

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2023

Лахтин М.В.¹, Лахтин В.М.¹, Миронов А.Ю.^{1,2}, Алёшкин В.А.¹

ЛЕКТИНЫ И ГЛИКАНЫ В РЕГУЛЯЦИИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА ЧЕЛОВЕКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

²Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА, 115682, Москва, Россия

Рассмотрено участие гликанов, растворимых и рецепторных белков в регуляции системы комплемента человека (СКЧ). Отмечена широта связей как в самой сети СКЧ, так и с другими системами защиты организма человека. Акцентирован вклад гликан-распознающих и связывающих белков, кофункционирование лектиновых и других составляющих со сборочной протеолитической активностью в СКЧ. СКЧ функционирует как высокочувствительная к гликанам и гликоконъюгатам система. Представленные данные указывают на перспективы СКЧ в клинической лабораторной диагностике и лечении системных болезней человека.

Ключевые слова: лектины; гликаны; гликоконъюгаты; распознавание; коммуникации; рецепция; система комплемента человека.

Для цитирования: Лахтин М.В., Лахтин В.М., Миронов А.Ю., Алёшкин В.А. Лектины и гликаны в регуляции системы комплемента человека (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (5): 285-291. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-5-285-291>

Для корреспонденции: Миронов Андрей Юрьевич, д-р мед. наук, проф., рук. отдела микробиологии; e-mail: andy.60@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Поступила 21.03.2023

Принята к печати 25.03.2023

Опубликовано 15.05.2023

Lakhtin M.V.¹, Lakhtin V.M.¹, Mironov A.Yu.^{1,2}, Aleshkin V.A.¹

LECTINS AND GLYCANS IN REGULATION OF THE HUMAN COMPLEMENT SYSTEM (REVIEW OF LITERATURE)

¹G. N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology&Microbiology of Rospotrebnadzor, 125212, Moscow, Russia;

²Federal scientific and clinical center for specialized types of medical care and medical technologies FMBA, 115682, Moscow, Russia

The analysis of the participation of glycans and proteins (soluble and receptor) in the regulation of the human complement system was carried out. The breadth of communications is noted both in the complement network itself and in connection with other systems of protection of the human body. The contribution of glycans-recognizing and binding proteins, as well as the functioning of lectin and other type components with assembly proteolytic activity in the human complement system are emphasized. It was concluded that the human complement system functions as highly sensitive to glycans and glycoconjugates. The presented data point to the current prospects of the triune complement system in therapy and diagnostics of systemic human diseases.

Key words: lectins; glycans; glycoconjugates; recognition; communication; reception; human complement system.

For citation: Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Mironov A.Yu., Aleshkin V.A. Lectins and glycans in regulation of the human complement system (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68(5): 285-291 (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-5-285-291>

For correspondence: Mironov A.Yu., Dr. Sci. Med., Professor, Head of the Department for Microbiology; e-mail: andy.60@mail.ru

Information about authors:

Lakhtin M.V., <https://orcid.org/0000-0002-3311-0367>;

Lakhtin V.M., <https://orcid.org/0000-0003-1737-0887>;

Mironov A.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-8544-5230>;

Aleshkin V.A., <https://orcid.org/0000-0002-2701-431X>.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgment. The work was performed within the framework of the sectoral program of Rospotrebnadzor.

Received 21.03.2023

Accepted 25.03.2023

Published 15.05.2023

Система комплемента человека (СКЧ), в сочетании с другими врожденными и адаптивными системами узнавания, обеспечивает взаимодействие гликоконъюгатов (ГК) с биополимерами [1-4, 47]. СКЧ является эволюционно древней белковой системой врожден-

ного иммунитета (ВИ), демонстрирующей важные эволюционно поддержанные принципы организации и каскадного функционирования узнающих защитных растворимых факторов и рецепторов модуляции, сборки и регуляции активности ферментов, процес-

сов инициации, амплификации, ограничения, перераспределения и терминации метаболических путей в организме. СКЧ отличается сложностью собственной интеграции и местом в системе защиты организма. СКЧ включает более 120 структурно-функциональных белок/олигопептид-содержащих компонентов классического, альтернативного, лектинового путей, и вовлекаемых в единую биохимическую физиологически значимую сеть ключевых участников других защитных систем ВИ, лектинов (Лн) [5,47].

Цель работы – дать современные представления о гликопротеинах (ГП) и других ГК связанных с СКЧ, их сетевом участии и роли в организме.

Среди врождённых и адаптивных систем узнавания СКЧ обеспечивает динамическое мультишунтовое взаимодействие ГК с другими биополимерами. СКЧ является одной из наиболее эволюционно ранних белковых систем ВИ, демонстрирующей важные достигнутые принципы организации и сетевого функционирования распознающих и связывающих защитных растворимых и мембраносвязывающих факторов на уровнях рецепции и регуляции сборочной активности ферментов (Фм), этапов инициации, амплификации и терминации иммунного ответа в организме. СКЧ является сложной сетевой сборочной протеолитической метаболитно-клеточной системой со множеством регуляторных растворимых и рецепторных белковых кофакторов [5-12,47]. СКЧ кофункционалирует с другими системами защиты, в том числе, лейкоцитарными [13 – 15]. СКЧ использует универсальные принципы распознавания и связывания углеводов, гликанов, ГК [16]. В дополнение к классическому и альтернативному путям, СКЧ включает ещё распознающий углеводы и ГК лектиновый путь, иницируемый маннансвязывающим белком (*mannan binding protein* – МВР) и запускающий самостоятельный каскад реакций элиминации чужеродных и своих, ставшими чужеродными, клеток и патогенов.

Все три метаболические пути каскадного разветвления базисных реакций СКЧ, независимые от антител (АТ), в своём развитии процессов после инициации способны распознавать, улавливать, связывать сигнальное разнообразие биополимерных растворимых и клеточных мишеней, отличающихся от принятого организмом стандарта. В результате распознавания образуются ковалентные комплексы углеводов с Лн-подобными компонентами C_{3b} и C_{4b} в случаях активации СКЧ по альтернативному и классическому пути, и нековалентные комплексы с участием МВР при активации по лектиновому пути.

СКЧ играет важную защитную роль: у беременных женщин и новорожденных, стариков с ослабленной гуморальной защитой, у иммунокомпрометированных пациентов отмечены повышенные уровни маннансвязывающего лектина – МВЛ [*mannan binding lectin*, компонент МВР], рассматриваются случаи наследственного негативного для пациентов дефицита МВЛ. На основе мембраносвязанных, рецепторных, растворимых компонентов и их составляющих, СКЧ разрабатываются диагностические и терапевтические мишени для диагностики и лечения широкого круга

аутоиммунных, системных, опухолевых, инфекционных болезней [10, 11, 17-21].

Лектиновый путь активации СКЧ играет важную защитную роль у беременных и новорожденных при ряде патологий, когда регистрируются высокие уровни потребления маннансвязывающего лектина – МВЛ. На широту способов вовлечения лектиновых систем человека в процессы распознавания и связывания мишеней указывают данные о потенциале варьирования растворимых и рецепторных ГК, в том числе, компонентов СКЧ, их важности для функционирования [1-3, 16, 22].

Важно кофункционалирование Лн с растворимыми и рецепторными ферментами, в том числе, в составе антигенов CD [12, 23, 24], что представляет собой дальнейший потенциал в понимании и развитии взаимоотношений между Лн и Фм в системе комплемента человека.

Лектиновые свойства – взаимодействие с ГК, их связывание после распознавания, проявляют многие растворимые (фактор-Н, родственные фактору-Н белки, пропердин, C_4 и его фрагменты, C_3 и его фрагменты, МВР и др.) и рецепторные (CR1, CR2, CR3, рецептор для C_{1q} и родственные ему ГП и др.) компоненты системы комплемента человека и его участники. Различают наиболее распространённые случаи углеводзависимого поведения Лн СКЧ, как и любой другой защитной системы организма: а) прямое связывание углеводов/ГК с Лн с образованием полифункционального лектинового комплекса или надмолекулярного ансамбля; б) диссоциация сборки «углеводы/ГК-Лн» под воздействием внешних факторов – углеводов, ГК, пептидов, пространственная локальная конфигурация которых комплементарна контактной поверхности белка в лектиновой сборке; в) чувствительность Лн к присутствию углеводов и ГК в мишени, которые могут быть удалены, модифицированы, замаскированы действием Фм или неферментативно (неферментативное гликозилирование/гликирование наблюдающееся при старении и являющееся одной из причин появления аутоантигенов при старении, аутоиммунных болезнях, диабете и других системных патологиях) [21]; г) эпитопное или полиэпитопное взаимодействие (вовлечение лектинового и/или углеводного/ГК паттерна, в том числе, собранного на полипептидной или полисахаридной матрице) [25, 26]. Приведённые выше случаи поведения Лн определяют разные функции одного и того же Лн или системы Лн из одного и того же источника. Многие компоненты СКЧ проявляют типичные регистрируемые свойства Лн. Среди углеводов/ГК-содержащих мишеней Лн СКЧ доминируют ГП, нейтральные, кислые, в том числе, модифицированные полисахариды (ПС), пептидогликаны, ЛПС. Анализ гликома человека показал, что гликансвязывающие белки распознают углеводные образы, в том числе разветвлённые, ацилированные, сульфатированные, фосфорилированные, протяжённостью 2-6 углеводных остатков [16]. В случае узнавания гликозаминогликанов (гепарина, гепарансульфата и др.) показано, что Лн распознают не только линейные последовательности из 5-6 моносахаридов, но и конфигурации более протяжённых углеводных цепей –

кольцевые, петлевые, как в случае взаимодействия пропердина и фактора-Н с фрагментами гепарина [26]. При многоточечном контакте Лн со сложными ГК-содержащими поверхностями наблюдается кластерная мозаичная специфичность к гликанам (сложение сродства к лектину соседствующих пространственных мишеней – удлинённых и/или укороченных антенн в Asn- и Ser/Thr-гликанах, мозаики кластеров), а взаимодействия Лн-ГК регулируется обоими партнерами. Молекулы Лн способны сами выстраиваться на ПС-матрице в заданном последовательностью ПС сборочном порядке. Фрагменты гепарина участвуют в сборке ансамблей молекул фактора-Н или его фрагментов с различными функциональными доменами, включая лектиновые [26]. Эпитопная плотность гликанов, противопоставленная паттерны-распознающим рецепторам (*pattern recognition receptors*- PRR), рассматривается как наиболее общий случай взаимодействий Лн-углеводы/ГК [15, 22, 25]. C_{1q} крови, структурно-функционально сходный с MBL крови, может вести себя как сиалочувствительный Лн. Сывороточный компонент C_{4b} человека характеризуется преимущественным взаимодействием собственного активированного фрагмента (C_{4b}) с углеводами и ингибируется Лн определённой структуры и специфичности. Аналогичные Лн-подобные свойства проявляет C₃ и его фрагмент C_{3b}, активирующий СКЧ по альтернативному пути. Программа кофункционирования лектиновых и нелектиновых элементов закодирована на уровне расположения доменов в аминокислотной последовательности, ещё ранее отражена во взаимо-

зависимом расположении генов кофункционирующих компонентов СКЧ в хромосомах.

Очевидно влияние Лн-ГК-взаимодействий компонентов системы комплемента человека, в том числе, в связи с наследственным и приобретённым дефицитом ключевых компонентов, на развитие ряда системных или ограниченных желудочно-кишечным трактом болезней человека [8, 18, 19].

СКЧ является примером высоко организованной коммуникаторной врождённой защитной системой, основанной на лектин-углеводы/ГК-принципах распознавания и функционирования (табл. 1, 2).

Симбиоз человека с нормальной микробиотой, функционирование организма как суперорганизма, привело к развитию специфических адекватных человеку конкурирующих систем распознавания углеводов и ГК у микробов в направлении использования регуляторных ресурсов СКЧ для инвазии и выживания [29-31]. В организме человека имеются дополнительные сочетанные, альтернативные, с вовлечением АТ способы борьбы, использующие потенциал других защитных систем иммунитета, включающих в том числе как лектиновые компоненты, так и лектиновые принципы функционирования.

СКЧ, являясь эволюционно продвинутой лектиновой системой, демонстрирует главные основополагающие принципы организации и функционирования любой лектиновой системы:

– структурно-функциональное разнообразие углеводы/ГК-распознающих элементов (см. табл. 1, 2, [5]), расширение набора компонентов системы за счёт по-

Таблица 1

Роль углеводной части гликанов компонентов СКЧ для функционирования [4]

Компоненты СКЧ	Углеводная часть, аминокислотные остатки присоединения гликанов и участия в узнавании	Роль участков гликозилирования и гликирования компонентов СКЧ в распознавании экзогенных и эндогенных мишеней
C ₁ -ингибитор (ингибитор сериновых протеиназ КФ 3.4.21.)	Asn ³ (но не Asn ^{47,59}), Arg ¹⁸ , Lys ^{22,30,55} Несколько Asn-гликанов с Сиало-Lewis ^x -тетрасахаридом	Связывание ЛПС <i>S. enterica</i> и ЛПС-индуцированная экспрессия мРНК лектина TNF-α Связывание с E- и P-селектинами (содержат повторы SCR/CCP) [28]; ингибирование связывания лейкоцитов, макрофагов с эндотелием
C _{4bp}	Углеводы центральной части кора (альфа-цепи)	Связывание с лектином – пентраксином SAP (а.к. 27-39)
Фактор-В	Остатки D-глюкозы, присоединённые к остаткам Lys неферментативно	Потенциальное ингибирование C ₃ /C ₅ -конвертазы альтернативного пути СКЧ (КФ 3.4.21.47)
Фактор-Н	Десиалированные гликаны	Снижение связывания с L-селектином и L-селектин-индуцированной TNF-α-секреции лейкоцитами
CD ₄₆ (MCP) мономерный октамерный	Asn-гликаны (CCP-2, 4, но не 1) Asn-гликан (CCP-2, но не 1, 4). Кластеры гликанов	Защита от цитолиза клеток Связывание вируса кори Защита клеток от связывания вируса кори
CD ₅₅ (DAF)	Кластеры Ser/Thr-гликанов Сиаловые кислоты Ser/Thr-гликанов	Защита клеток человека от повреждения посредством СКЧ. Связывание с <i>Picornia</i> -вирусом EV ₇₀ (вирусом острого геморрагического конъюнктивита)
CD ₅₉ (MIRL)	Единственный присутствующий Asn-гликан (комплексного типа). Остатки D-рибозы, присоединённые к остаткам Lys неферментативно	Требуется для активности (защиты клеток от собственного СКЧ). Инактивация CD ₅₉ как фактора анемии при диабете типа 1
CD ₉₃ (C1qRP)	Сильно выраженные Ser/Thr-гликаны	Сцепление с поверхностью клеток U937; связывание C _{1q} и MBL моноцитами и макрофагами для фагоцитоза

Примечание: а.к. – аминокислотные остатки в полипептиде; C_{4bp} – C₄-binding protein, C₄-связывающий белок; C_{1qRP} – протеиновый рецепторный для C_{1q}; DAF – decay accelerating factor, ускоряющий распад фактор; gp – гликопротеин; MCP – мембранный кофакторный белок; MIRL – membrane inhibitor of reactive lysis, мембранный ингибитор реактивного лизиса; амилоидный компонент P сыворотки; P- и E-селектины – рецепторные лектины тромбоцитов и эндотелиальных клеток; TNF – фактор некроза опухоли.

ГК-распознающие лектиновые компоненты СКЧ [4]

Компоненты СКЧ	Специфичность к углеводам, ГК; участки узнавания углеводов	Ожидаемые эффекты
Растворимые		
Маннансвязывающие лектинового пути		
MBL	GlcNAc, Man, ManNAc, Fuc, Glc в составе паттерна мишени (важность их кластерного и мозаичного распределения)	Связывание углеводов поверхности мишени лектиновым доменом; CR1 и C _{1qR} фагоцитов – коллагеновым доменом
MBL-I тримерный	Man-BCA (K _{дис} = 2.2 нМ) GlcNAc-BCA (K _{дис} = 0.55 нМ)	Распознавание микробов
MBL-II тетрамерный	Man-BCA (K _{дис} = 1.2 нМ) GlcNAc-BCA (K _{дис} = 0.96 нМ)	Распознавание микробов
Маннансвязывающие фиколиновые		
M-фиколин (фиколин-1, P35-родственный белок)	Neu9OAc-альфа-2,6-производные, ганглиозиды (участие Tug ²⁷¹ в связывании)	Активация СКЧ, участие в функционировании рецепторов фагоцитоза
L-фиколин (фиколин-2, P35, EBP-37)	Бисульфатированный LacNAc; три/тетрасахариды с концевыми Gal/GlcNAc (участие Thr ²³⁶ , Ala ²⁵⁸); узнавание гликанов четырьмя сайтами GlcNAc (ацетильные группы), NeuNAc; α-1, 3-D-глюкан, липотейхоевая кислота, Ra-ЛПС (концевой GlcNAc) <i>S. typhimurium</i> TV119, капсулированные <i>S. aureus</i> . CRP, PTX3	Участие в функционировании системы свертывания крови Активация лектинового пути СКЧ PTX3-усиленное связывание <i>A. fumigatus</i>
H-фиколин (фиколин-3, <i>Hakata</i> -антиген; ассоциирован с сериновой протеазой MASP-1 или MASP-3 [КФ 3.4.21])	Отсутствие или слабое связывание гликанов; ПС-специфичность (GlcNAc, GalNAc, фукоза и ксилоза в составе ПС <i>Aerococcus viridians</i>); ЛПС <i>S. typhimurium</i> , <i>S. minnesota</i> , <i>E. coli</i> O ₁₁₁	Опсонизация клеток
Прочие растворимые		
Фактор-Н	SCR(18-20) как сиалосвязывающие домены SCR-20 как гепаринсвязывающий. Связывание L-селектина, ингибируемое фукоиданом	Регуляция углеводчувствительных каскадов СКЧ
FHL1 (реконектин, фактор-Н-подобный белок-1)	Сиалосвязывающий	Регуляция СКЧ
Фактор-Р (пропердин) моно/би/олигомерный	(Сульфатированные галактозиды)-связывающий, ГК-паттерны распознающий	Амплификация ответа альтернативного пути, опсонизация
Рецепторные		
CD _{11b} /CD ₁₈ , Mac1 (CR3) CD _{11b}	GlcNAc-ингибирование комплекса uPAR-MAC1 Гептаолигосахарид β-глюкана, блокирующий лектиновый участок в С-концевой области	Ингибирование uPAR-зависимой адгезии. β-глюкан-зависимый цитотоксический прайминг CR3/MAC1
CD _{11c} (CR4)	Связывание остатков Man в компоненте iC _{3b} . GlcNAc-ингибирование комплекса uPAR-CR4 лектина CD _{11c}	Регуляция СКЧ Регуляция системы свертывания крови
CD ₂₁ (CD ₂₁)	Гликаны вируса при отсутствии гликана у CR2 (SCR1-2) в положении Asp ⁶⁶	gp ₃₅₀ (EBV)-связывание
CD ₃₅ , C _{3b} /C _{4b} -рецептор (CR1)	Asn-гликаны C _{3b}	Регуляция СКЧ, связь с системой свертывания крови

Примечание. BCA – бычий сывороточный альбумин, K_{дис} – константа диссоциации лектинового комплекса, CR – *complement receptor(s)*, рецептор(ы) СКЧ; FHL1 – (фактор-Н)-подобный белок-1; EBV(gp₃₅₀) – ГП₃₅₀ кД вируса Эпштейна-Барра; PTX3-пентраксин-3; uPAR(CD_{11b}) – рецептор активатора плазминогена урокиназного типа; GalNAc³⁵⁰ – N-ацетил-D-галактозамин; GlcNAc – N-ацетил-D-глюкозамин; LacNAc – N-ацетил-D-лактозамин; Man – манноза (D-конфигурация); NeuAc – N-ацетил-D-нейраминная кислота; Neu9OAc – 9-O-ацетил-D-нейраминная кислота; DAF – *decay accelerating factor*, ускоряющий распад фактор; gp – гликопротеин; MCP – мембранный кофакторный белок [12].

лифункциональных форм Лн, образующихся в результате комплексообразования Лн и взаимодействия с Лн и ГК других защитных систем организма [28, 32-35];
 – расширение многообразия ингибирования СКЧ ароматическими химиопрепаратами и ГК, в том числе имитирующими действие С₁-ингибитора [7].
 – кофункционирование поверхностных/рецепторных (регуляторов, модуляторов, стабилизаторов) и растворимых элементов системы;
 – инициация, развитие, регуляция, терминация каскадов/типа сети;

– сигнальность и коммуникативность ответа на стресс – любое отклонение от нормы [16];
 – функционирование в дежурном режиме (сигнальное самовключение в ответ на любое изменение как стрессовое; «незначительные» фоновые колебания равновесной системы; обеспечивает быстрый усиленный ответ на внешние специфичные сигналы) [35-37];
 – наличие динамичного суммарного вектора системы распознавания, слагающегося из неравноценных по доступности, потенциалу шунтового пути,

ранжированной специфичности к набору сигналов векторов участвующих компонентов, его обратимая переориентация [39, 40];

– внутри- и межмолекулярное кофункционирование Лн и Фм [12, 24];

– способность мономерных, олигомерных Лн и лектиновых комплексов и ансамблей к разборке и деградации, переключать, включать новые активности, выключать активности;

– способность к усилению распознающей функции в сборке с участием собственных и прочих молекулярных помощников: шаперонов, хелперов, модуляторов, стабилизаторов;

– использование циклического саморегулирования (амплификационный пропердиновый цикл альтернативного пути СКЧ в результате надстройки молекул пропердином);

– безотходность продуктов расщепления и модификации Лн и ГК Фм, реализующихся как сигналы (продукты расщепления компонента C_3 , в том числе регулирующие работу рецепторных/лектиновых компонентов СКЧ; укороченные фрагменты фактора-Н как более мобильные с лимитированными функциями);

– дублирование ключевых элементов и процессов для повышения надёжности ответа системы на чужеродные или собственные изменённые наборы мишеней (наличие трёх главных путей СКЧ; использование одних и тех же рецепторных и растворимых регуляторов различными узнающими системами);

– кофункционирование с прочими узнающими системами;

– способность достраиваться (инвазивная адаптация вирусов и микроорганизмов с использованием СКЧ), достраивать другие системы [29, 30] (Fc-фрагменты иммуноглобулинов как взаимодействующие с Лн макрофагов);

– эволюционирование узнающей системы в том числе как лектиновой: надстроечное развитие акта узнавания и инициации каскадов с использованием дополнительных лектиновых компонентов.

Поскольку регулирующие СКЧ элементы (например, повторы коротких регуляторов комплемента-SCR [*short regulators of complement*]; синоним – ССР [*complement control proteins*]) широко распространены в сочетании с лектиновой активностью в доменной организации белков других узнающих систем организма человека, то очевидны потенциальные, наряду с уже идентифицированными, возможности влияния Лн СКЧ на другие системы организма [28]. Лн других узнающих систем взаимодействуют с ГП СКЧ и тем самым регулируют функционирование СКЧ, то есть структурно и функционально достраивают СКЧ. Лн крови человека не только широко представлены, но и модулируют активности СКЧ, например, олигомерные пентраксины. SAP (*serum amyloid protein* – амилоидный компонент Р сыворотки) в комплексе с C_4 -связывающим белком (C_{4bp}) выступает как регулятор комплемента; C_{1q} участвует в активации СКЧ по классическому пути. SAP образует комплексы с C_{5b6} , CRP (С-реактивным белком), концевыми Man-группами в iC_{3b} , CRP (другой пентраксин)

в комплексе с C_{1q} и С-полисахаридом пневмококков активирует СКЧ по классическому пути, а, являясь мишенью фактора-Н, регулирует СКЧ. Агрегированные дефенсины способны ассоциироваться с C_1 и с комплексом C_1 -(C_1 -ингибитор) и влиять на СКЧ. α_2 -макроглобулин – сильно гликозилированный ГП, взаимодействующий с MASP-2 (MBL-associated serine protease-2 КФ 3.4.21), в составе комплекса с MBL способен регулировать MBL-инициацию лектинового пути. Все неиммуноглобулиновые белковые активаторы CRX (ГП ВИЧ, различные невирусные белки микроорганизмов), как правило, имеют C_1 - и, помимо, MBL-связывающие участки [29, 30].

Пространственная ключевая роль олигомеризации – пространственной повторяемости гомо- и/или гетероструктур – самих Лн, Лн с нелектиновыми белками-мишенями, Лн-подобных сборок в процессах взаимного распознавания партнёров защитными системами организма человека [2, 3, 19, 41-43]. Регуляторная роль олигомеризации заключается в поддержании надёжного функционирования надмолекулярных наномашин. Она выражена и в случаях полимерных молекул Лн (MBL, SAP, CRP) и сходных с олигомерами MBL молекул IgM (АТ к ПС микроорганизмов и другим ГК), гексамерных молекул C_{1q} в виде «букета тюльпанов» (структурно-функционально сходного с MBL), гептамерных молекул C_4 -связывающего белка (конструкции, напоминающей «паука-наноробота на длинных вытянутых ножках»), олигомерных ансамблей C_3/C_5 -конвертаз (КФ 3.4.21.) (в том числе соориентированных на углеводы/ГК-мишени), мембрана-атакующего комплекса (*membrane attacking complex*- MAC) – максимально трансформированного надмолекулярного ансамбля с максимальным числом составляющих и потенциалом распознавания гликолипидных ГК.

Повторы эпитопов углеводного распознавания характерны на уровне аминокислотной последовательности Лн, кофункционирующих с СКЧ. Все рассматриваемые выше типа сиглеков имеют в одном из концов аминокислотной последовательности углеводосвязывающих доменов (в одной или нескольких копиях), в другой – более многочисленные повторы SCR [28]. Описаны антимикробные Лн нового семейства RegIII эпителиальных и других коммуникационных клеток организма человека, которые, в отличие от селектинов, не содержат SCR и не являются облигатными членами семейства Лн С-типа (Ca^{2+} -зависимых). Фактор-Н имеет, по крайней мере, два типа участков углеводного распознавания – узнавания комбинаций кластеров/площадок с экспонированными остатками сиаловых кислот или фрагментов гепарина (сульфатированных гликанов). Разнообразие доменов узнавания делает возможным образование сильно варьирующих эпитопов узнавания, придаёт эпитопам возможность конформационного маневра при контакте.

Лн и зависимые от них каскады и реакции СКЧ кофункционируют со свертывающей, кининовой, (белковые гормоны)-рецепторной и другими ключевыми физиологически важными системами, включающими ГК-распознающие ГП плазмы крови, факторы роста, цитокины, дефенсины; сиглеки с функциями клеточно-

го роллинга, хоминга и киллинга клеточных патогенов; Toll-подобные рецепторы (TLR-2, 4 и др.), рецепторные Лн С-типа моноцитов, макрофагов и других клеток. Фактор-Н использует аннексин-II, ДНК и гистоны в качестве лигандов на поверхности апоптозных клеток.

Кофункциональное узнавание систем (ВИ и симбиотической) в организме человека свидетельствует о функционировании Лн как единой суперсистемы организма человека, элементы которой разумно распределены и рационально поделены между всеми системами узнавания и защиты [34]. Лектиновая суперсистема предполагает функционирование единой Лк-ГК-суперсистемы (функциональное комплексов/ансамблей Лн-углеводы/ГК, как высшая форма кофункционального Лн и гликома человека). Взаимоотношения Лн и гликома человека предполагают участие постоянно меняющегося регулируемого организмом пула углеводов/ГК, раскрывающего механизм органного, биотопного, тканевого и клеточно-органельного тропизма, что может быть полезно при получении и использовании терапевтических сбалансированных узнающих систем ВИ, комбинированных вакцин, про/пост/пре/синбиотических препаратов нового поколения, при разработке высокочувствительных методов клинической лабораторной диагностики и создания биосенсоров нового типа [31-33, 44-47].

Заключение. Подтверждена важность всестороннего многоуровневого исследования системы комплемента человека, что является основой дальнейшего установления многофункциональности и роли тонких взаимодействий белков, гликанов, гликоконъюгатов с целью практического использования в клинической лабораторной диагностике системных болезней человека и их терапии.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 5, 8, 9-11, 14-16, 19-22, 24-26, 29-33, 38, 40-44 см. REFERENCES)

1. Лахтин В.М. Роль белков с лектиновыми свойствами в функционировании системы комплемента. *Цитокины и воспаление*. 2002; 1 (2): 11.
2. Лахтин М. В., Лахтин В. М., Афанасьев С. С., Алёшкин В. А., Миронов А. Ю. Лектины и гликоконъюгаты в презентации антигенов и защите от патогенов (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2018; 63(10): 619-25. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-10-619-625.
3. Лахтин В.М., Лахтин М.В., Миронов А.Ю. Лектиновые популяции NK-клеток против вирусассоциированных опухолей (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64(5): 314-20. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-5-314-320.
4. Микробиоценозы и здоровье человека. Алёшкин В.А., Афанасьев С.С., Караулов А.В., ред. М.: Династия; 2015. ISBN 978-5-98125-099-6.
6. Лахтин М.В. Варианты изотипирования компонента C₄ комплемента человека. Дисс. канд. биол. наук. М.; 2008.
7. Козлов Л.В., Бурделев О.О., Буреева С.В., Каплун А.П. Искусственное ингибирование системы комплемента. *Биоорганическая химия*. 2007; 33 (5): 485-510.
12. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Алёшкин В.А., Афанасьев С.С., Алёшкин В.А. Лектины и ферменты в биологии и медицине. М.: Династия; 2010. ISBN 978-5-98125-076-7.
13. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Алёшкин В.А. Взаимоотношения систем комплемента, Toll-подобных рецепторов, CD-антигенов и цитокинов в норме и при патологиях (Обзор). *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАН*. 2015; 6: 62-6.
17. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Миронов А.Ю., Алёшкин В.А. Система изотипа C_{4A} компонента C₄ комплемента: маркер глубоко-

- го поражения аутоиммунными болезнями. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2020; 8;1(27): 95.
18. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Алёшкин В.А., Миронов А.Ю. Субзтитипический биомаркер прогрессирующего поражения антифосфолипидным синдромом в сочетании с системной красной волчанкой среди пациентов с дефицитом C₄. *Уральский научный вестник*. 2019; 5(12): 15-9.
 23. Лахтин В.М., Ямсков И.А. Лектины в исследовании рецепторов. *Успехи химии*. 1991; 60(8): 1777-816.
 28. Лахтин В.М. Молекулярная организация лектинов. *Молекулярная биология*. 1994; 28 (2): 245-73.
 34. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Алёшкин В.А. Кофункциональное защитных систем: мукозальный иммунитет и система комплемента человека. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАН*. 2015; 5: 113-22.
 35. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Миронов А.Ю., Алёшкин В.А., Афанасьев С.С. Лектиновые суперсистемы человека с пробиотическим и защитным действием. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65 (4): 231-8. DOI: 10.18821/0869-2020-65-4-231-238.
 36. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Корсун В.Ф. Дежурные молекулярно-клеточные системы лектиновых метаболомбиотиков здорового организма человека. *Практическая фитотерапия*. 2014; 4: 8-13.
 38. Лахтин В.М., Лахтин М.В., Байракова А.Л., Давыдкин В.Ю. Сигналинг в микробиоценозном теле в условиях мультифакторного стресса. *Известия ГГТУ. Медицина, фармацевтика*. 2022;3: 17-9.
 40. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Мелихова А.В., Давыдкин И.Ю., Давыдкин В.Ю., Алёшкин В.А. Взаимодействия белков и гликоконъюгатов против инфекций и патогенов: ключи к применению. *Известия ГГТУ. Медицина, фармацевтика*. 2022; 1: 13-8.
 46. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Алёшкин В.А. Роль лектинов микроорганизмов индигенной микрофлоры слизистых в регуляции микробиоценозов слизистых открытых полостей организма и иммунобиологического надзора. *Уральский научный вестник*. 2020; 4(2): 9-41.
 47. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Алёшкин В.А. Роль и перспективы лектинов микроорганизмов индигенной микрофлоры слизистых в регуляции микробиоценозов слизистых открытых полостей организма. *Проблемы научной мысли*. 2020; 4 (1): 6-23.
 48. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология: Учебник для студентов медицинских вузов. Воробьев А.А., Быков А.С., Бойченко М.Н., ред. 2-е издание, исправленное и дополненное. М.: Медицинское информационное агентство; 2015. ISBN 978-5-89481-895-5.

REFERENCES

1. Lakhtin V.M. Роль белков с лектиновыми свойствами в функционировании системы комплемента. *Tsitokiny i vospaleniye*. 2002; 1 (2): 11. (in Russian)
2. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Afanasiev S.S., Aleshkin V.A., Mironov A.Yu. Lectins and glycoconjugates in presentation of antigens and protection against pathogens: a review. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2018; 63(10): 619-25. (in Russian)
3. Lakhtin M.V., Lakhtin M.V., Aleshkin V.A., Afanasiev S.S., Mironov A.Yu. Lectin subpopulations of NK cells in adaptive immunity against tumors coupled to viral infections. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2019; 64(5): 314-20. (in Russian)
4. Microbiocenoses and human health. Aleshkin V.A., Afanasyev S.S., Karaulov A.V., eds. Moscow: Dinastiya; 2015. ISBN 978-5-98125-099-6. (in Russian)
5. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Afanasyev S.S. Complement system – communicator of human immunity. Modern European science: materials of the XI International scientific and practical conference, Sheffield, June 30-07 2015. Sheffield: Science and education LTD, 2015: 71-80.
6. Lakhtin M. V. Variants of isotyping the human complement component C₄. Diss... Moscow; 2008. (in Russian)
7. Kozlov L.V., Burdelev O.O., Bureeva S.V., Kaplun A.P. Artificial inhibition of the complement system (Review article). *Biorganicheskaya khimiya*. 2007; 33 (5): 485-510. (in Russian)
8. Lakhtin V.M., Lakhtin M.V., Aleshkin V.A. Chemiluminescent immunoblotting analysis of complement functional activity: C1-inhibitor of patients with a deficiency of the C₄ component isotype. *News Science Education*. 2020; 6 (2): 8-15.
9. Chakraborti S., Dhalla N.S., eds. Serine Proteases in the Lectin Pathway of the Complement System. In: Proteases in Physiology and Pathology. 2017: 397-420. DOI: 10.1007/978-981-10-2513-6_18.

10. Panagiotou A., Trendelenburg M., Osthoff M. The lectin pathway of complement in myocardial ischemia/reperfusion injury – review of its significance and the potential impact of therapeutic interference by C₃ esterase inhibitor. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1151. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01151.
11. Geller A., Yan J. The role of membrane bound complement regulatory proteins in tumor development and cancer immunotherapy. *Front. Immunol.* 2019; 10: 1074. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01074.
12. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Aleshkin V.A., Afanasiev S.S., Aleshkin A.V. Lectins and enzymes in biology and medicine. Moscow: Dinastiya; 2010. (in Russian)
13. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Afanas'ev S.S., Alyoshkin V.A. Interrelation between the system of complement, Toll-like receptors, CD antigens and cytokines in normal and pathological condition (review). *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya RAMN.* 2015; 6: 62-6. (in Russian)
14. Vandendriessche S., Cambier S., Proost P., Marques P.E. Complement receptors and their role in leukocyte recruitment and phagocytosis. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021; 9: 624025. DOI: 10.3389/fcell.2021.624025.
15. Xu S., Wang J., Wang J.-H., Springer T.A.. Distinct recognition of complement iC_{3b} by integrins $\alpha_5\beta_1$ and $\alpha_5\beta_2$. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017; 114(13): 3403-8. DOI:10.1073/pnas.1620881114.
16. Cummings R.D. «Stuck on Sugars – How carbohydrates regulate cell adhesion, recognition, and signaling». *Glycoconj. J.* 2019; 36(4): 241-57. DOI:10.1007/s10719-019-09876-0.
17. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Mironov A.Yu., Aleshkin V.A. The C_{4A} isotype system of the C₄ complement component: A marker of deep damage by autoimmune diseases. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniye, obucheniye.* 2020; 8,1(27): 95. (in Russian)
18. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Aleshkin V.A., Mironov A.Yu. Subzytotypic biomarkers of progressive lesions of antiphospholipid syndrome in combination with systemic lupus erythematosus among patients with C₄ deficiency. *Uralskiy nauchnyy vestnik.* 2019; 12 (5): 15-9. (in Russian)
19. Kadkhodayi-Kholghi N., Bhatt J.S., Gor J., McDermott L.C., Gale D.P., Perkins S.J. The solution structure of the complement deregulator FHR5 reveals a compact dimer and provides new insights into CFHR5 nephropathy. *J. Biol. Chem.* 2020; 295 (48): 16342-58. DOI:10.1074/jbc.RA120.015132.
20. Ostrycharz E., Hukowska-Szemiatowicz B. New insights into the role of the complement system in human viral diseases. *Biomolecules.* 2022; 12 (2): 226. DOI:10.3390/biom12020226.
21. Ghosh P., Sahoo R., Vaidya A., Chorev M., Halperin J.A. Role of complement and complement regulatory proteins in the complications of diabetes. *Endocr. Rev.* 2015; 36(3): 272-88. DOI:10.1210/er.2014-1099.
22. Taylor M.E., Drickamer K. Mammalian sugar-binding receptors: known functions and unexplored roles. *FEBS J.* 2019; 286 (10): 1800-14. doi:10.1111/febs.14759.
23. Lakhtin V.M., Yamskov I.A. Lectins in the study of receptors. *Uspehi khimii.* 1991; 60 (8): 1777-1816. (in Russian)
24. Lakhtin V.M., Lakhtin M.V., Davydkin V.Yu., Melikhova A.V., Davydkin I.Yu., Zhilenkova O.G. Enzybiotics with lectin properties and lectinbiotics with enzyme activities – multifunctional modulators of communications in organism: fundamentals and unlimited potential in food industry, biosensors and medicine. *European Journal of Biology and Biotechnology.* 2021; 2 (1): 38-46. DOI: 10.24018/ejbio.2021.2.1.150.
25. Li D., Wu M. Pattern recognition receptors in health and diseases. *Signal Transduct. Target Ther.* 2021; 6: 291. DOI:10.1038/s41392-021-00687-0.
26. Toledo A.G., Sorrentino J.T., Sandoval D.R., Malmström J., Lewis N.E., Esko J.D. A systems view of the heparan sulfate interactome. *J. Histochem. Cytochem.* 2021; 69 (2): 105-19. DOI: 10.1369/0022155420988661.
27. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Mironov A.Yu., Aleshkin V.A. Prospects for typing isoelectrophoretic deficiencies of the C₄ complement system of patients with immunoblotting images in real time. *News Science Education.* 2019; 12 (5): 24-41.
28. Lakhtin V.M. Molecular organization of lectins. *Molekulyarnaya biologiya.* 1994; 28 (2): 245-73. (in Russian)
29. Sinha A., Singh A.K., Kadni T.S., Mullick J., Sahu A. Virus-encoded complement regulators: current status. *Viruses.* 2021; 13(2): 208. DOI:10.3390/v13020208.
30. Pednekar L., Pandit H., Paudyal B., Kaur A., Al-Mozaini M.A., Kouser L., Ghebrehwet B., Mitchell D.A., Madan T., Kishore U. Complement protein C_{1q} interacts with DC-SIGN via its globular domain and thus may interfere with HIV-1 transmission. *Front. Immunol.* 2016; 7: 600. DOI:10.3389/fimmu.2016.00600.
31. Nabi-Afjadi M., Heydari M., Zalpoor H., Arman I., Sadoughi A., Sahami P., Aghazadeh S. Lectins and lectinbiotics: Potential promising antiviral agents. *Cell Mol. Biol. Lett.* 2022; 27 (1): 37. DOI:10.1186/s11658-022-00338-4.
32. Dammen-Brower K., Epler P., Zhu S., Bernstein Z.J., Stabach P.R., Braddock D.T., Spangler J.B., Yarema K.J. Strategies for glyco-engineering therapeutic proteins. *Front. Chem.* 2022; 10: 863118. DOI:10.3389/fchem.2022.863118.
33. Stefanetti G., Borriello F., Richichi B., Zanoni I., Lay L. Immunobiology of carbohydrates: implications for novel vaccine and adjuvant design against infectious diseases. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2021; 11: 808005. DOI:10.3389/fcimb.2021.808005.
34. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Afanasiev S.S., Aleshkin V.A. Functioning of protective systems: mucosal immunity and human complement system. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya RAMN.* 2015; 5: 113-22. (in Russian)
35. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Mironov A.Yu., Aleshkin V.A., Afanasiev S.S. Human lectin supersystems with probiotic and protective effects. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2020; 65 (4): 231-8. DOI: 10.18821/0869-2020-65-4-231-238.
36. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Afanasiev S.S., Korsun V.F. Duty molecular-cellular systems of pectin metabolobiotics of a healthy human body. *Prakticheskaya fitoterapiya.* 2014; 4: 8-13. (in Russian)
37. Lakhtin M.V., Alyoshkin V.A., Lakhtin V.M., Afanasiev S.S., Pozhlostina L.V., Pospelova V.V. Probiotic lactobacillus and bifidobacterial lectins against *Candida albicans* and *Staphylococcus aureus* clinical strains: new class of pathogen biofilm destructors. *Probiotics and Antimicrobial Proteins.* 2010; 2 (3): 186-96. DOI: 10.1007/s12602-010-9046-3.
38. Lakhtin V.M., Lakhtin M.V., Bayrakova A.L., Davydkin V.Yu. Signaling in the microbiocenotic body under conditions of multifactorial stress. *Izvestiya GGTU.* 2022;3: 17-9. (in Russian)
39. Lakhtin V., Aleshkin V., Lakhtin M., Afanasiev S. Glycoconjugates (GC) in discrimination of GC-recognition systems of probiotic microorganisms. New potential keys for strains and glycometabolome typing / Proceedings of the 20th Intern.Symp.on Glycoconjugates (GLYCO XX: Nov.29-Dec.4, San Juan, Puerto-Rico, USA). *Glycoconjugate Journal.* 2009; 26 (7): 876.
40. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Melikhova A.V., Davydkin I.Yu., Davydkin V.Yu., Aleshkin V.A. Interactions of proteins and glycoconjugates against infections and pathogens: keys to application. *Izvestiya GGTU.* 2022; 1: 13-8. (in Russian)
41. Dunne O.M., Gao X., Nan R., Gor J., Adamson P.J., Gordon D.L., Moulin M., Haertlein M., Forsyth V.T., Perkins S.J. A Dimerization Site at SCR-17/18 in Factor H clarifies a new mechanism for complement regulatory control. *Front. Immunol.* 2020; 11: 601895. DOI:10.3389/fimmu.2020.601895.
42. Hosszu K.K., Valentino A., Vinayagasundaram U., Vinayagasundaram R., Joyce M.G., Ji Y., Peerschke E.I.B., Ghebrehwet B. DC-SIGN, C_{1q} and gC_{1qr} form a trimolecular receptor complex on the surface of monocyte-derived immature dendritic cells. *Blood.* 2012; 120 (6): 1228-36. DOI:10.1182/blood-2011-07-369728.
43. Wei B., Gao X., Cadang L., Izadi S., Liu P., Zhang H.-M. et al. Fc galactosylation follows consecutive reaction kinetics and enhances immunoglobulin G hexamerization for complement activation. *MAbs.* 2021; 13 (1): 1893427. DOI:10.1080/19420862.2021.1893427.
44. Moghimia S.M., Simberg D., Papinie E., Farhangrazig Z.S. Complement activation by drug carriers and particulate pharmaceuticals: principles, challenges and opportunities. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2020; 157: 83-95. DOI:10.1016/j.addr.2020.04.012.
45. Nissilä E., Douillard F.P., Ritari J., Paulin L., Järvinen H.M., Rasinkangas P., Haapasalo K., Meri S., Jarva H., de Vos W.M. Genotypic and phenotypic diversity of *Lactobacillus rhamnosus* clinical isolates, their comparison with strain GG and their recognition by complement system. *PLoS One.* 2017; 12 (5): e0176739. DOI:10.1371/journal.pone.0176739.
46. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Aleshkin V.A. The role of lectins of microorganisms of the indigenous mucosal microflora in the regulation of microbiocenoses of mucous membranes of open body cavities and immunobiological surveillance. *Uralskiy nauchnyy vestnik.* 2020; 4(2): 9-41. (in Russian)
47. Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Aleshkin V.A. The role and prospects of lectins of microorganisms of the indigenous mucosal microflora in the regulation of microbiocenoses of mucous open cavities of the body. *Problemy nauchnoy mysli.* 2020; 4 (1): 6-23. ISSN 1561-6916. (in Russian)
48. Medical microbiology, virology and immunology: Textbook for medical university students. Vorobyev A.A., Bykov A.S., Boychenko M.N., eds. 2nd ed. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2015. ISBN 978-5-89481-895-5. (in Russian)