

BIOLOGICAL ROLE OF THE ABZYMES IN HUMAN ORGANISM

I.V. Lych, O.O. Borodina,
National University of Food Technologies

Key words:	ABSTRACT
abzymes, catalytic antibodies, catalytic center, colostrum, autoimmune diseases.	Today the diarection of immunology, which rapidly developing is abzymology. In case of the body of bacteria, viruses, chemicals and toxins has a high content of antibodies, which play an important role in protecting the body from harmful factors. Antibodies, which contained in milk and colostrum due to the catalytic center can not only bind to pathogens, but also they can hydrolyze their DNA and RNA. Such antibodies are known to us as — abzymes. Abzymes are monoclonal antibodies that have catalytic activity. They are can catalyze a lot of chemical reactions. There are two types of catalytic antibodies: 1) natural abzymes (they are contained in milk, blood serum of patients autoimmune diseases, hepatitis, AIDS), 2) artificial abzymes (hydrolyzed denitryfenol esters). The analyzed data a few years ago give impetus to the development of new medicines to combat incurable diseases, which are based bioengineering design with abzymes.
Article history: Received 17.02.2016 Received in revised form 19.04.2016 Accepted 23.05.2016	
Corresponding author: olya_borodina@ukr.net	

БІОЛОГІЧНА РОЛЬ АБЗИМІВ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ

I.V. Лич, канд. біол. наук,
О.О. Бородіна, студ.
Національний університет харчових технологій

На сьогоднішній день напрямком імунології, що стрімко розвивається, є абзимологія. У разі потрапляння до організму бактерій, вірусів, хімічних речовин та токсинів спостерігається високий вміст антитіл, які відіграють важливу роль у захисті організму від шкідливих чинників. Зазвичай антитіла, що містяться в молоці та молозиві, завдяки каталітичному центру здатні не лише зв'язуватися з патогенними мікроорганізмами, а гідролізувати їх ДНК та РНК. Такі антитіла відомі нам як абзими. Проаналізовані дані останніх років сприяють розробленню нових медичних препаратів для боротьби із невиліковними захворюваннями, основою яких є біоінженерні конструкції з абзимів.

Ключові слова: абзими, каталітичні антитіла, каталітичний центр, молозиво, автоімунні захворювання.

Вступ. Після винайдення каталітично активних антитіл (абзимів) вважалося, що дані сполуки відіграють неабияку роль у підтриманні імунітету. Зазвичай каталітично активні антитіла поділяють на дві групи: штучні, яким властивий гідроліз ефірів динітрифенолу, та природні, які виділені із сироватки крові хворих на автоімунні захворювання та молока або молозива людини або навіть тварин.

Нові перспективи в області вивчення каталітично активних антитіл виникли з відкриттям у 1989 році природних абзимів: аутоантитіла виділені із крові хворих бронхіальною астмою взаємодіють з вазоактивним інтестинальним пептидом і здатні не лише зв'язувати, але й ефективно гідролізували даний пептид.

Пізніше в молоці здорових породіль були винайдені абзими, що володіли різними ферментативними активностями: протеолітичною, ДНК та РНК-гідролізувальною, амілолітичною, протеїнказнаю, нуклеотид-гідролізувальною тощо.

На сьогоднішній день охарактеризовано декілька груп природних абзимів, серед яких медичний інтерес представляють природні автоантитіла з протеолітичної активністю, їх ще називають протабзидами, та ДНК-гідролізувальною активністю або ДНК-абзидами, які беруть участь в патогенезі захворювань автоімунної природи.

Антитіла, які взаємодіють з ДНК, являються характеризувальними маркерами автоімунних порушень і особливості їх взаємодії з молекулами ДНК різної структури докладно вивчені. Згідно зі специфічним зв'язуванням, вони поділяються на 3 основні групи: 1) антитіла, що взаємодіють з денатурованою ДНК; 2) антитіла, що розпізнають конформаційні епітопи подвійної спіралі і зв'язуються тільки з нативною ДНК та її фрагментами та 3) антитіла, що взаємодіють з детермінантами, характерними для обох форм ДНК.

Синтез каталітичних антитіл при автоімунних патологіях спостерігається саме на ті антигени, на які і формується специфічна автоімунна відповідь.

У своїх роботах С.В. Сучков підтверджує, що ДНК-абзидами найчастіше зустрічаються у хворих на ревматоїдний артрит (РА) або системний червоний вовчак (СКВ). Автор зазначає, що природні ДНК-абзидами володіють аналогічними властивостями нуклеаз. Каталітична активність ДНК-абзимів зосереджена у складі високоспеціалізованого Fab фрагменту, оскільки Fc фрагменту не притаманна ДНК-гідролізувальна активність. ДНК-абзидами володіють не лише каталітичною активністю, їм також притаманна цитотоксична дія. Процес взаємодії ДНК-абзимів з клітиною-мішенню є багатостадійним і включає в себе: 1) зв'язування автоантитіл із зовнішньою клітинною мембраною; 2) перенесення та проникнення антитіл в клітину і клітинне ядро за допомогою трансмембранної системи; 3) безпосередня участь ДНК-абзимів в загибелі ядерної ДНК та клітини-мішені в цілому.

Метою даної роботи є вивчення каталітичних властивостей абзимів молока, молозива та крові та їх вплив на організм людини в цілому.

Вплив абзимів на імунну систему. Науковим дослідником [1] із Норвегії було з'ясовано, що виділені абзидами IgG та sIgA з молозива корів здатні не лише зв'язуватися з патогенними бактеріями та вірусами, а гідролізувати їх ДНК та РНК. Було встановлено, що гідроліз бактеріальних та вірусних ДНК, а також гомологічних олігорибонуклеотидів та олігодезоксирибонуклеотидів відбувається за допомогою Fab фрагментів імуноглобулінів.

Д. В. Семеновим та його колегами було продемонстровано, що IgG молока клінічно здорових матерів здатні гідролізувати рибо- і дезокси-рибонуклеозид-5'-моно-, ди- і трифосфату. Ця нуклеотидгідролізувальна активність присутня в Fab фрагментах молекули IgG. У ході досліджень науковці дійшли висновку, що IgG, яким притаманна ДНК та РНК-гідролізувальна активність, є цитотоксичними і здатні знищувати пухлинні клітини різних ліній. Для забезпечення захисної функції молока та пасивного імунітету новонародженого дослідники виявили, що IgG та sIgA притаманна протеїназна активність та АТФ-гідролізувальна, тобто наявна здатність каталізувати фосфорилування білків, а також цим абзидам притаманний гідроліз олігосахаридів.

Російські вчені під час своїх досліджень з'ясували, що sIgA і IgG, жіночого молока здатні каталізувати фосфорилування ліпідів та білків, тобто володіють ліпідкіназною та протеїназнаю активностями відповідно. Кожна з цих активностей має велике значення у захисті дітей від бактеріальних та вірусних захворювань.

Ю.Я. Кіт [2] з колегами досліджував вплив анти-гістон Н1 sIgA-антитіл молока на ріст і життєздатність клітин лейкозу людини та меланоми людини, у ході досліджень було доведено, що анти-гістон Н1 sIgA здатні стимулюють проліферацію клітин лейкозу людини, а також клітин лінії меланоми людини *in vitro*. Дослідниками було встановлено, що секреторні анти-гістон Н1 sIgA проявляють спорідненість до різних білків лізатів клітин меланоми. Під час досліджень науковці дійшли висновку, що антитіла суттєво не впливають на життєздатність лімфоцитів крові людини *in vitro*, але стимулюють диференціацію ізольованих моноцитів у макрофаги за присутності форболміристил-ацетату.

Білоруські науковці [3] у процесі вивчення ДНК-гідролізувальної активності IgG хворих на бактеріальні інфекційні захворювання, таких як: хламідіоз, шигелльоз, урогенітальний хламідіоз, гнійна хірургічна інфекція викликана золотистим і епідермальним стафілококами та інші, — дійшли висновку, що поява ДНК-абзимів стимулюється появою бактерій, де нуклеїновою кислотою є ДНК, адже каталітично активні антитіла здатні руйнувати бактеріальну нуклеїнову кислоту. За рахунок цього відбувається підвищення імунного захисту організму від інфекційних захворювань.

Цікавим дослідженням С.В. Баранової [4] та її колег було виявлення антитіл, які спричиняють гідроліз інтегрази вірусу імунодефіциту людини. У ході досліджень білоруськими вченими вперше було показано, що імуноглобуліни класу G володіють протеолітичною активністю, а саме здатні з високою ефективністю гідролізувати інтегразу ВІЛ, яка інтегрує вірусну ДНК в ДНК клітини-мішені.

Білоруськими вченими [5] І. В. Жильцовим, М.В. Семеновим та І.І. Генераловим, дослідження яких були направлені на виявлення абзимів з пеніцилілазною активністю у хворих шигельозами, було продемонстровано, що IgG володіють β -лактамазною активністю. Наявність β -лактамазної активності антитіл пов'язана з віком хворої людини, частотою випорожнень в перший тиждень захворювання та наявністю макроскопічних частин крові у випорожненнях. Пеніцилілазна активність антитіл підвищується по мірі збільшення віку людини та контакту організму з β -лактамазами бактерій (це пов'язано з потраплянням β -лактамаз шигел у кров хворого (ймовірно через деструкцію епітелію кишківника)). IgG з вищезазначеною активністю здатні руйнувати β -лактамні антибіотики (пеніциліни, цефалоспорини), але здатність абзимів гідролізувати антибіотики β -лактамного ряду можна ліквідувати квалулановою кислотою.

Є. В. Кундеров з колегами досліджував ДНКазну і оксидредуктазну (каталазну, перексидазну і оксиддисмутазну) активності імуноглобулінів у хворих на серонегативну спондилоартропатію (псоріатичний артрит, анкілозирувальний спондилоартрит, реактивний урогенний артрит) та у здорових людей. У ході дослідження вченими було виявлено, що зазвичай імуноглобуліни з ДНКазною активністю при серонегативній спондилоартропатії свідчать про належність вищезазначених захворювань до аутоімунної патології. IgG, що володіють ДНКазною активністю при даному захворюванні, здатні уражати тканини, тим самим реалізуючи свій цитотоксичний ефект, а фрагменти антитіл можуть впливати на внутрішньоклітинний метаболізм. Автор зазначає, що утворення великої кількості метаболітів кисню під дією антитіл призводить до ураження тканин.

Канадські науковці [6] свої дослідження присвятили вивченню бактерицидної активності IgG проти *Pseudomonas aeruginosa* Obad, результати отриманих даних були вражаючими, оскільки, досліджувані дані імуноглобуліни мають здатність зв'язуватися з ЛПС бактерій, тим самим викликаючи порушення цілісності мембрани і, можливо, інгібування поділу клітин. IgG та його фрагменти (Fab та single-chain variable fragment (scFv) безпосередньо беруть участь у бактерицидному процесі не лише до *Pseudomonas aeruginosa* Obad, а й до інших видів бактерій, що викликають важкі інфекційні хвороби. Дане дослідження має значення для пацієнтів з ослабленим імунітетом, тому що в даний час немає вакцини проти інфекцій, які викликані бактеріями роду *Pseudomonas*.

П. Джр. Вентворс з колегами у процесі свого дослідження продемонстрував, що незалежно від АГ-специфічності антитіла здатні каталізувати перетворення синглетного кисню і води в перекис водню і озон. Дані сполуки володіють високою бактерицидною дією. В подальших дослідженнях швейцарських науковців [7] було доведено, що активний центр таких антитіл знаходиться в Fab фрагменті, де сполучаються варіабельний домен Н-ланцюга і константний домен L-ланцюга.

Вплив абзимів молока на серцево-судинні захворювання. Одними з дослідників, які вивчали проблему імунопатології міокардитів були російські вчені Р.Н. Палеев та Ф.Н. Палеев [8]. Наукова робота спрямована на пошук імуногенів, які здатні при міокардиті запускати імунологічний процес. Як відомо, це захворювання спричинене вірусами коксаки групи В, тому такими імуногенами слугували ДНК-гідролізувальні абзими, які здатні гідролізувати двоспіральну молекулу ДНК, розкручуючи її і перетворюючи із спіральної на лінійну форму. Під час своїх досліджень вчені дійшли висновку, що ДНК-абзими в організмі людини хворого на міокардит мають подвійне значення, а саме: вони здатні викликати апоптоз активованих клонів лімфоцитів, тим самим виконуючи роль одного із механізмів контролю за надмірною активацією імунної системи. З іншого боку, їх цитотоксичний вплив може бути спрямований на кардіоміоцити, викликаючи тим самим пошкодження міокарда. Але незважаючи на це, ДНК-гідролізувальні IgG можуть слугувати основою для розроблення нових методів діагностики і більш ефективного лікування аутоімунних ускладнень у хворих на міокардит.

Цікавим фактом у дослідженнях білоруських вчених [9], які свою роботу спрямували на визначення каталітичних активностей IgA, які були виділені із слини у людей із хронічним періодонтитом (це запалення періодонта, тобто тканини, яка оточує корінь зуба і відповідає за утримання зуба на своєму місці в щелепі) є те, що IgA здатні здійснювати додатковий захист щодо патогенних мікроорганізмів. Але IgA, які володіють ДНКазною, протеолітичною та

оксиредуктазною активністю, можуть стимулювати запалення і тим самим бути маркерами патологічного процесу.

Вплив абзимів на травну систему. У медичному університеті в Білорусії А.М. Моїсеєва [10] з колегами досліджувала каталітичні активності імуноглобулінів класу G, які були виділені з сироватки крові хворих на гострі кишкові захворювання (черевний тиф, сальмонельоз та шигельоз). У процесі дослідження науковці показали, що окисно-відновна активність IgG є природною властивістю і активується при проникненні до організму високоінвазивного збудника (наприклад, при черевному тифі чи шигельозах). При підвищенні оксидоредуктазної активності антитіл спостерігається більш ефективна елімінація збудників. Автори зазначають, що протеолітична активність відіграє захисну роль при кишкових інфекціях. Щодо ДНКазної активності можна сказати, що вона є маркером розвитку автоімунних захворювань.

Дослідники з Венесуели [11] свою роботу зосередили на вивченні протеазної активності sIgG. Спираючись на дані дослідження, вони з'ясували, що sIgA, які були виділені з молока людини, наділені серинпротеазоподібною гідролітичною активністю, за допомогою якої відбувається активація епітеліальних клітин кишківника через PAR-2, також довели, що у період грудного вигодовування відбувається експресія антимікробного пептиду бета-дефенсин-2, який безпосередньо впливає на вроджений імунітет немовляти.

Висновки. Отже, враховуючи дослідження щодо зазначеної проблеми, можна сказати, що каталітичні антитіла, що містяться в молозиві, відіграють позитивну роль в організмі людини, тобто забезпечують захист слизових оболонок людини від негативного впливу навколишньої мікрофлори і також беруть участь у регуляції біологічних функцій людини.

Абзими, що виділені з крові відіграють негативну роль, оскільки стають безпосередніми учасниками патологічних порушень.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Stepaniak L.* Isolation and partial characterization of catalytic antibodies with oligonuclease activity from bovine colostrums / L. Stepaniak // *Prep. Biochem. & Biotechnol.* — 2002. — № 32. — P. 17—28.
2. *Kit Yu.Ya.* Detection and Characterization of IgG and sIgA abzymes Capable of Hydrolyzing Histone H1 / Yu.Ya. Kit, M.A. Starykovych, V.A. Richter and R.S. Stoika // *Biochemistry.* — 2008. — V.73, №8. — P. 950—956.
3. *Одинцова Е.С.* ДНК-гидролизующие IgG антитела из крови больных бактериальными инфекционными заболеваниями / Е.С. Одинцова, Т.А.Пархоменко, Е.В. Кундерев и др. // *Имунопатология, аллергология, инфектология.* — 2006. — №2. — С. 23—31.
4. *Баранова С.В.* Гидролиз интегразы вируса иммунодефицита человека каталитическими антителами против вирусной интегразы / С.В. Баранова, Н.В. Бунева, Г.А. Невинский // *Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина.* — 2007. — Т.5. №2. — С. 74—81.
5. *Жильцов И.В.* Выявление абзимов с пенициллиназной активностью в сыворотке крови больных шигеллёзами / И.В. Жильцов, М.В. Семёнов, И.И. Генералов // *Имунопатология, аллергология, инфектология.* — 2004. — №3. — С. 90—93.
6. *Xie X.* Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity- and Complement-Dependent Cytotoxicity-Independent Bactericidal Activity of an IgG against *Pseudomonas aeruginosa* O6ad // X. Xie, M.D. McLean, and C.J. Hall // *The Journal of Immunology.* — 2010. — №7. — P. 1—9.
7. *Zhu X.* Probing the antibody-catalyzed water-oxidation pathway at atomic resolution / X. Zhu, P.Jr. Wentworth, A.D. Wentworth, A. Eschenmoser, R.A. Lerner, and I.A. Wilson. // *PNAS.* — 2004. — V. 101, №8. — P. 2247—2252.
8. *Палеев Р.Н.* Иммунопатология миокардитов / Р.Н. Палеев и Ф.Н. Палеев // *Креативная кардиология.* — 2007. — № 1. — С. 46—55.
9. *Коротина О.Л.* Каталитическая активность IgA и ферментов ротовой жидкости у пациентов с хроническим периодонтитом / О.Л. Коротина, Н.В. Железняк, С.В. Жерулик, А.Г. Денисенко, А. Г. Генералова // *Вестник ВГМУ.* — 2015. — Т.14, №1. — С. 121—127.
10. *Моїсеєва А.М.* Каталитическая активность иммуноглобулинов класса G у больных острыми кишечными инфекциями / А.М. Моїсеєва, И.В. Жильцов, Д.В. Пискун, И.И. Генералов, В.М. Семенов // *Имунопатология, аллергология, инфектология.* — 2007. — №4. — С. 63—69.
11. *Barrera G.J.* Immunoglobulin A with protease activity secreted in human milk activates PAR-2 receptors, of intestinal epithelial cells HT-29, and promotes beta-defensin-2 expression / G.J. Barrera, R. Portillo, A. Mijares, M.A. Rocafull, J.R. del Castillo, L.E. Thomas. // *Immunology Letters.* — 2009. — №123 — P. 52—59.

БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ АБЗИМОВ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

И.В. Лыч, О.О. Бородина

Национальный университет пищевых технологий

На сегодняшний день направлением в иммунологии, которое стремительно развивается, есть абзимология. В случае проникновения в организм бактерий, вирусов, химических веществ и токсинов наблюдается высокое содержание антител, которые играют важную роль в защите организма от вредоносных веществ. Обычно антитела, которые имеются в молоке и молозиве, благодаря каталитическому центру, способны не только связываться с патогенными микроорганизмами, а гидролизировать их ДНК и РНК. Такие антитела известны нам как абзимы. Проанализированные данные последних годов дают толчок разработке новых медицинских препаратов для борьбы с неизлечимыми болезнями, основой которых есть биоинженерные конструкции из абзимов.

Ключевые слова: абзимы, каталитический антитела, каталитический центр, молозиво, аутоиммунные заболевания.