

УДК 577.151+577.153

## ПРИРОДА ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ ЦИКЛИЧЕСКИХ НУКЛЕОТИДОВ СЕТЧАТКИ И СОПРЯЖЕНИЕ ФЕРМЕНТА С РЕЦЕПТОРОМ

ЭТИНГОФ Р. Н., ДУМЛЕР И. Л.

Обобщены данные о ключевой роли фосфодиэстеразы в регуляции содержания циклических нуклеотидов в фоторецепторном нейроне сетчатки при получении рецептором адекватного стимула. Проанализированы материалы о механизме сопряжения рецептора (родопсина) с фосфодиэстеразой и черты сходства этой системы с аденилатциклазным комплексом фермента с рецепторным компонентом. Выдвинуто предположение, что решающее значение для процесса сопряжения рецептора с тем или иным ферментом метаболизма циклических нуклеотидов имеет локализация рецептора в клетке (наружная мембрана или цитозоль).

Приведены собственные материалы о полной очистке фосфодиэстеразы наружных сегментов сетчатки быка. Определена субъединичная структура фермента и показана возможность переходов форм с различным молекулярным весом. Проведено сравнение фосфодиэстеразы сетчатки и ткани мозга.

Особый интерес к фосфодиэстеразе (ФДЭ) циклических нуклеотидов (КФ 3. 1. 4. 17) в ткани сетчатки и, в частности, к ферментной системе, локализованной в фоторецепторном нейроне, объясняется тем, что этот фермент является пока единственным примером функционального сопряжения ФДЭ с рецепторным компонентом клетки. Соответственно ФДЭ в данном случае играет ключевую роль в регуляции внутриклеточного содержания циклических нуклеотидов при получении клеткой стимула из внешней среды. Показано, что при освещении, т. е. восприятии рецептором (родопсином) фотонов, резко увеличивается активность ФДЭ, что сопровождается уменьшением содержания cGMP в фоторецепторной клетке и ткани сетчатки в целом. Установлено, что активность ФДЭ определяется функциональным состоянием родопсина (темновой или обесвеченный) [1, 2]. Таким образом, на фоторецепторе сетчатки ткани, являющейся дериватом мозга, впервые обнаружено, что в дополнение к многократно описанному и хорошо изученному процессу сопряжения гормональных рецепторов с аденилатциклазой в наружной мембране клеток [3, 4] в тканях животных может иметь место и другая ситуация—функциональная связь рецепторного компонента с другим ферментом метаболизма циклических нуклеотидов—ФДЭ.

Ряд данных по ФДЭ сетчатки и ее фоторецепторных клеток был обобщен [1, 2, 5]. Однако после появления этих обзоров получены но-

вые принципиальные факты. Рассмотрение последних, сравнение путей сопряжения аденилатциклазы и ФДЭ с рецепторами, обобщение материалов о природе ФДЭ сетчатки в сравнении с этой системой в ткани мозга, а также анализ возможных причин сопряжения рецепторных белков с разными ферментами системы циклических нуклеотидов составляет задачу настоящего обзора.

#### Краткие общие сведения о фосфодиэстеразе сетчатки: локализация в клетке, свойства, природа

ФДЭ сетчатки, так же, как и в отдельных отделах мозга, характеризуется наиболее высокой активностью по сравнению с другими тканями [6]. Основная доля фермента сетчатки локализована в ее фоторецепторных клетках, причем непосредственно в первичных акцепторах световых квантов—наружных сегментах палочек (НСП), т. е. там же, где сосредоточен родопсин [1, 2]. Последний, являясь трансмембранным белком, пронизывает мембрану так называемых дисков—основной структуры НСП. ФДЭ расположена на поверхности дисков, обращенных в междисковое пространство. Недавно показано, что ферментативная активность одинакова при использовании обычных и инвертированных дисков-препаратов, в которых их внутренние мембраны, недоступные обычно для субстрата реакции, становятся доступными для последнего [7]. Ассоциация фермента с мембраной определяется ионом Mg; при малой концентрации фермент переходит в раствор. При увеличении концентрации  $Mg^{2+}$  ФДЭ вновь присоединяется к мембране. Возможно, что такие обратимые взаимодействия фермента с мембраной имеют и определенную функциональную значимость, но пока этот вопрос не ясен. Неизвестен и конкретный компонент мембраны, связывающей фермент; имеющиеся ранее сведения, что ФДЭ присоединена непосредственно к родопсину [1], не получили пока подтверждений.

Для проявления активности фермента в опытах *in vitro* необходим ион Mg, его можно заменить ионом Mn. В этом отношении ФДЭ сетчатки подобна ферменту других тканей. Однако в отличие от ряда последних и, в частности мозга, активность ФДЭ первичных акцепторов световых квантов не изменяется в присутствии иона Ca и кальмодулина [1, 2]. Но полностью исключить роль этого иона в процессе функционирования фермента нельзя, недавно показаны изменения его чувствительности к освещению в зависимости от концентрации  $Ca^{2+}$  [8]. Можно также предположить, что помимо ФДЭ, локализованной в НСП и резистентной к кальмодулину, в других клетках сетчатки имеется форма, чувствительная к этому белку и иону Ca. Отмечено, что в ранний постнатальный период, когда НСП еще не полностью сформированы, ФДЭ активность сетчатки подавлялась в присутствии ЭГТА и увеличивалась при наличии кальмодулина [9]. Имеются указания и о наличии белка, подобного кальмодулину, в нефоторецепторных слоях сетчатки [2]. Возможно, что в сетчатке взрослых животных не удастся выявить  $Ca^{2+}$ -зависимой формы ФДЭ из-за резкого преоб-

ладания той формы, которая резистентна к этому иону. Если это предположение справедливо, то ткань сетчатки по набору форм ФДЭ подобна ткани мозга и некоторым другим.

Особенностью ФДЭ НСП является резко выраженное сродство к сGMP по сравнению с сAMP [1, 2]. Этот факт представляет интерес в связи с особой ролью сGMP в ткани мозга [6], и особенно в сетчатке [2]. Помимо субстратной функции сGMP является одним из возможных регуляторов ФДЭ реакции. Показано, что в препаратах ФДЭ, полученных из НСП, имеются помимо каталитического центра еще два участка связывания нуклеотида. Эти участки, обладающие высоким сродством к сGMP, отличаются по ряду свойств от каталитического центра. Полагают, что они имеют прямое отношение к регуляции активности фермента [10].

Помимо сGMP в регуляции ферментативной активности могут принимать участие и другие нуклеотиды, в частности АТР и ГТР. Нами показано тормозящее действие этих нуклеотидов на ФДЭ НСП [11], что соответствует данным, полученным на ферментной системе мозга [12].

Особый интерес представляет вопрос о белковых регуляторах ФДЭ системы в нервной системе. Следует отметить, что кальмодулин был впервые обнаружен в ткани мозга, и его там значительно больше, чем в других тканях [13]. В ткани мозга показано и наличие ряда белков, препятствующих действию кальмодулина [13].

При попытке выделения нами белкового модулятора ФДЭ из ткани сетчатки по схеме, предложенной для изолирования кальмодулина из ткани мозга, был обнаружен своеобразный белковый ингибитор фермента, подобный по ряду свойств кальмодулину [14]. Особенностью этого ингибитора в отличие от многих других, описанных впоследствии [13, 15—17], является его тормозящий эффект на  $Ca^{2+}$ -зависимые и нечувствительные к  $Ca^{2+}$  формы фермента. Было также установлено, что ингибитор локализован непосредственно в НСП и относительно прочно связан с ферментом [2]. По-видимому, этот белок имеет прямое отношение к функции ФДЭ в НСП (см. ниже).

Проблема участия белковых модуляторов в регуляции активности ФДЭ непосредственно связана с вопросом о природе фермента. В случае тканей нервной системы это особенно актуально, так как на ФДЭ мозга показано, что одна из ее субъединиц имеет регуляторное значение и даже одинаковую с каталитической субъединицей антигенную природу [18]. Разделение регуляторной и каталитической субъединицы возможно лишь после специальной обработки исследуемых препаратов [15]. Относительно прочно связан с каталитической субъединицей ФДЭ и белковый ингибитор фермента сетчатки [19].

Ферментные системы мозга и НСП были подвергнуты очистке рядом авторов [20—26]. По поводу ФДЭ мозга полученные данные более или менее однозначны (табл. 1). Молекулярная масса каталитической субъединицы составляет около 60 000 дальтон; иногда фермент представлен димером [21, 22]. Каждая субъединица может образовы-

вать комплекс с кальмодулином, что приводит к активации фермента. Регуляторная субъединица, присоединяя кальмодулин, препятствует его контакту с каталитической субъединицей, что приводит к торможению активности. Недавно установлено, что сродство кальмодулина к каталитической субъединице в отличие от регуляторной увеличивается при повышении содержания сАМР [27]. Таким образом может обеспечиваться саморегуляция системы—увеличение количества субстрата способствует его распаду.

Таблица 1

Молекулярная масса и активность очищенных ФДЭ ткани мозга и НСП сетчатки

Объект исследования	Молекулярная масса ФДЭ в дальтонах	Число субъединиц	Масса субъединиц в дальтонах	Удельная активность в мкмоль/мг белка/мин	Ссылка
Мозг быка	135 000	3	59 000 61 000 15 000	80—100	[20]
-	126 000	2	63 000 63 000	167	[21]
-	120 000	2	60 000 120 000	300 185*	[22] [23]
НСП лягушки	240 000	2	110 000 88 000		[24]
НСП быка	340 000	4	84 000 88 000	15	[25]
-	170 000	2	84 000 88 000		[26]
-	170 000	2	84 000		
-	45 000	1**		328	наши данные

\* активность определена в присутствии протаммина, активирующего фермент примерно в 10 раз.

\*\* в концентрированных растворах фермента—2, молекулярная масса—80 000 (см. текст)

Данные по поводу молекулярной массы ФДЭ НСП неоднозначны; приведенные величины колеблются от 170 000 до 340 000 дальтон (табл. 1), причем, так же, как в случае ФДЭ мозга, показано наличие в структуре фермента ряда субъединиц, выявляемых при электрофорезе в присутствии додецилсульфата Na. Большинство авторов считает, что ФДЭ НСП представлена двумя основными субъединицами 88 000 и 84 000 дальтон. Кроме того, иногда отмечают и наличие третьей—порядка 13 000 дальтон, выполняющей функцию ингибитора фермента [26, 28]. Следовательно, и в данном случае, так же, как и для  $Ca^{2+}$ -зависимой ФДЭ мозга, показана относительно прочная сопряженность каталитической субъединицы фермента со своим регуляторным компонентом. Представляет интерес выяснение вопроса, в какой мере эта особенность характерна для ФДЭ именно нервной ткани.

Для выяснения причин неоднозначности данных по молекулярной массе ФДЭ НСП мы попытались выделить максимально очищенные препараты фермента. В результате были получены образцы, обладаю-

щине значительно большей удельной активностью, чем описано в литературе (табл. 1). Результаты электрофореза полученного белка в геле, содержащем додецилсульфат Na, свидетельствовали о его гомогенности [40]. Молекулярная масса фермента, оцененная при помощи маркерных белков, составила всего 40 000 дальтон, что значительно меньше значений, приводимых другими авторами (табл. 1).

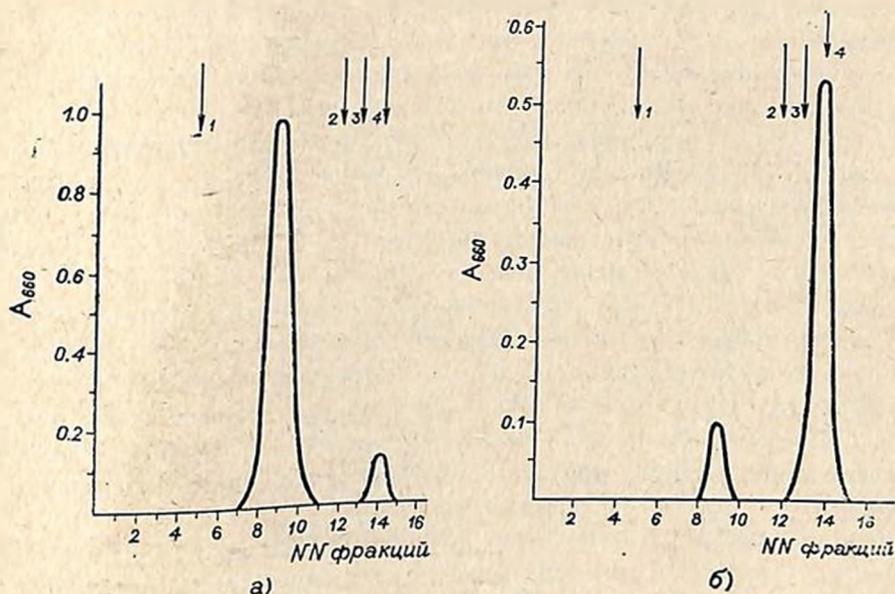


Рис. 1. Ультрацентрифугирование препаратов ФДЭ в непрерывном градиенте плотности сахарозы: а—концентрация ферментного белка в наносимом на градиент образце—200 мкг/мл, б—концентрация ферментного белка в наносимом на градиент образце—1 мкг/мл. Ось ординат—активность ФДЭ в ед. опт. плотности при 660 нм. Стрелками обозначены фракции, соответствующие маркерным белкам: 1—алкогольдегидрогеназа, 2—бычий сывороточный альбумин, 3—гемоглобин, 4—яичный альбумин

Одной из возможных причин этого расхождения могла быть степень чистоты препарата, которая в наших экспериментах была существенно выше, чем в других работах. Другой причиной этого несоответствия являлось, по-видимому, то обстоятельство, что исследуемый препарат фермента в работах других исследователей мог находиться в ассоциированной форме, т. е. состоял из нескольких олигомеров, как это, например, показано для ФДЭ других объектов исследования [29]. В пользу такого предположения в случае ФДЭ НСП свидетельствовали данные об отсутствии в обычных условиях линейной зависимости активности фермента от концентрации его белка в пробе. Только при сильных разведениях фермента такая зависимость становилась очевидной.

Пытаясь выявить различные состояния агрегированности фермента и полагая, что изменение диссоциации его молекул может происхо-

диль при изменениях концентрации ферментного белка [29]. была проверена молекулярная масса очищенного фермента (метод ультрацентрифугирования в изокинетическом градиенте плотности сахарозы с маркерными белками) при разных его разведениях, соответствующих линейному и нелинейному участкам графика зависимости активности от концентрации белка. Из приведенных на рис. 1 графиков следует, что молекулярная масса ФДЭ в первом случае составила 45 000 дальтон, что соответствует данным, полученным методом электрофореза. Во втором варианте опыта—молекулярная масса ФДЭ равнялась 80 000 дальтон. Эти результаты являются прямым доказательством наличия в структуре ФДЭ-мономера (40—45 000 дальтон) и димера (80 000 дальтон). Не исключено, что процесс ассоциации может быть многоступенчатым и приводить к образованию и больших по своей массе агрегатов. Полученные факты объясняют неоднозначность результатов, полученных другими исследователями, свидетельствуя, что ФДЭ НСП представлена агрегатами разной величины.

Следует отметить, что сдвиг равновесия мономер  $\rightleftharpoons$  полимер может быть эффективным средством регуляции ферментативной активности. В данном случае это особенно важно, так как специфической особенностью фермента этих структур являются периодические изменения его активности при изменениях функционального состояния. При этом отмечены аномалия кинетического поведения фермента темновых препаратов и исправление графика на освещенных [30].

Как уже было отмечено ранее [2], ФДЭ НСП является ключевым ферментом, регулирующим внутриклеточное содержание циклических нуклеотидов при освещении фоторецептора. Поскольку изменения активности ФДЭ обусловлены изменениями рецепторного компонента—родопсина, то принципиальный интерес представляет вопрос о механизме сопряжения этих белков.

### Сопряжение рецептора с фосфодиэстеразой в наружных сегментах палочек

Проблема сопряжения гормональных рецепторов с аденилатциклазой в наружной мембране клеток является предметом многочисленных исследований и обобщена в ряде обзоров [3, 4]. Основные факты, установленные на аденилатциклазной системе, сводятся к следующему: действие гормонов на аденилатциклазу регулируется, как правило, гуаниловыми нуклеотидами; выделены и очищены специальные GTP-связывающие белки (G-белки) [31, 32], которые обеспечивают контакт рецептора с ферментом и гидролиз GTP, что необходимо для функционирования аденилатциклазного комплекса. Последний состоит не менее чем из трех белков: рецептора, G-белка и каталитической субъединицы фермента.

В какой же мере эти положения соответствуют материалам, полученным при изучении сопряжения рецептора с ФДЭ в НСП? Ряд подобных черт в сопряжении аденилатциклазы и ФДЭ с рецепторными ком-

нонентами был отмечен ранее [1, 2, 33]. Наиболее существенным фактом является участие GTPазной системы в процессе сопряжения; так же, как и в случае аденилатциклазы, для активации ФДЭ необходим GTP; показано, что происходит GDP-GTP обмен, для завершения процесса и обеспечения его обратимости осуществляется GTPазная реакция [1, 33]. Рядом авторов из НСП выделены и идентифицированы G-белки [34—39]. Представляет интерес, что, несмотря на некоторые расхождения в полученных результатах, G-белки, полученные из НСП, по своему молекулярному весу и ряду свойств подобны G-белкам аденилатциклазного комплекса (табл. 2). Недавно установлено, что G-

Таблица 2

Сопрягающие белки аденилатциклазного и фосфодиэстеразного комплекса

Комплекс	Объект исследования	Молекулярная масса в дальтонах	Ссылка
Аденилатциклаза	Эритроциты	42 000	[31]
		23 000	
-	Плазматические мембраны печени	45 000	[32]
		35 000	
ФДЭ	НСП	41 000	[34]
		37 000	
-	-	54 000	[35]
		37 000	
-	-	35 000	[36]
		55 000	
-	-	53 000	[37]
		37 000	
-	-	41 000	[38]
		39 000	
-	-	36 000	[39]
		10 000	

белки связаны с ФДЭ и могут быть отделены от каталитической субъединицы фермента только при его тщательной очистке [39]. Кроме G-белка, избирательно связывающего GTP, по данным некоторых авторов, в НСП имеется еще один белок. Последний необходимо добавлять к обесцвеченным фоторецепторным мембранам и G-белку для осуществления GTPазной реакции. Этот белок получил название—«помощник» («helper»); его молекулярная масса составляет 53 000 дальтон; он не обладает ни GTPазной, ни ФДЭ активностями, но необходим для проявления GTPазной реакции и, кроме того, увеличивает степень связывания GTP G-белком [37]. Таким образом, сопрягающая система ФДЭ представляет собой (так же, как и аденилатциклаза) мультикомплекс белков. Уже сейчас, помимо рецептора и фермента, в сопрягающем звене различают ряд белков. Один из них функционирует непосредственно как G-белок, т. е. связывает GTP, чем обеспечивается активация ФДЭ, другой выполняет подсобную роль, способствуя связыванию нуклеотида и проявлению GTPазной активности.

Какое же место в системе сопряжения ФДЭ с рецептором занимает ингибитор фермента, относительно прочно связанный с последним? Нам было показано, что после отделения от ФДЭ фракции, содержащей

ингибиторный компонент, не удастся активировать фермент, несмотря на наличие в пробах фоторецепторных мембран и GTP [40]. Более подробно этот феномен был изучен в другой работе [26]. Автору удалось выделить отдельно ФДЭ, GTP-разный комплекс и ингибитор фермента, а также везикулы фосфолипидов, содержащие обесцвеченный родопсин. В опытах с рекомбинацией этих компонентов было установлено, что для активации ФДЭ необходимы все четыре компонента, а также свободный нуклеотид.

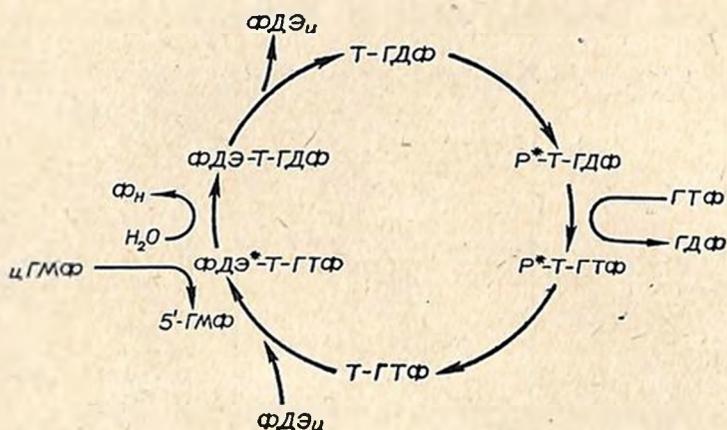


Рис. 2. Схема активации ФДЭ в НСП при освещении (по Fung и др., 1981): Т—трансдуцин, Р\*—обесцвеченный родопсин, ФДЭ<sub>u</sub>—неактивная ФДЭ, ФДЭ\*—активная ФДЭ

На основании этих данных можно полагать, что помимо G-белков, связывающих гуаниловые нуклеотиды и осуществляющих их гидролиз, белка—«помощника» этого процесса, в состав регуляторно-сопрягающего комплекса ФДЭ в НСП входит и белок-ингибитор ФДЭ. Функция последнего может заключаться в сохранении низкого уровня активности ФДЭ в ее «базальном» (т. е. в фазу темновой адаптации) состоянии. Фотоактивация фермента в присутствии GTP приводит к снятию блокады фермента. В одной из работ отмечено, что скорость активации ФДЭ соответствовала скорости исчезновения ингибитора при протеолизе последнего [28].

Однако вряд ли справедливо мнение некоторых исследователей [14], полагающих, что эффект активации ФДЭ при освещении сводится лишь к устранению ингибиторного влияния. Тщательно проведенный кинетический анализ показывает, что помимо устранения действия ингибитора при освещении НСП в присутствии GTP имеет место и дополнительная активация фермента [30].

Независимо от этих фактов очевидно, что в сложный сопрягающий комплекс, обеспечивающий контакт рецептора с ФДЭ, помимо G-белков следует включить еще один белковый компонент—ингибитор фермента. Предложено назвать этот набор регуляторных белков трансдуцином (Т) [39]. Полагают, что Т состоит из трех полипептидных цепей

с молекулярными массами 39 000, 36 000 и 10 000 дальтон. Последний полипептид, вероятнее всего, соответствует ингибитору, а два других белка осуществляют связывание GTP и его гидролиз.

Активация ФДЭ при освещении происходит, по мнению авторов, предложивших назвать всю систему трансдукционн, в две стадии: вначале в обменной реакции, катализируемой обесцвеченным родопсином, образуется комплекс T-GTP, на втором этапе этот комплекс «запускает» процесс активации ФДЭ (рис. 2). Вероятно, на этом этапе имеет место и снятие действия ингибитора на фермент.

Существенно, что эта схема позволяет объяснить возможность активации ФДЭ при обесцвечивании родопсина, несмотря на количественные несоответствия молекул рецептора и фермента [1, 2]. Уже в первой части цикла при переходе от T-GDP к T-GTP достигается существенное усиление процесса. Как показали специальные опыты, при обесцвечивании одной молекулы родопсина образуется несколько сотен молекул T-GTP [39]. На последующем этапе процесса (активация ФДЭ) степень усиления может быть увеличена. GTPазная активность трансдукцина является частью механизма дезактивации ФДЭ, возвращающей всю систему в исходное «темновое» состояние.

Изложенные представления о системе активации ФДЭ свидетельствуют о подобии ее системе проведения и трансформации гормонального сигнала с участием аденилатциклазы [1, 33]. По-видимому, структура и функция ферментных комплексов, ответственных за регуляцию уровня циклических нуклеотидов в клетке в ответ на сигнал извне, сходны независимо от того, является ли ключевым ферментом мембранная аденилатциклаза или цитозольная ФДЭ.

Чем же определяется сопряженность рецепторов различных стимулов с ферментами метаболизма циклических нуклеотидов? Почему в отличие от всех изученных до сих пор клеток, в которых рецептор функционально связан с аденилатциклазой, в фоторецепторе родопсина сопряжен с ФДЭ? Следует отметить, что эта клетка своеобразна по своей структуре, необычна и природа поступающего в нее стимула (физическая, а не химическая). Особенностью этой клетки является и расположение в ней рецепторного компонента: родопсин сосредоточен преимущественно в дисках, окруженных наружной мембраной, т. е. локализован внутриклеточно. В связи с этими фактами до последнего времени оставалось не ясным, характерно ли сопряжение рецептора с ФДЭ только для глубоко специализированной фоторецепторной клетки или такая ситуация может иметь место и в других, более или менее обычных клетках, являющихся мишенью действия какого-либо гормона.

Изучение этого вопроса было проведено нами на клетках матки, в которых содержание циклических нуклеотидов меняется после введения животным эстрадиола [42]. Существенно, что рецепторы этого гормона, так же, как и в случае фоторецепторной клетки, локализованы не в наружной мембране, а внутриклеточно. Оказалось, что и в этом случае ФДЭ являлась ключевым ферментом, регулирующим содержание

циклических нуклеотидов в ответ на гормональный сигнал. Активность водорастворимой ФДЭ клеток матки в опытах *in vitro* тормозилась под влиянием эстрадиола, активность аденилатциклазы оставалась неизменной. Изменение активности ФДЭ под влиянием эстрадиола было специфично для клеток матки, на активность ФДЭ других тканей эстрадиол не влиял. Прямым доказательством сопряжения рецепторов эстрадиола с ФДЭ в клетках матки явился факт отсутствия изменений в активности фермента под влиянием гормона при блокаде его связывания рецептором с помощью антагониста эстрадиола (кломифен).

Эти данные дают основание полагать, что решающее значение в процессе сопряжения рецептора с тем или иным ферментом метаболизма циклических нуклеотидов имеет локализация рецепторного компонента в клетке. При внутриклеточном расположении рецептора ключевое значение должна иметь, по-видимому, ФДЭ. Число примеров сопряжения рецепторов с ФДЭ, вероятно, будет увеличиваться по мере изучения этой проблемы. Так, например, можно предположить, что такая же ситуация наблюдается и с нейрогормоном «С». Уже показано, что этот гормон оказывает ингибирующий эффект на ФДЭ ткани сердца и не влияет на активность аденилатциклазы [43]. Пока не ясны природа и место локализации рецепторов этого гормона, но ряд данных свидетельствует, что эти рецепторы относятся к растворимым белкам [44], т. е. тем белкам, которые вполне могут иметь внутриклеточное происхождение.

Совокупность приведенных данных свидетельствует, что функция ФДЭ в клетках может быть значительно более многогранна, чем это обычно принято считать. Изучение взаимоотношений различных внутриклеточных рецепторов с ферментами метаболизма циклических нуклеотидов имеет важное значение для целенаправленного поиска различных биоактивных соединений, регулирующих процесс функционирования разных рецепторных компонентов. Следует также отметить, что, учитывая трудности получения из мембран очищенной аденилатциклазы, возможность исследования механизмов сопряжения на примере водорастворимой ФДЭ открывает широкие перспективы для изучения молекулярных основ важнейшего процесса—включения циклических нуклеотидов клетки в систему трансформации сигнала, полученного ею извне.

## CYCLIC NUCLEOTIDES PHOSPHODIESTERASE FROM RETINA AND ITS COUPLING WITH THE RECEPTOR

ETINGOF R. N., DUMLER I. I.

Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, USSR  
Academy of Sciences, Leningrad

The data on the key role of cyclic nucleotides phosphodiesterase in the regulation of cyclic nucleotides content in retina photoreceptor neuron receiving light stimulus are reviewed.

The mechanism of coupling of phosphodiesterase with the receptor (rhodopsin) is analysed and compared with adenylate cyclase-cell receptor component system. In the process of coupling of the receptor with different enzymes of cyclic nucleotides metabolism the receptor cell localization (in the outer membrane or inside the cell) is suggested to be of primary importance.

A phosphodiesterase has been purified to homogeneity from bovine rod retina outer segment. The subunit structure of this enzyme is determined and a possibility of interconversion of the enzyme forms with different molecular weights is demonstrated. The enzyme is compared with brain phosphodiesterase.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Bilensky M. W., Wheeler G. L., Aloni B., Vetury S., Matuo J.—In: Adv. in Cyclic Nucl. Res., 9, 553—572, 1978.
2. Этингоф Р. Н. Успехи совр. биол., 92, 2 (5), 198—213, 1981.
3. Rodbell M. Nature, 284, 3751, 17—22, 1980.
4. Ткачук В. А. Укр. биохим. ж., 53, 2, 5—27, 1981.
5. Этингоф Р. Н., Думлер Н. Л. Укр. биохим. ж., 53, 2, 28—43, 1981.
6. Ferrinelli J. A. In: Adv. in Cyclic. Nucl. Res., 9, 453—464, 1978.
7. Shichi H., Somers R. Photochem. and Photobiol., 32, 491—495, 1980.
8. Robinson P., Kawamura S., Abramson B., Bownds D. J. Gen. Physiology, 76, 631—644, 1980.
9. Liu J. P., Krishna G., Aquirre G., Chader G. J. Nature, 280, 5717, 62—64, 1979.
10. Jamazaki A., Sen I., Bilensky M. W., Casnellie J. E., Greengard P. J. Biol. Chem., 255, 11619—11624, 1980.
11. Гарновская М. Н., Думлер Н. Л., Этингоф Р. Н. Тезисы докл. VI симп. биох. об-в СССР и ГДР, М., Наука, с. 19—20, 1981.
12. Cheung W. J. Biochem. and Biophys. Res. Commun., 23, 214—219, 1956.
13. Grand R. J., Perry S. V. Biochem. Soc. Transactions, 8, 487—493, 1980.
14. Dumler I. L., Etingof R. N. Biochim. et Biophys. acta, 429, 474—484, 1976.
15. Klee C. B., Krinks M. H. Biochemistry, 17, 120—127, 1978.
16. Wallace R. W., Lynch T. J., Tallant A., Cheung W. J. J. Biol. Chem. 254, 377—382, 1979.
17. Sharma R. K., Wirch E., Wang J. H. J. Biol. Chem., 253, 3575—3580, 1978.
18. Wallace R. W., Lynch T. J., Macleod R. M., Cheung W. J. Fed. Proceed., 37, 6, 187, 1978.
19. Фураев В. В., Думлер Н. Л., Казимирский А. Н., Этингоф Р. Н. ДАН СССР, 243, 247—250, 1978.
20. Klee C. B., Crutch T. H., Krinks M. H. Biochemistry, 18, 722—729, 1979.
21. Merrill M. E., Thompson S. T., Stellwagen T. E. J. Biol. Chem., 251, 4371—4374, 1979.
22. Sharma R. K., Wang T. H., Wirch E., Wang J. H. J. Biol. Chem., 255, 5916—5927, 1980.
23. Miki N., Biraban J. M., Kelms J. J. J. Biol. Chem., 259, 6320—6327, 1975.
24. Hurley J. B., Ebrey T. G. Biophys. J. 25, 2, 314a, 1970.
25. Baehr W., Devlin M. J., Applebury M. L. J. Biol. Chem., 251, 11633—11677, 1979.
26. Hurley J. B. Biochem. and Biophys. Res. Commun., 92, 505—510, 1980.
27. Cheung W. J., Lynch T. J., Wallace R. W., Tallant A. J. Biol. Chem. 255, 4439—4443, 1981.

28. Harley J. B., Stryer L. *Biophys. J.*, 33, 203a, 1981.
29. Pichard A. L., Cheung W. J. *J. Biol. Chem.*, 251, 5726—5737, 1976.
30. Yee R., Liebman P. A. *J. Biol. Chem.*, 253, 8902—8909, 1978.
31. Pfeuffer T. *J. Biol. Chem.* 252, 7224—7234, 1977.
32. Northup J. K., Sterweis P. C., Smigel M. D., Schleifer R. C., Gilman A. G. *Fed-  
Proceed.*, 39, 3, 516, 1980.
33. Shinozawa T., Sen I., Wheeler G., Bitensky M. W. *J. Supramolec. Struct.*, 10, 2,  
185—190, 1979.
34. Godchaux W., Zimmerman W. F. *J. Biol. Chem.*, 254, 7874—7884, 1979.
35. Somers R. L., Shichi H. *Biochem. et Biophys. Res. Commun.*, 89, 479—485,  
1979.
36. Kühn H. *Nature*, 283, 5747, 587—589, 1980.
37. Shirozawa T. S., Ushida E., Martin D., Cufisco D., Hubbell W., Bitensky M. W.  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77, 1408—1411, 1980.
38. Kohnken R. E., Eadie D. M., McConnell D. G. *Biophys. J.*, 33, 289a, 1981.
39. Fung B. R., Nurley J. B., Stryer L. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78, 152—156,  
1981.
40. Думлер И. Л., Фураев В. В., Этингоф Р. Н. *ДАН СССР*, 253, 1504—1508, 1980.
41. Sltaramayya A., Virmaux N., Mandel P. *Exp. Eye Res.*, 25, 163—169, 1977.
42. Chew C. S., Rinard G. A. *Biochem. et Biophys. acta*, 362, 493—500, 1974.
43. Galofan A., Gurvitz B., Saribekian G., Kirakosova A. In *Cyclic nucleotides and  
therapeutic perspectives* (eds. Cedovic G., Robison G.), Oxford—N. Y., Pergamon  
Press, 1979.
44. Срапионян Р. М., Мисирян С. С., Галоян А. А. *Вопросы биохимии мозга*, Изд-во  
АН АрмССР, 10, 122—128, 1975.

Поступила 16. XI 1981

Институт эволюционной  
физиологии и биохимии  
им. И. М. Сеченова АН СССР,  
Ленинград