

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ОСНОВЫ ГРАВИТАЦИОННОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Книга посвящена одной из актуальных проблем гравитационной и космической биологии: молекулярным и клеточным основам чувствительности живых систем к изменению величины и направления вектора силы тяжести. Автором, на основании критического анализа большого массива экспериментальных данных и современных теоретических положений, сформулированы закономерности функционирования различных типов клеток и клеточных ассоциаций в условиях измененной силы тяжести, в том числе и микрогравитации.

Феномен влияния гравитации на наше окружение, включая и живые системы, был впервые описан в XVII веке Г. Галилеем, а несколько позже и более детально, И. Ньютоном. Впоследствии действие искусственно измененной по величине и направлению силы тяжести на живые организмы (растения и животные) изучали уже в XIX веке в экспериментах, с использованием специально сконструированных для этих целей приборов: центрифуги и клиноштата, соответственно.

Однако, по - настоящему, интерес к данной проблеме возник во второй половине XX века, когда были созданы управляемые космические летательные аппараты. Таким образом, появилась возможность проводить исследования в условиях реального космического полета, и, что самое главное, сравнивать результаты космических экспериментов с данными, полученными в наземных исследованиях, как при нормальной силе тяжести ($1g$), так и при моделировании эффектов измененной силы тяжести (гипо - и гипергравитации) в лабораторных условиях.

Фундаментальные исследования в области гравитационной биологии объединены общей целью - выяснить роль силы тяжести в формировании структурно-функциональной организации живых систем в процессе их развития (филогенеза и онтогенеза), понять природу и механизм влияния гравитации как эволюционного фактора на различные аспекты жизнедеятельности одноклеточных и многоклеточных организмов.

Вместе с тем, эти исследования имеют важное практическое значение, связанное с оценкой степени риска пребывания живых организмов в условиях длительного космического полета, возможностей, ограничений и «стоимости» их адаптации к одному из основных факторов полета микрогравитации.

С появлением возможности проведения биологических экспериментов в космосе в контролируемых условиях все больше накапливалось данных, свидетельствующих о наличии влияния силы тяжести (невесомости) на клеточный уровень жизнедеятельности.

В настоящее время многолетнюю дискуссию о возможности влияния гравитации на клетку можно считать завершенной. Ответ на поставленный в середине 60-х годов прошлого столетия вопрос - способно ли изменение гравитационного вектора вызывать заметные сдвиги в структурнофункциональной организации клетки, может быть только положительным.

К такому выводу специалисты пришли после всестороннего анализа большого количества данных, полученных в многочисленных экспериментах с различными типами клеток, выполненных в лабораторных условиях при моделировании эффектов измененной силы тяжести на земле и в условиях микрогравитации на борту космических летательных аппаратов.

Очевидно, что для взаимодействия клеток с факторами окружающей среды необходимо наличие рецепторов, с помощью которых клетка могла бы воспринимать физические

сигналы, поступающие из окружающей среды, в том числе сигнал об изменении параметров гравитационного поля, преобразовывать их в физиологический импульс и на этой основе формировать ответную реакцию.

Ответ на вопрос, как и с помощью каких механизмов, клетка реагирует на изменение величины и направления вектора силы тяжести, зависит от расшифровки и классификации сенсоров гравитации. Решение этой задачи в одинаковой степени важно, как в теоретическом плане, для обоснования роли гравитации в эволюции живых систем, так и для успешного применения результатов исследований в практике космической биологии и медицины, с целью совершенствования систем жизнеобеспечения, нормализации функций организма человека в космическом полете, разработки новых технологий в космосе.

Накопленные к настоящему времени данные о структурнофункциональной организации и поведенческих характеристиках различных типов клеток в условиях измененной силы тяжести дают основание выдвинуть ряд гипотез и теоретических предположений о путях и способах адаптации живых систем к изменению параметров гравитационного поля.

Однако до окончательного решения этой проблемы требуются дальнейшие исследования. Основным результатом этих исследований, на наш взгляд, должно быть получение ответа на вопрос о механизме влияния на клетку гравитации как самостоятельного фактора или как фактора, моделирующего чувствительность клеток к действию иных физических полей, в первую очередь электромагнитной природы.

Вместе с тем, степень сложности вопросов, относящихся к проблеме взаимодействия клетки с факторами окружающей среды в гравитационном поле настолько велика, что не оставляет надежд на скорое получения итогового ответа. В этой связи, одним из очередных этапов решения проблемы является выяснение молекулярных механизмов восприятия и реализации гравитационного стимула в клетке.

Обширный экспериментальный материал, накопленный в литературе по проблемам гравитационной биологии, позволяет утверждать, что в основе процессов, ответственных за сохранение и поддержание физиологического гомеостаза организма при изменении параметров гравитационного поля, лежат молекулярные и клеточные механизмы регуляции.

Существующие на сегодняшний день теоретические положения о механизме восприятия и реализации гравитационного стимула в клетке основаны на правилах, описывающих клетку как неравновесную динамическую систему.

Исследования с клеточными моделями позволяют сделать заключение, что регуляторные функции в клетке выполняют механохимические механизмы. Это означает, что вариации в степени напряженности внутриклеточных элементов, возникающие вследствие перестройки цитоскелета и пространственного перераспределения органелл, являются одной из основных причин изменения метаболической активности клетки. Для реализации структурно-функциональных перестроек в клетке, вызванных внешними возмущениями, в том числе и изменением величины и направления гравитационного вектора, необходимо, чтобы внешний сигнал был воспринят специальными рецепторами, расположенными на поверхности клеточной мембраны.

В этом случае в качестве биологической «антенны» выступают механорецепторы, трансформирующие гравитационный сигнал во внутриклеточный континуум.

Вместе с тем, наличие механорецепторов является обязательным, но не достаточным условием для осуществления гравирецепторной реакции. Дело в том, что в гравитационном поле все структурные элементы клетки обладают весом и потенциальной энергией, величина которой зависит от их массы. Масса структур определяет степень их механического напряжения в клетке, а также влияет на количественное распределение энергии, необходимой для осуществления внутриклеточных процессов. Любой процесс, протекающий в клетке (синтез структурных элементов, эндоцитоз, экзоцитоз, деление клетки), связан с движением. В структурированной цитоплазме, где диффузия пространственно ограничена, основную роль играет направленный транспорт

(конвективные потоки) требующий затрат энергии, количественно определяемой весом перемещаемых структур. Отсюда ясно, что изменение величины и направления вектора гравитации должно влиять на скорость перемещения внутриклеточных частиц.

Для взаимодействия клетки с факторами окружающей среды необходимы; либо непосредственный механический контакт между клеткой и данным фактором, либо использование разного рода посредников - рецепторов, обеспечивающих это взаимодействие. В обоих случаях это взаимодействие должно привести к изменению уровня метаболической активности клетки. Исходя из общей концепции существования клетки, наиболее важными для обсуждаемой проблемы являются два условия: наличие механической напряженности клетки, с одной стороны, и сохранения состояния термодинамического равновесия - с другой. В первом случае это поддержание позиционного гомеостаза, во-втором, неравновесного, но устойчивого стационарного состояния.

Наличие структурной целостности элементов, обеспечивающих механизм передачи сигналов с поверхности клетки во внутриклеточный континуум, гарантирует быструю и надежную связь между ядром и цитоплазмой, что в свою очередь позволяет клетке сформировать ответную реакцию на внешнее раздражение - гравитационный стимул.

Как известно, гравитационное поле является источником очень слабых сигналов в биологических системах, такого уровня организации как клетка. Для того чтобы эти сигналы были восприняты клеткой и трансформированы во внутриклеточные структуры, этот сигнал должен быть многократно усилен и «отфильтрован».

Усиление уровня сигнала может быть достигнуто, прежде всего, при его фокусировании с последующей аккумуляцией в небольшой точке, сравнимой по размерам с точкой сфокусированного светового луча. Причем, время фокусирования сигнала должно совпасть с переходными процессами в клетке, которые сами по себе существенно повышают чувствительность клетки к внешним воздействиям. Кроме того, для передачи функционально значимого сигнала необходимы случайные бифуркации (возмущения) в системе.

Следует иметь в виду, что в разные периоды жизнедеятельности клетки (клеточного цикла) ее структуры, метаболизм и локомоции активированы не в одинаковой степени. Отсюда и чувствительность перечисленных параметров к тем или иным факторам, в том числе и гравитационному фактору, может усиливаться или ослабевать.

Так, например, во время деления клетки вклад силы тяжести будет наиболее значимым для процессов, обеспечивающих синтез нуклеиновых кислот (ДНК, РНК), формирование ядерного аппарата и генома клетки в целом, тогда как в период между делением (интерфазе) наибольший вклад сила тяжести вносит в процессы транспорта веществ через мембрану, их синтез во внутриклеточном объеме и поддержание структурной целостности клетки.

Из приведенных выше рассуждений можно сделать ряд основополагающих выводов.

1. Молекулярные механизмы адаптации к измененной силе тяжести, как правило, неспецифичны, и во многом сходны с механизмами приспособительных реакций к другим, традиционным факторам окружающей среды; высоким и низким температурам, широкому спектру влияния электромагнитных волн, механическим воздействиям и др.

2. Очевидно, что клетка в гравитационном поле испытывает одновременно прямое и опосредованное влияние силы тяжести. Согласно теоретическим предположениям, основанным на анализе экспериментальных данных, прямой (непосредственный) эффект гравитации базируется на разности плотностей внутриклеточных структур, тогда как опосредованный эффект на клетку имеет место вследствие наличия разницы плотностей между самой клеткой и окружающей средой. В обоих случаях в качестве окружающей среды выступает жидкость. В первом это неструктурированная часть внутриклеточного объема - цитоплазма, во-втором: для одноклеточных организмов - вода, а для клеток, функционирующих в составе многоклеточного организма - кровь, лимфа и межклеточная жидкость.

3. По всей вероятности процессы, определяющие гравитационную чувствительность клеток, являются энергозависимыми, так как в любом случае, при изменении величины силы тяжести происходит изменение энергетического пула клетки и популяции в целом. Для одноклеточных организмов затраты энергии на движение каждой отдельной особи к источникам кислорода и света находятся в прямой зависимости от силы тяжести. Для клеток, растущих в культуре *in vitro*, энергозависимыми являются межклеточные взаимодействия и надежность клеток с субстратом (адгезия).

За последнее десятилетие в области гравитационной биологии клетки решены следующие задачи:

-установлены закономерности роста, морфофункциональный статус и поведенческие характеристики одноклеточных организмов (*in vivo*) и клеток в культуре (*in vitro*) в условиях измененной силы - определены комплексы внутриклеточных структур и процессов, ответственных за восприятие и реализацию гравитационного стимула в клетке

-выявлены вероятные механизмы гравитационной чувствительности различных типов клеток и клеточных ассоциаций.

Это дало возможность, прежде всего, сформулировать и обосновать гипотезу о механизме гравитационной чувствительности одноклеточных организмов. Суть этой гипотезы состоит в том, что гравитационная чувствительность (толерантность) одноклеточного организма как самостоятельной и самодостаточной биологической системы есть функция от ее двигательной активности.

В самом деле, у подавляющего большинства одноклеточных организмов, основные энергозатраты связаны в первую очередь с обеспечением их двигательной активности. Очевидно, что размеры этих организмов позволяют им сохранять равновесие между деструктивным влиянием силы тяжести, с одной стороны, и, защитной ролью внутриклеточных процессов, связанных с интенсивным движением цитоплазматических структур - с другой. Непрерывное движение (локомоции) необходимо для сохранения позиционного гомеостаза одноклеточных организмов в гравитационном поле. В случае же с многоклеточными организмами, функции противодействия силе тяжести берут на себя опорная (у растений) и опорно-двигательная (у животных) системы.

Затраты энергии на поддержание и функционирование этих систем составляют большую часть общих энергозатрат у наземных многоклеточных организмов.

Не меньшее значение имеют результаты исследований гравитационной чувствительности клеток, растущих в культуре *in vitro*, которые позволили изучить влияние силы тяжести на такие аспекты жизнедеятельности клеток как пролиферативная активность, дифференциация, подвижность и межклеточные контакты. Совокупность этих характеристик, представляющих «клеточный фенотип» отражает «фенотип организма» в целом. Такой подход к проблеме дает возможность проследить и проконтролировать общие пути «структурогенеза», т.е. особенности процесса создания интегрированных макроструктур (клеточных колоний) являющихся первым звеном морфогенеза.

Для гравитационной биологии наиболее важным является получение ответа на два вопроса.

1) На самом ли деле, изменения, наблюдаемые в условиях микрогравитации, приводят к изменению поведения клеток, и, если это так, то происходит ли это благодаря сдвигу процессов передачи сигнала в клетке и механизма клеточной дифференцировки?

2) Насколько глубоко эти изменения затрагивают генетический аппарат клетки? Другими словами, может ли микрогравитация вызывать экспрессию генов?

Практический аспект проблемы для космической биологии и медицины состоит в возможности использования клеточных систем для изучения состояния определенных физиологических характеристик организма человека в условиях невесомости. Вместе с тем, ряд наблюдений в исследованиях, выполненных в космическом полете дают повод для некоторых спекуляций в области молекулярной биологии, генной инженерии и фармакологии, которые можно объединить в одно общее направление - биотехнологию.

После выявления факта наличия гравитационного эффекта на скорость деления клеток, доказанного экспериментами на различных типах клеток и одноклеточных организмах, следующей ступенью фундаментальных исследований должно быть выяснение причин этого эффекта. И здесь нельзя обойтись без изучения глубинных механизмов, регулирующих внутриклеточный метаболизм. Эта проблема, зависит, во-первых, от выяснения возможности влияния гравитационного фактора на экспрессию генов, связанных со специфическими продуктами, например цитокином, и контролирующих этот процесс на ранних стадиях, генами *c-fos*, *c-jun* и *c-myc*, во-вторых, от степени влияния на обмен генетическим материалом между клетками.