

О РОЛИ ГАНГЛИОЗИДОВ В ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ НЕРВНЫХ КЛЕТОК И СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧЕ НЕРВНОГО ИМПУЛЬСА

АВРОВА Н. Ф.

Приводится характеристика современных представлений о строении, топографии и функциональной роли ганглиозидов в мембранах нервных клеток. Показано, что для понимания их функций важное значение имеют как биохимическое изучение нативных биологических мембран, так и эксперименты, использующие различные модели—от искусственных мембран до первичных культур клеток. Ганглиозиды принимают непосредственное участие в процессах межклеточного взаимодействия. Они, особенно полисигалоганглиозиды, могут способствовать процессам дифференцировки нервных клеток и контактному торможению клеточного роста и размножения. В статье дается критический анализ данных, свидетельствующих об участии ганглиозидов, сиаловые кислоты которых в значительной мере определяют отрицательный заряд возбудимых мембран нервных клеток, в транспорте ионов через эти мембраны и в процессах синаптической передачи нервного импульса.

Ганглиозиды представляют собой сложные гликофинголипиды, содержащие сиаловые кислоты. Наряду с другими сложными соединениями липидной и белковой природы, имеющими в своем составе углеводный компонент, они во многом определяют функциональные свойства и структуру клеточных мембран, их микрогетерогенность. Лучше всего изучены гликоконъюгаты наружных мембран клеток, их роль в различных процессах, протекающих на клеточной поверхности, представляющей собой динамичную структуру, способную к интегративному анализу внешних воздействий.

Расшифровка механизмов участия ганглиозидов в осуществлении биологическими мембранами их многообразных функций представляет собой значительные трудности. Во многих статьях, посвященных ганглиозидам, еще в начале семидесятых годов указывалось, что функциональная роль этих соединений пока не выяснена.

В настоящее время представления о роли ганглиозидов в жизнедеятельности клеток заметно обогатились. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ганглиозиды в значительной мере определяют процессы межклеточного взаимодействия. Они, очевидно, способствуют дифференцировке клеток, в частности процессам синаптогенеза и контактному ингибированию клеточного роста и размножения. Рецепторные функции и антигенная активность ганглиозидов в определенных

аспектах непосредственно связаны с ролью этих сложных гликолипидов в процессах межклеточного взаимодействия [1—4].

Наряду с общими для различных гликоконъюгатов функциями ганглиозидам присущи и специфические функции в возбудимых мембранах нервных клеток. В организме позвоночных основным местом локализации ганглиозидов являются плазматические мембраны нервных клеток; наибольшая концентрация этих сложных гликолипидов характерна для мембран в местах синаптических контактов [5, 6]. Показано, что ганглиозидам клеточных мембран свойственна адаптационная роль, причем особенно велик их вклад в приспособительные изменения состава мембран нервных окончаний [7, 8].

Более глубокому пониманию структуры и функций гликоконъюгатов клеточных мембран как липидной, так и белковой природы способствовало применение иммунохимических методов исследования и аффинной хроматографии. Наряду с изучением морфологической, биохимической и функциональной организации нативных биологических мембран плодотворным является использование различных моделей—от искусственных мембран до культур клеток. Подобные эксперименты имеют особенно важное значение при изучении такого сложного по структуре гетерогенного образования, каковым является ткань мозга. Существенные успехи в понимании биохимических механизмов дифференцировки нейронов и синаптогенеза были достигнуты в последние годы с помощью изучения первичных культур нейронов.

Строение ганглиозидов. Сиаловые кислоты обнаружены в составе двух из шести классов сложных гликофосфолипидов позвоночных—в ганглио- и в неолактосериях [9]. Ганглиозиды ганглиосерии содержат в своем составе N-ацетилгалактозамин, тогда как ганглиозиды неолактосерии содержат в своем составе N-ацетилглюкозамин. В мозгу млекопитающих преобладают ганглиозиды ганглиосерии, содержащие 4 моносахаридных остатка и от 1 до 3 остатков сиаловых кислот в своей молекуле— G_{M1} , G_{D1a} , G_{D1b} и G_{T1}^* по номенклатуре Svennerholm [10]. В меньших количествах в ткани мозга присутствует и тетрасиалоганглиозид с аналогичным строением углеводной цепи— G_{Q1} . Сиаловые кислоты в молекуле ганглиозидов связаны либо с остатками галактозы, либо с другими остатками сиаловых кислот (рис. 1). В экстракционной нервной ткани, как правило, преобладают ганглиозиды с короткой углеводной цепью и ганглиозиды неолактосерии. В мозгу млекопитающих и других позвоночных они встречаются в виде мнорных фрак-

* Индексы M, D, T, Q и т. д. употребляются для обозначения моно-, ди-, три-, тетрасиалоганглиозидов и т. д. Цифра 1 индекса употребляется для обозначения ганглиозидов, имеющих 4 моносахаридных остатка в молекуле (рис. 1), цифра 2—для обозначения ганглиозидов, лишенных конечной галактозы, 3—для ганглиозидов, в молекуле которых отсутствует еще и остаток гексозамина. Значки «а», «b», «с» указывают на местоположение остатков сиаловых кислот в молекуле ганглиозидов. Значок «а» указывает на наличие одного остатка сиаловой кислоты у проксимальной (внутренней) галактозы, «b»—на наличие двух и «с»—трех остатков.

ций. В мозгу и других органах млекопитающих были выявлены также наибольшие количества ганглиозидов, имеющие в своем составе фукозу [11], 5 остатков нейтральных гексоз [12] и другие ранее не описанные формы ганглиозидов. Основной сialовой кислотой ганглиозидов мозга млекопитающих является N-ацетилнейраминная кислота, тогда как N-гликолилнейраминная кислота составляет у большинства видов меньше 1% от суммы сialовых кислот, либо вообще не выявляется [7, 13, 14]. В составе ганглиозидов мозга млекопитающих обнаружены O-ацетильные производные, на долю которых приходится у изученных видов 4—15% от суммы сialовых кислот [15].

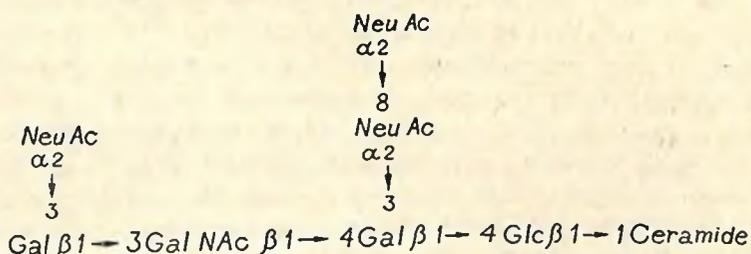


Рис. 1. Строение основного трисialogанглиозида мозга млекопитающих—G_{11b}

В строении углеводного компонента ганглиозидов (и других гликолипидов), с одной стороны, и гликопротеинов, с другой, выявлены общие черты. Так, например, для ганглиозидов мозга и гликопротеинов, имеющих O-гликозидные связи в составе своих молекул, характерны повторяющиеся последовательности Gal ($\beta 1 \rightarrow 3$) GalNac [16—18]. Общие терминальные углеводные последовательности этих соединений представлены на рис. 2. Сходство в строении гликоконъюгатов липидной и белковой природы подтверждено и при использовании иммунохимических методов [19]. Оно обуславливает и определенное сходство в выполняемых ими функциях. Кроме того, следует отметить, что различные гликоконъюгаты функционируют во многих случаях в тесном взаимодействии друг с другом [2, 4].

Топография ганглиозидов в мембранах, динамика их распределения. В биологических мембранах ганглиозиды входят своей церамидной частью в состав липидного бислоя, тогда как их углеводные цепи выдаются за пределы гидрофобной матрицы мембраны. В плазматических мембранах клеток углеводный компонент ганглиозидов, как и других гликоконъюгатов, экспонирован, главным образом, наружу, в сторону межклеточного пространства. Имеются, однако, указания на то, что небольшая часть ганглиозидов наружных мембран обращена, по-видимому, внутрь клетки [5, 6, 20].

Углеводные цепи сложных гликолипидов в мембранах имеют тенденцию к кооперативному взаимодействию. При наличии солей двухвалентных металлов (Ca^{2+} , Mg^{2+} и др.) происходит ассоциация сialовых кислот ганглиозидов [21]. Ганглиозиды, как и другие глико-

сфинголипиды, могут играть существенную роль в стабилизации клеточных мембран. Взаимодействие углеводных цепей гликоконъюгатов друг с другом и с фосфолипидами происходит при этом, вероятно, в значительной мере за счет образования водородных связей [22—24]. Добавление ганглиозидов к мембранам, состоящим из фосфолипидов, повышает температуру фазового перехода, причем, чем выше относительное содержание ганглиозидов в составе липидов мембран, тем меньшей степенью жидкости обладают липиды мембран. При изучении модельных мембран, построенных из одних ганглиозидов, было найдено, что они не испытывают (в отличие от гликолипидов с короткой углеводной цепью) фазового перехода в широком диапазоне исследованных температур [21].

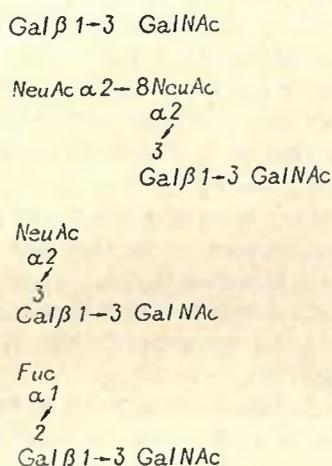


Рис. 2. Терминальные углеводные последовательности общие у содержащих GalNAc ганглиозидов и гликопротеинов

Ганглиозиды, как и другие гликоконъюгаты, способны, по современным представлениям, к латеральной диффузии. Изучение локализации ганглиозидов в наружных мембранах нервных клеток показало, что они распределены по всей мембране, при этом ганглиозиды обладают, очевидно, способностью к спонтанному образованию относительно мелких скоплений—кластеров [5, 6, 25]. В районе синаптических контактов отмечена наиболее высокая концентрация этих гликолипидов [5, 6].

Ганглиозидам в биологических мембранах свойственны и процессы направленного латерального движения. Так, под воздействием лигандов, например токсинов, показано образование крупных скоплений—шапок ганглиозидов. Процесс идет с затратой энергии, при участии элементов цитоскелета и находится под контролем ядра [26, 27].

Роль ганглиозидов в дифференцировке нервных клеток и синаптогенезе. Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют

об участии ганглиозидов в межклеточном взаимодействии. Одним из наиболее эффективных подходов к исследованию этого процесса является использование клеточных культур. При изучении клональных линий различных типов клеток, в том числе нейрональных и глиальных, выращиваемых в монослое, было найдено, что дифференцированные клетки обладают, как правило, более высоким содержанием ганглиозидов по сравнению с менее дифференцированными. Увеличение содержания ганглиозидов в клеточных культурах под влиянием агентов, способствующих дифференцировке клеток (таких, как масляная кислота, бромдезоксипридин и других), вызвано, по-видимому, в значительной мере индукцией ферментов их синтеза. Показано, что добавление экзогенных ганглиозидов приводит в ряде случаев к переходу клеток в дифференцированное состояние [3, 28—30]. Изменение содержания ганглиозидов и морфологии клеток происходит, как правило, параллельно: содержание ганглиозидов оказывается наибольшим в то время, когда черты морфологической дифференцировки являются наиболее выраженными. При нарушении цитоскелета этого параллелизма не наблюдается [28, 29, 31].

Ганглиозиды, по-видимому, участвуют также в процессах контактного торможения клеточного роста и размножения. Увеличение содержания некоторых из них (например, G_{2a} и G_{M3}) при установлении клеточных контактов и увеличении плотности клеток в монослойных культурах является одним из проявлений так называемого «гликолипидного ответа» [2, 32, 33].

Злокачественная трансформация клеток приводит, как правило, к снижению относительного количества ганглиозидов с длинной углеводной цепью (сиалилтетрагексозилцерамидов) и увеличению концентрации ганглиозидов с короткой углеводной цепью, главным образом G_{M3} , что является результатом снижения активности различных гликозилтрансфераз—сиалилтрансферазы, β -N-ацетилгексозаминилтрансферазы и других [34—36]. В трансформированных клетках не происходит накопления сложных ганглиозидов при увеличении плотности в культуре ткани («гликолипидный ответ» не выражен). Они не обладают способностью контактного торможения клеточного роста и размножения и образуют многослойные культуры. Изменение метаболизма ганглиозидов, как и других гликоконъюгатов, рассматривается как одна из причин асоциального поведения трансформированных клеток [2, 32, 37].

Углублению представлений о роли ганглиозидов в процессах межклеточного взаимодействия способствовало использование иммунохимических методов. Оказалось, что антитела против ганглиозидов при их воздействии на клетки в культуре ткани во многом имитируют установление клеточных контактов. Они подавляют клеточный рост и уменьшают плотность насыщения клеток, индуцируют синтез того ганглиозида, против которого они выработаны. Показано, что под влиянием антиганглиозидных антител происходит увеличение активности

аденилатциклазы и уменьшение—гуанилатциклазы. Интересно отметить, что при действии на трансформированные клетки антитела, как правило, не оказывают подобного воздействия [1, 2].

Предположение о том, что накопление гликолипидов при установлении клеточных контактов служит, возможно, триггерным механизмом, изменяющим клеточный метаболизм при участии аденилатциклазной системы, высказывалось еще в начале 70-х годов [38]. Данные, полученные с помощью иммунохимических методов, являются убедительным экспериментальным подтверждением этого предположения [1, 2].

Для нервных клеток характерно контактное торможение на ранних стадиях развития. Им свойственно также наиболее высокое содержание ганглиозидов, особенно полисialogанглиозидов, по сравнению с другими клетками организма.

Интересные данные, характеризующие процессы дифференцировки нервных клеток и синаптогенеза, получены в последние годы при изучении первичных культур нервных и глиальных клеток, выделенных из мозга эмбрионов млекопитающих. Первичные культуры нейронов и глии в значительно большей мере отражают морфологическую и биохимическую организацию клеток нервной ткани *in vivo*, чем клональные линии этих клеток, которые получают из опухолей—нейробластом, глиом, либо из клеток, трансформированных при их культивировании [1, 3]. Как отмечают Mandel с соавт., клональные линии трансформированных нейронов, не образующие синапсов при их выращивании в культуре, практически не содержат полисialogанглиозидов и обладают низким содержанием дисialogанглиозида G_{D1b} , тогда как для первичных культур нейронов, которые образуют синаптические контакты, характерно высокое содержание три- и тетраасialogанглиозидов, а также дисialogанглиозидов G_{D1b} [1]. Эти ганглиозиды присутствуют в сходных относительных количествах в ткани мозга млекопитающих, но не являются, как правило, характерными для экстранейрональных тканей и органов. Следует отметить, что под влиянием агентов, способствующих дифференцировке, клональные культуры нервных клеток приобретают многие морфологические черты нейронов, однако состав ганглиозидов этих клеток продолжает разительно отличаться от состава ганглиозидов мозга млекопитающих. В таблице показано, что в составе линий M1, MT17 (клетки нейронального типа) и NN (клетки глиального типа) отсутствуют три- и тетраасialogанглиозиды, тогда как они характерны для первичных культур нервных и глиальных клеток. Аналогичные данные были получены и при изучении других культур клеток [1, 29, 39].

Различные методические подходы указывают на то, что синаптические мембраны мозга млекопитающих по сравнению с другими структурами нервной ткани [6, 40] обогащены три- и тетраасialogанглиозидами, а также дисialogанглиозидом G_{D1b} .

Состав ганглиозидов клеточных линий и первичных культур нейронов и глии мозга мышей [1]

Фракция ганглиозидов	Культуры клеток			Нейроны**	Глиальные клетки
	MT17*	M1*	NN*		
G _{M3}	—	5,7±0,9	66,8±3,3	5,9±1,2	9,4±0,2
G _{M2}	7,4±0,3	23,9±3,2	—	3,3±1,1	2,6±0,6
G _{M1}	33,9±0,6	12,6±4,1	1,3±0,2	7,1±3,4	6,3±0,2
G _{P3}	13,0±0,5	—	30,6±2,1	16,9±2,9	27,4±1,5
G _{D1a}	44,2±0,9	53,1±3,9	2,3±0,2	21,6±2,7	35,0±0,8
G _{D1b}	—	4,7±0,3	—	10,8±1,1	4,7±1,6
G _{T1}	—	—	—	28,6±6,0	14,2±2,5
G _{Q1}	—	—	—	5,9±2,3	0,4±0,3

* MT17 и M1 представляют собой линии трансформированных клеток мозга мыши нейронального типа; NN—спонтанно трансформированные астроциты клона NN

** нейроны выделяли из мозга 14—15-дневных эмбрионов мыши; глиальные клетки представляют собой астроциты, также выделенные из мозга эмбрионов мыши

Совокупность приведенных экспериментальных данных свидетельствует о важной роли этих наиболее полярных ганглиозидов в дифференцировке нервных клеток и их непосредственном участии в синаптогенезе.

Для объяснения биохимических механизмов межклеточных взаимодействий выдвинуты различные гипотезы. В начале 70-х годов популярной была гипотеза Roseman [41], высказавшего предположение, что в основе межклеточных контактов лежит взаимодействие локализованных на поверхности клеток гликозилтрансфераз с гликоконъюгатами соседних клеток. Однако представления о локализации гликозилтрансфераз недавно были пересмотрены. Оказалось, что лишь незначительная часть этих ферментов связана с наружными мембранами клеток, в частности нервных клеток. Основным местом локализации различных гликозилтрансфераз в печени, почках, мозгу и других тканях являются мембраны аппарата Гольджи и гладкого эндоплазматического ретикулума [42—46]. Так, мембраны аппарата Гольджи из клеток печени крыс в 20—50 раз более обогащены гликозилтрансферазами, осуществляющими синтез ганглиозидов, по сравнению с гомогенатом [42, 44]. В свете этих данных следует, по-видимому, отдать предпочтение другим гипотезам и моделям.

Согласно модели, предложенной Nakomogi [2, 32], контактное торможение клеточного роста и размножения определяется в большей мере специфическим взаимодействием белков клеточной поверхности (эктопротеинов) с ганглиозидами и другими сложными гликолипидами соседних клеток, имеющими комплементарные углеводные последовательности (рис. 3). Благодаря увеличению при установлении клеточных контактов содержания гликолипидов с относительно длинной углевод-

ной цепью (явление «гликолипидного ответа») образование связей между соседними клетками облегчается.

При злокачественной трансформации клеток углеводные цепи ганглиозидов и других гликолипидов являются неполными (вследствие нарушения процессов гликозилирования), в них отсутствуют комплементарные эктопротенны структуры, что является, по мнению Накотогі и соавт., причиной нарушения контактного торможения клеточного роста и размножения и асоциального поведения подвергшихся злокачественному перерождению клеток [2, 32].

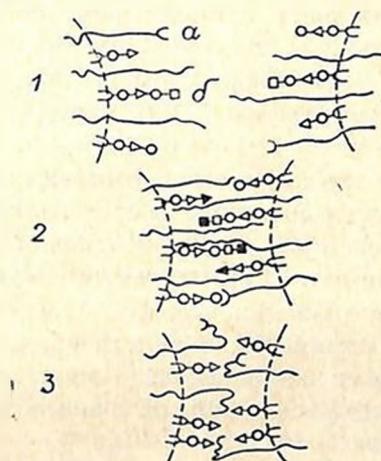


Рис. 3. Модель межклеточного взаимодействия [2]: а—эктопротенны, б—гликолипиды; 1—растущие клетки, 2—установление контактов между клетками 3—трансформированные клетки (отсутствие комплементарных структур)

Роль ганглиозидов в процессах синаптической передачи. В нервной ткани ганглиозиды играют особую роль в процессах распространения и передачи нервного импульса [6, 47, 48]. В пользу этого свидетельствует высокая концентрация ганглиозидов в нервной ткани (на один-два порядка более высокая, чем в экстранейрональных тканях и органах), их преимущественная локализация в районе синаптических контактов [5, 6] и закономерное возрастание их концентрации в ткани головного мозга в процессе эволюционного развития позвоночных.

В ряде работ показано увеличение интенсивности включения радиоактивной метки в ганглиозиды мозга и сетчатки млекопитающих (увеличение скорости их обмена) после поведенческой стимуляции и обучения определенным навыкам [50, 51]. Опиаты и энкефалины, напротив, подавляют включение метки в ганглиозиды, не оказывая влияния на синтез фосфолипидов [52].

Результаты экспериментов, проведенных с использованием различных моделей, также позволяют прийти к выводу об участии ганглиозидов в транспорте ионов через мембраны нервных клеток и процессах синаптической передачи [53—55]. Так, при добавлении ганглиозидов к

лецитиновым двухслойным мембранам электрическая проводимость этих мембран возрастает на один-два порядка [54]. Еще в 60-е годы в работах McIlwain и сотр. было показано, что ганглиозиды могут восстанавливать электровозбудимость срезов мозга и способность их клеток к активному транспорту K^+ против градиента концентрации, утраченную, в частности, из-за воздействия освобождающихся из ядра протаминов [53]. Биохимический механизм этого явления пока не выяснен. Поэтому интересно предположение о том, что ганглиозиды могут выступать в роли аллостерических эффектов Na^+ , K^+ -АТФазы, высказанное на основании изучения влияния различных концентраций ганглиозидов на активность фермента [56]. Другие полианионы, хотя и обладают меньшей, чем ганглиозиды активностью, также могут восстанавливать способность срезов мозга к транспорту K^+ против градиента концентрации [50].

Обработка клеток экзогенной нейраминидазой приводит к отщеплению значительной части сиаловых кислот гликоконъюгатов, что свидетельствует об их расположении на поверхности клеточных мембран. Эти данные важны еще и тем, что показали обусловленность отрицательного заряда клеточной поверхности карбоксильными группами сиаловых кислот. Так, например, обработка эритроцитов нейраминидазой приводит к потере их подвижности в электрическом поле на 80%. Подвижность синапсом также значительно снижается в результате обработки этим ферментом [57—59].

В нервной ткани большая часть сиаловых кислот присутствует в составе ганглиозидов, тогда как в других тканях и органах 90—95% сиаловых кислот гликоконъюгатов клеточных мембран приходится на долю гликопротеинов [59, 60]. Эти отличия состава связаны, по-видимому, с функциональными особенностями нервной ткани, определяющими во многом специфику организации наружных мембран нервных клеток, обладающих электрогенными свойствами.

Ганглиозидам биологических мембран свойственны адаптационные функции [7, 8]. Они обнаруживают значительные, более выраженные, чем у фосфолипидов, компенсаторные изменения состава жирных кислот в зависимости от температуры функционирования клеточных мембран (а у водных позвоночных в зависимости от температуры и глубины обитания). При адаптации животных к условиям обитания ганглиозиды выполняют особенно важную роль в приспособительных изменениях состава синаптических мембран [7, 8]. Эти данные представляют интерес в связи с тем, что существует точка зрения, согласно которой температурная устойчивость вида связана прежде всего с поддержанием функции синаптической передачи нервного импульса [61]. В ЦНС млекопитающих подобные биохимические компенсаторные механизмы адаптации к меняющейся температуре обитания используются прежде всего у зимнеящих животных. Они, вероятно, имеют существенное приспособительное значение в мембранах нервных клеток периферической НС.

Следует отметить, что в отличие от жирных кислот приспособительные изменения состава оказались не свойственными другим компонентам молекулы ганглиозидов (углеводный компонент и сфингозиновые основания), которые в большей мере обуславливают выполнение ганглиозидами их специфических функций [62].

В настоящее время доказано непосредственное участие ганглиозидов в процессах рецепции многих биологически активных веществ: токсинов холеры, столбняков, вируса Сендан, тиреотропина и некоторых других гормонов, интерферона и т. п. Поэтому большое внимание исследователей привлекает изучение их роли в процессах рецепции медиаторов, в частности медиаторов пептидной природы. Пока не удалось получить определенных доказательств участия ганглиозидов в рецепции этих веществ. Хотя исследования в этом направлении проводились, ганглиозиды не рассматриваются в качестве вероятных компонентов рецепторов опиатов в отличие от сульфocereброзидов, которым, вероятно, присущи эти функции [63] и др. Большое число работ посвящено изучению роли ганглиозидов в процессах рецепции серотонина постсинаптическими мембранами. В опытах *in vitro* показано, что добавление ганглиозидов восстанавливает чувствительность к серотонину различных биологических препаратов, например полоски дна желудка крысы, утраченную под воздействием нейраминидазы [64]. В процессах взаимодействия серотонина с мицеллами ганглиозидов происходят структурные превращения мицелл [65]. Конформация серотонина, связанного с ганглиозидами, существенно отличается от конформации этого соединения, находящегося в свободном состоянии, что было показано с помощью метода ядерного магнитного резонанса [66]. Однако, по данным Ochoa и Bangham [67], серотонин и ганглиозиды имеют низкие константы сродства (10^{-2} моль), их связывание легко обратимо. Изучение роли ганглиозидов при взаимодействии серотонина с синаптическими мембранами представляет интерес, хотя ганглиозиды не являются единственными компонентами рецепторов серотонина.

Ганглиозиды благодаря наличию сиаловых кислот обладают способностью к сильному и избирательному взаимодействию с Ca^{2+} , играющим важную роль в возникновении и распространении потенциала действия [23, 68, 69].

Гипотезы, пытающиеся объяснить механизмы участия ганглиозидов в процессах транспорта катионов и передачи нервного импульса, включают взаимодействие ганглиозидов с ионами кальция как один из важнейших этапов в последовательности биохимических превращений, лежащих в основе этих процессов [47, 70, 71].

По гипотезе Svennerholm [6], ганглиозиды наружных мембран нервных клеток, в том числе локализованные в районе синаптических контактов, находятся в связанном с Ca^{2+} состоянии. В результате распространения волны деполяризации Ca^{2+} замещаются на Na^{+} и транспортируются через специальные каналы с наружной поверхности мембраны в пресинаптическую цитоплазму. В результате стабильность

плазматических мембран резко падает, что облегчает слияние синаптических пузырьков, несущих медиатор, с пресинаптической мембраной. Увеличение концентрации Ca^{2+} в цитоплазме пресинапса приводит к сокращению микрофиламентов и излиянию передатчика (медиатора) в синаптическую щель. Медиатор таким образом оказывает воздействие на субсинаптические рецепторы. Отрицательный заряд ганглиозидов мембраны, имеющих в качестве противоиона Na^+ , облегчает поглощение избытка заряженных положительно медиаторов пресинаптической частью нервного окончания. Через некоторое время концентрация Ca^{2+} в межклеточном пространстве увеличивается, Na^+ обменивается на Ca^{2+} , к которому ганглиозиды имеют большое сродство, а мембрана снова становится сравнительно мало проницаемой для ионов и медиаторов [6].

Таким образом, в нервной ткани большая часть сиаловых кислот электрогенных мембран находится в составе ганглиозидов. По современным представлениям, сиаловые кислоты гликоконъюгатов определяют в значительной мере отрицательный заряд биологических мембран. Результаты модельных экспериментов свидетельствуют о непосредственном участии ганглиозидов в процессах транспорта ионов через мембраны нервных клеток и синаптической передачи.

Ганглиозиды, как показали исследования с использованием метода культуры ткани, способствуют переходу клеток в дифференцированное состояние, контактному торможению клеточного роста и размножения. В процессах дифференцировки нервных клеток и синаптогенеза наиболее существенную роль играют полнисиалоганглиозиды, то есть самые обогащенные сиаловыми кислотами фракции этих липидов.

ON THE ROLE OF GANGLIOSIDES IN NERVOUS CELL DIFFERENTIATION AND IN SYNAPTIC TRANSMISSION

AVROVA N. F.

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

The functional role of gangliosides in nervous cell membranes is reviewed. Numerous data indicate that gangliosides participate in cell-cell interaction. These lipids, especially polysialogangliosides, promote the nervous cell differentiation and the contact inhibition of cell growth, the primary cultures of neurons and glial cells from embryonic mammalian brain being the most interesting models for such studies. The critical consideration of evidences for participation of gangliosides in cation transport across plasma membranes of nervous cells and in synaptic transmission has been made.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Mandel P., Dreyfus H., Yusufi A. N. K., Sartiève L., Robert J., Neskovic N., Harth S., Rebel G. Adv. Exp. Med. Biol., 125, 515—532, 1980.
2. Hakomori S., Young W. W., Patt L. M., Yoshino T., Halfpap L., Lingwood C. A. Adv. Exp. Med. Biol., 125, 247—262, 1980.
3. Rebel G., Robert J., Mandel P. Adv. Exp. Med. Biol., 125, 159—166, 1980.
4. Kohn L. D., Consiglio E., Wolf M. J. S., Grollman E. F., Ledley F. D., Lee G., Morris N. P. Adv. Exp. Med. Biol., 125, 487—504, 1980.
5. Hansson H.-A., Holmgren J., Svennerholm L. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 3782—3786, 1977.
6. Svennerholm L. Adv. Exp. Med. Biol., 125, 533—544, 1980.
7. Аврова Н. Ф., Обухова Е. Л., Кренис Е. М.—В сб.: Физиология и биохимия морских и пресноводных организмов, Л., Наука, с. 130—155, 1979.
8. Кренис Е. М.—В сб.: Физиология и биохимия морских и пресноводных организмов, Л., Наука, с. 3—21, 1979.
9. Кренис Е. М., Ашмарин И. П. Нейрохимия, 1, 11—19, 1982
10. Svennerholm L. J. Neurochem., 10, 613—624, 1963.
11. Sonnino S., Ghidoni R., Galli G., Tettamanti G. J. Neurochem., 31, 947—956, 1978.
12. Svennerholm L., Mansson J.-E., Li Y.-T. J. Biol. Chem., 248, 740—742, 1973.
13. Yu R. K., Ledeen R. W. J. Lipid Res., 11, 506—515, 1970.
14. Ghidoni R., Sonntine S., Tettamanti G., Wiegandt H., Zambotti V. J. Neurochem., 27, 511—515, 1976.
15. Haverkamp J., Veh R. W., Sander M., Schauer R., Kammerling J. P., Vliegenhart J. F. G., Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem., 358, 1609—1612, 1977.
16. Thomas D. B., Winzler R. G. J. Biol. Chem., 244, 5943—5946, 1969.
17. Wiegandt H. Adv. Lipid Res., 9, 249—289, 1971.
18. Rauvala H., Finne J. Adv. Exp. Med. Biol., 125, 185—198, 1980.
19. Tonegawa Y., Hakomori S.-J. Biochem. Biophys. Res. Commun., 76, 9—17, 1977.
20. Leskawa K., Rossenberg A. Adv. Exp. Med. Biol., 125, 125—136, 1980.
21. Sillerud L. O., Schafer D. E., Yu R. K., Konigsberg W. H. J. Biol. Chem., 254, 10876—10880, 1979.
22. Abrahamsson S., Dahler B., Löfgren H., Pascher J., Sundell S.—In: Structure of biological membranes, ed. by Abrahamsson S., Pascher J., Plenum Press, New York, London, 1—23, 1977.
23. Sharom F. J., Grant Ch. W. M. Biochem. Biophys. Acta, 507, 280—293, 1978.
24. Yamakawa T., Nagai Y. Trends in Biochem. Sci., 3, 128—131, 1978.
25. Ledeen R. W. J. Supramol. Struct., 8, 1—17, 1978.
26. Sela B. A., Raz A., Geiger B. Eur. J. Immunol., 8, 268—274, 1978.
27. Holmgren J., Elwing H., Fredman P., Strannegard Ö., Svennerholm L. Adv. Exp. Med. Biol., 125, 453—470, 1980.
28. Fishman P. H., Bradley R. M., Henneberry R. C. Arch. Biochem. Biophys., 172, 618—626, 1976.
29. Robert J., Rebel G., Mandel P. J. Lipid Res., 18, 517—522, 1977.
30. Keenan T. W., Schmid E., Franke W. W., Wiegandt H. Exp. Cell Res., 92, 259—270, 1975.
31. Morgan J. I., Seifert W. J. Supramol. Struct., 10, 111—124, 1979.
32. Hakomori S. Biochim. Biophys. Acta, 417, 55—89, 1975.
33. Whatley R., Ng S. K. C., Rogers J., McMurray W. C., Sanwal B. D. Biochem. Biophys. Res. Commun., 70, 180—185, 1976.
34. Brady R. O., Fishman P. H. Biochim. Biophys. Acta, 355, 121—148, 1974.
35. Дятловицкая Э. В., Новиков А. М., Бергельсон Л. Д. Вестн. АМН СССР, 3, 46—50, 1977.
36. Merritt W. D., Morre D. J., Keenan Th. W. J. Nat. Cancer Inst., 60, 1329—1337, 1978.

37. *Sakiyama H., Terasima T.* Cancer Res., 35, 1723—1726, 1975.
38. *Turner R. S., Burger M. M.* Ergeb. Physiol. (Review of Physiol.), 68, 121—155, 1973.
39. *Dreyfus H., Harth S., Yusufi A. N. K., Urban P. F., Mandel P.* Adv. Exp. Med. Biol., 125, 227—237, 1980.
40. *Avrova N. F., Chenykaeva E. Yu., Obukhova E. L.* J. Neurochem., 20, 997—1004, 1973.
41. *Roseman S.* Chem. Phys. Lipids, 5, 270—297, 1970.
42. *Keenan T. W., Morre D. J., Basu S. J.* Biol. Chem., 249, 310—315, 1974.
43. *Mitranc M. M., Sturgess J. M., Moscarello M. A.* J. Membrane Biol., 19, 397—408, 1975.
44. *Richardson C. L., Keenan T. W., Morre D. J.* Biochim. Biophys. Acta, 488, 88—96, 1977.
45. *Landa C. A., Maccioni H. J. F., Caputto R. J.* Neurochem., 33, 825—838, 1979.
46. *Dain J. A., Ng S.-S.* Adv. Exp. Med. Biol., 125, 239—245, 1980.
47. *Lehninger A.* Proc. Nat. Acad. Sci. of USA, 60, 1069—1080, 1968.
48. *Кренис Е. М.*—В кн.: Успехи нейрохимии, Л., Наука, с. 50—61, 1974.
49. *Avrova N. F.* J. Neurochem., 18, 667—674, 1971.
50. *Irwin L. N., Samson F. E.* J. Neurochem., 18, 203—211, 1971.
51. *Savaki H. E., Levits G. M.* Pharmacol. Biochem. Behav., 7, 7—12, 1977.
52. *Dawson G., McLawhon R., Miller R. J.* Proc. Nat. Acad. Sci. of USA, 76, 605—609, 1979.
53. *McIlwain H. J.* Lipid Res., 5, 145—154, 1964.
54. *Clowes A. W., Cherry R. J., Chapman D. J.* Mol. Biol., 67, 49—55, 1972.
55. *Tumanova S. Yu., Badjinyan S. A., Nalbandyan R. M.* Biochem. Biophys. Res. Commun., 84, 520—526, 1978.
56. *Мхели Э. Е., Соцкий О. П., Акопов С. Э.* Биол. ж. Армении, 31, 360—364, 1978.
57. *Cook G. M. W.* Biol. Rev., 43, 363—391, 1968.
58. *Bosman H. B., Carlson W.* Exp. Cell Res., 72, 436—440, 1972.
59. *Кук Дж.*—В кн.: Биохимическое исследование мембран (под ред. Э. Медди) М., Мир, с. 254—312, 1979.
60. *Puro K., Maury P., Huttunen J. K.* Biochim. Biophys. Acta, 187, 230—235, 1969.
61. *Кренис Е. М.* Липиды клеточных мембран (Эволюция липидов мозга. Адаптационная функция липидов), Л., Наука, 1981.
62. *Avrova N. F.* Adv. Exp. Med. Biol., 125, 177—186, 1980.
63. *Voegman R. G.* Adv. Exp. Med. Biol., 125, 267—273, 1980.
64. *Вейнберг А. Я., Манухин Б. Н., Решетникова Н. А., Чуприянова Н. Е., Самохвалов Г. И.* Вопросы мед. химии, 18, 477—482, 1972.
65. *Чуприянова Н. Е., Ямпольская Г. П., Вейнберг А. Я., Самохвалов Г. И.* Биофизика, 21, 453—458, 1976.
66. *Krishnan K. S., Balaram P.* FEBS Lett., 63, 313—315, 1976.
67. *Ochoa E. D. M., Bangham A. D. J.* Neurochem., 26, 1193—1198, 1976.
68. *Hayashi K., Katagiri A.* Biochim. Biophys. Acta, 337, 107—117, 1974.
69. *Чичуа А. И., Микеладзе Д. Г.* Сообщ. АН СССР, 90, 473—476, 1978.
70. *Rahmann H., Rösner H., Breer H. J.* Theor. Biol., 57, 231—237, 1976.
71. *Veh R. W., Sander M.* Proc. Int. Symp. „Sialidasis and sialidoses“, Genova, ed.: Ermes Publ., Milano, 1981.

Лаборатория нейрохимии Института
эволюционной физиологии и биохимии
им. И. М. Сеченова, Ленинград

Поступила 4.I 1982