

ЗРИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА. МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕДАЧИ И УСИЛЕНИЯ ЗРИТЕЛЬНОГО СИГНАЛА В СЕТЧАТКЕ ГЛАЗА

В. М. ЛИПКИН

Пушкинский государственный университет, Пушкино Московской обл.

VISUAL SYSTEM. MECHANISMS OF TRANSMISSION AND AMPLIFICATION OF VISUAL SIGNAL IN EYE RETINA

V. M. LIPKIN

The essential structural elements of human visual system are described, along with the molecular basics of the perception, transmission and amplification of visual signal in eye retina, and the mechanisms of the visual path's turning-off and the photoreceptor's return to the darkness-adapted state.

В статье описаны основные структурные элементы зрительной системы человека, молекулярные основы процессов восприятия, передачи и усиления зрительного сигнала в сетчатке глаза, а также механизмы выключения зрительного каскада и возвращения фоторецептора в темновое состояние.

www.issep.rssi.ru

Зрение — один из наиболее восхитительных даров, которым природа наградила человека. С помощью зрения мы получаем огромное количество информации о состоянии окружающей среды, можем наслаждаться красотами природы и великими произведениями деятелей культуры и искусства. Зрение необходимо человеку как в процессе его профессиональной деятельности, так и на отдыхе, с утра и до самого позднего вечера. Даже во сне в мозгу человека во время сновидений реализуются ранее увиденные зрительные образы.

ОСНОВНЫЕ ЭЛЕМЕНТЫ ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Когда мы смотрим на окружающий мир, его образ первоначально фокусируется на сетчатке каждого из двух глаз. Сетчатка — это часть мозга, отделившаяся от него на ранних стадиях эволюции позвоночных, но все еще связанная с ним посредством пучка нервных клеток — зрительного нерва (рис. 1). Сетчатка содержит 125 млн светочувствительных клеток, называемых палочками и колбочками, которые специализированы таким образом, чтобы в ответ на световые импульсы генерировать электрические сигналы. Из сетчатки электрический сигнал по зрительному нерву передается в специализированное клеточное скопление, расположенное в глубине мозга, — так называемое наружное (латеральное) коленчатое тело. Далее он поступает в зрительную область коры, расположенную в затылочной части мозга. Вначале информация попадает в первичную зрительную зону, откуда, пройдя через несколько слоев синаптически связанных клеток, она передается соседним зонам более высокого порядка, где в конечном счете и формируется образ предмета, на который мы смотрим.

Сетчатка. Важнейшей структурой зрительной системы животных является сетчатка. Сетчатка преобразует свет в нервные сигналы, позволяя нам видеть в условиях от звездной ночи до солнечного дня, различает

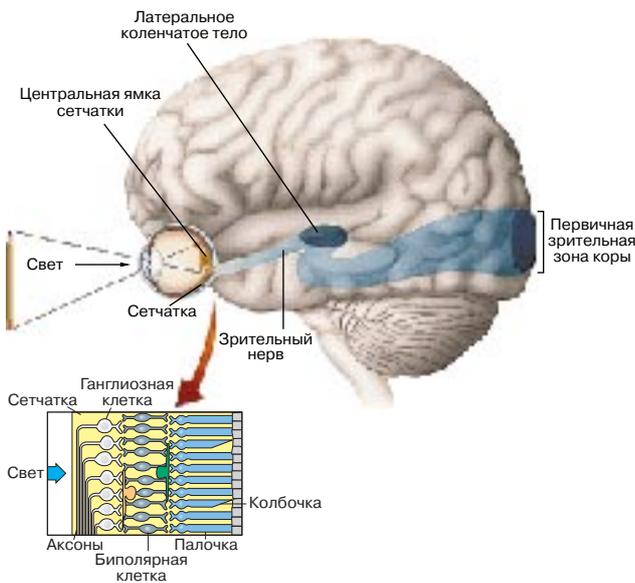


Рис. 1. Структурные элементы зрительной системы человека. В увеличенном фрагменте сетчатки показано относительное расположение трех ее слоев (Montgomery G. Breaking the Code of Color // Seeing, Hearing, and Smelling the World: A Report from the Howard Hughes Medical Institute. 1995. P. 15)

длины волн, что дает нам возможность видеть цвета, и обеспечивает точность, достаточную, чтобы заметить человеческий волос или соринку с расстояния в несколько метров. У человека сетчатка имеет форму пластинки толщиной приблизительно в четверть миллиметра и состоит из трех слоев тел нервных клеток, разделенных двумя слоями синапсов. Слой клеток на задней поверхности сетчатки содержит светочувствительные рецепторы: палочки и колбочки. Палочки, значительно более многочисленные, чем колбочки (у человека на одну сетчатку приходится приблизительно 120 млн палочек и около 7 млн колбочек), ответственны за наше зрение при слабом свете и отключаются при ярком освещении. Колбочки функционируют только при ярком свете, они ответственны за способность видеть тонкие детали и цветовое зрение. В основном колбочки концентрируются в центральной зоне сетчатки диаметром примерно полмиллиметра, называемой центральной ямкой. Оба типа фоторецепторов — это длинные, узкие клетки. Свое название они получили из-за формы их наружных сегментов, которые у палочек тонкие, цилиндрические, а у колбочек значительно более утолщенные.

Двигаясь от заднего слоя сетчатки к переднему, мы попадаем в средний слой, расположенный между палочками и колбочками, с одной стороны, и ганглиозными

клетками — с другой. Этот слой содержит нейроны трех типов: биполярные, горизонтальные и амакриновые клетки. Биполярные клетки имеют входы от рецепторов, как показано на рис. 1. Горизонтальные клетки соединяют рецепторы и биполярные клетки сравнительно длинными связями, идущими параллельно сетчаточным слоям. Сходным образом амакриновые клетки связывают биполярные клетки с ганглиозными. Слой нейронов на передней стороне сетчатки содержит ганглиозные клетки, аксоны которых проходят по поверхности сетчатки, собираясь в пучок, и покидают глаз, образуя зрительный нерв (см. рис. 1). Существуют два пути информационного потока через сетчатку: прямой путь, идущий от фоторецепторов к биполярным клеткам и далее к ганглиозным клеткам, и непрямой путь, при котором между рецепторами и биполярами включены еще горизонтальные клетки, а между биполярами и ганглиозными клетками — амакриновые клетки. Прямой путь весьма специфичен и компактен, в основном реализуется при передаче сигнала от центральной ямки и обеспечивает острое зрение. Непрямой путь более диффузен или размыт благодаря широким боковым связям и реализуется главным образом на периферических областях сетчатки.

Важнейшим процессом в функционировании сетчатки является преобразование поглощенного света в электрический сигнал, которое осуществляется в фоторецепторных клетках. Прежде чем перейти к описанию механизма этого процесса, рассмотрим в общих чертах строение палочек и колбочек.

Фоторецепторы. Палочки — это высокоспециализированные нервные клетки, имеющие специализированные отростки (наружные сегменты), окончания которых обращены в сторону наружной поверхности сетчатки. Наружные сегменты палочки (НСП) позвоночных содержат стопку из сотен или даже тысяч так называемых фоторецепторных дисков (рис. 2). Диски образуются у основания НСП как впячивание плазматической мембраны, причем внутреннее пространство вновь образованных дисков еще сообщается с внеклеточным пространством. Позднее диски как бы отпочковываются от плазматической мембраны, превращаясь в замкнутые структуры, и становятся независимыми как от нее, так и друг от друга. Тем самым наружная поверхность плазматической мембраны оказывается внутренней поверхностью дисков, а их просвет ведет свое происхождение от внеклеточного пространства.

Наружные сегменты колбочек имеют принципиальное отличие от НСП, заключающееся в том, что колбочковые диски представляют собой складки плазматической мембраны и их внутриклеточное пространство сообщается с внеклеточной средой.

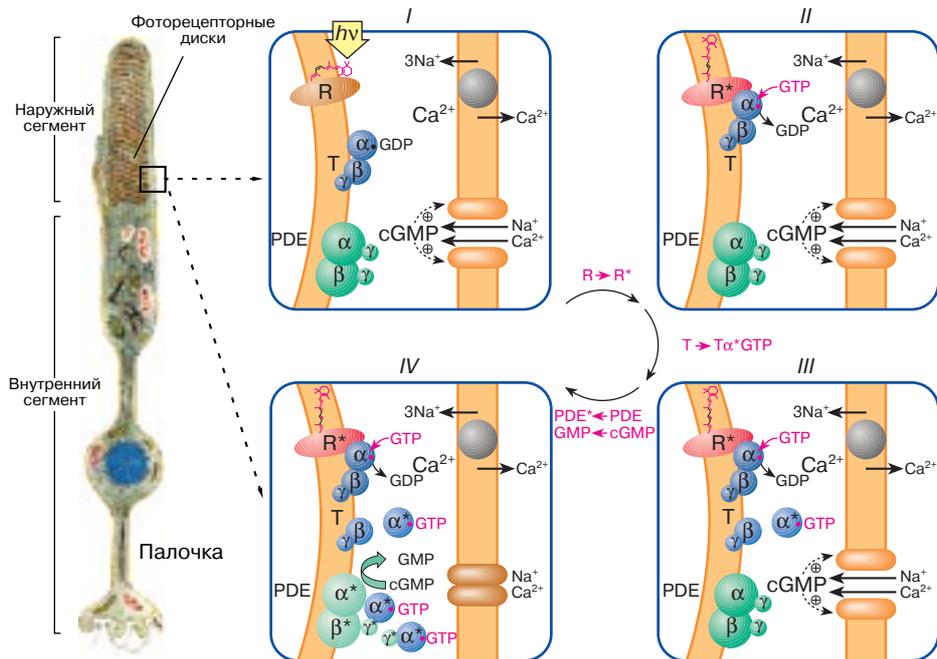


Рис. 2. Схема активации зрительного каскада: *I* – в темновом состоянии родопсин неактивен (R). α -Субъединица трансдуцина (T) находится в комплексе с GDP ($T_{\alpha}\text{-GDP}$) и связана с димером β - и γ -субъединиц ($T_{\beta\gamma}$). cGMP- фосфодиестераза (PDE) – гетеротетрамер, состоящий из двух гомологичных каталитических α - и β -субъединиц ($PDE_{\alpha\beta}$) и двух идентичных γ -субъединиц (PDE_{γ}), являющихся внутримолекулярными ингибиторами фермента, неактивна. Гуанилатциклаза поддерживает высокий уровень cGMP в цитоплазме. cGMP-зависимые катионные каналы в плазматической мембране находятся в открытом состоянии, и катионы Na⁺ и Ca²⁺ могут диффундировать из внеклеточного пространства в цитозоль. Внутриклеточная концентрация Ca²⁺ поддерживается на постоянном уровне находящимся в плазматической мембране Na⁺/Ca²⁺,K⁺-катионообменником; *II* – в результате поглощения кванта света родопсин переходит в активное состояние ($R \rightarrow R^*$). Активный R* связывается с трансдуцином и индуцирует обмен связанного с $T_{\alpha}\text{-GDP}$ на GTP; *III* – комплекс R*-(T_α-GTP)-T_{βγ} диссоциирует на R*, T_{βγ} и активный комплекс T_α*-GTP, после чего R* способен активировать другую молекулу трансдуцина; *IV* – T_α*-GTP активирует PDE. Активированная фосфодиэстераза (PDE*) гидролизует множество молекул cGMP. Снижение внутриклеточной концентрации cGMP приводит к закрытию cGMP-зависимых каналов, что влечет за собой гиперполяризацию плазматической мембраны. Слева приведено схематическое изображение палочки сетчатки

Как палочки, так и колбочки содержат светочувствительные пигменты – рецепторы светового излучения. Во всех палочках человека пигмент один и тот же; колбочки делятся на три типа, каждый из них со своим особым зрительным пигментом. Эти четыре пигмента чувствительны к различным длинам световых волн, и в случае колбочек эти различия составляют основу цветного зрения. В палочках большая часть зрительного пигмента (называемого родопсином) локализована в мембране фоторецепторных дисков. Под воздействием света молекула родопсина поглощает единственный квант видимого света (фотон), что приводит к химической перестройке зрительного рецептора.

В плазматической мембране НСП позвоночных, отделенной от мембраны дисков, расположены специ-

альные зависимые от циклического гуанозинмонофосфата (cGMP) катионные каналы, специфичные для Na⁺ и Ca²⁺. В темноте часть этих каналов находится в открытом состоянии и катионы Na⁺ и Ca²⁺ могут свободно диффундировать из внеклеточного пространства в цитозоль. Поток ионов в темноте или темновой ток, открытый в 1970 году Вильямом Хейгинсом, вызывает деполяризацию (уменьшение наружного положительного заряда) плазматической мембраны НСП. В темноте потенциал мембраны НСП составляет приблизительно 50 мВ вместо обычных 70 мВ для нормальной нервной клетки. Таким образом, в темноте фоторецепторы позвоночных более деполяризованы, чем обычные нервные клетки в состоянии покоя, а деполяризация вызывает непрерывное высвобождение медиатора

из окончаний их аксонов — в точности так, как это происходит в обычных рецепторах при стимуляции. У большинства сенсорных рецепторов — химических, температурных или механических — в ответ на соответствующий стимул происходит деполяризация клеточной мембраны, то есть они ведут себя так же, как и обычные нейроны.

В результате поглощения кванта света молекулой родопсина и последующих за этим биохимических реакций происходит закрытие катионных ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$) каналов, что приводит к уменьшению темнового тока и гиперполяризации (увеличению наружного положительного заряда) плазматической мембраны клетки. Свет, повышая потенциал на мембране рецепторной клетки (гиперполяризуя ее), уменьшает выделение медиатора. Таким образом, стимуляция, как ни странно на первый взгляд, выключает рецепторы.

Процессы восприятия, передачи и усиления зрительного сигнала, называемые фототрансдукцией, активно изучают во многих лабораториях. Основной вопрос состоит в том, как свет вызывает гиперполяризацию мембраны рецепторной клетки и, в частности, каким образом поглощение всего одной молекулой родопсина единственного фотона может привести к заметному изменению мембранного потенциала и акту фоторецепции. Глаз человека после соответствующей темновой адаптации способен регистрировать отдельные кванты света, то есть его чувствительность достигает теоретического предела.

В последующих разделах статьи суммированы новейшие достижения в изучении молекулярных механизмов фототрансдукции в фоторецепторных клетках. В этих процессах принимает участие значительное число белковых компонентов, совокупность которых обычно называют зрительным каскадом.

ЗРИТЕЛЬНЫЙ КАСКАД

На рис. 2 показаны главные компоненты системы восприятия, передачи и усиления зрительного сигнала в палочках позвоночных и основные биохимические реакции, в которых они принимают участие. Первый шаг процесса фототрансдукции — поглощение кванта света фоторецепторным пигментом, родопсином и переход родопсина в фотоактивированное состояние ($R \rightarrow R^*$). Родопсин — гликопротеид с молекулярной массой около 40 кДа, состоящий из белка опсина и ковалентно связанного с ним хромофора (λ_{max} родопсина = 498 нм). Универсальным хромофором в палочках и колбочках сетчатки позвоночных и в фоторецепторах беспозвоночных служит 11-цис-ретиналь. Опсин — интегральный мембранный белок, на долю которого приходится около 70% общего белка НСП и который локализуется

в мембранах дисков и плазматической мембране НСП. При этом содержащие родопсин участки плазматической мембраны НСП являются предшественниками вновь формирующихся дисков. Родопсин относится к семейству рецепторов, сопряженных с G-белками (G-белки — белки, способные связывать гуаниловые нуклеотиды GDP и GTP и принимать участие в трансмембранной передаче разнообразных сигналов). Механизм начальных этапов процесса фототрансдукции аналогичен механизму трансмембранной передачи сигналов с участием рецепторов этого семейства (подробнее см. [1]).

Поглощение родопсином кванта света приводит к ряду его фотохимических превращений — фотолизу. Первичным актом в этом процессе является изомеризация 11-цис-ретиная в полностью транс-форму (рис. 3). Изомеризация ретиная является единственным светозависимым процессом в ходе светоактивации родопсина, все остальные стадии фотолиза светонезависимые, они сопряжены с конформационными перестройками в молекуле опсина и реакциями протонирования—депротонирования основания Шиффа, образованного между ретином и ϵ -аминогруппой остатка лизина-296 опсина (основания Шиффа — соединения, образующиеся в результате реакции альдегида и амина, сопровождающейся отщеплением воды, и имеющие двойную связь $\text{C}=\text{N}$). Между поглощением фотона и изомеризацией ретиная проходит около 200 фс. За этим событием следует образование в течение миллисекунд нескольких промежуточных форм родопсина, каждая из которых характеризуется своим спектром поглощения. Наибольшую важность для биохимических реакций, приводящих к возникновению фоторецепторного

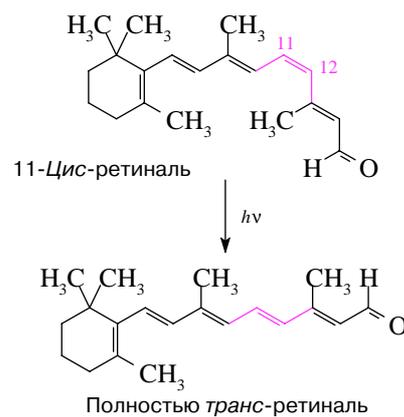


Рис. 3. Изомеризация хромофора 11-цис-ретиная в полностью транс-ретиналь в результате поглощения молекулой зрительного пигмента (родопсина) кванта света

ответа, представляет один из интермедиатов фотолиза родопсина — метародопсин II ($\lambda_{\max} = 380$), который содержит непротонированное основание Шиффа с полнотью *транс*-ретиналем и характеризуется значительными конформационными перестройками в сравнении с темновым родопсином.

Метародопсин II (R^*) выступает в роли катализатора в процессе активации следующего белка зрительного каскада, трансдуцина (Т). Трансдуцин относится к семейству гетеротримерных G-белков и состоит из альфа-, бета- и гамма-субъединиц (T_α , T_β и T_γ) с молекулярными массами 40, 37 и 8 кДа соответственно. T_β - и T_γ -субъединицы прочно связаны друг с другом и функционируют как единая $T_{\beta\gamma}$ -субъединица. Важнейшей характеристикой трансдуцина, как и всех G-белков, является присутствие на их α -субъединице центра связывания гуаниловых нуклеотидов: GDP и GTP. В темноте (рис. 2, I) T_α находится в комплексе с молекулой GDP (T_α -GDP) и связана с димером $T_{\beta\gamma}$. Комплекс (T_α -GDP)- $T_{\beta\gamma}$ локализуется на внешней поверхности мембраны дисков и обладает повышенным сродством к метародопсину II. В результате связывания R^* с (T_α -GDP)- $T_{\beta\gamma}$ индуцируется обмен связанного с T_α GDP на GTP (рис. 2, II). Комплекс R^* -(T_α -GTP)- $T_{\beta\gamma}$ быстро диссоциирует на R^* , активный комплекс T_α^* -GTP и $T_{\beta\gamma}$. Освобождающийся R^* способен активировать другую молекулу трансдуцина (рис. 2, III). Активация сотен или даже тысяч молекул трансдуцина единственной молекулой фотовозбужденного родопсина является первым этапом усиления в процессе передачи зрительного сигнала.

T_α^* -GTP, в свою очередь, активирует следующий белок зрительного каскада — фосфодиэстеразу (PDE) циклического GMP (сGMP). PDE из НСП — периферический мембранный белок (локализован на поверхности дисков) с молекулярной массой около 220 кДа, состоящий из четырех субъединиц: двух гомологичных PDE_α - и PDE_β -субъединиц (молекулярные массы 99 и 98 кДа) и двух идентичных PDE_γ -субъединиц (10 кДа каждая). PDE_α - и PDE_β -субъединицы осуществляют каталитическую функцию гидролиза сGMP, а PDE_γ -субъединица является внутренним ингибитором фермента.

По аналогии с другими рецепторными системами, сопряженными с G-белками, в системе родопсин—трансдуцин—фосфодиэстераза сGMP, PDE является эффекторным белком, а сGMP — вторичным мессенджером. Однако в отличие от большинства рецепторных систем, которые служат для передачи сигнала с внешней стороны клеточной мембраны внутрь клетки, белки зрительного каскада передают сигнал с мембраны дисков, расположенной внутри НСП, на наружную плазматическую мембрану. Рассмотрим этот процесс более подробно. В темноте PDE неактивна, и в цитоплаз-

ме палочки поддерживается высокий уровень сGMP за счет активности фермента гуанилатциклазы. В результате этого большая часть сGMP-зависимых катионных (Na^+/Ca^{2+}) каналов в плазматической мембране НСП находится в открытом состоянии и катионы Na^+ и Ca^{2+} свободно диффундируют из внеклеточного пространства в цитозоль (см. рис. 2, I), что приводит к деполяризации плазматической мембраны. Проникающие в цитоплазму катионы Na^+ удаляются из клетки Na^+/K^+ -АТФ-азой, расположенной в теле палочки (внутреннем сегменте). Внутриклеточная концентрация Ca^{2+} поддерживается на постоянном уровне находящимся в плазматической мембране НСП Na^+/Ca^{2+} , K^+ -катионообменником.

Взаимодействуя с PDE, T_α^* -GTP снимает ингибирующее воздействие PDE_γ на фермент (рис. 2, IV), при этом для полной активации PDE необходимо присутствие двух молекул T_α^* -GTP на молекулу фермента (по одной на каждую PDE_γ -субъединицу). Активированная фосфодиэстераза (PDE^*) гидролизует множество молекул сGMP (до трех тысяч молекул на молекулу активного фермента), и этот процесс является вторым этапом усиления зрительного сигнала (общий коэффициент усиления достигает 10^5 – 10^6). Снижение внутриклеточной концентрации сGMP приводит к закрытию сGMP-зависимых катионных каналов и гиперполяризации плазматической мембраны (см. рис. 2, IV). Таким образом, за восприятие зрительного сигнала в НСП отвечает фоторецепторный пигмент родопсин. В процессе передачи сигнала на плазматическую мембрану принимают участие четыре белка: родопсин, трансдуцин, фосфодиэстераза сGMP и сGMP-зависимый катионный канал, а сGMP, являясь вторичным мессенджером, непосредственно передает сигнал с мембраны дисков на наружную плазматическую мембрану. Роль сGMP как вторичного мессенджера в передаче зрительного сигнала впервые была доказана Е.Е. Фесенко (Институт биофизики клетки РАН).

Электрофизиологический ответ фоторецепторной клетки на световой стимул длится в течение сотен миллисекунд, а затем прекращается благодаря существованию в НСП механизмов, ответственных за выключение фосфодиэстеразного каскада и восстановление темного состояния.

ВЫКЛЮЧЕНИЕ ЗРИТЕЛЬНОГО КАСКАДА

После закрытия сGMP-зависимых каналов в цитоплазме палочки в результате активности Na^+/Ca^{2+} , K^+ -катионообменника снижается концентрация катионов Ca^{2+} . Выключение зрительного каскада происходит в результате последовательного ряда реакций (рис. 4) и напрямую связано со снижением внутриклеточной концентрации катионов Ca^{2+} .

Первой реакцией в этом процессе является фосфорилирование R^* , которое значительно уменьшает способность пигмента активировать трансдуцин. За фосфорилирование R^* в НСП отвечает родопсинкиназа – белок с молекулярной массой 67 кДа. Родопсинкиназа фосфорилирует только фотоактивированный R^* и не взаимодействует с родопсином в темноте. Активность родопсинкиназы регулируется Ca^{2+} -зависимым образом с помощью Ca^{2+} -связывающего белка – рековерина. В темноте при высокой концентрации Ca^{2+} рековерин предотвращает нежелательное фосфорилирование пигмента, в то время как снижение концентрации Ca^{2+} приводит к активации родопсинкиназы (рис. 4, II). У фосфорилированного R^* (R^*-P) появляется повышенное средство еще к одному белку – аррестину. Связывание аррестина приводит к полной потере способности (R^*-P) активировать трансдуцин. Таким образом, для инактивации родопсина требуется его фосфорилирование и взаимодействие с аррестином. Инактивация T_α^*-GTP происходит в результате гидролиза связанного GTP до GDP, причем T_α сама обладает способностью гидролизовать GTP (ГТФазной активностью). Однако скорость самопроизвольного гидролиза довольно медленна. Она увеличивается при взаимодействии T_α^*-GTP с PDE_γ , а также при снижении уровня cGMP в НСП. Недавно был открыт так называемый RGS-белок, относящийся к классу G-белков, который, взаимодействуя с T_α^*-GTP , резко увеличивает скорость гидролиза GTP. После гидролиза GTP $T_\alpha-GDP$ быстро диссоциирует от PDE_γ , а ассоциация PDE_γ с $PDE_{\alpha\beta}^*$ приводит к

выключению зрительного каскада и возвращению фоторецептора в темновое состояние. Молекулы родопсина, трансдуцина и cGMP фосфодиэстеразы находятся в активном состоянии. cGMP-зависимый канал закрыт; II – в результате активности Na^+/Ca^{2+} , K^+ -катионообменника снижается внутриклеточная концентрация катионов Ca^{2+} . Снижение концентрации Ca^{2+} приводит к активации родопсинкиназы (RK \rightarrow RK*), которая фосфорилирует фотовозбужденный R^* . Фосфорилированный родопсин (R^*-P) прочно связывается с аррестином (Ar), который блокирует сайт взаимодействия родопсина с трансдуцином и тем самым делает невозможным дальнейшее образование T_α^*-GTP . T_α^*-GTP инактивируется в результате гидролиза GTP до GDP за счет внутренней ГТФазной активности T_α и $T_\alpha-GDP$ диссоциирует от PDE_γ . PDE_γ ассоциирует с каталитическими субъединицами PDE ($PDE_{\alpha\beta}^*$) и инактивирует фермент; III – концентрация cGMP возрастает до темнового уровня за счет активации гунилатциклазы (GC^*), происходящей в результате снижения концентрации Ca^{2+} . cGMP-зависимый катионный канал открывается, что приводит к деполяризации плазматической мембраны. Фосфатаза 2A (P2A) дефосфорилирует R^*-P . Дефосфорилированный родопсин распадается на полностью транс-ретиаль и опсин; IV – опсин ковалентно присоединяет 11-цис-ретиаль с образованием родопсина. Фоторецепторная клетка возвращается в исходное темновое состояние

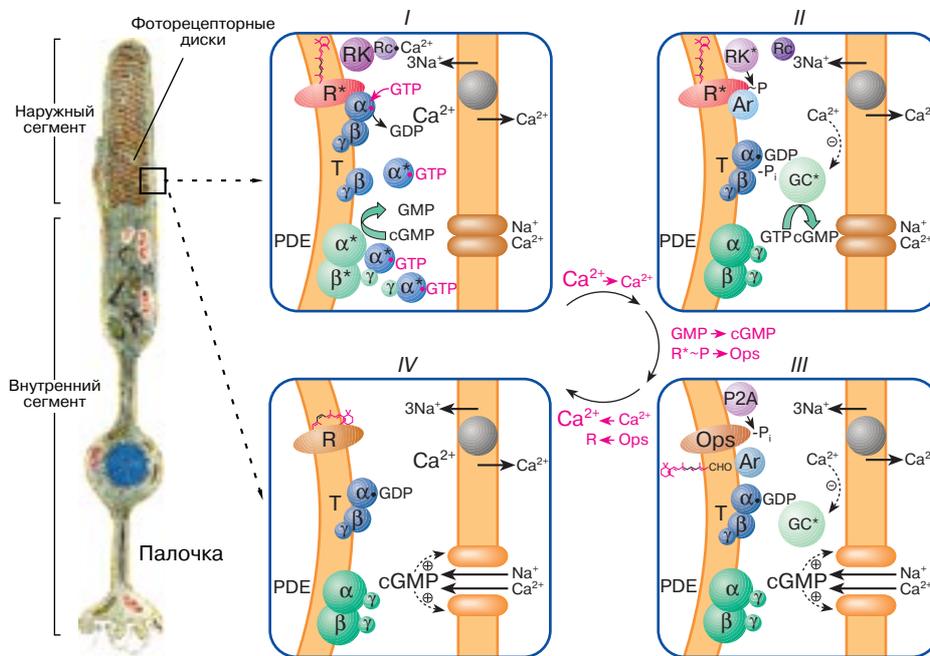


Рис. 4. Схема выключения зрительного каскада и возвращения фоторецептора в темновое состояние: I – фотоактивированное состояние НСП. Молекулы родопсина, трансдуцина и cGMP фосфодиэстеразы находятся в активном состоянии. cGMP-зависимый канал закрыт; II – в результате активности Na^+/Ca^{2+} , K^+ -катионообменника снижается внутриклеточная концентрация катионов Ca^{2+} . Снижение концентрации Ca^{2+} приводит к активации родопсинкиназы (RK \rightarrow RK*), которая фосфорилирует фотовозбужденный R^* . Фосфорилированный родопсин (R^*-P) прочно связывается с аррестином (Ar), который блокирует сайт взаимодействия родопсина с трансдуцином и тем самым делает невозможным дальнейшее образование T_α^*-GTP . T_α^*-GTP инактивируется в результате гидролиза GTP до GDP за счет внутренней ГТФазной активности T_α и $T_\alpha-GDP$ диссоциирует от PDE_γ . PDE_γ ассоциирует с каталитическими субъединицами PDE ($PDE_{\alpha\beta}^*$) и инактивирует фермент; III – концентрация cGMP возрастает до темнового уровня за счет активации гунилатциклазы (GC^*), происходящей в результате снижения концентрации Ca^{2+} . cGMP-зависимый катионный канал открывается, что приводит к деполяризации плазматической мембраны. Фосфатаза 2A (P2A) дефосфорилирует R^*-P . Дефосфорилированный родопсин распадается на полностью транс-ретиаль и опсин; IV – опсин ковалентно присоединяет 11-цис-ретиаль с образованием родопсина. Фоторецепторная клетка возвращается в исходное темновое состояние

инактивации фермента (см. рис. 4, II). Процесс ассоциации (T_{α} -GDP) с $T_{\beta\gamma}$ контролируется еще одним белком — фосдуцином.

Снижение уровня свободного кальция в цитоплазме НСП, вызванное освещением, приводит также к активации гуанилатциклазы (GC*) — фермента, ответственного за восстановление темнового уровня cGMP. Действие Ca^{2+} на GC в фоторецепторах опосредовано регуляторным GC-активирующим белком (GCAP). GCAP не влияет на базальную активность GC в присутствии Ca^{2+} , но увеличивает ее активность при понижении концентрации последнего. Снижение концентрации Ca^{2+} влияет также и на активность cGMP-зависимого катионного канала, и это влияние опосредовано еще одним Ca^{2+} -связывающим белком — кальмодулином. Таким образом, процесс выключения зрительного сигнала контролируется тремя Ca^{2+} -связывающими белками: рековерином, GCAP и кальмодулином.

Возвращение фоторецептора в темновое состояние. В результате снижения концентрации Ca^{2+} и последующего повышения концентрации cGMP в цитоплазме НСП открываются cGMP-зависимые катионные каналы (рис. 4, III) и восстанавливается темновой ток, что и приводит к деполяризации фоторецептора. Наиболее сложным в процессе возвращения фоторецептора в темновое состояние является восстановление светочувствительности родопсина. Самой медленной реакцией является распад комплекса аррестина с фосфорилированным родопсином, который начинается с диссоциации полностью *транс*-ретинала. Далее свободный фосфорилированный опсин дефосфорилируется с помощью фосфатазы 2A (рис. 4, III), после чего, наконец, и становится возможной регенерация родопсина в результате связывания опсина с 11-*цис*-ретиналом (рис. 4, IV).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В процессах фототрансдукции принимает участие большое число разнообразных белковых молекул, которые находятся в условиях динамического взаимодействия друг с другом. Характер этих взаимодействий всецело определяется первичной и пространственной структурой взаимодействующих белков. При этом взаимодействие белков лежит в основе как механизмов активации и выключения зрительного каскада, так и механизмов возвращения фоторецептора в темновое состояние.

ЛИТЕРАТУРА

1. Филиппов П.П. Как внешние сигналы передаются внутрь клетки // Соросовский Образовательный Журнал. 1998. № 3. С. 28–34.
2. Липкин В.М., Обухов А.Н. // Биол. мембраны. 1999. Т. 16, № 2. С. 135–158.
3. Хьюбел Д. Глаз, мозг, зрение. Пер. с англ. М.: Мир, 1990. 239 с.
4. Stryer L. // J. Biol. Chem. 1991. Vol. 266. P. 10711–10714.
5. Hargrave P.F., McDowell J.H. // Intern. Rev. Cytol. 1992. Vol. 137B. P. 49–97.
6. Yau K.-W. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1994. Vol. 35, № 1. P. 9–32.
7. Farber D. // Ibid. 1995. Vol. 36, № 2. P. 263–275.

Рецензент статьи А.Я. Потапенко

* * *

Валерий Михайлович Липкин, доктор химических наук, профессор, зав. кафедрой белковой инженерии Пущинского государственного университета, зам. директора Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, член-корреспондент РАН, лауреат Государственной премии СССР и премии им. Ю.А. Овчинникова. Область научных интересов — структура и функция белковых молекул. Автор 180 научных работ, включая две монографии.