

# РЕЦЕНЗІЇ

## РЕЦЕНЗІЯ НА МОНОГРАФІЮ ВОЛОДИМИРА ВАСИЛЬОВИЧА МАНЬКА «СИСТЕМИ ТРАНСПОРТУВАННЯ $\text{Ca}^{2+}$ У СЕКРЕТОРНИХ КЛІТИНАХ ЕКЗОКРИННИХ ЗАЛОЗ»

Львівський національний університет імені Івана Франка, 2011 р.

Зміни внутрішньоклітинної концентрації катіонів кальцію лежать в основі фізіологічних феноменів організму – руху, збудливості, секреції. Сьогодні не викликає сумнівів, що  $\text{Ca}^{2+}$  належить першочергова роль у передачі внутрішньоклітинних сигналів, процесах електромеханічного спряження в м'язах, синаптичній передачі, активації певних ензимів, контролі міжклітинної взаємодії, комплексоутворенні антиген–антитіло, зсіданні крові тощо. У секреторних клітинах катіони кальцію регулюють процеси екзо- та ендоцитозу, синтезу, енергетичного забезпечення, транскрипції і трансляції генетичної інформації. Отже, надійна ідентифікація енергозалежних та енергонезалежних  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортувальних систем в цих клітинах з подальшим дослідженням їхніх кінетичних, каталітичних і енергетичних властивостей, особливостей регуляції та функціональної ролі є актуальним завданням. Важливим є також з'ясування загальних принципів, які покладено в основу узгоджених ефектів, спрямованих на підтримання кальцієвого гомеостазу в секреторних клітинах із врахуванням складної системи прямих і зворотних зв'язків між окремими  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортувальними системами та в межах кожної з них. Сучасний етап вивчення цих процесів включає в себе уявлення щодо складної часової і просторової характеристики  $\text{Ca}^{2+}$ -сигналіngu та чіткої компартменталізації цього катіона. Саме з цих позицій у представленій монографії вирішується проблема функціонування  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортувальних систем у секреторних клітинах слинних залоз личинки дзвінця мохнатовусого (*Chironomus plumosus* L.). В. В. Манько є визнаним спеціалістом у галузі систем транспортування кальцію в секреторних клітинах екзокринних залоз, оскільки на секреторних клітинах слинних залоз *Chironomus plumosus* L. протягом понад 20 років на кафедрі фізіології людини і тварин Львівського національного університету імені Івана Франка він вивчав цей процес, а результати досліджень було підсумовано в

його докторській дисертації. Передмову до монографії написав член-кореспондент НАН України професор С. О. Костерін. У зв'язку із важливістю представленого в книзі експериментального матеріалу та високим ступенем його теоретичного узагальнення вважаємо за доцільне провести короткий аналіз основних розділів роботи.

У розділі 1 подано вичерпну характеристику секреторних клітин травних залоз у зв'язку з їхньою функціональною активністю. Автор акцентував увагу на  $\text{Ca}^{2+}$ -залежності процесу секреції травних ензимів, зокрема її завершального етапу – екзоцитозу секреторних гранул. У цьому самому розділі узагальнено класичні і сучасні відомості стосовно електрофізіологічних особливостей секреторних клітин. Зокрема, відмічено факт відсутності в них потенціалу дії, натомість у відповідь на первинні месенджери генеруються тривалі секреторні потенціали, які мають вторинний характер по відношенню до змін цитозольного  $\text{Ca}^{2+}$ .

Розділ 2 присвячений детальному аналізу сучасного стану досліджень у галузі  $\text{Ca}^{2+}$ -сигналізації секреторних клітин ссавців. У цьому розділі описано  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортувальні системи плазматичної мембрани, зокрема потенціал-, рецептор- та депокеровані  $\text{Ca}^{2+}$ -канали,  $\text{Ca}^{2+}$ -помпу та  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмінник. Значну увагу приділено також властивостям внутрішньоклітинних  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортувальних систем, у тому числі ендоплазматичного ретикулула (ІФЗ- та ріанодинчутливих  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів,  $\text{Ca}^{2+}$ -помпи) та мітохондрій. Наведено дані щодо наявності шляхів переносу катіонів кальцію в мембрані секреторних гранул та ядерній оболонці. Аналіз відповідних структур плазматичної та внутрішньоклітинної мембран закінчується висвітленням сучасних уявлень щодо часово-просторових характеристик  $\text{Ca}^{2+}$ -сигналу, що відіграє неабияку роль у функціонуванні полярних секреторних клітин. Підсумовуючі дані, наведені в розділі 2, автор робить висновок про недоцільність автома-

тичного перенесення експериментальних даних, одержаних із застосуванням секреторних клітин ссавців, на малоклітинні секреторні залози двокрилих комах.

На підтвердження цієї думки в розділі 3 В. В. Манько наводить конкретні результати досліджень деяких особливостей  $\text{Ca}^{2+}$ -сигналіngu в слинних залозах м'ясної мухи, а також личинки плодової мушки, здійснених з його участю.

У розділі 4 автор детально описує власний об'єкт дослідження – секреторні клітини слинної залози личинки *Chironomus plumosus* L., які є зручними для проведення досліджень завдяки великим розмірам. У цьому розділі він подає також характеристику основних методів, застосованих у роботі, зокрема методу фіксації потенціалу в умовах внутрішньоклітинної перфузії, реєстрації вмісту сумарного  $\text{Ca}^{2+}$  у тканині із арсеназо III або депонованого катіона з тетрацикліном, а також наводить умови пермеабілізації клітин та основні кінетичні підходи, використані з метою інтерпретації одержаних результатів. Описані методи є розповсюдженими і достатньою мірою апробованими.

На першому етапі особистих досліджень, результати яких детально викладено в розділі 5, В. В. Манько зі співавторами ідентифікував основні системи транспортування  $\text{Ca}^{2+}$  у досліджуваному об'єкті. У процесі експериментальної роботи було використано широкий спектр речовин-модуляторів іонотранспортувальних систем і інгібіторів із високою селективністю та афінністю. На рівні плазматичної мембрани вдалося показати наявність потенціалкерованих  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів,  $\text{Ca}^{2+}$ -помпи та  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмінника. В ендоплазматичному ретикулумі доведено існування каналів, чутливих до ІФ3 та ріанодину, а також  $\text{Ca}^{2+}$ -помпи. Ідентифікований також  $\text{Ca}^{2+}$ -уніпортер мітохондрій. Наявність пуринорецепторів на поверхні секреторних клітин дала можливість автору висунути припущення стосовно ролі АТР як первинного месенджера. Грунтуючись на цих результатах, В. В. Манько продовжив дослідження у напрямі з'ясування кінетичних і каталітичних особливостей  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортувальних систем, а також їхньої чутливості до речовин-модуляторів.

Зокрема, в розділі 6 автор всебічно аналізує властивості  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмінника і експериментально доводить його низьку специфічність як до двовалентних, так і до одновалентних катіонів, чутливість до ве-

личини рН поза- та внутрішньоклітинного середовища, важливість у функціонуванні обмінника тіольних залишків тощо. Суттєвим є факт зв'язку активаторної дії іонів кадмію та інгібіторної дії іонів лантану на антипортер з ефективністю їх взаємодії із різними лігандами. Отже, атака досліджуваних катіонів перехідних металів відбувається на різні сайти молекули обмінника. Неабияке значення для розуміння роботи  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -антипортеру є наведення доказів його регуляції цитозольним кальцієм. Вивчення особливостей окремих катіонотранспортувальних систем природно спонукає до ідеї про взаємоузгодженість їх функціонування.

В розділі 7 наведено експериментальні докази взаємозв'язку між роботою  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТР-ази,  $\text{Ca}^{2+}$ -помпи та  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмінника. Зокрема, використання інгібіторів перших двох транспортних систем модулює роботу антипортеру. Доведено також взаємоузгоджене функціонування ІФ3- та ріанодинчутливих  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів ендоплазматичного ретикулума. Дуже важливим, на нашу думку, є встановлення зв'язку між акумуляцією  $\text{Ca}^{2+}$  мітохондріями та його вивільненням із ретикулума.

На основі власних експериментальних результатів і аналізу даних літератури В. В. Маньком сформовано оригінальну концепцію  $\text{Ca}^{2+}$ -функціональних одиниць з такими властивостями і функціями, які неможливо пояснити, виходячи із характеристик їхніх складових частин. До такої функціональної одиниці входять системи пасивного і активного транспортування  $\text{Ca}^{2+}$  та мембранні структури, які забезпечують компартменталізацію катіона.  $\text{Ca}^{2+}$ -функціональну одиницю плазматичної мембрани утворюють  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обмінник,  $\text{Ca}^{2+}$ -помпа та потенціалкеровані  $\text{Ca}^{2+}$ -канали. До складу відповідної структури ендоплазматичного ретикулума належить  $\text{Ca}^{2+}$ -помпа, ІФ3- та ріанодинчутливі  $\text{Ca}^{2+}$ -канали. Окрім того, чітко простежується функціональний взаємозв'язок між мітохондріями та ретикулумом. Існуванням  $\text{Ca}^{2+}$ -функціональних одиниць пояснюється динамічність, неадитивність, самоампліфікація та наявність численних прямих позитивних і зворотних негативних зв'язків у процесі  $\text{Ca}^{2+}$ -сигналіngu. Головними чинниками, які забезпечують ці позитивні або негативні зв'язки, а відтак і самоорганізацію  $\text{Ca}^{2+}$ -функціональної одиниці, слугують власне катіони  $\text{Ca}^{2+}$ . Взаємоузгодженість у роботі компонентів окремої  $\text{Ca}^{2+}$ -функціональної одиниці, на думку автора, може бути забезпечена також

кальмодуліном, циклічними нуклеотидами та оксидом азоту.

Розділ 8 присвячено проблемі регуляторного впливу зазначених сполук на мембранні системи, які керують  $\text{Ca}^{2+}$ -сигналігом. Установлено позитивну регуляцію основних  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортувальних систем з боку кальмодуліну, причому передбачається, що активація цих систем зміщена у часі, що забезпечує максимальну енергетичну і функціональну доцільність (принцип «зміщених фаз»). Системи транспортування  $\text{Ca}^{2+}$  також неодноспрямовано і концентраційнозалежно модулюються циклічними нуклеотидами та оксидом азоту.

Суттєвим надбанням монографії, з точки зору систематизації існуючих у науковій літературі уявлень щодо просторової організації  $\text{Ca}^{2+}$ -сигналігу в різних клітинах та експериментальних результатів автора, є створення концепції  $\text{Ca}^{2+}$ -домену. В. В. Манько виділяє в секреторних клітинах залоз личинки дзвінця принаймні три  $\text{Ca}^{2+}$ -домена, зокрема базальний, апікальний і ядерний, які виявляють специфіку взаємодії між складовими катіонтранспортувальними системами, а також чіткі функціональні особливості ендоцитозу, екзоцитозу та регуляції транскрипційної активності відповідно.

Таким чином, у монографії професора В. В. Манька викладено значний експери-

ментальний матеріал стосовно ідентифікації, вивчення властивостей, фармакочутливості та можливостей регуляції основних  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортувальних систем секреторних клітин слинних залоз личинки дзвінця. Основну увагу приділено взаємоузгодженій роботі цих систем, наслідком чого є висунення ідеї про існування окремих  $\text{Ca}^{2+}$ -функціональних одиниць у клітині та наявність функціонально дискретних  $\text{Ca}^{2+}$ -доменів. Безумовним теоретико-біологічним надбанням роботи є розгляд  $\text{Ca}^{2+}$ -транспортувальних систем з огляду їхньої динамічності, неадитивності, кооперативності та нелінійності, а самої клітини як істотно нерівноважної системи. У практичному плані монографія формує дослідницьку парадигму в області вивчення  $\text{Ca}^{2+}$ -сигналізації секреторних клітин у зв'язку з їхньою функціональною активністю.

Слід також відзначити високий рівень поданого в монографії ілюстративного матеріалу, а також ґрунтовну роботу автора з джерелами літератури, зокрема, список літератури включає біля 600 публікацій.

Безумовно, монографія В. В. Манька буде корисна насамперед молекулярним фізіологам, біофізікам, біохімікам та молекулярним біологам, які працюють у галузі  $\text{Ca}^{2+}$ -сигналігу, а також студентам-магістрам, котрі вивчають курс «Електрофізіологія секреторних клітин».

*Професор, д.б.н. М. Д. Курський,  
Ст. наук. співр., к.б.н. Ю. В. Данилович*