



КАЛЬМОДУЛИН В НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ И ЕЕ СЕНСОРНЫХ СТРУКТУРАХ

ЭТИНГОВ Р. И.

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

В обзоре обобщены литературные данные об особом значении кальмодулина в НС.

Резюмированы собственные экспериментальные материалы по обнаружению, свойствам и содержанию кальмодулина в хемосенсорных структурах. Обсужден вопрос об особом значении кальмодулина в процессе восприятия и обработки в НС различных химических стимулов.

Рассмотрены данные, свидетельствующие о том, что содержание этого белка в тканях НС значительно выше, чем в других органах. Приведены результаты исследований о способности кальмодулина связывать некоторые нейропептиды и белки, сопутствующие ему в НС (кальцийнейрин, основной белок миелина и др.). Описаны специфические только для НС кальмодулинзависимые протеинкиназы, фосфорилирующие белки, а также специальные молекулярные мишени действия киназ. Показано участие кальмодулина в важнейших функциональных процессах НС.

Кальмодулин (КМ) представляет собой полифункциональный Ca^{2+} -связывающий белок, имеющийся в самых разнообразных тканях живых организмов. В настоящее время этому белку придают центральное значение в регуляции множества Ca^{2+} -зависимых процессов. По поводу КМ опубликовано большое количество отдельных работ, обзоры [1—3], специальная монография [4].

Особую роль играет этот белок в НС, показано его участие в таких важнейших процессах, как синтез и освобождение медиаторов, аксональный транспорт, синаптическая передача. Нельзя исключить и непосредственное участие КМ в психической деятельности, особенно учитывая его способность связывать некоторые нейропептиды. Блокаторы КМ широко используют в клинике нервных болезней, причем в ряде случаев доказана прямая зависимость между терапевтическим эффектом и степенью связывания отдельных блокаторов КМ.

Учитывая важную роль КМ в синапсах, можно предположить и его значение в других хеморецепторных структурах, в частности, хе-

мосенсорных, где так же, как и в синапсах происходит восприятие и обработка химических стимулов.

Задачу настоящего обзора составляло обобщение литературных данных по содержанию и функциональной значимости КМ в НС и рассмотрение собственных экспериментальных материалов по обнаружению и свойствам КМ в хемосенсорных структурах—обонятельной выстилке и эпителии, обогащенном вкусовыми почками.

1. *Краткие общие сведения о КМ; принципы действия.* В нативном состоянии КМ представляет собой компактный глобулярный белок, который в значительной своей части имеет структуру улитки; он является простым полипептидом, состоящим из 148 аминокислот и имеет M_r -16,7 кД. Аминокислотная последовательность в препаратах КМ,

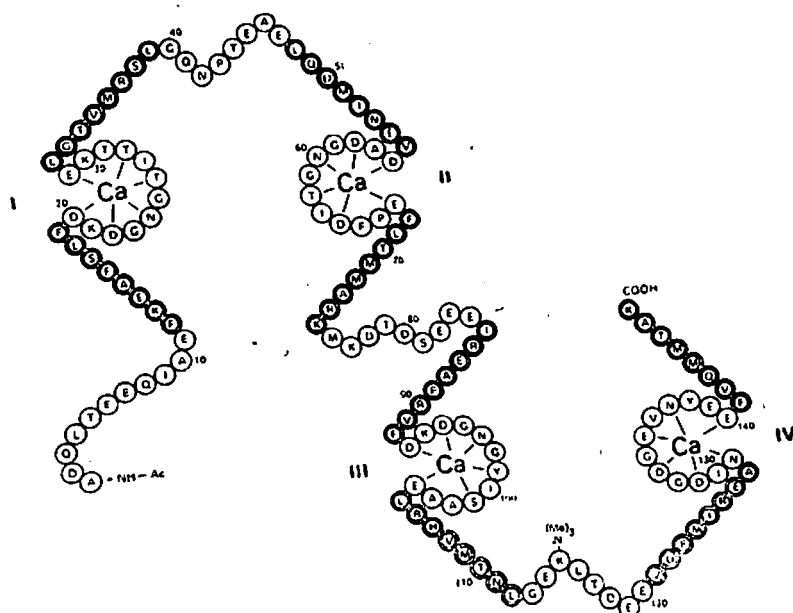


Рис. 1. Структура кальмодулина [4]

выделенных из различных источников, более или менее одинакова, что свидетельствует о консервативности этого белка. Из структуры КМ (рис. 1) очевидно, что в нем имеются 4 «петли», которые и являются Ca^{2+} -связывающими участками; в принципе эти участки подобны, но не полностью идентичны, что позволяет предположить их различную функциональную значимость. В результате связывания Ca^{2+} меняется конформация КМ: на 10—20% увеличивается структура улитки; происходят изменения и в микроокружении отдельных аминокислот. Эти перестройки отражаются на физико-химических свойствах КМ, меняется поглощение в ультрафиолетовой области, циркулярный дихроизм и т. д. В результате перестроек обусловленных присоединением Ca^{2+} , белок становится «активным», то есть может взаимодействовать с дру-

гими белками и, в частности ферментами, что приводит, как правило, к увеличению их активности.

В зависимости от числа молекул связанного иона конформационные перестройки белка носят разный характер. Исходя из теоретических предпосылок, всего возможно 16 конформаций КМ; однако в какой мере каждая из них ответственна за взаимодействие с различными белками—лигандами, пока неизвестно [1—4].

Помимо относительно больших белков, КМ может взаимодействовать и с простыми полипептидами, рядом нейропептидов [5, 6]. Интересно, что если связываемый КМ лиганд имеет выражено основной характер (например, гистоны), то для его взаимодействия с КМ Ca^{2+} не нужен. Вообще полагают, что взаимодействующие с КМ белки и пептиды должны иметь в своем составе определенный набор групп основных аминокислот, и если пропорция их велика, то КМ связывается с ними и без добавления иона. В связи с этим представляют большой интерес данные по сравнению последовательности аминокислот отдельных участков различных белков и пептидов (киназа фосфорилазы, АКТГ, глюкагон, β -эндорфин и т. д.), взаимодействующих с КМ [6].

Независимо, однако, от возможности присоединения к КМ ряда лигандов в отсутствие Ca^{2+} пока наиболее функционально значимыми и изученными являются те КМ-зависимые процессы, сигналом запуска которых является изменение концентрации Ca^{2+} в клетке. Соответственно при этом происходит изменение конформации КМ, обеспечивается его взаимодействие с лигандом и в результате осуществляется изменение скорости процесса. Таким образом, благодаря КМ изменение концентрации Ca^{2+} в клетке трансформируется в различные биологические эффекты.

Поскольку КМ регулирует активность ферментов метаболизма циклических нуклеотидов, а последние влияют на ряд Ca^{2+} -зависимых процессов [1—3], то очевидна тесная взаимосвязь этих регуляторов.

Непосредственный механизм эффектов КМ объясняют в большинстве случаев обратимой модификацией белков путем их фосфорилирования и дефосфорилирования, что осуществляется благодаря активированию КМ, Ca^{2+} -зависимых протеникиназ. Обязательным условием биологической эффективности таких процессов является возможность модификации только определенных белков в клетке, то есть наличие молекулярных мишеней действия КМ. Несколько таких белков описано, в частности, для НС [7].

Помимо белков, КМ может обуславливать и модификацию липидных компонентов мембран. Например, в ткани печени показано влияние КМ на процесс метилирования фосфолипидов и образование метиловых эфиров жирных кислот [8]. Ряд киназ, активность которых зависит от фосфолипидов, также находится под контролем Ca^{2+} [9], концентрация свободной формы которого может регулироваться КМ. Учитывая особую роль фосфолипидов в НС [10, 11], механизмы их возможной модификации в данном случае особенно интересны, и этот вопрос заслуживает дальнейшего изучения.

Таким образом, КМ, являясь наряду с другими Ca^{2+} -связывающими белками рецептором Ca^{2+} , регулирует содержание свободной формы этого иона в клетке; благодаря образованию комплексов с разными белками и пептидами он включается в регуляцию ряда биологических систем как непосредственно, так и путем изменения содержания других регуляторов (например, циклических нуклеотидов). В связи с универсальностью функций КМ возникает вопрос, имеет ли этот белок какое-либо специальное значение в НС.

2. *Содержание КМ в ткани НС; КМ-связывающие белки.* Содержание КМ в тканях существенно варьирует, однако у позвоночных его наибольшее количество имеется в НС (рис. 2). Значительно отличаются

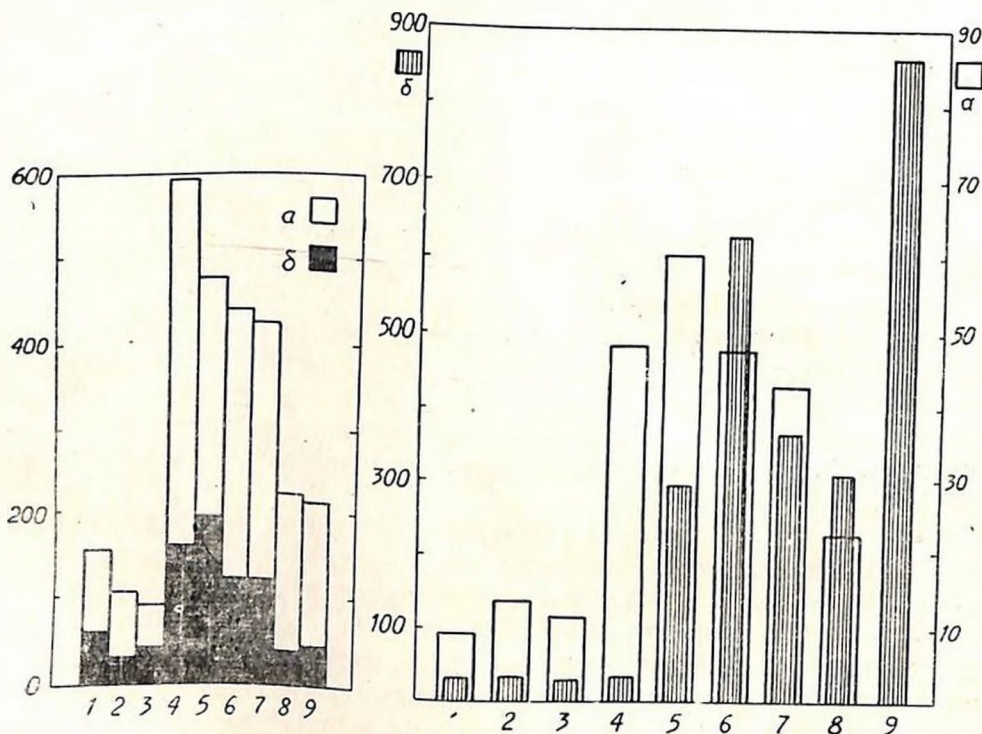


Рис. 2. Содержание свободного (а) и связанного (б) кальмодулина (мкг/г ткани) в тканях и различных отделах мозга [4, 16, 17]. 1—легкое; 2—печень; 3—почки; 4—кора мозга; 5—хвостатое ядро; 6—мозжечок; 7—гиппокамп; 8—гипофиз; 9—гипоталамус

Рис. 3. Содержание кальмодулина (а) и кальцийнейрина (б) (в мкг/г ткани) в тканях и различных отделах мозга [4, 16, 17]. 1—почки; 2—легкие; 3—печень; 4—семенники; 5—кора мозга; 6—хвостатое ядро; 7—гиппокамп; 8—гипоталамус; 9—чечевицеобразное ядро

по содержанию КМ и отдельные отделы и участки НС: особенно много КМ в коре мозга, хвостатом ядре, несколько меньше в гиппокампе, гипоталамусе, мало в белом веществе (рис. 2). Большое количество КМ содержится в специфических клеточных компонентах мозга—везикуляр-

ных мембранах [12], постсинаптических уплотнениях [13], где этот белок имеет особо важное значение [14]. Иммунохимическими методами было показано, что КМ локализован внутри нейронов, в частности базального ганглия, коры мозга, мозжечка и находится в цитозоле клеток и дендритах [15].

При изучении распределения КМ в клетке было выяснено, что, помимо цитозоля, он имеется и в мембранных фракциях. Часть его относительно прочно связана с мембранами и может быть извлечена при обработке ЭГТА; другая его часть, иногда весьма значительная (рис. 2), может быть удалена из мембран лишь при помощи детергентов [16, 17].) Количество КМ и соотношение между его свободной и связанной с мембранами формами в отдельных отделах мозга меняется в течение постнатального развития животных [18, 19], а также под влиянием биогенных аминов, гормонов, некоторых нейропептидов, антагонистов опиатов [5, 20, 21]. Имеются отдельные указания, что функции цитозольной и связанной с мембранами форм КМ могут быть различны. Так, полагают, что увеличение сродства Ca^{2+} -насоса к КМ, в частности в эритроцитах, связано с его мембранной формой, а максимальная скорость работы насоса — с цитозольной [22].

Наличие КМ в мембранах и цитозоле обеспечивает возможность регуляции этим белком активности мембранных (аденилатциклаза, Ca^{2+} - Mg^{2+} -АТРаза и др.) и цитозольных (фосфодиэстераза (ФДЭ) и др.) ферментов, а также состояния мембранных (например, различные рецепторы) и цитозольных (тубулин и др.) белков.

В большинстве случаев функциональная роль белков, образующих с КМ временные (например, ФДЭ мозга) или постоянные (например, киназа фосфорилазы скелетных мышц) комплексы, более или менее очевидна. Наряду с этими описан еще ряд белков, также взаимодействующих в присутствии Ca^{2+} с КМ, неизвестной функциональной значимости. Возможно, что эти белки, связывая временно КМ, могут регулировать его включение в отдельные реакции, особенно много таких белков в НС [23, 24]. Наиболее изученным из них является кальцийнейрин, присутствующий в НС в большом количестве (рис. 3). Он, как правило, присутствует в НС в комплексе с КМ (рис. 3) и имеет M_r — 80 кД (в зарубежной литературе его называют CaM-VP_{80}). Этот белок полностью очищен; он состоит из двух субъединиц — α и β с M_r 60 и 15 кД соответственно, существует в двух формах $\alpha\beta$ и $\alpha_2\beta_2$. α -субъединица соединяется, как правило, с КМ, β — с Ca^{2+} . При связывании с этим белком КМ выключается из сферы реакций. Интересным примером саморегуляции этой системы является ФДЭ мозга: сродство фермента к КМ определяется концентрацией сАМР в клетке. При увеличении содержания нуклеотидов сАМР сродство увеличивается и ФДЭ активируется. При небольших же концентрациях сАМР КМ соединяется с кальцийнейрином и реакция распада задерживается [25].

Относительно недавно показано, что α -субъединица кальцийнейрина обладает ферментативными свойствами; будучи КМ, Ca^{2+} -зави-

симой фосфатазой, она дефосфорилирует белок, являющийся ингибитором (ингибитор-I) фосфатазы одной из субъединиц зависимой от циклических нуклеотидов киназы фосфоорилазы. Кроме этого белка кальцийнейрин катализирует дефосфорилирование казеина, гистонов и др. [26, 27].

Кальцийнейрин связан и с киназой легких цепей миозина, изолированной из ткани мозга. При помощи кальцийнейрина происходит присоединение КМ к этому ферменту, что отражается на коэффициенте его седиментации [28]. Этот факт особенно интересен потому, что в данном случае представляется возможным на одном очищенном ферменте изучать механизмы его модификации путем фосфорилирования—дефосфорилирования при участии в этом процессе двух регуляторов—циклических нуклеотидов и КМ.

Помимо кальцийнейрина в тканях НС имеется еще и ряд других взаимодействующих с КМ белков. К ним относится и термостабильный белок с M_r —70 кД, белок с M_r —22 кД (основной белок миелина), белок с M_r —14 кД и некоторые другие [23, 24, 29, 30]. Следует отметить, что вообще число этих белков увеличивается по мере изучения проблемы, однако их функции не всегда ясны. Вероятно, часть этих белков служит для блокады КМ в клетке, сохраняя его частично в неактивном состоянии в том случае, если он в данный период не нужен. Нельзя полностью исключить и неизвестные пока ферментативные или какие-либо другие функции этих белков.

Особенно важен для ряда проблем нейрохимии вопрос о связи КМ с некоторыми нейропептидами (β -эндорфин, динарфин и др.) [5, 6]. Возможно, в ткани мозга имеются и другие, неизученные пока пептиды или их фрагменты, являющиеся лигандами КМ и образующие с ним комплексы. Учитывая значение нейропептидов в процессах функционирования ЦНС, а также связь КМ с рядом антипсихотических агентов, это направление исследований открывает широкие перспективы для изучения роли Ca^{2+} -зависимых процессов в психической деятельности.

3. *О роли КМ в отдельных процессах, протекающих в НС.* Основной механизм участия КМ в различных процессах, происходящих в НС, сводится так же, как и в других тканях, к модификации путем фосфорилирования отдельных белков, благодаря активированию зависящих от Ca^{2+} и КМ протеинкиназ. Ряд фосфорилируемых белков характерен только для ткани НС. К ним относится так называемый синапсин (ранее называемый—протеин I), сосредоточенный на цитоплазматической поверхности синаптических везикул. Синапсин состоит из двух полипептидных цепей с M_r 80 и 86 кД [31, 32]. Как правило, в синапсах ему сопутствуют другие фосфорилируемые белки [33—35]. Фосфорилирование синапсина обуславливает и сАМР, но участок фосфорилирования белка в данном случае иной, чем в присутствии КМ [7]. Помимо фосфорилируемых за счет КМ белков, сосредоточенных в

синапсах, модифицируемый в присутствии КМ белок обнаружен и во фракции миелина; M_r этого белка 28 кД [36].

Мишенями действия КМ-зависимых киназ является и ряд цитозольных белков НС, в частности белок с M_r 45 кД и некоторые другие [37].

Кроме специфических для НС белков, фосфорилируемых в присутствии КД, подобной модификации в НС подвергаются и другие белки, имеющиеся в разных тканях, например α - и β -тубулины, а также белок, связанный с микротрубочками [38—41].

Набор КМ-зависимых киназ в ткани НС разнообразен. Различают киназы, характерные только для ткани НС, например, киназа II, резистентная к сАМР и обеспечивающая фосфорилирование белка с M_r 45 кД [37], и киназы, имеющиеся и в других тканях, как, например, киназа фосфорилазы, киназа легких цепей миозина [38, 39, 42].

КМ-зависимое фосфорилирование и дефосфорилирование мембранных и цитозольных белков в НС приводит к изменению ряда параметров нейрональных мембран и взаимоотношений между отдельными структурными компонентами клетки. Совокупность этих процессов и обеспечивает возможность регуляции при помощи КМ самых разнообразных функций НС.

Так, показано, что КМ регулирует состояние и чувствительность к своим лигандам ряда рецепторов нейромедиаторов. Такие данные получены в отношении рецептора АХ, изолированного, в частности, из электрического органа угря [43]; выяснено, что ряд белков, сопровождающих этот рецептор, в присутствии Ca^{2+} и КМ фосфорилируется, что приводит к модуляции действия медиатора и отражается на времени открытия ионных каналов [43—45].

Отмечено и изменение связывания норадреналина синаптическими мембранами мозга при условиях, обеспечивающих фосфорилирование белков и наличие КМ [46]. Меняется и сродство рецептора ГАМК к белкам и наличие КМ [46]. Меняется и сродство рецептора ГАМК к своему лиганду при фосфорилировании в присутствии КМ белка, сопровождающего этот рецептор (ГАМК-модулин) [47]. Весьма существенно зависят от КМ и свойства рецептора дофамина полосатого тела. Показано, что при связывании лиганда активируется аденилатциклаза, что приводит к образованию сАМР, обеспечению функционирования соответствующих протеникиназ и фосфорилированию белков мембран. В результате этого связанный с последними КМ перемещается в цитозоль, активирует ФДЭ, удаляя избыток сАМР. При уменьшении содержания КМ в мембранах снижается сродство рецептора к дофамину; при повышении количества КМ число сторон рецептора к дофамину увеличивается, то есть оно определяется содержанием КМ в мембранах [48].

Особенно подробно изучена роль КМ в синапсах. В данном случае для оценки функциональной значимости КМ и роли отдельных белков мембран в ряде экспериментов применяли блокаторы КМ и сравнивали при этом фосфорилирование изучаемых белков и изменения в ха-

рактуре ответа клетки. Установлено, что фосфорилирование белков синаптических везикул в присутствии КМ имеет решающее значение для высвобождения нейромедиаторов. Переход КМ в активное состояние обеспечивают ионы кальция, поступающие в клетку при ее деполяризации [12, 31, 35]. При блокаде же КМ хлорпромазином или другими агентами освобождения нейромедиатора не происходит; такие данные, например, были получены на клетках нейробластом [49]. Помимо непосредственного влияния на секрецию нейромедиатора, в этих же клетках блокаторы КМ подавляли Ca^{2+} -компонент потенциала действия [49], а также изменяли постсинаптические ответы, что установлено, например, на изолированном холинергическом синапсе [50]. Таким образом, КМ включается в различные этапы синаптической передачи. Показано и прямое участие КМ в обеспечении АТР-зависимого Ca^{2+} -транспорта в холинергические везикулы, изолированные из электрического органа угря [51], показано и наличие в синаптических мембранах Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТРазы, активируемой КМ [52].

Кроме участия в мембранных процессах нейрона, важное значение имеет КМ и в цитозоле клетки. Так, он обеспечивает благодаря активированию киназы II, характерной именно для НС, биосинтез катехоламинов и серотонина [38, 40, 53]. Другим примером участия КМ в регуляции отдельных процессов в цитозоле является изменение под его влиянием фосфорилирования α - и β -тубулинов и белка, связанного с микротрубочками; таким путем регулируется, как было указано выше, состояние и взаимоотношения цитоструктурных компонентов клетки [40—42].

Ряд работ свидетельствует об участии КМ и в аксональном транспорте. Показано движение КМ в процессе этого транспорта и изменение последнего под влиянием специфических блокаторов КМ [54—56].

Выше уже упоминалось о возможном участии КМ в процессе психической деятельности. В связи с этим представляют интерес данные о применении специфических блокаторов КМ в клинике нервных болезней.

4. Блокаторы КМ, обладающие антипсихотическим действием. Уже относительно давно было показано, что ряд антипсихотических агентов и, в частности, представитель фенотиазинового ряда—трифторперазин (ТФП) тормозил ФДЭ коры мозга в значительно большей степени, чем фермент из ткани мозжечка [57]. Этот феномен объясняется тем, что в коре мозга больше, чем в мозжечке, формы фермента, активируемой КМ и Ca^{2+} , и именно эту форму блокировал ТФП.

Кроме фенотиазинов, блокаторами этой формы фермента оказались и некоторые другие антипсихотические агенты, в частности, представители тioxсантинов. Эти данные давали основание предполагать, что торможение КМ, Ca^{2+} -зависимой ФДЭ обусловлено блокадой КМ. Тем более, что избыток Ca^{2+} не влиял на степень торможения ферментативной активности, то есть антипсихотические агенты не являлись хелаторами иона [58]; в то же время агенты, тормозящие КМ,

Ca^{2+} -зависимую ФДЭ, оказывали ингибирующее действие и на другие КМ-зависящие формы ферментов (аденилатциклазу, Ca^{2+} , Mg^{2+} -АТФазу и др.) [59—61].

В связи с этими данными были поставлены прямые опыты по связыванию КМ меченого ТФП и подобных ему по действию агентов. Было установлено, что КМ различного происхождения действительно связывает эти агенты, причем степень связывания определялась условиями экспериментов (рН, наличие Ca^{2+} , концентрация реагирующих компонентов и др.). Как правило, различают два типа связывания—с высоким сродством (K_d —1 мкМ) и низким (K_d —5 мМ). Связывание специфично для КМ (другие белки такой способностью не обладали) и имеет насыщающий характер: процесс, как правило, обратим (например, при добавлении ЭГТА происходит удаление Ca^{2+} и освобождение лиганда). При специальной обработке проб (ультрафиолетовое облучение) связывание становится необратимым, что приводит к инактивации КМ и невозможности его дальнейшего использования [5, 62]. В настоящее время фрагмент КМ, связывающий фенотиазин идентифицирован; он имеет M_r 50 кД [63].

Между способностью связывания КМ отдельных агентов и степенью их тормозящего влияния на КМ, Ca^{2+} -зависимую ФДЭ имеется прямая зависимость [5, 20].

Наиболее важным выводом этих работ являлось установление факта, что агенты, хорошо связывающиеся с КМ, имеют выраженное антипсихотическое действие и успешно применяются в клинике нервных болезней. В данном случае иногда имелась определенная корреляция между терапевтическим действием отдельных агентов и их способностью связывания с КМ. Агенты различной химической структуры, имеющие высокое сродство к КМ, были клинически эффективны [5, 20, 58].

Выключение КМ при помощи его связывания с каким-либо лигандом, помимо непосредственных последствий, неизбежно приводит к изменению в клетках содержания циклических нуклеотидов благодаря изменению активности КМ-зависимых ферментов их метаболизма. В изменении активности содержания циклических нуклеотидов должна своя очередь, изменения в функционировании ряда медиаторов (наприменно отразиться на системах функционирования ряда медиаторов (например, катехоламинов). Таким образом, терапевтические эффекты антипсихотических агентов могут объясняться не только блокадой КМ, но и их опосредованным действием на систему циклических нуклеотидов и функции медиаторов.

В ряде случаев между терапевтической эффективностью отдельных агентов и степенью связывания их КМ нет полного соответствия. Это выявляется при сравнении связывания с КМ и терапевтическим эффектом разных стереоизомеров, а также при сравнении эффективности используемых концентраций в клинике и величин K_d ряда антипсихотических агентов, связывающихся с КМ. Одной из возможных причин последнего феномена может быть избирательное накопление отдельных антипсихотических агентов в ткани мозга.

Независимо, однако, от этих фактов в настоящее время полагают, что именно КМ является рецептором ряда антипсихотических препаратов и благодаря ему осуществляются многие эффекты последних. Следует иметь в виду, что при длительном применении антипсихотических препаратов могут происходить компенсаторные изменения в содержании КМ (возможно, за счет его биосинтеза), что может привести к резистентности организма к отдельным антипсихотическим агентам и ряду дисфункций [20].

5. *О наличии КМ в хемосенсорных структурах.* Выше отмечалось особое значение КМ в синапсах, то есть в структурах, в которых происходят восприятие и первичная обработка химических стимулов. В связи с этим представляет интерес вопрос о наличии и роли КМ в акцепторах других химических сигналов, в частности, хемосенсорных структурах, что ранее не было изучено. В нашей лаборатории было проведено специальное исследование на эту тему [64, 65]. В качестве объектов

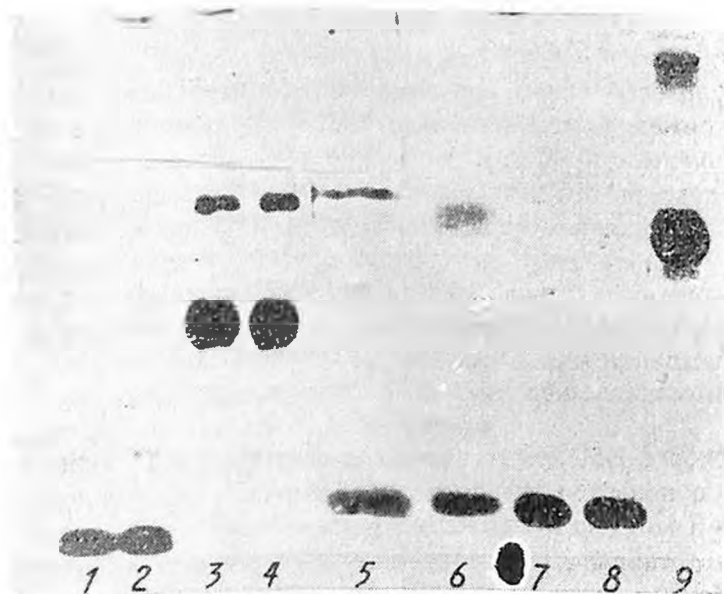


Рис. 4. Электрофорез в ПААГ с 0,1%-ным додецилсульфатом Na^+ очищенных препаратов кальмодулина из обонятельной выстилки быка и вкусового эпителия усиков сомика *Ictalurus nebulosus* и ткани мозга [65]. 1, 2—цитохром *c* (12 кД); 3, 4—яичный альбумин (45 кД); 5—7—кальмодулин соответственно из обонятельной выстилки, вкусового эпителия и ткани мозга; 8—коммерческий препарат кальмодулина мозга («Sigma»); 9—сывороточный альбумин.

исследования служила обонятельная выстилка (ОВ) быка и «вкусовой» эпителий (ВЭ), полученный из обогащенных вкусовыми почками усиков сомика *Ictalurus nebulosus* [66].

Основанием для поиска и идентификации КМ в этих структурах послужили данные предварительных опытов, в которых было показано,

что грубые препараты термостабильных белков, полученные из этих структур, оказывают, подобно частично очищенному КМ мозга, зависящий от Ca^{2+} активирующий эффект на ФДЭ мозга, очищенную от эндогенного КМ.

Окончательные доказательства наличия КМ в ОВ и ВЭ были получены в опытах по очистке этого белка и сравнении его свойств с изолируемым в этих же экспериментах КМ из ткани мозга. Из данных, приведенных на рис. 4 (электрофореграммы очищенного КМ из ткани мозга, ОВ, ВЭ), очевидно, что в хемосенсорных структурах имеется типичный КМ, характеризующийся той же M_r , что и КМ мозга. Следует, однако, отметить, что в хемосенсорных структурах КМ сопутствует небольшое количество еще одного белка ($M_r \approx 60$ кД); природа его пока не ясна.

При изучении влияния очищенных препаратов КМ из хемосенсорных структур (в частности ОВ) и КМ из ткани мозга на ФДЭ были получены одинаковые результаты; для полумаксимальной активации фермента было необходимо несколько нг белка. При оценке количественных выходов КМ из хемосенсорных структур сравнительно с тканью мозга было выяснено, что по содержанию цитозольной формы этого белка ОВ и ВЭ не уступают ткани мозга. Таким образом, хемосенсорные структуры относятся к наиболее обогащенным этим белком объектам исследования (рис. 2).

Предварительные электрофизиологические опыты показали, что при блокаде КМ его блокаторами в ОВ имеет место нарушение генерации ответа на адекватный стимул. Если эти данные подтвердятся, то можно будет, по-видимому, заключить, что КМ имеет особое важное значение в процессе восприятия и обработки именно химических стимулов; на это указывает и тот факт, что в первичных акцепторах световых квантов КМ относительно немного [67] и при действии его блокаторов не нарушается генерация фоторецепторного потенциала [68].

Резюмируя состояние проблемы по КМ в НС следует отметить несколько новых направлений, разработка которых представляется перспективной для различных разделов нейробиологии. Они касаются возможности модификации под влиянием КМ липидных компонентов мембран, учитывая их особую роль в НС, значения ряда сопутствующих КМ в НС белков, конкретной значимости взаимодействий КМ с нейротрофическими факторами, а также механизмов включения КМ в процессы восприятия и обработки различных химических стимулов.

CALMODULIN IN NERVOUS SYSTEM AND ITS SENSORY STRUCTURES

ETINGOF R. N.

I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry,
USSR Academy of Sciences, Leningrad

Data indicating the specific role of calmodulin in nervous system are reviewed. It is stated that: a) calmodulin content in the nervous tissue is much higher than in other tissues; b) only in the nervous tissue calmodulin is accompanied by a large amount of different calmodulin-binding protein; c) calmodulin possesses the ability to bind some neuropeptides; d) nervous tissue specific calmodulin-dependent protein kinases as well as some phosphorylable proteins are described. Calmodulin takes part in a number of important functional processes taking place in the nervous tissue.

The original experimental data dealing with detection, properties, and amount of calmodulin in the chemosensory structures are summarized. The possibility of calmodulins special function in the reception and treatment of chemical signals is discussed.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Cheung W. Y. J. Cycl. Nucl. Res., 7, 71—84, 1981.
2. Klee C. B., Crouch T. H., Richman P. G. Annu. Rev. Biochem., 49, 489—515, 1980.
3. Cheung W. Y.—In: Basic Pharmacology, v. I, Apomorphine and other Dopaminomimetics. Ed. by Gessa G. L., Corsini G. U., p. 147—160, Raven Press, 1981.
4. Calcium and Cell Function, v. I., Calmodulin. Ed. by Cheung W. Y. Acad. Press, 1980.
5. Weiss B., Sellinger-Barnette M.—In: Basic Pharmacology, v. I. Apomorphine and other Dopaminomimetics. Ed. by Gessa G. L., Corsini G. U., p. 179—192, Raven Press, 1981.
6. Malencik D. A., Anderson S. K. Biochemistry, 22, 1995—2001, 1983.
7. Kennedy M. B., Greengard P. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 78, 1293—1297, 1981.
8. Alemany S., Varela I., Harper J. F., Mato J. M. J. Biol. Chem., 257, 9249—9251, 1982.
9. Minakuchi A., Takai J., Ju B., Nishizuka J. J. Biochem., 89, 1657—1658, 1981.
10. Кренич Е. М. Липиды клеточных мембран. Л., Наука, 1981.
11. Hawthorne J. N., Pickard M. R. J. Neurochem., 32, 5—14, 1979.
12. DeLorenzo R. J., Freedman S. D., Yohe W. B., Maurer S. C. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 76, 1838—1842, 1979.
13. Grab D. J., Barzins K., Cohen R. S., Siekevitz P. J. Biol. Chem., 254, 8690—8696, 1979.
14. Grab D. J., Carlin R. K., Siekevitz P. J. Cell, Biol., 89, 433—455, 1981.
15. Harper J. F., Cheung W. Y., Wallage R. W., Levine S. N., Steiner A. L.—In: Calcium and Cell Function, v. I., Calmodulin. Ed. by Cheung W. J., Acad. Press, 272—293, 1: 80.
16. Sobue K., Maramoto J., Jamazaki R., Kakiuchi S. FEBS Lett., 105, 105—109, 1979.
17. Kakiuchi S., Yasuda S., Yamazaki R., Teshima Y., Kanda K., Kakiuchi R., Sobue K. J. Biochem., 92, 1041—1048, 1982.
18. Sanjo M., Katajima S. Develop. Brain Res., 7, 215—220, 1983.

19. Tezlato S., Caddarin G., Bonetti A. C. *Neurosci. Lett.*, **38**, 57-60, 1983.
20. Weiss B., Wallace T.—In: *Calcium and Cell Function*, v. 1. Calmodulin. Ed. by, Cheung W. Y., p. 330-379, Acad. Press., 1980.
21. Baram D., Simantov R. J. *J. Neurochem.*, **40**, 55-63, 1983.
22. Остров С. Н., Покудин Н. Н., Рязжский Г. Г. *Биохимия*, **48**, 664-670, 1983.
23. Grand R. J., Perri S. V. *Biochem. Soc. Trans.*, **8**, 487-489, 1980.
24. Wang J. H., Sharma R. K., Tam S. W.—In: *Calcium and Cell Function* v. 1. Calmodulin. Ed. by Cheung W. Y., p. 325-328, Acad. Press, 1980.
25. Cheung W. Y., Lynch T. J., Wallage R. W., Tallant E. A. *J. Biol. Chem.*, **256**, 4439-4443, 1981.
26. Jang S. D., Tallant E. A., Cheung W. Y., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **106**, 1419-1425, 1982.
27. Steward A. D., Inge-Cristen T. S., Manalan A., Klee C. B., Cohen P. *FEBS Lett.*, **137**, 80-84, 1982.
28. Hartway D. R., Adelstein R. S., Klee C. B. *J. Biol. Chem.*, **256**, 8183-8189, 1981.
29. Grand R. J., Perry S. V. *Biochem. J.*, **183**, 285-295, 1979.
30. Grand R. J. A., Perry S. V. *Biochem. J.*, **189**, 227-240, 1980.
31. Schulman R. J., Huttner W. B., Greengard P.—In: *Calcium and Cell Function*, v. 1. Calmodulin, Ed. by Cheung W. Y. p. 220-252, Acad. Press, 1980.
32. De Camilli P., Cameron R., Greengard P. *J. Cell. Biol.*, **96**, 1337-1354, 1983.
33. Huang C., Browning M. D., Greengard P. *J. Biol. Chem.*, **257**, 6524-6528, 1982.
34. Tsou K., Greengard P. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **79**, 6075-6079, 1982.
35. Sorensen R., Mahler H. J. *Neurochem.*, **49**, 1349-1365, 1983.
36. Petrati E. H., Sulakhe P. V. *Can. J. Physiol.*, **57**, 1200-1204, 1979.
37. Nosé P., Schulman H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **107**, 1082-1090, 1982.
38. Jamauchi T., Fujisawa H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **110**, 287-292, 1982.
39. Jamauchi T., Fujisawa H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **109**, 975-981, 1982.
40. Burke B. E., DeLorenzo R. J. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **78**, 991-995, 1981.
41. Burke B. E., DeLorenzo R. J. *J. Neurochem.*, **38**, 1205-1218, 1982.
42. Jamauchi T., Fujisawa H. *FEBS Lett.*, **116**, 141-144, 1980.
43. Smilowitz H., Hadjin R. A., Dwyer J., Feinstein M. B. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **78**, 4708-4712, 1981.
44. Saiton T., Changeux J. P. *Eur. J. Biochem.*, **105**, 51-62, 1980.
45. Haganir R. L., Greengard P. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **80**, 1130-1134, 1983.
46. Микеладзе Д. Г. Материалы Всесоюзного симпозиума «Циклические нуклеотиды», Минск, **96**, 1982.
47. Wise B. C., Guidotti A., Costa E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **80**, 886-890, 1983.
48. Hanbauer J., Costa E.—In: *Calcium and Cell Function*, v. 1. Calmodulin, Ed. by Cheung W. Y., p. 253-271, Acad. Press, 1980.
49. Takahashi M., Ogura A., Maruyama E. *Biochem. Pharmacol.*, **32**, 249-252, 1983.
50. Argov Z., Yaari Z. *Brain Res.*, **164**, 227-236, 1979.
51. Rephaeli A., Parsons S. M. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **79**, 5783-5789, 1982.
52. Sobue K., Ichida S., Yoshida H., Jamazaki R., Kakiuchi S. *FEBS Lett.*, **99**, 199-202, 1979.
53. Jamauchi T., Nakata H., Fujisawa H. *J. Biol. Chem.*, **255**, 5404-5409, 1981.
54. Brady S. T., Tyteli M., Lasek R. J., Hertot R. J. *J. Cell. Biol.*, **89**, 607-614, 1981.
55. Iqbal Z., Ochs S. J. *Neurochem.*, **31**, 409-418, 1978.
56. Eckstrom P., Kanje M., Edstrom A. *Acta Physiol. Scand.*, **116**, 121-125, 1982.
57. Usunov P., Weiss B. *Neuropharmacology*, **10**, 697-708, 1971.
58. Levin R. M., Weiss B. *Mol. Pharmacol.*, **12**, 581-589, 1976.
59. Brostrom M. A., Brostrom C. O., Bicknridge B., Wolff D. *Adv. Cycl. Nucl. Res.*, **9**, 85-99, 1978.
60. Miller R., Horn A. S., Iverson L. L. *Mol. Pharmacol.*, **10**, 759-766, 1974.
61. Levin R. M., Weiss B. *Neuropharmacology*, **19**, 169-174, 1980.
62. Levin R. M., Weiss B. *Mol. Pharmacol.*, **13**, 690-697, 1974.

63. *Head J. F., Masure H. R., Kaminer H. B.* FEBS Lett., 137, 71—74, 1982.
64. *Суворов С. А., Этингер Р. Н.* Докл. АН СССР, 273, 1009—1012, 1983.
65. *Острцова И. Б., Левко А. А., Суворов С. А., Этингер Р. Н.* Биохимия, 49, 777—781, 1984.
66. *Atema J.* Brain, Behav. and Evolut., 4, 173—294, 1971.
67. *Kohnken R. E., Chafouleas J. G., Eadie D. M., Means A. R., McConnell D. G. J.*, Biol. Chem., 250, 12517—12522, 1981.
68. *Capovilla M., Cervetto L., Torre V.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 79, 6698—6702, 1982.

Поступила 16 I 1984

В ИЗДАТЕЛЬСТВЕ «МИР» ГОТОВИТСЯ К ВЫПУСКУ В 1985 ГОДУ:

СИМ Э. Биохимия мембран (пер. с англ.). М., Мир, 1985 (I кв.)—6 л. Тираж 7000 экз. Цена 70 к.

В монографии автора из Англии обобщены самые современные представления о строении клеточных мембран, особенности мембранных липидов и белков, биосинтезе и функциях компонентов мембран.

Для биохимиков, биофизиков, физиологов, для студентов биологических и медицинских специальностей.

Хьюз Р. Гликопротеины (пер с англ.). М., Мир, 1985 (III кв.)—6 л. Тираж 7000 экз. Цена 70 к.

Книга английского автора посвящена особому классу белков—гликопротеинов, играющих важную роль в функциях живой клетки, в частности в механизмах иммунитета. Рассмотрены структура и биосинтез гликопротеинов, их распад, транспорт в клетке и биологическое значение.

Для биохимиков, биологов смежных областей, для студентов биологических, медицинских и химических вузов.