

О.Н. Верхратський, С.А. Федулова

## Ендоплазматичний ретикулум і регуляція вивільнення нейромедіаторів у пресинаптичних терміналях

*В основе интеграции в нейронных сетях лежит химическая передача нервного импульса через синаптические контакты. Эффективность синаптической передачи зависит от количества нейромедиатора, который высвобождается в синаптическую щель. Выброс медиатора, в свою очередь, регулируется набором кальцийзависимых белков, обеспечивающих экзоцитоз везикул, которые содержатся в пресинаптической терминали. Таким образом, повышение концентрации свободного  $Ca^{2+}$  в пресинаптической терминали является основным фактором, регулирующим выброс нейромедиатора. Кальциевые сигналы, возникающие в пресинаптической терминали, обеспечиваются как входом  $Ca^{2+}$  через каналы плазматической мембраны, так и его выбросом из внутриклеточного депо, образованного эндоплазматическим ретикулумом. В настоящем обзоре суммированы данные о вкладе эндоплазматического ретикулума в регуляцию выброса нейромедиатора.*

*Кальцій та інтеграція в нервовій системі. Функціональна активність мозку визначається постійною взаємодією двох клітинних мереж, утворених нейронами та нейрогліальними клітинами. Принципова різниця між нейронними й нейрогліальними мережами полягає в тому, що перші утворені дискретними елементами (нервовими клітинами), об'єднаними в мережу за допомогою хімічних синапсів, які фізично відмежовують один нейрон від іншого, а другі об'єднані у фізично неперервний синцитій, зв'язаний електричними синапсами (представленими у формі міжклітинних каналів конексинів). Подібне розходження у фізичній організації нейронних і нейрогліальних мереж визначає і різницю у механізмах міжклітинних сигналів. Так, для нейронів обов'язковим є перекодування електричних сигналів, які виникають у клітинній мембрані, у квантоване вивільнення нейромедіатора; для гліальних елементів міжклітинні зв'язки утворюються*

безпосередньо внаслідок дифузії цитоплазматичних факторів.

Незважаючи на цю фундаментальну різницю, в основі молекулярних механізмів, які регулюють інтегративні процеси в клітинних мережах головного мозку, лежать координовані потоки іонів кальцію, який перерозподіляється між позаклітинним середовищем і внутрішньоклітинними резервуарами з одного боку й цитоплазмою – з іншого.

У нейрональних синаптичних терміналях ці майже миттєві переміщення  $Ca^{2+}$  призводять до активації ферментативних систем, відповідальних за викид медіатора, тим самим здійснюючи хімічну передачу нервового імпульсу. У нейрогліальних клітинах викид  $Ca^{2+}$  з цистерн ендоплазматичного ретикулума активує регенеративне збудження внутрішньоклітинних кальцієвих каналів, які визначають виникнення міжклітинних кальцієвих хвиль.

У цьому огляді ми сконцентруємося тільки на одному з багатьох аспектів внут-

© О.Н. Верхратський, С.А. Федулова

рішньоклітинної кальцієвої сигналізації, а саме на ролі ендоплазматичного ретикулума в регуляції хімічної передачі нервового імпульсу. Вперше критичне значення іонів Са для здійснення синаптичної передачі було переконливо доведено Локом на підставі вивчення нервово-м'язового препарату [32]. «Кальцієва» теорія вивільнення нейромедіатора була сформована в середині ХХ століття в роботах Б. Каца і його колег [9, 12]. Відповідно до цієї теорії, підтвердженої багатьма експериментами, в основі вивільнення нейромедіатора з пресинаптичної терміналі лежить регульований екзоцитоз везикул, які його утримують. Запуск екзоцитозу є кальційрегульованим процесом і залежить від формування ділянок з високою концентрацією Са<sup>2+</sup> у пресинаптичній терміналі у безпосередній близькості до пресинаптичної активної зони [65]. Ці ділянки високого вмісту Са<sup>2+</sup> (більше за 10–100 мкмоль/л) відомі під назвою «кальцієвих мікродоменів». Теоретично вони можуть утворюватись внаслідок наявності принаймні двох процесів, пов'язаних або із входом іонів Са через канали плазматичної мембрани, або з їх викидом із внутрішньоклітинного депо, утвореного ендоплазматичним ретикуломом.

Раніше було показано [15,21,22], що в гальмівних поодиноких терміналях гіпокампу існує можливість багатоквантового викиду. Детальний аналіз викликаних гальмівних постсинаптичних струмів показав, що з однієї гальмівної терміналі одночасно може вивільнитися від 2 до 5 везикул [13, 14]. Для подальшого вивчення умов багатовезикулярного викиду було проведено експерименти з одночасного вимірювання внутрішньотермінальних змін [Са<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> і постсинаптичних струмів [16]. За допомогою градуальної зміни амплітуди електричного стимулу, що прикладався до поодинокій терміналі, ми могли контролювати вхід Са<sup>2+</sup> і мати градуальний ефект зміни концентрації вільного Са<sup>2+</sup> всередині

пресинаптичної терміналі. Аналогічно до даних, що були отримані раніше [19, 30, 60, 61, 64], наші результати показали, що потенціалзалежний кальцієвий струм безпосередньо контролює викид нейромедіатора, а зміна сили стимуляції викликає зміни вмісту внутрішньотермінального кальцію [Са<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>. Таким чином середня амплітуда постсинаптичного струму змінюється пропорційно до амплітуди та тривалості кальцієвого струму в пресинаптичній терміналі, а середній квантовий вміст викиду змінюється пропорційно до амплітуди кальцієвого транзйенту всередині терміналі [16]. Тому було зроблено висновок, що багатовезикулярний викид контролюється тільки вмістом вільного Са<sup>2+</sup>.

Якщо роль кальцієвих каналів плазматичної мембрани в регуляції вивільнення нейромедіатора є загально визнаною, то участь у цьому процесі внутрішньоклітинного кальцієвого депо залишається до кінця не з'ясованою.

*Ендоплазматичний ретикулум у пресинаптичних терміналях.* Ендоплазматичний ретикулум (ЕР), сформований ендомембраною, являє собою одну з найбільших внутрішньоклітинних органел. У нервових клітинах він є фізично неперервною мережею мікротрубочок і цистерн [52], яка простягається від ядерної оболонки з одного боку до найбільш віддалених частин нейрона (включаючи дендрити й шипики) з іншого [62]. Мікротрубочки ЕР проходять по всій довжині аксона й закінчуються в пресинаптичній терміналі, де вони досить часто вступають у тісний контакт із мітохондріями [33]. Водночас ЕР тісно контактує з цитоплазматичним кістяком пресинаптичної терміналі та з везикулами, що містять нейромедіатор. Більше того, ЕР через тубулярні структури знаходиться в прямому зв'язку з активною зоною терміналі [63]. Таким чином, структури ЕР перебувають у безпосередній близькості до активної зони (40–400 нм) і можна припус-

тити, що іони кальцію, які вивільняються з ЕР, здатні брати участь у формуванні «кальцієвих мікродоменів», котрі регулюють екзоцитоз.

З функціональної точки зору, нейрональний ЕР являє собою резервуар для іонів Ca [36, 48, 56, 57]. Концентрація останніх усередині ЕР коливається від 100 до 1000 мкмоль/л [1, 46, 47, 49, 59], таким чином створюючи електрохімічний градієнт, спрямований в бік цитоплазми. Підтримка високої концентрації  $Ca^{2+}$  в ЕР є функцією специфічних кальцієвих насосів (т.зв. SERCA (Sarco(Endo)Plasmic Reticulum ATPase), що знаходяться в ендомембрані [57, 59]. Ці кальцієві насоси можуть бути ефективно заблоковані такими фармакологічними агентами, як тапсигаргін (незворотно інгібує кальцієвий насос у концентраціях менше 1 мкмоль/л) або циклопіазонова кислота (зворотно блокує кальцієві насоси у концентраціях 30–50 мкмоль/л). Фізіологічна стимуляція нейрона призводить до викиду  $Ca^{2+}$  з ЕР, котрий контролюється двома типами кальцієвих каналів, присутніх в ендомембрані. Перший тип цих каналів, відомих як ріанодинові рецептори (RyR), активується внаслідок підвищення цитоплазматичної концентрації  $Ca^{2+}$  і лежить в основі кальційіндукованого вивільнення  $Ca^{2+}$  (CICR) [44, 49, 54, 58, 56]. Фармакологічно CICR стимулюється кофеїном (1–20 ммоль/л) і низькими концентраціями (менше 5 мкмоль/л) ріанодину; високі (50–200 мкмоль/л) концентрації останнього блокують вивільнення кальцію [20, 23, 42, 43, 54, 55]. Ендогенним стимулятором ріанодинових рецепторів є цикло-АДФ-рибоза, яка збільшує чутливість кальцієвих каналів ЕР до цитоплазматичних іонів кальцію [41]. Другий тип  $Ca^{2+}$  каналів ендомембрани активується цитоплазматичним вторинним посередником інозитолтрисфосфатом ( $InsP_3$ ) і відомий під назвою  $InsP_3$ -рецепторів. Ці рецептори забезпечують  $InsP_3$ -індуковане вивільнення  $Ca^{2+}$

(PICR), що активується як результат стимуляції метаботропних рецепторів плазматичної мембрани [24, 25, 51], які контролюють синтез  $InsP_3$ . Наявність кальцієвих насосів і кальцієвих каналів визначають збудливість ендомембрани ЕР. Усі ці молекулярні елементи наявні в пресинаптичному ЕР [3], тим самим дозволяючи йому виконувати функції і буферної системи для кальцію, і підсилювача пресинаптичних кальцієвих сигналів.

*Ендоплазматичний ретикулум і викид нейромедіатора.* Вперше припущення про можливу участь ЕР у регуляції викиду нейромедіатора було висунуто Ерулкарром і Рахаміновим на підставі аналізу частоти мініатюрних постсинаптичних потенціалів у нейром'язовому препараті жаби. У цих експериментах вивчали зміни впливу тетанічної стимуляції на мініатюрні потенціали залежно від змін вмісту  $Ca^{2+}$  у позаклітинному розчині і дійшли висновку, що пресинаптичний  $Ca^{2+}$  і викид медіатора контролюються як входом  $Ca^{2+}$  через канали плазматичної мембрани, так і викидом  $Ca^{2+}$  з внутрішньоклітинних депо [11, 26]. У наступні роки дослідження ролі ЕР у регуляції викиду нейромедіатора було проведено на багатьох нейрональних препаратах, включаючи первинні культури нейронів і зрізи, гостро виготовлені з різних ділянок головного мозку. У цих експериментах вплив вивільнення  $Ca^{2+}$  з ЕР оцінювався за змінами постсинаптичних струмів або потенціалів під дією блокаторів кальцієвих каналів або кальцієвих насосів ЕР. Результати досліджень, у першу чергу, показали, що спонтанне звільнення  $Ca^{2+}$  з ЕР, яке відбувається за допомогою RyR, здатне викликати вивільнення медіатора в стані спокою. Іншими словами, інгібування кальцієвих каналів ендомембрани за допомогою ріанодину, або виснаження запасу  $Ca^{2+}$  у депо під дією тапсигаргіну чи циклопіазонової кислоти, призводило до зменшення частоти та/або амплітуди мініа-

тюрних постсинаптичних струмів або потенціалів. Зміни частоти та амплітуди спонтанних постсинаптичних відповідей спостерігалися в нейронах мозочка [2, 31], пірамідних нейронах гіпокампа [10, 38] і нейронах кори головного мозку [45]. Вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  з EP впливає не тільки на регуляцію спонтанного викиду нейромедіатора; кальцієве депо EP може також підсилювати кальцієві сигнали, викликані деполяризацією пресинаптичних терміналей. Так, у поодиноких пресинаптичних терміналях симпатичних гангліїв жаби, кальційіндуковане вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  відповідає приблизно за половину збільшення концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  під час електричної стимуляції нерва [37]. Майже така сама частка  $\text{Ca}^{2+}$  забезпечується процесом CICR у мохоподібних терміналях волокон гіпокампа, які подразнювались за допомогою електричної стимуляції [27]. Потужне вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  з EP, викликане внутрішньоклітинним діалізом цикло-АДФ-рибози, підсилювало викид ацетилхоліну з терміналей букальних нейронів аплізії [34]. Аналогічним чином CICR підсилював викид нейромедіатора в нейром'язовому препараті жаби [35]. У волоскових клітинах кортієвого органа (які є пресинаптичними відносно первинних аферентних нейронів) безпосередня активація  $\text{Ca}^{2+}$ -вивільнення кофеїном призводила до збільшення мембранної ємності, що може свідчити про запуск екзоцитозу [26]. У синапсах, сформованих корзинкоподібними клітинами на нейронах Пуркінє мозочка, фармакологічна блокада EP призводила до ефективного інгібування ГАМК-залежних постсинаптичних струмів [17]. Кальційзалежне вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$ , яке регулює викид нейромедіатора, може бути активоване не тільки кальцієвим струмом через потенціалкерівані канали плазматичної мембрани, а й через іонотропні рецептори. Так, наприклад, частота й амплітуда спонтанних мініатюрних збуджувальних постсинаптич-

них струмів (мЗПСС) у нейронах СА3 ділянки гіпокампа значно збільшувалися після активації пресинаптичних нікотинних холінорецепторів. Останні, як і більшість Н-холінорецепторів мозку, мають істотну кальцієву провідність; іони  $\text{Ca}^{2+}$ , що ввійшли в терміналь через Н-холінорецептор, у свою чергу активували процес CICR; останній призводив до значного збільшення вмісту  $\text{Ca}^{2+}$  у терміналі, регулюючи тим самим викид нейромедіатора. Фармакологічна блокада CICR повністю усувала ефекти Н-холіноміметиків у гіпокампі [40]. Слід зазначити, що вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$ , ініційоване стимуляцією Н-холінорецепторів, призводило до якісних змін вивільнення нейромедіатора в гіпокампі, що виражалося в появі багатоквантового вивільнення нейромедіатора [40]. Цей зсув виражався в значному збільшенні середньої амплітуди мініатюрних збуджувальних постсинаптичних струмів і появі гігантських мЗПСС, амплітуда яких у 10 разів перевищувала амплітуду контрольних мЗПСС. Ці зміни в характері викиду нейромедіатора мали важливі функціональні наслідки, оскільки за наявності Н-холіноміметиків мЗПСС були здатні викликати потенціали дії в постсинаптичній клітині, тобто ефективна синаптична передача ставала можливою навіть без електричного збудження пресинаптичної терміналі. Аналогічним чином кальційзалежне вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  з EP, стимульоване входом  $\text{Ca}^{2+}$  через нікотинні холінорецептори, було виявлено й у нервових терміналях сім'явиносного протоку; у цьому препараті активація CICR призводила до збільшення амплітуди збуджувальних потенціалів кінцевої пластинки на 70 % [5]. У деяких випадках ефективно посилення викиду нейромедіатора вимагало одночасної стимуляції кальційзалежного й  $\text{InsP}_3$ -залежного вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  з депо EP. Подібний феномен значного посилення синаптичної передачі у відповідь на одночасну активацію CICR й ICER спосте-

рігався в синапсах, сформованих на мото-нейронах спинного мозку міноги [8].

Справжній механізм регуляції викиду нейромедіатора внаслідок звільнення  $\text{Ca}^{2+}$  з ЕР залишається нез'ясованим. Він може бути складнішим порівняно з простим підсиленням кальцієвого сигналу у відповідь на вхід  $\text{Ca}^{2+}$  через плазмолему. Деякі автори показують, що активація вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  з ЕР призводить до якісної зміни роботи терміналі внаслідок потенціювання багатоквантового викиду нейромедіатора [31]. З іншого боку, не можна забувати, що структури ЕР усе-таки розташовані відносно далеко від активної зони й, отже, іони кальцію, що вивільнюються з ретикулума, можуть брати участь не стільки у формуванні кальцієвого мікродомену, скільки у змінах вмісту  $\text{Ca}^{2+}$  між періодами екзоцитозу; ці зміни, у свою чергу, можуть модулювати загальну готовність пресинаптичної терміналі до викиду нейромедіатора при розповсюдженні потенціалу дії [17]. Водночас не можна забувати про те, що ЕР може не тільки підсилувати цитоплазматичні кальцієві сигнали, але й ефективно видаляти  $\text{Ca}^{2+}$  із цитоплазми за допомогою кальцієвих насосів, що знаходяться в ендомембрані. Подібним чином ЕР може обмежувати час життя кальцієвих мікродоменів, лімітуючи в такий спосіб час синаптичної передачі. Подібну дію ЕР дійсно було виявлено в нейром'язовому препараті жаби [7], в якому пригнічення кальцієвих насосів ЕР за допомогою тапсигаргіну полегшувало синаптичну передачу. Слід зазначити, що в нейром'язовому препараті щура ЕР також пригнічує ефективність синаптичної передачі, хоча механізм цього пригнічення абсолютно інший. У цьому випадку CICR, що розвивається в терміналі, призводить до збільшення концентрації  $\text{Ca}^{2+}$  і, як наслідок, до посилення кальційзалежної інактивації кальцієвих каналів поверхневої мембрани, що, у свою чергу, зменшує надходження  $\text{Ca}^{2+}$  через канали плазмолемі й знижує

ефективність викиду нейромедіатора [39].

Проте слід зазначити, що не всі результати вказують на важливість кальцієвого вивільнення з ЕР для регуляції синаптичної передачі. Крім того, деякі досліди показали суперечливі важкозрозумілі результати. Так, наприклад, експерименти з одночасною реєстрацією внутрішньоклітинного  $\text{Ca}^{2+}$  у пресинаптичному нейроні й постсинаптичних струмів у гіпокампі й мозочку (а саме в синапсах, сформованих асоціативно-комісуральними волокнами на СА1- і СА3-пірамідальних нейронах і паралельних волокнами на нейронах Пуркінє) не змогли визначити ніякого внеску вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  з ЕР у регуляцію викиду нейромедіатора [6]. Аналогічні експерименти, проведені на синапсах, сформованих мохоподібними волокнами на СА3-нейронах гіпокампа, показали, що блокада ЕР ріанодинном, тапсигаргіном або циклопіазоновою кислотою незначно позначилася на показниках постсинаптичних потенціалів [18]. Більше того, деякі експерименти не виявили кофеїн- або ріанодинзалежного вивільнення  $\text{Ca}^{2+}$  у пресинаптичних елементах паралельних волокон мозочка [6], у варикозних розширеннях симпатичних аксонів [4] і в синаптичних прегангліонарних терміналях [28]. Інакше кажучи, експериментальні дослідження на клітинах з тих самих ділянок нервової системи не змогли ні остаточно підтвердити, ні спростувати роль ЕР у регуляції вивільнення нейромедіатора.

## ВИСНОВОК

Ендоплазматичний ретикулум являє собою унікальну органелу, сформовану внутрішньоклітинною збудливою мембраною. Коливання вільного  $\text{Ca}^{2+}$  всередині ЕР забезпечують зв'язок між швидкими сигнальними процесами, зв'язаними з його переміщеннями через плазмолему та через мембрану ЕР, з довгостроковими адаптивними реакціями. Цей зв'язок здійснюється

через численні кальційзалежні ферментативні системи ЕР, які забезпечують регуляцію синтезу білків як на трансляційному, так і на пост-трансляційному рівнях. Здається очевидним, що ЕР також залучений у регуляцію синаптичної передачі на рівні контролю вивільнення нейромедіатора з пресинаптичних терміналей, хоча остаточний механізм подібного контролю залишається до кінця невизначеним.

**O.N.Verkhratsky, S.A.Fedulova**

### **CALCIUM ENTRY AND INTRACELLULAR CALCIUM STORES IN REGULATION OF NEUROTRANSMITTER RELEASE**

Synaptic transmission provides the fundamental mechanisms for integrative processes in neuronal networks. Efficacy of synaptic transmission is directly controlled by the amount of neurotransmitter released into synaptic cleft. The release of the neurotransmitter, in turn, is regulated by several molecular cascades expressed in the presynaptic terminal. Activity of these cascades is regulated by the concentration of free calcium ions ( $[Ca^{2+}]_i$ ) within the presynaptic terminal, and therefore an increase of  $[Ca^{2+}]_i$  in the presynaptic compartment controls neurotransmitter release. Elevation of  $[Ca^{2+}]_i$  in the presynaptic terminal results from  $Ca^{2+}$  entry through the plasmalemmal voltage-gated calcium channels, however  $Ca^{2+}$  release from the endoplasmic reticulum (ER) calcium store may also contribute towards presynaptic  $[Ca^{2+}]_i$  signals. In this review we summarize data supporting the importance of the ER  $Ca^{2+}$  release in regulation of neurotransmitter release.

*A.A. Bogomoletz Institute of Physiology National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev*

*University of Manchester, UK*

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

- Alonso M. T., Barrero M. J., Michelen P. et al.  $Ca^{2+}$ -induced  $Ca^{2+}$  release in chromaffin cells seen from inside the ER with targeted aequorin // *J. Cell. Biol.* – 1999. – **144**. – P. 241–254.
- Bardo S., Robertson B., Stephens G. J. Presynaptic internal  $Ca^{2+}$  stores contribute to inhibitory neurotransmitter release onto mouse cerebellar Purkinje cells // *Brit. J. Pharmacol.* – 2002. – **137**. – P. 529–537.
- Bouchard R., Pattarini R., Geiger J. D. Presence and functional significance of presynaptic ryanodine receptors // *Prog. Neurobiol.* – 2003. – **69**. – P. 391–418.
- Brain K. L., Bennett M. R. Calcium in sympathetic varicosities of mouse vas deferens during facilitation, augmentation and autoinhibition // *J. Physiol.* – 1997. – **502** (Pt 3). – P. 521–536.
- Brain K. L., Trout S. J., Jackson V. M. et al. Nicotine induces calcium spikes in single nerve terminal varicosities: a role for intracellular calcium stores // *Neurosci.* – 2001. – **106**. – P. 395–403.
- Carter A. G., Vogt K. E., Foster K. A., Regehr W. G. Assessing the role of calcium-induced calcium release in short-term presynaptic plasticity at excitatory central synapses // *J. Neurosci.* – 2002. – **22**. – P. 21–28.
- Castonguay A., Robitaille R. Differential regulation of transmitter release by presynaptic and glial  $Ca^{2+}$  internal stores at the neuromuscular synapse // *Ibid.* – 2001. – **21**. – P. 1911–1922.
- Cochilla A. J., Alford S. Metabotropic glutamate receptor-mediated control of neurotransmitter release // *Neuron.* – 1998. – **20**. – P. 1007–1016.
- Del Castillo J., Stark L. The effect of calcium ions on the motor end-plate potentials // *J. Physiol.* – 1952. – **116**. – P. 507–515.
- Emptage N. J., Reid C. A., Fine A. Calcium stores in hippocampal synaptic boutons mediate short-term plasticity, store-operated  $Ca^{2+}$  entry, and spontaneous transmitter release // *Neuron.* – 2001. – **29**. – P. 197–208.
- Erulkar S. D., Rahamimoff R. The role of calcium ions in tetanic and post-tetanic increase of miniature end-plate potential frequency // *J. Physiol.* – 1978. – **278**. – P. 501–511.
- Fatt P., Katz B. Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings // *J. Physiol.* – 1952. – **117**. – P. 109–128.
- Fedulova S. A., Veselovsky N. S. Multiquantal transmission at single inhibitory synapse in cultured rat hippocampal neurons. – In: Morad M. / Ed. Kostyuk P.G. Calcium Signaling – Washington, IOS Press, 2001. – P. 190–195
- Fedulova S.A., Vasilyev D.V., Veselovsky N.S. Temporal regularity of neurotransmitter release at single terminal in cultured hippocampal neurons // *Neurosci.* – 2000. – **100**. – P. 229–239.
- Fedulova S.A., Vasilyev D.V., Isaeva E.V. et al. Possibility of multiquantal transmission at single inhibitory synapse in cultured rat hippocampal neurons // *Ibid.* – 1999. – **92**. – P. 1217–1230.
- Fedulova S.A., Verkhratsky A., Veselovsky N. S. Regulation of GABA release by depolarisation-evoked  $Ca^{2+}$  transients at a single hippocampal terminal // *Pflugers. Arch.* – 2004. – May 5. – (in press).
- Galante M., Marty A. Presynaptic ryanodine-sensitive calcium stores contribute to evoked neurotransmitter release at the basket cell – Purkinje cell synapse // *J. Neurosci.* – 2003. – **23**. – P. 11229–11234.
- Henze D. A., McMahon D. B., Harris K. M., Barrionuevo G. Giant miniature EPSCs at the hippocampal mossy fiber to CA3 pyramidal cell synapse are monoquantal // *J. Neurophysiol.* – 2002. – **87**. – P. 15–29.

19. Heuser J.E., Rees T.S. Structural changes after transmitter release at the frog neuromuscular junction // *J. Cell. Biol.* – 1981. – **88**. – P. 564–580.
20. Kirischuk S., Voitenko N., Kostyuk P., Verkhratsky A. Calcium signalling in granule neurones studied in cerebellar slices // *Cell Calcium*. – 1996. – **19**. – P. 59–71.
21. Kirischuk S., Veselovsky N., Grantyn R. Relationship between presynaptic calcium transients and postsynaptic currents at single  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA)ergic boutons // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1999. – **96**. – P. 7520–7525.
22. Kirischuk S., Veselovsky N., Grantyn R. Singlebouton-mediated synaptic transmission: postsynaptic conductance changes in their relationship with presynaptic calcium signals // *Eur. J. Physiol.* – 1999 b. – **438**. – P. 716–724.
23. Kostyuk P., Verkhratsky A. Calcium stores in neurons and glia // *Neurosci.* – 1994. – **63**. – P. 381–404.
24. Kostyuk P., Verkhratsky A. Calcium Signalling in the Nervous System. – Chichester : Wiley and Sons. – 1995. – 120 s.
25. Kostyuk P., Verkhratsky A. Basic properties of calcium release channels in neural cells. – In: *Pharmacology of Ion Channels* / Ed. Soria B. – Oxford. OUP, 1998. – P. 299–320.
26. Lelli A., Perin P., Martini M. et al. Presynaptic calcium stores modulate afferent release in vestibular hair cells // *J. Neurosci.* – 2003. – **23**. – P. 6894–6903.
27. Liang Y., Yuan L. L., Johnston, D., Gray R. Calcium signaling at single mossy fiber presynaptic terminals in the rat hippocampus // *J. Neurophysiol.* – 2002. – **87**. – P. 1132–1137.
28. Lin Y. Q., Brain K. L. Bennett M. R. Calcium in sympathetic boutons of rat superior cervical ganglion during facilitation, augmentation and potentiation // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1998. – **73**. – P. 26–37.
29. Llinas R. Calcium and neurotransmitter release in squid synapse. – In: *Society for Neuroscience Symposia*, ed. Cowan W.M. and Ferendelli J.A. – Bethesda: Society for Neuroscience. – 1997. – **2**. – P. 139–160.
30. Llinas R., Moreno H. Local  $Ca^{2+}$  signaling in neurons // *Cell Calcium*. – 1998. – **24**. – P. 359–366;
31. Llano I., Gonzalez J., Caputo C. et al. Presynaptic calcium stores underlie large-amplitude miniature IPSCs and spontaneous calcium transients // *Nat. Neurosci.* – 2000. – **3**. – P. 1256–1265.
32. Locke F. S. Notiz uber den Einfluss physiologischer Kochsalzlosung auf die elektrische Erregbarkeit von Muskel und Nerv. *Zbl Physiol.* – 1894. – **8**. – P. 166–167.
33. McGraw C. F., Somlyo A. V., Blaustein M. P. Localization of calcium in presynaptic nerve terminals. An ultrastructural and electron microprobe analysis // *J. Cell. Biol.* – 1980. – **85**. – P. 228–241.
34. Mothet J. P., Fossier P., Meunier F. M. et al. Cyclic ADP-ribose and calcium-induced calcium release regulate neurotransmitter release at a cholinergic synapse of Aplysia // *J. Physiol.* – 1998. – **507** ( Pt 2). – P. 405–414.
35. Narita K., Akita T., Osanai M. et al.  $Ca^{2+}$ -induced  $Ca^{2+}$  release mechanism involved in asynchronous exocytosis at frog motor nerve terminals // *J. Gen. Physiol.* – 1998. – **112**. – P. 593–609.
36. Park M. K., Petersen O. H., Tepikin A. V. The endoplasmic reticulum as one continuous  $Ca^{2+}$  pool: visualization of rapid  $Ca^{2+}$  movements and equilibration // *Embo. J.* – 2000. – **19**. – P. 5729–5739.
37. Peng Y. Ryanodine-sensitive component of calcium transients evoked by nerve firing at presynaptic nerve terminals // *J. Neurosci.* – 1996. – **16**. – P. 6703–6712.
38. Savic N., Sciancalepore M. Intracellular calcium stores modulate miniature GABA-mediated synaptic currents in neonatal rat hippocampal neurons // *Eur. J. Neurosci.* – 1998. – **10**. – P. 3379–3386.
39. Schwartz A. D., Whitacre C. L., Wilson D. F. Do ryanodine receptors regulate transmitter release at the neuromuscular junction of rat? // *Neurosci. Lett.* – 1999. – **274**. – P. 163–166.
40. Sharma G., Vijayaraghavan S. Modulation of presynaptic store calcium induces release of glutamate and postsynaptic firing // *Neuron*. – 2003. – **38**. – P. 929–939.
41. Shmigol A., Eisner D., Verkhratsky A. Cyclic ADP ribose enhances  $Ca^{2+}$ -induced  $Ca^{2+}$  release in isolated mouse sensory neurones // *J. Physiol. (London)*. – 1995a. – **483**. – P. 63–64.
42. Shmigol A., Kostyuk P., Verkhratsky A. Role of caffeine-sensitive  $Ca^{2+}$  stores in  $Ca^{2+}$  signal termination in adult mouse DRG neurones // *Neuroreport*. – 1994. – **5**. – P. 2073–2076.
43. Shmigol A., Svichar N., Kostyuk, P. Verkhratsky A. Gradual caffeine-induced  $Ca^{2+}$  release in mouse dorsal root ganglion neurons is controlled by cytoplasmic and luminal  $Ca^{2+}$  // *Neuroscience*. – 1996. – **73**. – P. 1061–1067.
44. Shmigol A., Verkhratsky A., Isenberg G. Calcium-induced calcium release in rat sensory neurones // *J. Physiol.* – 1995b. – **489** ( Pt 3). – P. 627–636.
45. Simkus C. R., Stricker, C. The contribution of intracellular calcium stores to mEPSCs recorded in layer II neurones of rat barrel cortex // *Ibid.* – 2002. – **545**. – P. 521–535.
46. Solovyova N., Fernyhough P., Glazner, G., Verkhratsky A. Xestospongins empty the ER calcium store but does not inhibit InsP3-induced  $Ca^{2+}$  release in cultured dorsal root ganglia neurones // *Cell Calcium*. – 2002a. – **32**. – P. 49–52.
47. Solovyova N., Verkhratsky A. Monitoring of free calcium in the neuronal endoplasmic reticulum: an overview of modern approaches // *J. Neurosci. Methods*. – 2002. – **122**. – P. 1–12.
48. Solovyova N., Verkhratsky A. Neuronal endoplasmic reticulum acts as a single functional  $Ca^{2+}$  store shared by ryanodine and inositol-1,4,5-trisphosphate receptors as revealed by intra-ER  $[Ca^{2+}]$  recordings in single

- rat sensory neurones // Pflugers. Arch. – 2003. – **446**. – P. 447–454.
49. Solovyova N., Veselovsky N., Toescu E. C., Verkhratsky A.  $Ca^{2+}$  dynamics in the lumen of the endoplasmic reticulum in sensory neurons: direct visualization of  $Ca^{2+}$ -induced  $Ca^{2+}$  release triggered by physiological  $Ca^{2+}$  entry // Embo. J. – 2002. – **21**. – P. 622–630.
  50. Svichar N., Shmigol A., Verkhratsky A., Kostyuk P. ATP induces  $Ca^{2+}$  release from  $IP_3$ -sensitive  $Ca^{2+}$  stores exclusively in large DRG neurones // Neuroreport. – 1997. – **8**. – P. 1555–1559.
  51. Svichar N., Shmigol A., Verkhratsky A., Kostyuk P. InsP<sub>3</sub>-induced  $Ca^{2+}$  release in dorsal root ganglion neurones // Neurosci. Lett. – 1997. – **227**. – P. 107–110.
  52. Terasaki M., Slater N. T., Fein A. et al. Continuous network of endoplasmic reticulum in cerebellar Purkinje neurons // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 1994. – **91**. – P. 7510–7514.
  53. Usachev Y., Kostyuk P., Verkhratsky A. 3-Isobutyl-1-methylxanthine (IBMX) affects potassium permeability in rat sensory neurones via pathways that are sensitive and insensitive to  $[Ca^{2+}]_i$  // Pflugers. Arch. – 1995. – **430**. – P. 420–428.
  54. Usachev Y., Shmigol A., Pronchuk N. et al. Caffeine-induced calcium release from internal stores in cultured rat sensory neurons // Neurosci. – 1993. – **57**. – P. 845–859.
  55. Usachev Y., Verkhratsky A. IBMX induces calcium release from intracellular stores in rat sensory neurones // Cell. Calcium. – 1995. – **17**. – P. 197–206.
  56. Verkhratsky A. The endoplasmic reticulum and neuronal calcium signalling // Ibid. – 2002. – **32**. – P. 393–404.
  57. Verkhratsky A., Petersen O. H. The endoplasmic reticulum as an integrating signalling organelle: from neuronal signalling to neuronal death // Eur. J. Pharmacol. – 2002. – **447**. – P. 141–154.
  58. Verkhratsky A., Shmigol A. Calcium-induced calcium release in neurones // Cell. Calcium. – 1996. – **19**. – P. 1–14.
  59. Verkhratsky A. J., Petersen O. H. Neuronal calcium stores // Ibid. – 1998. – **24**. – P. 333–343.
  60. von Gersdorff H., Matthews G. Dynamic of synaptic vesicle fusion and membrane retrieval in synaptic terminals // Nature. – 1994. – **367**. – P. 735–739.
  61. von Gersdorff H., Sakaba T., Berglund K., Tachib M. Submillisecond kinetics of glutamate release from a sensory synapse // Neuron. – 1998. – **21**. – P. 1177–1188.
  62. Walz B.  $Ca^{2+}$ -sequestering smooth endoplasmic reticulum in an invertebrate photoreceptor. I. Intracellular topography as revealed by OsFeCN staining and in situ Ca accumulation // J. Cell. Biol. – 1982. – **93**. – P. 839–848.
  63. Westrum L. E., Gray E. G. New observations on the substructure of the active zone of brain synapses and motor endplates // Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. – 1986. – **229**. – P. 29–38.
  64. Yazejian B., DiGregorio D. A., Vergara J. L. et al. Direct measurements of presynaptic calcium and calcium-activated potassium currents regulating neurotransmitter release at cultured Xenopus nerve-muscle synapses // J. Neurosci. – 1997. – **17**. – P. 2990–3001.
  65. Zucker R. S., Regehr W. G. Short-term synaptic plasticity // Annu. Rev. Physiol. – 2002. – **64**. – P. 355–405.

*Манчестер. ун-т, Великобританія;  
Ин-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ*

*Матеріал надійшов до  
редакції 25.05.2004*