

ЛЕКТИНЫ МОЗГА: ХАРАКТЕРИСТИКА,
ФУНКЦИИ, РЕЦЕПТОРЫ

ЛЕПЕХИН Е. А., ДОЛЖЕНКО М. И., БЕРЕЗИН В. А.

Днепропетровский государственный университет

В обзоре обобщены имеющиеся к настоящему времени данные об углеводсвязывающих белках мозга и их эндогенных рецепторах. Подробно рассмотрены свойства, а также клеточная и субклеточная локализация лектинов и их возможных рецепторов в онтогенезе. Проанализированы выдвинутые различными авторами предположения о возможной роли углеводсвязывающих белков в процессах передачи информации через клеточные мембраны и в процессах формирования и функционирования тканей и клеточных органелл. Выдвинуты предположения об уровне специфичности при взаимодействии лектины—рецептор и причинах отсутствия органо- и тканеспецифичности лектинов. Определены наиболее важные, по мнению авторов, направления изучения лектинов мозга и их рецепторов.

Важная роль олигосахаридных цепей гликоконъюгатов клетки и внеклеточного матрикса в процессах биологического и молекулярного узнавания в организме привлекает внимание исследователей не только с точки зрения строения и биологической значимости тех или иных последовательностей углеводов, но и с точки зрения механизмов передачи сигналов и/или информации путем углевод-белкового взаимодействия.

Способность клетки синтезировать целое семейство белков, где каждый вариант характеризуется различающимися между собой ковалентно присоединенными олигосахаридами и может обладать уникальными биологическими особенностями [1], предполагает наличие и широкого спектра рецепторов, узнающих эти углеводные последовательности.

К настоящему времени существует несколько различающихся между собой определений этого класса белков [2—5], однако одно из них, данное в работе Barondes, представляется нам наиболее общим и приемлемым: «Лектины—белки, способные связывать углеводы и не являющиеся ферментами или антителами». Столь широкое определение, по мнению автора, дает возможность сфокусировать внимание на эволюции лектинов и их адаптации к разнообразным функциям в биологических системах [2].

Лектины были обнаружены в конце прошлого века в экстрактах из растений по их способности агглютинировать эритроциты и до конца 50-х годов считались присутствующими только у растительных организмов. Однако в 60-е годы началось подробное изучение лектинов, обнаруженных в слизи, микроорганизмах и беспозвоночных животных, а в середине 70-х годов были обнаружены β -галактозидспецифичные лектины в экстрактах из различных тканей млекопитающих [6]. К настоящему времени достаточно подробно изучены наличие лектинов в организме позвоночных животных [7], а также множественность форм и зависимость от стадии развития организма экспрессия лектинов в тканях [8]. Проведена классификация лектинов млекопитающих на основе их антигенности [9] и первичной структуры [10].

Было обнаружено, что лектины позвоночных представлены двумя большими группами—растворимыми лектинами, не требующими для сольбилизации применения детергентов и мембраносвязанными, извлекаемыми только в присутствии детергентов [8, 11]. Различия в локализации этих лектинов предполагает и фундаментальные отличия их функций в организме [12]. Эти группы лектинов характеризуются высокой степенью гомологии внутри группы и отсутствующей гомологией между растворимыми и связанными лектинами [8—10, 13].

Вопрос о функции лектинов в клетках позвоночных животных до сих пор остается одним из самых неясных и интересных. Данные, полученные к настоящему времени, позволяют выдвинуть обоснованные предположения об участии лектинов в эндоцитозе и внутриклеточном перемещении гликопротеинов; регуляции миграции и адгезии клеток [7], клиренсе гликопротеинов в крови и удалении старых и денсализированных эритроцитов из системы кровообращения [13]. Наблюдаемые характеристические изменения экспрессии лектинов, совпадающие с различными физиологическими и патологическими изменениями [13] и наличие регулируемого во времени развития организма клеточного распределения некоторых лектинов, которое координируется по времени с экспрессией комплементарных углеводных структур [8, 12], позволяет предположить участие лектинов в процессах дифференцировки и формирования органов и тканей.

Было обнаружено, что лектины животных могут иметь второй тип связывающих центров, которые взаимодействуют с неуглеводными лигандами. Для 7 углеводсвязывающих белков было показано наличие таких центров, связывающих клеточные поверхностные рецепторы, эластин, инсулиноподобный фактор роста II или фосфолипиды [2, 8]. Это позволило выдвинуть гипотезу о том, что регулирующий рост система может быть основана на углевод-белковых взаимодействиях, и рецептор инсулиноподобного фактора роста может быть би- или мультифункциональным белком, имеющим как центры связывания фактора роста, так и зависимые от них центры связывания углеводов [14, 15].

Несмотря на значительный объем полученной за последние годы информации о лектинах позвоночных и значительное количество ги-

потез об их участии в различных процессах, многие вопросы их функционирования в отдельных органах и тканях остаются неясными. В полной мере это касается и лектинов мозга. Участие углеводсвязывающих белков в развитии и функционировании ЦНС подтверждается экспрессией гликокопюлятов, содержащих различные терминальные остатки углеводов [16—18], высокой активностью процессов гликозилирования в мозгу [19], появлением и исчезновением различных форм миелинассоциированного гликопротеина в зависимости от стадии развития мозга [20] и предполагаемой общей ролью остатков N-ацетилгалактозамина в синаптогенезе [21].

Первые данные о присутствии лектинов в экстрактах из мозга позвоночных (эмбрион цыпленка) были опубликованы в 1977 г. [22], а сообщение о выделении этого лектина вышло в свет годом позже. Выделенный лектин солибилизировался в присутствии 2-меркаптоэтанола и хорошо связывался с производными β -галактозы [23].

Первое сообщение о лектинах мозга млекопитающих также относится к 1977 г. Исследователями была обнаружена зависящая от стадии развития гемагглютинирующая активность экстракта из мозга крыс разного возраста [24].

В последующие годы изучение лектинов мозга интенсивно развивалось и к настоящему времени накоплены данные о наличии в мозгу нескольких типов углеводсвязывающих белков, различающихся как по углеводной специфичности, так и по пространственной локализации в развивающемся и взрослом мозгу. В табл. 1 представлены краткие сведения об известных к настоящему времени лектинах мозга. Наиболее подробно изучены 2 группы лектинов: так называемые «растворимые» β -галактозиднеспецифичные и маннозоспецифичные.

«Растворимые» β -галактозиднеспецифичные лектины

Лектины этой группы были выделены из мозга эмбриона цыпленка, а также взрослых крыс, быка и человека. Они характеризуются высокой степенью сходства между собой по физико-химическим свойствам и углеводной специфичности [23, 25, 28]. Свойства очищенных лектинов приведены в табл. 2.

Степень связывания простых сахаров с лектинами убывала в ряду $\text{тиоди-галактозид} > \text{лактоза} > \text{галактоза}$. Лектины проявляли высокую термостабильность и их активность не зависела от присутствия ЭДТА, ионов двухвалентных металлов или 100 мМ маннозы, но исчезала при снижении температуры до 4°, увеличении ионной силы растворов более 0,2 М и в присутствии 25 мМ лактозы. Следует отметить, что при ИЭФ очищенных лектинов мозга не было обнаружено изоформ, тогда как аналогичные лектины других тканей характеризуются наличием от 3 до 9 изоформ, что, по-видимому, связано с наличием семейства генов, кодирующих эти белки [26].

Галактозиднеспецифичные лектины мозга обладают значительным

Таблица 1

Краткая характеристика лектинов мозга

Группа лектинов	Вид животного	Название лектина	Клеточная локализация	Субклеточная локализация	Углеводная специфичность	Термостабильность	Зависимость от металлов	M _r (кД)	Ссылки
Галактозо-специфичные	цыпленок	RBL-16 RB HBL-14	нейроны астроциты периваскулярные клетки	аксоплазма, пост-синаптические утолщения, внеклеточный матрикс	тиогалактоса, лактоза, галактоза	да	нет	33	[23]
	крыса					да	нет	32	[25, 29]
	бык					да	нет	30	[25, 36]
	человек					да	нет	—	[8]
	мышь	основной белок миелина	—	мембраны	лактоза	—	—	—	[34]
	крыса		—	мембраны	галактоза	—	—	—	[52]
Аннотозо-специфичные	бык морская свинка		—	миелиновая оболочка	галактоза, гликофорин, казеин	—	нет	—	[50]
	—	Mас-2	—	—	галактоза	—	—	—	[51]
	—	IE S	глия	—	гексозамины	—	—	—	[32]
	крыса	CSL	нейроны	лазосомы, цитозоль	манноза, маннозо-6-фосфат	нет	нет	1.00	[41]
	крыса	KL	нейроны	плазматическая мембрана	глюкоза метил-глюкоза	нет	нет	13	[42]
	крыса	—	—	мембраны синаптических везикул	сигнальные кислоты	нет	Ca ²⁺	—	[52]
Гепарин-связывающие	крыса мышь бык	—	—	цитозоль	гепарин, N-ацетил-галактозамин	—	нет	—	[53]

Примечание. * Данные отсутствуют.

сходством как между собой, так и с аналогичными лектинами других тканей. Так, лектин мозга человека имеет сильную перекрестную иммунореактивность с лектинами мозга крысы и быка, а также с аналогичными по углеводной специфичности лектинами яйцеклеток амфибий, легких крысы, легких и плаценты человека [9, 27—29], которые, в свою очередь, имеют значительную гомологию первичной последовательности [26, 30]. Все эти лектины проявляют сходные физико-химические свойства: отсутствие зависимости от Ca^{2+} , величину $M_r \approx 15$ кД, способность связывать невосстанавливающие остатки галактозы в β -конфигурации и отсутствие взаимодействия с N-ацетилгалактозаминном. Последнее отличает эти лектины от углеводсвязывающих белков, обнаруженных в Купферовских клетках и имеющих сродство как к галактозе, так и к N-ацетилгалактозамину [31].

Таблица 2

Физико-химические свойства
 β -галактозсвязывающих лектинов мозга

Экстракт мозга	Название лектина	M_r (кД)		ИЭГ	Содержание лектина* %	Ссылки
		гель-филь- тация	ДД- γ -а- электрофре- з			
Цыпленок	—	33	13(15)	4,3	—	[3]
Крыса	BBL-16	32	$16 \pm 0,5$	3,9	0,23	[5]
Бык	BBL	30	$15 \pm 0,5$	3,9	0,13	[2]
Чел. век	H3L-14	—	$11,5 \pm 0,5$	3,9	0,021	[2]

Примечание. * В % от общего количества растворимого белка экстракта.

Морфологическое и субклеточное распределение β -галактозид-специфичных лектинов отражает, по-видимому, особенности функционирования их в мозгу. Эта группа лектинов не является специфичной для какого-либо отдела мозга, хотя их содержание может различаться в зависимости от типа ткани—например, серого и белого вещества [28]. Галактозсвязывающие лектины мозга обнаруживаются как в эмбриональном, так и в постнатальном мозгу на различных стадиях развития [32—34], а также в культуре нервных клеток [27, 35].

Иммуноцитохимические методы выявления локализации показывают, что лектины находятся в волокнах зрелых нейронов, самих нейронах, астроглиальных и периваскулярных клетках и стенках кровеносных сосудов [27, 29, 36]. На субклеточном уровне лектины были обнаружены на внутренней стороне эндоцитозных пузырьков, на аксональных мембранах и в постсинаптической зоне [29], а также во внутриклеточных компартментах, дендритах и телах клеток Пуркинье [36].

Еще ранние исследования показали, что содержание лектинов в экстрактах из мозга зависит от стадии развития [22—24]; в дальнейшем были получены данные о том, что в онтогенезе существенно

меняется клеточная и субклеточная локализация этих лектинов [29, 36]. Было отмечено, что развитие клеток мозга связано со значительной вариацией уровня содержания внутриклеточного и поверхностного β -галактозидспецифичного лектина [34].

Параллельно с изменением содержания лектина происходит изменение экспрессии цитоплазматических и поверхностных гликоконъюгатов лактозной серии [27], что позволяет предполагать об их взаимодействии *in vivo*. О наличии эндогенных рецепторов лектинов свидетельствует и тот факт, что гликопептидная фракция из делипидизированного мозга связывалась с лектинами мозга в 150 раз более эффективно, чем самый эффективный из моносахаридов [32].

По-видимому, именно взаимодействие лектинов с эндогенными комплементарными структурами и определяет выполняемую лектинами физиологическую функцию, остающуюся до сих пор гипотетической и спорной. Из множества существующих гипотез и предположений наиболее обоснованной представляется гипотеза участия β -галактозидспецифичных лектинов в межклеточном узнавании и адгезии на ранних стадиях развития мозга (например, на стадии миграции нейронов). В подтверждение этой гипотезы было показано, что внутриклеточный уровень «растворимого» лектина и адгезивность клеток проявляют сходную зависимость от возраста и ингибируются одними и теми же сахарами [34, 37]. Было высказано предположение, что «растворимый» лектин может секретироваться во внесклеточное пространство и образовывать мостики между отдельными нейробластами или растущими аксонами [29, 34, 36]. Высказанная гипотеза подтверждается также и эффектами, оказываемыми экстрактами мозга на культуру клеток нервной ткани. Экстракт, содержащий лектины, вызывает агрегацию клеток и стимулирует их рост, тогда как экстракт мозга, свободный от лектинов, проявляет только ростстимулирующее действие [35, 38, 39].

Многие исследователи предполагают участие β -галактозидспецифичных лектинов мозга в процессе синаптогенеза путем опосредования узнавания мест прикрепления аксонов [27, 29]. Наличие лектинов в постсинаптической зоне [36], эффект молекул экстрацеллюлярного матрикса (среди которых обнаружены и β -галактозидспецифичные лектины) на синаптогенез [21] и высокое содержание лектинов в субпопуляции сенсорных нейронов [27] служат подтверждением этого предположения. С другой стороны, отсутствие эффекта ингибитора этой группы лектинов—лактозы—на число образующихся синапсов [40] говорит, скорее всего, об отсутствии прямого участия лектинов в процессах синаптогенеза.

На основании данных внутриклеточной локализации лектинов было выдвинуто предположение о том, что лектин может быть возлечен во внутриклеточный транспорт клеточных и внесклеточных составляющих [29]. Кроме того, некоторые исследователи допускают множественность функций лектинов в различных клетках в разное время [29].

В мозжечке крысы было показано наличие двух маннозоспецифичных лектинов—«растворимого» CSL и мембраносвязанного R1 [41, 42]. «Растворимый» лектин экстрагировался из ткани без применения детергентов, хотя и требовал присутствия 2-меркаптоэтанола. При гель-фильтрации в неденатурирующих условиях он имел M_r 1200 кД, тогда как величина M_r субъединиц составляла 31,5 и 33 кД. Это позволило авторам предположить, что молекула лектина существует в виде высокомолекулярного комплекса, который может включать в себя от 20 до 40 субъединиц. Субъединицы различались между собой присутствием дополнительно 14—19 аминокислотных остатков, из которых от 7 до 9 приходится на остаток глицина. При ДДС-Na-электрофорезе было выявлено наличие еще 2 минорных компонентов—с величиной M_r 45 и 50 кД, вероятно, предшественников субъединиц 31,5 и 33 кД.

Изучение свойств очищенного CSL показало, что он связывается с маннозой и маннозо-6-фосфатом, его агглютинирующая активность не зависит от присутствия ЭДТА или ионов двухвалентных металлов [41].

CSL обнаружен в основном в клетках Пуркинье, корзинчатых клетках и нейронах Гольджи, хотя содержится в меньших количествах и в других клетках [43]. На субклеточном уровне CSL локализован в лизосомах и цитозоле, хотя может быть и внеклеточным [41]; секрция внутриклеточного лектина происходит в процессе развития в премиграционной зоне и белом веществе [42].

Мембраносвязанный лектин R1 экстрагировался из ткани только в присутствии тритона X-100. При ДДС-Na-электрофорезе R1 выявлено 2 зоны с величиной M_r 65 и 130 кД. Предполагается, что молекулы с M_r 130 кД представляют собой димер. Анализ величины M_r методом гель-фильтрации дает значение, равное 130 кД [42].

Агглютинирующая активность R1 не зависела от ионов двухвалентных металлов, наиболее эффективные ингибиторы агглютинации— глюкоза и метил-глюкоза. В отличие от CSL, R1 не взаимодействовал с гликозаминогликанами [42]. По своим физико-химическим и иммунологическим свойствам лектин R1 был похож на рецептор маннозосодержащих гликопротеинов из синусоидальных клеток печени [42].

Следует отметить, что белки, сходные с маннозоспецифичными лектинами мозга, были обнаружены также в ретикулоэндоплазмальных клетках крысы (рецептор циркулирующих маннозо-N-ацетилглюкозаминсодержащих гликопротеинов) [44], в печени [45] и седалищном нерве свиньи [46].

R1 был локализован во всех нейронах мозжечка крысы в разные периоды развития, исключая период между 13 и 20 днями постнатального развития. Этот лектин присутствовал также в лизосомах в теле и дендритах клеток Пуркинье [47], мультивезикулярных телах нейронов мозжечкового кортекса и эндотелиальных клетках ЦНС,

однако не был обнаружен в астроцитах глии [47, 48]. Было отмечено, что молекулы R1 могут быть экспрессированы как на обеих сторонах плазматической мембраны, так и лишь на наружной ее стороне [47].

R1 временно экспрессируется на поверхности дендритов клеток Пуркинье, контактируя с гликопротеинами параллельных волокон. После взаимодействия гликопротеинов с R1 в дальнейшем они деградируют [47, 48].

Сравнение свойств CSL и R1 показывает, что несмотря на одинаковую углеводную специфичность, они являются структурно различными молекулами. Оба лектина присутствуют не только в мозжечке, но и в переднем мозгу, хотя и взаимодействуют там с другими гликопротеинами [42].

Вопрос о функциях этих лектинов в мозжечке остается предметом споров и предположений. Вероятно, участие R1 во взаимодействии нейронов в параллельных волокнах и аксонов гранулярных клеток с их мишенями—дендритами клеток Пуркинье в период синаптогенеза [47]. Узнавание лектином специфических гликопротеинов может служить первой стадией формирования контактов [48]. Для CSL предполагается участие в процессах миграции нейробластов и миелинизации, так как он секретируется в период развития в премиграционной зоне и белом веществе [42]. Кроме того, CSL, как считают, ответствен за адгезию клеток как между собой, так и при взаимодействии клетка—субстрат в культуре клеток. Добавление антител к CSL в культуру нервных клеток полностью отделяет клетки от субстрата. Кроме того, при этом нарушается миелиновая оболочка клеток, что подтверждает участие лектинов в процессах миелинизации [49].

Другие лектины мозга

Кроме вышеупомянутых лектинов, в тканях мозга были обнаружены и другие лектины и лектиноподобные вещества, которые при внимательном изучении могут оказаться лектинами, отличными от уже известных. Так, например, имеющие свойства β -галактозидсвязывающих лектинов основной белок миелина [50], антиген Mac-2 [51], мембраноассоциированный белок фракции грубых синапсомных мембран [52] и лектин мембранной фракции мозга мыши [34] могут оказаться как мембраносвязанными формами описанных галактозоспецифичных лектинов, так и новыми лектинами с иными свойствами. Это же касается и белка LETS, который способен агглютинировать бараны эритроциты и связываться с гексозаминами [32].

Бесспорно, отличными от уже упоминавшихся лектинов следует считать обнаруженный в синаптических везикулах лектин со специфичностью к синаловым кислотам и гепаринсвязывающий лектин растворимой фракции гомогената мозга.

Синалоспецифичный мембраносвязанный лектин синаптических везикул был термолабильным, снижал свою активность в присутствии тритона X-100, Нонидета Р-40 и ДОХ-На и мог быть полностью солю-

билигирован только в присутствии ДДС-Na. Его агглютинирующая активность не зависела от ионов двухвалентных металлов, сильно ингибировалась в присутствии N-ацетилнейрамининовой и N-гликолилнейрамининовой кислот. Бычий муцин и фракция гликопептидов из мембран эритроцитов кролика (оба с высоким содержанием сиаловых кислот) также являлись ингибиторами, тогда как из всех исследованных других углеводов только N-ацетилманнозамин слабо ингибировал агглютинирующую активность лектина [52].

Предположения, высказанные авторами относительно физиологических функций этого лектина, касаются опосредования слияния везикул с клеточной мембраной, взаимодействия везикул с цитоскелетом и/или рециклизации везикул.

В экстрактах из мозга крыс были обнаружены растворимые лектины, связывающие N-ацетилгалактозамин и гепарин, которые, по мнению авторов, очень отличаются от β -галактозилспецифичных лектинов, выделенных из того же гомогената [52]. Эти лектины способны агглютинировать обработанные этанолом эритроциты, что характерно для гепаринсвязывающих лектинов, обнаруженных в других тканях [54]. Было высказано предположение о взаимосвязи между гепаринсвязывающими лектинами и фактором роста из нервной ткани, основывающееся на близости величин их M_r и сходстве методов выделения этих веществ на гепарин-агарозе [53]. Важно заметить, что возможное взаимодействие гепаринсвязывающих лектинов с различными гликозаминогликанами предполагает важную роль лектинов в организации внеклеточного матрикса и/или взаимодействие с ним нервных клеток.

Рецепторы лектинов

Понять в полной мере закономерности функционирования лектинов можно только тогда, когда они будут рассматриваться не как изолированная группа белков с экзотическими свойствами, а как часть сложной системы взаимодействующих молекул. Это выдвигает на первый план задачу изучения эндогенных рецепторов лектинов и количественных характеристик взаимодействия лектин—рецептор.

Изучение гликоконъюгатов срезов мозга методом гисто- и цитохимии показало, что в мозгу присутствуют многие углеводы, способные вступать во взаимодействие с экзогенными лектинами [55—57]. Главными сахаридными остатками являлись остатки α -D-маннозы/ α -D-глюкозы и α - и β -аномеров галактозы [58]. Кроме того, в мозгу была обнаружена высокая концентрация сиалированных галактозилгликопротеинов, сосуществующих с гликозаминогликанами [59]. Эти факты хорошо согласуются с углеводной специфичностью описанных выше лектинов мозга.

Попытки обнаружения потенциальных рецепторов мозга (в первую очередь гликопротеинов), предпринятые аффинными методами с использованием растительных лектинов показали, что целая серия

гликопротеинов мозга имеет терминальные сахаридные остатки, соответствующие углеводной специфичности эндогенных лектинов [57, 60]. Так, галактозусодержащие гликопротеины мозга насчитывают более 10 фракций по данным ДДС-Na-электрофореза [61, 62], а гликопротеинов с остатками маннозы/глюкозы—не менее 23 [60, 62, 63]; однако подробно охарактеризованы из них очень немногие [64]. Недавно обнаруженный в мозгу протеогликан, содержащий гепаринсульфат, может являться рецептором гепаринсвязывающих лектинов [65].

Кроме гликопротеинов эндогенными рецепторами лектинов в клетке могут являться и другие гликоконъюгаты, в частности гликолипиды. Они могут взаимодействовать с лектинподобными белками на поверхности клеток [66, 67]. Предполагается, что это взаимодействие оказывает влияние на процессы адгезии и участвует в узнавании нервных клеток [68].

Основной вопрос, возникающий при изучении эндогенных рецепторов в ткани мозга,—это вопрос о том, какие из обнаруженных гликоконъюгатов в действительности являются рецепторами и взаимодействуют с лектином *in vivo*. Уже отмечалось, что не все гликаны, содержащие соответствующие углеводные остатки, способны взаимодействовать с эндогенными лектинами [43]. Более того, строгая компартиментализация молекул в клетке может препятствовать взаимодействию лектина—гликоконъюгат и поэтому при проведении подобных исследований необходимо придавать первостепенное значение доказательству взаимодействия лектина с его рецептором *in vivo*.

Заключение

Обобщая имеющиеся к настоящему времени данные об углеводсвязывающих белках мозга и их эндогенных рецепторах, можно сформулировать несколько выводов.

1. В тканях мозга одновременно присутствует несколько лектинов различной углеводной специфичности.

2. Лектины могут быть как «растворимыми», так и мембраносвязанными. Так называемые «растворимые» лектины, по-видимому, не являются цитозольными, они ассоциированы с какими-либо клеточными структурами, так как требуют для солиubilизации присутствия 2-меркаптоэтанола. Практически все лектины мозга находятся в связанном с комплементарными структурами состоянии, о чем свидетельствует необходимость присутствия углеводных гаптенов в средах гомотенизации при выделении лектинов.

3. В некоторых случаях в мозгу могут присутствовать одновременно как «растворимые», так и мембраносвязанные формы лектинов, обладающие сходной углеводной специфичностью. Несмотря на это сходство, лектины имеют различные свойства и структуру и, по-видимому, связывают различные гликоконъюгаты.

4. Экспрессия лектинов может регулироваться в течение онтоге-

неза; наличие и распределение лектинов зависят от стадии развития организма.

5. Лектины, обнаруженные в мозгу, не являются специфичными для каких-либо субклеточных структур, групп клеток или отделов мозга. Более того, они не проявляют ткане-, орган- или видоспецифичности. Так, β -галактозидспецифичные лектины позвоночных очень сходны по структуре и свойствам независимо от источника выделения.

6. В мозгу присутствуют эндогенные рецепторы лектинов, причем изменения в характере экспрессии лектинов и их рецепторов в процессе онтогенеза могут отражать специализацию внутри этих обширных групп молекул в соответствии с выполняемой в настоящий момент функцией.

7. Функции лектинов, по-видимому, обуславливаются взаимодействием их с эндогенными рецепторами и могут быть связаны как с передачей информации, так и с прямым участием в метаболических процессах.

Недостаточность наших знаний о лектинах не позволяет воссоздать более или менее цельную картину функционирования этой группы белков. Многие явления предостоят еще подробно изучать с тем, чтобы дать ответы в первую очередь на вопросы о месте и роли лектинов в жизнедеятельности организма в целом и ЦНС в частности. Так, высокая гомологичность β -галактозидспецифичных лектинов в различных тканях и даже видах животных, далеко отстоящих друг от друга в филогенетическом отношении, может свидетельствовать либо о выполнении лектинами какой-либо консервативной функции, присущей многим (если не всем) позвоночным, либо о том, что специфичность взаимодействия лектин-рецептор обуславливается наличием в клетке того или иного рецептора. В этом случае выполняемая лектином функция будет определяться экспрессией комплементарного лиганда, обуславливающего высокую специфичность и направленность взаимодействия. Подобная схема может лежать в основе функционирования всех углеводсвязывающих белков (лектинов) не только животных, но и других живых организмов.

Для создания цельной картины функционирования лектинов в мозгу млекопитающих предостоят еще накопить значительный объем информации. В этом отношении наиболее перспективными нам представляются следующие направления изучения лектинов мозга:

а) установление наличия лектинов с различной углеводной специфичностью в отделах мозга (в том числе лектинов, чья активность зависит от присутствия ионов кальция—наличие таких лектинов продемонстрировано для других тканей животных [69]);

б) изучение локализации лектинов в норме и при патологии (а также в онтогенезе); локализация и ориентация лектинов на мембранах и других клеточных структурах, например, цитоскелете;

в) изучение эндогенных рецепторов лектинов—не только гликопротеинов, но и других гликоконъюгатов;

г) изучение взаимодействия лектин—рецептор *in vitro* и *in vivo*.
 Нам представляется, что дальнейшие исследования в этих направлениях будут способствовать развитию и расширению наших представлений о лектинах и их роли в жизнедеятельности организма.

THE BRAIN LECTINS: CHARACTERISTIC, FUNCTIONS, RECEPTORS

LEPEKHIN E. A., DOLJENKO M. I., BEREZIN V. A.

Dnepropetrovsk State University

The modern data about carbohydrate-binding brain proteins and their endogenous receptor are summarized in present report. The properties and cellular and subcellular localization of lectins as well, as that of their probable receptors during ontogenesis have been considered in detail. The hypotheses suggested by various authors concerning the possible role of the carbohydrate-binding proteins in the processes of information transmission through cellular membranes and in the processes of the formation and functioning of tissue and cell organelles have been analyzed.

The suggestions are brought about the level of specificity at the lectin-receptor interaction and about the reasons of absence of the lectins organ—and tissue specificity. The most important (by authors opinion) directions of the investigation of brain lectins and their receptors are specified.

ЛИТЕРАТУРА

1. Radmacher T. W., Parekh R. B., Dwek R. A. Ann. Rev. Biochem., v. 57, p. 785—838, 1988.
2. Baronbes S. Trends Biochem. Sci., v. 13, p. 480—482, 1988.
3. Franz H., Ziska P., Mohr J. Acta histochem., v. 71, p. 19—21, 1982.
4. Goldstein I. I., Huges C. R., Monsigny M., Osawa T., Sharon N. Nature (London), v. 285, p. 66, 1980.
5. Kocourek J., Horejsi V.—In: Lectins: Biology, Biochemistry. Clinical Biochemistry. Walter de Gruyter, Berlin. v. 3, p. 3—6, 1983.
6. Sharon N.—In: Glycoconjugate research, v. 1, p. 459—91, New York, Acad. Press, 1979.
7. Lis H., Sharon N. Ann. Rev. Biochem., v. 55, p. 35—67, 1986.
8. Barondes S. H., Gitt M. A., Leffler H., Cooper N. W. Biochemie, v. 70, p. 1627—1632, 1988.
9. Hirabayashi J., Oda Y., Oohara T., Yamagata T., Kasai K. Biochim. et biophys. acta, v. 916, p. 321—327, 1987.
10. Leffler H., Masiarz F. R., Barondes S. H. Biochemistry, v. 23, p. 9222—9229, 1989.
11. Ashwell G., Harfold J. Ann. Rev. Biochem., v. 51, p. 531—554, 1982.
12. Barondes S. H. Science, v. 223, N 4642, p. 1259—1264, 1984.
13. Sharon N., Lis H. Science, v. 246, p. 227—234, 1989.
14. Feizi T., Childs R. A. Nature (London), v. 329, p. 678, 1987.

15. Frizi T. *Biochem. Soc. Trans.*, v. 16, p. 930-934, 1988.
16. Di Benedetto C., Corsi P., Gennarini G., Vilela F. In: *Multidisciplinary Approach to Brain Development*, v. 9, p. 57-61, Amsterdam, Elsevier, 1980.
17. Falcetti M. J., Gerhart T. G., Myers T. G., Drews L. R. *Brain Res.*, v. 415, p. 30-39, 1987.
18. Estruch R., Damjanov J. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, v. 11, p. 739-75, 1986.
19. Bhat N. R., Waechter C. J., J. *Neurochem.*, v. 5, p. 375-384, 1988.
20. Campagnoni A. T. J. *Neurochem.*, v. 17, p. 1-4, 1983.
21. Sanes J. R. *Ann. Rev. Neurosci.*, v. 12, p. 49-76, 1989.
22. Kohler D., Larondes S. H. *Dev. Biol.*, v. 60, p. 325-330, 1977.
23. Kohler D., Beyer E. C., Barondes S. H. *Dev. Biol.*, v. 61, p. 245-271, 1978.
24. Simpson D. L., Thorne D. R. *Nature (London)*, v. 266, N 5669, p. 367-369, 1977.
25. Caron M., Joubert R., Bladier D. *Biochim. et biophys. acta*, v. 925, p. 290-296, 1987.
26. Gitt M. A., Barondes S. H. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, v. 83, p. 7603-7607, 1986.
27. Regan I. J., Dodd J., Barondes S. H., Jessell T. M. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, v. 83, p. 2248-2252, 1986.
28. Bladier D., Joubert R., Avellana-Adalat V., Kemny J.-L., Doinel C., Amouroux J., Caron M. *Arch. Biochem. Biophys.*, v. 269, p. 433-439, 1989.
29. Joubert R., Kächler S., Zanetta J.-P., Bladier D., Avellana-Adalat V., Caron M., Doinel Ch., Vincendon G. *Dev. Neurosci.*, v. 11, p. 397-413, 1989.
30. Parouat P., Levi G., Teichberg V. I., Strosberg A. D. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, v. 84, p. 6345-6349, 1987.
31. Roos P. H., Hartman H.-J., Schlepper-Schäfer J., Kolb H., Kolb-Bachofen V. *Biochim. et biophys. acta*, v. 847, p. 115-121, 1985.
32. Simpson D. L., Thorne D., Loh H. *Life Science*, v. 22, p. 727-748, 1978.
33. Joubert R., Caron M., Deugnier M. A., Bisconte J. C. In: *Marker Protein in Inflammation*, (eds. J. Bienvenu, J. A. Grimaud, C. Laurent), v. 3, p. 667-672, Berlin, Walter de Gruyter, 1986.
34. Joubert R., Caron M., Bladier D. *Cell Mol. Biol.*, v. 34, p. 79-87, 1989.
35. Joubert R., Caron M., Deugnier M. A., Rioux F., Sensenbrenner M., Bisconte J. C. *Cell Mol. Biol.*, v. 31, p. 131-138, 1985.
36. Kächler S., Joubert R., Avellana-Adalat V., Caron M., Bladier D., Vincendon G., Zanetta J.-P. *Dev. Neurosci.*, v. 11, p. 414-427, 1989.
37. Joubert R., Caron M., Bladier D. *Dev. Brain Res.*, v. 35, p. 146-150, 1987.
38. Joubert R., Caron M., Deugnier M. A., Bisconte J. C. In: *Lectins: Biology, Biochemistry, Clinical Biochemistry*, (eds. T. C. Bog-Hansen, E. van Driessche), v. 5, p. 213-219, Berlin, Walter de Gruyter, 1986.
39. Pettman B., Delaunoy J. P., Devilliers G., Sensenbrenner M. *Dev. Biol.*, v. 75, p. 278-287, 1980.
40. Eisenbarth G. S., Ruffolo R. R., Walsh F. C. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, v. 83, p. 1246-1252, 1978.
41. Zanetta J. P., Meyer A., Kächler S., Vincendon G. J. *Neurochem.*, v. 49, p. 1250-1257, 1987.
42. Murschal P., Reeber A., Neeser J.-R., Vincendon G., Zanetta J.-P. *Biochimie*, v. 71, p. 645-653, 1989.
43. Zanetta J.-P., Reeber A., Döntenwill M., Vincendon G. J. *Neurochem.*, v. 42, p. 334-339, 1984.
44. Maynard Y., Baenziger J. U. J. *Biol. Chem.*, v. 257, p. 3788-3794, 1982.
45. Zanetta J.-P., Bingen A., Döntenwill-Kieffer M., Reeber A., Vincendon G. *Cell Mol. Biol.*, v. 33, p. 423-434, 1987.
46. Gabius H. J., Kohuke B., Hellmann T. J. *Neurochem.*, v. 54, p. 334-345, 1988.
47. Döntenwill M., Roussel G., Zanetta J.-P. *Dev. Brain Res.*, v. 17, p. 245-252, 1985.

48. Zanetta J.-P., Dantenwill M., Reeber A., Vincendon G. In: *Glia-Neuronal Communication in Development and Regeneration* (eds. H. Althaus, W. Selfert), p. 92-104, Berlin, Springer-Verlag, 1987.
49. Küchler S., Fressinand C., Sariete L., Vincendon G., Zanetta J.-P. *Dev. Neurosci.*, v. 10, p. 199-212, 1988.
50. Ikeda K., Yamamoto T. *Brain Res.*, v. 29, p. 10-108, 1985.
51. Cheragie B. J., Weiner S. J., Palfai S. J. *Exp. Med.*, v. 170, p. 1959-1972, 1989.
52. Popoli M., Mengano A. *Neurochem. Res.*, v. 13, p. 61-67, 1988.
53. Joubert R., Caron M., Badiet D. *Comp. Biochem. Physiol.*, v. 85B, p. 89-863, 1986.
54. Ceri H., Kohler D., Barondz S. H. J. *Biol. Chem.*, v. 256, p. 390-394, 1981.
55. Estrush R., Damjanov I. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, v. 110, p. 730-735, 1986.
56. Hart C. E., Wood J. G. J. *Comp. Neurol.*, v. 239, p. 155-162, 1985.
57. Davidsson P., Karlsson B., Stennerholm L. *Brain Res.*, v. 412, p. 254-260, 1987.
58. Faehi M. J., Gerhart D. Z., Myers T. G., Drewes L. R. *Brain Res.*, v. 415, p. 30-39, 1987.
59. Brückner G., Müller L., Wolfwaber L., Samleben R., Biesold D. J. *Hirnforsch.*, v. 25, p. 615-634, 1985.
60. Webb M., Gallo V., Schneider A., Baas R. *Int. J. Dev. Neurosci.*, v. 3, p. 199-203, 1985.
61. Березин В. А., Руденко О. А., Бойко Н. Н., Гайдар Л. Н., Лепехин Е. А. *Укр. биохим. журн.*, т. 60, № 6, с. 9-14, 1988.
62. Berezin V. A., Shevchenko G. M., Rudenko O. A. 10th Int. Lecture Meeting, July 3-8, Prague, 1988.
63. Березин В. А., Шевченко Г. М., Гайдар Л. Н., Зубань Т. И., Азаркина В. В. *Биохимия*, т. 53, с. 1755-1763, 1988.
64. Meeda N., Nukobe M., Nakahira K., Mikoshiba K. J. *Neurochem.*, v. 51, p. 1721-1730, 1988.
65. Ripellino J. A., Aargolis R. U. J. *Neurochem.*, v. 52, p. 807-812, 1989.
66. Drickamer K. *Bohem. Soc. Trans.*, v. 17, p. 13-15, 1989.

Поступила 12. VII. 1990