

ISSN 1810-5033

**НОВОСТИ
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ
НАУК**

**NEWS
OF BIOMEDICAL
SCIENCES**

НОВОСТИ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК

NEWS OF BIOMEDICAL SCIENCES

Выходит четыре раза в год

СОДЕРЖАНИЕ

ФИЗИОЛОГИЯ И ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ

- Koplik E.V., Sudakov K.V.** Effects of septal lesions on the levels of beta-endorphin and DSIP in the hypothalamus and blood in rats subjected to emotional stress..... 5
- Гайкович Ю.В., Гурин В.Н.** Изменение температуры тела у крыс при центральном введении агониста аденозиновых A1 рецепторов 2-хлороаденозина в условиях низкой температуры окружающей среды 13
- Nichelmann M.** Activation of thermoregulatory control elements in precocial birds during the prenatal period..... 16
- Солтанов В.В., Головач М.В.** Активация афферентных и эфферентных волокон брыжечных нервов при введении аденозина в тощую кишку..... 34
- Бигдай Е.В.** Гетерогенные биофизические механизмы обеспечивают обонятельную рецепцию веществ, обладающих запахами разного качества 39
- Barghi E.** Gamma-reflex activity on caudal muscle spindle during pinna reflex, stretches and stimulated EMG in the anaesthetized rats..... 50
- Мардас Д.К.** Влияние охлаждения на активность ингибиторов протеиназ и концентрацию кортикостерона и тиреоидных гормонов в крови у крыс..... 56

НЕЙРОМОРФОЛОГИЯ И НЕЙРОХИМИЯ

- Зиматкин С.М., Кузнецова В.Б.** Гистохимические особенности гистаминергических нейронов гипоталамуса крысы..... 62
- Арчакова Л.И., Тур Г.Е., Новаковская С.А.** Ультраструктурная организация интерстициальных клеток Кахала и их взаимоотношения с энтеральной нервной системой в толстой кишке человека..... 67

БИОХИМИЯ И ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- Макарчиков А.Ф., Беттендорфф Л.** Исследование количественного содержания тиаминтрифосфата в биологических объектах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии 70
- Попов Ю.В., Буко В.У.** Влияние андрогенов на обмен холестерина и липопротеидов у крыс, содержащихся на атерогенной диете..... 77
- Горбунова Н.Б., Никандров В.Н.** О роли α_2 - макроглобулина в нервной системе..... 81
- Заводник Л.Б., Судникович Е.Ю., Забродская С.В., Рудяк Т.В., Максимчик Ю.З., Заводник И.Б.** Модификация системы глутатион-глутатионпероксидаза в клетках млекопитающих гипохлорной кислотой..... 92
- Пронько С.П., Зиматкин С.М., Пронько П.С.** Изучение роли каталазы и цитохрома P450 2E1 в метаболизме этанола в мозге крыс, различающихся по чувствительности к наркотическому действию этанола..... 96

ФАРМАКОЛОГИЯ И ТОКСИКОЛОГИЯ

- Лукивская О.Я., Лис Р.Е., Буко В.У.** Влияние монооксида азота на проявления хронического гепатита у крыс, вызываемые диметилнитрозамином..... 100
- Банецкая Н.В., Гайдукевич Е.Г., Краснова И.А.** Влияние селеносодержащего препарата в период эмбриогенеза на структуру половых клеток семенника облученного потомства..... 104

БИОФИЗИКА И БИМЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

- Бушмакина И.М., Матус В.К., Мартынова М.А., Голенко Н.С., Никольская В.П., Конев С.В.** Получение липосомального рифампицина с использованием природных фосфолипидов различного происхождения 110

МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА

- Бекиш В.Я.** О некоторых способах защиты генома хозяина при экспериментальном трихинеллезе..... 115
- Красковский Г.В., Манина Е.Ю., Пашацкая Т.В., Росецкая С.Д.** Влияние иммунизации ассоциацией факторов (онкоген + адъювант) на рост асцитной карциномы Эрлиха у мышей..... 122

ОБЗОРЫ

- Titovets E.P., Stepanova T.S.** Conceptual mathematical model for convective mechanism of brain cortex oxygenation..... 127
- Матюхин В.А., Разумов А.Н.** О некоторых возможностях оценки радиационных контактов и дозовых нагрузок в медико-биологических и экологических исследованиях 135

ХРОНИКА

- Миринова Г.П.** Итоги конференции "Проблемы интеграции функций в физиологии и медицине" и сателлитного симпозиума "Проблемы терморегуляции в биологии и медицине". Минск, 15-16 июня, 2004 г. (К 100- летию присуждения Нобелевской премии академику И.П. Павлову)..... 146

Н. Б. ГОРБУНОВА, В. Н. НИКАНДРОВ.

О РОЛИ α_2 -МАКРОГЛОБУЛИНА В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Институт физиологии НАН Беларуси, Минск

Важнейшим звеном контроля протеолиза в организме, в том числе в нервной ткани, является наличие белков-ингибиторов, способных образовывать с протеазами комплексы, в составе которых фермент полностью или частично утрачивает каталитическую активность. Полагают, что это один из путей предохранения организма от избыточного протеолиза. Высокомолекулярный α_2 -макроглобулин (α_2 M) — один из них. Наряду с контролем активности протеаз, как показано в последние годы, α_2 M участвует в обнаружении реакции воспаления, регулируя синтез NO [45], играет весомую роль в модуляции активности факторов роста, интерлейкинов (ИЛ) и других цитокинов [5, 27, 64, 81, 83].

Нами предпринята попытка охарактеризовать особенности структуры, функциональных свойств молекулы α_2 M и значение для жизнедеятельности клеток нервной ткани, рассмотреть проблемы ее участия в росте, развитии, функционировании нейронов в организме.

α_2 M — тетрамер (720 кДа), гликопротеин, который имеет много общего с белками системы комплемента C₃, C₄ [75]. Значение pI соответствует 5.4. Константа седиментации равна 18.1S [36, 73]. По электрофоретической подвижности в агарозном геле этот белок относится к α_2 -глобулинам. Углеводы (8—10%) представлены маннозой, ацетилглюкозаминном, галактозой. В 1984 г. полностью расшифрована первичная структура α_2 M. В аминокислотном составе преобладают валин, лейцин, серин, треонин, глутаминовая кислота, на долю которых приходится около 41% всех остатков аминокислот. Молекула α_2 M состоит из 4 идентичных субъединиц, каждая содержит 1451 аминокислотный остаток с N-терминальным серином и C-концевым аланином. Субъединицы соединяются дисульфидными связями в пары, стабилизированные нековалентно [40]. В присутствии 1 М мочевины или при инкубации с такими двухвалентными ионами, как Zn²⁺, Cd²⁺, Mg²⁺, Co²⁺, Ni²⁺, молекула α_2 M диссоциирует на димеры (360 кДа). При комнатной температуре димеры, полученные при концентрации Zn²⁺ от 5 до 100 мМ, могут реассоциироваться в линейные полимеры [19]. С помощью атомной адсорбционной спектроскопии обнаружено присутствие Ni²⁺ в α_2 M, выделенном из сыворотки крови методами жидкостной хроматографии высокого давления и ионообменной хроматографии на анионообменнике Mono-Q (Pharmacia Fine Chemicals, Швеция) [65]. При обработке тиоловыми соединениями образуются субъединицы (180 кДа). Последние обнаруживаются при электрофорезе в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия. Изучение вторичной структуры α_2 M показало, что белок содержит 8,6% α -спиралей и 35—60% β -структур. Моделью третичной структуры выбрана конформация β -бочонка преальбумина [2].

К настоящему времени установлено, что после взаимодействия ингибитора α_2 M с сериновыми, тиоловыми, кислыми и металлопротеазами их активный центр остается свободным [6, 23]. В субъединицах в области аминокислотных остатков 666—706 обнаружен участок цепи, подвергающийся расщеплению протеазами (участок приманки). Расщепление специфической пептидной связи в зоне “приманки” α_2 M приводит к структурным изменениям молекулы белка, что подтверждено электронно-микроскопическими, спектроскопическими исследованиями, а также электрофорезом. Электрофоретически медленная форма исходного (нативного) белка S превращается в быструю форму F [10]. Считают, что вследствие гидролиза пептидного участка “приманки” молекула протеаз соединяется ковалентно с молекулой α_2 M (рис. 1).

относительно высокой концентрации этого фермента молярное соотношение реагирующих компонентов составляет 1:2 и образуются 4 тиоловые группы. Хотя $\alpha_2\text{M}$ содержит 4 идентичные субъединицы, он может связывать лишь 2 молекулы трипсина. Независимо от концентрации последнего ковалентными связями удерживается максимально 60—70% фермента, а остальная часть фиксируется нековалентными связями [2, 18]. Способность $\alpha_2\text{M}$ связывать трипсин не зависит от присутствия в нем Zn^{2+} . Действительно, обработка $\alpha_2\text{M}$ ЭДТА не приводит к потере способности ингибитора образовывать с трипсином активный комплекс [7].

Результаты исследований [1] свидетельствуют, что плазмин, связанный с $\alpha_2\text{M}$, интенсивно расщепляет специфический для фермента субстрат — фибрин, слабо гидролизует протаминсульфат и практически лишен фибринолитической активности.

Наряду со связыванием протеаз, $\alpha_2\text{M}$ образует с Zn^{2+} комплекс. Нативный белок содержит 320—770 мкг цинка на 1 г белка. Одна молекула $\alpha_2\text{M}$ связывает два атома цинка [7].

Предполагают, что $\alpha_2\text{M}$ взаимодействует с двумя типами рецепторов клеточной мембраны: сигнальным (СР) и родственным рецептору липопротеинов низкой плотности (РЛПНП) [29]. (рис.2.).

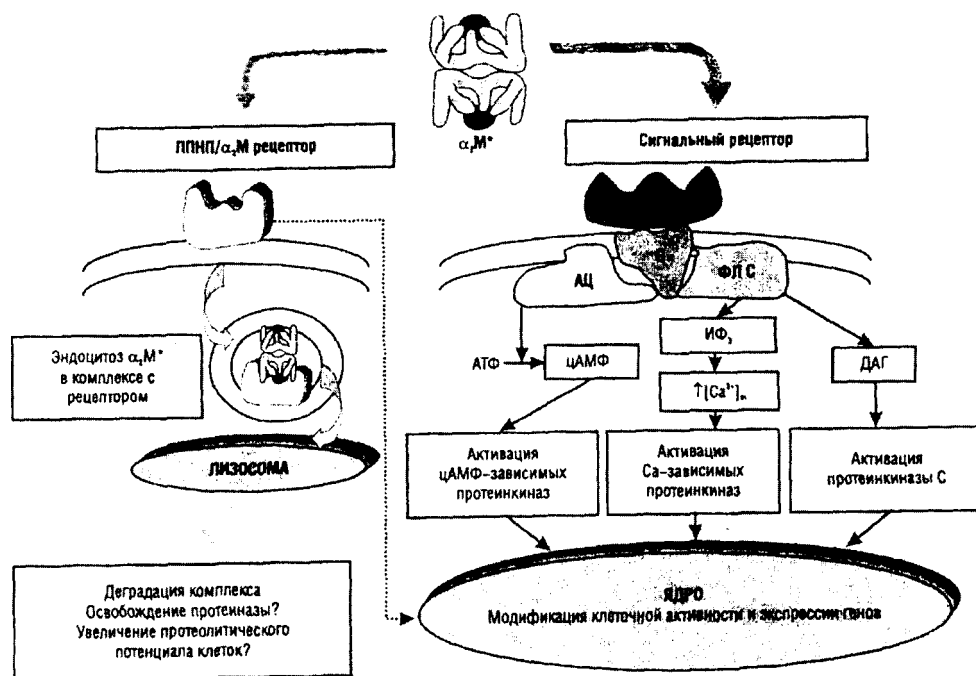


Рис. 2. Схематическое изображение взаимодействия активной формы $\alpha_2\text{M}$ с клеточными рецепторами и возможные пути изменения внутриклеточного метаболизма. РЛПНП — липопротеид низкой плотности; АЦ — аденилатциклаза; ФЛС — фосфолипаза С; G — G-протеин; ИФ₃ — инозитолтрифосфат; АТФ — аденозинтрифосфат; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат; ДАГ — диацилглицерол. (Цит. по [2]).

Участок молекулы $\alpha_2\text{M}$ (20 кДа) — рекомбинантный фрагмент, связывающий рецептор (ФСР), взаимодействует с двумя разновидностями рецепторных центров с K_d 90 пМ (высокоаффинные, 1600 сайтов на клетку) и K_d 40 нМ (низкоаффинные, 60 000 сайтов на клетку) [29, 52 86]. Белок, связывающий рецептор (БСР), конкурирует с ФСР за связывание низко-, а не высокоаффинного участка. Мутация, приводящая к замене Лиз₁₃₇₄ → Арг (Иле) в молекуле ФСР, почти полностью устраняет сигнальную трансдукцию. Она незначительно влияет на присоединение к низкоаффинным сайтам, однако связывание с высокоаффинными сайтами уменьшается на 83%. Мутация, вызывающая замену Лиз₁₃₇₀ → Ала в молекуле ФСР, сопровождается 4—5-кратным возрастанием

K_d низкоаффинных центров и небольшими модификациями связывания с высокоаффинными рецепторами, а также сигнальной трансдукции. Эти данные предполагают, что Лиз₁₃₇₄ и Лиз₁₃₇₀ участвуют в связывании α_2M с РРРЛПНП и СР [29].

В 1948 г. Питер Медавэр выдвинул положение об "иммунной привилегированности мозга" — защите его от иммунных механизмов или замедленном их действии, отличающемся от динамики периферических иммунных реакций. Защита мозга в первую очередь обеспечивается наличием гематоэнцефалического барьера — особым строением капилляров с отсутствием фенестр и плотными контактами между образующими сосудистую стенку эндотелиоцитами, а также присутствием перикапиллярной глии. Эта организация капиллярной сети мозга изолирует его от действия клеточной и гуморальной систем иммунитета. Кроме того, считалось, что в мозгу отсутствуют антигенпрезентирующие клетки, способные экспрессировать антигены главного комплекса гистосовместимости. Однако развитие иммунохимии, обширные исследования по нейротрансплантации и использование этого метода в клинических целях привели к пересмотру подобных представлений. Выяснилось, что в мозгу имеется внутренняя система "иммунного надзора", представленная макрофагами и микроглией, являющимися родственными и взаимно трансформирующимися типами клеток [4].

Изменение механизмов передачи сигнала макрофагами/моноцитами может начинаться с первичного звена рецепторного аппарата. Число рецепторов на клетке, их способность связывать лиганд постоянно регулируются. Так, Ni^{2+} блокирует связывание активированного метиламином α_2M с РРРЛПНП, но не оказывает влияния на взаимодействие с СР [52, 67]. Обработка инсулином увеличивает количество высокоаффинных СР (от 1600 до 2900 сайтов на клетку) и низкоаффинных РРРЛПНП (от 67 000 до 115 200 сайтов на клетку) [52]. В индукции синтеза новых СР и РРРЛПНП задействованы фосфатидилинозитол-3-киназный и Ras сигнальные пути [52, 55]. Ответ макрофагов на α_2M требует активации транскрипционного фактора NF- κ B, c-myc и c-fos [59].

После восприятия сигнала СР в макрофагах возникает цепь метаболических процессов, обеспечивающих их необходимую активность и соответствующие пластические изменения.

Совокупность мембранных и внутриклеточных процессов в макрофагах составляет эндогенную усилительную систему, способствующую выявлению и реализации слабого сигнала в условиях патологии. Существенную роль в этих процессах играют G-белки, "усилительные", "пусковые" ферменты и образующиеся под влиянием последних вторичные мессенджеры [53, 59, 60]. В одном из них роль "пускового" и "усилительного" фермента играет аденилатциклаза, а роль связанного с ней вторичного мессенджера — цАМФ. Зависимая от цАМФ сигнальная трансдукция наряду с другими сигнальными каскадами важна для инициированной α_2M клеточной пролиферации в макрофагах [50, 53, 60].

Практически все эффекты вторичных мессенджеров связаны с участием Ca^{2+} , который играет роль универсального вторичного мессенджера. СР в макрофагах связан с протеином G и распознается лишь активированной формой α_2M . Активация этого рецептора способствует мобилизации кальция из эндоплазматического ретикулаума и увеличению его концентрации в цитоплазме, ускорению синтеза фактора активации тромбоцитов, а также индукции синтеза цАМФ [53, 60]. Взаимодействие α_2M с СР индуцирует фосфорилирование и увеличивает рН цитозоля [51].

Активность фосфолипазы D ядерной и клеточной мембран мышинных макрофагов возрастает в присутствии 100 пМ α_2M или ФСР [54]. Связывание α_2M или ФСР с СР увеличивает активность фосфолипазы A_2 в цитозоле в 2—3 раза, вызывая ее транслокацию в ядро и мембранные фракции клеток [59], фосфатидилинозитол-3-киназы в 1,5—2 раза [58], обще клеточной и ядерной циклооксигеназы 2 в 2—3 раза [57]. Максимальное увеличение активности циклооксигеназы 2 происходит при концентрации лиганда 50—100 пМ через 2 ч. Обработка макрофагов актиномицином D перед внесением α_2M значительно снижает индукцию синтеза циклооксигеназы 2, которая зависит от активности протеинкиназы C, фосфолипазы A_2 модулируется Ca^{2+} [57]. Фосфолипазная реакция в этом каскаде ферментативных превращений является лимитирующей стадией [55, 59].

Взаимодействие макрофагов с формами α_2M , узнающими СР, инициирует увеличение синтеза ДНК, белка и деление клеток [56, 59]. Под действием фактора роста эпидермиса (ФРЭ) и

трансформирующего фактора роста (ТФР) отмечается 1.5—2-кратное увеличение синтеза белка и ДНК. Повышенный уровень внутриклеточного Ca^{+2} снижает индуцированный факторами роста синтез белка и ДНК [56].

РРРЛПНП относится к семейству мультифункциональных клеточных рецепторов, которые участвуют в узнавании, связывании, интернализации внеклеточных структурно и функционально неродственных лигандов (тканевого и урокиназного активаторов плазминогена, ингибитора активатора плазминогена-1, лактоферрина, липопротеинлипазы, активированного α_2M , белка предшественника β -амилода, аполипопротеина Е) и их деградации с помощью лизосом [9, 15, 21, 32, 47, 61, 70]. Отсутствие конкуренции между лигандами предполагает, что они взаимодействуют с различными сайтами рецептора [59].

Выяснилось, что этот рецептор имеет четыре структурных модуля: компонент богатый цистеином; фрагмент, подобный ФРЭ; трансмембранный домен; цитоплазматический домен [32]. С использованием специфических моноклональных антител иммуногистохимически присутствие РРРЛПНП выявлено: в энтероцитах желудочно-кишечного тракта, гладкомышечных клетках, фибробластах, клетках Лейдига яичек, фагоцитах печени, легочной и лимфоидной тканей, нейронах, астроцитах центральной нервной системы. Их распределение позволяет предположить два основных маршрута связанных лигандов: систематическое устранение их печенью и внепеченочное удаление из внеклеточного пространства в различных периферических тканях, а также с поверхности нейронов и из ликвора в центральной нервной системе [61, 77]. РРРЛПНП и их лиганды задействованы в таких важнейших процессах, как атерогенез, миграция клеток, иммунный ответ, нейродегенерация, неопластические трансформации [16]. С помощью эксклюзионной хроматографии охарактеризованы участки взаимодействия молекул РРРЛПНП и α_2M [9]. Присутствие ионов Ni^{2+} (в широком диапазоне концентраций от 0.3 до 2.4 нМ) ингибирует деградацию α_2M при взаимодействии с РРРЛПНП [37].

В организме половозрелых мышей многофункциональная антипротеазная система семейства α_2M включает: сам α_2M , глобулины, РРРЛПНП и белок, связывающий РРРЛПНП (БС РРРЛПНП). мРНК РРРЛПНП распространена в большинстве тканей, причем самое большое скопление обнаружено в головном мозгу, фолликулах усов, перифолликулярной паренхиме, легких, печени, почках, кишечнике, плаценте. БС РРРЛПНП локализован преимущественно в плаценте, мозгу, легких, печени, почках эмбрионов. Глобулины не детектированы во время эмбриогенеза, а только у взрослых мышей. α_2M экспрессируется в печени мышинных эмбрионов, начиная с 13-го дня развития. Заметное отсутствие экспрессии α_2M в первой половине развития эмбрионов мышей дает повод предположить, что в это время РРРЛПНП является “ловушкой” для протеаз, комплексующихся с α_2M , поступающим из материнской циркуляторной системы, или используется для эндоцитоза других лигандов [44].

Клонирована мРНК РРРЛПНП, которая состоит из 14 849 оснований. В ее кодировании участвуют 4545 кодонов. Ген рецептора находится в 12-й хромосоме. В мозгу крыс мРНК РРРЛПНП выявляется с 18-го дня эмбрионального развития и присутствует в большинстве нейронов и глиальных клеток, достигая самого высокого уровня в перинатальный период. У взрослых она обнаруживается главным образом в нейронах головного и спинного мозга [34].

БС РРРЛПНП (39 кДа), синтезированный в клетках мозга, локализуется преимущественно в эндоплазматическом ретикулуме и, очевидно, предохраняет и транспортирует РРРЛПНП. БС РРРЛПНП и РРРЛПНП выделены совместно. Их количество с возрастом снижается [15, 82].

Оказалось, что РРРЛПНП присутствует на нейронах гиппокампа, мозжечка, пирамидных нейронах коры [47, 68, 77]. Часть их экспрессируется “пятнами” вокруг больших нейронов и преимущественно в гломерулах зернистого слоя мозжечка, богатого синапсами. Конфокальной микроскопией установлено, что другая часть пула РРЛПНП локализована в больших нейронах, клетках Пуркинье мозжечка, а также эпителиальных клетках хороида сплетения паутинной оболочки, составляющих барьерные системы мозга, эндотелии кровеносных сосудов. Этот пул называют LR 7/8 В. Он сосредоточен в апикальной части клеток, контактирующих с ликвором. Очевидно, LR 7/8 В участвуют в клиренсе комплексов α_2M —протеаза из ликвора и с поверхности нейронов [77].

Иммуноблоттинг-анализом продемонстрировано, что активированный $\alpha_2\text{M}$ вызывает уменьшение количества одной из субъединиц N-метил-D-аспартат (NMDA) рецептора в культуре нейронов гиппокампа, первоначально изменяя внеклеточный приток Ca^{2+} , а затем высвобождая Ca^{2+} из внутриклеточных источников [50].

На основании опытов по взаимодействию $\alpha_2\text{M}$ с интактными астроцитами мозжечка, гиппокампа, ствола, коры головного мозга было установлено, что все они экспрессируют РРРЛПНП, с участием которых модифицируется биоактивность астроцитов в процессах нейрогенеза, нейродегенерации, малигнизации [15, 16, 21, 47].

Микроглиальные клетки способны связывать и поглощать активированный $\alpha_2\text{M}$. Этот процесс усиливается дексаметазоном, а подавляется липополисахаридом, и γ -интерфероном или их комбинацией. Интернализация ингибируется БС РРРЛПНП с K_d 1.7 нМ [47].

С помощью цитофлюорометрического, иммунофлюоресцентного и иммуноэлектрофоретического методов продемонстрировано присутствие РРРЛПНП на мембранах клеток глиомных линий человека [66]. Первичные астроциты обладали в два раза большим уровнем связывания $\alpha_2\text{M}$ ($B_{\text{max}} = 30$ фмоль/мг белка) по сравнению с астроцитомой ($B_{\text{max}} = 15$ фмоль/мг белка). Обработка ФРЭ или α -ТФР в дозе 25 мг/мл на поверхности опухолевых клеток значительно снижала число РРРЛПНП, опосредуемый ими эндоцитоз и величину B_{max} . На интактных астроцитах не выявлено влияния этих факторов роста на изучаемые показатели. Полученные данные предполагают, что в опухолевых клетках ФРЭ опосредует снижение эндоцитозной активности РРРЛПНП и их экспрессия по разному регулируется в неопластических и интактных астроцитах [33].

Гематоэнцефалический барьер препятствует поступлению циркулирующих в крови белков в клетки центральной нервной системы. Блоттинг-анализ показал, что мРНК $\alpha_2\text{M}$ экспрессируется главным образом в астроглии, но не детектируется в нейронах, микроглии и менингеальных фибробластах [71]. С использованием полифункциональных антител к $\alpha_2\text{M}$ в иммунофлюоресцентном анализе установлено присутствие данного белка в клетках астроглии [41]. Биосинтез $\alpha_2\text{M}$ в астроглии подтвержден также иммунопреципитацией после мечения каждого типа клеток метионином [71]. На человеческих фетальных астроцитах и астроцитарных линиях с помощью блоттинг-анализа установлено возрастание экспрессии $\alpha_2\text{M}$ после обработки γ -интерфероном [16].

Астроциты первого и второго типов, а также олигодендроциты способны секретировать ряд протеинов, аналогичных плазменным [87]. Наряду с трансферрином и церулоплазмином $\alpha_2\text{M}$ является одним из наиболее распространенных протеинов, секретируемых астроцитами первого типа. В отличие от гепатоцитов взрослых крыс, где $\alpha_2\text{M}$ экспрессируется как белок острой фазы, а для его синтеза необходимы глюкокортикоиды и вырабатываемые моноцитами факторы, астроциты крыс синтезируют $\alpha_2\text{M}$ независимо от этих соединений. Это наводит на мысль о существовании различных путей регуляции экспрессии $\alpha_2\text{M}$ в печени и мозгу [11].

Активация глиальных клеток и последующая экспрессия ряда белков, включая $\alpha_2\text{M}$, ассоциируется с индукцией воспаления в мозговой ткани. Установлено, что интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) усиливает синтез и секрецию $\alpha_2\text{M}$ клетками астроглиальной линии U-373 через активацию ядерного транскрипционного фактора NF- κ B [26].

В культивируемых клетках нейробластомы SH-SY5Y синтез $\alpha_2\text{M}$ реализуется при стимуляции ИЛ-6 [25, 78]. Линия глиомы С6 синтезирует и секретирует $\alpha_2\text{M}$ [15]. γ -Интерферон усиливает выделения $\alpha_2\text{M}$ клетками астроцитомы человека [22].

Полагают, что $\alpha_2\text{M}$ может регулировать функционирование клеток двумя механизмами. Первый основан на переносе ряда цитокинов, обладающих высоким сродством к активированной форме $\alpha_2\text{M}$. Второй механизм заключается в прямом связывании $\alpha_2\text{M}$ с СР, обладающим высокой аффинностью по отношению к активированной конформации $\alpha_2\text{M}$, и не зависит от функции переноса цитокинов [2].

Существует множество данных о реализации участия $\alpha_2\text{M}$ в регуляции роста и дифференцировки тканей путем специфического образования комплексов с факторами роста, интерлейкинами, эозинофильными катионными белками и др., среди них — β_1 - и β_2 -ТФР [81], фактор роста тромбоцитов [14], биологически активная β -субъединица фактора роста нервов (β -ФРН) [38, 64,

83], ФРЭ [27], фактор некроза опухоли α [20, 84], ИЛ-1 β и ИЛ-6 [5, 20], фактор роста эндотелия сосудов [2]. Неясны молекулярные механизмы этих сложных взаимодействий.

Интересен факт взаимодействия медленной и быстрой форм α_2 М с β -ТФР, участвующем в процессах дифференцировки и роста клеток, ангиогенезе, контроле синтеза белков внеклеточного матрикса (фибронектина, коллагенов, протеогликанов), угнетении фагоцитоза и цитотоксичности Т-клеток, макрофагов. Синхронно с образованием этого фактора увеличивается экспрессия адгезивных молекул и гликопротеинов межклеточного матрикса, что может быть причиной фиброза. Комплекс α_2 М—протеаза способен необратимо связывать ТФР с потерей его биологической активности и последующим удалением из циркуляции посредством фагоцитоза. Медленная форма α_2 М служит лишь переносчиком этого цитокина, который в этом случае не теряет активности и не элиминируется из организма [5, 76].

На астроглии медиального септального ядра *in vitro* было показано, что ТФР, принадлежащий к семейству ФРЭ, ингибирует активность ацетилтрансферазы и ацетилхолинэстеразы с участием молекул, освобожденных астроцитами. Оказалось, что подобное действие α -ТФР обусловлено, главным образом, α_2 М. Его количество возрастало в образцах клеточных культур, обработанных α -ТФР. Эффекты α -ТФР можно блокировать антителами к α_2 М. Активированный трипсином α_2 М, не являясь при этом нейротоксичным, вызывал снижение ферментативной активности ацетилтрансферазы в холинергических нейронах, сопоставимое с эффектом α -ТФР. При одновременном внесении ФРН и модифицированного трипсином α_2 М наблюдалось повышение ферментативной активности. Активированный трипсином α_2 М, но не его нативная форма, вызывает зависимость от концентрации ингибитора агрегацию септальных нейронов. Таким образом, жизнедеятельность холинергических нейронов базального переднего мозга контролируется синтезируемым астроцитами α_2 М с участием α -ТФР [48].

Было обнаружено, что ФРН, введенный *in vivo* или вместе с плазмой *in vitro*, связывается с мышинным α_2 М, гомологом человеческого. Этот комплекс достаточно прочен. Сайт связывания α_2 М с ФРН отличается от центра взаимодействия α_2 М с протеазами, метиламином и цинком. Очевидно, α_2 М защищает ФРН от инактивации протеазами. Даже в присутствии трипсина комплекс α_2 М—ФРН сохраняет способность стимулировать рост нервных отростков [64].

Роль глиальных клеток в регуляции нейронального развития не вызывает сомнений. Они способствуют выживанию нейронов и росту нервных отростков с помощью ряда растворимых и мембранно-связанных факторов. В астроглиальной кондиционированной среде среди веществ, способствующих росту нейритов, присутствует α_2 М [62]. В комплексе трипсин— α_2 М последний экспрессирует участок, узнающий рецептор, и более интенсивно стимулирует рост нервных отростков в первичных культурах эмбриональных нейронов неокортекса крыс по сравнению с нативной формой [63].

Модифицированный метиламином и меченый флуоресцинизотиоцианатом α_2 М поглощается нейронами коры головного мозга 17-дневных эмбрионов крыс и локализуется главным образом у основания нервных отростков. Иммуногистохимическим методом с использованием поликлональных антител к рецептору α_2 М выявлено, что длительно культивируемые нейроны окрашиваются слабее, чем культивируемые короткий период времени. Экспрессия рецепторов к α_2 М, достигающая максимума на второй день постнатального развития, совпадает с активным нейриогенезом отростков. Эти наблюдения подтверждают, что эффект осуществляется через связывание α_2 М с рецептором и/или его поглощение [35].

Активированный моноамином α_2 М ингибирует иницируемый ФРН рост нервных отростков, выживание эмбриональных чувствительных нейронов и нейронов базального мозга. У нативного α_2 М эта активность незначительна или вовсе отсутствует [39, 40].

Методами гель-фильтрации и электрофореза в полиакриламидном геле показано, что α_2 М и его комплекс с серотонином (5ОТ— α_2 М) нековалентно взаимодействуют с ФРН. Интактный α_2 М и 5ОТ— α_2 М вызывают зависимость от концентрации (0.17 мкМ) ингибирование стимулированного ФРН количества отростков эмбриональных дорсально-корешковых ганглиев и диссоциированных клеток. Этот эффект устраняется при более высоких концентрациях ФРН. С другой сто-

роны, интактный $\alpha_2\text{M}$ и 50T— $\alpha_2\text{M}$ (концентрации 1 мкМ и 188 мкМ соответственно) не оказывают значительного эффекта на рост аксонов клеток [43].

Способность крысиного 50T— $\alpha_2\text{M}$, гомологичного человеческому, ингибировать увеличение числа нейронов в клеточной культуре феохромоцитомы PC12 обусловлена связыванием с высокоаффинным рецептором ФРН. Крысиный 50T— $\alpha_2\text{M}$ в зависимости от концентрации ингибирует аутофосфорилирование рецептора ФРН [42].

По-видимому, $\alpha_2\text{M}$ человека принадлежит семейству белков, ковалентно связывающихся с *нуклеофильными моноаминами (включая нейротрансмиттеры)*, превращаясь в активированные формы. Такие формы $\alpha_2\text{M}$ способны влиять на жизнедеятельность нейронов. Кроме того, высокие концентрации этих комплексов, очевидно, серьезно повреждают нейроны ЦНС, выживание которых зависит не только от ФРН. Механизмы нейромодуляции неизвестны, возможно, активированные моноамином макроглобулины способны контролировать активность нейронов путем связывания и удаления нейротрофинов [43, 74].

У крыс, сенсibilизированных тканью спинного мозга морских свинок с полным адьювантом Фрейнда, обнаруживали значительное увеличение уровня $\alpha_2\text{M}$ в плазме, который падал до контрольных значений перед началом проявления клинических признаков экспериментального аллергического энцефаломиелита. Уровни двух других белков острой фазы (фибриногена и церулоплазмينا) оставались повышенными в течение всего периода исследований. Инфузия очищенного $\alpha_2\text{M}$ предотвращала клинические проявления экспериментального аллергического энцефаломиелита у крыс [31].

В сыворотке больных рассеянным склерозом иммунохимически выявлено присутствие двух форм $\alpha_2\text{M}$ с различной электрофоретической подвижностью, но одинаковыми иммунологическими свойствами. Предполагают, что $\alpha_2\text{M}$ играет роль в патогенезе рассеянного склероза [69].

При клещевом энцефалите уровень $\alpha_2\text{M}$ у пациентов повышается в 3.5 раза на протяжении острой фазы заболевания [49].

Снижение уровня $\alpha_2\text{M}$ плазмы наблюдается при боковом амиотрофическом склерозе. Это, вероятно, имеет отношение к уменьшению протеолитической активности в денервированной мышце и коллагенолитической активности в коже у таких пациентов [24].

Показано, что комплекс моноамин— $\alpha_2\text{M}$ снижает концентрацию дофамина в хвостатом теле крыс *in vivo* и ингибирует активность холинацетилтрансферазы в культуре нейронов базального переднего мозга. $\alpha_2\text{M}$ подобно некоторым нейротоксинам способствует резкому выбросу дофамина. Этот эффект наблюдается при сравнительно низких дозах. Накопление гликопротеина в ЦНС может вызывать патологические изменения, характерные для болезни Паркинсона [30].

При болезни Альцгеймера (БА), характеризуемой резким уменьшением общей массы головного мозга, числа нейронов, атрофией серого и белого вещества, наличием в последних нейрофибриллярных клубков, а также сенильных бляшек и разрастанием глии [46], наблюдалось значительное увеличение содержания $\alpha_2\text{M}$ в коре головного мозга пациентов [85].

Выше отмечено, что активированные формы $\alpha_2\text{M}$ способны взаимодействовать с нейротрофическими факторами, которые вовлекаются в процесс синаптической пластичности. Исследованное действие нативной и модифицированной метиламином форм $\alpha_2\text{M}$ на долговременную потенциацию области СА 1 срезов гиппокампа взрослых крыс дает основания считать, что аккумуляция и активация $\alpha_2\text{M}$ в случае БА ингибирует пластичность синапсов, чем частично, вероятно, объясняется ухудшение памяти у этих пациентов [17]. Не обнаружено изменений уровней $\alpha_2\text{M}$ в цереброспинальной жидкости пациентов с БА [12]. Полное изучение генома при БА позволило предположить, что локус 12-й хромосомы отвечает за развитие заболевания. Предположено, что ген $\alpha_2\text{M}$ вовлечен в патогенез этого заболевания, но экспериментально предположения не подтвердились [13, 28].

Предполагали, что $\alpha_2\text{M}$ принимает участие в накоплении амилоидного белка. Поэтому исследовали возможную связь экспрессии $\alpha_2\text{M}$ с аккумуляцией β -амилоида в мозгу. Показано, что образование основного компонента БА — сенильных бляшек, называемых β -амилоидом, из амилоидного предшественника в нормальных условиях не происходит [12]. Экзогенное добавление $\alpha_2\text{M}$ к культивируемым нейрональным клеткам приводило к слабому ингибированию синтеза

амилоидного предшественника, значительно снижало его секрецию [25]. В сенильных бляшках гиппокампа и коры мозга обнаружен $\alpha_2\text{M}$. Кроме того, в больших нейронах гиппокампа в мозгу больных БА выявлено участие нервной ткани в синтезе $\alpha_2\text{M}$ более сильное, чем у нормальных пациентов преклонного возраста. Мозг больных БА был исследован на присутствие ИЛ-6, стимулирующего синтез $\alpha_2\text{M}$. Иммунохимическими методами ИЛ-6 выявлен в сенильных бляшках, вокруг них и больших нейронах коры. На основании полученных результатов предположено, что присутствие ИЛ-6 и $\alpha_2\text{M}$ в мозгу больных БА функционально связано [12, 78].

По данным других авторов [79], $\alpha_2\text{M}$ не был обнаружен ни в преамилоидных бляшках, ни в “зарождающихся” бляшках, ни у пожилых людей контрольной группы. Эти результаты позволяют с осторожностью отнестись к тезису о прямой роли исследуемого протеазного ингибитора в формировании амилоида. В этом же исследовании $\alpha_2\text{M}$ обнаружен в микроглии, прилегающей к наружной границе нейритных бляшек, что предполагает возможность использования $\alpha_2\text{M}$ в качестве маркера процессов клеточного воспаления в ЦНС.

При остром воспалении нарушается регуляция протеолиза, а также динамическое равновесие между протеазами и их ингибиторами. С этой точки зрения очень важна роль $\alpha_2\text{M}$ как ингибитора протеаз, который контролирует активность ферментов, предупреждая процессы неограниченного протеолиза как в очаге, так и в системном кровотоке [2].

Показано, что при генерализованном остром воспалении содержание $\alpha_2\text{M}$ в серозной и цереброспинальной жидкостях крыс повышается в 150 и 5 раз соответственно. Увеличение уровня $\alpha_2\text{M}$ в ликворе по сравнению с его количеством в циркуляторном русле, похоже, не является результатом изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера, поскольку изменений в общем содержании протеинов в ликворе животных с воспалением и контрольных крыс обнаружено не было [72].

При тяжелой черепно-мозговой травме твердофазным иммуноферментным анализом у больных было выявлено повышение содержания $\alpha_2\text{M}$ в ликворе, однако оно не всегда коррелировало с тяжестью их состояния и функциональным состоянием гематоэнцефалического барьера. Известно, что при тяжелой черепно-мозговой травме в большей степени повреждается барьер мозг—ликвор. О появлении $\alpha_2\text{M}$ в спинно-мозговой жидкости не только из крови, но и из ткани поврежденного мозга свидетельствует тот факт, что в некоторых наблюдениях ликвор не имел примеси крови, а содержание $\alpha_2\text{M}$ в нем было достаточно высоким (0.0109 ± 0.0048 г/л). Предполагается паталогическое влияние не удаленных экзоцитозом комплексов $\alpha_2\text{M}$ —протеаза на вещество головного мозга. Данные комплексы, накапливаясь в ликворе, очевидно, обладают биологической активностью в отношении ткани головного мозга и оказывают на него вторичное повреждающее действие, поддерживая отек, дальнейшее разрушение клеток с выбросом биологически активных веществ. Так замыкается порочный круг патологических изменений. Вероятно, поэтому у больных в крайне тяжелом состоянии отмечается наиболее выраженное повышение содержания альбумина и $\alpha_2\text{M}$ в спинно-мозговой жидкости. Улучшение состояния приводит к резкому снижению уровня $\alpha_2\text{M}$ в ликворе, что объясняется, очевидно, восстановлением морфологической структуры, функций мозга, а следовательно, и гематоэнцефалического барьера [3].

Предварительная обработка клеток нейробластомы человека $\alpha_2\text{M}$ влияет на чувствительность их к вирусу герпеса 1-го типа. Установлен факт взаимодействия $\alpha_2\text{M}$ с этим вирусом *in vitro*. С помощью метода непрямой иммунофлуоресценции показано, что $\alpha_2\text{M}$ усиливает цитопатический эффект вируса. Однако обработанные $\alpha_2\text{M}$ опухолевые клетки продуцируют значительно меньше вирусных частиц, чем необработанные, что позволяет предположить способность $\alpha_2\text{M}$ сдерживать развитие инфекции. Кроме того, при высоком уровне вируса и $\alpha_2\text{M}$ в клетках нейробластомы продуцируется NO — один из важнейших факторов цитотоксической активности [8].

Итак, сложившиеся классические представления об $\alpha_2\text{M}$ как ингибиторе протеаз в крови и других тканях в последние годы дополнились сведениями о его участии в росте, развитии, дифференцировке, малигнизации нервной ткани организма.

Вместе с тем остаются неясными многие, нуждающиеся в конкретизации, аспекты: механизмы участия $\alpha_2\text{M}$ в нейромодуляции, возможность взаимодействия его с цитокинами и факторами

роста. Практически отсутствуют сведения о распределении $\alpha_2\text{M}$ в периферических отделах нервной системы, о внутриклеточной локализации в астроцитах.

Предполагается причастность системы $\alpha_2\text{M}$ к молекулярным механизмам нейродегенеративных заболеваний, тяжелой черепно-мозговой травмы. Изменения его уровней в биологических жидкостях и тканях при БА, боковом амиотрофическом склерозе, клещевом энцефалите, тяжелой черепно-мозговой травме важны в теоретическом плане и перспективно связаны с практической медициной. Однако разработка этих вопросов находится пока еще в начальной стадии.

Литература

1. Веремеенко К.Н., Кизим А.И. // Докл. АН УССР. Серия Б. 1983. № 1. С. 75—77.
2. Веремеенко К.Н. Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения. Киев, 2000.
3. Куксинский В.А., Луцик А.А., Чурляев Ю.А. и др. // Вопр. нейрохир. 1998. №2. С. 26—27.
4. Малаткия Н.А. Иммунный барьер мозга. М., 1986.
5. Пальцев М. П. Факторы межклеточного взаимодействия. М., 1995.
6. Ходорова Е.Л., Веремеенко К.Н., Белицер В.А. // Вопр. мед. химии. 1969. Т. XV, № 1. С. 10—15.
7. Adham N.F., Song M.K., Rinderknecht H. // Biochim. Biophys. Acta. 1977 Vol. 495, № 2. P. 212—219.
8. Alonso M., Dimitrijevic A., Recuero M. et al. // J.Neurovirol. 2001. Vol. 7, № 6. P. 556—563.
9. Andersen O.M., Christensen P.A., Christensen L.L, et al. // Biochem. 2000. Vol. 39, № 35. P. 10627—10633.
10. Baret A.J. Brown M.A., Sayers C.A., // Biochem. J. 1980. Vol. 187, № 3. P. 695—701.
11. Bauer J., Ganter U., Richter I. et al. // Adv. Exp. Med. Biol. 1988. Vol. 240. P. 199—205.
12. Bauer J., Strauss S., Ganter U. et al. // FEBS Lett. 1991. Vol. 285, № 1. P. 111—114.
13. Blennow K., Riksten A., Prince J.A., et al. // J. Neural. Transm. 2000. Vol. 107, № 8—9. P. 1065—1079.
14. Bonner J.C., Badgett A., Hoffman M., Lindroos P.M. // J. Biol. Chem. 1995. Vol. 270, № 11. P. 6389—6395.
15. Bu J.B., Maksymowich E.A., Nerbone J.B., Schwartz A.L. // J. Biol. Chem. 1994. Vol. 269, № 28. P. 18521—18528.
16. Bussinaro R., Fabrizi C., Persichini T. // J. Neuroimmunol. 1997. Vol. 72, №1. P. 75—81.
17. Cavus I., Koo P.H., Teyler T.J. // J. Neurosci. Res. 1996. Vol. 43, № 3. P. 282—288.
18. Christensen U., Sottrup-Jensen L. // Biochem. 1984. Vol. 23, № 26. P. 6619—6626.
19. Couture-Tosi E., Tapon-Bretaudiere J., Pochon F. et al. // Eur. J. Cell Biol. 1986 № 2. P. 359 —364.
20. Desser L., Sakalova A., Zavadova E. et al. // J. Immunother. 1997. Vol. 13, № 3/4. P. 121 — 130.
21. Fabrizi C., Businaro R., Persichini T. // Brain Res. 1997. Vol. 776, №1. — 2. P. 154—161.
22. Fabrizi C., Colasanti M., Persichini T. // J. Immunol. 1994 Vol. 53, № 1. P. 31—37.
23. Feinman R.D. // Ann. N. Y Acad. Sci. 1994 Vol. 737 P. 245—246.
24. Festoff B.W. // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1983. Vol. 421. P. 369—376.
25. Ganter U, Strauss S., Jonas U. et al. // FEBS Lett. 1991. Vol. 282, №1. P. 127—131.
26. Gao F., Bales K. R., Dodel R.C. // Brain Res. Mol. Brain 2002. Vol. 105, №1—2. P. 108 — 114.
27. Gettins P.G., Crevs B.C. // Ann. N. Y. Acad. Sci. 1994. Vol. 737. P.383—398.
28. Gibson A.M., Singleton A.B., Smith G. et al. // Neurology. 2000. Vol. 54, № 2. P. 433 — 438.
29. Howard G.C., Yamaguchi Y., Misra U.K., et al. // J. Biol. Chem. 1996. Vol. 271, № 24. P. 14105—14111
30. Hu Y.Q., Liu B.J., Koo P.H., Dluzen D.E. // J. Neurosci. Res. 1996. Vol. 43, № 1. P.71 — 77.
31. Hunter N., Weston K.M., Bown N.A. // Immunol. 1991. Vol. 73, № 1. P. 58—63.
32. Hussain M.M., Strickland B, Bakillah A. // Ann. Rev. Nutr. 1999. Vol. 19. P. 141—172.
33. Hussaini I.M., Brown M.D., Karns L.R. et al. // Glia. 1999. Vol. 25, № 1. P. 71—84.
34. Ishiguro M., Imai Y., Kohsaka S. // Brain Res. Mol. Brain. 1995. Vol. 33, № 1. P. 37—46.
35. Ishii M., Okada T., Gleuman J. // Brain Res. 1996. Vol. 737, № 1—2. P. 269—274.
36. Jones J.M., Greeth J.M., Kekwich R.A. // Biochem. J. 1972. Vol. 172, № 2. P. 187—197.
37. Kancha R.K, Hussain M.M. // Biochim. Biophys. Acta. 1997 Vol. 1355, № 3. P. 231—240.
38. Koo P.H., Stach R.W. // J. Neurosci. Res. 1989. Vol. 22, № 3. P. 247— 261.
39. Koo P.H., Liebl D.J. // J. Neurosci. Res. 1992. Vol. 31, № 4. P. 67—692.
40. Koo P.H., Qiu W.S. // J. Biol. Chem. 1994. Vol. 269, № 7. P. 5369—5376.
41. Lauro G.M., Fabrizi C., Businaro R. et al // Ital. J. Neurol. Sci. 1992. Vol.13, №8. P.661 — 665.
42. Lee P.G., Koo P.H. // J. Neurosci. Res. 1999. Vol. 57, № 6. P. 872—873
43. Liebl D.J., Koo P.H. // J. Neurosci. Res. 1993. Vol. 35, № 2. P. 170—182.
44. Lorent. K., Overberg L., Delabie J. et al. // Differentiation 1994. Vol. 55, № 3. P. 213—223.
45. Lysiak J.J., Hussaini I.M., Webb D.J. et al. // J. Biol. Chem. 1995. Vol. 270, № 37. P. 21919 — 21927.
46. Maccioni R.B, Munoz J.P, Barbeito L. // Arch. Med. Res. 2001. Vol. 32. № 5. P. 367—381.
47. Marzolo M.P, von Bernhardt R, Bu G. et al. // J. Neurosci. Res. 2000. Vol. 60, № 3. P. 401 — 411.
48. Mazzoni I.E., Kenigsberg R.L. // Neuroscience. 1997. Vol. 81, № 4. P. 1019—1030.
49. Merzeniuk Z.A., Churliaev Iu A., Nikiforova N.V. // Zh. Mikrobiol. Immunobiol. 2000. № 3. P.76—78.
50. Misra U.K, Akabani G, Pizzo S.V. // J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277. № 39. P. 36509—36520.
51. Misra U.K., Gaudi G., Pizzo S.V. // Biochem. J. 1995. Vol. 309. Pt. 1 P.151—158.
52. Misra U.K., Gawdi G., Pizzo S.V. // J. Cell Biochem. 1996. Vol. 61, № 1. P. 61—71.
53. Misra U.K, Gawdi G, Gonzalez-Gronow M. et al. // J. Biol. Chem. 1999. Vol 274. № 36. P. 25785—25791.
54. Misra U.K., Pizzo S.V. // Arch. Biochem. Biophys. 1999. Vol. 363, № 1. P. 68—80.

55. Misra U.K, Pizzo S.V. // Arch. Biochem. Biophys. 2001. Vol. 386. № 2. P. 227—232.
56. Misra U.K., Pizzo S.V. // Biochim. Biophys. Acta. 1998. Vol. 1401, № 1. P. 121—128.
57. Misra U.K, Pizzo S.V. // Cell Signal. 2001 Vol. 13. № 11. P. 801—808.
58. Misra U.K., Pizzo S.V. // J. Biol. Chem. 1998. Vol. 273, № 22. P. 13399—133402.
59. Misra U.K, Pizzo S.V. // J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277. №6. P. 4069—4078.
60. Misra U.K., Pizzo S.V. // J. Cell Biochem. 1996. Vol. 61, № 1. P. 39—47.
61. Moestrup S.K., Gliemann J., Pallesen G. // Cell Tissue Res. 1992. Vol. 269, № 3. P.375—382.
62. Mori T., Iijima N., Kitabatake K., Koshaka S. // Brain Res. 1990. Vol. 527, № 1. P. 55—61.
63. Mori T., Miyamoto Y., Iijima N. et al. // Brain Res. 1991. Vol. 567, № 2. P. 355—357.
64. Murase K., Takeuhi R., Ivata E., // J. Neurosci. Res. 1992. Vol. 33, № 2. P. 282—288.
65. Nomoto S, Sunderman F.W.Jr // Ann. Clin. Lab. Sci. 1988 Vol 18, № 1. P. 78—84.
66. Nori S.L., Businaro R., Fabrizi C. et al. // Neuroreport. 1993. Vol. 4, № 4. P. 423—426.
67. Odom A.R, Misra U.K, Pizzo S.V. // Biochem. 1997. Vol. 36, № 41. P. 12395—12399.
68. Qiu Z, Strickland D.K, Hyman B.T. et al. // J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277. № 17. P. 14458—14466.
69. Rastogi S.C., Clausen J., Fog T. // Eur. Neurol. 1981. Vol. 20, № 1. P. 33—39.
70. Rebeck G.W., Hart S.D., Struckland D.K. et al. // Ann. Neurol. 1995. Vol. 37, № 2 P. 211—217.
71. Saitoh S., Iijima N., Ikeda M., // Brain Res. Mol. Brain Res. 1992. Vol. 12, № 1—3. P. 155 — 161.
72. Saso L., Leone M.G., Mo M.Y. et al. // Biochem. (Mosc). 1999. Vol. 64, № 7. P. 839 — 844.
73. Schonenberger M., Schmidtberger R., Schurze H.E. // Z. Naturforsch. B., 1958 Vol. 13. P. 761—772.
74. Skornicka E. L., Shi X., Koo P.H. // J. Neurosci. Res. 2002. Vol.67, № 3. P. 346—353.
75. Sottrup-Jensen L., Stepanin T.M., Kristensen T. et al. // J. Biol. Chem. 1989. Vol. 264. № 20. P. 11539—11542.
76. Stauder H. // Kidney Internat. 1998. Vol. 54. P. 1390—1391.
77. Stockinger W., Henstschlager-Ottland E., Novak S., // J. Biol. Chem. 1998. Vol. 273, № 48. P. 32213—32221.
78. Strauss S., Bauer J., Ganter U. et al. // Lab. Invest. 1992. Vol.66, № 2. P. 223—230.
79. Van Jool D., De Strooper B., Van Leuven F. // Neurobiol. Aging 1993. Vol. 14, № 3. P. 233 — 237.
80. Van Leuven F. // Trends. Biochem. Sci. 1982. Vol.7, № 5. P. 185—187.
81. Webb D.J., Weaver A.M., Atkins-Bradi T.L. // Biochem. J. 1996. Vol. 320. Pt 2. P. 551 — 555.
82. Willnow T.E., Armstrong S.A., Hammer R.E., Herz J. // Proc Natl Acad Sci USA. 1995. Vol.92, № 10. P. 4537—4541.
83. Wolf B.B., Gonians S.L. // Biochem. 1994. Vol. 33, № 37. P. 11270—11277.
84. Wollenberg G.K., La Marre J., Rosendal S., et al. // Am. J. Pathol. 1991 Vol.138. №2. P. 265 — 272.
85. Wood J.A., Wood P.L., Rian R, et al. // Brain Res. 1991. Vol. 629. № 2. P. 245 — 252.
86. Wu S.M, Boyer C.M, Pizzo S.V. // J. Biol. Chem. 1997. Vol. 272, № 33. P. 20627—20635.
87. Zahs K.R., Bigornia V., Deschepper C.F. // Glia 1993. Vol.7, № 2. P. 21—33.

N. B. GORBUNOVA, V. N. NIKANDROV

ROLE OF α_2 - MACROGLOBULIN IN THE NERVOUS SYSTEM

Institute of Physiology, National Academy of Sciences, Minsk, Belarus.

Summary

Data on the structure of α_2 - macroglobulin (α_2M), its interaction with proteases, silalling receptor, low density lipoprotein receptor-related protein, biosynthesis and secretion by the nervous tissue elements are analyzed. The involvement of α_2M system in the molecular mechanisms of neurodegenerative diseases and severe craniocerebral injury is suggested. Changes in the protein levels during Alzheimer's disease, lateral amyotrophic sclerosis, tick-borne encephalitis, and severe craniocerebral injury are important in theoretical terms and in prospect for practical medicine.