



## ОБЗОРЫ

УДК 615.322:547.447.5

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ  
ЭФФЕКТОВ АЦЕТИЛХОЛИНА

ДОЛГО-САБУРОВ В. Б.

Институт токсикологии МЗ СССР, Ленинград

В обзоре приведены современные представления о молекулярных механизмах сопряжения мускариночувствительных холинорецепторов (м-ХР) с биохимическими системами эффекторных клеток. Обсуждена проблема гетерогенности м-ХР и связи их подтипов с циклическими и фосфоинозитидной системами генерации вторичных мессенджеров. Подробно рассмотрена роль GTP-связывающих белков (N-белки) в регуляции сродства м-ХР к холинэргическим лигандам и образования вторичных мессенджеров — циклических нуклеотидов, диацилглицерина и инозитолфосфатов.

Представления Langley [1, 2] о химической передаче нервного импульса явились выдающимся вкладом в развитие концепции регуляторно-трофической функции нервной системы. Постулированная им гипотеза о существовании на поверхности эффекторной клетки «рецептивной субстанции» и секретируемого нервными окончаниями специфического сигнального вещества послужила основой для последующего создания весьма плодотворной теории, объясняющей физиологические эффекты нейромедиаторов.

Следующим чрезвычайно важным шагом на пути, ведущем к пониманию механизмов воздействия нервной импульсации на эффекторные системы, явились исследования Dale [3], обнаружившего сходство эффектов стимуляции парасимпатических нервов с действием эфиров холина и мускарина, а затем и Loewi [4], который продемонстрировал медиаторную роль АХ.

К настоящему времени оказались достаточно хорошо изученными характер взаимодействия АХ с мускарино- и никотиночувствительными холинорецепторами, структура их активной поверхности, локализация в ЦНС и периферических органах. Подробно исследованы особенности метаболизма АХ, его энзимология, связь с передачей нервного импульса и физиологическими эффектами. Однако, если вклад АХ в регуляторные механизмы парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в целом достаточно ясен, то события, разыгрывающиеся в процессе взаимодействия этого нейромедиатора с активной поверхностью

соответствующего рецептора. регуляция этого взаимодействия и его связь с системами, определяющими физиологический статус эффекторной клетки, требуют дальнейшего углубленного анализа.

Существенный прогресс в изучении холинорецепторов, в частности м-ХР, являющихся основным объектом нашего рассмотрения, был достигнут в 60—70 годы как результат разработки метода радиолигандного анализа, позволившего охарактеризовать кинетику взаимодействия с ними специфических агентов, меченных радиоактивными изотопами. С помощью этого подхода была получена информация о локализации м-ХР в отделах мозга и внутренних органах, о характере связывания с ними агонистов и антагонистов и влиянии на эти процессы различных по структуре и фармакологической активности лигандов [5—9].

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что полученные с помощью радиолигандного анализа результаты, отражающие содержание м-ХР в определенных органах и их сродство к холинолитикам и холиномиметикам, наиболее четко согласуются с данными, полученными в физиологических экспериментах, в том случае, когда оценивалось связывание с м-ХР меченых антагонистов или их конкурентное вытеснение из комплекса с рецептором немечеными агонистами. Что же касается связывания с м-ХР *in vitro* меченых агонистов, то получаемая таким образом информация не полностью согласуется с тем, что удается наблюдать в экспериментах *in vivo*. Если взаимодействие антагонистов с м-ХР, оцениваемое с применением различных вариантов радиолигандного анализа, характеризуется относительной «кинетической простотой», то в случае агонистов оно не может быть корректно описано только лишь с помощью константы сродства одного типа. Сложность процесса связывания агонистов с м-ХР находит отражение в значительном многообразии взаимоотношений, выраженных в координатах доза—эффект, регистрируемых биохимическими и традиционными физиологическими методами на одном и том же биообъекте и представляющих собой спектр ответов эффекторной клетки на холинергическое возбуждение [10—12].

Изложенные факты и соображения послужили основанием гипотезы о существовании гетерогенных подтипов м-ХР, различающихся по сродству к лигандам и, вероятно, по вкладу в холинергическую регуляцию физиологических функций. В 70-е годы в связи с появлением широкого спектра новых и оригинальных по структуре соединений холинолитического и холиномиметического типов действия концепция гетерогенности м-ХР обогатилась новыми представлениями [13—16]. В настоящее время рассматриваются по крайней мере три возможных предположения неоднородности м-ХР:

1. Непосредственно взаимодействующий с нейромедиатором участок присутствует во всех типах м-ХР, однако различия в мембранном окружении обуславливают особенности связывания с ним холинергических лигандов.

2. Неоднородность обусловлена особенностями структуры отдельных типов м-ХР (различия в первичной структуре рецепторного белка и его посттрансляционной модификации и др.).

3. Гетерогенность м-ХР определяется связью с различными эффекторными биохимическими системами.

В последнее время показана возможность существования подтипов м-ХР в растворе детергентов (дигитонин, холат) после экстракции из клеточных мембран миокарда [17] и мозга [18] свиньи, коры больших полушарий мозга крысы [19] и кролика [20]. При этом изолированные рецепторные комплексы сохраняли, в целом, свойственные им особенности взаимодействия с лигандами. Это убедительно свидетельствует о том, что гетерогенность м-ХР не обусловлена исключительно влиянием мембранного окружения или иных факторов, а отражает реальность существования их подтипов. В пользу справедливости этих представлений свидетельствуют полученные в опытах *in vivo* и *in vitro* данные о том, что необратимый блокатор м-ХР N-этоксикарбонил-2-этокси-1, 1-дигидрохинолин (ЭДХ) преимущественно связывался с м<sub>1</sub>-подтипом ХР мозга крысы [21, 22]. В связи с тем, что существенную роль в необратимом холиноблокирующем эффекте ЭДХ играет активация пептидных карбоксильных групп с образованием смешанного карбангидрола, способного к взаимодействию с прилегающими α-аминогруппами, избирательность по отношению к определенному подтипу м-ХР связана, по-видимому, с большей доступностью карбоксильных групп этого рецепторного белка. Не исключено также, что доступность некоторых нуклеофильных радикалов, способных к взаимодействию с активированными этим реагентом карбоксильными группами, у гетерогенных подтипов м-ХР различна. Так или иначе, эти данные вносят важный вклад в представление о существовании подтипов м-ХР как индивидуальных структур.

Принципиально важные данные относительно гетерогенности м-ХР были получены в экспериментах с использованием [<sup>3</sup>H]пирензепина — трициклического холинолитика, обладающего существенно большим сродством к м-ХР различных отделов мозга (кора больших полушарий, полосатое тело, гиппокамп), чем к м-ХР миокарда и гладких мышц [23—25]. Было обнаружено, что этот нетрадиционный лиганд связывается с высоким сродством с м<sub>1</sub>-подтипом ХР (по терминологии Наттег и соавт. [23]), выявленных с помощью принятого метода связывания [<sup>3</sup>H] (—)-хиноклидинилбензилата. Существенно менее эффективно пирензепин взаимодействует с м-ХР, преобладающими в миокарде, мозжечке, подвздошной кишке и относимым к м<sub>2</sub>-подтипу [24—26].

С использованием меченых лигандов, [<sup>3</sup>H] пирензепина, [<sup>3</sup>H] оксетреморина и [<sup>3</sup>H] (—)-хиноклидинилбензилата методом автораддиографии в светооптическом варианте обнаружены существенные различия в локализации различных подтипов м-ХР в структурах мозга лабораторных животных. Так, у крыс м<sub>1</sub>-ХР присутствуют главным образом в телэнцефалических образованиях (I и II слои коры больших полушарий), зубчатой извилине, базолатеральных ядрах миндалины и обонятельном бугорке, а м<sub>2</sub>-ХР преобладают в холинергических ядрах ствола мозга, гипоталамуса, ядрах переднего мозга, III и V слоях коры больших полушарий [27—30]. В ходе постнатального развития соотношение

$m_1$ - и  $m_2$ -ХР в отделах мозга определенным образом изменяется [31]. При исследовании локализации различных типов м-ХР в мозгу человека (секционный материал) было обнаружено присутствие  $m_1$ -ХР в базальных ганглиях, гиппокампе, миндалевом и черной субстанции, а  $m_2$ -ХР—в стволе мозга, мозжечке и зрительном бугре. В коре больших полушарий и гипоталамусе содержание обоих подтипов м-ХР было практически одинаковым. При ряде заболеваний ЦНС (паркинсонизм, болезнь Альцгеймера) соотношение подтипов м-ХР оставалось неизменным [32].

Разработка представлений о гетерогенности м-ХР явилась важным шагом на пути изучения механизмов нейромедиаторных эффектов АХ. Существенный вклад в понимание процессов взаимодействия АХ с м-ХР и их регуляции вносят представления о сопряжении рецепторных структур плазматических мембран с GTP-связывающими белками (G- или N-белки), во многом определяющими как характер взаимодействия лигандов с соответствующими рецепторами, так и с эффекторными системами клетки-мишени [33, 34]. Уместно кратко напомнить (более подробно этот вопрос будет рассмотрен далее), что N-белки играют чрезвычайно важную роль в реализации связи между рецепторами и биохимическими механизмами клетки и, будучи сопряженными с циклазами и фосфатидилинозитолфосфодиэстеразой (фосфолипаза C), преобразуют гормональные и нейромедиаторные сигналы. Функционируя в неразрывном единстве с гуаниловыми нуклеотидами, эти белки играют в клетке роль принципиально важной модулирующей системы—интегрального компонента механизма восприятия рецептором поступающей информации [35—40].

В середине 70-х годов в трех различных лабораториях практически независимо было продемонстрировано, что GTP или его негидролиземый GTPазой аналог Gpp(NH)p заметно снижают сродство м-ХР предсердия крысы к карбахолину, но не влияют на его взаимодействие с атропином [41—43]. Концентрация GTP и его аналога, при которой удавалось наблюдать полумаксимальный эффект ингибирования связывания агониста с м-ХР, составляла 200 и 5 мкМ соответственно. Обращает на себя внимание, что ионы 2-валентных металлов, главным образом  $Mn^{2+}$  и  $Co^{2+}$ , влияют на связывание холинергических агонистов противоположно тому, как это имеет место в присутствии GTP или его аналогов. По-видимому, взаимодействие АХ с м-ХР находится под двойным контролем—ионов металлов и GTP [44], возможность которого обусловлена существованием в м-ХР специализированных участков связывания этих лигандов.

Эффектам гуаниловых нуклеотидов свойственна достаточно выраженная тканевая специфичность. Так, максимальное торможение связывания  $[^3H]AX$  с м-ХР коры больших полушарий, ствола мозга и миокарда крыс составляло в присутствии Gpp(NH)p 32, 67 и 90% соответственно [45]. В равной мере это относится и к действию ионов металлов—в концентрации 2 мМ  $Ni^{2+}$ ,  $Co^{2+}$  и  $Mn^{2+}$  в среднем вдвое уве-

личивали связывание [ $^3\text{H}$ ]АХ с мембранными препаратами гиппокампа, коры и полосатого тела и минимально влияли на его взаимодействие с м-ХР гипоталамуса, ствола мозга, мозжечка и предсердия [45, 46].

Проведенные в последние годы исследования свидетельствуют о том, что роль гуаниловых нуклеотидов, по-видимому, не ограничена влиянием на связывание агонистов, и их вклад в функционирование м-ХР более сложен. Удалось, в частности, показать, что в присутствии Gpp(NH)p происходит не только торможение связывания окситреморина с м-ХР миокарда, но и усиление связывания холинблокатора [ $^3\text{H}$ ] (—)-хишуклидинилбензилата [47]. Предполагается, что реципрокность эффектов гуаниловых нуклеотидов отражает гетерогенность м-ХР, различающихся средством к холинергическим лигандам и находящихся в состоянии равновесия. Роль же гуаниловых нуклеотидов сводится к переводу м-ХР с высоким средством к агонистам в форму, отличающуюся низким средством к ним [46].

Зависимость процесса взаимодействия АХ с м-ХР от гуаниловых нуклеотидов наиболее выражена в тканях, обогащенных высокоаффинными участками связывания (ствол мозга, мозжечок). Характерно, что торможение связывания АХ в присутствии этих агентов сопровождается минимальными изменениями величины равновесной константы  $K_d$ , отражающей средство м-ХР к лиганду [45]. Это хорошо согласуется с ранее обнаруженными фактами, полученными при анализе кривых, отражающих конкурентное взаимодействие [ $^3\text{H}$ ] антагониста с меченым агонистом на активной поверхности м-ХР в присутствии гуаниловых нуклеотидов или без них [48, 49].

Таким образом, следует считать, что м-ХР, выявляемые в различных мембранных препаратах по связыванию [ $^3\text{H}$ ]АХ, могут быть разделены на GTP-чувствительные и GTP-нечувствительные, первые из которых относятся к м-ХР, обратимо сопряженным с N-белками [45, 50].

Механизмы обратимого перехода высокоаффинных форм м-ХР в низкоаффинные, индуцируемого гуаниловыми нуклеотидами, остаются в значительной мере неясными. В настоящее время обсуждается роль тиолодисульфидных переходов в этих процессах. Так, обнаружена возможность превращения низкоаффинных м-ХР в нечувствительные к гуаниловым нуклеотидам высокоаффинные формы обработкой фракции мембран коры больших полушарий или ствола мозга  $\text{Cu}^{2+}$ , модифицирующими тиоловые группы [51] рецепторного белка или сопряженных с ним N-белков. Не исключено также, что существующие различия в эффектах гуаниловых нуклеотидов в отношении м-ХР различной локализации (например, величина  $I_{50}$  для ингибирования связывания АХ колеблется от 0,3 мкМ для м-ХР миокарда до 1—6 мкМ—для м-ХР различных областей мозга [45]) обусловлены гетерогенностью N-белков. В частности, G-нуклеотидсвязывающие белки м-ХР миокарда по ряду характеристик отличаются от N-белков группы  $G_0$ , сопряженных с м-ХР мозга [52].

Совершенно очевидно, что взаимодействие АХ с м-ХР является лишь первым звеном в цепи событий, ведущих к изменению функционального состояния органа в ответ на нервный импульс. Большой интерес вызывает анализ механизмов, сопрягающих м-ХР с исполнительными биохимическими системами клетки-мишени. На рисунке приведена схема, отражающая современный уровень представлений о последовательности и взаимосвязи молекулярных процессов, инициируемых возбуждением м-ХР. Vicroy и соавт. [53], по-видимому, одними из первых обобщив имеющиеся собственные и литературные материалы, пришли к заключению, что  $m_1$ -ХР, локализованные преимущественно в головном мозгу и ганглиях и характеризующиеся высоким сродством к пирензепину и холиномиметикам McN-A-343 (4-[м-хлорфенилкарбамоилокси]-2-бутилпириметиламмоний хлорид) и AHR-602, опосредуют гидролиз фосфолипазой С фосфоинозитидов («фосфоинозитидный ответ») и последующую мобилизацию  $Ca^{2+}$ . В то же время  $m_2$ -ХР, характеризующиеся низким сродством к пирензепину и локализованные главным образом в миокарде и гладкой мускулатуре кишечника, сопряжены со стимуляцией гуанилатциклазы и ингибированием аденилатциклазы.

По современным представлениям, стимуляцию ферментативного распада мембранных фосфатидилинозитолфосфатов с накоплением «вторичных мессенджеров» — инозитолтрифосфатов и диацилглицерина и последующим освобождением  $Ca^{2+}$  из внутриклеточных депо [54—59], а также изменения метаболизма циклических нуклеотидов [60—62] следует рассматривать как решающие для регуляции обмена веществ клетки биохимические события, обусловленные активацией м-ХР (рис.). Сложность и многостадийность процессов, возникающих при возбуждении м-ХР, объясняют более медленное развитие физиологического ответа, чем при стимуляции никотиновых ХР [63, 64].

Удобной моделью для анализа механизмов сопряжения м-ХР с исполнительными системами является сердечная мышца. При взаимодействии АХ и других холинергических агонистов с м-ХР миокарда удается наблюдать накопление сGMP, снижение образования сAMP и распад фосфоинозитидов. Инкубация переживающих срезов сердца мыши в присутствии карбамилхолина вызывала резкое увеличение накопления инозитол-1-фосфата (по методическим причинам наиболее часто определяемого в качестве индикатора «фосфоинозитидного ответа» инозитолфосфата), предотвращаемое атропином [65, 66]. Аналогичные данные были получены на миокардиоцитах куриного эмбриона и фрагментах окологлоточной слюнной железы мыши. Обращает внимание то обстоятельство, что холиномиметики стимулировали распад фосфоинозитидов значительно медленнее, чем сопутствующее торможение синтеза сAMP, стимулированного изопротеренолом. Представляется важным, что значения  $ED_{50}$  для ингибирования стимулированного адреномиметиком синтеза сAMP и для накопления инозитолфосфатов различались в сред-

чем на 2 порядка, составляя 0,2 и 20 мкМ соответственно. По-видимому, обе эти реакции отражают оккупацию м-ХР, но не находятся в причинно-следственных отношениях.

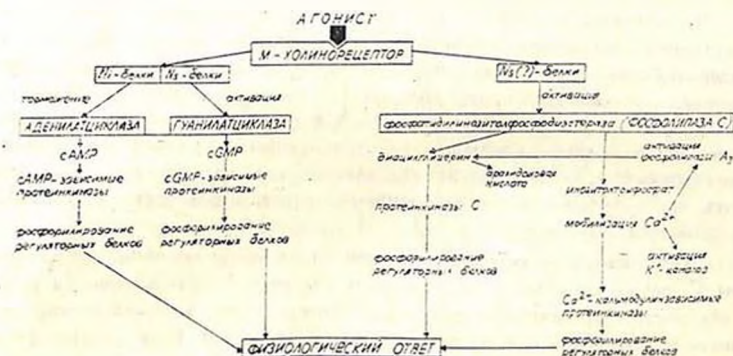


Рис. Основные пути реализации возбуждения м-ХР

Существенным следствием образования инозитолфосфатов, вызванного активацией м-ХР, служит накопление внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  (наиболее значимым в этом отношении является инозитол-1, 4, 5-трифосфат). Возникающие при этом сдвиги функционального состояния клетки имеют в основе не только активацию  $\text{Ca}^{2+}$ -кальмодулинзависимых протеинкиназ (рис.), но также и активацию  $\text{K}^{+}$ -каналов с последующим развитием гиперполяризации [67]. Мобилизация  $\text{Ca}^{2+}$  приводит кроме того и к повышению активности фосфолипазы  $\text{A}_2$ , ведущей к освобождению арахидоновой кислоты из диацилглицерина (рис.) и появлению биологически активных продуктов ее метаболизма в циклооксигеназной и липоксигеназной системах [68, 59], однако эта проблема является предметом специального рассмотрения.

Вполне закономерен вопрос, существуют ли особенности в сопряжении отдельных типов м-ХР с «фосфоинозитидным ответом» и циклазными системами—основными генераторами «вторичных мессенджеров»? В экспериментах на миокардиоцитах куриного эмбриона было обнаружено, что карбамилхолин и окситренин равноэффективно ингибировали образование сАМР, но только первый из них вызывал распад фосфоинозитидов в сопоставимых концентрациях. Интересно отметить, что при конкурентном вытеснении [ $^3\text{H}$ ](—)-хиноклидинилбензилата карбамилхолином в интактных клетках выявлялось 2 участка связывания лиганда—с высоким и низким сродством, в то время как окситренином удавалось продемонстрировать наличие только лишь участков с высоким сродством [69]. Эти факты позволили предположить существование особенностей связи выявляемых подтипов м-ХР с системами обмена фосфоинозитидов и сАМР. Близкие по смыслу результаты были получены при изучении влияния холинэргических агонистов на м-ХР синап-

тосом [70], подтверждающие существование высокоаффинного участка связывания, сопряженного с торможением аденилатциклазы, и низкоаффинного—с гидролизом фосфоинозитидов.

Чрезвычайно важный вклад в реализацию взаимодействия м-ХР с системами генерации «вторичных мессенджеров» вносят GTP-связывающие белки, участие которых в функционировании рецепторных механизмов обсуждено в ряде обзоров [71, 72]. О роли этих белков в реализации эффектов возбуждения м-ХР свидетельствует, в частности, способность токсина коклюша, катализирующего ADP-рибозилирование ингибиторного  $N_1$ -белка аденилатциклазной системы миокарда, блокировать кардиотропное действие холиномиметиков и препятствовать торможению ими этого фермента [73—75].

В трансинаптической регуляции аденилатциклазы и фосфолипазы С, осуществляемой с неизменным участием N-белков, удается отметить достаточно много общих черт. Прежде всего, взаимодействие агониста с рецептором сопровождается диссоциацией этих регуляторных белков на функционально и структурно гетерогенные субъединицы, протекающей при участии GTP. В том случае, когда м-ХР сопряжен с аденилатциклазой, по-видимому, взаимодействие её каталитического участка с соответствующей субъединицей  $N_1$ -белка приводит к торможению фермента. Однако уместно напомнить, что на некоторых линиях астроцитомы удалось показать, что определенное значение для снижения накопления cAMP после стимуляции м-ХР агонистами имеет сопутствующая активация фосфодиэстеразы cAMP [76]. Вклад определенного типа N-белков (по-видимому,  $N_2$ -белка) показан также и для системы регуляции активности фосфолипазы С с участием м-ХР, но до сих пор они охарактеризованы недостаточно полно [77, 78]. Ясно лишь, что  $N_2$ -белки, сопряженные со стимуляцией гуанилатциклазы, и  $N_1$ -белки (рис.), вызывающие активацию фосфолипазы С, не идентичны. Важно еще раз подчеркнуть, что во всех случаях активация м-ХР приводит к GTP-зависимой диссоциации N-белков на субъединицы, модулирующие активность соответствующего эффектора, участвующего в образовании «вторичных мессенджеров»,—аденилатциклазы или фосфолипазы С. Одновременно с этим (и это также представляется чрезвычайно важным) сродство самого м-ХР к агонисту снижается, что следует рассматривать как проявление функционирования механизма обратной связи в трансинаптической регуляции биохимических систем клетки.

Исходя из представлений о гетерогенности м-ХР, можно предположить, что его подтипы с участием разных N-белков сопряжены с индивидуальными эффекторами—циклазами и фосфолипазой С. Результаты фармакологического анализа, проведенного на культуре нервных клеток NG-108-15 и 1321-N-1 [72, 79], подтверждают гипотезу о том, что  $m_1$ -ХР связан с системой аденилатциклазы, а  $m_2$ -ХР—с системами аденилатциклазы и фосфолипазы С. Естественно, что для признания её универсальности необходимы данные, полученные на целом ряде других

объектов. Однако уже сейчас можно утверждать, что характер и особенности взаимодействия подтипов м-ХР с различными N-белками в конечном счете и обуславливают природу их гетерогенности и играют определяющую роль в их вкладе в регуляцию функциональной активности клеток-мишеней.

Таким образом, к настоящему времени достаточно четко определена последовательность молекулярных событий, индуцируемых взаимодействием АХ с рецепторными структурами и направленных к изменению функционирования клетки. В этом отношении наиболее существенным представляется идентификация основных эффекторов, сопряженных с м-ХР—циклаз и фосфолипазы С. Углубление знаний молекулярных основ трансинаптического влияния АХ на физиологические системы дает основания рассчитывать на перспективность разработки принципиально новых и эффективных подходов к фармакологическому воздействию на них.

## MOLECULAR MECHANISMS OF NEUROTRANSMITTER EFFECTS OF ACETYLCHOLINE

V. B. DOLGO-SABUROV

Institute of Toxicology, USSR Ministry of Health, Leningrad

Modern views on the molecular mechanisms of muscarinic cholinergic receptors (m-ChR) coupling with biochemical systems of effector cells are presented. Problems of heterogeneity of m-ChR and connections of their subtypes with cyclases and phosphoinositide systems of the second messenger generation are discussed. Special reference is made to the role of GTP-binding proteins (N-proteins) in the regulation of the affinity of m-ChR to cholinergic ligands and the formation of second messengers (cyclic nucleotides, diacylglycerol and inositol phosphates).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Langley J. N. J. *Physiol. (Gr. Brit.)*, v. 1, p. 339—369, 1878.
2. Langley J. N. J. *Physiol. (Gr. Brit.)*, v. 36, p. 347—384, 1907.
3. Dale H. H. J. *Pharmacol. and Exp. Ther.*, v. 6, p. 147—190, 1914.
4. Loewi O. *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, v. 214, p. 678, 1921.
5. Farrow J. T., O'Brien R. D. *Mol. Pharmacol.*, v. 9, p. 33—40, 1973.
6. Schleifer L. I., Eldefrawi M. E. *Neuropharmacol.*, v. 13, p. 415—445, 1974.
7. Richelson E., El-Fakahany E. *Biochem. Pharmacol.*, v. 30, p. 2837—2891, 1981.
8. Dunlap J., Morrow L., Brown J. *Federat. Proc.*, v. 41, p. 6189, 1982.
9. Долго-Сабуров В. Б. *Фармакология и токсикология*, № 6, с. 5—10, 1985.
10. Bolton T. B. — In: *Drug Receptors*, p. 87—104, N.-Y., 1973.
11. Jafferji S. S., Michell R. H. *Biochem. J.*, v. 154, p. 653—658, 1976.
12. Burgen A. S., Spero L. *Brit. J. Pharmacol.*, v. 71, p. 362, 1980.
13. Caulfield M. P., Straughan D. W. *Trends Neurosci.*, v. 6, p. 73—75, 1983.
14. Birdsall N. J. M., Hulme E. C. *Trends Pharmacol. Sci.*, v. 4, p. 459—463, 1983.

15. Hammer R., Giachetti A. Trends Pharmacol. Sci., v. 5, p. 18—20, 1983.
16. Birdsall N. J. M., Hulme E. C., Stockton J. M. Trends Pharmacol. Sci., suppl., p. 4—8, 1984.
17. Peterson G. L., Herron B. S., Yamaki M., Fullerton D. S., Schmerlik M. I. Proc. Nat. Acad. Sci., USA. Biol. Sci., v. 81, p. 4993—4997, 1984.
18. Berrie C. P., Birdsall N. J. M., Dadi H. K., Hulme E. C., Morris R. J., Stockton J. M., Wheatley M. Trans. Biochem. Soc., v. 13, p. 1101—1103, 1985.
19. Haga K., Haga T. J. Biol. Chem., v. 260, p. 7927—7935, 1985.
20. Flynn D. D., Potter L. T. Trends Pharmacol. Sci., suppl., p. 78, 1986.
21. Chang K.-J., Moran J. F., Triggl D. J. Pharmacol. Res. Commun., v. 2, p. 63—66, 1976.
22. Norman A. B., Creese I. Mol. Pharmacol., v. 30, p. 96—103, 1986.
23. Hammer R., Berrie C. P., Birdsall N. J. M., Burgen A. S. V., Hulme E. C. Nature, v. 283, p. 90—92, 1980.
24. Watson M., Roesue W., Yamamura H. I. Life Sci., v. 31, p. 2019—2023, 1982.
25. Watson M., Yamamura H. I., Roesue W. R. Life Sci., v. 32, p. 3001—3011, 1983.
26. Watson M., Vickroy T. W., Roesue W. R., Yamamura H. I. Trends Pharmacol. Sci., suppl., p. 9—11, 1984.
27. Luthin G. R., Wolfe B. B. Mol. Pharmacol., v. 26, p. 164—169, 1984.
28. Watson M., Vickroy T. W., Roesue W. R., Yamamura H. I.—in: Progr. in Neuropsychopharm. Biol. Psychiatry, (ed. Hirst M.), Pergamon Press, Oxford, 1985.
29. Watson M., Roesue W. R., Vickroy T. W., Smith T. L., Akiyama K., Gulya K., Duckles S. P., Serra M., Adem A., Nordberg A., Gehlert D. R., Wamsley J. K., Yamamura H. I. Trends Pharmacol. Sci., suppl., p. 46—55, 1986.
30. Horvath E., Traber J., Spencer D. G. Trends Pharmacol. Sci., suppl., p. 93, 1986.
31. Nastuk M. A., Graybiel A. M. Trends Pharmacol. Sci., suppl., p. 92—93, 1986.
32. Palacios J. M., Cortes R., Probst A., Karobath M. Trends Pharmacol. Sci., suppl., p. 56—60, 1986.
33. Rodbell M., Birnbaum L., Pohl S. L., Krans S. H. J. Biol. Chem., v. 246, p. 1877—1882, 1971.
34. Воськов В. А.—В кн.: Сопряжение рецепторов гормонов и нейромедиаторов с аденилатциклазой, ВИНТИ, Итоги науки и техники, сер. Биорг. химия, т. 2, с. 14—17, 1984.
35. Cassel D., Selinger Z. Biochim. et biophys. acta, v. 452, p. 538—551, 1976.
36. Maguire M. E., Weklund R. A., Anderson H. J., Gilman A. G. J. Biol. Chem., v. 251, p. 1221—1231, 1976.
37. Cassel D., Selinger Z. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, v. 75, p. 4155—4159, 1978.
38. Iyengar R., Birnbaum L. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, Biol. Sci., v. 76, p. 3189—3193, 1979.
39. Воськов В. А. Тезисы докл. V Всесоюз. биохим. съезда, Киев, т. 1, с. 66—67, 1986.
40. Воськов В. А., Липкин В. М. Тезисы докл. V Всесоюз. биохим. съезда, Киев, т. 1, с. 166—167, 1986.
41. Berry C. P., Birdsall N. J. M., Burgen A. S. V., Hulme E. C. Biochem. Biophys. Res. Commun., v. 27, p. 1000—1004, 1979.
42. Rosenberg L. B., Roesue W. R., Yamamura H. I. Eur. J. Pharmacol., v. 56, p. 179—183, 1979.
43. Wei J.-W., Sulakhe P. V. Eur. J. Pharmacol., v. 58, p. 91—92, 1979.
44. Wei J.-W., Sulakhe P. V. Eur. J. Pharmacol., v. 62, p. 345—349, 1980.
45. Gurwitz D., Kloog Y., Sokolovsky M. Mol. Pharmacol., v. 28, p. 297—305, 1985.
46. Bevan P. Eur. J. Pharmacol., v. 101—110, 1984.
47. Burgisser E., De Lean A., Lefkowitz R. J. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. Biol. Sci., v. 79, p. 1732—1736, 1982.
48. Sokolovsky M. Int. Rev. Neurobiol., v. 25, p. 139—183, 1984.

49. Harden T. K. Trends Pharmacol. Sci., suppl. 2, p. 14—18, 1986.
50. Kurose H., Katada T., Amano T., Ut M. J. Biol. Chem., v. 258, p. 4870—4875 1983.
51. Gurwitz D., Baron B., Sokolovsky M. Biochem. Biophys. Res. Commun., v. 120, p. 271—277, 1984.
52. Florio V. A., Sternweis P. C. J. Biol. Chem., v. 26, p. 3477—3483, 1985.
53. Vickroy T., Watson M., Yamamura H. I., Roeser W. R. Federat. Proc., v. 43, p. 2785—2790, 1984.
54. Michell R. H. Biochim. et biophys. acta, v. 415, p. 81—147, 1975.
55. Berridge M. J. Mol. Cell. Endocrinol., v. 24, p. 115—140, 1981.
56. Michell R. H., Kirk C. J. Trends Pharmacol. Sci., v. 2, p. 86—89, 1981.
57. Голиков С. Н., Домо-Сабуров В. Б., Еласа Н. Р., Кулешов В. Н.—В кн.: Холин-ергическая регуляция биохимических систем клетки. М., Медицина, с. 116—124, 1985.
58. Домо-Сабуров В. Б. Нейрохимия, т. 5, с. 306—313, 1986.
59. Abdel-Latif A. A. Pharmacol., Rev., v. 38, p. 227—272, 1986.
60. Michell R. H., Kirk C. J., Jones L. M., Downes C. P., Creba J. A. Philos. Trans. R. Soc. Lond., Biol. Sci., v. 296, p. 123—137, 1981.
61. Richelson E., El-Fakahany E. Biochem. Pharmacol., v. 30, p. 2887—2891, 1981.
62. Masters S. B., Harden T. K., Brown J. H. Mol. Pharmacol., v. 26, p. 149—155, 1984.
63. Poll L., Pusch H. Pflugers Arch., v. 385, P. 75—77, 1979.
64. Purves R.—In: Cell membrane receptors for drugs and hormones (ed. L. Bolis), N.-Y., Raven Press, p. 69—79, 1978.
65. Brown S. L., Brown J. H. Mol. Pharmacol., v. 24, p. 351—356, 1983.
66. Brown J. H., Masters S. B. Federat. Proc., v. 43, p. 2613—2617, 1984.
67. Peterson O., Maruyama Y. Nature, v. 307, p. 693—696, 1984.
68. Lapetina E., Stess W. Life Sci., v. 33, p. 1011—1018, 1983.
69. Brown J. H., Brown S. L. J. Biol. Chem., v. 259, p. 3777—3781, 1984.
70. Fisher S. K., Klinger P. O., Agranoff B. W. J. Biol. Chem., v. 258, p. 7358—7363, 1983.
71. Taylor C. W., Merrill J. E. Trends Pharmacol. Sci., June, p. 238—242, 1986.
72. Harden T. K., Tanner M. W., Martin M. W., Nakahata N., Huges A. R., Hepler J. R., Evans T., Masters S. B., Brown J. H. Trends Pharmacol. Sci., Feb., p. 14—18, suppl., 1986.
73. Jacquemin C., Thibout H., Lambert B., Correze C. Nature, p. 182—184, 1986.
74. Boyer J. L., Martinez-Carcamo M., Monroy-Sanchez A., Juarez-Ayala J., Pastellin G., Posadas C., Garcia-Sainz J. A. Life Sci., v. 39, p. 603—610, 1986.
75. De Wildt D. J., De Jong J., Nijkamp F. P., Kreeftenberg J. G. Eur. J. Pharmacol., v. 127, p. 205—210, 1986.
76. Gross R. A., Clark R. B. Mol. Pharmacol., v. 13, p. 242—250, 1977.
77. Cockcroft S., Gomperts B. D. Nature, v. 314, p. 534—536, 1985.
78. Litosch I., Wallis C., Fain J. N. J. Biol. Chem., v. 260, p. 5464—5471, 1985.
79. Evans T., Smith M. Mol. Pharmacol., v. 26, p. 395—405, 1984.

Поступила 8. V 1987