

КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГРАВИРЕЦЕПЦИИ

Современные модели принципа восприятия и реализации гравитационного импульса в клетке основаны на механизме, связанном с передачей гравитационного импульса с внешней мембраны во внутриклеточный континуум, благодаря активации системы внутриклеточной сигнализации. Вследствие физической природы гравитации гравитационный стимул взаимодействует с массой и индуцирует первичную механическую реакцию, выражающуюся в пространственном перераспределении внутриклеточных органелл в соответствии с их размерами.

В процессах восприятия и реализации гравитационного импульса могут принимать участие почти все внутриклеточные структуры. В первую очередь это относится к ядру, самой крупной клеточной органелле, плотность которой в 1,5 раза превышает плотность окружающей ее цитоплазмы. Однако, не меньший интерес представляют также вариации количественного распределения и временной пространственной локализации таких органелл как митохондрии и различные типы пластид, имеющие достаточно крупные размеры и высокую плотность. В процессе взаимодействия они образуют короткоживущие комплексы, которые с нашей точки зрения, могут претендовать на роль неспециализированных гравирецепторов. Некоторые возможные варианты образования такого рода комплексов схематично представлены на рисунке (Таирбеков, 2000).

Т. Бьеркман (Bjorkmann, 1988) на основании расчетов определил кинетическую энергию внутриклеточных органелл, вовлеченных в процесс восприятия и реализации гравитационного импульса в 1 g. Минимальная энергия по расчетам автора оценивается как $3 \cdot 10^{-20}$ Дж., тогда как величина тепловой энергии при комнатной температуре не превышает 10^{-21} Дж. На основании расчетов он сформулировал три основных требования, которым должна удовлетворять любая концепция гравичувствительности клетки: 1) гравитация взаимодействует только с массой, 2) масса должна перемещаться и производить работу как сенсор и, 3) энергия движения массы должна восприниматься в присутствии температурного «шума», т.е. должна превышать минимальное значение кТ. Экспериментально было показано (Schwuchow et al, 1994), что такая органелла как амилопласт при естественной седиментации в клетке развивающая давление $\sim 5 \cdot 10^{-14}$ Н (ньютон) обладает энергией $4,9 \cdot 10^{-19}$ Дж. Это на порядок выше минимальной энергии, необходимой для выполнения требований, сформулированных Т. Бьеркманом на основании теоретических расчетов. Отсюда, сила, генерируемая при взаимодействии внутриклеточных структур в момент восприятия гравитационного импульса, обязательно должна превышать уровень теплового «шума». Только в этом случае гравитационный стимул может служить триггером для запуска каскада гравитационно-зависимых реакций в клетке. В качестве «биологической антенны» в этом случае выступают механорецепторы, трансформирующие сигнал во внутриклеточный континуум. Лиганд- рецепторное взаимодействие в момент восприятия гравитационного сигнала, приводит к активации ионных каналов в мембране, и как результат к изменению ее проницаемости и электропроводности.

Существующие на сегодняшний день теоретические положения о молекулярном механизме восприятия и реализации гравитационного импульса основаны на правилах, описывающих клетку как неравновесную динамическую систему. Исходя из этой концепции наиболее важными для обсуждаемой проблемы являются два условия: наличие механической напряженности в клетке, обеспечивающее механотрансдукцию сигнала (Ingber, 1999) с одной стороны и, сохранение неравновесного, но термодинамически устойчивого стационарного состояния.

Предполагается, что клетка «чувствует» гравитацию благодаря наличию цитоскелета. Именно гравитация является причиной напряженности цитоскелета. Значение момента напряжения по расчетам Д.Нейса (Nase, 1983) исчисляется в диапазоне от 10^{-13} дин/см² в клетках, имеющих размеры в пределах 1 мкм, до 10^{-1} дин/см² в клетках размером около 30 мкм и больше.

В экспериментах с высшими растениями показано, что осаждение амилопластов и их контакт с элементами цитоскелета (актиновыми филаментами) приводит к возникновению напряженности сократительного каркаса клетки и провоцирует выход ионов Ca^{2+} в

цитоплазму, вследствие чего происходит активация ионных каналов (Baluska, Hasenstein 1997; Driss-Ecole et al 2000). Как было показано ранее (Sievers, Braun, 1996) увеличение кальция в цитоплазме, может быть причиной активации транспорта ростового гормона ауксина в клетке.

Вместе с тем близкое расположение амилопластов и эндоплазматической сети (ЭР) в клетке, дает основание предполагать, что элементы ЭР (микротрубочки) также принимают участие в механизме передачи гравистимула (трансформации механического воздействия в биохимический эффект). Как известно микротрубочки ЭР являются резервуаром ионов Ca^{2+} и давление амилопластов на эти структуры могут индуцировать высвобождение большого количества кальция в цитоплазму, увеличивая тем самым активность Ca^{2+} -зависимых белков, например, кальмодулина. (Evans, 1991, Evans et al, 1986).

Более того, активация кальциевых каналов и увеличение содержания ионов Ca^{2+} приводит к моментальному (меньше чем 1 мин.) изменению pH в цитоплазме. По мнению ряда авторов (Scott and Allen, 1999; Fasano et al, 2002) изменение градиента pH в гравичувствительных клетках является составной частью механизма формирования каскада сигналов в процессе восприятия и реализации гравитропической реакции.

Отвечает ли клетка на непосредственное воздействие гравитационных сил, т.е. на силу, прилагаемую извне. Для ответа на поставленный вопрос, были проведены экспериментальные исследования, в которых в качестве модели были использованы клетки костной ткани-остеобласты, растущие в монослойной культуре *in vitro* на твердой подложке (Jones et al 1995). Так как в этих экспериментах была отчетливо выявлена ответная реакция на приложение механической силы, то полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что клетки способны преобразовывать (выводить) механический сигнал на физиологический уровень (Brighton et al, 1996). Отсюда, ясно, что клетки высоко чувствительны к механическим воздействиям извне.

Ответная реакция клетки на изменение величины и направления вектора силы тяжести зависит от: 1) - длительности стимуляции (t), 2) - массы ускоряющейся частицы (т) и 3) - угла наклона органа (клетки), ответственного за гравирецепцию.

Для заданного ускорения (a) порога продолжительности стимуляции называемый временем презентации (t_p) и пороговой дозой (dp) или дозой презентации является величиной постоянной и выражается формулой $dp = t_p = \text{const.}$ (Johnsson, 1965).

Решающими факторами гравитационной чувствительности являются: время (продолжительность действия гравистимула), общая масса осаждающихся элементов и количественное содержание белков в системе (клетке).

Таким образом, исследования с клеточными моделями позволяют сделать заключение, что регуляторные функции в клетке выполняют механохимические механизмы. Это означает, что вариации в степени напряженности цитоскелета являются одной из основных причин изменения метаболической активности клетки в ответ на изменение параметров гравитационного поля.

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 импульс.

В принципе, молекулярный механизм гравичувствительности клетки можно свести к степени выраженности (эффективности) механического стимула. Гравитация является одним из существенных компонентов механических сил, необходимых для эффективной передачи (трансдукции) сигнала от клетки к клетке или во внутриклеточный континуум.

За последнее десятилетие в области гравитационной физиологии клетки решены следующие задачи

- установлены закономерности роста, функциональный статус и поведенческие характеристики одноклеточных организмов и клеток, растущих в культуре *in vitro* в условиях измененной силы тяжести
- определены комплексы внутриклеточных структур и процессов, ответственных за восприятие и реализацию гравитационного импульса в клетке
- выявлены вероятные механизмы гравитационной чувствительности различных типов клеток.

С нашей точки зрения следующей ступенью фундаментальных исследований в этом направлении должно быть выяснение молекулярно-генетических механизмов гравитационного эффекта в живых системах.

В первую очередь необходимо выяснить возможность и последствия влияния гравитационного фактора на экспрессию генов, связанных с синтезом специфических продуктов клеточного метаболизма, например цитокинами, и контролирующими этот процесс на ранних стадиях генами *c-fos*, *c-jun* и *c-myc*.

Другой важной задачей является выяснение степени влияния гравитации на скорость обмена генетическим материалом между клетками.

Таирбеков М.Г. Клетка как гравитационно - зависимая система II Авиакосмич. и экологич. мед , 2000, т. 34, № 2, с. 3-17

Baluska F, Hesenstein K. *Root cytoskeleton: its role in perception of and response to gravity* // *Planta*, 1997, v. 203, p. 69-78

Brighton C , et al., *The biomechanical pathway mediating the proliferative response of bone cells to the mechanical stimulus*, *J. Bone Joint Surg.*, 1996, V. 78, N. 9 pp. 1337-1347

Bjorkmann T. *Perception of gravity by plants* , *Adv. Space Res.* 1988, V. 15 pp. 1-14

Driss-Ecole D, VassyJ, et al *Immunolocalization of actin in root statocytes of *Lens culinaris** // *Jor. Exp. Bot.* 2000, v.51, p. 521-528

Evans M. *Gravitropism: interaction of sensitivity modulation and effector redistribution* // *Plant Physiol.*, 1991, v. 95, p. 1-5

Evans M., Moore R., Hesenstein K. *How roots respond to gravity* // *Sci.Amer.*,1986, v.255, p. 100-107

Fasano J., Massa G., Gilroy S. *Ionic signaling in plant responses to gravity touch* // *JPGR*, 2002, v. 21

Ingber D. *How cell (might) sense microgravity*, *FASEB*, 1999, V. 13 (suppl.) pp. 3-15

Johnsson A, *Investigations of the reciprocity ride by means of geotropic and geoelectric measurement* // *Physiol. Plant.* 1965, v. 18, p. 945-966

Jones, D Leivseth G. *Different mechanical strain mode effects in osteoblasts - like cells*, *J. Bioch. &Cell Biol.* 1995, V. 73, N.7-8, pp 1315-1318

Nace G., *Gravity and positional homeostasis*, *Adv. Space Res.*, 1983, V.3, pp. 159-163

Schwuchow M. et al., *Cauloemal gravitropism and amyloplasts sedimentation*, *Cell Motil. Cytoskel.* 1994 V 29, pp/ 336-374

Scott a. , Allen N. *Changes in sitosolic pH within Arabidopsis root columella cells play a key role in the early signaling pathway for root gravitropism* // *Plant Physiol.*, 1999, v. 121, p. 1291-1298

Sievers A, Braun M *The root cap: structure and function* // *New-York* , 1996, p. 31-49