



## II ВСЕСОЮЗНЫЙ СЕМИНАР «МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ СИНАПТИЧЕСКОЙ ПЕРЕДАЧИ»

С 27 по 29 июня 1983 г. в Пушкино-на-Оке в Институте биологической физики АН СССР (Научный центр биологических исследований АН СССР) был проведен II Всесоюзный семинар «Молекулярные механизмы регуляции синаптической передачи», в работе которого приняли участие 110 научных работников ряда институтов Академии наук СССР, академий наук УССР, БССР, АрмССР, ГССР, ТуркмССР, Академии медицинских наук СССР, Министерства здравоохранения СССР и ряда высших учебных заведений, прибывших на семинар из Москвы, Ленинграда, Киева, Горького, Еревана, Тбилиси, Тарту, Донецка и других городов страны. Семинар был организован Оргкомитетом под председательством *А. Ю. Будинцева* (Институт биологической физики АН СССР).

За три дня работы было проведено 5 заседаний, на которых заслушаны и обсуждены 16 докладов ведущих специалистов в области молекулярной синаптологии, по различным вопросам организации и процесса синаптической передачи и ее регуляции. В рамках семинара были также представлены и обсуждены 32 стендовых сообщения. Преобладающая часть докладов была посвящена результатам изучения различных нейрохимических и биофизических механизмов, лежащих в основе синаптической передачи и систем их регуляции.

Наибольший интерес вызвал программный доклад *А. Ю. Будинцева* (Пушкино) «Проблемы регуляции синаптической передачи», с которого началась работа семинара. Докладчик отметил как наиболее яркое достижение нейрохимии последних лет большой прогресс в понимании молекулярных механизмов организации и функционирования синапсов и дал развернутый анализ теоретических положений о механизмах синаптической передачи. Убедительно показав, что ни нейромедиаторная, ни нейромодуляторная концепции в отдельности не могут дать объяснение ряду явлений, сопряженных с осуществлением межнейрональной коммуникации, автор сделал принципиально важный вывод, что синаптическая передача—это многокомпонентный процесс и понятие «синаптическая передача» не отражает всей сложности этого нейрофизиологического акта и должно быть заменено понятием «синаптический процесс». Как базовые механизмы синаптического процесса (аксональный транспорт, синтез, депонирование нейромедиаторов, их высвобождение и движение через синаптическую щель, связывание с рецептором постсинаптической мембраны, генерация ПСП, катаболизм нейромедиаторов и/или их обратный захват), так и физико-химические процессы, обеспечивающие эти механизмы, находятся под контролем многих регуляторных систем, в том числе и нейромодуляторных. Следует признать, что концепция «синаптического процесса», предложенная *А. Ю. Будинцевым*, удачно объединяет в единую стройную систему базовые механизмы и регуляторные системы и позволяет считать синаптический процесс единственным и главным путем межнейрональной коммуникации.

В последующих докладах были освещены новые данные по изучению практически всех наиболее важных механизмов, участвующих в синаптических процессах. Так, три доклада были посвящены исследованию механизма транспорта  $Ca^{2+}$  и сопряженных с ним процессов. В докладе «Механизмы регуляции  $Ca^{2+}$ -каналов» *П. Г. Костюк* (Киев) сообщал о новом методическом подходе к изучению  $Ca^{2+}$ -каналов на соматической мембране нейронов. Использование метода перфузии изолированных нейронов позво-

можно заменить внутреннюю ионную среду, менять и контролировать ионный градиент и, устранив токи  $K^+$  и  $Na^+$ -каналов, точно и количественно описывать функцию  $Ca^{2+}$ -каналов, регистрируя быстрые и медленные  $Ca^{2+}$ -токи. При помощи этой экспериментальной модели была выявлена зависимость работы  $Ca^{2+}$ -каналов от состояния метаболических процессов в клетке и от изменения температуры. Кроме того, выявлены некоторые механизмы автономной саморегуляции: повышение содержания  $Ca^{2+}$  в клетке выключает часть  $Ca^{2+}$ -каналов. Совершенно очевидно, что этот методический подход дает широкие возможности для более углубленного изучения как механизма действия  $Ca^{2+}$ -каналов, так и факторов, регулирующих их работу. Так, *Н. К. Чемерис* и соавт. (Пуццо) в своем докладе «Двухвалентные ионы и сАМР как регуляторы медиаторной чувствительности мембраны». Совершенно очевидно, что этот методический подход по методу *П. Г. Костюка* нейрона либо ацетилхолином (АХ), либо  $Ca^{2+}$  и ЭГТА-буфером, авторы на основании изменений вольт-амперных характеристик установили, что накопление  $Ca^{2+}$  в приэлектрической области внутри нейрона ведет к инактивации холинореактивной мембраны, и показали ингибирование АХ-ответов  $Ca^{2+}$ . При исследовании влияния серотонина на реакцию АХ установлено, что биогенные амины ингибируют вызванные АХ-ответы, действуя на сАМР-зависимые механизмы.

Исследованию связи между входящим током  $Ca^{2+}$ , накоплением этого иона в нервных окончаниях и освобождением нейромедиаторов был посвящен доклад *А. А. Полгара* и *Г. И. Крижановского* (Москва) «Роль вне- и внутриклеточных источников  $Ca^{2+}$  в регуляции секреции синаптических передатчиков». Анализ характера изменений частоты миниатюрных потенциалов при действии тетродотоксина и столбчатого тока сина позволил выявить наличие функционально различных емкостей внутриклеточного  $Ca^{2+}$ . Рассмотрены его источники и регуляция его освобождения и устраниения. Изучению роли  $Ca^{2+}$  в освобождении медиаторов в синапсах были посвящены также два стендовых сообщения — *И. М. Готильф*, *Л. Г. Магазаника* (Ленинград) и *В. А. Зинкевич*, *В. С. Смирновой* (Москва).

Большое внимание на семинаре было уделено рассмотрению вопросов, касающихся пресинаптических процессов и механизмов их регуляции. Так, доклад *Р. Н. Глебова* (Москва) «Свойства и функции протонного насоса в мембранах синаптических пузырьков» привлек внимание к малоизученным механизмам АТР-зависимого захвата медиаторов синаптическими пузырьками. Докладчик привел убедительные доказательства участия в этом процессе протонного насоса и охарактеризовал свойства протонных АТРаз, связанных с мембранами синаптических везикул. Далее, механизмы, участвующие в транспорте нейромедиаторов через мембраны, были подробно рассмотрены в докладе *С. Н. Жарикова* (Пуццо) «Переносчики и трансмембранный транспорт нейротрансмиттеров». Предложена гипотеза, что в высвобождении нейромедиаторов участвуют те же механизмы, которые осуществляют отток этих агентов из синаптической щели.

Как новый шаг в изучении механизмов пресинаптической регуляции можно расценивать материалы, представленные в докладе *О. В. Годушина* и *А. Д. Жарикова* (Пуццо) «Пресинаптическая регуляция высвобождения нейротрансмиттеров». Благодаря разработке нового метода, позволяющего регистрировать вызванные потенциалы из области суперфузии мозга или срезов неостриатума, получены новые данные, свидетельствующие о том, что в регуляции высвобождения нейромедиаторов участвует механизм аутоингибирования.

Регуляторным механизмам синаптической передачи был посвящен также доклад *В. В. Шелестева* (Москва) «Белковые и нейропептидные регуляторы синаптического процесса», в котором освещены имеющиеся сведения о некоторых мозгоспецифических белках (синаптин, серотонинсвязывающем белке, белках наружных мембран синапсом Д<sub>2</sub> и Д<sub>3</sub>, синаптосомном белке Р-50, белках 14-3-2 и S-100) и об их участии в различных механизмах синаптической передачи. Показано, что опиоидные пептиды в качестве универсальных регуляторов клеточного метаболизма (они изменяют содержание сАМР, сСМР, активность аденилат-циклазы, ФДЭ) участвуют в регуляции узловых звеньев синаптических процессов. Автор придерживается мнения, что некото-

рые пептиды могут выполнять также и медиаторную роль, но только в определенной структуре мозга, например: вещество Р—в сенсорных путях, тиреолиберин—в зрительном анализаторе, хлэсистокинин—в коре больших полушарий.

О растущем интересе советских нейрохимиков к изучению механизма действия нейротоксидов на синаптические процессы свидетельствует тот факт, что исследованию различных аспектов этого вопроса было посвящено также 4 стендовых сообщения, привлечших заинтересованное внимание участников семинара.

*В. К. Луценко* и *Г. Н. Крыжановский* (Москва) в своем докладе «Нейротоксины как инструмент для изучения молекулярных механизмов регуляции синаптической передачи» систематизировали и обобщили накопленные к настоящему времени сведения о нейротоксинах, о молекулярных мишенях их действия. Показано, что для изучения практически любого звена синаптической передачи можно подобрать в качестве специфического инструмента соответствующий токсин. На примере столбнячного токсина, снимающего торможение в глицин- и ГАМК-ергических синапсах путем подавления секрции медиатора, показаны современные подходы для изучения молекулярных механизмов регуляции синаптического процесса. Использование нейротоксинов в качестве инструментов исследования различных биохимических процессов в синапсах продемонстрировано в 4 стендовых сообщениях.

На семинаре были рассмотрены и обсуждены также процессы, происходящие на постсинаптической мембране. Так, в докладе *И. В. Комиссарова* (Донецк) «Аллостерические, неконкурентные и независимые модуляторы рецепторно-канальных ансамблей» были охарактеризованы различные типы механизма действия модуляторов, регулирующих средство медиатора к рецептору. Если оно выше, чем у агониста, то модулятор взаимодействует с рецептором и изменяет его средство к медиатору. Если средство модулятора к рецептору ниже, чем у агониста, то он взаимодействует с комплексом рецептора и агониста и является аллостерическим, неконкурентным активатором или ингибитором. На примере ГАМК-рецепторов показано, что бензодиазепиновые транквилизаторы и гарман взаимодействуют с рецепторами ГАМК и увеличивают средство их к ГАМК. А барбитураты потенцируют эффекты ГАМК на проводимость нейронов, взаимодействуя с уже образовавшимся комплексом ГАМК с рецептором, повышая насыщение. Эти данные свидетельствуют о том, что точки приложения модулятора и медиатора разные. Дальнейшее изучение эффектов модуляторов действия нейромедиаторов может быть весьма плодотворным для поиска новых психотропных фармакологических препаратов.

В своем докладе «Опиатные рецепторы» *К. И. Ярыгин* (Москва) представил новые сведения о механизме действия опиоидных пептидов. На клетках гибридной линии нейробластомы показан феномен интернализации рецептора с лигандом с последующим возвратом рецептора на мембрану. Кроме того, выявлены некоторые новые метаболические и терапевтические эффекты опиоидных пептидов, в частности, ускоренное заживление экспериментальных язв у крыс под действием далагрина (синтетический аналог эндорфина) и дуоденальных язв у крыс под действием вещества Р и соматостатина.

Прогресс в понимании механизмов, участвующих в постсинаптических процессах, в настоящее время невозможен без изучения структуры и свойств различных рецепторов. Такие исследования уже начаты в Советском Союзе, они успешно развиваются и результаты их были доложены на семинаре. Новые данные об использовании аффинной хроматографии на сфараозе с принитым к ней феназепамом для выделения ГАМК-рецептора типа А сообщил *В. И. Кузнецов* (Пушино) в докладе «ГАМК-рецептор: структура и функция». Выделенный и охарактеризованный белковый компонент рецептора был использован для реконструкции ГАМК-рецептора на искусственной мембране и для изучения регулирующего действия ГАМК в различной концентрации на проводимость мембраны с встроенным рецептором.

С большим интересом был встречен доклад *С. А. Дамбиной* (Ленинград) «Глутаматные рецепторы ЦНС в процессе регуляции эффективности синаптической передачи», представившей на обсуждение приоритетную работу по изучению глутаматных рецепторов. При помощи аффинной хроматографии на глутамат-сфараозе и КоИА-сфара-

розе был выделен глутаматный рецептор, установлена его гликолипидная природа, биохимический состав и физико-химические свойства. Показано, что глутаматузастраженный участок расположен на паружной поверхности синантосомной мембраны, и взаимодействие его с антителами блокирует чувствительность к глутамату. Эта работа имеет также важное практическое значение: антитела к глутаматному рецептору, выявляемые в крови больных эпилепсией еще задолго до возникновения у них судорожных припадков, могут быть использованы для диагностики эпилепсии и ее терапевтической коррекции.

На семинаре были заслушаны также доклады по вопросам, связанным с использованием достижений фундаментальных исследований в области нейрохимии синантоса для решения задач практической медицины и нейрофармакологии. В докладе *К. С. Раевского* (Москва) «Нейрохимические механизмы ГАМК-ергической передачи и пути ее регуляции» продемонстрировано, как расшифровка нейрохимических механизмов функционирования ГАМК-ергических синапсов используется для развития фармакологии ГАМК-ергических веществ, применяемых для лечения аффективных расстройств и других функциональных нарушений ЦНС. Если раньше задача поиска препаратов направленного ГАМК-ергического действия решалась, главным образом, путем создания препаратов, основанных на модификации структуры ГАМК для облегчения ее проникновения через ГЭБ и повышения содержания в мозгу (фенибут, пантогам, фенацетам), или действующих как ГАМК миметики (SD-сенселабо), то в настоящее время проводится отбор препаратов, усиливающих высвобождение ГАМК, влияющих на систему захвата ГАМК глассальными клетками.

Фармакологии синантических процессов был посвящен доклад *А. В. Вальдмана* и *В. В. Рожанца* (Москва) «Рецепторы к психотропным препаратам», где был поднят принципиально важный вопрос о критериях, которым должны соответствовать рецепторы фармакологического лиганда в отличие от понятия «мест связывания» (binding sites), и освещены последние данные о структуре и функциях бензодиазепиновых рецепторов, об их синтетических лигандах и о вероятных кандидатах на роль эндогенных лигандов. С фармакологией синапсов были связаны и 3 стандартных сообщения.

Участники семинара имели возможность познакомиться с последними достижениями в изучении различных механизмов функционирования синапсов, а также обменяться идеями, опытом и информацией по интересующим их вопросам.

Семинар показал, что исследования в области молекулярной синапсологии в ряде институтов и лабораторий Советского Союза развиваются успешно и на высоком методическом и теоретическом уровнях.

В решении семинара отмечено, что в настоящее время изучение механизмов и систем регуляции синантической передачи с использованием нейрохимических и биофизических методов является одним из наиболее актуальных направлений молекулярной неврологии. Для дальнейшего развития исследований в этой области признано целесообразным: 1) продолжить серию всесоюзных семинаров, посвященных обсуждению ключевых проблем молекулярной синапсологии; 2) осуществить ряд организационных мероприятий по координации научных исследований в области молекулярной синапсологии в нашей стране через соответствующие научные советы АН СССР и АМН СССР.

Участники семинара выразили благодарность руководству Научного центра биологических исследований АН СССР, дирекции Института биологической физики АН СССР, взявшим на себя трудную задачу организации серии всесоюзных семинаров по фундаментальным процессам, лежащим в основе деятельности мозга, а также Оргкомитету настоящего семинара за высокий уровень организационной работы.

Н.П. ТАРАНОВА