

УДК 612.017.1+547.995.1.03:57.083.3

ПОТЕНЦИАЛ ЛЕКТИНОВ И РАСПОЗНАВАЕМЫХ ИМИ ГЛИКОКОНЬЮГАТОВ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

© 2024 г. М. В. Лахтин, В. М. Лахтин, А. Ю. Миронов*, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, С. Ю. Комбарова

Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского, Роспотребнадзора, Москва, Россия

**e-mail: andy.60@mail.ru*

Поступила в редакцию 23.07.2023 г.

После доработки 06.09.2023 г.

Принята к публикации 16.10.2023 г.

Обобщены современные представления о лектинах и связывающихся с ними гликоконъюгатах, об особенностях и закономерностях их взаимодействия, защитной роли и потенциале в организме человека. Проведен анализ терминов, подходов к классификации лектинов. Акцентируются особенности природных и синтетических гликоконъюгатов, распознаваемых и связываемых лектинами, при симбиотических взаимоотношениях, во врожденном иммунитете на уровне рецепции. Рассмотрены уровни специфичности лектинов. Наблюдается потребность в расширении исследований гликоконъюгатной специфичности лектинов и их систем, оценке коммуникационного потенциала гликоконъюгатов в отношении любых белковых комбинаций, в том числе лектиновых. Отмечено участие систем лектинов и гликоконъюгатов в передаче сигналов, коммуникациях. Лектины проявляют себя как базисные для надстроечных гликоконъюгатных эффекторов в растворимых и на твердых клеточных фазах в каскадных направленных сборках, формируя интерактивную сеть. Лектины и гликоконъюгаты, как неразрывно кофункционирующие, перспективны в биологии, медицине и биотехнологиях.

Ключевые слова: лектины, гликоконъюгаты, определение, классификация, специфичность, системы распознавания.

DOI: 10.31857/S0042132424010015, **EDN:** RYLXUZ

ВВЕДЕНИЕ

Проблемам гликоиммунологии и глико-медицины, связанным с детекцией, надзором, защитой и коррекцией взаимоотношений между гликаны-связывающими белками, в том числе лектинами, и гликоконъюгатами (ГК) уделяется повышенное внимание (Cummings, 2019; Lakhtin et al., 2021; Gabius et al., 2022; Essentials of ..., 2022). К лектинам относятся белки, распознающие и связывающие ГК. К природным ГК относятся гликокопротеины (ГП), гликолипиды (ГЛ), липополисахариды (ЛПС), протеогликаны (Пг), пептидогликаны (ПГ) и модифицированные полисахариды (ПС). Синтетические аналоги и имитаторы природных ГК (www.lectinity.com) служат альтернативой в исследовании взаимодействий с участием лектинов (Лахтин и др., 2020а, 2020б; Tuzikov et al., 2021). Цель статьи — дать современные представления о лектинах и

распознаваемых ими ГК в связи с защитной ролью в организме.

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЛЕКТИНАХ

Повышенный интерес к лектинам обусловлен важностью гликома в организме человека, использованием лектинов и ГК для функциональных сборок на поверхностях и в межклеточных коммуникациях, разработкой биосенсоров, анализом кофункционирования белковых систем и ГК с защитными свойствами (Лахтин и др., 2018, 2019, 2023б; Cummings, 2019; Lakhtin et al., 2021; Gabius et al., 2022). Лектины — углеводы/ГК-распознающие белки, в том числе ГП, отличной от иммуноглобулинов (Ig) природы, способные к обратимому связыванию углеводов и ГК без нарушения их ковалентной структуры в контактах. Использование в определении лектина

термина “ГК” объясняется не только его большой емкостью в обозначении разнообразных углеводов-содержащих соединений, но и вкладом в связывание с лектинами гетерогенных составляющих мишени, как в случаях лектинового распознавания Asp- или Ser/Thr-связанных гликопептидов, кластерного расположения гликанов в составе ГП, усиления связывания углеводов в составе ГЛ (Лахтин, 1987; Лахтин и др., 2010, 2023а, 2023б). Термины “углеводы и ГК” в определении лектина означают наличие упорядоченных по структурной специфичности к лектинам рядов гликомишеней. Из числа лектинов исключают антитела (АТ) к углеводам, а также многие ферменты углеводного обмена (ФУО), когда в результате взаимодействия с углеводами изменяется химическая структура углеводов в контакте (Лахтин и др., 2010). Однако у ряда ФУО присутствует дополнительный независимый от каталитического центра углеводов-связывающий модуль (СВМ, carbohydrate binding module), что позволяет рассматривать такие ферменты как истинные, а не ложные лектины (Lakhtin et al., 2021). К лектинам также относят ряд цитокинов: фактор некроза опухолей альфа (TNF- α), лимфотоксин, интерферон (ИФН)- γ (гепарин-связывающий домен в С-концевой области), интерлейкины 1, 2, 6 и др., факторы роста (EGF, EGF-подобные), гормоны (варианты эритропоэтина (ЭПО)) и их рецепторы, дефенсины α -типа.

Лектины как белки не иммуноглобулиновой природы отличаются от АТ. Лектины как более древние в сравнении с АТ молекулы обычно в меньшей степени комплементарны сложным структурам углеводов и ГК. Связывание углеводов и ГК с лектинами, способность лектинов ингибироваться этими лигандами зависит от организации участков узнавания, пространственного расположения таких участков в молекулах лектинов, валентности лиганда, способности вовлекать в узнавание мишеней два и более относительно удаленных друг от друга участков узнавания. Однако в ряде случаев лектины обладают преимуществами в сравнении с АТ: способностью к более выраженным обратимым взаимодействиям с мишенями, большей проницаемостью в направлении мишени, склонностью к гетероолигомеризации с образованием полифункциональных комплексов и надмолекулярных ансамблей с новыми специфичностями (Лахтин и др., 2010, 2023а). Лектины с различной специфичностью способны распознавать гликаны в составе CD-антигенов (cluster of differentiation antigens). Ряд антигенов (CD₁₈, CD₂₁, CD₂₂, CD₉₄, CD₁₆₁, CD₂₀₆, CD₂₀₉) функционируют как лектины (Лахтин и др., 2018, 2019; Feinberg et al., 2021; Essentials of..., 2022).

В молекулах лектинов заложены принципы кофункционирования с Ig. Лектины I-типа (Ig-like) человека имеют Ig-подобные домены (в том числе располагающиеся рядом с углеводов-связывающими, что предполагает их кофункционирование), относятся к Ig-суперсемейству белков (Lakhtin et al., 2011b). В молекулах Ig, в свою очередь, заложены принципы кофункционирования с лектинами. Так, у IgG Fc-фрагмент взаимодействует с лектиновыми рецепторами макрофагов (МФ).

Система комплемента человека (СКЧ: максимально эволюционно продвинутой защитной метаболично-клеточная система врожденного иммунитета, распознающая опасные для организма чужеродные факторы) демонстрирует эффективность кофункционирования комплексов Ig с углеводами/ГК и лектин-протеиназными олигомерными ассоциатами (Лахтин и др., 2023б). Для лектиновых и лектины-содержащих паттернов характерен расширенный спектр мишеней, когда можно наблюдать не только лектин-паттерновые взаимодействия, но и межпаттерновые аффинные взаимодействия, построенные на принципах взаимоузнавания партнерами, как лектины-ГК. В организме повышение надежности узнавания определенного образа и эффективности дальнейших действий в отношении образа достигается кофункционированием ряда узнающих систем, в том числе дублированием действия в отношении одной и той же мишени, включая лектиновые. Благодаря поливалентности лектинов и их мишеней, наличия двух и более реакционных участков в полипептидах и ГК, углеводов-реакционные активности сохраняются в составе комплексов и ансамблей — более сложных структур, чем простой комплекс лектина с углеводами/ГК. Полимеризация лектинов, образование гетерологичных лектиновых комплексов и ансамблей может способствовать появлению новых лектиновых активностей в местах контактов, криптах, отсутствующих у исходных молекул. В этом заключается способность лектиновой молекулы образовывать динамичную часто упорядоченную систему лектиновых множественных форм (лектиновых комбинаций) с варьирующей специфичностью к ГК, организовывать каскады воздействия, влиять (в том числе одновременно) на различные звенья метаболома (Лахтин и др., 2022а). Так, первоначальное узнавание лектином ГК инициирует развитие в гемолимфе животного каскада с участием фенолоксидазы (классификация ферментов КФ 1.14.13.7, далее КФ из обзора Лахтин и др., 2010) или ЛПС-индуцированной коагуляции. Маннан-связывающие белки (МВР, mannan binding protein) иницииру-

ют лектиновый каскад системы комплемента человека (СКЧ).

Лектины распространены, организованы, функционируют практически во всех живых организмах как системы. К лектинам первоначально относили агглютинины клеток, например, эритроцитов с поверхностными сложными углеводными антигенами групп крови и преципитины в отношении ПС, ГП, ГЛ, полинуклеотидов и прочих углеводсодержащих полимеров — ГК из прозрачных растворов. Первые лектины из растений (фитолектины) и животных охарактеризованы как гемагглютинины. Для агглютинации и преципитации лектинами им необходима би/поливалентность — наличие не менее двух экспонированных наружу углевод-связывающих участков (УСУ) или углевод-связывающих доменов (УСД) в молекуле, независимо от числа входящих в состав молекулы субъединиц. Поливалентные лектины легко обнаружить по склеиванию эритроцитов, просто определять углеводную специфичность лектинов путем предотвращения склеивания в присутствии простых моно- и дисахаров. Изначально исследовались фитогемагглютинины со специфичностью к простым углеводам. Выявлено широкое распространение углевод-связывающих и углевод-чувствительных цитоагглютининов в природе — практически во всех живых организмах, типах клеток и большинстве органелл: ядре, эндоплазматическом ретикулуме (ЭР), аппарате Гольджи, лизосомах (Sharon, 2012; Essentials of ..., 2022). Помимо высших растений, широкий скрининг и работы по очистке лектинов охватили высшие и низшие грибы, бактерии, насекомые, моллюски для поиска новых эффективных медицинских средств. Многие вирусы известны как гемагглютинины, белки их оболочки агглютинируют и связываются с твердой фазой по лектиновому механизму. В скрининговой агглютинации/агрегации лектинами широко используются природные и искусственные частицы с экспонированными на поверхности углеводами: частицы крахмала и других ПС, мембранные фрагменты клеток, органеллы, фосфолипидные бислои с встроенными гликанами и др. Незаряженные лектины в среде с рН, соответствующей изоэлектрической точке (pI), повышают свою валентность и способность агглютинировать и преципитировать углеводсодержащие мишени. Для преципитации и формирования прочной цитоагглютинации требуется до двух суток, часто при пониженной температуре. Некоторые лектины способны агглютинировать/преципитировать только на холоде (холодовые агглютинины/преципитины) или только при повышенных

температурах (на фоне снижения гидрофобности молекул). Реакции зависят от рН, оптимум может быть в кислой области и в щелочной. Цитоагглютинация может зависеть от ионной силы и присутствия катионов металлов. У пробиотических бактерий агглютинины и кофункционирующие с ними полипептиды широко представлены кислыми и щелочными белками и их надмолекулярными комплексами (pI 4–8). Следует отличать лектины от агглютининовых и преципитиновых ФУО (Лахтин и др., 2010; Lakhtin et al., 2021).

Рецепторные лектины (р-лектины) широко представлены на поверхности клеток и органелл (Лахтин и др., 2018, 2019; Krautter, Iqbal, 2021). Присутствие в рецепторах ферментов различных классов предполагает тесное кофункционирование лектинов и ферментов, в том числе в пределах одной молекулы (Lakhtin et al., 2021). Пили можно рассматривать как наночастицы — гипертрофированные р-лектины с определенной автономией в функционировании. Некоторые лектины способны ассоциироваться с мембранами и проявлять на поверхности клетки рецепторные функции. Возникает вопрос о взаимоотношениях/соотношениях между р-лектинами и растворимыми нерепепторными. Поскольку многие лектины и подавляющее большинство рецепторов содержат углеводы (р-ГК), вариантами взаимоотношений могут быть: а) в прямой и обратной реакции агглютинации/опсонизации/адгезии клеток: в прямой реакции (лектин–р-ГК), в обратной реакции (углеводы лектина–р-лектин); б) в реакции коагглютинации/когезии разных систем: в системе клетки–клетки: в прямой (р-лектин₁–р-ГК₂), в обратной (р-лектин₂–р-ГК₁); в системе клетки–частицы — зависит от синтезированных частиц; в системе частицы–частицы — не зависит от клеток и легко модулируется. Имеет место взаимодействие регуляторных лектинов с рецепторами, включающими ключевые ферменты в составе антигенов классификации “CD”. Рецепторы поверхности клетки могут представлять сложные асимметричные пространственные конфигурации, в том числе как результат сборки ансамблей. Содержание гликанов в них обычно высокое. Рецепторы с экспонированной лектиновой активностью и рецепторы с экспонированным набором ГК, по-видимому, функционируют и взаимодействуют по принципам структурно-функциональной организации надмолекулярных информационных ансамблей. В случаях важности лектинового узнавания для клетки и межклеточного узнавания имеет место распространение и увеличение числа на поверхности клетки копий р-лектинов,

возрастает способность р-лектинов к увеличению плотности рецепторов на единицу поверхности в мембране и наблюдается перестройка паттерна соседствующих лектинов в ответ на внешний сигнал в виде ГК или гликозилированного ансамбля, что модулирует внутриклеточные активности.

Множественные формы лектина могут возникнуть в процессе укорочения полипептида — внутриклеточного процессинга или внеклеточного воздействия гидролаз окружения и биоценоза. Существует минимальный размер лектина (на уровне (глико)пептидов). Такие минилектины обладают сигнальными свойствами и участвуют в различных каскадных реакциях наравне с лектиновыми олигопептидами. В ряде случаев ферментативный гидролиз нелектиновых ГП внеклеточного матрикса в биоценозах может вести к экспрессии фрагментов со свойствами лектина, например, появление сиалосвязывающего фрагмента 23 кД из состава фибронектина.

При высоком давлении, например в условиях высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), олигомерные лектины без дисульфидных связей между субъединицами превращаются в мономерные лектины несубъединичного (молекулярного) типа. Происходят в различной степени обратимые фолдинговые перестройки лектина с потенциальным переключением свойств узнавания, подобно событиям в мембранах клеток и органелл.

Адгезия клеток связана с сигнальными каскадами при участии взаимодействий лектинов и ГК, причем усиление адгезии может приводить к снижению апоптоза или повышению выживаемости клеток, в том числе иммунокомпетентных (Cummings, 2019; Krautter, Iqbal, 2021).

Сборка олигомеров может быть хаотичной и случайной или направленной сборкой в ансамбли, что лежит в основе важных молекулярных процессов функционирования на поверхности клеток и в патогенезе ряда болезней, например, в случаях агрегации миелоидных пептидов при нейродегенеративных болезнях; при сборке цитокиновых асимметричных димеров (в том числе гликозилированных) в вариантах “голова—голова”, “голова—хвост”, “хвост—голова”, “хвост—хвост” с различающимися функциями и т.д. Субъединицы в молекулах лектинов часто объединяются с вовлечением гидрофобных участков, становящихся внутренними и не мешающих внешним границам в прочих контактах связывать углеводы и ГК. Описаны взаимодействия субъединиц в молекуле по белок-углеводному типу: в лектине из бобов сои SBA (далее обозначения лектинов и их источники смотри в книге Лахтин и др., 2010), в альфа-галактозидазе (КФ

3.2.1.22) растений *Vicia faba*, других видов и грибов-микроспоридий. Такой принцип поддержания внутримолекулярной конформации путем нековалентного белок-углеводного взаимодействия распространен и в случаях высоко асимметричных фрагментов молекул, например, при поддержании гликан-белковой конформации в СН₂-домене Fc-фрагмента Ig, в молекуле рекомбинантного ЭПО человека, экспрессированного в клетках СНО хомяка. Важным результатом сборки субъединиц в лектине может быть факт появления новой специфичности — лектиновой или другой, связанной с образованием пространственного кармана. Субъединица лектина из зародышей пшеницы WGA (wheat germ agglutinin) ведет себя как хитоолигосахарид-связывающая, тогда как гомодимерная молекула лектина проявляет еще и сиало(Sia)-специфичность, причем участок связывания сиаловой кислоты располагается в межсубъединичной щели. Тетрамерный галактозо(D-Gal)-связывающий лектин клещевины — RCA₁₂₀, состоит из димерных RCA₆₀, почти идентичных структур, однако RCA₆₀ является N-ацетил-D-галактозамин(D-GalNAc)-связывающим лектином. Ра-реактивный фактор крови является ЛПС-распознающим, но специфичность этого фактора не идентична таковой МВР, являющегося лектиновым компонентом Ра-реактивного фактора. Природа предлагает мощный регуляторно-сигнальный механизм направленной сборки новых информационных ансамблей с новыми лектиновыми свойствами на поверхности и внутри клеток, в биологических жидкостях, смешанных культурах консорциумов. В лектиновой субъединице обычно присутствует УСУ (описаны случаи наличия двух одинаковых или различных УСУ).

Примером важности сборки для лектиновой специфичности являются события в СКЧ. Так, для связывания с бактериями важна три- (и выше)-олигомеризация МВР, причем участок связывания ПС бактерий расположен в пространстве между тремя углевод-узнающими доменами С-концевых областей полипептидов. Для следующего этапа — активации СКЧ — необходима еще более высокая степень олигомеризации МВР, причем остается возможным путь активации СКЧ в присутствии фиколинов системы свертывания крови, содержание которых в сыворотке крови человека сравнимо или больше количества МВР.

Лектины можно рассматривать как молекулы с уникальной специфичностью к наборам целых молекул ГК (лектины характеризуются уникальными ранжированными по специфичности рядами ГК), что важно для направленной сборки лектиновых ансамблей. Стандартизация и

установление тонкой и супертонкой углеводной специфичности коммерческих лектинов, первоначально классифицированных как лектины с простой (моно/дисахаридной) специфичностью, позволили расширить число узнаваемых мишеней посредством лектина и ранжировать мишени по возрастанию сродства к каждому из лектинов. Обнаружено важное свойство лектинов — их способность распознавать внутренние конфигурации углеводных остатков в протяженном/длинном гликане (Лахтин, 1987). Сиалосвязывающие или галактозосвязывающие лектины способны “чувствовать” и по-разному распознавать присутствие в гликанах замаскированную сиаловой кислотой галактозидную (D-Gal) группу или другой коровый углеводный остаток (остатки) в гликане. Лектины микроорганизмов проявляют сходную с лектинами организма или дополняющую сложную специфичность к конфигурациям углеводов в ГК. Сходство указывает на возможное конкурентное (регуляторное в коммуникациях) или синергическое (аддитивное, но обусловленное различающимися механизмами) кофункционирование лектинов различного происхождения в организме и микробных консорциумах человека (с участием лектинов бактерий, пищевых лектинов, лектинов млекопитающего в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ)). Важным свойством лектинов является их способность распознавать плотность сближенных в пространстве углеводных мишеней, например, концевых углеводных групп одного типа: сиаловых в составе три- или тетраантенных Asn-гликанов комплексного типа; маннозы (D-Man) в Asn-гликанах олигоманнозидного типа; N-ацетил-D-глюкозамина (D-GlcNAc) в составе Asn-гликанов гибридного типа; любых одинаковых концевых углеводных остатков в составе нескольких расположенных рядом Ser/Thr-гликанов в виде кластеров и площадок (Лахтин, 1987). Ключевой для понимания регуляторного потенциала лектинов является их сигнальная способность переключаться в процессе узнавания с одной мишени на другую, с узнавания протяженных и подвижных Asn-гликанов на узнавание коротких Ser/Thr-гликанов в составе гликопептидов за счет увеличения числа близких друг к другу остатков Ser/Thr — способность реагировать на углеводные коды и считать их (Gabijs et al., 2022).

В результате обнаружения ГК-специфичности систем лектинов становятся понятными возможные сетевые механизмы взаимодействия лектиновых систем и систем ГК в биоценозах. В случае модельных исследований *in vitro* с использованием панели лектинов важно знать тип изучаемого ГК, поскольку один и тот же лектин

выявляет не только идентичные последовательности углеводов или гликопептидов, но способен к переключению специфичности (Лахтин, 1987; Лахтин и др., 2010). WGA в сочетании с другими лектинами может выявлять встречающиеся в ГП экспонированные остатки Asn-связанной нефукозилированной хитобиозы (бета-GlcNAc)₂; кластеры из остатков D-GlcNAc в составе Asn-или Ser/Thr-гликанов в составе ГП ядерных пор; полилактозаминные повторы в (LacNAc)_n удлинённых максимально подвижных и максимально конформационно приспособляемых антеннах Asn-гликанов комплексного типа в составе рецепторных ГП опухолевых клеток — маркеров онкологических заболеваний. WGA выявляет и кластеры/площадки концевых остатков N-ацетил-D-нейраминовой кислоты (NeuNAc, Sia) в ГП и ГЛ, связывается с хитоолигосахаридами в составе различных хитинов, хитозанами и их синтетическими аналогами.

Актуально выявление минорных лектинов с редкой или уникальной специфичностью к ГК с потенциальными сигнальными функциями, присутствие которых характерно в симбионтных биоценозах. Интересны фитолектины — прямые или потенциальные регуляторы взаимоотношений с микроорганизмами, в том числе через ПС-капсулы. Примерами служат фитолектины: трифолийин-А; SBA; лектин ЕСА кораллового дерева *Erythrina cristogalli*. Минорные остатки маннозы в экзо-ПС-клубеньковых бактерий участвуют в биоузнавании в системе растение—симбионтные бактерии. В биологических жидкостях лектины и ГК организма способны акцептировать специфические сигнальные ГК и лектины микроорганизмов, например, в случае паттернового распознавания ГК грамположительных и грамотрицательных бактерий в присутствии лектиновых сорбентов.

В реализации специфичности лектинов ключевую роль играет конформация углеводов в составе узнаваемой трехмерной структуры эпитопа. Можно представить себе случаи, когда в развернутой денатурированной цепи полимерного ГК узнаваемые несколько углеводных остатков из состава эпитопа неденатурированного ГК будут неотличимы по положению от прочих углеводов денатурированного ГК. Особенности взаимодействия лектинов с углеводным эпитопом являются точной характеристикой специфичности лектинов.

Дегликозилированный ГП способен взаимодействовать с гликанами типов, удаленных из ГП, и тем самым проявлять свойства лектинов со сложной (гликановой) специфичностью, как в случае рекомбинантного ЭПО человека. Так,

в негликозилированных рекомбинантных цитоплазмах человека, экспрессированных в бактериях, в области ряда экспонированных участков потенциального Asn-гликозилирования определяется внешняя полость (исходная или остаточная “память”), которая способна комплементарно вмещать гликаны, что позволяет цитокину дополнительно функционировать в качестве лектина. В случае рекомбинантного негликозилированного ЭПО человека в области Asn⁵² есть полость связывания ГК, у негликозилированного ИФН-γ человека реализуется в С-концевой области способность связывать гликозаминогликаны, разнообразно представленные в биологических жидкостях биоконсорциумов человека.

Поскольку Asn-гликаны являются гидрофобными, а гидрофобность зависит от типов гликанов, может иметь место их направленная или регулируемая сборка по принципу гидрофобно-гидрофобных взаимодействий, что представляет собой один из случаев кластеризации гликанов в паттерны на поверхности клетки. Такие взаимодействия полностью устраняются в условиях ВЭЖХ в органических растворителях, причем диссоциированные гликаны, олигонуклеотиды и другие ГК сохраняют способность избирательно реагировать с частичковыми лектинами.

МВР человека реагирует на широкий спектр ГК поверхности микробов, узнает не только маннаны или олигоманнозиды, но и ГК с концевыми остатками углеводов в ряду снижения способности к узнаванию: альфа-метил-D-маннозид (Me-альфа-Man)/Man > N-ацетил-D-глюкозамин (GlcNAc) > L-фукоза (Fuc) > N-ацетил-D-маннозамин (ManNAc) > альфа-метил-D-глюкозид (Me-альфа-Glc) > глюкоза (Glc). Широкая ГК-специфичность МВР и прочих вовлекаемых в функционирование СКЧ лектинов и лектин-подобных белков определяет широкую ГК-специфичность СКЧ в целом.

В случаях лектинов, имеющих два и более УСУ различной специфичности, возможно переклечение или кооперация специфичности в процессе взаимодействия с внешними сигналами, например, в случае разделенных/раздельных доменов узнавания гликозаминогликанов или сиалосодержащих ГК в молекуле фактора Н (factor Н (FH)) СКЧ.

Число комбинаций олигосахаридов в углеводных последовательностях с учетом типов связей и вариантов конформаций гексоз и пентоз очень высокое, а их способность к кодированию информации выше по сравнению с любыми другими природными полимерами (Gabijs et al., 2022). Эволюцией отобран и поддержан принцип узнавания белком, в первую очередь, углеводов.

Этот принцип должен быть основой ключевых жизненно важных процессов — внутриклеточных и межклеточных — в любых иерархических системах организма. Отсюда вытекает важная роль функционирования лектинов — сигнальная и суперсигнальная (одна из иерархически высших сигнальных). Принцип неопределенности в узнавании широко распространен в природе на уровне считывания кодов — кодирование аминокислоты несколькими комбинациями нуклеотидов; микрогетерогенность сиалирования и/или полилактозаминирования антенн Asn-гликанов в популяциях молекул одного и того же типа ГП; микрогетерогенность гликанов, остающаяся несмотря на исчерпывающую обработку ГП N-эндогликозидазой типа PNG-азы или клеточной системы туникамицином, на уровне функционирования систем распознавания, например, СКЧ. Широта узнаваемых посредством лектинов и лектиновых систем образов и паттернов, в меньшей степени выраженная у АТ как узко/высокоспецифичных, является характерным признаком сигнальности молекул лектинов. Такая широта адекватна имеющему место варьированию ГК на поверхности микроорганизмов, миметированию ГК, например миметированию олигосахаридов (глико)пептидами. При узнавании, условно одним лектином, варьирование ГК поверхности микроба в случаях антагонизма не спасает его от обнаружения такого рода лектином/лектиновым ансамблем с последующей блокировкой внешних воздействий микроба или запуском каскада на его поражение. В случаях синергизма и симбиоза распознавание партнера другим лектином/лектиновым ансамблем ведет к сближению партнеров и успешному ко-функционированию.

Лектины часто ведут себя как сигналы, суперсигналы и метаболомбиотики (влияют сразу на несколько узлов метаболомной сети) — мониторинговые агенты для поддержания статуса системы и сигналы предупреждения в виде сети прямых и обратных связей, информирующие каждую из иерархических систем — органеллу, клетку, орган, организм, способные к системному запуску каскадов ферментов и сети метаболических процессов, контролирующей работу и непосредственно участвующих в функционировании жизненно важных систем обеспечения.

В клетках к лектин-зависимым процессам относятся: сортировка в органеллы (лизосомы и др.), обмен материалом между органеллами, процессинг в ЭР и аппарате Гольджи, транспортировка ГП для их секреции, процесс секреции. Различают суперсигнальные молекулы в виде полидоменных структур и в составе ансамблей. Суперсигналы, по-видимому, могут быть пред-

ставлены, по крайней мере, двумя считываемыми крайними инфоформами: а) в законсервированном виде в составе полидоменных структур и надмолекулярного высокоинформационного ансамбля; б) в виде образованных из суперсигнальных структур необходимых ключевых укороченных сигналов. Суперсигнальные молекулы лектинов и лектин-подобных ГП со скрытой или не тестируемой обычными способами активностью лектинов могут содержать набор ключевых площадок для регулировки и сборки ансамблей. Сиалосвязывающий FH СКЧ включает 20 доменов, в том числе домен 13 и домены 16–20 как УСУ сильного узнавания гепарина и сиаловых кислот, соответственно; домены 6–10 — слабого узнавания сиаловых кислот. Компонент C_3 СКЧ организован как суперсигнальный исходный массив, образующий множество сигнальных фрагментов, — регулятор сборки варьирующих по функциям макроансамблей с участием лектинов, гликанов, адгезинов. В C_3 идентифицировано более 14 участков связывания: для факторов В, Н, Р; рецепторов комплемента CR_1 – CR_5 ; адгезинового пептида Arg-Gly-Asp в CR_3 ; участков расщепления фактором I; ковалентного связывания C_{3b} посредством Gln⁹⁹¹; присоединения лектина через Asn^{63, 917}-гликаны и др. FH и C_3 взаимодействуют в присутствии сиалированной поверхности, что ведет к переключению в C_3 -инициируемом каскаде сигналов C_{3b} в фрагмент iC_{3b} со свойствами лектина. Различают сигнальные фрагменты из состава суперсигнальных молекул и надмолекулярных ансамблей. Являясь кофакторами сигнальных лектинов, протеиназы (КФ 3.4.21–24) активно участвуют в создании одиночных и размноженных распределенных сигналов второго эшелона: генерируют эффекторные лектины (укороченные минилектины с сконцентрированной независимой от других биоактивностей лектиновой активностью с высокой проницаемостью и повышенной точностью в отношении определенного круга мишеней), включая дегликозилированные, из состава более протяженных лектинов. Такие пакеты сигналов являются более быстрыми и эффективными, действуют с большей ожидаемой надежностью по сравнению с исходными лектинами. К такого рода сигналам относится латентный сиалосвязывающий лектин, экспрессируемый из состава полифункционального протяженного лектин-подобного ГП внеклеточного матрикса (фибронектина) в виде укороченного (23 кД) фрагмента. Зимогены (например, протеиназы) проявляют свойства лектинов, а после укорочения гидролазой происходит переключение на активацию ферментативной активности. При-

мером сигнальных лектинов являются и низкомолекулярные галектины млекопитающих. Семейство галектинов включает не менее 15 членов (Caballero et al., 2020; Gabius et al., 2022; Essentials of ..., 2022). Они способны регулировать процессы в ядре клетки, связывать и транспортировать нуклеиновые кислоты в виде инфокомплексов. Должны присутствовать и функционировать аналоговые лектины с сигнальными свойствами, подобные галектинам. СиалоГК с протеиназой способны участвовать в переключении фрагмента C_{3b} в укороченный типичный лектиновый сигнальный фрагмент iC_{3b} с иными биологическими функциями. Сигнальные фрагменты iC_{3b} и C_{3d} проявляют свойства ПС-распознающих лектинов, которые узнают определенные виды и штаммы дрожжей. Укороченный Н-подобный фактор функционирует как сиало(Sia)-узнающий — сигнал остается сиалораспознающим, но с большей маневренностью и кофакторной способностью влиять на ферментативные процессы. Сигнальные фрагменты компонента C_3 комплемента (C_{3a} , C_{3b} , iC_{3b} , C_{3dg}) участвуют в реализации различных функций, таких как проницаемость эндотелия сосудов, усиление фагоцитоза посредством Мф, удаление из крови иммунных комплексов, пролиферативный ответ, дифференцировка В-лимфоцитов. Имеет место регуляторное ранжирование превосходства сигнальных лектиновых/лектин-подобных опсонин в рядах преимущественного связывания с лектинами/лектин-подобными рецепторами: с CR_1 ($C_{3b} > C_{4b} > iC_{3b}$); CR_2 ($C_{3d} = CD_{21}$, ГП-140); CR_3 (iC_{3b} /фибриноген/ CD_{11b} / CD_{18} ; ГП-180/90); CR_4 ($iC_{3b} > C_{3d} > C_{3g} = CD_{11c}$ / CD_{18} ; связывание iC_{3b}/C_{3dg} Ca^{2+} , Mg^{2+} -зависимым образом); CR_5 (C_{3d}/C_{3g} ; связывание C_{3d} и iC_{3b} , независимо от присутствия ионов Ca^{2+} и Mg^{2+}). В ранжировании заложен мощный потенциал переключения функций. Поскольку нуклеиновые кислоты относятся к природным ГК, возможны варианты лектиновых сигналов, связывающих, транспортирующих и считывающих олигонуклеотидные последовательности и более сложные структуры хромосом, как это описано для галектинов (галектин-3), пентраксинов, сывороточного галактозид-связывающего амилоидного вещества “Р” (SAP), взаимодействующих в том числе с гистонами хроматина.

Принципиально различать: добиваться диссоциации лектина и мишени после факта ассоциации путем добавления специфичных углеводов в среду или до ассоциации в присутствии специфического углевода. Во втором случае

исследуется углеводная специфичность лектина, в первом случае — оценивается вовлечение в связывание с мишенью неуглевод-связывающих участков лектина, поэтому десорбция лектина или ГК в процессе аффинной хроматографии не является полной, кроме случаев активации ферментов. Во втором случае для эффекта требуются в десятки, сотни, тысячи раз меньшие концентрации специфического углевода или ГК. Дополнительные “зашелки и стыки” не типа взаимодействий лектин–ГК часто происходят после первого акта лектинового узнавания, что можно в ряде случаев рассматривать как фиксирующие и стабилизирующие ансамбль, ведущие к повышению надежности его функционирования.

Часто под терминами “чувствительность реакции связывания лектина с ГК” понимают способность углевода ингибировать такую реакцию, что является одним из ключевых признаков лектина. Связывание углевода и чувствительность к присутствию углевода могут описывать разные события. Многие процессы межмолекулярного биоузнавания с участием белков чувствительны к присутствию, отсутствию или изменению гликанов, что играет важную роль при болезнях. Удаление сиаловой кислоты из Asn-гликана ведет к повышению его гидрофобности и способствует усилению сорбции ряда белков. Полное дегликозилирование CH_2 -домена Fc-фрагмента Ig генно-инженерным путем снижает средство C_{1q} компонента СКЧ к области CH_2 - CH_3 доменов Fc-фрагмента Ig в нативных конформациях — дегликозилированных IgG разных подклассов человека и IgG_{2b} мыши. C_{1q} , как миметик лектина, проявляет лектины-подобные свойства — ведет себя как сиалочувствительный и чувствительный к конформационной структуре Asn-гликанов в CH_2 -домене Fc-фрагмента IgG человека.

Одно из самых больших и наиболее изученных семейств лектинов — семейство Ca^{2+} -зависимых лектинов — лектинов С-типа, в которое входят, преимущественно, фитолектины и лектины животных. Конканавалин А (КонА) содержит специфические для типа металла участки (участки связывания только Mn^{2+} или только $\text{Mg}^{2+}/\text{Ca}^{2+}$).

Лектины пшеницы (WGA) и лектины фасоли (PHA) могут содержать металлы. Катионы металлов часто вводят в буферы для улучшения связывания ГК с иммобилизованными/сорбированными лектинами в составе сорбентов и лектин-опсонизированных клеток. Катионы металлов могут стабилизировать лектины (особенно, “металл”-зависимые) и их комплексы.

Катионы металлов выступают и в качестве кофакторов в наборе биологических реакций лектинов и в переключении таких реакций, например, переключение Mn^{2+} -зависимых реакций на Mg^{2+} -зависимые в случае КонА.

Указанием на лектиновую природу полипептида служит выявление в аминокислотной последовательности УСД, обычно в концевом положении полипептида; в консервативных местах расположения олигопептидов, соответствующих пространственному/эпитопному УСУ по базе данных для известных белков. Усиление связывания гликанов достигается путем увеличения числа повторов УСД в полипептидной цепи, например, до 8 раз в случае маннан/олигоманнозид-связывающего р-лектина Мф (Feinberg et al., 2021). Для специфичного к сиаловым кислотам FH характерно увеличенное/амплифицированное число доменов связывания углеводов. Отсутствие доменов связывания углеводов не означает отсутствие трехмерного УСУ в белке.

Среди гликозил-гидролаз и гликозил-оксидоредуктаз дрожжей, микромицетов, бактерий микробиоценозов выявлено около 60 СВМ-независимых от каталитического участка белковых модулей сорбции на ПС в составе первичной структуры аминокислотной последовательности (Lakhtin et al., 2021). Такие модули отражают свойства лектинов: обратимо связываются с углеводами без их ковалентной химической модификации, имеющей место в результате действия каталитического участка любого ФУО на связываемый углевод. В случаях бифункциональных ферментов со свойствами настоящих (не ложных) лектинов можно констатировать расширение ассортимента лектинов и одновременно расширение диапазона биологических активностей в составе имеющихся в биоценозе систем лектинов. СВМ широко используются в рекомбинантных технологиях.

Взаимодействия пробиотических микроорганизмов между собой, с другими клетками и поверхностями в ЖКТ и других экологических нишах организма человека могут снижаться после частичного разрушения гидролазами углеводного обмена или периодатом экспонированных на поверхностях углеводов на фоне сохранения функционирования лектинов в системах. Это указывает на имеющееся в биоконсорциумах активное кофункционирование систем лектинов и ГК. Поскольку дегликозилированные в бактериальных системах белки приобретают лектин-подобную способность ассоциироваться с углеводами, микрогетерогенность нативного или частично дегликозилированного белка должна вести к снижению проявления лектин-подобной активно-

сти по сравнению с полностью дегликозилированным белком и способствовать образованию множественных лектин-подобных форм белка с ограниченной или тонкой, в сравнении с возможностями полностью дегликозилированного белка, специфичностью к ГК. Гликомика клеток, биоценозов неразрывно обусловлена образованием и функционированием лектиновых систем.

Многие древние с еще не “разошедшимися” в независимые полипептиды функциями белки в случае таксономически ранних организмов или такие белки как зимогены, гормоноподобные, факторы роста, цитокины и др. у высших форм организмов, унаследовавшие древние каскадные системы, такие как СКЧ и система свертывания крови, помимо своей основной функции, сохранили способность связывать углеводы — быть лектинами. Примерами служат многие димерные и другие интерлейкины, экспрессированные в *E. coli* ИФН- γ или ЭПО человека, протеиназы внутриклеточного процессинга белков, узнающие и отщепляющие концевые гликопептиды; гликозидазы с некаталитическими белковыми модулями сорбции на ПС. Сравнивая уже изученные (традиционные) эффекторные белки с лектинами, можно выявить ранее неизвестные полифункциональные лектины в биологических жидкостях человека: СКЧ, системы пентраксинов и фиколинов крови, множество форм надмолекулярных комплексов с лектиновыми свойствами, “сброшенные” в кровь р-лектины, например, CR₁ СКЧ, поверхностно-клеточные лектины клеток крови, Мф и других клеток человека.

Для лектинов характерна широта узнаваемых образов, повышающая вероятность установления контакта и требующая ранжирования образов с точки зрения паттерновой специфичности. Отсюда — необходимость в факторах, корректирующих лектины для развития событий после контакта лектина с мишенью. Ключевым свойством лектинов является их способность к кофункционированию в рамках различных систем и иерархий. Лектины участвуют в сборке полифункциональных ансамблей. Углеводная часть мишеней и углеводы в самих лектинах являются дополнительными факторами сборки и кофункционирования.

Лектины являются эффективными кофакторами ферментов. Наборы лектинов по-разному модулируют, стабилизируют, иммобилизуют и выделяют множественные формы ферментов всех классов (Лахтин и др., 2010). Способность протяженных полифункциональных молекул лектинов к переключению функций может реализовываться с вовлечением кофакторов —

наводится типом ГК, комплексированием с гидрофобными белками, типом протеиназы и т.д. Способность лектинов и лектин-подобных белков к кофункционированию важна для корректировки суммарного узнавания в лектиновом и нелектиновом взаимодействии с мишенью и для повышения эффективности результата. Наиболее древние врожденные системы, например защитные, включают минимальный белковый набор — лектин, эстераза/протеаза, гликозидаза; или набор лектинов и цитолизин. Возможно функциональное совмещение лектина (его УСУ) и остатков Lys в одной молекуле. Проявляя свойства шаперонов, лектины активно участвуют и во внутриклеточных процессах. Лектины активно воздействуют на эндоцитоз и фагоцитоз, цитоскелет, сортинг влизосомы (р-лектины семейства R для захвата ГК с экспонированными остатками Man-6-P-), взаимоотношения с ядром.

Выявляемые с помощью гликопротеомики и гликомики белки с УСД и УСУ являются основой для повышения разнообразия углеводы-узнающих систем в связи с функционированием в составе комплексов и ансамблей (Cummings, 2019; Krautter, Iqbal, 2021; Gabius et al., 2022; Essentials of ..., 2022). Олигомерные лектины в любых комплексах и полифункциональных ансамблях способны сохранять свойства лектинов, что повышает функциональный потенциал нелектиновых компонентов ансамбля. При организации ансамблей сохраняются принципы полипептидной, субъединичной, эпитопной (пространственной) организации лектинов. В надмолекулярном ансамбле с лектиновыми свойствами отражено присутствие таких особенностей, как пограничное положение УСУ; немаскированность/демаскированность УСУ; амфифильные площадки; асимметрия слагаемых форм и компонентов (что видно в случае максимально сложной пространственной организации рецепторов), направленность текущей и дальнейшей сборки; считываемость порядка сборки; векторность предполагаемых эффектов. Лектиновая активность является определяющей, иницирующей и модулирующей/регулирующей в отношении проявления и развития каскадов прочих активностей ансамблей. Ингибирование углеводы-связывающих активностей низкомолекулярных сигнальных лектинов ведет к снижению способности лектиновых ансамблей к адгезии, спредингу (распространению по твердой фазе), ограничению сигнальных функций. В симбиотических системах описаны частичковые ансамблевые формы бактериального лектина, наилучшим образом способные к выполнению сложных симбиотических функций, которые не ограничиваются только вовлечением

первичных УСУ в молекуле, но используют также новые возникшие типы УСУ надмолекулярных структур. В способных к кристаллизации белковых слоях поверхности клетки грамположительных бактерий заложены не только принципы сборки белкового массива, но и созданы условия для функционирования более редких белков узнавания в общем белковом матриксе.

Реализованное узнавание мишени посредством лектина — это образование фенотипического инфокомплекса. В инфокомплексе сохраняется информация об особенностях ГК. Он может информационно меняться во времени: дотраиваться, обогащаться фенотипической “информацией”, диссоциировать. Диссоциация такого обратимого комплекса может рассматриваться как обратимое считывание информации. Дальнейшая судьба высвобожденного сигнального лектина может заключаться в рецикличном участии мониторингового считывания очередной порции информации в мишени ГК. Такой принцип “регенерационной” работы лектина и лектинового ансамбля важен для функционирования наночиповых конструкций лектинового типа. Инфосборка инфокомплекса предполагает усложнение инфоансамбля с накоплением/аккумуляцией в нем сигналов. Может быть сформирован инфосуперсигнальный ансамбль, отражающий, например, реальное функционирование клеточных рецепторов. Сборка компонентов СКЧ в надмолекулярные комплексы на твердой фазе — поверхности клетки — характеризуется строгой направленностью взаимодействия компонентов, стерическими ограничениями и отличается от сборки белковых ансамблей в растворимой фазе (биологических жидкостях биоконсорциумов) активностью ансамблей. Представления о рефолдинге ансамблей, особенно на поверхности клеток, связаны с реализацией заложенного в них принципа лектиновой упорядоченности сборки, когда расположенный на краю (в контактной области) ансамбля УСУ является базисным для остального собранного ансамбля, как в случае рекомбинантного лектина — апикального домена шаперонина из белковых тел включения *E. coli*, слитого с СВМ типа 2 (СВМ₂) из бактерий *Cellulomonas fimi*.

Лектиновые инфоансамбли с сохраненными свойствами лектинов в составе комплексов с ГК функционируют в режимах переключения биологических функций. В этом — ключи к пониманию сложного спектра реакций распознавания в сети метаболических осей, передачи сигналов в организме (Ляхтин и др., 2022а, 2022б; Cummings, 2019; Gabius et al., 2022). Инициация СКЧ несколькими лектиновыми каскадами сборки может осуществляться посредством взаимодействия

ПС/ЛПС бактерий и дрожжей/микроспоридий с МВР, GlcNAc-специфичными фиколинами L, H или с C_{1q}. Комплекс фиколина H с протеиназой активизирует СКЧ в условиях узнавания фиколином ПС грамположительных бактерий.

Примеры усложнения лектиновых сборочных ансамблей с сохранением свойств лектинов: кофункционирование лектина с ферментом в комплексах с сохранением свойств лектина; L- и H-фиколин в комплексе с протеиназой MASP-2 для инициации СКЧ. В сборке ансамблей в биоценозах могут участвовать два и более лектина и лектин-подобных ГП: с FH (доменами 8–11) связывается С-реактивный белок, узнающий ПС стрептококков с вовлечением катионов Ca²⁺; витронектин СКЧ связывается с гликозаминогликанами, взаимодействующими с белками наружных мембран бактерий; олигомеры SAP узнаются посредством C_{1q} СКЧ. Ансамбли с латентными лектинами могут включать Ig с Fc-фрагментами, в которых в домене CH₂ Asn-гликаны направлены внутрь Fc-фрагмента и поддерживают необходимую конформацию по механизму обратимого взаимодействия лектин–гликан.

Важна степень сборки частичковых ансамблей типа макролектин или макро-ГК при изучении взаимодействий макролектин–макро-ГК в реализации сложных биоактивностей. При активации СКЧ комплексами важна макромолекулярность или протяженность ПС или ЛПС грамотрицательных бактерий, причем эффективность контакта C₃ с ЛПС возрастает в присутствии Ca²⁺. Изолированные ПГ из *Lactobacillus plantarum* слабее узнаются СКЧ, чем исходные клеточные стенки бактерий. Направленная сборка на поверхности клетки лектинового ансамбля СКЧ ведет к критическому размеру ансамбля и его переключению на цитолиз.

Описаны сборки пилевых адгезиновых ансамблей со свойствами лектинов. Построение оболочек многих вирусов предусматривает функционирование молекул лектинов в их составе и в составе биоконсорциумов. В консорциумах встречаются и фибриллярные прионовые ансамбли, основанные на распознавании тирозинами шаперонов амилоидного агрегата белка с результатом усиления шапероном полимеризации полиглутаминовых доменов амилоидов. Это указывает на потенциальную возможность Туг-содержащих лектинов пробиотиков участвовать в сборке полифункциональных ансамблей в качестве шаперонов.

Присутствие ассоциированных углеводов в составе лектинов и связанных с лектинами влияет на кристаллизацию лектинов, размер и форму

кристаллов. Частично очищенные препараты лектина гороха PSA способны образовывать кристаллы необычной и не строго геометрической формы — каплевидные. Орторомбические кристаллы лектина пшеницы WGA в растворах могут быть стабилизированы в присутствии эндогенных углеводов. Гликаны способствуют ускорению кристаллизации, например, в процессе получения кристаллов лектинов методом гель-фильтрационной колоночной хроматографии. Тип лектина, тип углевода определяет тип кристаллов. Гомогенные углеводы и гликозиды используются для формирования кристаллов лектинов заданной формы. Появление микрогетерогенности по углеводам или белку ведет к остановке сборки кристаллов. Для биоэлектроники представляют интерес кристаллы на основе лектинов и адгезинов, высокоорганизованные олигослои с “вкраплениями” лектинов, как в случае криптовой локализации маннозо-чувствительного белка FimH в массиве нелектиновых образующих фимбрии белков *E. coli*, или в виде мозаики гликанов на поверхности белка, узнаваемые комплементарными мишенями — поверхностями гликанового или лектинового типа. Получают кристаллы олигопептидных лектинов с комплементарными им рецепторами поверхности клеток. Возможны и аналогичные жидкокристаллические системы лектины—ГК в виде способных к контакту упорядоченных фаз-партнеров. Лектин-подобные SLP (surface layer proteins) пробиотических штаммов бактерий обладают высокой способностью к кристаллообразованию, что нашло применение в бионанотехнологиях.

Хотя лектины и можно считать белками с относительно повышенной гидрофобностью, излишняя выраженность гидрофобности может мешать реализации узнавания углеводов посредством лектинов за счет переключения молекулы из лектинового режима в режим липофильных взаимодействий, в том числе с мембранами клеток. Сравнительное ранжирование лектинов по шкале гидрофобности полезно для оценки и прогноза цитолитических, инсектицидных и др. биологических активностей лектинов. Имеет место рациональное кофункциональное гидрофобных и углеводов-связывающих разделенных или максимально сближенных участков, в последнем случае это обеспечивает более высокую результирующую константу связывания гликанов ГК, в том числе в составе ГЛ. Для гидрофобных лектинов характерно выраженное присутствие во вторичной структуре в варьирующей степени выраженных бета-структурных элементов, например, у фитолектинов семейства Гевеина. Множественные формы лек-

тина (изолектины WGA-I, -II, -III) различаются между собой по относительному содержанию в них элементов вторичной структуры. Это определяет и различия биологических активностей изоформ WGA, и их способность к кофункциональному с цитокинами. Пробиотические адгезиновые лектины и гемагглютинины, подобно многим фитолектинам, проявляют выраженные гидрофобные свойства. В присутствии органических растворителей и детергентов упорядоченность вторичной структуры лектинов снижается. Присутствие углеводов в лектинах снижает гидрофобность, способность к спонтанной агрегации, повышает растворимость в воде.

Большинство лектинов относится к ГК типа ГП. Содержание углеводов может варьировать в лектине, расширяя его биологические активности (сетевые и иерархические). Лектины из семян фасоли — мукоидная форма РНА-М и белковая форма РНА-Р — содержат около 50% или 10–15% углеводов соответственно, причем все 5 изолектинов фасоли различаются по содержанию углеводов и катионов металлов. Возможно присутствие минорных количеств процессинговых форм, наряду со зрелыми, не содержащими углеводы изоформами WGA, или возможно варьирование ассоциированных углеводов в интервале 40–80% в составе множественных форм лектина из клубней картофеля STA. Содержащие углеводы РНА-М и STA скорее относятся к Пг, чем к ГП. Это сближает потенциал биологических свойств обоих лектинов с лектиновыми Пг внеклеточного матрикса и биологических жидкостей животных. В консорциумах ЖКТ функционируют ансамбли типа Пг, включающие пробиотические лектины. Посредством ВЭЖХ можно разделять системы множественных форм пищевых и потенциально пробиотических лектинов, различающихся углеводной частью. Препараты лектинов без углеводов или слабо гликозилированные лектины практически не дают форм в условиях ВЭЖХ. Это относится и к лектин-подобным белкам поверхности лактобацилл, низко гликозилированных и характеризующихся отсутствием или низким содержанием цистеина и дисульфидных связей.

Специфичность лектина к углеводам определяется в реакции ингибирования лектина. Описаны и случаи активации фитолектинов и лектинов животных в присутствии углеводов. Лактоза (Lac) и в меньшей степени галактоза активируют Ca^{2+} -зависимую агглютинацию трипсинизированных эритроцитов мыши. В комплексах с ПС лектины могут приобретать повышенную способность к цитоагглютинации. Компоненты СКЧ усиливают взаимодействие между собой на углеводных корректирующих площадках. Ре-

цептор комплемента CR_3 при взаимодействии с бета-глюканом усиливает эффективность НК(natural killers)-клеток, на поверхности которых присутствуют ключевые для реализации НК-активности р-лектины С-типа. С установлением шаперонной способности гликанов — способности влиять на конформацию, поддерживать и корректировать необходимый фолдинг белка для его успешного (ко)функционирования — становится понятной регуляция в ту или иную сторону результирующей активности комплекса лектина с полисахаридным или гликановым эффектором. В клеточных системах активация лектина как агглютинина возможна в случаях синергизма лектина, ГК-связывающей способности в отношении клеток и участия катионов металлов.

Изолектины фасоли различаются по содержанию катионов металлов. Препараты лектинов могут быть ассоциированы с катионами металлов (Ca^{2+} , Mg^{2+}), хотя эти катионы не всегда не участвуют в организации и функционировании УСУ. Некоторые активности лектинов пробиотических бактерий не зависят от металлов, но бактерии эффективно накапливают важные для узнающих белков металлы, резерв которых обеспечивает бесперебойное функционирование лектиновых полифункциональных ансамблей.

Лектины следует отнести к факторам иммунитета в смысле их участия в защитных реакциях в биоценозах. Лектины — белки неиммуноглобулиновой природы, отличающиеся от АТ, полученных против углеводных антигенов. Поскольку константы связывания гликанов лектинами могут быть значительно (вплоть до нескольких порядков) меньше по сравнению с АТ, один и тот же лектин может многократно рециклически использоваться в биоконсорциуме в режиме сигнального узнавания широкого набора мишеней ГК, формируя статус распознавания ГК биоценозом. У ряда лектинов позвоночных животных, насекомых и бактерий обнаружены Ig-подобные домены в аминокислотных последовательностях, что позволило объединить такие лектины в иммуноглобулиновое суперсемейство (лектины I-типа). Установлено качественное сходство лектинов с АТ в реакциях белок-гликозидного узнавания с использованием сенсорных гликоципов. В сравнении с АТ и ферментами (ФУО) лектины часто характеризуются более слабым (но более обратимым) взаимодействием с более широким набором ГК, что позволяет ранжировать ГК по специфичности к лектину. Слабые взаимодействия с участием лектинов могут усиливаться как увеличением числа копий лектинов на клеточной поверхности (например, у Мф), так и кластеризацией (сближенностью) углеводных антенн и эпитопов в ГК-мишенях.

Доступно получение химерных лектинов генно-инженерным путем слияния фрагментов лектина (с его УСД или СВМ) с интересующим белковым эффектором другой (например, нелектиновой) природы. Описаны аналоги природных лектиновых ансамблей — многочисленные конъюгаты лектиновых полипептидов и субъединиц с различными эффекторами, повышающими функциональный потенциал комплексных лектинов как носителей лекарств. Возможности этого направления открыты, поскольку генно-инженерное масштабирование производства лектинов разработано. Используется экспрессия генов терапевтических белков *in vitro* и *in vivo*, слитых с олигопептидами связывания углеводов для получения вариантов полифункциональных лектинов.

Переключение функций лектинов при наличии дополнительных к УСУ участков связывания в молекуле лектина — реализация имитирующей способности самих лектинов. Описаны случаи имитирования свойств лектинов у ФУО. Лектин-подобность исследуемых белков с известными функциями относится к примерам имитирования новых свойств белками. Так, фосфолипаза A_2 (КФ 3.1.1.32) пчелы способна взаимодействовать с эритроцитами углевод-зависимым образом (модулироваться, в том числе активироваться), АТФаза (КФ 3.6.1.34-37) способна ингибироваться гликозидами.

ФУО контактируют с углеводами или ГК и поэтому среди потенциальных белковых миметиков лектинов ФУО находятся на первом месте. Имитирующий лектиновые свойства фермент после связывания каталитического участка с углеводом в оптимальных для узнавания и связывания, но недостаточных для модификации химической структуры ГК условиях должен быть способен к обратимой диссоциации. Такие процессы постоянно происходят в природе, например, в случае “поиска” ферментом адекватного углеводного субстрата или в случае минимального изменения (в том числе мутационного) структуры самого каталитического участка. Биологический смысл функционирования таких ферментов в качестве лектина представляется эволюционно важным и поддержанным в процессе отбора. Это выгодно клеткам и организму “экономически” и информационно. Такие ферменты в регулируемых условиях микроокружения в клетке, клеточном окружении, органелле, на мембране, другом носителе могли бы в режиме переключения временно выполнять функции лектина.

Slq является лектин-подобным мультисубъединичным ансамблем, поскольку он связывает отрицательно заряженные ПС и ЛПС и является миметиком лектина, чувствительным

к конформации Fc-фрагмента Ig, обеспечиваемой Asp-гликанами. Миметиками лектинов являются и олигомерные IgM с расширенной ГК-специфичностью. Значительное сходство углеводов-связывающих АТ и лектинов обнаруживается в условиях их взаимодействия с гликоциповой поверхностью, имитирующей двух- и трехмерную поверхность клеток. В системе лектин-подобные миметики—ГК могут функционировать и Ig-миметики ГК — антиидиотипические АТ против идиотипических АТ к ГК, имитирующие функциональный эпитоп ГК.

“Образные” конструкции миметиков лектинов небелковой природы, в дополнение к системам лектинов, по-видимому, присутствуют в организме, и интерес к ним востребован. Возможно их конструирование при скрининге образцов в технологиях с использованием фаговых дисплеев с повышенным сродством к гликанам и ГК. Скрининг миметиков лектинов возможен и при использовании наборов синтетических ГК на твердофазных поверхностях сенсорных чипов с возможностью детекции сравнительного сродства ГК к миметикам. К потенциальному миметированию можно отнести случаи, когда известен лишь факт вовлечения реагента в реакцию с углеводным партнером, но мало известно о структуре лектин-подобного реагента или известно, что это не белок. Миметирование лектиновой активности потенциально может возникнуть на стыках в процессе сборки любых ансамблей, подобно случаям возникновения принципиально новой специфичности лектина на стыках белковых субъединиц изолектинов пшеницы WGA.

С точки зрения неразрывности функционирования лектинов и ГК важным является и имитирование ГК. Миметики ГК могут выявляться с использованием твердофазных наборов УСУ (наборов на твердых поверхностях) или УСУ-подобных структур, аналогично чиповому скринингу миметиков лектинов. Имитирование прямого и обратного взаимодействий между миметиками лектинов и миметиками ГК, не содержащими углеводы, открывает необозримые возможности в области конструирования небелковых полифункциональных ансамблей лектинового типа для нанотехнологий и биоэлектроники.

При рассмотрении сложных лектиновых взаимодействий на молекулярном и межклеточном уровнях следует учитывать возможные “обратные связи”. Так, фитолектины и лектины животных избирательно взаимодействуют с микробными мишенями (Jégouzo et al., 2020), а лектины микроорганизмов избирательно взаимодействуют с мишенями макросистем. Очевидна необходимость системного определения

лектинов: лектин как часть системы, лектин как система, лектин в противопоставлении ГК (лигандам-партнерам). ГК-специфичность лектинов всегда зависит от системы, в которой исследуется лектин и описывается набором системных понятий. В этом выражена приспособляемость, ориентация лектина и лектиновой системы на текущий статус биоценоза в организме. На специфичность лектина может влиять выбор типа клеток, типа ГП или ГЛ, сорбированных на дне лунок планшета или ковалентно связанных с сорбентом в колонке, или присутствие альбумина в качестве фонового белка в случае блотингового анализа лектиновых форм цитокинов (например, ЭПО). Лектины распространены в одних и тех же источниках в виде системных наборов связывания и узнавания различающихся углеводов, причем с различной локализацией и различными физико-химическими свойствами. Каждый из лектинов может реагировать с системой различных углеводсодержащих структур, узнавая в них характерные составляющие — гликаны, звенья и последовательности углеводных остатков. Существует потребность в оценке системных взаимодействий и взаимовлияния между системой лектинов и системой партнерских ГК. Для лектинов характерен расширенный и ранжированный по аффинному сродству спектр узнаваемых образов — ГК, в том числе в ансамблях и на поверхности клеток, предполагающий участие дополнительных навигационных кофункционирующих систем, в том числе ФУО и цитолизин-белковой и другой природы, узнавания для “уточнения”, выделения образа ГК-мишени из набора и воздействия на выбранный образ ГК в зависимости от конечной цели (в зависимости от предполагаемого развития каскада реакций). Так работает СКЧ, защищая организм от чужеродных антигенов, и осуществляется конкурентное выживание пробиотических микробов в биоценозах, когда объединяются несколько крупных узнающих систем и подсистем: лектиновых/лектин-подобных и литических. Реагирующий с ПС и углеводной частью природных ГК СКЧ можно рассматривать как лектиновую углеводы-распознающую опсонизирующую и презентующую организму антигены систему, работающую по лектиновому и лектин-подобному принципу на этапах инициации и развития реакций СКЧ и включающую ключевые для СКЧ лектин-подобные компоненты C₃ и C₄. В СКЧ функционирует набор лектинов (в скобках ГК-доноры): МВР (маннаны), пропердиновый фактор Р (кислые гликаны), Ра-реактивный фактор (коровые гликаны в ЛПС); L- и Н-фиколины (ГК с концевыми GlcNAc); фактор Н и фактор

Н-подобный укороченный, связывающие сиаловые кислоты в мишенях; фрагменты iC_{3b} и C_{3d} (Лахтин и др., 2023б). СКЧ кофункционирует с системой свертывания крови с участием фиколинов с коллаген- и фибриноген-подобными доменами. Углеводная часть мишени, например Asn-гликаны, ЛПС, ПГ, является причиной множественных форм мишеней для лектинов. Параллельно отбору множественных форм ГК развивалась способность лектинов к восприятию широты набора гликомишеней. Это повышает эффективность межклеточного узнавания и мониторинг межклеточных контактов при функционировании микробиоценозов в организме хозяина. Все микробы симбиотических/пробиотических консорциумов способны обеспечивать человека лектиновыми наборами. Системы лектинов различаются по специфичности, локализации, биологической активности. Наборы лектинов в биоценозах включают не только лектины, производимые каждым из участников биоценоза, но и “системные лектины” сигнального характера, являющиеся продуктом совместного функционирования. Их признаки: минорные количества, сигнальные функции, “смешанная специфичность”, уникальность лектиновых ансамблей.

СВОЙСТВА И ПРИНЦИПЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЛЕКТИНОВ, ПОДХОДЫ К КЛАССИФИКАЦИИ

Лектины относятся к углеводы/ГК-связывающим белкам. Это наиболее широкое и простое определение лектинов постоянно дополняется в зависимости от прогресса науки: открытия новых свойств новых лектинов, разработки новых технологий, возникновения новых концепций. Если в основу фенотипирования лектинов положить ингибирование белок-углеводного взаимодействия, то сразу выяснится, что не только адекватные углеводы, но и соответствующие (олиго)пептиды будут приводить к одному и тому же результату — диссоциации лектинов и связанного с ним углевода или гликана. Правомочно говорить о лектинах как углевод/гликан/ГК/олигопептид-связывающих белках — инструментах исследования белков и углеводов (Лахтин, 1987; Лахтин и др., 2023а; Lakhtin et al., 2011b).

Лектины — одни из наиболее древних белков распознавания углеводов и ГК. Лектины часто представляют собой ГП, хотя встречаются и негликозилированные белки. Лектины способны узнавать простые углеводы и наборы углеводных конфигураций, что зависит от типа ГК-мишени. Лектины часто выявляются как цитоагглютини-

ны/преципитины/адгезины, причем специфичные для лектинов углеводы обычно препятствуют агглютинации или осаждению полимеров из растворов и адгезии. Лектины часто олигомерны и при этом сохраняют способность к прямому связыванию углеводов. Лектины являются инициаторами сборки полифункциональных ансамблей с сохранением лектиновых свойств. Лектины могут участвовать в процессах кристаллизации. После связывания лектинов с углеводом/ГК и последующей диссоциации лиганд остается химически неизменным в контакте. Связывания углеводов посредством лектинов может не быть, например, из-за отсутствия соответствующих катионов металлов (например Ca^{2+} в случае лектинов С-типа). Лектины содержат пространственный эпитоп-подобный УСУ с возможным вовлечением стабилизирующих пространство катионов металлов. Один и тот же УСУ в лектинах может вовлекаться или переключаться в реализацию ряда биологических активностей лектинов. Лектины способны изменять/дополнять собственную углеводную специфичность, например, в результате олигомеризации и в надмолекулярных ансамблях. Лектины, как правило, содержат дополнительные функциональные домены и эпитопы связывания отличных от углеводных мишеней, что обеспечивает их полифункциональность. Лектины могут проявлять чувствительность к углеводам без обязательного связывания с ними (на определенном минимальном расстоянии от углеводов) и с вовлечением других типов взаимодействий лектинов с мишенью.

Лектины как углеводы/ГК-связывающие белки отражают современные представления о наличии и организации УСД в аминокислотной последовательности или УСУ в пространственной организации полипептида. Такого определения лектинов достаточно для генно-инженерных работ с целью выявления УСД и УСУ, для конструирования узнающих нано- и микроансамблей на основе лектинов.

Общеприняты представления о важности лектинов для функционирования врожденного иммунитета. Ряд общепризнанных лектинов избирательно экспрессируются на иммунокомпетентных клетках. Говоря о лектинах, как белках неиммунной природы, подразумевают их отличную от Ig природу, несмотря на значительное сходство иммунохимического поведения лектинов и Ig. С открытием Ig-подобных доменов в лектинах животных (лектинах I-типа) стало не совсем корректным определение лектинов как белков с неиммуноглобулиновыми свойствами. Устарело и представление о лектинах как белках (например, ГП) с преимущественными агглютининовыми или преципитиновыми свойствами

ми в отношении углеводсодержащих веществ. По-прежнему, плюсами рассмотрения лектинов как агглютининов является подчеркивание как простоты их обнаружения, так и их нетоксичности. Решаются традиционные противоречия при рассмотрении и классификации бактериальных лектинов и лектин-подобных белков, в том числе с “приобретенными” токсическими свойствами. Укороченные до размера УСД или УСУ, минимальные лектины и многие пищевые лектины, а также образуемые лектины-ГК-взаимодействиями патологические камни в органах и тканях рассматриваются как нетоксичные. С учетом открытых в последнее время сигнальных функций лектинов млекопитающих, лектины можно рассматривать как углеводы/ГК-чувствительные считывающие нетоксичные сигнальные олигопептид(ы)-содержащие структуры, участвующие в пептид-углеводных процессах без изменения ковалентной структуры партнеров взаимодействия.

Продолжаются поиски (нет одобренного всеми исследователями согласования) удобных и одновременно полных и исчерпывающих вариантов классификационных обозначений лектинов, учитывающих таксономическое положение источника. Например, как классифицировать лектины в рамках надмолекулярных ансамблей, у которых исходные молекулы — не лектины, а лектиновая активность появляется только в ансамблях на стыках молекул? Лектин-подобные белки остаются дополнительным далеко не исчерпанным источником дальнейшего пополнения числа настоящих (не ложных) лектинов.

Представления о лектин-подобных белках часто возникают в случаях, когда: а) выявляются свойства лектинов у изученных ранее белков с другими функциями; б) в полипептиде выявлен структурный элемент лектинов, однако невозможна прямая демонстрация углевод-связывающей способности и специфичности белка; в) в полипептиде выявлены общие с лектинами структурные элементы, не относящиеся непосредственно к УСУ и УСД; г) изучение изолированного белка находится в ранней стадии на фоне обнаруженных общих с лектинами признаков; д) встречаются разногласия, когда сходные или идентичные белки относят одними исследователями к лектин-подобным, другими — к настоящим лектинам.

Накопление знаний о лектинах идет быстрыми темпами, открываются и описываются новые лектины, новые их структурные элементы, новые подгруппы, группы, семейства, суперсемейства, надсуперсемейства, объединяющие лектины с прочими белками. Информационный поиск о лектинах затруднен в связи с: а) посто-

янно меняющимися названиями как групп, так и индивидуальных лектинов; б) переключением или подчеркиванием информационного интереса к максимально прогрессирующим группам и подгруппам лектинов.

К лектинам относят белки, не синтезируемые как Ig, способные к обратимому связыванию с углеводами без изменения химической структуры углеводов в контакте (месте связывания). Все лектины обладают широко варьирующими свойствами, которые лежат в основе всех существующих классификаций, являются резервом для предложений по объединению лектинов (Lakhtin et al., 2011b; Essentials of ..., 2022).

Принципы классификации лектинов продолжают меняться и дополняться, зависят от предпочтения групп и школ исследователей к используемому определению лектинов, от переключения исторически складывающихся интересов исследователей в отношении новых аспектов изучения лектинов и новых лектинов (Лахтин и др., 2023а).

Встречаемость способных связывать углеводы консервативных структур УСД в аминокислотной последовательности — основной относительно ранний критерий современных классификаций лектинов. Ряд исследователей не относят к лектинам (не указывают на лектиновую природу) ферменты с ПС-связывающими хорошо охарактеризованными СВМ, независимыми от каталитического участка.

Встречаемость общих дополнительных не углевод-связывающих структур в лектинах является основанием для классификационного расширения групп и семейств лектинов. Например, сиглеки с Ig-подобными доменами относят к семейству лектинов I-типа, а лектины с коллаген-подобными доменами — к семейству коллектинов.

Углеводная специфичность может использоваться в качестве критерия функциональных классификаций лектинов. Трудность использования этого критерия заключается в постоянно происходящих изменениях, дополнениях и углублениях сведений о специфичности каждого из лектинов и его множественных форм. Среди галактоза/лактоза (Gal/Lac)-связывающих галектинов галектин-8 способен распознавать β -1,2-глюканы на поверхности *Candida* spp. Существуют примеры редкого сочетания углеводной специфичности лектинов, выделяющие такие лектины в особые группы, например, в случае маннозо(Man)- и (сиаловые кислоты(Sia))-связывающего лектина PCA из корневищ *Polygonatum cyrtonema* (сходного с агглютинином GNA подснежника *Galanthus nivalis*), N-ацетилглюкозамин(GlcNAc)-

и N-ацетилгалактозамин (GalNAc)-связывающих тахилектинов. Сходство углеводной специфичности стало заметным критерием классификации лектинов в связи с выросшим интересом сначала к галектинам, затем к сиалосвязывающим рецепторам — сиглекам. Среди гликозаминогликаны/ (анионные ПС)-связывающих белков многие исследователи изучают гепарин-связывающие белки как лектины из-за привлекательности уже отработанного лектинового подхода. Пентраксины, ориентированные на связывание сульфатированных галактозидов, называют лектин-подобными белками или белками с лектиновыми свойствами. Наиболее поздними являются представления о группах лектинов, специфичных к “паттернам”, обычно лектинов, представляющих собой надмолекулярные ансамбли на поверхности клетки и в местах прочих межфазных контактов.

По распространению в природе лектины делятся на лектины беспозвоночных и позвоночных животных, фитолектины из низших и высших растений, лектины бактерий, лектины вирусов (Lakhtin et al., 2011b; Sharon, 2012, Essentials of ..., 2022). Среди беспозвоночных животных традиционными стали группы лектинов из слизевиков, простейших, губок, моллюсков, червей, членистоногих, эхинодерм, оболочечников. Высок интерес к r-лектинам млекопитающих; лектинам грибов (в том числе дрожжей); лектинам бактерий, особенно фимбриальным и пилиновым; лектинам вирусов, особенно лектинам с тонкой специфичностью к сиаловым кислотам и их производным. По сходству углеводной/ГК-специфичности лектинов живых организмов они могут быть объединены в функциональные надсуперсемейства, что может быть важным для оценки сбалансированного функционирования лектинов в биоценозах, например, в организме человека. Особенно это относится к лектинам быстро эволюционирующего функционального надсуперсемейства распознающих сиаловые кислоты белков, включающих не только лектины животных и растений, но и сиалоадгезины бактерий и фимбрии S и X. Важны классификации лектинов по их принадлежности к одному и тому же организму, например, биоценозу человека.

Различают следующие основные группы и семейства лектинов.

Лектины животных

Лектины животных представлены, главным образом, как: а) лектины, содержащие эволюционно консервативные УСД; б) лектины, связывающие сульфатированные гликозаминогликаны, появившиеся в результате конвергентной

эволюции. Среди эволюционно консервативных лектинов выделяются большие семейства лектинов С-типа (Ca^{2+} -содержащие), S(soluble)/Lac-типа (галектинов (Gabiuss et al., 2022)), Р-типа (акцептирующие фосфорилированные углеводы рецепторы). Лектины животных включают не менее 12 структурных подразделений. К ним также относятся лектины, пентраксины и тахилектины, лектины I-типа (Ig-домен-содержащие), фиколины, цитокиновые лектины (интерлейкины и факторные). Лектины животных характеризуются в рамках взаимодействий хозяин—микроорганизмы, что важно при анализе патологий (Jégouzo et al., 2020).

Эукариотические лектины органелл функционируют в лизосомах (лектины Р-типа), ЭР (Ca-зависимые кальретикулин и кальнексин, EDEM), интермедиаторном компартменте ЭР-Гольджи (лектин ERGIC-53), Гольджи-ком-партменте (белок VIP₃₆), секреторных гранулах тромбоцитов и эндотелиальных клеток (Р-селектин), ядрах клеток (галектин-3) и т.д.

Лектины С-типа

Лектины С-типа — это Ca^{2+} -зависимые лектины, которые могут содержать коллаген-подобные домены. Это суперсемейство включает лектины семейства коллектинов и семейства фиколинов. Суперсемейство лектинов входит в надсуперсемейство коллагеновых белков с прочими содержащими коллагены белками. Коллектины и фиколины функционально могут быть разделены на две функциональные группы: участвующие в инициации и функционировании СКЧ и действующие в качестве опсоинов.

Растворимые лектины С-типа. 1) Коллектины (маннозо/маннан-связывающий белок — МВР млекопитающих, сурфактановые белки А и D, бычий конглоутинин и др.). Связывают маннозу, N-ацетилглюкозамин, маннаны. Олигомерны, включают 3–6 одинаковых субъединиц, степень олигомеризации является ключом к типу функционирования коллектина. 2) Фиколины (Н-, L-, M-). Особенностью фиколектинов является их участие в “cross-talking” между системой свертывания крови и СКЧ. 3) Гиалектины. Пг представлены агреканами хрящей позвоночных животных и другими. 4) Сурфактантные лектины А и D (SP-A, SP-D). Функционально сходны с фосфолипид/сурфактант-связывающими белками. SP-A и SP-D распознают паттерны ПГ и липотейхоевые кислоты (ЛТК) в дополнение к МВР, распознающего паттерны ЛПС.

Рецепторные лектины С-типа включают селектины, рецепторы асиалогликопротеинов печени (ASGPR — лектины Эшвела), манно-

зосвязывающие рецепторы Мф, тромбомодулин эндотелиоцитов и др. Наиболее известны рецепторы хоминга лимфоцитов (селектины L), рецепторные лектины эндотелиоцитов (селектины E), рецепторные лектины тромбоцитов (селектины P). Встречаются р-лектины С-типа, способные сольбилизоваться и в укороченном виде проявлять усиленные углевод-связывающие свойства.

Лектины I-типа

Рецепторные лектины I-типа — неиммуноглобулиновые белки и не Т-клеточные рецепторы, узнающие гликаны с возможным участием Ig-подобных доменов. Семейство лектинов I-типа включает сиглеки и др. Относятся к суперсемейству Ig.

Возможно расширение лектинов I-типа в суперсемейство лектинов I-типа за счет прокариотических лектинов. Обнаружен Ig-подобный структурный мотив в пилинах фимбрий грамотрицательных бактерий и показано, что лектиновые домены пилинов Ig-подобны.

Сиглеки — гомологичное подсемейство рецепторных лектинов I-типа со связывающими сиаловые кислоты активностями и характеристическими структурными особенностями N-концевой области. Семейство распознающих сиаловые кислоты лектинов, включающее 15 членов. Разделяются на подсемейства: 1) эволюционно консервативное (сиглеки 1, 2, 4); 2) быстро эволюционирующее, включающее CD₃₃ (сиглек-3)-родственные группы (сиглеки 3 и 5–13 у приматов). Группа CD₃₃-родственных Ig-подобных сиглеков является быстро развивающейся эволюционной группой белков сиалома (сиалилтрансферазы более консервативны) с перспективой дальнейшего классификационного деления. Рецепторные сиглеки после сольбилизации лучше исследуются на наличие у них лектиновых свойств.

Возможна топографическая классификация сиглеков по локализации в хромосомном аппарате (сиглеки млекопитающих локализованы в 19 хромосоме), например, сиглек 10 локализован в виде кластера генов в области 19q13.3-4.

Возможны классификационные подгруппы по: а) числу Ig-подобных доменов, сиглеки 14 и 5 имеют три или четыре домена, соответственно; б) тонкой сиалоспецифичности растворимых сиглеков 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, в том числе для выявления тонких различий между сходными по гликан-связывающим свойствам сиглеков 5 и 14; в) функциональным признакам — участию рецепторов в метаболических путях.

Классификация сиглеков как антигенов является главной из возможных функциональных классификаций сиглеков. CD₃₃-родственные сиглеки — группа лектинов врожденного иммунитета с потенциалом запускать каскады апоптоза, реагировать на ингибиторные сигналы. CD₂₂ является В-клеточным сиглеком 2, участвующим в зависимом и независимом от сиаловых кислот сигналинге. CD₁₇₀ (сиглек 5), подобно другим CD₃₃-родственным сиглекам, содержит две тирозиновых структуры в цитоплазматической части, ответственные за сигналинг. CD₁₆₉ (сиглек 1) на CD₁₄⁺/CD₁₄⁺CD₁₆⁺-моноцитах/Мф функционирует в процессах, связанных с хроническими болезнями и опухолями.

Сиглеки 5–11 могут быть классифицированы как ингибиторные рецепторы, содержащие мембранный проксимальный ингибиторный иммунорецепторный тирозиновый мотив (I/V/L/) XYXX(L/V).

В отдельную функциональную группу могут быть отнесены сиглеки, регулирующие иммунный ответ путем зависимой или независимой от каспаз активации иммунной системы. Специфическими для нервной системы функциями обладают ортологи сиглека 4, встречающиеся только в нервной ткани млекопитающих, обнаруживаются в геномах ряда рыб. Сиглек 8 человека является изофункциональным паралогом аллергенного сиглека F, экспрессирующегося при аллергических болезнях легких на некоторых CD₄⁺-клетках и эозинофилах мыши.

Возможно углубление классификации сиглеков за счет учета влияющих на специфичность и функционирование сиглека, ассоциированного с сиглеком адаптера, — шаперонного или навигаторного белкового или небелкового партнера, например, активирующего сиглек 14 белка DAP₁₂. Положено начало новой подгруппе сиглеков, включающей кофункционарующие комбинации сиглеков, например, в связи с открытием спаренного функционирования сиглеков 14 и 5.

Возможно функциональное объединение сиглеков с прочими узнающими сиаловые кислоты лектинами вирусов, бактерий, растений, беспозвоночных животных.

Прочие группы и семейства лектинов

Рецепторные лектины Р-типа. Белки этого семейства немногочисленны. Связывают Man-6-фосфат в составе ГК, подлежащих сортировке в лизосомы, зависимо или независимо от катионного заряда.

Гликозаминогликан-связывающие растворимые и рецепторные лектины и лектин-подобные

белки животных, высших растений, грибов, бактерий, вирусов: гепарин-, гиалуронан-, сульфо-ПС-, сульфо-ГК-связывающие. К этому функциональному надсуперсемейству можно отнести и связывающие сульфатированные ГК члены семейства лектинов С-типа: растворимые протеогликановые лектины нервной ткани, L- и R-селектины и GalNAc-4-сульфат-специфичный рецептор Мф, сиглеки, пентраксины, тахилектины, лектины гриба *Arthrobotrys oligospora*. В это же надсуперсемейство можно включить фибронектин, фактор VIII свертывания крови, антитромбин III, пропердин, ФН, цитокины с гепарин-связывающим доменом и др. Оболочечные вирусные ансамбли (простой герпес (herpes simplex), энтеровирусный везикулярный стоматит (picornavirus-foot-and-mouse-disease), вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)), некоторые простейшие и бактерии проявляют специфичность к гепарансульфату, гепарину, декстрансульфату.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКТИНОВ

Паттерн-распознающие лектины. Речь идет о реализации новых подходов к функциональным классификациям лектинов и лектин-подобных белков на основе прежних данных о ГК-специфичности лектинов как части паттерновой специфичности. Эскалация в изучении специфичности любого лектина к наборам ГК-мишеней с возрастающей по сложности организации с целью дальнейшей углубленной стандартизации лектинов должна привести к представлениям об узнавании наборов паттернов — гетерогенных/мозаичных содержащих ГК поверхностей, в том числе поверхностей надмолекулярных рецепторных и нерцепторных ансамблей. Общей для галектинов является их способность распознавать бета-структурные суперскладки типа “jelly-roll”. Важную роль играют наборы синтетических паттерновых ГК в исследовании любых лектинов. В узнавании паттернов важную роль могут играть миметические свойства ГК-компонентов паттернов, например, приближенное сходство чужеродных ЛПС, липоолигосахаридов бактерий с эндогенными антигенами мозга и других тканей человека.

Лектины как узнающие структуры могут и должны вовлекаться в функционирование сложных рецепторных каскадов узнавания, например Toll-подобных (TLR) и других рецепторов. Предполагаются активные взаимоотношения по типу “cross-talking” между системой рецепторных лектинов С-типа и TLR-системой узнавания паттернов клеточных стенок микроорга-

низмов, между лектин-содержащими системами СКЧ и свертывания крови, между любыми прочими лектин-содержащими системами узнавания в биоценозе человека.

НАДСЕМЕЙСТВА И СУПЕРСЕМЕЙСТВА ЛЕКТИНОВ

Многие лектины способны дополнительно связывать неуглеводные лиганды без участия УСУ, что является основанием вхождения лектинов в белковые надсемейства (суперсемейства, “над” обозначает объединение по функциям сходных по структуре групп лектинов), не обязательно включающие только лектины.

В рамках функционального надсуперсемейства лектинов имеет место скоординированное участие суперсемейства лектинов С-типа и семейства галектинов с вовлечением сигналинга через L-селектин в Ig-обусловленных ответах. В пользу эволюционной закреплённости и поддержки значимости такого надсуперсемейства свидетельствуют данные о встречаемости системы гомологов MBR, галектинов, L-селектина у протохордовых.

Коллектины и пентраксины распознают паттерны ПГ и/или ЛТК.

ЛПС-связывающие белки и лектины. Растворимый укороченный антиген CD₁₄ является лектин-подобным в узнавании ЛПС-паттерна.

Пептидогликан-связывающие белки и лектины. Связывающие экспонированные в ПГ остатки D-GalNAc, например, белки из гемолимфы гусениц насекомых. Сюда относится ряд D-GlcNAc-связывающих остатки хитобиозы и хитоолигосахаридов в составе ГП и ПС фитолектинов. Могут быть объединены с нелектиновыми ПГ-паттерн-связывающими белками в функциональное суперсемейство, например, с пептидогликан-связывающим липопротеином наружной мембраны *Haemophilus influenzae*, связывающим пептидную область в ПГ.

Фимбрии типа 1 и FimH *E. coli* связывают паттерны мембраны лейкоцитов и клеток ЖКТ, фимбрии K88ab и K88ac *E. coli* распознают индивидуальные наборы паттернов.

Для лектиновых компонентов растворимых надмолекулярных ансамблей характерно ранжированное узнавание сложных ГК-паттернов, например, наборов ганглиозидов и глобозидов. Лектин-подобный gp₁₂₀ ВИЧ-1 избирательно взаимодействует через паттерн gp₄₁ с CD₄-паттерном Т-лимфоцитов человека.

Используются представления о межпаттерновом узнавании (Лахтин М. и др., 2019). CD₂ рас-

познает CD₄₃ (паттерн ГК). CD₁₄ служит рецептором узнавания паттернов ЛПС, ПГ и ЛТК, причем узнавание ускоряется вовлечением ЛПС-связывающего белка в составе антигена CD₁₄.

Фитолектины являются примером максимального разнообразия групп и семейств лектинов. Больше всего выделено и охарактеризовано лектинов из семян бобовых растений, большинство из которых относится к лектинам суперсемейства С-типа (КонА, РНА, РСА, LCA и др., см. ниже). Специфичность фитолектинов к углеводам сильно варьирует от простой, тонкой и супертонкой — к коровой и паттерновой. Возможны функциональные классификации фитолектинов — по их способности узнавать ГП, ПС, ГЛ и антигены.

Лектины вирусов. Недостаточно классифицированы, обычно — из состава оболочечных ГП. Наиболее известными лектинами вирусов являются оболочечные гемагглютинины вируса гриппа, гр ВИЧ и белки бактериофагов всех главных макросоставляющих отделов. Лектины вирусов штамма SARS-Co-2 (оригинального и его мутантов — возбудителей COVID-19) специфичны к рецепторной экзопептидазе — ангиотензинпревращающему ферменту 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2, КФ 3.4.17.23) эндотелиальных клеток кровеносных сосудов человека.

(Сиаловую кислоту (Sia))-распознающие гемагглютинины со сложной специфичностью к Sia-ГК. Гемагглютинины вируса гриппа человека и животных характеризуются сложной паттерн-подобной специфичностью к поливалентным (N-ацетил-D-нейраминавая кислота (NeuNAc) и ее производные)-содержащим ГК.

D-Gal-Cer-специфичный gp₁₂₀ ВИЧ-1. Лектиновые субъединицы растворимых лектиновых ансамблей в составе формул $V_n A_m$ (V — лектин и A — фермент). Широко распространены в природе. Углеводная специфичность V-субъединицы, как правило, известна. V-субъединица часто является D-Gal-связывающей. Изолированный лектиновый компонент этих лектиновых надполипептидных ансамблей нетоксичен и может использоваться в качестве адъювантов пищевых вакцин. Такого рода молекулы лектинов описываются формулами VA, (VA)₂, реже — (VA)₄ и полимерные формы. Встречаются формулы V₅A. V-олигомер с лектиновыми субъединицами может включать S2 и S3, специфичные к галактолипидам и ганглиозидам, соответственно. Вирусы выступают как надмолекулярные углевод-связывающие ансамбли. Эукариотические и прокариотические клетки, органеллы, фрагменты мембран как лектиновые ансамбли, специфичные к ГК и ГК-содержащим паттернам.

Ряд лектинов включает ФУО с независимыми от каталитического участка доменами сорбции на нерастворимые ПС и цитокины. К ним относятся, например, лектиновые растительные хитиназы класса I с геwein-подобным структурным компонентом, дополнительным к каталитическому. Известно более 550 таких природных белков, содержащих около 30 типов модулей сорбции (СВМ) на нерастворимые ПС. Классифицировано около 60 типов СВМ некаталитического типа.

Цитокины с лектин-подобными УСД и УСУ. В широком смысле роль эндогенных лектинов животных рассматривается как цитокиновая, углевод-связывающие цитокины следует отнести к лектинам в качестве самостоятельного семейства.

Лектины бактерий. В значительно меньшей степени изучены и в недостаточной степени классифицированы по сравнению с лектинами животных и растений.

Пилиновые фимбриальные лектины. Фимбрии типа 1 *E. coli*; узнают паттерн-подобный набор ГП лейкоцитов с молекулярной массой (м.м.) 70–80, 100, 150 кД. FimH (D-Man/маннан-специфичный лектин) *E. coli*: узнает паттерны гликокаликса и внеклеточного матрикса клеток ЖКТ хозяина. Фимбриальные лектины K88 *E. coli*; узнают паттерн-подобный набор ГП с м.м. 25, 35, 40–42, 60, 80 кД в слизистой оболочке кишечника и ГП с м.м. 16, 23, 35, 40–70, 74, 210, 240 кД в мембранах щетинкового слоя ЖКТ. Возможно вхождение фимбриальных лектинов в суперсемейство лектинов I-типа; лектиновые домены фимбриальных адгезинов F17-G, PapGII и FimH характеризуются Ig-подобным фолдингом во вторичной структуре.

Пилиновые нефимбриальные, несубъединичные нетоксиновые лектины. Наименее изучены и мало классифицированы. Часто встречаются рекомбинантные терапевтические лектины, в том числе слитые с УСД белки, экспрессированные в бактериях.

Непилиновые лектины поверхности бактерий. Включают лектин-подобные белки SLP поверхности бактерий, белки гликокаликса бактерий, ассоциированные с капсулами белки. Непилиновые лектины поверхности симбиотических бактерий включают лектины азотфиксирующих и пробиотических бактерий. Примеры лектинов азотфиксирующих бактерий: лектины поверхности *Azospirillum brasilense* sp7, 75; *A. lipoferum* 43, 59b, *Rhizobium leguminosarum* 252, *Paenibacillus polymyxa* 1460. Специфичные к L-Fuc (фукозе) или D-Gal (*A. brasilense*); смеси L-Ara (арабинозы), D-Man (маннозы) и глюкуроновой

кислоты (*A. lipoferum*). Лектины пробиотических штаммов бактерий (Lakhtin et al., 2011a, 2011b, 2019): лектины *Lactobacillus acidophilus*; лектины *Bifidobacterium adolescentis* MC-42 и *B. bifidum* № 1, связывающие ГК с концевыми остатками D-GalNAc или D-Man; GA1/Gal-Cer-специфичный нейтральный лектин *B. longum* SBT 2928 из культуральной жидкости; коллаген-связывающий щелочной лектин-подобный адгезин *L. fermentum* RC-14 и *L. reuteri* NCIB 11951. Лектины лактобацилл (*L. plantarum* 337D и 11/16), по-видимому, способны распознавать и связывать углеводы не только на эпителии ЖКТ хозяина, но и на собственном гликокаликсе. Это может лежать в основе межпаттернового узнавания с участием лектинов лактобацилл между паттернами гликокаликсов лактобацилл *L. acidophilus*, *L. plantarum* и эпителия ЖКТ.

Прочие непилиновые лектины поверхности бактерий, различающиеся по специфичности. Fuc(фукоза)-связывающие лектины; лектины *Pseudomonas aeruginosa* (PA-I, II), связывающие D-Man, L-Fuc, L-Gal; лектины *Streptomyces* ssp., связывающие L-Fuc, D-Man. D-GalNAc-специфичный лектин бацилл *B. thuringiensis*, устойчивый к щелочным pH, из внутриклеточных белковых включений. Глюкан-связывающие лектины: лектины поверхности стрептококков сходны по специфичности с глюкозилтрансферазами (КФ 2.4.1...) и входят вместе с ними в суперсемейство стрептококковых и кластридиальных белков с консервативным повторяющимся мотивом в C-концевой области. Sia-связывающие лектины, в том числе сиалоГЛ-связывающие; адгезины, фимбрии *E. coli*, *Neisseria subflava*, *Helicobacter pylori*, *Streptococcus suis*, *Bacillus subtilis* 316M, гемагглютинины бактерий и вирусов.

Прочие неклассифицированные лектин-подобные белки. К ним относятся дефенсины, катионные и другие антимикробные пептиды (AMP) позвоночных животных, бактериальные транспортеры углеводов, белки поверхностных слоев бактерий и бактериоцин-подобные комплексные белки и олигопептиды микроорганизмов.

Классификация лектинов по особенностям вторичной структуры

Поскольку важным свойством лектинов является их гидрофобность и амфифильность, исследованы особенности поверхности молекул наиболее типичных и хорошо охарактеризованных фитолектинов, лектинов животных и бактерий. Проведен модельный расчетный анализ 8 основных элементов вторичной структуры (Лактин и др., 2009), таких как альфа-спирали, 3_{10} -спирали, антипараллельной бета-структуры,

параллельной бета-структуры, бета-изгиба типа T_3 , остальные типы бета-изгибов, S-повороты, нерегулярная конформация лектинов и лектин-подобных белков — по результатам спектров кругового дихроизма (КД-спектров) лектинов в дальней ультрафиолетовой области и сопоставления результатов с данными литературы по КД-спектрам и рентгеноструктурного анализа (РСА) белков всех основных структурных классов. По результатам количественного содержания указанных выше элементов вторичной структуры фитолектины, лектины животных, ряд лектинов бактерий и лектин-подобные белки классифицированы на группы и подгруппы. Трехбуквенные обозначения лектинов включают название вида и слово agglutinin (A) или lectin (L).

Группа I. С выраженными бета-складчатыми полосами: фитолектины (AIA, APA-I, BPA, CAA, ConA, CSA, CSC-Ia,b; CSL, DBA, Ecol, GSA-I,IV; LCA, LOL-I, LYA, MPA, OVA, PCA, PHA-P, PLA, PNA, PSA, RPA, SBA, SJA, VFA, VVA, WFA, PTA-I, PTL, UEA-I, PRA-II), лектины беспозвоночных CRA, HPA, LPA, белки бактерий; подгруппа I-1) с варьирующим содержанием бета-параллельных, бета-антипараллельных и альфа-спиралей: I-1-1) фитолектины (BPA, CAA, CSC-Ia, CSL, MDA, PNA, VVA); I-1-2) фитолектины (AIA, CSA, DDA-I, MPA, OVA, PCA, PRA-II, PTL, RPA); I-1-3) фитолектины (APA-I, RCA-I, II); I-1-4) лектины животных (AFL, CBP30, CHL, CRA, HPA, LPA); I-1-5) фитолектины (AFA, Col, RHL, RLL).

Группа II. С варьирующим содержанием бета-изгибов “t-3” и “t-0”: II-1) фитолектины (BPA, CAA, CSC-Ia,b, CSC-II; DBA, LCA, MPA, PLA, PNA, SBA, UEA-I, VVA); II-2) фитолектины (APA-I, RCA-I, II); фитолектины и лектины животных (AFA, CBP30, CBP-C, Col, CRA, LPA, RHL).

Группа III. С варьирующим содержанием бета-поворотов “S”: III-1) фитолектины (AIA, OVA, PCA, PHA-P, PSA, PTL); III-2) фитолектины (CSA, CSC-Ia, CsC-II, PNA); III-3) фитолектины (DBA, LCA, MPA, RPA-II, SBA, UEA-I); III-4) лектины животных и фитолектины (AFA, CBP30, CBP-C, RHL, RLL); III-5) лектины животных (AFL, CRA, LPA).

Группа IV. С выраженными дисульфидными связями: фитолектины семейства Гевеина (HBA, WGA-I, II, III; UDA).

Группа V. С полипролиновой конформацией типа 2: фитолектины (DIA-I, II; STA, экстензины).

Группа VI. Со структурным компонентом лектинов C-типа: CHL, MBP-A.

Группа VII. С мотивом лектинов животных S-Lac-типа (L-14-II быка и человека; СВР30 хомяка; лектин легкого крысы).

Группа VIII. С бета-складчатым периферическим расположением и бета-спирализованной бочкообразной структурой в центре: лектины бактерий и лектин-подобные белки (В-субъединица холерного токсина, термолabile токсин *E. coli*).

Группа IX. С коровой бета-складкой и парой спиралей на каждой из сторон складки. Бактериальные лектин-подобные белки: Gal-, Glc-, L-Ara (арабиноза) или Rib (рибоза)-связывающие рецепторы *E. coli* и *S. typhimurium*.

Группа X. С повторяющимся 19-членным аминокислотным мотивом короткой антипараллельной бета-структуры, соединенной с двумя бета-поворотами: лектин-подобный филаментный гемагглютинин ФНА *B. pertussis*.

Для лектинов характерна гидрофобная структура — бета-структура. Фитолектины значительно отличаются по молекулярной организации от лектинов животных, лектинов бактерий и лектин-подобных белков, что позволило расположить их в различные группы и подгруппы. Такое расположение лектинов в различных группах и подгруппах указывает на: а) потенциальную совместимость, синергизм и возможное кофункционирование в организме млекопитающих фитолектинов, поступающих с пищей или биологически активными добавками (БАДами), и лектинов хозяина (человека); б) введение в организм человека нетоксичных лектинов и их комплексов не нарушит функционирование системы собственных системных лектинов человека.

Функциональные классификации лектинов являются более поздними — надстроечными по отношению к структурным классификациям лектинов, основывающимся только на присутствии у лектинов общих структурно сходных элементов — УСД, УСУ и других (Лахтин, 1987; Lakhtin et al., 2011a, 2011b, 2021; Essentials of ..., 2022). Преимуществом функциональных классификаций лектинов является фокусирование на функционально значимых определенных областях поверхности лектинов, часто затрагивающих УСУ, и примыкающие к УСУ зоны. Установление общих особенностей функционирования лектинов животных, растений, простейших, бактерий, вирусов всегда было акцентированной задачей исследователей, позволяющей объяснить сложные процессы в биоценозах, исходя из представлений о лектиновых системах узнавания. Ближайший путь дальнейших функциональных классификаций лектинов — изучение и оценка надмолекулярных лектиновых сборок.

Это позволяет приблизиться к выяснению лектиновых механизмов межпаттернового узнавания (и его количественного контроля) — избирательного взаимодействия партнерских сложных поверхностных конфигураций, различающихся функционально и элементами вторичной структуры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лектины и распознаваемые ими и связывающиеся с ними ГК играют важную защитную роль и характеризуются большим потенциалом ценных для организма человека активностей. Проведенный анализ терминов в связи с лектинами, а также подходов к их классификациям выявил ряд до сих пор до конца не решенных и спорных вопросов. Представления о лектинах неразрывно связаны с особенностями распознавания ими природных и синтетических ГК, которые способны инициировать, изменять, модулировать и переключать активности мультифункциональных лектинов при симбиотических взаимоотношениях, во врожденном иммунитете и на уровне рецепции. Лектины самостоятельно и в комплексах с ГК служат базисом для надстроечных эффекторов в растворимых и на твердых клеточных фазах в составе направленных надмолекулярных сборок. Лектины, распознаваемые ими ГК и их коммуникационный потенциал перспективны в биологии, медицине и биотехнологии. Наблюдается потребность в расширении исследований гликоконъюгатной специфичности лектинов и их систем, оценке любых комбинаций белков и их систем как лектиновых.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Лахтин В.М. Лектины в исследовании белков и углеводов // Итоги науки и техники, серия Биотехнология. Т. 2. М.: ВИНТИ, 1987. 288 с.
- Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. и др. Классификация лектинов как универсальных регуляторных молекул биологических систем // Вестник РАМН. 2009. № 3. С. 36–43.
- Лахтин В.М., Лахтин М.В., Байракова А.Л. и др. Особенности метаболомбиотиков в сравнении с метабио-

- тиками // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2022а. № 1–2. 20 с.
- Лахтин В.М., Корсун В.Ф., Лахтин М.В. и др.* Определенные лектины // Пробл. науч. мысли. 2023а. V. 2 (7). С. 18–29. ISSN 1561-6916.
<https://elibrary.ru/item.asp?id=54043566>
- Лахтин М.В., Лахтин В.М., Алешкин В.А. и др.* Лектины и ферменты в биологии и медицине. М.: Династия, 2010. 496 с. ISBN 978-5-98125-076-7.
- Лахтин М.В., Лахтин В.М., Алешкин В.А. и др.* Распознающие гликоконъюгаты белки мукозального иммунитета человека: лектиновые системы пробиотического компартмента биотопов слизистых открытых полостей организма // Фармация. 2020а. Т. 69 (1). С. 10–16.
<https://doi.org/10.29296/25419218-2020-01-02>
- Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С. и др.* Лектины и гликоконъюгаты в презентации антигенов и защите от патогенов (обзор литературы) // Клин. лаб. диагностика. 2018. Т. 63 (10). С. 619–625.
<http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-10-619-625>
- Лахтин М.В., Лахтин В.М., Мелихова А.В. и др.* Взаимодействия белков и гликоконъюгатов против инфекций и патогенов: ключи к применению // Изв. ГГТУ. Медицина, фармация. 2022б. № 1. С. 13–18. ISSN 2687-1521.
- Лахтин М.В., Лахтин В.М., Миронов А.Ю. и др.* Лектиновые суперсистемы человека с пробиотическим и защитным действием // Клин. лаб. диагностика. 2020б. Т. 65 (4). С. 231–238.
<http://dx.doi.org/10.18821/0869-2020-65-4-231-238>
- Лахтин М.В., Лахтин В.М., Миронов А.Ю. и др.* Лектиновые популяции НК-клеток против вирусассоциированных опухолей (обзор литературы) // Клин. лаб. диагностика. 2019. Т. 64 (5). С. 314–320.
<http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-5-260-264>
- Лахтин М.В., Лахтин В.М., Миронов А.Ю., Алешкин В.А.* Лектины и гликаны в регуляции системы комплемента человека (обзор литературы) // Клин. лаб. диагностика. 2023б. Т. 68 (5). С. 285–291.
- Caballero G.G., Beckwith D., Shilova N.V. et al.* Influence of protein (human galectin-3) design on aspects of lectin activity // Histochem. Cell Biol. 2020. V. 154 (2). P. 135–153.
<https://doi.org/10.1007/s00418-020-01859-9>
- Cummings R.D.* Stuck on sugars — how carbohydrates regulate cell adhesion, recognition, and signaling // Glycoconjugate J. 2019. V. 36 (4). P. 241–257.
<https://doi.org/10.1007/s10719-019-09876-0>
- Essentials of glycobiology (Internet). 4th ed. // Chapter 28. Discovery and classification of glycan-binding proteins / Eds A. Varki, R. D. Cummings, J. D. Esko et al. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2022.
- Feinberg H., Jégouzo S.A.F., Lasanajak Y. et al.* Structural analysis of carbohydrate binding by the macrophage mannose receptor CD206 // J. Biol. Chem. 2021. V. 296. P. 100368.
<https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100368>
- Gabius H.J., Cudic M., Diercks T. et al.* What is the sugar code? // Chembiochem. 2022. V. 23 (13). P. e202100327.
<https://doi.org/10.1002/cbic.202100327>
- Jégouzo S.A.F., Nelson C., Hardwick T. et al.* Mammalian lectin arrays for screening host-microbe interactions // J. Biol. Chem. 2020. V. 295 (14). P. 4541–4555.
<https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.012783>
- Krautter F., Iqbal A.J.* Glycans and glycan-binding proteins as regulators and potential targets in leukocyte recruitment // Front. Cell Dev. Biol. 2021. V. 9. Art. 624082.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2021.624082>
- Lakhtin M., Lakhtin V., Alyoshkin V., Afanasyev S.* Lectins of beneficial microbes: system organization, functioning and functional superfamily // Benefic. Microb. 2011а. V. 2 (2). P. 155–165.
<http://dx.doi.org/10.3920/BM2010.0014>
- Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Aleshkin V.A., Afanasyev S.S.* Metabolite multiprobiotic formulas for microbial health // Oral health by using probiotic products / Ed. R. Mahmoudi. L., United Kingdom: InTech, 2019. P. 71–91.
<http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.86449>
- Print ISBN 978-1-83968-139-4; Online ISBN 978-1-83968-140-0; eBook (PDF) ISBN 978-1-83968-141-7
- Lakhtin V., Lakhtin M., Alyoshkin V.* Lectins of living organisms. The overview // Anaerobe. 2011b. V. 17 (6). P. 452–455.
<https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.06.004>
- Lakhtin V.M., Lakhtin M.V., Davydkin V.Yu. et al.* Enzybiotics with lectin properties and lectinbiotics with enzyme activities — multifunctional modulators of communications in organism: fundamentals and unlimited potential in food industry, biosensors and medicine // Eur. J. Biol. Biotechnol. (EJBIO). 2021. V. 2 (1). P. 38–46.
<https://doi.org/10.24018/ejbio.2021.2.1.150>
- Sharon N.* Lectins. Netherlands: Springer, 2012. 127 p. ISBN 9401060290, 9789401060295
- Tuzikov A., Chinarev A., Shilova N. et al.* 40 years of glycopolyacrylamide in glycobiology // Glycoconjugate J. 2021. V. 38 (1). P. 89–100.
<https://doi.org/10.1007/s10719-020-09965-5>

The Potential of Lectins and their Recognized Glycoconjugates in the Human Body

**M. V. Lakhtin, V. M. Lakhtin, A. Yu. Mironov*, V. A. Aleshkin,
S. S. Afanasyev, S. Yu. Kombarova**

Gabrichesky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

**e-mail: andy.60@mail.ru*

The modern concepts of lectins and glycoconjugates binding to them, the features and patterns of their interaction, the protective role and potential in the human body are summarized. The analysis of terms, approaches to classifications of lectins is carried out. The features of natural and synthetic glycoconjugates, recognized and bound by lectins, in symbiotic relationships, in innate immunity at the reception level are emphasized. The levels of specificity of lectins are considered. There is a need to expand research on the glycoconjugate specificity of lectins and their systems, to assess the communication potential of glycoconjugates in relation to any protein combinations and systems as lectins. The participation of lectin and glycoconjugate systems in signal transmission and communication is noted. Lectins manifest themselves as basic for superstructure glycoconjugate effectors in soluble and solid cell phases in cascade directed assemblies forming the interactome network. Lectins and glycoconjugates, as inextricably co-functioning, are promising in biology, medicine and biotechnologies.

Keywords: lectins, glycoconjugates, definitions, classifications, specificities, recognition systems