

TRANSDUCTION OF EXTERNAL SIGNALS INTO CELLS

P. P. PHILIPPOV

Welfare and survival of each cell and organism on the whole depend on their adequate and opportune reaction to external signals which are mediated by special protein receptors. The signal transduction mechanisms are the subject of a novel area of modern biochemistry named "cell signaling".

“Благоденствие” и выживание каждой клетки и организма в целом зависят от того, насколько они адекватно и своевременно реагируют на внешние сигналы, передача которых опосредуется специальными рецепторами белковой природы. Механизмы этой передачи, или сигнальной трансдукции, – предмет новой области биохимии, получившей название “клеточная сигнализация”.

КАК ВНЕШНИЕ СИГНАЛЫ ПЕРЕДАЮТСЯ ВНУТРЬ КЛЕТКИ

П. П. ФИЛИППОВ

Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова

Протекание биохимических реакций в отдельной клетке, в каждом органе, ткани, наконец, во всем организме скоординировано так, что каждая структурная единица организма и сам он в целом функционируют наиболее оптимальным образом. Вероятно, читатели видели метаболические карты, они в какой-то степени отражают многообразие этих реакций и дают представление о достижениях классической биохимии более чем за 100 лет ее существования до 50-х годов нынешнего столетия, когда Сазерлендом был открыт новый нуклеотид – циклический аденозин-3',5'-монофосфат (циклический АМР или циклоАМР, сокращенно сАМР). Это открытие, отмеченное Нобелевской премией, привело к созданию концепции вторичных сигналов, или мессенджеров, и в конечном счете к появлению новой области биохимии, которая в англоязычной литературе обозначается как “cell signaling”, то есть “клеточная сигнализация”. Предмет ее исследования – молекулярные механизмы регуляции клеточного метаболизма внешними (первичными) сигналами, несущими в клетку информацию, что принципиально отличает их от других поступающих в клетку химических соединений, служащих для нее источником материи и энергии или, попросту говоря, пищей. В отечественной литературе в соответствующих случаях говорят о “молекулярных механизмах передачи (трансдукции) внешних сигналов в клетку”. Однако понятие “cell signaling” подразумевает не только передачу сигналов как таковую, но и весь комплекс событий, с ней сопряженных, в том числе усиление (или амплификацию), ослабление (или аттенюацию) и подавление (или выключение) сигналов. Так что нам представляется удобным и полезным в дальнейшем использовать термин “клеточная сигнализация”.

ВНЕШНЯЯ СРЕДА, РЕЦЕПТОРЫ, МЕССЕНДЖЕРЫ

Согласованность биохимических процессов внутри клетки или целого организма дополняется адекватностью их реакций по отношению к внешней среде, к тем потокам информации, энергии и материи, которые поступают в них извне. Хотя оболочка бактерий и тем более плазматическая мембрана, в которую облачены клетки многоклеточных организмов, представляют собой лишь тонкий слой, они тем не менее служат достаточно надежным

препятствием для многих молекул, в том числе для выступающих в качестве первичных сигналов. Так что сигнальные молекулы, включая большинство гормонов, как правило, не проникают внутрь клетки, а специфически взаимодействуют с ее наружной поверхностью, точнее, с рецепторами, локализованными во внешней клеточной мембране и представляющими собой интегральные мембранные белки, полипептидная цепь которых пронизывает толщу мембраны как минимум один раз и которые могут быть выделены только после ее разрушения, например, с помощью детергента. Стероидные и тиреоидные гормоны, будучи гидрофобными по своей природе, способны проникать через плазматическую мембрану внутрь клетки, где они взаимодействуют с растворимыми рецепторными белками, локализованными в цито- и (или) нуклеоплазме. Далее, однако, речь будет идти только о трансмембранной передаче сигналов при участии интегрированных в мембрану рецепторов.

Разнообразные молекулы, инициирующие трансмембранную передачу сигналов, активируют рецепторы, действуя на них обычно при очень низких концентрациях, порядка 10^{-8} М и ниже. Активированный рецептор тем или иным способом передает сигнал к внутриклеточным мишеням. Если мишень, или эффекторный белок, представлена ферментом, то сигнал модулирует (увеличивает или уменьшает) его каталитическую активность; если эффекторным белком служит ионный канал, то модулируется проводимость этого канала. В обоих случаях результатом будет изменение активности какой-то метаболической стадии (стадий) либо цитоплазматической концентрации того или иного иона и как следствие возникновение клеточного ответа.

Молекулярные машины, обеспечивающие передачу сигнала от рецепторов к внутриклеточным мишеням, состоят, как правило, из нескольких белковых компонентов, совокупность которых обычно именуют каскадом передачи сигнала или просто каскадом. Помимо белковых посредников в передаче сигнала внутри клетки во многих случаях вовлекаются и относительно небольшие молекулы, служащие вторичными сигналами, — это вторичные посредники, или мессенджеры (от англ. messenger — посыльный). Нам кажется, что для обозначения сигнальных молекул лучше использовать термин “мессенджер”, а не “посредник”. Дело в том, что в цитоплазме в передачу сигнала вовлечены как разнообразные белки, так и малые молекулы (собственно вторичные сигналы), причем функционально все они являются посредниками между рецептором, на который подействовал внешний стимул, и клеточным ответом. Однако между ними есть принципиальное различие: белки образуют своеобразную молекулярную машину, которая, с одной стороны, чувствует внешний сигнал, а с другой — обладает ферментативной или иной активностью, модулиру-

емой этим сигналом, в то время как малые молекулы действительно служат посыльными (мессенджерами) между различными белками, полиферментными комплексами или даже клеточными структурами. Самый известный пример такого посыльного — это уже упоминавшийся выше cAMP, среди других наиболее важных вторичных мессенджеров следует упомянуть циклический гуанозин-3',5'-монофосфат (сGMP), инозит-1,4,5-трифосфат (обозначаемый как IP₃), диацилглицерин (ДАГ), катион кальция.

Наиболее характерные свойства вторичного мессенджера, во-первых, его относительно небольшая масса по сравнению с биополимерами молекулярная масса (понятно, что посыльный должен с высокой скоростью диффундировать в цитоплазме), во-вторых, он обязан быстро (при сопоставлении со временем передачи сигнала) расщепляться, а в случае Ca²⁺ откачиваться. В противном случае сигнальная система останется во включенном состоянии и после того, как действие внешнего сигнала уже прекратилось. Подобные ошибки могут оказаться в прямом смысле фатальными. Так, например, форболовые эфиры, которые представляют собой структурные аналоги диацилглицерина, но в отличие от него в организме не расщепляемые, способствуют развитию злокачественных опухолей. Это происходит потому, что форболовые эфиры вовлекаются в работу некоторых сигнальных систем, которые регулируют клеточное деление с помощью диацилглицерина как вторичного мессенджера. Однако, имитируя действие диацилглицерина и обеспечивая передачу пролиферативного сигнала, они вовремя не расщепляются. В результате сигнальная система перестает чувствовать внешний сигнал и оказывается в перманентно включенном состоянии, а значит, пролиферация клеток перестает быть контролируемой. Приведем еще два термина, часто используемые в литературе на английском языке по клеточной сигнализации, но не имеющие аналогов в нашей литературе, — это “downstream” и “upstream”. Первый из них переводится “вниз по течению” и подразумевает направление от первичного сигнала — через рецептор — ко вторичному мессенджеру и далее к внутриклеточной мишени, второй означает “вверх по течению” и указывает на противоположное направление.

Одноклеточные организмы получают информацию из окружающей среды, как правило, в виде света или химических сигналов, которыми могут служить самые разнообразные химические соединения (рис. 1, а). Если одноклеточный организм способен самостоятельно перемещаться, то сигналы, привлекающие его, носят название аттрактантов, в этом случае клетка будет двигаться в направлении возрастания концентрации аттрактанта. Отпугивающие вещества — репелленты заставляют одноклеточный организм устремляться в сторону меньшей концентрации сигнала.

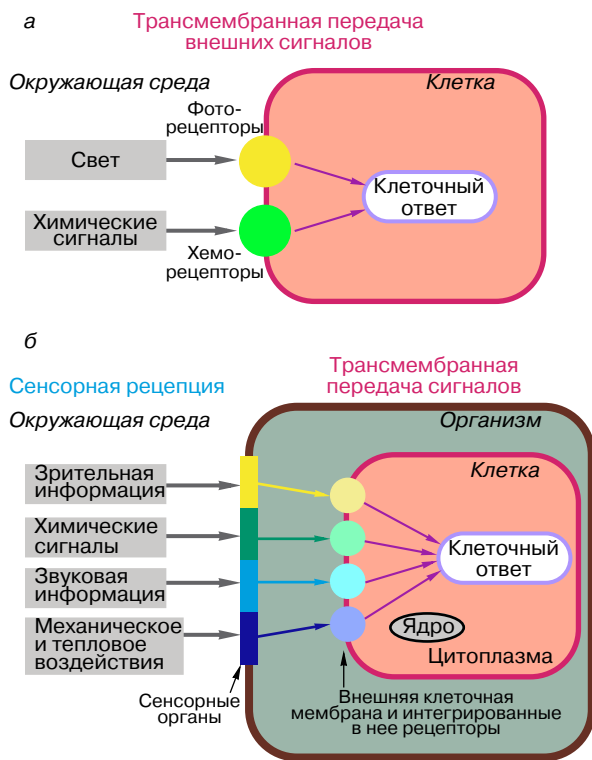


Рис. 1. Схемы передачи внешних сигналов у одноклеточных (а) и многоклеточных (б) организмов. Объяснение в тексте

У многоклеточных организмов выделяют два уровня восприятия и передачи сигналов (рис. 1, б). Во-первых, это уровень целого организма, который получает информацию из окружающей среды с помощью органов чувств: глаз, ушей и т.д. В этом случае говорят о сенсорной рецепции, которая обеспечивает восприятия волновой энергии (света, звука, тепла), а в случае обоняния и вкусовых ощущений — химических сигналов. Во-вторых, это уровень общения клеток друг с другом в пределах многоклеточного организма. Клетки “разговаривают” между собой в основном на языке химических сигналов, которые представлены разнообразными первичными мессенджерами, среди них гормоны, нейротрансмиттеры, некоторые белковые факторы, отличные от гормонов. Добавим, что клеткам присуще “чувство локтя”: их поведение может зависеть от присутствия соседей и регулироваться путем межклеточных взаимодействий, подобные эффекты также опосредуются интегрированными во внешнюю клеточную мембрану рецепторами.

Если сравнить одно- и многоклеточные организмы по степени сложности их метаболических путей в пределах одной клетки, то окажется, что различие между ними не столь уж и разительно. По палеонтологическим данным, одноклеточные, срав-

нимые по уровню организации с современными бактериями, появились примерно 3,5 млрд лет назад. Однако первые многоклеточные организмы возникли лишь спустя еще 2,5 млрд лет [1]. Можно предположить, что этот гигантский промежуток времени потребовался именно для объединения одноклеточных организмов с уже вполне сложившимся метаболизмом в многоклеточное их сообщество. Для того чтобы многоклеточный организм мог возникнуть и затем успешно существовать, исходно одноклеточные организмы должны были научиться “договариваться” друг с другом так, чтобы их метаболизм, пролиферация и гибель, локализация в том или ином органе или ткани, прочие их функции и характеристики подчинялись прежде всего интересам клеточного сообщества. В итоге в здоровом клеточном сообществе, каковым является многоклеточный организм, наблюдается гармония между его членами, в частности существует определенное равновесие между процессами пролиферации клеток и их естественной гибелью, апоптозом. Если контроль этих противоположно направленных процессов нарушен, то в случае преобладания апоптоза наступает дегенерация тканей; если же побеждает клеточный индивидуализм и идет безудержная пролиферация клеток — это рак, а значит, гибель как самого организма, так и вышедших из-под контроля составляющих его индивидуумов.

УРОВНИ РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТЧНОГО ОТВЕТА

В самом общем виде можно выделить три основных уровня регуляции клеточного ответа [2]. Во-первых, это уровень транскрипции, здесь может регулироваться как собственно транскрипция, так и последующий процессинг предшественника информационной РНК, а также деградация предшественника и самой РНК. Во-вторых, уровень трансляции; регуляции может подвергаться собственно синтез белка, его последующий процессинг либо деградация предшественника или самого белка после завершения процессинга. В-третьих, это регуляция на уровне собственно зрелых белков, реализуемая следующими способами.

Обратимая ковалентная модификация белков. Примером может служить фосфорилирование гликогенфосфорилазы, катализируемое специальной протеинкиназой. Напомним, что протеинкиназы — это ферменты, включающие фосфатный остаток (остатки) в белки АТР-зависимым образом. Здесь же следует упомянуть и обратный процесс дефосфорилирования белков, катализируемый протеинфосфатазами. Оба этих разнонаправленных (фосфорилирование/дефосфорилирование) процесса — широко используемый клетками прием для изменения свойств самых разнообразных белков путем их ковалентной модификации. Другой важный способ состоит в ковалентном присоединении к полипептидам гидрофобных групп — метильных и

некоторых ацильных, например остатков пальмитиновой кислоты.

Изменение каталитической активности и других свойств белков под действием лигандов. Число подобных лигандов велико, но для сигнальных систем наиболее важны вторичные мессенджеры: сАМР, сGMP, ДАГ, IP_3 , ионы кальция. Кстати, каждый из них может регулировать активность некоторых протеинкиназ, а значит, и уровень фосфорилирования соответствующих белков-мишеней.

Модуляция свойств белков путем белок-белковых взаимодействий. В качестве примера можно привести сАМР-зависимую протеинкиназу. Молекула этого фермента, состоящая из двух каталитических и двух регуляторных субъединиц, неактивна потому, что каждая из регуляторных субъединиц в составе тетрамера служит ингибитором протеинкиназной активности каталитических компонентов. Однако в присутствии сАМР тетрамер диссоциирует на составные части, каталитические субъединицы освобождаются от ингибирования и фосфорилируют белки-мишени.

Изменение компартментализации. Изменение компартментализации (или, иначе, изменение местонахождения) белковой молекулы, например при ее переходе из цитоплазмы (один компартмент) на мембрану (другой компартмент), может быть причиной драматических изменений свойств белков, существенных для их сигнальных функций. Наверное, один из самых ярких примеров такого рода — широко распространенный белок $p21^{ras}$, который имеет прямое отношение к злокачественной трансформации клеток человека и животных. Точнее, это относится к мутантным формам $p21^{ras}$, тогда как нормальная его форма участвует в работе некоторых сигнальных систем, у которых первичным мессенджером служат ростовые факторы, регулирующие деление и дифференцировку клеток. Совсем недавно установлено, что $p21^{ras}$, приняв сигнал от соответствующего рецептора, переходит в активированное состояние, и все, что он затем должен сделать, — это перевести специальную протеинкиназу, именуемую Raf, из цитоплазмы на мембрану. Добавим, что регуляция на уровне зрелых белков может происходить также и другими путями, например при их секреции, экзоцитозе и эндоцитозе.

ОСНОВНЫЕ ТИПЫ МЕМБРАННЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Существуют три основных типа рецепторов, интегрированных во внешнюю клеточную мембрану [1]: 1) рецепторы, сопряженные с G-белками; 2) рецепторы — ионные каналы; 3) рецепторы, ассоциированные с ферментативной активностью. Из-за ограниченности объема статьи рассмотрим в основном передачу сигнала при участии рецепторов, сопряженных с G-белками, и коротко затронем работу рецепторов 2-го и 3-го типов.

Рецепторы, сопряженные с G-белками (их сокращенное обозначение — GPCR, от G-protein coupled receptors), передают сигнал от первичных мессенджеров к внутриклеточным мишеням с помощью каскада GPCR \Rightarrow G-белок \Rightarrow эффекторный белок (рис. 2, а). Первичными сигналами для этих рецепторов служат самые разнообразные молекулы, среди которых низкомолекулярные гормоны и нейротрансмиттеры, или нейротрансмиттеры (например, адреналин, норадреналин, ацетилхолин, серотонин, гистамин), опиоиды, гормоны пептидной и белковой природы (адренотропный гормон, соматостатин, вазопрессин, ангиотензин, гонадотропин, эпидермальный фактор роста), некоторые нейропептиды. В этот же ряд попадают множество химических сигналов, воспринимаемых обонятельными и вкусовыми сенсорными клетками, и свет, рецептором для которого служит пигмент зрительных, или фоторецепторных, клеток родопсин. Следует учесть, что один и тот же первичный сигнал может инициировать передачу сигнала через несколько (иногда более 10) разных GPCR, так что если число внешних сигналов для GPCR составляет несколько десятков, то самих таких рецепторов известно более 200. При всем их разнообразии GPCR представляют собой мономерные интегральные мембранные белки, полипептидная цепь которых семь раз пересекает клеточную мембрану. Во всех случаях участок рецептора, ответственный за взаимодействие с первичным сигналом, локализован с внешней стороны мембраны, а участок, контактирующий с G-белком, — на ее цитоплазматической стороне.

Следующий за рецептором “вниз по течению” компонент каскада передачи сигнала с участием GPCR представлен G-белком. Найдено около 20 различных G-белков, среди них прежде всего нужно упомянуть G_s и G_i , которые соответственно стимулируют и ингибируют аденилатциклазу; G_q , активирующий фосфолипазу C; G-белки сенсорных клеток: фоторецепторных — G_t (трансдуцин), обонятельных — G_{olf} и вкусовых — G_g . G-белки — это гетеротримеры, которые состоят из субъединиц трех типов: α , β и γ , но в естественных условиях последние две субъединицы функционируют как единый $\beta\gamma$ -комплекс. Важнейшая характеристика G-белков — присутствие на их α -субъединице центра связывания гуаниловых нуклеотидов: GDP и GTP. Если с G-белком связан GTP, то это соответствует его активированному состоянию (G-GTP) или, иначе, G-белок находится в положении “включено”. Если в нуклеотидсвязывающем центре присутствует GDP, то эта форма (G-GDP) соответствует состоянию “выключено”. Центральное событие при передаче сигнала от рецептора, на который подействовал первичный сигнал, к G-белку состоит в том, что активированный рецептор катализирует обмен GDP, связанного с G-белком, на присутствующий в среде GTP. Это событие, обозначаемое как GDP/GTP-обмен на G-белке, сопровождается диссоциацией

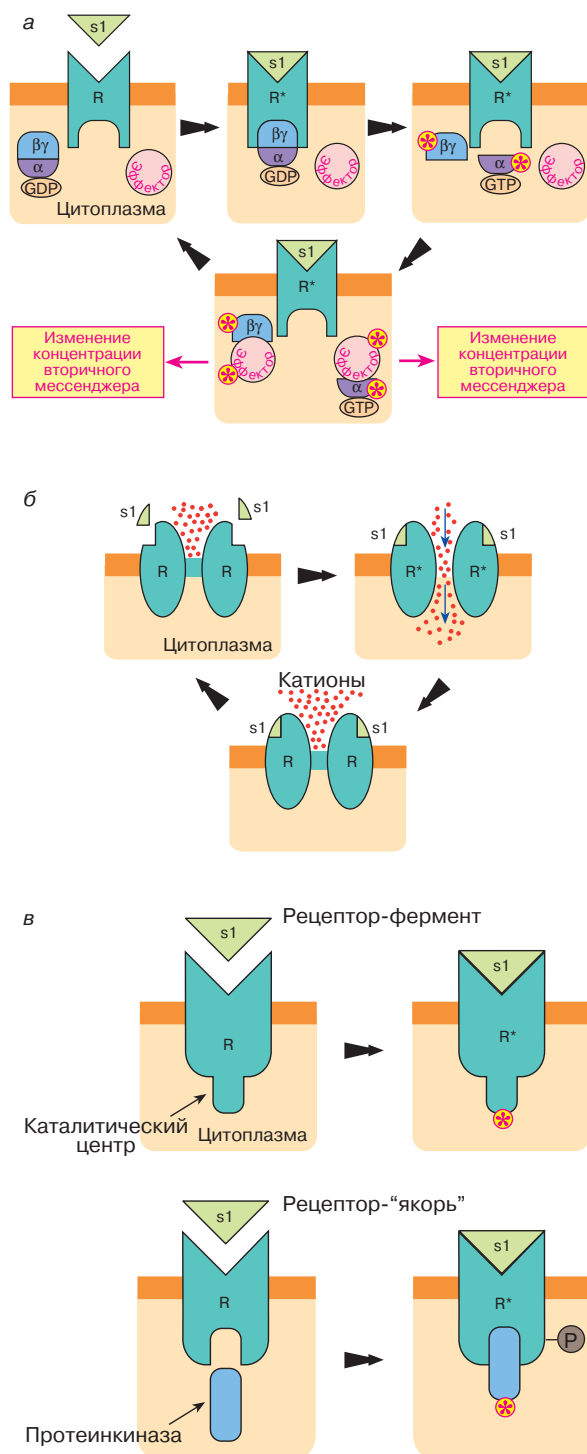


Рис. 2. Основные типы мембранных рецепторов. Условные обозначения: s1 – внешний сигнал; R – рецепторный белок; индекс * при компоненте сигнальной системы означает, что он находится в состоянии “включено”, α – α -субъединица G-белка, которая может находиться в связанной с гуанозиндифосфатом (GDP) или гуанозинтрифосфатом (GTP) форме; $\beta\gamma$ – функционирующий как единое целое комплекс β - и γ -субъединиц G-белка; P – фосфатный остаток (остатки), ковалентно связанный с рецептором; а – рецепторы, сопряженные с G-белками; б – рецепторы, ионные каналы которых могут находиться в трех основных состояниях: 1) внешний сигнал отсутствует – канал закрыт; 2) с рецептором связан первичный мессенджер – канал открыт; 3) первичный мессенджер все еще связан с рецептором – канал уже закрыт; в – рецепторы, ассоциированные с ферментативной активностью, могут обладать собственной ферментативной активностью, которая проявляется только при связывании с ними первичного мессенджера (верхний рисунок), либо они служат “якорями” для цитоплазматических протеинкиназ, которые, взаимодействуя с рецепторами, фосфорилируют их и тем самым создают условия для присоединения к ним других цитоплазматических белков-мишеней (нижний рисунок)

или катионным каналом. Как следствие их каталитической активности или ионная проводимость соответственно меняется, что, в свою очередь, приводит к изменению цитоплазматической концентрации вторичного мессенджера (или катиона) и в конечном счете инициирует тот или иной клеточный ответ. Добавим, что эффекторными белками в сигнальных системах типа GPCR \Rightarrow G-белок \Rightarrow эффекторный белок могут быть аденилатциклаза, катализирующая синтез cAMP из ATP; фосфолипаза C, гидролизующая фосфатидилинозит с образованием DAG и IP₃; фосфодиэстераза, расщепляющая cGMP до GMP; некоторые типы калиевых и кальциевых каналов.

Весьма важно, что при передаче сигнала в каскаде рецептор \Rightarrow G-белок \Rightarrow эффекторный белок исходный внешний сигнал может многократно усиливаться, или амплифицироваться. Это происходит благодаря тому, что одна молекула рецептора за время пребывания в активированном состоянии (R*) успевает перевести в активированную форму (G*) несколько молекул G-белка. Например, в зрительном каскаде родопсин \Rightarrow G_t \Rightarrow cGMP-фосфодиэстераза на каждую молекулу R* может образоваться несколько сот или даже тысяч молекул G_t^{*}, а это означает, что на первой стадии каскада R* \Rightarrow G* коэффициент усиления внешнего сигнала составляет 10²–10³. Хотя на следующей стадии каскада (G* \Rightarrow эффекторный белок) каждая молекула G* взаимодействует только с одной молекулой эффекторного белка, сигнал здесь также амплифицируется, поскольку на каждую молекулу G* и соответственно на каждую молекулу активированного эффекторного белка в цитоплазме появляется (исчезает) большое число молекул вторичного сигнала. Так, в зрительном каскаде

тримерной молекулы G-белка на две функциональные субъединицы: α -субъединицу, содержащую GTP, и $\beta\gamma$ -комплекс. Далее одна из этих функциональных субъединиц, какая именно – зависит от типа сигнальной системы, взаимодействует с эффекторным белком, представленным ферментом

на второй его стадии одна молекула активированной сGMP-фосфодиэстеразы способна расщепить в секунду до 3 тыс. молекул сGMP, служащего в фоторецепторных клетках вторичным мессенджером. Поскольку усиление внешнего сигнала на обеих стадиях суммируется, то в конечном счете коэффициент амплификации сигнала при его прохождении через каскад может достигать весьма высоких значений: в зрительных клетках это величина порядка 10^5 – 10^6 .

Ясно, что прекращение действия внешнего стимула должно сопровождаться “выключением” всех компонентов сигнальной системы. На уровне рецепторов это достигается, во-первых, в результате диссоциации первичного сигнала из комплекса с GPCR, во-вторых, путем фосфорилирования рецепторов под действием специальных протеинкиназ и последующего связывания с модифицированным рецептором специального белка (например, β -аррестина). G-белки обладают способностью гидролизовать связанный с ними GTP до GDP, что обеспечивает их самовыключение, то есть переход $G\text{-GTP} \Rightarrow G\text{-GDP}$. Поскольку состояние активации эффекторного белка (включен–выключен) прямо зависит от состояния G-белка, то этот переход означает также выключение эффекторного белка, а следовательно, прекращение синтеза (гидролиза) вторичного мессенджера или закрывание ионного канала. И наконец, чтобы переход клетки к исходному (до действия внешнего стимула) состоянию завершился, специальные механизмы восстанавливают исходный уровень вторичного мессенджера или катиона в ее цитоплазме. Например, сAMP, цитоплазматическая концентрация которого повышается при передаче сигнала в каскаде β -адренорецептор $\Rightarrow G_s$ -белок \Rightarrow аденилатциклаза, гидролизуется затем сAMP-фосфодиэстеразой до нециклического (линейного) AMP, который свойствами вторичного мессенджера не обладает.

Рецепторы – ионные каналы – это интегральные мембранные белки, состоящие из нескольких субъединиц, полипептидная цепь которых несколько раз пересекает наружную клеточную мембрану. Они действуют одновременно и как ионные каналы и как рецепторы, которые способны специфически связывать со своей внешней стороны первичные сигналы, изменяющие их ионную (катионную или анионную – в зависимости от типа рецептора) проводимость (рис. 2, б). Рецепторы данного типа используют в качестве первичных сигналов некоторые нейротрансмиттеры, отвечающие за синаптическую передачу в электрически возбудимых клетках. Классические примеры такого рода – это катионные ацетилхолиновые никотиновые рецепторы, локализованные на мембране клеток скелетных мышц в местах их синапсов с моторными нейронами, и подобные рецепторы из электрического органа скатов.

Рецепторы, ассоциированные с ферментативной активностью, по своей четвертичной (субъединичной) структуре весьма разнообразны. За некоторыми исключениями они представляют собой либо момеры, которые при связывании с ними первичного мессенджера димеризуются, либо олигомеры, образованные несколькими субъединицами различных типов. Практически у всех этих рецепторов полипептидная цепь их мономерных субъединиц единственный раз пересекает клеточную мембрану. Общим у них является также то, что участок для связывания первичного сигнала локализован на рецепторе со стороны, обращенной во внеклеточное пространство. По механизму взаимодействия с цитоплазматическими мишенями рецепторы данного типа разделяются на две группы.

Первая группа включает рецепторы-ферменты, с цитоплазматической стороны которых находится каталитический участок, активируемый при действии на рецептор внешнего сигнала (рис. 2, в, сверху). Назовем основные виды рецепторов-ферментов. Во-первых, нужно упомянуть обширное семейство рецепторных протеинтирозинкиназ, способных аутофосфорилироваться, то есть фосфорилировать самих себя, по тирозиновым остаткам и фосфорилировать тирозиновые остатки белков-мишеней, расположенных “вниз по течению”. Во-вторых, это рецепторы, обладающие протеинтирозинфосфатазной активностью, которые дефосфорилируют фосфотирозиновые остатки белков-мишеней. Укажем, что рецепторные протеинтирозинкиназы и протеинтирозинфосфатазы вовлекаются в регуляцию таких важнейших событий, как клеточное деление, дифференцировка, развитие иммунного ответа. В-третьих, существуют рецепторные гуанилатциклазы, которые катализируют синтез вторичного мессенджера, сGMP, из GTP. Рецепторы данного типа участвуют в регуляции водно-солевого обмена и тонуса сосудов.

Вторая группа рассматриваемых рецепторов (рис. 3, в, внизу) собственной ферментативной активностью не обладает. Однако в присутствии внешнего сигнала они приобретают способность связывать цитоплазматические (не рецепторные) протеинтирозинкиназы, которые в свободном состоянии неактивны, но в комплексе с рецептором активируются и фосфорилируют его. Включение фосфатных остатков в такой рецептор-“якорь” создает условия для связывания с ним других белков-мишеней, которые также фосфорилируются и тем самым передают сигнал “вниз по течению”. В эту группу входят рецепторы, участвующие в развитии иммунного ответа, а именно: рецепторы антигенов и рецепторы цитокинов, или интерлейкинов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Количество известных сигнальных путей в живой клетке исчисляется сотнями. При этом следует

учитывать, что каждый такой вертикальный путь (от первичного сигнала до внутриклеточной мишени) вовлекает цепочку, зачастую весьма длинную, белковых компонентов; различные вертикальные пути могут так или иначе взаимодействовать между собой; сходные системы передачи сигналов могут варьировать в зависимости от типа клетки, органа, ткани, вида организма.

Грандиозная сложность системы управления клеточным метаболизмом создает труднопреодолимые препятствия на пути к получению целостной картины жизнедеятельности клетки, наверное самой важной фундаментальной задачи современной науки. Но уже сейчас очевидно, что именно при движении по этому пути, по мере заполнения белых пятен на карте сети клеточной сигнализации, аналогичной упомянутой карте клеточного метаболизма, будут решены наиболее насущные проблемы медицины. Среди них рак, старение, другие заболевания, в той или иной мере представляющие собой болезни регуляции.

Можно надеяться, что достаточно полная картина того, как работает живая клетка, рано или поздно будет получена, и эта надежда связана в том числе с тем, что природа, конструируя живые организмы, использовала конечный набор исходных блоков и узлов, принципов их сборки и функционирования.

Это справедливо и для систем клеточной сигнализации, которые при всей их сложности и многообразии состоят и функционируют на основе обозримого числа блоков, узлов и принципов.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *Альбертс А., Брей Д.Ю., Льюис Р. и др.* Молекулярная биология клетки: В 3 т.: Пер. с англ. М.: Мир, 1994.
2. *Pardee A.B.* Multiple Molecular Levels of Cell Cycle Regulation // *J. Cell. Biochem.* 1994. Vol. 54. P. 375–378.

* * *

Павел Павлович Филиппов, доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии биологического факультета МГУ, зав. отделом энзимологии и заместитель директора НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ, ведет исследования в области молекулярных механизмов зрения. Лауреат премии им. Ю.А. Овчинникова Российской академии наук. Автор более 80 научных работ, опубликованных в отечественных и международных журналах, в том числе монографии "Биохимия зрительной рецепции".