

ЛЕКТИНИ: ОТРИМАННЯ, ВЛАСТИВОСТІ, ЗАСТОСУВАННЯ У БІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНІ

С.П. Туранська¹, А.Л. Петрановська¹, В.В. Туров¹, П.П. Горбик^{1,2}

¹Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України, вул. Генерала Наумова, 17, 03164, Київ, Україна, e-mail: sturanska@ukr.net

²Національний технічний університет України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського», просп. Перемоги, 37, 03056, Київ, Україна

Матеріали огляду належать до науково-практичної проблематики, що стосується міждисциплінарного напрямку на межі нанотехнології, хімії та фізики поверхні, біології та медицини і ґрунтується на використанні природних компонентів у складі залізовмісних біоактивних нанокомпозитів і магнітних рідин при створенні ефективних векторних систем для протипухлинної терапії з мінімізованими проявами побічного впливу на організм людини та покращеною сумісністю з іншими лікарськими засобами. До таких природних компонентів, що мають унікальні властивості, значні і не реалізовані до цього часу потенційні можливості практичного використання, належать, зокрема, лектини. Метою роботи є підбір та аналіз результатів робіт, присвячених отриманню лектинів, дослідженню їх властивостей і застосуванню у біології та медицині.

Лектини є групою речовин білкової природи (білки і глікопротеїни) неіммунного походження, які мають властивості зворотньо і вибірково зв'язувати вуглеводи і вуглеводні детермінанти біополімерів без змін ковалентної структури та розпізнають їх з надзвичайно високою специфічністю. Завдяки цій властивості вони є ідеальним інструментом для читання коду в структурі специфічних епітопів цукру, що знаходяться на поверхні всіх клітин. Лектини є речовинами первинного синтезу і присутні у всіх царствах, типах і класах живих організмів. Вони опосередковують клітинну комунікацію на молекулярному рівні і беруть участь у багатьох фізіологічних та патофізіологічних процесах. Патогенні бактерії та віруси використовують лектини для приєднання до тканини господаря, що є однією з передумов розвитку інфекції. Блокування адгезії специфічного збудника за допомогою інгібіторів лектину є основою антиадгезивної терапії, альтернативним способом лікування інфекцій, спричинених мультирезистентними штамами бактерій. Численні лектини виявляють протипухлинну активність і досліджуються як потенційні протипухлинні ліки. На сьогодні вони знайшли практичне застосування у низці вузькоспеціалізованих медичних галузей, таких як гістологія (виявлення вуглеводних структур на поверхні клітин і тканин), діагностика імунodefіцитних станів і виявлення хромосомних порушень, трансплантологія (розділення клітин крові та лімфоїдних клітин, відмінних за антигенними властивостями). Вважається дуже значною перспектива застосування лектинів у очищенні крові від вірусів, патологічно змінених глікопротеїнів, у цілеспрямованій доставці ліків до нормальних або патологічно змінених клітин і тканин організму або до інфекційних агентів. Актуальним і перспективним вбачається поєднання властивостей лектинів і магніточутливих залізовмісних нанокомпозитів у складі магнітних рідин для застосування в онкології.

Ключові слова: лектини, отримання, властивості, застосування, біологія, медицина

Вступ

Багато відомих онкологів світу стверджують, що біотерапія стане однією з основ лікування раку в XXI сторіччі. Згідно сучасним уявленням, біотерапія онкологічних захворювань здійснюється за допомогою методів, що активують протипухлинний захист організму імунною системою, а також впливають на чинники і механізми, які контролюють процеси ангіогенезу і апоптозу. Засобами біотерапії є широкий спектр різноманітних факторів, що включають протипухлинні вакцини, сироватки, продукти сучасних біотехнологій з використанням моноклональних антитіл, цитокінінів, клітинних факторів, регуляторів активності геному та інших молекулярних процесів життєдіяльності клітин [1].

В останні роки зростає інтерес дослідників до одного з основних методів біотерапії хворих онкологічного профілю – імунотерапії. У 2018 р. Нобелівську премію з медицини отримали Джеймс Аллісон (США) і Тасуку Хондзе (Японія) за революційну методіку імунотерапії ракових захворювань з використанням Т-клітин [2].

Як відомо, використання моноклональних антитіл в онкологічній практиці відносять до методів пасивної імунотерапії [3, 4]. Клінічні дані свідчать, що пасивна імунотерапія, безумовно, ефективна і за результатами зрівнюється з хіміотерапією, проте рівень її токсичності значно нижчий. Комбіноване використання цих методів до цього часу широко використовується, оскільки значно розширює можливості лікування сучасними препаратами і сприяє підвищенню їх ефективності.

У наших роботах [5, 6–8] наведено результати досліджень магніточутливих наноконструкцій (НК), виготовлених на основі нанорозмірного однодоменного магнетиту (Fe_3O_4) з модифікованою (гідроксиапатитом, амінопропілсилоксаном, поліакриламідом тощо) поверхнею, кон'югованих хіміотерапевтичним препаратом цисплатин (ЦП) і антитілом (АТ) CD95. НК *in vitro* характеризувались розпізнаванням клітин лінії раку молочної залози людини MCF-7, виявляли активність ЦП, CD95, та синергізмом їх спільної з Fe_3O_4 дії, що призводило *in vitro* до загибелі клітин в кількості, яка перевищувала дію контрольних зразків ЦП та CD95 в 1,4 – 2,7 разів, в залежності від складу НК.

У роботах [9, 10] нами синтезовано магнітні рідини (МР) на основі магнетиту, гемцитабіну (ГЦ) та АТ HER2, досліджено їх властивості та біоактивність створених колоїдних систем щодо клітин гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) печінки людини лінії HepG2. HER2 (Neu, ErbB-2, CD340) – мембранний білок, тирозинова протеїнкіназа сімейства рецептора епідермального фактора росту EGFR/ErbB, який кодується геном людини ERBB2. Ампліфікація гена HER2 грає важливу роль в патогенезі та прогресуванні певних агресивних типів раку [11 – 13]. HER2 є важливим біомаркером і терапевтичною мішенню захворювання, асоційований з агресивністю пухлини і несприятливим прогнозом. Встановлено, що використання МР на основі фізіологічного розчину і однодоменного Fe_3O_4 в комплексі з ГЦ і АТ HER2 дозволяє підвищити протипухлинну активність композиту *in vitro* на 8–10%. Комплекси МР+ГЦ+HER2 спричиняли синергічний ефект та підвищення цитотоксичної активності, порівняно з ГЦ у монозастосуванні, до 18-20%, при цьому вміст ГЦ зменшувався до 0,008 мг/мл.

Виявлений синергічний цитотоксичний/цитостатичний ефект пояснено високою біологічною активністю комплексу з інтегрованим лігандом МР-ГЦ-HER2 внаслідок розпізнавання рецепторів пухлинних клітин HepG2 та фармакологічної корекції обміну ендогенного заліза, що забезпечується застосуванням АТ HER2 та ГЦ у складі залізовмісної МР.

Таким чином, показано, що використання магнітної рідини на основі магнетиту, гемцитабіну та антитіла HER2 підвищує ефективність цитотоксичної/цитостатичної дії

протипухлинних препаратів при істотному зменшенні їх дози та, відповідно, токсико-алергічних реакцій організму.

Наведені дані обумовили формулювання науково-практичної проблематики, що стосується цього огляду, як міждисциплінарного напрямку на межі нанотехнології, хімії та фізики поверхні, біології та медицини, що ґрунтується на використанні природних компонентів в складі залізовмісних біоактивних НК і магнітних рідин [14–16] при створенні ефективних векторних систем для протипухлинної терапії з мінімізованими проявами побічного впливу на організм людини та покращеною сумісністю з іншими лікарськими засобами. До таких природних компонентів, що мають унікальні властивості, значні і не реалізовані до цього часу потенційні можливості практичного використання, належать, зокрема, лектини [17–21].

У багатьох лектинів виявлено цитотоксичні властивості, через які вони визнаються перспективними для використання в протипухлинній терапії. Їх протипухлинна активність здійснюється за різними механізмами, включаючи апоптоз, аутофагію та пригнічення пухлинного росту [18]. Проте, на цей час, лектини частіше застосовуються в медичних дослідженнях і експериментах *in vitro*, ніж у клінічній практиці. Однак, зважаючи на їх участь у клітинному розпізнаванні, все більше дослідників звертаються до вивчення можливостей застосування лектинів для лікування онкологічних захворювань. В цьому аспекті, на нашу думку, також цікавим і перспективним з наукової і прикладної точок зору є поєднання властивостей лектинів і магніточутливих залізовмісних НК [14–16] для застосування в онкології [22–28].

Метою цієї роботи є огляд робіт, присвячених отриманню лектинів, дослідженню їх властивостей та застосуванню у біології та медицині.

1. Виділення лектинів

Лектини з коренів проростків пшениці виділяли в такій послідовності: екстракція, висолювання 70 %-им сульфатом амонію з наступним діалізом, гель-фільтрація, афінна хроматографія та ізоелектрофокусування [29].

Для виділення лектинів наважку (2 г) фракції клітинних стінок коренів проростків пшениці гомогенізували в 6 мл середовища, що містило 20 мМ калій-фосфатного буфера рН 7,4; 0,05 мМ фенолметилсульфонілфториду, 0,5 мМ дитіотрейтолу, 0,36 М сахарози і 10 мМ ЕДТА. Гомогенат фільтрували через 2 шари бавовняної тканини. Отриманий осад тричі промивали калій-фосфатним буфером (рН 7,4). Надосадову рідину відкидали, а з осаду вилучали лектини вихідним розчином з додаванням 0,9 % NaCl і 0,05 % детергенту тритон Х-100 протягом 4 год і центрифугували при 20 000 g, 30 хв. Осад відкидали, у супернатанті визначали лектинову активність і надалі використовували для очищення лектину.

Активність лектинів визначали за їхньою здатністю аглютинувати трипсинізовані (оброблені травним ферментом трипсином) еритроцити білих щурів при кімнатній температурі. Гемаглютинуючу активність розраховували як величину, обернену мінімальній концентрації білку, за якої відбувається аглютинація еритроцитів (мкг білку/мл)⁻¹.

Вихідна активність лектинів в екстрактах була 0,024–0,036 (мкг білку/мл)⁻¹. Після висолювання сульфатом амонію з наступним діалізом проти 0,2 М фосфатного буферу (рН 7,4) відбувалося концентрування білку і активність лектинів зростала у 2,7–4,5 рази.

Гель-фільтрація на сефакрилі S-200 дозволила відокремити лектини від значної кількості низькомолекулярних домішок небілкової природи. Отримані після гель-фільтрації фракції лектинів концентрували й наносили на колонку з

бромціанактивованою овомукоїд-сефарозою 4В. Елюцію білків здійснювали ступінчато наступними розчинами: 1) 0,05 М фосфатним буфером, рН 7,4, що містив 0,1 М NaCl; 2) 0,1 М оцтовою кислотою; 3) 0,05 М фосфатним буфером, рН 7,4, що містив 0,1 М NaCl і 1% N-ацетилглюкозаміну. Лектини елюювалися з колонки відповідно 2 пікам: 1-й пік – 0,1 М оцтовою кислотою і 2-й пік – 1 %-им N-ацетилглюкозаміном.

Застосування афінної хроматографії дозволило отримати препарат лектину, активність якого була в 76,4 – 103,4 рази вищою в порівнянні з його активністю після висолювання сульфатом амонію.

Препаративне ізоелектрофокусування білків здійснювали за градієнту густини сахарози при застосуванні аналітичної колонки LKB-8101. Градієнт рН 3,5 – 10,0 створювали за допомогою 1 % розчину амфолітів. Електрофорез білків проводили в 7 %-ому поліакриламідному гелі, що містив 0,1 % додецилсульфату натрію (SDS) при рН 8,3 на приладах для вертикального електрофорезу із застосуванням білкових маркерів.

Препаративне ізофокусування білків показало, що виділені зразки лектину клітинних стінок з проростків, вирощених на воді, містили кілька компонентів, що мали лектинову активність. Їх положення ізоелектричних точок знаходились у зонах з рН 6,3; 7,4; 8,9; та 9,7 [29].

Кількість лектину, одержаного з різних тканин, залежить від складу буферів та інших вибраних реактивів. Оптимізація їх концентрації і рН підвищує вихід продукту з меншої кількості вихідного матеріалу. Висока лектинова активність може бути досягнута за мінімальної кількості взаємодіючих білків. Тому після оптимізації умов екстракції потрібно вибрати відповідний протокол очищення. Наприклад, при очищенні лектину з часнику *Allium sativum* потрібно повторення афінної хроматографії й іон-обмінної хроматографії. Для очищення лектину з французьких бобів брали 100 г вихідного матеріалу, після застосування чотирьох хроматографічних методик отримували 4,8 мг лектину, тоді як у випадку лектину *Allium tuberosum* і *Allium sativum* застосовували три типи хроматографічних методик [21].

За даними роботи [30] лектини із зародків ячменю і пшениці екстрагували 0,2 М NaCl у співвідношенні наважки до екстрагента 1:20 0,9 %-ним розчином NaCl, водою, фосфатними чи ацетатними буферними розчинами (рН 6,0 – 7,8). Вміст лектинів визначали в рослинному екстракті, при цьому використовували рідкий азот, додаючи HCl. Екстракцію проводили протягом 2, 4 або 24 год за різних температур: -4, +4, +20 – 25 °С. Оптимальною виявилася температура в межах +20 – 25 °С. Екстракт після центрифугування нейтралізували лугами або льодяною оцтовою кислотою, проводили фракціонування етанолом чи сульфатом амонію. Для виявлення активності лектинів пшениці використовували реакцію аглютинації еритроцитів крові людини, кролів, щурів. Найбільш чутливими є еритроцити крові людини та кролів, особливо після трипсинізації. Лектинову активність розраховували за мінімальною кількістю білку, яка викликає аглютинацію еритроцитів (мкг білку/мл)⁻¹. Результати оцінювали візуально, за характером осадження еритроцитів на дні лунки імунологічного планшета у фізіологічному розчині зі сталим значенням рН. При визначенні активності лектинів важливим є максимальне очищення екстракту від баластних білків, наявність яких може суттєво впливати на якість перебігу гемаглютинації, а отже показувати хибні показники активності. Для очищення лектинової фракції та концентрування даних білків використовували ацетон, сульфат амонію, етанол [30].

Речовину з цитотоксичною активністю по відношенню до пухлинних клітин різного гістогенезу виділяли з фільтрату культуральної рідини мікроорганізму *Bacillus*

subtilis В-7025 [31]. Для поділу фільтрату культуральної рідини на окремі складові використано такі методи – етанольна преципітація (самостійна та з подальшою термообробкою); іонообмінна хроматографія з використанням ДЕАЕ-целюлози; колонкова хроматографія з TOYOPEARL G10; фракціонування білків методом висолювання сульфатом амонію. Білковий склад фракцій оцінювали за допомогою SDS-електрофорезу. Відбір фракцій здійснювали за проявом цитотоксичної дії на пухлинні клітини та за здатністю викликати якісні зміни на мембрані або в цитоплазмі останніх. Таким чином, з фільтрату культуральної рідини мікробного походження виділено та охарактеризовано дві активні білоквмісні фракції, які проявляють цитотоксичну дію на пухлинні клітини – компонент (18,5 кДа) та компонент (70 кДа) [31, 32].

2. Властивості лектинів

Як відомо, лектини є групою речовин білкової природи (білки і глікопротеїни) неіммунного походження, які мають властивості зворотно і вибірково (селективно) зв'язувати вуглеводи і вуглеводні детермінанти біополімерів без змін їх ковалентної структури. Вони є речовинами первинного синтезу і присутні у всіх царствах, типах і класах живих організмів [17 – 20]. Лектини здатні високоспецифічно зв'язувати залишки вуглеводів на поверхні клітин та беруть участь у клітинному розпізнаванні. Наприклад, деякі патогенні мікроорганізми використовують лектини для прикріплення до клітин ураженого організму.

2.1. Властивості лектинів рослин, мікроорганізмів, вірусів та грибів. Вперше лектини були виділені з насіння рослин. Незалежно від походження, лектини не є антитілами, не модифікують біохімічно зв'язані з ними вуглеводи [18]. Ці критерії дозволяють виключити з групи лектинів таніни, деякі ліпіди, специфічні до вуглеводів антитіла, глікозилтрансферази, глікозидази та інші ферменти, що зв'язуються з вуглеводами і модифікують їх.

Відомо, що тваринні лектини найчастіше залучені до клітинних взаємодій, тоді як рослинні беруть участь у захисті рослини від патогенів та деяких потенційних загроз [20]. Встановлено наявність антигрибкових, антивірусних, антибактеріальних та інсектицидних властивості рослинних лектинів, що може ефективно використовуватися для боротьби з патогенними мікроорганізмами та шкідливими комахами [21].

Лектини відрізняються від інших груп білків, що розпізнають вуглеводи, тобто специфічних до вуглеводів антитіл і ферментів. Лектини структурно різноманітні, у той час як антитіла схожі за структурою. Лектини, як і ферменти, мають високу специфічність, але, на відміну від ферментів, лектини не мають каталітичної активності і хімічно не перетворюють ліганд [18].

Взаємодія лектинів із сахаридами опосередковується головним чином через утворення водневих зв'язків з гідроксильними групами цукрів. Проте інші механізми можуть бути залучені також. Гідрофобні і ван дер Ваальсові взаємодії часто сприяють зв'язуванню [33]. Наявність двовалентних катіонів, звичайно Ca^{2+} чи Mn^{2+} , потрібно для зв'язування сахаридів деякими групами рослинних (з родини бобових), тваринних (С-типу) і бактеріальних лектинів. Нещодавно привернула увагу важливість СН- π взаємодій між ароматичними амінокислотами і неполярною частиною молекул вуглеводів [34 – 36].

Класифікація лектинів здійснюється за різними критеріями. За принципом їхньої специфічності, лектини можна розділити на 5 груп згідно до вибіркового зв'язування моносахариду: D-маннози, L-фукози, D-галактози/N-ацетил-D-галактозаміну, N-ацетилнейрамінової кислоти, N-ацетил-D-глюкозаміну [33]. Серед різноманіття сахаридів, що існують у природі, ці п'ять моносахаридів є типовими компонентами глікозилізованої поверхні еукаріотичних клітин. Проте така класифікація не враховує факту, що лектини

часто віддають перевагу олігосахаридам. Взаємодія лектин-моносахарид має звичайно слабку афінність (спорідненість), з константами дисоціації в мілімолярному діапазоні. Проте афінність щодо олігосахаридів може бути в 1000 разів вищою. Більше того, лектини з однієї групи за специфічністю до моносахариду можуть помітно відрізнятися за їх афінністю до олігосахаридів.

За структурними властивостями, лектини можна розділити на три класи: 1) прості; 2) мозаїчні (або мультидоменні); 3) макромолекулярні комплекси. Прості лектини складаються з малої кількості субодиниць. До цього класу належать майже всі відомі рослинні лектини, а також група тваринних лектинів – галектини. Мозаїчні лектини є різноманітними за молекулярною масою і складаються з декількох видів доменів, але лише один з них містить ділянку, що зв'язує цукор. До цієї групи належать вірусні гемаглютиніни, а також тваринні лектини С-, Р- та І-типу. Лектини з групи макромолекулярних комплексів є характерними для бактерій, де вони утворюють особливі структури – фімбрії чи пілі.

Лектини, наявні в патогенних мікроорганізмах, часто вважаються факторами їх хвороботворності. Вони сприяють адгезії бактерій до тканин організму-хазяїна, що є однією з передумов початку інфекції [37]. Лектини, що беруть участь у прикріпленні мікроорганізмів до тканини хазяїна, можуть знаходитися на поверхні бактеріальних клітин у вигляді фімбрій або пілей. Типова фімбрія складається з великої субодиниці, що утворює стебло (стрижень), і малої субодиниці, що відповідає за активність зв'язування і специфічність до цукрів.

Лектини бактерій можуть розміщуватися безпосередньо на поверхні бактеріальних клітин. Прикладом є лектини BabA і SabA з *Helicobacter pylori*. Ця бактерія викликає виразкову хворобу [38–40]. Лектини PA-IL і PA-III з *Pseudomonas aeruginosa* [41] є патогенними для людини, асоційовані з кістозним фіброзом, відповідають за прикріплення бактерій до тканин легень і залучені до утворення біоплівки [42, 43].

Інша група мікробних лектинів – це токсини, що секретуються (виділяються в середовище). Ці лектини не мають каталітичної активності, але вони утворюють домени чи субодиниці в комплексі з ферментами, залученими до патогенезу, і слугують для розпізнавання мішеней. Типовим прикладом таких білків є представники родини АВ 5. Білки складаються з однієї субодиниці А, що відповідає за токсичний ефект, і п'яти субодиниць В, що мають активність лектину. Субодиниця В відповідає за зв'язування з рецепторами на клітинній поверхні і транспортування токсичної субодиниці А до клітини [44]. Токсини АВ 5 обумовлюють деякі летальні хвороби людини, такі як коклюш (кашлюковий токсин з *Bordetella pertussis*) [45], холера (холерний токсин з *Vibrio cholerae*) [46] і рясна водяниста діарея (термолабільний токсин з ентеропатогенних штамів *Escherichia coli*) [47].

Вуглеводна специфічність патогенних білків, що обумовлюють адгезію, безпосередньо впливає на специфічність комплексу хазяїн-патоген. Прикладом є гемаглютиніни вірусів грипу. Гемаглютиніни всіх штамів грипу розпізнають сіалову кислоту, але є високоспецифічними до зв'язку між сіаловою кислотою і галактозою. Штами грипу, що уражає людину, розпізнають зв'язок $\alpha 2-6$ (Neu5Ac $\alpha 2-6$ Gal), що експресується у трахеї людини. Пташиний і конячий штами грипу специфічно розпізнають зв'язок $\alpha 2-3$ (Neu5Ac $\alpha 2-3$ Gal), що наявний у трахеї коней і кишечнику птахів. Нарешті, штами свинячого грипу здатні розпізнавати обидва зв'язки, і в трахеї свиней експресуються обидва сахариди [48, 49]. Гемаглютиніни вірусів грипу є основним імуногенним антигеном, і зміни цього антигену сприяють спалахам вірусних епідемій [48].

Рослинні лектини – добре вивчена група, що складається з декількох сотень лектинів. Рослинні лектини звичайно містяться в насінні, але вони були виділені також з

інших частин рослини, таких як листя, корені, фрукти і стебла. Цікавим рослинним лектином є рицин з бобів касторових рослин (*Ricinus communis*). Рицин – одна з відомих смертельних отрут. Молекула складається з двох доменів, зв'язаних дисульфідним містком S-S. Глобулярний домен В, специфічний до галактози і лактози, опосередковує прикріплення рицину до поверхні клітин. Домен А має цитотоксичну активність, що обумовлена ферментативною інактивацією рибонуклеїнової кислоти (РНК), яка бере участь у синтезі білку. За деякими оцінками, однієї молекули рицину достатньо, щоб убити клітину [33].

Функції рослинних лектинів інтенсивно вивчаються, але ще не достатньо зрозумілі. З точки зору загальної теорії, рослинні лектини діють як фактори захисту проти фітопатогенів (тобто грибів, комах чи безхребетних [50, 51]. За іншими даними, лектини сприяють симбіозу між бобовими рослинами і азотфіксуючими бактеріями (переважно з групи ризобій) [51]. Нещодавно було встановлено, що специфічність ризобіи-рослина опосередковується взаємодією між ліпохітиновими олігосахаридами (Nod-факторами) ризобій і рецептор-кіназою LysM бобової рослини [52]. Тим не менш, експерименти показали, що лектини, залучені до симбіозу, полегшують прикріплення бактерій, скоріше ніж скеровують симбіоз [51].

У бобах червоної квасолі виявлено наявність ізолектинів. Ізолектини відрізняються один від одного за кількістю еритроцит-активних (Е) і лімфоцит-активних (L) субодиниць. Дослідження [53] показали наявність п'яти таких ізолектинів: L4, L3E1, L2E2, L1E3 і E4.

Досліди з хімічного модифікування дозволили встановити роль конкретних амінокислот у гемаглютинуючій активності лектину білої квасолі [54]. Було встановлено, що лізин, тирозин і триптофан є важливими для гемаглютинуючої активності деяких лектинів бобових. Специфічні амінокислоти можуть бути залучені до безпосередньої взаємодії з цукрами чи відігравати роль у підтримці конформації цукор-зв'язуючого центру, і таким чином сприяти гемаглютинуючій активності лектинів. Прості цукри, такі як D-глюкоза, D-галактоза, D-фруктоза, D-лактоза, рибоза, D-арабіноза, L-мальтоза, D-сахароза і N-ацетилглюкозамін, нездатні інгібувати гемаглютинуючу активність білої квасолі.

Лектин білої квасолі достатньо термостабільний, оскільки його гемаглютинуюча активність знижується лише при 50°C (рис. 1, А). Цікаво, що він частково зберігає активність навіть після нагрівання при 60°C протягом 30 хв. Залежність стабільності лектину білої квасолі від рН показана на рис. 1, В. На відміну від цього лектину, лектин з бобів *Parkia javanica* стабільний при рН 7–10 [54].

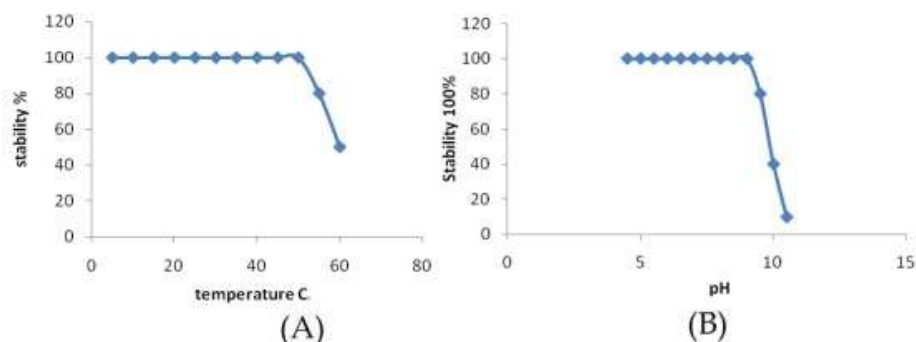


Рис. 1. Вплив температури (А) і рН (В) на гемаглютинуючу активність лектину білої квасолі *Phaseolus vulgaris* [54]

Гемаглютинуюча активність лектину бобів квасолі звичайної виявляла сильну залежність від вмісту Mn^{2+} і Ca^{2+} . Температурну і рН-стабільність лектину квасолі

досліджували методами інфрачервоної спектроскопії з Фур'є-перетворенням і флуоресцентної спектроскопії. Відносно хороша стабільність спостерігалася при температурі не вище 70 °C і в діапазоні рН від 2.0 до 10.0. Інтактний (необроблений) лектин відносно стабільний щодо впливу пепсину і трипсину, але теплова обробка може значною мірою знижувати стабільність до травних ферментів *in vitro*. Більше того, лектин виявляв інгібуючий ефект на бактерії (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*), а також деякий інгібуючий ефект на ріст *Phytophthora infestans* за більш високих концентрацій [55].

Автори [56] проводили виділення гомодимерного лектину з антигрибковими та антивірусними властивостями з бобів червоної квасолі *Phaseolus vulgaris*.

У роботі [57] досліджували вплив комерційних препаратів лектинів квасолі звичайної *Phaseolus vulgaris* (фітогемаглютиніну та його ізоформ – лейкоаглютиніну та еритроаглютиніну) на апоптоз у культурі клітин ссавців, а також їхній дозозалежний вплив на проліферацію. При низьких концентраціях спостерігали переважно або мітогенну активність лектинів, або відсутність індукції апоптозу, окрім дії лейкоаглютиніну, у культурі клітин раку гортані Нер-2. Цікаво також, що відсоток апоптичних клітин одразу після обробки білками у концентрації 1 мкг/мл був іноді вищий, ніж через 12 год після обробки. Оскільки більша частина клітин у цьому випадку перебувала в апоптозі, такий ефект можна пояснити тим, що певна частина цих клітин активно репарується та проліферує. Це вказує на складні молекулярно-біологічні механізми дії лектинів та потребує подальших досліджень.

У злакових поширеними є лектини, що зв'язують N-ацетил-D-глюкозамін і хітинові олігосахариди, вони можуть бути або чистими білками (види роду *Triticum L.*, *Secale cereale L.*, *Oryza sativa L.*), або глікопротеїдами, де вміст вуглеводів до 30–50% (*Sorghum bicolor (L.) Moench*, *Elytrigia repens (L.)*, *Stipa capillata L.*). Лектини пшениці хітиноспецифічні (активний центр найбільш комплементарний до хітотріози), можуть вміщувати у своїй структурі від двох до семи тандемно розміщених гевеїнових доменів (цистеїнові залишки з'єднані між собою дисульфідними містками). Така структура обумовлює широкий спектр функцій ендогенних і екзогенних лектинів, механізми активності яких сьогодні є актуальною темою дискусій. Лектини пшениці, наприклад, беруть участь у міжклітинному розпізнаванні та створенні контакту між клітинною стінкою і цитоскелетом, у процесах ділення, розтягу, диференціювання клітин і підтримання гомеостазу; виконують мітогенну і трансформаційну дію; підтримують спокій у насінні, індують його формування та дозрівання; залучені у транспорт, обмін, акумуляцію вуглеводів та білків у рослині; обумовлюють захист від хітиновмісних патогенів; здійснюють активацію захисних систем та формування відповіді на несприятливу дію абіотичних факторів середовища [30].

У порівнянні з простими вуглеводами, рослинні лектини мають значно вищу афінність до олігосахаридів, які нехарактерні або цілком відсутні у рослин [58]. Це свідчить про те, що лектини можуть відігравати певну роль у захисті рослин. Наприклад, хітинозв'язуючі лектини рослин розпізнають вуглевод, що є типовим елементом клітинної стінки грибів і зовнішнього скелету безхребетних. Так само сіалоспецифічні лектини видів бузини чорної *Sambucus nigra L.* і маакії амурської *Maackia amurensis* зв'язуються з набагато вищою афінністю з вуглеводом, який відсутній у рослин, але є головним компонентом вуглеводної частини тваринних глікопротеїдів.

Лектини грибів часто мають рідкісну вуглеводну специфічність або властивості, які не зустрічаються у рослин. З отруйних грибів *Amanita virosa Secr.* та *Muscena pura /Fr./*

Kunitz були отримані лектини з гемолітичними властивостями, які крім того виявляли сильну антимікробну дію проти ряду мікроорганізмів. Однак одержувати подібні лектини необхідно із свіжих молодих грибів без їх висушування і тривалого зберігання, у зв'язку з швидким протеолізом грибного матеріалу [58].

2.2. Властивості лектинів тварин і людини. Тваринні лектини, і лектини людини включно, – це широка група білків з різноманітними функціями в організмі. Вони розділяються на декілька підгруп, кожна з яких характеризується особливим вуглевод-зв'язуючим доменом з висококонсервативними амінокислотами, що залучаються до зв'язування.

Галектини – родина розчинних лектинів, специфічних до β -галактозидів, таких як лактоза або N-ацетиллактозамін [33]. Третинна структура галектинів може представляти рулетоподібну складку, типову для лектинів бобових, за відсутності будь-якої значної подібності послідовностей між двома родинами лектинів. Галектини знаходяться всередині цитоплазми і в ядрі, іноді на клітинній поверхні. Експресія галектинів регулюється, вони вважаються важливими для нормального розвитку тканини. Галектини також беруть участь у білковому обміні [59], запаленні [60], пухлинному метастазі [61] і апоптозі [62].

Лектини С-типу – найбільш розповсюджені тваринні лектини з широким діапазоном біологічних функцій. Вони потребують наявності іонів Ca^{2+} для зв'язування. Це мозаїчні молекули, в яких вуглевод-зв'язуючий домен приєднаний до різної кількості білкових доменів. Лектини С-типу розділяються на шістнадцять груп на основі їхньої структури і філогенетичної спорідненості [63]. Дві найбільш вивчені родини – це селектини і коллектини. Селектини беруть участь у селективному контакті між лейкоцитами і ендотеліальними клітинами шляхом розпізнавання антигену Льюїса X [18], що містить залишок сіалової (N-ацетилнейрамінової) кислоти, таким чином опосередковуючи міграцію лейкоцитів до інфекційного вогнища [33]. Коллектини – це розчинні лектини, що знаходяться в сироватці крові ссавців і птахів. Важливим членом групи коллектинів є MBL – маннозо-зв'язуючий лектин, що здатний активувати комплементарний каскад – важливий механізм вродженої імунної системи [64, 65].

Пентраксини – еволюційно висококонсервативні білки, що характеризуються мультимерною (звичайно пентамерною) структурою. Класичними прикладами є С-реактивний білок (CRP) і сироватковий амілоїдний компонент Р (SAP). Це білки гострої фази, що продукуються в печінці людини у відповідь на сигнали запалення, найбільш відомий інтерлейкін 6 (IL-6) [66].

Виявлені також ізоформи лектину (наприклад, у трав'яного окуня, у складі ікри), які реагують з целобіозою та з целюлозою з високою афінністю. Лектини ікри риб за фізико-хімічними властивостями не відрізняються від більшості відомих лектинів. Як правило, вони достатньо стійкі до змін рН (4–10) і нагрівання до +60 °С, а іноді і вище [58].

3. Застосування лектинів

Лектини мають унікальні властивості, які дозволяють вважати їх перспективними для використання у біомедицині та фармакології. Однак застосувати лектини у традиційних лікарських формах здебільшого неможливо. У настоях, відварах, настоянках

з рослин, які найчастіше використовуються як лікарські форми, лектини не зберігаються [58].

Найчастіше лектини застосовувалися лише у ряді вузькоспеціалізованих медичних галузей, таких як гістологія (виявлення вуглеводних структур на поверхні клітин і тканин) [67], діагностика імунодефіцитних станів і виявлення хромосомних порушень [68], трансплантологія (розділення клітин крові та лімфоїдних клітин, відмінних за антигенними властивостями) [69]. Значною є перспектива застосування лектинів у очищенні крові від вірусів [70], патологічно змінених глікопротеїнів [71], у цілеспрямованій доставці ліків до нормальних або патологічно змінених клітин і тканин організму або до інфекційних агентів [72].

У методиці дослідження хромосомних порушень і розривів при хронічній мієлоїдній лейкемії [68] використовували здатність лектину (фітогемаглютиніну РНА) стимулювати лімфоцити крові до росту і поділу в культурі клітин. У роботі [70] лектин використовували для афінного захвату в методі плазмаферезу (високоселективна екстракорпоральна фільтрувальна терапія, аналогічна гемодіалізу) для очищення крові від вірусу гепатиту С.

Завдяки винятковій здатності до розпізнавання гліканів, лектини застосовуються в аналітичній хімії, біотехнології і хімії поверхні [18].

3.1. Дослідження зміни гліко-кодів для пошуку біомаркерів раку. Через надзвичайно високу специфічність до сахаридів, лектини є досконалим інструментом для інтерпретації гліко-коду. Інформація про тип організму, клітинну лінію і внутрішньоклітинні процеси в індивідуальній клітині відображається в структурі олігосахаридів, представлених на поверхні кожної клітини [73]. Кодуюча здатність сахаридів обумовлена різноманіттям цукрів і їх комбінацією: кількість і тип моносахаридів, структура ланцюга (звичайно три чи чотири гідроксильні групи моносахариду доступні для ковалентного зв'язку), аномерна позиція (α чи β аномери) і розмір кільця (фураноза чи піраноза). Потенційне ковалентне модифікування (наприклад, метилювання, сульфатування, фосфорилювання) і можливість утворення розгалужених ланцюгів підвищує різноманіття сформованих молекул ще більше. У результаті, 3,55 x 10⁴ унікальних тетрасахаридів можуть бути утворені з чотирьох різних моносахаридів, тоді як лише 24 окремих тетрануклеотидів можуть бути сформовані з чотирьох основ.

Завдяки вкрай високій специфічності до сахаридів, лектини застосовуються в якості засобів детекції при діагностиці раку. Відомо, що зміни глікозилування відбуваються в процесі розвитку онкологічного захворювання, і аберантно експресовані білки використовуються як біомаркери пухлинного процесу [18, 74, 75]. Наприклад, використовуючи лектин-фітогемаглютинін (РНА) з *Phaseolus vulgaris* (квасолі звичайної), було успішно ідентифіковано 26 нових біомаркерів раку товстої кишки зі специфічністю 100 % і чутливістю більш ніж 50 % [76].

Персоналізована медицина стала загальноприйнятою тенденцією в медицині заради ефективного та безпечного лікування різних захворювань. Вона охоплює кожне медикаментозне лікування з урахуванням різних властивостей людей. Раково-асоційоване глікозилування відображає ракові стани точніше, і ця "солодка сторона раку" покликана стимулювати розвиток передової діагностичної системи *in vitro*. Зміни гліко-кодів часто належать до тонких ефектів, отже, їх нелегко відстежити, а дискримінацію змін ускладнюють різні фактори. Спеціальні глікан-зв'язуючі зонди, часто лектини, можуть бути сполучені з аглікозилуваними антитілами, щоб забезпечити кількісні та якісні вимірювання глікоформ. Багатофакторний аналіз *in vitro* (IVDMIA) вважається здатним

надавати важливі для пацієнта характерні результати щодо діагнозу захворювання, а комбінаторне використання численних глікопротеїдів може бути хорошою умовою для забезпечення персоналізованої діагностики [74].

Афінна хроматографія з іммобілізованим лектином (рис. 2) – метод розділення глікопротеїдів на основі високоспецифічної взаємодії між лектином, закріпленим на обраному матриксі, і його лігандами – вуглеводами. Біологічні рідини хворих на рак пацієнтів можуть бути досліджені на наявність потенційних біомаркерів раку шляхом пропускання їх через хроматографічну колонку, наповнену гелевим матриксом з кон'югованим лектином. Незв'язані білки видаляються промиванням колонки, потім здійснюється елюція зв'язаних глікопротеїдів. Зв'язані з лектином глікопротеїди далі ідентифікуються методами протеомічного аналізу. Ця методика, доповнена мас-спектрометричним аналізом, є корисним інструментом у дослідженнях, спрямованих на ідентифікацію потенційних біомаркерів раку. З отриманих елюатів, збагачених на глікопротеїди, шляхом порівняння зразків біологічних рідин контрольних осіб зі зразками пацієнтів, хворих на рак, можна легко ідентифікувати глікопротеїди з відхиленнями за рівнем експресії чи характером глікозилування. Афінна хроматографія з іммобілізованим лектином є однією з методик збагачення глікопротеїнами, що найбільш широко застосовуються в дослідженнях біомаркерів раку [74].

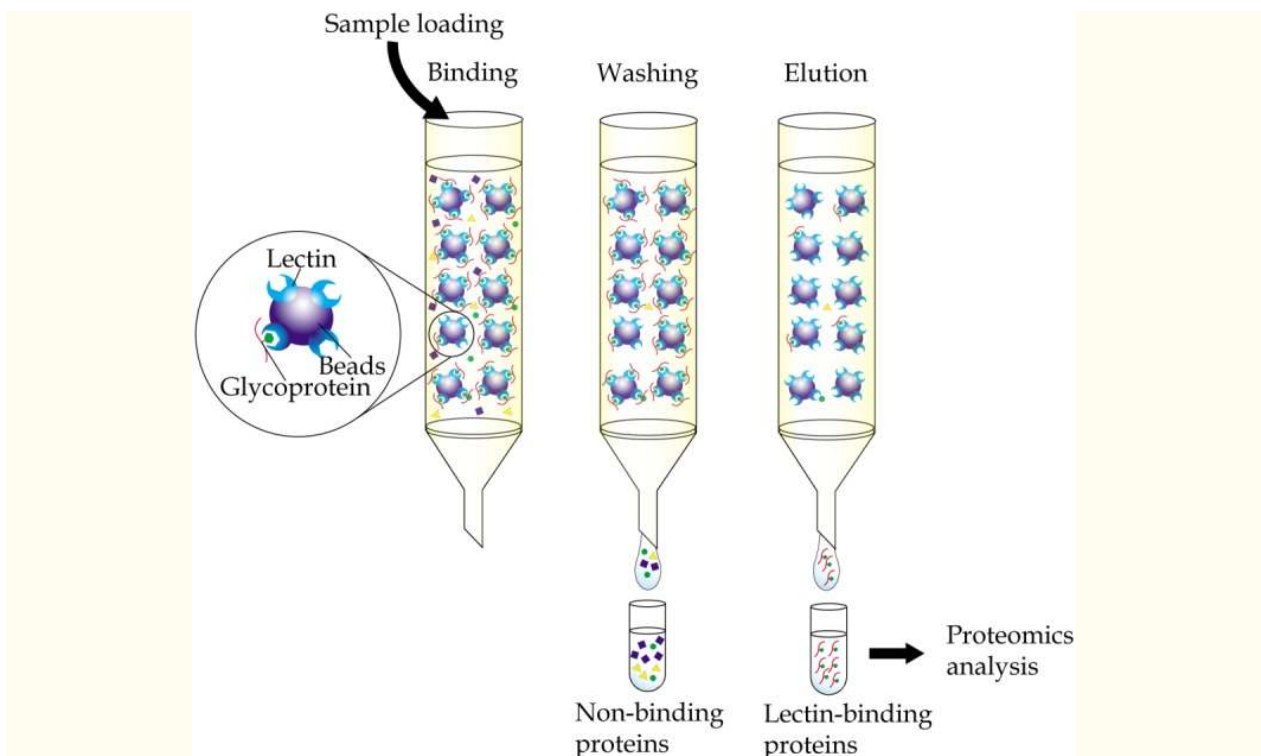


Рис. 2. Схема афінної хроматографії з іммобілізованим лектином [74]

За іншою методикою, зразки, що містять глікокон'югати, вносять у лунки мікротитрувального планшета, після чого додають кон'югований з ферментом лектин (рис. 3, А) [74]. Фермент перетворює дослідний розчин у кольоровий продукт, інтенсивність забарвлення якого можна виміряти спектрофотометром для оцінки кількості глікокон'югатів. У залежності від структури гліканів, що досліджуються, ретельно добираються специфічні лектини.

У гібридному дослідженні (рис. 3, В), лунки планшета покривають антитілом для захоплення специфічних глікопротеїнів, що аналізуються, потім додають кон'югований з ферментом лектин. За альтернативною методикою (рис. 3, С) використовуються два різних лектини. Перший лектин нанесений на планшет і використовується як захоплюючий реагент, тоді як другий лектин використовується як реагент виявлення. У всіх зазначених методах глікопротеїни звичайно виявляються при застосуванні кон'югованого з ферментом лектину, який перетворює специфічний субстрат у кольоровий продукт. Методи легкі в застосуванні, високоефективні і потребують мінімальних кількостей зразків. Але недоліком прямого дослідження (рис. 3, А) є потреба в застосуванні інших методик для ідентифікації глікопротеїнів – протеомічного аналізу чи детекції з використанням антитіл [74, 78].

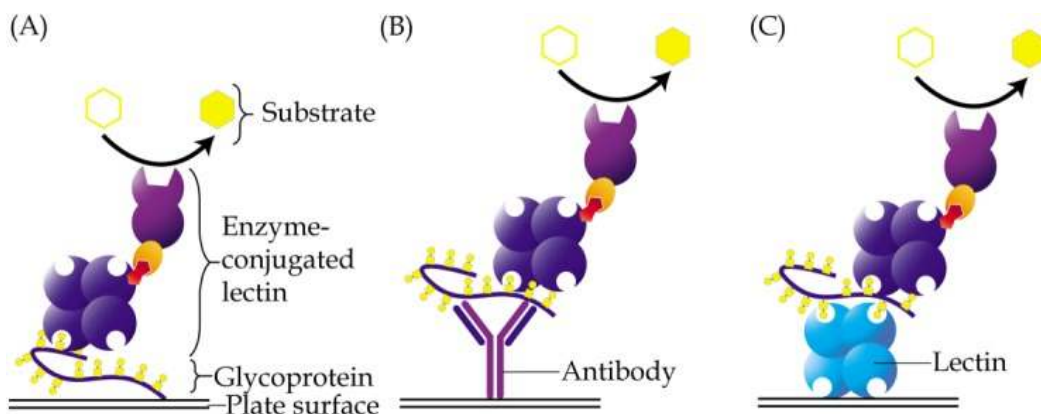


Рис. 3. Різні підходи до виявлення глікопротеїнів при застосуванні кон'югованого з ферментом лектину [74]

Змінене глікозилювання в глікопротеїнах пов'язане з канцерогенезом, а деякі гліканові структури та глікопротеїни є добре відомими маркерами прогресування пухлини. Для ідентифікації потенційних діагностичних маркерів автори [78] розробили новий метод аналізу змін глікозилювання глікопротеїнів із сироватки з використанням антитіл для захоплення глікопротеїну, зв'язаного з лектином, із подальшим їх виявленням при кон'югації з біотином / пероксидазою хрому (рис. 4).

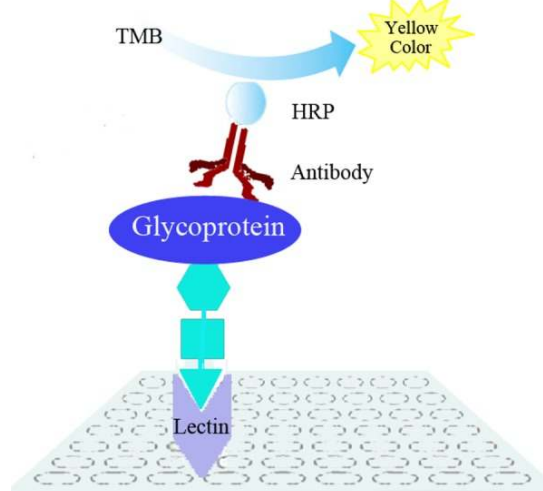


Рис. 4. Схема методу аналізу змін глікозилювання глікопротеїнів з використанням антитіл [78]. TMB – 3,3',5,5'-тетраметилбензидин, HRP – пероксидаза хрому

Кількість лектину в лунці мікропланшету було оптимізовано для досягнення низького рівня фону та покращання співвідношення сигнал/шум у порівнянні з сучасними методами ELISA (імуноферментного аналізу) з використанням лектинів.

У присутності конкуруючого цукру лектину AAL, або при вилученні з глікопротеїнів сіалової кислоти, було підтверджено, що цей метод селективно виявляє зміни глікозилювання білків, а не зміни кількості білку. Попередня інкубація AAL з конкуруючим цукром, L-фукозою, призводила до різкого зниження зв'язування AAL з фукозильованим гаптоглобіном.

У паралельному експерименті з використанням лактози не виявлено жодного впливу на зв'язування з AAL. Зниження зв'язування AAL з фукозильованими білками при використанні конкуруючого цукру вказує на специфічне зв'язування AAL з фукозильованими гліканами.

Використовуючи розроблений метод було виявлено підвищення рівня фукозильованого гаптоглобіну у сироватці хворих на рак яєчників, у той час як рівень білка гаптоглобіну залишався однаковим при наявності ракового захворювання і його відсутності. Поєднання аналізу фукозильованого гаптоглобіну та ракового антигену 125 (CA125) показало покращені показники (0,88) для розрізнення раку яєчників стадії III від випадків його відсутності, порівняно з використанням лише одного CA125 (0,86). Диференціюючи рак яєчників на ранній стадії від випадків його відсутності, досліджували ефективність використання для аналізу фукозильованого гаптоглобіну в порівнянні з CA125. Поєднання CA125 і фукозильованого гаптоглобіну призвело до встановлення показників на рівні 0,855, що перевершує ефективність CA125 виявлення наявності раку ранньої стадії від випадків його відсутності. Отже, в роботі [78] запропоновано альтернативний метод кількісної оцінки змін глікозилювання білків в зразках сироватки крові, що є важливим для виявлення та валідації біомаркерів.

Гістохімічні методи з використанням лектинів (рис. 5) широко застосовуються для дослідження змін глікозилювання у тканинах злоякісних пухлин [74]. Як і імуногістохімія, гістохімія на основі лектинів – мікроскопічна методика для візуалізації клітинних компонентів тканин, але замість антитіл використовуються лектини. Застосування мічених лектинів для забарвлення тканини дозволяє виявляти лише кон'юговані з гліканами компоненти, і лише з тими гліканами, які специфічно розпізнаються певними лектинами. На відміну від імуногістохімії, що виявляє присутність специфічних антигенів, метод гістохімії з використанням лектинів дає інформацію щодо процесів глікозилювання у зразках тканин, а також щодо внутрішньоклітинної локалізації глікозильованих сайтів. Така інформація може бути дуже корисною для виявлення і характеристики захворювань.

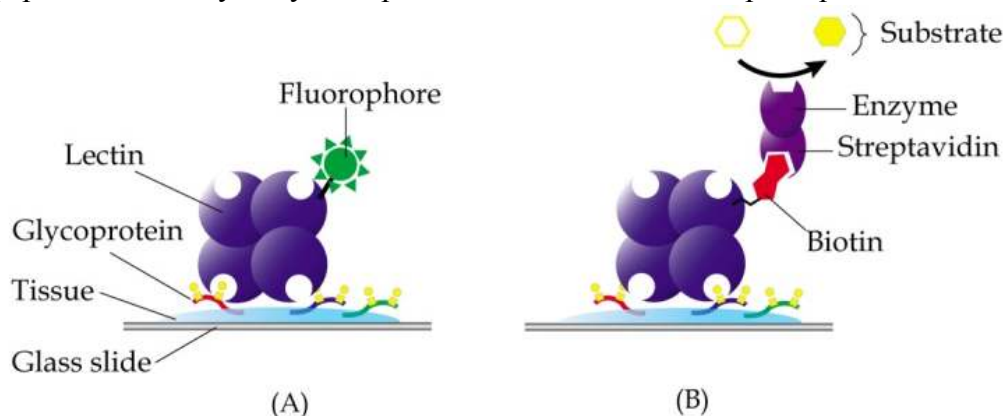


Рис. 5. Гістохімічний метод з використанням лектинів [74]

Мічення лектинів може здійснюватися прямим чи непрямим шляхом [79]. У прямому методі мічення лектини безпосередньо приєднуються до флюорофорів, ферментів, колоїдного золота чи ферритину, у залежності від типу мікроскопії (рис. 5, А). За непрямим методом, здійснюється кон'югація лектинів з біотином чи диглоксигеніном, для детекції застосовуються з'єднані з ферментом стрептавідин чи анти-диглоксигенін, відповідно (рис. 5, В). Проте не всі реактиви можуть застосовуватися для фіксації і обробки тканин гістохімічним методом з використанням лектинів. Наприклад, використання формальдегіду призводило до зниження чутливості аглютиніну *Griffonia simplicifolia*, у той час як фіксація етанолом-оцтовою кислотою покращувала його зв'язування. Парафін, що викликає денатурацію білків, також призводив до послабленого зв'язування лектинів внаслідок відокремлення вуглеводів при денатурації глікопротеїдів. Проте цей процес можна значною мірою обернути в протилежний бік шляхом вилучення парафіну з тканини застосуванням ксилену чи обробкою трипсином, що призводить до руйнування поперечної зшивки білків і більш ефективного зв'язування лектинів [80].

Лектин-блот – це розширений варіант вестерн-блоту з використанням лектину замість антитіла для детекції глікокон'югатів [74, 81]. Як і при вестерн-блоті, здійснюється розділення молекул зразку методом електрофорезу в поліакриламідному гелі, після чого їх переносять на полівініліденфторидну чи нітроцелюлозну мембрану, але за методом лектин-блоту детекція проводиться з використанням специфічних до гліканів лектинових зондів (рис. 6).

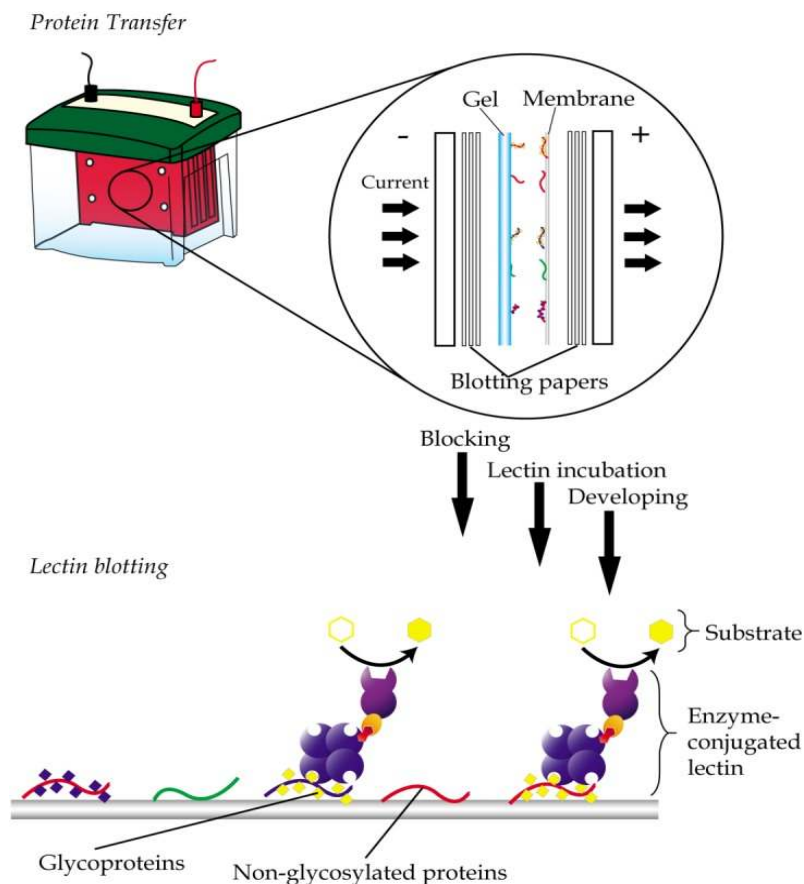


Рис. 6. Схема лектин-блоту [74]

Подібно до гістохімічного методу, візуалізація комплексу з лектином здійснюється шляхом утворення кон'югатів з ферментами, флуоресцентними барвниками, біотином, дигоксигеніном, колоїдним золотом чи радіоактивними ізотопами. При застосуванні лектин-блоту, концентрації лектинів повинні бути оптимальними для запобігання помилкового зв'язування. Хоча ця методика є потужним інструментом досліджень, вона недостатньо зручна для рутинної діагностики.

Розроблено методику для швидкого і чутливого аналізу гліканів високопродуктивним способом. В ній використовується велика кількість лектинів, переважно рослинного походження, які щільно іммобілізуються на тверду підкладку для виявлення різного вуглеводного вмісту глікопротеїдів чи гліколіпідів в єдиному зразку (рис. 7) [74, 82, 83]. Індикація лектинів у множинному форматі дозволяє спостерігати окремі взаємодії зв'язування одночасно, а метод, таким чином, є унікальним для швидкої характеристики вуглеводів у глікокон'югатах (рис. 7, А). Скляна пластина – найбільш прийнятний матеріал для множинного дослідження. Лектини закріплюються на скляній поверхні шляхом ковалентної взаємодії чи фізичної адсорбції. Скляні пластини попередньо обробляють реактивами, такими як N-гідроксисукцинімідолові ефіри, епоксиди, біотин, стрептавідин і тривимірні гідрогелі. Кожна крапля лектину роздруковується на скляній пластині і розташовується згідно специфічної сіткової карти з використанням множинного принтера. Роздрукована пластина утримується в просторі прокладкою з великою кількістю лунок, що дозволяє завантажувати зразки в кожен лунку.

Такий множинний аналіз також може бути здійснений на магнітних кульках (рис. 7, В). Метод заснований на використанні численних лектинів, кон'югованих на магнітних кульках, для відокремлення специфічних до гліканів білків. Кон'юговані з лектином кульки інкубуються з білковими зразками, промиваються, і зв'язані глікопротеїди потім вилучаються у відповідні буфери для подальшого протеомічного аналізу. Застосовуючи мас-спектрометрію, можна досліджувати специфічні до гліканів білки без їх значної втрати, що збільшує імовірність ідентифікації білків низької концентрації, які можуть бути біомаркерами раку.

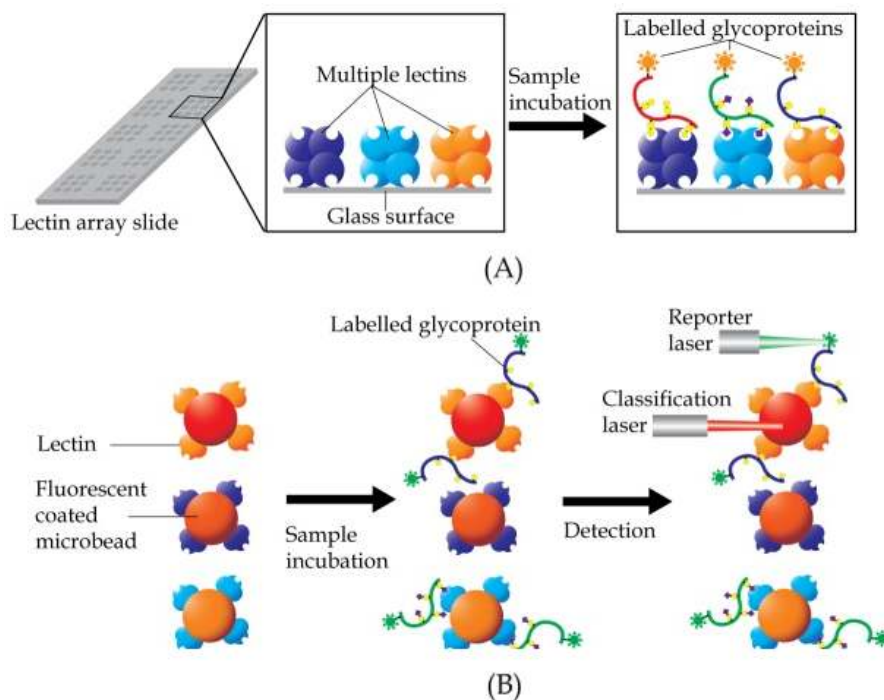


Рис. 7. Методика лектинових рядів [74]

Тим не менш, для оптимального відокремлення лектин-зв'язуючих білків, декілька методологічних умов мають бути ретельно враховані при застосуванні методики, зокрема ті, що стосуються поверхневих функціональних груп, діаметру кульок, застосування буферів, протоколи обробки трипсином. Розуміння специфічності лектинів є також необхідним, оскільки більшість глікозилізованих білків можуть мати численні сайти глікозилування для взаємодії з лектинами [74].

3.2. Застосування лектинів у протипухлинній терапії. Численні лектини виявляють протипухлинну активність і досліджуються як потенційні протипухлинні ліки [18, 84]. У досліджах *in vitro* спостерігається їх антипроліферативна активність та спричинення апоптозу ракових клітин [85]. З багатьох прикладів можна навести: лектин з темно-червоної квасолі (*Phaseolus vulgaris*), що має антипроліферативну активність до клітин лейкемії L1210 [86]; лектин з *Sophora flavescens*, що викликає апоптоз клітин HeLa [87]; зв'язуючий галактозу лектин С-типу з отрути змії *Bothrops leucurus*, який викликає загибель клітин меланоми [88].

Досліджується також протипухлинна активність лектинів *in vivo*. Лектин з омели (*Viscum album*) використовували для покращання якості життя пацієнтів з раком молочної залози, проте результати клінічних випробувань були значною мірою суперечливими [89]. Для вдосконалення ефективності лектину омели і застосування в клінічній практиці розроблялася система доставки [90].

Лектини омели (MLs) належать до родини білків, що інактивують рибосоми, їх розділяють на три основні типи: ML-I, ML-II і ML-III. ML-I зв'язує лактозу, D-галактозу і N-ацетилгалактозамін (GalNAc), у той час як ML-II і ML-III зв'язують переважно GalNAc [91, 92]. ML-I, найбільш вивчений з цієї групи білків, має значні протипухлинні й імунomodуючі властивості. MLs (переважно ML-I і ML-II) мають антипроліферативну активність по відношенню до різних типів ракових клітин, включаючи рак молочної залози, лейкемію, рак печінки, меланому і рак легень [93, 94].

MLs складаються з двох поліпептидних ланцюгів. Ланцюг А інгібує біосинтез білку, блокуючи етап подовження молекули через каталізуючий гідроліз N-глікозидного зв'язку при аденіні 4324 28S РНК у рибосомі [18]. Ланцюг В відповідає за імунomodуючу активність за рахунок секреції цитокінів та посилення активності природних клітин-кілерів [95].

Хоча не затверджені службою FDA у США, екстракти омели широко використовуються в європейських країнах для лікування раку, включаючи рак молочної залози, підшлункової залози, легень, товстої кишки. Екстракти лектинів омели знаходяться на ринку під різними торговельними назвами, такими як Iscador®, Helixor®, Eurixor®, Lektinol® and Isorel®. Серед їх багатьох переваг, екстракти MLs вражаюче підвищують тривалість і якість життя пацієнтів з раком, подовжують інтервал між рецидивами і зменшують побічні ефекти, пов'язані з хіміотерапією [96]. Як показали дослідження, Iscador® підвищував середню тривалість життя пацієнтів на 40% (4,23 роки), у порівнянні з контрольною групою (3,05 роки) [97]. Helixor® значно підвищував експресію глікопротеїду CD107a на поверхні природних клітин-кілерів [98], який вважається функціональним маркером для ідентифікації активності цих клітин [99]. Lektinol® значною мірою впливав на тривалість виживання, пригнічував ріст первинних пухлин сечового міхура й утворення численних метастазів при введенні в кількості 3–30 нг/0,1мл на кг маси тварини [100].

В роботі [101] досліджували вплив двох лектинів з бульб картоплі *Solanum tuberosum* (STL-S і STL-D) на асцитну карциному Ерліха на моделі мишей-альбіносів. Показано, що ці лектини пригнічували ріст пухлини на 79,84 і 83,04 %, відповідно.

3.3. Удосконалення систем для цільової доставки і лікування раку. Потенційні виклики, пов'язані з успішним клінічним застосуванням лектинів, полягають у їх низькій стабільності, взаємодіях неспецифічного зв'язування, а також труднощах при виробництві і очищенні [102]. Для відповіді на деякі з цих викликів, були розроблені наночастинки, що містили лектин з *Cratylia mollis* (Cra). Досліджували ліпосомну форму Cra маннозо- і глюкозо-зв'язуючого лектину на моделі мишей, що мали саркому 180. Наночастинки покращували стабільність і доставку білку, призводили до значного пригнічення пухлини (71 %) з мінімальним рівнем токсичності в порівнянні з розчином вільного Cra (41 %) [103]. Мікрочастинки альгінат-хітозан, що містили лектин з омели, забезпечували відмінну стабільність лектину в кислому середовищі і бажані профілі вивільнення ліків, що свідчить про потенційну можливість застосування лектинів омели для доставки оральним шляхом [90]. Застосовуються також підходи генної терапії, що можуть врешті-решт привести до отримання протиракових генів. Наприклад, в аденовірус, нездатний до реплікації, було вбудовано ген, що кодує лектин з *Haliotis discus discus*, зв'язуючий сіалові кислоти. Така система виявляла значну антипроліферативну активність по відношенню до гепатоцелюлярної карциноми лінії Нер3В, а також клітинних ліній раку легень А549 і Н1299 [104].

Наночастинки золота, що містили гідрофобні цинк-фталоціанінові фоточутливі препарати і кон'югований з поліетиленгліколем жакалін (лектин, що зв'язує антиген Томсена-Фріденрейха [18]), досліджувалися щодо їх придатності для фотодинамічної терапії. Спостерігалася сильна фототоксичність до ракових клітин НТ-29 (95 – 98 %), що було обумовлено переважно специфічною взаємодією між жакаліном і антигеном, який експресується на поверхні ракових клітин [105].

Запропоновано також системи «оберненого націлювання на лектин», в яких залишки вуглеводів кон'юговані з системою доставки лікарського препарату для націлювання на ендогенні лектини. У клінічному випробуванні така система (PK2), що складалася з полімеру, утримуючого доксорубіцин з галактозаміном, виявила специфічну до печінки доставку лікарського препарату після введення шляхом внутрішньовенного вливання [106].

Останні дослідження в цій галузі фокусуються на тераностичному застосуванні систем доставки лікарського препарату за допомогою наночастинок, кон'югованих з лектином. Такі системи повинні мати здатність діагностувати рак, доставляти протираковий препарат і контролювати терапевтичну відповідь [18]. Досліджували кон'юговані з лектином магнітні наночастинки, що містили паклітаксел, для тераностичного застосування при лейкемії [107]. Наночастинки виявляли значно вищу ефективність (~67 %) проти клітин хронічної мієлоїдної лейкемії (K562), порівняно з нативним паклітакселем. У дослідженні на щурах показано, що поєднання лектину і паклітакселу з наночастинками призводить до значного подовження часу перебування в системі кровообігу ($T_{1/2} = 15$ год), у порівнянні з нативним паклітакселем ($T_{1/2} = 5$ год) [107].

3.4. Перспективи антиадгезивної терапії. Патогенні бактерії і віруси використовують лектини для прикріплення до тканин хазяїна, що є однією з передумов розвитку інфекції. Блокування адгезії патогенних мікроорганізмів за допомогою специфічних інгібіторів лектинів є основою антиадгезивної терапії – альтернативного підходу до лікування інфекцій, викликаних мультирезистентними бактеріальними штамми. Незважаючи на

оптимістичні результати досліджень *in vitro* та *in vivo*, використання моносахаридів для лікування бактеріальних інфекцій залишається менш ефективним у порівнянні з іншими активними сполуками (наприклад, антибіотиками) [108]. Це може бути обумовлено природою взаємодії лектин-моносахарид, що перебуває переважно в діапазоні низької афінності. Ефективна антиадгезивна терапія потребує застосування високоафінного ліганда. Тому розробляються синтетичні мультивалентні глікозиди (глікоміметики), що являють собою декілька залишків моносахариду, зв'язаних на синтетичній матриці [109]. Великий ряд мультивалентних глікокон'югатів було розроблено за останні десятиліття, з різними валентностями і топологічними властивостями (рис. 8).

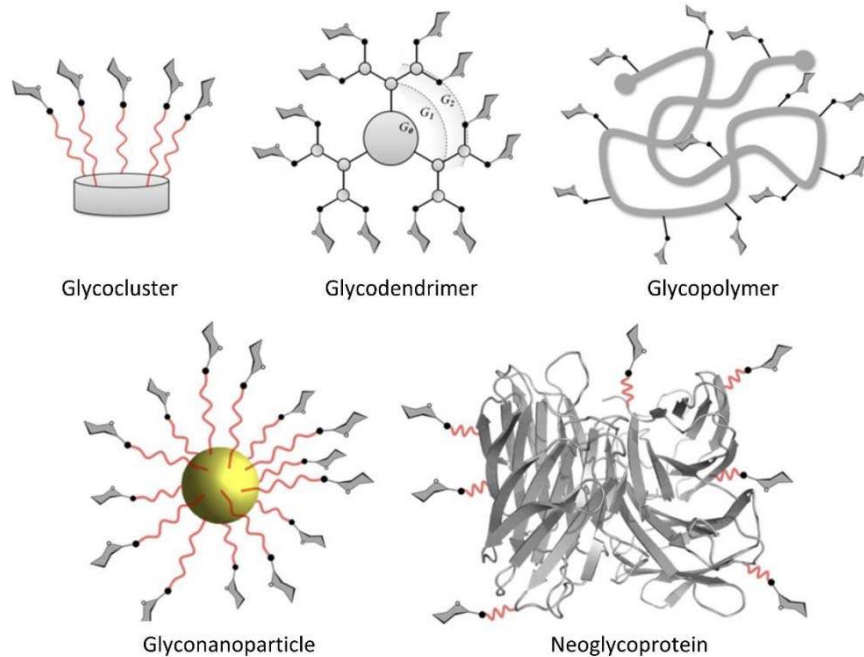


Рис. 8. Мультивалентні глікокон'югати для антиадгезивної терапії [86]

Іншим підходом є розробка вакцин на основі адгезинів – відносно новий підхід, що ґрунтується на використанні для імунізації консервативної ділянки адгезину. Розповсюдженість антибіотико-резистентних бактеріальних штамів швидко зростає, і потреба в альтернативних терапевтичних підходах все більш загострюється. Незважаючи на потенційні переваги і частковий успіх антиадгезивної терапії, вона застосовується переважно лише для підтримки при лікуванні іншими активними сполуками. Головний виклик в удосконаленні антиадгезивної терапії полягає в пошуку ефективного агента для блокування адгезії бактеріальних клітин. Такий агент повинен мати високу афінність по відношенню до різноманіття бактеріальних адгезинів з різною специфічністю та не повинен бути ні імуногенним, ні токсичним. Для розробки таких сполук потрібно краще розуміння бактеріальних адгезинів, вивчення їхніх властивостей, специфічності і взаємодій рецептор-ліганд. Коли такі сполуки будуть отримані, вони можуть стати оптимальними препаратами для лікування численних інфекційних хвороб [108].

Робота [110] зосереджена переважно на вивченні лектинів з *Phototribadus laumondii*. Ця бактерія має складний життєвий цикл, що включає фазу мутуалізму з мікроскопічною нематодою і фазу патогенності щодо комах. Бактерія кодує лектини у своєму геномі. Їхня роль у життєвому циклі бактерії ще точно не відома. Детальна характеристика лектинів, їхньої структури і властивостей щодо зв'язування, а також дослідження делеційних бактеріальних мутантів може відповісти на це питання. Також

досліджується ефективність мультивалентних цукрових інгібіторів для блокування бактерій, патогенних для людини, таких як *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cenocepacia* і *Photorhabdus asymbiotica* [111].

Photorhabdus asymbiotica – грамнегативна бактерія, яка є патогенною не лише для комах, як інші представники роду, але також спричинює серйозні захворювання у людини. Нещодавно ідентифікований лектин PHL з *Photorhabdus asymbiotica* достовірно модулює імунну відповідь людини та комах, що підтверджує уявлення про те, що лектин може відігравати важливу роль у взаємодії хазяїн-збудник. Димерний PHL містить до семи L-фукозо-специфічних сайтів зв'язування на мономер, а для націлювання на декілька сайтів зв'язування PHL було синтезовано α -L-фукозид, що містить ди-, три- та чотиривалентні глікокластери. Метилгаллат і пентаеритритол були обрані як багатовалентні риштування, і фукокластери були побудовані з вищезгаданих ядер шляхом з'єднання з різними олігоетиленовими мостами та пропаргіловими α -L-фукозидами з використанням 1,3-диполярного азид-алкінового циклододавання. Взаємодію між фукозидними похідними та PHL було досліджено декількома біофізичними та біологічними методами, такими, як ізотермічна титрувальна калориметрія, поверхневий плазмонний резонанс, аналіз інгібування гемаглютинації та дослідження властивостей агрегації бактерій. Більше того, деталі взаємодії між PHL та пропаргіловим α -L-фукозидом як мономерною одиницею були розкриті за допомогою рентгенівської кристалографії. Крім цього, взаємодія з багатовалентними сполуками вивчалася методами ЯМР. Нещодавно синтезовані багатовалентні фукокластери виявились на кілька порядків кращими лігандами, ніж природний ліганд L-фукоза [112].

3.5. Лектини в структурі магніточутливих наноконструкцій і магнітних рідин. В минуле десятиліття в Інституті хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України, як перспективний, з точки зору практичного використання в медицині, біології, біотехнології, новий науковий напрям, розвиток отримали роботи, спільною ідеєю яких було хімічне конструювання магніточутливих НК типу ядро-оболонка [14, 15] з багаторівневою ієрархічною наноархітектурою, здатних виконувати комплекс функцій, характерних медико-біологічним нанороботам: розпізнавання мікробіологічних об'єктів у біологічних середовищах; цільової доставки лікарських препаратів до клітин- та органів-мішеней і депонування; комплексної локальної хіміо-, імуно-, нейтронзахоплювальної-, гіпертермічної-, фотодинамічної терапії та магнітно-резонансної томографічної (МРТ) діагностики в режимі реального часу, детоксикації організму шляхом адсорбції рештків клітинного розкладу, вірусних частинок, іонів важких металів тощо та їх видалення за допомогою магнітного поля [16].

Як видно з постановки завдання, його реалізація потребувала розробки нових підходів до створення наносистем високого ступеня складності, компоненти яких повинні забезпечити строгую послідовність виконання унікальних дій в організмі людини, спрямованих на досягнення терапевтичного результату, не втрачаючи в процесах синтезу НК магнітних властивостей, біоактивності та не викликаючи додаткового токсико-алергічного навантаження [5 – 10].

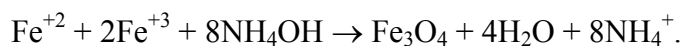
Одним із найважливіших результатів досліджень магніточутливих НК для локальної онкотерапії було виявлення синергізму сумісної дії залізовмісного носія, хіміотерапевтичного препарату та антитіла, ефективність якої на 50 – 100 % перевершувала дію відповідних лікарських засобів в індивідуальному використанні препаратів у тих же дозах. Виявлений синергічний цитотоксичний/цитостатичний ефект пояснено високою біологічною активністю комплексу магнетиту з хіміотерапевтичним

лікарським препаратом та антитілом внаслідок розпізнавання рецепторів пухлинних клітин антитілом та фармакологічної корекції обміну ендогенного заліза [10].

Щоб забезпечити ефективне функціонування НК у біологічному середовищі було створено за їх вмісту нові МР на основі фізіологічного розчину, досліджено фізико-хімічні та магнітні властивості, оптимізовано хімічний склад, терапевтичну ефективність, здійснено заходи щодо стандартизації, контролю параметрів МР, НК і наночастинок (НЧ) у їх складі тощо [16, 25 – 27].

На нашу думку, актуальним і перспективним з наукової і прикладної точок зору є поєднання властивостей лектинів і магніточутливих залізовмісних НК для застосування в онкології. Тому за мету досліджень цього розділу було покладено синтез та дослідження нових залізовмісних НК та магнітні рідин, що містять біоактивний бактеріальний лектин, перспективних для використання у якості прототипів нових ефективних протипухлинних векторних систем для адресної доставки лікарських засобів та комплексної локальної терапії онкологічних захворювань з мінімізованими проявами побічного впливу на організм та покращеною сумісністю з іншими лікарськими засобами.

3.5.1. Синтез і властивості магнетиту. Синтез нанодисперсного магнетиту здійснено за методикою [6] співосадженням солей заліза за реакцією:



Синтезовані ансамблі НЧ Fe_3O_4 характеризувались розмірами 3 – 23 нм. Середній розмір НЧ (d_0) залежав від умов синтезу і становив 8 – 15 нм, розподілом за розмірами можна було керувати технологічно. Питома поверхня (S_n) синтезованого магнетиту, залежно від середнього розміру частинок, становила $S_n = 90 - 180 \text{ м}^2/\text{г}$, в цій роботі використовували зразки, для яких $S_n \sim 110 \text{ м}^2/\text{г}$. Вивченням ІЧ-спектрів поверхні магнетиту виявлено функціональні групи ОН, концентрація яких, розрахована за даними термогравіметричного аналізу, дорівнювала 2,4 ммоль/г [6]. Магнетит характеризувався однодомним станом, коерцитивною силою $H_c = 55,0 \text{ Е}$, питомою намагніченістю насичення $\sigma_s = 56,2 \text{ Гс}\cdot\text{см}^3/\text{г}$, відносною залишковою намагніченістю $M_r/M_s = 0,2$ та може бути використаний як магніточутливий носій для адресної доставки лікарських засобів та біологічно активних сполук.

3.5.2. Синтез і властивості нанокмпозитів магнетит/гідроксиапатит. Синтез покриття гідроксиапатиту на поверхні високодисперсного магнетиту здійснювали золь-гель методом [6] згідно реакції: $10\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 + 6(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4 + 8\text{NH}_3 + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 20\text{NH}_4\text{NO}_3$.

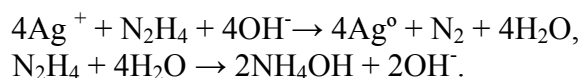
Методом рентгенофазового аналізу підтверджено наявність в зразках фаз магнетиту (Fe_3O_4 , JCPDS №19-629) і гідроксиапатиту ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, JCPDS №74-0566). Середній розмір кристалітів магнетиту і гідроксиапатиту складав 15 і 19 – 21 нм, відповідно.

Дослідженнями ІЧ-спектрів зразків $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ виявлено ОН-групи на поверхні нанокмпозиту, концентрація яких становила 2,2 ммоль/г. Питома поверхня зразків $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ становила $S_n = 105 \text{ м}^2/\text{г}$.

Дослідженнями поверхні НК $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ методами РФС було встановлено, що відношення Са/Р становило 1,6 – 1,7 (близько до оптимального стехіометричного значення (Са/Р = 1,67) для ГА). Товщина шару гідроксиапатиту на поверхні магнетиту, оцінена за співвідношенням площі Fe2р-/Fe3р- ліній та приростом маси НК, становить ~ 4 нм.

3.5.3. Синтез нанокмпозитів $\text{fe}_3\text{o}_4/\text{ga}$. Як відомо, у складі магніточутливих нанокмпозитів наночастинок благородних металів можуть виконувати функції сенсорів (оптичні мітки), терапевтичних агентів (термальна та фотодинамічна терапія), спейсерних ділянок для зв'язування моноклональних антитіл тощо [6].

Модифікування нанокompозиту $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ наночастинками срібла проводили з 0,005-н розчину AgNO_3 . Кількість срібла, введеного в реакційну суміш, складала 1% від маси зразка $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Відновлення іонів срібла проведене 0,005%-ним гідразин гідратом при нагріванні і перемішуванні [30] за реакціями:



Визначено, що для нанокompозиту магнетит/гідроксиапатит/срібло ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{Ag}$) $S_n = 104 \text{ м}^2/\text{г}$. Наявність срібла на поверхні підтверджена рентгенофазовим аналізом. Обчислений за формулою Шеррера середній розмір наночастинок Ag складав $\sim 10 \text{ нм}$.

3.5.4. Адсорбційна іммобілізація лектину на поверхні нанокompозитів магнетит/гідроксиапатит та магнетит/гідроксиапатит/срібло. Адсорбцію лектину проводили у фізіологічному розчині в динамічному режимі за кімнатної температури. Для досліджень використовували летин, отриманий в [31, 32]. Кількість адсорбованої речовини (A) на поверхні нанокompозитів визначали вимірюванням концентрації лектину в контактних розчинах до та після адсорбції. Вимірювання оптичної густини (D) та вимірювання спектрів поглинання лектину (у фізіологічному розчині) здійснювали на приладі Spectrometer Lambda 35 UV/vis Perkin Elmer Instruments при $\lambda = 280 \text{ нм}$. Концентрацію визначали за калібрувальним графіком згідно рівняння $y = a + bx = 0.01032x - 0.00381$ (рис. 9).

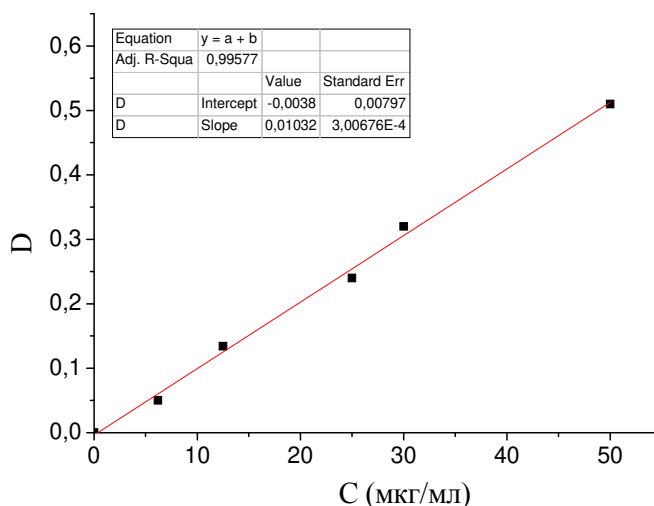


Рис. 9. Калібрувальний графік лектину у середовищі фізіологічного розчину

Досліджено залежність адсорбції лектину на поверхні магніточутливих НК $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{Ag}$ від часу (рис. 10). Адсорбцію проводили протягом 6 годин із фізіологічного розчину лектину в динамічному режимі. Наважки нанокompозитів (50 мг) заливали розчином лектину ($V=3,2 \text{ мл}$) з концентрацією $C=50 \text{ мкг/мл}$ і через фіксований час визначали оптичну густину за спектрофотометричним методом УФ-поглинання при $\lambda = 280 \text{ нм}$ та відповідно C_p (рівноважну концентрацію адсорбованої речовини) за калібрувальним графіком.

Величину адсорбції A (мг/г) обчислено за формулою: $A = [(C_o - C_p)V]/g$, де A – величина адсорбції лектину, мкг/г; C_o – концентрація вихідного розчину лектину, мкг/л; C_p – концентрація розчину лектину після адсорбції, мкг/л; V – об'єм розчину, л; g – наважка нанокompозиту, г.

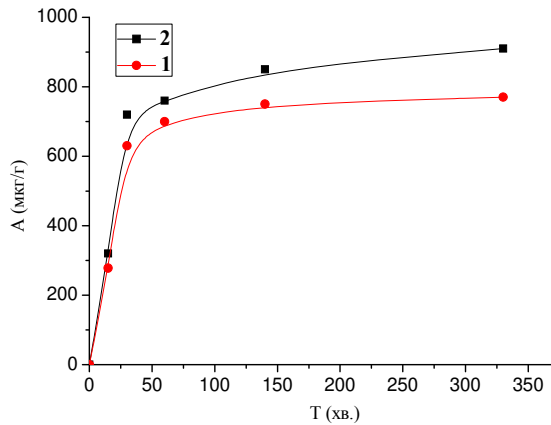


Рис. 10. Залежність адсорбції лектину на поверхні магніточутливих НК $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ (1) та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{Ag}$ (2) від часу

Встановлено, що основна частина лектину адсорбується протягом перших 2 год, $A(\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}) = 770$ $\mu\text{кг}/\text{г}$, $A(\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{Ag}) = 910$ $\mu\text{кг}/\text{г}$ (рис. 11). Адсорбцію проводили за умов: $g = 50$ мг , $V = 3,2$ мл , $C_0 = 30$ $\mu\text{кг}/\text{мл}$, вихідна маса лектину в розчині становила 150 $\mu\text{кг}$. Ізотерму адсорбції лектину на поверхні НК $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{Ag}$ наведено на рис. 11.

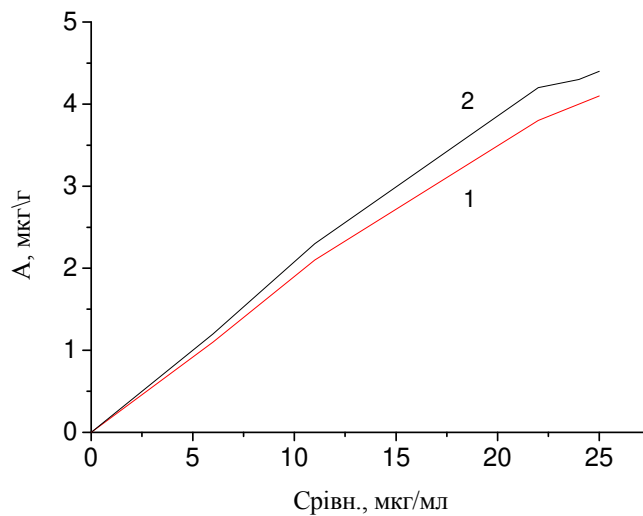


Рис. 11. Ізотерми адсорбції лектинів на поверхні НК $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ (1) та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{Ag}$ (2) у фізіологічному розчині

Для побудови ізотерми наважки (30 мг) НК $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{Ag}$ заливали розчинами лектину (5 мл) різної концентрації. Адсорбцію лектину проводили у фізіологічному середовищі протягом 2 годин в динамічному режимі за кімнатної температури. Кількість адсорбованої речовини на поверхні нанокompatитів визначали вимірюванням концентрації контактних розчинів лектину до і після адсорбції. Концентрацію вимірювали за допомогою спектрофотометра при $\lambda = 280$ нм по калібрувальному графіку.

Згідно одержаним даним, адсорбція лектинів на поверхні нанокompatитів $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}$ та $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{ГА}/\text{Ag}$ не досягає насичення в межах використаних концентрацій. Спостерігається більш високий рівень адсорбції лектину на поверхні нанокompatитів із вмістом срібла. Це може бути пояснено наявністю на поверхні гідроксопатитового шару

додаткових адсорбційних центрів, які сприяють підвищенню показників адсорбції [14]. Варто зазначити, що аналогічна тенденція спостерігається при адсорбції нормального Ig людини на поверхні наноконструкцій Fe₃O₄/ГА та Fe₃O₄/ГА/Ag у фізіологічному [13].

3.5.5. Синтез магнітних рідин. Для досліджень синтезовано зразки МР на основі фізіологічного розчину складу: Fe₃O₄@ол.Na+ФР, Fe₃O₄@ГА/ол.Na+ФР, Fe₃O₄@ГА/Ag/ол.Na+ФР, Fe₃O₄@ лектин/ол.Na/+ФР, Fe₃O₄@ГА/лектин/ол.Na+ФР, Fe₃O₄@ГА/Ag/лектин/ол.Na+ФР. Синтезована серія зразків призначена для досліджень активності лектину в їх структурі *in vitro*.

Наночастинки Fe₃O₄, частинки НК Fe₃O₄/ГА, НК Fe₃O₄/ГА/Ag стабілізували олеатом натрію (Ol.Na, C₈H₁₇CH=CH(CH₂)₇CO–O–Na) за температури 80 °С в динамічному режимі протягом 1 год). Наважки олеату натрію *m* для стабілізації поверхні НЧ і НК у складі МР розраховували з врахуванням концентрації гідроксильних груп на поверхні магнетиту і гідроксиапатиту. Розрахунок проводили за формулою: $m = B \cdot M \cdot g$, де *B* – концентрація гідроксильних груп (2,2 ммоль/г на поверхні вихідного нанорозмірного магнетиту та 1,8 ммоль/г на поверхні наноконструкції Fe₃O₄/ГА, визначено за даними термогравіметричного аналізу за допомогою дериватографа Q–1500), *M* – молекулярна маса олеату натрію (304 г/моль), *g* – наважка Fe₃O₄ або НК. Більш детальна інформація стосовно синтезу і властивостей МР наведено в [14, 15].

3.6. Використання лектинів у сільському господарстві. Численні лектини досліджуються в якості засобів для розробки інтегрованих стратегій контролю шкідливих комах завдяки їх антиінсектицидній активності. Інсектицидні лектини часто використовуються за технологією розпилення. Гени, що кодують такі лектини, можуть бути вбудовані в різноманіття сільськогосподарських культур (наприклад, пшеницю, рис, тютюн, картоплю) для підвищення стійкості рослин до шкідливих комах [113]. Прикладом лектинів, що успішно використовуються таким чином, є токсини Vt з *Bacillus thuringiensis*. Вони діють шляхом зв'язування з гліколіпідними рецепторами, які є в нематод і комах, але відсутні в хребетних [48].

Рід *Photorhabdus* – грамнегативні бактерії родини *Morganellaceae*, які відомі своєю мутуалістичною залежністю від нематод та патогенністю щодо комах. Дослідження [110] зосереджено на характеристиці рекомбінантного лектину PLL3 за походженням від *Photorhabdus laumondii*. PLL3 належить до родини лектинів PLL з семилопатевою β-пропелерною складкою. Ідентичність отриманого білку лектину PLL3 перевіряли методами SDS-електрофорезу в поліакриламідному гелі та мас-спектрометричного аналізу. Олігомерний стан у розчині перевіряли методом аналітичного ультрацентрифугування з визначенням швидкості седиментації. Коефіцієнт седиментації PLL3 становив 3,27 S, що відповідає мономерному стану білку.

На відміну від інших членів цієї родини, було виявлено, що PLL3 є мономером та може обумовлювати більш слабкий ефект авідності (здатності до міцного зв'язування) порівняно з гомологічними лектинами.

Властивості зв'язування PLL3 були випробувані за допомогою аналізу на гемаглютинацію, методами гліканових рядів, ізотермічної титруючої калориметрії та поверхневого плазмонного резонансу, а його структуру визначали за допомогою рентгенівської кристалографії. Детальний аналіз зв'язування PLL3 з різними гліканами виконували методом мікровідбитків (гліканових рядів) з використанням більш ніж 600 іммобілізованих лігандів (різних гліканів бактерій і ссавців). Отримані дані показали, що PLL3 зв'язує подібні вуглеводи до тих, з якими зв'язуються інші члени родини PLL, з деякими відмінностями властивостей зв'язування. PLL3 виявляв найбільшу спорідненість

до L-фукози та її похідних, але також міг взаємодіяти з O-метильованими гліканами та іншими лігандами [87].

Висновки

Лектини є групою речовин білкової природи (білки і глікопротеїни) неімунного походження, які мають властивості зворотньо і вибірково зв'язувати вуглеводи і вуглеводні детермінанти біополімерів без змін ковалентної структури та розпізнають їх з надзвичайно високою специфічністю. Завдяки цій властивості вони є ідеальним інструментом для читання коду в структурі специфічних епітопів цукру, що знаходяться на поверхні всіх клітин. Лектини є речовинами первинного синтезу і присутні у всіх царствах, типах і класах живих організмів. Вони опосередковують клітинну комунікацію на молекулярному рівні і беруть участь у багатьох фізіологічних та патофізіологічних процесах. Патогенні бактерії та віруси використовують лектини для приєднання до тканини господаря, що є однією з передумов розвитку інфекції. Блокування адгезії специфічного збудника за допомогою інгібіторів лектину є основою антиадгезивної терапії, альтернативним способом лікування інфекцій, спричинених мультирезистентними штамми бактерій. Численні лектини виявляють протипухлинну активність і досліджуються як потенційні протипухлинні ліки. На сьогодні вони знайшли практичне застосування у ряді вузькоспеціалізованих медичних галузей, таких як гістологія (виявлення вуглеводних структур на поверхні клітин і тканин), діагностика імунодефіцитних станів і виявлення хромосомних порушень, трансплантологія (розділення клітин крові та лімфоїдних клітин, відмінних за антигенними властивостями). Вважається дуже значною перспектива застосування лектинів у очищенні крові від вірусів, патологічно змінених глікопротеїнів, у цілеспрямованій доставці ліків до нормальних або патологічно змінених клітин і тканин організму або до інфекційних агентів. Актуальним і перспективним вбачається поєднання властивостей лектинів і магніточутливих залізовмісних нанокompatитів для застосування в онкології. Особливої уваги заслуговують напрямки, пов'язані з розвитком та впровадженням у клінічну практику методів комплексної терапії онкозахворювань із використанням лектинів для розробки ефективних протипухлинних векторних систем з мінімізованими проявами побічного впливу на організм та покращеною сумісністю з іншими лікарськими засобами.

Література

1. Ялмут С.И., Потєбня Г.П. Биотерапия опухолей. – Киев: Книга-Плюс, 2010. – 472 с.
2. <https://life.pravda.com.ua/health/2018/10/1/233385/>
3. Herrmann J.E., Wang S., Zhang C., Panchal R.G., Bavari S., Lyons C.R., Lovchik J.A., Golding B., Shiloach J., Lu S. Passive immunotherapy of Bacillus anthracis pulmonary infection in mice with antisera produced by DNA immunization // Vaccine. – 2006. – V. 24, No 31–32. – P. 5872–5880.
4. Mitra S., Li G., Harsh G.R. Passive antibody-mediated immunotherapy for the treatment of malignant gliomas // Neurosurg. Clinics of North America. – 2010. – V. 21, No. 1. – P. 67–76.
5. Pylypchuk I.V., Abramov M.V., Petranovska A.L., Turanska S.P., Budnyak T.M., Kusyak N.V., Gorbyk P.P. Multifunctional Magnetic Nanocomposites on the Base of Magnetite and Hydroxyapatite for Oncology Applications // International Conference on Nanotechnology and Nanomaterials. – Springer, 2017. – P. 35–47.
6. Gorbyk P.P., Petranovska A.L., Turelyk M.P., Abramov N.V., Chekhun V.F., Lukyanova N.Yu. Construction of magnetocarried nanocomposites for medico-biological applications // Chemistry, Physics and Technology of Surface. – 2010. – T. 1, № 3. – С. 360–370.

7. Горбик П.П., Дубровин И.В., Петрановская А.Л., Турелик М.П. Магнитоуправляемый транспорт лекарственных препаратов: современное состояние разработки и перспективы // Поверхность. – 2010. – № 2(17). – С. 287–297.
8. Горбик П.П., Петрановская А.Л., Турелик М.П., Абрамов Н.В., Туранская С.П., Пилипчук Е.В., Чехун В.Ф., Лукьянова Н.Ю., Шнак А.П., Кордубан А.М. Проблема направленного транспорта лекарственных препаратов: состояние и перспективы // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2011. – Т. 2, № 4. – С. 433–441.
9. Petranovska A.L., Abramov M.V., Opanashchuk N.M., Turanska S.P., Gorbyk P.P., Kusyak N.V., Kusyak A.P., Lukyanova N.Yu., Chekhun V.F. Magnetically sensitive nanocomposites and magnetic liquids based on magnetite, gemcitabine, and antibody HER2 // Chemistry, Physics and Technology of Surface. – 2019. – V. 10, No 4. – P. 419–431.
10. Abramov M.V., Petranovska A.L., Kusyak N.V., Kusyak A.P., Opanashchuk N.M., Turanska S.P., Gorbyk P.P., Lukyanova N.Yu., Chekhun V.F. Synthesis and properties of magnetosensitive nanocomposites and ferrofluids based on magnetite, gemcitabine and HER2 antibody // Functional Materials. – 2020. – V. 27, No 2. – P. 1–13.
11. Мoiseenko В.М. Возможности моноклональных антител в лечении злокачественных опухолей // Практическая онкология. – 2002. – Т. 3, № 4. – С. 253–260.
12. Tan M., Yu D. Molecular mechanisms of erbB2-mediated breast cancer hemoresistance // Adv. Exp. Med. Biol. – 2007. – V. 608. – P. 119–129.
13. Santin A.D., Bellone S., Roman J.J., McKenney J.K., Pecorelli S. Trastuzumab treatment in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma overexpressing HER2/neu // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2008. – V. 102, No 2. – P. 128–131.
14. Абрамов М.В., Туранська С.П., Горбик П.П. Магнетні властивості нанокompозитів типу суперпарамагнетне ядро—оболонка // Металлофіз. новейшие технол. – 2018. – Т. 40, № 4. – С. 423–500.
15. Абрамов М.В., Туранська С.П., Горбик П.П. Магнітні властивості рідин на основі поліфункціональних нанокompозитів типу суперпарамагнетне ядро—багаторівнева оболонка // Металлофіз. новейшие технол. – 2018. – Т. 40, № 10. – С. 1283–1348.
16. Горбик П.П. Медико-біологічні нанокompозити з функціями нанороботів: стан досліджень, розробок та перспективи практичного впровадження // Хімія, фізика та технологія поверхні. – 2020. – Т. 11, № 1. – С. 128–143.
17. Вікіпедія. <https://uk.wikipedia.org/wiki/>
18. Coulibaly F.S., Youan B.-B.C. Current status of lectin-based cancer diagnosis and therapy // AIMS Molecular Science. – 2017. – V. 4, No 1. – P. 1–27.
19. Ferriz-Martinez R.A., Torres-Arteaga I.C., Blanco-Labra A., Garcia-Gasca T. The Role of Plant Lectins in Cancer Treatment // New Approaches in the Treatment of Cancer. – New York: Nova Science Publishers, 2010. – P. 71–89.
20. Антонюк В.О. Лектини та їх сировинні джерела. – Львів: Кварт, 2005. – 554 с.
21. Kalaivani A., Sathyapriya P., Rajkumar R., Senthilkumar P., Arvinth S. Comparative study on different procedures of lectin extraction from various plant tissues // Biotechnology Research Bulletin. – 2012. – V. 1, No 1. – P. 029–033.
22. Gorbyk P.P., Chekhun V.F. Nanocomposites of medicobiologic destination: reality and perspectives for oncology // Functional Materials. – 2012. – V. 19, No 2. – P. 145–156.
23. Горбик П.П. Нанокompозити з функціями медико-біологічних нанороботів: синтез, властивості, застосування // Наносистеми, наноматеріали, нанотехнології. – 2013. – Т. 11, № 2. – С. 323–436.

24. Уварова І.В., Горбик П.П., Горобець С.В., Іващенко О.А., Ульянченко Н.В. Наноматеріали медичного призначення. – Київ: Наукова думка, 2014. – 415 с.
25. Gorbyk P.P., Lerman L.B., Petranovska A.L., Turanska S.P., Pylypchuk Ie.V. Magnetosensitive Nanocomposites with Hierarchical Nanoarchitecture as Biomedical Nanorobots: Synthesis, Properties and Application // Fabrication and Self-Assembly of Nanobiomaterials, Applications of Nanobiomaterials. – Elsevier, 2016. – P. 289–334.
26. Abramov M.V., Kussyak A.P., Kaminskiy O.M., Turanska S.P., Petranovska A.L., Kussyak N.V., Gorbyk P.P. Magnetosensitive Nanocomposites Based on Cisplatin and Doxorubicin for Application in Oncology // Horizons in World Physics. V. 293. – New York: Nova Science Publishers, 2017. – P. 1–56.
27. Горобець С.В., Горобець О.Ю., Горбик П.П., Уварова І.В. Функціональні біо- та наноматеріали медичного призначення. – Київ: Кондор, 2018. – 479 с.
28. Абрамов М.В., Кусяк А.П., Камінський О.М., Туранська С.П., Петрановська А.Л., Кусяк Н.В., Туров В.В., Горбик П.П. Синтез та властивості магніточутливих поліфункціональних наноконкомпозитів для застосування в онкології // Поверхность. – 2017. – № 9(24). – С. 165–198.
29. Молодченкова О.О., Адамовская В.Г., Цисельская Л.Й., Сагайдак Т.В. Выделение и свойства лектинов клеточных стенок из проростков пшеницы, инфицированных *Fusarium graminearum* и обработанных салициловой кислотой // Укр. біохім. журн. – 2010. – Т. 82, № 5. – С. 111–117.
30. Чеботарьова Л.В. Методологічні аспекти виділення та визначення активності лектинів пшениці озимої (*Triticum aestivum* L.) // Вісник ЖНАЕУ. – 2013. – Т. 1, № 2. – С. 211–219.
31. Діденко Г.В. Розробка протипухлинних аутовакцин на основі білоквмісних метаболітів *B. subtilis* B-7025 та їх вплив на окремі реакції протипухлинного імунітету: автореф. дис. ... канд. біол. наук. 14.01.07 / Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України. – Київ, 2008. – 21 с.
32. Пат. UA 52251 на корисну модель. МПК А61К 35/00. Речовина з цитотоксичною дією / Діденко Г.В., Шпак Є.Г., Євтушенко О.І., Лісовенко Г.С., Дворщенко О.С., Потєбня Г.П., Чехун В.Ф. – Опубл. 2009.
33. Komath S.S., Kavitha M., Swamy M.J. Beyond carbohydrate binding: new directions in plant lectin research // Org. Biomol. Chem. – 2006. – V. 4, No 6. – P. 973–988.
34. Wimmerová M., Kozmon S., Nečasová I., Mishra S.K., Komárek J., Koča J. Stacking interactions between carbohydrate and protein quantified by combination of theoretical and experimental methods // PLoS ONE. – 2012. – V. 7, No 10. – P. e46032.
35. Hudson K.L., Bartlett G.J., Diehl R.C., Agirre J., Gallagher T., Kiessling L.L., Woolfson D.N. Carbohydrate–aromatic interactions in proteins // J. Am. Chem. Soc. – 2015. – V. 137, No 48. – P. 15152–15160.
36. Spiwok V. CH/π interactions in carbohydrate recognition // Molecules. – 2017. – V. 22, No 7. – P. 1038–1049.
37. Imberty A., Varrot A. Microbial recognition of human cell surface glycoconjugates // Current Opinion in Structural Biology. – 2008. – V. 18. – P. 567–576.
38. Magalhães A., Reis C.A. Helicobacter pylori adhesion to gastric epithelial cells is mediated by glycan receptors // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2010. – V. 43. – P. 611–618.
39. Ansari S., Yamaoka Y. Helicobacter pylori BabA in adaptation for gastric colonization // World J. Gastroenterol. – 2017. – V. 23, No 23. – P. 4158–4169.
40. Benktander J., Barone A., Johansson M.M., Teneberg S. Helicobacter pylori SabA binding gangliosides of human stomach // Virulence. – 2018. – V. 9. – P. 738–751.

41. *Imberty A., Wimmerová M., Mitchell E.P., Gilboa-Garber N.* Structures of the lectins from *Pseudomonas aeruginosa*: insight into the molecular basis for host glycan recognition // *Microbes Infect.* – 2004. – V. 6. – P. 221–228.
42. *Diggie S.P., Stacey R.E., Dodd C., Camara M., Williams P., Winzer K.* The galactophilic lectin, LecA, contributes to biofilm development in *Pseudomonas aeruginosa* // *Environ. Microbiol.* – 2006. – V. 8. – P. 1095–1104.
43. *Tielker D.* *Pseudomonas aeruginosa* lectin LecB is located in the outer membrane and is involved in biofilm formation // *Microbiology.* – 2005. – V. 151. – P. 1313–1323.
44. *Beddoe T., Paton A.W., Le Nours J., Rossjohn J., Paton J.C.* Structure, biological functions and applications of the AB5 toxins // *Trends in Biochemical Sciences.* – 2010. – V. 35. – P. 411–418.
45. *Zlamy M.* Rediscovering pertussis // *Front. Pediatr.* – 2016. – V. 4. – P. 52.
46. *Chinnapen D.J.-F., Chinnapen H., Saslowsky D., Lencer W.I.* Rafting with cholera toxin: endocytosis and trafficking from plasma membrane to ER // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2007. – V. 266. – P. 129–137.
47. *Turner S.M., Scott-Tucker A., Cooper L.M., Henderson I.R.* Weapons of mass destruction: virulence factors of the global killer Enterotoxigenic *Escherichia coli* // *FEMS Microbiology Letters.* – 2006. – V. 263. – P. 10–20.
48. *Nizet V., Varki A., Aebi M.* *Microbial Lectins: Hemagglutinins, Adhesins, and Toxins // Essentials of Glycobiology.* – NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2015. – 823 p.
49. *Suzuki Y.* Sialobiology of influenza: molecular mechanism of host range variation of influenza viruses // *Biological & Pharmaceutical Bulletin.* – 2005. – V. 28. – P. 399–408.
50. *Murdock L.L., Shade R.E.* Lectins and protease inhibitors as plant defenses against insects // *J. Agric. Food Chem.* – 2002. – V. 50. – P. 6605–6611.
51. *De Hoff P.L., Brill L.M., Hirsch A.M.* Plant lectins: the ties that bind in root symbiosis and plant defense // *Mol. Genet. Genomics.* – 2009. – V. 282. – P. 1–15.
52. *Oldroyd G.E.D., Downie J.A.* Coordinating nodule morphogenesis with rhizobial infection in legumes // *Annu. Rev. Plant Biol.* – 2008. – V. 59. – P. 519–546.
53. *Yufang H., Yubao H., Liu Y., Guang Q., Jichang L.* Extraction and purification of a lectin from red kidney bean and preliminary immune function studies of the lectin and four chinese herbal polysaccharides // *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* – 2010. – V. 1. – P. 1–9.
54. *Jebor M.A., Jalil Y.H.* Extraction, purification and characterization of a lectin from *Phaseolus vulgaris* L. cv. white seeds (white kidney bean) // *Medical Journal of Babylon.* – 2012. – V. 9, No 4. – P. 925–935.
55. *Bin J., Xiaojing W., Linlin W., Xiaomeng L., Dongmei L., Chunhong L., Zhibiao F.* Two-step isolation, purification, and characterization of lectin from zihua snap bean
56. *Ye X.Y., Ng T.B., Tsang P.W.K., Wang J.* Isolation of a homodimeric lectin with antifungal and antiviral activities from red kidney bean (*Phaseolus vulgaris*) seeds // *Journal of Protein Chemistry.* – 2001. – V. 20, No 5. – P. 367–375.
57. *Кочубей Т.О., Півень О.О., Андрієнко В.І., Мацевич Л.Л., Карпова І.С., Лукаш Л.Л.* Вплив фітогемаглютиніну *Phaseolus vulgaris* та його ізоформ на проліферацію та виживання клітин ссавців *in vitro* // *Вісн. Укр. тов-ва генетиків і селекціонерів.* – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 42–50.
58. *Антонюк В.О.* Лектини: поширення і функція в живих організмах та особливості заготівлі сировини // *Український біофармацевтичний журнал.* – 2013. – № 6 (29). – С. 1–10.
59. *Delacour D., Koch A., Jacob R.* The role of galectins in protein trafficking // *Traffic.* – 2009. – V. 10. – P. 1405–1413.

60. *Brinchmann M.F., Patel D.M., Iversen M.H.* The role of galectins as modulators of metabolism and inflammation // *Mediators of Inflammation*. – 2018. – V. 2018, No 49. – P. 1–11.
61. *Danguy A., Camby I., Kiss R.* Galectins and cancer // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2002. – V. 1572. – P. 285–293.
62. *Hsu D.K., Yang R.-Y., Liu F.-T.* Galectins in apoptosis // *Meth. Enzymol.* – 2006. – V. 417. – P. 256–273.
63. *Cummings R.D., McEver R.P.* C-Type Lectins // *Essentials of Glycobiology*. – NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2015. – 823 p.
64. *Garred P.* Mannose-binding lectin genetics: from A to Z // *Biochem. Soc. Trans.* – 2008. – V. 36. – P. 1461–1466.
65. *Turner M.W.* The role of mannose-binding lectin in health and disease // *Mol. Immunol.* – 2003. – V. 40. – P. 423–429.
66. *Bottazzi B., Garlanda C., Salvatori G., Jeannin P., Manfredi A., Mantovani A.* Pentraxins as a key component of innate immunity // *Current Opinion in Immunology*. – 2006. – V. 18. – P. 10–15.
67. *Lutsyk A.D., Ambarova N.A., Antonyuk V.O.* Diabetic alteration versus postnatal maturation of rat kidney glycoconjugates: a comparative detection by lectin probes // *Folia Histochemica et Cytobiologica*. – 2013. – V. 51, No 1. – P. 10–20.
68. *Sachdeva M.U., Varma N., Rana K.S., Varma S.* Philadelphia chromosome detection in chronic myeloid leukemia: Utility of phytohemagglutinin-stimulated peripheral blood culture // *Ind. J. Pathol. Microbiol.* – 2012. – V. 55, No 2. – P. 196–201.
69. *Li L., Liu W., Wang J., Tu Q., Liu R., Wang J.* Lectin-aided separation of circulating tumor cells and assay of their response to an anticancer drug in an integrated microfluidic device // *Electrophoresis*. – 2010. – V. 31, No 18. – P. 3159–3166.
70. *Tullis R.H., Duffin R.P., Ichim T.E., Joyce J.A., Levin N.W.* Modeling hepatitis C virus therapies combining drugs and lectin affinity plasmapheresis // *Blood Purif.* – 2010. – V. 29, No 2. – P. 210–215.
71. *Rambaruth N.D.S., Greenwell P.M., Dwek M.V.* The lectin Helix pomatia agglutinin recognizes O-GlcNAc containing glycoproteins in human breast cancer // *Glycobiol.* – 2012. – V. 22, No 6. – P. 839–848.
72. *Rabia H.* Lectin-mediated therapeutics // *IOSR J. of Pharmacy*. – 2012. – V. 2, No 4. – P. 22–28.
73. *Gabius H.-J., Roth J.* An introduction to the sugar code // *Histochem. Cell Biol.* – 2017. – V. 147. – P. 111–117.
74. *Hashim O.H., Jayapalan J.J., Lee C.-S.* Lectins: an effective tool for screening of potential cancer biomarkers // *Peer J.* – 2017. – V. 5. – P. e3784.
75. *Varki A., Kannagi R., Toole B., Stanley P.* Glycosylation Changes in Cancer // *Essentials of Glycobiology*. – NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2015. – 823 p.
76. *Kim Y.S., Son O.L., Lee J.Y., Kim S.H., Oh S., Lee Y.S., Kim C.-H., Yoo J.S., Lee J.-H., Miyoshi E., Taniguchi N., Hanash S.M., Yoo H.S., Ko J.H.* Lectin precipitation using phytohemagglutinin-L(4) coupled to avidin-agarose for serological biomarker discovery in colorectal cancer // *Proteomics*. – 2008. – V. 8. – P. 3229–3235.
77. *Kang J.G., Ko J.H., Kim Y.S.* Application of cancer-associated glycoforms and glycan-binding probes to an in vitro diagnostic multivariate index assay for precise diagnoses of cancer // *Proteomics*. – 2016. – V. 16, No 24. – P. 3062–3072.

78. *Wu J., Zhu J., Yin H., Buckanovich R.J., Lubman D.M.* Analysis of glycan variation on glycoproteins from serum by the reverse lectin-based ELISA assay // *J. Proteome Res.* –
79. *Roth J.* Lectins for histochemical demonstration of glycans // *Histochemistry and Cell Biology.* – 2011. – V. 136, No 2. – P. 117–130.
80. *Brooks S.A., Hall D.M.S.* Lectin histochemistry to detect altered glycosylation in cells and tissues // *Methods in Molecular Biology.* – 2012. – V. 878. – P. 31–50.
81. *Shan S., Tanaka H., Shoyama Y.* Enzyme-linked immunosorbent assay for glycyrrhizin using anti-glycyrrhizin monoclonal antibody and an eastern blotting technique for glucuronides of glycyrrhetic acid // *Analytical Chemistry.* – 2001. – V. 73, No 24. – P. 5784–5790.
82. *Hu S., Wong D.T.* Lectin microarray // *Proteomics Clinical Applications.* – 2009. – V. 3, No 2. – P. 148–154.
83. *Hirabayashi J., Kuno A., Tateno H.* Lectin-based structural glycomics: a practical approach to complex glycans // *Electrophoresis.* – 2011. – V. 32, No 10. – P. 1118–1128.
84. *Караман О.М., Федосова Н.І., Воєйкова І.М., Черемшєнко Н.Л., Іванченко А.В., Савцова З.Д.* Перспективи використання лектинів для діагностики і лікування злоякісних новоутворень // *Онкологія.* – 2018. – Т. 20, № 1. – С. 10–16.
85. *Lam S.K., Ng T.B.* Lectins: production and practical applications // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2011. – V. 89. – P. 45–55.
86. *Xia L., Ng T.B.* A hemagglutinin with mitogenic activity from dark red kidney beans // *Journal of Chromatography B.* – 2006. – V. 844. – P. 213–216.
87. *Liu Z., Liu B., Zhang Z.-T. et al.* A mannose-binding lectin from *Sophora flavescens* induces apoptosis in HeLa cells // *Phytomedicine.* – 2008. – V. 15. – P. 867–875. doi:10.1016/j.phymed.2008.02.025
88. *Aranda-Souza M.A., Rossato F.A., Costa R.A.P. et al.* A lectin from *Bothrops leucurus* snake venom raises cytosolic calcium levels and promotes B16-F10 melanoma necrotic cell death via mitochondrial permeability transition // *Toxicon.* – 2014. – V. 82. – P. 97–103.
89. *Ernst E., Schmidt K., Steuer-Vogt M.K.* Mistletoe for cancer? A systematic review of randomised clinical trials // *Int. J. Cancer.* – 2003. – V. 107. – P. 262–267.
90. *Lyu S.-Y., Kwon Y.-J., Joo H.-J., Park W.-B.* Preparation of alginate/chitosan microcapsules and enteric coated granules of mistletoe lectin // *Arch. Pharm. Res.* – 2004. – V. 27. – P. 118–126.
91. *Hajto T., Krisztina F., Ildiko A. et al.* Unexpected different binding of mistletoe lectins from plant extracts to immobilized lactose and N-acetylgalactosamine // *Anal. Chem. Insights.* – 2007. – V. 2. – P. 43–50.
92. *Mikeska R., Wacker R., Arni R. et al.* Mistletoe lectin I in complex with galactose and lactose reveals distinct sugar-binding properties // *Acta Crystallogr. Sect. F Struct. Biol. Cryst. Commun.* – 2005. – V. 61. – P. 17–25.
93. *Fu L.L., Zhou C.C., Yao S. et al.* Plant lectins: targeting programmed cell death pathways as antitumor agents // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2011. – V. 43. – P. 1442–1449.
94. *Thies A., Dautel P., Meyer A. et al.* Low-dose mistletoe lectin-I reduces melanoma growth and spread in a scid mouse xenograft model // *Br. J. Cancer.* – 2008. – V. 98. – P. 106–112.
95. *Lee C.H., Kim J.K., Kim H.Y. et al.* Immunomodulating effects of Korean mistletoe lectin in vitro and in vivo // *Int. Immunopharmacol.* – 2009. – V. 9. – P. 1555–1561.
96. *Marvibaigi M., Supriyanto E., Amini N. et al.* Preclinical and clinical effects of mistletoe against breast cancer // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – V. 2014. – P. 1–15.

97. *Grossarth-Maticek R., Kiene H., Baumgartner S.M. et al.* Use of Iscador, an extract of European mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomized matched-pair studies nested within a cohort study // *Altern. Ther. Health Med.* – 2001. – V. 7. – P. 57–76.
98. *Jeung I.C., Chung Y.J., Chae B. et al.* Effect of helixor A on natural killer cell activity in endometriosis // *Int. J. Med. Sci.* – 2015. – V. 12. – P. 42–47.
99. *Alter G., Malenfant J.M., Altfeld M.* CD107a as a functional marker for the identification of natural killer cell activity // *J. Immunol. Methods.* – 2004. – V. 294. – P. 15–22.
100. *Mengs U., Burger A., Wetzel D. et al.* The standardized mistletoe preparation Lektinol has antitumoral potencies // *Breast Cancer Res.* – 2001. – V. 3. – P. A41.
101. *Imtiaj H.F.I., Yasuhiro O., Syed R.K.* Antiproliferative activity of cytotoxic tuber lectins from *Solanum tuberosum* against experimentally induced Ehrlich ascites carcinoma in mice // *Afr. J. Biotechnol.* – 2014. – V. 13. – P. 1679–1685.
102. *Li D., Chiu H., Zhang H. et al.* Analysis of serum protein glycosylation by a differential lectin immunosorbant assay (dLISA) // *Clin. Proteomics.* – 2013. – V. 10. – P. 1–9.
103. *Andrade C.A., Correia M.T., Coelho L.C. et al.* Antitumor activity of *Cratylia mollis* lectin encapsulated into liposomes // *Int. J. Pharm.* – 2004. – V. 278. – P. 435–445.
104. *Yang X., Wu L., Duan X. et al.* Adenovirus carrying gene encoding *Haliotis discus discus* sialic acid binding lectin induces cancer cell apoptosis // *Mar. Drugs.* – 2014. – V. 12. – P. 3994–4004.
105. *Obaid G., Chambrier I., Cook M.J. et al.* Targeting the oncofetal Thomsen-Friedenreich disaccharide using jacalin-PEG phthalocyanine gold nanoparticles for photodynamic cancer therapy // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2012. – V. 51. – P. 6158–6162.
106. *Seymour L.W., Ferry D.R., Anderson D. et al.* Hepatic drug targeting: phase I evaluation of polymer-bound doxorubicin // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – V. 20. – P. 1668–1676.
107. *Singh A., Dilnawaz F., Sahoo S.K.* Long circulating lectin conjugated paclitaxel loaded magnetic nanoparticles: a new theranostic avenue for leukemia therapy // *PLoS One.* – 2011. – V. 6. – P. e26803.
108. *Malinová L., Le S.T., Herczeg M., Vašková M., Houser J., Fujdiarová E., Komárek J., Hodek P., Borbás A., Wimmerová M., Csávás M.* Synthesis of β -D-galactopyranoside-presenting glycoclusters, investigation of their interactions with *Pseudomonas aeruginosa* lectin A (PA-IL) and evaluation of their anti-adhesion potential // *Biomolecules.* – 2019. – V. 9, No 11. – P. 686–708.
109. *Cecioni S., Imberty A., Vidal S.* Glycomimetics versus multivalent glycoconjugates for the design of high affinity lectin ligands // *Chem. Rev.* – 2015. – V. 115. – P. 525–561.
110. *Faltinek L., Fujdiarová E., Melicher F., Houser J., Kašáková M., Kondakov N., Kononov L., Parkan K., Vidal S., Wimmerová M.* Lectin PLL3, a novel monomeric member of the seven-bladed β -propeller lectin family // *Molecules.* – 2019. – V. 24, No 24. – P. 4540–4560.
111. *Kasakova M., Malinovska L., Klejch T., Hlavackova M., Dvorakova H., Fujdiarova E., Rottnerova Z., Matatkova O., Lhotak P., Wimmerova M., Moravkova J.* Selectivity of original C-hexopyranosyl calix[4]arene conjugates towards lectins of different origin // *Carbohydrate Research.* – 2018. – V. 469. – P. 60–72.
112. *Jančaříková G., Herczeg M., Fujdiarová E., Houser J., Köver K.E., Borbás A., Wimmerová M., Csávás M.* Synthesis of α -L-fucoside-presenting glycoclusters and investigation of their interaction with *Photobacterium aeruginosa* lectin (PHL) // *Chemistry A European Journal.* – 2018. – V. 24, No 16. – P. 4055–4068.
113. *Macedo M.L.R., Oliveira C.F.R., Oliveira C.T.* Insecticidal activity of plant lectins and potential application in crop protection // *Molecules.* – 2015. – V. 20. – P. 2014–2033.

References

1. Yalkut S.I., Potebnia G.P. *Biotherapy of Tumors*. (Kiev: Kniga-Plus, 2010). [in Russian].
2. <https://life.pravda.com.ua/health/2018/10/1/233385/>
3. Herrmann J.E., Wang S., Zhang C., Panchal R.G., Bavari S., Lyons C.R., Lovchik J.A., Golding B., Shiloach J., Lu S. Passive immunotherapy of Bacillus anthracis pulmonary infection in mice with antisera produced by DNA immunization. *Vaccine*. 2006. **24**(31–32): 5872.
4. Mitra S., Li G., Harsh G.R. Passive antibody-mediated immunotherapy for the treatment of malignant gliomas. *Neurosurg. Clinics of North America*. 2010. **21**(1): 67.
5. Pylypchuk I.V., Abramov M.V., Petranovska A.L., Turanska S.P., Budnyak T.M., Kussyak N.V., Gorbyk P.P. Multifunctional Magnetic Nanocomposites on the Base of Magnetite and Hydroxyapatite for Oncology Applications. In: *International Conference on Nanotechnology and Nanomaterials*. (Springer, 2017).
6. Gorbyk P.P., Petranovska A.L., Turelyk M.P., Abramov N.V., Chekhun V.F., Lukyanova N.Yu. Construction of magnetocarried nanocomposites for medico-biological applications. *Chemistry, Physics and Technology of Surface*. 2010. **1**(3): 360.
7. Gorbyk P.P., Dubrovin I.V., Petranovska A.L., Turelyk M.P. Magnetocarried delivery of drugs: contemporary state of development and prospects. *Poverkhnost'*. 2010. **2**(17): 287. [in Russian].
8. Gorbyk P.P., Petranovska A.L., Turelyk M.P., Abramov N.V., Turanska S.P., Pylypchuk Ie.V., Chekhun V.F., Lukyanova N.Yu., Shpak A.P., Korduban A.M. Problem of targeted delivery of drugs: state and prospects. *Him. Fiz. Tehnol. Poverhni*. 2011. **2**(4): 433. [in Russian].
9. Petranovska A.L., Abramov M.V., Opanashchuk N.M., Turanska S.P., Gorbyk P.P., Kussyak N.V., Kussyak A.P., Lukyanova N.Yu., Chekhun V.F. Magnetically sensitive nanocomposites and magnetic liquids based on magnetite, gemcitabine, and antibody HER2. *Chemistry, Physics and Technology of Surface*. 2019. **10**(4): 419.
10. Abramov M.V., Petranovska A.L., Kussyak N.V., Kussyak A.P., Opanashchuk N.M., Turanska S.P., Gorbyk P.P., Luk'yanova N.Yu., Chekhun V.F. Synthesis and properties of magnetosensitive nanocomposites and ferrofluids based on magnetite, gemcitabine and HER2 antibody. *Functional Materials*. 2020. **27**(2): 1.
11. Moiseenko V.M. Possibilities of monoclonal antibodies in treatment of malignant tumors. *Practical oncology*. 2002. **3**(4): 253. [in Russian].
12. Tan M., Yu. D. Molecular mechanisms of erbB2-mediated breast cancer chemoresistance. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2007. **608**: 119.
13. Santin A.D., Bellone S., Roman J.J., McKenney J.K., Pecorelli S. Trastuzumab treatment in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma overexpressing HER2/neu. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2008. **102**(2): 128.
14. Abramov M.V., Turanska S.P., Gorbyk P.P. Magnetic properties of superparamagnetic core—shell type nanocomposites. *Metallofiz. Noveishie Tekhnol*. 2018. **40**(4): 423. [in Ukrainian].
15. Abramov M.V., Turanska S.P., Gorbyk P.P. Magnetic properties of fluids based on polyfunctional nanocomposites of superparamagnetic core—multilevel shell type. *Metallofiz. Noveishie Tekhnol*. 2018. **40**(10): 1283. [in Ukrainian].
16. Gorbyk P.P. Medico-biological nanocomposites with nanorobot functions: state of investigations, development, and prospects of practical introduction. *Him. Fiz. Tehnol. Poverhni*. 2020. **11**(1): 128. [in Ukrainian].
17. <https://uk.wikipedia.org/wiki/>
18. Coulibaly F.S., Youan B.-B.C. Current status of lectin-based cancer diagnosis and therapy. *AIMS Molecular Science*. 2017. **4**(1): 1.

19. Ferriz-Martinez R.A., Torres-Arteaga I.C., Blanco-Labra A., Garcia-Gasca T. The Role of Plant Lectins in Cancer Treatment. In: *New Approaches in the Treatment of Cancer*. (New York: Nova Science Publishers, 2010).
20. Antonyuk V.O. Lectins and Their Raw Materials. (Lviv: Kvant, 2005). [in Ukrainian].
21. Kalaivani A., Sathyapriya P., Rajkumar R., Senthilkumar P., Arvinth S. Comparative study on different procedures of lectin extraction from various plant tissues. *Biotechnology Research Bulletin*. 2012. **1**(1): 029.
22. Gorbyk P.P., Chekhun V.F. Nanocomposites of medicobiologic destination: reality and perspectives for oncology. *Functional Materials*. 2012. **19**(2): 145.
23. Gorbyk P.P. Nanocomposites with functions of medico-biological nanorobots: synthesis, properties, application. *Nanosystems, Nanomaterials, Nanotechnologies*. 2013. **11**(2): 323. [in Ukrainian].
24. Uvarova I.V., Gorbyk P.P., Gorobets' S.V., Ivashchenko O.A., Ulianchenko N.V. *Nanomaterials of Medical Destination*. (Kyiv: Naukova dumka, 2014). [in Ukrainian].
25. Gorbyk P.P., Lerman L.B., Petranovska A.L., Turanska S.P., Pylypchuk Ie.V. Magnetosensitive Nanocomposites with Hierarchical Nanoarchitecture as Biomedical Nanorobots: Synthesis, Properties and Application. In: *Fabrication and Self-Assembly of Nanobiomaterials, Applications of Nanobiomaterials*. (Elsevier, 2016).
26. Abramov M.V., Kussyak A.P., Kaminskiy O.M., Turanska S.P., Petranovska A.L., Kussyak N.V., Gorbyk P.P. Magnetosensitive Nanocomposites Based on Cisplatin and Doxorubicin for Application in Oncology. In: *Horizons in World Physics*. V. 293. (New York: Nova Science Publishers, 2017).
27. Gorobets' S.V., Gorobets' O.Yu., Gorbyk P.P., Uvarova I.V. *Functional Bio- and Nanomaterials of Medical Destination*. (Kyiv: Kondor, 2018). [in Ukrainian].
28. Abramov M.V., Kussyak A.P., Kaminskiy O.M., Turanska S.P., Petranovska A.L., Kussyak N.V., Turov V.V., Gorbyk P.P. Synthesis and properties of magnetosensitive polyfunctional nanocomposites for application in oncology. *Poverkhnost'*. 2017. **9**(24): 165. [in Ukrainian].
29. Molodchenkova O.O., Adamovskaya V.G., Tsiselskaya L.Y., Sagaidak T.V. Separation and properties of cell wall lectins from wheat germs infected with *Fusarium graminearum* and treated by salicylic acid. *Ukr. Biohim. J.* 2010. **82**(5): 111. [in Russian].
30. Chebotareva L.V. Methodological aspects of separation and determination of activity of winter wheat lectins (*Triticum aestivum* L.). *Visnyk ZhNAEU*. 2013. **1**(2): 211. [in Ukrainian].
31. Didenko G.V. Ph. D (Biol.) Thesis. (Kyiv, 2008). [in Ukrainian].
32. Patent UA 52251. Didenko G.V., Shpak Ye.G., Yevtushenko O.I., Lisovenko G.S., Dvorshchenko O.S., Potebnia G.P., Chekhun V.F. Substance with cytotoxic action. 2009.
33. Komath S.S., Kavitha M., Swamy M.J. Beyond carbohydrate binding: new directions in plant lectin research. *Org. Biomol. Chem.* 2006. **4**(6): 973.
34. Wimmerová M., Kozmon S., Nečasová I., Mishra S.K., Komárek J., Koča J. Stacking interactions between carbohydrate and protein quantified by combination of theoretical and experimental methods. *PLoS ONE*. 2012. **7**(10): e46032.
35. Hudson K.L., Bartlett G.J., Diehl R.C., Agirre J., Gallagher T., Kiessling L.L., Woolfson D.N. Carbohydrate–aromatic interactions in proteins. *J. Am. Chem. Soc.* 2015. **137**(48): 15152.
36. Spiwok V. CH/ π interactions in carbohydrate recognition. *Molecules*. 2017. **22**(7): 1038.
37. Imberty A., Varrot A. Microbial recognition of human cell surface glycoconjugates. *Current Opinion in Structural Biology*. 2008. **18**: 567.

38. Magalhães A., Reis C.A. Helicobacter pylori adhesion to gastric epithelial cells is mediated by glycan receptors. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2010. **43**: 611.
39. Ansari S., Yamaoka Y. Helicobacter pylori BabA in adaptation for gastric colonization. *World J. Gastroenterol.* 2017. **23**(23): 4158.
40. Benktander J., Barone A., Johansson M.M., Teneberg S. Helicobacter pylori SabA binding gangliosides of human stomach. *Virulence.* 2018. **9**: 738.
41. Imberty A., Wimmerová M., Mitchell E.P., Gilboa-Garber N. Structures of the lectins from Pseudomonas aeruginosa: insight into the molecular basis for host glycan recognition. *Microbes Infect.* 2004. **6**: 221.
42. Diggle S.P., Stacey R.E., Dodd C., Camara M., Williams P., Winzer K. The galactophilic lectin, LecA, contributes to biofilm development in Pseudomonas aeruginosa. *Environ. Microbiol.* 2006. **8**: 1095.
43. Tielker D. Pseudomonas aeruginosa lectin LecB is located in the outer membrane and is involved in biofilm formation. *Microbiology.* 2005. **151**: 1313.
44. Beddoe T., Paton A.W., Le Nours J., Rossjohn J., Paton J.C. Structure, biological functions and applications of the AB5 toxins. *Trends in Biochemical Sciences.* 2010. **35**: 411.
45. Zlamy M. Rediscovering pertussis. *Front. Pediatr.* 2016. **4**: 52.
46. Chinnapen D.J.-F., Chinnapen H., Saslowsky D., Lencer W.I. Rafting with cholera toxin: endocytosis and trafficking from plasma membrane to ER. *FEMS Microbiol. Lett.* 2007. **266**: 129.
47. Turner S.M., Scott-Tucker A., Cooper L.M., Henderson I.R. Weapons of mass destruction: virulence factors of the global killer Enterotoxigenic Escherichia coli. *FEMS Microbiology Letters.* 2006. **263**: 10.
48. Nizet V., Varki A., Aebi M. Microbial Lectins: Hemagglutinins, Adhesins, and Toxins. In: *Essentials of Glycobiology.* (NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2015).
49. Suzuki Y. Sialobiology of influenza: molecular mechanism of host range variation of influenza viruses. *Biological & Pharmaceutical Bulletin.* 2005. **28**: 399.
50. Murdock L.L., Shade R.E. Lectins and protease inhibitors as plant defenses against insects. *J. Agric. Food Chem.* 2002. **50**: 6605.
51. De Hoff P.L., Brill L.M., Hirsch A.M. Plant lectins: the ties that bind in root symbiosis and plant defense. *Mol. Genet. Genomics.* 2009. **282**: 1.
52. Oldroyd G.E.D., Downie J.A. Coordinating nodule morphogenesis with rhizobial infection in legumes. *Annu. Rev. Plant Biol.* 2008. **59**: 519.
53. Yufang H., Yubao H., Liu Y., Guang Q., Jichang L. Extraction and purification of a lectin from red kidney bean and preliminary immune function studies of the lectin and four chinese herbal polysaccharides. *Journal of Biomedicine and Biotechnology.* 2010. **1**: 1.
54. Jebor M.A., Jalil Y.H. Extraction, purification and characterization of a lectin from Phaseolus vulgaris L. cv. white seeds (white kidney bean). *Medical Journal of Babylon.* 2012. **9**(4): 925.
55. Bin J., Xiaojing W., Linlin W., Xiaomeng L., Dongmei L., Chunhong L., Zhibiao F. Two-step isolation, purification, and characterization of lectin from zihua snap bean
56. Ye X.Y., Ng T.B., Tsang P.W.K., Wang J. Isolation of a homodimeric lectin with antifungal and antiviral activities from red kidney bean (Phaseolus vulgaris) seeds. *Journal of Protein Chemistry.* 2001. **20**(5): 367.
57. Kochubei T.O., Piven' O.O., Andriyenko V.I., Matsevych L.L., Karpova I.S., Lukash L.L. Influence of Phaseolus vulgaris phytohemagglutinin and its isoforms upon

- proliferation and survival of mammalian cells in vitro. *Visn. Ukr. Tov. Genetykiv i Seleksioneriv*. 2012. **10**(1): 42. [in Ukrainian].
58. Antonyuk V.O. Lectins: distribution and function in living organisms and peculiarities of the procurement of raw materials. *Ukrayins'kyi Biofarmatsevychnyi Zhurnal*. 2013. **6**(29): 1. [in Ukrainian].
 59. Delacour D., Koch A., Jacob R. The role of galectins in protein trafficking. *Traffic*. 2009. **10**: 1405.
 60. Brinchmann M.F., Patel D.M., Iversen M.H. The role of galectins as modulators of metabolism and inflammation. *Mediators of Inflammation*. 2018. **2018**(49): 1.
 61. Danguy A., Camby I., Kiss R. Galectins and cancer. *Biochim. Biophys. Acta*. 2002. **1572**: 285.
 62. Hsu D.K., Yang R.-Y., Liu F.-T. Galectins in apoptosis. *Meth. Enzymol*. 2006. **417**: 256.
 63. Cummings R.D., McEver R.P. C-Type Lectins. In: *Essentials of Glycobiology*. (NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2015).
 64. Garred P. Mannose-binding lectin genetics: from A to Z. *Biochem. Soc. Trans*. 2008. **36**: 1461.
 65. Turner M.W. The role of mannose-binding lectin in health and disease. *Mol. Immunol*. 2003. **40**: 423.
 66. Bottazzi B., Garlanda C., Salvatori G., Jeannin P., Manfredi A., Mantovani A. Pentraxins as a key component of innate immunity. *Current Opinion in Immunology*. 2006. **18**: 10.
 67. Lutsyk A.D., Ambarova N.A., Antonyuk V.O. Diabetic alteration versus postnatal maturation of rat kidney glycoconjugates: a comparative detection by lectin probes. *Folia Histochemica et Cytobiologica*. 2013. **51**(1): 10.
 68. Sachdeva M.U., Varma N., Rana K.S., Varma S. Philadelphia chromosome detection in chronic myeloid leukemia: Utility of phytohemagglutinin-stimulated peripheral blood culture. *Ind. J. Pathol. Microbiol*. 2012. **55**(2): 196.
 69. Li L., Liu W., Wang J., Tu Q., Liu R., Wang J. Lectin-aided separation of circulating tumor cells and assay of their response to an anticancer drug in an integrated microfluidic device. *Electrophoresis*. 2010. **31**(18): 3159.
 70. Tullis R.H., Duffin R.P., Ichim T.E., Joyce J.A., Levin N.W. Modeling hepatitis C virus therapies combining drugs and lectin affinity plasmapheresis. *Blood Purif*. 2010. **29**(2): 210.
 71. Rambaruth N.D.S., Greenwell P.M., Dwek M.V. The lectin *Helix pomatia* agglutinin recognizes O-GlcNAc containing glycoproteins in human breast cancer. *Glycobiol*. 2012. **22**(6): 839.
 72. Rabia H. Lectin-mediated therapeutics. *IOSR J. of Pharmacy*. 2012. **2**(4): 22.
 73. Gabius H.-J., Roth J. An introduction to the sugar code. *Histochem. Cell Biol*. 2017. **147**: 111.
 74. Hashim O.H., Jayapalan J.J., Lee C.-S. Lectins: an effective tool for screening of potential cancer biomarkers. *Peer J*. 2017. **5**: e3784.
 75. Varki A., Kannagi R., Toole B., Stanley P. Glycosylation Changes in Cancer. In: *Essentials of Glycobiology*. (NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2015).
 76. Kim Y.S., Son O.L., Lee J.Y., Kim S.H., Oh S., Lee Y.S., Kim C.-H., Yoo J.S., Lee J.-H., Miyoshi E., Taniguchi N., Hanash S.M., Yoo H.S., Ko J.H. Lectin precipitation using phytohemagglutinin-L(4) coupled to avidin-agarose for serological biomarker discovery in colorectal cancer. *Proteomics*. 2008. **8**: 3229.

77. Kang J.G., Ko J.H., Kim Y.S. Application of cancer-associated glycoforms and glycan-binding probes to an in vitro diagnostic multivariate index assay for precise diagnoses of
78. Wu J., Zhu J., Yin H., Buckanovich R.J., Lubman D.M. Analysis of glycan variation on glycoproteins from serum by the reverse lectin-based ELISA assay. *J. Proteome Res.*
79. Roth J. Lectins for histochemical demonstration of glycans. *Histochemistry and Cell Biology*. 2011. **136**(2): 117.
80. Brooks S.A., Hall D.M.S. Lectin histochemistry to detect altered glycosylation in cells and tissues. *Methods in Molecular Biology*. 2012. **878**: 31.
81. Shan S., Tanaka H., Shoyama Y. Enzyme-linked immunosorbent assay for glycyrrhizin using anti-glycyrrhizin monoclonal antibody and an eastern blotting technique for glucuronides of glycyrrhetic acid. *Analytical Chemistry*. 2001. **73**(24): 5784.
82. Hu S., Wong D.T. Lectin microarray. *Proteomics Clinical Applications*. 2009. **3**(2): 148.
83. Hirabayashi J., Kuno A., Tateno H. Lectin-based structural glycomics: a practical approach to complex glycans. *Electrophoresis*. 2011. **32**(10): 1118.
84. Karaman O.M., Fedosova N.I., Voeikova I.M., Cheremshenko N.L., Ivanchenko A.V., Savtsova Z.D. Perspectives of using lectins for cancer diagnostic and treatment. *Onkologiya*. 2018. **20**(1): 10. [in Ukrainian].
85. Lam S.K., Ng T.B. Lectins: production and practical applications. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2011. **89**: 45.
86. Xia L., Ng T.B. A hemagglutinin with mitogenic activity from dark red kidney beans. *Journal of Chromatography B*. 2006. **844**: 213.
87. Liu Z., Liu B., Zhang Z.-T., Zhou T.-T., Bian H.-J., Min M.-W., Liu Y.-H., Chen J., Bao J.-K. A mannose-binding lectin from *Sophora flavescens* induces apoptosis in HeLa cells. *Phytomedicine*. 2008. **15**(10): 867.
88. Aranda-Souza M.A., Rossato F.A., Costa R.A.P., Figueira T.R., Castilho R.F., Guarniere M.C., Nunes E.S., Coelho L.C.B.B., Correia M.T.S., Vercesi A.E. A lectin from *Bothrops leucurus* snake venom raises cytosolic calcium levels and promotes B16-F10 melanoma necrotic cell death via mitochondrial permeability transition. *Toxicon*. 2014. **82**: 97.
89. Ernst E., Schmidt K., Steuer-Vogt M.K. Mistletoe for cancer? A systematic review of randomised clinical trials. *Int. J. Cancer*. 2003. **107**: 262.
90. Lyu S.-Y., Kwon Y.-J., Joo H.-J., Park W.-B. Preparation of alginate/chitosan microcapsules and enteric coated granules of mistletoe lectin. *Arch. Pharm. Res.* 2004. **27**: 118.
91. Hajto T., Krisztina F., Ildiko A., Zsolt P., Peter B., Peter N., Pal P. Unexpected different binding of mistletoe lectins from plant extracts to immobilized lactose and N-acetylgalactosamine. *Anal. Chem. Insights*. 2007. **2**: 43.
92. Mikeska R., Wacker R., Arni R., Singh T.P., Mikhailov A., Gabdoulkhakov A., Voelter W., Betzel C. Mistletoe lectin I in complex with galactose and lactose reveals distinct sugar-binding properties. *Acta Crystallogr. Sect. F Struct. Biol. Cryst. Commun.* 2005. **61**: 17.
93. Fu L.L., Zhou C.C., Yao S., Yu J.-Y., Liu B., Bao J.-K. Plant lectins: targeting programmed cell death pathways as antitumor agents. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2011. **43**(10): 1442.
94. Thies A., Dautel P., Meyer A., Pfuller U., Schumacher U. Low-dose mistletoe lectin-I reduces melanoma growth and spread in a scid mouse xenograft model. *Br. J. Cancer*. 2008. **98**(1): 106.

95. Lee C.H., Kim J.K., Kim H.Y., Park S.-M., Lee S.-M. Immunomodulating effects of Korean mistletoe lectin in vitro and in vivo. *Int. Immunopharmacol.* 2009. **9**(13-14): 1555.
96. Marvibaigi M., Supriyanto E., Amini N., Majid F.A.A., Jaganathan S.K. Preclinical and clinical effects of mistletoe against breast cancer. *Biomed. Res. Int.* 2014. **2014**: 1.
97. Grossarth-Maticcek R., Kiene H., Baumgartner S.M., Ziegler R. Use of Iscador, an extract of European mistletoe (*Viscum album*), in cancer treatment: prospective nonrandomized and randomized matched-pair studies nested within a cohort study. *Altern. Ther. Health Med.* 2001. **7**(3): 57.
98. Jeung I.C., Chung Y.J., Chae B., Kang S.-Y. Effect of helixor A on natural killer cell activity in endometriosis. *Int. J. Med. Sci.* 2015. **12**(1): 42.
99. Alter G., Malenfant J.M., Altfeld M. CD107a as a functional marker for the identification of natural killer cell activity. *J. Immunol. Methods.* 2004. **294**: 15.
100. Mengs U., Burger A., Wetzel D., Weber K., Fiebig H.H. The standardized mistletoe preparation Lektinol has antitumoral potencies. *Breast Cancer Res.* 2001. **3**: A41.
101. Imtiaj H.F.I., Yasuhiro O., Syed R.K. Antiproliferative activity of cytotoxic tuber lectins from *Solanum tuberosum* against experimentally induced Ehrlich ascites carcinoma in mice. *Afr. J. Biotechnol.* 2014. **13**: 1679.
102. Li D., Chiu H., Zhang H., Chan D.W. Analysis of serum protein glycosylation by a differential lectin immunosorbant assay (dLISA). *Clin. Proteomics.* 2013. **10**(1): 1.
103. Andrade C.A., Correia M.T., Coelho L.C., Nascimento S.C., Santos-Magalhaes N.S. Antitumor activity of *Cratylia mollis* lectin encapsulated into liposomes. *Int. J. Pharm.* 2004. **278**(2): 435.
104. Yang X., Wu L., Duan X., Cui L., Luo J., Li G. Adenovirus carrying gene encoding *Haliotis discus discus* sialic acid binding lectin induces cancer cell apoptosis. *Mar. Drugs.* 2014. **12**(7): 3994.
105. Obaid G., Chambrier I., Cook M.J., Russell D.A. Targeting the oncofetal Thomsen-Friedenreich disaccharide using jacalin-PEG phthalocyanine gold nanoparticles for photodynamic cancer therapy. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2012. **51**(25): 6158.
106. Seymour L.W., Ferry D.R., Anderson D., Hesslewood S., Julyan P.J., Poyner R., Doran J., Young A.M., Burtles S., Kerr D.J. Hepatic drug targeting: phase I evaluation of polymer-bound doxorubicin. *J. Clin. Oncol.* 2002. **20**(6): 1668.
107. Singh A., Dilnawaz F., Sahoo S.K. Long circulating lectin conjugated paclitaxel loaded magnetic nanoparticles: a new theranostic avenue for leukemia therapy. *PLoS One.* 2011. **6**: e26803.
108. Malinová L., Le S.T., Herczeg M., Vašková M., Houser J., Fujdiarová E., Komárek J., Hodek P., Borbás A., Wimmerová M., Csávás M. Synthesis of β -D-galactopyranoside-presenting glycoclusters, investigation of their interactions with *Pseudomonas aeruginosa* lectin A (PA-IL) and evaluation of their anti-adhesion potential. *Biomolecules.* 2019. **9**(11): 686.
109. Cecioni S., Imbert A., Vidal S. Glycomimetics versus multivalent glycoconjugates for the design of high affinity lectin ligands. *Chem. Rev.* 2015. **115**: 525.
110. Faltinek L., Fujdiarová E., Melicher F., Houser J., Kašáková M., Kondakov N., Kononov L., Parkan K., Vidal S., Wimmerová M. Lectin PLL3, a novel monomeric member of the seven-bladed β -propeller lectin family. *Molecules.* 2019. **24**(24): 4540.
111. Kasakova M., Malinová L., Klejch T., Hlavackova M., Dvorakova H., Fujdiarova E., Rottnerova Z., Matatkova O., Lhotak P., Wimmerova M., Moravkova J. Selectivity of original C-hexopyranosyl calix[4]arene conjugates towards lectins of different origin. *Carbohydrate Research.* 2018. **469**: 60.

112. Jančaříková G., Herczeg M., Fujdiarová E., Houser J., Köver K.E., Borbás A., Wimmerová M., Csávás M. Synthesis of α -L-fucoside-presenting glycoclusters and investigation of their interaction with *Photobacterium aerophilum* lectin (PHL). *Chemistry A European Journal*. 2018. **24**(16): 4055.
113. Macedo M.L.R., Oliveira C.F.R., Oliveira C.T. Insecticidal activity of plant lectins and potential application in crop protection. *Molecules*. 2015. **20**: 2014.

ЛЕКТИНЫ: ПОЛУЧЕНИЕ, СВОЙСТВА, ПРИМЕНЕНИЕ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

С.П. Туранская¹, А.Л. Петрановская¹, В.В. Туров¹, П.П. Горбик^{1,2}

¹Институт химии поверхности им. А.А. Чуйко НАН Украины,
ул. Генерала Наумова, 17, 03164, Киев, Украина, e-mail: sturanska@ukr.net

²Национальный технический университет Украины «Киевский политехнический институт имени Игоря Сикорского», просп. Победы, 37, 03056, Киев, Украина

Материалы обзора относятся к научно-практической проблематике, касающейся междисциплинарного направления на стыке нанотехнологии, химии и физики поверхности, биологии и медицины, которая основывается на использовании природных компонентов в составе железосодержащих биоактивных нанокомпозитов и магнитных жидкостей при создании эффективных векторных систем для противоопухолевой терапии с минимизированными проявлениями побочного влияния на организм человека и улучшенной совместимостью с другими лекарственными средствами. К таким природным компонентам, обладающим уникальными свойствами, значительными и не реализованными до сих пор потенциальными возможностями практического использования, относятся, в частности, лектины. Цель работы состоит в подборе и анализе результатов работ, посвященных получению лектинов, исследованию их свойств и применению в биологии и медицине.

Лектины – группа веществ белковой природы (белки и гликопротеины) неиммунного происхождения, которые обладают свойствами обратимо и избирательно связывать углеводы и углеводные детерминанты биополимеров без изменения ковалентной структуры и распознают их с высокой специфичностью. Благодаря этому свойству они являются идеальным инструментом для чтения кода в структуре специфических эпитопов сахара, находящихся на поверхности всех клеток. Лектины – вещества первичного синтеза, которые присутствуют во всех царствах, типах и классах живых организмов. Они являются посредниками клеточной коммуникации на молекулярном уровне и участвуют во многих физиологических и патофизиологических процессах. Патогенные бактерии и вирусы используют лектины для присоединения к ткани хозяина, что является одной из предпосылок развития инфекции. Блокирование адгезии специфического возбудителя с помощью ингибиторов лектина является основой антиадгезивной терапии, альтернативным способом лечения инфекций, вызванных мультирезистентными штаммами бактерий. Многочисленные лектины проявляют противоопухолевую активность и исследуются как потенциальные противоопухолевые лекарства. На сегодняшний день они нашли практическое применение в ряде узкоспециализированных медицинских отраслей, таких как гистология (выявление углеводных структур на поверхности клеток и тканей), диагностика иммунодефицитных состояний и выявление хромосомных нарушений, трансплантология (разделение клеток крови и лимфоидных клеток, отличающихся по антигенным свойствам). Считается очень значительной перспектива применения лектинов при

очистке крови от вирусов, патологически измененных гликопротеинов, для целенаправленной доставки лекарств к нормальным или патологически измененным клеткам и тканям организма, или к инфекционным агентам. Актуальным и перспективным представляется сочетание свойств лектинов и магниточувствительных железосодержащих нанокмппозитов в составе магнитных жидкостей для применения в онкологии.

Ключевые слова: лектины, получение, свойства, применение, биология, медицина

LECTINS: OBTAINING, PROPERTIES, APPLICATION IN BIOLOGY AND MEDICINE

S.P. Turanska¹, A.L. Petranovska¹, V.V. Turov¹, P.P. Gorbyk^{1,2}

¹*O.O. Chuiko Institute of Surface Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine,
17 General Naumov Str., Kyiv 03164, Ukraine, e-mail: sturanska@ukr.net*

²*National Technical University of Ukraine "Igor Sikorsky Kyiv Polytechnic Institute",
37 Prospekt Peremohy, Kyiv 03056, Ukraine*

The review material belongs to the scientific and practical issues related to the interdisciplinary direction on the border of nanotechnology, surface chemistry and physics, biology and medicine and is based on the use of natural components in the composition of iron-containing bioactive nanocomposites and magnetic fluids in creating effective vector systems for antitumor therapy with minimized side effects on the human body and improved compatibility with other drugs. Such natural components, which have unique properties, significant and not yet realized potential opportunities for practical use, include, in particular, lectins. The aim of the work is to select and analyze the results of works on the extraction of lectins, the study of their properties and application in biology and medicine.

Lectins are a group of substances of protein nature (proteins and glycoproteins) of non-immune origin, which have the ability to reversely and selectively bind carbohydrates and carbohydrate determinants of biopolymers without changes in covalent structure and recognize them with extremely high specificity. Due to this property, they are an ideal tool for reading of code in the structure of specific sugar epitopes on the surface of all cells. Lectins are substances of primary synthesis and are present in all kingdoms, types and classes of living organisms. They mediate cellular communication at the molecular level and are involved in many physiological and pathophysiological processes. Pathogenic bacteria and viruses use lectins to attach to the host tissue, which is one of the prerequisites for the development of infection. Blocking of specific pathogen adhesion with lectin inhibitors is the basis of anti-adhesive therapy, an alternative method of treatment of infections caused by multidrug-resistant bacterial strains. Numerous lectins show antitumor activity and are being studied as potential antitumor drugs. To date, they have found practical application in a number of specialized medical fields, such as histology (detection of carbohydrate structures on the surface of cells and tissues), diagnosis of immunodeficiency and chromosomal abnormalities, transplantology (separation of blood cells and lymphoid cells with different antigenic properties). The prospect of use of lectins in the purification of blood from viruses, pathologically altered glycoproteins, in the targeted delivery of drugs to normal or pathologically altered cells and tissues of the body or to infectious agents is considered very significant. The combination of properties of lectins and magnetically sensitive iron-containing nanocomposites in the composition of magnetic fluids for use in oncology is considered relevant and promising.

Keywords: *lectins, obtaining, properties, application, biology, medicine*