

N° d'ordre :

# **THESE**

Présentée à

**L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES DE LILLE**

pour l'obtention du titre de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE**

Option : **Sciences de la Vie et de la Santé**

Par

**Sandrine DURIEUX**

**IDENTIFICATION DE QUELQUES ROLES  
NEUROBIOLOGIQUES DE LA CYCLOPHILINE B**

Soutenue le 13 Juillet 2001 devant la commission d'examen :

**Président :**

Professeur René CACAN

**Rapporteurs :**

Professeur Michel SIMONNEAU

Professeur Thomas HERDEGEN

**Examineurs :**

Professeur Xavier DESBIENS

Docteur Bernard HAENDLER

Professeur Geneviève SPIK

## Résumé

La cyclophiline B (CyPB) est une protéine dont l'origine cérébrale peut provenir d'une synthèse *in situ* et d'une transcytose à travers la barrière hémato-encéphalique. Afin de caractériser les cellules cérébrales capables de la synthétiser, 3 lignées cellulaires établies ont été utilisées. Nous avons ainsi montré que la CyPB est exprimée de façon constitutive dans les cellules neuronales SH-SY5Y et astrocytaires CCF-STTG1 et est inductible dans la lignée microgliale CHME3. La protéine est sécrétée par les astrocytes traités à la cyclosporine A et par les cellules microgliales après un stress oxydatif. Des sites de fixation de type protéoglycane ont été caractérisés sur les cellules CCF-STTG1 (haute affinité) et SH-SY5Y (basse affinité). Ces dernières expriment, en plus, un récepteur fonctionnel qui permet à la CyPB d'augmenter l'adhésion des cellules SH-SY5Y sur collagènes et fibronectine par un mécanisme intracellulaire renforçant l'affinité des intégrines de type  $\beta 1$ . Cet effet modulateur suggère que la CyPB puisse agir sur la migration cellulaire. La protéine accroît, en effet, la migration *in vitro* des cellules embryonnaires de crête neurale de souris. La présence de CyPB sécrétée dans le milieu de culture montrerait un mode d'action autocrine. L'expression différentielle de la CyPB dans les différents stades et régions embryonnaires indique que la protéine agirait comme une molécule "facilitatrice" de la migration. Enfin, la CyPB augmente la croissance neuritique des cellules PC12 de phéochromocytomes en présence de NGF. L'interaction de la protéine avec un récepteur fonctionnel, caractérisé sur ces cellules, permet une suractivation des protéines ERKs de la voie des MAP kinases, suggérant que la CyPB agisse comme un co-facteur stimulateur du NGF. L'ensemble des effets neurobiologiques de la CyPB suppose que la protéine interviendrait dans les processus de régénération neuronale grâce à ses propriétés pro-inflammatoires et au cours du développement du système nerveux.

# SOMMAIRE

<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>Généralités</b> .....	<b>7</b>
LES IMMUNOPHILINES.....	7
<b>I. Descriptions et caractéristiques</b> .....	<b>7</b>
<b>A. Les cyclophilines</b> .....	<b>7</b>
1. <u>La cyclophiline A</u> .....	7
2. <u>La cyclophiline B</u> .....	11
3. <u>La cyclophiline C</u> .....	13
4. <u>La cyclophiline D</u> .....	14
5. <u>La cyclophiline 40</u> .....	15
6. <u>Les cyclophilines 33 et 60 kDa</u> .....	15
7. <u>Les autres formes des CyPs</u> .....	16
8. <u>Conclusion</u> .....	16
<b>B. Les FK506-Binding Proteins (FKBPs)</b> .....	<b>16</b>
1. <u>La FKBP12 et ses isoformes</u> .....	16
2. <u>La FKBP13</u> .....	21
3. <u>La FKBP25</u> .....	22
4. <u>La FKBP6</u> .....	23
5. <u>La FKBP38</u> .....	23
6. <u>La FKBP52</u> .....	24
7. <u>Les FKBP51 et 54</u> .....	25
8. <u>Les FKBP65 et FKBP60</u> .....	26
9. <u>Conclusion</u> .....	26
<b>C. L'activité peptidylprolyl <i>cis-trans</i> isomérase (PPlase)</b> .....	<b>27</b>
<b>II. Interactions des immunophilines avec les immunosuppresseurs</b>	<b>30</b>
<b>A. Nature des ligands</b> .....	<b>30</b>
1. <u>La cyclosporine A (CsA)</u> .....	30
2. <u>Le FK506 et la rapamycine</u> .....	31
<b>B. Interaction immunophilines/ligands</b> .....	<b>31</b>
1. <u>Complexes CyPBs/CsA</u> .....	33

2. <u>Complexes FKBP/FK506 ou rapamycine</u> .....	33
3. <u>Conséquence des interactions immunophilines/ligands: inhibition de l'activité PPIase</u> .....	34
<b>C. Interaction avec une protéine cible</b> .....	<b>34</b>
1. <u>Complexes ternaires</u> .....	36
a. La calcineurine (Cn).....	36
b. La FRAP.....	37
2. <u>Conséquence biologique de ces interactions ternaires: l'immunosuppression</u> .....	37
<b>D. Conclusion</b> .....	<b>38</b>
<b>III. Rôles biologiques des immunophilines</b> .....	<b>40</b>
<b>A. Interactions avec des molécules non spécifiques</b> .....	<b>40</b>
1. <u>Mise en conformation des protéines</u> .....	41
2. <u>Activité de protéines chaperonnes</u> .....	40
3. <u>Activité nucléasique</u> .....	43
4. <u>Conclusion</u> .....	44
<b>B. Interaction avec des protéines cibles</b> .....	<b>45</b>
1. <u>Protéines liées à la voie calcique</u> .....	45
a. <i>La FKBP12 et les canaux calciques</i> .....	45
b. <i>CyPD et le pore ADP/Ca<sup>2+</sup> mitochondrial</i> .....	48
2. <u>Interaction avec des protéines particulières</u> .....	50
a. <i>La CyPC-associated protein: CyCAP</i> .....	50
b. <i>CyPB et de la CAML</i> .....	50
c. <i>Protéines virales du HIV1: la p55<sup>GAG</sup> et la gp120</i> .....	51
3. <u>Interaction avec les récepteurs intracellulaires</u> .....	53
a. <i>Complexes récepteurs à stéroïdes</i> .....	53
b. <i>FKBP12 et le récepteur du TGFβ</i> .....	54
4. <u>Interaction avec des récepteurs membranaires</u> .....	55
a. <i>Récepteurs lymphocytaires de la CyPA</i> .....	55
b. <i>Récepteurs lymphocytaires de la CyPB</i> .....	56
c. <i>Autres récepteurs membranaires</i> .....	59
5. <u>Conclusion</u> .....	60
<b>IV. Conclusion</b> .....	<b>62</b>

NEURO-IMMUNOPHILINES ET EFFETS NEUROPROTECTEURS ET REGENERATEURS DES IMMUNOSUPPRESSEURS.....	64
<b>I. Les neuro-immunophilines.....</b>	<b>64</b>
<b>A. Rappels anatomiques du système nerveux central (SNC).....</b>	<b>64</b>
<b>B. Présence cérébrale des immunophilines.....</b>	<b>66</b>
<b>C. Cartographie cérébrale.....</b>	<b>67</b>
1. <u>Distribution régionale</u> .....	67
2. <u>Distribution cellulaire</u> .....	69
<b>D. Rôles potentiels des neuro-immunophilines.....</b>	<b>70</b>
<b>E. Conclusion.....</b>	<b>71</b>
<b>II. Effets des immunosuppresseurs.....</b>	<b>71</b>
<b>A. Les effets neuroprotecteurs.....</b>	<b>72</b>
1. <u>Neuroprotection contre la toxicité liée au glutamate</u> .....	72
2. <u>Neuroprotection contre l'apoptose</u> .....	72
3. <u>Protection contre l'ischémie cérébrale</u> .....	73
4. <u>Neuroprotection contre le traumatisme cérébral (TBI)</u> .....	74
5. <u>Conclusion</u> .....	76
<b>B. Les effets neurotrophiques.....</b>	<b>76</b>
1. <u>Régénération neuronale</u> .....	76
2. <u>Croissance neuritique</u> .....	78
3. <u>Conclusion</u> .....	79
<b>C. Effets des immunosuppresseurs dans les modèles animaux de maladies     neurodégénératives.....</b>	<b>80</b>
1. <u>Modèle de la maladie de Parkinson</u> .....	80
a. La maladie de Parkinson (MP).....	80
b. Modèles cellulaires de la MP par destruction des neurones dopaminergiques...	81
<i>α. Utilisation du MPTP</i> .....	82
<i>β. Utilisation de la 6-OHDA</i> .....	82
2. <u>Modèle de la maladie d'Alzheimer</u> .....	83
a. La maladie d'Alzheimer (MA).....	83
b. Modèle cellulaire de la MA par destruction des neurones cholinergiques.....	85

3. <u>Modèle de la maladie de Huntington</u> .....	86
4. <u>Modèle cellulaire de destruction des neurones à sérotonine</u> .....	87
5. <u>Conclusion</u> .....	87
<b>D. Les autres effets des immunosuppresseurs</b> .....	<b>88</b>
<b>E. Conclusion</b> .....	<b>89</b>
<b>III. Utilisation thérapeutique des ligands immunosuppresseurs</b> .....	<b>89</b>
<b>A. Le FK506</b> .....	<b>89</b>
<b>B. La CsA</b> .....	<b>90</b>
<b>C. Conclusion</b> .....	<b>92</b>
<b>IV. Mécanismes d'action moléculaires des immunosuppresseurs</b> ...	<b>92</b>
<b>A. Mécanismes dépendants de l'inhibition de la Cn</b> .....	<b>93</b>
1. <u>La Cn</u> .....	93
2. <u>Implication des différents substrats de la Cn dans les effets des immunosuppresseurs</u> .....	94
a. Voie de la NO synthase (NOS).....	94
b. la protéine BAD.....	95
c. La DARPP-32.....	97
d. Les protéines du cytosquelette.....	97
<i>α. La F-actine</i> .....	99
<i>β. La GAP-43</i> .....	99
e. Les autres substrats.....	100
3. <u>Conclusion</u> .....	101
<b>B. Mécanismes indépendants de l'inhibition de la Cn</b> .....	<b>102</b>
1. <u>Effets des composés non-immunosuppresseurs</u> .....	103
2. <u>Les autres mécanismes d'action</u> .....	105
a. Le pore mitochondrial.....	105
b. Les processus inflammatoires.....	105
c. Les récepteurs ryanodine et IP <sub>3</sub> .....	106
d. Le récepteur TGFβ1.....	106
e. Implication de la FKBP52.....	107
f. Rétablissement de la barrière hémato-encéphalique.....	109

g. Autres voies.....	110
3. <u>Conclusion</u> .....	110
<b>V. Conclusion.....</b>	<b>111</b>
<b>Travaux personnels.....</b>	<b>115</b>

## **Chapitre 1**

### **Expression et sécrétion de la CyPB par trois lignées cellulaires cérébrales**

<b>I. Introduction.....</b>	<b>115</b>
<b>A. Les neurones.....</b>	<b>115</b>
<b>B. La névroglie.....</b>	<b>116</b>
1. <u>La microglie</u> .....	116
2. <u>La macroglie</u> .....	119
<b>II. Résultats.....</b>	<b>120</b>
<b>A. Présence de la CyPB dans les cellules SH-SY5Y, CCF-STTG1 et CHME3</b>	<b>120</b>
<b>B. Sécrétion de la CyPB par les lignées cellulaires.....</b>	<b>122</b>
1. <u>Dans les conditions normales de culture</u> .....	122
2. <u>En présence de la CsA</u> .....	122
3. <u>Lors d'un stress oxydatif</u> .....	124
<b>III. Conclusion.....</b>	<b>128</b>

## **Chapitre 2**

### **Présence de sites de fixation de la CyPB à la surface des trois lignées cellulaires**

<b>I. Introduction.....</b>	<b>131</b>
<b>II. Résultats.....</b>	<b>132</b>

<b>A. Détermination des sites de fixation de la CyPB sur les cellules SH-SY5Y, CCF-STTG1 et CHME3.....</b>	<b>132</b>
<b>B. Caractérisation des sites de fixation de la CyPB.....</b>	<b>132</b>
1. <u>Endocytose de la CyPB dans les cellules SH-SY5Y.....</u>	132
2. <u>Nature des sites de fixation à la surface des cellules CCF-STTG1.....</u>	134
<b>III. Conclusion.....</b>	<b>137</b>

### Chapitre 3

## **Effets de la CyPB sur la prolifération et l'adhésion des lignées cellulaires de type neuronal (SH-SY5Y) et astrocytaire (CCF-STTG1)**

<b>I. Introduction.....</b>	<b>139</b>
<b>A. La matrice extracellulaire.....</b>	<b>139</b>
<b>B. Les intégrines.....</b>	<b>140</b>
<b>II. Résultats.....</b>	<b>143</b>
<b>A. Effet de la CyPB sur la prolifération cellulaire.....</b>	<b>143</b>
<b>B. Effet de la CyPB soluble sur l'adhésion cellulaire.....</b>	<b>145</b>
1. <u>Effet de la CyPB sur l'adhésion des cellules SH-SY5Y et CCF-STTG1.....</u>	145
a. Détermination des concentrations en substratum utilisées.....	145
b. Effet de la CyPB sur l'adhésion des cellules sur les différentes protéines matricielles.....	145
2. <u>Mécanisme d'action de la CyPB.....</u>	148
a. Induction d'un signal intracellulaire.....	148
b. Modulation de l'affinité des intégrines.....	150
<b>III. Conclusion.....</b>	<b>153</b>



## **Chapitre 4**

### **Expression et rôle de la CyPB au cours du développement embryonnaire chez la souris**

I. Introduction.....	154
II. Résultats.....	156
III. Conclusion.....	162

## **Chapitre 5**

### **Effet de la CyPB sur la croissance neuritique des cellules de phéochromocytomes de rat, les cellules PC12**

I. Introduction.....	164
II. Résultats.....	166
III. Conclusion.....	178
<b>Conclusion &amp; discussion.....</b>	<b>183</b>
<b>Appendice technique.....</b>	<b>195</b>
<b>I. Détection de la CyPB: protéine et transcrits.....</b>	<b>195</b>
<b>A. Mise en évidence de la protéine par immunorévélation.....</b>	<b>195</b>
1. <u>Préparation des extraits cellulaires et des milieux de culture.....</u>	195
2. <u>Electrophorèse et immunorévélation.....</u>	195
<b>B. Etude des transcrits de la CyPB par la technique de RT-PCR.....</b>	<b>196</b>
<b>II. Utilisation de la CyPB radio-marquée à l'iode.....</b>	<b>197</b>
A. Marquage de la CyPB.....	197
B. Détermination des sites de fixation.....	198
C. Cinétique d'internalisation de la [ <sup>125</sup> I]CyPB.....	198

<b>III. Mesure de la prolifération cellulaire.....</b>	<b>199</b>
A. Incorporation de thymidine tritiée.....	199
B. Comptage des cellules au cytofluorimètre en flux.....	199
<b>IV. Expériences d'adhésion cellulaire.....</b>	<b>199</b>
A. Adhésion des cellules sur des substrats matriciels immobilisés.....	199
B. Effet de la CyPB exogène sur l'adhésion des cellules.....	200
C. Pré-incubations de la CyPB et des cellules dans différentes conditions.....	201
D. Inhibition de l'effet de la CyPB sur l'adhésion des cellules SH-SY5Y....	201
E. Estimation de la densité des intégrines à la surface des cellules SH-SY5Y.....	201
<b>V. Analyses statistiques.....</b>	<b>202</b>
 <b>Lignées cellulaires.....</b>	 <b>203</b>
<b>I. Lignée de neuroblastomes humains: les cellules SH-SY5Y.....</b>	<b>203</b>
A. Description de la lignée.....	203
B. Milieu et conditions de culture.....	207
<b>I.I. Lignée astrocytaire: les cellules CCF-STTG1.....</b>	<b>208</b>
A. Description de la lignée.....	208
B. Milieu et conditions de culture.....	208
<b>III. Lignée microgliale humaine: les cellules CHME3 ou CHME5.....</b>	<b>208</b>
A. Description de la lignée.....	208
B. Milieu et conditions de culture.....	209
<b>IV. Lignée de phéochromocytomes de rat: les cellules PC12.....</b>	<b>210</b>
A. Description de la lignée.....	210
B. Milieu et conditions de culture.....	211
 <b>Bibliographie.....</b>	 <b>212</b>

Les immunophilines forment une vaste famille d'enzymes catalysant l'isomérisation *cis-trans* des liaisons prolyl (PPIases). Ces protéines sont très conservées au cours de l'évolution et existent dans de nombreuses espèces eucaryotes et procaryotes. Ubiquitaires, elles sont exprimées dans une grande variété de tissus, de cellules et occupent la plupart des compartiments subcellulaires. Outre leur activité PPIase, les immunophilines possèdent la propriété commune de fixer des immunosuppresseurs. Selon la nature de ces derniers, les immunophilines se décomposent en deux familles distinctes : les cyclophilines (CyPs) qui fixent la cyclosporine A (CsA) et les "FK506-binding proteins" (FKBPs) qui interagissent avec le FK506 ou la rapamycine. Chacune de ces familles est représentée par un grand nombre d'isoformes. Ces interactions font des CyPs et des FKBPs les médiateurs moléculaires privilégiés et spécifiques des effets des immunosuppresseurs.

Le thème de notre équipe de recherche s'inscrit dans le cadre général de l'étude structurale et fonctionnelle des cyclophilines et plus particulièrement de la cyclophiline B (CyPB). Bien que résidente du réticulum endoplasmique et des calciosomes, la CyPB a été caractérisée dans notre laboratoire dans le lait humain et le plasma. La présence de cette forme sécrétée a amené l'équipe à étudier les éventuelles interactions avec les éléments figurés du sang. Deux sites de fixation de haute affinité ont ainsi été caractérisés à la surface des lymphocytes T: un site protéique (site I) représentant le récepteur fonctionnel de la CyPB car il permet l'endocytose de la protéine et un site glycosaminoglycane (GAG) à motif héparane (site II). Deux domaines distincts de la CyPB sont impliqués dans ces interactions: par son domaine catalytique et de fixation de la CsA, la CyPB interagit avec le site I alors qu'elle se fixe aux sites de type II grâce à son extrémité N-terminale.

La CyPB plasmatique est également capable d'interagir avec les plaquettes qui possèdent à leur surface un récepteur de type I et avec les cellules endothéliales bordant le compartiment sanguin, en particulier, celles des capillaires cérébraux formant la barrière hémato-encéphalique. Ces cellules expriment le site de type I qui permet l'endocytose de la CyPB et un site de type GAG de basse affinité. Un modèle *in vitro* de barrière hémato-encéphalique nous a permis de montrer que la CyPB peut passer la barrière par un mécanisme spécifique de transcytose, suggérant que la protéine plasmatique puisse jouer un rôle dans le système nerveux central.

Dans le cerveau, la CyPB est relativement abondante et possède deux origines possibles: par transcytose de la forme plasmatique et par synthèse *in situ*. En effet, les ARNm de la CyPB ont été détectés dans le cerveau. Cependant, les cellules synthétisant et éventuellement sécrétant la CyPB n'ont pas encore été identifiées. Disposant de trois lignées cellulaires établies de type neuronal (les neuroblastoma SH-SY5Y), astrocytaire (les cellules CCF-STTG1) et microglial (les cellules CHME3), nous avons donc recherché la présence de la CyPB dans ces trois lignées et étudié sa sécrétion en conditions normales et pathologiques. Nous avons ainsi montré que la CyPB est exprimée dans les cellules de type neuronal et astrocytaire, avec une abondance plus prononcée dans les astrocytes. Dans des conditions normales de culture, la protéine n'est pas sécrétée. En revanche, en présence de la CsA, les cellules CCF-STTG1 relarguent la CyPB dans le milieu. Enfin, la protéine est exprimée dans les cellules microgliales après un stress oxydatif.

La présence de formes extracellulaires de la CyPB nous a amené à rechercher la présence de sites de fixation de la protéine à la surface de nos lignées cellulaires. Deux types de sites ont ainsi été caractérisés sur les cellules neuronales SH-SY5Y: un site de haute affinité et un site de basse affinité de type GAG. Les paramètres de ces sites sont très proches de ceux trouvés pour les sites présents à la surface des cellules endothéliales. Les cellules astrocytaires CCF-STTG1 n'expriment qu'un seul site de fixation de haute affinité et de type GAG. Enfin, la CyPB peut interagir avec les cellules microgliales mais de façon non spécifique et avec une affinité très faible.

Les rôles biologiques de la CyPB, particulièrement ceux de la forme sécrétée, sont encore mal connus. Nos recherches se sont donc orientées sur les effets éventuels de la CyPB sur trois processus biologiques importants: la prolifération, l'adhésion et la différenciation cellulaires.

L'utilisation de la thymidine tritiée et de la cytofluorimétrie en flux a permis de montrer que la CyPB possède une activité mitogène sur les cellules SH-SY5Y mais non sur les CCF-STTG1. Cependant cet effet n'est plus observé si les cellules sont préalablement adhérees au substrat, suggérant que la CyPB agisse sur les processus cellulaires précoces tels que l'adhésion des cellules. La protéine augmente, en effet, jusqu'à 50 % l'adhésion des SH-SY5Y sur les collagènes et la fibronectine. La CyPB n'agit pas comme une protéine de pontage mais induit un signal intracellulaire en interagissant avec ses récepteurs membranaires. L'effet de la CyPB est dépendant des ions bivalents et la présence d'anticorps

anti-intégrines inhibe l'effet. Ainsi, en interagissant avec son récepteur fonctionnel à la surface des cellules SH-SY5Y, la CyPB induit un signal intracellulaire qui renforcerait l'affinité des intégrines pour leurs substrats et augmenterait, par conséquent, l'adhésion des cellules. La CyPB n'a aucun effet sur l'adhésion des cellules astrocytaires CCF-STTG1, ce qui est en accord avec l'absence de récepteur fonctionnel à leur surface.

Les cellules PC12 de phéochromocytomes de rat constituent le modèle cellulaire le plus couramment utilisé pour étudier la différenciation cellulaire induite par le *nerve growth factor* (NGF). Se fondant sur l'activité neurotrophique de la CsA, nous avons étudié l'effet de la CyPB seule ou complexée à son ligand sur la croissance neuritique dans les cellules PC12. Seule, la protéine n'a aucun effet mais en présence de 0,5 ng/mL de NGF, elle augmente de 20 % environ la croissance neuritique. Le complexe CyPB/CsA abolit le phénomène, suggérant une inhibition réciproque de l'effet des deux composants. Deux types de sites ont été caractérisés à la surface des cellules PC12. Ils coopèrent entre eux pour la fixation de la CyPB et sont nécessaires à l'effet de la protéine. Enfin, la CyPB agirait sur la croissance des neurites en potentialisant l'action neurotrophique du NGF: la voie MAP kinase, notamment les protéines ERK1 et ERK2, qui constitue la principale voie activée par le NGF et impliquée dans la neuritogenèse, est davantage activée en présence du mélange CyPB et NGF (0,5 ng/mL) qu'avec le NGF seul.

Les processus d'adhésion cellulaire sont primordiaux durant le développement embryonnaire. Ils interviennent notamment dans la migration des cellules précurseurs du système nerveux, les cellules de crête neurale. Le fait que la CyPB augmente l'adhésion des cellules neuronales nous a conduit à rechercher l'effet de la CyPB sur la migration des cellules de crête neurale d'embryons de souris. Un modèle de migration cellulaire *in vitro* nous a ainsi permis de montrer que la protéine augmente la migration des cellules de crête neurale sur fibronectine. Les transcrits de la CyPB sont présents à tous les stades embryonnaires testés avec une abondance particulière à E7, stade précédant la migration des cellules de crête. De plus, ils sont particulièrement abondants dans les cellules de crête neurale. La CyPB agirait comme une protéine "facilitatrice" de migration cellulaire et jouerait donc un rôle important dans le développement embryonnaire.

L'ensemble de ces résultats suggère un rôle de la CyPB dans le phénomène de régénération nerveuse et au cours de l'embryogenèse.

Une partie de ces travaux a fait l'objet des publications et communications suivantes:

## **PUBLICATIONS**

### A. Publications dans des journaux à comité de lecture

1. **Carpentier M., Descamps L., Allain F., Denys A., Durieux S., Kieda C., Cecchelli R., and Spik G.** (1999) Receptor-mediated transcytosis of cyclophilin B through the blood-brain barrier. *J. Neurochem.* **73**, 260-270.
2. **Allain F., Durieux S., Denys A., Carpentier M., and Spik G.** (1999) Cyclophilin B binding to platelets supports calcium-dependent adhesion to collagen. *Blood* **94**, 976-983.
3. **Allain F., Vanpouille C., Carpentier M., Durieux S., and Spik G.** Cyclophilin B enhances integrin-mediated adhesion of peripheral blood T-lymphocytes to fibronectin. En préparation pour *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.
4. **Durieux S., Allain F., Slomianny M.C., Benaïssa M., Carpentier M., and Spik G.** Comparison of cyclophilin B secretion, binding and biological effects in neuroblastoma and astrocytoma cell lines. En préparation pour *J. Neurochem.*
5. **Durieux S., Allain F., Carpentier M., and Spik G.** Cyclophilin B acts synergistically with nerve growth factor (NGF) in enhancing neurite outgrowth in PC12 cells. Soumis à *J. Neurochem.*
6. **Durieux S., Nepote V., Allain F., Bourgeois F., Simonneau M., & Spik G.** Cyclophilin B is differentially expressed by neural crest cells and facilitates their migration. En préparation pour *Neuroreport*.

### B. Publications dans des comptes rendus de congrès

1. **Durieux S., Carpentier M., Allain F., Descamps L., Cecchelli R., and Spik G.** (2000) Transcytosis of cyclophilin B across the blood-brain barrier and the role of cyclophilin B in neuronal adhesion and proliferation. *Immunophilins in the Brain*, Ed. Prous Sciences, Gold B.G., Fischer G. & Herdegen T., pp. 91-100.
2. **Allain F., Carpentier M., Denys A., Durieux S., Haendler B., and Spik G.** (2000) Characterization of cyclophilin B binding sites on T-lymphocytes and platelets.

*Immunophilins in the Brain*, Ed. Prous Science, Gold B.G., Fischer G. & Herdegen T., pp. 221-232.

### **COMMUNICATIONS ORALES**

1. **Durieux S., Carpentier M., Allain F., Descamps L., Cecchelli R., and Spik G.** Transcytosis of cyclophilin B across the blood-brain barrier and role in neuronal adhesion and proliferation. *1<sup>st</sup> Meeting Immunophilins and Brain, 9-11 July 1999, Schlangenbad, Germany.*
2. **Durieux S., Allain F., Nepote V., Carpentier M., and Spik G.** Effets de la cyclophiline B sur la migration et l'adhésion des cellules neuronales. *2<sup>ème</sup> Edition des Glycojeunes, 30-31 mars 2000, Villeneuve d'Ascq, France.*
3. **Carpentier M., Allain F., Slomianny M.C., Durieux S., and Spik G.** Rôle de la cyclophiline B dans l'adhésion des lymphocytes T à la matrice extracellulaire. *2<sup>ème</sup> Edition des Glycojeunes, 30-31 mars 2000, Villeneuve d'Ascq, France.*

### **COMMUNICATIONS PAR AFFICHES**

1. **Allain F., Durieux S., Denys A., Carpentier M., and Spik G.** Cyclophilin B binding to platelets supports calcium-dependent adhesion to collagen. *26<sup>th</sup> Meeting of the Federation of European Biochemical Societies, 19-24 June 1999, Nice, France.*
2. **Allain F., Carpentier M., Denys A., Durieux S., Haendler B., and Spik G.** Characterization of cyclophilin B binding sites on T-lymphocytes and platelets. *1<sup>st</sup> Meeting Immunophilins and Brain, 9-11 July 1999, Schlangenbad, Germany.*
3. **Allain F., Carpentier M., Slomianny M.C., Durieux S., and Spik G.** Rôle de la cyclophiline B dans l'adhésion des lymphocytes T sur la matrice extracellulaire. *Congrès Annuel de la Société Française d'Immunologie, 24-26 novembre 1999, Lille, France.*
4. **Durieux S., Allain F., Nepote V., Carpentier M., Simonneau M., and Spik G.** Effets de la cyclophiline B sur la migration et l'adhésion des cellules neuronales. *XXVIIème Forum des Jeunes Chercheurs en Biochimie et Biologie Moléculaire, 3-7 juillet 2000, Reims.*

La CsA et le FK506 sont des immunosuppresseurs couramment utilisés pour prévenir le rejet de greffe. Outre leur activité immunosuppressive, ces médicaments possèdent également des propriétés neuroprotectrices, neurorégénératrices et neurotrophiques, qui font d'eux de puissants outils potentiels pour le traitement des maladies neurodégénératives ou les attaques cérébrales.

Les mécanismes d'action par lesquels les immunosuppresseurs exercent leurs propriétés neuronales restent à éclaircir. Ils semblent multiples et complexes. Les récepteurs spécifiques de la CsA et du FK506 sont, respectivement, les cyclophilines (CyPs) et les FKBP qui sont regroupées sous le terme d'immunophilines. Bien que de structure différente, les CyPs et les FKBP, qui sont représentées par différentes entités, possèdent une large distribution phylogénétique, tissulaire et cellulaire. Au laboratoire, nous nous intéressons tout particulièrement à l'un des membres de la famille des CyPs, la CyPB. Cette protéine fut la deuxième cyclophiline à avoir été caractérisée, après la CyPA archétype cytosolique de la famille et premier récepteur de la CsA à avoir été découvert.

La CyPB est une protéine intracellulaire présente dans le réticulum endoplasmique, le long de la voie de sécrétion et dans les calciosomes. Néanmoins, au laboratoire, une forme sécrétée de la CyPB a été mise en évidence dans le lait de femme et dans le plasma. L'existence de cette forme sécrétée a amené notre équipe à étudier les interactions possibles entre la CyPB et les cellules circulantes. Les membres de l'équipe ont ainsi montré que la CyPB est capable d'interagir spécifiquement avec les lymphocytes, les plaquettes et les cellules endothéliales. Un modèle *in vitro* de barrière hémato-encéphalique (BHE) basé sur la coculture de cellules endothéliales de capillaires cérébraux de bœuf et d'astrocytes a permis de montrer que la CyPB plasmatique peut traverser la BHE par un mécanisme spécifique de transcytose. De plus, la protéine se retrouve intacte du côté assimilé cérébral, suggérant que la protéine puisse jouer un rôle important dans le système nerveux.

Afin de déterminer les rôles éventuels de la CyPB dans le système nerveux, nous avons, au cours de nos travaux de thèse, utilisé, comme modèle d'étude, quatre lignées cellulaires établies, de type :

- neuronal: les neuroblastomes humains SH-SY5Y et les cellules PC12 de phéochromocytomes de rat,
- astrocytaire: les astrocytomes humains CCF-STTG1,
- microglial: la lignée humaine CHME3.



Préalablement à l'étude des effets biologiques de la CyPB sur ces cellules cérébrales, nous avons, dans un premier temps, étudié l'expression et la sécrétion de la protéine par les cellules SH-SY5Y, CCF-STTG1 et CHME3 et, dans un deuxième temps, rechercher la présence de sites de fixation de la CyPB à la surface de ces lignées.

➤ **La CyPB est exprimée dans les neuroblastomes et les astrocytes mais pas dans les cellules microgliales quiescentes**

Dans le cerveau de mammifère, la CyPB et ses transcrits ont été mis en évidence, indiquant que la protéine est synthétisée *in situ* (Ryffel *et al.*, 1991 ; Bergsma *et al.*, 1991). De plus, le taux de protéine a été estimé à 5 mg/kg de matière sèche dans le cerveau de bœuf (Galat & Bouet, 1994), suggérant qu'elle soit exprimée en quantité relativement importante. Les techniques d'immunodétection et de RT-PCR nous ont permis de montrer que la CyPB est exprimée de façon constitutive dans les neuroblastomes SH-SY5Y et les astrocytomes CCF-STTG1 mais pas dans les cellules microgliales CHME3 quiescentes. De plus, la protéine est produite en quantité plus importante dans les astrocytes que dans les neurones. Cette distribution cellulaire diffère de celle de la CyPA cérébrale qui est presque exclusivement neuronale (Göldner & Patrick, 1996). En effet, les taux de la CyPA sont nettement plus élevés dans les neurones que dans les cellules microgliales (Lad *et al.*, 1991) et sont indétectables dans les astrocytes (Göldner & Patrick, 1996). Ces disparités suggèrent que la fonctionnalité des deux protéines puisse être différente.

➤ **La CyPB est sécrétée en réponse à la CsA et après un stress oxydatif**

Dans les conditions de culture utilisées, les cellules neuronales et astrocytaires ne sécrètent pas la CyPB. Sachant que la CsA module l'expression de la CyPA dans les neuroblastomes humains (Hovland *et al.*, 1999) et induit la sécrétion de la CyPB par les macrophages (Price *et al.*, 1994), nous avons entrepris d'analyser les effets de la CsA sur les cellules SH-SY5Y et CCF-STTG1. En présence de la CsA, les astrocytomes CCF-STTG1 libèrent la protéine dans le milieu de culture après 24 h d'incubation. Les quantités de CyPB relarguée sont fonction de la dose en médicament et sont maximales en présence de concentrations élevées en CsA. Les cellules SH-SY5Y libèrent une forme dégradée de la CyPB après 72 h d'incubation et aux concentrations élevées en médicament, reflétant probablement un effet toxique du médicament. La CsA potentialise, en effet, l'apoptose des

cellules SH-SY5Y induite par l'ion N-méthyl-pyridinium (MPP<sup>+</sup>), composé chimique entraînant la mort spécifique des neurones dopaminergiques mimant ainsi la maladie de Parkinson (Fall & Bennett., 1998). Contrairement à ces résultats, les astrocytomes CCF-STTG1 sécrètent une forme non dégradée de la CyPB, suggérant que cette forme puisse avoir un rôle biologique par la suite. Bien qu'ayant des propriétés neuronales attrayantes, la CsA, en quantité importante, peut devenir neurotoxique. On peut penser que la CyPB, sécrétée par les astrocytes en réponse à des doses importantes de CsA, pourrait réduire la concentration du médicament en le piégeant par formation du complexe CyPB/CsA et contrecarrer ainsi les effets néfastes du médicament.

Les processus inflammatoires jouent un rôle crucial dans le caractère pathogène des maladies neurodégénératives. Le stress oxydatif est lié à l'installation d'un état inflammatoire chronique et favorise l'accélération du processus dégénératif. Les cellules microgliales sont rapidement activées après un stress oxydatif et libèrent, en réponse, un certain nombre de facteurs tels que des cytokines ou encore des facteurs de croissance. Les cellules de la lignée CHME3 ont été soumises à un stress oxydatif par l'addition de TNF- $\alpha$  ou du MPP<sup>+</sup>. La présence de ces composés induit l'expression de la CyPB dans les cellules CHME3 et la protéine est sécrétée par les cellules activées par le TNF- $\alpha$ . La CyPB serait donc libérée par les cellules microgliales comme une protéine de stress oxydatif au même titre que les cytokines pro-inflammatoires libérées dans de telles conditions. Récemment, Jin *et al.* (2000) et Liao *et al.* (2000) ont montré que les CyPs A et B sont sécrétées par des cellules musculaires lisses après un stress oxydatif, confortant ainsi notre hypothèse. La CyPB possède de nombreuses propriétés pro-inflammatoires: sa concentration plasmatique augmente lors de processus inflammatoires tels que la septicémie ou l'infection par le VIH (Endrich & Gehring, 1998 ; Tegeder *et al.*, 1997 ; Denys *et al.*, 1998b). La protéine se fixe également à la surface des cellules de l'inflammation comme les lymphocytes (Allain *et al.*, 1994 ; Denys *et al.*, 1998a), les plaquettes (Allain *et al.*, 1999) et les neutrophiles (Vanpouille C., communication personnelle). Enfin, elle augmente l'adhésion des lymphocytes T sur fibronectine par un mécanisme faisant intervenir les intégrines (Allain *et al.*, communication personnelle) et des plaquettes sur collagène par des mécanismes dépendant de l'interaction avec ses récepteurs protéiques et se traduisant par une augmentation de la concentration calcique cytosolique et l'activation de kinases.

Le fait que la CyPB puisse être sécrétée dans certaines conditions et la présence d'une forme extracellulaire intacte de la protéine après transcytose nous a amené à rechercher d'éventuels récepteurs de la CyPB à la surface des cellules cérébrales.

➤ **La CyPB interagit avec les neuroblastomes SH-SY5Y et les astrocytomes CCF-STTG1**

La présence de sites de fixation de la CyPB a été recherchée à la surface des trois lignées cérébrales, les cellules neuronales SH-SY5Y, astrocytaires CCF-STTG1 et microgliales CHME3. L'utilisation de la CyPB radio-marquée a permis de montrer que la protéine se fixe spécifiquement aux cellules neuronales et astrocytaires via des sites de fixation de nature totalement différente, mais pas sur la lignée microgliale. Deux types de sites ont été caractérisés à la surface des cellules SH-SY5Y: un site de haute affinité peu représenté et un site de faible affinité fortement représenté. Les paramètres de fixation de ces sites se rapprochent de ceux trouvés sur les cellules endothéliales (Carpentier *et al.*, 1999b), suggérant que le site de haute affinité correspondrait au récepteur fonctionnel de la CyPB et que le site de basse affinité serait représenté par des glycosaminoglycannes (GAGs). Le site de haute affinité est impliqué dans l'endocytose de la CyPB dans les cellules SH-SY5Y, confortant son rôle de récepteur fonctionnel. Au laboratoire, nous avons montré que les récepteurs fonctionnels de la CyPB appelés sites de type I sont impliqués dans l'induction de processus intracellulaires tels que l'induction d'un flux calcique ou l'activation de kinases (Allain *et al.*, 1999). La proximité entre les sites de type I et ceux caractérisés à la surface des cellules SH-SY5Y suggère qu'il puisse s'agir d'une même famille de récepteurs et que les sites neuronaux puisse être associés à des signaux intracellulaires.

Sur les cellules CCF-STTG1, la CyPB interagit avec un seul site de fixation qui correspondrait à des GAGs. En effet, la néomycine entre en compétition avec la CyPB radiomarquée pour la fixation sur les cellules astrocytaires. Par ailleurs, le mutant CyPB<sub>KKK</sub>, dépourvu de sa capacité à se fixer aux sites de type II GAGs, est incapable d'entrer en compétition avec la protéine radio-marquée. Contrairement aux sites de type GAGs caractérisés à la surface des neuroblastomes, ceux identifiés sur les CCF-STTG1 se rapprochent, par les paramètres de fixation, aux sites de type II trouvés sur les lymphocytes T (Denys *et al.*, 1998a). Ces sites II lymphocytaires, représentés par des GAGs sulfatés, serviraient de réservoir de la CyPB ou interviendraient dans la présentation de la CyPB pour

son récepteur protéique. De par l'absence de récepteurs protéiques à la surface des cellules astrocytaires, il semble que les sites glycaniques caractérisés servent davantage à stocker la CyPB. Comme nous l'avons souligné précédemment, la CsA, à forte dose, devient neurotoxique. Outre le piégeage du médicament par la CyPB libérée par les astrocytes en réponse à la CsA, la CyPB séquestrée par ces sites glycaniques de haute affinité pourrait également piéger la CsA et diminuer ainsi sa concentration.

La présence de récepteurs fonctionnels de la CyPB à la surface des cellules neuronales SH-SY5Y nous a amené à étudier les effets biologiques de la protéine sur ces cellules. Nous nous sommes intéressés tout particulièrement à trois processus cellulaires primordiaux que sont la prolifération, l'adhésion et la différenciation cellulaires.

### ➤ **La CyPB augmente la prolifération et l'adhésion des cellules neuronales**

Par incorporation de thymidine tritiée et analyse par cytofluorimétrie en flux, nous avons montré que la CyPB soluble double environ la prolifération des cellules SH-SY5Y. Un effet mitogène a déjà été décrit pour la CyPB sur des cellules embryonnaires de poulet (Caroni *et al.*, 1991). Cependant, les concentrations de protéine nécessaires à cet effet sont plus importantes que celles utilisés pour les facteurs mitogènes classiques, suggérant que la CyPB n'agisse pas comme un facteur de croissance proprement dit mais qu'elle exerce son effet de manière indirecte. Allant dans ce sens, l'effet mitogène de la CyPB n'est plus observé lorsque les cellules sont préalablement adhérees au substrat, indiquant que la protéine agit sur des processus cellulaires précoces en amont de la prolifération cellulaire et plus particulièrement sur l'adhésion des cellules. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons entrepris de déterminer les effets de la CyPB sur l'adhésion des cellules SH-SY5Y.

L'utilisation d'une microméthode d'adhésion cellulaire nous a permis de montrer que la CyPB augmente l'adhésion des cellules SH-SY5Y sur différents types de collagène et sur fibronectine. La CyPB n'agit pas comme une protéine de pontage entre les cellules et les substrats matriciels mais exerce ses effets en induisant un signal intracellulaire après interaction avec des sites de haute affinité. L'implication d'un récepteur fonctionnel de la CyPB dans les effets bénéfiques de la protéine est renforcée par le fait que la protéine n'a aucun effet sur la prolifération et l'adhésion des cellules CCF-STTG1 qui sont dépourvues d'un tel site. Dans une étude antérieure, nous avons montré que la CyPB augmente l'adhésion des plaquettes via l'induction d'un signal intracellulaire (Allain *et al.*, 1999). En effet,

l'interaction de la protéine avec ses récepteurs spécifiques plaquettaires induit un flux calcique extracellulaire et l'activation de kinases. Enfin, nous avons montré que les ions bivalents  $Mg^{2+}$  et  $Mn^{2+}$ , indispensables à l'activité des intégrines, sont nécessaires à l'effet de la CyPB et que l'addition d'anticorps anti-intégrines  $\beta 1$  inhibe l'activité de la protéine, démontrant l'implication des intégrines dans l'effet de la CyPB. De plus, le nombre de molécules d'intégrines présents à la surface des cellules ne change pas après traitement à la CyPB. La CyPB, en interagissant avec ses récepteurs fonctionnels, induit donc un signal intracellulaire qui renforce l'affinité des intégrines  $\beta 1$  pour ses substrats matriciels, résultant *in fine* en une augmentation de l'adhésion des cellules et, par conséquent, à une augmentation de la prolifération cellulaire.

### ➤ La CyPB facilite la migration des cellules embryonnaires de crête neurale

L'adhésion cellulaire joue un rôle crucial dans de nombreux processus biologiques et en particulier, dans la migration des cellules. La propriété de la CyPB à moduler l'adhésion des cellules neuronales nous a amené à étudier l'effet de la protéine sur la migration cellulaire. En collaboration avec Virginie Nepote et le Prof. Michel Simonneau de l'Unité Neurogénétique E9935 de l'INSERM à Paris, nous avons utilisé un modèle *in vitro* de migration de cellules de crête neurale d'embryon de souris. Ces cellules, précurseurs de la plupart des cellules du système nerveux, possèdent un puissant pouvoir de migration. Les tubes neuronaux, contenant les cellules de crête neurale, sont placés dans des puits recouverts de fibronectine, substrat le plus adéquat pour ces cellules, et immergés dans du milieu de culture contenant des concentrations croissantes de CyPB. Ce modèle nous a permis de montrer que la CyPB augmente la migration des cellules de crête neurale. Cet effet pourrait aisément s'expliquer par le fait que la CyPB augmente l'adhésion des cellules neuronales. Par ailleurs, la fibronectine interagit avec les intégrines via une séquence consensus RGDS. Cette séquence est également présente dans la CyPB, suggérant que la protéine puisse jouer le rôle de protéine matricielle supportant, et augmentant ainsi, l'adhésion et la migration des cellules. Lors de nos travaux de thèse, nous avons, en effet, observé que la CyPB adsorbée dans les puits permet une adhésion directe des cellules SH-SY5Y et ceci en fonction de la concentration de la protéine à l'instar des autres protéines matricielles. Au laboratoire, la CyPB a été caractérisée, pour la première fois, dans la matrice extracellulaire, confirmant son rôle de protéine matricielle (Allain, communication personnelle).

Pour approfondir l'étude, les transcrits de la CyPB ont été recherchés dans les différents stades embryonnaires. La CyPB est exprimée à tous les stades étudiés avec, néanmoins, des taux plus importants à E7, stade précédent la migration des cellules de crête neurale *in vivo*. Par ailleurs, la CyPB est également exprimée le long du chemin de migration de ces cellules c'est à dire dans les tubes neuronaux, les cellules de crête et dans les cellules cardiaques avec des taux importants dans les cellules de crête neurale. Enfin, la CyPB est sécrétée par les cellules de crête neurale lors de leur migration. L'ensemble de ces résultats montrent que la CyPB augmente la migration des cellules de crête neurale sur fibronectine, probablement en modulant l'adhésion des cellules et qu'elle agirait par un mécanisme autocrine.

La migration des cellules de crête neurale est finement régulée et implique un grand nombre de facteurs tels que des facteurs de croissance, des cytokines, des éléments de la matrice extracellulaire, des chimiokines ou encore des signaux intracellulaires. Par ailleurs, la force des adhésions est en relation directe avec la concentration de substrat et l'affinité des récepteurs. La CyPB agirait comme une protéine "facilitatrice" de la migration cellulaire. En effet, à l'instar des protéines impliquées dans la migration des cellules, la CyPB possède, outre son effet biologique sur la migration des cellules de crête neurale, une expression différentielle au niveau des différents stades embryonnaires et des régions impliquées dans le processus migratoire. Une protéine présentant ces caractéristiques a été décrite récemment par Tucker *et al.* (1999). Il s'agit de la thrombospondine-1 qui stimule également la migration des cellules de crête neurale *in vitro*.

### ➤ La CyPB agit de concert avec le NGF pour augmenter la croissance neuritique

L'effet de la CyPB sur la différenciation cellulaire, notamment la croissance neuritique, a été étudié sur une lignée cellulaire particulière qui constitue le modèle cellulaire le plus utilisé pour une telle étude: les cellules de phéochromocytomes de rat PC12. Seule, la CyPB n'a aucun effet sur la neuritogenèse. En revanche, en présence de 0,5 ng/mL de NGF, elle augmente la croissance des neurites des cellules PC12. L'effet stimulateur de la protéine est inhibé en présence de CsA, indiquant l'implication d'un site fonctionnel de la CyPB à la surface de ces cellules. L'utilisation de la CyPB radiomarquée a permis de caractériser deux types de sites de fixation: un site de haute affinité correspondant très probablement au récepteur fonctionnel et un site de basse affinité fortement représenté. Les paramètres de

fixation se rapprochent de ceux des sites de fixation caractérisés à la surface des cellules endothéliales et des cellules SH-SY5Y, confortant l'idée de la présence de récepteurs fonctionnels et de sites de type GAGs. Des expériences de compétition nous ont permis de montrer qu'il existe une coopération fonctionnelle entre ces deux types de sites: la CyPB doit d'abord se fixer aux sites de types GAGs avant d'interagir avec ses récepteurs fonctionnels. C'est la première fois que nous montrons une coopération entre les deux types de sites de fixation de la CyPB. Un tel phénomène de coopération entre un récepteur fonctionnel et un récepteur de type protéoglycane a déjà été montré pour le FGF: l'activité biologique du facteur nécessite sa présentation préalable par les sites GAGs aux récepteurs fonctionnels. Il est donc concevable de penser que la CyPB, pour exercer son activité, doit d'abord être présentée au récepteur fonctionnel par les sites GAGs. Il se peut également que les sites de type GAGs soient tellement importants à la surface des cellules, masquant ainsi les récepteurs fonctionnels, que la protéine, pour atteindre les sites protéiques, doit d'abord se fixer aux GAGs. Dans tous les cas, la faible affinité des sites de types GAGs permet à la CyPB de se déplacer facilement vers les sites fonctionnels. Confortant cette notion de coopération fonctionnelle, l'utilisation de mutants dépourvus de l'un des deux domaines de fixation aux sites a montré que les deux types de sites sont indispensables à l'effet de la CyPB. Enfin, nous avons montré que l'association CyPB/NGF induit une activation des protéines ERK1 et ERK2 de la voie des MAP kinases plus importante que celle induite par le NGF seul. La CyPB accroît donc la croissance neuritique des cellules PC12 en agissant en synergie avec le NGF, notamment en sur-activant la voie des MAP kinases ERK 1/2.

La CsA possède une activité neurotrophique pour les cellules PC12 en présence de 0,5 ng/mL de NGF (Steiner *et al.*, 1997). Seule, elle n'a aucun effet. D'après les auteurs, la CsA augmenterait la sensibilité des cellules au facteur de croissance. Dans notre étude, nous montrons pour la première fois qu'une immunophiline, en l'occurrence la CyPB, accroît la croissance neuritique des cellules PC12 en agissant en synergie avec le NGF. La CsA peut moduler l'expression et la sécrétion de certaines cyclophilines. Par ailleurs, la CyPB intracellulaire est recrutée, après activation cellulaire, près de la membrane cellulaire. Sur la base de ces données, nous pouvons émettre l'hypothèse que l'effet du médicament résulterait en fait de l'activité stimulatrice de la CyPB, recrutée en présence de CsA, sur la croissance neuritique. Le FK506 possède également des propriétés neurotrophiques et neurorégénératrices. Cependant, les modes d'action des immunosuppresseurs restent encore assez obscurs. Récemment, Gold (1999a) a montré que la FKBP52, et non la FKBP12, est

impliquée dans la croissance neuritique. Il semble donc que l'élucidation des mécanismes d'action des effets neuronaux des immunosuppresseurs passe par une meilleure compréhension des rôles biologiques des immunophilines.

### ➤ **La CyPB agit-elle comme un facteur pro-inflammatoire ?**

L'ensemble des résultats obtenus grâce aux lignées cellulaires établies, résumé dans la figure 35 p. 191, suggère que la CyPB puisse agir comme une molécule pro-inflammatoire. En effet, nous avons montré que la protéine est exprimée et sécrétée par les cellules microgliales après un stress oxydatif et libérée par les cellules astrocytaires en présence de CsA. De plus, la CyPB possède des effets stimulateurs sur l'adhésion, la prolifération et la différenciation des cellules neuronales.

Lors des processus inflammatoires observés dans les maladies neurodégénératives ou lors d'axotomie, les astrocytes et des cellules microgliales sont activés et libèrent diverses cytokines, facteurs de croissance comme le NGF et des protéines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$ . La CyPB possède de nombreuses propriétés inflammatoires qui sont, pour la plupart, communes aux chimiokines, des petites protéines basiques impliquées dans de nombreux processus inflammatoires tels que le recrutement des leucocytes, l'adhésion et la migration cellulaires (Baggiolini *et al.*, 1997). Les chimiokines inductibles sont produites lors de l'inflammation et leur production est induite par des cytokines pro-inflammatoires, les interférons et le TNF- $\alpha$ . Dans nos travaux, nous montrons que la CyPB est exprimée et sécrétée lors d'un stress oxydatif par les cellules microgliales et qu'elle augmente l'adhésion, la prolifération et la neuritogenèse des cellules neuronales. Lors de neuropathologies (maladies neurodégénératives, axotomies, attaques cérébrales), des processus inflammatoires s'installent et activent les cellules gliales. La CyPB, sécrétée en tant que protéine de l'inflammation, peut alors agir en synergie avec le NGF également sécrété dans ces conditions pour accroître la neuritogenèse mais également agir sur l'adhésion et la prolifération des neurones. L'ensemble de ces résultats suggèrent que la CyPB agirait comme un cofacteur pro-inflammatoire de la réponse neuro-immunitaire et jouerait un rôle important dans la régénération neuronale.



## ► Perspectives

Dans nos travaux de thèse, nous avons abordé plusieurs thèmes tels que l'adhésion, la prolifération, la migration et la différenciation cellulaires. De manière à approfondir nos connaissances concernant les effets stimulateurs de la CyPB sur ces phénomènes biologiques, il est important d'élucider les mécanismes d'action cellulaire et moléculaire de la CyPB par lesquels la protéine exerce ses effets.

👉 La CyPB est capable de moduler l'adhésion, la différenciation et la migration cellulaires. Cependant, les voies de transduction impliquées dans ces phénomènes restent très mal connues. Il est donc important d'élucider les différentes et principales voies intracellulaires (flux calcique, voies des MAP Kinases, protéines G) par lesquelles la CyPB exerce ses effets neurobiologiques: par exemple, par quels mécanismes intracellulaires, la CyPB augmente la migration des cellules embryonnaires ou module l'affinité des intégrines et sur quels types d'intégrines? Ou encore, quel est le degré d'implication de la voie des protéines ERKs dans l'effet de la CyPB sur la croissance neuritique ; participation d'autres voies MAPK telles la voie P38 ou JNK?

👉 Au laboratoire, il a été montré que la CyPB interagit avec des protéoglycannes. De par l'importance de ces molécules dans la matrice extracellulaire (MEC) cérébrale, il est intéressant de déterminer et de caractériser les interactions possibles entre la CyPB et les protéoglycannes cérébraux et l'implication de telles interactions dans les phénomènes d'adhésion, de migration et de différenciation cellulaires. Il sera également intéressant, par la suite, d'étudier l'effet de la CyPB sur des molécules spécifiques de la MEC cérébrale comme la tenascine.

👉 Afin de confirmer le rôle pro-inflammatoire de la CyPB dans le système nerveux et son implication dans les processus de régénération, il reste à étudier, dans un premier temps, le passage de la CyPB à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) dans des conditions inflammatoires: les maladies neurodégénératives et la neurotoxicité liée à la CsA sont caractérisées par des variations de la perméabilité de la BHE. Des cytokines pro-inflammatoires, notamment le TNF- $\alpha$ , semblent être impliqués dans les perturbations pathologiques de la BHE. Le modèle *in vitro* de BHE, utilisé par Carpentier *et al.* (1999b), exposé au TNF- $\alpha$  pourrait nous permettre de savoir si le passage de la CyPB à travers la BHE

est accru en conditions inflammatoires et conduit à une accumulation de la protéine dans le compartiment cérébral.

Au laboratoire, nous avons montré que la CyPB possède une activité chimio-attractante pour les lymphocytes T (Allain, communication personnelle). Lors des processus inflammatoires, les cellules microgliales sont rapidement recrutées, par divers facteurs, au site de l'inflammation. Etant donné que la CyPB possède de nombreuses caractéristiques communes aux cytokines, il faudra donc déterminer si la protéine peut agir en tant que molécule chimio-attractante vis-à-vis des cellules microgliales.

✎ Nos travaux de thèse concernant l'expression et la sécrétion de la CyPB ont été menés exclusivement sur des modèles cellulaires établis. Il est donc maintenant important de vérifier nos résultats dans des systèmes se rapprochant des conditions *in vivo*. L'utilisation de primocultures de cellules cérébrales et de modèles animaux présentant une dégénération neuronale ou traités par le MPTP ou la 6-OHDA, neurotoxines chimiques mimant les pathologies de la maladie de Parkinson, nous permettra d'étudier l'expression et la sécrétion de la CyPB *in vivo* dans des conditions neuropathologiques. Les travaux réalisés sur des coupes de cerveau d'animaux sains ou traités par les neurotoxines permettront, en particulier, de caractériser les cellules synthétisant *in situ* la CyPB et de déterminer d'éventuels changements dans l'expression et/ou la localisation de la protéine dans des conditions inflammatoires.

*Le système nerveux est un tissu unique dont nous ne faisons qu'entrevoir la complexité de fonctionnement. Sa formation et sa régénération, phénomènes complexes et finement régulés, impliquent de nombreux processus et acteurs cellulaires et moléculaires. Notre contribution à la compréhension et à l'appréciation de ces phénomènes s'est limitée à l'étude des effets neurobiologiques d'une protéine particulière, la CyPB, sur des lignées cellulaires d'origine cérébrale et des primocultures de cellules embryonnaires. Néanmoins, nous espérons que nos travaux ouvriront la voie à des recherches plus approfondies qui permettront de mettre en exergue les rôles intrinsèques de la CyPB dans les maladies neurodégénératives et dans le développement du système nerveux.*

- Abe K., Aoki M., Kawagoe J., Yoshida T., Hattori A., Kogure K. & Itoyama Y. (1995) Ischemic delayed neuronal death. A mitochondrial hypothesis. *Stroke* **26**, 1478-1489
- Abe K., Chu P.J., Ishihara A. & Saito H. (1996) Transforming growth factor- $\beta$ 1 promotes re-elongation of injured axons of cultured rat hippocampal neurons. *Brain Res.* **723**; 206-209
- Abraham R.T. (1998) Mammalian target of rapamycin: immunosuppressive drugs uncover a novel pathway of cytokine receptor signaling. *Curr. Opin Immunol.* **10**, 330-336
- Ackerson B., Rey O., Canon J. & Krogstad P. (1998) Cells with high cyclophilin A content support replication of human immunodeficiency virus type 1 Gag mutants with decreased ability to incorporate cyclophilin A. *J. Virol.* **72**, 303-308
- Ahn J., Murohy M., Kratowicz S., Wang A., Levine A.J. & George D.L. (1999) Down-regulation of the stathmin/Op18 and FKBP25 genes following p53 induction. *Oncogene* **18**, 5954-5958
- Aigner L. & Caroni P. (1993) Depletion of 43-kD growth-associated protein in primary sensory neurons leads to diminished formation and spreading of growth cones. *J. Cell Biol.* **123**, 417-429
- Aisen P.S. (1997) Inflammation and Alzheimer's disease: mechanisms and therapeutic strategies. *Gerontology* **43** : 143-149.
- Albensi B.C., Sullivan P.G., Thompson M.B., Scheff S.W. & Mattson M.P. (2000) Cyclosporin ameliorates traumatic brain injury-induced alterations of hippocampal synaptic plasticity. *Exp. Neurol.* **162**, 385-389
- Alexi T., Borlongan C.V., Faull R.L.M., Williams C.E., Clark R.G., Gluckman P.D. & Hughes P.E. (2000) Neuroprotective strategies for basal ganglia degeneration: Parkinson's and Huntington's diseases. *Progress Neurobiol.* **60**, 409-470
- Allain F., Denys A. & Spik G. (1994) Characterization of surface binding sites for cyclophilin B on a human tumor T-cell line. *J. Biol. Chem.* **269**, 16537-16540
- Allain F., Boutillon C., Mariller C. & Spik G. (1995) Selective assay for CyPA and CyPB in human blood using highly specific anti-peptide antibodies. *J. Immunol. Methods.* **178**, 113-120
- Allain F., Denys A. & Spik G. (1996) Cyclophilin B mediates cyclosporin A incorporation in human blood T-lymphocytes through the specific binding of complexed drug to the cell surface. *Biochem. J.* **317** , 565-570
- Allain F., Durieux S., Denys A., Carpentier M. & Spik G. (1999) Cyclophilin B binding to platelets supports calcium-dependent adhesion to collagen. *Blood.* **94**, 976-983
- Ammer H. & Schulz R. (1993) Alterations in the expression of G-proteins and regulation of adenylate cyclase in human neuroblastoma SH-SY5Y cells chronically exposed to low-efficacy mu-opioids. *Biochem. J.* **295**, 263-271
- Ammer H. & Schulz R. (1994) Retinoic acid-induced differentiation of human neuroblastoma SH-SY5Y cells is associated with changes in the abundance of G proteins. *J. Neurochem.* **62**, 1310-1318
- Anderson S.K., Gallinger S., Roder J., Frey J., Young H.A. & Ortaldo J.R. (1993) A cyclophilin-related protein involved in the function of natural killer cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **90**, 542-546
- Anderson W.R., Martella A., Drake Z.M., Hu S., Peterson P.K. & Chao C.C. (1995) Correlative transmission and scanning electron microscopy study of microglia activated by interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha in vitro. *Pathol. Res. Pract.* **191**, 1016-1022
- Andersson G., Pahlman S., Paroow V., Johansson I. & Hammerling U. (1994) Activation of the human NPY gene during neuroblastoma cell differentiation: induced transcriptional activities of AP-1 and AP-2. *Cell Growth Differ.* **5**, 27-36
- Andreeva L., Heads R. & Green C.J. (1999) Cyclophilins and their possible role in the stress response. *Int. J. Exp. Path.* **80**, 305-315
- Ankarcrona M., Dypbukt J.M., Orrenius S. & Nicotera P. (1996) Calcineurin and mitochondrial function in glutamate-induced neuronal cell death. *FEBS Lett.* **394**, 321-324
- Aoyama S., Katayama Y. & Terashi A. (1997) The effect of FK506, an immunosuppressant, on cerebral infarction volume in focal cerebral ischemia in rats. *J. Jpn Med. Sch.* **64**, 416-421

- Arakawa H., Nagase H., Hayashi N., Fujiwara T., Ogawa M., Shin S. & Nakamura Y. (1994) Molecular cloning and expression of a novel human gene that is highly homologous to human FK506-binding protein 12kDa (hFKBP-12) and characterization of two alternatively spliced transcripts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **200**, 836-843
- Araki T., Kato H., Shuto K. & Itoyama Y. (1998) Post-ischemic alterations in [<sup>3</sup>H]FK506 binding in the gerbil and rat brains. *Metabolic Brain Disease* **13**, 9-19
- Aramburu J., Rao A. & Klee C.B. (2000) Calcineurin: from structure to function. *Current Topic Cell. Reg.* **36**, 237-295
- Arber S., Krause K.H. & Caroni P. (1992) s-cyclophilin is retained intracellularly via a unique COOH-terminal sequence and colocalizes with the calcium storage protein calreticulin. *J. Cell. Biol.* **116**, 113-125
- Asai A., Qiu J.H., Narita Y., Chi S., Saito N., Shinoura N., Hamada H., Kuchino Y. & Kirino T. (1999) High level calcineurin activity predisposes neuronal cells to apoptosis. *J. Biol. Chem.* **274**, 34450-34458
- Asanuma M., Ogawa N., Nishibayashi S., Kondo Y. & Mori A. (1995) Effect of repeated injection of cyclosporin A on pentylenetetrazol-induced convulsion, and cyclophilin mRNA levels in rat brain. *Neurochem. Res.* **20**, 101-105
- Atanassov C.L., Muller S.D., Dumont S., Rebel G., Poindron P. & Seiler N. (1995) Effect of ammonia on endocytosis and cytokine production by immortalized human microglia and astroglia cells. *Neurochem. Int.* **27**, 417-424
- Attur M.G., Patel R., Thakker G., Vyas P., Levartovsky D., Patel P., Naqvi S., Raza R., Patel K., Abramson D., Bruno G., Abramson S.B. & Amin A.R. (2000) Differential anti-inflammatory effects of immunosuppressive drugs: cyclosporin, rapamycin and FK-506 on inducible nitric oxide synthase, nitric oxide, cyclooxygenase-2 and PGE2 production. *Inflamm. Res.* **49**, 20-26
- Azhderian E.M., Kolipaka J., Vives K. & Lorber M.I. (1993) Nucleus associated FK 506 binding proteins with potential relevance to FK 506 immunosuppression. *Transplant. Proc.* **25**, 662-664
- Bächinger H.P. (1987) The influence of peptidyl-prolyl cis-trans isomerase on the in vitro folding of type III collagen. *J. Biol. Chem.* **262**, 17144-17148
- Baggiolini M., Dewald B. & Moser B. (1997) Human chemokines: an update. *Annu. Rev. Immunol.* **15**, 675-705
- Baker E.K., Colley N.J. & Zuker C.S. (1994) The cyclophilin homolog NinaA functions as a chaperone, forming a stable complex in vivo with its protein target rhodopsin. *EMBO J.* **13**, 4886-4895
- Bang H., Muller W., Hans M., Brune K. & Swandulla D. (1995) Activation of Ca<sup>2+</sup> signaling in neutrophils by the mast cell-released immunophilin FKBP12. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **92**, 3435-3438
- Barent R.L., Nair S.C., Carr D.C., Ruan Y., Rimerman R.A., Fulton J., Zhang Y. & Smith D.F. (1998) Analysis of FKBP51/FKBP52 chimeras and mutants for Hsp90 binding and association with progesterone receptor complexes. *Mol. Endocrinol.* **12**, 342-354
- Barletta E., Mugnai G. & Ruggieri S. (1997) Inverse relationship between invasiveness and differentiative capacity in different human neuroblastoma cell lines. *Int. J. Cancer* **70**, 556-560
- Barna B.P., Chou S.M., Jacobs B., Ransohoff R.M., Hahn J.F. & Bay J.W. (1985) Enhanced DNA synthesis of human glial cells exposed to human leukocyte products. *J. Neuroimmunol.* **10**, 151-158
- Bartz S., Hohenwarter R.E., Hu M.K., Rich D.H., & Malkovsky M. (1995) Inhibition of human immunodeficiency virus replication by nonimmunosuppressive analogs of CsA. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **92**, 5381-5385
- Battistin L., Scarlato G., Caraceni T. & Ruggieri S. (1996) Parkinson's disease. *Adv. Neurol.* **69**, 177-194
- Baughman G., Wiederrecht G.J., Campbell N.F., Martin M.M. & Bourgeois S. (1995) FKBP51, a novel T-cell-specific immunophilin capable of calcineurin inhibition. *Mol. Cell. Biol.* **15**, 4395-4402

- Bavetta S., Hamlyn P.J., Burnstock G., Lieberman A.R. & Anderson P.N. (1999) The effects of FK506 on dorsal column axons following spinal cord injury in adult rats : Neuroprotection and local regeneration. *Exp. Neurol.* **158**, 382-393
- Begley D.J., Squires L.K., Zlokovic B.V., Mitrovic D.M., Hugues C.C., Revest P.A. & Greenwood J. (1990) Permeability of the blood-brain barrier to the immunosuppressive cyclic peptide cyclosporin A. *J. Neurochem.* **55**, 1222-1230
- Bennett P.C., Singaretnam L.G., Zhao W.Q., Lawen A. & Ng K.T. (1998) Peptidyl-prolyl-cis/trans-isomerase activity may be necessary for memory formation. *FEBS Lett.* **431**, 386-390
- Benowitz L.I. & Routtenberg A. (1997) GAP-43 : an intrinsic determinant of neuronal development and plasticity. *Trends Neurosci.* **20**, 84-91
- Bergsma D.J., Eder C., Gross M., Kersten H., Sylvester D., Appelbaum E., Cusimano D., Livi G.P., McLaughlin M.M., Kasyan K. Porter T.G., Silverman C., Dunnington D., Hand A., Prichett W.P., Bossard M.J., Brandt M. & Levy M.A. (1991) The cyclophilin multigene family of peptidyl-prolyl isomerases. Characterization of three separate human isoforms. *J. Biol. Chem.* **266**, 23204-23214
- Berman S.B. & Hastings T.G. (1999) Dopamine oxidation alters mitochondrial respiration and induces permeability transition in brain mitochondria : implication for Parkinson's disease. *J. Neurochem.* **73**, 1127-1137
- Bermingham N.A., Rauf S., Katsanis N., Martin J.E., Hunter A.J. & Fisher E.M. (1998) The immunophilin FKBP4 (FKBP52/FKBP59) maps to the distal short arm of human chromosome 12. *Mamm. Genome.* **9**, 268
- Bernareggi A. & Rowland M. (1991) Physiologic modeling of cyclosporin kinetics in rat and man. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* **19**, 21-50
- Biedler J.L., Helson L. & Spengler B.A. (1973) Morphology and growth tumorigenicity, and cytogenetics of human neuroblastoma cells in continuous culture. *Cancer Res.* **33**, 2643-2652
- Biedler J.L., Tarlov S.R., Schachner M. & Freedman L.S. (1978) Multiple neurotransmitter synthesis by human neuroblastoma cell lines and clones. *Cancer Res.* **38**, 3751, 3757
- Bierer B.E., Somers P.K., Wandless T.J., Burakoff S.J. & Schreiber S.L. (1990) Probing immunosuppressant action with a nonnatural immunophilin ligand. *Science* **250**, 556-559
- Bierer B.E. (1994) Cyclosporin A, FK506, and rapamycin: binding to immunophilins and biological action. *Chem. Immunol.* **59**, 128-155
- Bignami A., Eng L.F., Dahl D. & Uyeda C.T. (1972) Localization of glial fibrillary acidic protein in astrocytes by immunofluorescence. *Brain Res.* **43**, 429-435
- Billich A., Winkler G., Aschauer H., Rot A. & Peichl P. (1997) Presence of cyclophilin A in synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. *J. Exp. Med.* **185**, 975-980
- Bladen C. & Vincent S.R. (1994) Characterization and localization of [<sup>3</sup>H]cyclosporin A binding sites in rat brain. *NeuroReport* **5**, 1386-1388
- Blinzinger K. & Kreutzberg G. (1968) Displacement of synaptic terminals from regenerating motoneurons by microglial cells. *Z Zellforsch* **85**, 145-157
- Bochelen D., Rudin M. & Sauter A. (1999) Calcineurin inhibitors FK506 and SDZ ASM 981 alleviate the outcome of focal cerebral ischemic/reperfusion injury. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **288**, 653-659
- Bonni A., Brunnet A., West A.E., Datta S.R., Takasu M.A. & Greenberg M.E. (1999) Cell survival promoted by the Ras-MAPK signaling pathway by transcription-dependent and -independent mechanisms. *Science* **286**, 1358-1362
- Bono F., Lamarche I., Bornaia J., Savi P., Della Valle G. & Herbert J.M. (1999) Nerve growth factor (NGF) exerts its pro-apoptotic effect via the p75NTR receptor in a cell cycle-dependent manner. *FEBS Lett.* **457**, 93-97
- Borel J.F., Feurer C., Gubler H.U. & Stähelin H. (1976) Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents and Actions* **6**, 468-475.

- Borlongan C.V., Freeman T.B., Hauser R.A., Cahill D.W. & Sanberg P.R. (1996) Cyclosporin-A increases locomotor activity in rats with 6-hydroxydopamine-induced hemiparkinsonism : relevance to neural transplantation. *Surg. Neurol.* **46**, 384-388
- Borlongan C.V., Stahl C.E., Keep M.F., Elmer E. & Watanabe S. (2000) Cyclosporin-A enhances choline acetyltransferase immunoreactivity in the septal region of adult rats. *Neurosci. Lett.* **279**, 73-76
- Bornstein M.B. (1958) Reconstituted rat tail collagen used as substrate for time tissue cultures on coverslips in Maximow slides and roller tubes. *Lab. Invest.* **7**, 134-139
- Bouldin T.W., Earnhardt T.S. & Goines N.D. (1991) Restoration of blood-nerve barrier in neuropathy is associated with axonal regeneration and remyelination. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **50**, 719-728
- Braak H. & Braak E. (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* **82** : 239-259.
- Braaten D., Wellington S., Warburton D. & Luban J. (1996a) Assignment of cyclophilin A (PPIA) to human chromosome band 7p13by in situ hybridization. *Cytogenet. Cell. Genet.* **74**, 262
- Braaten D., Franke E.K. & Luban J. (1996b) Cyclophilin A is required for an early step in the life cycle of human immunodeficiency virus type 1 before the initiation of reverse transcription. *J. Virol.* **70**, 3551-3560
- Braaten D, Ansari H, & Luban J. (1997) The hydrophobic pocket of cyclophilin is the binding site for the human immunodeficiency virus type 1 Gag polyprotein. *J. Virol.* **71**, 2107-2113
- Bram R.J., Hung D.T., Martin P.K., Schreiber S.L. & Crabtree G.R. (1993) Identification of the immunophilins capable of mediating inhibition of signal transduction by cyclosporin A and FK506: roles of calcineurin binding and cellular location. *Mol. Cell. Biol.* **13**, 4760-4769
- Bram R.J. & Crabtree G.R. (1994) Calcium signaling in T cells stimulated by a cyclophilin B-binding protein. *Nature* **371**, 355-358
- Bram R.J. (1996) Isolation of a cDNA encoding the chicken homologue of the human calcium-modulating cyclophilin ligand. *Gene* **174**, 307-309
- Bram R.J., Valentine V., Shapiro D.N., Jenkins N.A., Gilbert D.J. & Copeland N.G. (1996) The gene for calcium-modulating cyclophilin ligand (CAMLG) is located on human chromosome 5q23 and a syntenic region of mouse chromosome 13. *Genomics* **31**, 257-260
- Bredt D.S., Ferris C.D. & Snyder S.H. (1992) Nitric oxide synthase regulatory sites. Phosphorylation by cyclic AMP-dependent protein kinase, protein kinase C, and calcium/calmodulin protein kinase : identification of flavin and calmodulin binding sites. *J. Biol. Chem.* **267**, 10976-10981
- Brillantes A.B., Ondrias K., Scott A., Kobrinisky E., Ondriasova E., Moschella M.C., Jayaraman T., Landers M., Ehrlich B.E. & Marks A.R. (1994) Stabilization of calcium release channel (ryanodine receptor) function by FK506-binding protein. *Cell* **77**, 513-523
- Bristow R., Byrne J., Squirell J., Trencher H., Carter T., Rodgers B., Saman E. & Duncan J. (1999) Human cyclophilin has a significantly higher affinity for HIV-1 recombinant p55 than p24. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* **20**, 334-336
- Bronner-Fraser M. (1993) Mechanisms of neural crest cell migration. *BioEssays* **15**, 221-230
- Bronster D.J., Chodoff L., Yonover P. & Sheiner P.A. (1999) Cyclosporine levels in cerebrospinal fluid after liver transplantation. *Transplantation* **68**, 1410-1431
- Buffo A., Holtmaat A.J., Verbeek J.S., Oberdick J., Oestreicher A.B., Gispen W.H., Verhaagen J., Rossi F. & Strata P. (1997) Targeted overexpression of the neurite growth-associated protein B-50/GAP-43 in cerebellar Pukinje cells induces sprouting after axotomy but not axon regeneration into growth-permissive transplants. *J. Neurosci.* **17**, 8778-8791
- Bultynck G., Missiaen L., Callewaert G., Parys J.B. & De Smedt H. (1999) Do inositol 1, 4, 5-triphosphate receptors function as multiprotein complexes? *Current Topic Biochem. Res.* **1**, 193-204
- Burkhard P., Taylor P. & Walkinshaw M.D. (2000) X-ray structures of small ligand-FKBP complexes provide an estimate for hydrophobic interaction energies. *J. Mol. Biol.* **295**, 953-962

- Bush K.T., Hendrikson B.A., & Nigam S.K. (1994) Induction of the FK506-binding protein, FKBP13, under conditions which misfold protein in the endoplasmic reticulum. *Biochem. J.* **303**, 705-708
- Butcher S.P., Henshall D.C., Teramura Y., Iwasaki K. & Sharkey J. (1997) Neuroprotective action of FK506 in experimental stroke : in vivo evidence against an antiexcitotoxic mechanism. *J. Neurosci.* **17**, 6939-3946
- Buttini M., Limonta S., Luyten M. & Boddeke H. (1995) Distribution of calcineurin A isoenzyme mRNA in rat thymus and kidney. *Histochem. J.* **27**, 291-299
- Callebaut I., Renoir J.M., Lebeau M.C., Massol N., Burny A., Baulieu E.E. & Mornon J.P. (1992) An immunophilin that binds M(r) 90,000 heat shock protein: main structural features of a mammalian p59 protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **89**, 6270-6274
- Cameron A.M., Steiner J.P., Sabatini D.M., Kaplin A.I., Walensky L.D. & Snyder S.H. (1995a) Immunophilin FK506 binding protein associated with inositol 1,4,5- trisphosphate receptor modulates calcium flux. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **92**, 1784-1788
- Cameron A.M., Steiner J.P., Roskams A.J., Ali S.M., Ronnett G.V. & Snyder S.H. (1995b) Calcineurin associated with the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor- FKBP12 complex modulates Ca<sup>2+</sup> flux. *Cell* **83**, 463-472
- Campbell G., Holt J.K., Shotton H.R., Anderson P.N., Bavetta S. & Lieberman A.R. (1999) Spontaneous axonal regeneration after optic nerve injury in adult rat. *Neuroport.* **10**, 3955-3960
- Caroni P., Rothenfluh A., McGlynn E. & Schneider C. (1991) S-cyclophilin. New member of the cyclophilin family associated with the secretory pathway. *J. Biol. Chem.* **266**, 10739-10742
- Carpentier M., Allain F., Haendler B., Denys A., Mariller C., Benaïssa M. & Spik G. (1999a) Two distinct regions of cyclophilin B are involved in the recognition of a functional receptor and of glycosaminoglycans on T lymphocytes *J. Biol. Chem.* **274**, 10990-10998
- Carpentier M., Descamps L., Allain F., Denys A., Durieux S., Kieda C., Cecchelli R. and Spik G. (1999b) Receptor-mediated transcytosis of cyclophilin B through the blood-brain barrier. *J. Neurochem.* **73**, 260-270
- Carpentier M., Allain F., Haendler B., Slomianny M.C. & Spik G. (2000) Delineation of the calcineurin-interacting region of cyclophilin B. *Protein Science* **9**, 2386-2393
- Carreau A., Gueugnon J., Benavides J. & Vigé X. (1997) Comparative effects of FK506, rapamycin and cyclosporin A, on the *in vitro* differentiation of dorsal root ganglia explants and septal cholinergic neurons. *Neuropharmacology* **36**, 1755-1762
- Carrello A., Ingley E., Minchin R.F., Tsai S., & Ratajczak T. (1999) The common tetrapeptide repeat acceptor site for steroid receptor-associated immunophilins and Hsp is located in the dimerization domain of hsp90. *J. Biol. Chem.* **274**, 2682-2689
- Castilho R.F., Hansson O. & Brundin P. (2000) FK506 and cyclosporin A enhance the survival of cultured and grafted rat embryonic dopamine neurons. *Exp. Neurol.* **164**, 94-101
- Celis J.E., Dejgaard K., Madsen P., Leffers H., Gesser B., Honore B., Rasmussen H.H., Olsen E., Lauridsen J.B., Ratz G., Mouritzen S., Basse B., Hellerup M., Celis A., Puype M., Van Damne J., & Vandekerckhove J. (1991) The MRC-5 human embryonal lung fibroblast two-dimensional gel cellular protein database : quantitative identification of polypeptides whose relative abundance differs between quiescent, proliferating and SV40 transformed cells. *Electrophoresis* **11**, 1072-1113
- Chambers C.A., Gallinger S., Anderson S.K., Giardina S., Ortaldo J.R., Hozumi N. & Roder J. (1994) Expression of the NK-TR gene is required for NK-like activity in human T cells. *J. Immunol.* **152**, 2669-2674
- Chambraud B., Rouviere-Fourmy N., Radanyi C., Hsiao K., Peattie D.A., Livingston D.J. & Baulieu E.E. (1993) Overexpression of p59-HBI (FKBP59), full length and domains, and characterization of PPlase activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **196**, 160-166
- Chambraud B., Radanyi C., Camonis J.H., Rajkowski K., Schumacher M. & Naulieu E.E. (1999) Immunophilins, Refsum disease, and lipus nephritis : The peroxisomal enzyme phytanoyl-CoA  $\alpha$ -hydroxylase is a new FKBP-associated protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **96**, 2104-2109

- Chang H.Y., Takei K., Sydor A.M., Born T.L., Rusnak F., & Jay D.G. (1995) Asymmetric retraction of growth cone filipodia following focal inactivation of calcineurin. *Nature (London)* **376**, 686-690
- Chang M.J., Kinnunen P., Hawker J., Brand T. & Schneider M.D. (1996) FKBP12 recognition is dispensable for signal generation by type I transforming growth factor- $\beta$  receptors. *J. Biol. Chem.* **271**, 22942-22944
- Chen Y.G., Liu F. & Massague J. (1997) Mechanism of TGF $\beta$  receptor inhibition by FKBP12. *EMBO J.* **16**, 3866-3876
- Choi D.W. (1992) Bench to bedside : the glutamate connection. *Science* **258**, 241-245
- Choi D.W. (1988) Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* **1**, 623-634
- Choi E.S., Rettig W.J., Wayner E.A., Srour M.L. & Clegg D.O. (1994) Functional identification of integrin laminin receptors that mediate process outgrowth by human SY5Y neuroblastoma cells. *J. Neurosci. Res.* **37**, 475-488
- Choi J. Chen J. Schreiber S.L. & Clardy J. (1996) Structure of the FKBP12-rapamycin complex interacting with the binding domain of human FRAP. *Science* **273**, 239-242
- Chung E., Dvorozniak M.T., Van Woert M.H. & Li H.C. (1989) Regional distribution of calcium/calmodulin-dependent phosphatase activity of calcineurin in rat brain. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* **64**, 357-371
- Ciccarone V., Spengler B.A., Meyers M.B., Biedler J.L. & Ross R.A. (1989) Phenotypic diversification in human neuroblastoma cells: expression of distinct neural crest lineages. *Cancer Res.* **49**, 219-225
- Cilio M.R., Danhaive O., Gadisseux J.F., Otte J.B. & Sokal E.M. (1993) Unusual cyclosporin-related neurological complications in recipients of liver transplants. *Arch. Dis. Child.* **68**, 405
- Cobb M.H. & Goldsmith E.J. (1995) How MAP kinases are regulated. *J. Biol. Chem.* **270**, 14843-14846
- Colgan J., Yuan H.E., Franke E.K. & Luban J. (1996) Binding of the human immunodeficiency virus type 1 Gag polyprotein to cyclophilin A is mediated by the central region of capsid and requires Gag dimerization. *J. Virol.* **70**, 4299-4310
- Colgan J., Asmal M. & Luban J. (2000) Isolation, characterization and targeted disruption of mouse ppia: cyclophilins a is not essential for mammalian cell viability. *Genomics* **68**, 167-178
- Colley N.J., Baker E.K., Stamnes M.A. & Zuker C.S. (1991) The cyclophilin homolog ninaA is required in the secretory pathway. *Cell* **67**, 255-263.
- Colton C.A., & Gilbert D.L. (1993) Microglia, an in vivo source of reactive oxygen species in the brain. *Adv. Neurol.* **59**, 321-326
- Connern C.P. & Halestrap A.P. (1992) Purification and N-terminal sequencing of peptidyl-prolyl cis-trans-isomerase from rat liver mitochondrial matrix reveals the existence of a distinct mitochondrial cyclophilin. *Biochem. J.* **284**, 381-385
- Connern C.P. & Halestrap A.P. (1994) Recruitment of mitochondrial cyclophilin to the mitochondrial inner membrane under conditions of oxidative stress that enhance the opening of a calcium-sensitive non-specific channel. *Biochem. J.* **302**, 321-324
- Coss M.C., Winterstein D., Sowder R. & Simek S.L. (1995) Molecular cloning, DNA sequence analysis, and biochemical characterization of a novel 65-kDa FK506-binding protein (FKBP65). *J. Biol. Chem.* **270**, 29336-29341
- Coss M.C., Stephens R.M., Morrison D.K., Winterstein D., Smith L.M. & Simek S.L. (1998) The immunophilin FKBP65 forms an association with the serine/threonine kinase c-Raf-1. *Cell. Growth. Differ.* **9**, 41-48
- Costantini L.C., Chaturvedi P., Armistead D.M., McCaffrey P.G., Deacon T.W. & Isacson O. (1998) A novel immunophilin ligand: Distinct branching effects on dopaminergic neurons in culture and neurotrophic actions after oral administration in an animal model of Parkinson's disease. *Neurobiol. Disease* **5**, 97-106
- Costantini L.C. & Isacson O. (2000) Immunophilin ligand and GDNF enhance neurite branching or elongation from developing dopamine neurons in culture. *Exp. Neurol.* **164**, 60-70



- Crompton M., Ellinger H. & Costi A. (1988) Inhibition by cyclosporin A of a Ca<sup>2+</sup>-dependent pore in heart mitochondria activated by inorganic phosphate and oxidative stress. *Biochem. J.* **255**, 357-260
- Crompton M., Virji S. & Ward J.M. (1998) Cyclophilin-D binds strongly to complexes of the voltage-dependent anion channel and the adenine nucleotide translocase to form the permeability transition pore. *Eur. J. Biochem.* **258**, 729-735
- Crompton M. (1999) The mitochondrial permeability transition pore and its role in cell death. *Biochem. J.* **341**, 233-249
- Cross A.K. & Woodroffe M.N. (1999a) Chemokines induce migration and changes in actin polymerisation in adult rat brain microglia and a human fetal microglial cell line in vitro. *J. Neurosci. Res.* **55**, 17-23
- Cross A.K. & Woodroffe M.N. (1999b) Chemokine modulation of matrix metalloproteinase and TIMP production in adult rat brain microglia and a human microglial cell line in vitro. *Glia* **28**, 183-189
- Cunningham E.B. (1999) An inositolphosphate-binding immunophilin, IPBP12. *Blood* **94**, 2778-2789
- Czar M.J., Owens-Grillo J.K., Yem A.W., Leach K.L., Deibel Mr J.R., Welsh M.J. & Pratt W.B. (1994) The hsp56 immunophilin component of untransformed steroid receptor complexes is localized both to microtubules in the cytoplasm and to the same nonrandom regions within the nucleus as the steroid receptor. *Mol. Endocrinol.* **8**, 1731-1741
- Czar M.J., Lyons R.H., Welsh M.J., Renoir J.M. & Pratt W.B. (1995) Evidence that the FK506-binding immunophilin heat shock protein 56 is required for trafficking of the glucocorticoid receptor from the cytoplasm to the nucleus. *Mol. Endocrinol.* **9**, 1549-1560
- Danielson P.E., Forss-Peter S., Brow M.A., Calavetta L., Douglass J., Milner R.J. & Sutcliffe J.G. (1988) p1B15 : A cDNA clone of the rat mRNA encoding cyclophilin. *DNA* **7** (4), 261-267
- Danovitch G.M. (1999) Choice of immunosuppressive drugs and individualization of immunosuppressive therapy for kidney transplant patients. *Transplant Proc.* **31**, 2S-6S
- Davis E.C., Broekelmann T.J., Ozawa Y. & Mecham R.P. (1998) Identification of tropoelastin as a ligand for the 65-kD FK506-binding protein, FKBP65, in the secretory pathway. *J. Cell. Biol.* **140**, 295-303
- Davis J.M., Boswell B.A. & Bachinger H.P. (1989) Thermal stability and folding of type IV procollagen and effect of peptidyl-prolyl cis-trans-isomerase on the folding of the triple helix. *J. Biol. Chem.* **264**, 8956-8962
- Davis T.R., Tabatabai L., Bruns K., Hamilton R.T. & Nilsen-Hamilton M. (1991) Basic fibroblast growth factor induces 3T3 fibroblasts to synthesize and secrete a cyclophilin-like protein and beta 2-microglobulin. *Biochim Biophys Acta* **1095**, 145-152
- Dawson T.M., Steiner J.P., Dawson V.L., Dinerman J.L., Uhl G.R. & Snyder S.H. (1993) Immunosuppressant FK506 enhances phosphorylation of nitric oxide synthase and protects against glutamate neurotoxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **90**, 9808-9812
- Dawson T.M., Steiner J.P., Lyons W.E., Fotuhi M., Blue M. & Snyder S.H. (1994) The immunophilins, FK506 binding protein and cyclophilin, are discretely localized in the brain: Relationship to calcineurin. *Neurosci.* **62**, 569-580
- Dawson V.L., Dawson T.M., London E.D., Bredt D.S. & Snyder S.H. (1991) Nitric oxide mediates glutamate neurotoxicity in primary cortical cultures. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **88**, 6368-6471
- Dawson V.L., Kizushi V.M., Huang P.L., Snyder S.H. & Dawson T.M. (1996) Resistance to neurotoxicity in cortical cultures from neuronal nitric oxide synthase-deficient mice. *J. Neurosci.* **16**, 2479-2487
- De Gannes F.M., Merle M. Canioni P. & Voisin P.J. (1998) Metabolic and cellular characterizations of immortalized human microglial cells under heat stress. *Neurochem. Int.* **33**, 61-73
- De Mattos-Dutra A., De Freitas M. & Pessoa-Pureur R. (1998) Calcineurin dephosphorylates neurofilament subunit NF-M and  $\beta$ -tubulin of the cytoskeletal fraction from rat cerebellum. *Med. Sci. Res.* **26**, 111-113
- DeCamilli P., & Takei K. (1996) Molecular mechanisms in synaptic vesicle endocytosis and recycling. *Neuron* **16**, 481-486
- Dedhar S. & Hannigan G.E. (1996) Integrin cytoplasmic interactions and bi-directional transmembrane signaling. *Trends Cell Biol.* **8**, 657-669

- Delacourte A. (1990) General and dramatic glial reaction in Alzheimer brains. *Neurology* **40** : 33-37.
- Denys A., Allain F., Foxwell B. & Spik G. (1997) Distribution of cyclophilin B-binding sites in the subsets of human peripheral blood lymphocytes. *Immunology* **91**, 609-617
- Denys A., Allain F., Carpentier M. & Spik G. (1998a) Involvement of two classes of binding sites in the interactions of cyclophilin B with peripheral blood T-lymphocytes. *Biochem. J.* **336**, 689-697.
- Denys A., Allain F., Masy E., Dessaint J.P. & Spik G. (1998b) Enhancing the effect of secreted cyclophilin B on immunosuppressive activity of cyclosporin. *Transplantation* **65**, 1076-1084
- Diamond J., Foerster A., Holmes M. & Coughlin M. (1992) Sensory nerves in adult rats regenerate and restore sensory function to the skin independently of endogenous NGF. *J. Neurosci.* **12**, 1467-1476
- DiLella A.G. & Craig R.J. (1991) Exon organization of the human FKBP-12 gene: correlation with structural and functional protein domains. *Biochemistry* **30**, 8512-8517
- DiLella A.G. (1991) Chromosomal assignment of the human immunophilin FKBP-12 gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **179**, 1427-1433
- DiLella A.G., Hawkins A., Craig R.J., Schreiber S.L. & Griffin C.A. (1992) Chromosomal band assignments of the genes encoding human FKBP12 and FKBP13. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **189**, 819-823
- Doolabh V.B. & Mackinnon S.E. (1999) FK-506 accelerates functional recovery following nerve grafting in a rat model. *Plast. Reconstr. Surg.* **103**, 1928-1936
- Dorfman T., Weimann A., Borsetti A., Walsh C.T. & Gottlinger H.G. (1997) Active-site residues of cyclophilin A are crucial for its incorporation into human immunodeficiency virus type 1 virions. *J. Virol.* **71**, 7110-7113
- Doyle V., Virji S. & Crompton M. (1999) Evidence that cyclophilin-A protects cells against oxidative stress. *Biochem. J.* **341**, 127-132
- Drake M., Friberg H., Boris-Möller F., Sakata K. & Wieloch T. (1996) The immunosuppressant FK506 ameliorates ischaemic damage in the rat brain. *Acta Physiol. Scand.* **158**, 155-159
- Dreher D., Vargas J.R., Hochstrasser D.F. & Junod A.F. (1995) Effects of oxidative stress and Ca<sup>2+</sup> agonists on molecular chaperones in human umbilical vein endothelial cells. *Electrophoresis* **16**, 1205-1214
- Drewes G., Mandelkow E.M., Baumann K., Goris J., Merlevede W., & Mandelkow E. (1993) Dephosphorylation of tau protein and Alzheimer paired helical filaments by calcineurin and phosphatase 2A. *FEBS Lett.* **336**, 425-432
- Drewes G., Mandelkow E.M., Baumann J., Goris J., Merlevede W. & Mandelkow E. (1993) Dephosphorylation of tau protein in Alzheimer paired helical filaments by calcineurin and phosphatase-2A. *FEBS Lett.* **336**, 425-432
- Dubernard J.-M., Owen E., Herzberg G., Lanzetta M., Martin X., Kapila H., Dawahra M. & Hakim N.S. (1999) Human hand allograft: report on first 6 months. *Lancet* **353**, 1315-1320
- Duchen M.R. (2000) Mitochondria and calcium: from cell signaling to cell death. *J. Physiol.* **529**, 57-68
- Dudek S. & Bear M.F. (1992) Homosynaptic long-term depression in area CA1 on hippocampus and effects of n-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **89**, 4363-4367
- Dutta S., Maity N.R. & Bhattacharyya D. (1997) Multiple unfolded states of UDP-galactose 4-epimerase from yeast *Kluyveromyces fragilis*. Involvement of proline cis-trans isomerization in reactivation. *Biochim. Biophys. Acta.* **1343**, 251-262
- Eddleston M. & Mucke L. (1993) Molecular profile of reactive astrocytes – implications for their roles in neurologic disease. *Neuroscience* **54**, 15-36
- Eikelenboom P. & Veerhuis R. (1999) The importance of inflammatory mechanisms for the development of Alzheimer's disease. *Exp. Gerontol.* **34**, 453-461
- Endrich M.M. & Gehring H. (1998) The V3 loop of human immunodeficiency virus type-1 envelope protein is a high-affinity ligand for immunophilins present in human blood. *Eur. J. Biochem.* **252**, 441-446

- Etzkorn F.A., Chang Z., Stolz L. & Walsh C.T. (1994) Cyclophilin residues that affect noncompetitive inhibition of the protein serine phosphatase activity of calcineurin by the cyclophilin-cyclosporin A complex. *Biochemistry* **33**, 2380-2388
- Fall C.P. & Bennett J.P. (1998) MPP<sup>+</sup> induced SH-SY5Y apoptosis is potentiated by cyclosporin A and inhibited by aristolochic acid. *Brain Res.* **811**, 143-146
- Ferreira A., Kincaid R. & Kosik K.S. (1993) Calcineurin is associated with the cytoskeleton of cultured neurons and has a role in the acquisition of polarity. *Mol. Biol. Cell.* **4**, 1225-1238
- Fienberg A.A., Hiroi N., Mermelstein P., Song W.J., Snyder G.L., Nishi A., Cheramy A., O'Callaghan J.P., Miller D., Cole D., Corbett R., Haile C., Cooper D., Onn S., Grace A.A., Ouimet C., White F.J., Hyman S.E., Surmeier D.J., Girault J-A., Nestler E. & Greengard P. (1998) DARPP-32: regulator of the efficacy of dopaminergic neurotransmission. *Science* **281**, 838-842
- Fischer G. & Bang H. (1985) The refolding of urea-denatured ribonuclease A is catalyzed by peptidylprolyl cis-trans isomerase. *Biochim. Biophys. Acta* **828**, 39-42
- Fischer G., Tradler T., Zarnt T. (1998) The mode of action of peptidyl prolyl cis/trans isomerase in vivo : binding vs. catalysis. *FEBS Lett.* **426**, 17-20
- Fischer G., Wittmann-Liebold B., Lang K., Kieffhaber T. & Schmid F.X. (1989) Cyclophilin and peptidylprolyl cis-trans isomerase are probably identical proteins. *Nature* **337**, 476-478
- Fiskum G. (2000) Mitochondrial participation in ischemic and traumatic neural cell death. *J. Neurotraum.* **17**, 843-855
- Folbergrova J., Li P.A., Ichino H., Smith M.L. & Siesjo B.K. (1997) Changes in the bioenergetic state of rat hippocampus during 2.5 min of ischemia and prevention of cell damage by cyclosporin A in hyperglycemic subjects. *Exp. Brain Res.* **114**, 44-50
- Franke E.K., Yuan H.E. & Luban J. (1994) Specific incorporation of cyclophilin A into HIV-1 virions. *Nature* **372**, 359-362
- Freeman E.E. & Grosskreutz C.L. (2000) The effects of FK506 on retinal ganglion cells after optic nerve crush. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **41**, 1111-1115
- Freskgard P.O., Bergenham N., Jonsson B.H., Svensson M. & Carlsson U. (1992) Isomerase and chaperons activity of prolyl isomerase in the folding of carbonic anhydrase. *Science* **258**, 467-468
- Fretz H., Albers M.A., Galat A., Standaert R.F., Lane W.S., Burakoff S.J., Bierer B.E. & Schreiber S.L. (1991) Rapamycin and FK506 binding proteins. *Am. Chem. Soc.* **113**, 1409-1410
- Friberg H., Ferrand-Drake M., Bengtsson F., Halestrap A.P. & Wieloch T. (1998) Cyclosporin A, but not FK506, protects mitochondria and neurons against hypoglycaemic damage and implicates the mitochondrial permeability transition in cell death. *J. Neurosci.* **18**, 5151-5159
- Friedman J. & Weissman I. (1991) Two cytoplasmic candidates for immunophilin action are revealed by affinity for a new cyclophilin: one in the presence and one in the absence of CsA. *Cell* **66**, 799-806
- Friedman J., Trahey M. & Weissman I. (1993) Cloning and characterization of cyclophilin C-associated protein: a candidate natural cellular ligand for cyclophilin C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **90**, 6815-6819
- Fruman D.A., Klee C.B., Bierer B.E. & Burakoff S.J. (1992) Calcineurin phosphatase activity in T lymphocytes is inhibited by FK 506 and cyclosporin A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **89**, 3686-3690
- Fukuda K., Tanigawa Y., Fujii G., Yasugi S. & Hirohashi S. (1998) cFKBP/SMAP; a novel molecule involves in the regulation of smooth muscle differentiation. *Development* **125**, 3535-3542
- Gaido M. & Cidlowski J. (1991) Identification, purification and characterization of a calcium-dependent endonuclease (NUC 18) from apoptotic rat thymocytes. *J. Biol. Chem.* **266**, 18580-18585
- Galat A., Lane W.S., Standaert R.F. & Schreiber S.L. (1992) A rapamycin-selective 25-kDa immunophilin. *Biochemistry* **31**, 2427-2434
- Galat A. (1993) Peptidylproline cis-trans-isomerases: immunophilins. *Eur. J. Biochem.* **216**, 689-707
- Galat A. & Bouet F. (1994) Cyclophilin-B is an abundant protein whose conformation is similar to cyclophilin-A. *FEBS Lett.* **347**, 31-36

- Galat A. & Metcalfe S.M. (1995) Peptidylproline cis/trans isomerases. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **63**, 67-118
- Galat A. & Rivière S. (1998) Peptidyl-prolyl cis/trans isomerases. *Oxford University Press*, , first Ed., Department of Human Anatomy and Cell Biology, University of Liverpool, Liverpool, UK
- Galat A. (1999) Variations of sequences and amino acid compositions of proteins that sustain their biological functions: an analysis of the cyclophilin family of proteins. *Arch. Biochem. Biophys.* **371**, 149-162
- Galat A. (2000) Sequence diversification of the FK506-binding proteins in several different genomes. *Eur. J. Biochem.* **267**, 4945-4959
- Garver T.D., Oyler G.A., Harris K.A., Polavarapu R.G., Damuni Z., Lehman R.A.W., & Bullingsley M.L. (1995) Tau phosphorylation in brain slices : pharmacological evidence for convergent effects of protein phosphatases on tau and mitogen-activated protein kinase. *Mol. Pharmacol.* **47**, 745-756
- Garver T.D., Kincaid R.L., Conn R.A. & Billingsley M.L. (1999) Reduction of calcineurin activity in brain by antisense oligonucleotides leads to persistent phosphorylation of  $\tau$  protein at Thr181 and Thr231. *Molecular Pharmacology* **4**, 632-641
- Gasc J.M., Renoir J.M., Faber L.E., Delahaye F. & Baulieu E.E. (1990) Nuclear localisation, of the two steroid receptor-associated proteins, hsp90 and p59. *Exp. Cell. Res.* **186**, 362-367
- Gehrman J., Matsumoto Y. & Kreutzberg G W. (1995) Microglia : intrinsic immunoeffector cell of the brain. *Brain Res. Rev.* **20**, 269-287
- Giancotti F.G. (1997) Integrin signaling: specificity and control of cell survival and cell cycle progression. *Curr. Opin. Cell Biol.* **9**, 691-700
- Giardina S.L., Coffman J.D., Young H.A., Potter S.J., Frey J.L., Ortaldo J.R., & Anderson S.K. (1996) Association of the expression of an SR-cyclophilin with myeloid cell differentiation. *Blood* **87**, 2269-2274
- Gijtenbeek J.M.M., van den Bent M.J. & Vecht Ch.J. (1999) Cyclosporine neurotoxicity : a review. *J. Neurol.* **246**, 339-346
- Glenner G.G. & Wong C.W. (1984) Alzheimer's disease : initial report of the purification and characterization of a novel cerebro-vascular amyloid protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **120**: 885-890.
- Gogarten W., Van Aken H., Moskopp D., Ross N., Schleef J., Marcus M. & Meyer J. (1998) A case of severe cerebral trauma in a patient under chronic treatment with cyclosporine A. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* **10**, 101-105
- Gold B.G., Storm-Dickerson T., Austin D.R. & Kotoh K. (1993) FK506, an immunosuppressant, increases functional recovery and axonal regeneration in the rat following awotomy of the sciatic nerve. *Soc. Neurosci. Abstr.* **19**, 1316
- Gold B.G., Storm-Dickerson T. & Austin D.R. (1994) The immunosuppressant FK506 increases functional recovery and nerve regeneration following peripheral injury. *Restor. Neurol. Neurosc.* **6**, 287-296
- Gold B.G., Katoh K. & Storm-Dickerson T. (1995) The immunosuppressant FK506 increases the rate of axonal regeneration in rat sciatic nerve. *J. Neurosci.* **15**, 7509-7516
- Gold B.G., Zeleny-Pooley M., Wang M.S., Chaturvedi P, & Armistead D.M. (1997) A nonimmunosuppressant FKBP-12 ligand increases nerve regeneration. *Exp. Neurobio.* **147**, 269-278
- Gold B.G. (1997a) FK506 and the role of immunophilins in nerve regeneration. *Molec. Neurobiol.* **15**, 285-306
- Gold B.G. (1997b) Axonal regeneration of sensory neurons is delayed by continuous intrathecal infusion of nerve growth factor. *Neurosci.* **76**, 1153-1158
- Gold B.G., Yew J.Y. & Zeleny-Pooley M. (1998a) The immunosuppressant FK506 increases GAP-43 mRNA levels in axotomized sensory neurons. *Neurosci. Lett.* **241**, 25-28
- Gold B.G., Zeleny-Pooley M., Chaturvedi P. & Wang M.S. (1998b) Oral administration of a nonimmunosuppressant FKBP-12 ligand speeds nerve regeneration. *NeuroReport* **9**, 553-558

- Gold B.G. (1999a) FK506 and the role of the immunophilin FKBP-52 in nerve regeneration. *Drug Metab. Reviews* **31**, 649-663
- Gold B.G. (1999b) The neurotrophic activity of the immunophilin ligands and benzoquinone ansamycins is mediated by dissociation of the FKBP52/Hsp90/steroid receptor complex augmenting the mitogen-associated protein (MAP) kinase signaling pathway. *Soc. Neur. Abst.* **25**, 1039
- Gold B.G., Densmore V., Shou W., Matzuk M.M. & Gordon H.S. (1999) Immunophilin FK506-binding protein 52 (not FK506-binding protein 12) mediates the neurotrophic action of FK506. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **289**, 1202-1210
- Gold B.G. (2000) Neuroimmunophilin ligands: evaluation of their therapeutic potential for the treatment of neurological disorders. *Exp. Opin. Invest. Drugs* **9**, 2331-2342
- Göldner F.M. & Patrick J.W. (1996) Neuronal localization of the cyclophilin A protein in the adult rat brain. *J. Comp. Neurol.* **372**, 283-293
- Gong C.X., Singh T.J., Grundke-Iqbal I. & Iqbal K. (1993) Phosphoprotein phosphatases activities in Alzheimer' disease brain. *J. Neurochem.* **61**, 921-927
- Gong C.X., Grundke-Iqbal I., Damuni Z. & Iqbal K. (1994) Alzheimer's disease abnormally phosphorylated  $\tau$  is dephosphorylated by protein phosphatase 2B (calcineurin). *J. Neurochem.* **62**, 803-806
- Gonzalez-Cuadrado S., Bustos C., Ruiz-Ortega M., Ortiz A., Guijarro C., Plaza J.J. & Egido J. (1996) Expression of leucocyte chemoattractants by interstitial renal fibroblasts: up-regulation by drugs associated with interstitial fibrosis. *Clin. Exp. Immunol.* **106**, 518-522
- Goto S., Yamamoto H., Fukunaga K., Iwasa T., Matsukado Y., & Miyamoto E. (1985) Dephosphorylation of microtubule-associated protein 2,  $\tau$  factor, and tubulin by calcineurin. *J. Neurochem.* **45**, 276-283
- Goto S., Matsukado Y., Mihara Y., Inoue N. & Miyamoto E. (1986) The distribution of calcineurin in rat brain by light and electron microscopic immunohistochemistry and enzyme-immunoassay. *Brain. Res.* **397**, 161-172
- Gould J., Reeve H.L., Vaughan P.F. & Peers C. (1992) Nicotinic acetylcholine receptors in human neuroblastoma (SH-SY5Y) cells. *Neurosci. Lett.* **145**, 201-204
- Grättinger M., Hohenberg H., Thomas D., Wilk T., Muller B., & Krausslich H.G. (1999) *In vitro* assembly properties of wild-type and cyclophilin-binding defective human immunodeficiency virus capsid proteins in the presence and absence of cyclophilin A. *Virology* **257**, 247-2660
- Greene L.A. & Tischler A.S. (1976) Establishment of a noradrenergic clonal line of rat adrenal pheochromocytoma cells which respond to nerve growth factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **73**, 2424-2428
- Greengard P., Nairn A.C., Girault J.-A., Ouimet C.C., Snyder G.L., Fisone G., Allen P.B., Fienberg A. & Nishi A. (1998) The DARPP-32/protein phosphatase-1 cascade : a model for signal integration. *Brain Res. Brain Res. Rev.* **26**, 274-284
- Griffiths E.J. & Halestrap A.P. (1991) Further evidence that cyclosporin A protects mitochondria from  $\text{Ca}^{2+}$  overload by inhibiting a matrix peptidylprolyl *cis-trans* isomerase. *Biochem. J.* **274**, 611-614
- Gross N., Favre S., Beck D. & Meyer M. (1992) Differentiation-related expression of adhesion molecules and receptors on human neuroblastoma tissues, cell lines and variants. *Int. J. Cancer* **52**, 85-91
- Guo H., Spies D.M., Howorth P., Hamilton G.S., Suzdak P.D., Steiner J.P. & Ross D.T. (1997) The novel small molecule immunophilin ligand GPI-1046 stimulates cholinergic reinnervation of deafferented hippocampal regions after fimbria-fornix transection. *Soc. Neurosci. Abstr.* **677**, 12
- Gupta S.K., Pringle J., Poduslo J.F. & Mezei C. (1991) Levels of proteolipid protein mRNAs in peripheral nerve are not under stringent axonal control. *J. Neurochem.* **56**, 1754-1762
- Haendler B., Hofer-Warbinek R. & Hofer E. (1987) Complementary DNA for human T-cell cyclophilin. *EMBO J.* **6**, 947-950
- Haendler B. & Hofer E. (1990) Characterization of the human cyclophilin gene and of related processed pseudogenes. *Eur. J. Biochem.* **190**, 477-482

- Halestrap A.P. & Davidson A.M. (1990) Inhibition of Ca<sup>2+</sup>-induced large-amplitude swelling of liver and heart mitochondria by cyclosporin is probably caused by the inhibitor binding to mitochondrial-matrix peptidyl-prolyl cis-trans isomerase and preventing it interacting with the adenine nucleotide translocase. *Biochem. J.* **268**, 153-160
- Halpain S., Girault J.A., & Greengard P. (1990) Activation of NMDA receptors induces dephosphorylation of DARPP-32 in rat striatal slices. *Nature (London)* **343**, 369-372
- Halpain S., Hipolito A., & Saffer L. (1998) Regulation of F-actin stability in dendritic spines by glutamate receptors and calcineurin. *J. Neurosci.* **18**, 9835-9844
- Hamilton G.S. & Steiner J.P. (1997) Neuroimmunophilin ligands as a novel therapies for the treatment of degenerative disorders of the nervous system. *Current Pharmac. Design* **3**, 405-428
- Hamilton G.S. & Steiner J.P. (1998) Immunophilins : beyond immunosuppression. *J. Med. Chem.* **41**, 5119-5143
- Hanada M., Krajewski S., Tanaka S., Cazals-Hatem D., Spengler B.A., Ross R.A., Bielder J.L., and Reed J.C. (1993) Regulation of Bcl-2 oncoprotein level with differentiation of human neuroblastoma cells. *Cancer Res.* **53**, 4978-4986
- Handschumacher R.E., Harding M.W., Rice J., Drugge R.J. & Speicher D.W. (1984) Cyclophilin: a specific cytosolic binding protein for cyclosporin A. *Science* **226**, 544-547
- Hantraye P., Brouillet E., Ferrante R., Palfi S., Dolan R., Matthews R.T. & Flint Beal M. (1996) Inhibition of nitric oxide synthase prevents MPTP-induced parkinsonism in baboons. *Nature Medecin* **2**, 1017-1021
- Harding M.W., Handschumacher R.E. & Speicher D.W. (1986) Isolation and amino acid sequence of cyclophilin. *J. Biol. Chem.* **261**, 8547-8555
- Harding M.W. & Handschumacher R.E. (1988) Cyclophilin, a primary molecular target for cyclosporine. Structural and functional implications. *Transplantation* **46**, 295-305
- Harding M.W., Galat A., Uehling D.E. & Schreiber S.L. (1989) A receptor for the immunosuppressant FK506 is a cis-trans peptidyl- prolyl isomerase. *Nature* **341**, 758-760
- Harper S., Bilslund J., Young L., Bristow L., Boyce S., Mason G., Rigby M., Hewson L., Smith D., O'Donnell R., O'Connor D., Hill R.G., Evans D., Swain C., Williams B. & Hefti F. (1998) Analysis of the neurotrophic effects of GPI-1046 on neuron survival and regeneration in culture and *in vivo*. *Neurosci.* **88**, 257-267
- Harris, K.A., Oyler G.A., Doolittle G.M., Vincent L., Lehman R.A.W., Kincaid R.L., & Billingsley M.L. (1993) Okadaic acid induced hyperphosphorylated forms of tau protein in human brain slices. *Ann. Neurol.* **33**, 77-87
- Harrison D.C., Medhurst A.D., Bond B.C., Campbell C.A., Davis R.P. & Philpott K.L. (2000) The use of quantitative RT-PCR to measure mRNA expression in a rat model of focal ischemia-caspase-3 as a case study. *Brain Res. Mol. Brain Res.* **75**, 143-149
- Harvey G.K., Gold R., Hartung H.P. & Toyka K.V. (1995) Non-neural-specific T lymphocytes can orchestrate inflammatory peripheral neuropathy. *Brain* **118**, 1263-1272
- Hasel K.W. & Sutcliffe J.G. (1990) Nucleotide sequence of a cDNA coding for mouse cyclophilin. *Nucleic Acids Res* **18**, 40
- Hasel K.W., Glass J.R., Godbout M. & Sutcliffe J.G. (1991) An endoplasmic reticulum-specific cyclophilin. *Mol. Cell. Biol.* **11**, 3484-3491
- Hashimoto T., Kawamata T., Saito N., Sasaki M., Nakaï M., Niu S., Taniguchi T., Terashima A., Yasuda M., Maeda K. & Tanaka C. (1998) Isoform-specific redistribution of calcineurin A $\alpha$  and A $\beta$  in the hippocampal CA1 region of gerbils after transient ischemia. *J. Neurochem.* **70**, 1289-1298
- Hauben M. (1996) Cyclosporine neurotoxicity. *Pharmacotherapy* **16**, 576-583
- Helekar S.A. & Patrick J. (1997) Peptidyl prolyl cis-trans isomerase activity of cyclophilin A in functional homo-oligomeric receptor expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **94**, 5432-5437

- Hemmings A.C. Jr, Greengard P., Tung H.Y.L. & Cohen P. (1984) DARPP-32, a dopamine-regulated neuronal phosphoprotein, is a potent inhibitor of protein phosphatase-1. *Nature* **310**, 503-505
- Hendrickson B.A., Zhang W., Craig R.J., Jin Y.J., Bierer B.E., Burakoff S. & Dilella A.G. (1993) Structural organization of the genes encoding human and murine FK506-binding protein (FKBP) 13 and comparison to FKBP1. *Gene* **134**, 271-275
- Hens J.J.H., De Wit M., Ghijsen W.E.J.M., Leenders A.G.M., Boddeke H.W.G.M., Kissmehl R., Wiegant V.M., Weller U., Gispen W-H & De Graan P.N.E. (1998) Role of calcineurin in Ca<sup>2+</sup>-induced release of catecholamines and neuropeptides. *J. Neurochem.* **71**, 1978-1986
- Hensley K., Hall N., Subramaniam R., Cole P., Harris M., Aksenov M., Aksenova M., Gabbita S.P., Wu J.F., Carney J.M., et al. (1995) Brain regional correspondence between Alzheimer's disease histopathology and biomarkers of protein oxidation. *J Neurochem* **65**, 2146-2156
- Herdegen T., Skene P. & Böhr M. (1997) The c-jun transcription factor : Bipotential mediator of neuronal death, survival and regeneration. *Trends Neurol. Sci.* **20**, 227-231
- Hess D.T., Patterson S.I., Smith D.S. & Skene J.H. (1993) Neuronal growth cone collapse and inhibition of protein fatty acylation by nitric oxide. *Nature* **366**, 562-565
- Hesterkamp T., Hauser S., Lutcke H. & Bukau B. (1996) Escherichia coli trigger factor is a prolyl isomerase that associates with nascent polypeptide chains. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **93**, 4437-4441
- Hewson Q.C., Lovat P.E., Malcolm A.J., Pearson A.D.J. & Redfern C.P.F. (2000) Receptor mechanisms mediating differentiation and proliferation effects of retinoids on neuroblastoma cells. *Neurosci. Lett.* **279**, 113-116
- Hindley S., Juurlink B.H., Gysbers J.W., Middlemiss P.J., Herman M.A. & Rathbone M.P. (1997) Nitric oxide donors enhance neurotrophin-induced neurite outgrowth through a cGMP-dependent mechanism. *J. Neurosci.* **47**, 427-439
- Hoffmann K. & Handschumacher R.E. (1995) Cyclophilin-40: evidence for a dimeric complex with hsp90. *Biochem. J.* **307**, 5-8
- Hoffmann K., Kakalis L.T., Anderson K.S., Armitage I.M. & Handschumacher R.E. (1995) Expression of human cyclophilin-40 and the effect of the His141->Trp mutation on catalysis and cyclosporin A binding. *Eur. J. Biochem.* **229**, 188-193
- Holloway M.P. & Bram R.J. (1996) A hydrophobic domain of Ca<sup>2+</sup>-modulating cyclophilin ligand modulates calcium influx signaling in T lymphocytes. *J. Biol. Chem.* **271**, 8549-8552
- Holloway M.P. & Bram R.J. (1998) Co-localization of calcium-modulating cyclophilin ligand with intracellular calcium pools. *J. Biol. Chem.* **273**, 16346-16350
- Hotta Y., Kitagawa H., Fujiki K., Ohnuki H., Sakuma H., Iwata F., Watanabe M., Nakayasu K. & Kanai A. (1997) Plus/minus screening of rabbit corneal endothelial cDNA library. *Jpn J. Ophthalmol.* **41**, 370-375
- Hovland A.R., La Rosa F.G., Hovland P.G., Cole W.C., Kumar A., Prasad J.E. & Pasard K.N. (1999) Cyclosporin A regulates the levels of cyclophilin A in neuroblastoma cells in culture. *Neurochem. Int.* **35**, 229-235
- Hsu V.L., Heald S.L., Harding M.W., Handschumacher R.E. & Armitage I.M. (1990) Structural elements pertinent to the interaction of cyclosporin A with its specific receptor protein, cyclophilin. *Biochem. Pharmacol.* **40**, 131-140
- Huang G.C. & Zhou J.M. (2000) The two slow refolding processes of creatine kinase are catalysed by cyclophilin. *J. Prot. Chem.* **4**, 285-289
- Hughes P.E. & Pfaff M. (1998) Integrin affinity modulation. *Trends Cell Biol.* **8**, 359-364
- Hultsch T., Albers M.W., Schreiber S.L. & Hohman R.J. (1991) Immunophilin ligands demonstrate common features of signal transduction leading to exocytosis or transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **88**, 6229-6233
- Humphries M.J. (1996) Integrin activation: the link between ligand binding and signal transduction. *Curr. Opin. Cell Biol.* **8**, 632-640

- Hung H.T. & Schreiber S.L. (1992) cDNA cloning of a human 25 kDa FK506 and rapamycin binding protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **184**, 733-738
- Huse M., Chen Y.G., Massague J. & Kuriyan J. (1999) Crystal structure of the cytoplasmic domain of the type I TGF beta receptor in complex with FKBP12. *Cell* **96**, 425-436
- Husi H. & Zurini M.G. (1994) Comparative binding studies of cyclophilins to cyclosporin A and derivatives by fluorescence measurements. *Anal. Biochem.* **222**, 251-255
- Hutchison K.A., Scherrer L.C., Czar M.J., Ning Y., Sanchez E.R., Leach K.L., Deibel M.R. Jr. & Pratt W.B. (1993) FK506 binding to the 56-kilodalton immunophilin (Hsp56) in the glucocorticoid receptor heterocomplex has no effect on receptor folding or function. *Biochem.* **32**, 3953-3957
- Hynes R.O. & Lander A.D. (1992) Contact and adhesive specificities in the associations, migrations, and targeting of cells and axons. *Cell* **68**, 303-322
- Hynes R.O. (1992) Integrins : versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* **69**, 11-25
- Ide T., Morikawa E. & Kirino T. (1996) An immunosuppressant, FK506, protects hippocampal neurons from forebrain ischemia in the Mongolian gerbil. *Neurosci. Lett.* **204**, 157-160
- Idilman R., de Maria N., Kugelmas M., Colantoni A. & Van Thiel D.H. (1998) Immunosuppressive drug-induced leukoencephalopathy in patients with liver transplant. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **10**, 433-436
- Ikegami S., Kato A., Kudo Y., Kuno T., Ozawa F. & Inokuchi K. (1996) A facilitory effect on the induction of long-term potentiation in vivo by chronic administration of antisense oligonucleoxynucleotides against catalytic subunits of calcineurin. *Molec. Brain Res.* **41** 183-191
- Ikegami S. & Inokuchi K. (2000) Antisense DNA against calcineurin facilitates memory in contextual fear conditioning by lowering the threshold for hippocampal long-term potentiation induction. *Neuroscience* **98**, 637-646
- Imamura K., Suzumura A., Sawada M., Mabuchi C. & Marunouchi T. (1994) Induction of MHC class II antigen expression on murine microglia by interleukin-3. *J. Neuroimmunol.* **55**, 119-125
- Inoue T., Yoshida Y., Isaka Y. & Tagawa K. (1993) Isolation of mitochondrial cyclophilin from bovine heart. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **190**, 857-863
- Itano Y. & Nomura Y. (1995) 1-methyl-4-phenyl-pyridinium ion (MPP+) causes DNA fragmentation and increases the Bcl-2 expression in human neuroblastoma, SH-SY5Y cells, through different mechanisms. *Brain Res.* **704**, 240-245
- Itano Y., Ito A., Uehara T. & Nomura Y. (1996) Regulation of Bcl-2 protein expression in human neuroblastoma SH-SY5Y cells: positive and negative effects of protein kinases C and A, respectively. *J. Neurochem.* **67**, 131-137
- Ivery M.T.G. (2000) Immunophilins :Switched on protein binding domains ? *Med. Res. Rev.* **20**, 452-484
- Iwai N. & Inagami T. (1990) Molecular cloning of a complementary DNA to rat cyclophilin-like protein mRNA. *Kidney Intern.* **37**, 1460-1465
- Jager M. & Pluckthun A. (1997) The rate-limiting steps for the folding of an antibody scFv fragment. *FEBS Lett.* **418**, 106-110
- Jain J., McCaffrey P.G., Valge- Arthur V.E., & Roa A. (1992) Nuclear factor of activated T cells contains fos and jun. *Nature (London)* **356**, 801-804
- Jain J., McCaffrey P.G., Miner Z., Kerppola T.K., Lambert J.N., Verdine G.L., Curran T. & Rao A. (1993) The T-cell transcription factor NFATp is a substrate for calcineurin and rejection. *Nature* **365**, 352-355
- Jakel R.J. & Maragos W.F. (2000) Neuronal cell death in Huntington's disease: a potential role for dopamine. *TINS* **23**, 239-246
- Jalava A., Heikkilä J., Lintunen M., Akerman K. & Pahlman S. (1992) Staurosporine induces a neuronal phenotype in SH-SY5Y human neuroblastoma cells that resembles that induced by the phorbol ester 12-O-tetradecanoyl phorbol-13 acetate (TPA). *FEBS Lett.* **300**, 114-118



- Janabi N., Peudener S., Heron B., Ng K.H. & Tardieu M. (1995) Establishment of human microglial cell lines after transfection of primary cultures of embryonic microglial cells with the SV40 large T antigen. *Neurosci. Lett.* **195**, 105-108
- Jaschke A., Mi. H. & Tropschug M. (1998) Human T cell cyclophilin 18 binds to thiol-specific antioxidant protein Aop1 and stimulates its activity *J. Mol. Biol.* **277**, 763-769
- Jayaraman T., Brillantes A.M., Timerman A.P., Fleischer S., Erdjument-Bromage H., Tempst P. & Marks A.R. (1992) FK506 binding protein associated with the calcium release channel (ryanodine receptor). *J. Biol. Chem.* **267**, 9474-9477
- Jin Y.J., Albers M.W., Lane W.S., Bierer B.E., Schreiber S.L. & Burakoff S.J. (1991) Molecular cloning of a membrane-associated human FK506- and rapamycin- binding protein, FKBP-13. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **88**, 6677-6681
- Jin Y.J., Burakoff S.J. & Bierer B.E. (1992) Molecular cloning of a 25-kDa high affinity rapamycin binding protein, FKBP25. *J. Biol. Chem.* **267**, 10942-10945
- Jin Y.J. & Burakoff S.J. (1993) The 25-kDa FK506-binding protein is localized in the nucleus and associates with casein kinase II and nucleolin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **90**, 7769-7773
- Jin Z.G., Melaragno M.G., Liao D.F., Yan C., Haendeler J., Suh Y.A., Lambeth J.D. & Berk B.C. (2000) Cyclophilin A is a secreted growth factor induced by oxidative stress. *Circ. Res.* **87**, 789-796
- Johnson J.L. & Toft D.O. (1994) A novel chaperone complex for steroid receptors involving heat shock proteins, immunophilins, and p23. *J. Biol. Chem.* **269**, 24989-24993
- Johnson J., Corbisier R., Stensgard B. & Toft D.O. (1996) The involvement of P23, hsp90, and immunophilins in the assembly of progesterone receptor complexes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **56**, 31-37
- Johnson N., Khan A., Virji S., Ward J.M. & Crompton M. (1999) Import and processing of heart mitochondrial cyclophilin D. *Eur. J. Biochem.* **263**, 353-359
- Jones I. & Stuart D. (1996) Journey to the core of HIV. *Nature Structural biology.* **3**, 818-820
- Jones J.W., Gruber S.A., Barker J.H. & Breidenbach W.C. (2000) Successful hand transplantation: one year follow-up. *N. Engl. J. Med.* **343**, 468-473
- Jones K.J. (1993) Gonadal steroids as promoting factors in axonal regeneration. *Brain Res. Bull.* **30**, 491-498
- Jost S.C., Doolabh V.B., Mackinnon S.E., Lee M. & Hunter D. (2000) Acceleration of peripheral nerve regeneration following FK506 administration. *Rest. Neurol. Neurosci.* **17**, 39-44
- Kainer D.B. & Doris P.A. (2000) Cyclophilin B expression in renal proximal tubules of hypertensive rats. *Hypertension* **35**, 958-964
- Karageuzyan K.G. (1999) The effects of N-terminal fragments of immunophilin on phospholipid composition of rat brain and human erythrocyte membranes. *Neurochem. Res.* **24**, 1161-1167
- Karanth S., Lyons K. & McCann S.M. (1994) Cyclosporin A inhibits interleukin-2-induced release of corticotropin-releasing hormone. *Neuroimmunomodulation* **1**, 82-85
- Kay J.E., Kromwel L., Doe S.E.A. & Denyer M. (1991) Inhibition of T and B lymphocyte proliferation by rapamycin. *Immunology* **72**, 544-549
- Kay J.E. (1996) Structure-function relationships in the FK506-binding protein (FKBP) family of peptidylprolyl cis-trans isomerases. *Biochem. J.* **314**, 361-385
- Kayyali U.S., Zhang W., Yee A.G., Seidman J.G., & Potter H. (1995) Accumulation of hyperphosphorylated tau in knock-out mice lacking calcineurin. *Soc. Neurosci.* **21**, 742
- Kazmi S.M. & Mishra R.K. (1986) Opioid receptors in human neuroblastoma SH-SY5Y cells: evidence for distinct morphine ( $\mu$ ) and enkephalin ( $\delta$ ) binding sites. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **137**, 813-820
- Kazmi S.M. & Mishra R.K. (1987) Comparative pharmacological properties and functional coupling of  $\mu$  and  $\delta$  opioid receptor sites in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Mol. Pharmacol.* **32**, 109-118

- Ke H.M., Zydowsky L.D., Liu J. & Walsh C.T. (1991) Crystal structure of recombinant human T-cell cyclophilin A at 2.5 Å resolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **88**, 9483-9487
- Ke H. (1992) Similarities and differences between human cyclophilin A and other beta-barrel structures. Structural refinement at 1.63 Å resolution. *J. Mol. Biol.* **228**, 539-550
- Ke H., Mayrose D. & Cao W. (1993) Crystal structure of cyclophilin A complexed with substrate Ala-Pro suggests a solvent-assisted mechanism of cis-trans isomerization. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **90**, 3324-3328
- Keely P., Parise L. & Juliano R. (1998) Integrins and GTPases in tumour cell growth, motility and invasion. *Trends Cell Biol.* **8**, 101-106
- Keller J.N., Kindy M.S., Holtsberg F.W., St Clair D.K., Yen H.C., Germeyer A., Steiner S.M., Bruce-Keller A.J., Hutchins J.B. & Mattson M.P. (1998) Mitochondrial manganese superoxide dismutase prevents neural apoptosis and reduces ischemic brain injury : Suppression of peroxynitrite production, lipid peroxidation, and mitochondrial dysfunction. *J. Neurosci.* **18**, 687-697
- Kelliher M., Fastbom J., Cowburn R.F., Nonkale W., Ohm T.G., Ravid R., Soerentino V. & O'Neill C. (1999) Alterations in the ryanodine receptor calcium release channel correlate with Alzheimer's disease neurofibrillary and  $\beta$ -amyloid pathologies. *Neurosci.* **92**, 499-513
- Kern D., Drakenberg T., Wikstrom M., Forsen S., Bang H. & Fischer G. (1993) The cis/trans interconversion of the calcium regulating hormone calcitonin is catalyzed by cyclophilin. *FEBS Lett.* **323**, 198-202
- Kern G., Kern D., Schmid F.X. & Fischer G. (1994) Reassessment of the putative chaperone function of prolyl-cis/trans- isomerases. *FEBS Lett.* **348**, 145-148
- Kern G., Kern D., Schmid F.X. & Fischer G. (1995) A kinetic analysis of the folding of human carbonic anhydrase II and its catalysis by cyclophilin. *J. Biol. Chem.* **270**, 740-745
- Khaspekov L., Friberg H., Halestrap A., Viktorov I. & Wieloch T. (1999) Cyclosporin A and its nonimmunosuppressive analogue N-ME-Val-4-cyclosporin A mitigate glucose/oxygen deprivation-induced damage to rat cultured hippocampal neurons. *Eur. J. Neurosci.* **11**, 3194-3198
- Kieffer L.J., Seng T.W., Li W., Osterman D.G., Handschumacher R.E. & Bayney R.M. (1993) Cyclophilin-40, a protein with homology to the P59 component of the steroid receptor complex. Cloning of the cDNA and further characterization. *J. Biol. Chem.* **268**, 12303-12310
- Kieffer L.J., Thalhammer T. & Handschumacher R.E. (1992) Isolation and characterization of a 40-kDa cyclophilin-related protein. *J. Biol. Chem.* **267**, 5503-5507
- Kim H.S., Morales V.M., Dass C., Encinas J., Teitell M. & Blumberg R.S. (1995) Cloning of the gene encoding the mouse homologue of the human calcium signal-modulating ligand. *Gene.* **163**, 323-324
- Kincaid R.L., Takayama H., Billingsley M.L. & Sitkovsky M.V. (1987) Differential expression of calmodulin-binding proteins in B, T lymphocytes and thymocytes. *Nature* **330**, 176-178
- King M.M., Huang C.Y., Boon Chock P., Nairn A.C., Hemmings H.C.J., Jesse-Chan K.F., & Greengard P. (1984) Mammalian brain phosphoproteins as substrates for calcineurin. *J. Biol. Chem.* **259**, 8080-8083
- Kitagawa H., Hotta Y., Fujiki K. & Kanai A. (1996) Cloning and high expression of rabbit FKBP25 in cornea. *Jpn. J. Ophthalmol.* **40**, 133-141
- Kitamura Y., Kosaka T., Shimohama S., Nomura Y., and Taniguchi T. (1997) Possible involvement of rapamycin-sensitive pathway in Bcl-2 expression in human neuroblastoma cells. *Jpn. J. Pharmacol.* **75**, 195-198
- Klee C.B., & Cohen P. eds. (1988) The calmodulin-regulated protein phosphatase. In « *Camodulin* », 225, 248. Elsevier, Amsterdam
- Klee C.B., Crouch T.H. & Krinks M.H. (1979) Calcineurin: a calcium- and calmodulin-binding protein of the nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **76**, 6270-6273
- Klee C.B., Krinks M.H., Manalan A.S., Cohen P. & Stewart A.A. (1983) Isolation and characterization of bovine brain calcineurin: a calmodulin-stimulated protein phosphatase. *Methods. Enzymol.* **102**, 227-244

- Klee C.B., Draetta G.F. & Hubbard M.J. (1988) Calcineurin. *Adv. Enzymol.* **61**, 149-200
- Klegeris Y. & McGeer P.L. (1997) Inhibition of respiratory burst in macrophages by complement receptor blockage. *Eur. J. Pharmacol.* **260**, 273-277
- Koletsy A.J., Harding M.W. & Handschumacher R.E. (1986) Cyclophilin: distribution and variant properties in normal and neoplastic tissues. *J. Immunol.* **137**, 1054-1059
- Kondo Y., Ogawa N., Asanuma M., Nishibayashi S., Iwata E. & Mori A. (1995) Cyclosporin A prevents ischemia-induced reduction of muscarinic acetylcholine receptors with suppression of microglial activation in gerbil hippocampus. *Neuroscience* **22**, 123-127
- Kondo Y., Asanuma M., Iwata E., Kondo F., Miyazaki I. & Ogawa N. (1999) Early treatment with cyclosporin A ameliorates the reduction of muscarinic acetylcholine receptors in gerbil hippocampus after transient forebrain ischemia. *Neurochem. Res.* **24**, 9-13
- Korczyn A.D. (1995) Parkinson's disease. *Psychopharmacology: The fourth generation of progress.* Chapter 12, 1479-1484
- Kost S.L., Smith D.F., Sullivan W.P., Welch W.J. & Toft D.O. (1989) Binding of the heat shock proteins to the avian progesterone receptor. *Mol. Cell. Biol.* **9**, 3829-3838
- Krinks M.H., Manalan A.S., & Klee C.B. (1985) Calcineurin: A brain-specific isozyme of protein phosphatase-2B. *Fed. Proc.* **44**, 707a
- Krul E.S. & Tang J. (1992) Secretion of apolipoprotein E by an astrocytoma cell line. *J. Neurosci. Res.* **32**, 227-238
- Krummrei U., Bang R., Schmidtchen R., Brune K., & Bang H. (1995) Cyclophilin A is a zinc-dependent DNA binding protein in macrophage. *FEBS Lett.* **371**, 47-51
- Kuhn W. & Müller T.H. (1995) Neuroimmune mechanisms in Parkinson's disease. *J. Neural Transm.* **46**, 229-233
- Kumar A., Hovland A.R., La Rosa F.G., Cole W.C., Prasard J.E. & Prasard K.N. (2000) Relative sensitivity of undifferentiated and cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate-induced differentiated neuroblastoma cells to cyclosporin A: Potential role of  $\beta$ -amyloid and ubiquitin in neurotoxicity. *In vitro Cell. Dev. Biol. Animal* **36**, 81-87
- Kung L. & Halloran P.F. (2000) Immunophilins may limit calcineurin inhibition by cyclosporin and tacrolimus at high drug concentrations. *Transplantation* **70**, 327-335
- Kuno T., Takeda T., Hirai M., Ito A., Mukai H., & Tanaka C. (1989) Evidence for a second isoform of the catalytic subunit of calmodulin-dependent protein phosphatase (calcineurin A). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **165**, 1352-1358
- Kuno T., Mukai H., Ito A., Chang C.D., Kishima K., Saito N., & Tanaka C. (1992) Distinct cellular by expression of calcineurin A alpha and A beta in rat brain. *J. Neurochem.* **58**, 1643-1651
- Kuroda S. & Siesjö B.K. (1996) Postischemic administration of FK506 reduces infarct volume following transient focal brain ischemia. *Neurosci. Res. Com.* **19**, 83-90
- Kuroda S., Janelidze S. & Siesjö B.K. (1999) The immunosuppressants cyclosporin A and FK506 equally ameliorate brain damage due to 30-min middle cerebral artery occlusion in hyperglycemic rats. *Brain Res.* **835**, 148-153
- Kurozumi K., Murayama T. & Nomura Y. (1990) Generation of inositol phosphates, cytosolic Ca<sup>2+</sup> and secretion of noradrenaline in PC12 cells treated with glutamate *FEBS Lett.* **270**, 225-228
- Lad R.P., Smith M.A. & Hilt D.C. (1991) Molecular cloning and regional distribution of rat brain cyclophilin. *Brain. Res. Mol. Brain. Res.* **9**, 239-244
- Ladner C.J., Czech J., Maurice J., Lorens S.A. & Lee J.M. (1996) Reduction of calcineurin enzymatic in Alzheimer's disease: Correlation with neuropathologic changes. *J. Neuropath. and Exp. Neurology.* **55** (8), 924-931
- Lam E., Martin M.M., Timerman A.P., Sabers C., Fleischer S., Lukas T., Abraham R.T., O'Keefe S.J., O'Neill E.A. & Wiederrecht G.J. (1995) A novel FK506 binding protein can mediate the

- immunosuppressive effects of FK506 and is associated with the cardiac ryanodine receptor. *J. Biol. Chem.* **270**, 26511-26522
- Lane R.J., Roche S.W., Leung A.A., Greco A. & Lange L.S. (1988) Cyclosporin neurotoxicity in cardiac transplant recipients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* **51**, 1434-1437
- Lang K., Schmid F.X. & Fischer G. (1987) Catalysis of protein folding by prolyl isomerase. *Nature* **329**, 268-270
- Lautermilch N.J. & Spitzer N.C. (2000) Regulation of calcineurin by growth cone calcium waves controls neurite extension. *J. Neurosci.* **20**, 315-325
- Le Douarin N.M. & Kalcheim C. (1999) The neural crest. 2nd ed. New York: Cambridge University Press.
- Le Hir M., Su Q., Weber L., Woerly G., Granelli-Piperno A. & Ryffel B. (1995) In situ detection of cyclosporin A: Evidence for nuclear localization of cyclosporine and cyclophilins. *Laboratory Investigation* **73** (5), 727
- Lebeau M.C., Massol N., Herrick J., Faber L.E., Renoir J.M., Radanyi C. & Baulieu E.E. (1992) P59, an hsp 90-binding protein. Cloning and sequencing of its cDNA and preparation of a peptide-directed polyclonal antibody. *J. Biol. Chem.* **267**, 4281-4284
- Lebeau M.C., Jung-Testa I. & Baulieu E.E. (1999) Intracellular distribution of a cytoplasmic progesterone receptor mutant ant of immunophilins cyclophilin40 and FKBP59 : effects of cyclosporin A, of various metabolic inhibitors and several culture conditions. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **70**, 219-228
- Leclercq M., Vinci F. & Galat A. (2000) Mammalian FKBP-25 and its associated proteins. *Arch. Biochem. Biophys.* **380**, 20-28
- Lee J., Palfrey C., Bindokas V.P., Ghadge G.D., Ma L., Miller R.J. & Roos R.P. (1999a) The role of immunophilins in mutant superoxide dismutase-1-linked familial amyotrophic lateral sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **96**, 3251-3256
- Lee M., Doolabh V.B., Mackinnon S.E. & Jost S. (2000b) FK506 promotes functional recovery in crushed rat sciatic nerve. *Muscle Nerve* **23**, 633-640
- Lee M.S., Zhu Y.L., Sun Z., Rhee H., Jeromin A., Roder J. & Dannies P.S. (2000a) Accumulation of synaptosomal-associated protein of 25 kDa (SNAP-25) and other proteins associated with the secretory pathway in GH4C1 cells upon treatment with estradiol, insulin, and epidermal growth factor. *Endocrinology* **141**, 3485-3492
- Lee R.K.K., Knapp S. & Wurtman R.J. (1999b) Prostaglandin E2 stimulates amyloid precursor protein gene expression : Inhibition by immunosuppressants. *J. Neurosci.* **19**, 940-947
- Legrue S.J., Friedman A.W. & Kahan B.D. (1983) Lack of evidence for a cyclosporine receptor on human lymphocyte membranes. *Transplant. Proc.* **4**, 2259-2264
- Leiva M.C. & Lyttle R.C. (1992) Leucocyte chemotactic activity of FKBP and inhibition by FK506. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **186**, 1178-1183
- Lenhard T. & Reilander H. (1997) Engineering the folding pathway of insect cells: generation of a stably transformed insect cell line showing improved folding of a recombinant membrane protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **238**, 823-830
- Leventhal L., Sortwell C.E., Hanbury R., Collier T.J., Kordower J.H. & Palfi S. (2000) cyclosporin A protects striatal neurons in vitro and in vivo from 3-nitropropionic acid toxicity. *J. Comp. Neurol.* **425**, 471-478
- Li P.A., Uchino E., Elmér E. & Siesjö B.K. (1997) Amelioration by cyclosporin A of brain damage following 5 or 10 min of ischemia in rat subjected to preischemic hyperglycemia. *Brain Res.* **753**, 133-140
- Li P.A., Kristian T., He Q.P. & Qiesjo B.K. (2000) Cyclosporin A enhances survival, ameliorates brain damage, and prevents secondary mitochondrial dysfunction after a 30-minute period of transient cerebral ischemia. *Exp. Neurol.* **165**, 153-163
- Lian Q., Ladner C.J., Magnuson D. & Lee J.M. (2001) Selective changes of calcineurin (protein phosphatase 2B) activity in Alzheimer's disease cerebral cortex. *Exp. Neurol.* **167**, 158-165

- Liang S., Valentine H.L., Ross D.T., Huang W., Suzdak P.D., Hamilton G.S. & Steiner J.P. (1997) Neuroimmunophilin ligands augment serotonin fiber protection following lesions with parachloroamphetamine (PCA). *Soc. Neurosci. Abstr.* **677**, 10
- Liao D.F., Jin Z.G., Baas A.S., Daum G., Gygi S.P., Aebersold R. & Berk B.C. (2000) Purification and identification of secreted oxidative stress-induced factors from vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.* **275**, 189-196
- Lilie H., Lang K., Rudolph R. & Buchner J. (1993) Prolyl isomerases catalyze antibody folding in vitro. *Protein. Sci.* **2**, 1490-1496
- Lin L.N., Hasumi H. & Brandts J.F. (1988) Catalysis of proline isomerization during protein-folding reactions. *Biochim. Biophys. Acta.* **956**, 256-266
- Ling E.A. & Wong W.C. (1993) The origin and nature of ramified amoeboid microglia: a historical review and current concepts. *Glia* **7**, 5-8
- Linnala A., Lehto V-P, and Virtanen I. (1997) Neuronal differentiation in SH-SY5Y human neuroblastoma cells induces synthesis and secretion of tenascin and upregulation of  $\alpha 5$  integrin receptors. *J. Neurosci. Res.* **49**, 53-63
- Little G.H. & Flores A. (1992) Inhibition of programmed cell death by cyclosporin. *Comp. Biochem. Physiol.* **103C**, 463-467
- Liu J., Albers M.W., Chen C.M., Schreiber S.L. & Walsh C.T. (1990) Cloning, expression, and purification of human cyclophilin in *Escherichia coli* and assessment of the catalytic role of cysteines by site-directed mutagenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **87**, 2304-2308
- Liu J., Farmer J.D. Jr., Lane W.S., Friedman J., Weissman I. & Schreiber S.L. (1991) Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell* **66**, 807-815
- Liu Y.C. & Storm D.R. (1989) Dephosphorylation of neuromodulin by calcineurin. *J. Biol. Chem.* **264**, 12800-12804
- Lodish H.F. & Kong N. (1991) Cyclosporin A inhibits an initial step in folding of transferrin within the endoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem.* **266**, 14835 -14838
- Lu Y.F., Tomizawa K., Moriwaki A., Hayashi Y., Tokuda M., Itano T., Hatase O. & Matsui H. (1996) Calcineurin inhibitors, FK506 and cyclosporin A, suppress the NMDA receptor-mediated potentials and LTP, but not depotentiation in the rat hippocampus. *Brain Res.* **729**, 142-146
- Lu Y.M., Mansuy I.M., Kandel E.R. & Roder J. (2000) Calcineurin-mediated LTD of GABAergic inhibition underlies the increased excitability of CA1 neurons associated with LTP. *Neuron* **26**, 197-205
- Luban J., Bossolt K.L., Franke E.K., Kalpana G.V. & Goff S.P. (1993) Human immunodeficiency virus type 1 Gag protein binds to cyclophilins A and B. *Cell* **73**, 1067-1078
- Luthi-Carter R., Strand A., Peters N.L., Solano S.M., Hollingsworth Z.R., Menon A .S. Frey A.S., Spektor B.S., Penney E.B., Schilling G., Ross C.A., Borchelt D.R., Tapscott S.J., Young A.B., Cha J.H. & Olson J.M. (2000) Decreased expression of striatal signaling genes in a mouse model of Huntington' disease. *Human Mol. Genetics* **9**, 1259-1271
- Lyons W.E., George E.B., Dawson T.M., Steiner J.P. & Snyder S.H. (1994) Immunosuppressant FK506 promotes neurites outgrowth in cultures of PC12 cells and sensory ganglia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91**, 3191-3195
- Lyons W.E., Steiner J.P., Snyder S.H. & Dawson T.M. (1995) Neuronal regeneration enhances the expression of the immunophilin FKBP-12. *J. Neurosci.* **15**, 2985-2994
- Madsen J.R., MacDonald P., Irwin N. & Benowitz L.I. (1996) FK506 improves behavioural recovery and upregulates neuronal expression of GAP-43 after spinal cord injury in rats. *Soc. Neurosci. Abstr.* **22**, 264
- Madsen J.R., MacDonald P., Irwin N., Goldberg D.E., Yao G.L., Meiri K.F., Rimm I.J., Steig P.E. & Benowitz L.I. (1998) Tracolimus (FK506) increases neuronal expression of GAP-43 and improves functional recovery after spinal cord injury in rats. *Exp. Neurol.* **154**, 673-683

- Maj J.G. & Tomaszewski J.J. (1997) The effect of cyclosporine A and amlodipine on the activity of  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase in mouse cerebral cortex. *Pharmacol. Res.* **36**, 73-76
- Maki N., Sekiguchi F., Nishimaki J., Miwa K., Hayano T., Takahashi N. & Suzuki M. (1990) Complementary DNA encoding the human T-cell FK506-binding protein, a peptidylprolyl cis-trans isomerase distinct from cyclophilin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **87**, 5440-5443
- Mamane Y., Sharma S., Petropoulos L., Lin R. & Hiscott J. (2000) Posttranslational regulation of IRF-4 activity by an immunophilin FKBP52. *Immunity* **12**, 129-140
- Manev H., Favaron M., Candeo P., Lipartiti M. & Milani D. (1993) Macrolide antibiotics protect neurons in culture against the N-methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor-mediated toxicity of glutamate. *Brain Res.* **624**, 331-335
- Mansuy I.M., Mayford M., Jacob B., Kandel E.R., & Bach M.E. (1998) Restricted and regulated overexpression reveals calcineurin as a key component in the transition from short-term to long-term memory. *Cell* **92**, 39-49
- Mariller C., Allain F., Kouach M. & Spik G. (1996) Evidence that human milk isolated cyclophilin B corresponds to a truncated form. *Biochim. Biophys. Acta.* **1293**, 31-38
- Marks A.R. (1996) Cellular functions of immunophilins. *Physiological Reviews* **76**, 631-649
- Marks W.H., Harding M.W., Handschumacher R., Marks C., & Lorber M.I. (1991) The immunochemical distribution of cyclophilin in normal mammalian tissues. *Transplantation* **52**, 340-345
- Marshall C.J. (1995) Specificity of receptor tyrosine kinase signaling: transient versus sustained extracellular signal-regulated kinase activation. *Cell* **80**, 179-185
- Marx S.O., Reiken S., Hisamatsu Y., Jayaraman T., Burkhoff D., Rosemblyt N. & Marks A.R. (2000) PKA phosphorylation dissociates FKBP12.6 from the calcium release channel (ryanodine receptor): defective regulation in failing hearts. *Cell* **101**, 365-376
- Mas C., Bourgeois F. & Simonneau M. (1999) Isolation and mapping assignment of cDNA differentially expressed in embryonic telencephalon, NCIB, Accession AAD25097
- Massol N., Lebeau M.C., Renoir J.M., Faber L.E. & Baulieu E.E. (1992) Rabbit FKBP59-heat shock protein binding immunophilin (HBI) is a calmodulin binding protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **187**, 1330-1335
- Matsuda S., Shibasaki F., Takehana K., Mori H., Nishida E. & Koyasu S. (2000) Two distinct action mechanisms of immunophilin-ligand complexes for the blockade of T-cell activation. *EMBO reports* **11**, 248-434
- Matsuda T., Takuma K., Asano S., Kishida Y., Nakamura H., Mori K., Maeda S. & Baba A. (1998) Involvement of calcineurin  $Ca^{2+}$  paradox-like injury of cultured rat astrocytes. *J. Neurochem.* **70**, 2004-2011
- Matsui T., Sano K., Tsukamoto T., Ito M., Takaishi T., Nakata H., Nakamura H. & Chihara K. (1993) Human neuroblastoma cells express alpha and beta platelet-derived growth factor receptors coupling with neurotrophic and chemotactic signaling. *J. Clin. Invest.* **92**, 1153-1160
- Matsuura K., Kabuto H., Makino H. & Ogawa N. (1996) Cyclosporin A attenuates degeneration of dopaminergic neurons induced by 6-hydroxydopamine in the mouse brain. *Brain Res.* **733**, 101-104
- Matsuura K., Kabuto H., Makino H. & Ogawa N. (1997b) Initial cyclosporin A but not glucocorticoid treatment promotes recovery of striatal dopamine concentration on 6-hydroxydopamine lesioned mice. *Neurosci. Lett.* **230**, 191-194
- Matsuura K., Makino H. & Ogawa N. (1997a) Cyclosporin A attenuates the decrease in tyrosine hydroxylase immunoreactivity in nigrostriatal dopaminergic neurons and in striatal dopamine content in rats with intrastriatal injection of 6-hydroxydopamine. *Exp. Neurology* **146**, 526-535
- McCaffrey P.G., Perrino B.A., Soderling T.R. & Rao A. (1993) NF-ATp, a T lymphocyte DNA-binding protein that is a target for calcineurin and immunosuppressive drugs. *J. Biol. Chem.* **268**, 3747-3752
- McCornack M.A., Kakalis L.T., Caserta C., Handschumacher R.E. & Armitage I.M. (1997) HIV protease substrate conformation: modulation by cyclophilin A. *FEBS Lett.* **414**, 84-88

- McDonald M.L., Ardito T., Marks W.H., Kashgarian M. & Lorber M.I. (1992) The effect of cyclosporine administration on the cellular distribution and content of cyclophilin. *Transplantation* **53**, 460-466
- McDonald J.W., Goldberg M.P., Gwag B.J., Chi S. & Choi D.W. (1996) Cyclosporine induces neuronal apoptosis and selective oligodendrocyte death in cortical cultures. *Ann. Neurol.* **40**, 750-758
- McGeer P.L. & McGeer E.G. (1995) The inflammatory response system of brain : implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative diseases. *Brain Res. Rev.* **21**, 195-218
- McGeer E.G. & McGeer P.L. (1997) Inflammatory cytokines in the CNS. *CNS Drugs* **7** : 214-228.
- McRae A., Dahlström A. & Ling E.A. (1997) Microglial in neurodegenerative disorders: Emphasis on Alzheimer's disease. *Gerontology* **43**, 95-108
- Meier U., Beier-Hellwig K., Klug J., Linder D. & Beier H.M. (1995) Identification of cyclophilin A from human decidual and placental tissue in the first trimester of pregnancy. *Hum. Reprod.* **10**, 1305-1310
- Meister B., Grunebach F., Bautz F., Brugger W., Fink F.M., Kanz L. & Mohle R. (1999) Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors in human neuroblastoma. *Eur. J. Cancer* **35**, 445-449
- Meng X., Lu X., Morris C.A. & Keating M.T. (1998) A novel human gene FKBP6 is deleted in Williams syndrome. *Genomics* **52**, 130-137
- Mercure L., Tannenbaum G.S., Schipper H.M., Phaneuf D. & Wainberg M.A. (1996) Expression of the somatostatin gene in human astrocytoma cell lines. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **3**, 151-155
- Mi H., Kops O., Zimmermann E., Jäschke A. & Tropschug M. (1996) A nuclear RNA-binding cyclophilin in human T cells. *FEBS Lett.* **398**, 201-205
- Mikol D. D. & Feldman E. L. (1999) Neurophilins and the nervous system. *Muscle Nerve* **22**, 1337-1340
- Mikol V., Kallen J., Pflugl G. & Walkinshaw M.D. (1993) X-ray structure of a monomeric cyclophilin A-cyclosporin A crystal complex at 2.1 Å resolution. *J. Mol. Biol.* **234**, 1119-1130
- Mikol V., Kallen J. & Walkinshaw M.D. (1994) X-ray structure of a cyclophilin B/cyclosporin complex: comparison with cyclophilin A and delineation of its calcineurin-binding domain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **91**, 5183-5186
- Milad M., Sullivan W., Diehl E., Altmann M., Nordeen S., Edwards D.P. & Toft D.O. (1995) Interaction of the progesterone receptor with binding proteins for FK506 and cyclosporin A. *Mol. Endocrinol.* **9**, 838-847
- Mlynar E., Bevec D., Billich A., Rosenwirth B. & Steinkasserer A. (1997) The non-immunosuppressive cyclosporin A analogue SDZ NIM 811 inhibits cyclophilin A incorporation into virions and virus replication in human immunodeficiency virus type 1-infected primary and growth-arrested T cells. *J. Gen. Virol.* **78**, 825-835
- Mogi M., Togari A., Tanaka K., Ogawa N., Ichinose H. & Nagatsu T. (2000) Increase in level of tumor necrosis factor- $\alpha$  in 6-hydroxydopamine-lesioned striatum in rats is suppressed by immunosuppressant FK506. *Neurosci. Lett.* **289**, 165-168
- Montague J.W., Gaido M.L., Frye C. & Cidlowski J.A. (1994) A calcium-dependent nuclease from apoptotic rat thymocytes is homologous with cyclophilin. Recombinant cyclophilins A, B, and C have nuclease activity. *J. Biol. Chem.* **269**, 18877-18880
- Montague J.W., Hughes F.M.J. & Cidlowski J.A. (1997) Native recombinant cyclophilin A, B and C degrade DNA independently of peptidylprolyl cis-trans-isomerase activity. Potential roles of cyclophilins in apoptosis. *J. Biol. Chem.* **272**, 6677-6684
- Morioka M., Hamada J.I., Ushio Y. & Miyamoto E. (1999) Potential role of calcineurin for brain ischemia and traumatic injury. *Prog. Neurobiol.* **58**, 1-30
- Moriwaki A., Lu Y.F., Tomizawa K. & Matsui H. (1998) An immunosuppressant, FK506, protects against neuronal dysfunction and death but has no effect on electrographic and behavioural activities induced by systemic kainate. *Neurosci.* **86**, 855-865

- Mozier N.M., Zurcher-Neely H.A., Guido D.M., Mathews W.R., Heinrikson R.L., Fraser E.D., Walsh M.P. & Pearson J.D. (1990) Amino acid sequence of a 12-kDa inhibitor of protein kinase C. *Eur. J. Biochem.* **194**, 19-23
- Muir D., Sonnenfeld K. & Berl S. (1989) Growth cone advance mediated by fibronectin-associated filopodia is inhibited by a phorbol ester tumor promoter. *Exp. Cell. Res.* **180**, 134-149
- Mukerjee N., McGinnis K.M., Park Y.H., Gney M.E. & Wang K.K. (2000) Caspase-mediated proteolytic activation of calcineurin in thapsigargin-mediated apoptosis in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Arch. Biochem. Biophys.* **379**, 337-343
- Mulkey R.M., Herron C.E., & Malenka R.C. (1993) An essential role for protein phosphatases in hippocampal long-term depression. *Science* **261**, 1051-1055
- Murphy A.N., Fiskum G. & Beal M.F. (1999) Mitochondria in neurodegeneration: Bioenergetic function in cell life and death. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **19**, 231-245
- Murphy A.S.N. & Flavin M. (1983) Microtubule assembly using the microtubule-associated protein MAP-2 prepared in defined states of phosphorylation with protein kinase and phosphatase. *Eur. J. Biochem.* **137**, 37-46
- Murphy N.P., Ball S.G., Vaughan P.F. (1991) The effect of calcium channel antagonists on the release of [3H]noradrenaline in the human neuroblastoma, SH-SY5Y. *Neurosci. Lett.* **129**, 229-232
- Murphy N.P., McCormack J.G., Ball S.G. & Vaughan P.F. (1992) The effect of protein kinase C activation on muscarinic-M3- and K(+)-evoked release of [3H]noradrenaline and increases in intracellular Ca<sup>2+</sup> in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Biochem. J.* **282**, 645-650
- Naarala J., Nykvist P., Tuomala M. and Savolainen K. (1993) Excitatory amino acid-induced slow biphasic responses of free intracellular calcium in human neuroblastoma cells. *FEBS Lett.* **330**, 222-226
- Naciff J.M., King K.L. & Dedman J.R. (2000) Targeted neutralization of calcineurin, by expression of an inhibitor peptide under the control of a cholinergic specific promoter in PC12 cells, promotes neurite outgrowth in the presence of NGF. *Metab. Brain Dis.* **15**, 65-81
- Nagata T., Kishi H., Liu Q.L., Yoshino T., Matsuda T., Jin Z.X., Murayama K., Tsukada K. & Muraguchi A. (2000) Possible involvement of cyclophilin B and caspase-activated deoxyribonuclease in the induction of chromosomal DNA degradation in TCR-stimulated thymocytes. *J. Immunol.* **165**, 4281-4289
- Nair S.C., Rimerman R.A., Toran E.J., Chen S., Prapapanich V., Butts R.N. & Smith D.F. (1997) Molecular cloning of human FKBP51 and comparisons of immunophilin interactions with Hsp90 and progesterone receptor. *Mol. Cell. Biol.* **17**, 594-603
- Nair V.D., Niznik H.B. & Mishra R.K. (1996) NMDA and dopamine D2L receptor interaction in human neuroblastoma SH-SY5Y cells involves tyrosine kinase and phosphatase. *Neuroreport* **7**, 2937-2940
- Nakai A., Kuroda S. & Siesjö B.K. (1997) Protective effect of FK506 on secondary mitochondrial dysfunction due to transient focal cerebral ischemia in the rat. [Abstract] *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **17**, S665
- Nelson P.A., Lippke J.A., Murcko M.A., Rosbrough S.L. & Peattie D.A. (1991) cDNA encoding murine FK506-binding protein (FKBP) : nucleotide and deduced amino acid sequence. *Gene* **109**, 255-258
- Nestel F.P., Colwill K., Harper S., Pawson T. & Anderson S.K. (1996) RS cyclophilins: identification of an NK-TR1-related cyclophilin. *Gene* **180**, 151-155
- Nicholls D.G. & Budd S.L. (2000) Mitochondria and neuronal survival. *Physiol. Rev.* **148**, 315-360
- Nichols R.A., Suplick G.R. & Brown J.M. (1994) Calcineurin-mediated protein dephosphorylation in brain nerve terminals regulates the release of glutamate. *J. Biol. Chem.* **269**, 23817-23823
- Nicolli A., Basso E., Petronilli V., Wenger R.M. & Bernardi P. (1996) Interactions of cyclophilin with the mitochondrial inner membrane and regulation of the permeability transition pore, and cyclosporin A-sensitive channel. *J. Biol. Chem.* **271**, 2185-2192
- Nigam S.K., Jin Y.J., Jin M.J., Bush K.T., Bierer B.E. & Burakoff S.J. (1993) Localization of the FK506-binding protein, FKBP 13, to the lumen of the endoplasmic reticulum. *Biochem. J.* **294**, 511-515



- Ning Y.M. & Sanchez E.R. (1993) Potentiation of glucocorticoid receptor-mediated gene expression by the immunophilin ligands FK506 and rapamycin. *J. Biol. Chem.* **268**, 6073-6076
- Ning Y.M. & Sanchez E.R. (1995) Stabilization in vitro of the untransformed glucocorticoid receptor complex of S49 lymphocytes by the immunophilin ligand FK506. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* **52**, 187-194
- Nishi A., Snyder G.L., Fienberg A., Allen P., Fisone G., Nairn A.C., Aperia A. & Greengard P. (1996) Role of DARPP-32 in the regulation of the Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, -ATPase activity in striatal neurons. *Soc. Neurosci. Abstr.* **22**, 380
- Nishi A., Snyder G.L. & Greengard P. (1997) Bidirectional regulation of DARPP-32 phosphorylation by dopamine. *J. Neurosci.* **17**, 8147-8155
- Nishi A., Snyder G.L., Nairn A.C. & Greengard P. (1999) Role of calcineurin and protein phosphatase-2A in the regulation of DARPP-32 dephosphorylation in neostriatal neurons. *J. Neurochem.* **72**, 2015-2021
- Nishinakamura R., Matsumoto Y., Uochi T.A., Asashima M; & Yokota T. (1997) Xenopus FK506-binding protein homolog induces a secondary axis in frog embryos, which is inhibited by coexisting BMP 4 signaling. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **239**, 585-591
- Nozaki H., Tanaka K., Shirai T., Nagata E., Kondo T., Koyama S., Dembo T. & Fukuuchi Y. (1998) Binding capacity of FK506 binding protein after 2-hour hemipheric ischemia in gerbil brain. *Brain Res.* **781**, 1-7
- Ogawa N., Tanaka K., Kondo Y., Asanuma M., Mizukawa K. & Mori A. (1993) The preventive effect of cyclosporin A, an immunosuppressant, on the late onset reduction of muscarinic acetylcholine receptors in gerbil hippocampus after transient forebrain ischemia. *Neurosci. Lett.* **152**, 173-176
- Ogawa N., Asanuma M., Kondo Y. (1994) Involvement of immune mechanism in the progressive brain damage. *Jap. J. Psychopharmacol.* **14**, 377-381
- Ohe Y., Ishikawa K., Itoh Z. & Tatemoto K. (1996) Cultured leptomeningeal cells secrete cerebrospinal fluid proteins. *J. Neurochem.* **67**, 964-971
- Ohta K. & Nakazawa T. (1998) Expression of cyclophilin during the embryonic development of the sea urchin. *Zoological Sci.* **15**, 547-552
- Ohye H., Sato M., Murao K., Matsubara S., Tokuda M. & Takahara J. (1998) Cellular signaling mechanisms for stimulation of growth hormone secretion and growth hormone primary transcripts by immunosuppressants agents, FK506 and cyclosporin A, in cultured rat pituitary cells. *Neuroimmunomodulation* **5**, 309-317
- Okadome T., Oeda E., Saitoh M., Ichijo H., Moses H.L., Miyazono K., & Kawabata M. (1996) Characterization of the interaction of FKBP12 with transforming growth factor- $\beta$  type I receptor in vivo. *J. Biol. Chem.* **271**, 21687-21690
- Okonkwo D.O. & Povlishock J.T. (1999) A single intrathecal bolus of cyclosporin A before injury preserves mitochondrial integrity and attenuates axonal disruption following traumatic brain injury. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **19**, 443-451
- Okonkwo D.O., Buki A., Siman R. & Povlishock J.T. (1999) Cyclosporin A limits calcium-induced axonal damage following traumatic brain injury. *NeuroReport* **10**, 1-6
- Ondrias K., Marx S.O., Gaburjakova M. & Marks A.R. (1998) FKBP12 modulates gating of the ryanodine receptor/calcium release channel. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **853**, 149-156
- Onuma H., Lu Y-F., Tomizawa K., Moriwaki A., Tokuda M., Hatase O. & Matsui H. (1998) A calcineurin inhibitor, FK506, blocks voltage-gated calcium channel-dependent LTP in the hippocampus. *Neurosci. Res.* **30**, 313-319
- Ortaldo J.R., Mason A.T., Mason L.H., Winkler-Pickett R.T., Gosselin P., & Anderson S.K. (1997) Selective inhibition of human and mouse natural killer tumor recognition using retroviral antisense in primary natural killer cells : involvement with MHC class I killer cell inhibitory receptors. *J. Immunol.* **158**, 1262-1267
- Otsuka M., Terada Y., Yang T., Nonoguchi H., Tomita K. & Marumo F. (1994) Localization of cyclophilin A and cyclophilin C mRNA in murine kidney using RT-PCR. *Kidney. Int.* **45**, 1340-1345

- Owens-Grillo J.K., Hoffmann K., Hutchison K.A., Yem A.W., Deibel Mr J.R., Handschumacher R.E. & Pratt W.B. (1995) The cyclosporin A-binding immunophilin CyP-40 and the FK506-binding immunophilin hsp56 bind to a common site on hsp90 and exist in independent cytosolic heterocomplexes with the untransformed glucocorticoid receptor. *J. Biol. Chem.* **270**, 20479-20484
- Owens-Grillo J.K., Czar M.J., Hutchison K.A., Hoffmann K., Perdew G.H. & Pratt W.B. (1996) A model of protein targeting mediated by immunophilins and other proteins that bind to hsp90 via tetratricopeptide repeat domains. *J. Biol. Chem.* **271**, 13468-13475
- Pahlman S., Odelstad L., Larsson E., Grotte G. & Nilsson K. (1981) Phenotypic changes of human neuroblastoma cells in culture induced by 12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate. *Int. J. Cancer* **28**, 583-589
- Pahlman S., Meyerson G., Lindgren E., Schalling M. & Johansson I. (1991) Insulin-like growth factor I shifts from promoting cell division to potentiating maturation during neuronal differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **88**, 9994-9998
- Palladini G., Caronti B., Pozzessere G., Teichner A., Buttarelli F.R., Morselli E., Valle E., Venturini A., Fortuna A. & Pontieri F.E. (1996) Treatment with cyclosporin A promotes axonal regeneration in rats submitted to transverse section of spinal cord. Recovery of function. *J. Hirnforsch.* **37**, 145-153
- Pang L., Sawada T., Decker S.J. & Saltiel A.R. (1995) Inhibition of MAP kinase kinase blocks the differentiation of PC-12 cells induced by nerve growth factor. *J. Biol. Chem.* **270**, 13585-13588
- Parker E.M., Monopoli A., Ongini E., Lozza G. & Babij C.M. (2000) Rapamycin, but not FK506 and GPI-1246, increases neurite outgrowth in PC12 cells by inhibiting cell cycle progression. *Neuropharmacology* **39**, 1913-1919
- Peattie D.A., Harding M.W., Fleming M.A., Decenzo M.T., Lippke J.A., Livingston D.J. & Benasutti M. (1992) Expression and characterization of human FKBP52, an immunophilin that associates with the 90-kDa heat shock protein and is a component of steroid receptor complexes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **89**, 10974-10978
- Peattie D.A., Hsiao K., Benasutti M. & Lippke J.A. (1994) Three distinct messenger RNAs can encode the human immunosuppressant-binding protein FKBP12. *Gene* **150**, 251-257
- Peddada L.B., McPherson J.D., Law R., Wasmuth J.J., Youderian P. & Deans R.J. (1992) Somatic cell mapping of the human cyclophilin B gene (PPIB) to chromosome 15. *Cytogenet. Cell. Genet.* **60**, 219-221
- Pedersen K.M., Finsen B., Celis J.E. & Jensen N.A. (1999) muFKBP38: a novel murine immunophilin homolog differentially expressed in Schwannoma cells and central nervous system neurons *in vivo*. *Electrophoresis* **20**, 249-255
- Pei J.J., Sersen E., Iqbal K. & Grundke-Iqbal I. (1994) Expression of phosphatases (PP-1, PP-2A, PP-2B and PTP-1B) and protein kinases (MAP kinase and p34<sup>cdc2</sup>) in the hippocampus of patients with Alzheimer's disease and normal aged individuals. *Brain Res.* **655**, 70-76
- Pei J.J., Grundke-Iqbal I., Iqbal K., Bogdanovic N., Winblad B. & Cowburn R.F. (1997) Elevated protein levels of protein phosphatases PP-2A and PP-2B in astrocytes of Alzheimer's disease temporal cortex. *J. Neural Transm.* **104**, 1329-1338
- Pei J.J., Gong C.X., Iqbal K., Grundke-Iqbal I., Wu Q.L., Winblad B. & Cowburn R.F. (1998) Subcellular distribution of protein phosphatases and abnormally phosphorylated tau in the temporal cortex from Alzheimer's disease and control brains. *J. Neural Transm.* **105**, 69-83
- Perris R. (1997) The extracellular matrix in neural crest-cell migration. *TINS* **20**, 23-31
- Perrot-Appenant M., Cibert C., Geraud G., Renoir J.M., & Baulieu E.E. (1995) The 59 kDa FK506-binding protein, a 90 kDa heat shock protein binding immunophilin (FKBP59-HBI), is associated with the nucleus, the cytoskeleton and mitotic apparatus. *J. Cell. Biol.* **108**, 2037-2051
- Plaschke K., Kopitz J., Weigand M. A., Martin E. & Bardenheuer H.J. (2000) The neuroprotective effect of cerebral poly(ADP-ribose)polymerase inhibition in a rat model of global ischemia. *Neurosci. Lett.* **284**, 109-112

- Posern G., Saffrich R., Ansorge W. & Feller S.M. (2000) Rapid lamellipodia formation in nerve growth factor-stimulated PC12 cells is dependent on Rac and PI3K activity. *J. Cell Physiol.* **183**, 416-424
- Powers C.J., McLeskey S.W. & Wellstein A. (2000) Fibroblast growth factors, their receptors and signaling. *Endocr. Relat. Cancer* **7**, 165-97
- Pratt W.B. & Toft D.O. (1997) Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones. *Endocr. Rev.* **18**, 306-360
- Pratt W.B. (1998) The hsp90-based chaperone system: Involvement in signal transduction from a variety of hormone and growth factor receptors. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **217**, 420-434
- Previtali S.C., Feltri M.L., Archelos J.J., Quattrini A., Wrabetz L. & Hartung H.P. (2001) Role of integrins in the peripheral nervous system. *Progress neurobiol.* **64**, 35-49
- Price E.R., Zydowsky L.D., Jin M.J., Baker C.H., McKeon F.D. & Walsh C.T. (1991) Human cyclophilin B: a second cyclophilin gene encodes a peptidyl- prolyl isomerase with a signal sequence. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **88**, 1903-1907
- Price E.R., Jin M., Lim D., Pati S., Walsh C.T. & McKeon F.D. (1994) Cyclophilin B trafficking through the secretory pathway is altered by binding of cyclosporin A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **91**, 3931-3935
- Prima V., Depoix C., Masselot B., Formstecher P. & Lefebvre P. (2000) Alteration of the glucocorticoid receptor subcellular localization by non steroidal compounds. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **72**, 1-12
- Qi Y., Ogunbunmi E.M., Freund E.A., Timerman A.P. & Fleischer S. (1998) FK-binding protein is associated with the ryanodine receptor of skeletal muscle in vertebrate animals. *J. Biol. Chem.* **273**, 34813-34819
- Radanyi C., Chambraud B. & Baulieu E.E. (1994) The ability of the immunophilin FKBP59-HBI to interact with the 90-kDa heat shock protein is encoded by its tetratricopeptide repeat domain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **91**, 11197-1120
- Raguenez G., Desire L., Lantrua V. & Courtois Y. (1999) BCL-2 is upregulated in human SH-SY5Y neuroblastoma cells differentiated by overexpression of fibroblast growth factor 1. *Biochem. Biophys. Res. Commun* **258**, 745-751
- Rahfeld J.U., Rucknagel K.P., Schelbert B., Ludwig B., Hacker J., Mann K. & Fischer G. (1994) Confirmation of the existence of a third family among peptidyl-prolyl cis/trans isomerases. Amino acid sequence and recombinant production of parvulin. *FEBS Lett.* **352**, 180-184
- Rao A., Luo C. & Hogan P.G. (1997) Transcription factors of the NFAT family: regulation and function. *Annu. Rev. Immunol.* **15**, 707-747
- Rassow J., Mohrs K., Koidl S., Barthelmess I.B., Pfanner N. & Tropschug M. (1995) Cyclophilin 20 is involved in mitochondrial protein folding in cooperation with molecular chaperones Hsp70 and Hsp60. *Mol. Cell. Biol.* **15**, 2654-2662
- Ratajczak T., Carrello A., Mark P.J., Warner B.J., Simpson R.J., Moritz R.L. & House A.K. (1993) The cyclophilin component of the unactivated estrogen receptor contains a tetratricopeptide repeat domain and shares identity with p59 (FKBP59). *J. Biol. Chem.* **268**, 13187-13192
- Ratajczak T., Woollatt E., Kumar P., Ward B.K., Minchin R.F. & Baker E. (1997) Cyclophilin 40 (PPID) gene map position 4q31.3. *Chromosome. Res.* **5**, 151
- Recio-Pinto E., and Ishii D.N. (1984) Effects of insulin, insulin-like growth factor-II and nerve growth factor on neurite outgrowth in cultured human neuroblastoma cells. *Brain Res.* **302**, 323-334
- Reddy P.H., Williams M. & Tagle S.A. (2000) Recent advances in understanding the pathogenesis of Huntington's disease. *TINS*, **22**, 248-255
- Reed J.C., Meister L., Tanaka S., Cuddy M., Yum S., Geyer C. & Pleasure D. (1991) Differential expression of bcl2 protooncogene in neuroblastoma and other human tumor cell lines of neural origin. *Cancer Res.* **51**, 6529-6538

- Renoir J.M., Mester J., Buchou T., Catelli M.G., Tuohirnaa P., Binart N., Joab I., Radanyi C. & Baulieu E.E. (1984) Purification by affinity chromatography and immunological characterization of a 110 kDa component of the chick oviduct progesterone receptor. *Biochemistry* **217**, 685-692
- Renoir J.M., Radanyi C., Faber L.E. & Baulieu E.E. (1990) The non-DNA-binding heterooligomeric form of mammalian steroid hormone receptors contains a hsp90-bound 59-kilodalton protein. *J. Biol. Chem.* **265**, 10740-10745
- Renoir J.M., Mercier-Bodard C., Hoffmann K., Le Bihan S., Ning Y.M., Sanchez E.R., Handschumacher R.E. & Baulieu E.E. (1995) Cyclosporin A potentiates the dexamethasone-induced mouse mammary tumor virus-chloramphenicol acetyltransferase activity in LMCAT cells: a possible role for different heat shock protein-binding immunophilins in glucocorticosteroid receptor-mediated gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **92**, 4977-4981
- Renoir J.M., Le Bihan S., Mercier-Bodard C., Gold A., Arjomandi M., Radanyi C. & Baulieu E.E. (1994) Effects of immunosuppressants FK506 and rapamycin on the heterooligomeric form of the progesterone receptor. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* **48**, 101-110
- Reuveny E. & Narahashi T. (1993) Two types of high voltage-activated calcium channels in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Brain Res.* **603**, 64-73
- Richards F.M., Milner J. & Metcalfe S. (1992) Inhibition of the serine/threonine protein phosphatases PP1 and PP2A in lymphocytes: effect on mRNA levels for interleukin-2, IL-2R alpha, krox- 24, p53, hsc70 and cyclophilin. *Immunology* **76**, 642-647
- Rinfret A., Collins C., Menard R. & Anderson S.K. (1994) The N-terminal cyclophilin-homologous domain of a 150-kilodalton tumor recognition molecule exhibits both peptidylprolyl cis-trans-isomerase and chaperone activities. *Biochemistry* **33**, 1668-1673
- Rivière S., Menez A. & Galat A. (1993) On the localization of FKBP25 in T-lymphocytes. *FEBS lett.* **315**, 247-251
- Robinson M.J. & Cobb M.H. (1997) Mitogen-activated protein kinase pathways. *Current Opinio Cell Biol.* **9**, 180-186
- Ronca F., Yee K.S. & Yu V.C. (1999) Retinoic acid confers resistance to p53-dependent apoptosis in SH-SY5Y neuroblastoma cells by modulating nuclear import of p53. *J. Biol. Chem.* **274**, 18128-18134
- Rosenwirth B., Billich A., Datema R., Donatsch P., Hammerschmid F., Harrison R., Hiestand P., Jaksche H., Mayer P., Paichl P., Quesniaux V., Schatz F., Schuurman H.J., Traber R., Wenger R., Wolff B., Zenke G., & Zurini M. (1994) Inhibition of human immunodeficiency virus replication by SDZ NIM 811, a immunosuppressive of cyclosporin A analog. *Antimicrob. Agents chemother.* **38**, 1763-1772
- Ross R.A., Spengler B.A. & Bielder J.L. (1983) Coordinate morphological and biochemical interconversion of human neuroblastoma cells. *J. Natl. Cancer Inst.* **71**, 741-749
- Rossino P., Defilippi P., Silengo L. & Tarone G. (1991) Up-regulation of the integrin  $\alpha 1\beta 1$  in human neuroblastoma cells differentiated by retinoic acid: correlation with increased neurite outgrowth response to laminin. *Cell Regulation* **2**, 1021-1033
- Ruff V.A., Yem A.W., Munns P.L., Adams L.D., Reardon I.M., Deibel Mr J.R. & Leach K.L. (1992) Tissue distribution and cellular localization of hsp56, an FK506- binding protein. Characterization using a highly specific polyclonal antibody. *J. Biol. Chem.* **267**, 21285-21288
- Ruiz F., Alvarez G., Ramos M., Hernandez M., Bogonez E. & Satrustegu (2000) Cyclosporin A targets involved in protection against glutamate excitotoxicity. *Eur. J. Pharmacol.* **404**, 29-39
- Ruoslahti E. (1996) Brain extracellular matrix. *Glycobiology* **6**, 489-492
- Rusnak F. & Mertz P. (2000) Calcineurin: form and function. *Physiol. Rev.* **80**, 1483-1521
- Rycyzyn M.A., Reilly S.C., O'Malley K. & Clevenger C.V. (2000) Role of cyclophilin B in prolactin signal transduction and nuclear retrotranslocation. *Mol. Endocrinol.* **14**, 1175-1186
- Ryffel B., Foxwell B.M., Gee A., Greiner B., Woerly G. & Mihatsch M.J. (1988) Cyclosporine-relationship of side effects to mode of action. *Transplantation* **46**, 905-965

- Ryffel B., Woerly G., Greiner B., Haendler B., Mihatsch M.J. & Foxwell B.M. (1991) Distribution of the cyclosporine binding protein cyclophilin in human tissues. *Immunology* **72**, 399-404
- Sabatini D.M., Lai M.M. & Snyder S.H. (1997) Neural roles of immunophilins and their ligands. *Mol. Neurobio.* **15**, 223-239
- Sabo S., Lambert M.P., Kessey K., Wade W., Krafft G. & Kmeim W.L. (1995) Interaction of beta-amyloid peptides with integrins in a human nerve cell line. *Neurosci. Lett.* **184**, 25-28
- Sadée W., Yu V.C., Richards M.L., Schwab M.R., Preis P.N., Brodsky F.C. & Biedler J.L. (1987) Expression of neurotransmitter receptors and myc proto-oncogenes in subclones of a human neuroblastoma cell line. *Cancer Res.* **47**, 5207-5212
- Safei (1992) Modulation of HOX2 gene: expression following differentiation of neuronal cell lines. *Differentiation* **51**, 39-47
- Sanchez E.R., Hirst M., Scherrer L.C., Tang H.Y., Welsh M.J., Harmon J.M., Simons Ss J.R., Ringold G.M. & Pratt W.B. (1990) Hormone-free mouse glucocorticoid receptors overexpressed in Chinese hamster ovary cells are localized to the nucleus and are associated with both hsp70 and hsp90. *J. Biol. Chem.* **265**, 20123-20130
- Santos A.N., Korber S., Kullertz G., Fischer G. & Fischer B. (2000) Oxygen stress increases prolyl cis/trans isomerase activity and expression of cyclophilin 18 in rat blastocysts. *Biol. Reprod.* **62**, 1-7
- Saphire A.C., Bobardt M.D. & Gallay P.A. (1999) Host cyclophilin A mediates HIV-1 attachment to target cells via heparans. *EMBO J.* **18**, 6771-6785
- Sarris A.H., Harding M.W., Jiang T.R., Aftab D. & Handschumacher R.E. (1992) Immunofluorescent localization and immunochemical determination of cyclophilin-A with specific rabbit antisera. *Transplantation* **54**, 904-910
- Sauer H., Francis J.M., Jiang H., Hamilton G.S. & Steiner J.P. (1999) Systemic treatment with GPI 1046 improves spatial memory and reverses cholinergic neuron atrophy in the septal nucleus of aged mice. *Brain Res.* **842**, 109-118
- Scatchard G. (1949) The attraction of protein for small molecules and ions. *Ann.N.Y. Acad. Sci.* **51**, 660-672
- Scheff S.W. & Sullivan P.G. (1999) Cyclosporin A significantly ameliorates cortical damage following experimental traumatic brain injury in rodents. *J. Neurotrauma.* **16**, 783-792
- Schiffman S.N., Lledo P.-M. & Vincent J.-D. (1995) Dopamine D1 receptor modulates the voltage-gated sodium current in rat striatal neurons through a protein kinase. *A. J. Physiol. (Lond.)* **483**, 95-107
- Schmid F.X. (1993) Prolyl isomerase: enzymatic catalysis of slow protein-folding reactions. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **22**, 123-142
- Schneider H., Charara N., Schmitz R., Wehrli S., Mikol V., Zurini M.G., Quesniaux V.F. & Movva N.R. (1994) Human cyclophilin C: primary structure, tissue distribution, and determination of binding specificity for cyclosporins. *Biochemistry* **33**, 8218-8224
- Schneuwly S., Shortridge R.D., Larrivee D.C., Ono T., Ozaki M. & Pak W.L. (1989) Drosophila ninaA gene encodes an eye-specific cyclophilin (cyclosporine A binding protein). *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **86**, 5390-5394
- Schoenwaelder S.M. & Burrige K. (1999) Bidirectional signaling between the cytoskeleton and integrins. *Trends Cell Biol.* **11**, 274-286
- Schönbrunner E.R. & Schmid F.X. (1992) Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase improves the efficiency of protein disulfide isomerase as a catalyst of protein folding. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **89**, 4510-4513
- Schwaiger F.W., Hager G., Raivich G. & Kreutzberg G.W. (1998) Cellular activation in neuroregeneration. *Prog. Brain Res.* **117**, 197-210
- Scorrano L., Nicolli A., Basso E., Petronilli V. & Benardi P. (1997) Two modes of activation of the permeability transition pore : the role of mitochondrial cyclophilin. *Molec. Cell Biochem.* **174**, 181-184

- Sehgal S.N., Baker H. & Vezina C.J. (1975) Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. Fermentation, isolation and characterization. *J. Antibiot.* **28**, 721-728
- Serkova N., Litt L., James T.L., Sadee W., Leibfritz D., Benet L.Z. & Christians U. (1999) Evaluation of individual and combined neurotoxicity of the immunosuppressants cyclosporin and sirolimus by in vitro multinuclear NMR spectroscopy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **289**, 800-806
- Seward E., Hammond C., Herderson G. (1991) Mu-opioid-receptor-mediated inhibition of the N-type calcium-channel current. *Proc. R. Soc. Lond. S. Biol. Sci.* **244**, 129-135
- Sewel T.J., Lam E., Martin M.M., Leszyk J., Weidner J., Calaycay J., Griffin P., Williams H., Hung S., Cryan J., Sigal N.H. & Wiederrecht G.J. (1994) Inhibition of calcineurin by a novel FK-506-binding protein. *J. Biol. Chem.* **269**, 21094-21102
- Shadidy M., Caubit X., Olsen R., Seternes O.M., Moens U. & Krauss S. (1999) Biochemical analysis of mouse FKBP60, a novel member of the FKBP family. *Biochim. Biophys. Acta* **1446**, 295-307
- Shafer T.J. & Atchison W.D. (1991) Transmitter, ion channel and receptor properties of pheochromocytoma (PC12) cells : A model for neurotoxicological studies. *Neurotoxicology* **12**, 473-492
- Shah A.K. (1999) Cyclosporine A neurotoxicity among bone marrow transplant recipients. *Clinical Neuropharmacol.* **22**, 67-73
- Sharkey J. & Butcher S.P. (1994) Immunophilins mediate the neuroprotective effects of FK506 in focal cerebral ischaemia. *Nature* **371**, 336-339
- Sharkey J. & Butcher S.P. (1995) Calcineurin: a target for anti-ischaemic drug therapy [abstract] *J.Cereb. Blood Flow Metab.* 15-S387
- Sharkey J., Crawford J.H., Butcher S.P. & Marston H.M. (1996) Tacrolimus (FK506) ameliorates skilled motor deficits produced by middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke* **27**, 2282-2286
- Sharkey J., Jones P.A., McCarter J.F. & Kelly J.S. (2000) Calcineurin inhibitors as neuroprotectants. Focus of tacrolimus and cyclosporin. *CNS Drug* **13**, 1-13
- Sherrington R., Rogaev E.I., Liang Y., Rogaeva E.A., Levesque G., Ikeda M., Chi H., Lin C., Li G., Holman K., et al., (1995) Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* **375** : 754-760.
- Sherry B., Yarlett N., Strupp A. & Cerami A. (1992) Identification of cyclophilin as a proinflammatory secretory product of lipopolysaccharide-activated macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **89**, 3511-3515
- Sherry B., Zybarth G., Alfano M., Dubrovsky L., Mitchell R., Rich D., Ulrich P., Bucala R., Cerami A. & Bukrinsky M. (1998) Role of cyclophilin A in the uptake of HIV-1 by macrophages and T lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **95**, 1758-1763
- Shieh B.H., Stamnes M.A., Seavello S., Harris G.L. & Zuker C.S. (1989) The ninaA gene required for visual transduction in *Drosophila* encodes a homologue of cyclosporin A-binding protein. *Nature* **338**, 67-70
- Shiga Y., Onodera H., Matsuo Y. & Kogure K. (1992) Cyclosporin A protects against ischemia-reperfusion injury in the brain. *Brain Res.* **595**, 145-148
- Shirakata Y., Kobayashi M., Ohtsuka K., Sugano M., Terajima H., Ikai I., Okajima H., Egawa H., Inomata Y., Inamoto T., Tanaka K. & Yamaoka Y. (1995) Inhibitory effect of plasma FKBP12 on immunosuppressive activity of FK506. *Transplantation* **60**, 1582-1587
- Shou W., Aghdasi B., Armstrong D.L., Guo Q., Bao S., Charng M.J., Mathews L.M., Schneider M.D., Hamilton S.L. & Matzuk M.M. (1998) Cardiac defects and altered ryanodine receptor function in mice lacking FKBP12. *Nature* **391**, 489-492
- Siekierka J.J., Hung S.H., Poe M., Lin C.S. & Sigal N.H. (1989) A cytosolic binding protein for the immunosuppressant FK506 has peptidyl-prolyl isomerase activity but is distinct from cyclophilin. *Nature* **341**, 755-757

- Siekierka J.J., Wiederrecht G., Greulich H., Boulton D., Hung S.H., Cryan J., Hodges P.J. & Sigal N.H. (1990) The cytosolic-binding protein for the immunosuppressant FK-506 is both a ubiquitous and highly conserved peptidyl-prolyl cis-trans isomerase. *J. Biol. Chem.* **265**, 21011-21015
- Silverstein A.M., Galigniana M.D., Kanelakis K.C., Radanyi C., Renoir J.M. & Pratt W.B. (1999) Different regions of the immunophilin FKBP52 determine its association with the glucocorticoid receptor, hsp90, and cytoplasmic dynein. *J. Biol. Chem.* **274**, 36980-36986
- Smith D.F., Faber L.E. & Toft D.O. (1990) Purification of unactivated progesterone receptor and identification of novel receptor-associated protein. *J Biol. Chem.* **265**, 3996-3401
- Smith D.F., Albers M.W., Schreiber S.L., Leach K.L. & Deibel Mr J.R. (1993a) FKBP54, a novel FK506-binding protein in avian progesterone receptor complexes and HeLa extracts. *J. Biol. Chem.* **268**, 24270-24273
- Smith D.F., Baggenstoss B.A., Marion T.N. & Rimerman R.A. (1993b) Two FKBP-related proteins are associated with progesterone receptor complexes. *J. Biol. Chem.* **268**, 18365-18371.
- Smith T., Ferreira L.R., Hebert C., Norris K. & Sauk J.J. (1995) Hsp47 and cyclophilin B traverse the endoplasmic reticulum with procollagen into pre-Golgi intermediate vesicles. A role for Hsp47 and cyclophilin B in the export of procollagen from the endoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem.* **270**, 18323-18328
- Snyder S.H. & Sabatini D.M. (1995) Immunophilins and the nervous system. *Nature Medicine* **1** (1), 32-37
- Snyder S.H., Lai M.M. & Burnett P.E. (1998) Immunophilins in the nervous system. *Neruon* **21**, 283-294
- Söderlund T., Lehtonen J.Y. & Kinnunen P.K. (1999) Interactions of cyclosporin A with phospholipid membranes: effect of cholesterol. *Mol. Pharmacol.* **55**, 32-38
- Sparatore B., Patrone M., Passalacqua M., Pedrazzi M., Pontremoli S. & Melloni E. (2000) Neuronal differentiation of PC12 cells involves changes in protein kinase C-theta ; distribution and molecular properties. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **275**,149-153
- Spies J.M., Westland K.W., Bonner J.G. & Pollard J.D. (1995) Intraneural activated T cells cause focal breakdown of the blood barrier. *Brain* **118**, 857-868
- Spik G., Haendler B., Delmas O., Mariller C., Chamoux M., Maes P., Tartar A., Montreuil J., Stedman K., Kocher H.P., Keller R., Hiestand P.C. & Movva N.R. (1991) A novel secreted cyclophilin-like protein (SCYLP). *J. Biol. Chem.* **266**, 10735-10738
- Springer J.E., Azbill R.D., Nottingham S.A. & Kennedy S.E. (2000) Calcineurin-mediated BAD dephosphorylation activates the caspase-3 apoptotic cascade in traumatic spinal cord injury. *J. Neurosci.* **20**, 7246-7251
- Stamnes M.A., Shieh B.H., Chuman L., Harris G.L. & Zuker C.S. (1991) The cyclophilin homolog ninaA is a tissue-specific integral membrane protein required for the proper synthesis of a subset of Drosophila rhodopsins. *Cell* **65**, 219-227
- Standaert R.F., Galat A., Verdine G.L. & Schreiber S.L. (1990) Molecular cloning and overexpression of the human FK506-binding protein FKBP. *Nature* **346**, 671-674
- Starck M., Bertrand P., Pepin S., Schiele F., Siest G. & Galteau M.M. (2000) Effects of pro-inflammatory cytokines on apolipoprotein E secretion by a human astrocytoma cell line (CCF-STTG1). *Cell Biochem. Funct.* **18**, 9-16
- Steel M.C. & Buckley N.J. (1993) Differential regulation of muscarinic receptor mRNA levels in neuroblastoma cells by chronic agonist exposure: a comparative polymerase chain reaction study. *Mol. Pharmacol.* **43**, 694-701
- Steiner J.P., Dawson T.M., Fotuhi M., Glatt C.E., Snowman A.M., Cohen N. & Snyder S.H. (1992) High brain densities of the immunophilin FKBP colocalized with calcineurin. *Nature* **358**, 584-587
- Steiner J.P., Dawson T.M., Fotuhi M. & Snyder S.H. (1996) Immunophilin regulation of neurotransmitter release. *Mol.Med.* **2** (3), 325-333

- Steiner J.P., Connolly M.A., Valentine H.L., Hamilton G.S., Dawson T.M., Hester L. & Snyder S.H. (1997a) Neurotrophic actions of nonimmunosuppressive analogues of immunosuppressive drugs FK506, rapamycin and cyclosporin A. *Nat. Med.* **3**, 421-428
- Steiner J.P., Hamilton G.S., Ross D.T., Valentine H.L., Guo H., Connolly M.A., Liang S., Ramsey C., Li J.H.J., Huang W., Howorth P., Soni R., Fuller M. Sauer H., Nowotnik A.C. & Suzdak P.D. (1997b) Neurotrophic immunophilin ligands stimulate structural and functional recovery in neurodegenerative animal models. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **94**, 2019-2024
- Steinmann B., Bruckner P. & Superti-Furga A. (1991) Cyclosporin A slows collagen triple-helix formation in vivo: indirect evidence for a physiologic role of peptidyl-prolyl cis-trans-isomerase. *J. Biol. Chem.* **266**, 1299-1303
- Stemmer P.M., Wang S., Krinks M.H., & Klee C.B. (1995) Factors responsible for the Ca<sup>2+</sup>-dependent inactivation of calcineurin in brain. *FEBS Lett.* **374**, 237-240
- Stoller G., Rucknagel K.P., Nierhaus K.H., Schmid F.X., Fischer G. & Rahfeld J.U. (1995) A ribosome-associated peptidyl-prolyl cis/trans isomerase identified as the trigger factor. *EMBO J.* **14**, 4939-4948
- Storch A., Kaftan A., Burkhardt K. & Schwarz J. (2000) 6-Hydroxydopamine toxicity towards human SH-SY5Y dopaminergic neuroblastoma cells: independent of mitochondrial energy metabolism. *J. Neural. Transm.* **107**, 281-293
- Strebblow D.N., Kitabwalla M., Malkovsky M. & Pauza C.D. (1998a) Cyclophilin a modulates processing of human immunodeficiency virus type 1 p55Gag: mechanism for antiviral effects of cyclosporin A. *Virology* **245**, 197-202
- Strebblow D.N., Kitabwalla M. & Pauza C.D. (1998b) Gag protein from human immunodeficiency virus type 1 assembles in the absence of cyclophilin A. *Virology* **252**, 228-234
- Streit W.J., Graeber M.B. & Kreutzberg G.W. (1988) Functional plasticity of microglia: a review. *Glia* **1**, 301-307
- Streit W.J., Graeber M.B. & Kreutzberg G.W. (1989) Peripheral nerve lesion produces increased levels of major histocompatibility complex antigens in the central nervous system. *J. Neuroimmunol.* **21**, 117-123
- Stütz A. (1992) Immunosuppressive macrolides. *Transplantation Proceedings* **24**, 22-25
- Sugawara T., Itoh Y. & Mizoi K. (1999) Immunosuppressants promote adult dorsal root regeneration into the spinal cord. *Neuroreport* **10**, 3949-3953
- Sullivan P.G., Thompson M.B. & Scheff S.W. (1999) Cyclosporin A attenuates acute mitochondrial dysfunction following traumatic brain injury. *Exp. Neurol.* **160**, 226-234
- Sullivan P.G., Rabchevsky A.G., Hicks R.R., Gibson T.R., Fletcher-Turner A. & Scheff S.W. (2000a) Dose-reponse curve and optimal dosing regimen of cyclosporin A after traumatic brain injury in rats. *Neurosci.* **101**, 189-195
- Sullivan P.G., Thompson M. & Scheff S.W. (2000b) Continuous infusion of cyclosporin A postinjury significantly ameliorates cortical damage following traumatic brain injury. *Exp. Neurol.* **161**, 632-637
- Sumantran V.N. & Feldman E.L. (1993) Insulin-like growth factor I regulates c-myc and GAP-43 messenger ribonucleic acid expression in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Endocrinology* **132**, 2017-2023
- Surmeier D.J., Eberwine J., Wilson C.J., Stefani A. & Kitai S.T. (1992) Dopamine receptor subtypes co-localized in rat striatonigral neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **89**, 10178-10182
- Surmeier D.J., Vargas J., Hemmings H.C. Jr., Nairn A.C. & Greengard P. (1995) Modulation of calcium currents by a D1 dopaminergic protein kinase/phosphatase in rat neostriatal neurons. *Neuron* **14**, 385-397
- Suzukawa K., Miura K., Mitsushita J., Resau J., Hirose K., Crystal R. & Kamata T. (2000) Nerve growth factor-induced neuronal differentiation requires generation of Rac-1-regulated reactive oxygen species. *J. Biol. Chem.* **275**, 13175-13178



- Swanson S.K., Born T., Zydowsky L.D., Cho H., Chang H.Y., Walsh C.T. & Rusnak F. (1992) Cyclosporin-mediated inhibition of bovine calcineurin by cyclophilins A and B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **89**, 3741-3745
- Tai P.K., Maeda Y., Nakao K., Wakim N.G., Duhrring J.L., & Faber L.E. (1986) A 59 kDa protein associated with progesterone, estrogen, androgen and glucocorticoid receptors. *Biochemistry* **25**, 5269
- Tai P.K., Albers M.W., Chang H., Faber L.E. & Schreiber S.L. (1992) Association of a 59-kilodalton immunophilin with the glucocorticoid receptor complex. *Science* **256**, 1315-1318
- Tai P.K., Chang H., Albers M.W., Schreiber S.L., Toft D.O. & Faber L.E. (1993) P59 (FK506 binding protein 59) interaction with heat shock proteins is highly conserved and may involve proteins other than steroid receptors. *Biochemistry* **32**, 8842-8847
- Takahashi N., Hayano T. & Suzuki M. (1989) Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase is the cyclosporin A-binding protein cyclophilin. *Nature* **337**, 473-475
- Takei K., Shin R.M., Inoue T., Kato K. & Mikoshiba K. (1998) Regulation of nerve growth mediated by inositol 1,4,5-trisphosphate receptors in growth cones. *Science* **282**, 1705-1708
- Tanaka K., Fukuuchi Y., Nozaki H., Nagata E., Kondo T., Koyama S. & Dembo T. (1997) Calcineurin inhibitor, FK506, prevents reduction in the binding capacity of cyclic AMP-dependent protein kinase in ischemic gerbil brain. *J. cereb. Blood Flow Metab.* **17**, 412-420
- Tanaka T., Takeda M., Niigawa H., Hariguchi S. & Nishimura T. (1993) Phosphorylated neurofilaments accumulation in neuronal perikarya by cyclosporin A injection in rat brain. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* **15**, 77-87
- Tanveer A., Virji S., Andreeva L., Totty N.F., Hsuan J.J., Ward J.M. & Crompton M. (1996) Involvement of cyclophilin D in the activation of a mitochondrial pore by Ca<sup>2+</sup> and oxidant stress. *Eur. J. Biochem.* **238**, 166-172
- Tao R. & Aldskogius H. (1998) Influence of FK506, cyclosporin A, testosterone and nimodipine on motoneuron survival following axotomy. *Restorative Neurol. Neurosci.* **12**, 239-246
- Tegeder I., Schumacher A., John S., Geiger H., Geisslinger G., Bang H. & Brune K. (1997) Elevated serum cyclophilins levels in patients with severe sepsis. *J. Clinical Immunol.* **17**, 380-386
- Terashima A., Nakai M., Hashimoto T., Kawamata T., Tanguichi T., Yasuda M., Maeda K. & Tanaka C. (1998) Single-channel activity of the Ca<sup>2+</sup>-dependent K<sup>+</sup> channels is modulated by FK506 and rapamycin. *Brain Res.* **786**, 255-258
- Tezcan H., Zimmer W., Fenstermaker R., Herzig G.P. & Schriber J. (1998) Severe cerebellar swelling and thrombotic thrombocytopenic purpura associated with FK506. *Bone Marrow Transplantation* **21**, 105-109
- Thali M., Bukovsky A., Kondo E., Rosenwirth B., Walsh C.T., Sodroski J. & Gottlinger H.G. (1994) Functional association of cyclophilin A with HIV-1 virions. *Nature* **372**, 363-365
- Thériault Y., Logan T.M., Meadows R., Yu L., Olejniczak E.T., Holzman T.F., Simmer R.L. & Fesik S.W. (1993) Solution structure of the cyclosporin A/cyclophilin complex by NMR. *Nature* **361**, 88-91
- Tieu K., Zuo S.M. & Yu P.H. (1999) Differential effects of staurosporine and retinoic acid on the vulnerability of the SH-SY5Y neuroblastoma cells: involvement of Bcl-2 and p53 proteins. *J. Neurosci. Res.* **58**, 426-435
- Timerman A.P., Ogunbumni E., Freund E., Wiederrecht G., Marks A.R. & Fleischer S. (1993) The calcium release channel of sarcoplasmic reticulum is modulated by FK-506-binding protein. Dissociation and reconstitution of FKBP-12 to the calcium release channel of skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem.* **268**, 22992-22999
- Timerman A.P., Wiederrecht G., Marcy A. & Fleischer S. (1995) Characterization of an exchange reaction between soluble FKBP-12 and the FKBP-ryanodine receptor complex. Modulation by FKBP mutants deficient in peptidyl-prolyl isomerase activity. *J. Biol. Chem.* **270**, 2451-2459
- Timerman A.P., Onoue H., Xin H.B., Barg S., Copello J., Wiederrecht G. & Fleischer S. (1996) Selective binding of FKBP12.6 by the cardiac ryanodine receptor. *J. Biol. Chem.* **271**, 20385-20391

- Tokime T., Nozaki K. & Kikuchi H. (1996) Neuroprotective effect of FK506, an immunosuppressant, on transient global ischemia in gerbil. *Neurosci. Lett.* **206**, 81-84
- Torii N., Kamishita T., Otsu Y. & Tsumoto T. (1995) An inhibitor for calcineurin, FK506, blocks induction of long-term depression in rat visual cortex. *Neurosci. Lett.* **185**, 1-4
- Toung T.J., Bhardwaj A., Dawson V.L., Dawson T.M., Traystman R.J. & Hurn P.D. (1999) Neuroprotective FK506 does not alter in vivo nitric oxide production during ischemia and early reperfusion in rats. *Stroke* **30**, 1279-1285
- Trahey M. & Weissman I.L. (1999) Cyclophilin C-associated protein: a normal secreted glycoprotein that down-modulates endotoxin and proinflammatory responses in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **96**, 3006-3011
- Tucker R.P., Hagios C., Chiquet-Ehrismann R., Lawler J., Hall R.J. & Erickson C.A. (1999) Thrombospondin-1 and neural crest cell migration. *Dev. Dyn.* **214**, 312-322
- Turner N.A., Rumsby M.G., Walker J.H., McMorris F.A., Ball S.G. & Vaughan P.F. (1994) A role for protein kinase C subtypes alpha and epsilon in phorbol-ester-enhanced K(+)- and carbachol-evoked noradrenaline release from the human neuroblastoma SH-SY5Y. *Biochem. J.* **297**, 407-413
- Uchino H., Elmer E., Uchino K., Lindvall O. & Siesjö B.K. (1995) Cyclosporin A dramatically ameliorates CA1 hippocampal damage following transient forebrain ischaemia in the rat. *Acta Physiol. Scand.* **155**, 469-471
- Uchino H., Elmer E., Uchino K., Li P.A., He Q.P., Smith M.L. & Siesjö B.K. (1998) Amelioration by cyclosporin A of brain damage in transient forebrain ischemia in the rat. *Brain Res* **812**, 216-226
- Ulvestad E., Williams K., Bjerkvig R., Tiekotter K., Antel J. & Matre R. (1994) Human microglial cells have phenotypic and functional characteristics in common with both macrophages and dendritic antigen-presenting cells. *J. Leukoc. Biol.* **56**, 732-740
- Van Duyne G.D., Standaert R.F., Karplus P.A., Schreiber S.L. & Clardy J. (1993) Atomic structures of the human immunophilin FKBP-12 complexes with FK506 and rapamycin. *J. Mol. Biol.* **229**, 105-124
- Vance J.E., Leblanc D.A., Wingfield P. & London R.E. (1997) Conformational selectivity of HIV-1 protease cleavage of X-Pro peptide bonds and its implications. *J. Biol. Chem.* **272**, 15603-15606
- Vaughan P.F., Kaye D.F., Reeve H.L., Ball S.G. & Peers C. (1993) Nicotinic receptor-mediated release of noradrenaline in the human neuroblastoma SH-SY5Y. *J. Neurochem.* **60**, 2159-2166
- Veeraraghavan S., Nall B.T. & Fink A.L. (1997) Effect of prolyl isomerase on the folding reactions of staphylococcal nuclease. *Biochemistry* **36**, 15134-15139
- Verma A., Hirsch D.J., Glatt C.E., Ronnett G.V. & Snyder S.H. (1993) Carbon monoxide: a putative neural messenger. *Science* **259**, 381-4
- Victor R.G., Thomas G.D., Marban E. & O'Rourke B. (1995) Presynaptic modulation of cortical synaptic activity by calcineurin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92**, 6269-6273
- Von Ahsen O., Lim J.H., Caspers P., Martin F., Schonfeld H.J., Rassow J. & Pfanner N. (2000) Cyclophilin-promoted folding of mouse dihydrofolate reductase does not include the slow conversion of the late-folding intermediate to the active enzyme. *J. Mol. Biol.* **297**, 809-818
- von Bulow G.U. & Bram R.J. (1997) NF-AT activation induced by a CAML-interacting member of the tumor necrosis factor receptor superfamily. *Science* **278**, 138-141
- Von Wartburg A. & Traber R. (1986) Chemistry of the natural cyclosporin metabolites. *Prog. Allergy* **38**, 28-45
- Wakita H., Tamimoto H., Akiguchi I. & Kimura J. (1995) Protective effect of cyclosporin A on white matter changes in the rat brain after chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke* **26**, 1415-1422
- Wakita H., Tamimoto H., Akiguchi I. & Kimura J. (1998) Dose-dependent, protective effect of FK506 against white matter changes in the rat brain after chronic cerebral ischemia. *Brain Res.* **792**, 105-113
- Walaas S.I. & Greengard P. (1984) DARPP-32, a dopamine- and adenosine 3', 5'-monophosphate-regulated phosphoprotein enriched in dopamine-innervated brain regions. *J. Neurosci.* **4**, 84-98

- Walensky L.D., Gascard P., Fields M.E., Blackshaw S., Conboy J.G., Mohandas N. & Snyder S.H. (1998) The 13-kD FK506-binding protein, FKBP13, interacts with a novel homologue of the erythrocyte membrane cytoskeletal protein 4.1. *J. Cell Biol.* **141**, 143-153
- Walker D.G. & McGeer P.L. (1998) Vitronectin expression in Purkinje cells in the human cerebellum. *Neurosci. Lett.* **251**, 109-112
- Wang B.B., Hayenga K.J., Payan D.G. & Fischer J.M. (1996) Identification of a nuclear-specific cyclophilin which interacts with the proteinase inhibitor eglin c. *Biochem. J.* **314**, 313-319
- Wang C., Li Y., Wible B., Angelides K.J. & Ishii D.N. (1992) Effects of insulin and insulin-like growth factors on neurofilament mRNA and tubulin mRNA content in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Brain Res. Mol. Brain Res.* **13**, 289-300
- Wang H.G., Pathan N., Ethell I.M., Krajewski S., Yamaguchi Y., Shibasaki F., McKeon F., Bobo T., Franke T.F. & Reed J.C. (1999) Ca<sup>2+</sup>-induced apoptosis through calcineurin dephosphorylation of BAD. *Science* **284**, 339-343
- Wang J.Z., Gong C.X., Zaidi T., Grundke-Iqbal I. & Iqba K. (1995) Dephosphorylation of Alzheimer paired helical filaments by protein phosphatase-2A and -2B. *J. Biol. Chem.* **270**, 4854-4860
- Wang M.S., Zeleny-Pooley M. & Gold B.G. (1997) Comparative dose-dependence study of FK506 and cyclosporin A on the rate of axonal regeneration in the rat sciatic nerve. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **282**, 1084-1093
- Wang M.S. & Gold B.G. (1999) FK506 increases the regeneration of spinal cord axons in a predegenerated peripheral nerve autograft. *J. Spinal Cord. Med.* **22**, 287-296
- Wang T., Donahoe P.K. & Zervos A.S. (1994) Specific interaction of type I receptors of the TGF- $\beta$  family with the immunophilin FKBP12. *Science* **265**, 674-676
- Wang T., Li B.Y., Danielson P.D., Shah P.C., Rockwell S., Lechleider R.J., Martin J., Manganaro T. & Donahoe P.K. (1996) The immunophilin FKBP12 functions as a common inhibitor of the TGF beta family type I receptors. *Cell* **86**, 435-444
- Wera S. & Neyts J. (1994) Calcineurin as a possible new target for treatment of Parkinson's disease. *Medical Hypotheses* **43**, 132-134
- Wiederrecht G., Martin M.M., Sigal N.H. & Siekierka J.J. (1992) Isolation of a human cDNA encoding a 25 kDa FK-506 and rapamycin binding protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **185**, 298-303
- Wieggers K., Rutter G., Schubert M., & Kräulich H.G. (1999) Cyclophilin A incorporation is not required for human immunodeficiency type 1 particle maturation and does not destabilize the mature capsid. *Virology* **257**, 261-274
- Willenbrink W., Halaschek J., Schuffenhauer S., Kunz J. & Steinkasserer A. (1995) Cyclophilin A, the major intracellular receptor for the immunosuppressant cyclosporin A, maps to chromosome 7p11.2-p13: four pseudogenes map to chromosomes 3, 10, 14, and 18. *Genomics* **28**, 101-104
- Wilson J.R., Conwit R.A., Eidelman B.H., Starzl T. & Abu-Elmagd K. (1994) Sensorimotor neuropathy resembling CIDP in patients receiving FK506. *Muscle Nerve* **17**, 528-532
- Winder D.G., Mansuy I.M., Osman M., Moallem T.M. & Kandel E.R. (1998) Genetic and pharmacological evidence for a novel intermediate phase of long-term potentiation suppressed by calcineurin. *Cell* **92**, 25-37
- Wine R.N., Ku W.W., Li L.H. & Chapin R.E. (1997) Cyclophilin A is present in rat germ cells and is associated with spermatocyte apoptosis. Reproductive Toxicology Group. *Biol. Reprod.* **56**, 439-446
- Winter C., Schenkel J., Bürger E., Eickmeier C., Zimmermann M. & Herdegen T. (2000) The immunophilin ligand FK506, but not GPI-1046, protects against neuronal death and inhibits c-JUN expression in the substantia nigra pars compacta following transection of the rat medial forebrain bundle. *Neurosci.* **95**, 753-762
- Wisniewski T., Lalowski M., Golabek A., Vogel T. & Frangione B. (1995) Is Alzheimer's disease an apolipoprotein E amyloidosis? *Lancet* **345**: 956-958

- Woodfield K.Y., Price N.T. & Halestrap A.P. (1997) cDNA cloning of rat mitochondrial cyclophilin. *Biochim. Biophys. Acta.* **1351**, 27-30
- Xu Q., Leiva M.C., Fischkoff S.A., Handschumacher R.E. & Lyttle C.R. (1992) Leukocyte chemotactic activity of cyclophilin. *J. Biol. Chem.* **267**, 11968-11971
- Xu X., Ogata H. & Luo X.X (1995) Protective effects of cyclosporine and allopurinol on transient global cerebral ischemia in gerbils. *J. Anesth.* **9**, 170-175
- Yagita Y., Kitagawa K., Matsushita K., Taguchi A., Mabuchi T., Ohtsuki T., Yanagihara T. & Matsumoto M. (1996) Effect of immunosuppressant FK506 on ischemia-induced degeneration of hippocampal neurons in gerbils. *Life Sci.* **59**, 1643-1650
- Yamamoto H., Hasegawa M., Ono T., Tashima K., Ihara Y. & Miyamoto E. (1995) Dephosphorylation of fetal-tau and paired helical filaments-tau by protein phosphatases 1 and 2A and calcineurin. *J. Biochem.* **118**, 1224-1231
- Yamauchi T. & Fujisawa H. (1983) Disassembly of microtubules by the actions of calmodulin-dependent protein kinase (kinase II) which occurs only in the brain tissues. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **110**, 287-291
- Yan J. & De Franco D.B. (1996) Assessment of glucocorticoid receptor-heat shock protein 90 interactions in vivo during nucleocytoplasmic trafficking. *Mol. Endocrinol.* **13**, 3-7
- Yang H.P., Zhong H.N. & Zhou H.M. (1997) Catalysis of the refolding of urea denatured creatine kinase by peptidyl-prolyl cis-trans isomerase. *Biochim Biophys Acta* **1338**, 147-150
- Yao D., Dore J.J. Jr. & Leof E.B. (2000) FKBP12 is a negative regulator of transforming growth factor-beta receptor internalization. *J. Biol. Chem.* **275**, 13149-13154
- Yao G.L. & Kiyama H. (1995) Dexamethasone enhances level of GAP-43 mRNA after nerve injury and facilitates re-projection of the hypoglossal nerve. *Mol. Brain Res.* **32**, 308-312
- Yeh W.C., Li T.K., Bierer B.E. & McKnight S.L. (1995) Identification and characterization of an immunophilin expressed during the clonal expansion phase of adipocyte differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **92**, 11081-11085
- Yem A.W., Tomasselli A.G., Heinrikson R.L., Zurcher-Neely H., Ruff V.A., Johnson R.A. & Deibel M.R. (1992) The hsp56 component of steroid receptor complexes binds to immobilized FK506 and shows homology to FKBP-12 and FKBP-13. *J Biol. Chem.* **267**, 2868-2871
- Yin L., Braaten D. & Luban J. (1998) Human immunodeficiency virus type 1 replication is modulated by host cyclophilin A expression levels. *J. Virol.* **72**, 6430-6436
- Yokoi H., Kondo H., Furuya A., Hanai N., Ikeda J.E. & Anazawa H. (1996) Characterization of cyclophilin 40: highly conserved protein that directly associates with Hsp90. *Biol. Pharm. Bull.* **19**, 506-511
- York R.D., Yao H., Ellig C.L., Eckert S.P., MCCleskey E.W. & Stork P.J.S. (1998) Rap1 mediates sustained MAP kinase activation induced by nerve growth factor. *Nature (London)* **392**, 622-626
- Yoshimoto T. & Siesjö B.K. (1999) Posttreatment with the immunosuppressant cyclosporin A in transient focal ischemia. *Brain Res.* **839**, 283-291
- Young J.C., Obermann W.M.J., & Hartl F.U. (1998) Specific binding of tetratricopeptide repeat protein to the C-terminal 12 kDa domain of hsp90. *J.Biol. Chem.* **273**, 18007-18010
- Yount G.L., Gall C.M. & White J.D. (1992) Limbic seizures increase cyclophilin mRNA levels in rat hippocampus. *Molec. Brain Res.* **14**, 139-142
- Yuan A., Mills R.G., Bamberg J.R. & Bray J.J. (1997) Axonal transport and distribution of cyclophilin A in chicken neurones. *Brain Res.* **771**, 203-212
- Zeidman R., Pettersson L., Sailaja P.R., Truedsson E., Fagerstrom S., Pahlman S., Larsson C. (1999) Novel and classical protein kinase C isoforms have different functions in proliferation, survival and differentiation of neuroblastoma cells. *Int. J. Cancer* **81**, 494-501

- Zeng B., MacDonald R., Bann J.G., Beck K., Gambee J.E., Boswell B.A. & Bächinger H.P. (1998) Chicken FK506-binding protein, FKBP65, a member of the FKBP family of peptidylprolyl *cis-trans* isomerases, is only partially inhibited by FK506. *Biochem. J.* **330**, 109-114
- Zhang J. & Steiner J.P. (1995) Nitric oxide synthase, immunophilins and poly (ADP-ribose) synthetase : Novel targets for the development of neuroprotective drugs. *Neurological Research* **17**, 285-288
- Zydowsky L.D., Etkorn F.A., Chang H.Y., Ferguson S.B., Stolz L.A., Ho S.I. & Walsh C.T. (1992) Active site mutants of human cyclophilin A separate peptidyl-prolyl isomerase activity from cyclosporin A binding and calcineurin inhibition. *Protein Sci.* **1**, 1092-1099