

вещество — гликопротеид миракулин — является модификатором вкуса. После того, как миракулин воздействует на язык, кислота воспринимается как сладкое вещество. Предполагается, что миракулин связывается плазматической мембраной. Кислота изменяет конформацию мембраны, стимулируя «сладкий» ее участок [60]. Вкус определяется воздействием на специфические центры рецепторных мембран. Эти воздействия в конечном счете сводятся к молекулярному узнаванию.

§ 1.5. МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Молекулярное узнавание в биологических системах реализуется не только на уровне самих молекул, но и на уровне надмолекулярных клеточных структур.

Межклеточные взаимодействия имеют определяющее значение для существования и развития многоклеточного организма. Взаимодействия эти в высокой степени специфичны в смысле контактов клеток определенного сорта. Они имеют динамический характер — направленные перемещения клеток ответственны за морфогенетическое развитие организма (см. § 9.9). В результате взаимодействий клеток возникают тканевые структуры.

Можно считать установленным, что межклеточные взаимодействия осуществляются посредством молекулярных, химических сигналов [61, 62]. Это доказывается, в частности, прямыми опытами, в которых взаимодействие клеток нарушалось введением между ними кусочка целлофана. При замене целлофана полосками агара, через который могут проходить более крупные молекулы, взаимодействие восстанавливалось.

Еще в 1907 г. Уилсон показал, что разделенные клетки морской губки объединяются вновь при помещении в морскую воду, причем образуются вполне сформировавшиеся маленькие губки. Позднее было установлено, что такого рода регенерация видоспецифична — из смеси клеток, принадлежавших губкам разных видов, образуются разные виды губок. Сходные явления наблюдаются и у клеток гораздо более сложных организмов [62, 63].

Очевидно, что такого рода узнавание, приводящее к упорядочению клеток, требует молекулярной сигнализации, контакта и адгезии клеточных поверхностей.

Прямые опыты показывают, что при контакте и взаимодействии клеток происходит резкое увеличение проницаемости клеточных мембран [64]. Наличие межклеточной коммуникации доказывается прохождением малых неорганических ионов (в частности, Ca^{++}) из одной клетки в другую. Установлено также, что сравнительно большие молекулы флуоресцирующих краси-

телей способны переходить из клетки в клетку, если между клетками имеется функциональный контакт.

Образованию контакта предшествует химическая сигнализация между клетками. Сигнализация осуществляется, по-видимому, путем выделения в окружающую среду веществ, являющихся факторами агрегации, узнаваемых клетками. Эти вещества специфичны для сорта ткани, но не для вида. Если поместить в один и тот же сосуд клетки зародыша мыши и зародыша цыпленка, принадлежащие к разным тканям, то образуются отдельные скопления клеток. Если же смешать клетки, взятые у зародышей двух разных видов, но принадлежащие одной и той же ткани, то образуется единое скопление [61].

В некоторых случаях удалось выделить эти сигнальные вещества ([65], см. также [66]). Они представляют собой гликопротеидные частицы, содержащие 47% аминокислот и 49% сахара. Константа седиментации равна 62,5S. Частицы имеют вид сфер диаметром 800 Å, снабженных рядом радиальных отростков длиной 1100 Å и толщиной 45 Å. Таким образом, частица обладает достаточно сложной структурой, функциональность которой пока остается неизвестной.

Перемещение клеток, приводящее к их сортировке, можно объяснить различными способами [62]. Первая гипотеза исходит из представления о хемотаксисе — о миграции клеток определенного типа по направлению к сигнальному веществу, образуемому только клетками этого типа. Вторая гипотеза исходит из предположения о том, что поверхность клетки изменяется под влиянием диспергирующих агентов. Ее изменение приводит к появлению механической активности, клетки приобретают подвижность и беспорядочно движутся в агрегате до тех пор, пока не восстановится прежняя структура их поверхности. При этом возрастает их адгезивность. В таком случае все клетки одного типа будут постепенно накапливаться в кортикальной области агрегата и оттеснять другие клетки к его середине. Третья гипотеза исходит из дифференциальной адгезивности клеток. Сегрегация обусловлена случайными движениями и количественными различиями в адгезивности клеток. Проблема сводится к рассмотрению термодинамического равновесия в образующейся системе. Экспериментальные данные лучше всего объясняются третьей гипотезой. Однако нельзя считать, что мы располагаем сейчас сколько-нибудь полной теорией рассматриваемых явлений. Приведенные факты свидетельствуют о специфической химической сигнализации между клетками, о направленных механохимических процессах и о специфических контактных взаимодействиях, определяемых свойствами клеточных мембран. Узнавание на клеточном уровне является сложным процессом и влечет за собой ряд явлений биоэнергетического

характера. Сколько-нибудь полную физическую теорию этих явлений пока нельзя построить, так как имеющиеся биохимические сведения для этого недостаточны. Однако предложен ряд моделей, полезных для дальнейшего развития теории.

В работах [67, 68] предложена теория самосортировки клеток, исходящая из того, что подвижность и дифференцированная адгезивность достаточны для такого процесса. Предполагается, что конечная конфигурация, образуемая клетками, отвечает минимуму свободной энергии их поверхностей. Аналогом такой системы являются капли несмешивающихся жидкостей. Построена двумерная решетчатая модель, «клетки» решетки моделируют живые клетки или среду. Вводится величина энергии контакта клеток. Модель, оперирующая изотропными клетками, представляет упорядоченные структуры, не имеющие, однако, биологических аналогов [67]. Напротив, в подобных же модельных системах, содержащих анизотропные клетки, оказывается возможным возникновение аналогов биологических структур [68].

В работе [69] спонтанная сегрегация клеток из смешанных агрегатов исследуется на той же основе адгезивности. Рассматривается детализированная модель межмолекулярных взаимодействий, в которой энергия взаимодействия одинаковых клеточных поверхностей отличается от таковой для разных поверхностей. Теория подобна теории разделения несмешиваемых жидкостей.

В указанных исследованиях отсутствуют представления о специфической межклеточной сигнализации. В работе [70] показано, что система клеток, притягивающихся друг к другу посредством хемотаксиса, в ответ на испускаемые ими сигналы может агрегировать. Агрегация инициируется случайными флуктуациями. Если сигнализация кооперативна, то агрегация приводит к характеристическому потоку, подобному наблюдаемому у некоторых миксомицетов. Эта работа представляет существенный интерес.

Было проведено детальное экспериментальное исследование агрегации эмбриональных клеток цыпленка [121]. Удалось выделить макромолекулярные факторы, способствующие агрегации, и ввести в них меченые атомы. Оказалось, что эти вещества специфически связываются определенными тканями. На клеточных поверхностях имеются, по-видимому, специфические рецепторы, узнающие факторы, промотирующие агрегацию. Кинетика связывания свидетельствует о его кооперативном характере. Идентификация этих факторов и дальнейшие физико-химические исследования должны привести к выяснению физических основ клеточной агрегации.

Эдельман предложил интересную гипотезу о природе взаимного узнавания клеток, их движения, а также роста тканей,

основанную на поверхностной модуляции [143]. Согласно этой гипотезе поверхности клеток данного типа содержат молекулы специфических гликопротеидов. Последние расщепляются определенными протеазами, и остающиеся на поверхностях фрагменты узнают друг друга. Таким образом, состояние поверхности модулируется протеазами, которые, тем самым, управляют адгезией клеток в развивающихся тканях. Указанные гликопротеиды являются молекулами, ответственными за ассоциацию клеток. Эдельман отмечает общность разнообразных явлений модуляции поверхности: связи АТ—АГ, присоединение вирусов, взаимодействия клеток с гормонами, взаимодействия сперматозоида с яйцеклеткой и т. д. Гипотеза Эдельмана важна и может служить основой для дальнейших исследований.

Отметим, что представление о существенной функции протеаз согласуется с фактами, установленными в совсем иной области биологии. Александров показал, что имеется корреляция между теплоустойчивостью белков ряда организмов и теплолюбивостью этих организмов. Так, ареал травяной лягушки (*Rana temporaria*) простирается от 43° до 70° с. ш., ареал озерной лягушки (*R. ridibunda*) — от 40° до 60° с. ш. Температура денатурации ряда белков озерной лягушки на несколько градусов выше, чем травяной. Конечно, эти температуры существенно выше физиологических. Александров убедительно объяснил эти и подобные им эффекты соответствием между генотипически обусловленным уровнем теплоустойчивости белков и средней температурой существования вида [144]. Известно, что протеолиз хорошо коррелирует с денатурацией. Важнейшая роль протеаз, предполагаемая Эдельманом, конкретизирует объяснение фактов, открытых Александровым.

Следует подчеркнуть, что распространенные в литературе представления о том, что специфическое взаимодействие сходных надмолекулярных и клеточных структур определяется специфичностью микро- или макроскопических межмолекулярных сил, нельзя считать убедительными. Эти представления вводились вначале для объяснения синапсиса хромосом — один из создателей квантовой механики Йордан считал, что между тождественными участками двух гомологичных хромосом действуют квантовомеханические резонансные силы [122, 123]. В дальнейшем Джеле рассмотрел специфическое дисперсионное взаимодействие ([124, 125]; см. также [126, 127]). Однако трудно ожидать существенных различий во взаимодействии структур, построенных из сходных биополимеров, и дисперсионные силы в этих случаях не могут обладать специфичностью. Более подробная критика этих представлений приведена в книге «Молекулы и жизнь» (см. [76], стр. 416—419).

На уровне организма в целом важнейшее значение имеет химическая сигнализация посредством гормонов, регулирующих поведение ряда систем, образующих организм. Гормоны во многих случаях воздействуют не только на клеточные мембраны, но непосредственно влияют на гены, на ДНК и, тем самым, участвуют в регуляции белкового синтеза (см. ниже и [71]). Так, гормон альдостерон регулирует прохождение ионов Na^+ и K^+ через клеточные мембраны. С помощью радиоактивной метки показано, что альдостерон проникает в клеточное ядро. Через некоторое время после того, как концентрация альдостерона стала внутри клетки максимальной, перемещение ионов через мембрану усиливается. Это происходит вследствие усилившегося синтеза специфического белка. Действительно, если клетки предварительно обработаны антибиотиком пуромицином, то гормон своего действия не оказывает. Между тем известно, что пуромицин блокирует действие генов, препятствует биосинтезу белка.

Активность гормонов связана во многих случаях с функционированием важного сигнального вещества живых клеток — циклической АМФ (см. ниже).

Все изложенное подтверждает общие положения современной биологии, согласно которым живой организм следует трактовать как весьма сложную химическую машину. Процессы сигнализации, регуляции, управления в такой машине реализуются посредством молекул на основе молекулярного узнавания.

§ 1.6. МОЛЕКУЛЯРНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ БИОСИНТЕЗА БЕЛКА

Явления молекулярного узнавания, реализуемые посредством слабых взаимодействий, ответственны за совокупность регуляторных процессов в живой клетке, определяющих весь ход ее развития (см. гл. 9). Молекулярные взаимодействия формируют необходимые для регуляторных процессов обратные связи. Это относится, в частности, к функционированию аллостерических ферментов ([1], гл. 7). Здесь мы рассмотрим молекулярную регуляцию биосинтеза белка, регуляцию действия генов.

Синтез белка искажается при воздействии мутагенов на ДНК. Немутагенные вещества также могут существенно влиять на работу генов. Это ярко выражается в явлении так называемого *индуцированного синтеза ферментов*. Клетки *E. coli* дикого типа, растущие в среде из неорганических солей с негалактозидным источником углерода (с янтарной кислотой), почти не синтезируют фермент β -галактозидазу, катализирующий гидролиз галактозида — лактозы до глюкозы и галактозы. Добавление индуктора, например, метилтиогалактозида к растущей