеиназ (РАІ и TIMP), обладает достаточной массой для разрыва связей нековалентной природы и отделения от клеточной поверхности. Так или иначе,

макроглобулины являются единственными известными транспортерами для большинства цитокинов [5]. Лиганды, находящиеся на гидрофобных центрах связывания макроглобулинов, могут быть вытеснены высокозаряженным сульфокатионитом – гепаран-сульфатом [25]. Аналогичными свойствами обладают ненасыщенные жирные кислоты с C₁₀–C₂₀, где наибольшую конкурентную активность проявляет арахидоновая кислота [26]. Иерархия сродства лигандов к гидрофобным центрам связывания макроглобулинов остаётся практически неизученной, хотя известно, что гликозилированные макромолекулы в этом плане уступают негликозилированным [27]. Во всяком случае, для вытеснения или успешной конкуренции за гидрофобный центр связывания макроглобулинов необходим молярный избыток лиганда и его более высокая гидрофобность. Комплекс трансформированного макроглобулина, несущего ИЛ-6, проникает при помощи рецептор-опосредованного эндоцитоза в кариоплазму клеток-мишеней. Здесь он активирует STAT-3 при участии рецептора глюкокортикоидов, c-Jun и Oct-1 [28]. При этом STAT-3 фосфорилируется, тетрамеризуется и формирует энхансеосому, участвующую в активации РНК-полимеразы II и считывании кДНК гена макроглобулина [23, 28].

Антагонистом, блокирующим биосинтез МГ, является трансформирующий фактор роста (TGF-1β), который доставляется в клетку-мишень в комплексе с трансформированным МГ. Интересно, что TGF-1β связывается исключительно трансформированным МГ [5]. Этот цитокин активирует в клетках-мишенях гены провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1β (ИЛ-1β) и фактора некроза опухолей (ФНО-α) [23]. ИЛ-1β транспортируется в клетки-мишени трансформированным МГ, поступает в них при помощи рецептор-опосредованного эндоцитоза и активирует p38MAPK, включающую супрессор цитокиновых сигналов (SOCS-3) через его ген-промотор. В результате каскада реакций фосфорилирования активируется синтез NFκB, который блокирует транслокацию STAT-3, что препятствует транскрипции гена МГ [23]. Следует отметить, что TGF-1β и ИЛ-6 конкурируют за рецепторы эндоцитоза, блокирование которых RAR отменяет эффекты данных цитокинов [29].

4. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ МАКРОГЛОБУЛИНОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ.

Большая часть МГ содержится в плазме крови, где лишь около 1% циркулирующего белка образует транспортные комплексы с лигандами различной природы [5, 6]. Учитывая короткий период полувыведения этих комплексов (не более 1,5 минут), можно предположить существование значительного избытка МГ по сравнению с его лигандами в системе кровообращения. Основным источником МГ в плазме крови является печень, которая одновременно утилизирует большую часть трансформированных макроглобулинов [30]. АБГ является резервным макроглобулином, биосинтез которого в норме минимален, но резко активируется при пролиферативных процессах (беременности и раке) [31]. RAPP-A синтезируется преимущественно в репродуктивных органах и появляется в заметных количествах за их пределами лишь при беременности [31]. В кровеносной системе иммуноглобулины образуют комплексы менее, чем с 0,01% циркулирующего МГ, до 0,03% с АБГ и 100% RAPP-A [31]. С учетом их концентрации в плазме крови и происхождения, можно полагать, что антитела атакуют поврежденные молекулы МГ и АБГ, а RAPP-A атакуется как типично чужеродный (забарьерный) белок. За пределами кровеносной системы концентрация макроглобулинов заметно снижается за исключением RAPP-A, концентрация которого в семенной плазме и фолликулярной жидкости выше, чем в плазме крови [25, 30]. Отсюда следует, что лишь в кровоснабжаемых органах сигнальная система макроглобулинов обладает относительным дальнодействием. За их пределами, где перемещение белков и их комплексов определяются законами диффузионных процессов, реакции сигнальной системы макроглобулинов имеют региональный характер.

5. РОЛЬ ССМ В РЕГУЛЯЦИИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ.

Управление клетками нервной системы осуществляется сигналами электрической и химической природы. Последние реализуются при участии нейропептидов, гормонов пептидной природы, цитокинов, спиртов, липидов и пр. Все они теоретически способны реагировать с гидрофобными центрами связывания макроглобулинов. Установлено, что при травме периферических участков нейронов в отсутствие трансформированного МГ реакции, стимулируемые гормонами, нейропептидами и цитокинами не развиваются [32], что говорит о принципиальной презентирующей роли данного белка. Апо-Е липопротеины, синтезируемые глиальными клетками, наряду с трансформированными макроглобулинами, играют важную роль в гомеостазе ЦНС. Они стимулируют синаптогенез и рост аксонов в нейронах, а также совместно с МГ защищают эти клетки от апоптоза. В отличие от МГ, блокирующего апоптоз через стимуляцию сигнальных рецепторов и подавление активности каспаз, для апо-Е-липопротеинов необходима интернализация в нейроны при помощи рецепторов эндоцитоза [33], блокада которых RAP или антителами отменяет их протективный эффект. Реакция трансформированного МГ с рецепторами эндоцитоза нейронов активирует Src-киназы и Src-зависимые Trk-рецепторы трансактивации, которые активируют Akt и Erk 1/2 [34,35]. В результате увеличивается длина нейронов и наблюдается их интенсивная пролиферация [35], которая при продолжении стимуляции переходит в невриты и некрозы. Кроме того, трансформированный, но не нативный МГ специфически блокирует сигнал трансдукции *trkB*, активированный нейротрофином-4 и фосфорилирование тирозина фосфолипазы *Cy-1* и Erk1/2, что приводит к снижению концентрации дофамина в дофаминэргических нейронах, а также синтеза ацетилхолинтрансферазы [36]. Всё это свидетельствует о важной роли сигнальной системы макроглобулинов в реализации функций ЦНС и периферической нервной системы.

6. ВЛИЯНИЕ ССМ НА МЫШЕЧНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ.

Гладкая мускулатура мышц сосудов под действием α -дефензина, транспортируемого трансформированным МГ через рецепторы эндоцитоза, сокращается и спазмирует просвет сосуда. После интернализации дефензин, вероятно, в составе транспортного комплекса с МГ присоединяется к α - и β -протеинкиназам и блокирует их фосфорилирование, а также снижает мобилизацию ионов кальция [37]. МГ регулирует активность системы ренин-ангиотензин, связывая химазы, которые сохраняют свою литическую активность и до момента эндоцитоза высвобождают ангиотензин II [38]. Серотонин блокирует в миоцитах биосинтез МГ; при этом одновременно наблюдается активация синтеза ИЛ-1 β и металлопротеиназ, а прогестерон отменяет этот эффект [39]. Эти немногочисленные наблюдения свидетельствуют о существенной роли сигнальной системы макроглобулинов в химической регуляции мышечных сокращений.

7. УЧАСТИЕ ССМ В ЛИПИДНОМ ОБМЕНЕ.

Введение ИЛ-6 крысам активирует в гепатоцитах биосинтез МГ при одновременном блокировании гена фосфоенолпируваткарбоксикиназы [40]. МГ регулирует дифференцировку преадипоцитов в зрелые адипоциты. При этом в зрелых клетках этот белок практически отсутствует, а в преадипоцитах интенсивно синтезируется, но дифференцировка преадипоцитов регулируется МГ, происходящем из внешних источников [41]. Инсулин, транспортируемый МГ, усиливает экспрессию рецепторов эндоцитоза на гепатоцитах и адипоцитах, но блокирует её у макрофагов [42]. С-концевая проколлагенэндопротеиназа, известная также как костный морфогенетический протеин-1 (BMP-1), стимулирует превращение про-апо-А1 в связывающую фосфолипиды активную форму этого белка в гепатоцитах. Это создает условия для формирования ЛПВП и транспорта холестерина к клеткам мишеней. МГ блокирует BMP-1

и формирование пре-апо-А1 [43]. МГ является специфическим транспортером адипонектина – гормона тучных клеток, обладающего антидиабетическими и противовоспалительными свойствами [44]. Лецитил:холестеринацилтрансфераза (ЛХАТ), связывающаяся с ЛПВП и участвующая в транспорте холестерина, образует комплексы как с нативным, так и с трансформированным МГ. В этих комплексах, локализованных преимущественно в спинномозговой жидкости и плазме, а также обнаруживаемых в культуральной жидкости гепатоцитов, содержится до 40% ЛХАТ [45]. Энзиматическая активность ЛХАТ при образовании комплекса блокируется и он интернализуется в клетки-мишени через рецепторы эндоцитоза [45]. Это свидетельствует о том, что сигнальная система макроглобулинов участвует в регуляции метаболизма липидов.

8. РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ТКАНЕЙ И ССМ.

Биосинтез межклеточного матрикса соединительной ткани регулируется через ЛРП TGF-1 β [46], который активирует ген ФНО- α . Последний запускает синтез металлопротеиназ [47]. Биосинтез МГ при этом подавляется, что способствует инвазии клеток соединительной ткани в межклеточный матрикс. TGF-1 β активирует биосинтез факторов роста соединительной ткани (СТАФ) и факторов роста фибробластов, стимулирующих синтез фибронектина, коллагена, протеогликанов, эластина и гиалуроната [46, 48, 49]. Избыток межклеточного матрикса при remodelировании лизируется агреканазами, коллагеназами, калликреинами и эластазами [50-52]. Сформированные компоненты межклеточного матрикса соединительной ткани при этом защищаются от гидролаз МГ и TIMP [51, 53]. Матриксные протеиназы также образуют комплексы с фибронектином, коллагеном, ксилозилтрансферазой, протеогликанами, декорином, синдеканом-4 и серглицином, возможно, в виде мультикомплексов с МГ [52]. Фосфатазы, участвующие в кальцификации костной ткани, также активируются провоспалительными цитокинами и угнетаются МГ [54]. Вероятно, локальные процессы регенерации, репарации и remodelирования соединительной ткани, запускающиеся при апоптозе или повреждении, полностью регулируются сигнальной системой макроглобулинов.

Эта же система имеет важную роль в формировании гисто-гематических барьеров. Гемато-тестикулярный барьер удерживает МГ, синтезируемый в герминальных клетках [55], и одновременно препятствует проникновению данного белка из плазмы крови. По аналогичному принципу устроены и другие барьеры, такие как гемато-энцефалический, гемато-перитонеальный, гемато-плевральный, барьеры глазного яблока и т.д. Мегалин, пропускающий альбумин и ряд низкомолекулярных соединений из плазмы крови в мочу [56], является непреодолимым препятствием для макроглобулинов. Процессы апоптоза, пролиферации и иные свойства клеток в забарьерных пространствах в значительной степени автономны и склонны к ауторегуляции под управлением сигнальной системы макроглобулинов.

9. РОЛЬ ССМ В ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ.

Значительно меньшие, по сравнению с плазмой крови, концентрации макроглобулинов в жидких средах забарьерных пространств делают их уязвимыми при асептическом воспалении или инвазии инфекционных патогенов. Бактерии, вирусы и грибки осуществляют инвазию прежде всего за счёт секреции различных гидролаз. Противостоять им могут макроглобулины, серпины, TIMP и автохтонные популяции фагоцитов [57]. При истощении их относительно небольшого резерва инфекционные патогены иницируют в забарьерных пространствах развитие воспалительных процессов и поражают клетки-мишени. Секретируемые ими гидролазы являются обоюдоострым оружием, ответом на который служат ингибиторы гидролаз, сходные с аналогичными белками у млекопитающих и человека. В частности, бактерии имеют гены серпинов и макроглобулинов, которые защищают их от атаки как собственных, так и выделяющихся при апоптозе инфицированных клеток организма хозяина ферментов [58]. Кроме того, они имеют механизмы маскировки, позволяющие

избежать опознавания и элиминации иммунной системой организма хозяина. Так, *S. piogenes* при инвазии активируют синтез гиалуроновой кислоты, маскирующей рецептор GRAB, к которому присоединяются МГ и антитела [59]. Вирус гепатита В при инфицировании перепрограммирует клетки организма хозяина, активируя ген NF κ B, что приводит к опосредуемой TGF-1 β активации генов провоспалительных цитокинов и блоку генов негативных реактантов острой фазы воспаления, включая МГ [60]. Молекулы макроглобулинов в очаге воспаления повреждаются как гидролазами, так и ионами гипохлорита, вследствие чего они не могут быть утилизированы через рецепторы эндоцитоза [61, 62]. Действие гипохлорита до определённого этапа уравнивается физиологическими концентрациями нитритов/нитратов, но при прогрессии воспаления становится преобладающим [62]. В результате, поврежденные молекулы МГ, несущие гидролазы, сами становятся поражающим фактором, расширяющим зону некроза. В этой ситуации защитной реакцией организма является ограничение очага некроза за счёт свертывания крови. На границе очага некроза гидролазы, не сдерживаемые макроглобулинами и серпинами, резерв которых израсходован на их ингибирование, расщепляют протромбин до активного тромбина, катализирующего последующее превращение фибриногена в фибрин. При этом тромбин, связанный с МГ, не утрачивает каталитической активности [63] и продолжает превращать фибриноген в фибрин до момента эндоцитоза комплекса. На внешней границе очага некроза достаточный резерв МГ и серпинов связывает протеиназы, высвобождающие тканевой активатор плазминогена (tPA) и активатор плазминогена урокиназного типа (uPA) [64]. Внутри очага ген плазминогена, как и других негативных реактантов острой фазы воспаления, блокирован STAT-3 [23], что способствует превалированию процессов свертывания крови над фибринолизом. Фибриновый сгусток не является достаточно надежной защитой, поскольку даже в отсутствие достаточного количества плазмينا может быть лизирован эндогидролазами, выделяющимися из погибающих клеток. Вместе с тем, прорыв барьера между погибшими и уцелевшими тканями способствует активизации защиты организма. Провоспалительный цитокин – интерлейкин-8 (ИЛ-8) - при помощи макроглобулинов поступает в клетки-мишени и активирует в них биосинтез других хемокинов, привлекающих в очаг некроза нейтрофилы и макрофаги [65]. Фагоциты saniруют очаг воспаления и создают условия для формирования соединительной ткани, замещающей очаг некроза.

10. ССМ КАК КОМПОНЕНТ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ.

Особую роль сигнальная система макроглобулинов играет в функционировании иммунной системы [5], компоненты которой в организме зачастую разобщены и относительно автономны. Как уже отмечалось выше, неспецифические компоненты иммунной защиты (фагоциты) управляются преимущественно сигнальной системой макроглобулинов, которая доставляет в них чужеродные антигены и маркирует чужеродные клетки. Активация естественных киллеров (NK-клеток) осуществляется интерлейкином-2 (ИЛ-2), секреция и транспорт которого определяется МГ [66]. Кроме того, необходим цинк-зависимый гормон – тималин; его секрецию инициируют свободные ионы металла [67], транспортируемые МГ, альбумином и металлотионеинами. Дендритные клетки (CD11c), но не моноциты, презентируют чужеродные антигены в реакции кооперации иммунокомпетентных клеток [68]. Доставка чужеродных биополимеров в данные клетки и презентация их антигенов осуществляется через рецепторы эндоцитоза исключительно МГ [5]. Презентируемый антиген присоединяется к β_2 -микроглобулину, входящему в состав главного комплекса гистосовместимости, экспрессированного на мембранах CD 4/CD8 клеток [69]. Лишь после этого запускаются реакции антителогенеза. В отсутствие МГ интенсивность антителогенеза в сотни раз ниже [70, 71]. Реакции в системе комплемента, а также лизоцима и пропердина осуществляются через действие гидролаз, т.е. лимитируются их ингибиторами, включая макроглобулины.

Интенсивные пролиферативные процессы (беременность и рак) активизируют биосинтез всех представителей семейства макроглобулинов [31]. Это требуется для регуляции сложных иммунобиологических отношений в системе хозяин - частично антигенно-чужеродное новообразование, в роли которого выступают плод или злокачественная опухоль. Для их защиты требуется как активизация биосинтеза МГ в сосуществующих объектах, так и включение биосинтеза резервных макроглобулинов (АБГ и RAPP-A) в сотни раз более интенсивного нежели в норме [31]. При этом в роли главного иммуносупрессора выступает АБГ, который блокирует рецепторы главного комплекса гистосовместимости атакующих иммунокомпетентных клеток, что препятствует распознаванию чужеродных антигенов плода и опухоли и их отторжению [30,72]. Активные процессы пролиферации обеспечиваются контактом трансформированного МГ с сигнальными рецепторами клеток-мишеней и интенсивным биотранспортом ресурсов через рецепторы эндоцитоза, численность которых на клетках опухоли и плода значительно выше, чем на иных клетках [30, 72]. Блокада любого из этих рецепторов на раковых клетках отменяет пролиферацию и активирует явления апоптоза в них [73]. Кроме того, процессы инвазии и ремоделирования, весьма интенсивные при беременности и раке, требуют участия гидролаз и лимитируются их ингибиторами, включая макроглобулины [30, 72]. Наконец, родоразрешение и элиминация раковых клеток протекают при активном участии иммунной системы, в регуляции которой участвует сигнальная система макроглобулинов.

При старении клеток и развитии явлений апоптоза отмечается резкое уменьшение численности сигнальных рецепторов и рецепторов эндоцитоза [74]. Кроме того, количество мРНК МГ снижается адекватно возрасту клетки, что предлагается использовать в качестве биологического индикатора старения [75]. Относительный дефицит макроглобулинов и перераспределение цинка способствуют снижению активности иммунной системы и манифестации заболеваний различной природы при старении [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, достаточно древняя (обнаруживаемая ещё у бактерий и примитивных ракообразных) и эволюционно консервативная сигнальная система макроглобулинов до сих пор принимает активнейшее участие в жизнедеятельности живых организмов, включая человека, регулируя целые каскады разнообразных межклеточных взаимодействий. В их число входят иммунные реакции, липидный обмен, контроль над системами свертывания крови и ремоделирования тканей, передачей сигнала нервными клетками, мышечными сокращениями, управление патологической и физиологической пролиферацией и многое другое. Многие высокоспециализированные и узкоспецифичные системы химической регуляции вышеперечисленных реакций, возникшие на более поздних этапах эволюции, органично интегрировались в данную полиспецифичную, но надежную и универсальную регуляторно-транспортную систему, дополнительно расширив спектр ее свойств и функций. Отличительной чертой сигнальной системы макроглобулинов является модуляторное воздействие крупной и конформационно пластичной молекулы металлодержащего гликопротеина как на биологические, так и на химические процессы путём транспорта самых разнообразных биологически активных соединений к наиболее широко распространенным клеточным рецепторам (сигнальным и эндоцитоза). Немаловажен и короткий период полувыведения макроглобулинов и их комплексов после трансформации протеиназами, активно высвобождающимися именно в зонах деления и роста либо гибели клеток. Мы полагаем, что дальнейшее изучение роли сигнальной системы макроглобулинов в физиологических и патологических процессах представляет собой одну из важнейших задач современной биомедицинской химии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gunnarsson M., Frangsmyr L., Stigbrand T., Jensen, P.E. (2003) *J. Protein Expr. Purif.*, **27**(2), 238-243.
2. Doan N., Gettins P.G. (2007) *Biochem J.*, **407**(1), 23-30.
3. Webb D.J., Roadcap D.W., Dhakephalkar A., Gonias S.L. (2000) *Protein Sci.*, **9**(10), 1986-1992.
4. Zorin N.A., Zhabin S.G., Semenov N.N. (1995) *Clin. Chim. Acta*, **239**, 47-55.
5. Birkenmeier G. (2001) *Modern. Asp. Immunobiol.*, **3**, 32-36..
6. Zorina V.N., Zorin N.A., Lykova O.F., Konyshcheva T.V., Zorina R.M. (2007) *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical chemistry*, **1**, 216-219.
7. Mucchegiani E., Malavolta M. (2007) *J. Alzheimers Dis.*, **12**(1), 101-109.
8. Moriya M., Ho Y.H., Grana A., Nguyen L., Alvarez A., Jamil R., Ackland M.L., Michalczyk A., Hamer P., Ramos D., Kim S., Mercer J.F., Linder M.C. (2008) *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **295**(3), 708-721.
9. Chiabrando G.A., Vides M.A., Sanchez M.C. (2002) *Arch. Biochem. Biophys.*, **398**(1), 73-78.
10. Kolodziej S.J., Klueppelberg H.U., Nolasco N., Ehses W., Strickland D.K., Stoops J.K. (1998) *J. Struct. Biol.*, **123**(2), 124-133.
11. Misra U.K., Deedwania R., Pizzo S.V. (2006) *J. Biol. Chem.*, **281**, 13694-13707.
12. Gonzalez-Gronow M., Selim M.A., Papalas J., Pizzo S.V. (2009) *Antioxid. Redox. Signal.*, **11**(9), 2299-2306.
13. Misra U.K., Wang F., Pizzo S.V. (2009) *J. Cell. Biochem.*, **106**(3), 381-389.
14. Sato M., Yao V.J., Arap W., Pasqualini R. (2010) *Adv. Genet.*, **69**, 97-114.
15. Croy J.E., Shin W.D., Knauer M.F., Knauer D.J., Komives E.A. (2003) *Biochemistry*, **42**(44), 13049-13057.
16. Jensen G.A., Andersen O.M., Bonvin A.M., Bjerrum-Bohr I., Etzerodt M., Thogersen H.C., O'Shea C., Poulsen F.M., Kragelund B.B. (2006) *J. Mol. Biol.*, **362**(4), 700-716.
17. Dolmer K., Gettins P.G. (2006) *J. Biol. Chem.*, **281**(45), 34189-34196.
18. Theilig F., Kriz W., Jerichow T., Schrade P., Hahnel B., Willnow T., Le Hir M., Bachmann S. (2007) *J. Am. Soc. Nephrol.*, **18**(6), 1824-1834.
19. Meijer A.B., Rohlena J., van der Zwaan C., van Zonneveld A.J., Boertjes R.C., Lenting P.J., Mertens K. (2007) *Biochim. Biophys. Acta*, **1774**(6), 714-722.
20. Sonawane N.D., Verkman A.S. (2003) *Cell Biol.*, **160**(7), 1129-1138.
21. Shibata M., Sakai H., Sakai E., Okamoto K., Nishishita K., Yasuda Y., Kato Y., Yamamoto K. (2003) *Eur. J. Biochem.*, **270**(6), 1189-1198.
22. Langlois B., Perrot G., Schneider C., Henriot P., Emonard H., Martiny L., Dedieu S. (2010) *PLoS One*, **5**(7), 11584.
23. Bode J.G., Fischer R., Haussinger D., Graeve L., Heinrich P.C., Schaper F. (2001) *J. Immunol.*, **167**(3), 1469-1481.
24. Opdenakker G., Van den Steen P.E., Dubois B., Nelissen I., Van Coillie E., Masure S., Proost P., Van Damme J. (2001) *J. Leukoc. Biol.*, **69**(6), 851-859.
25. Zorin N.A., Zorina V.N., Zorina R.M. (2006) *J. Evolut. Biochem. Physiol.*, **42**(1), 112-116.
26. Ling T.Y., Huang Y.H., Lai M.C., Huang S.S., Huang J.S. (2003) *FASEB J.*, **17**(11), 1559-1561.
27. Carter C.R., Keeble J.R., Thorpe R. (2004) *Biologicals*, **32**(1), 37-47.
28. Lerner L., Henriksen M.A., Zhang X., Darnell J.E. Jr. (2003) *Genes Dev.*, **17**(20), 2564-2577.
29. Zhang X.L., Topley N., Ito T., Phillips A. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 12239-12245.
30. Зорин Н.А., Левченко В.Г., Зорина Р.М., Зорина В.Н. (2005) *Акуш. и гин.*, **4**, 7-9.
31. Zorina V.N., Levchenko V.G., Zorina R.M., Promzeleva N.V., Zorin N.A., Gorlina N.K. (2001) *Russ. J. Immunol.*, **6**(1), 71-76.

32. Arandjelovic S., Dragojlovic N., Li X., Myers R.R., Campana W.M., Gonias S.L. (2007) J. Neurochem., **103**(2), 694-705.
33. Hayashi H., Campenot R.B., Vance D.E., Vance J.E. (2007) J. Neurosci., **27**(8), 1933-1941.
34. Shi Y., Mantuano E., Inoue G., Campana W.M., Gonias S.L. (2009) Sci. Signal., **2**(68), ra18.
35. Qiu Z., Hyman B.T., Rebeck G.W. (2004) J. Biol. Chem., **279**, 34948-34956.
36. Hu Y.Q., Koo P.H. (1998) J. Neurochem., **71**(1), 213-220.
37. Nassar T., Akkawi S., Bar-Shavit R., Haj-Yehia A., Bdeir K., Al-Mehdi A.B., Tarshis M., Higazi A.A. (2002) Blood, **100**(12), 4026-4032.
38. Raymond W.W., Su S., Makarova A., Wilson T.M., Carter M.C., Metcalfe D.D., Caughey G.H. (2009) J. Immunol., **182**(9), 5770-5777.
39. Huang C., Jeffrey J.J. (1998) Mol. Cell. Endocrinol., **139**(1-2), 79-87.
40. Lienenluke B., Christ B. (2007) Histochem. Cell. Biol., **128**(4), 371-377.
41. Choi K.L., Wang Y., Tse C.A., Lam K.S., Cooper G.J., Xu A. (2004) Proteomics, **4**(6), 1840-1848.
42. Ceschin D.G., Sanchez M.C., Chiabrando G.A. (2008) J. Cell. Biochem., **106**(3), 372-380.
43. Chau P., Fielding P.E., Fielding C.J. (2007) Biochemistry, **46**(28), 8445-8450.
44. Wang Y., Xu L.Y., Lam K.S., Lu G., Cooper G.J., Xu A. (2006) Proteomics, **6**(13), 3862-3870.
45. Krimbou L., Marcil M., Davignon J., Genest J. Jr. (2001) J. Biol. Chem., **276**, 33241-33248.
46. Segarini P.R., Nesbitt J.E., Li D., Hays L.G., Yates J.R. 3rd, Carmichael D.F. (2001) J. Biol. Chem., **276**, 40659-40667.
47. Katerinaki E., Evans G.S., Lorigan P.C., MacNeil S. (2003) Br. J. Cancer, **89**(6), 1123-1129.
48. Asplin I.R., Wu S.M., Mathew S., Bhattacharjee G., Pizzo S.V. (2001) Blood, **97**(11), 3450-3457.
49. Mathew S., Arandjelovic S., Beyer W.F., Gonias S.L., Pizzo S.V. (2003) Biochem. J., **374**(1), 123-129.
50. Nie J., Pei J., Blumenthal M., Pei D. (2007) J. Biol. Chem., **282**, 6438-6443.
51. Tortorella M.D., Arner E.C., Hills R., Easton A., Korte-Sarfaty J., Fok K., Wittwer A.J., Liu R.Q., Malfait A.M. (2004) J. Biol. Chem., **279**, 17554-17561.
52. Zhang L., Yang M., Yang D., Cavey G., Davidson P., Gibson G. (2010) Connect Tissue Res., **51**(3), 230-239.
53. Larin S.S., Gorlina N.K., Kozlov I.G., Cheredeev A.N., Zorin N.A., Zorina R.M. (2002) Russ. J. Immunol., **7**(1), 34-40.
54. Ylipahkala H., Halleen J.M., Kaija H., Vihko P., Vaananen H.K. (2003) J. Biochem. Biophys. Res. Commun., **308**(2), 320-324.
55. Wong C.H., Mruk D.D., Siu M.K., Cheng C.Y. (2005) Endocrinology, **146**(4), 1893-1908.
56. Theilig F., Kriz W., Jerichow T., Schrade P., Hahnel B., Willnow T., Le Hir M., Bachmann S. (2007) J. Am. Soc. Nephrol., **18**(6), 1824-1834.
57. Craig-Barnes H.A., Doumouras B.S., Palaniyar N. (2010) J. Biol. Chem., **285**, 13461-13470.
58. Kantyka T., Rawlings N.D., Potempa J. (2010) Biochimie, **92**(11), 1644-1656.
59. Dinkla K., Sastalla I., Godehardt A.W., Janze N., Chhatwal G.S., Rohde M., Medina E. (2007) Microbes Infect., **9**(8), 922-931.
60. Pan J., Clayton M., Feitelson M.A. (2004) J. Gen. Virol., **85**(2), 275-282.
61. Wu S.M., Pizzo S.V. (1999) Biochemistry, **38**(42), 13983-13990.
62. Wasim Khan M., Naqshbandi A., Zubair H., Ahsan H., Khan S.A. Khan F.H. (2010) Protein J., **29**(4), 276-282.
63. Wagenvoort R.J., Deinum J., Elg M., Hemker H.C. (2010) J. Thromb. Haemost., **8**(6), 1281-1289.

64. *Komissarov A.A., Mazar A.P., Koenig K., Kurdowska A.K., Idell S.* (2009) *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, **297**(4), L568-577.
65. *Liao B., Zhong B.L., Li Z., Tian X.Y., Li Y., Li B.* (2010) *J. Surg. Oncol.*, **102**(7), 844-851.
66. *Bowers E.V., Horvath J.J., Bond J.E., Cianciolo G.J., Pizzo S.V.* (2009) *J. Leukoc. Biol.*, **86**(5), 1259-1268.
67. *Haddad J.J.* (2009) *Mol. Immunol.*, **47**(2-3), 205-214.
68. *Hart J.P., Gunn M.D., Pizzo S.V.* (2004) *J. Immunol.*, **172**(1), 70-78.
69. *Gouin-Charnet A., Laune D., Granier C., Mani J.C., Pau B., Mourad G., Argiles A.* (2000) *Clin. Sci. (Lond.)*, **98**(4), 427-433.
70. *Cianciolo G.J., Enghild J.J., Pizzo S.V.* (2001) *Vaccine*, **20**(3-4), 554-562.
71. *Liao H.X., Cianciolo G.J., Staats H.F., Searce R.M., Lapple D.M., Stauffer S.H., Thomasch J.R., Pizzo S.V., Montefiori D.C., Hagen M., Eldridge J., Haynes B.F.* (2002) *Vaccine*, **20**(17-18), 2396-2403.
72. *Zorin N.A., Zorina V.N., Zorina R.M.* (2006) *Russ. J. Develop. Biol.*, **37**, 12-19.
73. *Lindner I., Hemdan N.Y., Buchold M., Huse K., Bigl M., Oerlecke I., Ricken A., Gaunitz F., Sack U., Naumann A., Hollborn M., Thal D., Gebhardt R., Birkenmeier G.* (2010) *Cancer Res.*, **70**(1), 277-287.
74. *Silverberg G.D., Messier A.A., Miller M.C., Machan J.T., Majmudar S.S., Stopa E.G., Donahue J.E., Johanson C.E.* (2010) *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **69**(10), 1034-1043.
75. *Ma H., Li R., Zhang Z., Tong T.* (2004) *J. Exp. Gerontol.*, **39**(3), 415-421.

Поступила: 28. 02. 2011.

MACROGLOBULIN SIGNALING SYSTEM

N.A. Zorin, V.N. Zorina

State Postgraduate Medical Training Institute, Scientific Laboratory of Immunology,
prosp. Stroiteley, 5, Novokuznetsk, 654005 Russia; tel.: 7(3843) 458418, 7(3843) 455641;
e-mail: macroglobulin@yandex.ru

This review will focus on the systematization of knowledge about structure of macroglobulin signaling system, which includes macroglobulin family proteins (alpha-2-macroglobulin, alpha-2-glycoprotein, pregnancy associated plasma protein A), their receptors (LRP, grp78), ligands (proteinases, cytokines, hormones, lipids, et al.) transforming and transcriptional factors for regulation of macroglobulins synthesis. After reviewing the functions of macroglobulin signaling system, and mechanisms of their realization, we discuss the complex and significant role of this system in different physiological and pathological processes.

Key words: macroglobulin, cellular interactions, endocytosis, signaling receptor, low density lipoprotein receptor-related protein (LRP), transfer through membrane.