**Процесс познания мира глазами структурного биолога.**

Герасимов А.С.,

Учреждение Российской академии наук Центр «Биоинженерия» РАН

Окружающий мир чрезвычайно богат и многообразен, состоит из простых и сложных явлений. Способность воспринимать потоки информации из окружающего мира является важным свойством всех живых организмов.

К примеру, искусство и культура, наука и религия, ремесло и медицина являются разными отражениями внешних событий во внутреннем мире человека. Поэтому восприятие окружающего мира составляет предмет научных исследований множества гуманитарных и естественных дисциплин. Но если гуманитарные науки изучают взаимодействие внешнего и внутреннего мира, самопознание человека, то биологические науки с помощью экспериментов устанавливают, каким образом окружающая информация улавливается живыми организмами, преобразуется изнутри, предопределяет и изменяет физиологические, биохимические, биофизические процессы в организме.

Для естественных наук существует сильная зависимость качества исследования от уровня технологического развития. Современная приборная база и выдающиеся открытия в молекулярной биологии и генетической инженерии позволяют осуществлять такие исследования на принципиально новом уровне, накапливать большие количества экспериментальных данных и разрабатывать различные гипотезы функционирования сигнальных биологических процессов.

К примеру, сегодняшняя наука утверждает, что процесс получения информации, как правило, начинается с взаимодействий сигналов (химических агентов, квантов света, пептидных гормонов и т.п.) с мишенями – уникальными рецепторами. Следующий этап – передача информации внутрь клетки. Данный процесс протекает при помощи «вторичных мессенджеров» (молекул-посредников). В ответ на получение сигнала от таких посредников, в клетке происходит биохимическая модификация специализированных молекул-эффекторов, вследствие чего формируется ответ биологической системы, который физиологически, как правило, проявляется в экспрессии регуляторных генов, изменении концентрации заряженных ионов внутри и вне клетки с формированием трансмембранного потенциала и т.д. Именно по такому принципу функционируют нервная, гормональная и иммунная системы млекопитающих, фотобиологические процессы животных и растений.

Основное внимание данного обзора будет посвящено рецепторам, но это ни в коей мере не означает, что другие молекулы менее важны. Отметим, что в настоящее время исследовано большое разнообразие рецепторов и рецептороподобных протеинов, однако, белки семейства GPCR являются самыми известными. Дословно термин **GPCR** (**G**-**p**rotein **c**oupled **r**eceptors of membranes) в переводе с английского языка означает рецепторы мембран, сопряженные с G-белком. Они представляют собой обширное суперсемейство интегральных мембранных белков человека. Методами молекулярной биологии и генетической инженерии было открыто более 1000 их разновидностей. Трудно себе представить, но гены данных протеинов составляют примерно треть всех кодирующих генов человека, или около 1% всего генома. Такое многообразие рецепторов задумано природой не случайно. Роль их в организме огромна и еще до конца не изучена. Белки семейства GPCR принимают непосредственное участие в работе 3 из 5 органов чувств: зрения, обоняния, вкуса. Они регулируют все биохимические процессы в организме, предупреждают клетки о вирусных и бактериальных инфекциях, контролируют рост и развитие опухолей и метастазов.

Еще одна важная для нас роль рецепторов заключается в том, что более 2/3 лекарственных препаратов проявляют свою клиническую эффективность благодаря взаимодействию с мембранными белками-рецепторами. Это обстоятельство стимулирует поиск перспективных лекарственных субстанций, способных связываться с рецепторами и имеющих более высокую эффективность при отсутствии побочных эффектов.

Что же представляют собой данные мембранные белки? Известно, что они состоят из 7 трансмембранных α-спиралей, соединенных между собой чередующимися внутри- и внеклеточными петлями. N-конец белка располагается снаружи, а С-конец внутри. Спиральные сегменты в цитоплазматической мембране расположены особым образом, формируя область для связывания с сигнальной молекулой (лигандом), а на третьей внутренней петле расположен сайт связывания с гетеротримерным G-белком, который запускает ответные механизмы внутри клеток.

Несмотря на структурную гомологию, молекулы рецепторов заметно отличаются друг от друга. В целом, исходя из функций и структур белков, обширное семейство можно разделить на 6 классов:

**Класс А – родопсин-подобные рецепторы**.

Самый обширный и хорошо изученный класс. Это рецепторы по структуре родственные родопсину – зрительному пигменту, который отвечает за зрение. Он состоит из молекулы опсина – самого мембранного белка и проиизводного витамина А – *11-цис-ретиналя*. В данном случае молекула лиганда (ретиналя) всегда находится в активном центре рецептора в связанном состоянии. Под воздействием кванта света происходит изомеризация *11-цис-ретиналя* в *транс-ретиналь*, что в свою очередь, приводит к диссоциации родопсина и передаче сигнала на трансдуцин – особый вид G-белка, участвующий только в фотобиопроцессах. Благодаря своей природе, молекула ретиналя возвращается в исходную конформацию, соединяется с рецептором и, таким образом, готова к следующей реакции. Сигнал, полученный от молекулы родопсина, имеет огромную скорость (осуществляется порядка 4000 раз в секунду) и способен усиливаться внутри клетки в миллион раз.

К этой группе также относятся такие важные белки, как α и β-адренорецепторы, рецепторы ангиотензина, хемокинов (интерлейкина-8), соматостатина, опиоидов, брадикининов, меланокортинов и других пептидных гормонов, и поэтому представляют собой потенциальные мишени для лекарственных препаратов. Отметим, что к данному классу принадлежат также обонятельные рецепторы, известное количество которых постоянно растет.

**Класс В – секретин-подобные рецепторы.**

Они представлены примерно двадцатью разновидностями, имеющими в качестве лигандов разнообразные гормоны и нейропептиды, такие как кальцитонин или глюкагон. По своей структуре не имеют общих черт с родопсин-подобными GPCR, а наиболее характерный признак подсемейства В – длинный (около 100 аминокислотных остатков) внеклеточный *N*–конец. Именно он играет ключевую роль для связывания некоторых гормонов. Данная особенность помогает связываться с нужными пептидами, обеспечивая исключительную специфичность взаимодействия.

**Класс С – метаботропные рецепторы.**

Рецепторы подсемейства С выделяются характерным, очень длинным *N*–концевым участком (500-600 аминокислотных остатков). В данную группу входят метаботропные глутаматные рецепторы, рецепторы ГАМК, кальциевые рецепторы, а также рецепторы феромонов млекопитающих и рецепторы вкуса, на которых остановимся поподробнее.

Человек может чувствовать и определять 5 различных вкусов: «соленое», «кислое», «сладкое», «горькое», «умами» (вкус глутамината), что определяется путем взаимодействия пищевых соединений с вкусовыми рецепторами. Однако существует всего лишь 2 типа вкусовых рецепторов T1R и T2R. Но если последних на данный момент насчитывается более 60 видов, и они отвечают только за горький вкус, то первых всего лишь 3 представителя (T1R1, T1R2, T1R3) и функций у них заметно больше. В чем причина такой непропорциональности, и как могут три рецептора отвечать за 4 различных вкуса? Эволюция наградила нас таким обилием горьких мишеней абсолютно неспроста. Вкус горечи всегда означает что-то неприятное, несъедобное или даже ядовитое. Таким образом, природа дала нам маленький, но очень эффективный «звоночек», который предостерегает от вредных, испорченных продуктов. Особенно показательны и запоминаемы случаи из детства, когда ребенок познает вкус конфет и горьких лекарств. Что же касается, остальных вкусов, то они распознаются комплексами рецепторов. К примеру, широкий спектр сладкого распознается рецепторным комплексом «T1R1+T1R2», а вкус глутамината («умами»), который напоминает вкус мяса, комплексом «T1R2+T1R3». Отметим, что обычно еда у нас возбуждает многообразие различных вкусовых оттенков, что определяется взаимодействием с несколькими рецепторами. Так, сахарин – известный сахарозаменитель, связывается как со «сладким рецепторным комплексом», так и с горьким рецептором T2R44, что и придает характерную горчинку.

Остальные классы GPCR рецепторов не так известны, их функции слабо изучены, представителей данных семейств сравнительно мало. Известно, что **класс D** – класс рецепторов феромонов дрожжей. **Класс Е** – это простейшие ц-АМФ зависимые рецепторы нитчатых плесневых грибов вида *Dictyostelium discoideum* , который регулирует образование многоклеточной колонии из индивидуальных клеток. **Класс F** состоит из двух подклассов: FZ – протеины и SMO – протеины, которые были впервые выделены из некоторых видов морских губок и двукрылых насекомых, соответственно, но найдены и в клетках человека. Они являются участниками сигналинга специфических биохимических путей, регулируют такие функции, как пролиферация клеток, их поляризуемость, эмбриональное развитие и формирование синапсов. Важно отметить, что SMO – рецепторы являются мишенями мощного тератогена – циклопамина.

Некоторые специалисты объединяют классы D и E под названием – «рецепторы адгезии». С помощью них устанавливается связь между клетками. К таким процессам можно отнести флокуляцию пивных дрожжей и некоторые иммунные реакции млекопитающих.

Данная классификация подчеркивает многообразие, уникальность и сложность белков семейства GPCR. Их по праву можно назвать важнейшими белками организма человека, которые поддерживает все внутренние процессы и осуществляют связь с окружающей средой.

Тем не менее, наградив наш организм такими регуляторами, природа сделала его более уязвимым. Дисфункция рецепторов является одной из причин возникновения болезни Альцгеймера, гипертонической болезни сердца, сочетанной с аритмией и ишемией сосудов, астмы, рака различной этиологии, различных нейродегенеративных заболеваний, нейроэндокринного ожирения, сбоя гормонального фона, с последующим нарушением репродуктивных функций организма – и этот список можно продолжать дальше. Гены данных мембранных белков, вследствие своей многочисленности, наиболее часто подвергаются мутациям, а сами белки, вследствие сложности структуры, являются причиной аутоиммунных патологий.

Интересно, что они также включаются в процессы развития паразитирующих организмов. Известно, например, что вирус иммунодефицита человека для проникновения внутрь клетки использует в качестве кофактора хемокиновый рецептор С4СХ, и устойчивость индивидов к заболеванию в некоторых случаях определяется мутацией в гене рецептора.

Несмотря на множество фундаментальных и прикладных работ, содержащих экспериментальные данные по изучению структуры и функций рецепторов, мы пока еще мало приблизились к пониманию естественных процессов. На сегодняшний день структурным биологам удалось разгадать природу лягушачьего, бычьего, человеческого родопсинов, β1- и β2-адренергических, аденозинового A2A, хемокинового C4CX рецепторов человека. Следует отметить огромный вклад в изучении структурных особенностей мембранных белков отечественных ученых во главе с академиком Ю. А. Овчинниковым.

 Не стоит забывать, однако, что видов рецепторов гораздо больше, и новые научные исследования способны перевернуть наши представления о механизмах передачи биологических сигналов. Возможно, понадобится изменить современные подходы к методам и сущности исследования, для того чтобы лучше понять поставленные проблемы и полученные результаты.

Последуем за знаменитыми учеными Э. Резерфордом и Н. Бором, которые, читая труды Аристотеля и Платона, прежде всего, познавали мир, принимая его таким, какой он есть, и только затем произвели революцию в физике. И если представить, что земной шар – это маленькая клетка, тогда люди – это рецепторы, незначительные по своим размерам, но сложные по своей природе. Все они похожи, но в тоже время абсолютно разные. И каждый, в силу своих возможностей, является проводником внешних явлений во внутренние миры, поддерживая равновесие.