

THE CELL AS A MIRACLE OF ARCHITECTURE

I. LIVING FIBRILS

YU. M. VASIL'EV

This paper discusses the principles of the organization of cytoskeleton, that is, of the system of three types of protein fibrils responsible for the shape and mobility of a cell. It is shown that depolymerization and polymerization of these fibrils is the basis of cytoskeleton dynamics. Molecular mechanisms of cytoskeletal fibrils movement and of cellular organelles movement along these fibrils are described. Examples of different constructions being built in a cell from these fibrils are given.

В статье разбираются принципы организации цитоскелета – системы из трех типов белковых нитей, определяющих форму и подвижность клетки. Показано, что основа динамики цитоскелета – полимеризация и деполимеризация нитей. Описаны молекулярные механизмы движений нитей цитоскелета и движений клеточных органелл вдоль этих нитей. Приведены примеры разнообразных конструкций, которые строятся в клетке из этих нитей.

© Васильев Ю.М., 1996

КЛЕТКА КАК АРХИТЕКТУРНОЕ ЧУДО

I. Живые нити

Ю. М. ВАСИЛЬЕВ

Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова

ВВЕДЕНИЕ

Каждый знает, что наш организм есть федерация огромного множества отдельных клеток. Однако мы часто недооцениваем тот простой факт, что каждая из этих клеток – сложный индивидуум, обладающий собственными принципами поведения. Если не понять эти принципы, нельзя разобраться во взаимодействиях клеток в организме. Изучать поведение отдельных клеток лучше всего, пользуясь методом клеточных культур, то есть выделяя отдельные клетки из организма и помещая их в сосуд с питательной средой. Если наблюдать эти клетки под микроскопом и фиксировать их поведение на киноили видео пленке, то легко убедиться в том, что каждая клетка в такой культуре живет самостоятельной сложной жизнью: прикрепляется ко дну сосуда и ползает по этому дну (подложке), меняя свою форму и направление движения, выбрасывая и втягивая отростки. Внутри клеток отдельные пузырьки-органеллы все время движутся. Долго казалось, что разобраться в механизмах этого сложного поведения клеток и их частей почти невозможно.

Замечательное достижение последних десятилетий – открытие и исследование системы структур, ответственных за подвижную архитектуру клетки, за ее движения и форму. Этой системой в клетках эукариот оказался цитоскелет – система белковых нитей, наполняющих цитоплазму (рис. 1). В этой статье я попытаюсь кратко рассказать о том, как организован цитоскелет, каковы основные типы его конструкций.

ПОЛИМЕРИЗАЦИЯ И ДЕПОЛИМЕРИЗАЦИЯ НИТЕЙ – ОСНОВА ДИНАМИКИ ЦИТОСКЕЛЕТА

Цитоскелет состоит из трех основных типов нитей, образующих три системы: микрофиламенты, микротрубочки и промежуточные филаменты. Каждый тип нитей состоит из одного–двух основных белков: микрофиламенты – из актина, микротрубочки – из тубулина, промежуточные филаменты – из специальных белков, различных в разных тканях: кератинов – в эпителиях, десмина – в мышцах, виментина – в тканях внутренней среды (соединительной ткани, хряще, кости и др.), белков нейрофиламентов – в нейронах.

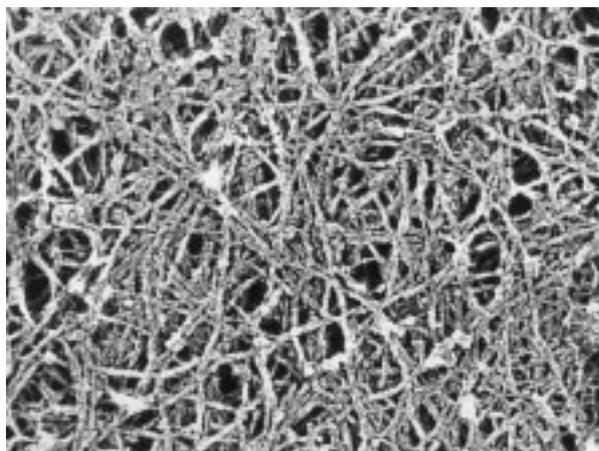


Рис. 1. Сеть актиновых микрофиламентов в цитоплазме культивируемой клетки (фибробласта). Микрофотография с трехмерной реплики цитоскелета под электронным микроскопом. Увеличение 45000х. Уменьшение при печати в 1.6 раза. Препарат Т.М. Свиткиной.

Разумеется, белки цитоскелета, как и любые белки клетки, закодированы в ДНК и синтезируются на рибосомах. Клетка может менять набор синтезируемых белков. Однако конструкция цитоскелета может быстро меняться даже без синтеза новых молекул, за счет полимеризации и деполимеризации нитей. Отдельные молекулы, мономеры, растворенные в цитоплазме клетки, способны соединяться, полимеризоваться в нити соответствующего типа. Новые мономеры могут присоединяться к концам нити, удлиняя ее. Полимеризация обратима: мономеры могут отделяться от концов нити, которая при этом укорачивается и может исчезнуть совсем. В клетке все время идет обмен между нитями и раствором мономеров в цитоплазме (рис. 2). Во многих клетках примерно половина молекул актина и тубулина находится в виде мономеров в цитоплазме и половина входит в состав актиновых нитей, микрофиламентов или микротрубочек. Локальные условия полимеризации могут часто меняться. Поэтому одна и та же нить может то укорачиваться, то удлиняться (см. рис. 2).

Клетка регулирует стабильность нитей цитоскелета, присоединяя к ним специальные белки, которые меняют скорость полимеризации и деполимеризации мономеров. Поэтому нить, состоящая из одного и того же мономера, может иметь очень разную продолжительность жизни. Например, индивидуальные микротрубочки, входящие в состав жгутика или реснички, обычно живут много часов и дней. Напротив, каждая микротрубочка митотического веретена, состоящая из того же тубулина, живет в среднем лишь несколько минут. Микротрубочки веретена все время растут и распадаются, одни микротрубочки заменяются другими. Между

тем само веретено, то есть совокупность микротрубочек, идущих от полюсов к хромосомам и экватору клетки, сохраняется в течение всего митоза, лишь постепенно меняя свою тонкую структуру. Уже в середине митоза веретено состоит из иных микротрубочек, чем в его начале. Пример с веретеном иллюстрирует общий принцип работы большинства цитоскелетных систем, названный принципом динамической нестабильности: отдельные нити в системе могут появляться и исчезать в результате полимеризации–деполимеризации, и поэтому детальное строение системы постоянно меняется, но, несмотря на это, общий план организации системы может сохраняться.

Разберем теперь, как проявляется динамическая нестабильность в работе каждой из трех цитоскелетных систем.

СИСТЕМА МИКРОФИЛАМЕНТОВ

Мономеры актина полимеризуются в микрофиламенты диаметром около 6 – 7 нанометров ($1 \text{ нм} = 10^{-9} \text{ м}$). Микрофиламенты полярны: их концы неодинаковы. Полимеризация микрофиламента на одном конце, называемом плюс-концом, идет легче, чем на другом, минус-конце. Полимеризация

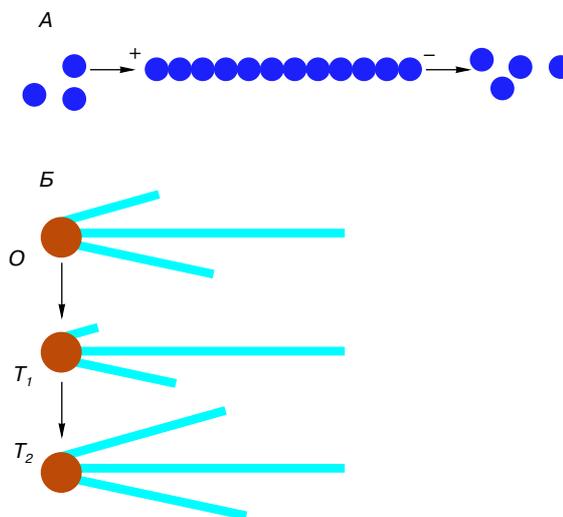


Рис. 2. Динамичность нитей цитоскелета.

А – микрофиламент, полимеризующийся из мономеров (синие кружки) на плюс-конце и деполимеризующийся на мономеры на минус-конце.

Б – динамическая нестабильность системы из трех микротрубочек (параллельные прямые), полимеризующихся из одного центра (кружок). *O*, *T*₁, *T*₂ – последовательные моменты времени. Верхняя микротрубочка сильно укоротилась в интервале *O* – *T*₁ и вновь выросла в интервале *T*₁ – *T*₂. Нижняя микротрубочка: укорочение (*O* – *T*₁), затем рост (*T*₁ – *T*₂). Здесь и на рис.3 – 6 все структуры изображены сугубо схематически, без соблюдения точности деталей.

и деполимеризация молекул регулируются разными актинсвязывающими белками. Некоторые из таких белков присоединяются к одному концу нити, блокируя на этом конце полимеризацию и деполимеризацию, тогда рост и укорочение микрофиламента идут лишь на другом конце, не закрытом блокирующим белком. Некоторые специальные белки соединяют несколько мономеров в “зачаток” нити, вызывают нуклеацию нового микрофиламента. В дальнейшем такие нити растут в одну сторону, обычно в сторону плюс-конца. Специальные белки могут присоединяться к бокам нескольких микрофиламентов. При этом одни белки связывают микрофиламенты в сети, другие — в пучки.

Особую роль среди актинсвязывающих белков играют миозины, так как они могут двигаться по микрофиламенту. В настоящее время известна структура свыше 80 вариантов молекул миозинов. У всех миозинов молекула состоит из трех частей: головки, шейки и хвоста. Головка способна присоединиться к боку актинового микрофиламента, и если снабжать эти головки поставляющим химическую энергию веществом — АТФ, то головка движется вдоль микрофиламента, от плюс- к минус-концу, перескакивая с одного мономера на другой. Этот процесс — основа очень многих движений в клетке. Характер этих движений во многом зависит от структуры того миозина, который его осуществляет, от того, каковы у этой молекулы головки и хвосты. Например, молекула обычного миозина из поперечнополосатых мышц человека, так называемого миозина II, имеет длинный хвост. Переплетаясь хвостами, эти молекулы образуют миозиновые филаменты с торчащими наружу многими головками (рис. 3). В мышечной клетке очень стабильные актиновые микрофиламенты расположены параллельно друг другу на фиксированных расстояниях друг от друга и от миозиновых филаментов, помещающихся между ними. Прикрепляясь к актиновым филаментам, головки миозиновых нитей движутся вдоль этих филаментов, и это скольжение — основа всех мышечных движений (см. рис. 3). У других миозинов, например у так называемых миозинов I, хвосты очень короткие. Поэтому такие миозины, в отличие от миозинов II, переплетаться хвостами и образовывать филаменты не могут. Вместо этого молекулы некоторых миозинов I могут поодиночке прикрепляться своими короткими хвостами к мембранам разных органелл (например, митохондрий, лизосом и др.). Если головка той же молекулы одновременно прикрепится к актиновой нити, то она может двигать органеллу вдоль этой нити (см. рис. 3).

Комбинируя стандартные актиновые микрофиламенты с различными миозинами и другими актинсвязывающими белками, клетка строит самые различные структуры, отличающиеся по архитектуре и подвижности. Мы уже упоминали об одной из таких структур — миофибрилле, образующейся в

высоко специализированных мышечных клетках. Так как в мышце все нити строго параллельны друг другу, то их скольжение и сокращение всей мышцы идет в одном направлении и мышца может развить большое напряжение. У большинства других клеток, например в клетках соединительной ткани (фибробластах), клетках эпителия, лейкоцитах и других клетках, большая часть микрофиламентов образует другую структуру — актиновый кортекс, располагающийся под мембраной. Кортекс, подобно миофибрилле, может сокращаться за счет взаимодействия актиновых микрофиламентов с миозиновыми молекулами. Однако, в отличие от миофибриллы, в кортексе микрофиламенты далеко не всегда параллельны друг другу, часто они образуют сложные сети. Поэтому сжатие кортекса идет обычно в нескольких направлениях. Кроме того, в кортексе, в отличие от миофибриллы, микрофиламенты очень динамичны; кортекс все время обновляется и перестраивается путем полимеризации—деполимеризации нитей. Если средняя продолжительность жизни микрофиламента в миофибрилле более 7 дней, то в кортексе лейкоцита — всего лишь 5 с.

Основным и очень важным типом перестроек кортекса являются псевдоподиальные реакции:

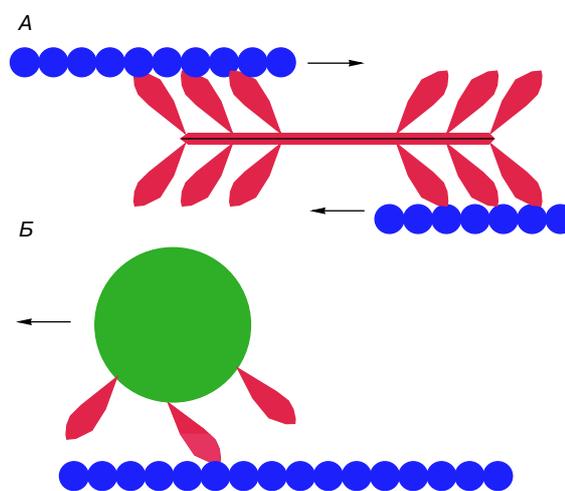


Рис. 3. Взаимодействия актиновых микрофиламентов (нити из синих кружков) с миозинами (красные структуры).

А — схема движений в миофибрилле мышцы. Молекулы миозина II соединены длинными хвостами в нить, из которой наружу торчат в разные стороны головки. Головки миозиновых молекул движутся по двум параллельным актиновым нитям, вызывая скольжение этих нитей в двух противоположных направлениях.

Б — схема движения органеллы (зеленый круг) вдоль микрофиламента при помощи миозина I. Молекулы миозина I короткими хвостами прикреплены к мембране органеллы, а концами головок — к актиновой нити.

выбрасывание, прикрепление и сокращение псевдоподий. Рассмотрим подробнее эти реакции. При выбрасывании псевдоподии на поверхности клетки очень быстро, в течение нескольких минут или даже секунд, образуется вырост цитоплазмы. Такой вырост может иметь разную форму, например форму плоской пластинки (ламеллоподия), узкого цилиндра (филоподия) или просто шаровидного пузыря. Внутреннее строение всех типов псевдоподий просто: они часто не содержат никаких структур, кроме кортикальных микрофиламентов. При этом в ламеллоподиях эти микрофиламенты образуют густую уплощенную сеть, а в пузырях — менее упорядоченный слой под мембраной (рис. 4). Если микрошприцем инъецировать в клетку раствор мономеров актина, помеченных флуоресцирующей краской, а затем наблюдать такую клетку в флуоресцентном микроскопе, где краска ярко светится, то можно видеть, что микрофиламенты из меченых мономеров появляются раньше всего именно в псевдоподиях. Таким образом, псевдоподии являются местом, где из мономеров полимеризуются микрофиламенты. Вероятно, под мембраной в этих местах концентрируются какие-то белки, вызывающие полимеризацию новых микрофиламентов, но пока природу этих белков мы еще точно не знаем.

Форма выпячивания может определяться тем, с какими белками свяжутся вновь возникшие микрофиламенты. Это подтверждается недавними опытами Штосселя (Stossel T. Science, 1993. V. 260. P. 1086). Он обнаружил, что клетки одной из линий клеток в культуре выпячивают на поверхности лишь шаровидные пузыри, но не ламеллоподии. Оказалось, что в геноме этих клеток отсутствовал ген, кодирующий белок, который связывает актиновые микрофиламенты в сеть. Специальными методами генной инженерии исследователи ввели в клетки недостающий ген, и тогда клетки стали делать не пузыри, а уплощенные ламеллоподии. Таким образом, появление в актиновом кортексе одного дополнительного белка направленно изменило архитектуру псевдоподий.

Поверхность конца выброшенной псевдоподии может прикрепиться к подложке, по которой ползет клетка. При этом образуется место прочного контакта, где определенные белки мембраны наружным концом молекулы соединяются с белками, прикрепленными к подложке; внутренним концом та же молекула соединяется, через ряд промежуточных звеньев, с актиновыми микрофиламентами псевдоподии.

Сразу после выбрасывания псевдоподия содержит актин, а миозин II проникает в псевдоподию (диффундирует) из внутренней части клетки лишь несколько минут спустя. Взаимодействие миозина с актиновыми нитями вызывает сокращение псевдоподии. Это сокращение может иметь разные последствия для клетки. Если псевдоподия не прикреплена к подложке, она втягивается и исчезает.

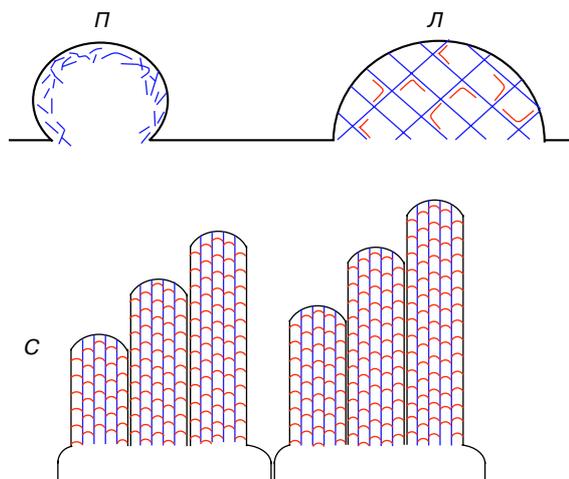


Рис. 4. Выросты поверхности клетки, образуемые актиновыми микрофиламентами (синие линии).

А – два варианта псевдоподий. **П** – пузырь, где под мембраной клетки имеется слой коротких микрофиламентов, не имеющий упорядоченной организации. **Л** – ламеллоподия – пластинчатый вырост, где микрофиламенты соединены в упорядоченную сеть молекулами специального актин-связывающего белка (изогнутые утолщенные линии).

Б – стереоцилии на поверхности двух соседних волосковых клеток улитки внутреннего уха. Вертикальные параллельные актиновые микрофиламенты в каждой стереоцилии связаны друг с другом и с клеточной мембраной молекулами миозина и других актинсвязывающих белков (горизонтальные красные линии).

В одной клетке разные ряды стереоцилий имеют разную строго фиксированную длину. В соседних клетках стереоцилии соответствующих рядов (среднего и правого) также имеют разную фиксированную длину.

Напротив, если псевдоподия, выброшенная на одном из краев клетки, успела прочно прикрепиться к подложке, то сокращение ее смещает вперед все тело клетки. Повторяя псевдоподиальные реакции, клетка ползет по подложке. Если много псевдоподий на разных краях клетки выбрасываются и прикрепляются к подложке одновременно, то они, стремясь сократиться, натягиваются и растягивают клетку в разные стороны, уплощая ее форму. Этот процесс называют распластыванием.

Термин “псевдоподия” означает в переводе – ложная ножка. Это действительно ножка, которая двигает клетку вперед по подложке. Вместе с тем это ножка особая: в отличие от ноги человека псевдоподия может вырасти заново из тела клетки, образовать свои мышцы, сократиться и исчезнуть за считанные минуты. Как мы видели, эволюция псевдоподии является результатом серии сложных молекулярных реакций: полимеризации актиновых нитей, присоединения к этим нитям других белков, связывающих их в сети и вызывающих их

перемещение, а также связывания нитей с белками мембраны.

Псевдоподии — лишь один из многих типов отростков, содержащих актиновые микрофиламенты. Расскажем еще об одном виде весьма важных специализированных отростков, так называемых стереоцилиях (см. рис. 4). Эти отростки располагаются пучками на верхней поверхности волосковых клеток улитки внутреннего уха, клеток, отвечающих за восприятие звуков. Стереоцилии наполнены от основания до верхушки параллельными друг другу стабильными актиновыми микрофиламентами; между ними и мембраной имеются молекулы других белков, в том числе специальных миозинов. В каждой клетке все стереоцилии и их микрофиламенты имеют строго определенные размеры; “допуск” вариаций такой длины не более 5%. На поверхности каждой клетки они располагаются подобно трубам органа, рядами “по росту”: самые короткие в переднем ряду, а самые длинные — в заднем (см. рис. 4). При этом длина и ширина стереоцилии самого длинного ряда в разных волосковых клетках закономерно меняются от клетки к клетке вдоль поверхности улитки (см. рис. 4). Такая точность размеров стереоцилий очень важна, так как разные клетки улитки активируются звуками разной частоты и амплитуды: низкие звуки воспринимаются клетками на одном конце улитки, высокие — на другом. Полагают, что звуковая волна вызывает колебания стереоцилий, притом на различные частоты звука резонируют стереоцилии разной длины и, следовательно, активируются разные клетки.

Мы пока еще не знаем, как в эмбриональном периоде создается замечательная “музыкальная” архитектура стереоцилий; это увлекательная проблема для исследователей. Совсем недавно было сделано еще одно неожиданное открытие. Существует особая наследственная глухота и слепота, так называемый синдром Ашера; одно из его проявлений — дегенерация волосковых клеток уха. Большая группа исследователей (Weil et al. *Nature*, 1995. V. 374. P. 60.) показала, что основой болезни является мутация, инактивирующая один из особых миозинов, так называемый миозин VIIA. Что именно делает этот миозин в волосковых клетках, как он участвует в реакциях стереоцилии на звук, мы пока не знаем. Еще менее понятно, почему тот же миозин необходим для восприятия света клетками сетчатки глаза, почему без одного этого белка цитоскелета человек становится не только глухим, но и слепым. Мы еще и еще раз убеждаемся, как велико разнообразие конструкций, которые клетка умеет строить на основе одного основного элемента цитоскелета — актиновых микрофиламентов.

СИСТЕМА МИКРОТРУБОЧЕК

Микротрубочки представляют цилиндры диаметром 25 нанометров с полостью внутри. Их стен-

ка образована мономерами тубулина. Микротрубочки, подобно актиновым микрофиламентам, полярны: полимеризация из мономеров идет легче на плюс-конце, чем на минус-конце. Система микротрубочек, в отличие от актинового кортекса, в большинстве клеток строго централизована: в то время как в кортексе может работать одновременно множество центров полимеризации, из которых растут новые микрофиламенты, микротрубочки часто имеют лишь 1 — 2 центра полимеризации на клетку. Эти центры, организующие микротрубочки (ЦОМТ), хорошо видны не только под электронным, но и под световым микроскопом. Практически все микротрубочки в клетках растут из этих центров плюс-концами к периферии, и поэтому системы микротрубочек часто имеют вид звезд. Наиболее распространенные варианты ЦОМТ — центросомы, из которых растет митотическое веретено и “звезды” микротрубочек во многих клетках, а также базальные тельца, из которых растут микротрубочки жгутиков и ресничек (рис. 5). Замечательное свойство этих центров, что они способны репродуцироваться: новый центр вырастает рядом со старым и затем “материнский” и дочерний центры расходятся. Долго искали в центрах ДНК, но не нашли. Удвоение центров, видимо, имеет совсем особый механизм, отличный от удвоения ДНК, но приросту его мы еще не знаем.

Как уже говорилось, микротрубочки разных структур сильно различаются по стабильности. Если инъецировать в клетки раствор тубулина, меченого флуоресцентной краской, то микротрубочки становятся окрашенными, и в флуоресцентный микроскоп можно непосредственно наблюдать, как отдельные микротрубочки быстро растут от центра к периферии, затем быстро укорачиваются, иногда исчезают совсем, опять растут и т.д. (см. рис. 2). Эта смена фаз роста и укорочения — характерная черта систем нестабильных микротрубочек. У многих стабильных микротрубочек, например, в жгутиках сохраняется постоянная длина. Большую или меньшую стабильность придают микротрубочкам особые белки, связывающиеся с их наружной стенкой и укрепляющие ее.

Некоторые растения образуют специальные яды — вещества, которые избирательно нарушают динамику микротрубочек в самых разных типах клеток. Большая группа таких веществ (колхицин, колцемид, винбластин) деполимеризует нестабильные микротрубочки. Точнее говоря, молекулы этих веществ присоединяются к мономерам тубулина и блокируют рост микротрубочек. При этом их распад продолжается, и через короткое время все микротрубочки исчезают. В частности, у таких клеток в митозе исчезает митотическое веретено и хромосомы не могут разойтись к полюсам, поэтому деление клеток не завершается. Естественно, стабильные микротрубочки в жгутиках мало чувствительны к действию этих веществ.

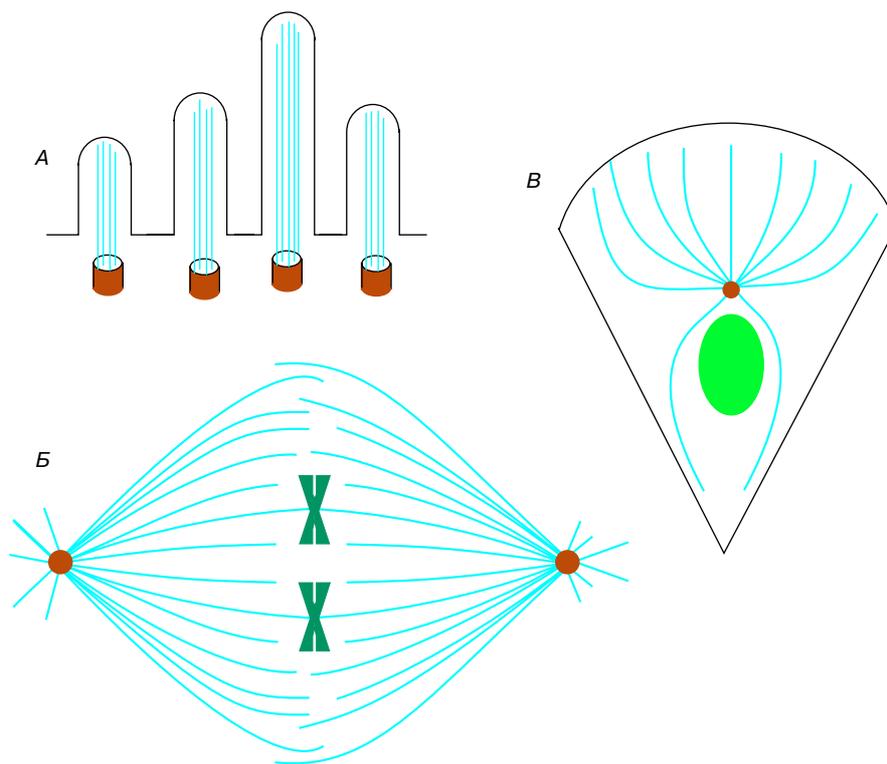


Рис. 5. Структуры, образуемые системой микротрубочек и организующих их центров.
 А – параллельные микротрубочки ресничек, растущие от базальных тельц к поверхности клетки.
 Б – микротрубочки митотического веретена, растущие навстречу друг другу от двух центров, расположенных на полюсах веретена. Некоторые из микротрубочек прикрепляются плюс-концами к особым участкам (кинетохорам) хромосом. На схеме две хромосомы в метафазе, то есть до начала расхождения к полюсам.

Из коры тиса было выделено особое вещество, таксол, действие которого на микротрубочки противоположно действию веществ группы колхицина: молекулы таксола, связываясь с микротрубочками, препятствуют их деполимеризации. Все трубочки становятся стабильными и не могут укорачиваться и исчезать. Во время митоза обработанные таксоллом клетки со сверхустойчивыми микротрубочками не могут разделиться, так же как обработанные колхицином клетки, у которых нет микротрубочек. Очевидно, для нормальной работы веретена и, вероятно, многих других систем микротрубочек существенно не только присутствие трубочек, но и их динамичность, постоянный рост и распад. Вещества, действующие на микротрубочки (винбластин, таксол и другие), широко используются в клинике при химиотерапии некоторых опухолей для остановки деления опухолевых клеток.

Среди белков, прикрепленных к микротрубочкам, очень важны моторные молекулы – динеины и кинезины (рис. 6). Эти молекулы одним концом прикрепляются сбоку к микротрубочке и могут двигаться по ней, если доставлять им энергию в виде АТФ. При этом большинство вариантов кинезина

двигается по трубочке к ее плюс-концу, а все динеины – к минус-концу. Другим полюсом молекула динеина или кинезина может прикрепиться к мембранной органелле или к другим микротрубочкам. В результате эти молекулярные моторы могут совершать много разных типов движений. В жгутике и ресничке молекулы динеина, прикрепляясь к двум соседним микротрубочкам, заставляют эти микротрубочки скользить относительно друг друга. Так как своими основаниями (минус-концами) микротрубочки закреплены на базальных тельцах, то скольжение соседних микротрубочек ведет к тому, что жгутик изгибается (см. рис. 6). Вызванное моторами взаимное скольжение микротрубочек, отходящих от разных полюсов митотического веретена, по-видимому, приводит к расхождению этих полюсов в противоположных направлениях. Соединяясь с органеллами, микротрубочковые моторы могут перемещать эти органеллы в клетке. В зависимости от того, какой мотор работает, направление движения будет разным: кинезин “повезет” органеллу к плюс-концу микротрубочки, то есть к периферии, динеин – к центру клетки. Иначе говоря, органеллы в клетке могут “ездить” по клетке по одним и тем же

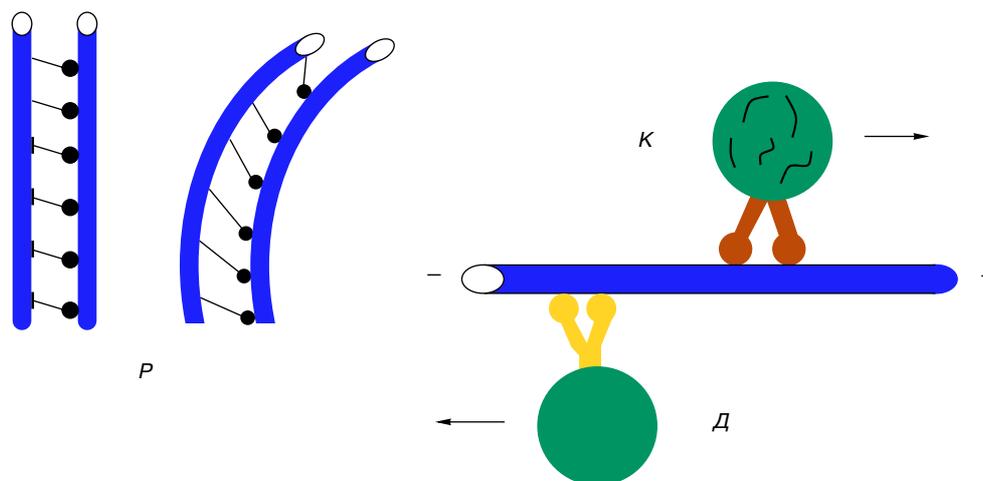


Рис. 6. Взаимодействия микротрубочек (цилиндры) с соответствующими моторными молекулами. *P* – микротрубочки реснички. Молекулы динеина прикреплены хвостами (линии) и головками (черные кружки) к соседним микротрубочкам. Перемещение головок вызывает сгибание обеих микротрубочек. *K*, *D* – движения органелл (большие круги) при помощи молекул кинезина (*K*) или динеина (*D*) вдоль микротрубочки в противоположных направлениях.

рельсам-микротрубочкам туда и обратно, пользуясь разными моторами.

Сейчас существуют замечательные микроскопы, где контрастность изображения сильно увеличивается с помощью специальных компьютерных программ. Такие приборы позволяют длительно наблюдать за движениями отдельных органелл в живой клетке. Эти наблюдения показывают, что одна и та же органелла, активно двигаясь, то идет к периферии клетки, то возвращается обратно, нередко меняя направление несколько раз в минуту. Что определяет такую смену направлений? Одна из возможностей, которая сейчас активно проверяется, состоит в том, что на одной и той же органелле сидят несколько разных молекул-моторов, способных двигать эту органеллу и к центру и от центра. Эти моторы могут включаться и переключаться специальными регуляторами, например ферментами, присоединяющими к моторной группе фосфатные группы и отщепляющими эти группы. Кроме микротрубочковых моторов, существуют, как мы уже говорили, еще миозиновые молекулы, способные перевозить органеллы вдоль актиновых микрофиламентов. Каково соотношение между этими двумя видами транспорта в клетке? Недавно предложено красивое сравнение: микротрубочки, идущие на дальние расстояния, подобны скоростным шоссе, по которым органеллы быстро перемещаются между центром и периферией клетки, тогда как микрофиламенты – местные дороги. Доехав по микротрубочке до нужной области клетки, органелла может сменить мотор и пересесть на местный микрофиламент, на котором доедет точно до места назначения. Напомним, что и сами рельсы, по которым ездят органеллы, микротрубочки и микрофиламенты,

могут быстро менять свою длину и положение в результате полимеризации–деполимеризации. Таким образом, распределение органелл в клетке в каждый данный момент является статистическим результатом сочетания активных перемещений этих органелл по цитоскелетным путям и динамики самих этих путей.

ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ФИЛАМЕНТЫ

Это третий основной компонент цитоскелета, названный так потому, что его нити по диаметру (8 – 10 нанометров) меньше, чем микротрубочки, но больше, чем микрофиламенты. Эти нити многочисленны в цитоплазме большинства клеток; по-видимому, они растут из многих центров, но этот вопрос еще окончательно не решен. Промежуточные филаменты – очень прочные структуры: разными экстрагирующими солевыми растворами можно удалить из клетки все ее компоненты, а сеть промежуточных филаментов сохраняется, пока мы не применим сверхсильные денатурирующие агенты, например концентрированный раствор мочевины. Другое отличие этих филаментов от других цитоскелетных нитей: их мономеры легко полимеризуются, но с большим трудом деполимеризуются, поэтому в клетке свободных растворенных мономеров почти нет. Впрочем, когда это необходимо, клетка легко перестраивает свою систему промежуточных филаментов. Например, при митозе все филаменты распадаются на фрагменты, по-видимому, в результате того, что специальный фермент присоединяет к их мономерам фосфатные группы. После митоза филаменты быстро восстанавливаются.

Загадкой остается вопрос о том, почему в разных тканях эти морфологически сходные филаменты построены из разных белков (см. выше). Особенно велико разнообразие белков межклеточных филаментов эпителиальных тканей, кератинов в каждой клетке. Выделено уже более 30 кератинов, комбинирующихся по два типа в каждой клетке. Разные наборы кератинов имеются в различных типах эпителиев и даже в разных участках одного эпителия. Например, в эпителии кожи, покрывающем ладони и пятки человека, обнаружен особый кератин (№ 9), которого нет в эпителиях других участков кожи или каких-либо иных тканей. Не одинаковы по белковому составу и промежуточные филаменты (нейрофибриллы) разных типов нервных клеток.

Вопрос о функциях всех этих филаментов совершенно неясен. Наиболее вероятная гипотеза: промежуточные филаменты укрепляют клетки и ткани механически, делают их более прочными. Вспомним, что кожа пятки и ладони испытывает разную нагрузку и, возможно, что молекулярные различия кератинов делают филаменты лучше приспособленными к разным нагрузкам.

Сильным аргументом в пользу механической роли промежуточных филаментов являются новые данные о том, что основой некоторых наследственных кожных болезней, при которых резко снижается прочность кожного эпителия, являются мутации генов определенных кератинов. В частности, при мутациях упомянутого выше кератина № 9, специфичного для пятки и ладони, нарушается прочность кожи именно в этих участках. Однако многие другие попытки выяснить роль промежуточных филаментов дали обескураживающие результаты. Например, недавно группа исследователей методами геной инженерии получила линию мышей, у которых из генома был удален ген виментина, белка, из которого сделаны промежуточные филаменты во всех клетках костей, хряща, соединительной ткани, клеток крови и костного мозга. Такие “безвиментиновые” мыши развивались совершенно нормально, и разнообразные пробы на строение и функции разных тканей не обнаружили у них никаких дефектов. Зачем же в столь многих клетках существуют многочисленные виментиновые филаменты? Вероятно, они играют какую-то важную роль, но мы сегодня еще не придумали эксперимент, который выявил бы эту роль.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ЦИТОСКЕЛЕТ – БОЛЬШЕ, ЧЕМ СКЕЛЕТ

Кто первый употребил термин “цитоскелет”? Еще в начале века русский биолог Н.К. Кольцов на основании большой серии опытов по изучению свойств жгутиков сперматозоидов пришел к выводу о том, что в клетке есть скелетные структуры. Однако термин “цитоскелет” распространился широко лишь в последние два десятилетия. Первоначально предполагалось, что цитоскелетные нити являются опорным каркасом клетки, ее скелетом. Цитоскелет несомненно выполняет эту роль, но это лишь одна из многих функций этих структур в клетке.

Как мы видели, цитоскелет, особенно актиновый, является двигательным аппаратом клеток, а также аппаратом органелл, в чем-то аналогичным системе кровообращения многоклеточного организма. Данные о стереоцилиях иллюстрируют роль цитоскелета в восприятии клеткой сигналов из внешнего мира. В следующей статье мы разберем эксперименты, свидетельствующие о том, что цитоскелет, наряду с клеточной мембраной, играет ключевую роль в обобщении и запоминании результатов реакций на внешние воздействия и в определении поведения клетки. Эту функцию можно сравнить с деятельностью мозга. Все эти многообразные функции цитоскелет выполняет, совершая реорганизации двух типов: а) полимеризацию и деполимеризацию цитоскелетных нитей и б) совершаемые с помощью молекулярных моторов движения одних нитей относительно других и нитей относительно органелл. Эти реорганизации, имеющие бесконечное число вариантов, являются основой уникальной подвижной архитектуры клетки, в которой стабильность удивительно сочетается с динамичностью.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. *Ченцов Ю.С.* Общая цитология (Введение в биологию клетки). 3-е изд. М.: Изд-во МГУ, 1995.
2. *Альбертс А., Брей Д., Льюис Р. и др.* Молекулярная биология клетки. В 3 т. Пер. с англ. М.: Мир, 1994.

* * *

Юрий Маркович Васильев, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры вирусологии МГУ, зав. лабораторией Всероссийского онкологического научного центра. Автор 180 научных работ, включая 6 монографий на русском и английском языках.