

DOI: 10.7868/S0041377118090035

## РАКОВО-ТЕСТИКУЛЯРНЫЕ АНТИГЕНЫ — СЕМЕНОГЕЛИНЫ 1 И 2: ФУНКЦИИ В РЕПРОДУКТИВНОМ ПРОЦЕССЕ И ОНКОГЕНЕЗЕ

© А. И. Кизенко, О. А. Федорова, А. А. Дакс, А. В. Петухов,  
Н. А. Барлев, О. Ю. Шувалов\*

*Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064;*

*\* электронный адрес: oleg8988@mail.ru*

Семеновелины (СГ) 1 и 2 являются основными белковыми компонентами семенной жидкости человека. Они участвуют в функционировании репродуктивной системы организма, защищая сперматозоиды от бактерий и регулируя их подвижность и созревание. При этом СГ являются раково-тестикулярными антигенами, так как часто детектируются в злокачественных новообразованиях различного генезиса. Их функции в опухолевых клетках в настоящее время неизвестны. В данном обзоре мы суммируем информацию об известных функциях СГ в репродуктивных тканях, а также имеющиеся данные об их экспрессии в других нормальных тканях и злокачественных новообразованиях различного генезиса. На основе обобщений мы анализируем возможные функции СГ в неопластических клетках.

Ключевые слова: раково-тестикулярные антигены, семеновелины 1 и 2, семенные пузырьки, опухолевые клетки

Принятые сокращения: а. о. — аминокислотные остатки, ОАА — опухолеассоциированные антигены, ОСА — опухолеспецифические антигены, ПСА — простатоспецифический антиген, РТА — раково-тестикулярные антигены, СГ — семеновелины, ХМЛ — хронический миелобластный лейкоз, ХЛЛ — хронический лимфобластный лейкоз, РСИ — ингибиторный белок (protein C inhibitor).

Раково-тестикулярные антигены (РТА) уже давно привлекают внимание исследователей как прогностические онкомаркеры (da Silva et al., 2017) и как мишени для иммунотерапии злокачественных новообразований (Gjerstorff et al., 2015). В норме многие РТА экспрессируются преимущественно в зародышевых клетках мужского организма. При этом они часто экспрессируются в злокачественных новообразованиях различного генезиса, в связи с чем их относят к опухолевым антигенам. Таким образом, многие РТА являются иммуногенными маркерами опухолевых клеток, что делает их ценными мишенями для противоопухолевых вакцин и терапии с использованием перепрограммированных Т-клеток (химерных-антигенных рецепторов) (Krishanadas et al., 2013).

Белки семеновелины (СГ) 1 и 2 относятся к РТА. Они являются основными белками семенной жидкости человека и главным образом экспрессируются железистым эпителием семенных пузырьков и рядом других тканей, принимающих участие в обеспечении половой функции организма (de Lamirande, 2007). Хорошо описано несколько их функций — регуляция подвижности сперматозоидов и процесса их капацитации, антибактериальная защита сперматозоидов, а также регуляция цинкового гомеостаза.

СГ 1 и 2 имеют высокую гомологию (78 %), но при этом практически вся имеющаяся в литературе информация о роли СГ в репродуктивных процессах касается

СГ 1. Интересно, что СГ экспрессируются помимо репродуктивных органов и в ряде других тканей — сетчатке, эпителии желудочно-кишечного тракта, скелетных мышцах, тканях ЦНС (Lundwall et al., 2002) и др. Кроме того, СГ встречаются в различных злокачественных новообразованиях человека. При этом, за исключением рака простаты, в литературе отсутствуют данные о функциональной роли СГ в неопластических клетках.

Ниже мы суммируем информацию об известных функциях СГ в репродуктивных тканях, а также данные об их экспрессии в других нормальных тканях и злокачественных новообразованиях различного генезиса. На основе обобщений мы анализируем возможные функции СГ в неопластических клетках.

### Раково-тестикулярные антигены

Опухолевые клетки различного генезиса экспонируют на своей поверхности и экскретируют в кровотоке различные антигены, которые могут распознаваться иммунной системой с последующей эрадикацией таких клеток. Таким образом может быть сформирован специфический противоопухолевый иммунный ответ.

Данное свойство лежит в основе создания противоопухолевых вакцин, направленных на активацию у пациентов специфичного противоопухолевого иммунитета.

При этом иммунный ответ на опухолевые антигены варьирует и часто оказывается недостаточно эффективным вследствие наличия в опухолях целого ряда механизмов ускользания и защиты от иммунного ответа.

Опухолевые антигены можно подразделить на две группы — опухолеспецифические (ОСА) и опухолеассоциированные (ОАА) антигены. ОСА представлены уникальными антигенами, характерными только для неопластических клеток. К подобным антигенам, например, относится хорошо известный химерный белок BCR-ABL, который является своеобразным маркером клеток острого миелобластного лейкоза.

Наиболее широко представленными опухолевыми антигенами является группа ОАА. К ним относятся антигены, которые часто презентированы на поверхности опухолевых клеток, но также презентуются клетками ряда нормальных тканей. Одной из групп ОСА и являются раково-тестикулярные антигены (РТА), к которым относятся белки, синтезирующиеся в первую очередь в тканях яичка (сперматогониях, сперматиде и сперматозоидах), а также в трофобласте и плаценте (Simpson et al., 2005). Кроме того, экспрессию этих белков отмечают в неопластических тканях различного генезиса (Hofmann et al., 2005; Caballero, Chen, 2012). Она часто ассоциирована с низкодифференцируемыми опухолями и неблагоприятным прогнозом выживаемости для пациентов (Gure et al., 2005; Andrade et al., 2008; Costa et al., 2009).

Основными признаками, в соответствии с которыми антигены относят к группе РТА, являются преимущественная экспрессия генов РТА в зародышевых клетках яичка, их частая экспрессия в неопластических клетках, а также частая локализация соответствующих генов в X-хромосоме (Fratta et al., 2011). Таким образом, в группу РТА включают белки, которые часто обнаруживаются в злокачественных клетках; при этом в норме их экспрессия, как правило, наблюдается преимущественно в зародышевых клетках. Не все эти белки способны вызывать иммунный ответ, но их тем не менее объединяют термином РТА.

В настоящее время собрана база данных РТА (<http://www.cta.lncc.br/>), которая насчитывает 204 гена из более чем 100 семейств, содержит данные об уровне экспрессии мРНК, белках, а также их иммуногенности (Almeida et al., 2009). РТА могут быть разделены на две группы — локализованные в X-хромосоме (X-РТА) и распределенные по всему остальному геному (не-X-РТА). Генам X-РТА свойственна многокопийность, вместе они занимают около 10 % X-хромосомы и, как правило, образуют в хромосоме кластеры (Stevenson et al., 2007). Гены X-РТА составляют около половины всех РТА. Они часто образуют мультигенные семейства. Гены не-X-РТА, напротив, распределены по всему геному и чаще всего представлены однокопийными генами. X-РТА чаще всего экспрессируются в сперматогониях, в то время как не-X-РТА преимущественно экспрессируются на более поздних стадиях дифференциации зародышевых клеток — в сперматоцитах (Simpson et al., 2005).

### СГ 1 и 2: структура и известные функции в репродуктивном процессе

СГ 1 и 2 являются основными белками семенной жидкости, которые наряду с фибронектином создают гелеобразную структуру эякулированного семени и состав-

ляют 20—40 % ее объема (Lilja et al., 1989; de Lamirande, 2007). Они синтезируются и секретируются главным образом железистым эпителием семенных пузырьков. Есть данные о том, что мРНК СГ детектируется также в эпидидимисе, семявыносящем протоке и предстательной железе, однако функциональная роль этих белков в перечисленных органах на сегодняшний день неизвестна.

Гены, кодирующие СГ, локализованы в длинном плече 20-й хромосомы и содержат 3 экзона. Первый экзон кодирует сигнальный пептид, второй — основную часть белка, третий — 3'-нетранслируемую область. В то время как первый и третий экзоны СГ 1 и 2 очень консервативны между собой, вторые экзоны различаются по структуре. СГ имеют 78 % гомологии на уровне белка.

СГ 1 синтезируется в виде предшественника размером 461 а. о. (рис. 1, а) и далее процессируется до 439 а. о. путем отрезания гидрофобного аминоконцевого сигнального пептида (Lilja, 1990). Таким образом, секретируемый СГ 1 имеет мол. массу 52 кДа. В свою очередь СГ 2 также синтезируется в виде предшественника размером 582 а. о. (рис. 1, б) с последующим отщеплением аминоконцевого сигнального пептида (Lilja, Lundwall, 1992; Kise et al., 1996). Секретируемый СГ 2 состоит из 559 а. о., его мол. масса может составлять 71 или 76 кДа. СГ 2 с мол. массой 71 кДа соответствует нативному белку, в то время как половина всего секретируемого СГ 2 имеет N-гликозилированный аспарагин в позиции 272 (рис. 1, б), что соответствует мол. массе 76 кДа (Kise et al., 1996).

СГ и продукты их протеолиза выполняют ряд важных функций в семенной жидкости. В частности, они регулируют подвижность (Robert et al., 1997; de Lamirande, 2007) и капацитацию сперматозоидов (de Lamirande et al., 2001), а также осуществляют антибактериальную защиту (Bourgeon et al., 2004). Хотя СГ 1 и 2 высокогомологичны, практически вся имеющаяся в литературе информация о роли СГ в репродуктивных процессах касается только СГ 1. Функциональная же роль СГ 2 остается малоизученной даже в репродуктивном процессе.

Семенная жидкость представляет собой смесь секрета семенных пузырьков, секрета предстательной железы и сперматозоидов, приходящих из придатка яичка (Rodriguez-Martinez et al., 2011). Принято считать, что основной функцией СГ 1 является обеспечение коагуляции сперматозоидов — уплотнения семенной жидкости сразу после эякуляции. Затем со временем происходит постепенное снижение ее вязкости. Считается, что коагуляция препятствует потере сперматозоидов во влагалище, а последующее ее разжижение обеспечивает их продвижение в шейке матки (de Lamirande, 2007).

При эякуляции СГ, входящие в состав секрета семенных пузырьков, и в меньшей степени фибронектин за счет нековалентных взаимодействий и дисульфидных мостиков образуют матрицу, препятствующую движению сперматозоидов к яйцеклетке (Lilja et al., 1989; Robert et al., 1996; Lwaleed et al., 2004). Таким образом, нативный СГ 1 ингибирует подвижность сперматозоидов. В течение последующих 5—15 мин происходят протеолитическая деградация СГ 2, разжижение эякулята и высвобождение сперматозоидов, которые затем устремляются к яйцеклетке. Протеолиз СГ 1 осуществляется главным образом сериновой протеазой — простатоспецифическим антигеном (ПСА), которая входит в состав секрета предстательной железы и обладает химотрипсин-подобной протеолитической активностью (Robert et al., 1997).

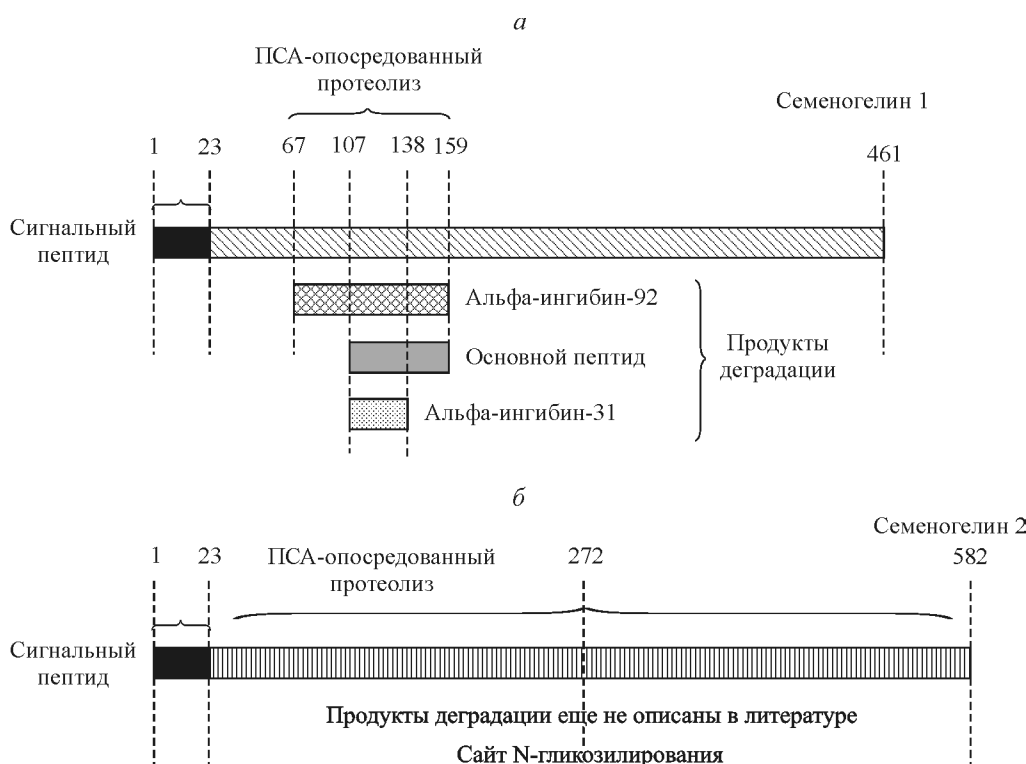


Рис. 1. Расположение сайтов протеолитического расщепления семеногелинов 1 (а) и 2 (б) с указанием основных функциональных пептидов — продуктов расщепления. ПСА — простатоспецифический антиген.

На сегодняшний день определены три функциональных пептида (рис. 1, а), получаемых в результате протеолитической деградации СГ 1, — альфа-ингибин-92, альфа-ингибин-31 (Li et al., 1985) и базовый белок семенной жидкости (Lilja, Jeppsson, 1985). С использованием мышиной модели показано, что альфа-ингибин-92 и альфа-ингибин-31 ингибируют секрецию гипофизарного фолликулостимулирующего гормона (Li et al., 1985).

Имеющиеся в литературе данные указывают на то, что СГ 2 тоже является субстратом для ПСА и соответственно претерпевает фрагментацию (Lilja, Laurell, 1984; Kise et al., 1996). Однако соответствующие пептиды, образующиеся в результате ПСА-зависимого расщепления СГ 2, в настоящее время не описаны.

Регуляция процесса деградации СГ 1 осуществляется белком PCI (protein C inhibitor) (рис. 2), который помимо СГ 1, также связывается с ПСА (Suzuki et al., 2007). СГ 1 имеет одинаковое сродство как к PCI, так и к ПСА, а процесс образования соответствующих белковых комплексов обусловлен физиологическими особенностями и зависит от уровня pH, ионной силы, наличия гепарин-подобных белков, отрицательно заряженного декстран сульфата и дивалентных катионов (в частности, цинка) (de Lamirande, 2007). Комплекс PCI с СГ 1 формируется еще до эякуляции в семенных пузырьках (рис. 2), что препятствует протеолитической деградации СГ 1. По мере продвижения секрета семенных пузырьков по протокам во время эякуляции PCI перестает взаимодействовать с СГ 1 и связывается с ПСА, который в свою очередь приобретает протеолитическую активность и расщепляет СГ 1 на функциональные олигопептиды. Комплекс PCI—СГ 1 образуется при низких концентрациях ионов цинка в семенных пузырьках (0.86 мМ), а затем распадается в

семенной жидкости за счет возрастания концентрации ионов цинка (6.2 мМ) (de Lamirande, 2007).

Протеолитическая активность ПСА в семенной жидкости ингибируется ионами цинка, в то время как одним из свойств СГ 1 является способность к хелатированию этих ионов (рис. 2). При эякуляции после связывания СГ 1 цинка ПСА приобретает способность к протеолизу и начинает расщеплять СГ 1 на функциональные олигопептиды (de Lamirande, 2007). Также показано, что PCI может образовывать комплексы с ПСА, тем самым, скорее всего, препятствуя проявлению его протеолитической активности. Однако доля таких комплексов в семенной жидкости невелика.

В СГ-опосредованной регуляции подвижности сперматозоидов важное значение также отводится белку эпину — ингибитору сериновых протеаз, изначально выделенному из эпидидимиса. Он синтезируется и экскретируется клетками Сертоли в яичках, а также эпителиальными клетками эпидидимиса (O’Rand et al., 2007). Эпипин взаимодействует с белковым комплексом, находящимся на поверхности сперматозоидов. Этот комплекс состоит из лакотрансферрина, кластерина, СГ 1 и соответственно эпипина (Mitra et al., 2010). Показано, что эпипин выполняет функцию рецептора для СГ 1 и что их взаимодействие крайне важно для СГ-опосредованного ингибирования подвижности сперматозоидов. Считается, что в этом случае эпипин регулирует деградацию СГ 1 за счет негативного влияния на активность ПСА (Mitra et al., 2010). Кроме того, показано, что взаимодействие СГ 1 с эпипином на поверхности сперматозоидов приводит к снижению внутриклеточного pH и отсутствию осцилляции внутриклеточного кальция, что в итоге препятствует подвижности сперматозоидов (O’Rand, Windgren, 2012).

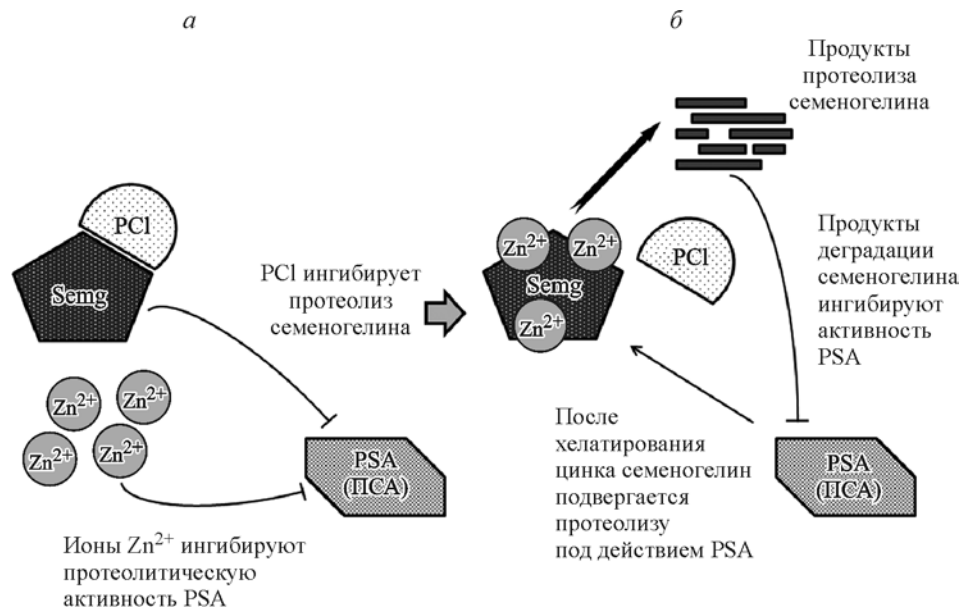


Рис. 2. Регуляция протеолиза семеногелина в семенных пузырьках (а) и после эякуляции (б).  
*Semg* — семеногелин, *PSA* — простатоспецифический антиген, *PCI* — ингибиторный белок (protein C inhibitor).

Таким образом, негативная регуляция подвижности сперматозоидов осуществляется как путем участия СГ 1 в образовании матрикса, препятствующего их подвижности, так и за счет неизвестных пока сигнальных каскадов, инициируемых после взаимодействия с эпнином и ведущих к изменению внутриклеточного рН и кальциевых волн.

По-видимому, еще одной функцией СГ 1 является подавление преждевременной капацитации сперматозоидов (de Lamirande et al., 2001). Капацитация представляет собой процесс созревания сперматозоидов в половых путях самки, в результате чего спермий приобретает способность проникать в яйцеклетку. Показано, что СГ 1 приводит к ингибированию оплодотворяющей способности спермиев за счет подавления активных форм кислорода, генерация которых крайне важна для капацитации. Однако после попадания в половые пути самки происходит процессинг СГ 1 и капацитация становится возможной (de Lamirande, Lamothe, 2010).

В экспериментах *in vitro* показано, что очищенные СГ 1 и 2 способствуют активации тестикулярной гиалуронидазы быка и человека (Mandal, Bhattacharyya, 1995). Гиалуронидаза выделяется акросомой сперматозоидов с целью гидролиза гиалуронана, составляющего значительную часть межклеточного матрикса. Таким образом, активация гиалуронидазы способствует слиянию гамет. Тем не менее роль СГ в данном процессе *in vivo* остается неизученной.

Еще одной функцией СГ 1 является антибактериальная защита сперматозоидов. Сам по себе СГ 1 обладает антибактериальной активностью (Bourgeon et al., 2004), однако продукты его процессинга, опосредованного ПСА (Edström et al., 2008; Zhao et al., 2008), характеризуются значительно более ярко выраженной противомикробной активностью в отношении различных бактериальных штаммов.

Таким образом, СГ участвуют в обеспечении репродуктивной функции организма, защищая сперматозоиды от бактерий и регулируя их подвижность и созревание.

### Экспрессия СГ в нормальных тканях и в опухолях

Как уже упоминалось выше, СГ синтезируются главным образом в зародышевых тканях. Однако рядом исследовательских групп показано присутствие как мРНК, так и самих белков в нормальных тканях (Lundwall et al., 2002; Johnson et al., 2006). В частности, транскрипты генов СГ обнаружены в семенных пузырьках, семенных протоках, простате, придатках, трахее, слюнных и молочной железах, а также в коже (Lundwall et al., 2002). При этом органы желудочно-кишечного тракта преимущественно экспрессируют СГ 1, в то время как в почках и яичке преимущественно обнаружен транскрипт, кодирующий СГ 2. Согласно результатам иммуногистохимического анализа, СГ найдены и в базальном, и в люминальном слоях эпителия. Кроме того, СГ детектированы в скелетных мышцах, сетчатке глаза и в тканях центральной нервной системы (Lundwall et al., 2002). Таким образом, по-видимому, СГ могут экспрессироваться производными всех трех зародышевых листков, при этом их экспрессия не ограничивается эпителиальными тканями.

Иммуногистохимическим методом показано, что опухоли предстательной железы значительно чаще содержат оба СГ, чем окружающие их здоровые ткани (Canacci et al., 2012). При этом отмечается обратная корреляция экспрессии СГ 2 и оценки опухоли по шкале Глисона, что свидетельствует об ассоциации СГ 2 с более дифференцированными опухолями. В то же время в соответствии с кривыми выживаемости Каплана—Мейера комбинация высокого уровня экспрессии СГ 1 и низкого уровня экспрессии СГ 2 ассоциирована с низкой выживаемостью пациентов (Canacci et al., 2012).

Показано также, что в карциномах предстательной железы наблюдается преимущественно ядерная локализация СГ 1 по сравнению с окружающими здоровыми тканями (Izumi et al., 2012). Другие исследователи показали, что СГ 1 способствует росту андроген-чувствительных клеток рака простаты, являясь цинкзависимым коак-

тиватором андрогенового рецептора (Ishiguro et al., 2015). Кроме того, СГ 1 защищает опухолевые клетки простаты от цинкопосредованной цитотоксичности. Таким образом, имеющиеся литературные данные могут указывать на различие в функциях СГ 1 и СГ 2 при раке простаты.

Однако имеются данные о положительной ассоциации СГ 1 с выживаемостью пациентов в случае карциномы почки. В соответствии с ними, экспрессию СГ 1 значительно чаще детектировали в злокачественных опухолях по сравнению с доброкачественными и соответствующими нормальными тканями (Zhang et al., 2014). Кроме того, наблюдалась обратная корреляция между экспрессией СГ 1 и стадией развития опухолей. В соответствии с кривыми выживаемости Каплана—Мейера низкий уровень СГ 1 ассоциирован с неблагоприятным исходом для пациентов (Zhang et al., 2014). Таким образом, эти данные свидетельствуют об онкосупрессорных свойствах СГ 1 в случае почечных карцином.

Показано, что СГ 1 экспрессируется опухолевыми клетками при хроническом миелобластном (ХМЛ) и хроническом лимфобластном (ХЛЛ) лейкозах, а также при миеломах (Zhang et al., 2003). При этом экспрессия СГ 1 в клетках миеломы повышается в присутствии ИЛ-4 и ИЛ-6 (Zhang et al., 2008).

СГ 1 и 2 детектированы в ряде клеточных линий рака легкого и меланомы человека (Rodrigues et al., 2001). Иммуногистохимический анализ показал экспрессию СГ в 12 из 13 образцов сквомозноклеточной карциномы и аденокарциномы легкого. Кроме того, согласно данным иммуноферментного анализа, у пациентов с немелкоклеточным раком легкого СГ могут присутствовать и в сыворотке крови (Berti et al., 2005), что свидетельствует о возможности их потенциального применения в качестве биомаркеров для диагностики онкологических заболеваний.

### Потенциальные биологические функции СГ в злокачественных клетках

Таким образом, о функциях СГ, преимущественно СГ 1, известно только в контексте размножения, а информация о функциях СГ в злокачественных новообразованиях практически отсутствует. Исключение составляет единственное исследование, в котором показано, что в клетках рака предстательной железы СГ 1 является коактиватором андрогенового рецептора и защищает клетки от цинкопосредованной цитотоксичности (Zhang et al., 2014).

При этом литературные данные, описанные в предыдущем разделе, свидетельствуют о частой встречаемости экспрессии СГ в злокачественных новообразованиях различного генезиса. Поскольку СГ относятся к РТА и в норме экспрессируются прежде всего в половых клетках, является правомерным вопрос: выполняют СГ какие-либо функции в опухолевых клетках или же их наличие там является следствием нарушений общего профиля экспрессии генов? Ведь хорошо известно, что опухолевые клетки, особенно низкодифференцированные, часто экспрессируют паттерн генов, схожий с эмбриональными стволовыми клетками (Old, 2007; Ben-Porath et al., 2008; Sofre et al., 2017). Имеющиеся литературные данные наводят на мысль о том, что хотя экспрессия СГ и может быть следствием включения «эмбрионального» паттерна экспрессии генов, сами СГ могут играть определенную роль в жизнедеятельности неопластических клеток.

Так, предшественники половых клеток, как и клетки трофобласта, имеют много общего с опухолевыми клетками (Cjerstorff et al., 2015). Например, в процессе заселения зачатков гонад герминогенные клетки очень подвижны и обладают способностью инвазировать ткани (Mamsen et al., 2013). Также в процессе сперматогенеза сперматогонии на протяжении жизни поддерживают пролиферативную активность. В свою очередь клетки трофобласта способны инвазировать эндометрий и активно пролиферировать, образуя собой часть плаценты. Все это очень схоже со свойствами опухолевых клеток. Таким образом, неопластические клетки очень схожи с зародышевыми половыми клетками (Old, 2007; Sofre et al., 2017), и с данной точки зрения можно объяснить, почему они экспрессируют схожий паттерн генов.

Интересно также отметить, что для ряда РТА показаны функции в опухолевых клетках. В частности, они могут способствовать пролиферации (SSX2 и CAGE), геномной нестабильности (FMR1NB, NXF2 и SSX2), защите от апоптоза (MAGE-A, MAGE-B, MAGE-C, CAGE и PAGE4), индукции ангиогенеза (CAGE), инвазии и метастазированию (MAGE-C2) (Cjerstorff et al., 2015).

Частая экспрессия СГ в злокачественных клетках может также косвенно указывать на их потенциальные функции в рамках онкогенеза. Ведь из описанного выше известно, что в половых клетках СГ регулируют подвижность (создают гелеобразный матрикс, активируют гиалуроназу), являются сквенджером активных форм кислорода при капацитации, а также участвуют в гомеостазе цинка. Эти функции могут иметь место и в неопластических клетках. Так, подвижность опухолевых клеток лежит в основе инвазии и метастазирования (Riggi et al., 2017). В то же время быстро пролиферирующие раковые клетки находятся в состоянии конститутивного окислительного стресса (Sosa et al., 2013). При этом цинк способен оказывать сильное токсическое воздействие на опухолевые клетки различного генезиса по сравнению с нормальными клетками; кроме того, часто концентрация ионов цинка в опухолевых тканях снижена (Costello et al., 2017). Таким образом, уже известные функции СГ могут использоваться опухолевыми клетками для поддержания своей жизнедеятельности. Однако каждый из этих потенциальных молекулярных механизмов требует отдельного изучения.

Помимо этого, СГ могут быть свойственны и другие, неизвестные пока функции. Так, например, согласно базе данных BioGrid (<https://thebiogrid.org/>), СГ взаимодействуют более чем с двадцатью различными белками, среди которых есть регуляторы клеточного цикла, апоптоза и т. д. Функциональная роль взаимодействия СГ с данными белками неизвестна и требует изучения. Важным является и тот факт, что, например, для сперматозоидов показана ядерная локализация СГ (Izumi et al., 2012), роль которой также неясна. Это может косвенно указывать на наличие еще неизвестных функций данных белков.

### Заключение

Все вышеописанное свидетельствует о том, что СГ являются РТА, экспрессируемыми неопластическими клетками различного генезиса. При этом их биологическая роль изучена исключительно в контексте репродуктивной функции организма. В связи с этим важно задать вопрос о функциях СГ в злокачественных клетках.

Претерпевают ли они в таком случае процессинг и зависят ли их функции в раковых клетках от протеаз? К каким молекулярно-фенотипическим изменениям приводит экспрессия СГ в опухолевых клетках? Каковы молекулярные механизмы, опосредующие это влияние? Ответы на эти вопросы помогут прояснить функциональную роль СГ в онкогенезе.

Также крайне важным остается вопрос об иммуногенности СГ и их возможной роли в противоопухолевом иммунном ответе. Показано, что в ряде случаев ХМЛ и ХЛЛ, экспрессирующих СГ 1, у пациентов детектированы антитела, специфичные к СГ 1 (Zhang et al., 2003). Таким образом, у онкобольных, в опухолях которых наблюдают экспрессию СГ, может иметь место иммунный ответ против этих белков, вносящий свой вклад в уничтожение опухолевых клеток Т-лимфоцитами. При этом в другой работе (Matsushita et al., 2003) показано, что СГ 1 может подавлять пролиферацию лимфоцитов периферической крови и продукцию иммуноглобулинов. Таким образом, СГ потенциально могут принимать участие в противоопухолевом иммунном ответе. Поэтому оценка экспрессии СГ в крови и опухолях онкобольных, а также изучение их функций могут иметь клиническую значимость в контексте идентификации новых онкомаркеров и развития возможной противоопухолевой иммунотерапии.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 17-75-10205).

#### Список литературы

- Almeida L. G., Sakabe N. J., Deoliveira A. R., Silva M. C. C., Mundstein A. S., Cohen T., Chen Y. T., Chua R., Gurung S., Gnjatich S., Jungbluth A. A., Caballero O. L., Bairoch A., Kiesler E., White S. L., Simpson A. J., Old L. J., Camargo A. A., Vasconcelos A. T. 2009. CT database: a knowledge-base of high-throughput and curated data on cancer-testis antigens. *Nucleic Acids Res.* 37 : 816—819.
- Andrade V. C., Vettore A. L., Felix R. S., Almeida M. S., de Carvalho F., de Oliveira J. S. R., Chauffaille M. L., Andriolo A., Caballero O. L., Zago M. A., Colleoni G. W. 2008. Prognostic impact of cancer/testis antigen expression in advanced stage multiple myeloma patients. *Cancer Immunity Archive.* 8 : 2—10.
- Ben-Porath I., Thomson M. W., Carey V. J., Ge R., Bell G. W., Regev A., Weinberg R. A. 2008. An embryonic stem cell-like gene expression signature in poorly differentiated aggressive human tumors. *Nature Genet.* 40 : 499—507.
- Berti A., Virgili A., D'Errico G., Vespi G., Lago G., Cavazzana A. 2005. Expression of seminal vesicle-specific antigen in serum of lung tumor patients. *J. Forensic Sci.* 50 : 1114—1115.
- Bourgeon F., Evrard B., Brillard-Bourdet M., Colleu D., Jégou B., Pineau C. 2004. Involvement of semenogelin-derived peptides in the antibacterial activity of human seminal plasma. *Biol. Reprod.* 70 : 768—774.
- Caballero O. L., Chen Y. T. 2012. Cancer/testis antigens: potential targets for immunotherapy. In: *Innate immune regulation and cancer immunotherapy*. New York: Springer. 347—369.
- Canacci A. M., Izumi K., Zheng Y., Gordetsky J., Yao J. L., Miyamoto H. 2011. Expression of semenogelins I and II and its prognostic significance in human prostate cancer. *Prostate.* 71 : 1108—1114.
- Cofre J., Abdelhay E. 2017. Cancer is to embryology as mutation is to genetics: hypothesis of the cancer as embryological phenomenon. *Sci. World J.* 2017 : 3 578 090—3 578 107.
- Costa F. F., Le Blanc K., Brodin B. 2007. Concise review: cancer/testis antigens, stem cells, and cancer. *Stem Cells.* 25 : 707—711.
- Costello L. C., Franklin R. B. 2017. Decreased zinc in the development and progression of malignancy: an important common relationship and potential for prevention and treatment of carcinomas. *Expert Opinion on Therapeutic Targets.* 21 : 51—66.
- da Silva V. L., Fonseca A. F., Fonseca M., da Silva T. E., Coelho A. C., Kroll J. E., de Souza S. J. 2017. Genome-wide identification of cancer/testis genes and their association with prognosis in a pan-cancer analysis. *Oncotarget.* 8 : 92 966—92 977.
- de Lamirande E. 2007. Semenogelin, the main protein of the human semen coagulum, regulates sperm function. In: *Seminars in thrombosis and hemostasis*. New York: Stratton Intercontinental Medical Book Corporation. 33 : 60—68.
- de Lamirande E., Lamothe G. 2010. Levels of semenogelin in human spermatozoa decrease during capacitation: involvement of reactive oxygen species and zinc. *Hum. Reprod.* 25 : 1619—1630.
- de Lamirande E., Yoshida K., Yoshiike M., Iwamoto T., Gagnon C. 2001. Semenogelin, the main protein of semen coagulum, inhibits human sperm capacitation by interfering with the superoxide anion generated during this process. *J. Androl.* 22 : 672—679.
- Edstrom A. M., Malm J., Frohm B., Martellini J. A., Giwercman A., Mörgelein M., Cole A. M., Sorensen O. E. 2008. The major bactericidal activity of human seminal plasma is zinc-dependent and derived from fragmentation of the semenogelins. *J. Immunol.* 181 : 3413—3421.
- Fratta E., Coral S., Covre A., Parisi G., Colizzi F., Danielli R., Nicolay H. J., Sigalotti L., Maio M. 2011. The biology of cancer testis antigens: putative function, regulation and therapeutic potential. *Mol. Oncol.* 5 : 164—182.
- Gjerstorff M. F., Andersen M. H., Ditzel H. J. 2015. Oncogenic cancer/testis antigens: prime candidates for immunotherapy. *Oncotarget.* 6 : 15 772—15 787.
- Gure A. O., Chua R., Williamson B., Gonen M., Ferrera C. A., Gnjatich S., Ritter G., Simpson A. J., Chen Y. T., Old L. J., Altorki N. K. 2005. Cancer-testis genes are coordinately expressed and are markers of poor outcome in non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 11 : 8055—8062.
- Ishiguro H., Izumi K., Kashiwagi E., Zheng Y., Li Y., Kawahara T., Miyamoto H. 2015. Semenogelin promotes prostate cancer cell growth via functioning as an androgen receptor coactivator and protecting against zinc cytotoxicity. *Amer. J. Cancer Res.* 5 : 738—747.
- Izumi K., Li Y., Zheng Y., Gordetsky J., Yao J. L., Miyamoto H. 2012. Seminal plasma proteins in prostatic carcinoma: increased nuclear semenogelin I expression is a predictor of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Hum. Pathol.* 43 : 1991—2000.
- Jonsson M., Lundwall A., Malm J. 2006. The semenogelins: proteins with functions beyond reproduction? *Cell. Mol. Life Sci.* 63 : 2886—2888.
- Kise H., Nishioka J., Kawamura J., Suzuki K. 1996. Characterization of semenogelin II and its molecular interaction with prostate-specific antigen and protein C inhibitor. *Eur. J. Biochem.* 238 : 88—96.
- Krishnadas D. K., Bai F., Lucas K. G. 2013. Cancer testis antigen and immunotherapy. *ImmunoTargets and Therapy.* 2013 : 11—19.
- Li C. H., Hammonds R. G., Ramasharma K., Chung D. 1985. Human seminal alpha inhibins: isolation, characterization, and structure. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 82 : 4041—4044.
- Lilja H. 1990. Cell biology of semenogelin: Zellbiologie von Semenogelin. *Andrologia.* 22 : 132—141.
- Lilja H., Abrahamsson P. A., Lundwall A. 1989. Semenogelin, the predominant protein in human semen. Primary structure and identification of closely related proteins in the male accessory sex glands and on the spermatozoa. *J. Biol. Chem.* 264 : 1894—1900.
- Lilja H., Jeppsson J. O. 1985. Amino acid sequence of the predominant basic protein in human seminal plasma. *FEBS Lett.* 182 : 181—184.
- Lilja H., Laurell C. B. 1984. Liquefaction of coagulated human semen. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 44 : 447—452.

Lilja H., Lundwall A. 1992. Molecular cloning of epididymal and seminal vesicular transcripts encoding a semenogelin-related protein. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 89 : 4559—4563.

Lundwall A., Bjartell A., Olsson A. Y., Malm J. 2002. Semenogelin I and II, the predominant human seminal plasma proteins, are also expressed in non-genital tissues. *Mol. Hum. Reprod.* 8 : 805—810.

Lwaleed B. A., Greenfield R., Stewart A., Birch B., Cooper A. J. 2004. Seminal clotting and fibrinolytic balance: a possible physiological role in the male reproductive system. *Thromb. Haemost.* 92 : 752—766.

Mamsen L. S., Brochner C. B., Byskov A. G., Møllgard K. 2013. The migration and loss of human primordial germ stem cells from the hind gut epithelium towards the gonadal ridge. *Int. J. Develop. Biol.* 56 : 771—778.

Mandal A., Bhattacharyya A. K. 1995. Andrology: sperm hyaluronidase activation by purified predominant and major basic human seminal coagulum proteins. *Hum. Reprod.* 10 : 1745—1750.

Matsushita T., Suzuki N., Yoshida K., Yoshiike M., Iwamoto T., Sakane T. 2003. Evidence for immunosuppressive effects of human semenogelin, a major protein of seminal plasma. *St. Marianna Med. J.* 31 : 73—82.

Mitra A., Richardson R. T., O'Rand M. G. 2010. Analysis of recombinant human semenogelin as an inhibitor of human sperm motility. *Biol. Reprod.* 82 : 489—496.

Old L. J. 2007. Cancer is a somatic cell pregnancy. *Cancer Immun.* 7 : 19—21.

O'Rand M. G., Widgren E. E. 2012. Loss of calcium in human spermatozoa via EPPIN, the semenogelin receptor. *Biol. Reprod.* 86 : 55—62.

O'Rand M. G., Widgren E. E., Wang Z., Richardson R. T. 2007. Eppin: an epididymal protease inhibitor and a target for male contraception. *Soc. Reprod. Fertil. Suppl.* 63 : 445—453.

Peter A., Lilja H., Lundwall Å., Malm J. 1998. Semenogelin I and semenogelin II, the major gel-forming proteins in human semen, are substrates for transglutaminase. *FEBS J.* 252 : 216—221.

Riggi N., Aguet M., Stamenkovic I. 2017. Cancer metastasis: a reappraisal of its underlying mechanisms and their relevance to treatment. *Ann. Rev. Pathol.: Mechanisms of Disease.* 13 : 117—140.

Robert M., Gagnon C. 1996. Purification and characterization of the active precursor of a human sperm motility inhibitor secreted

by the seminal vesicles: identity with semenogelin 1. *Biol. Reprod.* 55 : 813—821.

Robert M., Gibbs B. F., Jacobson E., Gagnon C. 1997. Characterization of prostate-specific antigen proteolytic activity on its major physiological substrate, the sperm motility inhibitor precursor/semenogelin J. *Biochemistry.* 36 : 3811—3819.

Rodrigues R. G., Panizo-Santos A., Cashel J. A., Krutzsch H. C., Merino M. J., Roberts D. D. 2001. Semenogelins are ectopically expressed in small cell lung carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 7 : 854—860.

Rodriguez-Martinez H., Kvist U., Ernerudh J., Sanz L., Calvente J. J. 2011. Seminal plasma proteins: what role do they play? *Amer. J. Reprod. Immunol.* 66 : 11—22.

Simpson A. J., Caballero O. L., Jungbluth A., Chen Y. T., Old L. J. 2005. Cancer/testis antigens, gametogenesis and cancer. *Nature Reviews Cancer.* 5 : 615—625.

Sosa V., Moliné T., Somoza R., Paciucci R., Kondoh H., Leonard M. E. 2013. Oxidative stress and cancer: an overview. *Ageing Res. Reviews.* 12 : 376—390.

Stevenson B. J., Iseli C., Panji S., Zahn-Zabal M., Hide W., Old L. J., Simpson A. J., Jongeneel C. V. 2007. Rapid evolution of cancer/testis genes on the X chromosome. *BMC Genomics.* 8 : 129—140.

Suzuki K., Kise H., Nishiok J., Hayashi T. 2007. The interaction among protein C inhibitor, prostate-specific antigen, and the semenogelin system. *Semin. Thromb. Hemost.* 33 : 046—052.

Zhang S., Fang J., Zhang X., Qin C., Su S., Deng Y., Song Z., Zhang Y., Wang H., Yin C., Wang Z. 2014. Seminal plasma protein in renal cell carcinoma: expression of semenogelin I is a predictor for cancer progression and prognosis. *Tumor Biol.* 35 : 9095—9100.

Zhang Y., Wang Z., Liu H., Giles F. J., Lim S. H. 2003. Pattern of gene expression and immune responses to semenogelin 1 in chronic hematologic malignancies. *J. Immunother.* 26 : 461—467.

Zhang Y., Wang Z., Zhang J., Farmer B., Lim S. H. 2008. Semenogelin I expression in myeloma cells can be upregulated pharmacologically. *Leukemia Res.* 32 : 1889—1894.

Zhao H., Lee W. H., Shen J. H., Li H., Zhang Y. 2008. Identification of novel semenogelin I-derived antimicrobial peptide from liquefied human seminal plasma. *Peptides.* 29 : 505—511.

Поступила 25 IV 2018

#### CANCER-TESTICULAR ANTIGENS — SEMENOGELINES 1 AND 2: FUNCTIONS IN THE REPRODUCTIVE PROCESS AND ONCOGENESIS

A. I. Kizenko, O. A. Fedorova, A. A. Daks, A. V. Petukhov, N. A. Barlev, O. Yu. Shuvalov\*

Institute of Cytology RAS, St. Petersburg, 194064;

\* e-mail: oleg8988@mail.ru

Semenogelins (Semg) 1 and 2 are the main protein components of human semen. They participate in the reproductive function of the body, protecting spermatozoa from bacteria and regulating their mobility and maturation. In this case, the Semg are cancer-testicular antigens, as they are often detected in malignant tumors of various genesis. Their functions in tumor cells are not currently known. In this review, we summarize information on the known functions of the Semg in the reproductive tissues, as well as available data on their expression in other normal tissues and malignant neoplasms. Based on the generalization of information, we analyze the possible functions of Semg in neoplastic cells.

Key words: cancer testis antigens, semenogelins 1 and 2, seminal vesicles, tumor cells