



Advances in Protein Phosphatases, Leuven University Press, v. 1—5 (eds. W. Merlevede, J. Di Salvo).

Успехи в области фосфопротеинфосфатаз, т. 1—5.

В 1985 г. по инициативе и под редакцией проф. W. Merlevede (Католический Университет Лувена, Бельгия) и проф. J. Di Salvo (Университет Цинциннати, США) были опубликованы материалы I Международного симпозиума по фосфопротенинфосфатазе (ФПФазе). Однако нарастающее количество исследований по ферментам обмена фосфопротенинов (ФП) подсказало идею превращения этих сборников в продолжающееся издание. За 1985—1989 гг. было выпущено пять томов «Успехов в области фосфопротенинфосфатаз» (*Advances in Protein Phosphatases, Leuven University Press, v. 1—5*). В этом издании собран богатейший материал по структуре, функции и регуляции разнообразных ФПФаз и протенинкиназ (ПКаз), вовлеченных в управление многими ключевыми процессами метаболизма, представленный практически всеми крупными исследователями в этой области.

В томе I собраны тексты пленарных докладов вышеуказанного симпозиума. Книга открывается историческим обзором W. Merlevede, в котором дается широкая панорама исследования ФП, начиная с работ 1906 г. Levene и Alsberg, обнаруживших высокое содержание фосфата в вителлине куриного яйца, и Cogli и Green (1943), описавших мышечный фермент, переводящий фосфорилазу α в фосфорилазу β (PR-энзим). После того, как обнаружилось, что фосфорилаза α является ФП, Wosilait и Sutherland (1956) переименовали PR-энзим в фосфатазу фосфорилазы. Далее анализируется значение открытий в 70-х годах белковых ингибиторов и естественных форм ФПФаз, свидетельствовавшего о возможностях внутриклеточной модификации активности ФПФаз и участии их в регуляции ряда ключевых реакций метаболизма. Накопленный фактический материал позволил Cohen (1981) и другим авторам предложить в первой половине 80-х годов свои системы классификации ФПФаз. Несмотря на различия в обозначении мультифункциональных ФПФаз, Merlevede предложил объединить их в 4 основных класса: АТР, Mg^{2+} -зависимая ФПФаз, кальцийнейрин, Mg^{2+} -зависимая ФПФаз и поликатионстимулируемая ФПФаз. Автор пришел к выводу, что при использовании очищенных ФПФаз при исследовании регуляции метаболизма, передачи гормонального или нервного сигнала, мышечного сокращения и пролиферации клеток в ближайшем будущем следует ожидать получение новой и интересной информации. Предполагается обнаружение новых фосфатаз и регуляторных механизмов.

В работе, представленной Е. П. Fisher и соавт. (Университет шт. Вашингтон, США), приведены новые данные о структуре, свойствах и регуляции фосфатазы фосфоорилазы. Иммунохимические тесты для изучения свойств этого фермента описаны в статье D. L. Brautigam и соавт. Субъединичное строение и пути регуляции АТР, Mg^{2+} -зависимой ФПФазы рассматриваются в статьях американских исследователей Н.—С. Li и соавт., А. А. DePaoli-Roach, J. R. Vandenhede и W. Merlevede (Дувенский университет, Бельгия). Хотя большинство биохимических исследований проведено на низкомолекулярной ФПФазе с Mg 31—35 кД, выделенной из тканей с помощью денатурирующих агентов, В. S. Khatri считает более перспективным изучение нативных высокомолекулярных ФПФаз для точной характеристики их свойств, субъединичного состава и путей регуляции, для чего были использованы ФПФазы, связанные с гликогеновыми гранулами. Имеются, однако, опасения в точности идентификации таких ФПФаз, из которых часть может оказаться продуктами ограниченного протеолиза холофермента (Е. У. С. Lee и соавт., Университет Майами, США). Сравнительное исследование кальцийнейрина (Ca^{2+} -кальмодулинзависимой ФПФазы) из различных источников проведено С. В. Клее и др. (Национальный институт здоровья, Бетесд, США). Отмечено, что частичный протеолиз фермента не снижает его активности, однако делает его нечувствительным к Ca^{2+} и кальмодулину. Во всех тканях кальцийнейрин представлен гетеродимером, состоящим из двух трансспецифичных субъединиц.

В ряде представленных в т. I и II статей отмечена роль Ca^{2+} и Mg^{2+} и переходных металлов в регуляции активности кальцийнейрина (С. J. Pallen и соавт., P. F. Simonelli).

Особый интерес для читателей «Нейрохимии» представляют работы, посвященные особенностям ФПФаз и ПКаз мозга, их участию в нейроспецифичных процессах метаболизма. А. Battistella и соавт. обнаружили, что допаминергический препарат анорморфин ингибирует фосфорилирование белков сАМР- и Ca^{2+} -фосфатидилсеринзависимыми ПКазами мозга крысы. F. Bellini и соавт. сообщают о снижении активности ПКазы с в цитозоле мозга крысы при старении. Активность фермента восстанавливалась при регулярном внутривentricularном введении 15 мг/кг фосфатидилсерина. Из мозга крысы S. D. Yang и Y.—L. Fong изолировали латентную ФПФазу, активную АТР, Mg^{2+} и киназой F_1 .

В III том включены обзорные работы наиболее признанных специалистов, занимающихся ФПФазами. Особый интерес для нейрохимиков представляют две статьи: S.—D. Yang, «ФПФазы мозга» и E. Miyamoto и соавт. «Эндогенные субстраты для кальцийнейрина и его распределение в мозгу крысы». В первой из этих работ содержится информация о наличии в мозгу помимо кальцийнейрина еще трех ФПФаз: F_1 /АТР, Mg^{2+} -зависимой фосфатазы F_2 M и латентных высокомолекулярных ФПФаз LP-1 и LP-2. Установлено, что активирующим фактором F_1 ФПФазы F_2 M служит ПКаз основного белка миелина (МВР). Приводятся также данные относительно величины Mg и субъединичного состава LP-1 и LP-2. Выявлению активности последних способствовала процедура замораживания-оттаивания. В числе субстратов этих ФПФаз оказались фосфоорилаза α , гистон 2A и МВР. Показано, что LP-2 является высокоспецифичной для нервной ткани, ингибируется DARP-32 и G-субстратом. Регуляция всех этих ФПФаз в мозгу представляет особый интерес, поскольку ряд физиологических эффектов нейротрансмиттеров реализуется путем модификации активности ФПФаз, участвующих в нейроспецифичных

реакциях метаболизма. Обсуждаются на основе собственных и литературных данных молекулярные подходы к объяснению патофизиологической основы ряда нервных и психических заболеваний.

В исследованиях японских ученых Е. Miyamoto и соавт. кальций-нейрин рассматривается в качестве нейронального маркера. Отмечается локализация кальцийнейрина и белка MAP-2 в микротрубочках дендритов и рассматривается роль этой фосфатазы в регуляции функции микротрубочек. Установлено, что лучшими субстратами кальцийнейрина являются белки нервной ткани MAP-2, тау-фактор и тубулин, фосфорилированные Ca^{2+} -кальмодулинзависимой ПКазой. Метод пептидных карт позволил установить участки этих белков, специфично дефосфорилируемые кальцийнейрином. По данным иммунореактивности, фермент обнаруживается в нейронах, но не в глии. В хвостатом ядре, гиппокампе и черной субстанции выявлялась максимальная иммунореактивность. Примечательно присутствие кальцийнейрина в нервных окончаниях и постсинаптических плотностях, хотя авторы и не приводят доказательств прямого участия этой фосфатазы в передаче нервного импульса.

Механизм каталитического действия кальцийнейрина с использованием низкомолекулярных модельных субстратов рассматривается в томе IV, в статье В. L. Martin и D. Graves «Химический механизм кальцийнейрина: модель для фосфотирозильных протеинфосфатаз».

В 1989 г. вышел в свет очередной, V том, в котором представлены материалы II Международной конференции по ФПФазам, состоявшейся в Цинциннати, США. Среди исследований нейрохимического профиля в этом томе привлекает внимание работа сотрудников лаборатории P. Greengard, в которой идентифицирован ингибиторный участок белка DARPP-32 (доамин- и сАМР-регулируемый ФП мозга), способного подавлять активность ФПФазы-I. Белок этот фосфорилирован по остатку треонина —34, а его регуляторные свойства сохраняются во фрагменте 9—38. К. Palczewski и др. удалось выделить из наружных сегментов палочек глаза сходную по свойствам с ФПФазой-2А фосфатазу, дефосфорилирующую фосфоопсин, который образуется при быстром фосфорилировании на свету родопсина родопсинкиназой.

Регулярный выпуск томов «Advances in Protein Phosphatase» обеспечивает быстрый и эффективный обмен информацией и взглядом между биохимиками, изучающими структурные, регуляторные и функциональные свойства ФПФаз и стимулирует проведение дискуссий относительно физиологической роли этих ферментов, способствуя лучшему пониманию их возможного участия в патологических процессах. Именно поэтому это продолжающееся издание представляет несомненный интерес для специалистов в области биохимии, патохимии, нейрохимии и эвизмологии.

ПАРСАДЯНИ Г. К.