

Характеристика гліального фібрилярного кислого білка — компонента астрогліальних проміжних філаментів центральної нервової системи

Т. І. Дука, І. О. Лещінська, В. І. Чорна

Дніпропетровський національний університет
Пров. Науковий, 13, Дніпропетровськ, 49050, Україна

Детально проаналізовано сучасні дані зарубіжних та вітчизняних дослідників стосовно біохімічних властивостей та функціонального значення гліального фібрилярного кислого білка (ГФКБ). ГФКБ розглядається як основний білок проміжних філаментів диференційованих астроцитів. В імунохімічних дослідженнях цей маркер застосовують при діагностиці пухлин, вивченні астроцитарного розвитку та гліозу.

Білковий цитоскелет, який регулює форму і об'єм клітини, а також стан поверхні мембрани, відіграє важливу роль у збереженні таких фізіологічних процесів, як реалізація генетичної програми розвитку і зростання, динаміка структурної інтеграції метаболізму, просторового розташування молекулярних і субклітинних компонентів клітини [1].

Як відомо, цитоскелет еукаріотичних клітин складається з трьох основних білкових мереж: актинові мікрофіламенти (діаметр 6 нм), мікротрубочки (діаметр 20 нм), проміжні філаменти (ПФ), названі так через розташування між мікрофіламентами і мікротрубочками (діаметр 8—12 нм).

На відміну від мікротрубочок і мікрофіламентів функції ПФ в нинішній час найменш з'ясовані.

Існують шість основних класів відомих білків, які утворюють ПФ [2] (табл. 1).

Найбагатшими на ПФ є частини клітин, які піддаються механічним навантаженням. ПФ — найбільш стабільні компоненти цитоскелета і найменш розчинні структури клітини. Вони зберігаються при екстрагуванні розчинами як з високою, так і з низькою іонною силою, а також неіонними детергентами [3].

Гліальний фібрилярний кислий білок (ГФКБ) відносять до окремої родини ПФ. Вперше цей нейроспецифічний білок виділено з мозку осіб,

померлих від розсіяного склерозу [4], склеротичні бляшки яких містять особливо багато фіброзних астроцитів. Назва його (Glial Fibrillary Acidic Protein — GFAP) пов'язана з локалізацією в глії, кислий — через високий вміст в ньому дикарбонових амінокислот.

ГФКБ — амфифільний білок, що має значну спорідненість до гідрофобних радикалів, фосфорилується Ca^{2+} -кальмодулін-залежною протеїнкіназою. Фосфорилування і синтез ГФКБ у гліальних клітинах стимулюються гормонами і факторами росту (табл. 2, 3).

Результати вивчення імуноблотингу, проведеного з моноклональними антитілами, показали, що розчинний і філаментний ГФКБ людини представлено значною кількістю поліпептидних зон (до 11) в області молекулярних мас (м. м.) 37—49 кДа [26]. У білій речовині мозку розчинний ГФКБ складає 1/4 частину загального його вмісту в тканині [26].

Питання щодо тканинної специфічності ГФКБ складне. В тих випадках, коли білок виявлено не в гліальних утвореннях, а в клітках іншого джерела, показано його імунологічну і структурну неідентичність ГФКБ астроцитів [27].

Імуноблотинг препаратів проміжних філаментів мозку людини, проведений з використанням моноспецифічної антисироватки до ГФКБ, вказує на те, що, окрім основних філаментної (м. м.

Таблиця 1
Типи білків проміжних філаментів (ПФ)

Тип ПФ Білок, що утворюється	Молекулярна маса, кДа	Локалізація (тип клітин)
1 Кислі кератини	40—64	Епітеліальний
2 Нейтральні кератини	52—68	Епітеліальний
3 Десмін	53	М'язовий
Гліальний фібриляр- ний кислий білок	51	Астрогліальний
Периферин	54	Нейрональний
Віментин	55	Мезенхімальний
4 α -Інтернексин	66	Нейрональний
5 Ядерна ламіна А	70	Більшість типів клітин
Ядерна ламіна В	64	Те саме
Ядерна ламіна С	58	—
6 β -Інтернексин	70	Нейрональний
Білки нейрофіламентів		
NF-L	68	Нейрональний
NF-M	110	Нейрональний
NF-H	130	Нейрональний
Нестин	240	Стовбурові клітини ЦНС

49—51 кДа) і розчинної (м. м. 37 кДа) форм білка, існує цілий ряд проміжних і низькомолекулярних поліпептидів, які реагують з антисироваткою і функції яких ще не встановлено [28].

Вперше деградацію ГФКБ спостерігали, витримуючи тканини мозку або гомогенати при кімнатній температурі, при цьому утворювалися низькомолекулярні пептиди, що реєструвалися електрофорезом у ПААГ в денатуруючих умовах [29]. Інгібітори трипсину не пригнічували специфічний автоліз ГФКБ. У подальшому показано, що деградація ГФКБ є Ca^{2+} -залежним процесом, який пригнічується ЕГТА [30]. При вивченні процесу деградації *in situ* та *in vivo* виявилось, що ці реакції здійснюються Ca^{2+} -залежними водорозчинними протеїназами (кальпаїнами II) в присутності 3 мМ

іонів Ca^{2+} з оптимальним для процесу значенням рН 8,0 [31].

Загальний вміст ГФКБ у мозку з віком збільшується, це пов'язано з підвищенням кількості астробластів при диференціації гліобластів і їхнім визріванням, що супроводжується зниженням рівня експресії віментину, підсиленням експресії ГФКБ [32] і так званім фіброзним гліозом при старінні організму [33].

Експресія ГФКБ на початкових стадіях розвитку. Віментин і ГФКБ — два компоненти проміжних філаментів астрогліальних клітин. У період антенатального розвитку центральної нервової системи (ЦНС) ПФ радіальної глії і незрілі астроцити (гліобласти) складаються з віментину [34], в період народження відбувається переключення на синтез ГФКБ. Віментин припиняє синтезуватися і швидко заміщується на ГФКБ у диференційованих астроцитарних клітинах. У фетальній ЦНС миші експресію ГФКБ вперше виявлено на 18-й день від запліднення [35]. Після народження збільшується рівень ГФКБ, який стає головним білком ПФ зрілих астроцитів дорослого організму [36].

В культивованих астроцитах поява ГФКБ корелює з астроцитарною морфологічною диференціацією [37]. Рівень ГФКБ і кодуючої цей білок мРНК збільшувався паралельно з моменту народження до 15-го дня (фаза астроцитарної проліферації), далі рівень ГФКБ знижувався (період астроцитарної диференціації), після чого він стабілізувався, а концентрація кодуючої цей білок мРНК знижувалася [38].

У первинних астроцитарних культурах виявлено два пули ГФКБ: один мав термін напівжиття 8 днів, другий — менше 8 год [39]. Пул ГФКБ з меншим терміном напівжиття, в основному, спостерігався в період раннього розвитку мозку мишей, а з більш тривалим — був асоційований з пізнішими стадіями визрівання.

Нижча стабільність комплексу ГФКБ—мРНК у період астроцитарної проліферації, певно, зумовлена втягненням ГФКБ у процеси мітозу, активація якого має місце на ранніх стадіях розвитку астроцитів [40]. З іншого боку, організація ГФКБ філаментів знаходиться під контролем мікротрубочок, які безпосередньо беруть участь у функціонуванні веретена ділення [41].

Молекулярна біологія ГФКБ. Відзначено високу гомологію між ГФКБ шурів, мишей і людини в кодуючих ділянках гена [42]. В межах позитивної регуляторної області промотор гена ГФКБ людини має ділянки зв'язування для багатьох транскрипційних факторів, таких як SP-1, NF-1, AP-1, AP-2 [43]. Ці транскрипційні фактори одними з

Таблиця 2

Ефект стероїдів на експресію гліальних фібрилярних кислих білків (ГФКБ)

Стероїди	Зміни	Тканина	Посилання
Кортикостерон	(—) Білок, мРНК	Гіпокамп та кора головного мозку щурів	[5]
Кортикостерон	(—) мРНК	Гіпокамп щурів	[6]
Кортикостерон	(—) мРНК	Гіпокамп щурів	[7]
Кортикостерон	(—) мРНК, транс-крипція	Первинні неонатальні астроцити, 3-тижнева культура	[8]
Дексаметазон	(—) мРНК	Кора головного мозку неонатальних щурів	[9]
Естрадіол	(—) Білок, мРНК	Гіпокамп щурів-самців	[10]
Естрадіол	(+) Білок	Гіпокамп щурів-самиць	[11]
Естрадіол	(+) Білок	Первинні клітини гіпоталамуса щурів	[12]
Прогестерон	(+) Білок	Гіпокамп щурів-самиць	[11]
Дигідротестостерон	(+) Білок	Гіпоталамус щурів-самців	[13]
Тестостерон	(+) Білок	Неонатальний передній мозок щурів-самиць	[14]
T3 (тироїдний гормон)	(+) Білок	Неонатальний гіпокамп	[15]

П р и м і т к а. (—) — зниження та (+) — підвищення експресії ГФКБ.

перших індуюються гормонами, факторами росту тощо і зумовлюють певні модифікації в генному регулюванні. Як приклад можна розглянути дію інтерлейкінів, що вивільняються в процесі відповіді на мозкове запалення. Це тягне за собою збільшення рівня *c-jun* і *c-fos*, що здатні зв'язуватися в AP-1-зв'язуючому сайті ГФКБ промотору, і, як наслідок, змінює транскрипцію ГФКБ [44].

Існують три форми мРНК ГФКБ: стандартна форма, або ГФКБ- α , та альтернативні форми ГФКБ мРНК, описані й названі як ГФКБ- β та ГФКБ- γ . ГФКБ- β мРНК вперше описано в лінії Швановських клітин RT4-D6. ГФКБ- β мРНК у периферійній нервовій системі може бути домінуючою формою ГФКБ, тоді як мРНК ГФКБ- α переважає в ЦНС. ГФКБ- γ мРНК виявлено в тканинах ЦНС, у кістковому мозку миші і селезінці [42]. На сьогодні відомо мало відомо про функції і роль альтернативних форм ГФКБ мРНК. ГФКБ зазнає посттрансляційних модифікацій, до яких належить і фосфорилування, що відіграє істотну роль у структурі і функціях ГФКБ.

Фосфорилування поліпептидних ланцюгів по залишках серину, треоніну, тирозину є загальною посттрансляційною модифікацією, яка призводить до швидких і зворотних змін у конформації і функціях білків. Як і інші білки ПФ цитоскелета, ГФКБ не існує в одній формі. В астроцитах відбувається постійний і динамічний перехід від зібраного (філаментного) стану до розібраного (роз-

чинний) [45]. Фосфорилування компонентів ПФ відбувається в процесі мітозу [46], який сприяє реорганізації ГФКБ, що відбувається в цей період. Фосфорилування в NH_2 -термінальній ділянці важливо для переходу філаментної форми в розчинну [47]. Ця перебудова філаментних білків, можливо, полегшує розподіл цитоплазматичних компонентів по двох дочірніх клітинах у процесі цитокінезу. Показано, що розщеплення NH_2 -термінальної ділянки із застосуванням тромбіну веде до втрати здатності ГФКБ до складання [48]. У дослідженнях, проведених *in vitro*, показано, що залишки серину і треоніну в NH_2 -термінальній ділянці ГФКБ виступали субстратами для таких ферментів, як циклін-залежна *cdc2* (*cdc1*) та сАМР-залежна кіназа, Ca^{2+} -кальмодулін-залежна кіназа II, протеїнкіназа С [49]. Фосфорилування NH_2 -термінальної ділянки ГФКБ цими кіназами викликає реорганізацію зібраних гліальних філаментів.

Вірогідно, що протеїнкінази по-різному впливають на реорганізацію астроцитарного цитоскелета у відповідь на будь-які стимули. Послідовна активація різних типів протеїнкіназ, які фосфорилують різноманітні білкові залишки, може бути вкрай необхідною в процесі мітозу. Результати цих досліджень дозволяють припустити, що можуть існувати дві різні мітотичні ГФКБ кінази: *cdc2*, яка діє на стадії G2, коли клітина готується до мітозу, і змінює ще не ідентифіковану кіназу, яка діє в період цитокінезу [50].

Таблиця 3

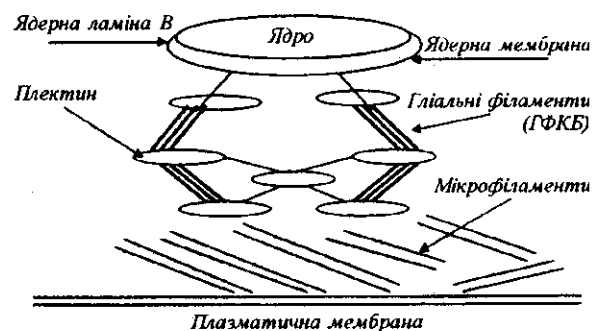
Вплив цитокінів і факторів росту на експресію гліальних фібрилярних кислих білків (ГФКБ)

Фактор	Зміни	Тканина	Посилання
Фактор росту В-клітин	(+) мРНК	Первинні астроцити щурів	[16]
Епідермальний фактор росту	(+) Білок	Первинна клітинна культура теляноголоного	[17]
Основний фактор росту фібробластів	(+) Білок	Первинні астроцити щурів	[18]
Інтерферон	(+) Білок	Неонатальний мозок миші <i>in vivo</i>	[19]
Фактор дозрівання глії	(+) мРНК, білок	Медулобластома	[20]
Інтерлейкін-1 β	(-) мРНК	Первинні астроцити щурів	[21]
Інтерлейкін-1	(+) Білок	Дорослий мозок щурів <i>in vivo</i>	[22]
Інтерлейкін-6	(+) Білок	Неонатальний мозок миші <i>in vivo</i>	[19]
Лейкоцитарний пригнічуючий фактор	(+) Білок	Ембріональні клітини миші	[23]
Трансформуючий фактор росту- β 1	(+) Білок	Ембріональні клітини миші	[24]
Трансформуючий фактор росту-1	(+) Білок	Клітинна лінія астроцитарного попередника	[25]
Фактор некрозу пухлин- α	(+) Білок	Неонатальний мозок миші <i>in vivo</i>	[21]

Примітка. (—) — зниження та (+) — підвищення експресії ГФКБ.

Функціональне значення ГФКБ. На сьогодні дуже мало відомо про роль, яку відіграє ГФКБ в астроцитарних клітинах. Гліальні філаменти стабілізують астроцитарний цитоскелет і підтримують клітинну форму астроцитів. Це підтверджується даними імуоелектронної мікроскопії, за допомогою якої виявлено збагачені ГФКБ філаменти ділянки контактів між астроцитарними відростками і нейронами, ендотеліальною або лептоменінгеальною ламіною. Таким чином, ГФКБ формує структурний ланцюг між ядерною і плазматичною мембранами. Згадані вище фізичні взаємодії відбуваються завдяки ПФ-асоційованим білкам (IFAPs) [51], наприклад плектину [52], але детально ці взаємодії ще не повністю охарактеризовані (рисунок). Авторами роботи [51] описано лінкерний білок, що зв'язує нейрофіламенти з актиновими мікрофіламентами. Порухення механізмів аксонального транспорту спостерігали у мутантних мишей (BRAGIn), дефіцитних за цим лінкерним білком [52].

У дослідженнях, проведених на ГФКБ-дефіцитних мишах, встановлено, що тварини нормально живуть та розвиваються. У ділянках мозку, підданих детальному нейропатологічному вивченню, немає цитоархітектурних пошкоджень [53]. Однак ці автори не визначали довготривалих ефектів дефіциту ГФКБ на мозок мишей, вони лише припустили, що ці лінії схильні до підвищеного старіння ЦНС. У повідомленні [54] йдеться про те, що трансгенні миші, дефіцитні по ГФКБ, після 6



Схематична модель взаємодії гліального фібрилярного кислого білка (ГФКБ) та плектину. Плектин відомий як білок, асоційований з проміжними філаментами, що зв'язує висококонсервативний центральний домен ГФКБ і змикає ГФКБ з ядерною мембраною внаслідок взаємодії з ядерною ламіною В та з плазматичною мембраною — за рахунок можливої взаємодії з системою актинових мікрофіламентів. Плектин може також відігравати важливу роль у зв'язуванні інших цитоскелетних білків, таких як мікротрубочки

місяців життя мають аномальну мієлінізацію в спинному мозку, оптичному нерві і в мозку. Модифікація мієлінізації ЦНС у ГФКБ-дефіцитних мишей дає підставу припустити тісний взаємозв'язок між астроцитарною функцією і вмістом мієліну.

ГФКБ є маркером астроцитарних клітин, що забезпечують структурну і трофічну підтримку для

нейронів, які розвиваються [55], і втягнутий у процеси нейритного зростання, проведення мігруючих нейронів, синаптогенезу і т. д. [56]. Астрогліальний білок не тільки структурно підтримує нейрони, але необхідний також у період морфогенезу ЦНС [57]. ГФКБ є важливим для формування стабільних астроцитарних відростків у відповідь на стимулювання нейронів [58]. Експресія ГФКБ відіграє істотну роль у формуванні архітектури білої речовини, в процесах васкуляризації, в інтегративних процесах формування гематоенцефалічного бар'єра [59]. Тому порушення в експресії цього білка в період розвитку ЦНС може призвести до патологічних змін у розвитку нервової системи.

У головному мозку неонатальних та дорослих тварин ГФКБ-імунореактивність є маркером астрогліозу, який корелює з ультраструктурними проявами реактивних астроцитів. Підсилення експресії ГФКБ — ознака реактивного гліозу, що є відповіддю ЦНС на пошкодження. Цей процес асоційований з астроцитарною проліферацією і характеризується посиленням гістохімічним забарвленням для ГФКБ у кожній клітині [60]. Роль астрогліозу дуже суперечлива [61].

Чи зумовлене існування гліозу клітинною міграцією в пошкоджену ділянку або, навпаки, клітинною проліферацією — питання майбутніх досліджень. У певній мірі реактивний гліоз асоційований і з відновленням ЦНС, і з демієлінізацією при певних нейрологічних захворюваннях [62]. В попередніх дослідженнях [63] постулювалося, що гліоз асоційований з процесами демієлінізації, що рееструвалися за втратою мієлінасоційованих білків. При множинному склерозі припускається, що продукція ФНП- α (фактор некрозу пухлини) активованими астроцитами може сприяти процесам демієлінізації, бо ФНП- α , як показано в дослідженнях *in vitro*, притаманна токсична дія на олігодендроцити [64]. Астроцити також можуть діяти як антигени [65] і залучатися до процесів аутоімунної відповіді, що може сприяти збереженню процесів демієлінізації.

Наведений вище матеріал свідчить про те, що ГФКБ причетний до комплексу клітинних процесів, які контролюють структуру, адгезію і проліферацію астроцитів.

Є відомості стосовно того, що ГФКБ відіграє істотну роль у нейрон-гліальних взаємодіях [66]. Нещодавно нами виявлено зміни вмісту цього астроцитарного маркера в структурах головного мозку щурів при дії низьких доз радіації [67] в умовах моделювання гемічної гіпоксії [68]. В деяких роботах обговорюється роль ГФКБ у механізмах формування енграм пам'яті [69, 70].

Розуміння молекулярних сигналів, які регулюють експресію ГФКБ, повинно допомогти у фундаментальних дослідженнях патогенетичних механізмів захворювань нервової системи і в клінічній терапії та удосконалити можливості модифікування астроцитарної відповіді зрілого мозку та мозку, що розвивається, на пошкодження ЦНС.

T. I. Duka, I. A. Leshchins'ka, V. I. Chornaya

The characteristics of glial fibrillary acidic protein — component of astroglial intermediate filaments

Summary

The review is devoted to the characteristics of glial fibrillary acidic protein (GFAP) — the astrocyte-specific component of the intermediate filaments. In immunocytochemistry this marker is applied at diagnostics of astrocytic tumor, investigation of astrocyte development and gliosis. GFAP may be involved in the complex cellular processes controlling the cell morphology, adhesion, and proliferation.

Т. И. Дука, И. А. Лещинская, В. И. Черная

Характеристика гліального фибриллярного кислого белка — компонента астрогліальних проміжоточних філаментов центральної нервової системи

Резюме

Обзорная статья посвящена характеристике гліального фибриллярного кислого белка (ГФКБ), являющегося основным компонентом проміжоточных філаментов дифференцированных астроцитов. В иммунохимии этот маркер применяется при диагностике астроцитарных опухолей, изучении астроцитарного развития и глиоза. ГФКБ вовлечен в комплекс клеточных процессов, контролирующих морфологию, адгезию и пролиферацию клеток.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРИ

1. Mitchison T. J. Evolution of a dynamic cytoskeleton. *Phil. // Trans. Roy. Soc. London—Series B: Biol. Sci.—1995.—349.—P. 299—304.*
2. Fuchs E., Weber K. Intermediate filament: structure, dynamics, function, and disease // *Ann. Rev. Biochem.—1994.—63.—P. 345—382.*
3. Skalli O., Goldman R. D. Recent insights into the assembly, dynamics and function of intermediate filament networks // *Cell Motil. Cytoskel.—1991.—19.—P. 67—79.*
4. Eng L. F. GFAP: the major protein of glial intermediate filaments in differentiated astrocytes // *J. Neuroimmunol.—1985.—8.—P. 203—214.*
5. O'Callaghan J. P., Brinton R. E., McEwen B. S. Glucocorticoids regulate the synthesis of glial fibrillary acidic protein in intact and adrenalectomized rats but do not affect its expression following brain injury // *J. Neurochem.—1991.—57.—P. 860—869.*
6. Nichols N. R., Masters J. N., Finch C. E. Changes in gene expression in hippocampus in response to glucocorticoids and stress // *Brain Res Bull.—1990.—24.—P. 659—662.*
7. Laping N. J., Nichols N. R., Day J. R., Finch C. E. Corticosterone differentially regulates the bilateral response of astrocyte mRNAs in the hippocampus to entorhinal cortex

- lesions in male rats // *Mol. Brain Res.*—1991.—10.—P. 291—297.
8. Rozovsky I., Laping N. J., Hogan T. H., Huang C. J., Teter B., Nichols N. R., Finch C. E. Regulation of GFAP mRNA by glucocorticoids *in vitro* // *Soc. Neurosci. Abstr.*—1993.—19.—P. 43.
 9. Tsuneishi S., Takada S., Motoike T., Ohashi T., Sano K., Nakamura H. Effects of dexamethasone on the expression of myelin basic protein, proteolipid protein, and glial fibrillary acidic protein genes in developing rat brain // *Dev. Brain Res.*—1991.—63.—P. 117—123.
 10. Day J. R., Laping N. J., McNeill T. H., Schreiber S. S., Pasinetti G., Finch C. E. Castration enhances expression of glial fibrillary acidic protein and sulfated glycoprotein-2 in the intact and lesion — altered hippocampus of the adult male rat // *Mol. Endocrinol.*—1990.—4.—P. 1995—2002.
 11. Luquin S., Naftolin F., Garcia-Segura L. M. Natural fluctuations and gonadal hormone regulation of astrocyte immunoreactivity in dentate gyrus // *J. Neurobiol.*—1993.—24.—P. 913—924.
 12. Torres-Aleman I., Rojas M. T., Pons S., Garcia-Segura L. M. Estradiol promotes cell shape changes and glial fibrillary acidic protein redistribution in hypothalamic astrocytes *in vitro*: A neuronal-mediated effect // *Glia.*—1992.—6.—P. 180—187.
 13. Day J. R., Laping N. J., Lampert-Etchells M., Brown S. A., O'Callaghan J. P., McNeill T. H., Finch C. E. Gonadal steroids regulate the expression of glial fibrillary acidic protein in the adult male rat hippocampus // *Neuroscience.*—1993.—55.—P. 435—443.
 14. Garcia-Segura L. M., Suarez I., Segovia S., Tranque P. A., Cales J. M., Aquilera P., Olmos G., Guillamon A. The distribution of glial fibrillary acidic protein in the adult rat brain is influenced by the neonatal levels of sex steroids // *Brain Res.*—1988.—456.—P. 357—363.
 15. Gould E., Frankfurt M., Westlind-Danielsson A., McEwen B. S. Developing forebrain astrocytes are sensitive to thyroid hormone // *Glia.*—1990.—3.—P. 283—292.
 16. Benveniste E. N., Whitaker J. N., Gibbs D. A., Sparacio S. M., Butler J. L. Human B cell growth factor enhances proliferation and glial fibrillary acidic protein gene expression in rat astrocytes // *Int. Immunol.*—1989.—1.—P. 219—228.
 17. Monnet-Tschudi F., Honegger P. Influence of epidermal growth factor on the maturation of fetal rat brain cells in aggregate culture. An immunocytochemical study // *Dev. Neurosci.*—1989.—11.—P. 30—40.
 18. Perraud F., Labourdette G., Eclancher F., Sensenbrenner M. Primary cultures of astrocytes from different brain areas of newborn rats and effects of basic fibroblast growth factor // *Dev. Neurosci.*—1990.—12.—P. 11—21.
 19. Balasingam V., Tejada-Berges T., Wright E., Bouckova R., Yong V. W. Reactive astrogliosis in the neonatal mouse brain and its modulation by cytokines // *J. Neurosci.*—1994.—14.—P. 846—856.
 20. Keles G. E., Berger M. S., Lim R., Zaheer A., Denton A. L., Silber J. R. Expression of glial fibrillary acidic protein in human medulloblastoma cells treated with recombinant glia maturation factor- β // *Oncol. Res.*—1992.—4.—P. 431—437.
 21. Oh Y. J., Markelonis G. J., Oh T. H. Effects of interleukin- β and tumor necrosis factor- α on the expression of glial fibrillary acidic protein and transferrin in cultured astrocytes // *Glia.*—1993.—8.—P. 77—86.
 22. Giulian D., Woodward J., Young D. G., Kreb J. F., Lachman L. B. Interleukin-1 injected into mammalian brain stimulates astrogliosis and neovascularization // *Neurosci.*—1988.—8.—P. 2485—2490.
 23. Nishiyama K., Collodi P., Barnes D. Regulation of glial fibrillary acidic protein in serum-free mouse embryo (SMFE) cells by leukemia inhibitory factor and related peptides // *Neurosci. Lett.*—1993.—163.—P. 114—116.
 24. Sakai Y., Rawson C., Linburg K., Barnes D. Serum and transforming growth factor beta regulate glial fibrillary acidic protein in serum-free-derived mouse embryo cells // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1990.—87.—P. 8378—8382.
 25. Yoshida T., Takeuchi M. Establishment of an astrocyte progenitor cell line: Induction of glial fibrillary acidic protein and fibronectin by transforming growth factor beta 1 // *J. Neurosci. Res.*—1993.—35.—P. 129—137.
 26. Березин В. А., Белик Я. В. Специфические белки нервной ткани.—К.: Вища школа, 1990.—263 с.
 27. Gard A. L., White F. P., Dutton G. R. Extra-neural glial fibrillary acidic protein (GFAP) immunoreactivity in perisinusoidal satellite cells of rat liver // *J. Neuroimmunol.*—1985.—8.—P. 359—375.
 28. Недзвецкий В. С., Березин В. А., Оберняк Т. И., Жмарева Е. Н. Характеристика специфических белков промежуточных филаментов в опухолях головного мозга человека // *Биохимия.*—1986.—51, № 11.—С. 1843—1850.
 29. Dahl D. Glial fibrillary acidic protein from bovin and rat brain. Degradation in tissues and homogenates // *Biochim. et biophys. acta.*—1976.—420, N 1.—P. 142—154.
 30. Schlaepfer W. W., Zimmerman U.-J. P. Calcium-mediated breakdown of glial filaments and neurofilaments in rat optic nerve and spinal cord // *Neurochem. Res.*—1981.—6, N 3.—P. 243—255.
 31. Armond S. J., Fajardo M., Naughton S. A., Eng L. F. Degradation of glial fibrillary acidic protein by a calcium dependent proteinase: an electroblot study // *Brain Res.*—1983.—262, N 2.—P. 275—282.
 32. Tardy M., Fages C., Le Prince G., Rolland B., Nunez J. Regulation of the glial fibrillary acidic protein (GFAP) and of its encoding mRNA in the developing brain and in cultured astrocytes // *Adv. Exp. Med. Biol.*—1990.—265.—P. 41—52.
 33. Legrand A., Alonso G. Pregnenolone reverses the age-dependent accumulation of glial fibrillary acidic protein within astrocytes of specific regions of the rat brain // *Brain Res.*—1998.—802, N 1.—P. 125—133.
 34. Bignami A., Raju T., Dahl D. Localization of vimentin, the nonspecific intermediate filament protein, in embryonal glia and in early differentiating neurons. *In vivo* and *in vitro* immunofluorescence study of the rat embryo with vimentin and neurofilament antisera // *Dev. Biol.*—1982.—91.—P. 286—295.
 35. Landry C. F., Joy G. G., Brown I. R. Developmental expression of glial fibrillary acidic protein mRNA in the rat brain analyzed by *in situ* hybridization // *J. Neurosci. Res.*—1990.—25.—P. 194—203.
 36. Hatten M. E., Fishell G., Stitt T. N. Astroglia as a scaffold for development of the CNS // *J. Neurosci.*—1990.—75, N 2.—P. 455—465.
 37. Tardy M., Fages C., Riou H., Le Prince G., Rataboul P., Charriere-Bertrand C. Developmental expression of the glial fibrillary acidic protein mRNA in the central nervous system and in cultured astrocytes // *J. Neurochem.*—1989.—52.—P. 162—167.
 38. Chiu F. C., Goldman J. E. Synthesis and turnover of cytoskeletal proteins in cultured astrocytes // *J. Neurochem.*—1984.—42.—P. 166—174.
 39. Rolland B., Le Prince G., Fages C., Nunez J., Tardy M. GFAP turnover during astroglial proliferation and differentiation // *Dev. Brain Res.*—1990.—56.—P. 144—149.
 40. Ito J. I., Kato T., Tanaka R. Cytoskeletal regulation of normal

- rat glioblasts differentiated by glia maturation factor // *Neurochem. Int.*—1990.—16.—P. 133—140.
41. Goetschy J. F., Ulrich G., Aunis D., Ciesielski-Treska J. The organization and solubility properties of intermediate filaments and microtubules of cortical astrocytes in culture // *J. Neurocytol.*—1986.—15.—P. 375—387.
 42. Brenner M. Structure and transcriptional regulation of GFAP gene // *J. Brain Pathol.*—1994.—4.—P. 245—257.
 43. Galea E., Dupouey P., Feinstein D. L. Glial fibrillary acidic protein mRNA isotypes: Expression *in vitro* and *in vivo* // *J. Neurosci. Res.*—1995.—1.—P. 452—461.
 44. Laping N. J., Teter B., Nichols N. R., Day J. R., Finch C. C. Glial fibrillary acidic protein: regulation by hormones, cytokines, and growth factors // *Brain Pathol.*—1994.—1.—P. 259—275.
 45. Nakamura Y., Takeda M., Angelides K. J., Nishiyama K. Assembly, disassembly, and exchange of glial fibrillary acidic protein // *Glia.*—1991.—4.—P. 101—110.
 46. Chou Y. H., Rosevear E., Goldman R. D. Phosphorylation and disassembly of intermediate filaments in mitotic cells // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1989.—86.—P. 1885—1889.
 47. Quinlan R. A., Moir R. D., Stewart M. Expression in *Escherichia coli* fragments of glial fibrillary acidic protein: characterization, assembly properties and paracrystal formation // *J. Cell Sci.*—1989.—93.—P. 71—83.
 48. Noetzel M. J. Phosphorylation of the glial fibrillary acidic protein // *J. Neurosci. Res.*—1990.—27.—P. 184—192.
 49. Pollenz R. S., McCarthy K. Analysis of cyclic AMP-dependent changes in intermediate filament protein phosphorylation and cell morphology in cultured astroglia // *J. Neurochem.*—1986.—47.—P. 9—17.
 50. Nishizawa K., Yano T., Shibata M., Matsuoka Y. Specific localization of phosphointermediate filament protein in the constructed area of dividing cells // *J. Biol. Chem.*—1991.—266.—P. 3074—3079.
 51. Yang Y., Dowling J., Yu Q. C., Lee E. H., Huang L. M. An essential cytoskeletal linker protein connecting actin microfilaments to intermediate filaments // *Cell.*—1996.—86.—P. 655—665.
 52. Wiche G. Plectin: general overview and appraisal of its potential role as a subunit protein of the cytomatrix // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*—1989.—24.—P. 41—67.
 53. Gomi H., Yokoyama T., Fujimoto K., Shibata M. Mice devoid of the glial fibrillary acidic protein develop normally and are susceptible to scrapie prions // *Neuron.*—1995.—14.—P. 29—41.
 54. Liedtke W., Edelmann W., Bieri P. L., Mueller O. GFAP is necessary for maintenance of myelination // *Neuron.*—1996.—2.—P. 601—615.
 55. Hatten M. E. Riding the glial monorail: A common mechanism for glial-guided neuronal migration in different regions of the developing mammalian brain // *Trends Neurosci.*—1990.—13.—P. 179—184.
 56. Rouget M., Araud D., Seite R., Prochiantz A., Autillo-Touati A. Astrocyte-regulated synaptogenesis — an *in vitro* ultrastructural study // *Neurosci. Lett.*—1993.—150.—P. 85—88.
 57. Keyser D. O., Pellmar T. C. Synaptic transmission in the hippocampus: critical role for glial cells // *Glia.*—1994.—10.—P. 237—243.
 58. Chamak B., Fellous A., Glowinski J., Prochiantz A. MAP2 expression and neuritic outgrowth and branching are co-regulated through region specific neuro-astroglial interactions // *Neuroscience.*—1987.—7.—P. 3163—3170.
 59. Hurwitz A. A., Berman J. W., Rashbaum W. K., Lyman W. D. Human fetal astrocytes induce the expression of blood-brain barrier specific proteins by autologous endothelial cells // *Brain Res.*—1993.—625, N 2.—P. 238—43.
 60. Yu A. C., Lee Y. L., Eng L. F. Astroglial gliosis in culture: I. The model and the effect of antisense oligonucleotides on glial fibrillary acidic protein synthesis // *J. Neurosci. Res.*—1993.—15.—P. 295—303.
 61. Kalderon N., Alfieri A. A., Fuks Z. Beneficial effects of X-irradiation on recovery of lesioned mammalian central nervous tissue // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1990.—87.—P. 10058—10062.
 62. Lindsay R. M. Reactive gliosis // *Astrocytes* / Eds S. Fedoroff, A. Vernadakis.—New York: Acad. press, 1986.—P. 231—262.
 63. Chiang C. S., McBride W. H., Withers H. R. Myelin-associated changes in mouse brain following irradiation // *Radiother. Oncol.*—1993.—27.—P. 229—236.
 64. Robbins D. S., Shirazi Y., Drysdale B., Lieberman A., Shin H. S., Shin M. L. Production of cytotoxic factor for oligodendrocytes by stimulated astrocytes // *J. Immunol.*—1987.—13.—P. 2593—2597.
 65. Fontana A., Fierz W., Wekerle J. Astrocytes present myelin basic protein to encephalitogenic T-cell lines // *Nature.*—1984.—307.—P. 272—276.
 66. McCall M. A., Gregg R. G., Behringer R. R., Pollenz R. S. Targeted deletion in astrocyte intermediate filaments (GFAP) alters neuronal physiology // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1996.—93.—P. 6361—6367.
 67. Лецинская И. А., Дука Т. И., Черная В. И. Поведенческие реакции крыс и содержание нейроспецифических белков в их мозгу после однократного радиационного воздействия // *Нейрофизиология.*—2000.—32, № 1.—С. 22—28.
 68. Дука Т. И., Лецинская И. А., Черная В. И. Влияние гемической гипоксии средней тяжести на содержание NСAM и ГФКБ в развивающемся мозге и мозге взрослых животных // *Доп. НАН України.*—2000.—№ 4.—С. 164—170.
 69. Дзяк Л. А., Дука Т. І., Дроздов О. Л., Чорна В. І. Гліальний фібрилярний кислий білок у структурах мозку щурів при виробленні пасивно-оборонного навику // *Нейрофизиология.*—1999.—31, № 4.—С. 348—350.
 70. Huang A. M., Lee E. H. Identification of a novel glial fibrillary acidic protein mRNA isotype related to memory retention in rats // *Neuroreport.*—1997.—68, N 7.—P. 1619—1624.

УДК 577.152: 577.345
Надійшла до редакції 05.09.2000