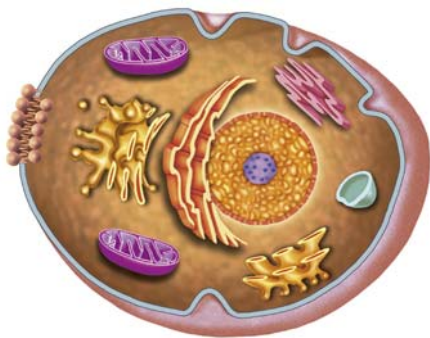


# О чем сигнализируют клетки



— Виктор Валентинович, какую роль играет клеточная сигнализация в жизнедеятельности организма?

— В норме жизнь многоклеточных организмов обеспечивается динамическим равновесием между появлением новых клеток путем деления (митоз), их развитием (дифференцировка) и физиологической смертью (апоптоз). Поддерживает равновесие нейрогуморальная система, функции которой осуществляются с помощью так называемых сигнальных систем, присутствующих во всех клеточных структурах организма. Нарушение равновесия рассматривают как патологическое состояние: определенный вид клеток перестает адекватно выполнять свойственные им функции, что приводит к развитию заболеваний. В процессе генетически определенного срока жизни клеточные структуры обновляются, то есть происходит замена поврежденных макромолекулярных структур (белковых и липидных) вновь синтезируемыми. Такой процесс, называемый репарацией, также находится под контролем сигнальных систем клетки.

— Как действует клеточная сигнализация?

— Каждый тип клеток имеет уникальный набор сигнальных компонентов, или сигналов, необходимых для управления их специфическими функциями.

Заметный прогресс в новой области биохимии — клеточной сигнализации — дает основания надеяться на более успешное лечение многих болезней уже в недалеком будущем. О том, что представляют собой сигнальные системы, рассказывает Виктор Жирнов, д-р мед. наук, заведующий отделом клеточной сигнализации Института биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины

На заключительном этапе развития клетки претерпевают процесс дифференцировки, в течение которого экспрессируется специфический набор генов, определяющий фенотип клеток. Ключевой компонент транскрипции генов — экспрессия сигналов, когда клетка формирует специфическую сигнальную систему. Однако сигналы не являются строго фиксированными образованиями, а могут быть реконструированы как в нормальных, так и в патологических условиях. В последнем случае фенотипическое реконструирование сигналов является основной причиной развития болезни.

— Какие заболевания возникают при дефектах сигнальных путей?

— Прежде всего, необходимо отметить, что природа дефектов чрезвычайно разнообразна. Например, безвредные (патогенные) организмы и вирусы, вмешиваясь в процессы передачи сигналов, нарушают нормальное функционирование клеток. Результатом такого вмешательства могут быть бактериальная дизентерия, холера, хламидиоз, листериоз, язва желудка и др.

Различают дефекты фенотипической и генотипической реконструкции сигналов. Многие болезни человека, такие как артериальная гипертензия, пороки сердца, сахарный диабет, психические расстройства, связывают с фенотипическими модификациями сигнальных путей.

Фенотипическое реконструирование изменяет поведение клеток таким образом, что их нормальные функции нарушаются, приводя к болезни. Генотипические модификации происходят в результате генетических мутаций.

Изменение в структуре сигнализации является нормальным ответом, направленным на выполнение клеткой ее специфических функций. Но иногда такое адаптивное фенотипическое реконструирование нарушается, и образуются ненормальные сигналы, которые производят неадекватные выходные сигналы, что ведет к развитию патологии. Важным свойством патологического фенотипического реконструирования является его потенциальная обратимость. Этим, в частности, объясняется тот факт, что многие фармацевтические компании ведут поиск таких лекарств, как блокаторы рецепторов и ингибиторы протеинкиназ, действие которых направлено на восстановление клеточных структур после неадекватных фенотипических модификаций. Ненормальным фенотипическим реконструированием сигналов вызваны болезнь Альцгеймера, бронхиальная астма, цирроз печени, синдром Иценко – Кушинга, сахарный диабет, абсолютная почечная недостаточность, эпилепсия, пороки сердца, артериальная гипертензия, маниакально-депрессивный психоз, ожирение и др.

**— Наследственные болезни связаны с дефектами сигнальных систем?**

— Существуют два пути, по которым может быть реконструирован генотип. Один из них — соматические мутации, способные сильно изменить сигналосому. Соматические мутации различных компонентов сигнальных путей, опосредованные ростовыми факторами, которые в норме контролируют клеточный цикл, производят сигналосомы, вызывающие непрерывное размножение клеток и образование опухоли. Вторая форма генотипической реконструкции сигналосом является результатом мутаций клеток зародышевой линии, передающих от одного поколения к другому и ответственных за наследованные болезни. Многие из них связаны с нарушением структуры и функции ионных каналов. В настоящее время насчитывается более 120 наследованных заболеваний, связанных с генотипическим реконструированием сигналосом.

**— Над чем сейчас работает возглавляемый Вами отдел?**

— Мы изучаем особенности функционирования клеток в поле ионизирующей радиации (ИР) малой мощности. В отличие от традиционного подхода,

при котором изучают пострадиационные эффекты, проявляющиеся вследствие повреждения клеточных структур высокими дозами ИР. Нами показано, что в малых полях ИР, мощность которых не более чем на два порядка выше фоновых, не наблюдается повреждений клеточных структур, а нарушаются процессы клеточной сигнализации в результате изменений в структуре клеточных мембран. При этом взаимодействия различных рецепторов с их лигандами (сигнальными молекулами) становятся иными. Например, действие адреналина на мембранную структуру эритроцитов в результате его связывания с адренорецепторами полностью отменяется полем ИР. Это касается и многих фармакологических препаратов сигнального типа действия. Некоторые из них теряют эффективность в поле ИР, а другие, напротив, устраняют эффекты ИР.

**— Каких результатов, по Вашему мнению, можно ожидать от дальнейшего изучения клеточной сигнализации?**

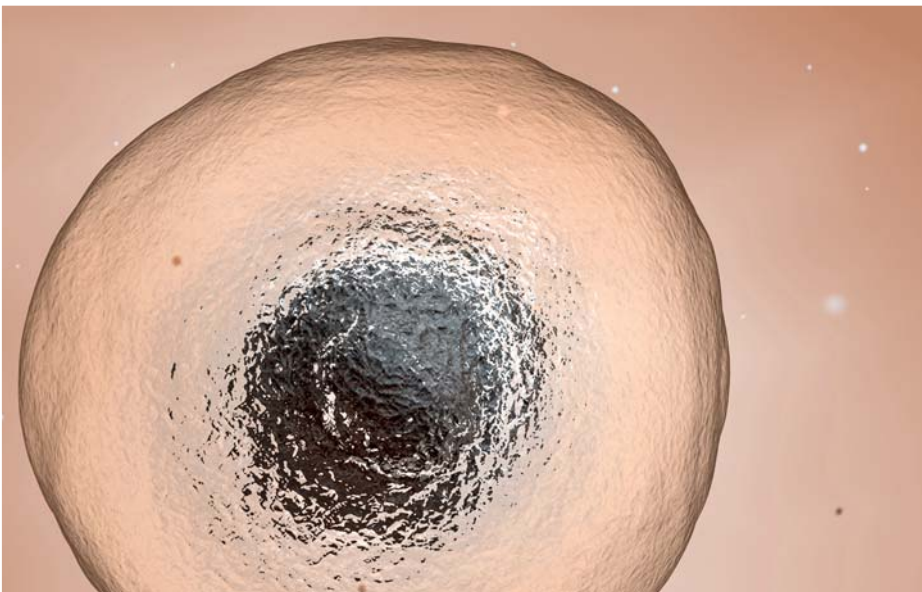
— Углубление знаний о функционировании и взаимодействии сигнальных систем клетки позволит более успешно лечить заболевания,

вызываемые неадекватной реконструкцией сигналосом в процессе жизнедеятельности организма.

Возьмем, к примеру, рак. Развитие раковых клеток происходит посредством серии дискретных шагов, постепенно изменяющих нормальные сигнальные пути, которые управляют процессом деления. Предрасположенность — результат повреждения ДНК, что приводит к геномной неустойчивости. Раковые клетки появляются тогда, когда геномная неустойчивость приводит к накоплению мутаций в генах, которые ответственны за выработку белков, регулирующих размножение и дифференцировку клеток. Сигнальные системы, запускающие клеточную пролиферацию, должны быть включены, а системы, которые решают, должны ли клетки стареть, умирать или дифференцироваться, — выключены. Развитие раковой опухоли — многошаговый процесс, поскольку сигнальные системы должны быть изменены таким образом, чтобы увеличивался пролиферативный потенциал и выключались альтернативные пути, ответственные за судьбу клетки.

Можно попытаться подавить рост опухоли методами физио- или химиотерапии. Для этих целей используют рентгеновское облучение, которое благодаря мутагенному действию блокирует размножение клеток. Широкое применение получило подавление опухолевого роста с помощью химиотерапии. Однако оба метода недостаточно избирательны. При таком воздействии на организм повреждаются и нормальные клетки, вследствие чего часто наблюдаются побочные эффекты. Теоретически существует и другой подход к терапии грозного заболевания — «взбунтовавшиеся» клетки необходимо вернуть под нейрогуморальный контроль. Пока это недостижимо на практике. Но только пока, ведь исследование клеточной сигнализации продолжается.

**Подготовил Руслан Примак**



**Многие болезни человека, такие как артериальная гипертензия, пороки сердца, сахарный диабет, психические расстройства, связывают**

**с фенотипическими модификациями сигнальных путей. Фенотипическое реконструирование изменяет поведение клеток таким образом,**

**что их нормальные функции нарушаются, приводя к болезни. Генотипические модификации происходят в результате генетических мутаций**