CHEMICAL AND BIOCHEMICAL OLFACTORY MECHANISMS

O. M. POLTORAK

The olfactory system has the remarkable chemical sensitivity among wide range of odor molecules. In this article its work is discussed on level of structural biochemistry and enzymology. Role of alkaline phosphatase as transport protein in olfactory systems of vertebrates is described.

Обонятельная система как химический анализатор не имеет себе равных по чувствительности. В последнее время механизмы обонятельного восприятия рассматриваются на молекулярном уровне структурной биохимии и кинетики ферментативных реакций. Статья посвящена этим вопросам и обсуждению роли фермента щелочной фосфатазы как важного транспортного белка обонятельных систем позвоночных.

© Полторак О.М., 1996

ХИМИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОБОНЯНИЯ И УСИЛЕНИЯ ПЕРВИЧНЫХ ЗАПАХОВЫХ СИГНАЛОВ

О. М. ПОЛТОРАК

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

ВВЕДЕНИЕ

В жизни животных хемокоммуникация играет гораздо более важную роль, чем у человека. У позвоночных есть специализированный орган обоняния, который помогает животному ориентироваться в сложном мире, наполненном множеством молекул различного вида, несущих ту или иную жизненно важную информацию: пища, враг, особь другого пола и т.п. Обонятельная система имеет замечательную способность гораздо тоньше, чем другие органы чувств, различать заданные вещества на фоне необозримого числа других. Как химический анализатор запаховая рецепция не имеет себе равных. Сейчас установлено, что принципы восприятия запаха у различных видов животных одинаковы, хотя уровень специфической чувствительности может различаться чрезвычайно сильно. В настоящее время анализ запаховой рецепции достиг уровня, позволяющего обсуждать молекулярные механизмы процессов запахового восприятия. Это привлекает интересы химиков, биохимиков и физикохимиков. Настоящая статья посвящена не столько проблеме в целом, сколько основным моментам молекулярного механизма запаховой рецепции и использованию в этой области результатов изучения кинетики биохимических реакций.

КАК УСТРОЕН ОБОНЯТЕЛЬНЫЙ ОРГАН ПОЗВОНОЧНЫХ?

В носовой полости большинства позвоночных запаховыми рецепторами являются специализированные нервные клетки – обонятельные нейроны, которые формируют сенсорный эпителий. Эти нейроны связаны через свой аксон с центральной нервной системой. Они являются клетками нервной системы, открытыми непосредственно в окружающую среду. Ткань наружной поверхности обонятельной выстилки (так называется сенсорный эпителий) представляет собой мозаичную структуру из поддерживающих клеток, которые окружают сферические концевые утолщения обонятельных нейронов. Каждый обонятельный нейрон имеет головку,

снабженную обонятельными волосками (жгутиками), расположенными в слизи, прикрывающей снаружи обонятельную выстилку. Схематически это изображено на рис. 1. В структуре обонятельной выстилки важную роль играют специальные секреторные железы Боумена, генерирующие слизь, первой воспринимающую запаховые молекулы.

Длина обонятельных волосков нейрона составляет 16–30 мкм, диаметр у основания 0,25–0,3 мкм. Количество волосков одного нейрона колеблется у разных видов животных. Например, у собаки и белой крысы по 15–20 волосков. Общая поверхность обонятельных волосков у кролика составляет 600 см^2 при внешней поверхности обонятельного эпителия 9,3 см^2, большая часть которой образована вершинами опорных клеток (см. рис. 1). Это достаточно развитая поверхность по своей структуре напоминает гетерогенный биокаталитический реактор с адсорбированными молекулярными белками-рецепторами. Биохимические и электрофизиологические исследования показали, что белковые молекулы, непосредственно реагирующие на запаховый сигнал, располагаются главным образом на поверхности жгутиков (волосков) нейронов. Среди набора белков наружной поверхности обонятельного эпителия, как и для ряда других рецепторов [1], важную роль играют белки, обладающие фосфатазной активностью (гидролизуют фосфатные связи фосфорных эфиров) в слабощелочной среде (pH 7,5–9). Такие белки в биохимии называют щелочными фосфатазами. Это обусловлено тем, что с процессами фосфорилирования и дефосфорилирования связаны запуск и остановка каскадов биохимических реакций, к которым относится и запаховое восприятие. В результате фосфатазной реакции происходит гидролиз моноэфиров ортофосфорной кислоты по схеме

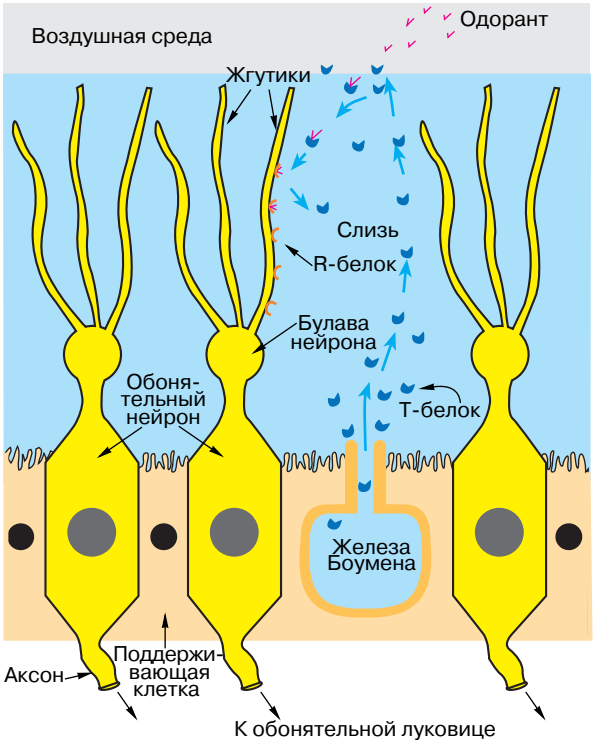

Рис. 1. Схема строения обонятельной выстилки – внешней части обонятельной системы позвоночных.

$$R{-}O{-}PO_3H_2 + H_2O \xrightarrow{\text{Фермент}} R{-}OH + H_3PO_4. \quad (1)$$

Здесь R – радикал самой различной природы. Роль классического субстрата щелочной фосфатазы в химической и биохимической кинетике играет *п*-нитрофенилфосфат – бесцветное соединение, которое в щелочной среде в присутствии каталитически активного белка дает окрашенный в желтый цвет продукт реакции – *п*-нитрофенол. Его легко идентифицировать по поглощению света при 400 нм, что используется для определения активности щелочных фосфатаз различного происхождения.

В работе [2] показано, что в сенсорном эпителии существуют два вида белков с фосфатазной активностью: растворимых, сосредоточенных главным образом в обонятельной слизи и прочно связанных (иммобилизованных) на наружной поверхности сенсорного эпителия. Последние непосредственно взаимодействуют с молекулярными рецепторами обонятельных нейронов. Источником растворимых фосфатаз является секрет желез Боумена, среди белков которого ведущую роль занимают транспортные белки (Т). Последние осуществляют перенос нерастворимых в воде одорантов (запаховых молекул). Химически состав слизи выглядит следующим образом: это ферменты – щелочная фосфатаза, эстеразы, липазы, цитохромы P450 и другие, структурные белки, кислые гликопротеиды, нейтральные и кислые мукополисахариды, пигмент, фосфатиды, ионы калия, натрия, хлора, кальция. Функция слизи – несущая среда. Ее структурированная форма полианионной природы создается кислыми гликопротеидами и обеспечивает захват молекул из газовой фазы. При этом происходит первичная дифференциация запаховых молекул.

КАК ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ РЕЦЕПЦИЯ ОДОРАНТА ИЗ ГАЗОВОЙ СРЕДЫ?

Количества биологически значимых молекул, вызывающих хеморецепторный сигнал, поразительно малы. Уровень запаховой чувствительности недостижим для химических методов анализа и лучших масс-спектрометрических исследований. Например, самка непарного шелкопряда выделяет 0,01 мг аттрактанта джиплюра. Он распространяется полосой 200 м на расстояние в несколько километров. Несколько тысяч молекул уже вызывают поведенческую реакцию [3]. У млекопитающих, как мы видели, рецепторы погружены в водный раствор –

слизь, следовательно, одорант должен сконцентрироваться в слизи, прореагировать со специфическим белком нейрона и вызвать ответ.

Растворению одоранта в слизи способствует постоянный процесс перемешивания, осуществляемый волосками нейронов, но этого мало. Из теории экстракции известно, что наиболее эффективным способом концентрирования является многоступенчатый процесс связывания с коэффициентом распределения, большим единицы. При этом очень важно уменьшение объема связывающих фаз по мере концентрирования вещества. Таким путем в трехступенчатом процессе можно достичь концентрирования вещества до 10^5–10^7 раз при коэффициенте распределения $K_i \approx 10^3$–10^2. Поэтому в слизи содержатся вещества для первичного связывания молекул. Поскольку обычные значения констант связывания (констант диссоциации) адсорбционными центрами белков составляют 10^{-4}М, участие белка в связывании одоранта оказывается достаточно эффективным

$$O + T = OT. \qquad (2)$$

Белок, растворенный в слизи, играет роль транспортного, если происходит реакция обмена одорантом между растворимым транспортным белком и связанным на мембране рецептором (R)

$$R + TO = RO + T. \qquad (3)$$

Среди биологически значимых одорантов существует множество нерастворимых в воде соединений, например андростенон. Перенос его из газовой фазы в водную среду возможен только при участии промежуточного транспортного белка. Чтобы проиллюстрировать этот механизм, приведем результаты нашего модельного эксперимента по данным работы [4].

На рис. 2 показана зависимость начальной скорости фосфатазной реакции от концентрации субстрата. Кривые *1–3* имеют различный вид и отражают свойства использованного белка-катализатора. Поскольку как рецепторы, так и транспортные белки обнаруживают фосфатазную активность в слабощелочной среде по схеме (1), вид кривых, показанных на рис. 1, был использован как тест на природу активных белков. В модельном эксперименте применяли интактную обонятельную выстилку белой мыши, тщательно отмытую от слизи и выделений желез Боумена, так что в растворе не осталось растворимых форм щелочной фосфатазы. Полученный таким образом образец ткани представлял собой своего рода гетерогенный катализатор, содержащий только щелочную фосфатазу, связанную с мембранами обонятельной выстилки. Такой катализатор, помещенный в каталитическую ячейку, активно гидролизует *n*-нитрофенилфосфат с образованием *n*-нитрофенола. Кривая *1* показывает, что повышение концентрации субстрата выше определенного значения ($S_{0,5}$) приводит к дополнительной активации фермента. Обычно принимается, что это происходит в результате конформационной перестройки рецептора под влиянием субстрата. Конформационная изомеризация – типичное явление для рецепторных белков различного типа.

Субстрат фосфатазной реакции можно отнести к аналогам одоранта, который занимает место на рецепторе. Следовало ожидать, что предъявление этой системе истинного биологически значимого одоранта мыши – андростенона должно повлиять на фосфатазную активность из-за конкуренции за адсорбционный центр рецептора. Однако ввести андростенон непосредственно в реакционную среду невозможно из-за нерастворимости последнего в воде. Этого можно достичь лишь с помощью транспортного белка. В качестве такого транспортного белка был выбран очищенный препарат – щелочная фосфатаза из слизистой кишечника.

Андростенон растворили в минеральном масле, затем смешали его с водным раствором щелочной фосфатазы и поместили в делительную воронку. На поверхности раздела масло–вода стал возможен контакт модельного транспортного белка (щелочной фосфатазы) с андростеноном и в водной фазе может появиться комплекс TA. Это удалось проверить экспериментально – по свойствам белка как катализатора. Раствор андростенона в масле отделили, а буферный раствор, содержащий растворимую

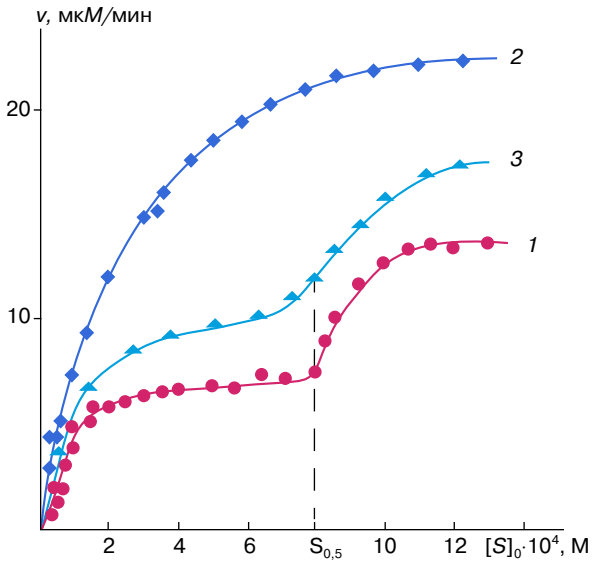

Рис. 2. Зависимость скорости фосфатазной реакции в присутствии обонятельного рецептора белой мыши от начальной концентрации *n*-нитрофенилфосфата в бикарбонатном буфере pH 8,3: *1* – контроль; *2* – обонятельный рецептор (R) связан с андростеноном (A) в комплекс RA; *3* – обонятельные рецепторы частично освобождены от андростенона путем обработки их модельным транспортным белком – растворимой щелочной фосфатазой по данным [6].

форму андростенона в виде комплекса ТА, поместили в реакционный сосуд и снова провели реакцию гидролиза *n*-нитрофенилфосфата на том же гетерогенном образце. Изменение вида кривой *2* по сравнению с *1* показало, что при этом произошла реакция обмена ТА с рецепторами, иммобилизованными на поверхности обонятельной выстилки, по механизму (3), но здесь роль одоранта О сыграл андростенон (А). Связывание андростенона с рецепторами привело к повышению фосфатазной активности белка.

Кривая *3* на рис. 2 описывает свойства системы после проведения обратного процесса – удаления андростенона из активных центров рецепторов обонятельной выстилки мыши с помощью того же транспортного белка. Для этого гетерогенный катализатор на основе обонятельной выстилки поместили в водный раствор щелочной фосфатазы и оставили при 4°С на сутки. При этом фосфатазная активность уменьшилась, и на кривой появилась точка перегиба, характерная для свободного рецептора. Таким образом, кинетические исследования помогли установить наличие транспортных процессов при запаховой рецепции и возможность переноса на рецептор водонерастворимых субстратов через водную среду слизи.

После появления ответа на запаховое воздействие рецепторные белки должны быть очищены для последующей работы. В удалении молекул, заполняющих белки-рецепторы, принимают участие также ферменты, такие, как цитохром Р450 2G1, который содержится в обонятельной слизи у млекопитающих. Цитохром Р450 катализирует реакции окисления молекулярным кислородом, при которых органический субстрат RH гидроксилируется до RH–OH, что повышает его растворимость в слизи. Фактически цитохром Р450 – это целое семейство похожих белков. В настоящее время известны несколько сот членов этого семейства. Широкая субстратная специфичность и относительно высокая каталитическая эффективность цитохрома Р450 2G1 в стероидном метаболизме предполагают участие этого фермента в обонятельном процессе на стадии очистки рецепторов от прореагировавших и нерастворимых в воде неполярных соединений. Работа желез Боумена также контролируется адсорбцией одоранта в их устьицах. Пока обонятельный сигнал усиливается молекулярными механизмами внутри обонятельного волоска, порция обонятельной слизи, поступившей из желез Боумена, освобождает рецепторы от прореагировавших молекул как ферментативным путем с помощью представителей семейства цитохрома Р450, так и с помощью транспортных белков, удаляющих их вместе со слизью в виде комплекса ТО.

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ЗАПАХОВОГО ВОСПРИЯТИЯ

В начале 50-х годов Эрл Сёзерленд на примере адреналина, стимулирующего образование глюкозы из гликогена, расшифровал принципы действия адреналинового рецептора, который оказался общим для широкого круга рецепторов. Уже в наше время – в 90-е годы – показано, что запаховая рецепция осуществляется совершенно аналогично вплоть до деталей однотипного строения белков-рецепторов. Поэтому многие вопросы механизма проще обсуждать на примере лучше изученного адреналинового рецептора.

Первичные рецепторные белки – это специально устроенные весьма сложные молекулы, связывание которых со своими субстратами вызывает в них достаточно большие структурные изменения, вслед за которыми начинается каскад каталитических (ферментативных) реакций. Для запахового рецептора это завершается нервным импульсом – электрическим сигналом для мозга. Рецепторные белки делятся на два класса: глобулярные и мембранные. Адреналиновый и запаховый рецепторы относятся ко второму типу – они входят в состав специализированных биомембран. Запаховые рецепторы расположены в жгутиках нервных клеток – нейронов. Сами биомембраны представляют собой бимолекулярные липидные слои, взаимодействующие с различными белками. Если молекула белка пронизывает мембрану насквозь, белок называют интегральным. Если белок расположен на одной стороне липидного бислоя, его называют периферическим. Адреналиновый и запаховый рецепторы используют в работе оба типа белков: интегральный белок – первичный центр связывания молекулы-стимула на внешней поверхности биомембраны – и периферический G-белок (комплекс из трех белков: G_α, G_β, G_γ) на внутренней стороне мембраны. С помощью G-белков внутри клетки начинаются химические процессы ответа на внешний физический акт адсорбции молекулы-стимула на внешней части интегрального белка.

На рис. 3 схематически показан механизм действия андреналинового рецептора. Согласно последним данным [5], строение запахового рецептора совершенно аналогично. Появление ответа связано с последовательным протеканием следующих процессов. Сначала молекула-стимул на внешней стороне мембраны связывается с интегральным белком и вызывает в нем структурный переход – изменение конформации всей молекулы, и в том числе той ее части, которая на внутренней стороне мембраны контактирует с G-белком. Интегральный белок переходит из состояния I ("выключено") в состояние II ("включено")

$$I_I \xrightarrow{\text{Стимул}} I_{II}. \qquad (4)$$

Эти состояния рецептора показаны на рис. 3, *а* и *б*.

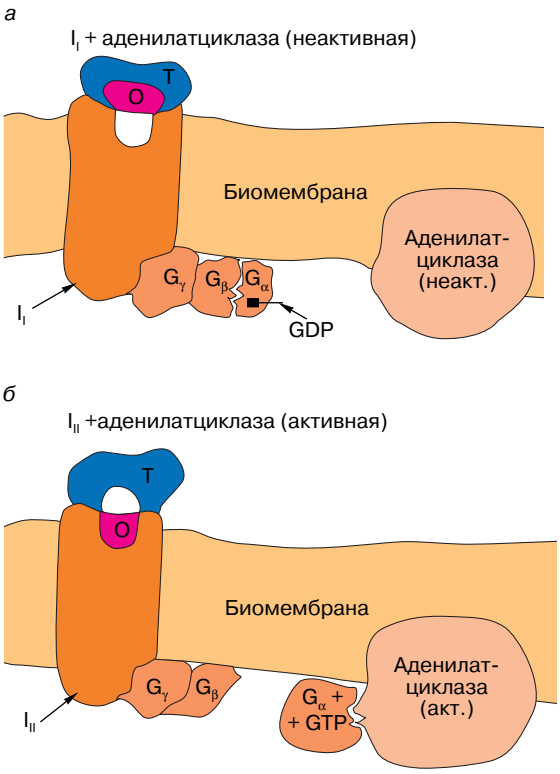

Рис. 3. Схема строения адреналинового и запахового рецепторов: *а* – состояние “выключено”. Рецептор свободен от одоранта, находящегося в комплексе ТО. G-белок представляет собой единый комплекс $G_\alpha G_\beta G_\gamma$, в котором G_α-глобула связывает GDP. Аденилатциклаза на биомембране неактивна, *б* – состояние “включено”. Рецептор связан с одорантом, перешедшим от транспортного белка. Это привело к замене GDP на GTP в белке G_α. После этого белок G_α(GTP) отделился от G-комплекса и образовал комплекс с аденилатциклазой. В результате контакта с G_α-белком аденилатциклаза перешла в каталитически активное состояние.

Реально акты включения и выключения начинаются с изменения свойств контакта белков I-G_γ. Встроенные в мембрану белковые комплексы I_IG и I_{II}G обладают различным строением межбелковых контактов в комплексе из трех G-белков, что отражается на их способности к диссоциации. При этом белок G_α связан либо с гуанозиндифосфатом (GDP), либо гуанозинтрифосфатом (GTP): I_IG связывает GDP на G_α-глобуле комплекса $G_\alpha G_\beta G_\gamma$, I_{II}G связывает GTP на G_α-глобуле, которая в результате замены GDP на GTP отделяется от комплекса G-белков. Поэтому связывание молекулы-стимула белковой молекулой-рецептором I внешней поверхности мембраны приводит к замене GDP на GTP в G_α-белке на внутренней стороне мембраны и диссоциации этого G-комплекса

$$G_\alpha G_\beta G_\gamma(\mathrm{GDP}) \xrightarrow{\mathrm{GDP} \to \mathrm{GTP}} G_\gamma G_\beta + G_\alpha(\mathrm{GTP}). \quad (5)$$

Белок G_α отделяется и “плывет” – смещается в плоскости мембраны к соседнему белку, до этого неактивной форме фермента аденилатциклазы. Это драматический момент процесса, поскольку G_α-молекула белка активирует фермент аденилатциклазу. Благодаря этому в ответ на адсорбцию одной молекулы на белке-рецепторе внутри клетки начинает протекать каталитическая реакция, итогом которой является образование множества молекул циклического 3',5'-аденозинмонофосфата или, проще, с-AMP. Молекулы с-AMP, в свою очередь, активируют другой фермент – протеинкиназу. Процесс эффективен потому, что появление с-AMP вызывает лавину реакций фосфорилирования с помощью большого числа молекул фермента протеинкиназы. Это и есть механизм мощнейшего усиления сигнала, приводящий к рекордной чувствительности рецепторов как анализаторов молекул. Протеинкиназа, фосфорилируя определенные клеточные белки, вызывает при запаховой реакции открытие канальцев проводимости для ионов, и как результат возникает нервный электрический импульс, передаваемый аксоном.

Конечно, клетка имеет механизмы отрицательной обратной связи – остановки потока реакций фосфорилирования. Эту функцию выполняют ферменты гидролиза с-AMP до 5'-аденозинфосфата (AMP) и др.

Поэтому процесс связывания молекулы-стимула на рецепторе приводит лишь к импульсному возрастанию концентрации с-AMP и его последующему “затуханию”. Именно открытие роли с-AMP как важного промежуточного продукта процесса рецепции, его “вестника” – мессенджера (это слово по-английски означает связной, разносчик, но в русской литературе используется без перевода), в ответ на некоторый стимул рецептора явилось одним из важнейших итогов работы Эрла Сёзерленда.

Сейчас установлено, что интегральный белок, изображенный на рис. 3, образован такой последовательностью аминокислот, которая содержит семь гидрофобных регионов от 20 до 28 остатков в каждом. Эти полипептидные участки, свернутые в α-спираль, образуют микротрубочки. Таким образом, интересующий нас рецепторный интегральный белок представляет собой как бы пачку из семи микротрубочек, пересекающих биомембрану. Толщина липидного бислоя в мембране составляет 3 нм, а длина одного остатка в α-спирали равна 0,15 нм. Пептидные участки в 20–28 остатков на α-спиральном участке белковой молекулы имеют как раз достаточную длину, чтобы пересечь двойной липидный слой биомембраны.

Такая структура интегральных белков характерна для рецепторов опсина в сетчатке глаза, нейромедиаторов серотонина, эпинефрина (адреналина), гистамина и запаховых веществ [5–7]. Интегральные белки рецепторов образуют комплексы с белками и в

действительности активируют две разные ферментативные системы:

рецептор – G-*белки* – *аденилатциклаза* (триада I),

рецептор – G-*белки* – *фосфолипаза С* (триада II).

Со стороны внешней среды белок-рецептор представляет собой розетку, построенную однотипно для разных рецепторных систем. Последние данные позволили установить, как устроена эта розетка при рецепции одорантов. На рис. 4 [5] представлена схема взаимодействия между запаховым лигандом лиралом, пятью гидрофобными доменами обонятельного рецептора крысы (OR5) и компьютерной трехмерной моделью интегрального белка [6]. Использование компьютерных моделей белка связано с тем, что для них пока невозможно получить рентгеноструктурные данные. Эти белки невозможно отделить от мембран, не разрушив их третичную структуру. Согласно этим данным, обонятельный рецептор образован семью гидрофобными доменами мембранного белка. Лигандсвязывающие аминокислотные остатки формируют "карман", расположенный по крайней мере на расстоянии 12 Å от поверхности клетки. Он похож на связывающий карман рецептора адреналина и связывающие карманы других мембранных суперкомплексов, также содержащих по семь гидрофобных спиральных доменов внутри двойного липидного слоя биомембран.

В литературе отмечается важная роль остатка гистидина (His 159) в дискриминации запаховых молекул. Он может играть роль каталитической группы, осуществляющей гидролиз фосфоэфирной связи *п*-нитрофенилфосфата в фосфатазной реакции. На рис. 4, *б* показано, что *п*-нитрофенилфосфат является в некотором смысле аналогом одоранта. В результате его адсорбции в кармане рецептора атакуемая связь будет находиться как раз в ближайшем положении к гистидину, который в реакции гидролиза при участии молекулы воды может играть роль каталитической группы.

В биомембране обонятельного волоска представлены обе триады мембранных интегральных белков, представляющих собой нековалентно связанные рецепторы, G-белки и ферменты, генерирующие свои мессенджеры, которые запускают внутриклеточный каскад реакций фосфорилирования белков при участии протеинкиназ. Число известных протеинкиназ росло стремительно с тех пор, как они были открыты Кребсом и Фишером в 1959 году. Таким образом, фосфорилирование белков протеинкиназами и дефосфорилирование их многочисленными клеточными ферментами гидролиза – фосфатазами оказалось универсальным механизмом мгновенного ответа клетки на внешнее воздействие. В результате фосфорилирования мембранных белков открываются каналы проводимости катионов, и как следствие мгновенно меняется поверхностный потенциал клетки, в результате чего возникает вместо потенциала покоя потенциал действия. Он передается по аксону в обонятельную луковицу, где и происходит отбор биологически значимых сигналов от обонятельного "шума", а затем путь сигнала ведет в мозг и вызывает поведенческий ответ животного.

На основании изложенного становится понятно, почему процессы ферментативного переноса фосфорильной группы играют такую важную роль в явлениях рецепции. В связи с этим автор и его сотрудники изучали фосфатазную активность различных белков, связанных с явлениями рецепции. Методами биокинетики удалось показать, что в обонятельной рецепции участвуют две формы белков с фосфатазной активностью: растворимые и иммобилизованные на биомембранах рецепторов. Растворимые формы рецепторных фосфатаз чувствительны к наличию в среде ионов магния, а иммобилизованные нет. Это дает возможность дискриминировать обе формы.

Показано, что в ответ на запаховую стимуляцию происходит интенсивная элюция в раствор щелочной фосфатазы из обонятельной выстилки крысы. Скорее всего, эти фосфатазы выделяются железами Боумена в ответ на запаховую стимуляцию выстилки.

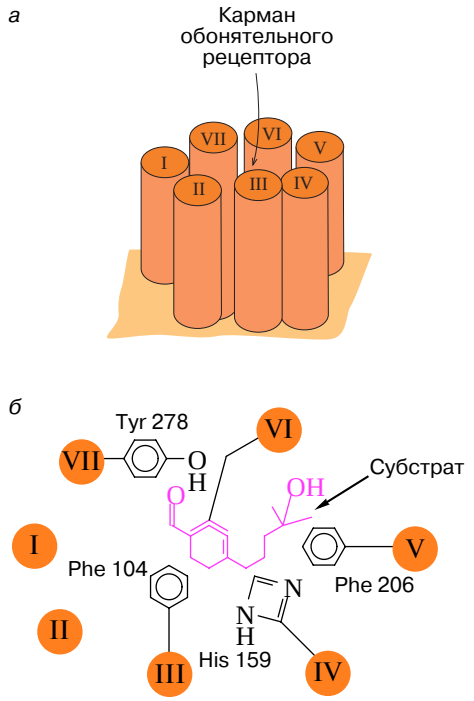

Рис. 4. Схема строения рецептора одорантов, представляющего собой комплекс семи трансмембранных доменов (7TD), которые формируют карман для молекул одоранта, удерживаемых аминокислотными лигандсвязывающими остатками на глубине 12 Å от наружной поверхности мембраны: *а* – поперечное сечение семидоменной структуры; *б* – схема взаимодействия одорант (лирал) – рецептор (вид сверху).

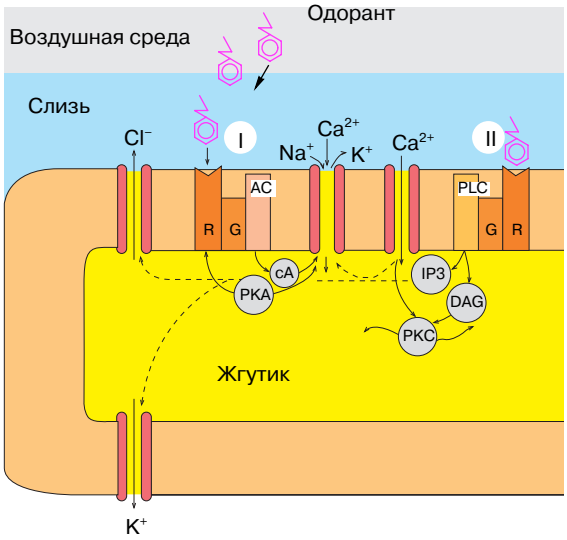

Рис. 5. Схематическая диаграмма строения обонятельного жгутика, поясняющая два химических механизма усиления запахового сигнала внутри обонятельного волоска: I – мембранный интегральный комплекс – рецептор (R) + GTP-связывающий белок (G) + аденилатциклаза (AC); II – мембранный интегральный комплекс – рецептор (R) + + GTP-связывающий белок + фосфолипаза С.

Такое явление – выброс в раствор щелочной фосфатазы в ответ на запаховую стимуляцию одного образца обонятельной выстилки – удалось наблюдать до двадцати раз благодаря высокой чувствительности каталитических методов, регистрирующих микрограммовые количества фермента в растворе. Вместе с тем хорошо отмытая ткань обонятельной выстилки крысы также обнаруживает фосфатазную активность. Однако каталитическая активность этих форм белков не зависит от присутствия в растворе ионов магния и обладает способностью к конформационному изменению под влиянием субстрата. Это говорит о двух различных формах белков с фосфатазной активностью.

И наконец, установленная независимо аналогия и даже общность биохимических механизмов действия различных рецепторных систем заставляют проверить фосфатазную активность других рецепторных систем. И она была найдена! Даже опиоидные mu-рецепторы, которые относятся к глобулярным белкам средней молекулярной массы (около 60000 дальтон), также оказались обладающими фосфатазной активностью. Таким образом, участие фосфатаз в различных рецепторах оказалось тесно связанным не только с их каталитической активностью, но и со способностью адсорбционных центров этих белков связывать разнообразные лиганды-одоранты. Это и было проиллюстрировано в предыдущем разделе на примере переноса андростенона, при котором щелочная фосфатаза из кишечника тюленя выполняла транспортную, а не каталитическую функцию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Полторак О.М.*, *Чухрай Е.С.*, *Веселова М.Н.* О полифункциональности щелочных фосфатаз // Журн. физ. химии. 1991. Т. 65. С. 1153–1178.

2. *Чухрай Е.С.*, *Полторак О.М.*, *Кунаев Ф.Д. и др.* Каталитические механизмы обонятельной функции // Вестн. МГУ. Сер. 2. Химия. 1988. Т. 29. С. 331–342.

3. *Вилли Л.*, *Детье В.* // Биология. М., 1975. С. 560–561.

4. *Чухрай Е.С.*, *Полторак О.М.*, *Атякшева Л.Ф. и др.* Растворимая щелочная фосфатаза как транспортный белок гидрофобных одорантов // Журн. физ. химии. 1995. Т. 69. С. 336–339.

5. *Shepherd G.M.* Discrimination of Molecular Signals by Olfactory Receptor Neuron // Neuron. 1994. V. 13. P. 271–290.

6. *Raming K.*, *Krieger J.*, *Stotmann J. et al.* Cloning and Expression of Ligand-receptor Interactions in the OR5 Olfactory Receptor // Nature. 1993. V. 367. P. 353–356.

7. *Singer M.S.*, *Shepherd G.M.* Molecular Modeling Interactions in the OR5 Olfactory Receptor // Neuroreport. 1994. V. 5. P. 1297–1300.

* * *

Олесь Михайлович Полторак, доктор химических наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации. Автор пяти монографий, учебников и учебных пособий и около 300 научных работ. Область научных интересов: кинетика и механизмы ферментативных реакций.