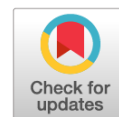


УДК 571.27

<https://doi.org/10.17816/MAJ322841>

## АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА

Е.В. Егорова<sup>1, 2</sup>, И.А. Кренев<sup>1</sup>, Н.Н. Оборин<sup>1, 2</sup>, М.Н. Берлов<sup>1</sup><sup>1</sup> Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

**Для цитирования:** Егорова Е.В., Кренев И.А., Оборин Н.Н., Берлов М.Н. Антимикробная активность системы комплемента // Медицинский академический журнал. 2023. Т. 23. № 2. С. 31–45. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ322841>

Рукопись получена: 12.04.2023

Рукопись одобрена: 19.05.2023

Опубликована: 30.06.2023

Система комплемента играет ключевую роль в гомеостазе и защите от патогенов. Антимикробную активность сыворотки в отношении грамотрицательных бактерий обычно связывают с действием мембраноатакующего комплекса. Однако появляется все больше сведений, что некоторые другие компоненты системы комплемента и продукты ее активации тоже способны к прямому киллингу как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий. В ходе активации комплемента происходит выработка анафилатоксинов C3a, C4a, C5a, которые наряду с выполнением главной функции способны проявлять бактерицидное действие и разрушать мембрану бактерий. Недавние исследования показали, что у рыб факторы комплемента D, I, а также фрагмент Ba фактора B способны нейтрализовать патогены. Запуск и амплификация комплемента обычно происходят на поверхности клеток патогенов, поэтому локальная выработка антимикробных компонентов потенциально может вносить значимый вклад в их элиминацию. Цель данного обзора — проследить роль отдельных участников комплемента в уничтожении патогенов за счет прямого антибиотического действия. Рассматривается вопрос антимикробной защиты в контексте терапевтического ингибирования комплемента.

**Ключевые слова:** врожденный иммунитет; система комплемента; антимикробная активность; мембраноатакующий комплекс; антимикробные пептиды; сериновые протеазы.

## ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF THE COMPLEMENT SYSTEM

Ekaterina V. Egorova<sup>1, 2</sup>, Ilya A. Krenev<sup>1</sup>, Nikita N. Oborin<sup>1, 2</sup>, Mikhail N. Berlov<sup>1</sup><sup>1</sup> Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

**For citation:** Egorova EV, Krenev IA, Oborin NN, Berlov MN. Antimicrobial activity of the complement system. *Medical Academic Journal*. 2023;23(2):31–45. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ322841>

Received: 12.04.2023

Accepted: 19.05.2023

Published: 30.06.2023

The complement system plays a key role in homeostasis and defense against pathogens. The antimicrobial activity of serum against Gram-negative bacteria is usually attributed to the action of the membrane attack complex. However, there is increasing evidence that some other components of the complement system and the products of its activation are also capable of direct killing of both Gram-negative and Gram-positive bacteria. In the course of complement activation, anaphylatoxins C3a, C4a, C5a are produced, which, in addition to their main function, can exhibit a bactericidal effect and disrupt the bacterial membrane. Recent studies have shown that in fish, complement factors D, I, as well as a Ba fragment of factor B, are able to neutralize pathogens. The triggering and amplification of complement usually occurs on the surface of pathogen cells, so the local production of antimicrobial components can potentially make a significant contribution to their elimination. The aim of this review is to outline the role of individual complement members in the elimination of pathogens through direct antibiotic action. The problem of antimicrobial protection in the context of therapeutic complement inhibition is considered.

**Keywords:** innate immunity; complement system; antimicrobial activity; membrane attack complex; antimicrobial peptides; serine proteases.

## Введение

Система комплемента — центральная часть врожденного иммунитета. Она состоит из более чем 40 белков как циркулирующих в плазме

крови, так и мембраносвязанных. Белки комплемента вовлечены в формирование сложного каскада биохимических реакций и его регуляцию. Система комплемента может активироваться

## Список сокращений

МАК — мембраноатакующий комплекс; МИК — минимальная ингибирующая концентрация; MBL — маннан-связывающий лектин; MASP — ассоциированная с MBL сериновая протеаза.

по одному из трех путей — классическому, лектиновому или альтернативному, общей точкой пересечения которых является конвертация белка C3, то есть его расщепление на фрагменты C3a и C3b с последующим запуском терминального пути, приводящим к образованию литической поры на поверхности-мишени. Наряду с реализацией прямой бактерицидной активности комплемент участвует в опсонизации, регуляции воспаления, гомеостазе, модуляции реакций приобретенного иммунитета [1–3].

Рецепторной молекулой классического пути является белок C1q (буква «С» означает «компонент», от англ. component), вместе с тетрамером сериновых протеиназ C1r<sub>2</sub>C1s<sub>2</sub> образующий комплекс C1 [4]. Классический путь запускается главным образом при взаимодействии C1q с иммунными комплексами, образованными IgG или IgM. Конформационные перестройки C1q последовательно приводят к активации C1r и C1s, расщеплению C4 и C2 [5]. Образовавшиеся субкомпоненты C4b и C2a формируют ковалентно связанный с мембраной комплекс C4b2a — C3-конвертазу классического пути. Она расщепляет C3 — ключевой компонент комплемента [1]. Лектиновый путь активируется аналогично классическому за счет взаимодействия рецепторных молекул, например, маннан-связывающего лектина (MBL), фиколинов и коллектинов с углеводными эпитопами на чужеродных поверхностях, включая остатки глюкозы, маннозы и N-ацетилглюкозамина. Рецепторные молекулы ассоциированы с сериновыми протеиназами (MASPs, MBL-associated serine proteases), которые при распознавании мишени активируются и расщепляют C4 и C2, индуцируя образование C3-конвертазы [6]. Альтернативный путь поддерживается на низком уровне конститутивной активации с помощью процесса, известного как «tickover» (от англ. «холостые обороты»), который происходит за счет спонтанного гидролиза тиоэфирной связи в молекуле C3. Образовавшаяся молекула C3(H<sub>2</sub>O) конформационно напоминает C3b и связывается с фактором В, расщепляемым далее на Ва и Вb фактором D. Сформированный комплекс C3(H<sub>2</sub>O)Vb — изначальная (англ. initial), или жидкофазная, C3-конвертаза альтернативного пути. Собранные C3-конвертазы расщепляют C3 на анафилатоксин C3a и белок C3b, который в результате дестабилизации тиоэфирной связи способен ковалентно связываться с прилегающей поверхностью, содержащей гидроксильные группы. Откладываемый на поверхностях C3b, не подвергнутый протеолизу регуляторным белком фактором I, участвует в петле усиления (англ. amplification loop), задача которой — эффективная конвертация большего

числа молекул C3b комплексом C3bBb, стабилизированным фактором Р, или пропердином [7]. При связи C3b с чужеродной поверхностью запускается образование C5-конвертазы: C4b2a3b и C3bBb3b. C5-конвертазы расщепляют белок C5, высвобождая анафилатоксин C5a и фрагмент C5b, который привлекает компоненты C6, C7, C8, и несколько белков C9 — поздние компоненты, являющиеся участниками мембраноатакующего комплекса (МАК) [1].

Активация комплемента регулируется многочисленными ингибиторами, что позволяет избежать повреждения клеток хозяйского организма. Ингибитор C1 (C1-INH) относится к серпинам и способен ингибировать активацию классического и лектинового путей, связываясь с C1 и MASP [8, 9]. Для защиты поверхности клетки хозяина связанный с ней C3b подвергается ограниченному протеолизу фактором I при участии кофакторов. При этом образуется инактивированная форма iC3b и фрагмент C3f, далее iC3b гидролизует тем же фактором I до фрагментов C3c и C3dg. Кофакторами для расщепления C3b выступают фактор H, привлекаемый сиалированными поверхностями, CR1 (рецептор комплемента 1) или CD35, МКБ (мембранный кофакторный белок) или CD46. Расщепление белка C4b происходит схожим образом [10]. Образование МАК контролируется экспрессией на клеточной поверхности белка CD59, который взаимодействует с C8 и C9 и препятствует формированию пор [11].

Помимо системы комплемента за нейтрализацию микробов в сыворотке отвечают антимикробные пептиды и белки, которые вырабатываются различными клетками организма (нейтрофилы, макрофаги и др.). Антимикробные пептиды представляют собой небольшие положительно заряженные амфипатические молекулы, способные инактивировать широкий спектр патогенов. Примеры таких пептидов в организме человека — дефенсины, кателицидин LL-37, хемокины, гистатины и гепсидин. Пептиды могут проявлять антимикробную активность различными способами: разрушением цитоплазматической мембраны бактерий, взаимодействием с поверхностными и интегральными белками мембран, а также внутриклеточными белками и нуклеиновыми кислотами, ингибированием процессов матричного биосинтеза. Однако наиболее распространенным механизмом действия антимикробных пептидов является лизис мембран: пептиды адсорбируются на мембране за счет электростатических взаимодействий, далее встраиваются в нее благодаря липофильным остаткам и вызывают порообразование [12, 13]. Антимикробные белки способны проявлять бактерицидный эффект по различным механизмам,

в том числе за счет ферментативной активности. К представителям антимикробных белков относятся лизоцим, секреторная фосфолипаза A2-IIA, пептидогликан-распознающие белки, лактоферрин, миелопероксидаза, а также сериновые протеазы нейтрофильных гранулоцитов (каптепсин G, нейтрофильная эластаза, протеаза 3). Сериновые протеазы представляют собой протеолитические ферменты, которые катализируют расщепление белков, а также могут принимать участие в уничтожении патогенов и регуляции воспалительного процесса [12]. Для сериновых протеаз нейтрофилов была показана возможность прямого бактерицидного действия, хотя точный механизм известен не для всех бактерий. В отношении некоторых бактерий антимикробная активность зависит от расщепления белков мембраны или факторов вирулентности. Другой вариант действия сериновых протеаз — дестабилизация мембраны за счет положительного поверхностного заряда [12, 14, 15].

Хотя МАК считается главным бактерицидным фактором комплемента, описаны и дру-

гие участники комплемента, способные вносить вклад в выполнение данной функции. Некоторые представители обладают чертами «типичных» антимикробных пептидов, что позволяет говорить о существовании антимикробных пептидов комплемента, а другие являются сериновыми протеазами. Их влияние может быть существенным при локальном действии комплемента в ходе элиминации патогенов. Понимание роли этих факторов может способствовать более детальной расшифровке механизмов бактериолиза, поскольку ранее для МАК был показан синергизм с другими антимикробными агентами. Следует подчеркнуть, что МАК имеет ограниченный спектр мишеней для лизиса, а также может дополнительно ингибироваться бактериальными факторами. В то же время антимикробные пептиды комплемента, образующиеся на более ранних стадиях, могут оказывать влияние даже на устойчивые к действию МАК клетки. Основная информация по антимикробной активности системы комплемента приведена в таблице.

Таблица / Table

**Антимикробные факторы системы комплемента**  
**Antimicrobial factors of the complement system**

| Название                    | Организмы             | Основные функции  | Спектр антимикробного действия                              | Минимальная ингибирующая концентрация, мкмоль/л* | Источники    |
|-----------------------------|-----------------------|---|---|--|--------------|
| Мембрано-атакующий комплекс | Позвоночные           | Образование литической поры в мембране  | Гр <sup>-</sup>   | —  | [28, 37, 38] |
| C3                          | Азиатский паралихт    | Участие в сборке C3- и C5-конвертаз, предшественник опсоинов и анафилатоксина C3a   | Гр <sup>+</sup> , Гр <sup>-</sup>                           | —  | [67]         |
| C3a                         | Человек, домовая мышь | Анафилатоксическая активность, хемотаксический эффект, активация фагоцитов, иммунорегуляторный эффект                         | Гр <sup>+</sup> , Гр <sup>-</sup> , <i>Candida albicans</i> | 0,7  | [66, 72–74]  |
| C4a                         | Человек, домовая мышь | Провоспалительная активность, хемотаксический эффект, активация клеток иммунной системы                                       | Гр <sup>+</sup> , Гр <sup>-</sup> , <i>Candida albicans</i> | —  | [72, 73]     |
| C5a                         | Домовая мышь          | Анафилатоксическая активность, хемотаксический эффект, активация фагоцитов  | Гр <sup>-</sup>   | —  | [72]         |
| C3f                         | Человек               | Точная функция неизвестна   | Гр <sup>+</sup>   | 70   | [79]         |
| Ba                          | Морской язык          | Продукт активации фактора В, проявляет хемотаксическую активность, способен ингибировать пролиферацию активированных В-клеток | Гр <sup>-</sup>   | —  | [91]         |
| Фактор D                    | Учанский лещ          | Расщепляет фактор В, участвуя в активации альтернативного пути  | Гр <sup>+</sup> , Гр <sup>-</sup>                           | —  | [94]         |
| Фактор I                    | Морской язык          | Регулятор системы комплемента, расщепляющий C4b и C3b   | Гр <sup>+</sup> , Гр <sup>-</sup>                           | 0,4  | [98, 99]     |

Примечание: Гр<sup>-</sup> — грамотрицательные бактерии, Гр<sup>+</sup> — грамположительные бактерии. \* Для наиболее чувствительного микроорганизма.

## Мембраноатакующий комплекс

В контексте эволюции комплемента МАК представляет собой относительно молодой механизм нейтрализации бактерий. Образование МАК — это конечный этап серии биохимических реакций, в результате которых поздние компоненты комплемента образуют трансмембранную пору. Хотя детали механизма сборки и действия МАК до сих пор полностью не расшифрованы, его литическая функция играет важную роль в уничтожении грамотрицательных бактерий. Генетический дефицит компонентов МАК комплемента приводит к рецидивирующим инфекциям [16, 17], решающее значение МАК играет в борьбе с *Neisseria meningitidis* [18, 19]. Помимо бактерицидной функции МАК может индуцировать внутриклеточную передачу сигналов и активацию клеток собственного организма [3, 20].

Сборка МАК начинается, когда C5-конвертаза, связанная с поверхностью клетки-мишени [21], расщепляет белок C5 с образованием C5a и C5b. Появившийся C5b нестабилен, он быстро ассоциирует с C6 и образует стабильные комплексы C5b6 [22]. После привлечения C7 образующийся комплекс C5b-7 становится липофильным и взаимодействует с липидными мембранами. C5b-7 впоследствии привлекает C8 (гетеротример, состоящий из C8 $\alpha$ , C8 $\beta$  и C8 $\gamma$ ) с образованием комплекса C5b-8, который обеспечивает встраивание в мембрану [23]. Уже на этом этапе комплекс может вызывать небольшие повреждения в мембранах эритроцитов и липосом [24, 25]. Связывание первой молекулы C9 является лимитирующей стадией, и встроенный в мембрану комплекс C5b-9 может привлекать дополнительные растворимые мономеры C9. Порообразование быстро завершается однонаправленной олигомеризацией по часовой стрелке [23]. Образовавшийся МАК включает 6 полипептидных цепей (C5b, C6, C7, C8 $\alpha$ , C8 $\beta$  и C8 $\gamma$ ) и до 18 мономеров C9. МАК представляет собой гибкую иммунную пору с асимметричной конфигурацией разделенной шайбы, внешний диаметр поры 24 нм, внутренний — 11 нм [26]. Высокий уровень гликозилирования белков МАК, предположительно, может способствовать поддержанию структурной целостности поры [26, 27].

Отложение МАК может происходить на различных поверхностях: главным образом на мембранах грамотрицательных бактерий, паразитов, эукариотических клеток, а также на грамположительных бактериях и оболочечных вирусах [28–31]. При достаточном количестве МАК эукариотические клетки могут погибать вследствие апоптоза или лизиса [32–34]. При этом они имеют ряд защитных механизмов, чтобы избавлять-

ся от нежелательного эффекта МАК: экспрессия ингибиторных молекул (таких как CD59, кластерин и витронектин, которые взаимодействуют с предшественниками МАК на различных стадиях [11]), а также возможность быстро удалять встроенные поры путем везикуляции [35]. Хотя компоненты МАК могут быть обнаружены на поверхности грамположительных бактерий, это не приводит к их лизису. Вероятно, поры МАК не могут встроиться в мембрану и уничтожить бактерию из-за наличия толстого слоя пептидогликана [36].

Основная функция МАК заключается в уничтожении грамотрицательных бактерий [37, 38]. В недавнем исследовании [21] было показано, что для эффективного действия формирование поры должно инициироваться поверхностно-связанными C5-конвертазами. Для бактерий комплекс C5b-8 без C9 обладает низкой бактерицидной активностью [39, 19]. При этом молекула C9 может быть летальной без дополнительных компонентов, когда она имеет доступ к внутренней мембране, что доказали исследования по введению C9 в периплазму грамотрицательных бактерий [40–42]. Первоначально МАК собирается на внешней мембране бактерий, причем полимеризация компонента C9 необходима для сильного повреждения мембраны [21]. Важное условие для уничтожения бактерий — повреждение внутренней мембраны, для чего требуется больше времени [43]. Пока не ясен точный механизм процесса, но есть несколько гипотез. Во-первых, наличие пор во внешней мембране позволяет мономерам C9 ее пересекать и напрямую повреждать внутреннюю мембрану [40–42]. Во-вторых, нарушение целостности внешней мембраны может вызывать утечку периплазматических белков или стрессовую реакцию внутри бактерии, что приведет к дестабилизации внутренней мембраны и гибели бактерии. И, в-третьих, наличие пор может вызвать липидный обмен между внешней и внутренней мембраной, что вызовет осмотическую нестабильность и последующую дестабилизацию внутренней мембраны [21, 28]. Недавние исследования сообщают, что МАК проявляет синергизм с некоторыми антимикробными препаратами. Предполагается, что повреждение внешней мембраны порами МАК позволяет антимикробным соединениям проникнуть к нижележащим структурам и эффективнее убивать патогены [44].

Некоторые грамотрицательные бактерии развивают механизмы избегания МАК. Они могут преобразовывать поверхность путем модификации липополисахаридов [45, 46] и образования капсулы [47]. Грамотрицательные бактерии способны экспрессировать белки для ингибирования



разных этапов формирования МАК [48–50]. Другим механизмом противостояния действию МАК является использование регуляторов комплемента хозяина [51, 52]. Образование полифосфатов может быть дополнительным вариантом борьбы с лизисом, вызванным МАК [53, 54].

### Белок C3

**Белок C3** — центральный компонент в системе комплемента, именно на нем сходятся три пути активации [1]. Дефицит C3 связан с повышенной восприимчивостью к бактериальным инфекциям [55–59]. Белок C3 млекопитающих имеет молекулярную массу около 190 кДа и состоит из двух полипептидных цепей,  $\alpha$  и  $\beta$ , соединенных дисульфидной связью. При активации комплемента C3-конвертаза расщепляет  $\alpha$ -цепь C3 с образованием белка C3b и пептида C3a [1]. C3 принадлежит к семейству белков, содержащих тиоэфирную связь (ТЕР от англ. thioester-containing proteins) [60], которое также включает компоненты комплемента C4 и C5, при этом в молекуле белка C5 тиоэфирная связь отсутствует. Исследования, направленные на понимание эволюции системы комплемента, предполагают, что общая предковая молекула дала начало C3 и двум другим молекулам комплемента C4 и C5 [61]. C3 — эволюционно древняя молекула. C3-подобные белки встречаются у различных животных, включая кишечнополостных, первичноротых и вторичноротых беспозвоночных [62–64]. Поскольку C3-подобный ген обнаружен и у губок, существует мнение, что ген-прототип C3-подобного белка возник на ранней стадии эволюции у хоанофлагеллят (одноклеточные заднежгутиковые) до разделения на *Porifera* и *Metazoa*, а в дальнейшем в некоторых геномах ген C3 был утерян или накапливал изменения [65].

Хотя у человека белок C3 не проявляет бактерицидного действия против *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* и *Pseudomonas aeruginosa* [66], данные, полученные для C3 представителя костистых рыб — азиатского паралихта (*Paralichthys olivaceus*), показывают, что в условиях с физиологической ионной силой белок проявляет прямую дозозависимую бактерицидную активность в отношении *Vibrio harveyi* и *Streptococcus iniae* [67]. Показано, что в сыворотке паралихта белок C3 может взаимодействовать с мембранами некоторых грамположительных и грамотрицательных бактерий. Грамотрицательная бактерия *Vibrio anguillarum* демонстрирует наиболее сильное связывание.

**C3a** у млекопитающих образуется из N-концевой области  $\alpha$ -цепи C3, молекулярная масса C3a человека ~9 кДа [68]. Пептид имеет важ-

ное значение в регуляции врожденного и адаптивного иммунитета, являясь анафилатоксином [69, 70]. Анафилатоксическое действие C3a регулируется карбоксипептидазами N и B2, которые отщепляют C-концевой остаток аргинина с образованием неактивного пептида C3a-desArg. У большинства видов позвоночных молекула C3a имеет положительный заряд, сохраняя при этом умеренную амфипатичность, и содержит четыре  $\alpha$ -спиральных участка [71, 72]. Структурные характеристики C3a схожи с таковыми «типичных» антимикробных пептидов. Было показано эволюционное сохранение вторичных структур, имеющих значение для антимикробной активности у пептида C3a от беспозвоночных до человека [73].

C3a и его инактивированный вариант C3a-desArg проявляют прямую антимикробную активность в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных бактерий, а также клеток грибов. Исследования указывают на то, что антимикробное действие опосредовано C-концевой областью пептида. Бактерицидная активность пептида коррелировала с положительным зарядом. Механизм антимикробного действия обусловлен физическим нарушением целостности мембран, что было показано для мембран бактерий и на липосомных моделях [66, 71–75]. Пептид C3a человека эффективно уничтожал грамотрицательные бактерии *E. coli*, *P. aeruginosa* и грамположительную *E. faecalis*, а также грибок *Candida albicans* [66, 73, 74]. Минимальная ингибирующая концентрация (МИК) для C3a против *P. aeruginosa* и *E. coli* составляла 0,70 и 0,75 мкмоль/л соответственно [66]. Пептид оставался антимикробным в том числе в присутствии 0,15 моль/л NaCl, что говорит о его активности в физиологических условиях. C3a, принадлежащий домовому мышам, проявлял антимикробную активность в отношении *E. coli* (наиболее чувствительна), *P. aeruginosa* и *Edwardsiella ictaluri* [72]. В то же время пептид C3a азиатского паралихта в отличие от белка C3 не проявлял антимикробной активности, хотя и демонстрировал связывание со многими грамотрицательными и грамположительными бактериями [67].

Некоторые пептиды, являющиеся фрагментами C3a, тоже обладают антимикробными свойствами, связанными с мембранолитическим действием. Уровень их активности различный, наиболее высокий показан для пептида CNY21, чья пептидная последовательность образует 57–77 C-конец C3a. CNY21 проявлял антибактериальную активность как *in vitro*, так и при введении в селезенку мышей [66, 74, 75]. Важное условие для разрушения липидной мембраны — предшествующая электростатическая адсорбция пептида [76]. При этом CNY21 не проявлял

значимой гемолитической активности, что дает возможность для дальнейшего изучения пептида в терапевтических целях [76]. Однако при разработке противомикробных пептидных препаратов на основе последовательностей анафилатоксинов необходимо исключать возможные рецептор-опосредованные эффекты [77].

**C3f.** Пептид образуется при протеолитическом расщеплении белка C3b фактором I [78]. Молекулярная масса C3f человека составляет ~2 кДа, он состоит из 17 аминокислот, является катионным и, вероятно, формирует структуру амфипатической  $\alpha$ -спирали. Методом радиальной диффузии в бессолевым условиях была показана невысокая антимикробная активность C3f в отношении некоторых грамположительных бактерий (*Listeria monocytogenes*, *Micrococcus luteus*, *E. faecium*). Самой чувствительной к пептиду оказалась *L. monocytogenes* (МИК ~70 мкМ). Часть микроорганизмов (*Bacillus cereus*, *E. coli*, *C. albicans*) была устойчива к действию пептида [79].

**C4a.** Компонент комплемента C4 участвует в активации классического и лектинового путей. Белок состоит из  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -цепей и в ходе каскада комплемента расщепляется с образованием фрагментов C4a и C4b [80]. Пептид C4a имеет молекулярную массу ~8,6 кДа. Дефицит C4 сопровождается повышенной восприимчивостью к инфекциям [57] и является фактором риска, связанным с развитием системной красной волчанки [81–83]. C4 в отличие от C3 встречается только у челюстноротых (*Gnathostomata*). Считается, что белок C4 произошел в результате дупликации гена C3 после дивергенции бесчелюстных (*Agnatha*) [84].

Пептид C4a образуется из N-концевого участка  $\alpha$ -цепи белка C4. Начиная с 1979 г. пептиду приписывали активность анафилатоксина [85], хотя недавние исследования ставят под сомнение эту роль [86]. C4a характеризуется амфипатической структурой, а также укладкой в форме  $\alpha$ -спирали. Пептид C4a, а также некоторые его фрагменты демонстрировали антимикробную активность против грамположительных и грамотрицательных бактерий. C4a человека проявлял бактерицидное действие против грамотрицательной (*P. aeruginosa*) и грамположительной (*E. faecalis*) бактерий, *E. faecalis* оказалась более чувствительной к действию пептида [73]. C4a мыши обладал антимикробной активностью в отношении *E. coli* (наиболее чувствительна), *P. aeruginosa* и *E. ictaluri* [72]. Фрагменты, полученные из C4a различных позвоночных, демонстрировали антимикробную активность в отношении ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также грибка *C. albicans* [72, 73]. Таким образом,

антибактериальная активность C4a высококонсервативна у позвоночных. Полученные данные указывают на то, что подобно механизму действия пептида C3a механизм действия C4a связан с мембранолитическим действием [72], и за бактерицидное действие ответственна C-концевая область [73]. Пептид C4a не обладал гемолитической активностью, что может быть важным для разработки терапевтических средств на его основе [71–73].

**C5a.** Белок C5, как и C4, произошел при амплификации гена C3 после дивергенции *Agnatha* [84]. Дефицит C5 приводит к невозможности формировать эффективный хемотаксический ответ и повышает чувствительность к некоторым инфекциям [16]. Белок C5 состоит из  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепи, при действии C5-конвертаз белок расщепляется с образованием пептидов C5a и C5b. Подобно C3a и C4a, фрагмент C5a высвобождается из N-концевого участка  $\alpha$ -цепи и обладает молекулярной массой ~11 кДа [87]. Молекула C5a считается наиболее мощным провоспалительным медиатором среди анафилатоксинов системы комплемента [69, 70, 88]. В ранних исследованиях было показано, что молекула C5a человека, в отличие от C3a и C4a, не обладает антимикробной активностью в отношении *P. aeruginosa* и *E. faecalis* [71, 73]. Однако в недавнем исследовании было показано, что C5a некоторых позвоночных, например мыши, а также некоторые фрагменты пептида обладают бактерицидным действием в отношении *E. coli*, *P. aeruginosa* и *E. ictaluri*. Антимикробная активность C5a связана с нарушением целостности мембраны и коррелирует с положительным зарядом молекулы, что характерно для типичных антимикробных пептидов. Так же как C3a и C4a, C5a не оказывал гемолитического действия [72]. Более низкий уровень антимикробной активности пептида C5a по сравнению с C3a и C4a, возможно, связан с тем, что у позвоночных C5 дивергировал от общей предковой молекулы раньше, чем C3 и C4 [89].

## Фактор В

Фактор В представляет собой зимоген сериновой протеазы, которая активируется при расщеплении белка фактором D. Фактор D способен действовать только после связывания фактора В с C3b или C3(H<sub>2</sub>O). Фактор В расщепляется на фрагменты Ba (~33 кДа), остающийся в циркуляции, и более крупный ферментативно активный Bb, что приводит к образованию C3-конвертазы [90]. Для рыб было продемонстрировано повышение экспрессии фактора В при заражении некоторыми патогенами, а также показано, что рекомбинантный фрагмент Ва

морского языка *Cynoglossus semilaevis* способен проявлять антибактериальный эффект как *in vitro*, так и *in vivo* [91]. Ва способен дозозависимым образом связываться с *Edwardsiella tarda*, *Pseudomonas fluorescens* и *V. harveyi*, в присутствии пептида бактерии демонстрировали замедленную скорость роста. Для изучения *in vivo* рыбы были заражены *E. tarda*, и при увеличении содержания Ва путем введения плазмиды, экспрессирующей рекомбинантный Ва, количество бактерий в печени значительно снижалось по сравнению с контролем. Такой эффект может достигаться как ингибированием роста бактериальных клеток фрагментом Ва, так и модуляцией лейкоцитарного ответа [91].

### Фактор D

Фактор D имеет молекулярную массу ~23,5 кДа и принадлежит к семейству сериновых протеаз [92]. Белок циркулирует в виде зрелой сериновой протеазы и при активации альтернативного пути расщепляет фактор В, что приводит к образованию С3-конвертазы [90, 93]. Фактор D высококонсервативен у позвоночных. Было показано, что патогенная инфекция усиливает экспрессию белка у рыб. Фактор D из учанского леща (*Megalobrama amblycephala*) проявлял антимикробную активность в отношении как грамотрицательных (*Aeromonas hydrophila* и *E. coli*), так и грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*). Грамотрицательные бактерии показали более высокую чувствительность к белку [94].

### Фактор I

Фактор I (молекулярная масса 88 кДа) представляет собой высокоактивную растворимую сериновую протеазу, которая в присутствии кофакторов способна расщеплять С3b и С4b, тем самым сдерживая действие системы комплемента [95]. Фактор I высококонсервативен у позвоночных [96, 97]. Экспрессия белка у рыб повышается при заражении некоторыми патогенами. Фактор I из *Cynoglossus semilaevis* обладал антимикробной активностью против грамотрицательных (*Shewanella putrefaciens*, *E. coli* и *P. aeruginosa*) и грамположительных бактерий (*S. aureus*). Наибольшую чувствительность показала *S. putrefaciens*, а наименьшую — *E. coli*. МИК в отношении *E. coli* составляла 0,4–1,1, в отношении остальных бактерий — 0,1–0,7 мкмоль/л [98]. По всей видимости, из пяти белковых доменов фактора I рыб ключевую роль в антимикробной активности играет именно домен сериновой протеазы, поскольку для рекомбинантного фрагмента фактора I азиатского паралихта,

соответствующего этому домену, было показано взаимодействие с грамположительными и грамотрицательными бактериями, а также бактериостатическое действие [99].

### Антимикробная защита в контексте терапевтического ингибирования комплемента

Комплементу принадлежит настолько важная роль как в избавлении от инфекций, так и в патогенезе различных воспалительных и аутоиммунных заболеваний, что он может быть назван архетипическим участником и первого, и второго. Эффективное сдерживание чрезмерной активации системы комплемента является насущной потребностью в медицинской практике. С такой точки зрения существенным становится и вопрос о возможных рисках, сопряженных с терапевтическим ингибированием данной системы. Экулизумаб — первый ингибитор комплемента, одобренный для клинического применения. Это моноклональное антитело, разработанное компанией Alexion Pharmaceuticals Inc. (США), связывается с белком С5 и блокирует его расщепление [100]. Ключевые данные о влиянии ингибирования комплемента на подверженность инфекциям были получены именно при клиническом применении этого препарата. Важно подчеркнуть, что ингибирование конвертации С5 может препятствовать не только инициации литического каскада и бактериолизу, но и эффектам, опосредованным С5a. Это может выражаться в подавлении привлечения и активации фагоцитов, а следовательно, опсонофагоцитоза, несмотря на отсутствие сдерживающего эффекта на уровне продукции опсоинов-производных С4 или С3. Действительно, такая логика подтверждается прямыми экспериментальными исследованиями *ex vivo* [101], а клинические данные показывают, что применение экулизумаба значительно повышает риск инвазивной менингококковой инфекции, несмотря на вакцинацию [102]. Вакцинация — стандартная рекомендация при интервенции в систему комплемента. Однако не стоит забывать, что задача вакцинации — стимуляция выработки антител в организме вакцинированного, а один из важнейших механизмов защитного действия антител — именно запуск классического пути и последующих этапов активации комплемента. Несмотря на кажущееся принципиальное ограничение клинического применения ингибиторов комплемента в контексте его антимикробной защиты, оптимистический взгляд призывает к корректному подбору протоколов вакцинации, антибиотической терапии и лечения комплемент-зависимой болезни [103].



## Заключение

Система комплемента представляет собой важный компонент врожденного иммунитета животных. В настоящее время известно, что МАК играет важную роль в элиминации микроорганизмов, эффективно уничтожая грамотрицательные бактерии. Имеющиеся данные говорят о том, что лизис патогенов осуществляется не только благодаря образованию МАК, но и за счет формирования антимикробных пептидов — производных компонентов комплемента. Важное значение для человека могут иметь пептиды С3а и С4а, для которых показана антимикробная активность против широкого спектра микроорганизмов. Активность С3а сохраняется в условиях с физиологической ионной силой, это свидетельствует о том, что пептиды вносят вклад в нейтрализацию патогенов в сыворотке крови. Пока не ясно, работают ли пептиды и МАК вместе, усиливая действие друг друга, или С3а и С4а лизируют клетки, недоступные МАК. Пептид С3f человека также обладает бактерицидной активностью, но, вероятно, она слишком мала, чтобы считаться физиологически значимой. Для белка С3 и пептида С5а человека не было показано активности, но у азиатского паралихта и мыши компоненты обладали бактерицидным действием. Для сериновых протеаз комплемента антимикробная активность была показана только у рыб, но следует отметить, что фактор I действует в весьма низких концентрациях.

Образование литической поры — относительно молодой эволюционный механизм, поэтому антимикробные белки и пептиды системы комплемента могли играть важную роль в защите организма от патогенов до появления МАК.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № FGWG-2022-0007).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Наибольший вклад распределен следующим образом: *Е.В. Егорова, И.А. Крнев, Н.Н. Оборин, М.Н. Берлов* — поиск и анализ публикаций по теме обзора; *Е.В. Егорова* — написание текста рукописи; *И.А. Крнев, М.Н. Берлов* — редактирование текста рукописи.

## Additional information

**Funding source.** This work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (project No. FGWG-2022-0007).

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Authors' contribution.** All authors made a significant contributions to concept development and paper preparation, read and approved the final version before publication. The largest contribution is distributed as follows: *E.V. Egorova, I.A. Krenev, N.N. Oborin, M.N. Berlov* — search and analysis of publications on the topic of the review; *E.V. Egorova* — original draft preparation; *I.A. Krenev, M.N. Berlov* — review and editing.

## Список литературы

1. Merle N.S., Church S.E., Fremeaux-Bacchi V., Roumenina L.T. Complement system Part I: Molecular mechanisms of activation and regulation // *Front. Immunol.* 2015. Vol. 6. P. 262. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00262
2. Merle N.S., Noe R., Halbwachs-Mecarelli L. et al. Complement system Part II: Role in immunity // *Front. Immunol.* 2015. Vol. 6. P. 257. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00257
3. Xie C.B., Jane-Wit D., Pober J.S. Complement membrane attack complex: new roles, mechanisms of action, and therapeutic targets // *Am. J. Pathol.* 2020. Vol. 190, No. 6. P. 1138–1150. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.02.006
4. Venkatraman Girija U., Gingras A.R., Marshall J.E. et al. Structural basis of the C1q/C1s interaction and its central role in assembly of the C1 complex of complement activation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013. Vol. 110, No. 34. P. 13916–13920. DOI: 10.1073/pnas.1311131110
5. Goldberg B.S., Ackerman M.E. Antibody-mediated complement activation in pathology and protection // *Immunol. Cell Biol.* 2020. Vol. 98, No. 4. P. 305–317. DOI: 10.1111/imcb.12324
6. Matsushita M., Endo Y., Fujita T. Structural and functional overview of the lectin complement pathway: its molecular basis and physiological implication // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)* 2013. Vol. 61, No. 4. P. 273–283. DOI: 10.1007/s00005-013-0229-y
7. Harrison R.A. The properdin pathway: an “alternative activation pathway” or a “critical amplification loop” for C3 and C5 activation? // *Semin. Immunopathol.* 2018. Vol. 40, No. 1. P. 15–35. DOI: 10.1007/s00281-017-0661-x
8. Windfuhr J.P., Alsenz J., Loos M. The critical concentration of C1-esterase inhibitor (C1-INH) in human serum preventing auto-activation of the first component of complement (C1) // *Mol. Immunol.* 2005. Vol. 42, No. 6. P. 657–663. DOI: 10.1016/j.molimm.2004.09.025
9. Paré J., Dobó J., Závodszy P., Gál P. The control of the complement lectin pathway activation revisited: both C1-inhibitor and antithrombin are likely physiological inhibitors, while  $\alpha$ 2-macroglobulin is not // *Mol. Immunol.* 2013. Vol. 54, No. 3–4. P. 415–422. DOI: 10.1016/j.molimm.2013.01.009
10. Noris M., Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation // *Semin. Nephrol.* 2013. Vol. 33, No. 6. P. 479–492. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2013.08.001



11. Bayly-Jones C., Bubeck D., Dunstone M.A. The mystery behind membrane insertion: a review of the complement membrane attack complex // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2017. Vol. 372, No. 1726. P. 20160221. DOI: 10.1098/rstb.2016.0221
12. Кокряков В.Н. Очерки о врожденном иммунитете. Санкт-Петербург: Наука, 2006.
13. Luo Y., Song Y. Mechanism of antimicrobial peptides: antimicrobial, anti-inflammatory and antibiofilm activities // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, No. 21. P. 11401. DOI: 10.3390/ijms222111401
14. Stapels D.A., Geisbrecht B.V., Rooijackers S.H. Neutrophil serine proteases in antibacterial defense // *Curr. Opin. Microbiol.* 2015. Vol. 23. P. 42–48. DOI: 10.1016/j.mib.2014.11.002
15. Korkmaz B., Horwitz M.S., Jenne D.E., Gauthier F. Neutrophil elastase, proteinase 3, and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases // *Pharmacol. Rev.* 2010. Vol. 62, No. 4. P. 726–759. DOI: 10.1124/pr.110.002733
16. Ram S., Lewis L.A., Rice P.A. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy // *Clin. Microbiol. Rev.* 2010. Vol. 23, No. 4. P. 740–780. DOI: 10.1128/CMR.00048-09
17. Nagata M., Hara T., Aoki T. et al. Inherited deficiency of ninth component of complement: an increased risk of meningococcal meningitis // *J. Pediatr.* 1989. Vol. 114, No. 2. P. 260–264. DOI: 10.1016/s0022-3476(89)80793-0
18. Joiner K.A., Warren K.A., Hammer C., Frank M.M. Bactericidal but not nonbactericidal C5b-9 is associated with distinctive outer membrane proteins in *Neisseria gonorrhoeae* // *J. Immunol.* 1985. Vol. 134, No. 3. P. 1920–1925. DOI: 10.4049/jimmunol.134.3.1920
19. Harriman G.R., Esser A.F., Podack E.R. et al. The role of C9 in complement-mediated killing of *Neisseria* // *J. Immunol.* 1981. Vol. 127, No. 6. P. 2386–2390. DOI: 10.4049/jimmunol.127.6.2386
20. Niculescu F., Rus H. Mechanisms of signal transduction activated by sublytic assembly of terminal complement complexes on nucleated cells // *Immunol. Res.* 2001. Vol. 24, No. 2. P. 191–199. DOI: 10.1385/ir.24.2.191
21. Heesterbeek D.A., Bardoel B.W., Parsons E.S. et al. Bacterial killing by complement requires membrane attack complex formation via surface-bound C5 convertases // *EMBO J.* 2019. Vol. 38, No. 4. P. e99852. DOI: 10.15252/embj.201899852
22. Hadders M.A., Bubeck D., Roversi P. et al. Assembly and regulation of the membrane attack complex based on structures of C5b6 and sC5b9 // *Cell Rep.* 2012. Vol. 1, No. 3. P. 200–207. DOI: 10.1016/j.celrep.2012.02.003
23. Parsons E.S., Stanley G.J., Pyne A.L.B. et al. Single-molecule kinetics of pore assembly by the membrane attack complex // *Nat. Commun.* 2019. Vol. 10, No. 1. P. 2066. DOI: 10.1038/s41467-019-10058-7
24. Bhakdi S., Tranum-Jensen J. C5b-9 assembly: average binding of one C9 molecule to C5b-8 without poly-C9 formation generates a stable transmembrane pore // *J. Immunol.* 1986. Vol. 136, No. 8. P. 2999–3005. DOI: 10.4049/jimmunol.136.8.2999
25. Sharp T.H., Koster A.J., Gros P. Heterogeneous MAC initiator and pore structures in a lipid bilayer by phase-plate cryo-electron tomography // *Cell Rep.* 2016. Vol. 15, No. 1. P. 1–8. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.03.002
26. Menny A., Serna M., Boyd C.M. et al. CryoEM reveals how the complement membrane attack complex ruptures lipid bilayers // *Nat. Commun.* 2018. Vol. 9, No. 1. P. 5316. DOI: 10.1038/s41467-018-07653-5
27. Franc V., Yang Y., Heck A.J. Proteoform profile mapping of the human serum complement component C9 revealing unexpected new features of N-, O-, and C-Glycosylation // *Anal. Chem.* 2017. Vol. 89, No. 6. P. 3483–3491. DOI: 10.1021/acs.analchem.6b04527
28. Doorduijn D.J., Rooijackers S.H.M., Heesterbeek D.A.C. How the membrane attack complex damages the bacterial cell envelope and kills gram-negative bacteria // *Bioessays.* 2019. Vol. 41, No. 10. P. e1900074. DOI: 10.1002/bies.201900074
29. Hoover D.L., Berger M., Nacy C.A. et al. Killing of *Leishmania tropica* amastigotes by factors in normal human serum // *J. Immunol.* 1984. Vol. 132, No. 2. P. 893–897. DOI: 10.4049/jimmunol.132.2.893
30. Berends E.T., Dekkers J.F., Nijland R. et al. Distinct localization of the complement C5b-9 complex on Gram-positive bacteria // *Cell Microbiol.* 2013. Vol. 15, No. 12. P. 1955–1968. DOI: 10.1111/cmi.12170
31. Nakamura M., Okada H., Sasaki H. et al. Quantification of the CD55 and CD59, membrane inhibitors of complement on HIV-1 particles as a function of complement-mediated virolysis // *Microbiol. Immunol.* 1996. Vol. 40, No. 8. P. 561–567. DOI: 10.1111/j.1348-0421.1996.tb01109.x
32. Kim S.H., Carney D.F., Hammer C.H., Shin M.L. Nucleated cell killing by complement: effects of C5b-9 channel size and extracellular  $Ca^{2+}$  on the lytic process // *J. Immunol.* 1987. Vol. 138, No. 5. P. 1530–1536. DOI: 10.4049/jimmunol.138.5.1530
33. Nauta A.J., Daha M.R., Tijlma O. et al. The membrane attack complex of complement induces caspase activation and apoptosis // *Eur. J. Immunol.* 2002. Vol. 32, No. 3. P. 783–792. DOI: 10.1002/1521-4141(200203)32:3<783::AID-IMMU783>3.0.CO;2-Q
34. Kim S.H., Carney D.F., Papadimitriou J.C., Shin M.L. Effect of osmotic protection on nucleated cell killing by C5b-9: cell death is not affected by the prevention of cell swelling // *Mol. Immunol.* 1989. Vol. 26, No. 3. P. 323–331. DOI: 10.1016/0161-5890(89)90087-4
35. Pilzer D., Fishelson Z. Mortalin/GRP75 promotes release of membrane vesicles from immune attacked cells and protection from complement-mediated lysis // *Int. Immunol.* 2005. Vol. 17, No. 9. P. 1239–1248. DOI: 10.1093/intimm/dxh300
36. Brown E.J. Interaction of gram-positive microorganisms with complement // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1985. Vol. 121. P. 159–187. DOI: 10.1007/978-3-642-45604-6\_8
37. Berends E.T., Kuipers A., Ravesloot M.M. et al. Bacteria under stress by complement and coagulation // *FEMS Microbiol. Rev.* 2014. Vol. 38, No. 6. P. 1146–1171. DOI: 10.1111/1574-6976.12080
38. Morgan B.P., Boyd C., Bubeck D. Molecular cell biology of complement membrane attack // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2017. Vol. 72. P. 124–132. DOI: 10.1016/j.semcdb.2017.06.009
39. O'Hara A.M., Moran A.P., Würzner R., Orren A. Complement-mediated lipopolysaccharide release and outer membrane damage in *Escherichia coli* J5: requirement for C9 // *Immunology.* 2001. Vol. 102, No. 3. P. 365–372. DOI: 10.1046/j.1365-2567.2001.01198.x
40. Wang Y., Bjes E.S., Esser A.F. Molecular aspects of complement-mediated bacterial killing. Periplasmic conversion of C9 from a protoxin to a toxin // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275, No. 7. P. 4687–4692. DOI: 10.1074/jbc.275.7.4687
41. Dankert J.R., Esser A.F. Complement-mediated killing of *Escherichia coli*: dissipation of membrane potential by a C9-derived

- peptide // *Biochemistry*. 1986. Vol. 25, No. 5. P. 1094–1100. DOI: 10.1021/bi00353a023
42. Dankert J.R., Esser A.F. Bacterial killing by complement. C9-mediated killing in the absence of C5b-8 // *Biochem. J.* 1987. Vol. 244, No. 2. P. 393–399. DOI: 10.1042/bj2440393
  43. Doorduyn D.J., Heesterbeek D.A.C., Ruyken M. et al. Polymerization of C9 enhances bacterial cell envelope damage and killing by membrane attack complex pores // *PLoS Pathog.* 2021. Vol. 17, No. 11. P. e1010051. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010051
  44. Heesterbeek D.A.C., Martin N.I., Velthuisen A. et al. Complement-dependent outer membrane perturbation sensitizes Gram-negative bacteria to Gram-positive specific antibiotics // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9, No. 1. P. 3074. DOI: 10.1038/s41598-019-38577-9
  45. Murray G.L., Attridge S.R., Morona R. Inducible serum resistance in *Salmonella typhimurium* is dependent on wzz(fepE)-regulated very long O antigen chains // *Microbes Infect.* 2005. Vol. 7, No. 13. P. 1296–1304. DOI: 10.1016/j.micinf.2005.04.015
  46. Grossman N., Schmetz M.A., Foulds J. et al. Lipopolysaccharide size and distribution determine serum resistance in *Salmonella* Montevideo // *J. Bacteriol.* 1987. Vol. 169, No. 2. P. 856–863. DOI: 10.1128/jb.169.2.856-863.1987
  47. Schneider M.C., Exley R.M., Ram S. et al. Interactions between *Neisseria meningitidis* and the complement system // *Trends Microbiol.* 2007. Vol. 15, No. 5. P. 233–240. DOI: 10.1016/j.tim.2007.03.005
  48. Pramoonjago P., Kaneko M., Kinoshita T. et al. Role of TraT protein, an anticomplementary protein produced in *Escherichia coli* by R100 factor, in serum resistance // *J. Immunol.* 1992. Vol. 148, No. 3. P. 827–836. DOI: 10.4049/jimmunol.148.3.827
  49. Hallström T., Siegel C., Mörgelin M. et al. CspA from *Borrelia burgdorferi* inhibits the terminal complement pathway // *mBio*. 2013. Vol. 4, No. 4. P. e00481–13. DOI: 10.1128/mBio.00481-13
  50. Sjölander H., Eriksson J., Maudsdotter L. et al. Meningococcal outer membrane protein NhhA is essential for colonization and disease by preventing phagocytosis and complement attack // *Infect. Immun.* 2008. Vol. 76, No. 11. P. 5412–5420. DOI: 10.1128/IAI.00478-08
  51. Blom A.M., Hallström T., Riesbeck K. Complement evasion strategies of pathogens-acquisition of inhibitors and beyond // *Mol. Immunol.* 2009. Vol. 46, No. 14. P. 2808–2817. DOI: 10.1016/j.molimm.2009.04.025
  52. Singh B., Su Y.C., Riesbeck K. Vitronectin in bacterial pathogenesis: a host protein used in complement escape and cellular invasion // *Mol. Microbiol.* 2010. Vol. 78, No. 3. P. 545–560. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2010.07373.x
  53. Wat J.M., Foley J.H., Krisinger M.J. et al. Polyphosphate suppresses complement via the terminal pathway // *Blood*. 2014. Vol. 123, No. 5. P. 768–776. DOI: 10.1182/blood-2013-07-515726
  54. Zhang Q., Li Y., Tang C.M. The role of the exopolyphosphatase PPX in avoidance by *Neisseria meningitidis* of complement-mediated killing // *J. Biol. Chem.* 2010. Vol. 285, No. 44. P. 34259–34268. DOI: 10.1074/jbc.M110.154393
  55. Умнякова Е.С., Пашинская Л.Д., Крнев И.А. и др. Заболевания, связанные с дисрегуляцией системы комплемента, и перспективы их лечения // *Медицинский академический журнал*. 2018. Т. 18, № 3. С. 7–16. DOI: 10.17816/MAJ1837-16
  56. Alper C.A. A history of complement genetics // *Exp. Clin. Immunogenet.* 1998. Vol. 15, No. 4. P. 203–212. DOI: 10.1159/000019074
  57. Wessels M.R., Butko P., Ma M. et al. Studies of group B streptococcal infection in mice deficient in complement component C3 or C4 demonstrate an essential role for complement in both innate and acquired immunity // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1995. Vol. 92, No. 25. P. 11490–11494. DOI: 10.1073/pnas.92.25.11490
  58. Xu Y., Yu Y., Zhang X., et al. Molecular characterization and expression analysis of complement component 3 in dojo loach (*Misgurnus anguillicaudatus*) // *Fish Shellfish Immunol.* 2018. Vol. 72. P. 484–493. DOI: 10.1016/j.fsi.2017.11.022
  59. Kerr A.R., Paterson G.K., Riboldi-Tunnicliffe A., Mitchell T.J. Innate immune defense against pneumococcal pneumonia requires pulmonary complement component C3 // *Infect. Immun.* 2005. Vol. 73, No. 7. P. 4245–4252. DOI: 10.1128/IAI.73.7.4245-4252.2005
  60. Shokal U., Eleftherianos I. Evolution and function of thioester-containing proteins and the complement system in the innate immune response // *Front. Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 759. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00759
  61. Najafpour B., Cardoso J.C.R., Canário A.V.M., Power D.M. Specific evolution and gene family expansion of complement 3 and regulatory factor H in fish // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 568631. DOI: 10.3389/fimmu.2020.568631
  62. Poole A.Z., Kitchen S.A., Weis V.M. The role of complement in cnidarian-dinoflagellate symbiosis and immune challenge in the sea anemone *Aiptasia pallida* // *Front. Microbiol.* 2016. Vol. 7. P. 519. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00519
  63. Wang Z., Liang X., Li G. et al. Molecular characterization of complement component 3 (C3) in the Pearl Oyster *Pinctada fucata* improves our understanding of the primitive complement system in bivalve // *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 652805. DOI: 10.3389/fimmu.2021.652805
  64. Peronato A., Drago L., Rothbächer U. et al. Complement system and phagocytosis in a colonial protochordate // *Dev. Comp. Immunol.* 2020. Vol. 103. P. 103530. DOI: 10.1016/j.dci.2019.103530
  65. Elvington M., Liszewski M.K., Atkinson J.P. Evolution of the complement system: from defense of the single cell to guardian of the intravascular space // *Immunol. Rev.* 2016. Vol. 274, No. 1. P. 9–15. DOI: 10.1111/imr.12474
  66. Nordahl E.A., Rydengård V., Nyberg P. et al. Activation of the complement system generates antibacterial peptides // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004. Vol. 101, No. 48. P. 16879–16884. DOI: 10.1073/pnas.0406678101
  67. Wu M., Jia B.B., Li M.F. Complement C3 and activated fragment C3a are involved in complement activation and antibacterial immunity // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13. P. 813173. DOI: 10.3389/fimmu.2022.813173
  68. Hugli T.E. Human anaphylatoxin (C3a) from the third component of complement. Primary structure // *J. Biol. Chem.* 1975. Vol. 250, No. 21. P. 8293–8301. DOI: 10.1016/s0021-9258(19)40758-8
  69. Klos A., Tenner A.J., Johswich K.O. et al. The role of the anaphylatoxins in health and disease // *Mol. Immunol.* 2009. Vol. 46, No. 14. P. 2753–2766. DOI: 10.1016/j.molimm.2009.04.027
  70. Peng Q., Li K., Sacks S.H., Zhou W. The role of anaphylatoxins C3a and C5a in regulating innate and adaptive immune responses // *Inflamm. Allergy Drug Targets*. 2009. Vol. 8, No. 3. P. 236–246. DOI: 10.2174/187152809788681038
  71. Zipfel P.F., Reuter M. Complement activation products C3a and C4a as endogenous antimicrobial peptides // *Int. J. Pept. Res. Ther.* 2009. Vol. 15. P. 87–95. DOI: 10.1007/s10989-009-9180-5

72. Zhang X.J., Zhong Y.Q., Ma Z.Y. et al. Insights into the antibacterial properties of complement peptides C3a, C4a, and C5a across vertebrates // *J. Immunol.* 2022. Vol. 209, No. 12. P. 2330–2340. DOI: 10.4049/jimmunol.2101019
73. Pasupuleti M., Walse B., Nordahl E.A. et al. Preservation of antimicrobial properties of complement peptide C3a, from invertebrates to humans // *J. Biol. Chem.* 2007. Vol. 282, No. 4. P. 2520–2528. DOI: 10.1074/jbc.M607848200
74. Sonesson A., Ringstad L., Nordahl E.A. et al. Antifungal activity of C3a and C3a-derived peptides against *Candida* // *Biochim. Biophys. Acta.* 2007. Vol. 1768, No. 2. P. 346–353. DOI: 10.1016/j.bbamem.2006.10.017
75. Pasupuleti M., Walse B., Svensson B. et al. Rational design of antimicrobial C3a analogues with enhanced effects against *Staphylococci* using an integrated structure and function-based approach // *Biochemistry.* 2008. Vol. 47, No. 35. P. 9057–9070. DOI: 10.1021/bi800991e
76. Ringstad L., Andersson Nordahl E., Schmidtchen A., Malmsten M. Composition effect on peptide interaction with lipids and bacteria: variants of C3a peptide CNY21 // *Biophys. J.* 2007. Vol. 92, No. 1. P. 87–98. DOI: 10.1529/biophysj.106.088161
77. Gao S., Cui Z., Zhao M.H. The complement C3a and C3a receptor pathway in kidney diseases // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 1875. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01875
78. Ganu V.S., Müller-Eberhard H.J., Hugli T.E. Factor C3f is a spasmogenic fragment released from C3b by factors I and H: the heptadecapeptide C3f was synthesized and characterized // *Mol. Immunol.* 1989. Vol. 26, No. 10. P. 939–948. DOI: 10.1016/0161-5890(89)90112-0
79. Позолотин В.А., Умнякова Е.С., Копейкин П.М. и др. Оценка антимикробной активности пептида C3f — производного белка C3 человека // *Биоорганическая химия.* 2021. Т. 47, № 3. С. 373–381. DOI: 10.31857/S0132342321030155
80. Wang H., Liu M. Complement C4, Infections, and autoimmune diseases // *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 694928. DOI: 10.3389/fimmu.2021.694928
81. Coss S.L., Zhou D., Chua G.T. et al. The complement system and human autoimmune diseases // *J. Autoimmun.* 2022. P. 102979. DOI: 10.1016/j.jaut.2022.102979
82. Zhou D., King E.H., Rothwell S. et al. Low copy numbers of complement C4 and C4A deficiency are risk factors for myositis, its subgroups and autoantibodies // *Ann. Rheum. Dis.* 2023. Vol. 82, No. 2. P. 235–245. DOI: 10.1136/ard-2022-222935
83. Yang Y., Chung E.K., Zhou B. et al. The intricate role of complement component C4 in human systemic lupus erythematosus // *Curr. Dir. Autoimmun.* 2004. Vol. 7. P. 98–132. DOI: 10.1159/000075689
84. Nonaka M., Kimura A. Genomic view of the evolution of the complement system // *Immunogenetics.* 2006. Vol. 58, No. 9. P. 701–713. DOI: 10.1007/s00251-006-0142-1
85. Gorski J.P., Hugli T.E., Müller-Eberhard H.J. C4a: the third anaphylatoxin of the human complement system // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1979. Vol. 76, No. 10. P. 5299–5302. DOI: 10.1073/pnas.76.10.5299
86. Barnum S.R. C4a: an anaphylatoxin in name only // *J. Innate Immun.* 2015. Vol. 7, No. 4. P. 333–339. DOI: 10.1159/000371423
87. Laursen N.S., Magnani F., Gottfredsen R.H. et al. Structure, function and control of complement C5 and its proteolytic fragments // *Curr. Mol. Med.* 2012. Vol. 12, No. 8. P. 1083–1097. DOI: 10.2174/156652412802480925
88. Schatz-Jakobsen J.A., Yatime L., Larsen C. et al. Structural and functional characterization of human and murine C5a anaphylatoxins // *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 2014. Vol. 70, No. Pt 6. P. 1704–1717. DOI: 10.1107/S139900471400844X
89. Hughes A.L. Phylogeny of the C3/C4/C5 complement-component gene family indicates that C5 diverged first // *Mol. Biol. Evol.* 1994. Vol. 11, No. 3. P. 417–425. DOI: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a040123
90. Xu Y., Narayana S.V., Volanakis J.E. Structural biology of the alternative pathway convertase // *Immunol. Rev.* 2001. Vol. 180. P. 123–135. DOI: 10.1034/j.1600-065x.2001.1800111.x
91. Li X., Sun L. A teleost complement factor Ba possesses antimicrobial activity and inhibits bacterial infection in fish // *Dev. Comp. Immunol.* 2017. Vol. 71. P. 49–58. DOI: 10.1016/j.dci.2017.01.021
92. Volanakis J.E., Narayana S.V. Complement factor D, a novel serine protease // *Protein Sci.* 1996. Vol. 5, No. 4. P. 553–564. DOI: 10.1002/pro.5560050401
93. Fishelson Z., Pangburn M.K., Müller-Eberhard H.J. C3 convertase of the alternative complement pathway. Demonstration of an active, stable C3b, Bb (Ni) complex // *J. Biol. Chem.* 1983. Vol. 258, No. 12. P. 7411–7415. DOI: 10.1016/s0021-9258(18)32194-x
94. Ding M., Fan J., Wang W. et al. Molecular characterization, expression and antimicrobial activity of complement factor D in *Megalobrama amblycephala* // *Fish Shellfish Immunol.* 2019. Vol. 89. P. 43–51. DOI: 10.1016/j.fsi.2019.03.031
95. Lachmann P.J. The story of complement factor I // *Immunobiology.* 2019. Vol. 224, No. 4. P. 511–517. DOI: 10.1016/j.imbio.2019.05.003
96. Lachmann P.J., Müller-Eberhard H.J. The demonstration in human serum of “conglutinin-activating factor” and its effect on the third component of complement // *J. Immunol.* 1968. Vol. 100, No. 4. P. 691–698. DOI: 10.4049/jimmunol.100.4.691
97. Nakao M., Hisamatsu S., Nakahara M. et al. Molecular cloning of the complement regulatory factor I isotypes from the common carp (*Cyprinus carpio*) // *Immunogenetics.* 2003. Vol. 54, No. 11. P. 801–806. DOI: 10.1007/s00251-002-0518-9
98. Xiang J., Li X., Chen Y. et al. Complement factor I from flatfish half-smooth tongue (*Cynoglossus semilaevis*) exhibited antimicrobial activities // *Dev. Comp. Immunol.* 2015. Vol. 53, No. 1. P. 199–209. DOI: 10.1016/j.dci.2015.06.010
99. Jia B.B., Jin C.D., Li M.F. The trypsin-like serine protease domain of *Paralichthys olivaceus* complement factor I regulates complement activation and inhibits bacterial growth // *Fish Shellfish Immunol.* 2020. Vol. 97. P. 18–26. DOI: 10.1016/j.fsi.2019.12.019
100. Rother R.P., Rollins S.A., Mojcik C.F. et al. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Nat. Biotechnol.* 2007. Vol. 25, No. 11. P. 1256–1264. DOI: 10.1038/nbt1344
101. Konar M., Granoff D.M. Eculizumab treatment and impaired opsonophagocytic killing of meningococci by whole blood from immunized adults // *Blood.* 2017. Vol. 130, No. 7. P. 891–899. DOI: 10.1182/blood-2017-05-781450
102. McNamara L.A., Topaz N., Wang X. et al. High Risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (soliris) despite receipt of meningococcal vaccine // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2017. Vol. 66, No. 27. P. 734–737. DOI: 10.15585/mmwr.mm6627e1
103. Barnum S.R. Therapeutic inhibition of complement: well worth the risk // *Trends Pharmacol. Sci.* 2017. Vol. 38, No. 6. P. 503–505. DOI: 10.1016/j.tips.2017.03.009



## References

- Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement system part I: Molecular mechanisms of activation and regulation. *Front Immunol.* 2015;6:262. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00262
- Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, et al. Complement system part II: Role in immunity. *Front Immunol.* 2015;6:257. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00257
- Xie CB, Jane-Wit D, Pober JS. Complement membrane attack complex: new roles, mechanisms of action, and therapeutic targets. *Am J Pathol.* 2020;190(6):1138–1150. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.02.006
- Venkatraman Girija U, Gingras AR, Marshall JE, et al. Structural basis of the C1q/C1s interaction and its central role in assembly of the C1 complex of complement activation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(34):13916–13920. DOI: 10.1073/pnas.1311131110
- Goldberg BS, Ackerman ME. Antibody-mediated complement activation in pathology and protection. *Immunol Cell Biol.* 2020;98(4):305–317. DOI: 10.1111/imcb.12324
- Matsushita M, Endo Y, Fujita T. Structural and functional overview of the lectin complement pathway: its molecular basis and physiological implication. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2013;61(4):273–283. DOI: 10.1007/s00005-013-0229-y
- Harrison RA. The properdin pathway: an “alternative activation pathway” or a “critical amplification loop” for C3 and C5 activation? *Semin Immunopathol.* 2018;40(1):15–35. DOI: 10.1007/s00281-017-0661-x
- Windfuhr JP, Alsenz J, Loos M. The critical concentration of C1-esterase inhibitor (C1-INH) in human serum preventing autoactivation of the first component of complement (C1). *Mol Immunol.* 2005;42(6):657–663. DOI: 10.1016/j.molimm.2004.09.025
- Paréj K, Dobó J, Závodszky P, Gál P. The control of the complement lectin pathway activation revisited: both C1-inhibitor and antithrombin are likely physiological inhibitors, while  $\alpha$ 2-macroglobulin is not. *Mol Immunol.* 2013;54(3–4):415–422. DOI: 10.1016/j.molimm.2013.01.009
- Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. *Semin Nephrol.* 2013;33(6):479–492. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2013.08.001
- Bayly-Jones C, Bubeck D, Dunstone MA. The mystery behind membrane insertion: a review of the complement membrane attack complex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2017;372(1726):20160221. DOI: 10.1098/rstb.2016.0221
- Kokryakov VN. Essays on innate immunity. Saint Petersburg: Nauka; 2006. (In Russ.)
- Luo Y, Song Y. Mechanism of antimicrobial peptides: antimicrobial, anti-inflammatory and antibiofilm activities. *Int J Mol Sci.* 2021;22(21):11401. DOI: 10.3390/ijms222111401
- Stapels DA, Geisbrecht BV, Rooijakkers SH. Neutrophil serine proteases in antibacterial defense. *Curr Opin Microbiol.* 2015;23:42–48. DOI: 10.1016/j.mib.2014.11.002
- Korkmaz B, Horwitz MS, Jenne DE, Gauthier F. Neutrophil elastase, proteinase 3, and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases. *Pharmacol Rev.* 2010;62(4):726–759. DOI: 10.1124/pr.110.002733
- Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(4):740–780. DOI: 10.1128/CMR.00048-09
- Nagata M, Hara T, Aoki T, et al. Inherited deficiency of ninth component of complement: an increased risk of meningococcal meningitis. *J Pediatr.* 1989;114(2):260–264. DOI: 10.1016/s0022-3476(89)80793-0
- Joiner KA, Warren KA, Hammer C, Frank MM. Bactericidal but not nonbactericidal C5b-9 is associated with distinctive outer membrane proteins in *Neisseria gonorrhoeae*. *J Immunol.* 1985;134(3):1920–1925. DOI: 10.4049/jimmunol.134.3.1920
- Harriman GR, Esser AF, Podack ER, et al. The role of C9 in complement-mediated killing of *Neisseria*. *J Immunol.* 1981;127(6):2386–2390. DOI: 10.4049/jimmunol.127.6.2386
- Niculescu F, Rus H. Mechanisms of signal transduction activated by sublytic assembly of terminal complement complexes on nucleated cells. *Immunol Res.* 2001;24(2):191–199. DOI: 10.1385/ir.24.2.191
- Heesterbeek DA, Bardoel BW, Parsons ES, et al. Bacterial killing by complement requires membrane attack complex formation via surface-bound C5 convertases. *EMBO J.* 2019;38(4):e99852. DOI: 10.15252/embj.201899852
- Hadders MA, Bubeck D, Roversi P, et al. Assembly and regulation of the membrane attack complex based on structures of C5b6 and sC5b9. *Cell Rep.* 2012;1(3):200–207. DOI: 10.1016/j.celrep.2012.02.003
- Parsons ES, Stanley GJ, Pyne ALB, et al. Single-molecule kinetics of pore assembly by the membrane attack complex. *Nat Commun.* 2019;10(1):2066. DOI: 10.1038/s41467-019-10058-7
- Bhakdi S, Tranum-Jensen J. C5b-9 assembly: average binding of one C9 molecule to C5b-8 without poly-C9 formation generates a stable transmembrane pore. *J Immunol.* 1986;136(8):2999–3005. DOI: 10.4049/jimmunol.136.8.2999
- Sharp TH, Koster AJ, Gros P. Heterogeneous MAC initiator and pore structures in a lipid bilayer by phase-plate cryo-electron tomography. *Cell Rep.* 2016;15(1):1–8. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.03.002
- Menny A, Sema M, Boyd CM, et al. CryoEM reveals how the complement membrane attack complex ruptures lipid bilayers. *Nat Commun.* 2018;9(1):5316. DOI: 10.1038/s41467-018-07653-5
- Franc V, Yang Y, Heck AJ. Proteoform profile mapping of the human serum complement component C9 revealing unexpected new features of N-, O-, and C-Glycosylation. *Anal Chem.* 2017;89(6):3483–3491. DOI: 10.1021/acs.analchem.6b04527
- Doorduyn DJ, Rooijakkers SHM, Heesterbeek DAC. How the membrane attack complex damages the bacterial cell envelope and kills gram-negative bacteria. *Bioessays.* 2019;41(10):e1900074. DOI: 10.1002/bies.201900074
- Hoover DL, Berger M, Nacy CA, et al. Killing of *Leishmania tropica* amastigotes by factors in normal human serum. *J Immunol.* 1984;132(2):893–897. DOI: 10.4049/jimmunol.132.2.893
- Berends ET, Dekkers JF, Nijland R, et al. Distinct localization of the complement C5b-9 complex on Gram-positive bacteria. *Cell Microbiol.* 2013;15(12):1955–1968. DOI: 10.1111/cmi.12170
- Nakamura M, Okada H, Sasaki H, et al. Quantification of the CD55 and CD59, membrane inhibitors of complement on HIV-1 particles as a function of complement-mediated virolysis. *Microbiol Immunol.* 1996;40(8):561–567. DOI: 10.1111/j.1348-0421.1996.tb01109.x
- Kim SH, Carney DF, Hammer CH, Shin ML. Nucleated cell killing by complement: effects of C5b-9 channel size and extracellular  $\text{Ca}^{2+}$  on the lytic process. *J Immunol.* 1987;138(5):1530–1536. DOI: 10.4049/jimmunol.138.5.1530



33. Nauta AJ, Daha MR, Tijsma O, et al. The membrane attack complex of complement induces caspase activation and apoptosis. *Eur J Immunol.* 2002;32(3):783–792. DOI: 10.1002/1521-4141(200203)32:3<783::AID-IMMU783>3.0.CO;2-Q
34. Kim SH, Carney DF, Papadimitriou JC, Shin ML. Effect of osmotic protection on nucleated cell killing by C5b-9: cell death is not affected by the prevention of cell swelling. *Mol Immunol.* 1989;26(3):323–331. DOI: 10.1016/0161-5890(89)90087-4
35. Pilzer D, Fishelson Z. Mortalin/GRP75 promotes release of membrane vesicles from immune attacked cells and protection from complement-mediated lysis. *Int Immunol.* 2005;17(9):1239–1248. DOI: 10.1093/intimm/dxh300
36. Brown EJ. Interaction of gram-positive microorganisms with complement. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1985;121:159–187. DOI: 10.1007/978-3-642-45604-6\_8
37. Berends ET, Kuipers A, Ravesloot MM, et al. Bacteria under stress by complement and coagulation. *FEMS Microbiol Rev.* 2014;38(6):1146–1171. DOI: 10.1111/1574-6976.12080
38. Morgan BP, Boyd C, Bubeck D. Molecular cell biology of complement membrane attack. *Semin Cell Dev Biol.* 2017;72:124–132. DOI: 10.1016/j.semcdb.2017.06.009
39. O'Hara AM, Moran AP, Würzner R, Orren A. Complement-mediated lipopolysaccharide release and outer membrane damage in *Escherichia coli* J5: requirement for C9. *Immunology.* 2001;102(3):365–372. DOI: 10.1046/j.1365-2567.2001.01198.x
40. Wang Y, Bjes ES, Esser AF. Molecular aspects of complement-mediated bacterial killing. Periplasmic conversion of C9 from a protoxin to a toxin. *J Biol Chem.* 2000;275(7):4687–4692. DOI: 10.1074/jbc.275.7.4687
41. Dankert JR, Esser AF. Complement-mediated killing of *Escherichia coli*: dissipation of membrane potential by a C9-derived peptide. *Biochemistry.* 1986;25(5):1094–1100. DOI: 10.1021/bi00353a023
42. Dankert JR, Esser AF. Bacterial killing by complement. C9-mediated killing in the absence of C5b-8. *Biochem J.* 1987;244(2):393–399. DOI: 10.1042/bj2440393
43. Doorduyn DJ, Heesterbeek DAC, Ruyken M, et al. Polymerization of C9 enhances bacterial cell envelope damage and killing by membrane attack complex pores. *PLoS Pathog.* 2021;17(11):e1010051. DOI: 10.1371/journal.ppat.1010051
44. Heesterbeek DAC, Martin NI, Velthuisen A, et al. Complement-dependent outer membrane perturbation sensitizes Gram-negative bacteria to Gram-positive specific antibiotics. *Sci Rep.* 2019;9(1):3074. DOI: 10.1038/s41598-019-38577-9
45. Murray GL, Attridge SR, Morona R. Inducible serum resistance in *Salmonella typhimurium* is dependent on wzz(fepE)-regulated very long O antigen chains. *Microbes Infect.* 2005;7(13):1296–1304. DOI: 10.1016/j.micinf.2005.04.015
46. Grossman N, Schmetz MA, Foulds J, et al. Lipopolysaccharide size and distribution determine serum resistance in *Salmonella montevideo*. *J Bacteriol.* 1987;169(2):856–863. DOI: 10.1128/jb.169.2.856-863.1987
47. Schneider MC, Exley RM, Ram S, et al. Interactions between *Neisseria meningitidis* and the complement system. *Trends Microbiol.* 2007;15(5):233–240. DOI: 10.1016/j.tim.2007.03.005
48. Pramoonjago P, Kaneko M, Kinoshita T, et al. Role of TraT protein, an anticomplementary protein produced in *Escherichia coli* by R100 factor, in serum resistance. *J Immunol.* 1992;148(3):827–836. DOI: 10.4049/jimmunol.148.3.827
49. Hallström T, Siegel C, Mörgelin M, et al. CspA from *Borrelia burgdorferi* inhibits the terminal complement pathway. *mBio.* 2013;4(4):e00481–13. DOI: 10.1128/mBio.00481-13
50. Sjölander H, Eriksson J, Maudsdotter L, et al. Meningococcal outer membrane protein NhhA is essential for colonization and disease by preventing phagocytosis and complement attack. *Infect Immun.* 2008;76(11):5412–5420. DOI: 10.1128/IAI.00478-08
51. Blom AM, Hallström T, Riesbeck K. Complement evasion strategies of pathogens-acquisition of inhibitors and beyond. *Mol Immunol.* 2009;46(14):2808–2817. DOI: 10.1016/j.molimm.2009.04.025
52. Singh B, Su YC, Riesbeck K. Vitronectin in bacterial pathogenesis: a host protein used in complement escape and cellular invasion. *Mol Microbiol.* 2010;78(3):545–560. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2010.07373.x
53. Wat JM, Foley JH, Krisinger MJ, et al. Polyphosphate suppresses complement via the terminal pathway. *Blood.* 2014;123(5):768–776. DOI: 10.1182/blood-2013-07-515726
54. Zhang Q, Li Y, Tang CM. The role of the exopolyphosphatase PPX in avoidance by *Neisseria meningitidis* of complement-mediated killing. *J Biol Chem.* 2010;285(44):34259–34268. DOI: 10.1074/jbc.M110.154393
55. Umnyakova ES, Pashinskaya LD, Krenev IA, et al. Diseases associated with complement system dysregulation and the prospects of their treatment. *Medical Academic Journal.* 2018;18(3):7–16. (In Russ.) DOI: 10.17816/MAJ1837-16
56. Alper CA. A history of complement genetics. *Exp Clin Immunogenet.* 1998;15(4):203–212. DOI: 10.1159/000019074
57. Wessels MR, Butko P, Ma M, et al. Studies of group B streptococcal infection in mice deficient in complement component C3 or C4 demonstrate an essential role for complement in both innate and acquired immunity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92(25):11490–11494. DOI: 10.1073/pnas.92.25.11490
58. Xu Y, Yu Y, Zhang X, et al. Molecular characterization and expression analysis of complement component 3 in dojo loach (*Misgurnus anguillicaudatus*). *Fish Shellfish Immunol.* 2018;72:484–493. DOI: 10.1016/j.fsi.2017.11.022
59. Kerr AR, Paterson GK, Riboldi-Tunncliffe A, Mitchell TJ. Innate immune defense against pneumococcal pneumonia requires pulmonary complement component C3. *Infect Immun.* 2005;73(7):4245–4252. DOI: 10.1128/IAI.73.7.4245-4252.2005
60. Shokal U, Eleftherianos I. Evolution and function role of complement in cnidarian-dinoflagellate symbiosis and immune challenge in the sea anemone *Aiptasia pallida* of thioester-containing proteins and the complement system in the innate immune response. *Front Immunol.* 2017;8:759. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00759
61. Najafpour B, Cardoso JCR, Canário AVM, Power DM. Specific evolution and gene family expansion of complement 3 and regulatory factor H in fish. *Front Immunol.* 2020;11:568631. DOI: 10.3389/fimmu.2020.568631
62. Poole AZ, Kitchen SA, Weis VM. The role of complement in cnidarian-dinoflagellate symbiosis and immune challenge in the sea anemone *Aiptasia pallida*. *Front Microbiol.* 2016;7:519. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00519
63. Wang Z, Liang X, Li G, et al. Molecular characterization of complement component 3 (c3) in the pearl oyster *Pinctada fucata* improves our understanding of the primitive complement system in bivalve. *Front Immunol.* 2021;12:652805. DOI: 10.3389/fimmu.2021.652805

64. Peronato A, Drago L, Rothbacher U, et al. Complement system and phagocytosis in a colonial protochordate. *Dev Comp Immunol*. 2020;103:103530. DOI: 10.1016/j.dci.2019.103530
65. Elvington M, Liszewski MK, Atkinson JP. Evolution of the complement system: from defense of the single cell to guardian of the intravascular space. *Immunol Rev*. 2016;274(1):9–15. DOI: 10.1111/imr.12474
66. Nordahl EA, Rydengård V, Nyberg P, et al. Activation of the complement system generates antibacterial peptides. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101(48):16879–16884. DOI: 10.1073/pnas.0406678101
67. Wu M, Jia BB, Li MF. Complement C3 and activated fragment C3a are involved in complement activation and anti-bacterial immunity. *Front Immunol*. 2022;13:813173. DOI: 10.3389/fimmu.2022.813173
68. Hugli TE. Human anaphylatoxin (C3a) from the third component of complement. Primary structure. *J Biol Chem*. 1975;250(21):829–8301. DOI: 10.1016/s0021-9258(19)40758-8
69. Klos A, Tenner AJ, Johswich KO, et al. The role of the anaphylatoxins in health and disease. *Mol Immunol*. 2009;46(14):2753–2766. DOI: 10.1016/j.molimm.2009.04.027
70. Peng Q, Li K, Sacks SH, Zhou W. The role of anaphylatoxins C3a and C5a in regulating innate and adaptive immune responses. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2009;8(3):236–246. DOI: 10.2174/187152809788681038
71. Zipfel PF, Reuter M. Complement activation products C3a and C4a as endogenous antimicrobial peptides. *Int J Pept Res Ther*. 2009;15:87–95. DOI: 10.1007/s10989-009-9180-5
72. Zhang XJ, Zhong YQ, Ma ZY, et al. Insights into the antibacterial properties of complement peptides C3a, C4a, and C5a across vertebrates. *J Immunol*. 2022;209(12):2330–2340. DOI: 10.4049/jimmunol.2101019
73. Pasupuleti M, Walse B, Nordahl EA, et al. Preservation of antimicrobial properties of complement peptide C3a, from invertebrates to humans. *J Biol Chem*. 2007;282(4):2520–2528. DOI: 10.1074/jbc.M607848200
74. Sonesson A, Ringstad L, Nordahl EA, et al. Antifungal activity of C3a and C3a-derived peptides against *Candida*. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1768(2):346–353. DOI: 10.1016/j.bbame.2006.10.017
75. Pasupuleti M, Walse B, Svensson B, et al. Rational design of antimicrobial C3a analogues with enhanced effects against *Staphylococci* using an integrated structure and function-based approach. *Biochemistry*. 2008;47(35):9057–9070. DOI: 10.1021/bi800991e
76. Ringstad L, Andersson Nordahl E, Schmidtchen A, Malmsten M. Composition effect on peptide interaction with lipids and bacteria: variants of C3a peptide CNY21. *Biophys J*. 2007;92(1):87–98. DOI: 10.1529/biophysj.106.088161
77. Gao S, Cui Z, Zhao MH. The complement C3a and C3a receptor pathway in kidney diseases. *Front Immunol*. 2020;11:1875. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01875
78. Ganu VS, Müller-Eberhard HJ, Hugli TE. Factor C3f is a spasmogenic fragment released from C3b by factors I and H: the heptadeca-peptide C3f was synthesized and characterized. *Mol Immunol*. 1989;26(10):939–948. DOI: 10.1016/0161-5890(89)90112-0
79. Pozolotin VA, Umyakova ES, Kopeykin PM, et al. Evaluation of antimicrobial activity of the C3f peptide, a derivative of human C3 protein. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2021;47(3):741–748. DOI: 10.1134/S1068162021030158
80. Wang H, Liu M. Complement C4, infections, and autoimmune diseases. *Front Immunol*. 2021;12:694928. DOI: 10.3389/fimmu.2021.694928
81. Coss SL, Zhou D, Chua GT, et al. The complement system and human autoimmune diseases. *J Autoimmun*. 2022;102979. DOI: 10.1016/j.jaut.2022.102979
82. Zhou D, King EH, Rothwell S, et al. Low copy numbers of complement C4 and C4A deficiency are risk factors for myositis, its subgroups and autoantibodies. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(2):235–245. DOI: 10.1136/ard-2022-222935
83. Yang Y, Chung EK, Zhou B, et al. The intricate role of complement component C4 in human systemic lupus erythematosus. *Curr Dir Autoimmun*. 2004;7:98–132. DOI: 10.1159/000075689
84. Nonaka M, Kimura A. Genomic view of the evolution of the complement system. *Immunogenetics*. 2006;58(9):701–713. DOI: 10.1007/s00251-006-0142-1
85. Gorski JP, Hugli TE, Müller-Eberhard HJ. C4a: the third anaphylatoxin of the human complement system. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1979;76(10):5299–5302. DOI: 10.1073/pnas.76.10.5299
86. Barnum SR. C4a: An anaphylatoxin in name only. *J Innate Immun*. 2015;7(4):333–339. DOI: 10.1159/000371423
87. Laursen NS, Magnani F, Gottfredsen RH, et al. Structure, function and control of complement C5 and its proteolytic fragments. *Curr Mol Med*. 2012;12(8):1083–1097. DOI: 10.2174/156652412802480925
88. Schatz-Jakobsen JA, Yatime L, Larsen C, et al. Structural and functional characterization of human and murine C5a anaphylatoxins. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*. 2014;70(Pt6):1704–1717. DOI: 10.1107/S139900471400844X
89. Hughes AL. Phylogeny of the C3/C4/C5 complement-component gene family indicates that C5 diverged first. *Mol Biol Evol*. 1994;11(3):417–425. DOI: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a040123
90. Xu Y, Narayana SV, Volanakis JE. Structural biology of the alternative pathway convertase. *Immunol Rev*. 2001;180:123–135. DOI: 10.1034/j.1600-065x.2001.1800111.x
91. Li X, Sun L. A teleost complement factor Ba possesses antimicrobial activity and inhibits bacterial infection in fish. *Dev Comp Immunol*. 2017;71:49–58. DOI: 10.1016/j.dci.2017.01.021
92. Volanakis JE, Narayana SV. Complement factor D, a novel serine protease. *Protein Sci*. 1996;5(4):553–564. DOI: 10.1002/pro.5560050401
93. Fishelson Z, Pangburn MK, Müller-Eberhard HJ. C3 convertase of the alternative complement pathway. Demonstration of an active, stable C3b, Bb (Ni) complex. *J Biol Chem*. 1983;258(12):7411–7415. DOI: 10.1016/s0021-9258(18)32194-x
94. Ding M, Fan J, Wang W, et al. Molecular characterization, expression and antimicrobial activity of complement factor D in *Megalobrama amblycephala*. *Fish Shellfish Immunol*. 2019;89:43–51. DOI: 10.1016/j.fsi.2019.03.031
95. Lachmann PJ. The story of complement factor I. *Immunobiology*. 2019;224(4):511–517. DOI: 10.1016/j.imbio.2019.05.003
96. Lachmann PJ, Müller-Eberhard HJ. The demonstration in human serum of “conglutinin-activating factor” and its effect on the third component of complement. *J Immunol*. 1968;100(4):691–698. DOI: 10.4049/jimmunol.100.4.691
97. Nakao M, Hisamatsu S, Nakahara M, et al. Molecular cloning of the complement regulatory factor I isotypes from the common carp (*Cyprinus carpio*). *Immunogenetics*. 2003;54(11):801–806. DOI: 10.1007/s00251-002-0518-9

98. Xiang J, Li X, Chen Y, et al. Complement factor I from flatfish half-smooth tongue (*Cynoglossus semilaevis*) exhibited anti-microbial activities. *Dev Comp Immunol*. 2015;53(1):199–209. DOI: 10.1016/j.dci.2015.06.010
99. Jia BB, Jin CD, Li MF. The trypsin-like serine protease domain of paralichthys olivaceus complement factor I regulates complement activation and inhibits bacterial growth. *Fish Shellfish Immunol*. 2020;97:18–26. DOI: 10.1016/j.fsi.2019.12.019
100. Rother RP, Rollins SA, Mojcik CF, et al. Discovery and development of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Nat Biotechnol*. 2007;25(11):1256–1264. DOI: 10.1038/nbt1344
101. Konar M, Granoff DM. Eculizumab treatment and impaired opsonophagocytic killing of meningococci by whole blood from immunized adults. *Blood*. 2017;130(7):891–899. DOI: 10.1182/blood-2017-05-781450
102. McNamara LA, Topaz N, Wang X, et al. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (soliris) despite receipt of meningococcal vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(27):734–737. DOI: 10.15585/mmwr.mm6627e1
103. Barnum SR. Therapeutic inhibition of complement: well worth the risk. *Trends Pharmacol Sci*. 2017;38(6):503–505. DOI: 10.1016/j.tips.2017.03.009

### Информация об авторах / Information about the authors

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия  
Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия  
Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Екатерина Васильевна Егорова — практикант лаборатории общей патологии отдела общей патологии и патологической физиологии; студент бакалавриата биологического факультета.  
E-mail: egorova.ekaterina@internet.ru

Никита Николаевич Оборин — лаборант лаборатории противоопухолевых пептидных препаратов отдела общей патологии и патологической физиологии; студент магистратуры биологического факультета.  
E-mail: obnn29@gmail.com

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия  
Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

Илья Анатольевич Крнев — младший научный сотрудник лаборатории общей патологии отдела общей патологии и патологической физиологии, аспирант.  
E-mail: il.krenevv13@yandex.ru

Михаил Николаевич Берлов — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории общей патологии отдела общей патологии и патологической физиологии.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-0467>;  
ResearcherID: O-1283-2014;  
Scopus Author ID: 6505880084;  
eLibrary SPIN: 9006-6127;  
e-mail: berlov.mn@iemspb.ru

Ekaterina V. Egorova — Trainee in the General Pathology Laboratory, Department of General Pathology and Pathological Physiology; Undergraduate student in the Faculty of Biology.  
E-mail: egorova.ekaterina@internet.ru

Nikita N. Oborin — Laboratory Technician, Laboratory of Antitumour Peptide Drugs, Department of General Pathology and Pathological Physiology; Master's student in the Faculty of Biology.  
E-mail: obnn29@gmail.com

Ilya A. Krenev — Junior Research Associate in the General Pathology Laboratory, Department of General Pathology and Pathological Physiology, PhD student.  
E-mail: il.krenevv13@yandex.ru

Mikhail N. Berlov — Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Associate in the General Pathology Laboratory, Department of General Pathology and Pathological Physiology.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-0467>;  
ResearcherID: O-1283-2014;  
Scopus Author ID: 6505880084;  
eLibrary SPIN: 9006-6127;  
e-mail: berlov.mn@iemspb.ru

### ✉ Контактное лицо / Corresponding author

Михаил Николаевич Берлов / Mikhail N. Berlov  
Адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12  
Address: 12 Academician Pavlov St., Saint Petersburg, 197022, Russia  
E-mail: berlov.mn@iemspb.ru