

И.П. Галич

Н.В. Евтушенко

Отделение биотехнических
проблем диагностики ИПКК
НАН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова:

гликоконъюгаты,
гликозилирование,
злокачественные
новообразования, инвазия
метастазирования, заболевания
неопухоловой природы,
ферменты.

ИЗМЕНЕНИЕ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ ПРИ ОНКОГЕНЕЗЕ И РАЗВИТИИ ДРУГИХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Резюме. Обобщены данные об изменениях структуры углеводной части гликоконъюгатов и нарушениях процессов гликозилирования при онкогенезе и других патологических состояниях человека и животных. Особое внимание уделено роли гликозилтрансферазных ферментов как одного из важнейших факторов, определяющих биосинтез и преобразования гликоконъюгатов, а также как диагностических маркеров различных заболеваний.

Развитие ряда патологических состояний, включая появление опухоли в организме, сопровождается нарушением процессов гликозилирования, изменением стереохимической конфигурации углеводной части жизненно важных макромолекул — гликоконъюгатов (ГК). Поэтому изучение структуры, биосинтеза, регуляции и функции сахаридных цепей ГК и выяснение причин их нарушений является новым и перспективным направлением в онкологии, позволяющим расшифровать механизмы возникновения злокачественных новообразований, и следовательно, наметить пути их диагностики и лечения [1–4].

К ГК относятся ферменты, гормоны, транспортные белки, антитела и другие биологически важные вещества. В основу одной из последних классификаций гликозилированных макромолекул ГК, предложенной A. Varki и H.H. Freeze [5], положен тип связей, с помощью которых олигосахариды присоединяются к молекулам белка. Группу ГК, в которой олигосахариды присоединяются через N- или O-связи, авторы называют гликопротеидами (ГП). Кроме последних, к ГК авторы относят муцины, гликолипиды, протеогликаны, гликофинголипиды, гликофосфолипиды. Углеводы, входящие в состав ГК, отличаются большим структурным разнообразием и служат для межклеточного взаимодействия, для прикрепления бактерий, вирусов, токсинов, аутологических клеток, определяют их миграцию и функционирование. Изменение структуры углеводных компонентов ГК приводит к модификации межклеточного взаимодействия, в результате чего изменяются адгезивные свойства, иммуногенность, рецепторный статус организма, повышается доступность белков действию протеолитических ферментов [6]. Все это обуславливает серьезные последствия в функционировании как отдельных клеток, так и организма в целом.

С учетом изложенного целью обзора явился анализ связей между изменением строения углеводной части ГК, нарушением процессов гликозилирования при онкогенезе и других патологических состо-

яниях человека и животных. Особое внимание уделено роли гликозилтрансферазных ферментов как одного из важнейших факторов, определяющих биосинтез и преобразования ГК, а также как диагностических маркеров различных заболеваний.

ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРЫ УГЛЕВОДНОЙ ЧАСТИ ГК ПРИ ОПУХОЛЕВОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ КЛЕТОК

Нарушение гликозилирования при злокачественном росте у человека наблюдалось рядом ученых при иммунологических исследованиях еще в 50-е годы XX в. Первое четкое экспериментальное доказательство того, что злокачественная трансформация приводит к изменениям в процессах гликозилирования на поверхности клетки, было представлено в работах S. Nakomogi и соавторов [7]. Биохимическая природа этого явления долго была неизвестна, пока S. Ogata и соавторы [7] не установили, что в трансформированных клетках увеличивается количество полиантенных структур.

Результаты дальнейших исследований подтвердили, что неопластическая трансформация и злокачественная прогрессия часто сопровождаются структурными изменениями в углеводной части ГК и гликолипидов. Чаще всего наблюдаются экспрессия эмбриональных углеводных антигенов, изменение группы детерминант крови, неполный процессинг Asn-связанных олигосахаридов, увеличение сиалирования и содержания полилактозамина, а также разветвление триманнозильной основы комплексного типа N-связанных структур [1, 8–11].

J.W. Dennis и соавторы [1, 9] на нескольких экспериментальных моделях показали, что при раке и других болезнях человека возрастает относительное содержание полиантенных гликанов за счет увеличения экспрессии 2,4- или 2,6-разветвленных три- и тетраантенных структур и появления в антеннах остатков N-ацетилглюкозамина в последовательности N-ацетилглюкозамин-beta 1,6 манноза (GlcNAc-beta 1,6Man).

Способность злокачественных клеток к метастазированию *in situ* прямо связана с экспрессией GlcNAc-beta 1,6 Man1,6Man-beta-ветвления комплексного типа Asn-связанных олигосахаридов ГК злокачественной клетки. Авторы приходят к данному заключению на основании следующих наблюдений. Потеря beta 1,6-разветвлений олигосахаридов высоко метастатических линий МДАУ-Д2 ассоциируется с уменьшением метастатического потенциала. Отмечается значительная корреляция между увеличением числа beta 1,6-разветвлений олигосахаридов и повышением метастатического потенциала в целом ряде онкогенно-измененных материнских карциномных клеточных линий SPI грызунов. Кроме того, подтверждением данной точки зрения служит факт, что растительный алкалоид свиансонин, который блокирует процесс образования Asn-связанных олигосахаридов еще до образования beta 1,6-связанной антенны, ингибирует инвазию метастатических злокачественных клеток и увеличивает их адгезию. Алкалоид является конкурентным ингибитором маннозидазы II аппарата Гольджи и таким образом предотвращает инициацию образования beta 1,6-антенны с помощью GlcNAc-трансферазы V [10–12].

Известно, что углеводы ГК лизосомальных мембран богаты поли-N-ацетиллактозаминами. По данным М. Fukuda и соавторов [2], опухолевые клетки, включая клетки с увеличенным метастатическим потенциалом, содержат большее количество экспрессированных поли-N-ацетиллактозамин, чем их нормальные или слабо метастазирующие аналоги. Введение животным таких ингибиторов гликозилирования, как туникамицин, кастаноспермин и свиансонин, резко уменьшает образование опухолей. Ингибиторы либо полностью блокируют синтез N-гликанов, либо уменьшают поли-N-лактозамин, так как последний дважды блокирует превращение N-гликанов с высоким содержанием маннозы до комплексного типа олигосахаридов. Эти результаты дают основание предположить, что количество поли-N-ацетиллактозамина прямо связано с предрасположенностью к злокачественным процессам или способностью опухолевых клеток к метастазированию.

Результаты исследований противоопухолевого действия свиансонина в клетках свидетельствуют, что растительный алкалоид или другие компоненты, которые ингибируют процесс образования Asn-связанных олигосахаридов до инициации beta 1,6-разветвления, могут быть использованы для лечения пациентов с инвазивными и метастазирующими опухолями [16–18].

Метастазирование и инвазивность опухолевых клеток коррелируют с активацией процессов сиалирования ГК клеточной поверхности [1]. Отдельные компоненты этих ГК, а именно beta 1,6-разветвленные Asn-связанные олигосахариды, находящиеся на клеточной поверхности, уменьшают адгезию клеток по отношению к экстрацеллюлярному матриксу и

способствуют инвазии опухолевой клетки через базальные мембраны. Эти данные сочетаются с ранее полученными результатами о метастатических мутантах гликозилирования — МДАУ-Д2, которые показали, что потеря сиаловой кислоты и полилактозаминной последовательности в beta 1,6-разветвленных олигосахаридах ассоциируется с увеличением клеточной адгезии к поверхностям, покрытым белками экстрацеллюлярного матрикса — фибронектином (Fn), ламинином и коллагеном типа IV. Способность опухолевых клеток присоединяться к эндотелиальным клеткам *in vitro*, по-видимому, частично опосредуется лектинами, связанными с галактозой (Gal). Поэтому метастатические опухолевые клетки, которые экспрессируют полилактозаминсодержащие и очень разветвленные структуры (по содержанию глюкозы), более легко присоединяются к внешней поверхности эндотелиальных клеток. В то же время некоторые олигосахариды на этих опухолевых клетках уменьшают свою адгезию по отношению к белкам субэндотелиального матрикса, облегчая следующий этап инвазии в ниже расположенные ткани.

R. Takano и соавторы [8] использовали лектин-РНА-L, обладающий высоким аффинным средством к beta 1,6-разветвленному лактозаминному антеннам, для характеристики распределения этих структур в клетках эзофагеальных карцином человека у 42 пациентов. Лектин-реактивные карциномные клетки в инвазивных опухолях распределялись преимущественно на наружной поверхности опухоли, прилегающей к окружающей ткани. С точки зрения авторов, инвазия опухолевой клетки, по-видимому, требует как секреции гидролаз, так и экспрессии beta 1,6-разветвления олигосахаридов клеточной поверхности, чтобы уменьшить адгезию клеток к белкам внеклеточного матрикса и облегчить инвазию опухолевой клетки.

Изменения структуры углеводных цепей (N-гликанов) фибронектина (Fn) мочи у больных раком мочевого пузыря изучали J.M. Guo и соавторы [4]. Авторы установили, что количество антенных и бисектированных GlcNAc-структур увеличивается в N-гликанах Fn мочи больных раком мочевого пузыря по сравнению с нормой. Характерными признаками прогрессирования опухолей толстой кишки [12] и желудка [13] являются увеличенная экспрессия и измененное гликозилирование муцинов. Последние входят в эндотелиальный слой клеток сосудов толстой кишки и желудка, и их защитные свойства зависят главным образом от их олигосахаридных компонентов. Муцины представляют значительный клинический интерес для установления диагноза и терапии, в частности, рака поджелудочной железы. Ранее их использовали как диагностические тесты, основанные на определении их уровня в крови. В настоящее время имеется много сообщений о создании вакцин на основе муцинов [14, 15].

Присутствие на антенне фукозы обуславливает заметные конформационные изменения в олигосаха-

ридной структуре, так как это основной остаток, предотвращающий свертывание олигосахарида. Известно, что фукоза чаще занимает концевые позиции на боковых олигосахаридных цепях макромолекул [37]. Отсутствие фукозы в нативной структуре гликопротеидов крови изменяет доступность белковой части для пептидгидролаз, что вместе с изменением стереохимической структуры углеводов приводит к нарушению функционирования иммунной, гормональной и других систем. Как показано в нашей работе [38], двукратное снижение содержания фукозы в сыворотке крови животных с опухолями, очевидно, свидетельствует о том, что при злокачественном росте гликопротеиды теряют остатки фукозы. Изменением количества концевых остатков фукозы, с нашей точки зрения, можно объяснить модифицированное сродство гликопротеиновых фракций сыворотки крови животных с опухолями к селфозе. Таким образом, эти «тонкие» изменения в структуре олигосахарида, по-видимому, могут влиять на сиалирование и/или конформацию олигосахаридов и тем самым изменять функцию последних.

НАРУШЕНИЕ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Нарушенное гликозилирование наблюдается не только при онкологической патологии, но и при многих других заболеваниях, таких, как сахарный диабет [19–26, 28], артриты [29–34], углеводдефицитный синдром [36], аутоиммунные заболевания [27] и др.

L. Saso и соавторы [35] обнаружили изменение гликозилирования сывороточных белков у пациентов с псориатическим артритом. Используя ConA, авторы обнаружили хорошую линейную зависимость между общей ConA-аффинностью C-реактивных белков сыворотки крови и интерлейкином-6, который регулирует гликозилирование белков при воспалительных процессах. Эти зависимости коррелируют с некоторыми измененными параметрами, наблюдаемыми при различных воспалительных процессах. Полученные данные представляют значительный интерес в связи с их возможным клиническим применением.

Описано изменение гликозилирования гаптоглобулина в плазме крови пациентов с углеводдефицитным гликобелковым синдромом [36]. Отмечается, что только 50% гликоформ beta-субъединицы гаптоглобулина у больных были полностью гликозилированы, 30% содержали 3 и 20% — только 2 из 4 гликановых единиц по сравнению с теми, которые присутствуют у здоровых людей. Результаты, полученные с использованием лектинов ConA, SNA (агглютинин из коры бузины черной), AAL (агглютинин из плодовых тел алеурии), свидетельствуют о том, что все гликоформы гаптоглобулина содержали биантенный комплекс гликанов, заканчивающийся alpha-2,6-остатком сиаловой кислоты, но без фукозы или alpha-2,3-связанной сиаловой кислоты.

Исследуя патогенез нескольких заболеваний, таких, как сахарный диабет, катаракта, атеросклероз, почечная недостаточность и другие, I.D. Nicholl и соавторы [39] обнаружили повышение уровня продуктов с увеличенным гликозилированием (AGEs) в тканях пациентов с перечисленной патологией. Авторы выявили повышение уровня AGEs в хрусталике глаза и кровеносных сосудах у курящих сигареты. Авторы считают, что AGEs связаны с многочисленными патологическими состояниями человека. Выяснение роли продуктов метаболизма с повышенным гликозилированием будет иметь большое значение для понимания механизмов развития патологий, вызванных курением, а также для расшифровки патогенеза ряда заболеваний человека.

Таким образом, на основании многочисленных данных литературы с достоверностью можно утверждать, что при онкогенезе и развитии других патологических состояний человека и животных происходят изменения структуры углеводной части ГК, приводящие к нарушению естественных процессов гликозилирования и далее к модификации клеточного узнавания, нарушению иммунного ответа, ассоциации и агрегации отдельных клеток, возникновению новообразований и их метастазированию.

РОЛЬ ФЕРМЕНТОВ В ПРОЦЕССАХ ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ

В процессах гликозилирования, в биосинтезе и преобразованиях ГК принимают участие сотни разнообразных ферментов. Все они в четкой последовательности сменяют друг друга. Изменение активности одного из них в каком-либо звене последовательно отлаженной цепи ферментативных реакций может привести к нарушениям в процессах гликозилирования. Большинство ферментов гликозилирования относятся к классам трансфераз (КФ2.4.) и гидролаз (КФ3.2.).

При биосинтезе и превращениях N-GlcNAc-связанных олигосахаридов принимают участие трансферазы (Tf): GlcNAc Tf I,II,III,IV,V, а также beta-GalTf, beta-GalNAc Tf, Fuc Tf и др. При биосинтезе и преобразованиях O-GalNAc-связанных олигосахаридов — alpha-GalNAc Tf, Gal-beta 1,3 Tf, GlcNAc-beta 1,6 Tf. N-ацетилглюкозаминилтрансфераза V (GlcNAc TfV, EC.2.4.1.155) является одним из основных ферментов, определяющих разветвления Asp-связанных олигосахаридов. Фермент катализирует перенос остатка GlcNAc от UDP-GlcNAc к цепи Man alpha-1,6 с образованием beta-1,6-разветвленной структуры. Alpha-1,3-L-Fuc Tf катализирует перенос фукозы (Fuc) в положение alpha 1,3 к GlcNAc-углеводных цепей по типу 2.

Гликозидазы подразделяются на ферменты, гидролизующие O-, N- и S-гликозильные соединения (КФ 3.2.1., 3.2.2., 3.2.3. соответственно). К ним относятся alpha- и beta-гликозидазы (КФ 3.2.1.20. и 3.2.1.21.), alpha- и beta-галактозидазы (КФ 3.2.1.22. и 3.2.1.23.), alpha- и beta- маннозидазы (КФ 3.2.1.24.

и 3.2.1.25.) и многие другие. Высокоспецифичным для нередуцирующих терминальных остатков L-Fuc, соединенных с остатками D-Gal 1,2 alpha-связями, является фермент alpha 1,2-L фукозидаза (КФ 3.2.1.63.) [40–46].

Установлено что, увеличение разветвления олигосахаридов, определяемое GlcNAc TfV, коррелирует с метастатическим потенциалом опухолевых клеток. Предполагают, что эти изменения связаны либо с повышением активности фермента, либо с увеличением изоформ энзима. Не исключена также неопределенная роль в изменении взаимодействия GlcNAc Tf и клетки особенностей морфологии, адгезии или подвижности последней. Например, повышение активности Gn Tf обнаружено при гепатоцеллюлярной карциноме (ГЦК) у мышей [46, 47]; активность Gn Tf в клетках LCI-D20 с высокой степенью метастазирования была намного выше, чем на модели LCI-D35 с низкой степенью метастазирования. Повышенная активность Gn Tf может модифицировать структуру N-гликанов и изменить их физиологические функции. Поэтому авторы предполагают, что рост Gn Tf-активности может ассоциироваться с повышением метастазизирующей способности, а Gn Tf служит одним из относительно специфических биомаркеров ГЦК человека [46, 48].

Детальное исследование ферментативных механизмов структурных изменений аспарагинсвязанных сахаридных цепей (N-гликанов) Fп мочи больных раком мочевого пузыря провели J.M. Guo и соавторы [4]. Определяя GnTf-активность, авторы установили, что активность GnTf III, IV и V в тканях опухоли повышалась в 34, 18,1 и 1,6 раза соответственно по сравнению с неизменными тканями. Эти данные совпадали со структурными изменениями N-гликанов в Fп мочи, так как GnTf III и GnTf IV/V ответственны за синтез бисекретирования GlcNAc и увеличения количества антенн в N-гликанах. Авторы приходят также к выводу, что применение лектинов, меченных пероксидазой хрена, для анализа структуры N-гликанов Fп в моче в будущем может быть использовано как простой и точный метод для диагностики рака мочевого пузыря.

Очень тяжелым, агрессивным, трудно поддающимся терапии заболеванием является рак поджелудочной железы, который занимает 4-е место среди причин смертности населения в США [49]. Поэтому тщательное изучение и выяснение предпосылок возникновения данной патологии представляет значительный интерес. M. Hirota и соавторы [50] выявили, что при раке поджелудочной железы у хомяков, индуцируемом N-нитрозобис (2-оксипропил) аминоксином (BOP), продуцируется антиген группы крови А (BGA Ag). Возможны несколько причин появления BGA Ag. Одним из потенциальных механизмов может быть активация трансферазы — alpha 1,3 GalNAc Tf — фермента, ответственного за синтез BGA Ag. Авторы сравнивали активность и

энзиматические характеристики этого фермента в здоровых тканях поджелудочной железы хомяка и в опухоли, индуцированной BOP, и исследовали влияние модификации Asn-связанного гликана на активность alpha 1,3 GalNAc Tf, используя ингибитор синтеза Asn-связанного гликана. Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что фермент отсутствует в нормальной ткани поджелудочной железы и активируется при канцерогенезе, приводящем к неоэкспрессии BGA Ag [50]. В опухолевых клетках хомяка alpha 1,3 GalNAc Tf представлена множественными формами (изоэнзимами). Наличие нескольких гликозилтрансфераз на поверхности клетки дает основание предположить, что эти ферменты могут функционировать как рецепторы сигналов клеточной пролиферации или адгезивные молекулы [39]. Специфическая функция отдельных гликозилтрансфераз в клеточной пролиферации все же остается неясной. Более детальное исследование активации alpha 1,3 GalNAc Tf на клетках опухоли поджелудочной железы у хомяка, возможно, позволит в дальнейшем использовать данный фермент как диагностический маркер рака поджелудочной железы.

Изучение активности других гликолитических ферментов при различных заболеваниях также позволило обнаружить их повышение. Так, T. Tachikawa и соавторы [51] продемонстрировали значительное повышение активности alpha 1,3-L Fuc Tf (КФ 2.4.1.) в сыворотке крови пациентов с различными видами рака и установили, что данный фермент может служить маркером злокачественных новообразований. Сывороточная alpha 1,2-L фукозидаза (КФ 3.2.1.63.), по данным F. Maggotta и соавторов [52], является более чувствительным маркером для ГЦК, чем используемый ранее альфафетопротейн.

Таким образом, ферменты выполняют чрезвычайно важную роль в процессах гликозилирования. Как приведено выше, модификация структуры углеводных компонентов ГК, сопровождающая те или иные заболевания, является результатом видоизменения (чаще повышения) экспрессии гликозилтрансферазных ферментов, ответственных за синтез полисахаридных цепей [7]. Повышенная экспрессия гликозилтрансфераз может находиться под контролем онкогенов [7] или быть вызвана аномальной экспрессией генома [53].

Одним из признаков повышенной экспрессии ферментов гликозилирования при различных патологических состояниях человека и подтвержденных в эксперименте на животных является повышение активности отдельных ферментов, что может быть использовано в диагностических целях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение процессов гликозилирования и выяснение причины их нарушений представляют значительный интерес для расшифровки механизмов возникновения различных патологических состояний

человека и животных, и следовательно, для их диагностики и лечения.

На основании многочисленных данных литературы можно утверждать, что различные патологические состояния человека и животных, включая злокачественные новообразования, сопровождаются изменениями углеводной части ГК, нарушением процессов гликозилирования и как следствие — модификацией межклеточного узнавания, нарушениями иммунного ответа, ассоциации и агрегации отдельных клеток, возникновением новообразований.

Чрезвычайно важную роль в процессах гликозилирования выполняют ферменты, главным образом гликозилтрансферазы. Изменение состава и структуры углеводной части ГК чаще всего выражается повышенной экспрессией и активностью ферментов. Поэтому последние могут служить специфическими диагностическими маркерами целого ряда заболеваний человека, в том числе злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА

- Dennis JW, Granovsky M, Warren CE. Glycoprotein glycosylation and cancer progression. *Biochim Biophys Acta* 1999; **1473** (1): 21–34.
- Tsuboi S, Fukuda M. Roles of O-linked oligosaccharides in immune responses. *Bioessays* 2001; **23** (1): 46–53.
- Burchell JM, Mungul A, Taylor-Papadimitriou J. O-linked glycosylation in the mammary gland: changes that occur during malignancy. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2001; **6** (3): 355–64.
- Guo JM, Zhang XY, Chen HL, et al. Structural alterations of sugar chains in urine fibronectin from bladder cancer patients and its enzymatic mechanism. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; **127** (8): 512–9.
- Varki A, Freeze HH. The major glycosylation pathway of mammalian membranes. A summary. *Subcellular Biochemistry*, vol 22: Membrane Biogenesis, edit. Maddy AH, Harris JR. Plenum Press, New York, 1994.
- Сургова ТМ, Сидоренко МВ. Роль протеолитических ферментов и их ингибиторов в прогрессии опухолей и во время беременности. *Эксперим онкол* 1997; **19**: 7–19.
- Hakomori S. Introductory remarks on aberrant glycosylation in tumors. In: *Altered Glycosylation in Tumor Cells*, Cold Spring Harbor: AR Liss, Inc 1988: 207–12.
- Takano R, Muchmore E, Dennis JW. Sialylation and malignant potential in tumour cell glycosylation mutants. *Glycobiology* 1994; **4** (5): 665–74.
- Nabi IR, Dennis JW. The extent of poly-lactosamine glycosylation of MDCK LAMP-2 is determined by its Golgi residence time. *Glycobiology* 1998; **8** (9): 947–53.
- Unverzagt C, Andre S, Seifert J, et al. Structure-activity profiles of complex biantennary glycans with core fucosylation and with/without additional alpha 2,3/alpha 2,6 sialylation: synthesis of neoglycoproteins and their properties in lectin assays, cell binding, and organ uptake. *J Med Chem* 2002; **45** (2): 478–91.
- Guo HB, Zhag Y, Chen HL. Relationship between metastasis-associated phenotypes and N-glycan structure of surface glycoproteins in human hepatocarcinoma cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; **127** (4): 231–36.
- Kim YJ, Borsig L, Han HL, et al. Distinct selection ligands on colon carcinoma mucins can mediate pathological interactions among platelets, leucocytes and endothelium. *Am J Pathol* 1999; **155**: 461–72.
- Ota H, Nakayama J, Momose M, et al. Helicobacter pylori infection produces reversible glycosylation change to gastric mucins. *Virchows Arch* 1998; **433**: 419–26.
- Ho JJ. Mucins in the diagnosis and therapy of pancreatic cancer. *Curr Pharm Des* 2000; **6** (18): 1881–96.
- Schuman J, Qiu D, Koganty RR, et al. Glycosylation versus conformational preferences of cancer associated mucin core. *Glycoconj J* 2000; **17** (12): 835–48.
- Goss PE, Baker MA, Carver JP, et al. Inhibitors of carbohydrate processing: A new class of anticancer agents. *Clin Cancer Res* 1995; **1** (9): 935–44.
- Goss PE, Reid CL, Bailey D, et al. Phase IB Clinical trial of the oligosaccharide processing inhibitor swainsonine in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res* 1997; **3** (7): 1077–86.
- Datti A, Donovan RS, Korczak B, et al. A homogeneous cell-based assay to identify N-linked carbohydrate processing inhibitors. *Anal Biochem* 2000; **280** (1): 137–42.
- Rellier N, Ruggiero-Lopez D, Lecomte M, et al. In vitro and in vivo alteration of enzymatic glycosylation in diabetes. *Life Sci* 1999; **64**: 1571–83.
- Gothot A, van der Loo JC, Clapp DW, et al. Cell cycle-related changes in repopulating capacity of human mobilized peripheral blood CD34 (+) cells in non-obese diabetic severe combined immune-deficient mice. *Blood* 1998; **92**: 2641–9.
- Chibber R, Ben-Mahmud BM, Coppini D, et al. Activity of the glycosylating enzyme, core 2 GlcNAc (beta 1,6) transferase, is higher in polymorphonuclear leukocytes from diabetic patients compared with age-matched control subjects: relevance to capillary occlusion in diabetic retinopathy. *Diabetes* 2000; **49**: 1724–30.
- Nakamura N, Obayashi H, Fujii M, et al. Induction of aldose reductase in cultured human microvascular endothelial cells by advanced glycation end products. *Free Radic Biol Med* 2000; **29**: 17–25.
- Shimoike T, Inoguchi T, Umeda F, et al. The meaning of serum levels of advanced glycosylation end products in diabetic nephropathy. *Metabolism* 2000; **49**: 1030–35.
- Ivanov GI, Chaushev TA, Dakovska LN, et al. Increased adhesion of lymphoid cells to glycosylated proteins. *Int J Biochem Cell Biol* 1999; **31**: 797–804.
- Ward JD. Improving prognosis in type 2 diabetes. Diabetic neuropathy is in trouble. *Diabetes Care* 1999; **22** (Suppl 2): 84–8.
- Shantaram. Pathogenesis of atherosclerosis in diabetes and hypertension. *Clin Exp Hypertens* 1999; **21**: 69–77.
- Demetriou M, Granovsky M, Quaggin S, et al. Negative regulation of T-cell activation and autoimmunity by Mgat5 N-glycosylation. *Nature* 2001; **409** (6821): 733–39.
- Koya D, Dennis JW, Warren CE, et al. Overexpression of core 2 N-acetylglucosaminyltransferase enhances cytokine actions and induces hypertrophic myocardium in transgenic mice. *FASEB J* 1999; **13** (15): 2329–37.
- Kasahara K, Nakano T, Takahashi H, et al. Presence of the 55 kDa glycosylation inhibiting factor in human serum. *Int Immunol* 2000; **12**: 1303–9.
- Rosler J, Havers W. Diagnosis and genetics of congenital dyserythrocytic anemias. *Klin Padiatr* 2000; **212**: 153–8.
- Mukherjee P, Ginardi AR, Madsen CS, et al. Mice with spontaneous pancreatic cancer naturally develop MUC-1-specific CTLs that eradicate tumors when adoptively transferred. *J Immunol* 2000; **15**: 3451–60.
- Brooks SA. The involvement of Helix pomatia lectin (HPA) binding N-acetylgalactosamine glycans in cancer progression. *Histol Histopathol* 2000; **15**: 143–58.
- Rapoport E, Pendu JI. Glycosylation alterations of cells in late phase apoptosis from colon carcinomas. *Glycobiology* 1999; **9**: 1337–45.
- Muto S, Sakuma K, Taniuchi A, et al. Human mannose-binding lectin preferentially binds to human colon adenocarcinoma cell lines expressing high amount of Lewis A and Lewis B. *Biol Pharm Bull* 1999; **22**: 347–52.
- Saso L, Valentini G, Giardino AM, et al. Changes of glycosylation of serum proteins in psoriatic arthritis studied by enzyme-linked lectin assay (ELLA), using concanavalin A. *Biochem Mol Biol Int* 1998; **46**: 867–75.

36. **Forens-Sieczkowskan M, Midro N, et al.** Haptoglobin glycoforms in a case of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome. *Glycoconj J* 1999; **16**: 573–7.
37. **Kuster B, Hunter AP, Wheeler SF, et al.** Structural determination of N-linked carbohydrates by matrix-assisted laser desorption/ionization-mass spectrometry following enzymatic release within sodium dodecyl sulphate-polyacrylamide electrophoresis gels: application to species-specific glycosylation of alpha-acid glycoprotein. *Electrophoresis* 1998; **19** (11): 1950–9.
38. **Сургова ТМ, Сидоренко МВ, Галич ИП и др.** Гетерогенность гликопротеиновых фракций сыворотки крови у животных с первичными опухолями. *Эксперим онкол* 2000; **22**: 148–52.
39. **Nicholl ID, Stitt AW, Moore JE, et al.** Increased levels of advanced glycation end products in the lenses and blood vessels of cigarette smokers. *Mol Med* 1998; **4**: 594–601.
40. **Korczak B, Le T, Elowe S, et al.** Minimal catalytic domain of N-acetylglucosaminyltransferase V. *Glycobiology* 2000; **10** (6): 595–9.
41. **Dalziel M, Whitehouse C, McFarlane I, et al.** The relative activities of the C2GnT1 and ST3Gal-I glycosyltransferases determine O-glycan structure and expression of a tumor-associated epitope on MUC1. *J Biol Chem* 2001; **276** (14): 11007–15.
42. **Saito T, Miyoshi E, Sasai K, et al.** A secreted type of beta 1,6-N-acetylglucosaminyltransferase V (GnT-V) induces tumor angiogenesis without mediation of glycosylation: a novel function of GnT-V distinct from the original glycosyltransferase activity. *J Biol Chem* 2002; **277** (19): 17002–8.
43. **Warren CE, Krizus A, Roy PJ, et al.** The *Caenorhabditis elegans* gene, gly-2, can rescue the N-acetylglucosaminyltransferase V mutation of Lec4 cells. *J Biol Chem* 2002; **277** (25): 22829–38.
44. **Dennis JW, Pawling J, Cheung P, et al.** UDP-N-acetylglucosamine:alpha-6-D-mannoside beta 1,6 N-acetylglucosaminyltransferase V (Mgat 5) deficient mice. *Biochim Biophys Acta* 2002; **1573** (3): 414–22.
45. **Uchimura K, El-Fasakhany FM, Hori M, et al.** Specificities of N-acetylglucosamine-6-O-sulfotransferases in relation to L-selectin ligand synthesis and tumor-associated enzyme expression. *J Biol Chem* 2002; **277** (6): 3979–84.
46. **Shao DM, Wang QH, Chen C, et al.** N-acetylglucosaminyltransferase V activity in metastatic models of human hepatocellular carcinoma in nude mice. *J Exp Clin Cancer Res* 1999; **18** (3): 331–5.
47. **Sun FX, Tang ZY, Liu KD, et al.** Growth pattern and metastatic behaviour of orthotopically metastatic model of human hepatocellular carcinoma in nude mice. *Nat Med J China* 1995; **75**: 673–5.
48. **Yao M, Zhou DP, Jiang SM.** Elevated activity of N-acetylglucosaminyltransferase V in progression of human hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998; **124**: 27–30.
49. **Mukherjee P, Ginardi AR, Madsen CS, et al.** Mice with spontaneous pancreatic cancer naturally develop MUC-1-specific CTLs that eradicate tumors when adoptively transferred. *J Immunol* 2000; **165** (6): 3451–60.
50. **Hirota M, Egami H, Ogawa M.** Augmentation of UDP-GalNAc: Fuc alpha 1-3-N-Acetylgalactosaminyl Transferase activity in nitrosamine-induced hamster pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2000; **19**: 235–9.
51. **Tachikawa T, Shin Yazawa, Asao T, et al.** Novel method for quantifying alpha(1-3)-alpha-fucosyltransferase activity in serum. *Clin Chem* 1991; **37** (12): 2081–6.
52. **Marotta F, Md Phd DeHua Chui, Safran R, et al.** Serum alpha-F-fucosidase a more sensitive marker for hepatocellular carcinoma? *Digestiva Diseases Sci* 1991; **36** (7): 993–7.
53. **Прилуцкий АС, Горбачев АА, Понежа СВ и др.** Уровни отдельных опухолевых маркеров при различных заболеваниях человека. *Имунол та алергол* 1998; **3**: 3–15.

CHANGED GLYCOSYLATION LEVELS IN ONCOGENESIS AND OTHER PATHOLOGIC PROCESSES

I.P. Galich, N.V. Yevtushenko

Summary. Summarized data is presented on the changes in the structure of the carbohydrate part of glucoconjugates and deteriorated glycosylation processes in oncogenesis and other pathologic states of humans and animals. A special attention is paid to the role of glycosyl transferase enzymes as one of the most important factors determining the biosynthesis and glucoconjugate transformation, as well as diagnostic markers of various disorders.

Key Words: glucoconjugates, glycosylation, malignant neoplasm, invasion of metastasizing, non-tumor diseases, enzymes.

Адрес для переписки:

Галич И.П.

03022, Киев, ул. Васильковская, 45

Отделение биотехнических проблем диагностики ИПКК НАН Украины