

# ГАЛЕКТИН-1: РОЛЬ В ФОРМИРОВАНИИ ОСОБЕННОСТЕЙ ВРОЖДЕННОГО И ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА

Якушина В.Д., Васильева О.А., Рязанцева Н.В.,  
Новицкий В.В., Савельева О.Е., Прохоренко Т.С.,  
Старикова Е.Г., Зима А.П.

ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России, г. Томск

**Резюме.** Галектины – это  $\beta$ -галактозид-связывающие белки, объединенные в одно семейство согласно гомологии их углевод-распознающего домена. Данные лектины связываются с гликанами клеточной поверхности и экстрацеллюлярного матрикса, оказывая, таким образом, влияние на клеточный цикл, адгезию, миграцию, пролиферацию и апоптоз. Кроме того, галектины способны действовать внутриклеточно и принимать участие, например, в сигнальной трансдукции, взаимодействуя с другими белками цитоплазмы и ядра. В регуляции функциональной активности клеток иммунной системы особое значение отводится галектину-1. Данный белок, являясь фактором кооперации иммунокомпетентных клеток, способен модулировать иммунные реакции. В связи с этим, галектин-1 рассматривается в качестве возможного агента или мишени для разработки новых методов коррекции патологических процессов, связанных с дисбалансом клеток иммунной системы. В данной статье приводится обзор работ посвященных изучению роли галектина-1 в формировании особенностей врожденного и приобретенного иммунитета.

*Ключевые слова:* галектин-1, иммунитет, апоптоз, дифференцировка Th-лимфоцитов.

*Yakushina V.D., Vasilyeva O.A., Ryazantseva N.V., Novitsky V.V., Savelyeva O.E. Prokhorenko T.S., Starikova E.G., Zima A.P.*

## GALECTIN-1 AND ITS ROLE IN DEVELOPMENT OF INNATE AND ADAPTIVE IMMUNITY

**Abstract.** Galectins comprise a family of  $\beta$ -galactoside-binding animal proteins, which are defined by common homologies of their carbohydrate-recognizing domain (affinity for poly-N-acetylglucosamine). These lectins bind to cell surface glycans and extracellular matrix, thus influencing various cellular events, including cell cycle, adhesion, migration, proliferation and apoptosis. Moreover, galectins are able to exert intracellular effects, and participate, e.g., in signal transduction, by interacting with other nuclear and cytoplasmic proteins. Galectin-1 is considered to play a special role in functional regulation of immune cell activity. Thus protein is a factor of immunocompetent cell cooperation, thus being able to modulate immune reactions. In this respect, galectin-1 is considered as a potential agent or a target for new methods aimed to correct pathological processes associated with imbalance of immune system. This article provides an overview of works devoted to a possible role of galectin-1 in development of typical features of innate and adaptive immunity. (*Med. Immunol.*, 2012, vol. 14, N 1-2, pp 21-32)

*Keywords:* galectin-1, immunity, apoptosis, Th lymphocyte differentiation.

### Адрес для переписки:

Васильева Ольга Александровна  
634057, г. Томск, ул. Говорова, 11-б, кв. 26.  
Тел.: (3822) 47-33-57.  
E-mail: vasiljeva-24@yandex.ru, cloud-cloud@mail.ru

### Общие данные о галектине-1, как представителе семейства галектинов

Быстрота и информативность, с которой расширяются наши представления о регуляции иммунологического гомеостаза в норме и при различной патологии, ярко иллюстрируется

стремительным накоплением наших знаний о членах семейства лектинов – галектинах. Впервые название галектины было введено в 1994 году. В данное семейство белков объединены  $\beta$ -галактозид-связывающие лектины с консервативной гомологичной аминокислотной последовательностью углеводов-распознающего домена (CRD, carbohydrate-recognition domain) и обладающие высоким сродством к поли-N-ацетиллактозамин-богатым гликоконъюгатам [30].

Первоначально белки данного семейства были обозначены как S-лектины, так как первые изученные представители (галектин-1 и -2) сохраняли свою активность только в присутствии тиоловых групп. По мере открытия новых белков, семейство галектинов было расширено и включило в себя лектины с тиолнезависимой активностью. К настоящему времени в клетках млекопитающих идентифицировано 15 представителей данного семейства, которые разделяют на следующие основные группы:

- прототип (галектин-1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14 и 15) – имеют один CRD и существуют в виде мономеров или гомодимеров (~ 15 kDa);
- тандем-тип (галектин-4, 6, 8, 9 и 12) – содержат два CRDs на одной полипептидной цепи;
- химерный тип (galectin-3; ~ 30 kDa) – состоит из CRD и нелектиновой части, богатой пролином и глицином; способен образовывать пентамеры при связывании с мультивалентными углеводами.

Углевод-распознающий домен галектина-1 содержит около 130 аминокислот и представляет собой две антипараллельные  $\beta$ -складчатые структуры, одна из которых образована шестью, а другая – пятью пептидными цепями. В отношении углевод-связывающей активности, большинство изученных галектинов являются бивалентными или олиговалентными. Так, галектин-1 в растворе может образовывать гомодимеры и, в результате, формировать упорядоченное множество лектин-углеводных комплексов, называемое решеткой [70].

Первым из тканей млекопитающих был получен галектин-1, его экспрессия обнаружена в мышцах, в том числе в кардиомиоцитах, в печени, клетках простаты, сетчатке, лимфоузлах, тимусе, селезенке, плаценте, тестикулах, иммунокомпетентных клетках (макрофагах, В-клетках, дендритных клетках) [70]. Хотя к настоящему времени установлено содержание галектинов во внеклеточном пространстве, путь их секреции остается не выясненным. Исходя из результатов ряда работ, было сделано заключение о неклассическом пути секреции, минуя эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи [20,

35]. K. Denzer et al. (2000) предположили, что галектин-1 выходит во внеклеточное пространство, связываясь с экзосомами, образующимися в результате слияния мультивезикулярных телец с плазматической мембраной [10]. Кроме того, C. Seelenmeyer et al. (2005) продемонстрировали участие гликанов клеточной поверхности, аффинных к галектину-1, в его секреции [54].

Галектины оказывают свое действие на клетки-мишени через связывание углеводраспознающего домена с гликоконъюгатами клеточной поверхности. Причем белки данного семейства не имеют индивидуальных рецепторов, в отличие от цитокинов, имеющих свои специфические рецепторы на клетках определенного типа. Это создает ложное впечатление, что галектины распознают любые гликаны, несущие N-ацетиллактозамин-содержащие олигосахариды, на поверхности любой клетки. На самом деле, каждый лектин данного семейства взаимодействует с гликопротеинами, содержащими определенные олигосахариды [70]. Так, галектин-1 преимущественно связывается с CD45, CD43, CD7, CD2, CD3, ганглиозидом GM1, а также с ламинином и фибронектином [32, 58, 69].

Помимо внеклеточного действия рассматривается возможность галектинов регулировать активность клетки изнутри. A. Vyakarnam et al. (1997) обнаружили участие галектина-1 в сплайсинге пре-мРНК [68]. Известно, что галектины могут перемещаться из цитоплазмы в ядро или связываться с внутриклеточными везикулами при определенных условиях [29]. Внутриклеточные функции галектинов мало изучены, и механизмы их реализации еще не идентифицированы.

В зависимости от типа клетки-мишени и ее функционального состояния, галектины оказывают различное влияние на ее активность, модулируя гибель, продукцию цитокинов или других биологически активных веществ и клеточную адгезию. Галектин-1 имеет особое значение в кооперации клеток врожденного и адаптивного иммунитета, согласованная работа которых обеспечивает эффективность сохранения гомеостаза макроорганизма.

#### ***Роль галектина-1 в регуляции врожденного иммунитета***

Клетки врожденного иммунитета, включая нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки и другие, осуществляют неспецифическую защиту макроорганизма. Галектин-1 может определять особенности неспецифического иммунитета, участвуя в регуляции функциональной активности указанных клеток. Установлено, что данный лектин влияет на процессы адгезии, миграции и фагоцитоза, продукцию цитокинов, а также

на чувствительность к градиенту хемоаттрактантов.

**Нейтрофилы.** Важным аспектом в отношении способности галектина-1 регулировать реакцию нейтрофилов на патоген является участие данного лектина в миграции клеток. Описано снижение активности захвата (capture), перекачивания и адгезии нейтрофилов к активированному эндотелиальному монослою *in vitro* при добавлении рекомбинантного галектина-1 [8, 27]. Подобный ингибирующий эффект был обнаружен и для эндогенного галектина-1, так уменьшение продукции белка с помощью siРНК (small interfering RNA) приводило к значительному увеличению количества экстравазирующих нейтрофилов [8].

Изучается вопрос о способности галектина-1 индуцировать запрограммированную гибель нейтрофилов. Согласно результатам ряда исследований, галектин-1 вызывает переход на внешнюю сторону клеточной поверхности фосфатидилсерина, являющегося мишенью для фагоцитирующих клеток. В работе S. Karmakar et al. (2008) было установлено, что экспозиция фосфатидилсерина имеет обратимый характер, требует мобилизации ионов  $Ca^{2+}$  и зависит от специфического взаимодействия с N-гликанами сложного типа клеточной поверхности. S.R. Stowell et al. (2009) показали отсутствие фрагментации ДНК, изменения мембранного потенциала митохондрий или активации каспаз при экспозиции фосфатидилсерина в ответ на действие галектина-1. Таким образом, было сделано предположение о способности галектина-1 регулировать продолжительность жизни нейтрофилов, не вызывая полной реализации программы апоптоза [24, 56, 57].

Названные эффекты галектина-1 говорят о его противовоспалительных свойствах, однако данный белок может оказывать и провоспалительное действие, активируя НАДФ-оксидазу в нейтрофилах и тем самым, способствуя выходу супероксида из клеток [1].

**Макрофаги.** Галектин-1 регулирует активацию моноцитов и макрофагов, а также влияет на процессы антигенной презентации и фагоцитоза.

Одним из предполагаемых факторов противовоспалительного действия галектина-1, является его способность снижать продукцию медиаторов воспаления: описано нарушение мобилизации арахидоновой кислоты и ингибирование секреции простагландина E2 в макрофагах при действии на них данного лектина [48].

Другим важным свойством галектина-1 является его способность определять путь активации клеток моноцитарного происхождения. Классическая активация макрофагов наблюдается в начале воспалительного процесса, направлена на элиминацию патогена и характеризуется про-

дукцией NO и провоспалительных цитокинов; альтернативный путь преобладает в завершающей фазе воспаления и способствует пролиферации клеток и образованию коллагена. О роли галектина-1 в альтернативной активации макрофагов свидетельствуют снижение синтеза оксида азота, ингибирование индуцибельной NO-синтазы и увеличение активности аргиназы в перитонеальных крысиных макрофагах, а также блокирование секреции IL-12 макрофагами, инфицированными трипаносомой крузи (*Trypanosoma cruzi*), при действии данного лектина [9, 72]. Кроме того, галектин-1 подавляет IFN $\gamma$ -индуцированный Fc- $\gamma$  RI-зависимый (type I IgG Fc receptor) фагоцитоз и снижает экспрессию главного комплекса гистосовместимости (МНС) II на человеческих моноцитах и макрофагах. Так как ингибитор ERK1/2-зависимого пути подавлял описанные эффекты, авторы заключили, что данный киназный путь является основным в реализации действия галектина-1 на макрофаги, причем лактоза ингибировала фосфорилирование ERK1/2, индуцированное галектином-1 [2]. В проведенных к настоящему времени исследованиях апоптоз-индуцирующей способности галектина-1 в отношении моноцитов и макрофагов выявлено не было.

Стоит отметить, что в недавно проведенных исследованиях S. Mercier et al. (2008) обнаружили способствующую роль галектина-1 в ВИЧ-инфицировании макрофагов путем стабилизации вирусной адсорбции [34].

**Дендритные клетки (ДК).** J.A. Fulcher et al. (2006) обнаружили увеличение миграционной способности дендритных клеток, полученных из человеческих моноцитов и культивированных в присутствии рекомбинантного галектина-1. В последующем авторы установили, что свое влияние на ДК галектин-1 оказывает, связываясь с CD43 и CD45 и вызывая их униполярную ко-кластеризацию, в передаче сигнала участвуют протеинкиназы Syk и PKC. Кроме того, авторами было выявлено увеличение чувствительности ДК к LPS при добавлении галектина-1 [14].

M.J. Perone et al. (2006) обнаружили способность трансгенных дендритных клеток с повышенной экспрессией галектина-1 стимулировать наивные Т-клетки и индуцировать апоптоз в активированных Т-клетках [43].

Интерес представляет изучение влияния галектина-1 на фенотип дендритных клеток. Считается, что ограничение иммунной реакции на определенные антигены, например, в слизистой кишечника или плацентарном пространстве, обеспечивается толерогенными дендритными клетками. В ряде работ показана способность галектина-1 индуцировать созревание дендрит-

ных клеток, которые обладают фенотипом толерогенных и стимулируют экспансию регуляторных Т-лимфоцитов, секретирующих IL-10 [5, 21, 26].

**Тучные клетки.** Роль галектина-1 в функциональной активности тучных клеток мало изучена. Высказано предположение, что галектин-1 препятствует дегрануляции тучных клеток, что основывалось на снижении интенсивности отека, индуцированного фосфолипазой A2 пчелиного яда после инъекции галектина-1 [48]. Установлено, что рекомбинантный галектин-1, в отличие от галектина-3, не способен индуцировать апоптоз тучных клеток [60].

#### **Галектин-1 в регуляции адаптивного иммунитета**

Галектин-1 модулирует реакции адаптивного иммунитета, принимая участие в активации, созревании, дифференцировке и выполнении эффекторных функций Т- и В-лимфоцитов.

**Т-лимфоциты.** Галектин-1 обнаружен в местах иммунологического контакта, где он секретируется стромальными клетками тимуса, лимфоузлов, а также самими лимфоцитами [7, 32, 41]. В первичных и вторичных лимфоидных органах галектин-1 регулирует процессы созревания и активации Т-клеток, причем его действие на тимоциты и периферические лимфоциты во многом различается. S.D. Liu et al. (2008), изучая особенности Т-лимфоцитоза мышей с дефектом галектина-1, установили, что в тимусе эндогенный галектин-1 препятствует позитивной и способствует негативной селекции CD8<sup>+</sup>Т-клеток, а также стимулирует созревание регуляторных CD8 $\alpha\alpha$  интестинальных интраэпителиальных лимфоцитов (IEL – intestinal intraepithelial lymphocytes). Рекомбинантный галектин-1 увеличивал связывание Т-клеточных рецепторов (TCR) CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> тимоцитов с комплексом Ag/MHC (Antigen/Major histocompatibility complex – антиген/главный комплекс гистосовместимости), а также способствовал быстрой и транзитной активации ERK (extracellular signal-regulated kinase – киназы, регулируемые внеклеточными сигналами) в ходе негативной селекции и, напротив, ингибировал ERK в тимоцитах, проходящих позитивную селекцию [32]. C.D. Chung et al. (2000) на клеточных линиях CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup> и CD4<sup>+</sup> лимфоцитов показали, что галектин-1 является антагонистом сигналов положительной селекции, способствуя частичному фосфорилированию  $\zeta$ -цепи TCR при распознавании антигена. В исследованиях на CD8<sup>+</sup> спленитах gal1-1<sup>-/-</sup> мышей установлена роль галектина-1 в отношении периферических CD8<sup>+</sup>лимфоцитов после активации TCR: галектин-1 снижает пролиферацию (клональную экспансию), индуцирует апоптоз делящихся клеток, ингибирует продукцию IL-2 и увеличение

размеров клеток (blasting). Наблюдаемое эффекты, авторы связывают со способностью данного лектина препятствовать стойкому связыванию TCR с агонистом, а также участием в SHP-1-опосредованной отрицательной обратной связи. Галектин-1 препятствует активации киназы ERK, которая фосфорилирует ответственную за активацию протеинкиназу Lck. Снижение фосфорилирования Lck под действием галектина-1 делает ее доступной для фосфатазы SHP-1, что ингибирует активацию [7].

Участие галектина-1 в трансдукции сигнала от TCR, объясняется его связыванием с коактиваторами: CD3, CD4, CD7, CD43, CD45 и GM1, – что приводит к изменению их кластеризации. Описано, что действие рекомбинантного галектина-1 на тимоциты приводило к образованию сегрегированных микродоменов из CD45/CD3 CD43/CD7. Кроме того, решетка, образованная галектином-1 и гликопротеинами клеточной поверхности, вероятно, влияет на подвижность TCR. В описанных выше исследованиях было замечено, что чувствительность Т-лимфоцитов к галектину-1 меняется в зависимости от стадии созревания и активации: на ранних этапах связывания TCR, дефект галектина-1 не влияет на активацию клеток. Это вероятно связано с изменением профиля гликозилирования по мере активации лимфоцитов, а также с тем, что уровень экспрессии галектина-1 увеличивается с течением времени (24-72 часа) после стимуляции [7, 31].

Особый интерес представляет роль галектина-1 в поляризации иммунного ответа. Данный лектин избирательно подавляет Th1- и Th17-опосредованные реакции и смещает иммунный ответ в Th2-направлении. Так, действие рекомбинантного галектина-1 *in vitro* на Т-клетки избирательно подавляет секрецию цитокинов Th1-типа, включая IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  и IL-2, и увеличивает секрецию цитокинов Th2-типа – IL-4, IL-5, IL-10 и IL-13 [15, 23, 35, 46, 47, 57, 67]. C.C. Motran et al. (2008) показали, что путем секреции галектина-1, Th2-клетки могут активировать апоптоз Th1-лимфоцитов, а Th1-клетки в свою очередь, наоборот, поддерживают TCR-индуцированную продукцию Th2-цитокинов [35]. Полученные результаты говорят о лектин-зависимом механизме кросс-регуляции между отдельными субпопуляциями Th-лимфоцитов. Применение рекомбинантного галектина-1 *in vivo* приводит к снижению количества Th1-клеток и увеличению продукции IL-4 и IL-10 CD4<sup>+</sup>Т-клетками [5, 41, 65]. Разнонаправленное действие галектина-1 на отдельные субпопуляции хелперных Т-лимфоцитов объясняется тем, что Th1- и Th17-дифференцированные клетки экспрессируют

набор поверхностных гликанов, ответственных за связывание галектина-1, а Th2-клетки за счет  $\alpha 2-6$  сиалилирования гликопротеинов клеточной поверхности устойчивы к действию данного лектина [64].

Важная роль в поддержании гомеостаза Т-лимфоцитов принадлежит программированной клеточной гибели. Однако накопленные к настоящему времени данные об апоптогенном эффекте галектина-1 не достаточно систематизированы и во многом расходятся. Согласно результатам ряда исследований, галектин-1 обладает проапоптогическими свойствами. В отношении человеческих Т-лимфоцитов, находящихся в состоянии покоя, описана способность галектин-1 увеличивать чувствительность к FAS-индуцируемой/каспаз-8-опосредуемой клеточной гибели, что сопровождается снижением трансмембранного потенциала митохондрий, выходом цитохрома с и активацией керамидного пути [33]. G. Ion et al. (2005) объяснили выход цитохрома с и запуск митохондриального пути апоптоза активацией галектином-1 трансдукции сигнала через TCR $\zeta$ /Lck/ZAP70 [22]. Большинство работ, изучающих механизмы реализации апоптоза, индуцированного галектином-1, проведены на различных клеточных линиях Т-лимфоцитов. В результате таких исследований было установлено, что данный лектин вызывает быструю транслокацию эндонуклеазы G из митохондрий в ядро в отсутствие выхода цитохрома с, перехода в ядро апоптоз-индуцирующего фактора (AIF) и активации каспаз [18]. Также показано снижение экспрессии и фосфорилирования антиапоптогического белка Bcl-2 и увеличение экспрессии Bad в ответ на добавление галектина-1, что в конечном итоге приводит к активации каспазы-9 и -3. Так как изменения экспрессии белков семейства Bcl-2 и активация каспаз блокировались добавлением ингибиторов JNK/c-Jun/AP-1 пути, авторы сделали вывод, что наблюдаемые эффекты галектина-1 связаны с его способностью индуцировать фосфорилирование MKK4, MKK7, JNK, c-Jun киназ и активировать транскрипционный фактор AP-1 [6, 48].

Апоптоз-индуцирующую активность галектина-1 объясняют его взаимодействием со специфическими гликопротеинами и формированием упорядоченной решетки на клеточной поверхности [23, 42, 47].

В дальнейшем, в отношении апоптогенных свойств галектина-1 появились данные, противоречащие описанным выше результатам исследований. S.R. Stowell et al. (2008) показали, что в отсутствие восстанавливающего агента дитиотрептола (ДТТ), галектин-1 не запускает полной реализации программированной клеточной гибели

(отсутствует фрагментация ДНК), хотя сохраняется его способность регулировать секрецию цитокинов и вызывать выход фосфатидилсерина на поверхность активированных Т-клеток. Авторы объяснили это тем, что в предыдущих работах, посвященных этому вопросу, для сохранения карбогидрат-связывающей активности лектина использовался ДТТ и именно его действием обусловлены наблюдаемые признаки гибели клеток [58].

Таким образом, вопрос об апоптоз-индуцирующей способности галектина-1 по отношению к Т-лимфоцитам остается не решенным. Вероятно, неоднозначные эффекты галектина-1 на жизнеспособность Т-лимфоцитов связаны с изменением чувствительности клеток к данному лектину в зависимости от функционального состояния, типа клеток и других внутренних или внешних факторов (например, кислотно-основного состояния микроокружения). Было замечено, что на клетки в состоянии покоя галектин-1 не оказывает апоптогенного действия, хотя и связывается с ними [41]. Эффективность галектина-1 в отношении запуска гибели Т-клеток может зависеть от экспрессии гликопротеиновых рецепторов клеточной поверхности (таких, как CD45, CD43, CD2 и CD7) и профиля гликозилирования [36, 55]. В соответствии с этим, активность определенных гликозилтрансфераз, создающих или маскирующих специфические поверхностные гликаны, является одним из факторов, определяющих чувствительность клеток к данному лектину [36, 62]. Так, для галектин-1-индуцированной клеточной гибели необходимо присутствие в клетке активной формы  $\beta 1-6N$ -ацетилглюкозаминилтрансферазы (core-2 GCNT1). Этот фермент ответственен за образование 2-ветвящихся O-гликанов и экспонирование поли-N-ацетиллактозаминных последовательностей, через которые галектин связывается и передает сигнал [36, 66]. Кроме того, устойчивость Т-лимфоцитов, в частности наивных клеток, к галектину-1 может быть обусловлена увеличенной экспрессией ST6Gal1 ( $\alpha 2-6$ -сиалилтрансферазы) — фермента, осуществляющего добавление сиаловой кислоты в  $\alpha 2-6$ -положение терминальной галактозы. Стоит заметить, что в отношении наивных Т-клеток, галектин-1 поддерживает их жизнеспособность, однако не усиливает пролиферацию [11].

Галектин-1 также препятствует движению Т-клеток, блокируя их адгезию к экстрацеллюлярному матриксу [45] или подавляя трансэндотелиальную миграцию за счет механизма, связанного с CD43 кластеризацией [19]. С использованием siРНК, было обнаружено, что галектин-1 ограничивает захват (capture), пере-

катывание (rolling) и адгезию Т-клеток в потоке к активированным эндотелиальным клеткам [38].

В завершении иммунного ответа на патоген, галектин-1, возможно, участвует в аутокринном механизме регуляции, подавляя Т-клеточные реакции. Данная функция галектина-1 обусловлена, вероятно, его преимущественной экспрессией в активных Т-клетках, а не клетках в состоянии покоя [4, 13]. Кроме того, предполагается связь дифференциального гликозилирования Th-клеток, определяющего чувствительность к галектин-1-индуцированной гибели, с окончанием воспалительной реакции [63].

**Регуляторные Т-клетки.** Галектин-1 является важным индуктором регуляторных клеток (Treg). P. Juszczynski et al. (2007) показали, что воздействие данного лектина *in vitro* на Т-лимфоциты приводит к значительной экспансии CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> регуляторных клеток с высокой экспрессией FoxP3 [23]. Первичной мишенью для галектина-1 на Treg-клетках, вероятно, является ганглиозид GM1. Связывание GM1 приводит к активации канонического TRPC5 канала (canonical transient receptor potential channel) и супрессии аутоиммунного воспаления в нервной ткани [69]. Предполагается, что галектин-1 опосредует, по крайней мере, часть иммуносупрессорных функций Treg-лимфоцитов. Анализ профиля экспрессии генов, выявил значительное увеличение активности гена Lgals1, кодирующего галектин-1, в натуральных регуляторных Т-клетках (nTreg) после их активации, по сравнению с эффекторными лимфоцитами [16, 59]. Блокирование галектина-1 с помощью антител значительно уменьшало супрессорный эффект человеческих и мышиных CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg-клеток, что показывает необходимость галектина-1 для максимального функционирования регуляторных Т-клеток [16].

**В-клетки.** Исследования последних 5 лет продемонстрировали ключевую роль галектина-1 в развитии В-клеток, их дифференцировке и жизнеспособности. Галектин-1 экспрессируется стромальными клетками костного мозга, окружающими пре-В-лимфоциты и участвует в формировании иммунных синапсов [17]. Связываясь с  $\alpha 4\beta 1$ ,  $\alpha 5\beta 1$  и  $\alpha 4\beta 7$  интегринами В-лимфоцитов, данный лектин способствует активации пре-В-клеток и, в то же время, негативно регулирует В-клеточную пролиферацию и BCR-опосредованную сигнальную трансдукцию [50, 71]. Этот эффект был подтвержден в исследовании на Lgals1<sup>-/-</sup> мышцах, в котором наблюдалась задержка В-клеточного развития на стадии пре-В [12].

Активационные сигналы, действующие на В-лимфоциты на периферии, вызывают апрегуляцию галектина-1 [72]. Далее данный лектин

способствует дифференцировке активированных В-клеток в плазматические клетки, секретирующие антитела [65]. Недавно было показано, что усиленная экспрессия галектина-1 может способствовать гибели В-клеток памяти [61], таким образом подтвердив роль галектина-1 в поддержании фенотипа плазматических клеток. Вероятно, существует и механизм обратной регуляции продукции галектина-1. X. Yu et al. (2006) обнаружили, что связывание данного лектина со специфическим В-клеточным транскрипционным коактиватором OSA-B приводит к снижению его секреции [71].

**Функция галектина-1 при различных иммуноассоциированных патологиях**

**Воспаление.** Описанные выше эффекты галектинов были выявлены в результате исследований *in vitro*. Интересными являются данные, полученные *in vivo* в результате наблюдения за действием галектинов на течение различных патологических процессов: острого воспаления, аутоиммунных, и аллергических заболеваний, а также на развитие опухолевой патологии. Предполагается, что галектин-1 в целом обладает противовоспалительным действием. Этому соответствуют результаты ряда работ, проведенных на экспериментальных моделях.

G.A. Rabinovich et al. (2000) описали противовоспалительные свойства галектина-1, характеризующиеся уменьшением отека, индуцированного фосфолипазой A2 пчелиного яда, при предварительной или одновременной инъекции галектина-1. Интересно, что лактоза не блокировала наблюдаемый эффект данного лектина, а добавление антител снижало его противовоспалительную активность, на основании чего авторы предположили о CRD-независимом механизме действия галектина-1 в данном случае. Не выявив снижение гистамин-индуцированного отека под действием галектина-1, исследователи предположили, галектин-1 оказывает свое действие на уровне арахидоновой кислоты. При изучении гистологических срезов исследователи обнаружили уменьшение нейтрофильной инфильтрации в периваскулярном и интерстициальном пространстве и ослабление дегрануляции тучных клеток. Кроме того, галектин-1 предотвращал повреждение мышечных волокон воспалительным инфильтратом, возникающего при введении PLA2 [47]. Другие авторы обнаружили уменьшение IL-1 $\beta$ -индуцированного привлечения нейтрофилов в перитонеальную полость мышей после введения галектина-1 [8]. P. Barrionuevo et al. (2007) показали, что перитонеальные макрофаги мышей с дефектом галектина-1 (Lgals1 / ) обладают повышенной активностью в ответ на воспалительный стимул, что проявляется более высокой

экспрессией МНС II, способностью к стимуляции аллогенных спленоцитов и к фагоцитозу опсонизированных эритроцитов барана. Причем, добавление рекомбинантного галектина-1 снижало уровень экспрессии МНС II и способность к аллостимуляции до нормы, не меняя фагоцитарной способности [2]. Эти работы подтверждают значимую роль галектина-1 в подавлении острого воспаления путем регуляции миграции и экстравазации нейтрофилов и макрофагов.

**Аутоиммунные процессы.** На различных экспериментальных моделях показана способность галектина-1 подавлять аутоиммунную реакцию. Так, генная или белковая доставка данного лектина снижает клинические и гистопатологические признаки воспаления при экспериментальной аутоиммунной миастении Гравис, экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите (ЕАЕ), коллаген-индуцированном артрите, конконавалин А-индуцированном гепатите, воспалительном заболевании кишечника, болезни трансплантат против хозяина, экспериментальном аутоиммунном увеите, а также экспериментальном и спонтанном диабете [3, 28, 39, 42, 43, 52, 53, 63, 64]. В связи с этим, галектин-1 рассматривается в качестве возможного агента для подавления аутоиммунной реакции, и исследователей в этой области интересует вопрос о действии галектина-1 на CD4<sup>+</sup>T-лимфоциты в условиях *in vivo*.

М.А. Toscano et al. (2006) описали роль эффектов галектина-1 на регуляторные Т-клетки при экспериментальном увеите. Было отмечено улучшение течения болезни на поздних сроках воспаления сетчатки при действии рекомбинантного галектина-1 за счет Treg-опосредованного противовоспалительного ответа, а в результате переноса IL-10-продуцирующих CD4<sup>+</sup>T-клеток, полученных от мышей, подвергнутых воздействию галектина-1, прекращалось развитие увеита у сингенных реципиентов. Так как, перенесенные клетки не проявили значительной экспрессии транскрипционного фактора FoxP3, авторы сделали вывод, что действие галектина-1 *in vivo* способствует экспансии регуляторных Т-клеток 1 типа (Tr1, продуцируют IL-10, но не экспрессируют FoxP3) [64]. Позднее авторы установили, что Lgals1 / мышей проявлялся более интенсивный антиген-специфичный Th1- и Th17-иммунный ответ и более тяжелое аутоиммунное воспаление, чем у мышей дикого типа, что соответствует галектин-1-пермиссивному гликофенотипу Th1- и Th17-клеток [63]. Другие исследователи на мышах линии NOD (non-obese diabetic) выявили, что инъекция растворимого галектина-1 может подавить Th1- и Th17-опосредованные ответы, при этом у животных наблюдалось замедление нача-

ла гипергликемии и снижение анти-β-клеточной аутоиммунной реакции [42].

Кроме того, L.V. Norling et al. (2008) установили на мышах с нокаутом гена галектина-1 значительное увеличение миграции Т-клеток в лимфоидные органы брыжейки и воспаленную ткань, по сравнению с мышами дикого типа [38].

В связи с этим, галектин-1 может рассматриваться как перспективный иммуносупрессивный агент для восстановления гомеостаза иммунокомпетентных клеток при аутоиммунном и воспалительном процессе.

**Опухолевая прогрессия.** В связи с иммуносупрессорной функцией галектина-1, предполагается, что данный лектин является важным фактором ухода опухолевых клеток из-под иммунного надзора.

Исследования N. Rubinstein et al. (2004) выявили секрецию галектина-1 клетками меланомы, что способствовало их иммуносупрессорной активности посредством индукции апоптоза в опухоль-специфических цитотоксических Т-лимфоцитах и модуляции Th1/Th2 цитокинового баланса. Блокирование галектина-1 с помощью антисмысловых олигонуклеотидов в клетках меланомы стимулировало генерацию опухоль-специфического ответа Th1-типа в лимфоузлах, дренирующих опухоль, и приводило к появлению мышей устойчивых к опухолевой трансформации [51].

Повышенное содержание галектина-1 также обнаружено в клетках Штернберга, типичных для Ходжкинской лимфомы. В этом случае избыточная экспрессия, вероятно, связана с активацией AP-1-зависимого энхансера и приводит к секреции цитокинов Th2-типа, экспансии Treg-клеток и подавлению Т-клеточного иммунитета специфичного к вирусу Эпштейна–Барр [15, 23, 49].

В эксперименте с совместным культивированием клеток рака простаты, экспрессирующих галектин-1, и Т-лимфоцитов, опухолевые клетки индуцировали апоптоз в эффекторных лимфоцитах, оставаясь при этом устойчивыми к цитотоксическому действию данного лектина за счет пониженного содержания core-2-О-гликанов [66]. Кроме того, галектин-1, экспрессируемый эндотелиальными клетками при опухоли простаты, ингибировал миграцию Т-лимфоцитов через эндотелий [19].

Недавно были проведены исследования роли галектина-1 в иммунологической резистентности рака легких. Установлено повышение экспрессии галектина-1 в клеточной линии рака легкого, а также в сыворотке и в хирургическом материале пациентов. Данный лектин, продуцируемый раковыми клетками, способствовал раз-

виту анергии дендритных клеток. CD11c<sup>+</sup>ДК, инфильтрирующие опухоль, характеризовались значительным увеличением экспрессии IL-10, что ингибировалось добавлением лактозы. Увеличение экспрессии IL-10 также наблюдалось у мышей после трансплантации опухолевых клеток, но отсутствовало после трансплантации аналогичных клеток с нокаутом галектина-1. Кроме того, у мышей наблюдалось ослабление алло-реактивного Т-клеточного ответа и увеличение CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> регуляторных клеток [26].

#### Роль галектина-1 при беременности

Взаимодействие иммунной системы матери и плода определяют течение фактически всех этапов беременности от зачатия до родов. В связи с этим большой интерес представляет изучение роли галектина-1 в формировании иммунологической привилегированности фетального пространства.

Так, у мышей при патологии беременности описано значительное снижение экспрессии галектина-1, а для Lgals1<sup>-/-</sup> мышей была характерна более высокая частота выкидышей после аллогенного оплодотворения. Введение рекомбинантного галектина-1 предотвращало прерывание беременности и восстанавливало толерантность через механизмы, включающие индукцию толерогенных дендритных клеток, которые в свою очередь обеспечивают экспансию IL-10 секретирующих регуляторных Т-клеток, а также нормализацию Th1/Th2 цитокинового баланса. Причем протективные эффекты галектина-1 не реализовывались у мышей с дефектом Treg-клеток или IL-10 [5].

H.D. Корсow et al. (2008), изучая роль галектина-1 во взаимодействии иммунокомпетентных клеток децидуальной ткани, получили следующие результаты. Галектин-1, продуцируемый децидуальными НК клетками и макрофагами, вызывал апоптоз активированных CD3<sup>+</sup>Т-клеток и клеток линии MOLT-4, при этом наблюдаемая гибель клеток блокировалась анти-галектин-1 специфическими антителами и лактозой. Интересным является то, что именно децидуальные Т-лимфоциты, но не периферические, связывали галектин-1 и имели соответствующий гликофенотип, в том числе O-гликозилированный CD43, а также отличаются экспрессией фермента C2GnT, ответственного за ветвление O-гликанов [25].

## Заключение

Галектины в настоящее время являются предметом активного изучения, поскольку эти белки вовлечены в многочисленные процессы жизнедеятельности клеток — регуляцию клеточного цикла, адгезию клеток, передачу межклеточных сигналов, некоторые галектины являются марке-

рами трансформации клетки и медиаторами воспаления. В регуляции функциональной активности клеток иммунной системы особое значение отводится галектину-1. Данный белок, являясь фактором кооперации иммунокомпетентных клеток, способен модулировать иммунные реакции. В связи с этим, дальнейшее изучение влияния галектина 1-го типа на реализацию функций иммунокомпетентных клеток, в частности, выяснение молекулярных механизмов его влияния на дифференцировку, взаимодействие клеток и реализацию запрограммированной гибели, необходимо для разработки фармакологических подходов коррекции заболеваний, обусловленных иммунным дисбалансом.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках Федеральных целевых программ «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2013 годы» (государственный контракт № 16.512.11.2087 от 22.02.2011), «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009-2013 годы» (государственный контракт № 16.740.11.0636 от 02.06.2011).

## Список литературы

1. Almkvist J., Dahlgren C., Leffler H., Karlsson A. Activation of the neutrophil nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase by galectin-1 // *J. Immunol.* — 2002. — Vol. 168. — P. 4034-4041.
2. Barrionuevo P., Beigier-Bompadre M., Parregui J.M., Toscano M.A., Bianco G.A., Isturiz M.A., Rabinovich G.A. A novel function for galectin-1 at the crossroad of innate and adaptive immunity: galectin-1 regulates monocyte/macrophage physiology through a nonapoptotic ERK-dependent pathway // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 178. — P. 436-445.
3. Baum L.G., Blackall D.P., Arias-Magallano S., Nanigian D., Uh S.Y., Browne J.M., Hoffmann D., Emmanouilides C.E., Territo M.C., Baldwin G.C. Amelioration of graft versus host disease by galectin-1 // *Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 109. — P. 295-307.
4. Blaser C., Kaufmann M., Müller C., Zimmermann C., Wells V., Mallucci L., Pircher H. Beta-galactoside binding protein secreted by activated T cells inhibits antigen-induced proliferation of T cells. // *Eur. J. Immunol.* — 1998. — Vol. 28. — P. 2311-2319.
5. Blois S.M., Parregui J.M., Tometten M., Garcia M., Orsal A.S., Cordo-Russo R., Toscano M.A., Bianco G.A., Kobelt P., Handjiski B., Tirado I., Markert U.R., Klapp B.F., Poirier F., Szekeres-Bartho J., Rabinovich G.A., Arck P.C.

- A pivotal role for galectin-1 in fetomaternal tolerance // *Nat. Med.* – 2007. – Vol. 13. – P.1450-1457.
6. Brandt B., Abou-Eladab E.F., Tiedge M., Walzel H. Role of the JNK/c-Jun/AP-1 signaling pathway in galectin-1-induced T-cell death // *Cell Death Dis.* – 2010. – Vol. 1, N 2. – P:e23.
  7. Chung C.D., Patel V.P., Moran M., Lewis L.A., Miceli M.C. Galectin-1 induces partial TCR zeta-chain phosphorylation and antagonizes processive TCR signal transduction // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 165. – P. 3722-3729.
  8. Cooper D., Norling L.V., Perretti M. Novel insights into the inhibitory effects of Galectin-1 on neutrophil recruitment under ow // *J. Leukoc. Biol.* – 2008. – Vol. 83. – P. 1459-1466.
  9. Correa S.G., Sotomayor C.E., Aoki M.P., Maldonado C.A., Rabinovich G.A. Opposite effects of galectin-1 on alternative metabolic pathways of L-arginine in resident, in ammatory, and activated macrophages // *Glycobiology.* – 2003. – Vol. 13. – P. 119-128.
  10. Denzer K., Kleijmeer M.J., Heijnen H.F., Stoorvogel W., Geuze H.J. Exosome: from internal vesicle of the multivesicular body to intercellular signaling device // *J. Cell Sci.* – 2000. – Vol. 113. – P. 3365-3374.
  11. Endharti A.T., Zhou Y.W., Nakashima I., Suzuki H. Galectin-1 supports survival of naive T cells without promoting cell proliferation // *Eur. J. Immunol.* – 2005. – Vol. 35. – P. 86-97.
  12. Espeli M., Mancini S.J., Breton C., Poirier F., Schiff C. Impaired B cell development at the pre-BII cell stage in galectin-1 deficient mice due to inefficient pre-BII-stromal cell interactions // *Blood.* – 2009. – Vol. 113. – P. 5878-5886.
  13. Fuertes M.B., Molinero L.L., Toscano M.A., Iarregui J.M., Rubinstein N., Fainboim L., Zwirner N.W., Rabinovich G.A. Regulated expression of galectin-1 during T-cell activation involves Lck and Fyn kinases and signaling through MEK1/ERK, p38 MAP kinase and p70S6 kinase // *Mol. Cell Biochem.* – 2004. – Vol. 267. – P. 177-185.
  14. Fulcher J.A., Hashimi S.T., Levroney E.L., Pang M., Gurney K.B., Baum L.G., Lee B. Galectin-1-matured human monocyte-derived dendritic cells have enhanced migration through extracellular matrix // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177. – P. 216-226.
  15. Gandhi M.K., Moll G., Smith C., Dua U., Lambley E., Ramuz O., Gill D., Marlton P., Seymour J.F., Khanna R. Galectin-1 mediated suppression of Epstein-Barr virus specific T-cell immunity in classic Hodgkin lymphoma // *Blood.* – 2007. – Vol. 110. – P. 1326-1329.
  16. Garin M.I., Chu C.C., Golshayan D., Cernuda-Moroll n E., Wait R., Lechler R.I. Galectin-1: a key effector of regulation mediated by CD4+CD25+ T cells // *Blood.* – 2007. – Vol. 109. – P. 2058-2065.
  17. Gauthier L., Rossi B., Roux F., Termine E., Schiff C. Galectin-1 is a stromal cell ligand of the pre-B cell receptor (BCR) implicated in synapse formation between pre-B and stromal cells and in pre-BCR triggering // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 99. – P. 13014-13019.
  18. Hahn H.P., Pang M., He J., Hernandez J.D., Yang R.Y., Li L.Y., Wang X., Liu F.T., Baum L.G. Galectin-1 induces nuclear translocation of endonuclease G in caspase- and cytochrome c-independent T cell death // *Cell Death Differ.* – 2004. – Vol. 11, N 12. – P. 1277-1286.
  19. He J., Baum L.G. Endothelial cell expression of galectin-1 induced by prostate cancer cells inhibits T-cell transendothelial migration // *Lab. Invest.* – 2006. – Vol. 86, N 6. – P. 578-590. Hughes R.C. Secretion of the galectin family of mammalian carbohydrate-binding proteins // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1999. – Vol. 1473. – P. 172-185.
  20. Iarregui J.M., Croci D.O., Bianco G.A., Toscano M.A., Salatino M., Vermeulen M.E., Geffner J.R., Rabinovich G.A. Tolerogenic signals delivered by dendritic cells to T cells through a galectin-1-driven immunoregulatory circuit involving interleukin 27 and interleukin 10 // *Nat Immunol.* – 2009. – Vol. 10, N 9. – P. 981-991.
  21. Ion G., Fajka-Boja R., Tóth G.K., Caron M., Monostori E. Role of p56lck and ZAP70-mediated tyrosine phosphorylation in galectin-1-induced cell death // *Cell Death Differ.* – 2005. – Vol. 12, N 8. – P. 1145-1147.
  22. Juszczynski P., Ouyang J., Monti S., Rodig S.J., Takeyama K., Abramson J., Chen W., Kutok J.L., Rabinovich G.A., Shipp M.A. The AP1-dependent secretion of galectin-1 by Reed Sternberg cells fosters immune privilege in classical Hodgkin lymphoma // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104. – P. 13134-13139.
  23. Karmakar S., Stowell S.R., Cummings R.D., McEver R.P. Galectin-1 signaling in leukocytes requires expression of complex-type N-glycans // *Glycobiology.* – 2008. – Vol. 18. – P. 770-778.
  24. Kopcow H.D., Rosetti F., Leung Y., Allan D.S., Kutok J.L., Strominger J.L. T cell apoptosis at the maternal-fetal interface in early human pregnancy, involvement of galectin-1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – Vol. 105. – P. 18472-18477.
  25. Kuo P.L., Hung J.Y., Huang S.K., Chou S.H., Cheng D.E., Jong Y.J., Hung C.H., Yang C.J., Tsai Y.M., Hsu Y.L., Huang M.S. Lung cancer-derived galectin-1 mediates dendritic cell anergy through inhibitor of DNA binding 3/IL-10 signaling

- pathway // *J. Immunol.* – 2011. – Vol. 186, N 3. – P. 1521-1530.
26. La M., Cao T.V., Cerchiaro G., Chilton K., Hirabayashi J., Kasai K., Oliani S.M., Chernajovsky Y., Perretti M. A novel biological activity for galectin-1: inhibition of leukocyte-endothelial cell interactions in experimental inflammation // *Am. J. Pathol.* – 2003. – Vol. 163. – P. 1505-1515.
27. Levi G., Tarrab-Hazdai R., Teichberg V.I. Prevention and therapy with electrolectin of experimental autoimmune myasthenia gravis in rabbits // *Eur. J. Immunol.* – 1983. – Vol. 13. – P. 500-507.
28. Liu F.T., Patterson R.J., Wang J.L. Intracellular functions of galectins // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2002. – Vol. 1572. – P. 263-273.
29. Liu F.T., Rabinovich G.A. Galectins: regulators of acute and chronic inflammation // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2010. – Vol. 1183. – P. 158-182.
30. Liu S.D., Tomassian T., Bruhn K.W., Miller J.F., Poirier F., Miceli M.C. Galectin-1 tunes TCR binding and signal transduction to regulate CD8 burst size // *J. Immunol.* 2009. – Vol. 182. – P. 5283-5295.
31. Liu S.D., Whiting C.C., Tomassian T., Pang M., Bissel S.J., Baum L.G., Mossine V.V., Poirier F., Huflejt M.E., Miceli M.C. Endogenous galectin-1 enforces class I-restricted TCR functional fate decisions in thymocytes // *Blood.* – 2008. – Vol. 112. – P. 120-130.
32. Matarrese P., Tinari A., Mormone E., Bianco G.A., Toscano M.A., Ascione B., Rabinovich G.A., Malorni W. Galectin-1 sensitizes resting human T lymphocytes to Fas (CD95)-mediated cell death via mitochondrial hyperpolarization, budding, and fission // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280, N 8. – P. 6969-6985.
33. Mercier S., St-Pierre C., Pelletier I., Ouellet M., Tremblay M.J., Sato S. Galectin-1 promotes HIV-1 infectivity in macrophages through stabilization of viral adsorption // *Virology.* – 2008. – Vol. 371. – P. 121-129.
34. Motran C.C., Molinder K.M., Liu S.D., Poirier F., Miceli M.C. Galectin-1 functions as a Th2 cytokine that selectively induces Th1 apoptosis and promotes Th2 function // *Eur. J. Immunol.* – 2008. – Vol. 38. – P. 3015-3027.
35. Nguyen J.T., Evans D.P., Galvan M., Pace K.E., Leitenberg D., Bui T.N., Baum L.G. CD45 modulates galectin-1-induced T cell death: regulation by expression of core 2 O-glycans // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167. – P. 5697-5707.
36. Nickel W. The mystery of nonclassical protein secretion // *Eur. J. Biochem.* – 2003. – Vol. 270. – P. 2109-2119.
37. Norling L.V., Sampaio A.L., Cooper D., Perretti M. Inhibitory control of endothelial galectin-1 on in vitro and in vivo lymphocyte trafficking // *FASEB J.* – 2008. – Vol. 22. – P. 682-690.
38. Offner H., Celnik B., Bringman T.S., Casentini-Borocz D., Nedwin G.E., Vandenberg A.A. Recombinant human beta-galactoside binding lectin suppresses clinical and histological signs of experimental autoimmune encephalomyelitis // *J. Neuroimmunol.* – 1990. – Vol. 28. – P. 177-184.
39. Pacienza N., Pozner R.G., Bianco G.A., D'Atri L.P., Croci D.O., Negrotto S., Malaver E., Gomez R.M., Rabinovich G.A., Schattner M. The immunoregulatory glycan-binding protein galectin-1 triggers human platelet activation // *FASEB J.* – 2008. – Vol. 22. – P. 1113-1123.
40. Perillo N.L., Pace K.E., Seilhamer J.J., Baum L.G. Apoptosis of T cells mediated by galectin-1 // *Nature.* – 1995. – Vol. 378. – P. 736-739.
41. Perone M.J., Bertera S., Shufesky W.J., Divito S.J., Montecalvo A., Mathers A.R., Larregina A.T., Pang M., Seth N., Wucherpfennig K.W., Trucco M., Baum L.G., Morelli A.E. Suppression of autoimmune diabetes by soluble galectin-1 // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 182. – P. 2641-2653.
42. Perone M.J., Bertera S., Tawadrous Z.S., Shufesky W.J., Piganelli J.D., Baum L.G., Trucco M., Morelli A.E. Dendritic cells expressing transgenic galectin-1 delay onset of autoimmune diabetes in mice // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177. – P. 5278-5289.
43. Rabinovich G., Daly G., Dreja H., Taylor H., Riera C.M., Hirabayashi J., Chernajovsky Y. Recombinant galectin-1 and its genetic delivery suppress collagen-induced arthritis via T cell apoptosis // *J. Exp. Med.* – 1999. – Vol. 190. – P. 385-397.
44. Rabinovich G.A., Ariel A., Hershkoviz R., Hirabayashi J., Kasai K.I., Lider O. Specific inhibition of T-cell adhesion to extracellular matrix and proinflammatory cytokine secretion by human recombinant galectin-1 // *Immunology* 1999. – Vol. 97. – P. 100-106.
45. Rabinovich G.A., Liu F.T., Hirashima M., Anderson A. An emerging role for galectins in tuning the immune response: lessons from experimental models of inflammatory disease, autoimmunity and cancer // *Scand. J. Immunol.* – 2007. – Vol. 66. – P. 143-158.
46. Rabinovich G.A., Ramhorst R.E., Rubinstein N., Corigliano A., Daroqui M.C., Kier-Joff E.B., Fainboim L. Induction of allogeneic T cell hyporesponsiveness by galectin-1-mediated apoptotic and non-apoptotic mechanisms // *Cell Death Differ.* – 2002. – Vol. 9. – P. 661-670.
47. Rabinovich G.A., Sotomayor C.E., Riera C.M., Bianco I., Correa S.G. Evidence of

- a role for galectin-1 in acute inflammation // *Eur. J. Immunol.* – 2000. – Vol. 30. – P. 1331-1339.
48. Rodig S.J., Ouyang J., Juszczynski P., Currie T., Law K., Neuberg D.S., Rabinovich G.A., Shipp M.A., Kutok J.L. AP1-dependent galectin-1 expression delineates classical hodgkin and anaplastic large cell lymphomas from other lymphoid malignancies with shared molecular features // *Clin. Cancer Res.* – 2008. – Vol. 14. – P. 3338-3344.
49. Rossi B., Espeli M., Schiff C., Gauthier L. Clustering of pre-B cell integrins induces galectin-1-dependent pre-B cell receptor relocalization and activation // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 177. – P. 796-803.
50. Rubinstein N., Alvarez M., Zwirner N.W., Toscano M.A., Ilarregui J.M., Bravo A., Mordoh J., Fainboim L., Podhajcer O.L., Rabinovich G.A. Targeted inhibition of galectin-1 gene expression in tumor cells results in heightened T cell-mediated rejection; A potential mechanism of tumor-immune privilege // *Cancer Cell.* – 2004. – Vol. 5. – P. 241-251.
51. Santucci L., Fiorucci S., Cammilleri F., Servillo G., Federici B., Morelli A. Galectin-1 exerts immunomodulatory and protective effects on concanavalin A-induced hepatitis in mice // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 31. – P. 399-406.
52. Santucci L., Fiorucci S., Rubinstein N., Mencarelli A., Palazzetti B., Federici B., Rabinovich G.A., Morelli A. Galectin-1 suppresses experimental colitis in mice // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 124. – P. 1381-1394.
53. Seelenmeyer C., Wegehingel S., Tews I., Knzler M., Aebi M., Nickel W. Cell surface counter receptors are essential components of the unconventional export machinery of galectin-1 // *J. Cell Biol.* – 2005. – Vol. 171. – P. 373-381.
54. Stillman B.N., Hsu D.K., Pang M., Brewer C.F., Johnson P., Liu F.T., Baum L.G. Galectin-3 and galectin-1 bind distinct cell surface glycoprotein receptors to induce T cell death // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176. – P. 778-789.
55. Stowell S.R., Karmakar S., Arthur C.M., Ju T., Rodrigues L.C., Riul T.B., Dias-Baruffi M., Miner J., McEver R.P., Cummings R.D. Galectin-1 induces reversible phosphatidylserine exposure at the plasma membrane // *Mol. Biol. Cell.* – 2009. – Vol. 20. – P. 1408-1418.
56. Stowell S.R., Karmakar S., Stowell C.J., Dias-Baruffi M., McEver R.P., Cummings R.D. Human galectin-1, -2, and -4 induce surface exposure of phosphatidylserine in activated human neutrophils but not in activated T cells // *Blood.* – 2007. – Vol. 109. – P. 219-227.
57. Stowell S.R., Qian Y., Karmakar S., Koyama N.S., Dias-Baruffi M., Leffler H., McEver R.P., Cummings R.D. Differential roles of galectin-1 and galectin-3 in regulating leukocyte viability and cytokine secretion // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 180. – P. 3091-3102.
58. Sugimoto N., Oida T., Hirota K., Nakamura K., Nomura T., Uchiyama T., Sakaguchi S. Foxp3-dependent and -independent molecules specific for CD25+CD4+ natural regulatory T cells revealed by DNA microarray analysis // *Int. Immunol.* – 2006. – Vol. 18. – P. 1197-1209.
59. Suzuki Y., Inoue T., Yoshimaru T., Ra C. Galectin-3 but not galectin-1 induces mast cell death by oxidative stress and mitochondrial permeability transition // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2008. – Vol. 1783. – P. 924-934.
60. Tabrizi S.J., Niuro H., Masui M., Yoshimoto G., Iino T., Kikushige Y., Wakasaki T., Baba E., Shimoda S., Miyamoto T., Hara T., Akashi K. T cell leukemia/lymphoma 1 and galectin-1 regulate survival/cell death pathways in human naive and IgM+ memory B cells through altering balances in Bcl-2 family proteins // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 182. – P. 1490-1499.
61. Terness P., Kallikourdis M., Betz A.G., Rabinovich G.A., Saito S., Clark D.A. Tolerance signaling molecules and pregnancy: IDO, galectins, and the renaissance of regulatory T cells // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2007. – Vol. 58. – P. 238-254.
62. Toscano M.A., Bianco G.A., Ilarregui J.M., Croci D.O., Correale J., Hernandez J.D., Zwirner N.W., Poirier F., Riley E.M., Baum L.G., Rabinovich G.A. Differential glycosylation of T(H)1, T(H)2 and T(H)-17 effector cells selectively regulates susceptibility to cell death // *Nat. Immunol.* – 2007. – Vol. 8. – P. 825-834.
63. Toscano M.A., Commodaro A.G., Ilarregui J.M., Bianco G.A., Liberman A., Serra H.M., Hirabayashi J., Rizzo L.V., Rabinovich G.A. Galectin-1 suppresses autoimmune retinal disease by promoting concomitant Th2- and T regulatory-mediated anti-inflammatory responses // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176. – P. 6323-6332.
64. Tsai C.M., Chiu Y.K., Hsu T.L., Lin I.Y., Hsieh S.L., Lin K.I. Galectin-1 promotes immunoglobulin production during plasma cell differentiation // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 181. – P. 4570-4579.
65. Valenzuela H.F., Pace K.E., Cabrera P.V., White R., Porvari K., Kaija H., Vihko P., Baum L.G. O-glycosylation regulates LNCaP prostate cancer cell susceptibility to apoptosis induced by galectin-1 // *Cancer Res.* – 2007. – Vol. 67. – P. 6155-6162.
66. Van Der Leij J., van den Berg A., Harms G., Eschbach H., Vos H., Zwiers P., van Weeghel R., Groen H., Poppema S., Visser L. Strongly enhanced IL-10 production using stable galectin-1 homodimers // *Mol. Immunol.* – 2007. – Vol. 44. – P. 506-513.

67. Vyakarnam A., Dagher S.F., Wang J.L. Patterson R.J. Evidence for a role for galectin-1 in pre-mRNA splicing // *Mol. Cell Biol.* – 1997. – Vol. 17. – P. 4730-4737.
68. Wang J., Lu Z.H., Gabius H.J., Rohowsky-Kochan C., Ledeen R.W., Wu G. Cross-linking of GM1 ganglioside by galectin-1 mediates regulatory T cell activity involving TRPC5 channel activation: possible role in suppressing experimental autoimmune encephalomyelitis // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 182. – P. 4036-4045.
69. Yang R.Y., Rabinovich G.A., Liu F.T. Galectins: structure, function and therapeutic potential // *Expert Rev Mol Med.* – 2008. – Vol. 13;10:e17.
70. Yu X., Siegel R., Roeder R.G. Interaction of the B cell-specific transcriptional coactivator OCA-B and galectin-1 and a possible role in regulating BCR-mediated B cell proliferation // *J. Biol Chem.* – 2006. – Vol. 281. – P. 15505-15516.
71. Zuniga E., Gruppi A., Hirabayashi J., Kasai K.I., Rabinovich G.A. Regulated expression and effect of galectin-1 on *Trypanosoma cruzi*-infected macrophages: modulation of microbicidal activity and survival // *Infect. Immun.* – 2001. – Vol. 69. – P. 6804-6812.
72. Zuniga E., Rabinovich G.A., Iglesias M.M., Gruppi A. Regulated expression of galectin-1 during B-cell activation and implications for T-cell apoptosis // *J. Leukoc. Biol.* – 2001. – Vol. 70. – P. 73-79.

*поступила в редакцию 15.08.2011*

*отправлена на доработку 21.09.2011*

*принята к печати 04.10.2011*