

А.І. Шевцова
 О.З. Бразалук
 І.Ю. Письменецька
 Н.І. Стекленьова
 Т.П. Ніколаєнко

Дніпропетровська державна
 медична академія,
 Дніпропетровськ, Україна

Ключові слова: глікокон'югати,
 глікопротеїди, N-глікани,
 O-глікани, злоякісна
 трансформація клітин,
 діагностика.

МІКРОГЕТЕРОГЕННІСТЬ ГЛІКОКОН'ЮГАТІВ ТА ЗЛОЯКІСНА ТРАНСФОРМАЦІЯ КЛІТИН

Резюме. В огляді проаналізовано сучасні дані щодо змін структури і складу глікокон'югатів при злоякісній трансформації клітин, наведено характеристики асоційованих з пухлинами гліканів та висвітлено перспективи їх використання у клінічній практиці.

Глікокон'югати (глікопротеїди, гліколіпіди та протеоглікани) відіграють важливу роль у процесах диференціювання, росту та міграції і фактично визначають поведінку клітин. Злоякісна трансформація супроводжується структурно-функціональними змінами поверхневих та внутрішньоклітинних глікокон'югатів і особливо їх вуглеводного компоненту [1]. Зміни олігосахаридних структур у складі того чи іншого глікокон'югату у свою чергу призводять до утворення декількох його глікоформ і зумовлюють мікрогетерогенність глікокон'югатів.

На сьогодні накопичено досить інформації про існування прямого зв'язку між структурою гліканів та проліферативним індексом клітин [2]. Знайдені загальні закономірності у структурі гліканів, що відображають процес неконтрольованого поділу клітин та їх міграції в інші органи та тканини [3]. На жаль, у вітчизняній літературі ці дані не висвітлені. У роботах, що стосуються біохімічних маркерів новоутворення, йдеться лише про діагностичне значення онкофетальних білків (ОФБ). У той же час результати клініко-лабораторних досліджень свідчать про недостатню чутливість та обмеженість використан-

ня окремих ОФБ [4]. Якщо врахувати, що глікозилювання — це загальний процес ко- та посттрансляційної модифікації, якому підлягає більш 50% усіх білків, то слід очікувати, що його порушення більш поширене, ніж експресія окремих ОФБ, і тому може бути виявлене значно раніше.

Мета огляду — узагальнення сучасних даних про зміни олігосахаридних структур глікокон'югатів при розвитку пухлини та перспективи використання пухлиноасоційованих гліканів у клінічній практиці. Але перш ніж характеризувати особливості глікозилювання глікопротеїдів та гліколіпідів при злоякісній трансформації клітин, необхідно розглянути деякі базові питання.

Типи глікозилювання та структура вуглеводної частини глікокон'югатів. Вуглеводний компонент (глікан) приєднується або до NH_2 -групи радикала аспарагіну, або до OH -групи радикалів серину, тирозину, треоніну, гідроксилізіну та гідроксипроліну у складі поліпептидних ланцюгів. У першому випадку відбувається N-глікозилювання, у другому — O-глікозилювання.

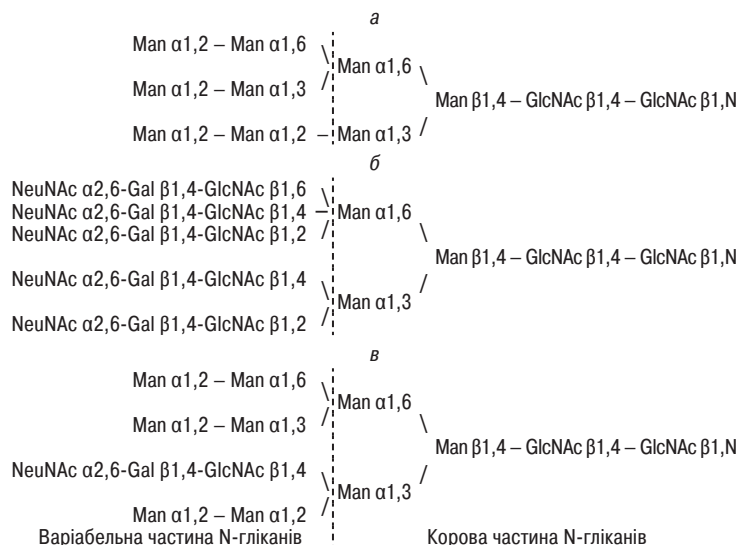


Рис. 1. Типи та структура N-гліканів: *a* — високоманозний тип, *б* — комплексний тип, *в* — гібридний тип (Man — маноноза, Gal — галактоза, GlcNAc — N-ацетилглюкозамін, NeuNAc — N-ацетилнейрамінова (сіалова) кислота

N-глікозилювання відбувається котрансляційно спочатку в ендоплазматичному ретикулумі, а потім в апараті Гольджі. У цьому процесі беруть участь більше 200 ферментів — глюкозидаз, манозидаз, глікозилтрансфераз та ін. [5]. Залежно від внутрішньоклітинного набору та активності цих ферментів можуть утворюватись N-глікани трьох основних типів: високоманозний, комплексний та гібридний. Усі вони мають однакову корову частину — пентасахарид $\text{Man}_3[\text{GlcNAc}]_2$, що зв'язаний з радикалом аспарагіну у послідовності асн-Х-сер. Варіабельна частина містить від 2 до 4–5 антен, до складу кожної антени входить від 2 до 4 моносахаридів (рис. 1). Іноді синтезуються полілактозамінні або полісіальвовані N-глікани, тоді кількість моносахаридів у антені може бути значно більшою. Але це явище більш характерне для періоду ембріогенезу та злоякісної трансформації клітин.

O-глікозилювання здійснюється посттрансляційно в апараті Гольджі шляхом приєднання до поліпептидного ланцюга одного з моносахаридів: глюкози (Glc), N-ацетилгалактозаміну (GalNAc), N-ацетилглюкозаміну (GlcNAc), манози (Man), фукози (Fuc) або галактози (Gal). На цьому глікозилювання може завершитися, але частіше до першого сахару послідовно приєднуються інші. На відміну від N-глікозилювання, єдиної специфічної амінокислотної послідовності для цього процесу не виявляють, але відомо, що сайти O-глікозилювання — це кластери радикалів серину або треоніну біля проліну, що знаходиться на значній відстані від заряджених амінокислот. Не існує суворого порядку у послідовності приєднання моносахаридів при синтезі O-гліканів, у результаті їх різноманітність значно більша ніж у N-гліканів. На сьогодні відомо 8 корових структур O-гліканів у складі глікопротеїдів людини (рис. 2), а кількість варіабельних частин поки що не обмежена. Наприклад, тільки у складі муцинів описано більш ніж 100 різних O-гліканових структур [6].

Кор 1	Gal β 1,3-GalNAc-
Кор 2	GlcNAc β 1,6-Gal β 1,3-GalNAc-
Кор 3	GlcNAc β 1,3-GalNAc-
Кор 4	GlcNAc β 1,6-GlcNAc β 1,3-GalNAc-
Кор 5	GalNAc α 1,3-GalNAc-
Кор 6	GlcNAc β 1,6-GalNAc-
Кор 7	GalNAc α 1,6-GalNAc-
Кор 8	Gal α 1,3-GalNAc-

Рис. 2. Типи та структура корової частини O-гліканів (Gal — галактоза, GlcNAc — N-ацетилглюкозамін, GalNAc — N-ацетилгалактозамін)

Розгалуженість N-гліканів і злоякісний ріст. Значна частина N-глікопротеїдів вищих еукаріот містить двохантєнні глікани комплексного типу (рис. 1). Такі глікани є характерними для імуноглобулінів, трансферину, фібронектину, альфа-фетопротейну та багатьох інших білків, що синтезуються печінкою та секретуються у кров'яне русло. Розгалужені, тобто три- або тетраантєнні N-глікани у нормальних тканинах синтезуються рідко. Нещодавно встановлено, що збільшення кількості розгалужених β -1,6GlcNAc

N-гліканів свідчить про злоякісну трансформацію клітин. Збільшення кількості таких олігосахаридних структур відзначають при раку молочної залози, колоректальній карциномі та меланомах, при доброякісних пухлинах вони відсутні [7].

Утворення розгалужених β -1,6GlcNAc N-гліканів залежить від активності GlcNAc-трансферази V (GnT-V), що ініціює у транс-Гольджі утворення GlcNAc β -1,6Man-зв'язку і генерує таким чином структурне розходження зрілих N-гліканів. Підвищення активності GnT-V відзначали при індукованій онковірусами трансформації клітин, причому поява розгалужених β -1,6GlcNAc N-гліканів приблизно на добу виникає перед морфологічними змінами [8]. Трансформуюча активність GnT-V продемонстрована також в експериментах Demetriou, згідно з якими трансфекція клітин вектором, що експресує GnT-V, призводить до зменшення міжклітинних контактів, збільшення рухомості та до таких морфологічних змін клітин, що є типовими для малігнізації. Більш того, ін'єкція GnT-V-трансфектованих клітин мишам зумовлює в останніх формування пухлини [9]. За даними Seberger, посилена експресія GnT-V клітинами карциноми молочної залози в десятки разів підвищує метастазування в легені [10]. Прямий зв'язок між підвищенням рівня β -1,6GlcNAc N-гліканів та прогресуванням пухлини пояснюється особливостями функціонування GnT-V. Установлено, що ця глікозилтрансфераза підсилює ангіогенез та підвищує експресію матриптази — ферменту, що активує урокіназний активатор плазмінотена і фактор росту гепатоцитів [11]. Доказано також, що підвищення активності GnT-V призводить до зниження кадгеринзалежної адгезії типу клітина-клітина [12], тобто GnT-V стимулює процеси, що зумовлюють проліферацію та метастазування пухлини.

Інша картина відбувається при експресії N-ацетилглюкозамінілтрансферази III (GnT-III), що відповідає за утворення зв'язку GlcNAc β -1,4Man. У цьому випадку відзначають зниження колонізації та інвазивності клітин. Активація GnT-III призводить до гальмування GnT-V і синтезу N-гліканів гібридного типу. Поява останніх підвищує рецепторну активність E-кадгеринів та CD-44 — молекул, що зумовлюють гомотипову міжклітинну та гіалуронатзалежну адгезію клітин [13].

Таким чином, існує реципрокність у взаємовідносинах глікозилтрансфераз, які відповідають за утворення розгалужених N-гліканів. Вірогідно така реципрокність — один із механізмів регуляції процесів росту та диференціювання клітин, а її порушення призводять до неконтрольованого поділу клітин [2, 14].

Зв'язок між утворенням різних глікоформ білка та характером пухлинного процесу чітко продемонстровано для альфа-фетопротейну (АФП). У нормі цей глікопротеїд синтезується лише у період ембріогенезу. У дорослої людини він не експе-

ження активності О-ацетилтрансферази призводить до порушення ацетилювання СК у складі муцинів, тобто порушується їх екранування ацетильними залишками. Ще один механізм підвищення вмісту СК пов'язаний з утворенням полісіалюваних N- та О-гліканів під дією трьох ферментів: α -2,6- та α -2,8-сіалілтрансфераз, а також α -2,8-полісіалілтрансферази (полімерази). Вперше полісіалові кислоти (ПСК) виявлено у складі ембріональної форми білка нейрональної адгезії NCAM, пізніше такі структури знайдені при раку грудної залози, лейкемії [21], тератокарциномах та меланомах [22]. ПСК є важливим маркером метастазування та постопераційного моніторингу хворих на рак легені. Це пояснюється тим, що полісіалювані молекули міжклітинної адгезії несуть високий негативний заряд, що зумовлює ослаблення міжклітинних контактів та підвищення рухомості ракових клітин [23]. СК відіграють важливу роль у забезпеченні імунологічного контролю. За даними А. Varгі вони можуть маскувати антигенні детермінанти пухлинних клітин і таким чином призводити до розвитку пухлини [24]. З іншого боку, СК зв'язуються сіалоадгезинами макрофагів, це призводить до накопичення макрофагів і, як наслідок, до тяжкої інфільтрації [25].

Злоякісний зріст характеризується зміною не тільки кількості СК, але і їх складом. Глікокон'югати тканин здорової людини містять N-ацетилнейрамінову кислоту (NeuAc), а на поверхні ракових клітин та у сироватці крові хворих онкологічного профілю ідентифікуються глікокон'югати, що містять N-гліколілнейрамінову кислоту (Neu5Gc). СК утворюється під дією специфічної ЦМФ-NeuAc-гідроксилази, що каталізує включення атома кисню до ацетильної групи NeuAc. У людини цей фермент неактивний, оскільки у процесі еволюції відбулася делеція 92 пар нуклеотидів у складі гена, який кодує синтез цього ферменту, що призвело до його скорочення з N-кінця і втрати активності [26]. Поява Neu5Gc при новоутвореннях в умовах відсутності відповідного гена в ДНК людини — це парадокс глікобіології, що й досі залишається нез'ясованим [27].

Крім СК у складі N- та О-гліканів відзначають полілактозамінні (ПЛА) залишки. Структура їх показана на рис. 3б. Утворення ПЛА збільшується при онкотрансформації, оскільки підвищується активність іGnT (I-extensive enzyme) та β 4-галактозилтрансфераз — ферментів, що відповідають за синтез ПЛА [28]. Встановлено, що присутність таких структур підвищує потенціал метастазування у культурі клітин лімфоми та раку товстого кишечника [29].

Онкогенез супроводжуються також підвищенням активності фукозилтрансфераз, особливо FUT3 та FUT6, що беруть участь у синтезі Льюїс-антигенів. Серед останніх як мінімум два антигени є канцерасоційованими: це сіаліл-Льюїс А (SLe^a) та сіаліл-Льюїс Х (SLe^x). Обидва антигени — це ізомери,

що відрізняються місцем приєднання фукози, а також типом зв'язку між GlcNAc та β -Gal (рис. 4б). SLe^a частіше експресується при раку підшлункової залози та жовчних протоків, а SLe^x — більш характерний для злоякіснотрансформованих клітин молочної залози, легенів, печінки й яєчника [2, 3, 30]. Появу цих антигенів на ранніх стадіях карцерогенезу тривалий час пов'язували з неповним синтезом гліканових структур. Нещодавно доведено, що в основі цього явища лежить індукція транскрипції відповідних фукозил- та сіалілтрансфераз в умовах кахексії [31]. $SLe^{a/x}$ беруть участь у селектин-опосередкованій адгезії ракових клітин до епітелію, тобто вони роблять внесок у процес метастазування і вважаються його маркерами. Встановлена пряма кореляція між експресією цих антигенів і частотою метастазів та невтішного прогнозу [32]. Однак, за даними інших дослідників така кореляція відбувається лише при середньому рівні SLe^x . Якщо експресія цього антигену значно підвищується, це призводить до активації НК-клітин, що атакують та вбивають ракові клітини [33].

Перспективи використання пухлиноасоційованих гліканів у діагностиці та терапії онкологічних захворювань. Наведені вище дані свідчать, що різні типи раку супроводжуються гіперекспресією відповідних вуглеводних структур у складі внутрішньоклітинних та поверхневих глікокон'югатів. В окремих випадках ці глікокон'югати або їх вуглеводна частина можуть секретуватись трансформованими клітинами в кров'яне русло, тобто поява або підвищення концентрації пухлиноасоційованих гліканів (ПАГ) може свідчити про злоякісне перетворення клітин.

На жаль, можливості використання ПАГ як діагностичних маркерів онкозахворювання лімітується їх низькою специфічністю (таблиця). Однак, оцінка рівня ПАГ — це шлях до проведення скринінгу населення з метою виявлення групи ризику онкозахворювання та моніторингу ефективності терапевтичних засобів [18].

Таблиця

Експресія ПАГ при злоякісній трансформації клітин

Малігнізована тканина	ПАГ							
	pNGK	ПСК	ПЛА	Neu5Gc	Tn	STn	SLe^a	SLe^x
Кров		+	+					
Мозок		+						
Легені		+				+	+	+
Шлунок			+	+	+	+		
Товстий кишечник	+			+	+	+	+	+
Печінка	+			+				
Підшлункова залоза		+		+	+	+	+	+
Молочна залоза	+	+			+	+	+	+
Передміурова залоза					+	+		
Яєчник					+	+		
Шкіра	+	+		+				

Примітка: pNGK — розгалужені 1.6-N-глікани, Neu5Gc — N-гліколілнейрамінова кислота. Структура Tn, STn, SLe^a та SLe^x наведена на рис. 1 та 4 відповідно.

Найбільш простим і розповсюдженим на сьогодні методичним підходом є дослідження мікрогетерогенності глікокон'югатів за допомогою лектинів та специфічних антитіл. Вище вже згадувалось про β -1,6GlcNAc-розгалужені N-глікани як маркери метастазування пухлини. Встановлено,

що такі глікани специфічно зв'язуються з L-фітогемаглютиніном (L-ФГА) і тому цей лектин використовується як гістохімічний маркер трансформованих клітин. Вважають, що L-ФГА-забарвлення є незалежним прогностичним показником рецидиву пухлинного росту, метастазування пухлини і життєздатності пацієнта [34]. Для визначення ступеня та характеру сіалюваності глікопротеїдів використовують лектини *Sambucus nigra* (SNA) та *Maackia amurensis* (MAA). Аналіз за допомогою цих лектинів дозволяє оцінювати інвазивність та метастазування пухлинних тканин [35]. Виявлено також декілька лектинів, специфічних до Neu5Gc — СК, що з'являється у складі глікокон'югатів при злоякісній трансформації. Глікокон'югати, що несуть Neu5Gc, є аутоантигенами, які розпізнаються гетерофільними антитілами (антитіла Hanganutziu-Deicher або HD-антитіла). Вперше такі антитіла виявлені у людей, які вакциновані сироваткою тварин. Пізніше показано, що HD-антитіла розпізнають Neu5Gc у складі гангліозидів. HD-антитіла виявлені у сироватці крові 28% хворих на рак шлунка, товстого кишечнику, підшлункової залози та у 80% пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою, однак, кореляції між кількістю HD-антитіл та присутністю Neu5Gc не відзначено [27]. Гетерофільні антитіла, що циркулюють у крові пацієнтів з діагностованою меланою, здатні опосередковувати комплексозалежний лізис клітин меланоми, тобто HD-антитіла мають не тільки діагностичне, а й терапевтичне значення [36]. Слід зауважити, що виявлення HD-антитіл як маркерів пухлинного процесу лімітується їх низькою чутливістю та специфічністю. Створення моноклональних антитіл, що специфічно розпізнають Neu5Gc, STn, SLea, Slex та інші ПАГ у складі глікокон'югатів дозволить покращити діагностику пухлини на ранніх етапах та проводити моніторинг стану хворого впродовж та після закінчення лікування.

Цікавий методичний підхід для визначення ПАГ *in vivo* розроблений групою Bertozzi. Суть методу, зазначеного авторами як олігосахаридна інженерія, полягає у включенні у клітинні глікокон'югати незвичайних сахарів, що мають біоортогональні функціональні групи і можуть бути визначені за допомогою магнітно-резонансної томографії. Результатами досліджень на мишах показано, що введення N- α -азидоацетилманозаміну, який є попередником азидосіалових кислот, дозволяє прижиттєво визначити і локалізувати пухлинну тканину [37].

Тісний зв'язок між злоякісною трансформацією та аберантним глікозилюванням наводить на думку про використання ПАГ у терапії онкозахворювань. Але на цьому шляху є певні труднощі. Хоча трансформовані клітини містять на своїй поверхні нетипові антигенні детермінанти, вони запобігають імунологічній реакції різними засобами, одним з яких є екранування поверхневих глікокон'югатів СК. Стимуляція імунологічної відповіді на ракові клі-

тини є основою створення протипухлинних вакцин. За останнє п'ятиріччя розроблено цілу низку препаратів на основі високоімуногенного KLN-білка (keyhole limpet haemocyanin), до якого хімічно приєднані різні ПАГ. Введення таких вакцин стимулює гуморальну та клітинно-опосередковану імунну відповідь на ПАГ. Деякі з цих препаратів уже пройшли клінічні випробування і добре себе зарекомендували при лікуванні раку молочної залози, карциномах легень та яєчника [38].

Нова стратегія пошуку протипухлинних препаратів під загальною назвою «метаболічна інтерференція» базується на використанні хімічно модифікованих вуглеводів як компонентів антиракових вакцин. Введення таких вуглеводів приводить до активації імунної відповіді на трансформовані клітини і протидіє метастазуванню пухлини [39]. На сьогодні відома протипухлинна дія вакцин, що містять модифіковані ПСК: N-пропіоніл-ПСА, N-бутіріл-ПСА, фенілацетил-ПСА [37,40]. Вуглеводасоційована модифікація традиційних протиракових вакцин покращує їх фармакокінетику та пролонгує дію. Так, за даними А.А. Epenetos та співавторів, приєднання полілактозамінів до Fab-фрагментів антитіл значно підвищує їх активність, а резистентність посилюється аж у 50–80 разів [41].

Опосередковану Т-лімфоцитами імунну реакцію на ракові клітини можливо підвищити, якщо використовувати як ендогенний ад'ювант природні антигалактозні антитіла, що розпізнають епітоп Gal α 1,3-Gal β 14-GlcNAc-R. Цей епітоп відсутній у клітинах людини, але досить широко експонований на поверхні бактеріальних та вірусних частинок. У нормі анти-Gal антитіла становлять лише 1% серед циркулюючих IgG, однак при бактеріальній або вірусній інфекції їх кількість значно збільшується. Використовуючи методи генної інженерії, U. Galili змусив ракові клітини експресувати α -Gal епітоп і потім використав ці клітини для вакцинації [42].

Інвазія та метастазування пухлинних тканин пов'язані з вуглеводно-вуглеводними взаємодіями між зміненими глікокон'югатами поверхні проліферуючих клітин та молекулами адгезії, що присутні на поверхні ендотелію, клітинах крові та різних тканин. Це можуть бути сіалоадгезини сімейства syglec, кадгерини, галектини, селектини, інтегрини тощо [43, 44]. Якщо порушити ці взаємодії, це зумовить зменшення вірогідності метастазування пухлини. Існують два можливі шляхи: перший — блокування процесу глікозилювання і другий — блокування вуглеводопосередкованої адгезії пухлинних тканин. Уже зроблені перші кроки у цьому напрямку. Дослідниками лабораторії молекулярного канцерогенезу доведено, що свайнсонін, який є інгібітором α -манозидази, блокує колонізацію ракових клітин та стимулює імунну відповідь. Крім того, він знижує токсичність хіміотерапії та активує гемопоетичні клітини кісткового мозку [45]. М.М. Forster та співавтори пропонують як антиметастазуючий препарат інгібітори SLex-антигену,

що отримав назву дисахарідних манків. Такі манки діють як конкурентні субстрати глікозилтрансфераз і призводять до синтезу скорочених О-гліканів. Наприклад, дисахарідний попередник антигену Льюїс GlcNAc β 1-3Gal β -О-нафталенметанол зменшує кількість на поверхні ракових клітин, внаслідок чого погіршується їх взаємодія із селектинами, але підвищується лейкоцит-опосередкований лізис [46]. Деякі фармацевтичні фірми вже розробили протипухлинні препарати на основі інгібіторів ферментів глікозилювання та сіалоадгезинів, наприклад CD 39 фірми GlycoDisign, OGT 719 (Oxford Glycoscience), GCS (Glycogenesis).

Бурхливий розвиток глікобіології за останнє десятиріччя дозволив з'ясувати ряд закономірностей у процесах злоякісної трансформації клітин, що стали основою нового напрямку діагностики та лікування онкологічних захворювань — вуглеводасоціюваної інженерії. У рамках обмеженого огляду неможливо розглянути всі дані, що стосуються змін гліканів при малігнізації тканин. Поза увагою залишилися інші ПАГ, серед яких муциноподібні антигени (MUC 1 та MUC 9), globo-H антиген, гангліозиди та деякі антигени еритроцитів. Це окрема тема, що потребує детального опису.

ЛІТЕРАТУРА

- Vatki A, Cummings R, Esko J, *et al.* Essentials of Glycobiology. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999. p.
- Dennis JW, Granovsky M, Warren CE. Glycoprotein glycosylation and cancer progression. *Biochimica et Biophysica Acta* 1999; **1473**: 21–34.
- Nakomori S. Glycosylation defining cancer malignancy: new wine in an old bottle. *PNAS* 2002; **99**: 10231–3.
- Ішханова МА, Мітрянєва НА, Старіков ВІ, Трунов ГВ. Застосування пухлинних маркерів у комплексній діагностиці онкологічних захворювань та оцінці ефективності проти-пухлинної терапії. *Укр Радіол Журн* 1998; **6**: 465–7.
- Couldrey C, Green JE. Metastasis: the glycan connection. *Breast Cancer* 2000; **2** (5): 321–3.
- Brockhausen I. Pathways of O-glycan biosynthesis in cancer cells. *Biochemical Biophysical Acta* 1999; **1473**: 67–95.
- Handerson T, Pawelek JM. β 1,6-branched Oligosaccharides and Coarse Vesicles: A Common, Pervasive Phenotype in Melanoma and Other Human Cancers. *Cancer Res* 2003; **63** (17): 5363–9.
- Lu Y, Chaney W. Induction of N-acetylglucosaminyltransferase V by elevated expression of activated or proto-Ha-ras oncogenes. *Mol Cell Biochem* 1993; **122** (1): 85–92.
- Demetriou M, Nabi IR, Coppolino M, *et al.* Reduced contact-inhibition and substratum adhesion in epithelial cells expressing GlcNAc-transferase. *V J Cell Biol* 1995; **130**: 383–92.
- Seberger PJ, Scholar EM, Kelsey L, *et al.* N-linked oligosaccharides and metastatic propensity *in vivo* selected mouse mammary adenocarcinoma cells. *Clin Exp Metastasis* 1999; **17** (5): 437–44.
- Ihara Sh, Miyoshi E, Ko JH, *et al.* Acetylglucosaminyltransferase V is due to modification and stabilization of active matriptase by adding 1-6GlcNAc branching. *J Biol Chem* 2002; **277** (19): 16960–7.
- Guo H-B, Lee I, Kamar M, Pierce M. N-Acetylglucosaminyltransferase Levels Regulate Cadherin-associated Homotypic Cell-Cell Adhesion and Intracellular Signaling Pathways. *J Biol Chem* 2003; **278** (52): 52412–24.
- Skelton TP, Zeng C, Nocks A, Stamenkovic I. Glycosylation provides both stimulatory and inhibitory effects on cell surface and soluble CD44 binding to hyaluronan. *J Cell Biol* 1998; **140**: 431–46.
- Kobata A, Amano J. Altered glycosylation of proteins produced by malignant cells, and application for the diagnosis and immunotherapy of tumors. *Immun Cell Biol* 2005; **83**: 429–39.
- Guo H-B, Lee I, Kamar M, *et al.* Aberrant N-glycosylation of beta-1 integrin reduces integrin clustering and stimulates phosphorylation of focal adhesion kinase and cell migration. *Cancer Res* 2002; **62**: 6837–45.
- Kakiji J, Machaia J, Marsta M, *et al.* Correlation between sialyl Tn antigen and lymphatic metastasis in patients with gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1995; **71**: 191–5.
- Kumar SR, Sauter ER, Quinn TP, Deutscher SL. Thomsen-Friedenreich and Tn antigens in nipple fluid: carbohydrate biomarkers for breast cancer detection. *Clin Cancer Res* 2005; **11** (19 Pt 1): 6868–71.
- Ørntoff TF, Vestergaard EM. Clinical aspects of altered glycosylation of glycoprotein in cancer. *Electrophoresis* 1999; **20**: 362–71.
- Kim YJ, Varki A. Perspectives on the significance of altered glycosylation of glycoproteins in cancer. *Glycoconj J* 1997; **14** (5): 569–76.
- Sakamaki T, Imai Y, Irimura T. Enhancement in accessibility to macrophages by modification of mucin-type carbohydrate chains on a tumor cell line: role of a C-type lectin of macrophages. *J Leukoc Biol* 1995; **57** (3): 407–14.
- Martersteck CM, Kedersha NL, Drapp DA, *et al.* Unique alpha 2,8-polysialylated glycoproteins in breast cancer and leukemia cells. *Glycobiology* 1996; **6**: 289–301.
- Kameda A, Shimada H, Ishikawa T, *et al.* Expression of highly polysialylated neural cell adhesion molecule in pancreatic cancer neural invasive lesion. *Cancer Lett* 1999; **137** (2): 201–7.
- Tanaka F, Otake Y, Nakagawa T, *et al.* Prognostic significance of polysialic acid expression in resected non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2001; **61** (4): 1666–70.
- Varki A. Sialic acids as ligands in recognition phenomena. *FASEB J* 1997; **11**: 248–55.
- Crocker PR, Hartnell A, Manday J, Nath D. The potential role of sialoadhesin as a macrophage recognition molecule in health and disease. *Glycoconj J* 1997; **14**: 601–9.
- Varki A. N-glycolylneuraminic acid deficiency in humans. *Biochemie* 2001; **83**: 615–22.
- Malykh JN, Schauer R, Shaw L. N-glycolylneuraminic acid in human tumors. *Biochemie* 2001; **83**: 623–34.
- Ujita M, Misra A, McAuliffe J, *et al.* Poly-N-acetylactosamine extension in N-glycans and core 2- and core 4-branched O-glycans is differentially controlled by i-extension enzyme and different members of the beta 1,4-galactosyltransferase gene family. *J Biol Chem* 2000; **275** (21): 15868–75.
- Naka R, Kamoda S, Ishizuka A, *et al.* Analysis of total N-glycans in cell membrane fractions of cancer cells using a combination of serotonin affinity chromatography and normal phase chromatography. *J Proteome Res* 2006; **5** (1): 88–97.
- Lopez-Ferrer A, De Bolos C, Barranco C, *et al.* Role of fucosyltransferase in the association between apomucin and Lewis antigen expression in normal and malignant gastric epithelium. *Gut* 2000; **47**: 349–56.
- Kannagi K. Molecular mechanism for cancer-associated induction of sialyl Lewis X and sialyl Lewis A expression. *Glycoconj J* 2004; **20**: 354–64.
- Aubert M, Panicot L, Crotte C, *et al.* Restoration of alpha(1,2) Fucosyltransferase Activity Decreases Adhesive and Metastatic Properties of Human Pancreatic Cancer Cells. *Cancer Res* 2000; **60**: 1449–56.
- Ohyama C, Kauto S, Kato K, *et al.* Natural killer cells attack tumor cells expressing high levels of sialyl Lewis A oligosaccharides. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; **99** (21): 13289–13794.
- Handerson T, Camp R, Harigupal M, *et al.* Beta 1,6-branched oligosaccharides are increased in lymph node metastases and pre-

dict poor outcome in breast carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005; **11** (8): 2969–73.

35. **Tang W, Guo Q, Usuda M, et al.** Histochemical expression of sialoglycoconjugates in carcinoma of the papilla of Vater. *Hepato-gastroenterology* 2005; **52** (61): 67–71.

36. **Nakarai H, Chandler PJ, Kano K, et al.** Hanganutziu-Deicher antigen as a possible target for immunotherapy of melanoma. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990; **91**: 323–8.

37. **Dube DH, Bertozzi CR.** Glycans in cancer and inflammation — potential for therapeutics and diagnostics. *Nature Rev* 2005; **4**: 477–88.

38. **Danishhefsky SJ, Allen JR.** From the laboratory to the clinic: A retrospective on fully synthetic carbohydrate-based anticancer vaccines. *Angew Chem*. 2000; **39**: 836–63.

39. **Lemieux GA, Bertozzi CR.** Modulating cell surface immunoreactivity by metabolic induction of unnatural carbohydrate antigens. *Chem Biol* 2001; **8** (3): 265–75.

40. **Krug IM, Ragupathi G, Kenneth K, et al.** Vaccination of small Cell Lung cancer patients with Polysialic Acid or propionylated Polysialic Conjugated to keyhole Limpet hemocyanin. *Clin Cancer Res* 2004; **10**: 916–23.

41. **Epenetos AA, Hreczuk-Hirst DN, Mc. Cormack B, Gregoriadis G.** Polysialated proteins: a potential role in cancer therapy. *ASCO Annual Meeting* 2002. p. 2186.

42. **Galili U.** The α -gal epitope and the anti-gal antibody in xenotransplantation and in cancer immunotherapy. *Immunology and Cell Biology* 2005; **83**: 674–86.

43. **Yoshimura M, Ihara S, Matsuzawa Y, Taniguchi N.** Aberrant glycosylation of E-cadherin enhances cell-cell binding to suppress metastasis. *J Biol Chem* 1996; **271**: 13811–5.

44. **Crocker PR, Hartnell A, Manday J, Nath D.** The potential role of sialoadhesin as a macrophage recognition molecule in health and disease. *Glycocon J* 1997; **14**: 601–9.

45. **Roberts JD, Klein JZ, Palmantier R, et al.** The role of protein glycosylation inhibitors in the prevention of metastasis and therapy of cancer. *Cancer Detect Prev* 1998; **22** (5): 455–62.

46. **Foster MM, Brown JR, Wang LC, Esko JD.** A disaccharide precursor of sialyl Lewis X inhibits metastatic potential of tumor cells. *Cancer Res* 2003; **63**: 2775–81.

MICROHETEROGENEITY OF GLYCOCONJUGATES AND MALIGNANT TRANSFORMATION OF CELLS

A.I. Shevtsova, O.Z. Brazalyuk, I.Y. Pysmenetska, N.I. Styeklyenyova, T.P. Nikolayenko

Summary. *The paper reviews recent findings dealing with changes in the structure and composition of glycoconjugates in malignant transformation of cells. The characteristics of tumor-associated glycans are described as well as the outlooks for their application in clinical practice.*

Key Words: glycoconjugates, glycoproteins, N-glycans, O-glycans, malignant transformation of cells, diagnostics.

Адреса для листування:

Письменницька І.Ю.

49089, Дніпропетровськ, вул. Будівельників, 14А, кв. 61

E-mail: pirina2004@list.ru