

О.Г. Ніконенко, Г.Г. Скибо

Роль молекул клітинної адгезії у модуляції синаптичної активності

Молекулы клеточной адгезии (МКА) играют важную роль в регуляции различных онтогенетических событий, которые включают миграцию, пролиферацию и дифференцировку клеток. Результаты исследований свидетельствуют о том, что в дополнение к их адгезивным свойствам МКА могут оказывать влияние на процессы внутриклеточной передачи сигналов и функцию синапсов. В обзоре освещается роль МКА в модуляции синаптической передачи сигналов. Обсуждаются некоторые механизмы, создающие основу для эффективной передачи сигналов, например, влияние МКА на формировании цитоскелета.

Молекули клітинної адгезії (МКА) – це білки плазматичної мембрани, що, як вважали раніше, відповідають головним чином за формування певних гістологічних структур, специфічних для окремих типів клітин. МКА мають, як правило, позаклітинний, трансмембранний і внутрішньоклітинний домени [16]. Позаклітинний домен може зв'язуватися з лігандами, що знаходяться на поверхні сусідньої клітини або у міжклітинному матриксі. Часто індивідуальна МКА спроможна взаємодіяти з декількома лігандами за допомогою різних ділянок зв'язування. Молекули адгезії розташовані на поверхні клітин компактними кластерами, утворюючи таким чином ділянки багатоточкового зв'язування [33, 48].

Адгезія клітин може регулюватися внаслідок збільшення кількості МКА на клітинній поверхні або при зміні афінності чи авідності цих молекул. Рівень експресії може змінюватись за рахунок резервів у внутрішньоклітинних везикулах, в цьому разі нові молекули з'являються на поверхні

плазматичної мембрани через декілька хвилин після дії стимулу. Нещодавні дані свідчать про те, що рівень експресії NCAM (від англ. neural cell adhesion molecule) на поверхні нейронів може швидко змінюватися завдяки ендоцитозу фрагментів плазматичної мембрани у везикули з клатриновою оболонкою [27]. Більш повільний механізм включає синтез МКА та їх транспорт до поверхні клітини. Такі процеси, як правило, займають декілька годин [38].

МКА розрізняються за структурою та типами лігандів [1]. Зв'язування однакових МКА називається гомофільним, а різних за типом молекул – гетерофільним [24]. Основні родини МКА включають селектини, інтегрини, імуноглобуліни та кадгерини. Лігандами селектинів, що беруть участь лише у гетерофільних взаємодіях, є вуглеводи. Інтегрини за допомогою гетерофільного зв'язування контактують з молекулами міжклітинного матриксу й імуноглобулінами [42]. МКА родини імуноглобулінів взаємодіють з інтегринами та за допомогою гомофільного зв'язування з аналогічними

молекулами [1]. Кадгерини беруть участь лише у гомофільних взаємодіях і контактують один з одним [46].

У деяких випадках внутрішньоклітинний домен МКА приєднується до компонентів цитоскелета клітини [23]. Без такого зв'язку МКА, що сильно зв'язана з лігандом, може бути вилучена з мембрани. Часто контакт між МКА та цитоскелетом не є прямим. Наприклад, кадгерини зв'язуються з цитоскелетом за допомогою спеціальних білків – катенінів [15].

МКА є важливим компонентом плазматичної мембрани нейронів у зоні синаптичних контактів. У активній зоні наявні адгезійні молекули декількох класів: кадгерини [46], протокадгерини [12], нектини [29], нервова МКА NCAM та її гомологи [38,52], синдекани [17], L1 [54], інтегрини [6], нейрексини [28] та сайджики [60]. Всі згадані МКА, за виключенням нейрексину, який експресується у пресинаптичній ділянці, можуть знаходитися в обох сегментах синапсу, і взаємодія між ними відбувається завдяки гомофільному механізму.

NCAM належить до родини імуноглобулінів і бере участь у гомо- та гетерофільних взаємодіях з молекулами адгезії. Велика позаклітинна частина поліпептидного ланцюга NCAM, як правило, згорнута у п'ять імуноглобуліноподібних доменів, а також несе один чи два домени, які є повторами, що зустрічаються у молекулі фібронектину. Більшість форм NCAM є трансмембранними білками, що один раз перетинають плазматичну мембрану. Їх внутрішньоклітинні домени мають різні розміри та зв'язуються з цитоскелетом [39].

Багато біологічних функцій NCAM реалізуються завдяки негативно зарядженим вуглеводним компонентам полісіалової кислоти, експресія яких залежить від періоду онтогенезу, типу та активності клітини [10]. Варіації NCAM виникають внаслідок відмінностей процесу глікозилювання. Деякі форми несуть велику кількість

залишків сіалової кислоти у вигляді декількох бічних ланцюгів, кожний з яких може містити сотні залишків. Внаслідок негативного заряду такі ланцюги спроможні заважати клітинній адгезії, модифікуючи тим самим адгезійні властивості NCAM [39]. У процесі розвитку ембріональна форма NCAM, для якої характерним є великий вміст сіалової кислоти, замінюється на декілька більш адгезивних дорослих форм, з меншим вмістом сіалової кислоти [21]. Альтернативний сплайсинг створює 20–30 ізоформ NCAM, які можуть бути по-різному глікозилювані. Наприклад, екзон у імуноглобуліновому домені 4, що піддається сплайсингу, пригнічує властивість NCAM стимулювати ріст відростків нейронів [9]. Одна з форм NCAM не перетинає плазматичну мембрану та контактує з нею за допомогою глікозилфосфатидилінозиту, який немов якір прикріплює молекулу до мембрани. Інша форма NCAM вивільнюється у процесі секреції у позаклітинний матрикс.

Дослідження, проведені на дисоційованих культурах нейронів гіпокампа, показали, що кластери NCAM на поверхні клітини є зв'язаними з транс-Гольджі-органелами за допомогою спектрину і ця МКА потрібна для накопичення таких органел у синапсах, що формуються [48]. На 4–7-му добу розвитку нейронів *in vitro* рівень постсинаптичної, але не пресинаптичної експресії NCAM впливає на ефективність збуджувальної синаптичної передачі, залежної від NMDA-рецепторів. Цей механізм передбачає взаємодію NCAM і гепарансульфат-протеогліканів і реалізується за участю сигнального шляху, в якому задіяний рецептор фактора росту фібробластів [8]. Слід зазначити, що пептид, який відповідає зоні зв'язування NCAM з цим фактором, стимулює формування синапсів і пам'яті [5].

Важливе значення NCAM ссавців у розвитку синапсів підтверджується тим,

що: 1) експресія NCAM залежить від активності синапсу [45]; 2) у мишей з дефіцитом NCAM чи асоційованої з нею сіалової кислоти, спостерігаються порушення довготривалої потенціації та довготривалої депресії [31]; 3) у нервово-м'язовому синапсі тварин з дефіцитом NCAM спостерігаються зміни у динаміці оновлення синаптичних везикул і вивільнення нейромедіатору [37]; 4) гомологи NCAM – фасцилін II та МКА аплізії (арСAM) відіграють важливу роль у формуванні синапсів у дрозофіли та аплізії [35]. Нещодавно було доведено, що NCAM сприяє формуванню спектринового цитоскелета, який утримує такі білки, як кальмодулінкіназа II та NMDA-рецептори у постсинаптичному ущільненні. Ці дані вказують на можливий шлях впливу NCAM на формування синапсів і зміну їх ефективності [49].

МКА L1, що належать до родини імуноглобулінів, експресують майже всі нейрони ЦНС на початку свого диференціювання, але ця молекула відсутня у гліальних клітинах. Молекула L1 побудована з шести доменів імуноглобулінового типу (позаклітинна частина), чотирьох або п'яти фібронектинових доменів (трансмембранна частина) та короткого цитоплазматичного домена. С-кінцева частина останнього може зв'язуватися з анкірином [50]. Важлива роль L1 була з'ясована в процесі вивчення мишей і людини з генетично зумовленим дефіцитом молекули. У людини мутація гена L1 призводить до розумової ретардації, що асоційована з гідроцефалією, афазією, шкільганням, деформованими великими пальцями рук, спастичною паралегією першого типу та агенезом мозолистого тіла [22, 53]. Упродовж онтогенетичного розвитку L1 бере участь у регуляції процесів міграції нейронів, росту, навігації та розгалуженні їх відростків.

Подібний фенотип мають миші з дефіцитом L1, які є менш чутливими до тактильних і больових стимулів, а їх задні кінцівки

виглядають слабкими та некоординованими [40]. Кортико-спінальний тракт цих тварин був меншим за розмірами, мозкові шлуночки часто – збільшеними, а форма сільвієвого водогону – змінена [13]. Виявлялися порушення утворення мієліну шванівськими клітинами, частина відростків яких гірше асоціювалася з аксонами [40]. До того ж ці миші страждають на гіпоплазію мозочка [13].

Дослідження показали, що L1 бере участь у регуляції деяких мозкових функцій. Антитіла проти L1, введені у шлуночок мозку дорослих щурів, погіршували ефективність набуття та утримання інформації тваринами під час просторового тесту у водному лабіринті [2]. Ін'єкції антитіл проти L1 у мозок тільки що вилуплених курчат викликали амнезію, що була встановлена у тестах на пасивне ухилення [44]. З іншого боку, тести у водному лабіринті виявили, що ектопічна надмірна експресія L1 у астроцитах покращує пам'ять трансгенних мишей [58].

Близький гомолог L1 – CHL1 експресується нейронами та гліальними клітинами у ЦНС та шванівськими клітинами у периферичній нервовій системі. Просторовий розподіл експресії цієї молекули є відмінним від такого для L1. CHL1 миші з дефіцитом мають відмінності у організації мохоподібних волокон гіпокампа та проєкцій аксонів нюхової цибулини. Поведінка дорослих мишей з дефіцитом CHL1 відрізняється від норми, вони інакше реагують на оточення. Експериментальні дані свідчать про те, що відсутність CHL1 порушує координований ріст аксонів та утворення зв'язків [30]. Дефіцит CHL1 призводить до збільшення ефективності гальмівних синапсів, що утворені на тілах пірамідальних нейронів зони CA1 гіпокампа. При цьому збільшується кількість квантів, що вивільнюються з пресинаптичної терміналі у відповідь на потенціал дії. Цей феномен пов'язаний зі змінами у розмірах активних

зон синапсів і кількості везикул, готових до вивільнення [34].

Участь у регуляції утворення синапсів була показана і для інших МКА. Формування зв'язків у мережах нейронів хребетних залежить від експресії молекулярних сигналів, що дають змогу аксонам знаходити відповідні місця для утворення синапсів. Роль таких сигналів можуть виконувати кадгерини, які створюють демаркаційні лінії для аксонів, що ростуть [15]. Антитіла проти $\beta 3$ -субодиниці інтегринів блокують залежні від активності зміни вірогідності вивільнення нейромедіатора *in vitro* [6].

Після того, як було показано, що мембранний білок нейролігін взаємодіє з α -нейрексином – варіантом рецептора латротоксину [19], а також може запускати формування пресинаптичних терміналей навіть на клітинах, що не є нервовими [41], взаємодіюча пара МКА β -нейрексину та нейролігину була запропонована як потенційний тригер синаптогенезу. Утворення кластерів β -нейрексину дійсно сприяє накопиченню синаптичних везикул у зоні формування синапсу [7]. У свою чергу, нейролігін має PDZ-зв'язувальний домен, котрий може взаємодіяти з білком PSD-95 [20] і таким чином впливати на встановлення контакту між пресинаптичною мембраною та постсинаптичним ущільненням. Встановлено, що адгезія за участю нейролігину сприяє збільшенню концентрації NMDA-рецепторів у постсинаптичному компоненті, можливо, знову ж таки завдяки взаємодії з PSD-95 [14]. Підвищення викликаного нейролігінами адгезії стимулює формування постсинаптичного каркасу, серед компонентів якого є білок PSD-95 і NMDA-рецептори.

Існує декілька варіантів молекули нейролігину, і пригнічення їх експресії блокуванням відповідних мРНК призводить до втрати синапсів і дендритних шипиків у нейронах гіпокампа [56]. Цікаво, що на

клітинах з пригніченою експресією нейролігінів 1, 2 та 3 спостерігали втрату гальмівних терміналей [51]. Важлива роль адгезійної системи β -нейрексину-нейролігину додатково підтверджується тим, що мутації у генах нейролігінів 3 та 4 пов'язані з розумовою відсталістю й аутизмом [26, 36] – порушеннями, для яких характерними є аберантний розвиток шипиків та інші дефекти дендритного дерева.

Молекула SynCAM 1 також спроможна регулювати формування пресинаптичних терміналей [3, 14]. Вона є специфічним для хребетних членом родини імуноглобулінів, що утворює гомофільні зв'язки з аналогічними молекулами. Ця молекула знаходиться в обох сегментах синапсу та подібна до фасцикліну II та арCAM безхребетних [3]. При експериментальній стимуляції експресії SynCAM 1 у клітинах, що не є нервовими та культивуються разом з нейронами, вона викликає формування пресинаптичних терміналей.

Молекулу SynCAM 1 та нейролігін-1 можна використати для реконституції викликаного вивільнення та спонтанних мініатюрних потенціалів [3]. Це, можливо, свідчить про участь обох МКА в аналогічних сигнальних шляхах. Відомі амінокислотні послідовності цитоплазматичних сегментів молекул SynCAM 1 та β -нейрексину дуже консервативні. Вони можуть зв'язуватися з білками-адапторами у пресинаптичній терміналі, але реальні партнери цих молекул *in vivo* ще невідомі.

Показано, що надмірна експресія SynCAM 1 у нейронах гіпокампа специфічно стимулює збуджувальну синаптичну передачу та підвищує частоту мініатюрних потенціалів. Така активність молекули Syn-CAM 1 залежить від цитоплазматичного сегмента. SynCAM 1 експресується у різних структурах по всій ЦНС і її експресія в онтогенезі та характер глікозилювання свідчать про те, що ця молекула впливає на синаптогенез переважно у період раннього розвитку [3].

МКА, α -, β - та γ -протокадгерини, можливо, теж беруть участь у регуляції синаптичної передачі [25]. Численні гени α - та γ -протокадгеринів інтенсивно експресуються багатьма нейронами, і ці білки сконцентровані у синапсах [55]. У геномах миші та людини існує більше ніж 50 альтернативних екзонів, які кодують різні домени конкретних ізоформ протокадгеринів, розташованих тандемом у єдиній хромосомі [59]. Кожний такий «варіабельний» екзон з'єднаний з трьома «постійними» екзонами, що кодують спільний С-термінальний домен.

Миші, у яких відсутній цілий локус 22 γ -протокадгеринів, помирають при народженні, демонструючи лише незначні довільні рухи та рефлекси [55]. Причинами цього є значний апоптоз спинномозкових нейронів, пов'язана з цим нейродегенерація та зниження кількості синапсів у спинному мозку у пізньому ембріогенезі. Для того, щоб диференціювати нейродегенерацію від втрати синапсів, апоптоз блокували схрещуванням мишей з дефіцитом протокадгерину з такими, котрим бракувало гена Вах, продукт якого стимулює клітинну смерть [57]. Як і очікувалось, у подвійних мутантах нейродегенеративний фенотип повністю зникав. Однак миші все одно помирали при народженні внаслідок зниженої моторної активності. У них спостерігалося зменшення кількості синапсів у спинному мозку, подібне до такого з дефіцитом протокадгерину.

Активність конкретної МКА може регулюватися залежно від стадії розвитку. Наприклад, пальмітоїлізація та полісіалізація значно змінюють адгезивні властивості, партнерів по зв'язуванню та передачу сигналів, викликану NCAM [32]. Слід зазначити, що глікоформа молекули SynCAM 1, яка вперше експресується під час піку синаптогенезу, проявляє найсильніше гомофільне зв'язування. Можна припустити, що контрольоване N-глікозилування регулює

як зв'язування Syn-CAM 1, так і спроможність цієї молекули стимулювати розвиток синапсу. Іншим можливим фактором регуляції може бути залежний від активності диференційний сплайсинг транскриптів МКА, що спроможний змінювати функції молекули [9].

Загальна кількість синапсів, а також співвідношення збуджувальних/гальмівних синаптичних контактів, сформованих на нейроні, є критичними факторами, що визначають його збудливість. Білок постсинаптичної щільності PSD-95 і нейролігін-1 є критичними для визначення цих показників. Білок PSD-95 зустрічається виключно у глутаматергічних синапсах [18]. Більше того, його експресія корелює з дозріванням збуджувального синаптичного контакту [11]. Підсилення активності збуджувального синапсу та утворення кластерів іонних каналів визначається саме білком PSD-95 [47]. Останній регулює утворення кластерів AMPA-рецепторів завдяки прямій взаємодії зі старгазіном [43].

Нейролігін-1 також наявний у постсинаптичних компонентах збуджувальних синапсів і асоціюється там з білком PSD-95 [20]. Введення екзогенного нейролігін-1 збільшувало кількість як збуджувальних, так і гальмівних контактів, а також частоту мініатюрних збуджувальних і гальмівних струмів. На відміну від цього, надмірна експресія PSD-95 призводила до збільшення розмірів збуджувальних синапсів і частоти відповідних мініатюрних потенціалів, але водночас сприяла зменшенню кількості гальмівних синаптичних контактів. Одночасна дія PSD-95 та нейролігін-1 спричинювали підвищення утворення кластерів нейролігін-1 у синапсах та ліквідувала його ефекти на гальмівні синапси. Пригнічення експресії ендогенного PSD-95 було достатнім для зменшення співвідношення збуджувальних/гальмівних синапсів.

Білок PSD-95 селективно викликає дозрівання пре- та постсинаптичних компо-

ментів збуджувального синапсу. Завдяки накопиченню нейролігіну-1 PSD-95 відіграє важливу роль у контролі кількості, морфології та специфічності синаптичних контактів. На відміну від цього, синапсам, індукованим нейролігіном-1, бракує специфічності. Тому вважають, що нейролігін-1 бере участь на початкових етапах формування контакту, незалежно від його фенотипу. Природа цих контактів може визначитися додатковими факторами, наприклад PSD-95. Утворення комплексу, що містить старгазин, АМРА-рецептор, GKAP та PSD-95 спроможні впливати на тип нового синапсу [4].

Таким чином МКА, крім механічної фіксації, також медіюють внутрішньо- та міжклітинні сигнальні події, а також модулюють нервову передачу. Раніше вплив цих молекул на пластичність нервових структур ігнорувався, головним чином через те, що МКА не беруть безпосередньої участі у передачі нервових імпульсів, а також тому, що процеси, які проходять за участю МКА, реалізуються набагато повільніше за електричні феномени. Однак сучасні дані, які головним чином описують утворення синапсів у процесі розвитку, свідчать про те, що МКА є важливим компонентом багатьох сигнальних шляхів і їх потенційний ефект на процеси пластичності синапсів не можна недооцінювати.

A.G. Nikonenko, G.G. Skibo

ROLE OF CELL ADHESION MOLECULES IN THE MODULATION OF SYNAPTIC ACTIVITY

Cell adhesion molecules (CAMs) can influence various developmental events, including cell migration, proliferation, and differentiation. Recent advances have provided evidence that in addition to their adhesive properties, CAMs can affect intracellular signalling and synaptic function. This review focuses on the role of CAMs in the modulation of synaptic activity. Some mechanisms are being discussed including one that involve the ability of CAMs to initiate the formation of scaffolds permitting efficient signalling.

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology NAS of Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Aplin A.E., Howe A.K., Juliano R.L. Cell adhesion molecules, signal transduction and cell growth // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 1999. – **11**, № 6. – P.737–744.
2. Arami S., Jucker M., Schachner M., Welzl H. The effect of continuous intraventricular infusion of L1 and NCAM antibodies on spatial learning in rats // *Behav. Brain Res.* – 1996. – **81**, № 1–2. – P.81–87.
3. Biederer T., Sara Y., Mozhayeva M. et al. SynCAM, a synaptic adhesion molecule that drives synapse assembly // *Science.* – 2002. – **297**, № 5586. – P.1525–1531.
4. Bredt D.S., Nicoll R.A. AMPA receptor trafficking at excitatory synapses // *Neuron.* – 2003. – **40**, №2. – P.361–379.
5. Cambon K., Hansen S.M., Venero C. et al. A synthetic neural cell adhesion molecule mimetic peptide promotes synaptogenesis, enhances presynaptic function, and facilitates memory consolidation // *J. Neurosci.* – 2004. – **24**, № 17. – P.4197–4204.
6. Chavis P., Westbrook G. Integrins mediate functional pre- and postsynaptic maturation at a hippocampal synapse // *Nature.* – 2001. – **411**, №6835. – P.317–321.
7. Dean C., Scholl F.G., Choih J. et al. Neurexin mediates the assembly of presynaptic terminals // *Nat. Neurosci.* – 2003. – **6**, №7. – P.708–716.
8. Dityatev A., Dityateva G., Sytnyk V. et al. Polysialylated neural cell adhesion molecule promotes remodeling and formation of hippocampal synapses // *J. Neurosci.* – 2004. – **24**, №42. – P.9372–9382.
9. Doherty P., Moolenaar C.E., Ashton S.V. et al. The VASE exon downregulates the neurite growth-promoting activity of NCAM 140 // *Nature.* – 1992. – **356**, №6372. – P.791–793.
10. Eckhardt M., Bukalo O., Chazal G. et al. Mice deficient in the polysialyltransferase ST8SiaIV/PST-1 allow discrimination of the roles of neural cell adhesion molecule protein and polysialic acid in neural development and synaptic plasticity // *J. Neurosci.* – 2000. – **20**, №14. – P.5234–5244.
11. El-Husseini A.E., Craven S.E., Chetkovich D.M. et al. Dual palmitoylation of PSD-95 mediates its vesiculotubular sorting, postsynaptic targeting, and ion channel clustering // *J. Cell Biol.* – 2000. – **148**, № 1. – P.159–172.
12. Frank M., Kemler R. Protocadherins // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 2002. – **14**, №5. – P. 557–562.
13. Franssen E., D'Hooge R., Van C.G. et al. L1 knockout mice show dilated ventricles, vermis hypoplasia and impaired exploration patterns // *Hum. Mol. Genet.* – 1998. – **7**, №6. – P.999–1009.
14. Fu Z., Washbourne P., Ortinski P., Vicini S. Functional excitatory synapses in HEK293 cells expressing neuroigin and glutamate receptors // *J. Neurophysiol.* – 2003. – **90**, №6. – P.3950–3957.
15. Goda Y. Cadherins communicate structural plasticity of presynaptic and postsynaptic terminals // *Neuron.* – 2002. – **35**, №1. – P.1–3.

16. Gottardi C.J., Gumbiner B.M. Adhesion signaling: how beta-catenin interacts with its partners // *Curr.Biol.* – 2001. – **11**, №19. – P.792–794.
17. Hsueh Y.P., Sheng M. Anchoring of glutamate receptors at the synapse // *Prog.Brain Res.* – 1998. – **116**. – P.123–131.
18. Hunt C.A., Schenker L.J., Kennedy M.B. PSD-95 is associated with the postsynaptic density and not with the presynaptic membrane at forebrain synapses // *J.Neurosci.* – 1996. – **16**, № 4. – P.1380–1388.
19. Ichtchenko K., Hata Y., Nguyen T. et al. Neuroligin 1: a splice site-specific ligand for beta-neurexins // *Cell.* – 1995. – **81**, №3. – P.435–443.
20. Irie M., Hata Y., Takeuchi M. et al. Binding of neuroligins to PSD-95 // *Science.* – 1997. – **277**, №5331. P.1511–1515.
21. Joosten E.A. Developmental expression of N-CAM epitopes in the rat spinal cord during corticospinal tract axon outgrowth and target innervation // *Brain Res.Dev.Brain Res.* – 1994. – **78**, №2. – P.226–236.
22. Jouet M., Rosenthal A., Armstrong G. et al. X-linked spastic paraplegia (SPG1), MASA syndrome and X-linked hydrocephalus result from mutations in the L1 gene // *Nat.Genet.* – 1994. – **7**, №3. – P.402–407.
23. Juliano R.L. Signal transduction by cell adhesion receptors and the cytoskeleton: functions of integrins, cadherins, selectins, and immunoglobulin-superfamily members // *Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.* – 2002. – **42**. – P.283–323.
24. Kamiguchi H., Hlavin M.L., Lemmon V. Role of L1 in neural development: what the knockouts tell us // *Mol.Cell.Neurosci.* – 1998. – **12**, №1–2. – P.48–55.
25. Kohmura N., Senzaki K., Hamada S. et al. Diversity revealed by a novel family of cadherins expressed in neurons at a synaptic complex // *Neuron.* – 1998. – **20**, №6. – P.1137–1151.
26. Laumonnier F., Bonnet-Brilhault F., Gomot M. et al. X-linked mental retardation and autism are associated with a mutation in the NLGN4 gene, a member of the neuroligin family // *Amer. J.Hum.Genet.* – 2004. – **74**, № 3. – P.552–557.
27. Minana R., Duran J.M., Tomas M. et al. Neural cell adhesion molecule is endocytosed via a clathrin-dependent pathway // *Eur.J.Neurosci.* – 2001. – **13**, №4. – P.749–756.
28. Missler M., Sudhof T.C. Neurexophilins form a conserved family of neuropeptide-like glycoproteins // *J.Neurosci.* – 1998. – **18**, №10. – P.3630–3638.
29. Mizoguchi A., Nakanishi H., Kimura K. et al. Nectin: an adhesion molecule involved in formation of synapses // *J.Cell.Biol.* – 2002. – **156**, №3. – P.555–565.
30. Montag-Sallaz M., Schachner M., Montag D. Misguided axonal projections, neural cell adhesion molecule 180 mRNA upregulation, and altered behavior in mice deficient for the close homolog of L1 // *Mol.Cell Biol.* – 2002. – **22**, №22. – P.7967–7981.
31. Muller D., Wang C., Skibo G. et al. PSA-NCAM is required for activity-induced synaptic plasticity // *Neuron.* – 1996. – **17**, №3. – P.413–422.
32. Niethammer P., Delling M., Sytnyk V. et al. Cosignaling of NCAM via lipid rafts and the FGF receptor is required for neurogenesis // *J.Cell.Biol.* – 2002. – **157**, №3. – P.521–532.
33. Nikonenko A.G., Nikonenko I.R., Skibo G.G. Computer simulation approach to the quantification of immunogold labelling on plasma membrane of cultured neurons // *J.Neurosci. Methods.* – 2000. – **96**, №1. – P.11–17.
34. Nikonenko A.G., Sun M., Lepsveridze E. et al. Enhanced perisomatic inhibition and impaired long-term potentiation in the CA1 region of juvenile CHL1-deficient mice // *Eur.J.Neurosci.* – 2006. – **23**, №7. – P.1839–1852.
35. Packard M., Mathew D., Budnik V. FAST remodeling of synapses in *Drosophila* // *Curr.Opin.Neurobiol.* – 2003. – **13**, №5. – P.527–534.
36. Philibert R.A., Winfield S.L., Sanhu H.K. et al. The structure and expression of the human neuroligin-3 gene // *Gene.* – 2000. – **246**, №1–2. – P.303–310.
37. Polo-Parada L., Bose C.M., Plattner F., Landmesser L.T. Distinct roles of different neural cell adhesion molecule (NCAM) isoforms in synaptic maturation revealed by analysis of NCAM 180 kDa isoform-deficient mice // *J.Neurosci.* – 2004. – **24**, №8. – P.1852–1864.
38. Rougon G., Hobert O. New insights into the diversity and function of neuronal immunoglobulin superfamily molecules // *Annu.Rev.Neurosci.* – 2003. – **26**. – P.207–238.
39. Rutishauser U. Influences of the neural cell adhesion molecule on axon growth and guidance // *J.Neurosci. Res.* – 1985. – **13**, №1–2. – P.123–131.
40. Saghatelian A.K., Nikonenko A.G., Sun M. et al. Reduced GABAergic transmission and number of hippocampal perisomatic inhibitory synapses in juvenile mice deficient in the neural cell adhesion molecule L1 // *Mol.Cell.Neurosci.* – 2004. – **26**, №1. – P.191–203.
41. Scheiffele P., Fan J., Choij J. et al. Neuroligin expressed in nonneuronal cells triggers presynaptic development in contacting axons // *Cell.* – 2000. – **101**, №6. – P.657–669.
42. Schmid R.S., Anton E.S. Role of integrins in the development of the cerebral cortex // *Cereb. Cortex.* – 2003. – **13**, №3. – P.219–224.
43. Schnell E., Sizemore M., Karimzadegan S. et al. Direct interactions between PSD-95 and stargazin control synaptic AMPA receptor number // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – **99**, №21. – P.13902–13907.
44. Scholey A.B., Mileusnic R., Schachner M., Rose S.P. A role for a chicken homolog of the neural cell adhesion molecule L1 in consolidation of memory for a passive avoidance task in the chick // *Learn.Mem.* – 1995. – **2**, №1. – P.17–25.

45. Schuster T., Krug M., Hassan H., Schachner M. Increase in proportion of hippocampal spine synapses expressing neural cell adhesion molecule NCAM180 following long-term potentiation // *J. Neurobiol.* – 1998. – **37**, №3. – P.359–372.
46. Shapiro L., Colman D.R. The diversity of cadherins and implications for a synaptic adhesive code in the CNS // *Neuron.* – 1999. – **23**, №3. – P.427–430.
47. Stein V., House D.R., Bredt D.S., Nicoll R.A. Postsynaptic density-95 mimics and occludes hippocampal long-term potentiation and enhances long-term depression // *J.Neurosci.* – 2003. – **23**, №13. – P.5503–5506.
48. Sytnyk V., Leshchyn's'ka I., Delling M. et al. Neural cell adhesion molecule promotes accumulation of TGN organelles at sites of neuron-to-neuron contacts // *J.Cell.Biol.* – 2002. – **159**, №4. – P.649–661.
49. Sytnyk V., Leshchyn's'ka I., Nikonenko A.G., Schachner M. NCAM promotes assembly and activity-dependent remodeling of the postsynaptic signaling complex // *Ibid.* – 2006. – **174**, №7. – P.1071–1085.
50. Thelen K., Kedar V., Panicker A.K. et al. The neural cell adhesion molecule L1 potentiates integrin-dependent cell migration to extracellular matrix proteins // *J.Neurosci.* – 2002. – **22**, №12. – P.4918–4931.
51. Ullrich B., Ushkaryov Y.A., Sudhof T.C. Cartography of neuexins: more than 1000 isoforms generated by alternative splicing and expressed in distinct subsets of neurons // *Neuron.* – 1995. – **14**, №3. – P.497–507.
52. Ushakova G.A., Berezin V.A., Skibo G.G. Neural cell adhesion molecule (N-CAM) distribution may predict the effect of neurotoxins on the brain // *Toxicon.* – 1995. – **33**, №4. – P.577–581.
53. Vits L., Van C.G., Coucke P. et al. MASA syndrome is due to mutations in the neural cell adhesion gene L1CAM // *Nat.Genet.* – 1994. – **7**, №3. – P.408–413.
54. Walsh F.S., Doherty P. Neural cell adhesion molecules of the immunoglobulin superfamily: role in axon growth and guidance // *Annu.Rev.Cell.Dev.Biol.* – 1997. – **13**. – P.425–456.
55. Wang X., Weiner J.A., Levi S. et al. Gamma protocadherins are required for survival of spinal interneurons // *Neuron.* – 2002. – **36**, №5. – P.843–854.
56. Washbourne P., Dityatev A., Scheiffele P. et al. Christopherson K.S., El-Husseini A. Cell adhesion molecules in synapse formation // *J.Neurosci.* – 2004. – **24**, №42. – P.9244–9249.
57. Weiner J.A., Wang X., Tapia J.C., Sanes J.R. Gamma protocadherins are required for synaptic development in the spinal cord // *Proc.Natl.Acad.Sci.USA.* – 2005. – **102**, №1. – P.8–14.
58. Wolfer D.P., Mohajeri H.M., Lipp H.P., Schachner M. Increased flexibility and selectivity in spatial learning of transgenic mice ectopically expressing the neural cell adhesion molecule L1 in astrocytes // *Eur. J. Neurosci.* – 1998. – **10**, №2. – P.708–717.
59. Wu Q., Maniatis T. A striking organization of a large family of human neural cadherin-like cell adhesion genes // *Cell.* – 1999. – **97**, №6. – P.779–790.
60. Yamagata M., Weiner J.A., Sanes J.R. Sidekicks: synaptic adhesion molecules that promote lamina-specific connectivity in the retina // *Ibid.* – 2002. – **110**, №5. – P.649–660.

Ін-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ

Матеріал надійшов до редакції 05.12.2006