



УДК 577.2

СИГНАЛЬНЫЕ СИСТЕМЫ КЛЕТОК И ГЕНОМ

© 2000 г. А. Н. Гречкин[#], И. А. Тарчевский*Казанский институт биохимии и биофизики РАН, Казань;
Институт биохимии имени А.Н. Баха РАН, Москва*

Прогнозы о будущем молекулярной и клеточной биологии до 2000 года, сделанные Ф. Криком [1] в 1970 году, были достаточно смелыми. Задача изучения генома представлялась гигантской и долговременной, однако концентрация огромных научных и финансовых ресурсов привела к быстрому решению многих проблем, стоявших 30 лет назад перед молекулярной биологией и молекулярной генетикой. В то время было еще сложнее предвидеть прогресс в области клеточной биологии. За прошедшие годы в значительной степени стерлась грань между клеточным и молекулярным уровнями исследований. В 1970 году, например, не существовало представления о клеточных сигнальных системах, которое достаточно четко оформилось лишь к середине 80-х годов. В настоящей статье будет сделана попытка осветить существующее состояние и перспективы развития исследований сигнальных систем клеток – одного из важнейших направлений современной биологии, объединяющих биохимию, биоорганическую химию, молекулярную биологию, молекулярную генетику, физиологию растений и микроорганизмов, физиологию человека и животных, медицину, фармакологию, биотехнологию.

Исследования последних лет показали, что между сигнальными системами и геномом существует двусторонняя связь. С одной стороны, ферменты и белки сигнальных систем закодированы в геноме, с другой – сигнальные системы управляют геномом, экспрессируя одни и супрессируя другие гены. Сигнальные молекулы, как правило, отличаются быстрым метаболическим оборотом и малым временем жизни. Исследования, связанные с сигнальными системами, интенсивно развиваются, но молекулярные механизмы сигнальных связей остаются во многом не выясненными. В этом направлении многое предстоит сделать в следующие два–три десятилетия.

Общие принципы работы сигнальных систем в значительной степени универсальны. Универсальность ДНК, “главной” молекулы жизни, определяет сходство механизмов ее обслуживания в клетках микроорганизмов, растений и животных. В последние годы все больше утверждается универсальность механизма передачи экстраклеточ-

ных сигналов в генетический аппарат клетки. Этот механизм включает рецепцию, преобразование, умножение и передачу сигнала на промоторные участки генов, репрограммирование экспрессии генов, изменение спектра синтезируемых белков и функциональный ответ клеток, например, у растений – повышение устойчивости к неблагоприятным экологическим факторам или иммунитета к патогенам. Универсальным участником сигнальных систем является блок протеинкиназы–фосфопроteinфосфатазы, определяющий активность многих ферментов, а также белкового фактора регуляции транскрипции (взаимодействующего с промоторными участками генов), от которого зависит изменение интенсивности и характера репрограммирования экспрессии генов, что, в свою очередь, определяет функциональный ответ клетки на сигнал.

В настоящее время выявлено, как минимум, семь видов сигнальных систем: циклоаденилатная, MAP^{*}-киназная, фосфатидатная, кальциевая, оксипиновая, супероксидсинтазная и NO-синтазная [2]. В первых шести системах (рисунок, сигнальный путь 1) белковые рецепторы сигналов, имеющие универсальный тип структуры, “вмонтированы” в клеточную мембрану и воспринимают сигнал вариabельным экстраклеточным N-доменом. При этом происходит изменение конформации белка, в том числе его цитоплазматического C-участка, что приводит к активации ассоциированного с ним G-белка и передаче импульса возбуждения на первый фермент и последующие интермедиаты сигнальной цепи.

Не исключено, что некоторые первичные сигналы действуют на рецепторы, локализованные в цитоплазме и связанные сигнальными путями с геномом (рисунок, сигнальный путь 2). Интересно, что в случае NO-сигнальной системы этот путь включает локализованный в клеточной мембране фермент NO-синтазу (рисунок, сигнальный путь 4–3). Некоторые физические или химические сигналы могут взаимодействовать непосредственно с липидной составляющей клеточной мембраны, вызывая ее модификацию, что приводит к изменению конформации рецепторного белка и вклю-

* MAP – mitogen activated protein, активируемый митогеном белок.

[#] Автор для переписки (e-mail: Grechkin@sci.kcn.ru).

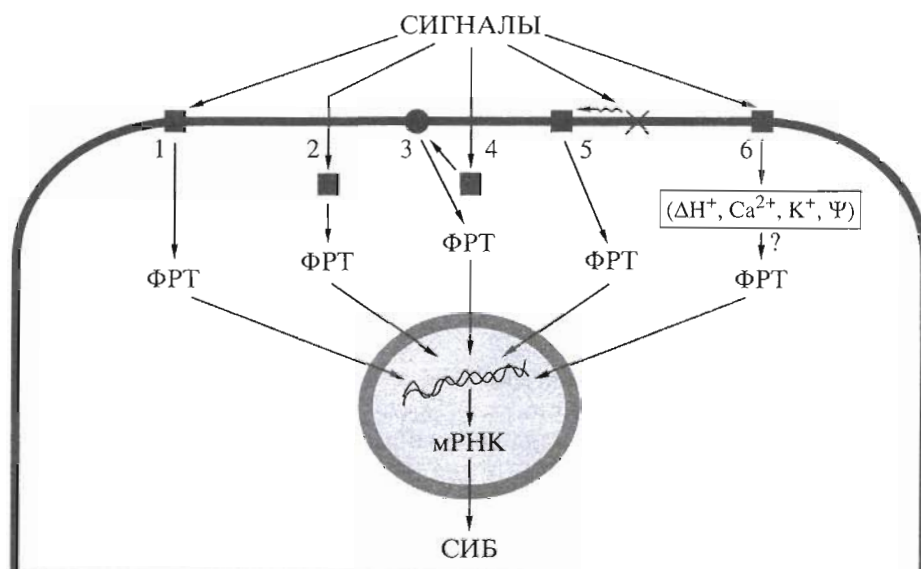


Схема разнообразия сигнальных путей клеток. Обозначения: 1, 5, 6 – рецепторы, локализованные в клеточной мембране; 2, 4 – рецепторы, локализованные в цитоплазме; 3 – NO-синтаза, локализованная в клеточной мембране; 5 – рецептор, активируемый изменением конформации липидной фазы мембраны; ФРТ – факторы регуляции транскрипции; СИБ – сигналиндуцированные белки.

чению сигнальной системы (рисунок, сигнальный путь 5).

Известно, что восприятие сигнала рецепторами клеточной мембраны приводит к быстрому изменению проницаемости ее ионных каналов. Более того, считается, например, что сигналиндуцируемое изменение концентрации протонов и других ионов в цитоплазме может играть роль интермедиатов в сигнальной системе, индуцируя в итоге синтез сигналзависимых белков (рисунок, сигнальный путь 6).

О результатах функционирования сигнальных систем у растений можно судить по патоген(элизитор)-индуцируемому белкам, которые подразделяются на несколько групп по тем функциям, которые они выполняют. Одни являются участниками сигнальных систем растений, и их интенсивное образование обеспечивает расширение сигнальных каналов, другие ограничивают питание патогенов, третьи катализируют синтез низкомолекулярных антибиотиков – фитоалексинов, четвертые – реакции укрепления клеточных стенок растений. Функционирование всех этих патогениндуцированных белков может существенно ограничивать распространение инфекции по растению. Пятая группа белков вызывает деградацию клеточных стенок грибов и бактерий, шестая дезорганизует функционирование их клеточной мембраны, изменяя ее проницаемость для ионов, седьмая подавляет работу белоксинтезирующей машины, блокируя синтез белков на рибосомах грибов и бактерий или действуя на вирусную РНК.

Есть основания считать, что оксилипиновая, супероксидсинтазная и NO-сигнальные системы

эволюционно более молоды, так как при их функционировании используется молекулярный кислород. Последнее привело к тому, что к важнейшей функции передачи информации об экстраклеточном сигнале в геном клетки добавилась еще одна, связанная с появлением активных форм кислорода (во всех трех случаях) и азота (в случае NO-сигнальной системы). Сопутствующие этим трем системам реакции с участием молекулярного кислорода отличаются очень высокой скоростью, что характеризует их как “системы быстрого реагирования”. Многие продукты этих систем цитотоксичны и могут подавлять развитие патогенов или убивать их, приводить к некрозу инфицированных и соседних клеток, затрудняя тем самым проникновение патогенов в ткань.

К числу наиболее важных сигнальных систем относится оксилипиновая сигнальная система, широко распространенная у всех эукариотических организмов [3, 4]. Недавно введенный термин “оксилипины” обозначает продукты окислительного метаболизма полиеновых жирных кислот независимо от их структурных особенностей и длины цепи (C_{18} , C_{20} и другие). Оксилипины выполняют не только функцию сигнальных медиаторов при передаче преобразованной информации к геному клетки, но и ряд других функций. Ко времени выхода статьи Ф. Крика были известны ферменты липоксигеназы и сравнительно небольшое количество оксилипинов, например некоторые простагландины. За прошедшие тридцать лет не только был выяснен циклооксигеназный путь биосинтеза простагландинов, но и обнаруже-

ны многие новые биорегуляторы-оксипирины. Оказалось, что простаноиды и другие эйкозаноиды (продукты метаболизма C_{20} -жирных кислот) поддерживают гомеостаз у млекопитающих на клеточном и организменном уровнях, контролируют многие жизненно важные функции, в частности, сокращение гладкой мускулатуры, свертывание крови, деятельность сердечно-сосудистой, пищеварительной и дыхательной систем, воспалительные процессы, аллергические реакции. Первая из перечисленных функций, контроль сокращений гладкой мускулатуры, совпадает с одним из предсказаний Ф. Крика, прогнозирувавшего расшифровку механизмов функционирования мышц.

Одним из перспективных направлений является исследование оксипириновой сигнальной системы и ее роли у растений и немлекопитающих. Интерес к этой области связан во многом с тем, что метаболизм оксипиринов у млекопитающих и растений имеет больше различий, чем сходства. За последние тридцать лет были достигнуты заметные успехи в изучении оксипиринового сигнального метаболизма у растений [3, 4]. Некоторые из обнаруженных оксипиринов контролируют рост и развитие растений, участвуют в формировании местной и системной устойчивости к патогенам и в адаптации к действию неблагоприятных факторов.

Особый интерес представляют факты управления сигнальными системами экспрессией генов, кодирующих белковые интермедиаты самих сигнальных систем. Это управление включает автокаталитические циклы или, в случае экспрессии генов фосфопротеинфосфатаз, приводит к подавлению той или иной сигнальной системы. Было обнаружено, что может происходить сигналиндуцируемое образование как начальных белковых участников сигнальных цепей – рецепторов, так и конечных – факторов регуляции транскрипции. Имеются данные и об элиситориндуцируемой активации синтеза белковых промежуточных интермедиатов сигнальных систем, вызванной, например, экспрессией генов MAP-киназы, кальмодулина, различных липоксигеназ, циклооксигеназы, NO-синтазы, протеинкиназ и т.д.

Геном и сигнальная сеть клетки образуют сложную самоорганизующуюся систему, своеобразный биокомпьютер. В этом компьютере жестким носителем информации является геном, а сигнальная сеть играет роль молекулярного процессора, выполняющего функции оперативного управления. В настоящее время мы располагаем лишь самыми общими сведениями о принципах работы “клеточного биокомпьютера”. Вероятно, по мере развития знаний о функционировании сигнальных систем и вычислительной техники станет возможным компьютерное моделирование “молекулярной информатики” живой клетки.

Последующая расшифровка механизмов взаимодействия сигнальных связей, по-видимому,

должна составлять одну из важнейших задач биохимии и клеточной биологии начала XXI века. Помимо этого, можно прогнозировать следующие направления исследований и разработок, связанных с сигнальными системами и сетями: поиск новых сигнальных систем и минорных участников уже известных сигнальных систем; “привязку” отдельных сигнальных систем к тому или иному виду сигналов и рецепторов; продолжение установления структуры промоторных участков и молекулярного механизма их взаимодействия со “своими” факторами регуляции транскрипции у различных генов; расшифровка механизмов, обуславливающих временный (преходящий) характер включения тех или иных сигнальных систем и, в то же время, длительную память об их включении, проявляющуюся, например, в формировании системного иммунитета против патогенов; выявление видовой, органной и тканевой специфичности функционирования сигнальных систем; создание трансгенных форм (особенно, у растений) с видоизмененными сигнальными системами, что позволит получить формы, устойчивые к биогенным и абиогенным стрессорам; использование приемов генной инженерии для лечения заболеваний, связанных с генетическими нарушениями сигнальных систем у человека.

Дальнейшее исследование сигнальных систем сделает возможным раскрытие молекулярных механизмов, связанных с инициацией и ингибированием митозов, а также с формированием “градиентов” на ранних этапах дифференцировки ткани. Эти проблемы, прогресс в изучении которых прогнозировался Ф. Криком, до сих пор остаются во многом не исследованными. Изучение сигнальных систем, очевидно, будет способствовать более полному пониманию механизмов канцерогенеза.

В своем прогнозе Ф. Крик отметил основные страны, ответственные за прогресс исследований в области биологии, – “Соединенные Штаты и часть Западной Европы при существенном вкладе со стороны СССР и Японии”. Можно надеяться, что Россия, несмотря на перенесенные ею в XX веке тяжелейшие испытания и затяжной экономической кризис последних лет, будет и в следующем веке находиться в числе стран, вносящих существенный вклад в мировую биологическую науку.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Crick F. // Nature. 1970. V. 228. P. 613–615.
2. Тарчевский И.А. // Физиол. растений. 2000. Т. 47. С. 321–332.
3. Grechkin A.N. // Progr. Lipid Res. 1998. V. 37. P. 317–352.
4. Гречкин А.Н., Тарчевский И.А. // Физиол. растений. 1999. Т. 46. С. 132–142.