



Письма в редакцию

УДК 616—008.939.633.2—02:616—008.931:577.152.311

НОВЫЙ КАЛЬЦИЙНЕЗАВИСИМЫЙ ПЕПТИДНЫЙ АКТИВАТОР
ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ ЦИКЛИЧЕСКИХ
НУКЛЕОТИДОВ МОЗГА

ГАЛОЯН А. А., ГУРВИЦ Б. Я.

Институт биохимии АН АрмССР, Ереван

Из гипоталамуса быка выделен пептидный фактор, обладающий способностью активировать высокоочищенную кальмодулинзависимую фосфодиэстеразу (ФДЭ) сАМР мозга быка, отделенную от эндогенного кальмодулина (КМ). При этом активация ФДЭ достигала уровня, наблюдаемого в присутствии КМ, однако, в отличие от КМ, для осуществления этого эффекта не требуется Ca^{2+} .

Стимуляция ФДЭ проявлялась в увеличении величины V без изменения K_m для сАМР. Кинетический анализ не выявил непосредственного взаимодействия активатора с субстратсвязывающими центрами ФДЭ. Связывание его с аллостерическими центрами ФДЭ характеризуется высоким сродством к ферменту и носит выраженный кооперативный характер.

Показано, что в присутствии известных ингибиторов КМ-зависимых ферментов, трифторперазина и W—7, стимулирующее действие активатора тормозится. Это может свидетельствовать о связывании указанных соединений с активатором Ca^{2+} -независимым способом, в отличие от их взаимодействия с КМ, требующего присутствия Ca^{2+} .

Действие активатора на ФДЭ не проявлялось после его инкубации с трипсином, что подтверждает пептидный характер этого соединения. Выделенный пептид отличается термостабильностью. Чувствительность ФДЭ к активатору изменялась в зависимости от степени очистки фермента, определяющей, вероятно, конформационное состояние ФДЭ, доступность ее аллостерических центров, наличие в препаратах фермента соединений—антагонистов активатора и других эффектов.

Ранее было установлено, что коронароактивные нейропептиды, выделенные нами из мозга и сердца, являются ингибиторами ФДЭ циклических нуклеотидов. К их числу относятся коронарорасширяю-

иные соединения: нейрогормон «С» (иС) и его множественные формы, нейрогормон «Г», триптические гидролизаты нейрогормона «К», факторы, выделенные из сердечной мышцы и др. [1]. Было показано, что иС и его аналоги ингибируют главным образом КМ-зависимую форму частично очищенной ФДЭ мозга и сердца.

Результаты настоящих экспериментов свидетельствуют о том, что пептидный активатор ФДЭ сопровождается иС на всех этапах его очистки, включающих гель-фильтрацию, ионообменную и тонкослойную хроматографию. Лишь с помощью обратнофазовой жидкостной хроматографии при высоком давлении удалось разделить активатор и ингибитор ФДЭ. На основании этих результатов в совокупности с данными, полученными ранее, можно предположить, что стимулирующий и ингибирующий ФДЭ факторы образуют высокоэффективный комплекс в составе препарата иС, регулирующий проявление его кардиотропного действия.

Обнаруженный Ca^{2+} -независимый активатор ФДЭ циклических нуклеотидов был нами назван С-модулином. По количественным данным, на ФДЭ имеются, по крайней мере, 2 центра для С-модулина ($n_n = 2$), а иС, по нашим данным, является конкурентным ингибитором ФДЭ сАМР [2]. В нашей лаборатории накоплен значительный материал, свидетельствующий о наличии множественных форм пептидов, в том числе глукотрипептидов, Ca^{2+} -независимых активаторов ФДЭ в мозгу.

В настоящее время известен ряд факторов, вызывающих Ca^{2+} -независимую активацию не только ФДЭ, но и других КМ-зависимых систем. К их числу относятся жирные кислоты и фосфолипиды [3] (однако сродство этих соединений к ферменту на 4—5 порядков ниже по сравнению с КМ), белковый аналог КМ, названный бактериомодулином [4], ограниченный протеолиз и др. При этом активирующий эффект, как правило, сопряжен с участием КМ-связывающего центра. Важно подчеркнуть, что известная полифункциональность КМ предопределяет его влияние не только на ФДЭ циклических нуклеотидов, но и на многие другие белки и ферменты. Можно предположить, что при лимитированной концентрации КМ или же Ca^{2+} взаимодействие с ним каждого из множества КМ-зависимых белков будет затруднено. В этом случае решающую роль играют компартиментизация того или иного фермента, изменения концентрации субстрата и Ca^{2+} , регулирующих чувствительность фермента к КМ, и др. факторы. Особый интерес в этой связи представляют КМ-подобные, но Ca^{2+} -независимые регуляторы в клетке, подобно С-модулину и его множественным формам, которые могут стимулировать ФДЭ сАМР в гораздо меньших концентрациях, чем кальмодулин. Видимо, этим можно объяснить исключительно высокую ФДЭ активность мозга, когда концентрация Ca^{2+} составляет $\approx 10^{-7}$ М (то есть тогда, когда еще Ca^{2+} не в состоянии связываться с кальмодулином). Можно предположить, что С-модулин является также регулятором других КМ-зависимых ферментов.

NOVEL CALCIUM-INDEPENDENT PEPTIDE ACTIVATOR OF CYCLIC NUCLEOTIDES PHOSPHODIESTERASE FROM BRAIN

GALOYAN A. A., GURVITS B. Ya.

Institute of Biochemistry, Arm. SSR Academy of Sciences, Yerevan

A Ca^{2+} -independent activator of highly-purified calmodulin-dependent cAMP PDE from brain has been detected in bovine hypothalamus. The affinity of this activator to enzyme is close to that of calmodulin.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Galoyan A. *Neurochem. Res.*, v. 11, № 6, p. 769—787, 1986.
2. Galoyan A., Gurvitz B., Saribekian G., Kirakosova A. *Advances in the Biosciences*, (eds. G. Cehovic, G. A. Robison), p. 165—181, Pergamon Press, N. Y., 1979.
3. Wolff D. I., Brostrom C. O. *Arch. Biochem. and Biophys.*, v. 173, p. 720—731, 1976.
4. Alakhov V. Yu., Emelyanenko E. I., Shakhparonov M. I., Dudkin S. M. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, v. 132, p. 591—597, 1985.

С 1 квартала 1987 г. издательство «Наука» будет выпускать новый ежеквартальный журнал «СЕНСОРНЫЕ СИСТЕМЫ»

Журнал будет публиковать статьи экспериментального характера и обзоры по актуальным проблемам физиологии органов чувств: механизмам сенсорной рецессии, передачи и переработки информации на всех уровнях сенсорных систем, реализации сенсорной информации, опознавания образов, по моделированию сенсорных процессов и функций, а также по прикладным (медицинским, робототехническим и т. д.) аспектам сенсорной физиологии.

Индекс журнала в «Каталоге советских газет и журналов» на 1987 г.—70810. Подписная цена за год (4 номера)—5 р. 20 к.

Адрес редакции: 117512, Москва, В-312, ул. Вавилова, 39, к. 20.

ХУЧО Ф. *Нейрохимия. Основы и принципы* (англ., перевод с нем.). СН, 326 с., 1986.
HUCCO F. *Neurochemistry. Fundamentals and Concepts*. (Transl. by Margaret Dickins), Weinheim, FRG, VCH.—326 p., 1986.

Монография немецкого автора освещает молекулярные основы функций нервной системы. В книге содержится информация о таких важнейших направлениях нейрохимических исследований, как зрение, структура и функция мембран, электрические свойства нервных клеток, синапсы и рецепторы, пластичность, обучение и память.

Предназначается для биохимиков, фармацевтов, молекулярных биологов, врачей, студентов биологических и медицинских специальностей.