

## КАСКАДЫ ФЕРМЕНТАТИВНЫХ РЕАКЦИЙ И ИХ РОЛЬ В БИОЛОГИИ

Ф. И. АТАУЛЛАХАНОВ

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

### ENZYMATIC CASCADES AND THEIR ROLE IN BIOLOGY

F. I. ATAULLAKHANOV

*One of the most interesting topics of modern biology – the cascades of enzymatic reactions and their roles in regulating wide variety of biological processes is described. The functional diversity of the enzymatic cascades and different modes of their regulation are discussed using two pathways as an example: the regulatory cascade of glycogen catabolism and the cascade of blood clotting reactions.*

*Статья посвящена одному из наиболее интересных объектов современной биологии – каскадам ферментативных реакций и их роли в регуляции различных биологических процессов. Функциональное разнообразие ферментативных каскадов и различные моды их регуляции разобраны на двух примерах: каскад реакций, управляющих гликогенолизом в клетке, и каскад реакций свертывания крови.*

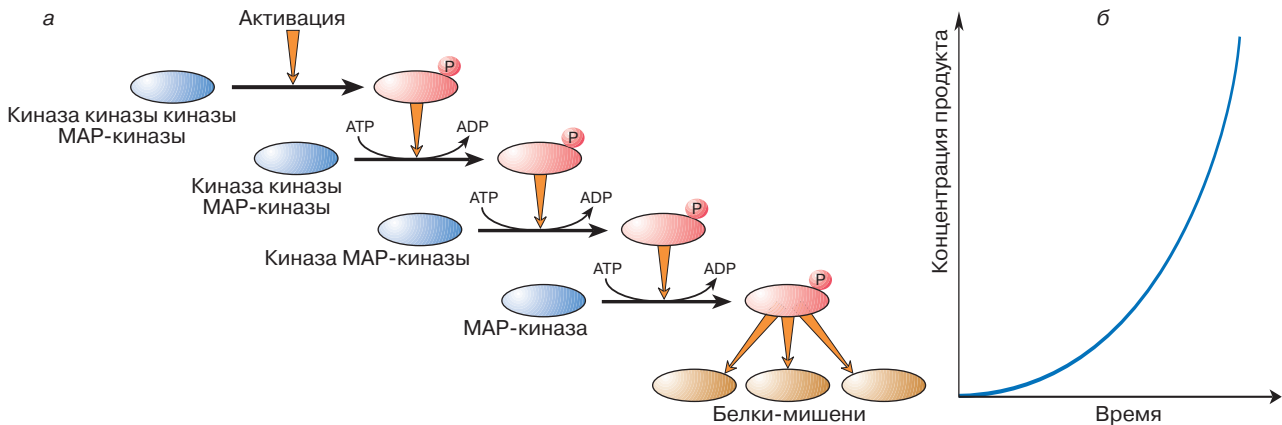
[www.issep.rssi.ru](http://www.issep.rssi.ru)

### ЧТО ТАКОЕ ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ КАСКАД

В биологии широко распространены каскады ферментативных реакций. Такой каскад, как правило, состоит из нескольких однотипных ферментативных стадий. Субстратом на каждой стадии является некий белок, который в результате реакции превращается в активный фермент. Этот фермент, в свою очередь, использует другой белок в качестве субстрата, превращая его в активный фермент [1]. И так несколько раз. Рассмотрим несколько примеров.

На рис. 1, а показан каскад, который называется MAP-киназным каскадом [2]. Он состоит из трех протеинкиназ. Протеинкиназы – ферменты, способные катализировать реакцию присоединения фосфата к остатку серина, треонина или тирозина в молекуле белка, образуя фосфорилированную форму белка. При этом меняется конформация молекулы и белок активируется или ингибируется. Фосфорилирование – это удобный способ управлять активностью белков. Он очень широко распространен в клетке. Похоже, что фосфорилирование – это один из главных способов регуляции внутриклеточных процессов, и в первую очередь регуляции процессов считывания генетической информации. Чтобы оценить масштабы такой регуляции, достаточно заметить, что, по разным оценкам, существует от 2000 до 10 000 разных протеинкиназ. При этом сейчас уже известно, что количество всех белков в эукариотической клетке, например дрожжевой, не превышает 6000.

Последняя стадия изображенного на рис. 1 каскада – образование активной киназы, называемой MAP-киназой. Этот фермент фосфорилирует и тем самым меняет активность нескольких белков-мишеней. MAP-киназа становится активной киназой только после того, как к ней будет присоединен фосфат. Для того чтобы активировать MAP-киназу, в клетке существует специализированная киназа, которая умеет фосфорилировать только MAP-киназу: киназа MAP-киназы. Исходно этот фермент неактивен, как и MAP-киназа, и тоже



**Рис. 1.** Примеры ферментативных каскадов и кинетика каскадного процесса.

**а** – MAP-киназный каскад. Каскад начинается внеклеточным сигналом, вызывающим в клетке изменение концентрации  $Ca^{2+}$  и активацию С-киназы – протеинкиназы, фосфорилирующей первый фермент каскада. Другим входом может быть активация RAS-белка, которая тоже приводит к активации первого фермента каскада. Каскады такого типа включают множество разнообразных процессов в клетке, фосфорилируя разные белки-мишени.

Голубым цветом окрашены неактивные формы ферментов, красным – активные. Оранжевые стрелки изображают каталитическое действие ферментов, черные – протекающие реакции. P в красном кружочке – остаток фосфорной кислоты, присоединенный к молекуле белка. Этот остаток фосфорной кислоты принято называть фосфатом или фосфатным остатком. На каждой ступени каскада избирательно происходит реакция присоединения фосфатного остатка к молекуле белка, являющегося ферментом для следующей ступени.

**б** – Кинетика нарастания концентрации конечного продукта работы ферментативного каскада

активируется присоединением фосфата. Для этого в клетке существует еще одна протеинкиназа: киназа киназы MAP-киназы. Она исходно тоже неактивна, но активируется иначе. Ее активирует сигнал извне, проходящий через цепочку внутриклеточной сигнализации, связанную со вторичными мессенджерами.

Рассмотрим подробнее на одном из примеров, как работает такая передача сигнала. MAP-киназный каскад используется клеткой для регуляции транскрипции генов в ответ на изменения в окружающей среде. В настоящее время уже известно несколько таких каскадов, состоящих из очень похожих белков и выполняющих разные задачи.

Другой широко распространенный тип ферментов, используемых природой в ферментативных каскадах, – протеазы. Протеазные каскады используются для свертывания крови, работают в системе комплемента – одной из защитных систем иммунной системы, управляют процессами формирования пространственных структур в развивающихся зародышах [3], участвуют в апоптозе – запрограммированной гибели клетки. Как правило, протеолитические каскады состоят из высокоспециализированных ферментов, умеющих избирательно расщеплять только одну связь и только в одном определенном

белке-мишени. Изредка таких мишеней бывает несколько. В результате избирательного протеолиза сильно меняется конформация фермента, что, в свою очередь, меняет его активность. В протеолитических каскадах белком-мишенью, как правило, служат белки, являющиеся предшественниками протеаз.

## ЧТО МОЖЕТ И ЧЕГО НЕ МОЖЕТ ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ КАСКАД

Из рассмотренных примеров видна общая структура, характерная для всех каскадов. У каскада есть вход – сигнал, активирующий первый фермент каскада, и есть выход – концентрация активной формы какого-либо белка, чаще всего тоже фермента. Возникает вопрос: “Почему бы входному сигналу не действовать прямо на активность выходного фермента?” Кажется, результат был бы тот же. Общепринятый ответ на этот вопрос – каскад реакций нужен для усиления сигнала. И действительно, появление одной активной молекулы фермента приводит к образованию множества молекул продукта. Если продукт, в свою очередь, является ферментом, он произведет множество молекул своего продукта. Таким образом, в результате работы каскада в ответ на появление одной молекулы входного сигнала

образуется множество молекул “сигнального” продукта, концентрацию которого можно рассматривать как выходной сигнал.

Действительно, ферментативный каскад является мощным усилителем. Однако в отличие от усилителя звука, которым мы пользуемся, слушая музыку, и в котором усиление легко регулируется, ферментативный усилитель скорее похож на снежную лавину или ядерную реакцию в атомной бомбе. Кстат, уравнения, описывающие все эти процессы, очень похожи. Достаточно случайной флуктуации, случайного появления сколь угодно слабого активирующего сигнала, и спустя некоторое время все ферменты каскада будут активированы. На рис. 1, б показано, как растет концентрация активных молекул, являющихся продуктом работы каскада (величина выходного сигнала в терминах теории регулирования). Это типичный самоускоряющийся процесс — со временем растет не только количество произведенного продукта, но и скорость его образования. Поэтому каскад не может работать как пропорциональный усилитель, адекватно преобразующий входной сигнал в также меняющийся во времени, но усиленный выходной сигнал.

С точки зрения теории регулирования исходное неактивированное состояние такой конструкции является неустойчивым. Такая система в реальной жизни всегда будет полностью активирована. Удержать ее в неактивированном состоянии так же трудно, как уравновесить шарик на кончике яйца. Поэтому реальные каскады в биологии имеют дополнительные приспособления, дополнительные связи и реакции, которые позволяют каскаду устойчиво существовать в неактивированном состоянии. Зачем же нужны каскады, если для них характерна неустойчивость? Неустойчивость каскада — важный активный элемент конструктора, из которого можно создавать устройства со сложной кинетикой. Например, с помощью каскада легко сделать включатель — триггер, генератор импульсов определенной формы, или генератор колебаний. Более того, недавно стало понятно, как с помощью каскадов природа может формировать сложные пространственные конструкции — задача крайне важная в процессах пространственной дифференцировки многоклеточных организмов.

Примером участия каскада в формировании триггерного ответа является MAP-киназный каскад. По-видимому, более сложную кинетику имеют такие каскады, как каскад каспаз — протеаз, участвующих в апоптозе, или, например, каскад протеаз, участвующих в создании пространственной организации организма. Однако все примеры относятся к числу кинетически плохо исследованных систем, и в статье детали их регуляции не будут рассмотрены.

В рамках одной статьи трудно рассказать обо всех интересных свойствах каскадов, поэтому ограничимся только двумя примерами. Будут рассмотрены включение—выключение энергетических резервов клетки, запасаемых в виде гликогена, и формирование импульса свертывания крови. И в том и в другом случае регуляция процесса и формирование определенной динамики ответа осуществляются каскадом ферментативных реакций.

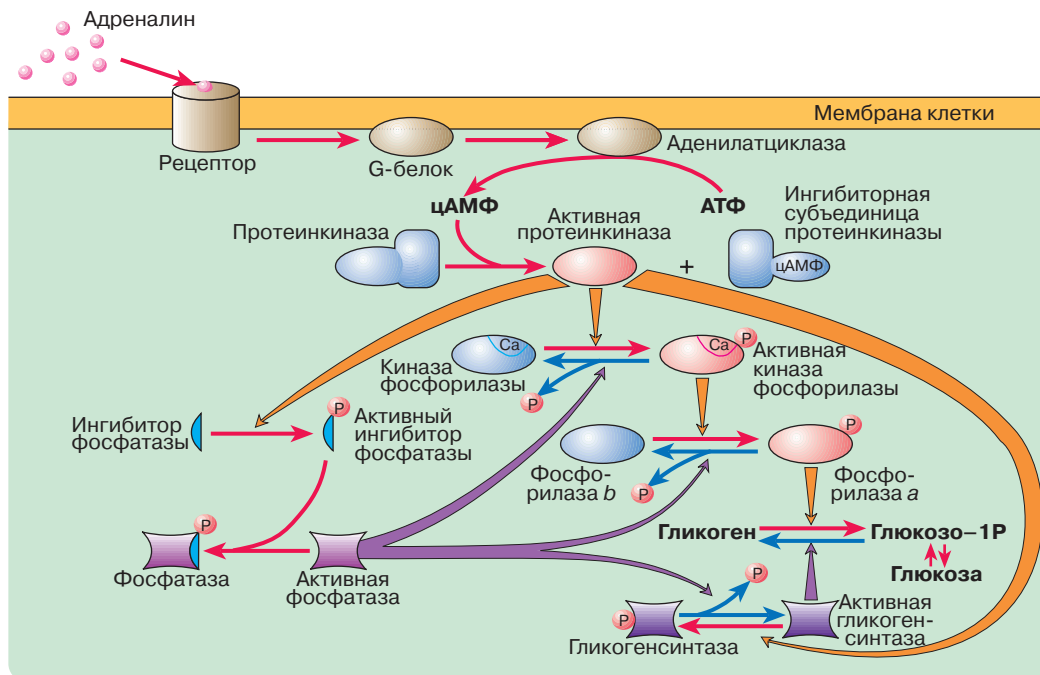
## МОБИЛИЗАЦИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ РЕЗЕРВОВ В МЫШЕЧНОЙ КЛЕТКЕ

Рассмотрим регуляцию распада гликогена в мышечных клетках (рис. 2). Гликоген, полимер глюкозы, — основная форма запасаания питательных веществ в клетке [2]. По сути гликоген — это химическая форма депонирования глюкозы. Пути синтеза и распада гликогена довольно сложны, но мы не будем рассматривать все реакции, поскольку нас интересует только вопрос: “Как клетка включает распад гликогена, когда возрастают энергетические потребности клетки?” Главным звеном управления распадом гликогена является гликогенфосфорилаза — фермент, катализирующий фосфоролитическое образование глюкозо-1-фосфата из гликогена. Затем глюкозо-1-фосфат может быстро превратиться в метаболит гликолиза или глюкозу. Активация гликогенфосфорилазы происходит в результате ее фосфорилирования. Это фосфорилирование является конечным продуктом работы каскада протеинкиназ. А все начинается с возрастания уровня адреналина в крови.

### От гормона к началу каскада. Циклический АМФ

Когда предстоит большая физическая работа, организм мобилизует ресурсы, вырабатывая адреналин (см. рис. 2). Адреналин разносится по организму и взаимодействует с соответствующими рецепторами на мышечных клетках. Это приводит к серии процессов, происходящих на мембране клетки, которые заканчиваются активацией аденилатциклазы и синтезом одного из главных внутриклеточных гормонов (вторичных мессенджеров) — циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Циклический АМФ, в свою очередь, активирует цАМФ-зависимую протеинкиназу. Этот фермент фосфорилирует несколько ферментов в клетке, обеспечивая координацию разных процессов, связанных с метаболизмом гликогена.

Протеинкиназы, регулируемые цАМФ, по-видимому, ответственны за все эффекты, вызываемые цАМФ в клетке. В разных типах клеток эти протеинкиназы различны, что и определяет разнообразие эффектов цАМФ. Протеинкиназа, активирующая распад гликогена, состоит из четырех субъединиц, как и большинство



**Рис. 2.** Регуляция метаболизма гликогена.

Процесс начинается с появления вне клетки гормона – адреналина. Адреналин связывается с рецептором, который находится на мембране клетки. Этот рецептор запускает на внутренней стороне мембраны цепь процессов, ведущих к активации фермента АМФ-циклазы. В результате в цитоплазме клетки возрастает концентрация цАМФ и активируется цАМФ-зависимая протеинкиназа, что ведет к активации каскада протеинкиназ и заканчивается активацией гликогенфосфорилазы – фермента, отщепляющего глюкозу от гликогена. цАМФ-зависимая протеинкиназа влияет еще на два процесса, важных для метаболизма гликогена. Во-первых, она фосфорилирует ингибитор фосфатазы, что приводит к инактивации фосфатазы и прекращению дефосфорилирования протеинкиназ каскада, фиксируя их в активном состоянии (реакции, изображенные в левом нижнем углу рисунка). Во-вторых, цАМФ-зависимая протеинкиназа фосфорилирует ключевой фермент синтеза гликогена – гликогенсинтазу, прерывая порочный круг синтез–распад гликогена (реакции в нижней части рис. 2). При этом гликогенсинтаза инактивируется, и синтез гликогена прекращается. Красным цветом изображены активные формы ферментов и реакции, ведущие к активации распада гликогена, синим и сиреневым – реакции, препятствующие этому процессу. Остальные обозначения те же, что на рис. 1

цАМФ-зависимых протеинкиназ. Две каталитические субъединицы являются собственно протеинкиназами, а две другие, регуляторные, нужны, чтобы ингибировать каталитические. цАМФ связывается с регуляторными субъединицами. Это приводит к изменению конформации тетрамера, и комплекс распадается на отдельные субъединицы (см. рис. 2). Освобождающиеся каталитические субъединицы активируются и фосфорилируют свои мишени. Каждая регуляторная субъединица имеет два центра связывания цАМФ, а молекула неактивной протеинкиназы может связать до четырех молекул цАМФ. Благодаря этому процесс высвобождения каталитических субъединиц становится кооперативным, что делает активацию киназы на изменение цАМФ значительно более резкой.

### Каскад фосфориливаний, ведущий к активации распада гликогена

Вернемся к событиям, происходящим в мышечной клетке после связывания адреналина, образования цАМФ и активации протеинкиназы. На рис. 2 показана совокупность реакций, регулирующих синтез и распад гликогена. Красным цветом помечены активные формы ферментов и реакции, которые способствуют распаду гликогена, голубым – ферменты и реакции, усиливающие противоположный процесс – синтез гликогена. Активная протеинкиназа фосфорилирует киназу фосфорилазы, второй фермент каскада. В свою очередь, киназа фосфорилазы фосфорилирует свой субстрат – гликогенфосфорилазу. И наконец, активная

гликогенфосфорилаза начинает образование глюкозо-1-фосфата из гликогена и неорганического фосфата. Этот каскад способен быстро активировать практически все молекулы гликогенфосфорилазы при незначительном увеличении концентрации цАМФ.

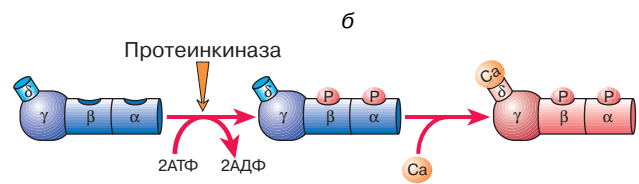
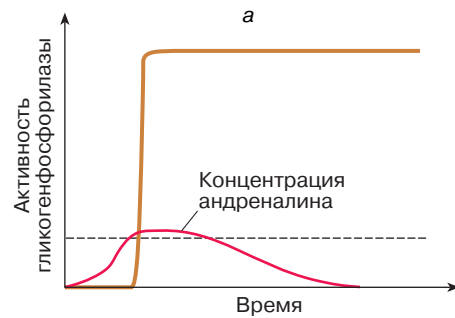
### Фосфатазы обеспечивают устойчивость и пороговое поведение каскада

Для того чтобы каскад не срабатывал от случайных возмущений, в клетке имеется специальный фермент – фосфопротеинфосфатаза или для краткости просто фосфатаза, которая непрерывно отщепляет фосфаты, присоединенные киназами, от всех белков этой системы. Это возвращает систему в неактивное состояние. Реакции фосфатазы изображены в левом нижнем углу рис. 2. Совместное действие киназ и фосфатазы приводит к тому, что в ответ на повышение концентрации цАМФ скорость расщепления гликогена меняется пороговым образом. До некоторых концентраций цАМФ в клетке фосфатаза эффективно инактивирует активные киназы и гликоген практически не расщепляется. Когда же концентрация цАМФ превышает некоторую пороговую, начинает сказываться главное свойство каскада – способность к самоускорению. Это приводит к всевозрастающей скорости фосфорилирования гликогенфосфатазы и к возрастанию до максимально возможной способности клетки разрушать гликоген. Таким образом, с помощью каскада фосфорилирований ответ клетки на плавные изменения концентрации адреналина в крови оказывается очень резким. При достижении порогового уровня гормона клетка скачком переключается в новое состояние (рис. 3, а). В этом состоянии способность клетки расщеплять гликоген максимальна.

### Каскад – часть большой системы процессов, регулируемых совместно и выполняющих одну задачу

Рассмотренный каскад является только частью полной системы регуляции. Повышение уровня цАМФ в клетке вызывает одновременно несколько процессов. Это достигается тем, что цАМФ-зависимая протеинкиназа имеет кроме активации каскада еще несколько мишеней.

1. Чтобы сделать переход от синтеза гликогена к его распаду как можно более полным и необратимым, протеинкиназа фосфорилирует ингибитор фосфатазы. Этот ингибитор активируется и ингибирует фосфатазу (см. рис. 2, левый нижний блок реакций). Тем самым прекращается дефосфорилирование активных киназ и фиксируется активированное состояние. Благодаря этому клетка продолжает оставаться во включенном состоянии и после снижения уровня гормона в крови.



**Рис. 3.** Регуляция распада гликогена.

а – Изменение активности гликогенфосфорилазы во времени в ответ на изменение уровня адреналина в крови. При возрастании концентрации адреналина выше пороговой начинается быстрое возрастание активности фермента. Одновременное выключение активности фосфатазы (см. текст) приводит к тому, что весь фермент оказывается в активированном состоянии и продолжает оставаться в нем после снижения уровня адреналина в крови.

б – Регуляция активности киназы фосфорилазы. Фермент состоит из четырех разных субъединиц: α, β, γ, δ. Фермент содержит по четыре копии каждой субъединицы, образуя структуру из четырех идентичных блоков [αβγδ]. На рисунке схематически изображен один такой блок. Фермент регулируется двумя сигналами и активен только в фосфорилированной форме и только после присоединения Ca

2. Чтобы эффективно использовать внутриклеточные ресурсы, недостаточно только активировать процесс расщепления гликогена. Разумно при этом одновременно остановить синтез гликогена. Для этого протеинкиназа фосфорилирует ключевой фермент пути синтеза гликогена – гликогенсинтазу (см. рис. 2, внизу). Это фосфорилирование инактивирует фермент, и синтез гликогена прекращается.

Схема является типичным примером использования клеткой вторичных мессенджеров, таких, как цАМФ, для координации различных процессов в клетке. В этом и состоит главная физиологическая роль таких молекул.

### Мобилизация – это еще не работа

Рассмотренная картина все еще неполна. Появление адреналина в крови еще не означает увеличения потребления глюкозы. Это только стрессорная реакция – организм мобилизует свои ресурсы для выполнения

большой работы. Но собственно потребность в глюкозе возрастет только тогда, когда мышца начнет сокращаться. Поэтому было бы неправильным расщеплять гликоген заранее. Для того чтобы синхронизовать расщепление гликогена с процессом мышечного сокращения, в каскад фосфорилирований встроены еще один регулятор: активность киназы фосфорилазы зависит не только от фосфорилирования ее субъединиц, но и от концентрации кальция в клетке. А как известно, именно возрастание уровня кальция в клетке вызывает сокращение мышцы. В результате тот же сигнал, что стимулирует мышцу к сокращению, запускает образование глюкозы из гликогена в системе, полностью готовой для этой работы.

На рис. 3, б схематически изображена структура киназы фосфорилазы. Она состоит из четырех идентичных блоков. Каждый блок, в свою очередь, состоит из четырех разных субъединиц. Каталитической активностью обладает только  $\gamma$ -субъединица.  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединицы нужны для регуляции активности фермента с помощью цАМФ. Они фосфорилируются протеинкиназой. Известный кальцийсвязывающий белок – кальмодулин является  $\delta$ -субъединицей этого фермента. Таким образом, в результате действия адреналина и всего каскада киназ в клетке не возрастает скорость расщепления гликогена, а происходит только мобилизация ресурсов. Система переключается в такое состояние, в котором увеличение концентрации Са в клетке вызовет быстрое завершение процесса активации. Гликогенфосфорилаза будет полностью активирована и начнется быстрое образование глюкозы. Если Са нет, фермент не будет активирован. Он останется неактивным, даже если Са в клетке много, но каскад не сработал и гликогенфосфорилаза не была профосфорилирована.

Мы рассмотрели только одну половину процесса – включение, мобилизацию ресурсов для усиленной мышечной работы. Обратный процесс – выключение имеет аналогичное управление и приводит к активации фосфопротеинфосфатазы, которая дефосфорилирует все фосфорилированные белки и возвращает систему в исходное состояние – состояние, в котором идет синтез гликогена.

## СВЕРТЫВАНИЕ КРОВИ

Наиболее известным примером каскада протеолитических ферментов является каскад свертывания крови. Он изображен на рис. 4. Мы увидим, как организм решает задачу, которая требует другой временной организации процесса, чем процесс мобилизации энергетических ресурсов клетки. В ходе свертывания образуются активные протеазы, длительное существование которых представляет большую опасность. Поэтому после инициации свертывания каскад должен быть активен

строго ограниченное время. Рассмотрим устройство системы свертывания крови. Этой системе посвящено несколько статей, опубликованных в “Соросовском Образовательном Журнале” (см., например, [4]), поэтому обзор будет кратким.

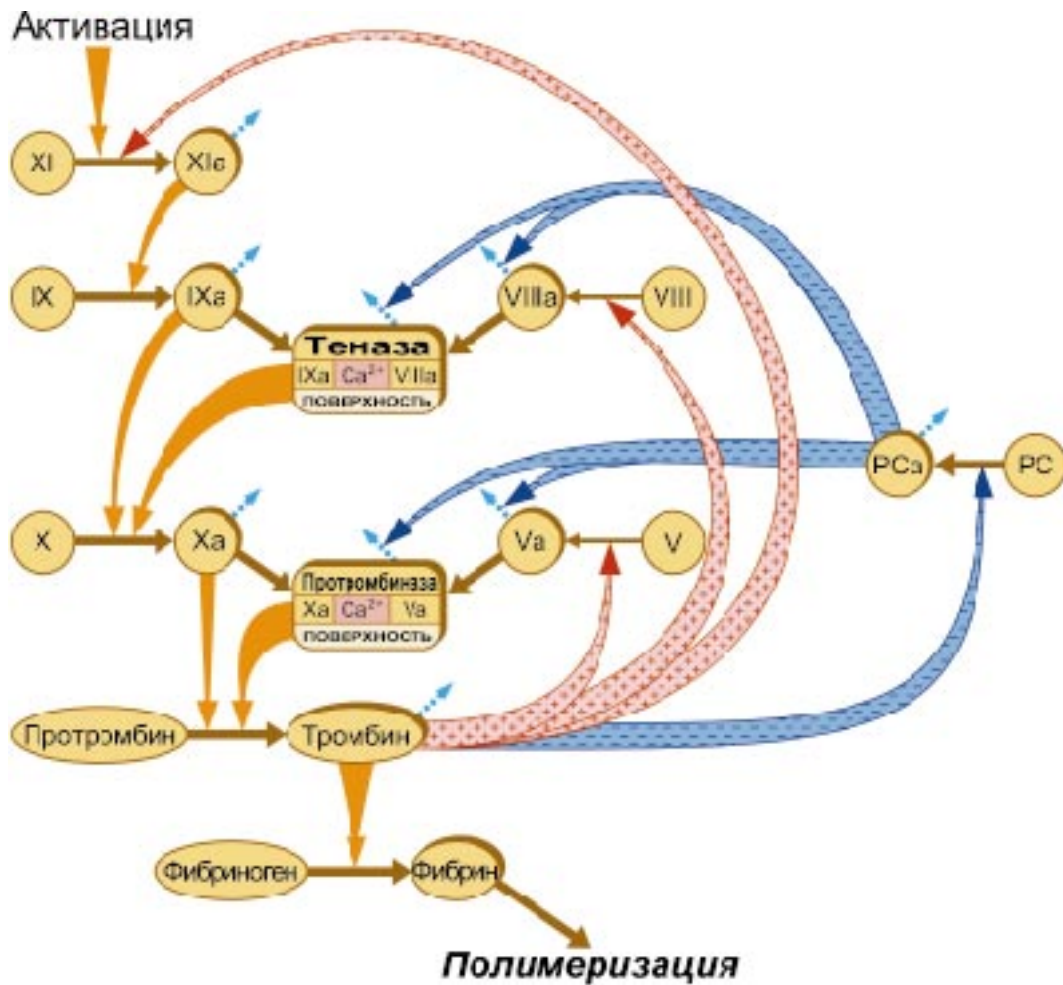
### Каскад протеолитических реакций, вызывающих свертывание крови

Кровь переходит в твердое состояние благодаря полимеризации специального белка – фибрина (см. рис. 4), который образуется из предшественника – фибриногена, белка, которого много в плазме крови. Превращение фибриногена в фибрин происходит под действием фермента тромбина. В жидком состоянии в крови тромбин, естественно, быть не должно, так же как и фибрина. Иначе будет образовываться фибрин и кровь свернется. Активация свертывания вызывает каскад реакций, в результате которых появляется тромбин (см. рис. 4). Этот каскад состоит из серии однотипных ферментативных (протеолитических) реакций. Все участники этого каскада называются факторами свертывания и обозначаются римскими цифрами. Исходно в крови все факторы существуют в виде неактивных предшественников. Активация каждого из них происходит в результате протеолитического отщепления от фактора небольшого пептида. Активная и неактивная форма обозначаются одной римской цифрой, но чтобы отличать предшественник от активной формы фактора, для активных форм к римской цифре добавляют букву а. Например, тромбин еще называют фактором IIa.

В результате инициации свертывания появляется активная протеаза, которая, в свою очередь отщепляет новый пептид от нижестоящего по каскаду фактора, активируя следующую ступеньку каскада. Образующиеся ферменты обладают высокой специфичностью. Каждый из них умеет расщеплять только вполне определенные белки. Например, фактор IXa расщепляет только фактор X, активируя его, фактор X активирует только протромбин и т.д. Такой каскад реакций работает, естественно, с ускорением. Каждая молекула активированного фактора активирует множество молекул ниже по каскаду. Чем больше пройдет времени, тем больше появится активных молекул. Возникает лавина, каскад быстро нарастающих концентраций активных протеаз.

### Положительные обратные связи резко усиливают различие между неактивированным и активированным состоянием системы

Для защиты от самопроизвольного свертывания в крови существует большое количество ингибиторов – веществ, которые, связываясь с активными формами



**Рис. 4.** Каскад реакций свертывания крови. Процесс начинается при контакте крови с чужеродной или поврежденной поверхностью. Серия протеолитических расщеплений приводит к образованию тромбина – ключевого фермента каскада. Тромбин расщепляет фибриноген, превращая его в фибрин. Фибрин полимеризуется, образуя тромб. Тот же тромбин катализирует реакции, с которых начинаются положительные (красные) и отрицательные (синие) обратные связи, формирующие кинетику каскада

факторов, инактивируют их (см. рис. 4). В этом каскад свертывания похож на каскад, активирующий распад гликогена. В обоих случаях управляемость каскада обеспечивают реакции инактивации активных форм ферментов. Это приводит к устойчивости: свертывание начинается только тогда, когда активирующий сигнал превысит довольно заметную пороговую величину. Эффективность ингибиторов, имеющих в крови, очень велика, поэтому, чтобы увеличить скорость свертывания после превышения порога, в системе свертывания существуют сильные положительные обратные связи (см. рис. 4). Тромбин, последний фермент каскада, может активировать два фактора: V и VIII. Эти два

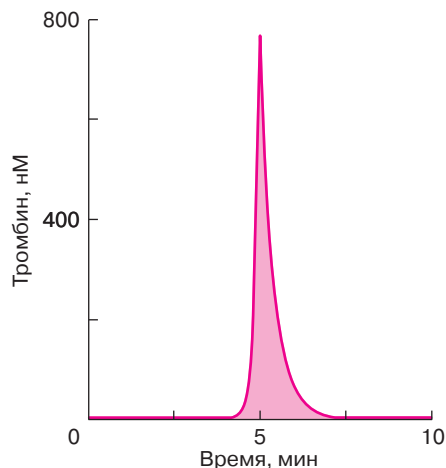
фактора сами по себе не являются ферментами, но они способны увеличивать скорость работы основных факторов каскада – X и IX в десятки тысяч раз, образуя с ними комплексы (с участием Ca и фосфолипидов, см. [2]). Факторы V и VIII часто называют кофакторами, чтобы подчеркнуть их вспомогательную роль.

Тысячекратное увеличение скорости работы каскада, естественно, в тысячи раз увеличивает продукцию самого тромбина, который стоит у истоков этих положительных обратных связей. Такое усложнение биохимии процесса резко изменяет его ответ на активирующий сигнал. При слабой активации свертывания, когда активацией факторов V и VIII можно пренебречь,

концентрация тромбина очень мала и растет пропорционально активирующему сигналу. Концентрации тромбина при таких активациях так малы, что практически не влекут за собой образования фибрина и формирования сгустка крови. Небольшое превышение пороговой величины приводит к возрастанию концентрации тромбина в тысячи раз (рис. 5). Такие концентрации тромбина быстро переводят практически весь фибриноген в фибрин. Самоактивирующийся (автокаталитический) характер процесса делает ответ системы, то есть конечную концентрацию тромбина, слабо зависящим от величины активирующего сигнала. Важно только, чтобы активация превысила пороговую. Естественно, что при этом пороговое поведение наблюдается не только для тромбина, но и для всех факторов, охваченных петлями обратных связей.

### Отрицательные обратные связи резко ограничивают время существования активированного состояния свертывания

Сильная активация производства тромбина – процесс довольно опасный. Поэтому природа резко ограничила



**Рис. 5.** Изменение концентрации тромбина во времени. При превышении порога активации концентрация тромбина экспоненциально вырастает в десятки тысяч раз, а затем быстро снижается практически до нуля. Уровень активирующего сигнала так мал, что на рисунке его не видно. Амплитуда импульса тромбина слабо зависит от активирующего сигнала и определяется в основном устройством каскада

его во времени. В системе свертывания существует еще один белок, который играет особую роль в кинетике образования сгустка (см. рис. 5). Он называется белок С, или протеин С и, так же как остальные факторы свертывания, является потенциальной протеазой. От-

щепляя от него небольшой фрагмент, тромбин создает активную протеазу, которая разрушает, необратимо инактивирует кофакторы V и VIII. Это те кофакторы, которые приводят к тысячекратному увеличению скорости активации протромбина. Тем самым при активации протеина С резко снижается скорость производства тромбина. Он во много тысяч раз активирует свое производство, и он же его выключает. Кинетические константы процесса таковы, что выключение происходит несколько позже. К тому времени концентрация тромбина успевает вырасти до концентраций в десятки тысяч раз выше пороговых, но только на небольшое время (см. рис. 5). На активацию, превышающую пороговую, свертывание отвечает мощным импульсом тромбина, характеристики которого практически не зависят от величины активации. Этот импульс тромбина таков, что там, где он возник, большая часть фибриногена превращается в фибрин и образуется твердый сгусток.

Такая кинетика процесса очень важна для того, чтобы образующийся тромб, его свойства, его характеристики (плотность, размеры, скорость образования) никак не зависели от того, чем этот процесс был запущен. Повреждение может привести к небольшой активации свертывания или очень большой, но организм не может рисковать. Он должен сделать тромб всегда одинаково хорошо. Поэтому кинетические характеристики образования тромбина постоянны и слабо зависят от активации. При свертывании крови важно не только то, чтобы процесс был четко ограничен во времени. Важно также не дать образующимся активным факторам распространиться по кровотоку. Для решения этой задачи каскад обладает специальными кинетическими особенностями. Рассмотрение возможностей каскадов в решении пространственных задач биологии выходит за рамки этой статьи.

### ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ КАСКАДЫ – ИНСТРУМЕНТ ФОРМИРОВАНИЯ РЕЗКИХ – ВРЕМЕННЫХ И ПРОСТРАНСТВЕННЫХ ГРАНИЦ В ОРГАНИЗМЕ

Рассмотренные примеры показывают, что ферментативный каскад не является усилителем в традиционном понимании. Скорее каскад является специализированным, сильно нелинейным элементом в арсенале творца живой материи – эволюции. Этот элемент удобен для формирования резких, скачкообразных ответов. Общим свойством всех систем, использующих ферментативные каскады, является существование порога и ответ по типу все или ничего. Благодаря кинетическим свойствам каскада система, перелевлив через порог, не-



удержимо и быстро устремляется к новому состоянию, характеристики которого практически не зависят от силы и кинетики воздействия, вызвавшего переход. Кинетика поведения системы после перехода через порог может быть довольно сложной. Мы рассмотрели только два варианта ответа: скачок — переход в новое активированное состояние и импульс — сильную активацию системы на заданный промежуток времени. Ответы могут быть и более сложными. Например, в ответ на активацию система может выдать серию импульсов определенной интенсивности и частоты.

Другая особенность ферментативных каскадов состоит в том, что они не являются самостоятельными метаболическими или регуляторными системами. Они всегда являются частью системы, поведение которой зависит от устройства всей системы в целом. Это и обеспечивает разнообразие возможных ответов.

Недавно при исследовании пространственной динамики свертывания крови было обнаружено, что кинетические особенности ферментативных каскадов являются уникальным инструментом для создания устройств, умеющих строить резкие пространственные границы. Пока мы довольно мало знаем о принципах

работы таких систем, но похоже, что каскады — важный элемент самоорганизации биологических систем.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В.* Биохимия человека. М.: Мир, 1993. Т. 2. 414 с.
2. *Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др.* Молекулярная биология клетки. М.: Мир, 1987. Т. 3. 296 с.
3. *LeMosy E.K., Hong C.C., Hashimoto C.* // Trends Cell Biol. 1999. Vol. 9. P. 102–107.
4. *Зубаиров Д.М.* Почему свертывается кровь? // Соросовский Образовательный журнал. 1997. № 3. С. 46–52.

Рецензент статьи Н.К. Наградова

\* \* \*

Фазои́л Иноятович Атауллаханов, доктор биологических наук, профессор кафедры биофизики физического факультета МГУ, зав. лабораторией физической биохимии в Гематологическом научном центре РАМН. Область научных интересов — исследование и математическое моделирование механизмов регуляции метаболических систем. Автор более 200 статей.