

Структурно-функциональные особенности нейроспецифических адгезивных белков иммуноглобулинового семейства

Д. Д. Жерносеков

Днепропетровский государственный университет
Пер. Научный, 13, Днепропетровск, 320625, Украина

Адгезивные молекулы иммуноглобулинового семейства (Ig семейства) представляют собой обширную группу белков, обеспечивающих клеточное взаимодействие в периоды морфогенеза и синаптогенеза нервной ткани. К настоящему времени накоплен значительный опыт в изучении структуры и функций нейроспецифических адгезивных молекул. В обзоре приведены основные принципы, используемые для классификации белков данного семейства, обсуждено применение молекулярно-генетического подхода для исследования адгезивных белков, показана общность доменной организации у белков адгезии Ig семейства, выделенных из нервной ткани животных организмов, имеющих глубокие различия в эволюционном плане. Рассматривается, каким образом структурные особенности адгезивных белков изучаемого семейства могут способствовать выполнению их специфических функций в нервной ткани.

Введение. Адгезивные молекулы нервной ткани являются тем уникальным инструментом, который обеспечивает объединение клеток данной ткани и дает возможность нейронам взаимодействовать между собой, с глиальными клетками и клетками экстрацеллюлярного матрикса. В период гистогенеза процесс миграции нейронов и установление связи между нейроном и клетками ненейронального происхождения сопровождается изменениями в экспрессии белков адгезии на поверхности клеток [1].

80—90-е годы нашего столетия стали периодом открытия большого числа адгезивных белков нервной ткани и их интенсивного изучения [2—4]. В то же время были сделаны попытки использования белков клеточной адгезии в виде маркеров нормального и патологического состояния ткани [5, 6]. Большое разнообразие адгезивных молекул и открытие их специфических функций в нервной ткани привело к необходимости классификации этих белков. В настоящее время все известные белки клеточной адгезии нервной ткани подразделяют на

два семейства: белки адгезии иммуноглобулинового семейства и кадгеринины. Адгезивная функция кадгерининов зависит от присутствия в среде ионов двухвалентного кальция. Белки адгезии иммуноглобулинового семейства являются кальций-независимыми [7]. В основу дальнейшей классификации белков адгезии Ig семейства положена доменная организация этих молекул.

Структурная характеристика и классификация адгезивных белков Ig семейства. Для всех адгезивных белков Ig семейства характерно присутствие одного или более доменов, обладающих структурным сходством с «петлями» иммуноглобулина. Каждый из таких доменов состоит приблизительно из ста аминокислотных остатков с двумя наиболее консервативными регионами, окружающими цистеиновую пару. Считают, что именно благодаря наличию таких петель белки адгезии данного семейства способны выполнять свою адгезивную функцию [8]. Другой важной структурной особенностью белков адгезии Ig семейства является присутствие доменов, сходных с теми, которые обнаружены в гликопротеине матрикса, фибронектине. Эти домены известны в литературе под названием фибронектиновых повторов типа III. Сразу

следует отметить, что присутствие фибронектиновых (FN) повторов не является обязательным для всех членов семейства. Каждый из таких повторов представляет собой последовательность из около сотни аминокислотных остатков в два региона, отличающимися высокой консервативностью. В состав этих регионов входят остатки ароматических аминокислот. Характерной особенностью повтора является наличие последовательности Arg-Gly-Asp, которая может выполнять функцию связывающего клеточного сайта. Именно эта последовательность «узнается» адгезивными белками другого класса — интегринами [9].

Следующим важным регионом в структуре белков Ig семейства является домен, обеспечивающий связь белка с мембранными структурами.

Большинство белков семейства — это мембранные белки, однако для некоторых представителей показано существование и «растворимых» изоформ. Мембранные белки адгезии Ig семейства имеют трансмембранный и цитоплазматический регионы. Трансмембранный регион пронизывает всю толщину мембраны, и аминокислотная последовательность данного региона состоит из большого числа остатков аминокислот с неполярными гидрофобными R-группами. Аминокислотная последовательность цитоплазматического региона отличается высокой консервативностью среди молекул семейства, что, по всей вероятности, связано с функциональной нагрузкой. В этом регионе осуществляется присоединение молекул, связывающих белки адгезии со структурами цитоскелета. Для наглядности приведено схематическое изображение доменной структуры одного из представителей адгезивных белков Ig семейства — молекулы Ng-CAM (рис. 1).

В зависимости от количества иммуноглобулиновых петель, фибронектиновых повторов и способа прикрепления к мембране белки адгезии рассматриваемого семейства подразделяются на несколько групп (таблица) [10].

К первой группе относят поверхностный гли-

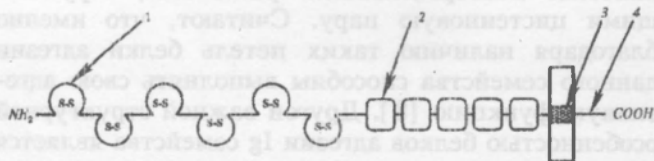


Рис. 1. Схематическое изображение доменной организации белка Ng-CAM: 1 — иммуноглобулиновые домены; 2 — фибронектиновые повторы; 3 — трансмембранный регион; 4 — цитоплазматический регион

*Классификация белков клеточной адгезии
иммуноглобулинового семейства нервной ткани*

№ группы	Ig домены	FN повторы типа III	Представители
1	5	2	N-CAM, фасцилин II
2	6	5	Ng-CAM, L1, NILE, Nr-CAM, нейрогликан, нейрофасцин*
3	6	4	Контактин/F11, F3, TAG-1
4	1—5	Нет	Гликопротеины, ассоциированные с миелином, протеин периферического миелина, фасцилин III

П р и м е ч а н и е. Ig домены — иммуноглобулиновые домены. FN повторы — фибронектиновые повторы; *нейрофасцин имеет 4 FN повтора

копротеин N-CAM (neural cell adhesion molecule), который присутствует в нервной ткани животных и человека в четырех основных изоформах. Эти изоформы различаются по молекулярной массе (110, 120, 140 и 180 кДа) и по способу присоединения к цитоплазматической мембране. N-CAM-110 представляет собой растворимый белок, N-CAM-120 присоединен к мембране при помощи фосфатидилинозитолового якоря, N-CAM-140 и N-CAM-180 — трансмембранные белки. Исследование генной структуры N-CAM позволило утверждать, что все четыре изоформы данного белка — результат альтернативного сплайсинга одного простого гена [11]. Хотя преимущественно белок N-CAM локализован в нервной ткани, но он также присутствует в значительных количествах в тканях сердечных и скелетных мышц [12, 13]. Данный белок занимает центральное место в исследованиях, посвященных адгезивным белкам Ig семейства, и, по мнению Эделмана, предшественник белка N-CAM дал начало всему семейству [14]. К этой же группе относится фасцилин II, выделенный из нервной ткани дрозофилы. Несмотря на значительное видовое различие между этими адгезивными белками, их доменная структура обнаруживает значительное сходство. В структуре белков этой группы различают пять иммуноглобулиновых доменов, два фибронектиновых повтора типа III, трансмембранный и цитоплазматический домены.

Вторая группа более многочисленна. Сюда входят белок L1, выделенный из нервной ткани мыши, белки N-CAM, Nr-CAM, выделенные из нервной ткани цыпленка. Дальнейшие исследования показали, что Ng-CAM и Nr-CAM также обнаружива-

ются в нервной ткани грызунов [15]. По-видимому, нервная ткань обладает набором адгезивных молекул, экспрессия которых зависит от морфогенетических событий, происходящих на данном этапе развития ткани. Аминокислотная последовательность Nr-CAM, Ng-CAM и L1 идентична на 40 %, а с адгезивными белками других групп имеет сходство только на 20—30 %. К этой же группе относят и белок нейроглеин, выделенный из нервной ткани дрозофилы. Все белки второй группы имеют шесть иммуноглобулиновых доменов, пять фибронектиновых повторов, трансмембранный и цитоплазматический регионы. Ряд авторов относят к этой группе и белок нейрофасцин, выделенный из головного мозга цыпленка, хотя в структуре этого белка только четыре фибронектиновых повтора [15].

Для белков адгезии третьей группы характерно наличие шести иммуноглобулиновых доменов и четырех фибронектиновых повторов. Прикрепление к мембране у этих белков происходит за счет фосфатидилинозитолового якоря. К белкам данной группы относят контактин (другое название F11) и аксонин, выделенные из нервной ткани цыпленка, а также белки F3 и TAG-1, выделенные из нервной ткани мыши. Перечисленные молекулы обладают различной степенью гомологии по аминокислотному составу. Аминокислотная последовательность контактина и F3 совпадает на 78 %, поэтому их можно рассматривать как разновидность одного и того же белка. В свою очередь аминокислотный состав аксонина сходен с таковым F3 и контактина на 50 % [10].

В структуре адгезивных белков четвертой группы отсутствуют фибронектиновые повторы типа III. К этой группе относят белок P₀, гликопротеины, ассоциированные с миелином и фасцилин III. Белок P₀ — главный белок периферического миелина, состоящий из одного Ig домена, трансмембранного и цитоплазматического регионов. Этот адгезивный белок функционирует как гомофильный лиганд и может способствовать росту нейрита [9]. Гликопротеины, ассоциированные с миелином (ГАМ), обеспечивают связь глиальных клеток с аксонами и экспрессируются на поверхности олигодендритов и шванновских клеток. Известны по меньшей мере две формы ГАМ, которые образуются благодаря альтернативному сплайсингу простого гена. Обе формы содержат в своей структуре пять Ig доменов, трансмембранный и цитоплазматический домены, по длине которых эти формы различаются. Кроме известных цистеиновых пар, характерных для структуры каждого иммуноглобулинового домена белков семейства,

ГАМ имеют еще пять дополнительных остатков цистеина. Одна цистеиновая пара связывает первый и второй Ig домены, вторая пара обнаружена в пятом Ig домене, а пятый остаток цистеина находится в месте присоединения пальмитиновой кислоты. Белок фасцилин III обнаружен в нервной ткани беспозвоночных, где он участвует в процессе гомофильного связывания. В структуре фасцилина III отсутствуют цистеиновые остатки, характерные для Ig доменов адгезивных белков, выделенных из нервной ткани позвоночных животных. Структура данного белка содержит три Ig домена, трансмембранный и цитоплазматический регионы. Известны две формы фасцилина III, различающиеся по цитоплазматическому региону. Как и в случае с ГАМ, это является результатом альтернативного сплайсинга [9].

Тканеспецифические изменения структуры адгезивных белков Ig семейства. Тканеспецифические изменения структуры наиболее удобно рассмотреть на примере белка N-CAM. Как указывалось ранее, N-CAM нельзя считать в полном смысле нейроспецифическим белком, поскольку он встречается в значительных количествах в других тканях, в основном, на ранних стадиях их развития. Логично было бы ожидать каких-либо структурных изменений в молекуле N-CAM, указывающих на различное тканевое происхождение. Ответ стал возможен с развитием методов молекулярной биологии, когда была исследована структура N-CAM и разработаны методы получения препаратов матричных РНК этого белка [16, 17]. Создание ДНК-зондов, структура которых соответствовала нуклеотидной последовательности определенных экзонов, позволило на основе гибридизации этих зондов с препаратами мРНК, выделенными из различных тканей, судить об экспрессии экзонов N-CAM в данной ткани. Обнаружение минорных экзонов N-CAM сразу привело к мысли об их специфичности. Было показано, что между 7-м и 8-м экзонами гена N-CAM (4-й иммуноглобулиновый домен в структуре белка) располагается экзон VASE (вариабельный домен, альтернативно сплайсируемый экзон), состоящий из 30 пар оснований [18] (рис. 2). Используя вышеописанный метод, обнаружили, что VASE гибридизуется с препаратами матричных РНК, полученными из ткани головного мозга и сердечной мышцы позвоночных. В препаратах скелетных мышц экспрессии VASE не выявлено [12]. Какое влияние оказывает экспрессия VASE на адгезивные свойства молекулы N-CAM, определить в настоящее время трудно. Непосредственное воздействие исключается, так как известно, что участок гомофильного связывания

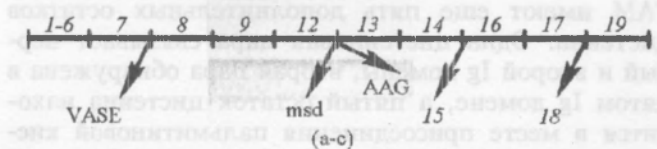


Рис. 2. Экзонная структура гена N-CAM. Стрелками показаны экзоны, сплайсирующиеся альтернативно

(белок—белок) располагается в области второго Ig домена, а гетерофильного связывания (белок—субстрат) — в области третьего Ig домена молекулы N-CAM. Однако включение 10 дополнительных аминокислотных остатков, кодируемых VASE, изменяет четвертый Ig домен N-CAM таким образом, что придает ему конформацию, сходную с переменным доменом иммуноглобулина. Учитывая, что переменные домены вовлечены в процесс связывания антигена, можно сделать предположение о формировании связывающего сайта в районе четвертого Ig домена N-CAM [12].

Не менее интересным явилось открытие минорных экзонов группы MSD (muscle specific domain), располагающихся между 12-м и 13-м экзонами гена N-CAM (рис. 2). Эти экзоны имеют наибольшие размеры 15, 48 и 42 пары оснований и обозначаются MSD 1a, 1b и 1c соответственно. За этими экзонами располагается альтернативно сплайсируемая группа AAG. Чаще всего экзоны MSD экспрессируются в изоформе N-CAM-120. Было показано, что специфическими экзонами мышц являются экзоны MSD1b и MSD1c, в то время как MSD1a и AAG могут экспрессироваться также в головном мозге [19, 20]. Экзон MSD1a кодирует серию пролиновых остатков, а MSD1b — регион, богатый остатками серина и треонина. Этот регион выступает как специфический сайт для O-гликозильного углеводного связывания. Наличие такого сайта характерно только для тех молекул N-CAM, которые были выделены из мышечной ткани [19].

Следует отметить, что присутствие тканеспецифических экзонов показано в настоящее время только для N-CAM. При исследовании генной структуры Ng-CAM, L1 и некоторых других адгезивных белков Ig семейства минорные альтернативно сплайсируемые экзоны вообще не обнаружены [10]. Возможно, это связано с тем, что локализация вышеуказанных молекул ограничивается, в основном, нервной тканью.

Адгезивные молекулы Ig семейства и специфические функции нервной ткани. В результате посттрансляционных модификаций большинство белков адгезии Ig семейства приобретает углеводный компонент, играющий важную роль при выполнении ряда функций.

Известно, что белок N-CAM содержит большое количество остатков сиаловой кислоты (до 200 остатков на 1 молекулу белка), которое может меняться в зависимости от стадии развития нервной ткани [20—22]. Период роста нейрита сопровождается экспрессией высокосиалированной формы N-CAM на поверхности клеток. Адгезивные свойства данной формы выражены гораздо слабее, чем у молекул N-CAM, экспрессируемых на поверхности зрелых нервных клеток. Снижение адгезивности объясняется значительным отрицательным зарядом, который образуется благодаря большому количеству сиаловых остатков, что в свою очередь приводит к малоэффективному гомофильному связыванию (N-CAM—N-CAM) [23, 24]. Смысл существования этих двух форм N-CAM объясняется следующим образом. Высокое содержание сиаловых кислот на поверхности нейрита создает благоприятные условия для его роста. Потеря остатков сиаловой кислоты во время развития может выступать в качестве инструктивного сигнала для нейронов, вследствие чего сокращается скорость аксонального роста при непосредственном приближении к ткани-мишени. В то же время молекула N-CAM переходит в высокоадгезивное состояние, наиболее благоприятное для установления клеточных контактов [25].

Гликопротеиновая природа адгезивных белков Ig семейства оказалась важной и при изучении процессов обучения и памяти.

Было установлено, что процесс формирования памяти сопровождается двумя периодами усиленного синтеза гликопротеинов, локализованных в области постсинаптических образований. Среди прочих белков в этой группе обнаружены L1 и изоформа N-CAM-180 [26]. Недавно получены сведения о возможном участии в процессе обучения нейроспецифических белков кадгериновой адгезии, которые имеют сходную локализацию в области постсинаптических мембран [27]. Экстрацеллюлярные домены этих молекул отвечают за клеточное узнавание и, следовательно, могут служить для передачи синаптического сигнала. Тогда введение в организм антител, связывающихся с вышеуказанными доменами, должно ослаблять синаптическую модуляцию, следующую за процессом обучения [28]. При внутрицеребральном введении животным антител L1 либо за 30 мин до начала процесса

обучения, либо спустя 5,5 ч после него наблюдался эффект амнезии. Введение антител к N-CAM вызывало потерю памяти только спустя 5,5 ч после процесса обучения. Указанные временные периоды эффективной амнезии авторы работы соотносят с двумя периодами усиленного гликопротеинового синтеза [29]. Интересным является эффект различного действия экстрацеллюлярных доменов L1. Фрагмент Ig доменов (с 1-го по 6-й) вызывал амнезию в первый период синтеза гликопротеинов, в то время как фрагмент L1, состоящий из фибронектиновых повторов типа III, вызывал потерю памяти только во время второго периода. В связи с этим предполагают наличие различных механизмов синаптической стабилизации. Считают, что кратковременная память, связанная с первым этапом синтеза гликопротеинов, определяется L1-зависимой адгезией. При этом важную роль играют Ig домены этой молекулы, т. е. адгезивные функции. Долговременная память зависит от совместного действия L1 и N-CAM, и здесь важным является участие фибронектиновых повторов, т. е. реализуется трансдуктивная функция белков адгезии [26]. Необходимо отметить, что для выполнения трансдуктивной функции молекулы адгезии должны иметь возможность для передачи сигнала внутрь клетки [30]. Возможно, поэтому из всех изоформ N-CAM в процессе обучения участвуют только N-CAM-180, имеющая наиболее длинный цитоплазматический домен, связанный со спектрином [31]. Для белков этой группы, куда входит L1, показана связь со структурами цитоскелета посредством анкириновых белков [14].

Исследование экспрессии белков адгезии Ig семейства оказывается важным и при патологических изменениях центральной нервной системы. Недавно было показано увеличение концентрации белка N-CAM в спинномозговой жидкости больных шизофренией [5]. Авторы работы делают вывод о том, что обнаруживаемая при данной патологии изоформа N-CAM-120 образуется в результате деструктивных процессов, происходящих в клетках нервной ткани.

Таким образом, белки клеточной адгезии являются весьма чувствительными элементами поверхности нервных клеток. Даже незначительные изменения в структуре или экспрессии адгезивных белков оказывают существенное влияние на выполнение нервной системой своих специфических функций. Поэтому дальнейшее изучение белков клеточной адгезии имеет большое значение для выяснения молекулярных механизмов, обуславливающих нормальное и патологическое состояние нервной ткани.

Д. Д. Жерносек

Структурно-функціональні особливості нейроспецифічних адгезивних білків родини імуноглобулінів

Резюме

Адгезивні молекули родини імуноглобулінів (родини Ig) являють собою численну групу білків, які забезпечують клітинну взаємодію у період морфо- та синаптогенезу нервової тканини. До цього часу накопичено значний досвід у вивченні структури і функцій нейроспецифічних адгезивних молекул. В огляді наведено основні принципи, використані для класифікації білків згаданої родини, обговорено застосування молекулярно-генетичного підходу для дослідження адгезивних білків, показано спільність доменної організації у білків адгезії родини Ig, виділених з нервової тканини тваринних організмів, які глибоко різняться еволюційно. Розглядається, яким чином структурні особливості адгезивних білків родини, що вивчається, можуть сприяти виконанню їхніх специфічних функцій у нервовій тканині.

D. D. Zhernossek

Structural and functional peculiarities of neural cell adhesion proteins of immunoglobulin family

Summary

Cell adhesion molecules (CAMs) of immunoglobulin family (Ig family) present a wide group of the proteins which provide cell-cell adhesion during morphogenesis and synaptogenesis. There is a lot of data concerning the structure and function of the neural CAMs. In the present review both main principles using for classification CAMs Ig family and the molecular-genetic approach to investigate these proteins have been discussed. There is a unity of the domain structure at CAMs Ig family, which have been isolated from different species. The relation between structural peculiarities and specific functions of CAMs have been discussed.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Somjen G. G., Varon S. S. Neuron-glia interaction // *Neurosci. Res. Progr.*—1979.—17.—P. 1—239.
2. Frank R., Rathjen F. G., Brummendorf T., Wolff J. M. Neural cell recognition molecule F11: Homology with fibronectin type III and immunoglobulin type c domains // *Neuron.*—1989.—2.—P. 1351—1361.
3. Mauro V., Edelman G. M., Gunningham B. A., Grumet M. Structure of the chicken neuron-glia cell adhesion molecule, Ng-CAM: Origin of polypeptides and relations to Ig superfamily // *J. Cell. Biol.*—1991.—112.—P. 1017—1029.
4. Burgoon M. P., Edelman G. M., Gunningham B. A., Grumet M., Mauro V. Structure of a new nervous system glycoprotein, Nr-CAM, and its relationship to subgroups of neural cell adhesion molecules // *J. Cell. Biol.*—113.—P. 1399—1412.
5. Wright R., Hemperly J. J., George M. S., Pazzaglia P. J., Jeerels S. A., Post R. M., Freed W. J., Poltorak M., Frye M. A. Increased neural cell adhesion molecule in the csf of patients with mood disorder // *J. Neurochem.*—1996.—66. N 4.—P. 1532—1538.
6. Кіріченко С. В., Недзвецкий В. С., Жерносек Д. Д. Нейроспецифічні білки цитоскелету та адгезії нервових клітин при нейроектомії // VII Укр. біохім. з'їзд: тез. доп.—Київ, 1997.—Т. 2.—С. 156—157.
7. Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator // *Science.*—1991.—251, N 3.—P. 1451—1455.
8. Rutishauser U., Frelinger A. L. I. Topography of N-CAM

- structural and functional determinants 11. Placement of monoclonal antibody epitopes // *J. Cell Biol.*—1986.—103.—P. 1729—1737.
9. *Grumet M.* Cell adhesion molecules and their subgroups in the nervous system // *Curr. Opin. Neurobiol.*—1991.—1.—P. 370—376.
10. *Grumet M.* Structure, expression and function of Ng-CAM, a member of the immunoglobulin superfamily involved in neuron-neuron and neuron-glia adhesion // *J. Neurosci. Res.*—1992.—31.—P. 1—13.
11. *Dickson G., Walsh F. S.* Generation of multiple N-CAM polypeptides from a single gene // *BioEssays.*—189.—11, N 1.—P. 83—88.
12. *Andersson A. M., Olsen M., Zhernosekov D. D., Gaardsvoll H., Krog L., Linnemann D., Bock E.* Age-related changes in expression of N-CAM in skeletal muscle: a comparative study of newborn, adult and aged rats // *Biochem. J.*—1993.—290.—P. 641—648.
13. *Gaardsvoll H., Krog L., Zhernosekov D. D., Andersson A.-M., Edvardsen K., Olsen M., Bock E., Linnemann D.* Age-related changes in expression of neural cell adhesion molecule (N-CAM) in heart: a comparative study of newborn, adult and aged rats // *Eur. J. Cell. Biol.*—1993.—61.—P. 100—107.
14. *Edelman G. M.* CAMs and Igs: cell adhesion and evolutionary origins of immunity // *Immun. Rev.*—1987.—100, N 1.—P. 11—45.
15. *Bennet V., Davis I. Q.* Ankyrin binding activity shared by the neurofascin (L1) Nr-CAM family of nervous system cell adhesion molecules // *J. Biol. Chem.*—1994.—269, N 44.—P. 27163—27166.
16. *Gallin W. J., Mac Gregor J. S., Edelman G. M., Gunningham B. A., Murray B. A., Hemperly J. J.* Isolation of cDNA clone of the chicken neuronal cell adhesion molecule (N-CAM) // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1984.—81.—P. 5584—5588.
17. *Gunningham B. A., Oweens G. C., Edelman G. M.* Organization of the neural cell adhesion molecule gene: alternative exon usage as the basis for different membrane associated domains // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1987.—84.—P. 294—298.
18. *Akeson R., Small S. J.* Expression of the unique N-CAM vase exon is independently regulated in distinct tissues during development // *J. Cell Biol.*—1990.—111.—P. 2089—2096.
19. *Walsh F. S., Doherty P.* The contrasting roles of N-CAM and N-cadherin as neurite outgrowthpromoting molecules // *J. Cell Sci.*—1991.—15.—P. 13—21.
20. *Moore S. E., Glower H. J., Putt W., Kenimer J. G., Barton C. H., Walsh F. S., Thompson J., Dickson G.* Alternative splicing of the neural cell adhesion molecule gene generates variant extracellular domain structure in skeletal muscle and brain // *Genes Dev.*—1989.—3.—P. 348—357.
21. *Roth J., Lackie P. M., Zuber C.* Expression of polysialated N-CAM during rat heart development // *Differentiation.*—1991.—47.—P. 85—98.
22. *Bock E., Linnemann D., Lyles M.* A developmental study of the biosynthesis of neural cell adhesion molecule // *Dev. Neurosci.*—1985.—7.—P. 230—238.
23. *Edelman G. M., Hoffman S.* Kinetics of homophilic binding by embryonic and adult forms of the neural cell adhesion molecule // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1983.—47.—P. 3762—3766.
24. *Deagostini-Bazin H., Rougon G., Goridis C., Sadoul R., Hirn M.* Adult and embryonic mouse neural adhesion molecules have different binding properties // *Nature.*—1983.—304.—P. 347—349.
25. *Белик Я. В., Березин В. А.* Специфические белки нервной ткани.—Киев: Наук. думка, 1990.—263 с.
26. *Schachner M., Rose S. P. R., Scholey A. D., Mileusnic R.* A role for a chicken homolog of the neural cell adhesion molecule 11 in consolidation of memory for a passive avoidance task in the chick // *Learning and Memory.*—1995.—2.—P. 17—25.
27. *Tikhomiroff A. E., Zhernosekoff D. D., Nedzvetsky V. S.* Etude des proteines neurospecifiques dans les regions du cerveau responsables de formation de la memoire // 4e Int. Conf.—Dnepropetrovsk, 1997.—Vol 2.—P. 126—127.
28. *Lancashire C., Bullock S., Mileusnic R., Rose S. P. R.* Characterisation of antibodies specific for chick brain neural cell adhesion molecules which cause amnesia for a passive avoidance task // *J. Neurochem.*—1995.—64, N 6.—P. 2598—2606.
29. *Rose S. P. R.* Cell adhesion molecules, glucocorticoids and long-term memory formation // *Trends Neurosci.*—1995.—18.—P. 502—506.
30. *Жерносеков Д. Д., Недзвецкий В. С.* Взаємодія білків адгезії зі структурними складовими цитоскелета // Укр. біохім. журн.—1998.—70, № 1.—С. 3—15.
31. *Krebs K., Goodman S., Schachner M., Pollerberg G. E., Buridge K.* The 180 kb component of the neural cell adhesion molecule N-CAM is involved in cell-cell contacts and cytoskeleton-membrane interactions // *Cell Tissue Res.*—1987.—250.—P. 227—236.

УДК 582.635.3;612.111.44

Поступила в редакцію 20.01.98