



УДК 612.015.12:611.019

## 2',3'-ЦИКЛОНУКЛЕОТИД 3'-ФОСФОДИЭСТЕРАЗА

СУРВИЛАДЗЕ З. Г.

Институт молекулярной биологии и биологической физики АН ГССР, Тбилиси

В обзоре представлены литературные данные о природе и свойствах 2',3'-циклонуклеотид 3'-ФДЭ—фермента, являющегося маркером миелина. Рассмотрены вопросы о локализации, распространении фермента, свойствах, способах его очистки, активаторов и ингибиторов. Приведены данные об индуктивном синтезе фермента в клеточных культурах, о посттрансляционной его модификации и изменениях при заболеваниях мозга.

Еще в 1962 г. Drummond и соавт. [1] обнаружили, что в мозгу имеется особая ФДЭ, которая способствует превращению 2',3'-циклонуклеотидов в 2'-нуклеотиды (ЦНФаза ЕС 3.1.4.37). Однако до настоящего времени этот фермент является загадкой для исследователей: не установлена его физиологическая роль, не конкретизирован нативный субстрат его действия.

Уже давно известно, что этот фермент локализован в миелине, который содержит 60% ЦНФазной активности всего головного мозга, где ее активность в два раза выше, чем в спинном мозгу [2, 3]. В то же время высокой ферментативной активностью характеризуются и клетки, образующие миелин в ЦНС и ПНС—олигодендроциты [4] и Шванновские клетки [5]. В ПНС ЦНФаза гораздо менее активна, чем в белом веществе мозга [2, 6], но свойства фермента ЦНС и ПНС подобны (связываются одной поликлональной антисывороткой [6], имеют идентичный аминокислотный состав [7]). Интересно, что с помощью моноклональных антител (даже при их высокой концентрации), ЦНФаза не обнаружена в ПНС [8, 9]. Возможно, это обусловлено определенными иммунологическими различиями фермента в ПНС и ЦНС.

ЦНФаза в плазматической мембране олигодендроцитов распределена неравномерно. В мембране тела клетки активность фермента низкая [10], а в окончаниях отростков олигодендроцитов в местах прикрепления к нервным волокнам—высокая [11].

Промежуточной фракцией между плазматической мембраной олигодендроцита и компактным миелином является миелинподобная фракция SN<sub>4</sub>. Пехавано, что активность фермента в этой фракции гораздо выше,

чем в миелине [12, 13]. При центрифугировании в градиенте сахарозы миелин делится на субфракции: тяжелую и легкую. Тяжелая фракция, которая представляет собой более раннюю стадию формирования миелина, характеризуется более высокой активностью ЦНФазы, чем легкая [14].

Относительно высокая активность ЦНФазы обнаружена также в культуре клеток глиомы крысы С<sub>6</sub> [15], в линии нейрональных клеток ЦНС (В 104) [16] и в волокнах оптического нерва и фоторецепторном слое сетчатки глаза ряда животных [17, 18].

Наличие ЦНФазы показано также и во многих ненейрональных тканях, однако ее активность в них не превышала 3% ЦНФазной активности мозга [19].

В ранних работах для исследования клеточной локализации ЦНФазы использовали эритроциты и клетки нейробластомы. Установлено, что в эритроцитах ЦНФаза локализована на внутренней поверхности мембраны [20], а в клетках нейробластомы (В 104 линия) фермент ассоциирован с мембраной эндоплазматического ретикулула [16]. Для изучения локализации ЦНФазы в олигодендроцитах и глиомных клетках С<sub>6</sub>, то есть в клетках с высокой активностью ЦНФазы, измеряли ферментативную активность в intactных и разрушенных клетках [21]. Оказалось, что нативные клетки почти не гидролизуют 2',3'-циклоуклеотиды, тогда как разрушенные клетки имеют высокую ЦНФазную активность. Результаты иммунофлуоресцентного анализа также свидетельствуют, что каталитический и основной антигенный участок фермента находятся внутри клетки.

Таким образом, как в перодоственных миелину клетках, так и клетках, которые принимают участие в образовании миелина ЦНС, ЦНФаза локализована внутри клетки.

**ЦНФаза—маркер миелина.** В отличие от других миелиновых белков—основного белка миелина (ОБМ) и протеолипидного белка (ПЛБ)—ЦНФаза обнаруживается в мозгу сразу после рождения животного [22], и ее активность увеличивается параллельно с филогенетическим развитием [23]. Исключения составляют амфибии, в миелине которых фермент обладает очень высокой специфической активностью уже на ранних этапах развития. Отмечено, что активность ЦНФазы головастика *Xenopus laevis* выше, чем у взрослой формы амфибии [24].

При сравнении активности фермента в разных участках мозга крысы на разных стадиях развития было выявлено, что активность ЦНФазы возрастала между 4—120 днями развития, что хорошо коррелировало с увеличением концентрации ОБМ, активности цереброзид сульфотрансферазы и началом миелинизации (*in vivo* и *in vitro*) [22]. В мутантных линиях мышей «Jmpy» и «Quaking» со сниженным содержанием миелина и, соответственно, его белков, активность фермента низкая [25]. Все эти данные позволяют использовать ЦНФазу в качестве маркера миелина и миелинизации [12, 22].

ЦНФаза является белком, который при миелинизации первым включается в состав миелина. Только после этого происходит включение других белков—миелинассоциированного гликопротеина (МАГ), ОБМ и ПАБ [14]. В отличие от других метаболически стабильных белков миелина, ЦНФаза является самым активным (период полураспада этого белка на порядок меньше, чем у других белков миелина) [14].

При электрофорезе в ПААГ в присутствии ДДС-Na очищенная ЦНФаза (человека, морской свинки, кролика и крысы) делилась на две полосы (ЦН<sub>а</sub> и ЦН<sub>б</sub>). Разница в величине  $M_r$  между ними составляла 2,5—3 кД. Аналогичная картина получалась при форефе В1 белков Вольфграма (В1<sub>а</sub> и В1<sub>б</sub>) [26]. Белки Вольфграма (ВВ) являются высокомолекулярными кислыми белками, которые осаждаются при обработке миелина смесью хлороформа и метанола. При электрофорезе в ПААГ в присутствии ДДС-Na ВВ делились тоже на две основные полосы: В1 и В2 [27]. На основании иммунологических и химических данных было установлено, что белок В2 подобен тубулину [28, 29]. Целый ряд фактов, полученных разными аналитическими методами, позволяет полагать, что В1 белок является инактивированной формой ЦНФазы или подобным ей белком [6, 26, 30]. Отсутствие ферментативной активности можно объяснить тем, что выделение В1 происходит в условиях, при которых фермент инактивируется (обработка смесью хлороформа и метанола), однако такая обработка не влияет на электрофоретическую подвижность фермента. При электрофорезе ЦН<sub>а</sub> мигрирует вместе с В1<sub>а</sub>, а ЦН<sub>б</sub>—с В1<sub>б</sub> [30]. Моноклональные антитела, специфически «узнающие» молекулы ЦНФазы, также связывают белки Вольфграма В1<sub>а</sub> и В1<sub>б</sub> [8]. Исходя из совокупности приведенных фактов, предположение, что В1<sub>а</sub> и В1<sub>б</sub> являются неактивными формами ЦНФазы, вполне возможно, хотя однозначно утверждать это до установления первичной структуры этих белков преждевременно.

ЦН<sub>а</sub> и ЦН<sub>б</sub> имеют несколько разные иммунологические свойства. ЦН<sub>б</sub> связывается моноклональными антителами лучше, чем ЦН<sub>а</sub> [8].

*Очистка фермента и определение активности.* Считают, что единственным субстратом ЦНФазы являются 2',3'-циклонуклеотиды. Другие фосфодиэфирные связи нуклеотидов (например, 3',5'-циклонуклеотиды) не доступны для фермента. Для определения ферментативной активности в качестве субстрата использовали 2',3'-сАМР, 2',3'-сСМР и 2',3'-сNADP. В результате гидролиза этих нуклеотидов образуются 2'-нуклеотиды. Существуют различные методы количественного определения 2'-нуклеотидов. Чаще всего используются спектрофотометрический [31], флуорометрический [32] и различные хроматографические методы [2, 33—35]. Во многих работах для отщепления 2'-фосфата от нуклеотида используют другой фермент (например, щелочную фосфатазу *E. coli*), определяя затем количество Р<sub>i</sub> [36].

Несмотря на малое сродство с ЦНФазой, 2',3'-циклонуклеотиды (К<sub>м</sub> ~ 10 мМ) были использованы для выделения и очистки фермента. ЦНФаза была изолирована из ЦНС человека [37], быка [38, 39], мор-

ской свинки, крысы: [40]. Использованные разными авторами методики выделения частично отличались друг от друга: по-видимому, из-за этого различны приводимые величины  $U$ ,  $A$  и  $K_m$  для очищенного фермента из разных источников.

**Свойства фермента.** а) *Субстрат и продукт реакции.* Полагают, что 2',3'-циклонуклеотиды не являются физиологическими субстратами фермента. В тканях, содержащих ЦНФаза, не обнаружены ни субстрат реакции (2',3'-нуклеотиды), ни продукт реакции (2'-нуклеотиды). 2',3'-нуклеотиды являются промежуточным продуктом гидролиза РНК, но они не обладают какой-либо физиологической активностью. Исключение составляет синтезированный биологически активный аналог 2',3'-сАМР— $ReAMP$  (метил 5'/6-амино-пури-9- $YU/5'$ -дезоксид- $\beta$ -D-рибофуранозид 2',3'-цикломонофосфат).  $ReAMP$  ингибирует пролиферацию раковых клеток (HT-20) и не расщепляется 3',5'-сАМР ФДЭ [41].

Однако полученные за последнее время данные указывают на важность наличия 2',3'-циклических связей в конце молекулы РНК. В образовании этих связей принимают участие различные ферменты: Т4 РНК лигаза, дрожжевая эндонуклеаза, активно участвующая в механизме сплайсинга, целый ряд различных РНКаз. В клетках HeLa обнаружена специфическая РНК циклаза, образующая именно 2',3'-цикло концы [42].

Функциональная роль 2'-нуклеотидов также не установлена. Однако надо отметить, что в мозгу млекопитающих идентифицированы различные 2'-нуклеотидазы [43, 44]. Обнаружено, что ино-инозитол-1-фосфатаза (ЕС 3. 1. 3. 25, ключевой фермент метаболизма фосфоинозитидов) также обладает 2'-нуклеотидазной активностью. Приведенные данные являются основанием для предположения, что 2'-нуклеотиды могут играть особую роль в мозгу млекопитающих, и тогда регуляция их содержания должна быть связана с активностью ЦНФазы.

б) *Физико-химические свойства.* ЦНФаза представляет собой гидрофобный белок, в молекуле которого большинство аспарагиновых и глутаминовых кислотных остатков амидированы. Вследствие этого изоэлектрическая точка находится между рН 8,5—9,5. Аминокислотный состав фермента, выделенного из мозга человека, быка, кролика, морской свинки и крысы, сходен [30]. Долгое время не удавалось расшифровать первичную структуру ЦНФазы. Только с применением методов гениной инженерии удалось решить эту проблему [45].

ЦНФаза указанных выше пяти видов лучше гидролизует 2',3'-цикло-пуриновые нуклеотиды ( $sA > sG$ ), чем пиримидиновые (для фермента, выделенного из мозга крысы— $sU > sC$ , а для ЦНФазы из мозга быка и человека— $sC > sU$ ) [1, 37, 40]. При ограниченном протеолизе фермента разными протеазами (эластаза поджелудочной железы свинки, панкреатический трипсин, проназа из *Streptomyces griseus*) образуются ферментативно активные полипептиды с  $M_r$  40, 30 и 20 кД [46].

в) *Активаторы и ингибиторы.* Нейтральные детергенты активируют фермент как в чистом виде, так и в мембранных фракциях. Лучшими активаторами являются ионидет Р 40 (NP-40) и тритон X-100. При добав-

лении ДДС-Na фермент инактивируется. При исследовании влияния гидрофильной и гидрофобной среды на активность ЦНФазы было установлено, что фермент лучше активируется гидрофильными белками (гистоны, ОБМ, сывороточный альбумин быка).

Различные полинуклеотиды и гепарин ингибируют фермент, однако при добавлении в реакционную смесь ОБМ или гистона активность ЦНФазы восстанавливается [47].

Для активности многих мембранных ферментов необходимо присутствие липидов. В отличие от них, ЦНФаза проявляет активность и в отсутствие липидов, хотя последние изменяют уровень ее активности. Холевая кислота, все ацилглицерины (кроме триолеина), все фосфоглицериды и сфингомиелин стимулируют активность ЦНФазы; лучшим активатором является фосфатидилсерин. При низких концентрациях холестерина и высоких концентрациях ганглиозидов фермент ингибируется примерно на 40% [33]. Для проявления активности фермента не требуются катионы металлов.  $\text{CaCl}_2$ ,  $\text{MgCl}_2$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{MnCl}_2$ ,  $\text{NaF}$ , ЭДТА, ЭГТА при высоких концентрациях лишь незначительно меняют активность ЦНФазы; в то же время  $\text{CuCl}_2$  является сильным ингибитором фермента. Активность последнего также значительно подавляется в присутствии теофиллина, кофеина, ртутьорганических соединений (п-хлормеркурifenила сульфоновой кислоты) и тимиазола [48].

1) *Посттрансляционная модификация.* Единственным белком миелина, фосфорилируемым специфическими протеинкиназами *in vivo*, считали ОБМ [49, 50], однако в других исследованиях было показано, что сАМР-зависимая протеинкиназа не модифицирует ОБМ, а специфически фосфорилирует ЦНФазу [51]. Физиологическое значение такой модификации фермента не ясно, так как при этом не изменялись величины  $K_m$  и  $V$  ЦНФазы. Представляет интерес, что та же протеинкиназа фосфорилирует один из компонентов БВ [52], что еще раз указывает на сходство этого компонента с ЦНФазой.

2) *Индуктивный синтез.* В культуре глиомы  $\text{C}_6$  активность ЦНФазы может увеличиваться в два раза и более при добавлении норадреналина (НА) [53]. Можно полагать, что активирование вызвано взаимодействием НА с  $\beta$ -адренергическими рецепторами, то есть происходит благодаря увеличению внутриклеточной концентрации сАМР. Основанием для такого предположения служат следующие факты: а) изепротеренол—аналог катехоламинов, более специфичный к  $\beta$ -адренергическим рецепторам, чем НА, индуцирует увеличение активности ЦНФазы в большей степени, чем НА в той же концентрации; б) антагонисты  $\beta$ -рецепторов (dl-дихлоронпроптеренол и dl-пропранолол) при низких концентрациях блокировали эффект НА, тогда как антагонисты  $\alpha$ -рецепторов (пентоламин и феноксибензамин) не ингибировали активность фермента даже при высоких концентрациях. Эти результаты указывают на то, что в глиомных клетках сам по себе сАМР должен индуцировать усиление активности ЦНФазы. Действительно, добавление аналога сАМР—дибутирилсАМР (дбсАМР), легко проникающего через мембрану, индуцировало



активность фермента [53] по-видимому за счет увеличения концентрации молекул ЦНФазы, так как скорость гидролиза фермента (период полураспада) не менялась [54]. Ингибиторы же синтеза белка (циклогексимид) и мРНК (кордицефин и  $\alpha$ -аминитин) в значительной степени блокировали индукцию ЦНФазы.

Подобные результаты были получены и при исследовании клеточных культур олигодендроцитов мозга крысы. Было установлено, что добавление дбсАМР приводит к увеличению активности ЦНФазы на 200—240%, что было, вероятно, связано, как и в случае клеток С<sub>6</sub>, с увеличением внутриклеточной концентрации ЦНФазы [55].

Кроме сАМР и его аналогов, на индуцирование ЦНФазы могут влиять и другие факторы: а) Увеличение плотности клеток в культуре [56, 57]. Так, на примере культуры клеток С<sub>6</sub> показано, что с увеличением плотности клеток активность фермента увеличивалась в 4 раза. В отличие от ЦНФазы,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазная активность при этом не менялась. В культуре с низкой плотностью клеток для достижения максимальной активности ЦНФазы требуется больше времени, чем при высокой их плотности [57]. При изучении этого феномена выяснилось, что имеются, по-видимому, два разных, не связанных между собой, механизма индуцирования активности ЦНФазы; дбсАМР обуславливает увеличение активности фермента независимо от плотности клеток, при индукции ЦНФазы под действием сАМР или НА плотность клеток в культуре и скорость их пролиферации не изменялись.

б) Удаление из среды сыворотки [57]. Специфическая активность фермента увеличивалась в 3—4 раза, в то время как активность  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы менялась незначительно.

в) Добавление в культуру клеток С<sub>6</sub> компактина, специфического ингибитора 3'-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим-А-редуктазы (КФ I. 1. 1. 34) и синтеза холестерина, препятствовало увеличению активности ЦНФазы, индуцированному удалением сыворотки из среды, не влияя при этом на активность  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы и синтез белка [58].

г) Полярные группы фосфолипидов [59]. При обработке культуры С<sub>6</sub> N,N'-диметилэтанолламином (аналогом холина) индукция ЦНФазы, вызванная удалением сыворотки, ингибировалась. Это торможение индукции было обратимо и специфично, так как на активность  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы и синтез белка такая обработка не влияла.

д) Клеточный цитоскелет (в частности, микротрубочки и микрофиламенты). Добавление в культуру клеток С<sub>6</sub> колхицина (специфически связывающегося с микротрубочками) и цитохалазина Д (связывающегося с микрофиламентами) тормозило индукцию ЦНФазы, вызванную удалением из среды сыворотки, катехоламинами, дбсАМР, холестерином. Ингибирующие концентрации использованных агентов совпадали с теми концентрациями, которые необходимы для разрушения цитоскелета. Люминоколхицин—изомер колхицина, не влияющий на микротрубочки—не влиял на индукцию ЦНФазы [60].

е) Гормоны, в частности L-3, 3', 5 трииодотиронин (Т<sub>3</sub>) и тироксин.

(Т<sub>4</sub>) [61]. Их влияние на индуцирование ЦНФазы было показано для культуры эмбриональных клеток мышц. При использовании сыворотки с низкой концентрацией Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub> (нормальные сыворотки содержат эти гормоны в больших количествах) активность ЦНФазы была низкой, однако после добавления Т<sub>3</sub> она восстанавливалась до нормального уровня.

ЦНФаза при разных заболеваниях. Как уже отмечалось, в мутантных линиях мышей «Jumpy» и «Quaking» активность фермента низкая. Однако в мутантной линии «Shiverer» активность ЦНФазы почти не отличалась от контроля. У этих мутантов на фоне снижения концентрации ПАВ и ОБМ установлено повышенное процентное содержание БВ [62].

При различных заболеваниях мозга человека, например, при рассеянном склерозе и лейкодистрофии, понижение активности ЦНФазы обусловлено не только уменьшением ее количества (параллельно миелину), но и понижением специфической активности. Отмечено, что при рассеянном склерозе специфическая активность уменьшалась на 45% [63]. В миелине, выделенном при различных формах лейкодистрофии (заболеваниях, связанных с нарушением метаболизма липидов), специфическая активность ЦНФазы понижена в еще более значительной степени (75—90%) [64]. Уменьшение активности ЦНФазы при разных демиелинизирующих заболеваниях может быть использовано как тест для выявления ранних стадий болезни.

В заключение надо отметить, что, несмотря на значительное количество накопленных фактов о ЦНФазе, многое еще остается не изученным. Большинство исследований проведено в разных экспериментальных условиях с использованием различных препаратов фермента (частично очищенные, клеточные экстракты), что осложняет сопоставление и интерпретацию данных. Однако независимо от этого ЦНФаза уже используется в качестве маркера при анализе некоторых физиологических процессов. Например, показано, что под действием фактора роста ее активность увеличивалась, что коррелировало с повышением способности к обучению у крыс [65].

Нельзя исключить участие фермента в инициации миелинизации, учитывая локализацию ЦНФазы в мембране олигодендроцитов и тот факт, что ЦНФаза при миелинизации первой включается в состав миелина [14].

Как указывалось выше, в мозгу млекопитающих обнаружены различные ферменты, обладающие 2'-нуклеотидазной активностью. В результате действия этих ферментов может образоваться и аденозин, играющий важную роль в осуществлении целого ряда физиологических функций. ЦНФаза может быть «поставщиком» субстрата для этих ферментов, участвуя в одном из путей образования аденозина.

Недавно было обнаружено, что ЦНФаза обладает также 5'-полнуклеотидкиназной активностью. Она катализирует перенос фосфата от [<sup>32</sup>P]-АТР к тРНК. Этими же активностями (протеникиназой и 2'3'-циклонуклеотидфосфодиэстеразой) характеризуется и РНК лигаза млекопитающих. Однако лигазная активность у ЦНФазы не обнаружена.

Считают, что натуральным субстратом ЦНФазы является РНК, и фермент может принимать участие в реакциях процессинга или сплайсинга [48].

Остается неясной роль ЦНФазы при различных демиелинизирующих заболеваниях. Поскольку фермент в этих случаях не изолирован и не охарактеризован, то непонятно, чем вызвано уменьшение специфической активности фермента—каким-либо изменением в его активном центре или действием ингибитора, накапливающегося во время заболевания. Исследования в этих направлениях ведутся весьма интенсивно, что позволяет надеяться, что в скором будущем будут получены новые данные, способствующие установлению роли фермента при этих тяжелых поражениях нервной системы.

Автор приносит благодарность проф. Этингоф Р. Н. за ценные советы и помощь при написании обзора.

## 2',3'-CYCLONUCLEOTIDE-3'-PHOSPHODIESTERASE

SURVILADZE Z. G.

Institute of Molecular Biology and Biological Physics, Georgian SSR  
Acad. Sci., Tbilisi

Literature data on the structure and properties of 2',3'-cyclo-nucleotide-3'-phosphodiesterase marker enzyme of myelin and myelinization are compiled. Distribution of the enzyme, its metabolism, purification and induction aspects are covered. Activators, inhibitors, substrates of the enzyme are considered. Data dealing with inductive synthesis of the enzyme, its posttranslational modifications and changes in brain pathology are presented.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Drummond G. I., Iyer N. T., Keth J. J. *J. Biol. Chem.*, v. 237, p. 3535—3539, 1962.
2. Kurihara T., Tsukada Y. *J. Neurochem.*, v. 14, p. 1167—1174, 1967.
3. Drummond G. I., Hamil E. B., Guha A. *J. Neurochem.*, v. 31, p. 871—878, 1978.
4. Poduslo S. E., Norton W. T. *J. Neurochem.*, v. 19, p. 123—127, 1972.
5. Reddy N. B., Askanas V., Engel W. K. *J. Neurochem.*, v. 39, p. 887—889, 1982.
6. Sprinkle T. J., Sheedlo H. J., Buxton T. B., Rising J. B. *J. Neurochem.*, v. 41, p. 1664—1671, 1983.
7. Lees M. B., Brostoff S. W.—In: *Myelin* (ed. P. Morell), ch. 6, p. 197—224, New York—London, 1984.
8. Fujishiro M., Kohsaka., Nagaike K., Tsukada Y. *J. Neurochem.*, v. 47, p. 191—197, 1986.
9. Brenner T., Lisak R. P., Rostami A., McMorris F., Silberbary D. *J. Neurochem.*, v. 45, p. 54—60, 1985.
10. Snyder D. S., Zimmerman T. R., Farooq M., Norton W. T., Cammer W. *J. Neurochem.*, v. 40, p. 120—127, 1983.
11. Nishizawa Y., Kurihara T., Takahashi Y. *Brain Res.*, v. 212, p. 219—222, 1981.
12. Washneldt T. V.—In: *Adv. Exp. Med. Biol., Myelination and Demyelination*. (ed. J. Palo), v. 100, p. 117—133, Plenum Press, New York—London, 1978.
13. Washneldt T. V., Matthieu J.-M., Neuhoff V. *Brain Res.*, v. 138, p. 29—43, 1977.



14. *Benjamins J. A.*—In: *Oligodendroglia* (ed. W. T. Norton), ch. 3, p. 87—124, New York—London, 1981.
15. *Zanetta J. P., Benda P., Gombos G., Morgan I. G. J.* *Neurochem.*, v. 19, p. 881—893, 1972.
16. *Muller H. W., Clapshaw P. A., Seifert W. J.* *Neurochem.*, v. 37, p. 947—955, 1981.
17. *Kohsuka S., Nishimura V., Takamatsu K., Shimat K., Tsukada Y. J.* *Neurochem.*, v. 41, p. 434—439, 1983.
18. *Nishizawa Y., Kurthara T., Takahashi Y.* *Brain Res.*, v. 251, p. 384—387, 1982.
19. *Weissbarth S., Maker H. S., Roes I., Brannan T. S., Lapin E. P., Lehrer G. M.* *J. Neurochem.*, v. 37, p. 677—680, 1981.
20. *Dreiling C. E.* *Biochim. et biophys. acta* v. 649, p. 587—594, 1981.
21. *McMorris F. A., Kim S. U., Sprinkle T. J.* *Brain Res.*, v. 292, p. 123—131, 1984.
22. *Sprinkle T. J., Zaruba M. E., McKhann G. M.* *J. Neurochem.*, v. 30, p. 309—314, 1978.
23. *Drummond G. I., Eng D. Y., McIntosh C. A.* *Brain Res.*, v. 28, p. 153—163, 1971.
24. *Trapp B. D., McIntyre L. J., Quarles R. H., Nonaka G., Moser W., Moser H. W., Webster H. deF. J.* *Neurochem.*, v. 34, p. 1241—1246, 1980.
25. *Kurthara T., Nussbaum J. L., Mandel P. J.* *Neurochem.*, v. 17, p. 993—997, 1970.
26. *Drummond R. J., Dean G. J.* *Neurochem.*, v. 35, p. 1155—1165, 1980.
27. *Nussbaum J. L., Delannoy J. P., Mandel P. J.* *Neurochem.*, v. 28, p. 183—191, 1977.
28. *Reig J. A., Ramos A. M., Cozar M., Aguilar J. S., Criado M., Monreal J.* *J. Neurochem.*, v. 39, p. 507—511, 1982.
29. *de Nechaud B., Wolff A., Jeanlet C., Bourre J.—M.* *J. Neurochem.*, v. 41, p. 1538—1545, 1983.
30. *Sprinkle T. J., Wells M. R., Garver F. A., Smith D. S.* *J. Neurochem.*, v. 35, p. 1200—1208, 1980.
31. *Hugli T. E., Bustin M., Moore S.* *Brain Res.*, v. 58, p. 191—203, 1973.
32. *Trams E. G. J.* *Neurochem.*, v. 21, p. 995—997, 1973.
33. *Clapshaw P. A., Seifert W. J.* *Neurochem.*, v. 35, p. 164—169, 1980.
34. *Tsukada Y., Nagai K., Suda H. J.* *Neurochem.*, v. 34, p. 1019—1022, 1980.
35. *Alliquant B., Musenger C., Schuller E. J.* *Chromatog.*, v. 326, p. 281—291, 1985.
36. *Prohaska J., Clark D. A., Wells W. W.* *Anal. Biochem.*, v. 56, p. 275—282, 1973.
37. *Sprinkle T. J., Grimes M. J., Eller A. G. J.* *Neurochem.*, v. 34, p. 880—887, 1980.
38. *Suda H., Tsukada Y. J.* *Neurochem.*, v. 34, p. 941—949, 1980.
39. *Clapshaw P. A., Muller H. W., Seifert W. J.* *Neurochem.*, v. 36, p. 1996—2003, 1981.
40. *Wells M. R., Sprinkle T. J.* *J. Neurochem.*, v. 36, p. 633—639, 1981.
41. *Nair V., Wleclert R. J., Vtetti D. E., Singh D., Stevens R. H.* *J. Cyclic Nucl. Research*, v. 6, p. 189—200, 1980.
42. *Reinberg D., Arenas J., Hurwitz J. J.* *Biol. Chem.*, v. 260, p. 6088—6097, 1985.
43. *Nakamura M., Yamao S., Ito J., Kameyama M.* *Biochim et biophys. acta*, v. 568, p. 30—38, 1979.
44. *Takimoto K., Okada M., Matsuda Y., Nakagawa H. J.* *Biochem.*, v. 98, p. 363—370, 1985.
45. *Kurthara T., Fowler A., Takahashi Y. J.* *Biol. Chem.*, v. 262, p. 3256—3261, 1987.
46. *Muller H. W., Clapshaw P. A., Seifert W. J.* *Neurochem.*, v. 36, p. 2034—2042, 1981.
47. *Sprinkle T. J., Tippins R. B., Kestler D. P.* *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, v. 145, p. 686—691, 1987.
48. *Sprinkle T. J., Knerr J. R.* *Brain Res.*, v. 214, p. 445—459, 1981.

49. Turner R. S., Chou C.-H. J., Kibler R. F., Kus J. F. J. Neurochem., v. 39, p. 1397-1404, 1982.
50. Turner R. S., Chou C.-H. J., Muzzet G. J., Dembure P., Kus J. F. J. Neurochem., v. 43, p. 1257-1264, 1984.
51. Bradbury J. M., Thompson R. J. Biochem. J., v. 221, p. 361-368, 1984.
52. Bradbury J. M., Campbell R. S., Thompson R. J. Biochem. J., v. 221, p. 351-359, 1984.
53. McMorris F. A. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, Biol. Sci. v. 74, p. 4501-4504, 1977.
54. McMorris F. A., Smith T. M., Sprinkle T. J., Auszman J. M. J. Neurochem., v. 44, p. 1242-1251, 1985.
55. McMorris F. A. J. Neurochem., v. 41, p. 506-515, 1983.
56. McMorris F. A. Biochim et biophys. acta, v. 762, p. 560-568, 1983.
57. Maltese W. A., Volpe J. J. Cell Physiol., v. 101, p. 459-470, 1979.
58. Volpe J. J., Obert K. A. J. Neurochem., v. 40, p. 530-537, 1983.
59. Volpe J. J., Imori Y., Haven G. G., Goldberg R. I. J. Neurochem., v. 46, p. 476-482, 1986.
60. Antonow J. A., Bhat N., Volpe J. J. J. Neurochem., v. 42, p. 1030-1039, 1984.
61. Bhat N. R., Shunker G., Pieringer R. A. J. Neurochem., v. 37, p. 695-701, 1981.
62. Mikoshiba K., Aoki E., Tsukada Y. Brain Res., v. 192, p. 195-204, 1980.
63. Gopfert E., Pytlík S., Debusch H. J. Neurochem., v. 43, p. 732-739, 1980.
64. Morell P., Norton W. T. Sci. American., v. 2425, p. 74-89, 1980.
65. Rottbak A. I.—In: Neuroglia, Fischer Verlag, Jena, 1983.

Поступил 14 V 1988.