

ОБЗОРЫ

УДК 547.952 : 612.822.1

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ ГАНГЛИОЗИДОВ

Аврова Н. Ф.

*Институт эволюционной физиологии и
биохимии им. П. М. Сеченова АН СССР, Ленинград*

Ганглиозиды являются характерными компонентами мембран клеток вторичноротых животных (позвоночных и иглокожих). У позвоночных основным местом их локализации является нервная ткань. Быстрое развитие инструментальных методов анализа позволило в последние годы установить структуру десятков новых форм этих соединений, обогатило представления о структурном многообразии ганглиозидов. Установлено, что у позвоночных значительная часть этих соединений имеет в своем составе щелоче-лабильные (0)-ацильные группировки, выявлены ганглиозиды с длинной и разветвленной углеводной цепью. Для ганглиозидов иглокожих характерно нахождение остатков сиаловых кислот внутри цепи — сульфопроизводные сиаловых кислот. Блочность в структурной организации ганглиозидов удается проследить лишь в пределах одного и того же типа (у позвоночных).

По современным представлениям, ганглиозиды обладают нейритогенными и нейротрофическими свойствами, во многом определяют процессы межклеточного взаимодействия, дифференцировки клеток (особенно нервных), им свойственны адаптационные функции. Показано, что ганглиозиды являются рецепторами некоторых токсинов и вирусов, вопрос о том, входят ли они в состав рецепторов гормонов является спорным. Введение животным ганглиозидов с поврежденной НС способствует нормализации обмена веществ и улучшению поведенческих реакций. Изучение связанных со злокачественными опухолями антигенов ганглиозидной природы с помощью моноклональных антител открывает перспективы диагностики и, возможно, терапии ряда форм рака.

• • •

Ганглиозиды представляют собой гликосфинголипиды, содержащие сиаловые кислоты, чаще всего НейАц или НейГли. Они являются самыми сложными липидами животных, характерными компонентами клеточных мембран позвоночных и иглокожих.

В последние годы интерес к этим соединениям неуклонно растет. За рубежом регулярно проводятся симпозиумы, посвященные различным аспектам изучения ганглиозидов, много внимания уделяется результатам исследования структуры и функциональной роли ганглиозидов и на международных нейрохимических съездах. В последние годы показано, что ганглиозиды обладают нейротрофическим и нейритогенным действием и способны оказывать лечебный эффект при их введении людям в качестве лекарственных веществ при периферических нейропатиях и некоторых других заболеваниях [1—5].

Среди выявленных к настоящему времени антигенов, связанных

Сокращения: гал—галактоза, глюк—глюкоза, глюкНац—N-ацетилглюкозамин, галНац—N-ацетилгалактозамин, НейАц—N-ацетилнейраминная кислота, НейГли—N-гликолилейраминная кислота, араб—арабиноза, мани—манноза.

с различными формами злокачественных опухолей, многие являются ганглиозидами, что также способствует повышенному интересу к этим соединениям [6, 7].

Непосредственное участие ганглиозидов в процессах межклеточного взаимодействия и рецепции постулировалось уже давно. В процессе поступательного развития научной мысли в некоторых случаях происходит пересмотр сложившихся представлений, острые дискуссии между представителями различных научных школ, что особенно ярко проявляется в исследованиях роли ганглиозидов в процессах рецепции биологически активных веществ.



Рис. 1. Строение гликофинголипидов позвоночных [9]

Бурное развитие инструментальных методов анализа, прежде всего жидкостной хроматографии высокого разрешения, ЯМР-спектроскопии, новых методов масс-спектрометрического анализа, позволило идентифицировать новые формы этих соединений, расшифровать структуру минорных фракций ганглиозидов.

Целью настоящей работы является освещение современных представлений о структурном многообразии и функциональной роли ганглиозидов.

Распространение и структура ганглиозидов

Ганглиозиды являются характерными компонентами мембран клеток вторичноротых животных (позвоночных и иглокожих), но не входят, по-видимому, в состав мембран клеток представителей других типов многоклеточных животных. Полученные нами данные [8] об отсутствии ганглиозидов в ганглиях кальмара и краба, представителей высокоорганизованных беспозвоночных согласуются с данными других авторов [9—11]. При изучении нервной ткани членистоногих недавно показано, что кислые гликофинголипиды у них имеют в своем составе вместо сиаловых кислот остатки других кислот [11].

Не выявлены ганглиозиды и у высших растений, грибов и водорослей, но они встречаются у некоторых патогенных бактерий, вирусов и простейших [12, 13].

Интересно проанализировать вопрос о том, можно ли выделить в составе ганглиозидов структурные блоки, как это удастся сделать при анализе строения соединений белковой природы. При всем огромном многообразии их форм ганглиозиды позвоночных могут быть сведены по строению к нескольким основным типам, при этом в составе различных

ганглиозидов данного типа присутствуют одни и те же моносахаридные последовательности, которые можно назвать блоками (рис. 1). Следует отметить, что еще лет 10 назад считалось, что сиаловые кислоты могут быть присоединены лишь к углеводным цепям ганглио- и неолacto- серии. При этом установлено, что ганглиозиды ганглио-серии преобладают в мозгу позвоночных, а неолacto- и другие серии — в экстракневральных органах (рис. 1). Однако в настоящее время показано исключительно большое разнообразие строения ганглиозидов и характера связи сиаловых кислот с олигосахаридной цепью.

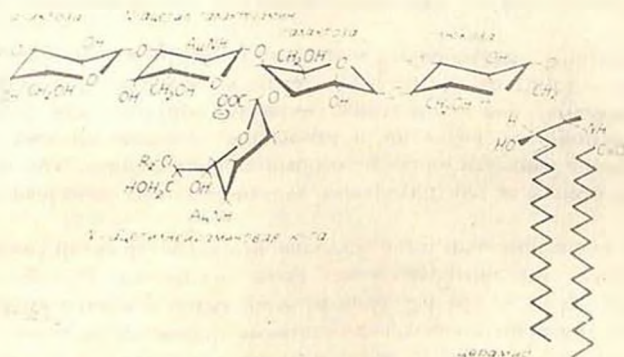


Рис. 2. Структура ганглиозида GM1 (основного моносиалоганглиозида мозга млекопитающих)

На рис. 2 представлено строение основного моносиалоганглиозида мозга млекопитающих — GM1. По номенклатуре Svennerholm [9] буква G означает ганглиозид ганглио-серии, буква M употребляется для обозначения моносиалоганглиозидов, D — для дисиало, T — трисиало, Q — тетрасиалоганглиозидов. Цифра 1 употребляется для обозначения ганглиозидов с четырьмя остатками гексоз, 2 — с тремя остатками, а 3 — с лактозильной (дисахаридной) группировкой.

В положении R₁ и R₂ у ганглиозида GM1 находятся атомы водорода. Если один из этих радикалов заменить на остаток сиаловой кислоты, то получим структурные формулы основных дисиалоганглиозидов GD1b и GD1a мозга млекопитающих, у основного трисиалоганглиозида GT1b 2 остатка сиаловых кислот связаны с внутренней галактозой, а 1 — с терминальной.

Для мозга низших позвоночных характерно высокое содержание тетра- и пентасиалоганглиозидов (с 4 и 5 остатками сиаловых кислот) [14, 15]. Кроме того, в настоящее время в мозгу рыб и эмбрионов птиц найдены гекса- и даже гептасиалоганглиозиды, которые представляют собой минорные фракции [16, 17].

В ганглиозидах неолacto-серии, характерных для большинства экстракневральных тканей и органов и присутствующих в нервной ткани как минорные компоненты, вместо галNaц в углеводной цепи находится

глюкНац и имеют место отличия в характере связи отдельных углеводных компонентов от ганглиозидов ганглио-серии (галβ1-4 глюкНацβ1-3 галβ1-4 глюк-церамид).

В настоящее время показано, что ганглиозиды могут иметь в своей основе и углеводную цепь глобо-серии (рис. 1). Из мышц цыпленка выделен и детально охарактеризован ганглиозид, к керамиду которого присоединена углеводная цепь из последовательно присоединенных остатков β-глюкозы, β-галактозы, α-галактозы, β-N-ацетилгалактозамина [18]. Сходные по строению ганглиозиды выделены и из других тканей млекопитающих и птиц [19]. α-Галактоза найдена и в составе ганглиозидов лягушки [20].

Описаны ганглиозиды, имеющие углеводную цепь лакто-серии. В отличие от ганглиозидов неолакто-серии, характерных для тканей взрослого организма, они характерны, главным образом, для ранних этапов онтогенетического развития, в мекониуме человека моносиалоганглиозид лакто-серии является одним из основных гликолипидов. Эти же ганглиозиды характерны и для различных злокачественных образований человека [7].

В последние годы было показано, что характер связи сиаловых кислот в молекуле ганглиозидов может быть различным. Это было показано, главным образом, при изучении нервной ткани и клеток крови. Сиаловые кислоты могут быть связаны с остатками галактозы не только по 3-му, но и по 6-му атому углерода, могут находиться в положениях, ранее казавшихся неприемлемыми (например, ганглиозиды GM1b, GT1a) [21—23]. Сиаловые кислоты могут быть связаны не только с галактозой, но и с N-ацетилглюкозамином и N-ацетилгалактозамином, причем могут находиться в различном положении при связи с этими остатками [24, 25]. В составе не только опухолей, для которых они особенно характерны, но и нормальных тканей млекопитающих, в том числе ткани мозга, показано наличие ганглиозидов, содержащих фукозу [26—28].

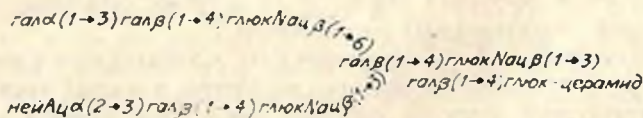


Рис. 3. Строение одного из ганглиозидов эритроцитов быка [87].

Но особенно представления о структурном многообразии ганглиозидов расширились благодаря тому, что было установлено наличие гликолипидов с длинной углеводной цепью и щелоче-лабильных соединений.

На рис. 3 представлена структура одного из ганглиозидов эритроцитов с 10 углеводными остатками. Повторяющаяся углеводная последовательность из димеров характерна для многих гликоконъюгатов, в том числе гликолипидов. Входит эта последовательность и в состав так называемых

макрогликолипидов, содержащих до 59 остатков углеводов в своей молекуле. В терминальном положении некоторых из этих гликолипидов (но не всех) обнаружена сиаловая кислота [29, 30]. Отщепление сиаловых кислот от молекул сложных гликолипидов в ряде случаев демаскирует углеводные последовательности, определяющие групповые свойства крови.

Щелоче-лабильные ганглиозиды представляют собой гликолипиды, имеющие в своем составе О-ацильные производные сиаловых кислот, либо лактонные формы ганглиозидов. Выявлено свыше 20 различных О-замещенных производных НейАц и НейГли, большинство из которых является щелоче-лабильным [13]. Некоторые из них приведены в табл. 1. Большая часть этих соединений обнаружена в составе нервной ткани. Их содержание в мозгу млекопитающих не превышает 20—30% от суммарного содержания ганглиозидов [31]. Наиболее часто встречаются ганглиозиды, имеющие в своем составе 9-О-ацетильное производное сиаловой кислоты [32]. Содержание щелоче-лабильных ганглиозидов в мозгу низших позвоночных, по-видимому, значительно выше [15]. Наиболее высоко оно в мозгу миноги, представителя круглоротых, самого примитивного класса позвоночных; у этого вида на долю щелоче-лабильных ганглиозидов приходится около 90% сиаловой кислоты ганглиозидов [33]. Показано, что это не лактоны. В мозгу рыб содержание щелоче-лабильных ганглиозидов ниже, чем в мозгу миног, но выше, чем в мозгу млекопитающих [15].

Таблица 1

Сиаловые кислоты, встречающиеся в природе [13]

Сиаловые кислоты	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
N-ацетилнейраминная кислота	H	ацетил	H	H	H
N-ацетил-4-0-ацетилнейраминная кислота	ацетил	ацетил	H	H	H
N-ацетил-9-0-ацетилнейраминная кислота	H	ацетил	H	H	ацетил
N-ацетил-7,9-ди-0-ацетилнейраминная кислота	H	ацетил	ацетил	H	ацетил
N-ацетил-7,8,9-три-0-ацетилнейраминная кислота	H	ацетил	ацетил	ацетил	ацетил
N-ацетил-9-0-L-лактилнейраминная кислота	H	ацетил	H	H	лактил
N-ацетил-8-0-сульфонейраминная кислота	H	ацетил	H	сульфат	H
N-ацетил-8-0-метилнейраминная кислота	H	ацетил	H	метил	H
N-гликолилнейраминная кислота	H	гликолил	H	H	H
N-гликолил-4-0-ацетилнейраминная кислота	ацетил	гликолил	H	H	H
N-гликолил-9-0-ацетилнейраминная кислота	H	гликолил	H	H	ацетил
N-гликолил-7,8,9-три-0-ацетилнейраминная кислота	H	гликолил	ацетил	ацетил	ацетил
N-гликолил-8-0-метилнейраминная кислота	H	гликолил	H	метил	H
N-гликолил-8-0-сульфонейраминная кислота	H	гликолил	H	сульфат	H

Подводя итог сказанному, следует отметить, что, несмотря на все многообразие строения ганглиозидов позвоночных, можно выделить блоки

в их структурной организации — это прежде всего ганглиотетраозильные, неолакто-, лакто- и глоботетраозильные последовательности.

Очевидно, эти структурные блоки можно рассматривать и как функциональные блоки. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что для выполнения нервными клетками своих функций в их составе должны присутствовать ганглиозиды ганглио-серии, характерные для всех позвоночных — от миног до млекопитающих. Так, например, по данным Cannel и соавт. [34], способность клеточных линий нейробластомы к дифференцировке коррелирует с содержанием в этих клетках эндогенных ганглиозидов с ганглиотетраозильной углеводной цепью, но не с суммарным содержанием ганглиозидов. Ранее было показано, что способностью к синаптогенезу обладают в культуре ткани преимущественно те клетки, которые содержат заметные количества полисиалоганглиозидов этой же ганглио-серии. Ганглиозиды неолакто-серии обладают, очевидно, другими функциональными особенностями.

Интересно проанализировать, характерны ли структурные и функциональные блоки для ганглиозидов иглокожих. Следует отметить, что при изучении их строения использовались липидные экстракты из целого организма, гонад, гепатопанкреаса, кишечника, но не из нервной ткани, что связано с трудностями ее выделения. В табл. 2 представлено строение некоторых ганглиозидов морских ежей, звезд и офиуры. Как видно, углеводные цепи ни ганглио-, ни неолакто-, ни лакто-, ни глобо-серии в составе ганглиозидов иглокожих не выявлены. В ганглиозидах морских звезд с церамидом, как и у позвоночных, связан лактозильный остаток (дисахарид, состоящий из глюкозы и галактозы), однако в изученных ганглиозидах морских ежей и офиур этого не наблюдается. У морских звезд третий и последующие остатки в молекуле ганглиозидов отличаются от тех, которые свойственны углеводным цепям позвоночных. Для представителей различных систематических групп иглокожих характерно наличие сиаловых кислот внутри цепи. В составе ганглиозидов морских звезд найдена арабиноза, для морских ежей характерны ганглиозиды, имеющие в своем составе лишь глюкозу и сиаловые кислоты, часто встречаются сульфопроизводные сиаловых кислот [35—40]. Ганглиозиды иглокожих пока менее изучены, чем ганглиозиды позвоночных, что затрудняет обобщение имеющихся данных.

Для состава церамидной части молекулы ганглиозидов экстрактивных органов млекопитающих характерно преобладание насыщенных и моноеновых кислот с 16-22 атомами углерода и сфингозиновых оснований с 18 атомами углерода. В мозгу млекопитающих преобладают ганглиозиды со стеариновой кислотой, содержащие в своем составе C_{18} и C_{20} - сфингозины. Иной состав церамидной части молекулы ганглиозидов характерен для нервной ткани низших позвоночных [14,15,41]. Долгое время считалось, что для ганглиозидов характерны лишь насыщенные и моноеновые жирные кислоты. Нами впервые с помощью методов ГЖХ и масс-спектрометрии получены доказательства того, что в состав ганглиозидов могут входить полиеновые жирные кислоты. Так, в мозгу некоторых холодноводных рыб на их долю приходится до 30% от суммы жирных кислот [41].

Для состава церамидной части ганглиозидов многих видов иглокожих

характерно наличие высоких концентраций, даже преобладание гидроксигирных кислот и фитосфингозинов [36—38] и др., тогда как у позвоночных они, как правило, отсутствуют в составе ганглиозидов или присутствуют в ничтожных следовых количествах.

Таблица 2

Строение некоторых ганглиозидов иглокожих

Ганглиозиды	Вид животного, орган	Литературный источник
Ней Гли(α2 → 6) Глюк(β1 → 8) Ней Гли(α2 → 6) Глюк β1 — перамид	Морской еж <i>Strongylocentrotus intermedius</i> гонады	[36]
Ней Гли(α2 → 8) Ней Гли(α2 → 6, Глюк(β1 → 6) Глюк β1 — перамид	Морской еж <i>Echinarachnius parma</i> гонады	[37]
8 Сульфат-Ней Ан(α2 → 6) Глюк β1 — перамид	Морской еж <i>Asterina pectinifera</i>	[40]
Араб(β1 → 6) Гал(β1 → 4) Ней Гли(α2 → 3) Гал(β1 → 4) Глюк β1 — перамид	Морская звезда <i>Patiria pectinifera</i> гепатопанкреас	[35]

Ганглиозиды иглокожих обладают не только отличным от характерного для позвоночных строением, но, по-видимому, и иной функциональной ролью. Как известно, у млекопитающих и других позвоночных содержание ганглиозидов в нервной ткани на 1—3 порядка выше, чем в других тканях и органах. Мы поставили перед собой задачу определить концентрацию и состав ганглиозидов в нервной и других тканях у одного из представителей иглокожих — морского ежа *Strongylocentrotus intermedius*. Для проведения этой работы пришлось отпрепарировать ганглии у 600 морских ежей. Оказалось, что у этого вида животных содержание ганглиозидов в нервной ткани достоверно не отличается от их содержания в кишечнике и значительно ниже, чем в гонадах [42]. Согласно результатам исследования Бузникова и соавт. [43], ганглиозиды локализованы на поверхности половых клеток у иглокожих и выполняют функции нейтрализации эмбриотоксических веществ, причем при увеличении концентрации половых клеток в морской воде их концентрация на поверхности клеток снижается [43]. По-видимому, с этими функциями связана их высокая концентрация в гонадах и половых клетках иглокожих.

Большой интерес представляет выяснение вопроса о том, что же заменяет такие функционально важные соединения, как ганглиозиды, у представителей других типов животных, особенно имеющих высокоразвитую НС, таких как членистоногие или головоногие моллюски. При изучении членистоногих было показано, что для них характерны кислые гликолипиды, содержащие в своем составе терминальные остатки глюкуроновых кислот и один или несколько сульфатных остатков, присоединенных

к углеводным цепям следующего строения — гал-гал - Нац-гал, Нац-манн-глюк-церамид и гал-гал Нац-глюк Нац-манн-глюк-церамид [11].

Подводя итог сказанному о строении ганглиозидов клеточных мембран животных, следует отметить, что на основании результатов сравнительных исследований этих соединений труднее выделить блоки в их структурной организации, чем при изучении белков. Это удастся сделать лишь в пределах одного типа животных.

Роль ганглиозидов в процессах межклеточного взаимодействия

Участие ганглиозидов в процессах межклеточного взаимодействия и дифференцировки клеток постулировалось давно. Во многих работах было показано увеличение скорости синтеза GD1a или других сложных ганглиозидов при установлении межклеточных контактов и увеличении плотности клеток в культуре. Оно является одним из проявлений так называемого «гликолипидного ответа». В трансформированных клетках этот эффект, как правило, не выражен [27, 28, 44, 45].

Согласно модели межклеточного взаимодействия, предложенной Накомоги, контактное торможение клеточного роста и размножения в значительной мере определяется специфическим взаимодействием белков клеточной поверхности (эктопротеинов) с ганглиозидами и другими гликоконъюгатами соседних клеток, имеющими комплементарные углеводные последовательности [27, 45]. Изменение состава гликолипидов (или гликопротеинов), происходящее при злокачественной трансформации клеток, нарушает эту комплементарность.

Результаты исследований последних лет не противоречат этой гипотезе. Значительные изменения претерпевают процессы углевод-белковых взаимодействий в ходе эмбрионального и раннего постнатального развития органов и тканей. В многочисленных исследованиях показано изменение на определенных этапах развития органов гликолипидов, гликопротеинов и лектинов клеточной поверхности [46—48].

Наиболее богатая информация получена в настоящее время о роли в процессах межклеточного взаимодействия гликопротеинов клеточной адгезии, обладающих гомофильным сродством друг к другу. Установлено, что эти гликопротеины могут иметь общие антигенные детерминанты с гликолипидами. Так, гликопротеин клеточной адгезии нейронов (N CAM) имеет общие антигенные детерминанты с полисиалоганглиозидами. Моноклональные антитела, полученные при иммунизации животных тетрасиалоганглиозидом G Q1b, в настоящее время широко используются для изучения этого гликопротеина клеточной адгезии. Предполагают, что ганглиозиды, особенно на ранних стадиях развития нервной ткани, являются первичными местами связывания гликопротеина клеточной адгезии нейронов. Интересно отметить, что для N CAM и ганглиозидов на ранних этапах развития нервной ткани характерна значительно большая степень полисиализации, чем во взрослом состоянии, определяющая меньшую способность этих молекул к адгезии [47, 49].

Для гликопротеинов и сложных гликолипидов характерно наличие многих общих антигенных детерминант, что было показано с помощью

иммунохимических и биохимических методов. Эндогенные лектины, которые присутствуют в различных тканях, и, очевидно, играют существенную роль в процессах межклеточного взаимодействия, могут, по-видимому, взаимодействовать как с гликопротеинами, так и с гликолипидами, в частности ганглиозидами соседних клеток [8].

Рецепторная роль ганглиозидов

В случае межклеточных углевод-белковых взаимодействий часто трудно решить, какое соединение является рецептором, а какое эффектором. Как уже указывалось, молекулы клеточной адгезии, как правило, обладают гомофильным сродством друг к другу. По-видимому, ганглиозиды принимают участие в такого рода взаимодействиях.

Постараемся ответить и на вопрос о том, рецепторами каких биологически активных соединений являются ганглиозиды.

В начале семидесятых годов было показано, что ганглиозид GM1 является рецептором токсина холеры, удовлетворяет многочисленным критериям, используемым для выявления рецепторов биологически активных веществ. В исследованиях многих авторов было показано, что связывание токсина холеры с ганглиозидом GM1 клеточных мембран вызывает функциональный ответ клеток. В результате связывания В-субъединицы токсина с ганглиозидным рецептором происходит ADP-рибозилирование стимулирующего GTP-связывающего G-белка аденилатциклазной системы и персистентная активация аденилатциклазы [50], ADP-рибозилирующей активностью при этом обладает А-субъединица токсина. Как указывалось, одни и те же терминальные углеводные последовательности характерны как для гликопротеинов, так и для гликолипидов. Поэтому предполагали, что в роли рецепторов токсина холеры могут выступать и гликопротеины, обладающие той же терминальной моносахаридной последовательностью, что и GM1. Однако сравнительно недавно, используя различные клетки, удалось показать, что ганглиозид GM1 является, очевидно, единственным рецептором токсина холеры [51]. В то же время термолабильный токсин *E. coli* может, по-видимому, использовать в качестве рецепторов как GM1, так и гликопротеин со сходной терминальной олигосахаридной последовательностью [51, 52].

В серии работ Markwel и соавт. (см., например, [53]) удалось показать, что ганглиозиды GQ1b и GT1b, а также GD1a являются рецепторами вируса Сендай. Обработка клеток сиалидазой снимает, а добавление перечисленных ганглиозидов восстанавливает чувствительность различных клеток-хозяев к вирусу Сендай. Клетки линии NCT C 2071 A, которые не имеют в своем составе сложных ганглиозидов, не чувствительны к действию вируса Сендай, но при действии на клетки перечисленных ганглиозидов они становятся подверженными действию вируса.

В литературе имеются свидетельства того, что ганглиозиды являются вероятными кандидатами на роль рецепторов вируса гриппа [54, 55]. Для окончательного выяснения роли ганглиозидов в рецепции вируса гриппа необходимы дальнейшие исследования.

Постулировалась роль ганглиозидов в рецепции токсина столбняка

(ганглиозида GQIv и других) и токсина ботулизма. Однако в настоящее время показано, что ганглиозиды клеточных мембран не могут связывать эти нейротоксины с высоким сродством при физиологических значениях рН (связывают лишь при низких значениях рН). Рецепторы, связывающие токсины столбняка и ботулизма с высоким сродством и участвующие в реализации их биологического эффекта, еще не установлены, но имеют, очевидно, другую природу [51].

Следует отметить, что рецепцию токсинов и вирусов нельзя, строго говоря, рассматривать как физиологическую роль ганглиозидов. Результатом взаимодействия этих соединений с рецепторами, расположенными на клеточной мембране, является, как правило, не их обезвреживание, а реализация токсического эффекта. Токсины и вирусы при этом, по-видимому, используют в значительной мере структуры, предназначенные для рецепции тех или иных физиологических лигандов.

Долгое время в литературе господствовала точка зрения, согласно которой ганглиозиды входят в состав рецепторов ряда гормонов (тиреотропина, хорионального гонадотропина и других), определяя узнавание гормоном «своего» рецептора. Эти представления отстаиваются и в отдельных работах последних лет [57]. Однако в большей части исследований восьмидесятих годов эти представления подвергаются сомнению и даже опровергаются. Показано, что тиреотропин и другие гормоны гликопротеиновой природы проявляют максимальную способность к связыванию с ганглиозидами при низких значениях рН, низкой температуре и концентрации солей, тогда как при физиологических значениях этих показателей ганглиозиды не способны связывать гормоны с высоким сродством и опосредовать их биологический эффект [51, 58, 59].

Ганглиозиды принимают непосредственное участие во взаимодействии фибронектина межклеточного пространства с поверхностью клеток. Рецепторы, ответственные за прикрепление клеток к фибронектину, представляют собой гликопротеины, а ганглиозиды являются, по-видимому, рецепторами, ответственными при взаимодействии фибронектина с клеточной поверхностью за его организацию в фибриллярный матрикс. При этом участок, взаимодействующий с ганглиозидами, находится на N-конце молекулы фибронектина [51, 60]. При отсутствии ганглиозидов в составе наружных мембран клетки теряют способность организовать фибронектин во внеклеточный фибриллярный матрикс [51].

Нейритогенная и нейронотрофическая функции ганглиозидов

Эти аспекты исследования являются в настоящее время основными при изучении ганглиозидов. В многочисленных работах показано, что добавление экзогенных ганглиозидов к культурам первичных и трансформированных (линии нейробластом) нервных клеток стимулирует формирование отростков у этих клеток [61]. Интересно отметить, что добавление ганглиозидов приводит не только к морфологической, но и функциональной дифференцировке клеток нейробластомы, увеличивая в несколько раз число тетродоксинчувствительных натриевых каналов [62].

Показано, что различные клетки обладают разной чувствительностью

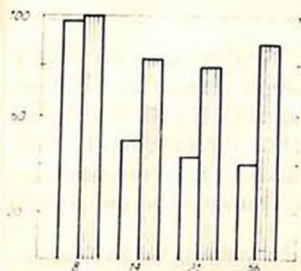


Рис.4. Влияние введения ганглиозида GM1 крысам на активность тирозингидроксилазы в substantia nigra у крыс с унилатеральной перерезкой одного из больших полушарий [66]. По оси абсцисс — дни после операции, по оси ординат — активность фермента в % от контроля (то есть активность фермента в неповрежденном полушарии). □ — введение GM1 (30 мг /1 кг массы в ден, ▨ — введение солевого раствора

к индивидуальным ганглиозидам. У некоторых из клеточных линий нейробластомы человека (GOTO и др.) дифференцировка происходит лишь под влиянием тетрасилоганглиозида GQIв. Клетки феохромоцитомы не реагируют на добавление одних ганглиозидов. Лишь в сочетании с NGF (фактором роста нервов) удается достичь синергического эффекта [63].

Многочисленными исследованиями показано снижение содержания ганглиозидов в нервной ткани при поражении НС [64]. В последние годы установлено, что ганглиозиды могут оказывать нейротрофический эффект не только в опытах *in vitro*, но и *in vivo* при их введении животным. В таких опытах используют обычно ганглиозид GM1, так как он наиболее стабилен и устойчив к действию нейраминидаз, либо его внутрениний эфир AGF2, лучше проникающий через ГЭБ. Показано, что внутривенное введение крысам экзогенных ганглиозидов (либо смеси разных фракций, либо ганглиозида GM1) способствует лучшей сохранности холинэргических нейронов в гиппокампе после частичной перерезки дорзальных путей [65]. Введение ганглиозидов крысам в дозе 10 мг и более на кг веса ежедневно способствует значительно лучшей сохранности клеток дофаминэргической системы в среднем мозгу после унилатеральной перерезки nigrostriatного пути [66].

Разберем это на одном из примеров. Как показано на рис.4, на поврежденной стороне мозга крыс активность тирозингидроксилазы в черном веществе среднего мозга значительно падает с течением времени, продолжая уменьшаться даже через 1,5—2 месяца [66]. В случае же введения ганглиозида GM1 падение активности фермента, отражающее степень дегенерации нервных клеток, не было сильно выражено, а через месяц—полтора после перерезки наблюдалось даже небольшое увеличение активности фермента. Иммунохимические методы также свидетельствуют о лучшей сохранности дофаминэргической системы в поврежденном полушарии у крыс, которым вводили ганглиозид GM1 по сравнению с контролем, о предотвращении дегенерации, либо о регенеративных процессах, протекающих под влиянием ганглиозидов. Интересно отметить, что морфологическое исследование показало заметное увеличение длины отростков нервных клеток на поврежденной стороне у крыс, регулярно получавших ганглиозиды, по сравнению с контролем (получавшими солевые растворы), а также по сравнению с неповрежденным полушарием [66].

Yates и соавт., изучая процессы регенерации седалищного нерва, показали, что ганглиозиды накапливаются проксимально по отношению к месту перерезки [67]. Это накопление ганглиозидов, синтез которых продолжает идти в теле клетки, может, очевидно, дать толчок росту

аксонов, то есть процессу регенерации.

Экспериментальные свидетельства того, что ганглиозиды способны оказывать центральный эффект, были в большой мере неожиданными, так как считалось, что ГЭБ для ганглиозидов не проницаем. В работе Ghidoni и соавт. было установлено, что небольшие количества внутривенно введенного радиоактивного ганглиозида GM1 могут включаться в состав мембран нервных клеток головного мозга в норме [68]. При патологии можно ожидать увеличения проницаемости ГЭБ.

Результаты исследований по введению ганглиозидов не всегда позволяют различать предотвращение дегенерации, либо регенерацию и стимуляцию роста отростков, дифференцировки клеток.

Регулярное введение ганглиозидов животным с поврежденной НС способствует более быстрому восстановлению поведенческих реакций [1, 2]. Оно оказывает лечебный эффект и при периферических нейропатиях у людей. Ганглиозиды, выпускаемые итальянской фирмой «Phidea Co», используются в настоящее время в клинической практике. Показано, например, что пероральное введение ганглиозидов людям с нейропатиями, вызванными диабетом, восстанавливает скорость проведения по аксону и уменьшает болезненные симптомы [3, 69]. Имеются данные, указывающие на перспективность использования ганглиозидов в качестве лечебных препаратов при некоторых формах поражения ЦНС у людей [70].

Не может не вызывать естественного беспокойства вопрос о том, не могут ли введенные с лечебной целью ганглиозиды изменять активность клеток иммунной системы [71]. Представляется, что вопрос о влиянии ганглиозидов на иммунный ответ при их введении *in vivo* еще недостаточно изучен.

Несмотря на то, что сотни работ посвящены в настоящее время изучению нейритогенных и нейронотрофических функций ганглиозидов, механизм их действия до сих пор не ясен. Добавленные извне ганглиозиды могут осуществлять свое воздействие, встраиваясь в клеточные мембраны и выполняя функции эндогенных ганглиозидов. Однако целый ряд фактов позволяет предполагать не только такой механизм их действия, но и возможное существование рецепторов для ганглиозидов на плазматической мембране нейронов [34, 72]. Другой возможный механизм их нейритогенного эффекта заключается во внутриклеточном воздействии ганглиозидов, захваченных путем эндоцитоза, на биосинтез белков цитоскелета. Работами Yavin и соавт. показано, что под влиянием экзогенных ганглиозидов происходит многократное увеличение содержания мРНК, ответственной за синтез тубулина, в различных линиях клеток [73]. Интересно отметить, что при действии на клетки мышинной нейробластомы не только типичные ганглиозиды, но и сиаподиацилглицерин (глицероганглиозид), метиловый эфир GM1 и ганглиозид GM3 с сиаловой кислотой, связанной β - (а не α -) связью, оказывали нейритогенный эффект, тогда как свободная сиаловая кислота и сиалогликопротеины такой активностью не обладали [74].

Свое воздействие на рост и дифференцировку клеток ганглиозиды могут оказывать путем модуляции активности протеинкиназных систем. Как правило, ганглиозиды оказывают свое воздействие лишь при наличии мембранных структур. Показано влияние ганглиозидов и на ферментные

системы обмена вторичных мессенджеров.

Подводя итог сказанному, следует отметить, что молекулярные механизмы нейритогенного и нейротрофического эффекта ганглиозидов нельзя пока считать окончательно выясненными.

Адаптационные функции ганглиозидов

С представлениями о роли ганглиозидов в обеспечении пластичности НС смыкаются и данные, свидетельствующие об их участии в биохимических механизмах адаптации животных к изменяющимся условиям окружающей среды. Значение изменений состава жирных кислот фосфолипидов в приспособлении животных к изменяющимся условиям обитания были показаны многими исследователями как при изучении природных адаптаций, так и в экспериментальных условиях [77]. Однако роль гликолипидов в биохимических механизмах адаптации к температуре обитания и другим экологическим факторам оставалась до последнего времени невыясненной.

Нами было проведено изучение свыше 40 видов рыб, различающихся по условиям обитания. Исследование природных адаптаций рыб к температуре и глубине обитания показало, что ганглиозидам нервной ткани свойственны адаптационные функции, что эти соединения обнаруживают компенсаторные изменения состава, направленные на поддержание оптимальных для жизнедеятельности степени жидкости и фазового состояния липидного бислоя [8, 41]. Проведено сравнение данных по ганглиозидам и индивидуальным фосфолипидам, полученным при изучении одной и той же выборки рыб. Состав липидов тепловодных рыб сравнивали с составом липидов холодноводных рыб, сходных по систематическому положению [41]. Сравнение показало, что приспособительные изменения состава жирных кислот ганглиозидов мембран клеток нервной ткани являются более выраженными, чем аналогичные изменения в составе индивидуальных фосфолипидов. Так, в составе ганглиозидов мозга изученных холодноводных видов рыб относительное содержание ненасыщенных жирных кислот было в среднем в 3 раза выше, чем у тепловодных видов, тогда как в составе индивидуальных фосфолипидов оно было лишь в 1,1—1,4 раза выше. В ганглиозидах холодноводных рыб полиеновые кислоты составляли в среднем 16% от суммы жирных кислот, достигая у некоторых видов 30%, тогда как в ганглиозидах тепловодных видов они практически отсутствовали. Учитывая высокую концентрацию ганглиозидов в наружных мембранах нервных клеток, особенно синаптических, следует полагать, что изменения состава жирных кислот ганглиозидов под действием температуры, глубины обитания и других экологических факторов вносят существенный вклад в поддержание оптимального фазового состояния возбудимых мембран нервной ткани и степени их жидкости [8, 41]. Эти данные представляют особый интерес в связи с тем, что у животных возбудимые мембраны нервной ткани являются в функциональном отношении одними из наиболее чувствительных к изменению условий внешней среды [8].

Изменение состава жирных кислот ганглиозидов (как и фосфолипидов) под влиянием температуры, глубины обитания и других условий

внешней среды, очевидно, отражаются не только на интегральной микровязкости липидов мембран, но и приводят к изменению фазовой сепарации липидов, микрогетерогенности мембран, что оказывает не менее выраженное воздействие на функционирование надмолекулярных комплексов биомембран.

Очень интересные факты, указывающие на то, что и углеводный компонент молекулы ганглиозидов участвует, очевидно, в процессах адаптации, были получены итальянскими учеными. Они показали, что у сонливого полчка в состоянии гибернации наблюдается почти полное исчезновение О-ацильных форм ганглиозидов, составляющих в различных отделах мозга этих животных, находящихся в нормотермном состоянии, 10—30% от суммарного содержания ганглиозидов [78]. У тех видов млекопитающих, для которых не характерна зимняя спячка, содержание О-ацильных и других щелоче-лабильных форм ганглиозидов также является относительно высоким и составляет около 10—30% [31]. Пока трудно ответить на вопрос, на поддержание каких параметров метаболической активности или физико-химического состояния мембран направлены эти изменения. В этой связи интересно отметить, что, по данным С. Ю. Тумановой, исследовавшей обмен ганглиозидов, сиаловые кислоты и N-ацетилгексозамины, содержащие N-ацетильные группы в своей молекуле, обладают значительно большей интенсивностью метаболизма, чем гексозы и другие компоненты молекулы ганглиозидов [79]. Можно предполагать, что процессы ацетилирования ганглиозидов (как и процессы посттрансляционной модификации белков) могут существенно изменять свойства этих соединений и надмолекулярных комплексов ими образуемых. Пока трудно ответить на вопрос о том, какую функциональную роль выполняют щелоче-лабильные соединения. Интересно отметить, что у человека при старении имеет место увеличение О-ацильных производных ганглиозидов в ткани мозга [80].

Ганглиозиды — антигены клеточной поверхности, маркеры нормальных и трансформированных клеток

Как показали иммунохимические исследования, ганглиозиды являются носителями антигенных детерминант клеточной поверхности, маркерами субпопуляций лимфоцитов, определяют особенности поверхности различных популяций клеток других органов и тканей. В процессе онтогенетического развития набор антигенов ганглиозидной природы, характерный для данного типа клеток, может существенно меняться [28, 46]. Так антигенную детерминанту, характерную для нервных клеток, несет тетраса-а-галиктозил GQIv. На ранних этапах эмбрионального развития он обнаруживается и на поверхности незрелых астро- и олигодендроцитов, но исчезает с поверхности этих клеток в процессе дальнейшего развития [46]. Есть основания считать, что некоторые минорные фракции ганглиозидов являются маркерами на поверхности нейронов, специфических по типу вырабатываемого медиатора. Так, описан специфический антиген поверхности холинергических нервных окончаний, имеющий ганглиозидную природу [81].

Ганглиозиды, судя по имеющимся данным, играют важную роль в регуляции иммунного ответа, модулируют активность различных типов иммунокомпетентных клеток [28, 82]. В 80-ые годы в целом ряде работ было показано, что ганглиозиды, прежде всего содержащие фукозу сиало-гликолипиды, являются связанными с опухолями антигенами [7]. Так, один из содержащих фукозу моносиалоганглиозидов (сиалированный антиген Льюиса) является антигеном, характерным для различных карцином человека [6, 83], другой, содержащий фукозу ганглиозид (фук-GM1) представляет собой антиген, связанный с мелкоклеточной карциномой легких и отсутствующий в других опухолях экстраневрального происхождения [84, 85].

Таблица 3

Ганглиозиды - антигены, связанные со злокачественными образованиями

Ганглиозиды	Злокачественная опухоль
Фук 3-изо-LM1 H ¹ НейАц/H ¹ Фук Лакт Оза,Церамид	Карциномы колоректальные, поджелудочной железы, грудной железы, мелкоклеточная карцинома легких
GD3 H ¹ (НейАц) Лакт Церамид	Меланома, астроцитомы
GD2 H ¹ НейАц Ганг Оза,Церамид	Нейробластома, глиома
Фук-GM1 H ¹ Ней Ац/H ² Ганг Оза,Церамид	Мелкоклеточная карцинома легких
3'-изо LM1 H ¹ НейАц Лакт Оза,Церамид	Глиома, карцинома кишечника, тератокарцинома

В табл. 3 приведены некоторые из известных к настоящему времени антигенов ганглиозидной природы, связанных с различными типами злокачественных образований.

При злокачественной трансформации метаболизм гликолипидов зачастую как бы останавливается на определенной ступени эмбрионального развития, при этом бывают экспрессированные ферменты обмена этих соединений, не характерные для взрослого организма, происходит синтез антигенов, характерных для определенных стадий эмбрионального развития. Поэтому многие из связанных со злокачественными опухолями антигенов выявляются также на поверхности эмбриональных клеток и носят название раковоэмбриональных антигенов [7]. Так, например, для опухолей нейроэктодермального происхождения характерен антиген углеводной природы, антигенная детерминанта которого входит в состав ганглиозида GD2. Этот ганглиозид является одним из основных ганглиозидов в мозгу эмбрионов млекопитающих на ранних этапах развития, но практически отсутствует в мозгу взрослых организмов [86]. Среди представленных в табл. 3 антигенов, связанных со злокачественными опухолями, многие являются раковоэмбриональными антигенами [7].

Изучение связанных со злокачественным ростом антигенов ганглиозидной природы с помощью современных иммунохимических методов, основанных на использовании моноклональных антител, открывает интерес-

ные перспективы диагностики и терапии ряда форм злокачественных опухолей.

Моноклональные антитела в настоящее время широко используются, кроме того, для установления локализации ганглиозидов, изучения их функциональных свойств в ряде лабораторий, в том числе и в нашей, начато их использование для решения проблем эволюционной биохимии.

GANGLIOSIDE STRUCTURE AND FUNCTIONS

Avrova N. F.

*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and
Biochemistry, USSR Academy of Sciences, Leningrad*

Gangliosides are specific components of cell membranes of vertebrates and echinoderms. In vertebrates they are mainly localized in the nerve tissue. Progress in the development of analytical methods led to clarification of ganglioside structure. Gangliosides of vertebrates contain alkali-labile O-acyl groups and have branched carbohydrate chain. Gangliosides of echinoderms have the residues of sialic acids within the chain and sulfoderivatives of sialic acid. Block structure of ganglioside was traced only for vertebrates. According to current ideas gangliosides possess neuritogenic and neuronotrophic properties. They affect cell interactions and cell differentiation (neurons in particular). Gangliosides also exhibit adaptation functions. It was shown that gangliosides were receptors of several toxins and viruses, but their role in hormone reception has yet to be clarified. Administration of gangliosides to animals with damaged nervous system normalized metabolism and restored behavioral reactions. The study of ganglioside antigens in malignant tumors using monoclonal antibodies may result in promising diagnostic and therapeutical applications in the field of cancer.

ЛИТЕРАТУРА

1. Karpiak S. *Exp. Neurol.*, v. 81, p. 330—339, 1983.
2. Sabel B. A., Slavin M. D., Stein D. *Science*, v. 225, p. 340—342, 1984.
3. Consolazione A., Toffano G. — In: *New Trends in Ganglioside Research. Neurochemical and Neuroregenerative Aspects* (ed. R. W. Ledeen), Padova, Berlin, Liviana Press, Springer-Verlag, p. 523—533, 1988.
4. Karpiak S. E., Li Y. S., Mahadic S. P. — In: *New Trends in Ganglioside Research. Neurochemical and Neuroregenerative Aspects* (ed. R. W. Ledeen), Padova, Berlin, Liviana Press, p. 549—556, 1988.
5. Holmann M. — In: *New Trends in Ganglioside Research. Neurochemical and Neuroregenerative Aspects* (ed. R. W. Ledeen), Padova, Berlin, Liviana Press, Springer-Verlag, p. 595—604, 1988.
6. Magnani J. L., Nilsson B., Brockhaus M., Lopt D., Steplewski Z., Koprowski H., Ginsburg V. *J. Biol. Chem.*, v. 257, p. 14365—14369, 1982.
7. Svennerholm L. — In: *New Trends in Ganglioside Research. Neurochemical and Neuroregenerative Aspects* (ed. R. W. Ledeen), Padova, Berlin, Liviana Press, Springer-Verlag, p. 135—150, 1988.
8. Аврова Н. Ф. Ганглиозиды головного мозга в эволюции позвоночных. Автореферат докт. дисс. с. 1—42, 1981.
9. Svennerholm L. — In: *Handbook of Neurochemistry* (ed. A. Lajtha), New York, Plenum Press, v. 3, p. 425—452, 1970.

10. Segler K., Rahmann H. Biochem. systematic and ecology, v. 6, p. 87—93, 1978.
11. Dennis P. K., Geyer R., Egge H., Peter-Katalinio J., Keller M., Menges H., Wiegandt H. Proc. NATO Adv. Res. Workshop, Stuttgart, 1985, Berlin e. a., p. 20—24, 1987.
12. Cherry J. M., Buckhout T. J. Experientia, v. 34, p. 1433—1434, 1978.
13. Corfield A., Schaver R. —In: Sialic Acids) Chemistry, metabolism and function (ed. R. Shauer) p. 5—50, Wien, Ne York, Springer Verlag, 1982.
14. Avrova N. F. J. Neurochem., v. 18, p. 667—674, 1971.
15. Avrova N. F., Ghidoni R., Karpova O. B., Nalivaeva N. N., Malesci A., Tettamanti G. Comp. Biochem. Physiol., v. 83B, p. 669—679, 1986.
16. Rosner H. Anal. Biochem., v. 109, p. 437—442, 1980.
17. Seybold U., Rahmann H. Dev. Brain Res., v. 17, p. 201—208, 1985.
18. Chien J. L., Hogan E. L., J. Biol. Chem., v. 258, p. 10727—10730, 1983.
19. Kundu S. K., Harati Y., Mirra L. K. Biochem. Biophys. Res. Commun., v. 118, p. 82—89, 1984.
20. Ohashi M. J. Biochem., v. 88, p. 583—589, 1980.
21. Ando S., Yu R. K. J. Biol. Chem., v. 252, p. 6247—6250, 1977.
22. Nakamura K., Hashimoto Y., Suzuki M., Suzuki A., Yamakawa T. J. Biochem., v. 96, p. 949—957, 1984.
23. Takamizawa K., Iwamori M., Mitai M., Nagai Y. J. J. Biol. Chem., v. 261, p. 5625—5630, 1986.
24. Watanabe K., Hakomori S.-i. Biochem., v. 18, p. 5502—5504, 1979.
25. Macher B. A., Klock J. C. J. Biol. Chem., v. 253, p. 8962—8967, 1978.
26. Watanabe K., Powell M., Hakomori S.-i. J. Biol. Chem., v. 254, p. 8223—8229, 1978.
27. Hakomori S.-i. —In: Handbook of Lipid Research., v. 3, p. 327—379, New York, London, Plenum Press, 1983.
28. Hakomori S.-i., Young W. W. —In: Handbook of Lipid Research, v. 3, New York, London, Plenum Press, p. 381—436, 1983.
29. Deifter-Yuszypski M., Harpas N., Flowers H. M., Scharon N. J. Biochem., v. 83, p. 363—373, 1978.
30. Zdebska E., Koscielać J. J. Biochem., v. 91, p. 517—525, 1978.
31. Huverkamp J., Ven R. W., Sander M., Schärer R., Kamerling J. P., Vliegentharte J. G. F. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., Bd 358, h. 1609—1612, 1977.
32. Chigorno V., Sonnio S., Ghidoni R., Tettamanti G. Neurochem. Int., v. 4., p. 531—539, 1982.
33. Аврова Н.Ф. Журн. эволюц. биохимии и физиологии, т. 15, с. 332—338, 1979.
34. Canella M. S., Wu G., Vaswani K. K., Ledeen R. W. —In: New Trends in Ganglioside Research. Neurochemical and Neuroregenerative Aspects (ed. R. W. Ledeen) Padova, Berlin, Liviana Press, Springer Verlag, p. 379—390, 1988.
35. Kochetkov N. K., Smirnov G. P. Biochim. et biophys. acta., v. 759, p. 192—198, 1983.
36. Проказова Н. В., Кочарова С. Л., Садовская Л. К., Мошанский Ю. В., Бергельсон Л. Д. Биоорганическая химия, т. 5, с. 458—467, 1979.
37. Смирнова Г. П., Чекарева Н. В., Кочеткова Н. К. Биоорганическая химия, т. 6, с. 1667—1673, 1980.
38. Smirnov G. P., Kochetkov N. K., Sadovskaya V. L. Biochim. et biophys. acta., v. 920, p. 47—55, 1987.
39. Hoshi M., Nagai Y. Biochim. et biophys. acta., v. 383, p. 152—162, 1975.
40. Sugita M., J. Biochem., v. 86, p. 765—772, 1979.
41. Avrova N. F. Compar. Biochem. Physiol., v. 78B, p. 903—909, 1984.
42. Аврова Н. Ф., Карпова О. Б., Наливаева Н. Н. Журн. эволюц. биохимии и физиологии, т. 19, с. 127—132, 1983.
43. Буликисов Г. А., Звездина Н. Д., Проказова Н. В., Бергельсон Л. Д., Турнаев Т. М. Докл. АН СССР, т. 210, с. 1457—1460, 1973.
44. Whalley R., Ng S. K-S., Roger J., Mc Murray W. C., Sanwal B. D. Biochem. Biophys. Res. Commun., v. 70, p. 180—185, 1976.
45. Hakomori S.-i., Young W. W., Patt L. M., Yosino T., Halpapp L., Lingwood C. A. Adv. Exp. Med. Biol., v. 125, p. 247—262, 1980.
46. Schachner M. J. Neurochem., v. 39, p. 1—8, 1982.
47. Finne J. Trends in Biochem. Sciences, v. 10, p. 129—132, 1985.
48. Suchy Sh., Barbara L., Schwarting G. Brain Res., v. 440, p. 25—34, 1988.
49. Jorgensen O. J. Neurochem., v. 44, suppl. 33C, 1985.
50. Holmgren J., Elwing H., Fredman P., Strannegard O., Svennerholm L. Adv. Exp. Med. Biol., v. 125, p. 453—470, 1980.

51. Fishman P. H. — In: New Trends in Ganglioside Research. Neurochemical and Neuroregenerative Aspects (ed. R. W. Ledeen), Padova, Berlin, Liviana Press, Springer Verlag, p. 183—201, 1988.
52. Holmgren J., Fredman P., Lindblad M., Svennerholm A.-M., Svennerholm L. Infect. Immun., v. 38, p. 424—433, 1982.
53. Markwell M. A. K., Fredman P., Svennerholm L. Biochem. et biophys. acta, v. 775, p. 7—16, 1984.
54. Slepishkin V. A., Bukrinskaya A. G., Prokazova N. V., Shigis L. S., Reshetov P. D., Shaposhnikova J. I., Bergelson L. D. FEBS Lett., v. 182, p. 273—277, 1985.
55. Suzuki Y., Nagao Y., Katon H., Matsumoto M., Nerome K., Nakajima K., Nobusawa E. J. Biol. Chem., v. 261, p. 1362—1365, 1986.
56. Kohn L. D., Consiglio E., Dawolf M. I. S., Grollman E. F., Ledley F. D., Lee G., Morris N. P. Adv. Exp. Med. Biol., v. 125, p. 487—504, 1980.
57. Bartalena L., Fenzi G., Vitti P., Tonbaccini D., Antonelli A., Chiovata L., Kohn L. D., Pinchera A. Biochem. Biophys. Res. Commun., v. 143, p. 266—272, 1987.
58. Friedman Y., Hladis P., Bahiarz-Crowell D., Burke G. Endocrine Res. Commun., v. 6, p. 71—92, 1979.
59. Pekonen F. Horm. Metab. Res., v. 12, p. 310—314, 1980.
60. Cheresch D. A., Pytela R., Pierschbacher M. D., Ruoslahti E., Reisfeld R. A. — In: New Trends in Ganglioside Research. Neurochemical and Neuroregenerative Aspects (ed. R. W. Ledeen), Padova, Berlin, Liviana Press, Springer-Verlag, p. 203—217, 1988.
61. Skaper S. D., Favaron M., Lacci L., Vantini G., Fusco M., Ferrari G., Leon A. — In: New Trends in Ganglioside Research. Neurochemical and Neuroregenerative Aspects (ed. R. W. Ledeen), Padova, Berlin, Liviana Press, Springer-Verlag, p. 351—360, 1988.
62. Avrova N. F., Nalivaeva N. N., Gulaya N. M., Voitchuk N. A. Neurochem. Intern., v. 13, suppl.3, p. 84, 1988.
63. Ferrari G., Fabres M., Gorio A. Dev. Brain. Res., v. 8, p. 215—221, 1983.
64. Таранова Н. П. Липиды центральной нервной системы при повреждающих воздействиях. Л., Наука, с. 3—158, 1988.
65. Oderfeld-Nowak W., Gradkowska M., Zuremba M., Kiedrowski L. — In: New Trends in Ganglioside Research. Neurochemical and Neuroregenerative Aspects (ed. R. W. Ledeen), Padova, Berlin, Liviana Press, — Springer — Verlag, 1988.
66. Toffano G., Savoni G. E., Moroni F. Brain. Res., v. 296, p. 133—239, 1984.
67. Yates A. J., Warner J. K., Cuzman-Harty M., Mancini M., Pearl D. J. Neurochem., v. 44, suppl. p. 134B, 1985.
68. Ghidoni R., Sonnio S., Venerado B., Tiorilli A., Tettamanti G. J. Neurochem., v. 44, suppl., p. 54C, 1985.
69. Marini P., Vitadello M., Biach R., Triban C., Gorio A. Diabetologia, v. 29, p. 254—258, 1986.
70. Della Valle F. Utilisation de gangliosides exogenes dans des maladies tumorales comme facteur de protection contre la toxicite de medicaments antitumoraux. Demande de brevet d'invention, A.I. Republique Francaise, N 8 de publication 2601248, N d'enregistrement national: 8708937, 1988.
71. Marcus D. M. — In: New Trends in Ganglioside Research. Neurochemical and Neuroregenerative Aspects (ed. R. W. Ledeen), p. 173—180, Padova, Berlin, Liviana Press, Springer-Verlag, 1988.
72. Yasuda Y., Tiemeyer M., Blackburn C., Schnaar R. L. — In: New Trends in ganglioside Research. Neurochemical and Neuroregenerative Aspects (ed. R. W. Ledeen), p. 227—244, Padova, Berlin, Liviana Press, Springer-Verlag, 1988.
73. Yavin E., Consolazione A., Gil S., Ginsburg I., Leon A., del Tosso R., Rubak S. — In: New Trends in Ganglioside Research. Neurochemical and Neuroregenerative Aspects (ed. R. W. Ledeen), p. 579—593, Padova, Berlin, Liviana Press, Springer-Verlag, 1988.
74. Nagai Y., Tsuji S. — In: New Trends in Ganglioside Research. Neurochemical and Neuroregenerative Aspects (ed. R. W. Ledeen), p. 329—350, Padova, Berlin, Liviana Press, Springer-Verlag, 1988.
75. Spiegel S. — In: New Trends in Ganglioside Research. Neurochemical and Neuroregenerative Aspects (ed. R. W. Ledeen), p. 405—422, Padova, Berlin, Liviana Press, Springer-Verlag, p. 405—422, 1988.
76. Yu R. K. — In: New Trends in Ganglioside Research, Neurochemical and Neuroregenerative Aspects (ed. R. W. Ledeen), p. 461—471, Padova, Berlin, Liviana Press, Springer-Verlag,

1988.

77. Крепс Е. М. Липиды клеточных мембран. Эволюция липидов мозга. Адаптационная функция липидов, с. 1—337, Л., Наука, 1981.
78. Sonnio S., Ghidoni R., Malesci A., Tettamanti G., Marx G., Hilbio R., Rahmann H. *Neurochem Int.*, v. 6, p. 677—683, 1984.
79. Туманова С. Ю. Участие ганглиозидов в функциональной деятельности головного мозга. Автореферат докт. дисс., с. 1—42, Л., 1984.
80. Riboni L., Malesci A., Sonnio S., Ghidoni R. *Neurochem.*, v. 44, suppl., p. 53, 1985.
81. Richardson P. J., Walker J. H., Ganes R. Th., Whittaker V. P. *J. Neurochem.*, v. 38, p. 1605—1614, 1985.
82. Дятловская Э. Б., Сомова О. Г., Фомина-Азеева Е. В., Бергельсон Л. Д. *Биохимия*, т. 50, с. 412—415, 1985.
83. Nilsson O., Lindholm J., Mansson J. -E., Holmgren I. — In: *Cellular and Pathological Aspects of Glycocojugate Metabolism* (ed. H. Dreyfus), v. 126, p. 495—512, Paris, Inserm., 1984.
84. Hanging M., Avrova N., Mansson J. -E., Moln K., Svennerholm L. *Biochim. et biophys. acta*, v. 878, p. 360—370, 1986.
85. Fuchs B. B., Avrova N. F., Starosvetskaya N. A., Bolotovskaya M. N., Zraisky E. I., Karpova O. B., Reznikova E. V., Soldatova L. N., Stefanov A. A. *Biotechnol. and applied biochem.*, v. 10, p. 273—286, 1988.
86. Tai T., Cahan L. D., Paulson J. C., Saxton R. E., Irie R. F. *J. Natl. Cancer*, v. 73, p. 627—633, 1984.
87. Watanabe K., Hakomori S-I, Childs R. A., Fiezi T. *J. Biol. Chem.*, v. 254, p. 3221—3227, 1979.

Поступила 19.04.1989