

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ЭТИМИЗОЛ: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРЫЙ ПРЕПАРАТ

Б. А. Рейхардт, Н. С. Сапронов¹

Этимизол, 1-этил, 4,5 ди(N-метилкарбамаил)имидазол, относится к нейропротекторам смешанного типа действия. Молекулярной мишенью этимизола является многофункциональная протеинкиназа СК2. За последние годы усилиями многих лабораторий получены данные о сигнальных функциях и белках-мишенях СК2. В обзоре дан очерк изучения механизмов действия этимизола, как стимулятора памяти и обсуждаются другие фармакологические эффекты этимизола в свете новых данных.

Кофеин является известным природным психостимулятором. В начале XX века И. П. Павлов использовал стимулирующие и угнетающие ЦНС средства, такие как кофеин, камфора, кокаин, бромиды для дестабилизации механизмов условнорефлекторной деятельности (формирования экспериментальных неврозов). Еще тогда И. П. Павлов высоко ценил перспективы фармакологического подхода для изучения основ ВНД.

С середины 50-х годов, основным направлением работы отдела фармакологии ИЭМ стал синтез новых нейроактивных веществ на основе известных природных метаболитов. В основе разработок лежали идеи С. В. Аничкова о направленном синтезе веществ, близких по химической структуре к природным биологически активным соединениям (аденозин, ксантины и т.д.) [1]. В химической лаборатории отдела под руководством Н. В. Хромова-Борисова была создана группа препаратов, получивших название “антифеины” [9]. В отличие от кофеина, антифеины обладали седативным действием на высшие отделы мозга. В клиническую практику вошел препарат этимизол, 1-этил,4,5ди(N-метилкарбамаил)имидазол, благодаря способности угнетать кору большого мозга, стимулировать дыхательный центр и надпочечники (рис. 1).

К середине 80-х гг. накопились данные о биохимических эффектах этимизола. Оказалось, что этимизол стимулирует энергетический метаболизм клетки и синтез ДНК, РНК и белка [15, 16]. К тому времени многочисленными работами было показано, что синтез информационных макромолекул составляет нейрохимическую основу обучения и долговременной памяти [2, 36, 39, 44, 49]. В свете новых представлений стимуляторы синтеза макромолекул стали рассматриваться как потенциальные “memory enhancers” [22, 43]. Последнее обстоятельство инициировало поиск такого рода эффектов у этимизола. Существенным препятствием было то, что “терапевтические” дозы этимизола (10 – 20 мг/кг) нарушали обучение у крыс. Однако находки вскоре появились. В 1976 г. В. А. Крауз показал,

что малые дозы этимизола улучшают обучение у собак [17, 18]. Позднее Г. Ю. Борисовой было показано, что этимизол лучше всего стимулирует долговременную память у крыс при однократном введении в дозах 1,5 – 3 мг/кг непосредственно после обучения [7, 8]. Благодаря позитивному эффекту на консолидацию долговременной памяти в ряде моделей этимизол получил определение “неспецифический коннектор” [10]. Это свойство этимизола нашло применение для формирования артифициальных стабильных функциональных связей (АСФС-II). Этимизол оказался единственным препаратом, который облегчал формирование АСФС у человека [34]. Оказалось, что этимизол облегчает и иммунологическую память, усиливая и пролонгируя иммунный ответ у мышей [4, 24]. Более того, среди ближайших структурных аналогов этимизола были выявлены вещества с негативным влиянием на долговременную память [7]. В результате была сформирована группа фармакологических зондов, включающих позитивные и негативные регуляторы долговременной памяти. Близкая химическая структура и другие фармакологические свойства позволяли предположить, что этимизол и его аналоги противоположным образом действуют на одно и то же метаболическое звено, критическое для долговременной памяти [25, 26, 31]. Так началась вторая жизнь этимизола, как стимулятора памяти и фармакологического зонда. Можно сказать, что этимизол воплотил надежды двух ученых ИЭМ — идеи И. П. Павлова о перспективах фармакологических зондов для изучения высших функций мозга и С. В. Аничкова об использовании кофеина в качестве прототипа для создания сильнодействующих психоаналептиков.

Первоначально этимизол был отнесен к соединениям с элементами ноотропного действия [23]. Широкий спектр центральных эффектов этимизола (антиамнестических, антигипоксических, нейропротекторных, ноотропных) значительно затруднил его классификацию в ряду лекарственных средств. Детальный анализ природы ноотропной активности этимизола был проведен П. Д. Шабановым [37]. В современных классификациях этимизол относят к нейропротекторам сме-

¹ Отдел нейрофармакологии им С. В. Аничкова НИИ экспериментальной медицины РАМН, С-Петербург, 197376, ул. акад. Павлова, 12.

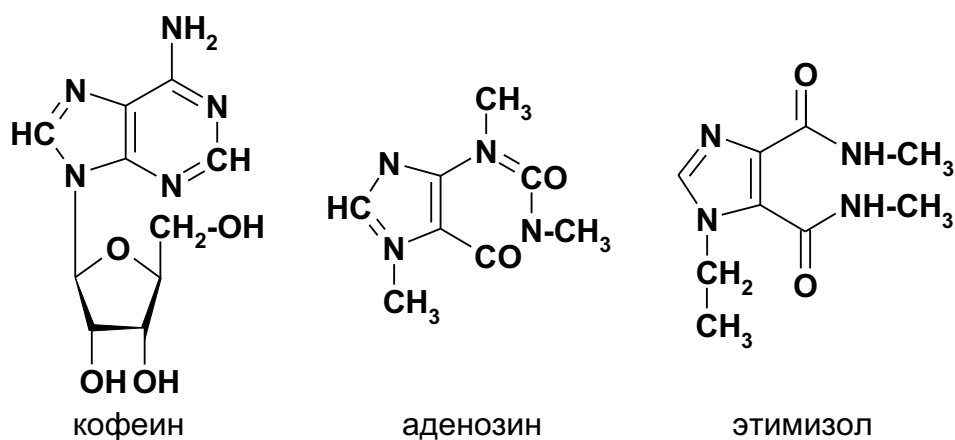


Рис. 1. Структура кофеина, аденозина и этимизола.

шанного типа, куда входят антигипоксанта, оротовая кислота и адаптогены [14].

В последние годы получили распространение технологии управления функцией памяти, такие как биоадаптивная обратная связь и электростимуляция структур мозга. Использование фармакологических соединений мнемотропного действия могло бы существенно дополнить возможности этих методов. Представляется целесообразным выделить особую группу соединений, например, “коннекторов” и “дисконнекторов”, с выраженным “в одной пробе” и четко охарактеризованным действием на процесс формирования памяти. Учитывая опыт применения этимизола в инструментальном обучении у животных, формировании АСФС у человека и аверсивных реакций у больных алкоголизмом — его можно отнести к позитивным “коннекторам”.

СК2 — молекулярная мишень этимизола

Несмотря на то, что за 25 лет клинического применения системные эффекты этимизола на уровне организма и отдельных структур мозга, электрофизиологические характеристики, нейрохимические корреляты действия, такие как уровень катехоламинов, ионные токи, состояние энергетического обмена и белкового синтеза, влияние на ПОЛ и т.п., были детально описаны [9, 10, 13, 15, 16, 37]; к началу 90-х годов причинно-следственный характер этих изменений не был установлен.

В то же время не вызывало сомнений, что позитивное влияние этимизола на долговременную память связано именно со стимуляцией транскрипции в нейрональных ядрах, поскольку: (1) этот эффект наблюдался при введении этимизола непосредственно после обучения, т.е. в тот временной интервал, для которого характерно усиление синтеза РНК и белка; (2) *in vivo* этимизол стимулировал синтез РНК, в то время как (3) ближайший структурный аналог этимизола 1-аллил,4,5ди(N-метилкарбамаил)имидазол нарушал сохранение условных рефлексов и ингибировал синтез

РНК. Поэтому первоочередной задачей было установить — каким образом этимизол стимулирует транскрипцию?

К настоящему времени выделяют два пути индукции генов при действии биологически активных веществ и фармакологических агентов. В первом случае цепочка мембранный рецептор — вторичный посредник — протеинкиназа активирует транскрипционные факторы и передает сигнал к генам-мишеням. Так действуют “классические” нейромедиаторы, белково-пептидные гормоны, катехоламины и их лекарственные аналоги. В ряде случаев сигнал передается в ядро посредством “ядерных” рецепторов, локализованных в цитоплазме или ядре. К семейству “ядерных” рецепторов относятся рецепторы стероидных, тиреоидных гормонов и витаминов. После взаимодействия с лигандом и димеризации “ядерный” рецептор связывается с промоторным участком ДНК и активирует гены-мишени (рис. 4).

Представления о механизмах действия лекарственного вещества во многом зависят от того, что считает-

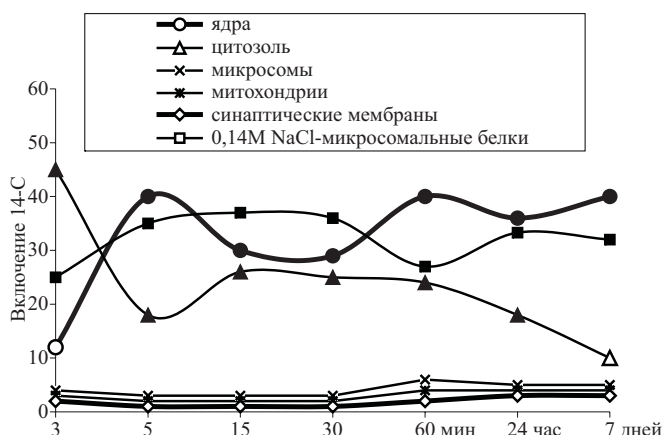


Рис. 2. Включение меченого этимизола в различные субклеточные фракции коры большого мозга крыс. Темные маркеры — $p < 0,05$ по отношению к контролю, $n = 3$ (Ю. С. Бородин и соавт., 1983).

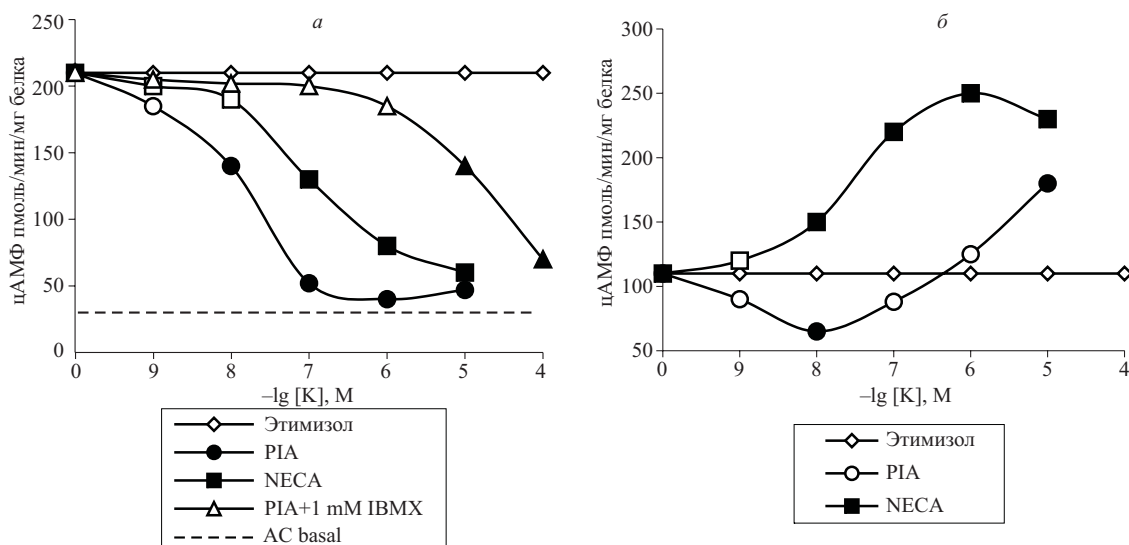


Рис. 3. Влияние этимизола на A1 и A2 рецепторы аденозина в стриатуме (а) и коре (б) большого мозга крыс. A1 ингибирует, а A2 активирует аденилатциклазу.

Идентификацию A1 и A2 проводили по чувствительности к PIA и NECA. PIA преимущественно стимулирует A1, а NECA — A2. Папаверин (IBMX) снимает ингибирующий эффект наномолярных концентраций PIA на A1. Темные маркеры — $p < 0,05$ по отношению к контролю, $n = 5$ (Б.А. Рейхардт и О. Г. Куликова, 1994).

ся молекулярной мишенью, связывающей лиганд и реализующей его действие. Так, долгое время рецепторы аденозина и ФДЭ цАМФ рассматривали как потенциальные молекулярные мишени этимизола [15, 16]. На это были следующие основания: (1) этимизол был синтезирован, как аналог кофеина и имел структурное сходство с аденозином и кофеином, (2) этимизол проявлял антагонизм в отношении кофеина по действию на ЦНС и скелетную мускулатуру лягушки; (3) гипотензивное действие этимизола напоминало эффекты внеклеточного аденозина, (4) в системных опытах этимизол (20 мг/кг) повышал уровень цАМФ в ткани мозга. Можно было предположить, что этимизол стимулирует синтез РНК через систему рецептор аденозина — цАМФ — ПКА.

Однако дальнейшие исследования показали, что этимизол *in vitro* не активирует аденилатциклазу, сопряженную с A1 и A2-рецепторами аденозина и его действие на цАМФ не опосредовано рецепторами аденозина (рис. 3) [27]. Более того, в физиологических концентрациях этимизол не влиял на активность ФДЭ цАМФ *in vitro* [26].

Первым шагом к пониманию того, что этимизол относится к соединениям метаболического типа действия (т.е. не имеет рецепторов, локализованных на синаптической мембране) было исследование субклеточного распределения меченого этимизола. Оказалось, что этимизол или его метаболиты практически не связываются с фракцией синаптических мембран (рис. 2). При этом основное количество метки распределилось между фракциями цитозоля, клеточных ядер и поверхностных микросомальных белков [11]. Факт связывания этимизола с клеточными ядрами позволил предположить возможность прямого “гормоноподобного”

действия этимизола на транскрипцию. И действительно, оказалось, что этимизол способен непосредственно стимулировать синтез РНК в бесклеточных системах, таких как изолированные ядра и хроматин нейронов головного мозга крыс [26]. Более того, этимизол повышал матричную активность хроматина [3]. Полученные данные позволили предположить, что молекулярная мишень этимизола связана с хроматином.

Как известно, транскрипционно-активный хроматин обогащен фосфорилированными формами гистонов и негистоновых белков. Важную роль в регуляции транскрипции играют НМГ-белки, которые являются маркерами функционально-активных участков генома. При этом фосфорилирование/дефосфорилирование белков хроматина представляет собой важнейший механизм регуляции функциональной активности хроматина. Оказалось, что этимизол повышает фосфорилирование белков хроматина нейронов головного мозга крыс *in vivo* и *in vitro* [19].

Дальнейший анализ показал, что этимизол повышает как АТФ-, так и ГТФ-зависимое фосфорилирование белков хроматина [19]. Этот факт сыграл ключевую роль в выявлении мишени этимизола в составе хроматина. Из известных к тому времени ядерных протеинкиназ только казеинкиназа II могла использовать АТФ и ГТФ в качестве донора фосфата [32]. Последующее выделение казеинкиназ I и II типа из хроматина нейронов и изучение их чувствительности к этимизолу подтвердило это предположение [5, 6]. Оказалось, что влияние этимизола и его структурных аналогов на активность СК2 хроматина нейронов, транскрипционную активность хроматина, синтез РНК в изолированных ядрах *in vivo* и *in vitro* и эффекты на долговременную память коррелируют. Эксперименты по

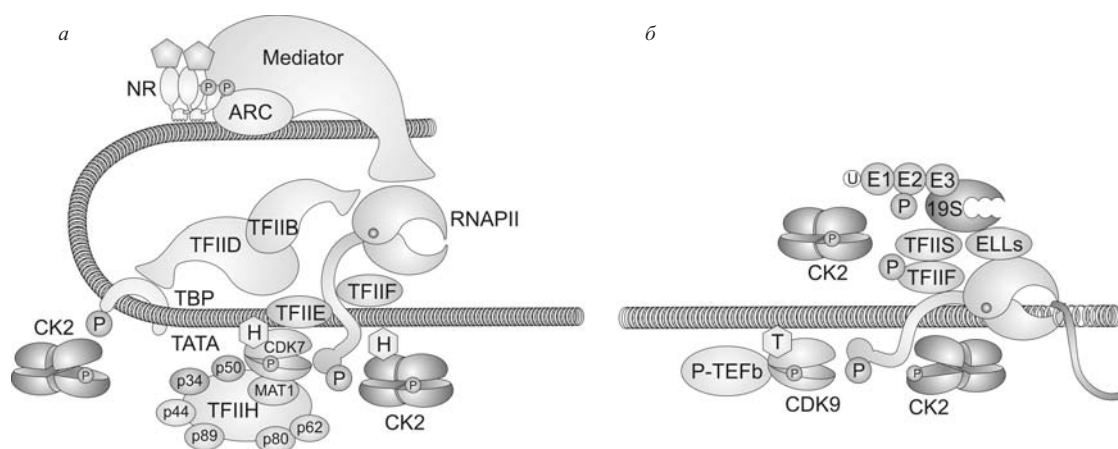


Рис. 4. Участие CK2 в работе преинициаторного (а) и элонгирующего комплекса RNAP II (б). Связывание с промотором и димеризация ядерного рецептора (NR) приводит к ремоделированию хроматина и мобилизации ARC (activator-recruited cofactor) и MED (Mediator), который взаимодействуя с RNAP II, обеспечивает правильную сборку преинициаторного комплекса (а) на TATA-элементе промотора. Сначала с TATA связывается TBP в составе TFIID, затем TFIIB, RNAP II и далее TFIIF, TFIIE и TFIIH. Ядро TFIIH состоит из шести субъединиц и САК (Cdk-activating kinase), включающей MAT1 (menage-a-trois 1), циклин Н и Cdk7 (циклинзависимая киназа 7). Мишенями CK2 являются NRs, TBP и RNAP II. В митотических клетках активность CK2 находится под контролем Cdk2, активаторами которой служат Cdk7 и циклин Н. На стадии элонгации транскрипции (б) основное фосфорилирование RNAP II осуществляет Cdc9, компонент P-TEFb и предположительно CK2. Мишенями CK2 в составе элонгирующего комплекса являются RNAP II, RAP74, субъединица TFIIF и E3-убиквитин лигаза-протеасома.

связыванию подтвердили, что этимизол специфически связывался с фракциями CK2 хроматина различной степени очистки. Таким образом, молекулярной мишенью этимизола в клеточном ядре оказалась протеинкиназа CK2 (старое название — казеинкиназа II).

При изучении фосфорилирования белков хроматина, участвующих в механизмах действия этимизола, было выявлено включение метки во фракцию соответствующую HMG14/17 (HMGN1/2). Эксперименты по обеднению и реконструкции хроматина, анализ фосфорилирования хроматина в ПААГ, а также использование антисывороток показали, что этимизол повышает фосфорилирование HMG14 (HMGN1) и не влияет на фосфорилирование HMG17 (HMGN2) [20, 21, 30, 31]. Это позволило предположить, что мишенью CK2 в составе хроматина является HMG14 и что комплекс CK2-HMG14 участвует в регуляции транскрипции при действии этимизола.

Этимизол, 40 лет спустя

За 40 лет истории этимизола представления о его механизмах действия существенно изменились. Как показано работами О. Г. Куликовой, Н. А. Богдановой и Б. А. Рейхардта молекулярной мишенью этимизола является многофункциональная протеинкиназа CK2 (EC 2.7.1.37) [5, 6, 20, 21, 31]. В последние годы усилиями многих лабораторий были охарактеризованы сигнальные пути CK2 и получены данные о белках-партнерах CK2 (субстратах связывания) и белках-мишенях CK2 (субстратах фосфорилирования) [40, 42, 45 – 47]. К настоящему времени известно 307 белков-мишей CK2, вовлеченных в различные сигнальные и метаболические каскады. Анализ клеточных

функций CK2 позволяет по-новому взглянуть на некоторые известные эффекты этимизола.

CK2 локализуется преимущественно в ядре, но может мигрировать и в цитоплазму [41]. Поэтому наряду с ядерными мишенями предполагается существование цитоплазматических мишеней этимизола. Об этом свидетельствует включение этимизола или его метаболитов в цитозольные фракции нейронов [11] (рис. 2). Соответственно, в действии этимизола можно условно выделить “геномные” и “негеномные” механизмы, связанные с активацией ядерных и цитоплазматических форм CK2 и фосфорилированием ядерных и цитоплазматических белков-мишеней CK2.

В целом “геномные” функции CK2 направлены на (а) проведение сигнала в ядро путем фосфорилирования транскрипционных факторов и ядерных рецепторов гормонов, и (б) регуляцию транскрипции на уровне структуры хроматина. “Негеномные” функции CK2 включают регуляцию: (а) NMDA-рецептора, (б) Ca²⁺-сигнализации (путем фосфорилирования CaM), (в) протеинфосфагаз (кальцинейрин, PTEN), (г) баланса между сигнальными каскадами цАМФ и Ca²⁺ (путем фосфорилирования DARPP-32), а также участие: (д) в механизмах везикулярного транспорта, (е) работе транспортеров моноаминов и холестерина, (ж) функционировании белков цитоскелета и микротрубочек, (з) адгезивных взаимодействиях.

Мишенями CK2 в ядре являются [47]: (1) RNAP (РНК-полимераза) всех трех типов, (2) так называемые архитектурные факторы хроматина HMG и UBF (upstream binding factor), а также TBP (TATA binding protein), которые вызывают изгиб нитей ДНК и облегчают связывание других транскрипционных факторов с промоторными участками ДНК, (3) факторы сборки

нуклеосом и молчания хроматина, такие как NAP1/2 (nucleosome assembly protein), HDAC1/2 (histone deacetylase), HP1 (heterochromatin-associated protein), а также ферменты, осуществляющие АТФ-зависимые микро- и макроманипуляции ДНК (ДНК-лигаза, ДНК-топоизомераза II), (4) убиквитин-конъюгирующий фермент UBC-3В, компонент комплекса E3-убиквитин лигаза-протеасома, играющий важную роль в ремоделировании хроматина RNAP [35]. Протеасомные комплексы осуществляют протеолиз репрессоров и соединяют активаторы транскрипции с RNAP при формировании прединициального комплекса [38], а также удаляют репрессорные нуклеопротеиды при продвижении RNAP во время элонгации транскрипции.

Путем фосфорилирования компонентов транскрипционного комплекса [38] и факторов сборки/ремоделирования хроматина ядерные формы СК2 участвуют в регуляции транскрипции (рис. 4). При этом в отличие от факторов транскрипции и ядерных рецепторов гормонов, которые связываются со специфическими промоторными участками ДНК и индуцируют экспрессию определенных генов/групп генов, СК2 выступает как “неспецифический эффектор генной экспрессии”. Анализ собственных и литературных данных позволяет предположить, что активируя ядерные формы СК2, этимизол “открывает” хроматин и тем самым повышает его доступность для других транскрипционных активаторов. Открытое состояние хроматина [35] облегчает экспрессию генов, например, при обучении и способствует консолидации долговременной памяти. Сходный механизм предположительно лежит и в основе адаптогенных эффектов этимизола [31]. Поэтому в тех случаях, когда желательный физиологический эффект связан с экспрессией генов, применение этимизола может способствовать стабилизации, закреплению эффекта и повышению эффективности метода.

Интересно, что способность структурных аналогов этимизола ингибировать СК2 и снижать транскрипционную активность хроматина нашла применение для пренатальной профилактики когнитивных дефицитов при осложненном эмбриогенезе. Пренатальные повреждающие факторы (гипоксия, алкоголь) нарушают процессы пролиферации нервных клеток, вызывают anomalies развития, нарушения памяти и поведения в постнатальном периоде. Наиболее грубые нарушения развивающейся нервной системы оказывают тератогены, в частности хлоридин, который вызывает повреждение ДНК. Оказалось, что при пренатальной патологии ингибиторы СК2 обладают более выраженными церебропротекторными свойствами, чем стимуляторы СК2 [17, 31]. Предполагается, что ингибиторы СК2 индуцируют закрытое состояние хроматина и таким образом предотвращают эмбриотоксические эффекты этанола и хлоридина.

Ядерные и цитозольные формы СК2 являются проводниками внешних сигналов в ядро [47]. СК2 фосфорилирует ряд факторов транскрипции, в том числе ядерные рецепторы гормонов (PR, ER, AR, TR, VDR,

IR), в результате чего они приобретают свойства активаторов транскрипции [33]. Практический интерес представляет лиганд-независимое фосфорилирование рецепторов гормонов. Ряд нестероидных соединений — EGF (эпидермальный фактор роста), TGF α (фактор роста опухолей), IGF (инсулин-подобный фактор роста), форболовые эфиры, цАМФ, дофамин — могут активировать ER. Наиболее изучен EGF, который через мембранный рецептор активирует каскад RAS-RAF-MAPK, в этом случае фосфорилирование ER осуществляет MAP-киназа, а фосфорилированный ER, в свою очередь, рекрутирует ко-активаторы транскрипции (RNAP и др.) в отсутствие эстрогенов [50, 48]. Это позволяет предположить возможность лиганд-независимого фосфорилирования рецепторов гормонов и индукцию гормон-зависимых генов при активации СК2. В таком случае СК2-зависимое фосфорилирование рецептора гормона может имитировать действие гормона. Это свойство этимизола полезно учитывать при разработке новых методов терапии гормонозависимых когнитивных дефицитов, старческих деменций и нейродегенеративных заболеваний. Так, этимизол и его аналоги значительно снижают нарушения памяти у старых животных [12, 28 – 31, 37].

Негеномное действие этимизола направлено на цитозольные формы СК2. Активация СК2 в этом случае приводит к фосфорилированию мембранных и цитоплазматических субстратов СК2. Об этом свидетельствует значительный подъем фосфорилирования белков синаптических мембран при действии этимизола. Мишенями цитозольных форм СК2 являются: ионные каналы (рецепторы NMDA и аденозина), рецепторы гормонов, сигнальные молекулы (кальмодулин, ПКА, ПКС, фосфолипаза Д, DSH, β -катенин, hsp90), молекулы клеточной адгезии (E-кадхерин, L1/NgCAM, нейромодулин/B50/GAP43, S100B, коннексин, нейрогликан), играющие важную роль в формировании синаптической связи.

Антигипоксическое действие является составным компонентом ноотропной активности этимизола. При этом одной из цитоплазматических мишеней СК2 является гликогенсинтаза [47], ключевой фермент гликолиза. При действии этимизола СК2-зависимая активация гликолиза может осуществляться путем фосфорилирования гликогенсинтазы. Это объясняет комплекс эффектов этимизола на энергетический метаболизм клетки. Стимуляция гликолиза в ЦНС и повышение содержания макроэргических фосфатов при действии этимизола были показаны работами И. С. Заводской и соавторов [15, 16].

Важной группой мишеней СК2 являются ионные каналы: Kv3.1 (потенциал-зависимый K-канал), CaCBR (Calcium-channel blockers receptor), а также рецептор-управляемый неселективный ионный канал, входящий в состав рецепторов NMDA и аденозина [47], прототипом для которых служит неселективный катионный канал никотинового холинорецептора. Результатом активации таких рецепторов является повы-

шение входа Ca^{2+} в клетку. Таким образом, СК2-зависимое фосфорилирование ионных каналов может имитировать эффекты агонистов NMDA- и пуринорецепторов на судорожных моделях и изолированных органах.

С другой стороны, Са-токи и деполяризация мембраны являются факторами высвобождения норадреналина из пресинаптических везикул. Ранее было показано, что этимизол вызывает снижение уровня норадреналина в мозге и накопление цАМФ [15, 16]. В свете новых данных можно предположить, что этимизол, стимулируя фосфорилирование Са-каналов, способствует высвобождению норадреналина, который и является активатором аденилатциклазы и стимулирует накопление цАМФ в клетках мозга. Другим фактором, регулирующим баланс между цАМФ- и Ca^{2+} -зависимой сигнализацией, является DARPP32, активность которого регулируется совместными усилиями протеинкиназ (ПКА, СК2) и протеинфосфатаз (PP1, PP2B, PP2C). В свою очередь, активность ПКА и PP2B может регулироваться СК2-зависимым путем. Таким образом, система, реализующая важный фармакологический эффект, может быть значительно удалена от пускового механизма и находиться в динамическом равновесии с вышестоящими регуляторными системами. Поэтому для понимания механизмов действия фармакологического агента наряду с выявлением молекулярной мишени необходимо детальное изучение ее сигнальных путей и основных эффекторных систем.

Еще одной цитоплазматической мишенью СК2 является холин-О-ацетилтрансфераза (ChAT; EC 2.3.1.6), которая осуществляет синтез ацетилхолина из ацетил-КоА и холина в нервных окончаниях [47]. Синтезированный ацетилхолин депонируется в синаптических пузырьках, а свободный синаптический ацетилхолин инактивируется ферментативным гидролизом также с участием ChAT. При этом активность ChAT регулируется путем фосфорилирования СК2 и ПКС. Поэтому этимизол может применяться при дисбалансе холинергической системы. Более того, ряд цитоскелетных белков-мишеней СК2, таких как β -тубулин, тау, дистрофин вовлечены в процессы апоптоза и уровень их фосфорилирования рассматривается как маркер нейродегенерации. Учитывая это, можно ожидать позитивного эффекта этимизола при лечении старческих деменций и болезни Альцгеймера.

Описанные механизмы не исчерпывают все возможные регуляторные пути этимизола в клетке. Учитывая множественность мишеней СК2, этимизол представляется перспективным средством, особенно в комплексной терапии ряда патологических процессов в нейроэндокринной системе. Очевидно также, что изучение молекулярных эффектов этимизола представляет не только практический интерес, но имеет и фундаментальное научное значение для понимания механизмов фармакологического управления важнейшими клеточными функциями.

Использованные сокращения

АСФС	артифициальные стабильные функциональные связи
АТФ	аденозинтрифосфат
ВНД	высшая нервная деятельность
ГТФ	гуанозинтрифосфат
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЭМ	Институт экспериментальной медицины
ПААГ	полиакриламидный гель
ПКА	протеинкиназа А
ПКС	протеинкиназа С
ПОЛ	перекисное окисление липидов
РНК	рибонуклеиновая кислота
ФДЭ цАМФ	фосфодиэстераза цАМФ
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
ЦНС	центральная нервная система
ARC	активатор-рекрутируемый кофактор
CaCBR	Са-канала блокирующий рецептор
CAK	Cdk-активируемая киназа
Cdk7	циклинзависимая киназа 7
ChAT	холин-О-ацетилтрансфераза
DARPP32	дофамин и цАМФ регулируемый фосфопротеин 32 кДа
DSH	Disheveled, адапторный белок WNT-каскада
EGF	эпидермальный фактор роста
GAP43	белок конусов роста 43 кДа
HDAC1/2	гистон деацетилаза 1/2
HMGN/HMG	нуклеосома-связывающие белки high mobility group
HP1	гетерохроматин-ассоциируемый белок 1
hsp90	белок теплового шока 90 кДа
ILGF	инсулин-подобный фактор роста
L1/NgCAM	нейрофасцин, молекула клеточной адгезии семейства иммуноглобулинов
MAPK	митоген-активируемая протеинкиназа
MAT1	menage a trois 1
MED	медиатор
NAP1/2	белки сборки нуклеосом 1/2
NMDA	N-метил D-аспартат
PP1	протеинфосфатаза 1
PP2B	протеинфосфатаза 2B, кальцинейрин
PP2C	протеинфосфатаза 2C
PR, ER, AR, TR, VDR, IR	прогестероновый, эстрогеновый, андрогеновый, тиреоидного гормона, витамина Д, инсулиновый рецепторы
P-TEFb	P-транскрипционный фактор элонгации b
PTEN	phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10, опухолевый супрессор
RAF	протеинкиназа RAF каскада MAP
RAS	малая ГТФаза семейства RAS
RNAP II	РНК-полимераза II
S100B	Ca^{2+} -связывающий пептид астроцитов
TBP	TATA-бокс связывающий белок
TFIIБ, TFIIД, TFIIЕ, TFIIЕ, TFIIН	основные транскрипционные факторы
TGF	фактор роста опухолей
UBC-3B	убиквитин-конъюгирующий фермент
UBF	upstream-связывающий фактор

ЛИТЕРАТУРА

1. С. В. Аничков, *Вестн. АМН СССР*, **9**, 3 – 7 (1976).
2. И. П. Ашмарин, *Молекулярные механизмы нейробиологической памяти*, Наука, Ленинград, 57 – 77 (1987).
3. Л. М. Белявцева, О. Г. Куликова, Н. И. Разумовская, *ДАН СССР*, **283**(2), 490 – 492 (1985).
4. М. А. Богданова, Ю. Н. Зубжицкий, Н. А. Лосев и др, *Иммунология*, **4**, 82 – 83 (1985).
5. Н. А. Богданова, О. Г. Куликова, *Биохимия*, **56**(1), 41 – 48 (1991).
6. Н. А. Богданова, О. Г. Куликова, *Бюл. exper. биол.*, **CIX**(2), 159 – 161 (1991).
7. Г. Ю. Борисова, *Фармакология нейротропных средств*, Саратов, **2**, 48 – 52 (1982).
8. Г. Ю. Борисова, *Бюл. exper. биол.*, **XCIX**(6), 705 – 706 (1985).
9. Ю. С. Бородин, *Антифеины*, Медицина, Москва (1966).
10. Ю. С. Бородин, Ю. В. Зайцев, *Нейрохимические и функциональные основы долговременной памяти*, Медицина, Ленинград (1982).
11. Ю. С. Бородин, Л. М. Белявцева, О. Г. Куликова и др, *Бюл. exper. биол.*, **XCVI**(10), 53 – 55 (1983).
12. Ю. С. Бородин, Е. М. Мясникова, *Фармакол. и токсикол.*, **XLVII**(5), 18 – 21 (1984).
13. Ю. С. Бородин, П. Д. Шабанов, *Нейрохимические механизмы извлечения следов памяти*, Наука, Ленинград (1986).
14. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **61**(4), 3 – 9 (1998).
15. И. С. Заводская, Э. А. Мигас, В. В. Бульон, *Бюл. exper. биол.*, **19**(3), 54 – 55 (1975).
16. И. С. Заводская, Э. А. Мигас, В. П. Новиков, *Фармакол. и токсикол.*, **45**(2), 5 – 9 (1982).
17. Б. И. Клементьев, Н. К. Бичева, Н. А. Чеботарь и др., *Онтогенез*, **30**(4), 302 – 306 (1999).
18. В. А. Крауз, *Память в механизмах нормальных и патологических реакций*, Ленинград, 122 – 144 (1976).
19. О. Г. Куликова, Н. А. Богданова, Н. И. Разумовская, *Нейрохимия*, **7**(2), 189 – 196 (1988).
20. О. Г. Куликова, Н. А. Богданова, *Биохимия*, **58**(7), 1047 – 1052 (1993).
21. О. Г. Куликова, Б. А. Рейхардт, *Биохимия*, **62**(6), 1046 – 1054 (1996).
22. Х. Маттис, *Наука и человечество*, Знание, Москва (1984), сс. 211 – 224.
23. М. Д. Машковский, *Достижения современной нейрофармакологии*, Наука, Ленинград (1982), сс. 107 – 111.
24. О. С. Папсуевич, Ю. С. Индулен, Г. И. Чипенс, *Иммунология*, **4**, 72 – 73 (1985).
25. Н. И. Разумовская, Л. М. Белявцева, О. Г. Куликова, *Вестн. АМН СССР*, **9**, 44 – 50 (1985).
26. Б. А. Рейхардт, О. Г. Куликова, Л. М. Белявцева, *Бюл. exper. биол.*, **CXI**(5), 483 – 485 (1991).
27. Б. А. Рейхардт, О. Г. Куликова, *Биохимия*, **59**(9), 1059 – 1063 (1994).
28. Б. А. Рейхардт, О. Г. Куликова, Н. С. Сапронов, *Бюл. exper. биол.*, **133**(6), 653 – 655 (2002).
29. Б. А. Рейхардт, О. Г. Куликова, Н. С. Сапронов, *Психофармакол. биол. наркол.*, **1** – **2**, 211 – 218 (2002).
30. Б. А. Рейхардт, О. Г. Куликова, Н. С. Сапронов, *Рос. физ. ж.*, **88**(5), 612 – 618 (2002).
31. Б. А. Рейхардт, О. Г. Куликова, Н. С. Сапронов, *Вестн. РАМН*, **12**, 20 – 24 (2002).
32. Е. С. Северин, М. Н. Кочеткова, *Роль фосфорилирования в регуляции клеточной активности*, Наука, Москва (1985), сс. 42 – 71.
33. А. Н. Смирнов, *Биохимия*, **67**(9), 957 – 77 (2002).
34. В. М. Смирнов, Ю. С. Бородин, *Артифициальные стабильные функциональные связи*, Наука, Ленинград (1979).
35. В. М. Студитский, *Мол. биол.*, **39**(4), 639 – 54 (2005).
36. Н. А. Тухмалова, *Мозг и поведение*, Москва (1990), сс. 169 – 178.
37. П. Д. Шабанов, Ю. С. Бородин, *Мозг и поведение*, Наука, Ленинград (1989).
38. Ю. В. Шидловский, Д. В. Копытова, М. М. Куршакова и др, *Генетика*, **41**(9), 1157 – 69 (2005).
39. В. W. Agranoff, *Handb Neurochem.*, NY — London, **8**, 343 – 355 (1985).
40. A. C. Bibby and D. W. Litchfield, *Int J. Biol. Sci.*, **1**(2), 67 – 79 (2005).
41. M. Faust and M. Montenarh, *Cell Tissue Res.*, **301**(3), 329 – 40 (2000).
42. O. Filhol, J. L. Martiel, and C. Cochet, *EMBO Rep.*, **5**(4), 351 – 5 (2004).
43. C. Giurgea and S. J. Sara, *Practical aspects of memory. Acad. Press*, London, 754 – 766 (1978).
44. H. Hyden, P. W. Lange, L. j Michailovie, et al., *Brain Res.*, **65**(2), 215 – 230 (1974).
45. F. Meggio and L. A. Pinna, *FASEB J.*, **17**(3), 349 – 68 (2003).
46. L. A. Pinna, *Cell Mol. Biol. Res.*, **40**, 383 – 390 (1994).
47. L. A. Pinna, *Journal of Cell Science*, **115**(20), 3873 – 3878 (2002).
48. D. Robyr, A. P. Wolffe, and W. Wahli, *Mol. Endocrinol.*, **14**(3), 329 – 47 (2000).
49. S. P. R. Rose, *Neuroscience*, **6**(5), 811 – 821 (1981).
50. A. Tremblay, G. B. Tremblay, F. Labrie, et al., *Mol. Cell*, **3**, 513 – 519 (1999).

Поступила 26.01.07

ETHYMISSOLE: REASSESSING AND OLD DRUG

B. A. Reikhardt and N. S. Sapronov

Institute of Experimental Medicine, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Akademika Pavlova 12, St. Petersburg, 197376, Russia

Ethymisole, or 4,5-di(N-methylcarbamoyl)-1-ethyl-imidazole, is a cognitive enhancer and nootropic drug, the molecular target of which is a multifunctional protein kinase CK2 (casein kinase II). New data about signal pathways and protein substrates of CK2 have been obtained due to research effort of many laboratories. The paper presents a historical sketch of molecular investigations underlying memory enhancer effects of ethymisole; this and the other pharmacological effects of ethymisole are considered in the light of new data.