



СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ГЛИКОПРОТЕИНЫ НЕРВНОЙ ТКАНИ

БЕРЕЗИН В. А., ГАЙДАР Л. И.

Кафедра бисфизики и биохимии Днепропетровского госуниверситета

Обобщены литературные и собственные данные авторов о разнообразии, клеточной и субклеточной локализации, структуре, свойствах, метаболизме, модификации в онтогенезе и биологической роли нейроспецифических гликопротеинов. Приведены данные, указывающие на важное практическое значение изучения специфических гликопротеинов при патологических состояниях нервной ткани.

В последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в области изучения нейроспецифических белков [1]. Среди этих белков наибольший интерес представляют гликопротеины, выполняющие важные биологические функции в различных типах клеток нервной ткани. Углеводные цепи гликопротеинов являются регуляторами процессинга белков, ответственны за протеолитическую и конформационную стабильность белковых компонентов. Гликаны участвуют в регуляции катаболизма гликопротеинов, в секреторных функциях клетки, вовлечены в транспорт метаболитов через клеточную мембрану, надлежащую ориентацию гликопротеинов в плазматической мембране. Особый интерес вызывают мембранные гликопротеины клеточной поверхности мозга, благодаря которым осуществляются специфические для каждого типа клеток нервной ткани процессы рецепции регуляторных молекул, адресации клеток и перестройки специфических межклеточных контактов в онтогенезе [2]. Изучение специфических гликопротеинов дает возможность использовать их в качестве уникальных дифференцировочных маркеров отдельных типов клеток мозга в экспериментальной и клинической неврологии, нейроонкологии и нейрохирургии [3].

Для идентификации, очистки и изучения гликопротеинов мозга широко используются иммунохимические методы анализа, свободные меченые и иммобилизованные лектины, электрофорез в ПААГ с последующей специфической окраской на гликопротеины, получение отдельных гликопептидов ограниченным протеолизом, методы определения последовательности моносахаридных звеньев. К эффективным способам

выявления специфических гликопротеинов относятся различные сочетания иммунохимических и иммуногистохимических методов с методами электрофореза и связывания свободных лектинов. Примерами могут служить методы аффинного иммуноэлектрофореза в присутствии свободных лектинов [4], иммуноблоттинг, разделение меченных по фукозе гликопротеинов электрофорезом в ПААГ [5], связывание лектинов с гликопротеинами после их электрофоретического разделения с последующим иммунохимическим или ферментным выявлением связывающихся лектинов [6]. Для выявления гликопротеинов клеточной поверхности наиболее перспективным является получение и использование моноклональных антител [7]. При очистке специфических гликопротеинов чаще всего используют методы аффинной хроматографии на иммобилизованных лектинах [8].

Специфические гликопротеины мозга недостаточно изучены. Применение оригинальных методических подходов позволяет в настоящее время выявлять в мозгу все новые нейроспецифические гликопротеины [9].

При дальнейшем изложении рассматриваемые гликопротеины будут сгруппированы не по химической структуре гликанов и способам их связей с белками, а по особенностям клеточной и субклеточной локализации и специфическим функциям.

Гликопротеины развивающегося мозга

В мозгу животных в пренатальный и ранний постнатальный периоды обнаружены гликопротеины, характерные только для развивающегося мозга. Они получили название «временных» или «преходящих» (transient) гликопротеинов [10, 11]. Молекулярный состав гликопротеинов синаптических структур продолжает изменяться даже после первоначального образования синаптических контактов и может служить специфическим показателем определения периодов синаптогенеза [5]. Показано, что резкое снижение количества временных конканавалин А-специфических гликопротеинов на поверхности аксонов гранулярных клеток мозжечка при развитии обусловлено взаимодействием этих клеток с нейронами, которые служат мишенями (клетки Пуркинье) [12]. В развивающемся мозгу выявлены необычные специфические гликопептиды, отсутствующие во взрослом мозгу, печени, сердце и содержащие 10% всей связанной с белком нейрамининовой кислоты. Гликопептиды обладают уникальными по сравнению со взрослым мозгом свойствами, состоят из сердцевины с отходящими наружу ветвями общей структуры: (Neu-Ac-2→8) и Neu-Ac-2→3Gal. Число сиаловых кислот варьирует от 8 до 12 [13]. Концентрация полисиалогликопептидов, выделенных из мозга новорожденных крыс, уменьшается на 75% в течение 1 месяца развития [14].

Специфические для эмбрионального состояния гликопротеины мозга, за редким исключением, не изучены как индивидуальные белки. По-

казано, что в мозгу мыши на 11-й день эмбрионального развития появляется полипептид с M_r 68 кД и изоэлектрической точкой (pI) 5,6. Через 3 дня число индивидуальных молекул с такой же M_r увеличивается, но их pI снижается. Поскольку обработка нейраминидазой приводит к повышению pI до прежнего уровня, можно предполагать, что эта группа молекул — сialogликопротеины. Последние на 16-й день эмбрионального развития в мозгу уже не определяются [15].

В 1982 г. из мозга эмбриона человека был выделен фетальный мембранный гликопротеин (ФМГ), связывающийся с конканавалином А и лектином из проростков зерна пшеницы [16]. Концентрация ФМГ в мозгу эмбриона в 5 раз выше, чем в мозгу взрослого человека. В следовых количествах ФМГ обнаруживается в почках и желудке эмбриона человека. ФМГ видоспецифичен и характерен только для мозга человека [16]. Очищенный препарат ФМГ состоит из 2-х полипептидов с M_r 128 и 180 кД. Однако в препаратах ФМГ выявлены в небольших концентрациях гликопротеины с M_r 31, 47 и 68 кД, представляющие, вероятно, продукты деградации высокомолекулярных форм белка.

Строго говоря, ФМГ нельзя отнести к специфическим гликопротеинам развивающегося мозга, поскольку он присутствует в значительных количествах и во взрослом мозгу. Известны и другие гликопротеины, концентрация которых значительно снижается во взрослом состоянии по сравнению с эмбриональным мозгом, а также гликопротеины, претерпевающие изменения углеводной и белковой структуры (модификации) при развитии. Группа таких нейроспецифических гликопротеинов, относящихся к молекулам клеточной адгезии, будет рассмотрена ниже.

Растворимые (цитозольные) специфические гликопротеины

Цитозольные нейроспецифические гликопротеины были обнаружены значительно ранее мембранных, однако их функциональная роль в целом остается невыясненной. Выделение отдельной группы цитозольных гликопротеинов довольно относительно. Многие интегральные мембранные гликопротеины имеют растворимые дериваты. Так, например, для мембранного гликопротеина D2 характерно наличие в мозгу человека растворимого производного, составляющего 12% по отношению к содержанию мембранной формы [17].

В 1963 г. α_2 -гликопротеин был обнаружен как компонент водорастворимой белковой фракции, мигрирующей при электрофорезе в зоне α_2 -глобулинов. Подтверждение его специфичности для ткани головного мозга появилось позднее — в 1967 г. [18]. Величина M_r гликопротеина — 45 кД. Углеводная часть включает глюкозамин, маннозу, глюкозу, галактозу, галактозамин, N-ацетилнейраминную кислоту и фукозу в молярном отношении соответственно 6,3, 1,5, 1,4, 1,0, 0,8, 0,7 и 0,5. В онтогенезе α_2 -гликопротеин появляется на 16-й неделе эмбриональной жизни человека, что соответствует стадии миелинизации [19]. Поэтому ранее предполагали, что функции этого белка связаны с процессом

миелинизации, а сам гликопротеин присущ олигодендроглиам. Однако проведенное в 1982 г. иммуногистохимическое изучение клеточной локализации α_2 -гликопротеина в мозжечке крысы показало, что антиген встречается только в астроцитах и их отростках и отсутствует в нейронах, олигодендроглиах, клетках эндотелия и может рассматриваться как специфический маркер астроцитов [20].

Сиалогликопротеин GP-350 с M_r 11,6 кД и pI 2.0 был выделен из растворимой фракции мозга быка в 1972 г. [21]. Белок характеризуется большим количеством остатков Glu и Asp, содержит 1 остаток сиаловой кислоты на молекулу белка, локализуется в аксонах и перикарионе нейронов. Помимо растворимой в синаптической фракции выявлена иммунохимически идентичная мембранная форма GP-350 [22]. Функции GP-350 неизвестны.

В мозгу золотой рыбки были обнаружены растворимые экстракционные белки—эпендимины α , β и γ (M_r соответственно 37, 32 и 26 кД), метаболизм которых усиливался при адаптации рыб к новым условиям плавания. Гликопротеины эпендимины β и γ —специфические для мозга компоненты, которые синтезируются клетками эпендимы в больших количествах и выделяются в экстракционную среду при обучении [23, 24]. Эпендимины β и γ обнаружены не только в мозгу золотых рыбок, но также и в мозгу амфибий и крыс; они связываются с конканавалином А, имеют сходный аминокислотный состав и образуют комплексы γ_2 , β_1 и β_2 . Под действием протеазы, содержащейся во внеклеточной среде в мозгу и СМЖ, эпендимин β превращается в эпендимин γ и секретируется из нейронов в димерной форме. Предполагают, что эпендимины играют определенную роль в процессах формирования долговременной памяти [25]. Среди цитоплазматических гликопротеинов головного мозга обнаружен высокомолекулярный гликопротеин (M_r 250—300 кД), формирующий натриевый канал в искусственных мембранах. При электрофорезе в денатурирующих условиях (ДДС-Na) гликопротеины представлены двумя полипептидами (55 и 67 кД) [26]. Возможно, это предшественники мембранных гликопротеинов натриевых каналов электровозбудимых мембран. Все три субъединицы быстрого натриевого канала мозга крысы—это гликопротеины с M_r 260 кД (α), 39 кД (β_1) и 37 кД (β_2) [27].

В 1984 г. с использованием истощенных полиспецифических антисывороток, которые в тест-системе ферментного иммуносорбционного анализа реагировали с гликопротеинами, разделенными электрофорезом в ПААГ и изоэлектрофокусированием [9], было обнаружено 9 специфических гликопротеинов мозга быка, которые, по-видимому, представляют собой растворимые антигены, так как используемый авторами тритон X-100 в концентрации 0.1% практически не экстрагирует интегральные мембранные белки, а способен лишь диспергировать мембранные образования, освобождая растворимые компоненты из замкнутого мембранного пространства. Неясно, новые ли это нейроспецифические гликопротеины, или некоторые из них идентичны ранее описанным растворимым антигенам.

Специфические гликопротеины миелина центральной и периферической нервной системы

Миелиновые мембраны содержат ряд специфических гликопротеинов, выполняющих пажные функции в поддержании интактной структуры миелиновых образований. К широко распространенным гликопротеинам относится так называемый миелинассоциированный гликопротеин (МАГ), который несет галактозные остатки и расположен на экстрацеллюлярной поверхности элементарной мембраны миелина ЦНС. МАГ обнаруживается также в олигодендроцитах до миелинизации и в миелине периферической нервной системы (ПНС) [28]. МАГ в ЦНС человека представлен тремя полипептидами (92, 107 и 113 кД), а ПНС—одним белком с M_r 107 кД. Очищенный МАГ из мозга крысы содержит избыток моноаминодикарбоновых кислот: углеводный компонент составляет 1/3 часть всей молекулы и содержит 5% фукозы, 23% маннозы, 20% галактозы, 34% N-ацетилглюкозамина и 18% N-ацетилнейраминной кислоты [29].

У больных с периферической полинейропатией наблюдалась IgM-парапротеинемия, при которой моноклональные IgM реагировали с МАГ ЦНС и ПНС человека. Предполагают, что мишенью аутоиммунной атаки при данном заболевании является углеводный компонент [30]. Моноклональные IgM к МАГ из сыворотки больных демиелинизирующей нейропатией и моноклональные мышинные антитела к естественным киллерам человека реагировали с общими детерминантами для гликопротеинов НС и естественных киллеров человека [31].

Из миелина ПНС человека и животных выделен гликопротеин P_0 , составляющий 50—60% общего белка миелина. Это интегральный мембранный гликопротеин (M_r 30 кД), специфичный для ПНС и выходящий углеводной частью на экстрацеллюлярную поверхность элементарной мембраны [28]. P_0 обнаруживается также в аппарате Гольджи шванновских клеток. Углеводная часть P_0 у кролика представлена остатками N-ацетилглюкозамина, маннозы, фукозы, галактозы и N-ацетилнейраминной кислоты [32].

В 1984 г. методом иммуноблотинга с использованием моноклональных антител к гликопротеинам мозжечка был идентифицирован новый специфический для миелина ЦНС гликопротеин с M_r 51 кД, который при хранении распадается на иммунологически перекрестнореагирующие продукты с M_r 20—26 кД [33].

Помимо вышеохарактеризованных, миелиновые структуры содержат большой набор других специфических гликопротеинов. Так, например, электрофорез в ПААГ белков миелина ПНС крысы, человека и быка в сочетании с электроблоттингом и обработкой радиоподированными лектинами позволил обнаружить 26 гликопротеинов. Еще большее число гликопротеинов выявляется в культуре шванновских клеток крысы. Некоторые из гликопротеинов шванновских клеток являются предшественниками гликопротеинов миелина. Среди выявляемых 26 глико-

протеинов ПНС, помимо хорошо охарактеризованного белка Р₀, обнаружен и изучен высокомолекулярный гликопротеин с M_r 170 кД [34].

Гликопротеины синаптических образований и нейросекреторных гранул

Практически все виды синаптических образований (плазматические мембраны синапсом, постсинаптические уплотнения, синаптические везикулы) содержат свои специфические гликопротеины. Наибольшая гетерогенность состава гликопротеинов характерна для синаптических везикул. Из очищенных синаптических везикул мозга взрослых крыс последовательным фракционированием на 4-х иммобилизованных лектинах различной специфичности (конканавалин А, лектин из проростков зерна пшеницы, лектин из английского дрока *Ulex europaeus*, лектин из клещевины *Ricinus sanguinis*) получено 9 фракций гликопротеинов, различающихся концевыми углеводными остатками. Общее количество детектируемых во фракции синаптических везикул субъединиц гликопротеинов составило 68. Большинство гликопротеинов не выявляется в других субклеточных образованиях мозга [35].

К наиболее изученным гликопротеинам мембраны синаптических везикул относится синаптин, охарактеризованный нами ранее [1].

С помощью моноклональных антител в мозгу быка идентифицирован гликопротеин с M_r 38 кД и изоэлектрической точкой при рI 4, 8, названный синаптофизинном. Синаптофизин локализован на цитоплазматической поверхности синаптических везикул и выявляется во многих образованиях нейроэпителиального генеза [36].

Еще один гликопротеин с M_r 100 кД пересекает мембрану секреторных везикул нейронов и эндокринных клеток таким образом, что антигенная детерминанта расположена на цитоплазматической стороне, а углеводный компонент на внутренней стороне синаптических везикул [37].

Гомологами синаптических пузырьков являются нейросекреторные гранулы гипоталамуса и катехоламинсодержащие везикулы хромаффинных гранул мозгового слоя надпочечников. Для этих образований также характерны гликопротеины, выполняющие специфические функции. Так, из нейросекреторных гранул и синапсом гипоталамуса крупного рогатого скота были выделены гликопротеины—носители коронарорасширяющих гормонов «К», «С» и «Г», отличающиеся по физико-химическим свойствам от известных белков мозга ($M_r=30, 20$ и 24 кД соответственно, а рI находится в диапазоне 5,6—6,3). Радиоммунологически эти гликопротеины в небольших концентрациях определяются в сердце, надпочечниках, скелетных, мышцах, печени, почках). Инкубация гликопротеинов гипоталамуса с трипсином приводит к появлению ряда коронарорасширяющих пептидов, стимулирующих гликогенолиз и регулирующих уровень циклических нуклеотидов путем ингибирования соответствующих фосфодиэстераз [38, 39].

В катехоламинсодержащих везикулах хромаффинных клеток мозгового слоя надпочечников показано наличие еще трех специфических глико-

протеинов, один из которых представляет собой мембраносвязанную допамин- β -гидроксилазу [40], а два других соответственно обозначены как гликопротеины II и III. Допамин- β -гидроксилаза из хромаффинных гранул медуллы надпочечников и головного мозга является тетрамерным гликопротеином с M_r 300 кД, содержащим 4 атома меди. Помимо гидролизующей функции показана также и оксидазная функция фермента [41]. Мембранные и растворимые формы гликопротеина III ($M_r=45$ кД) иммунологически идентичны и обнаружены также в адено- и нейрогипофизе. Широкие пределы рН (4,5—5,3) указывают на микрогетерогенность гликопротеина. Хромаффинные гранулы содержат также несколько кислых О-гликозилированных гликопротеинов, получивших название хромаггенинов [42].

Специфические белки плазматической мембраны синапсом уже были нами охарактеризованы ранее [1].

Постсинаптические уплотнения также характеризуются наличием специфических гликопротеинов: 13 конканавалин А-связывающих гликопротеинов в переднем мозгу взрослых крыс и 14—в мозжечке [43]. Гликопротеины, локализованные в участках синаптических соединений (junction), могут служить субстратами для ряда протеиназ и синаптаз. Последние играют роль в локальной модификации этих гликопротеинов в ответ на изменение функционального состояния синапса [39].

Гликопротеины клеточной поверхности нейронов и глии

Наиболее изучены гликопротеины, локализованные на поверхности плазматической мембраны нейронов и астроцитов. К ним относятся обсуждавшиеся нами ранее гликопротеины NSA-3, Thy-1, BSP-2, BSP-3 [1].

Некоторые низкомолекулярные гликопротеины, локализованные на поверхности клеток мозга, обладают ингибирующим действием на клеточное деление и синтез белка в нормальных клетках в культуре. Такие фруктосодержащие гликопротеины (30 и 45 кД) и гликопептиды (6—10 кД) выделены из мозга быка и мыши [44].

Специфические поверхностные гликопротеины симпатических нейронов в культуре могут секретироваться в культуральную среду в результате последовательной модификации белковой и углеводной части молекулы. Содержащие маннозу и несиалированные гликопротеины симпатических нейронов мыши P1 (210 кД) и P3 (185 кД) посредством их синалирования и включения в плазматическую мембрану модифицируются соответственно в гликопротеины B1 (230 кД) и B3 (200 кД). В свою очередь B1 и B3 с временем полужизни 4—6 ч модифицируются соответственно в гликопротеины B2 (215 кД) и B4 (185 кД), а затем секретируются в форме соответственно иммунологически идентичных растворимых производных S2 и S4. Процессы модификации ускоряются при выбросе медиатора, а секреция является Ca^{2+} -зависимым процессом. Описанные поверхностные гликопротеины и процессы их превращения характерны не только для симпатических нейронов в куль-

туре. Все производные гликопротеина В1 оказались иммунологически идентичными большому поверхностному гликопротеину различных типов нейронов в ЦНС и ПНС, увеличение концентрации которого индуцируется фактором роста нервов [45, 46].

С помощью моноклональных антител был обнаружен гликопротеин NSP-4 (nervous system protein), который экспрессируется некоторыми субклассами нейронов и астроцитов в мозжечке мышей. У новорожденных мышей гликопротеин представлен двумя субединицами (140 и 220 кД), тогда как у взрослых—три (140, 160 и 175 кД) [2].

Моноклональные антитела позволили идентифицировать поверхностный маркер стволовых нейрозгенных клеток, которые способны дифференцироваться как в нейроны, так и по глиальному типу. Этот маркер Ng-2 (neuron-glia) является гликопротеином с M_r 300 кД, сохраняется во взрослом мозгу в субпопуляциях астроцитов [47].

Гликопротеины клеточной поверхности, ассоциированные с цитоскелетом

В цитоскелетной фракции мозга, содержащей актин, с помощью моноклональных антител обнаружены гликопротеины с M_r 90 и 130 кД. Гликопротеин с M_r 130 кД является нейроспецифическим и локализован на поверхности нейронов в культуре клеток из ЦНС и ПНС. Его количество на плазматической мембране пропорционально степени выраженности дифференцировки нейронов. В эмбриональном мозгу цыпленка этот гликопротеин выявляется только на 10-й день развития. На 13-й день его концентрация достигает 50% от максимальной величины во взрослом мозгу, где его количество по белку составляет 0,2—0,3% [48]. Возможно, что форма нервных клеток регулируется актиновыми микрофиламентами посредством их связывания с мембранным гликопротеином M_r 130 кД [49].

Поверхностные гликопротеины, участвующие в клеточной адгезии

Среди гликопротеинов поверхности клеток мозга в настоящее время обнаружено 5 молекулярных представителей, принимающих участие в Ca^{2+} -независимой межклеточной адгезии. Это гликопротеины D 2, N-CAM (nerve cell adhesion molecule), K4, BSP-2, Ng-CAM (neuron-glia-CAM), L1. Первые четыре являются гомологами и выполняют идентичные функции в нервной ткани различных видов организмов [50]. Они обеспечивают гомотипическую адгезию между нейронами. Характерной их чертой является модификация молекулярной структуры, сопровождающая созревание мозга в онтогенезе. Модификация затрагивает в основном углеводную часть гликопротеинов. В эмбриональный период во время интенсивной миграции нейронов и постнатально, в стадии активного синаптогенеза, нейрон-специфические молекулы клеточной адгезии представляют собой полисигналогликопротеины. Во взрослом состоянии—это олигосигнало- либо асигналогликопротеины, состоящие

из 2—3 полипептидных цепей [4, 51—53]. Адгезивные сialogликопротеины своим карбоксильным концом инкорпорированы в структуру липидного бислоя, тогда как N-концевой домен участвует, по-видимому, в формировании контактной (адгезивной) поверхности. Углеводный компонент связан с центральной частью полипептидной цепи, находящейся на поверхности мембраны. Предполагается, что модуляция адгезии осуществляется за счет изменения числа остатков сиаловых кислот в полисialogликопротеине [54, 55]. В отношении нервно-мышечной адгезии было показано, что адгезивный эффект опосредуется специфическим белком-лектином, связывающим остатки сиаловых кислот поверхностных гликопротеинов [56].

На поверхности нейронов ЦНС выявлен еще один гликопротеин — L1, иммунохимически отличающийся от N-CAM, BSP-2 или D₂, который также участвует в межклеточной адгезии [57, 58]. Имеются данные, указывающие на независимость участия L1 и других молекул в адгезии и на дополнительность эффекта адгезии за счет гликопротеинов N-CAM и L1, находящихся на поверхности клеток [57].

Гетеротипическая Ca^{2+} -независимая адгезия между нейронами и глияльными клетками опосредована специфическим гликопротеином, получившим обозначение Ng-CAM (M_r —135 кД). По сравнению с N-CAM, Ng-CAM содержит небольшое количество сиаловых кислот, при отщеплении которых M_r смещается в зону 127 кД [59]. Гликопротеин Ng-CAM локализован исключительно на поверхности плазматической мембраны нейронов и выявляется на более поздних этапах онтогенеза, по сравнению с N-CAM [60]. Оказалось, что Ng-CAM вовлечен и в адгезию между нейронами по механизму, отличному от нейрон-глияльной адгезии [61]. В настоящее время остается невыясненным вопрос, какой молекулярный представитель, локализованный на поверхности глияльных клеток, участвует в адгезии с нейронами посредством связывания с Ng-CAM.

Метаболизм специфических гликопротеинов

В последние годы в области изучения метаболизма гликопротеинов достигнуты значительные успехи. В частности, расшифрованы основные этапы и закономерности гликозилирования и дальнейшего процессинга гликопротеинов [62]. Биосинтез и процессинг нейроспецифических гликопротеинов в наибольшей степени изучены в отношении нейронального гликопротеина межклеточной адгезии D₂, основного гликопротеина миелина ПНС Р₀ и группы поверхностных гликопротеинов симпатических нейронов в культуре Р1, Р3: В1, В3; В2, В4 и S2, S4. Взаимопревращение в пределах последней группы гликопротеинов было рассмотрено выше.

При биосинтезе в бесклеточной системе на связанных с мембранами полисомах из мозга крысиных эмбрионов и крыс разного возраста антисыворотка к гликопротеину D₂ преципитирует три синтезированных полипептида с M_r 112, 134 и 187 кД. Каких-либо взаимопревращений

этих пептидов при увеличении времени инкубации не обнаружено, что указывает на независимость трансляции полипептидов [63]. В культуре нейронов фетального мозга крысы синтезируются 2 полипептида D2 с M_r 136 и 186 кД. Оказалось, что увеличение временного интервала приводит к возрастанию величин M_r полипептидов соответственно до 137—158 и 187—201 кД. В составе высокомолекулярных производных обнаруживались меченые [^{14}C] глюкозамин, [^3H] фукоза и [^{14}C] маннозамин. В присутствии туникамина синтезировались полипептиды с M_r 124 и 175 кД. Исходные синтезированные полипептиды (136 и 186 кД) были чувствительны к деградации эндо- β -N-ацетил-глюкозаминидазой H, которая специфически деградирует маннозный остов. Полипептиды, обнаруживаемые на более поздних стадиях биосинтеза, были устойчивы к действию фермента. По-видимому, две отдельные молекулы D2 первоначально синтезируются с 4 или 5 маннозными остатками, которые позднее конвертируются в N-связанные олигосахаридные комплексы, прикрепленные к остаткам аспарагина [64]. Показано также, что оба полипептида в результате процессинга синалируются, превращаясь в полисиналогликопротеины. Попадая в аппарат Гольджи, они сульфатируются и, наконец, уже будучи фиксированными в плазматической мембране, фосфорилируются. Внутриклеточный транспорт гликопротеина от места синтеза до попадания на поверхность плазматической мембраны длится около 35 мин [65].

В культуре эксплантатов переднего мозга крысы в отношении процессинга гликопротеина D2 наблюдались сходные изменения, однако первоначально синтезировалось большое число полипептидов. Три из них с M_r 115, 137 и 195 кД и группа высокомолекулярных полипептидов с M_r 250—350 кД [65]. Возможно, большая гетерогенность обусловлена большим числом клеточных типов в культуре эксплантатов переднего мозга.

Дальнейший генез гликопротеина D2 (после его фиксирования на поверхности плазматической мембраны) не изучался. Однако обнаружение растворимого деривата этого гликопротеина, высокая концентрация его растворимой формы в сыворотке крови [66], а также быстрая деградация мембранного гликопротеина *in vitro* и сопряженное появление растворимого производного при действии лизосомного катепсина D [67] позволяют предполагать участие лизосомной системы нейронов в катаболизме этого специфического гликопротеина.

Биосинтез шванновскими клетками главного гликопротеина PNS P_0 изучался после попреждения седалищного нерва крысы. Синтезированный белок гликозилируется в эндоплазматической сети путем присоединения олигосахаридного остатка, содержащего большое количество маннозы. Перед включением гликопротеина в состав миелиновой оболочки дальнейший процессинг протекает в аппарате Гольджи [68]. Гликозилирование P_0 чувствительно к туникамину. Включение фукозилированной молекулы P_0 в плазматическую мембрану клетки подавляется Na-специфическим ионофором моненизином [69].

Специфические гликопротеины мозга при различных формах патологии нервной системы

Исследование нейроспецифических гликопротеинов в опухолях мозга, различающихся по гистогенезу, гистоструктуре и степени злокачественности, представляет интерес в плане диагностики нейроэктодермальных опухолей. В опухолях мозга определяются: α_2 -гликопротеин, гиалуронектин NSA-3, поверхностные мембранные гликопротеины Thy-f и D2 [70]. Thy-I-гликопротеин и гликопротеин D2 экспрессируются практически всеми типами нейроэпителиальных новообразований, включая меланомы, тогда как α_2 -гликопротеин и NSA-3 в основном только астоцитомы. В глиобластомах резко повышается содержание растворимой формы гликопротеина D2, а мембранная форма в ряде случаев представлена как полисигналированная эмбриональная форма гликопротеина [71]. Таким образом, в опухолях мозга изменяются не только скорость экспрессии специфических гликопротеинов, но и физико-химические свойства синтезированных продуктов.

Установлено, что при некоторых аутоиммунных заболеваниях (периферическая полинейропатия), множественном склерозе и других заболеваниях, характеризующихся процессами демиелинизации, наблюдается IgM-паралитическая, происходит сенсибилизация лимфоцитов. При этом мишенью аутоиммунной атаки являются специфические гликопротеины [30, 31].

Нейроспецифические гликопротеины могут также служить эффективными маркерами определенных патологических состояний ЦНС. Так, количественное определение гликопротеина D2 в амниотический жидкости явилось важным дифференцировочным и дополнительным (к определению α -фетопротеина) тестом в пренатальной диагностике дефектов нервной трубки [72].

Таким образом, приведенные в обзоре данные указывают на перспективность исследований специфических гликопротеинов клеточных элементов нервной ткани не только в области теоретической нейрохимии, но и для практической неврологии и невропатологии.

NERVOUS TISSUE SPECIFIC GLYCOPROTEINS.

BEREZIN V. A., GAIDAR L. I.

Dnepropetrovsk State University

The paper deals with modern data on diversity, cellular and sub-cellular distribution, structure, properties, metabolism, modification in ontogenesis and biological role of neurospecific glycoproteins. The practical value of nervous tissue specific glycoproteins investigation in pathology is discussed.

1. Березин В. А. Нейрохимия, т. 3, № 1, с. 54—70, 1984.
2. Rougon G., Hirsch M. R., Hirn M., Guenot J. L., Goridis C. *Neuroscience*, v. 10, № 2, p. 511—520, 1983.
3. Березин В. А. Специфические белки нервной ткани в норме и при патологии. Автореферат докт. дис., Ленинград, 1985.
4. Березин В. А., Бок Э. Укр. биохим. журн., т. 54, № 5, с. 502—506, 1982.
5. Fu S. C., Cruz T. F., Gurd J. W. *J. Neurochem.*, v. 36, № 4, p. 1333—1351, 1981.
6. Wood J. G., Byrd F. I., Gurd J. W. *J. Neurocytology*, v. 10, № 1, p. 149—159, 1981.
7. Hirn M., Pierres M., Deagostini-Bazin H., Hirsch M., Goridis C. *Brain Res.*, v. 214, № 2, p. 433—439, 1981.
8. Lotan R., Nicolson G. L. *Biochim. et biophys. acta*, v. 559, № 9, p. 329—376, 1979.
9. Мехтисов А. А., Грудень М. А., Полстасов А. Б. Биохимия, т. 49, № 12, с. 1959—1964, 1984.
10. Reeber A., Zanetta J. — P., Vincendon G. — In: *Multidisciplinary approach to devel.*, p. 149—150, North-Holland, 1980.
11. Mintz G., Gottlieb D. I., Reitman M. L., Derby M., Claser L. *Brain Res.*, v. 206, № 1, p. 51—70, 1981.
12. Webb M., Gullo V., Schneider A., Balazs R. *Int. J. Devel. Neurosci.*, v. 3, № 2, p. 199—208, 1985.
13. Finne J. *J. Biol. Chem.*, v. 257, № 20, p. 11966—11970, 1982.
14. Margolis R. K., Margolis R. U. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, v. 116, № 3, p. 889—894, 1983.
15. Noguchi S., Ogata I., Iato M. *J. Biochem.*, v. 96, № 3, p. 881—886, 1984.
16. Berezin V., Rasmussen S., Bock E. — In: *Protides Biol. Fluids Proc. 30-th Colloq.*, v. 30, p. 79—82, Brussels, 1983.
17. Березин В. А., Шевцова А. Н., Сетал Н. Б. Биохимия, т. 48, № 5, с. 742—748, 1984.
18. Warecka K. — In: *Neurochem.*, v. 14, № 7, p. 783—787, 1967.
19. Warecka K. — In: *Neurological mutations affecting myelination. INSERM Symp* № 4, North Holland Biochem., p. 321—326, 1980.
20. Ghandour M. S., Langley O. K., Gombos G., Vincendon G., Warecka K. *Neurosci.*, v. 7, № 1, p. 231—237, 1982.
21. Van Nieuw Amerongen A., Van den Eijnden D. H., Heijlman J., Roukema P. A. *J. Neurochem.*, v. 19, № 10, p. 2195—2205, 1972.
22. Van Nieuw Amerongen A., Roukema P. A. *J. Neurochem.*, v. 23, № 1, p. 85—89, 1974.
23. Shashoua V. E., Moore M. E. *Brain Res.*, v. 148, p. 441—449, 1978.
24. Schmidt R., Shashoua V. E. *J. Neurochem.*, v. 36, № 4, p. 1368—1377, 1981.
25. Schmidt R., Shashoua V. E. *J. Neurochem.*, v. 40, № 3, p. 652—660, 1983.
26. Мелишиса М. К., Лишко В. К., Журавлева В. А. V Всесоюз. биохимический съезд, т. 1, с. 156—157, М., Наука, 1985.
27. Гришин Е. В., Долганов Г. М., Киятхин Н. Н., Коваленко В. А., Пашков В. Н., Петренко А. Г., Ушкарко Ю. А., Цыганкова О. М., Шамотиско О. Г. V Всесоюз. биохимический съезд, т. 1, с. 167, М., Наука, 1985.
28. Wachneldt T. V., Lonington C. — In: *Neurological mutations affecting myelination INSERM Symp.* № 4, North Holland Biomed. Press., p. 389—412, 1980.
29. Quarles R. H., Barbaruch G. R., Figlewicz D. A., McIntire L. J. *Biochim. et biophys. acta*, v. 757, № 1, p. 140—143, 1983.
30. Braun P. E., Frail D. E., Lutov N. J. *Neurochem.*, v. 32, № 5, p. 1261—1265, 1982.

31. Shuzo Sato, Eaba Ki., Tanaka M., Yanagisawa K., Miyatake T. *Bioproc. Res.*, v. 4, № 5, p. 489—494, 1983.
32. Roomi M. W., Ishuque A., Kahn N. R., Eyler E. N. *Biochim. et biophys. acta*, v. 536, № 1, p. 112—121, 1978.
33. Linnington Ch., Webb M., Woodhams P. L. *J. Neuroimmunol.*, v. 6, № 6, p. 387—396, 1984.
34. Shuman S., Herdy M., Pleasure D. *J. Neurochem.*, v. 41, № 5, p. 1277—1285, 1983.
35. Zunetta J. P., Reeber A., Vincendon G. *Biochim. et biophys. acta*, v. 670, № 3, p. 393—400, 1981.
36. Wiedenmann B., Franke W. W. *Cell*, v. 41, № 3, p. 1017—1028, 1985.
37. Buckley K., Kelly R. B. *J. Cell Biol.*, v. 100, № 4, p. 1284—1294, 1985.
38. Сранионян Р. М., Саакян С. А., Саакян Ф. М., Галоян А. А. *Нейрохимия*, т. 2, № 3, с. 263—271, 1983.
39. Галоян А. А. *Нейрохимия*, т. 3, № 1, с. 71—84, 1984.
40. Bjerrum O. J., Helle K. B., Bock E. *Biochem. J.*, v. 181, № 2, p. 231—237, 1979.
41. Налбандян Р. М. V Всесоюз. биохимический съезд; т. 1, с. 30—31, М., Наука, 1985.
42. Fischer-Colbrie R., Zangerle R., Frischenschlager I., Weber A., Winkler H. *J. Neurochem.*, v. 42, № 4, p. 1008—1016, 1984.
43. Gordon-Weeks P. R. *Biochem. Soc. Trans.*, v. 11, № 6, p. 693—694, 1983.
44. Kihders R. J., Johnson T. S. *Biochim. J.*, v. 206, № 3, p. 527—534, 1982.
45. Swadlow K. J. *J. Neurosci.*, v. 3, № 12, p. 2504—2517, 1983.
46. Pulterson P. N.—In: *Cell. Mol. Biol. Neuronal Developments*, p. 87—94, 1984.
47. Столкан У., Асвин Дж., Рашке У.—В кн.: *Моноклональные антитела к антигенам нервной ткани*, с. 48—57, М., Мир, 1984.
48. Ranscht B., Moss D. L. *J. Cell Biol.*, v. 99, № 5, p. 1803—1813, 1984.
49. Ranscht B., Moss D. L. *Submicrosc. Cytol.*, v. 16, № 1, p. 129—130, 1984.
50. Бережин В. А. *Успехи соврем. биол.*, т. 101, № 1, с. 54—68, 1986.
51. Jørgensen O. S. *J. Neurol. Transmiss.*, suppl. 18, p. 245—255, 1983.
52. Rasmussen S., Berezin V., Nørgaard-Pedersen B., Bock E.—In: *Protides Biol. Fluids. XXX-th Collog.* Brussels, Pergamon Press, Oxford, p. 83—85, 1983.
53. Bock E., Berezin V., Rasmussen S.—In: *Protides Biol. Fluids. XXX-th Collog.* Brussels, Pergamon Press, Oxford, p. 75—78, 1983.
54. Edelman G. M. *Science*, v. 219, № 4584, p. 450—457, 1983.
55. Edelman G. M. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA, Biol. Sci.*, v. 81, № 5, p. 1460—1464, 1984.
56. Eischhoff R. *J. Cell Biol.*, v. 99, № 4, Pt 2, p. 176, 1984.
57. Rathjen F. G., Rutishauser U. *Europ. Mol. Biol. Organizat. (EMBO) J.*, v. 3, № 2, p. 461—465, 1984.
58. Fuissner A., Kruse J., Goridis C., Bock E., Schuchner M. *EMBO J.*, v. 3, № 4, p. 733—737, 1984.
59. Grumet M., Hoffman S., Edelman G. M. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA, Biol. Sci.*, v. 81, № 1, p. 267—271, 1984.
60. Thierry J.—P., Delauec A., Grumet M., Edelman G. M. *J. Cell Biol.*, v. 100, № 2, p. 442—456, 1985.
61. Grumet M., Hoffman S., Chuong C.—M., Edelman G. M. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, p. 81, № 24, p. 7989—7993, 1984.
62. Хьюз Р. *Гликопротеины*, М., Мир, 1985.
63. Hansen O. C., Nybroe O., Bock E. *J. Neurochem.*, v. 44, № 3, p. 712—717, 1985.
64. Lyles J. M., Norrild B., Bock E. *J. Cell Biol.*, v. 98, № 6, p. 2077—2081, 1984.
65. Lyles J. M., Linnemann D., Bock E. *J. Cell Biol.*, v. 99, № 6, p. 2082—2091, 1984.
66. Ibsen S., Berezin V., Nørgaard-Pedersen B., Bock E. *J. Neurochem.*, v. 41, № 2, p. 356—362, 1983.

67. Березин В. А., Михеев А. А., Рева А. Д. Биохимия, т. 49, № 7, с. 1138—1146, 1984.
68. Poduslo J. F. J. Neurochem., 42, № 2, p. 493—503, 1984.
69. Rapoport R. N., Benjamins J. A., Skoff R. P. J. Neurochem., v. 39, № 4, p. 1101—1110, 1982.
70. Березин В. А., Жмарева Е. Н., Ромоданов С. А., Шевченко Г. М., Бродская И. А. Вopr. онкологии, т. 31, № 12, с. 7—17, 1985.
71. Березин В. А., Жмарева Е. Н., Бродская И. А., Шевченко Г. М., Зашко Л. С., Пондильок Н. В., Кузнецов А. В., Кузнецова И. В., Кононова Л. И. Бюл. экспе-рим. биол. и мед., т. 100, № 7, с. 68—70, 1985.
72. Ibsen S., Berezin V., Nørgaard-Pedersen B., Bock E. J. Neurochem., v. 41, № 2, p. 363—366, 1983.

Поступила 16. IX 1986

Нейрональные и молекулярные основы обучения.

Отчеты далемской школы. 38-й исследовательский отчет в области биологических наук. J. Wiley and Sons, 576 с., 1987. The Neural and Molecular Bases of Learning. Dahlem Workshop Reports. Life Sciences Research Report 38 (Ed. by J.-P. Changeux, M. Konishi) J. Wiley and Sons Ltd., Baffins Lane, England, 576 p., 1987.

В сборнике рассматриваются биофизические, молекулярные и генетические основы обучения на простых системах и подходы к клеточным и молекулярным закономерностям, общим для всех форм обучения. Среди статей настоящего тома привлекают внимание такие, как «Ацетилхолиновый рецептор и молекулярные модели быстрого и длительного обучения»; «Молекулярные механизмы регуляции транскрипции генов эукариотов»; «Нейрональные биохимические регуляторные механизмы»; «Зависящая от активности регуляция синаптической передачи и ее связь с обучением»; «Характеристики синаптической пластичности в новой коре мозжечка и больших полушарий»; «Зависящая от активности самоорганизация синаптических связей как субстрат обучения»; «Динамические неокортикальные процессы и природа высших функций мозга»; «Формирование эктоинических нервно-мышечных контактов»; «Синаптический обмен в ЦНС»; «Синаптическая пластичность и основы организации мозга»; «Восприятие, переработка и хранение информации в мозге: анализ на уровне одиночного нейрона». Представляет интерес для широкого круга специалистов в области нейронаук.