

УДК 591

ПРЯМЫЕ МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И “СОЦИАЛЬНОЕ” ПОВЕДЕНИЕ КЛЕТОК МЛЕКОПИТАЮЩИХ, ПРОТИСТОВ И БАКТЕРИЙ. ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ МНОГОКЛЕТОЧНОСТИ

© 2009 г. В. Я. Бродский

Институт биологии развития РАН им. Н.К. Кольцова

119334 Москва, ул. Вавилова, д. 26

E-mail: brodsky.idb@bk.ru

Поступила в редакцию 29.01.08 г.

Окончательный вариант получен 14.04.08 г.

Сопоставление современных данных о прямых межклеточных взаимодействиях у млекопитающих, протистов и бактерий приводит к представлению о том, что причиной образования многоклеточных организмов является появление у прокариот сигнальных систем самоорганизации. Биогенные амины – регуляторы координированного поведения и агрегации бактерий – обнаружены у протистов и многоклеточных. У Metazoa биогенные амины стали специфическими нейротрансмиттерами. Однако, согласно исследованиям механизмов синхронизации ритма синтеза белка и активности ферментов в культурах клеток млекопитающих, норадреналин и серотонин сохранили у млекопитающих древнюю свою функцию организаторов межклеточной кооперации, проявляющуюся у многоклеточных и бактерий в координированном социальном поведении клеток в пределах популяции.

Ключевые слова: межклеточные взаимодействия, сигнальные системы, самосинхронизация клеток, межклеточная кооперация, культуры клеток, поведение бактерий и протистов, норадреналин, серотонин, ганглиозиды.

Одно из развивающихся направлений биологии развития – изучение прямых межклеточных взаимодействий (см. обзоры: Brodsky, 1992, 2006; Lloyd, 1992; Brodsky, Lloyd, 2008). Среди многих следствий прямых межклеточных взаимодействий выделяется согласование во времени или синхронизация функций клеток как частный случай их самоорганизации. Такой самосинхронизирующейся или самоорганизующейся функцией может быть, например, синтез белка или активность фермента, что проявляется в организации суммарного популяционного ритма из индивидуальных колебаний в отдельных клетках. Ритмы гликолиза или дыхания дрожжей также обусловлены прямыми взаимодействиями клеток – межклеточной синхронизацией. Еще один пример – синхронные деления в клеточной культуре или в колонии бактерий. Синхронным может быть движение клеток, в результате чего происходит образование многоклеточных сообществ бактерий или протистов. Наряду с генетической программой самоорганизация клеток определяет развитие сложных структур в эмбриогенезе. Показано, что положение клеток в зародыше может способствовать реализации программы их развития и направленному движению клеток – морфогенезу

(Белоусов и др., 2007; Barlow, Carr, 1984; Belousov et al., 2006; Belousov, Grabovsky, 2006, 2007). Очевидно, что межклеточные взаимодействия и в результате самоорганизация клеток были самым ранним способом регуляции функций у многоклеточных. Важным этапом в закреплении многоклеточности стала дифференцировка клеток, в частности, выделение специальной регуляторной системы – нервной. С ее появлением межклеточные взаимодействия, казалось бы, стали несущественными. Однако они сохранились даже в тканях млекопитающих.

Одним из результатов изучения прямых межклеточных взаимодействий стало образование различных специализированных клеточных популяций. Первая дифференцировка (всего на два клеточных типа – соматический и половой) наблюдается уже у некоторых вольвоксовых. Закрепление в эволюции зародышевой линии с совершенным механизмом самоподдержания стабильности генома в ряду поколений – одно из очевидных преимуществ многоклеточности. Другое его преимущество перед индивидуальными клетками или случайным их скоплением можно видеть в становлении стабильности межклеточной среды – одного из факторов выживания орга-

низма. Фундаментальные гипотезы о способах возникновения многоклеточных организмов рассмотрены Геккелем и Мечниковым в XIX в. и обсуждаются до сих пор (Гамалей, 1997; Серавин, Гудков, 2003, 2005). На основании результатов экспериментальных работ последних 10 лет, обнаруживших сходство сигнальных систем, которые организуют клетки как у млекопитающих, так и у бактерий, теперь можно представить, почему в мире с процветающими одноклеточными организмами возникли Metazoa.

СВЯЗИ МЕЖДУ КЛЕТКАМИ. ОКОЛОЧАСОВЫЕ БИОРИТМЫ *in vitro* КАК МАРКЕР ПРЯМЫХ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Связи между клетками – очевидное условие межклеточных взаимодействий. Известно, что клетки млекопитающих (как *in vitro*, так и *in situ* в составе органа) могут обмениваться ионами и некоторыми молекулами. Особенно много работ посвящено перемещению ионов кальция внутри клетки и из клетки в клетку (Berridge, 1990, 1993; Frame, DeFeijter, 1997; Tordjmann et al., 1997; Hofer, 1999; Dupont et al., 2000; Levin, 2002; Isakson et al., 2003; Hofer et al., 2004; Gomes et al., 2005). Определены локализация кальция в клетках, скорость его транспорта и распространение волн кальция в клеточном пласте, выявлены рецепторы и мессенджеры. Кальций, как известно, регулирует множество процессов практически во всех клетках – от бактерий до нейронов (Авдонин, Ткачук, 1994; Clapham, 1995; Avdonin et al., 2000; Parekh, Putney, 2005).

Известны сложные структурные системы межклеточных взаимодействий, включающие как специальные контакты и каналы, так и цитоскелет (см., например: Valuška et al., 2006). Комплексы взаимодействующих клеток многократно повторяются в тканях и органах млекопитающих, что проявляется, например, в эпидермисе кожи (Терских и др., 2003), стенке сосудов (Doga, 2001), кости (Stains, Civitelli, 2005), паренхиме печени (Hofer et al., 2004), в сосудистой сети и нервной системе (Bassingthwaigthe et al., 1997; Cross, 1997; Salvadori, Biella, 1997). В этих и некоторых других работах развиваются представления о структурно-функциональных единицах органов позвоночных, повторяющихся комплексах взаимодействующих клеток в полимерном органе (Хрущов, Бродский, 1961), т.е. фактически о функциональных синцитиях у млекопитающих. Скелетные мышцы, как известно, являются синцитием и по форме. Клетки растений соединены плазмодесмами, позволяющими проникать из клетки в клетку даже белкам и РНК, что делает сомни-

тельным индивидуальность растительных клеток и определяет растения как надклеточные образования. Это детально рассмотрено в работе Гамалея (1997) и затем в более сжатой форме подтверждено другими авторами (Valuška et al., 2004). И у млекопитающих нет совершенно свободных клеток, изолированных от окружения. Свободно плавают только клетки крови, но и они осуществляют свои функции во взаимодействии с эндотелием, а выйдя из русла, – в контакте со многими клетками.

До последнего времени было, однако, неясно, могут ли межклеточные взаимодействия согласовывать активность клеток, приводить к их самосинхронизации в выполнении некоторой органной функции. Удачной моделью для изучения внутриклеточных и межклеточных механизмов такой регуляции стали биоритмы в клеточных культурах (Brodsky, 1975; Gilbert, 1984; Lloyd, 1992). Казалось бы, суммарного ритма в популяции клеток не должно быть; скорее, можно было ожидать линейную кинетику из-за сложения противофазных колебаний, однако наблюдается ритм, т.е. синхронные колебания. Определены окологасовые ритмы синтеза белка и активности многих ферментов, концентрации АТФ и других аденилатов, включая цАМФ, дыхания клеток и рН цитоплазмы в разных клеточных популяциях (см. обзоры: Brodsky, 1975, 1992, 2006). Давно известны и минутные ритмы гликолиза. Для самоорганизующейся системы следует искать обратные связи, в случае клеточных ритмов регулирующие концентрацию синхронизатора в среде и его производство в клетках. Пример таких отношений экспериментально обоснован, например, для ритма синтеза белка в культурах гепатоцитов (Brodsky et al., 2004, 2007).

Самосинхронизация ритмов в популяции взаимодействующих осцилляторов сначала была предсказана в математических моделях, а затем обоснована экспериментально. Согласно модели Гельфанда и Цетлина (1960), при прямых контактах осцилляторов в общей, или “континуальной”, системе индивидуальные колебания организуются в суммарный ритм. Как пример рассмотрены мышечные клетки сердца. Некоторые ожидания этой модели подтвердились при электрофизиологическом исследовании сердца лягушки (Гельфанд и др., 1963). Другая модель взаимодействия колебаний была разработана для случаев диффузии синхронизирующих сигналов через межклеточную среду (Романовский, Чернавский, 1972; Pavlidis, 1973).

Экспериментальное подтверждение самосинхронизации колебаний было получено без учета математических моделей при изучении минутных рит-

мов гликолиза у дрожжей (Pye, 1969; Ghosh et al., 1971; Chance et al., 1973). Совместное культивирование противофазных культур выявило общий ритм. На основании результатов работ группы Чанса и математических моделей в первом обзоре по околочасовым ритмам (Brodsky, 1975) было высказано предположение о самосинхронизации ритмов в клеточных культурах; доказательство было получено почти через 20 лет (Бродский и др., 1994). Половину изолированных гепатоцитов кратковременно охлаждали так, что околочасовой ритм синтеза белка в них становился противофазным по сравнению с неохлажденными клетками. В культурах, полученных из смеси клеток – контрольных и с противоположной фазой ритма, – наблюдали суммарный ритм; в случае простого сложения противофазных колебаний была бы прямая.

СИГНАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ КОММУНИКАЦИЙ. КУЛЬТУРЫ ГЕПАТОЦИТОВ КАК МОДЕЛЬ

В любой клеточной системе естественно искать сигнальные факторы, инициирующие процессы самосинхронизации, и исследовать закономерности управления системы: от сигнала до согласования определенной функции в клеточной популяции. Относительно полный механизм прямых межклеточных взаимодействий определен пока для самосинхронизации околочасового ритма синтеза белка в культуре гепатоцитов крысы (Бродский и др., 1997, 2003, 2005, 2006; Звездина и др., 2003, 2008; Brodsky et al., 2000, 2003a,b, 2004, 2005, 2007). Гепатоциты взрослой крысы – дифференцированные, практически не делящиеся клетки. В наших работах выявлена следующая цепь процессов, приводящих к самосинхронизации ритма синтеза белка:

накопление сигнального фактора в межклеточной среде → увеличение концентрации ионов кальция в цитоплазме → активация протеинкиназ → фосфорилирование белков → сдвиг фаз индивидуальных колебаний скорости синтеза белка → формирование суммарного популяционного ритма гепатоцитов.

Процессы, проходящие в цитоплазме, запускаются эндогенным или экзогенным внеклеточным сигналом. Сигнальные молекулы могут вырабатываться самими гепатоцитами, как следует из опытов с культурами разной плотности. В плотных культурах с близко расположенными клетками ритм синтеза белка наблюдают через 10–15 мин после смены среды. В разреженных культурах, полученных из той же суспензии гепатоцитов после ее разведения примерно в 10 раз, ритм обнаруживают лишь через несколько часов. Культивирование таких раз-

реженных культур вместе с плотными культурами позволило выявить ритм в разреженных культурах уже через 10 мин. Эти опыты поставили задачу поиска химических факторов синхронизации, вырабатываемых клетками и выделяемых ими в межклеточную среду.

Эндогенными сигнальными молекулами, выявленными в первых наших работах, оказались ганглиозиды, а именно GM1 или GD1a. Ганглиозиды – гликофинголипиды, как известно, входят в состав клеточной мембраны, являясь рецепторами или корецепторами многих лигандов, например токсинов, факторов роста, инсулина, регуляторов транспорта ионов (см. обзоры: Nakomori, 1990; Tettamanti, Riboni, 1994). Их участие в межклеточных взаимодействиях может быть обусловлено способностью отделяться от мембран одних клеток и встраиваться в мембраны других, влияя на многие процессы клеточного метаболизма. Введение в среду с несинхронными разреженными культурами смеси ганглиозидов или одного GM1 приводило к быстрой синхронизации колебаний скорости синтеза белка, и в культурах выявлялся ритм, которого не было в контроле (Бродский и др., 1997; Brodsky et al., 2000). Показательны опыты с подавлением синтеза ганглиозидов и их выделения из клеток в среде. Для этого использовали специфический ингибитор активности гликозил-церамид-синтазы – ключевого фермента синтеза ганглиозидов (Li, Ladisch, 1996; Olshefski, Ladisch, 1998). После его действия на культуры гепатоцитов, по нашим данным, в среде практически не обнаруживались ганглиозиды. При этом в плотных культурах перестал выявляться ритм синтеза белка, т.е. колебания синтеза в индивидуальных гепатоцитах стали несинхронными (Brodsky et al., 2003a). В контроле плотные культуры были синхронизированы, и в них обнаруживался ритм. Наши работы экспериментально обосновали участие ганглиозидов в межклеточных взаимодействиях, приводящих к самосинхронизации ритма синтеза белка.

Другим сигнальным фактором – экзогенным в наших опытах – был фенилэфрин, фармакологический аналог норадреналина. Впоследствии тот же эффект наблюдали и для введенного в среду природного катехоламина – норадреналина, а также для серотонина и мелатонина.

Сигнальные молекулы работают, по нашим данным, как триггер, запускающий процессы самосинхронизации клеток. Эффект синхронизации долго сохраняется после удаления сигнальных молекул из культуральной среды. Исследовали кинетику синтеза белка в разреженных несинхронных культурах, у которых в контроле ритм синтеза белка не выявлялся. После индукции таких культур

ганглиозидами в течение 20–30 мин или фенилэфрином в течение 2 мин выявляли ритм, т.е. происходила синхронизация культур. Ритм сохранялся в течение 2–3 сут содержания культур в чистой среде. Примеры “памяти клеток” отмечались и ранее в ответ на дозированное раздражение инфузорий, рефлексом на время у нейронов, кинетике синтеза белка в железистых клетках (см.: Бродский, 1973). В последнем случае крыс регулярно кормили несколько дней с промежутками в 2, 3 или 6 ч. После этого в клетках слюнной железы наблюдали ритм сухого веса клеток со средними периодами 33, 58 или 102 мин соответственно. Характерный ритм сохранялся 16 ч (далее не изучали). Исследовали срезы железы в культуральной среде, т.е. кинетика поддерживалась самими клетками железы. Механизм такой “клеточной памяти” не известен, но долгая “память” о сигнальных молекулах в последних наших опытах не кажется удивительной.

Синхронизирующий сигнал реализуется после накопления в среде определенной концентрации сигнальных молекул. Ритм в исходно несинхронных культурах наблюдали после введения в среду 0.3 – 0.5 мкМ стандартной смеси суммарных ганглиозидов из мозга быка или 0.06 – 0.2 мкМ одного GM1 (в липосомах синхронизирующая доза GM1 в сотни раз ниже). Для фенилэфрина такая синхронизирующая доза составляет 2–3, для норадреналина – 15, серотонина – 20 мкМ, а для мелатонина – всего 1 нМ.

В гепатоцитах и в некоторых других нервных клетках, как известно, есть как α -, так и β -адренорецепторы. Торможение синтеза ганглиозидов не препятствовало организации ритма синтеза белка α -адреномиметиком фенилэфрином. После блокады α -рецепторов празозином ритм синтеза белка наблюдали при введении в среду ганглиозидов, тогда как α -адренолитики празозин и беноксатан прекращали синхронизирующий эффект фенилэфрина. β -Адренолитик пропранолол блокировал синхронизирующее действие β -адреномиметика изопротеренола. Смесь α - и β -адренолитиков ингибировала организующее ритм синтеза белка действие норадреналина. Таким образом, сигнальные молекулы самосинхронизации ритма синтеза белка функционируют независимо друг от друга, действуя через специфические рецепторы (Звездина и др., 2008).

В культуре гепатоцитов внутренним сигналом, вероятно, являются только ганглиозиды, которые, как хорошо известно, синтезируются клетками нервной системы (отсюда историческое их название) и еще более интенсивно клетками печени, выделяясь в межклеточную среду. О том, что эндогенным синхронизирующим фактором гепатоцитов являются только ганглиозиды, говорили опыты с ингибированием синтеза ганглио-

зидов (см. выше). После того как, по нашим данным, в межклеточной среде практически не оставалось ганглиозидов, в плотных культурах, в контроле синхронных, с выраженным ритмом синтеза белка, исчезал ритм синтеза белка. Если бы синхронизация поддерживалась и другими эндогенными факторами, например катехоламинами или мелатонином, ритм сохранялся бы и после торможения синтеза ганглиозидов.

В печени *in situ* сигнальные факторы могут постоянно поступать из внеклеточной среды; в сыворотке крови содержатся ганглиозиды, катехоламины и мелатонин (Прозоровская, 1983; Шурлыгина и др., 1999; Анисимов, 2004; Tang et al., 1985; Senn et al., 1989; Harpin et al., 1990; Jensen et al., 1993; Bergelson, 1995; Negroni et al., 1996). Уже отмечалось, что значительная часть ганглиозидов крови синтезируется в печени.

Мишенью действия сигнальных молекул в гепатоцитах может быть кальций. В ряде работ показано, что добавленный в среду с культурами гепатоцитов фенилэфрин или норадреналин (а также адреналин, вазопрессин, окситоцин, АТФ) вызывает выброс ионов кальция из внутренних депо и стимулирует волны изменений кальция в цитоплазме (Woods et al., 1986; Kawanishi et al., 1989; Tordjmann et al., 1997). По нашим данным, в разреженных, в контроле несинхронных, культурах после введения в среду фенилэфрина или норадреналина практически сразу же выявляется ритм синтеза белка. Выделение кальция из внутренних депо может стимулироваться нерецепторным путем с помощью бензгидрохинона (Khodogova, Astashkin, 1994). По нашим данным, после введения в среду с разреженными культурами бензгидрохинона клетки синхронизируются и в них обнаруживается ритм синтеза белка. Блокирование изменений внутриклеточного кальция его хелатором ВАРГА-АМ (10–20 мкМ, 30–60 мин) подавляло ритм в плотных культурах, в контроле синхронных, с выраженным ритмом синтеза белка (Бродский и др., 2002; Звездина и др., 2003). Действие ВАРГА-АМ было обратимым: через сутки ритм восстанавливался.

Вовлеченность цитоплазматического кальция во многие клеточные функции хорошо известна. Увеличение или снижение концентрации ионов кальция в цитоплазме различных клеток – фактор регуляции многих процессов. Эффективность сигнальных факторов – агонистов кальция – во многом определяется состоянием их рецепторов (Oved, Yarden, 2002; Clair et al., 2003; Ward, 2004). Возможно, именно числом и состоянием специфических рецепторов объясняется значительное различие эффективных доз изученных нами сигнальных факторов (см. выше).

Конечный этап самосинхронизации ритма синтеза белка в гепатоцитах – активация протеинки-

наз и, соответственно, фосфорилирование белков (Бродский и др., 2006). Стимуляция активности протеинкиназ форбол-12-миристан-13-ацетатом (0.5 или 1.0 мкМ) или форсколином (10 мкМ) приводила к выявлению ритма синтеза белка в разреженных культурах, в контроле не синхронных с линейной кинетикой синтеза белка. Ингибиторы активности протеинкиназ Н7 – 1-(5-изохинолинсульфонил)-5-метилпиперазин дигидрохлорид (40 мкМ) или Н8 – N-(метиламиноэтил)-5-изохинолин-сульфонамид гидрохлорид (25 мкМ) ликвидировали ритм синтеза белка в плотных культурах, в норме синхронных с колебательной кинетикой синтеза белка. О том, что сигнальные молекулы инициируют процессы, активирующие протеинкиназы, говорит то, что на фоне подавления активности протеинкиназ ганглиозиды или фенилэфрин не синхронизировали ритм синтеза белка. Основным в этом исследовании было определение сдвига фаз ритма синтеза белка при активации протеинкиназ. После добавления форбол-12-миристан-13-ацетата в среду с плотными культурами ритм в гепатоцитах смещался примерно на фазу сравнительно с такими же культурами из другой чашки, не обработанными форболовым эфиром. Следовательно, фосфорилирование белков действительно изменяет рисунок колебаний синтеза в отдельных клетках и может формировать суммарный популяционный ритм.

Первый процесс в цепи активации протеинкиназ – увеличение концентрации ионов кальция в цитоплазме – запускается как катехоламинами (в наших опытах норадреналином или фенилэфрином), так и ганглиозидами, которые влияют как на внутриклеточный транспорт кальция, так и (через кальций?) на протеинкиназы и фосфорилирование белков (Goldering et al., 1985; Chan, 1988; Wu, Ledeen, 1994; Yu et al., 1994; Isasi et al., 1995; Duchemin et al., 2002; Pei et al., 2002). Согласно нашим данным, протеинкиназы гепатоцитов активируются не только кальцием, но также и цАМФ (Бродский и др., 2006).

Важную роль фосфорилирования белков в самосинхронизации окологасовых метаболических ритмов показала группа Гилберта и Хэммонд из Йоханесбургского университета (Ferreira et al., 1994, 1996a,b; Hammond et al., 1998; Calvert-Evers, Hammond, 2000, 2002, 2003). Так, введение форбол-12-миристан-13-ацетата – стимулятора протеинкиназы С – в среду с культурами лейкоцитарных клеток приводило к увеличению амплитуд окологасового ритма количества белков, экстрагируемых из клеток, т.е. усиливало синхронизацию ритма. Инсулин в дозе 10 мкМ, по данным этих авторов, значительно усиливал фосфорилирование белков (опыты с ³²P-АТФ). При этом изменялся рисунок ритма активности фосфатаз и лактатдегидрогеназы. Введение в среду ретиноевой кислоты смещало фазу колебаний как фос-

фатазы, так, что особенно интересно, и протеинкиназы.

Обратимое фосфорилирование белков, изменяющее активность ферментов, – едва ли ни самый универсальный способ регуляции клеточных и органных функций: от оплодотворения до гибели организма. Этот процесс влияет на клеточный цикл, мембранный транспорт, организацию цитоскелета и на множество других важнейших процессов (см. например: Barford et al., 1998; Barford, 1999). Тысячи генов кодируют протеинкиназы и фосфатазы. Фосфорилирование ↔ дефосфорилирование является существенным компонентом межклеточных взаимодействий и поведения клеток. Не удивительно, что протеинкиназы организуют и биоритмы, что мы экспериментально доказали.

НАРУШЕНИЕ ПРЯМЫХ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ И ГИБЕЛЬ КЛЕТОК

В последнее время показано, что нарушение прямых межклеточных взаимодействий может влиять на продолжительность жизни клеток. Протеинкиназа С, которая, по нашим данным, является ключевым фактором самосинхронизации ритма синтеза белка, участвует также в сигнальном пути апоптоза (Harper et al., 2003). Ингибирование протеинкиназ включает механизм апоптоза; эффект блокируется форболовым эфиром (Sanchez et al., 1992). Ганглиозиды, которые, по нашим данным, являются эндогенными сигнальными факторами самосинхронизации клеток, в других условиях могут быть стимуляторами клеточной гибели. К апоптозу приводит само нарушение контактов между эпителиальными клетками и базальной мембраной (Bektas, Spiegel, 2004; Segui et al., 2006). Активация и предотвращение апоптоза контролируются ключевым белком клеточной адгезии E-кадгерин (Fouquet et al., 2004).

Итак, гепатоциты и некоторые другие изученные культивируемые клетки млекопитающих влияют друг на друга, воспринимая сигналы из межклеточной среды и обмениваясь сигнальными молекулами, и таким путем самосинхронизируются. Среди природных сигнальных факторов синхронизации гепатоцитов выявлены ганглиозиды и катехоламины, а также серотонин и мелатонин. Согласно нашим биохимическим и иммуноцитохимическим данным (Бродский и др., 1997), эффект межклеточной кооперации достигается при определенной концентрации сигнального фактора в среде. При этом существенно не средняя его концентрация в культуральной среде, а локальная у клеточных мембран: при перемешивании среды с плотными культурами они не синхронизируются, и ритм синтеза белка в них не обнаруживается даже через 2–3 ч.

В обычных условиях – в несмешиваемой среде – ритм в плотных культурах выявляется практически сразу же после смены среды. Биологическое значение окологосударственных биоритмов и их организатора – прямых межклеточных взаимодействий – становится ясным при нарушениях межклеточных связей, включающих механизмы гибели клеток.

Одно из интересных наблюдений последних лет – обнаружение сходства сигнальных систем в клеточных популяциях млекопитающих и у бактерий.

“СОЦИАЛЬНОЕ” ПОВЕДЕНИЕ БАКТЕРИЙ. НЕЙРОТРАНСМИТТЕРЫ КАК СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ

В последние 15 лет появились данные о свойствах бактерий и сигнальных факторах их организации (Олескин и др., 1998; Олескин, Кировская, 2006, 2007; Хмель, 2006; Эль-Регистан и др., 2006; Lyte, Ernst, 1992; Oleskin, 1994; Stevens, Greenberg, 1997; Hastings, Greenberg, 1999; Miller, Bassler, 2001; Schauder, Bassler, 2001; Ahmer, 2004). Критерием согласованной активности бактериальных клеток служат, в частности, синхронные их деления или агрегация, приводящие к скоплениям клеток или же, напротив, к изоляции колоний друг от друга, остановке роста. Межклеточные взаимодействия проявляются после достижения определенной плотности клеток, что особенно демонстративно проявляется у люминесцирующих бактерий. Такое свойство получило удачное название “quorum sensing”. Понятно, что “quorum” определяется не плотностью клеток самой по себе, а накоплением в межклеточной среде неких сигнальных факторов, включающих процессы пролиферации или агрегации. Такие факторы назвали “автоиндукторами” или “авторегуляторами”, подчеркивая производство их самими клетками и зависимость межклеточных коммуникаций от плотности клеток – продуцентов индукторов. Для многих индукторов, продуктов метаболизма бактерий – лактонов и олигопептидов, такая зависимость действительно очевидна. Менее ясно происхождение других индукторов – нейротрансмиттеров: норадреналина, дофамина и серотонина, выявленных в бактериях (Олескин, 1993, 2001; Страховская и др., 1993; Олескин и др., 1998; Lyte, Ernst, 1992; Oleskin et al., 2002; Burton et al., 2002; Freestone et al., 2007). В разных количествах и в различных сочетаниях норадреналин, дофамин и серотонин выявлены у *Bacillus cereus*, *B. mucoides*, *B. subtilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и у некоторых других изученных бактерий (их число непрерывно растет). Неясно, синтезируются ли нейротрансмиттеры клетками или захватываются ими из среды? Но само выявление нейротрансмиттеров в бактериях и выяснение их индукционной активности в

формировании бактериальных колоний – большое достижение последних лет. Даже если биогенные амины поступают в клетки из среды, сам факт рецепции этих веществ бактериями и выяснение их роли в межклеточных взаимодействиях заслуживают внимания. Исключительно интересно сходство сигнальной системы бактерий с факторами общения клеток млекопитающих.

Как показали исследования лаборатории А.В. Олескина (личн. сообщение), норадреналин и серотонин усиливают агрегацию микробных клеток, ускоряя образование их скоплений, а дофамин, напротив, действует как ингибитор роста. Существенны данные о сходстве значений концентрации норадреналина и серотонина в биомассе бактерий и в крови млекопитающих (порядка 10^{-6} моль). Нейротрансмиттеры выявлены не только в бактериальных клетках, но также в межклеточном матриксе, что можно характеризовать как выделение их из клеток, т.е. внутриклеточный синтез или же концентрирование сигнальных факторов перед транспортом из среды в клетки. У некоторых видов изученных бактерий нейротрансмиттеры не были найдены, а введенные в среду не влияли на клетки. Неясно, неактивны ли трансмиттеры или же у нереагирующих бактерий нет соответствующих рецепторов, или же последние неактивны.

Поведение бактерий, направляемое их взаимодействием, называют “социальным”, т.е. координированным благодаря связям между клетками путем обмена индукторами (Олескин, 1993, 2001; Ahmer, 2004). Благодаря индукторам колонии бактерий двигаются по субстрату как единое целое или же группы клеток изолируются друг от друга. Влияние индукторов только на гены и через них на поведение бактерий возможно, но вряд ли это единственный путь координации поведения. Прямой генетический механизм, как известно, медленный: восприятие сигнала, его преобразование и транспорт в ядро, транскрипция и процессинг, трансляция и активация новых белков – это продолжительный процесс (во всяком случае, не немногие минуты, как при прямом сигнале). Не исключено, что индукторы бактерий, подобно сигнальным факторам гепатоцитов, непосредственно инициируют процессы в цитоплазме, синхронизирующие клеточные функции микробных клеток, в том числе их движение или люминесценцию. Интересное направление в изучении межклеточных взаимодействий наметилось после наблюдения влияний друг на друга разных видов микроорганизмов (Lewenza et al., 2002). Показано воздействие автоиндукторов одного вида бактерий на другой, т.е. некоторая универсальность координирующих сигналов.

САМОСИНХРОНИЗАЦИЯ
ОКОЛОЧАСОВЫХ РИТМОВ И
“СОЦИАЛЬНОЕ” ПОВЕДЕНИЕ ДРОЖЖЕЙ
И Protozoa

“Социальное” поведение клеток свойственно дрожжам, амебам и инфузориям. Как уже отмечено, задолго до изучения механизмов синхронизации клеток млекопитающих прямые межклеточные взаимодействия, приводящие к самосинхронизации клеточной популяции, были обнаружены у дрожжей (Ghosh et al., 1971; Chance et al., 1973; Pye, 1973). Синхронизацию маркировал минутный ритм гликолиза. Сигнальными факторами синхронизации оказались пируват или ацетальдегид, которые смещали фазу гликолитических колебаний (см. также: Wolf et al., 2000). В лаборатории Олескина (2001) обнаружено действие норадреналина на рост дрожжей. Такой же эффект выявлен ранее и для серотонина (Страховская и др., 1993). Оказалось, что подавление синтеза серотонина тормозит рост дрожжей. Это может указывать на синтез серотонина в дрожжевых клетках, что заведомо вполне вероятно. Следует только учесть возможное влияние триптофана – аминокислоты, из которой образуется серотонин, на синтез белка при торможении синтеза триптофана и, вследствие этого, торможение роста дрожжей, не обусловленное собственно серотонином.

В серии фундаментальных работ Ллойда с соавт. (Edwards, Lloyd, 1978, 1980; Lloyd et al., 1982) показана самосинхронизация окологасовых ритмов аденилатов и белков, а также самосинхронизация интенсивности дыхания у почвенных амёб *Acanthamoeba castellanii*. Затем эти работы были плодотворно развиты при изучении дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* (Lloyd, 1992; Murray et al., 2001, 2003; Lloyd, Murray, 2005). Синхронизаторами ритмов дрожжей, как минутных ритмов гликолиза, так и окологасовых ритмов дыхания, оказались ацетальдегид и H_2S (Richard et al., 1996; Sohn et al., 2000). Оба фактора смещают фазу ритма. Поскольку синхронность в значительной мере определялась состоянием митохондрий, а в функциях митохондрий отмечено участие кальция, вклад фосфорилирования белков в конечный эффект вполне вероятен (см. также: Lloyd, 2006; Brodsky, Lloyd, 2008).

Давно стали известны некоторые механизмы межклеточных взаимодействий у миксаеб и их агрегации в жизненном цикле *Dictyostelium discoideum* (Loomis, 1975; Серавин, Гудков, 2003). Сигнальным фактором оказался цАМФ. Выше отмечалось, что в самосинхронизации ритма синтеза белка в гепатоцитах участвуют как кальцийзависимые, так и цАМФ-зависимые протеинкиназы (Бродский и др., 2006).

В исследованиях группы Ллойда чрезвычайно интересны наблюдения окологасового ритма дыхания в популяции инфузорий *Tetrahymena pyriformis* и сходного ритма подвижности *Paramecium tetraurelia* (Lloyd, Kippert, 1987). Эти наблюдения приводят к принципиально важному выводу о том, что и инфузории, казалось бы, индивидуальные клетки-организмы, могут функционировать согласованно, как некое сообщество.

В фундаментальных обзорах Серавина и Гудкова (2003, 2005) суммированы данные о многоклеточных сообществах протистов. В результате “социального” поведения (авторы называют его “контактным агрегативным”) амёб или жгутиковых могут образоваться многоклеточные скопления-колонии или плазмодии с сотнями ядер. Почти всегда это временные образования, складывающиеся, например, при нападении на крупные пищевые объекты, недоступные для отдельной особи; после совместного пищеварения плазмодий разделяется на клетки. Но у *Dictyostelium discoideum* соединение амёб в многоклеточный организм – обязательная стадия жизненного цикла. У них найдены и специфические белки межклеточных контактов (Grimson et al., 2000), ранее описанные у Metazoa. Эти белки функционируют у *Dictyostelium* и как сигнальные молекулы. С сигнальными факторами других одноклеточных пока неясно. Можно учитывать (как тему дальнейших исследований), что у разных одноклеточных давно найдены нейротрансмиттеры – ацетилхолин, норадреналин, адреналин, дофамин, серотонин (см. обзор: Бузников, 1967), а также инсулин и некоторые другие сигнальные факторы многоклеточных (Csaba, 1994).

Итак, в клеточных популяциях как многоклеточных, так и одноклеточных выявлены сигнальные факторы, инициирующие путем прямых межклеточных взаимодействий согласованное во времени поведение клеток. В некоторых условиях популяция клеток становится неким многоклеточным сообществом. Неудивительно, что сообщества бактерий и дрожжей сравнивают с многоклеточным организмом. Интересно, что Шапиро (Shapiro, 1988) назвал свою работу “Бактерия как многоклеточный организм” (см. также: Shapiro, 1998), а Дикинсон (Dickinson, 2004) – “Являются ли дрожжи одноклеточными эукариотами?” Выделяют такие свойства бактерий и дрожжей, как межклеточные коммуникации, развитые сигнальные системы, координированное поведение при образовании сложных культур-колоний, а в результате – лучшее использование внеклеточных ресурсов и лучшее, сравнительно с разобценными клетками, выживание.

АНАЛОГИИ МЕЖДУ ОДНОКЛЕТОЧНЫМИ И КЛЕТКАМИ МНОГОКЛЕТОЧНЫХ

Клеточные популяции млекопитающих, безусловно, принадлежат многоклеточному организму. Однако некоторые понятия микробиологической литературы применимы и для прямых взаимодействий клеток млекопитающих. Сигнальные молекулы, включающие процесс согласования функций в клеточной популяции млекопитающих, по сути, функционируют как автоиндукторы. Подобно лактонам или олигопептидам бактерий, автоиндукторы гепатоцитов, такие как ганглиозиды, могут производиться самими гепатоцитами. В наших опытах синхронизация гепатоцитов происходила при определенной плотности клеток в культуре, а вернее, начиналась после достижения в среде определенной концентрации сигнальных молекул, или автоиндукторов. Как уже отмечалось, важна не средняя концентрация сигнального фактора в среде, а его накопление вблизи клеточной мембраны. Т.е. понятие “quorum sensing” относится к гепатоцитам не менее, чем к бактериям. Зависимость межклеточной кооперации от плотности клеток прослеживается и у протистов.

Конечный результат межклеточных взаимодействий у бактерий и гепатоцитов разный, но в обоих случаях это регуляция определенной надклеточной функции: образование колонии вследствие согласованной агрегации или (и) деления бактерий, а для гепатоцитов – организация популяционного ритма синтеза белка. Такие окологасовые ритмы свойственны и дрожжам, а по некоторым данным, и бактериям, причем у бактерий давно описаны окологасовые ритмы синтеза белка и активности некоторых ферментов (Kuempel et al., 1965;

Masters, Donachie, 1966; Boddy et al., 1967; Knorre, 1968, 1973). Является ли фосфорилирование белков ключевым процессом самосинхронизации ритма синтеза белка у бактерий, как мы показали для гепатоцитов? Давно известно, что обратимое фосфорилирование белков участвует в поведении бактерий, в частности в хемотаксисе (Bourret et al., 1989). Каков вклад фосфорилирования в синхронизацию других процессов у бактерий и протистов, например в агрегацию клеток и образование многоклеточных колоний, – предстоит выяснить.

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ. ПЕРСПЕКТИВЫ

Прямые межклеточные взаимодействия выявлены как у млекопитающих *in situ* и в клеточной культуре, так и в культурах дрожжей, а также у амёб и инфузорий; согласованная активность клеток свойственна и прокариотам – микробным клеткам. В популяциях различных клеток выделены определенные сигнальные факторы, включающие процессы самоорганизации активности отдельных клеток и превращающие их в клеточное сообщество с неким “социальным” поведением. Чрезвычайно значимы примеры такого поведения у свободно живущих Protozoa. Само понятие “одноклеточные” становится несколько размытым. Все же, хотя признаки “социального” поведения, несомненно, выражены у бактерий, дрожжей, инфузорий и амёб, определение агрегатов одноклеточных как “многоклеточных организмов” вряд ли сопоставимо с понятием “многоклеточности” животных и растений, основным критерием которого стала дифференцировка –

Примеры самоорганизации клеточных популяций

Объект	Линии клеток млекопитающих	Дрожжи	Бактерии и амёбы	Инфузории	<i>Dictyostelium discoideum</i>
Примеры саморганизации	окологасовые ритмы		агрегация клеток		
	синтез белка, активность ферментов	концентрация АТФ, дыхание клеток, гликолиз			
Сигнальные факторы:					
– специфические	ганглиозиды, инсулин,	ацетальдегид, H ₂ S,	олигопептиды, лактоны,	“феромоны”, инсулин,	цАМФ
– общие	норадреналин, серотонин, мелатонин	норадреналин, серотонин	норадреналин, серотонин, дофамин	норадреналин, серотонин, дофамин, ацетилхолин	

образование глубоко специализированных клеточных популяций.

Самоорганизация клеточных популяций может быть фактором эволюции многоклеточных (Brodsky, Lloyd, 2008). Такую гипотезу подтверждает “социальное” поведение бактерий и протистов и особенно образование временных многоклеточных агрегатов и многоядерных плазмодиев. Тенденция к появлению таких комплексов у инфузорий и амёб отмечена Серавиным и Гудковым (2003), которые считают подобные временные скопления клеток сходными с первыми постоянными многоклеточными организмами (Серавин, Гудков, 2005). Конкретным фактором многоклеточности могли быть постоянные связи между клетками, развитая межклеточная сигнализация, образующая из скопления клеток некоторое сообщество. Становление Metazoa обусловлено появлением сигнальных систем, возникших уже у прокариот и сохранившихся у протистов и многоклеточных, включая и млекопитающих. Сообщество взаимодействующих одноклеточных – полезная адаптация, облегчающая использование пищевых ресурсов, повышающая устойчивость к изменениям среды (Серавин, Гудков, 2003; Pfeiffer, Bonhoeffer, 2003). На основе первичных сигнальных систем, развившихся уже у прокариот и приведших к появлению клеточных сообществ, происходит дифференцировка в сообществе клеток и возникновение специальных регуляторных, двигательных, трофических и защитных систем многоклеточного организма – основные свойства Metazoa и главные их отличия от временных многоклеточных агрегатов Protozoa.

Сигналы, включающие синхронное движение или дыхание либо же ритм синтеза белка в разных клетках, могут быть разными. Известны природные сигнальные молекулы-продукты метаболизма клеток, например, ацетальдегид у дрожжей, цАМФ – у слизневых амёб, ганглиозиды – у клеток млекопитающих. В последнее время выделены специфические сигнальные белки, регулирующие слияние некоторых инфузорий и названные “феромонами” (Luporini et al., 2005). Удивительно, что и у микробов, и в клеточных линиях млекопитающих найдены некоторые общие сигнальные факторы – биогенные амины.

Исследования культур гепатоцитов и колоний бактерий дополняют данные цитофизиологии о ненервных функциях нейротрансмиттеров. Нейротрансмиттеры обнаружены во многих группах животных и у растений, а также у Protozoa (Бузников, 1967, 1987, 2007; Buznikov, 1990). По данным Бузникова с сотрудниками, нейротрансмиттеры функционируют на ранних стадиях зародышевого развития иглокожих и позвоночных; одна из первых работ на эту тему опубликована уже в начале 1960-х гг. (Buznikov et al., 1964). Показано

также влияние нейротрансмиттеров на дифференцировку нейронов позвоночных (Угрюмов, 1999; Ugrumov, 2002; Pronina et al., 2003a,b; Mirochnik et al., 2005), а у некоторых моллюсков – на темп личиночного развития (Voronezhskaya et al., 2004). Из-за широкого распространения нейротрансмиттеров и их участия в ранних стадиях развития такие трансмиттерные системы были названы донервными. Кроме эмбриогенеза участие донервных (или ненервных) трансмиттеров в межклеточных взаимодействиях наиболее полно показано для некоторых дифференцированных клеток млекопитающих и для бактерий.

Появившись в клетках задолго до нервной системы и даже до многоклеточности, биологически активные вещества, включая биогенные амины, на ранних этапах эволюции служили модуляторами метаболизма и организаторами межклеточной кооперации. Позже биогенные амины стали использоваться как нейротрансмиттеры, но функция регуляции метаболизма катехоламинами и серотонином сохранилась как в нейронах, так и в ненервных клетках млекопитающих. Актуальная задача – выяснение внутриклеточного механизма действия регуляторов метаболизма. Результат исследований последних 10 лет – обоснование участия нейротрансмиттеров в “социальном”, координированном, поведении гепатоцитов за счет прямых межклеточных взаимодействий. Актуален поиск новых примеров такого поведения ненервных клеток как *in vitro*, так и, что еще интереснее, *in situ* в организме.

Прямые межклеточные взаимодействия могут дополнять нервную регуляцию даже в тканях позвоночных. Так, ритм синтеза белка, характеризующий синхронизацию гепатоцитов, сохраняется после денервации печени (Бродский и др., 1995). Многие окологочасовые ритмы – маркеры прямых межклеточных взаимодействий – найдены в бластомерах моллюсков, насекомых, иглокожих и амфибий, причем ритмы сохранялись после блокирования клеточных делений (см. обзор: Ротт, 1984), характеризуя фундаментальные свойства клеток и самих ритмов. Имеются данные о дефинитивных клеточных популяциях как о самоорганизующихся системах с ритмическими паттернами функций (Brodsky, 1992, 2006; Wheatley, 2000; Gilbert, Lloyd, 2000; Waliszewski, Konorski, 2001; Lloyd, 2005). Генетический контроль развития и регуляции дефинитивных функций, безусловно, определяет жизнь организмов. Вместе с тем, реализация потенциалов генома как в онтогенезе, так и в активности органных систем зависит от конкретных условий функционирования – то, что В.А. Струнников называл “реализационной изменчивостью” (личн. сообщение). Прямые межклеточные взаимодействия – один из факторов морфогенеза и реализации генетической программы.

Механизм межклеточной кооперации, от сигнального фактора (ганглиозиды, катехоламины, серотонин и др.) до сдвига фазы популяционного ритма, пока относительно полно раскрыт в случае ритма синтеза белка в культуре гепатоцитов. Так же, вероятно, действует и инсулин, смещающий рисунок ритма активности изученных ферментов в культуре трансформированных клеток, так как показано усиление фосфорилирования белков при действии инсулина (Ferreira et al., 1994, 1996a; Hammond et al., 1998). Что включают в микробных клетках их специфические синхронизаторы – лактоны и олигопептиды, а также биогенные амины, – пока неясно. Внутриклеточные эффекты ацетальдегида, организатора ритмов дрожжей, также пока неизвестны. Другой активный фактор дрожжей H_2S , как известно, ингибирует цитохром-С-оксидазу, конечный компонент митохондриальной дыхательной цепи. Фосфорилирование белков-регуляторов дыхания может влиять и на остальные процессы организации клеточных популяций не только у дрожжей, но и в тканях млекопитающих. Изучение эффектов цАМФ – выраженного синхронизатора агрегации миксомицетов – должно быть продолжено; в наших опытах показано, что в самосинхронизацию гепатоцитов вовлечены как кальцийзависимые, так и цАМФ-зависимые протеинкиназы. После более чем полувекового открытия катехоламинов и серотонина у инфузорий и амёб их функции в этих клетках все еще не выяснены. Недостаточно изучены и мишени сигнальных факторов в различных клетках. Неясно, насколько широко распространен механизм межклеточной кооперации путем фосфорилирования белков с вовлеченностью кальция, выявленный в недавних работах (см. например: Загускин, 2004).

В опытах на культурах клеток млекопитающих обнаружены особенности поведения, заложенные в природе самих клеток и даже внутриклеточных ритмов. Так, гликолитические ритмы наблюдали как во взвеси дрожжей, так и в бесклеточной системе (Chance et al., 1973). Подобно этому, окологасовой ритм синтеза белка нашли в культурах гепатоцитов и в бесклеточной системе из гепатоцитов, постмитохондриальном супернатанте с аминокислотами и рядом активных факторов (Бойков, 1986; Brodsky et al., 1992). Окологасовой ритм активности лактатдегидрогеназы также определен как в культуре лейкемических клеток, так и в бесклеточной системе (Ferreira et al., 1996b). Наблюдение ритмов в бесклеточной системе и обоснование фрактальной структуры окологасовых ритмов показывают фундаментальную внутриклеточную природу метаболических ритмов и эффектов их самосинхронизации (Brodsky, 1975, 1992, 2006; Aon et al., 2000; Wheatley, 2000; Lloyd, 2005, 2006; Brodsky, Lloyd, 2008). В цитофизиологии все более укрепляется представление о пре-

имуществах хаотической динамики в метаболизме клеток как основе нормальных клеточных функций, механизме клеточных адаптаций (Gilbert, Lloyd, 2000; Lloyd et al., 2001; Brodsky, 2006). Устоявшееся понятие “гомеостаза” заменяется на более точное – “гомеодинамика”.

Становление многоклеточных организмов может обсуждаться как развитие природных информационных систем: от генома одной клетки к информации о взаимодействиях в группе однородных клеток и затем в сообществе специализированных тканей, к развитию сложных организмов. Уже у прокариот видны две ступени информационной системы: первая, геномная, о собственной структуре и функциях клеток и вторая, сигнальная, определяющая объединение бактерий в многоклеточные агрегаты. Образование сигнальных систем определило становление постоянных многоклеточных организмов.

Благодарю соавторов экспериментальных исследований Н.Д. Звездину, В.И. Фатееву, Л.А. Мальченко, без творческого участия которых было бы невозможно написать этот обзор. Признателен микробиологу профессору А.В. Олескину и протистологу профессору А.Л. Юдину за ценные критические замечания. Благодарю моих товарищей С.Г. Васецкого и В.В. Терских за коррективы при чтении рукописи, существенно уточнившие текст. Постоянно благодарен за поддержку Российскому фонду фундаментальных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Авдонин П.В., Ткачук В.А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. М.: Наука, 1994.
- Анисимов В.Н. Возрастные изменения функции эпифиза // Мелатонин в норме и патологии / Под ред. Комарова Ф.И. и др. М.: Медпрактика, 2004. С. 20–34.
- Белоусов Л.В., Корвин-Павловская Е.Г., Лучинская Н.Н., Корникова Е.С. Роль коллективных клеточных движений и механогеометрических условий в разметке осевых зачатков у зародышей шпорцевой лягушки // Онтогенез. 2007. Т. 38. № 3. С. 192–204.
- Бойков П.Я. Механизмы иницирования пролиферации дифференцированных клеток: Автореф. ... дис. докт. биол. наук. М.: ИХФ АН СССР, 1986.
- Бродский В.Я. Следовые явления в динамике синтеза белка // ЖВНД. 1973. Т. 23. С. 323–334.
- Бродский В.Я., Нечаева Н.В., Новикова Т.Е. и др. Самосинхронизация клеток в культуре гепатоцитов с противофазными колебаниями интенсивности синтеза белка // Изв. АН. Сер.биол. 1994. № 6. С. 853–858.
- Бродский В.Я., Дубовая Т.К., Нечаева Н.В. и др. Ритм синтеза белка в денервированной печени // Там же. 1995. № 2. С. 133–137.
- Бродский В.Я., Нечаева Н.В., Звездина Н.Д. и др. Синхронизация ритма синтеза белка в культурах гепатоци-

- тов происходит при кондиционировании среды с накоплением ганглиозида GM1 в клетках: Иммуноцитохимическое исследование // Там же. 1997. № 4. С. 389–399.
- Бродский В.Я., Нечаева Н.В., Звездина Н.Д. и др. Изменения концентрации ионов кальция и ритм синтеза белка в культуре гепатоцитов // Там же. 2002. № 1. С. 10–16.
- Бродский В.Я., Нечаева Н.В., Звездина Н.Д. и др. Кооперация гепатоцитов *in vitro* в ритме синтеза белка интенсифицируется ганглиозидом GM1 в везикулах и липосомах // Там же. 2003. № 6. С. 650–657.
- Бродский В.Я., Нечаева Н.В., Звездина Н.Д. и др. Возрастные особенности ритма синтеза белка в гепатоцитах. Влияние межклеточной среды // Онтогенез. 2005. Т. 36. № 1. С. 9–17.
- Бродский В.Я., Звездина Н.Д., Фатеева В.И., Мальченко Л.А. Механизм прямых межклеточных взаимодействий. Самоорганизация ритма синтеза белка // Там же. 2006. Т. 37. № 5. С. 384–393.
- Бузников Г.А. Низкомолекулярные регуляторы развития. М.: Наука, 1967.
- Бузников Г.А. Нейротрансмиттеры в эмбриогенезе. М.: Наука, 1987.
- Бузников Г.А. Донервные транскмиттеры как регуляторы эмбриогенеза. Современное состояние проблемы // Онтогенез. 2007. Т. 38. № 4. С. 262–270.
- Гамалей Ю.В. Надклеточная организация растений // Физиология растений. 1997. Т. 44. № 6. С. 819–846.
- Гельфанд И.М., Цетлин М.Л. О континуальных моделях управляющих систем // Докл. АН СССР. 1960. Т. 131. С. 1242–1245.
- Гельфанд И.М., Ковалев С.А., Чайлахян Л.М. Внутриклеточное раздражение различных отделов сердца лягушки // Там же. 1963. Т. 148. С. 973–976.
- Загускин С.Л. Гипотеза о возможной физической природе внутриклеточной и межклеточной синхронизации ритма синтеза белка // Изв. АН. Сер. биол. 2004. № 4. С. 389–394.
- Звездина Н.Д., Нечаева Н.В., Грачева Е.В. и др. Нарушение кооперации гепатоцитов в ритме синтеза белка хелатором цитоплазматического кальция ВАРТА-АМ // Там же. 2003. № 1. С. 14–19.
- Звездина Н.Д., Мальченко Л.А., Фатеева В.И., Бродский В.Я. Сигнальные факторы самоорганизации ритма синтеза белка в культурах гепатоцитов – ганглиозиды и катехоламины – функционируют независимо друг от друга // Онтогенез. 2008. Т. 39. № 3. С. 198–207.
- Олескин А.В. Надорганизменный уровень взаимодействия в микробных популяциях // Микробиология. 1993. Т. 62. № 3. С. 389–403.
- Олескин А.В. Биополитика. М.: МГУ, 2001.
- Олескин А.В., Кировская Т.А. Популяционно-коммуникативное направление в микробиологии // Микробиология. 2006. Т. 75. № 4. С. 440–445.
- Олескин А.В., Кировская Т.А. Сетевая структура в микробиологии // Вест. РАН. 2007. Т. 77. № 2. С. 139–148.
- Олескин А.В., Кировская Т.А., Ботвинко И.В., Лысак Л.В. Действие серотонина (5-окситриптамина) на рост и дифференцировку организмов // Микробиология. 1998. Т. 67. № 3. С. 305–312.
- Прозоровская М.П. Возрастные изменения в адреналин/норадреналиновом отношении в тканях крысы // Физиол. журн. 1983. Т. 69. С. 1244–1246.
- Романовский Ю.М., Чернавский Д.С. Взаимная синхронизация многих автоколебательных систем, связанных через диффузию // Тез. IV Международ. биофиз. конгресса. Т. 4. М., 1972. С. 51.
- Ротт Н.Н. Ритмы в раннем эмбриогенезе // Онтогенез. 1984. Т. 15. № 1. С. 5–19.
- Серавин Л.Н., Гудков А.В. Образование сложно устроенных организмов в результате контактного агрегативного поведения протистов // Зоол. журн. 2003. Т. 82. № 10. С. 1155–1167.
- Серавин Л.Н., Гудков А.В. *Trichoplax adhaerens* (тип Placozoa) – одно из самых примитивных многоклеточных животных. СПб.: Изд-во госун-та, 2005.
- Страховская М.Г., Иванова Е.В., Фрайкин Г.Я. Стимулирующее влияние серотонина на рост дрожжей *Candida guilliermondii* и бактерий *Streptococcus faecalis* // Микробиология. 1993. Т. 62. № 1. С. 46–49.
- Терских В.В., Васильев А.В., Воротеляк Е.А. Структурные и функциональные единицы эпидермиса // Изв. АН. Сер. биол. 2003. № 6. С. 645–649.
- Угрюмов М.В. Механизмы эндокринной регуляции. М.: Наука, 1999.
- Хмель И.А. Quorum sensing регуляция экспрессии генов: фундаментальные и прикладные аспекты, роль в коммуникации бактерий // Микробиология. 2006. Т. 75. № 4. С. 457–464.
- Хрущов Г.К., Бродский В.Я. Орган и клетка // Успехи современ. биологии. 1961. Т. 52. С. 181–207.
- Шурлыгина А.В., Труфакин В.А., Гуцин Г.В., Корнева Е.А. Суточные вариации содержания адреналин, норадреналина и β -рецепторов в крови и лимфоидных органах здоровых крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1999. Т. 128. № 9. С. 344–346.
- Эль-Регистан Г.И., Мулюкин А.Л., Николаев Ю.А. и др. Адаптогенные функции внеклеточных ауторегуляторов микроорганизмов // Микробиология. 2006. Т. 75. № 4. С. 446–456.
- Ahmer B.M.M. Cell-to-cell signaling in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* // Mol. Microbiol. 2004. V. 52. P. 933–945.
- Aon M.A., Cortassa S., Lloyd D. Chaotic dynamics and fractal space in biochemistry: simplicity underlines complexity // Cell Biol. Internat. 2000. V. 24. P. 581–587.
- Avdonin P.V., Ryan U.S., Hayes B. Receptor-dependent regulation of $[Ca^{2+}]$ and phospholipase C in vascular endothelial cells // J. Recept. Signal. Transduct. 2000. V. 20. P. 235–254.
- Baluška F., Volkmann D., Barlow P.W. Cell bodies in a cage // Nature. 2004. V. 428. P. 371.
- Baluška F., Volkmann D., Barlow P.W. Cell-cell channels. N.Y.: Springer, 2006.

- Barford D.* Structural studies of reversible protein phosphorylation and protein phosphatases // *Biochem. Soc. Transaction.* 1999. V. 27. P. 751–766.
- Barford D., Das A., Egloff M.P.* The structure and mechanism of protein phosphatases: insight into catalysis and regulation // *Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 1998. V. 27. P. 133–164.
- Barlow P.W., Carr D.J.* Positional control in plant development. Cambridge: Univer. Press, 1984.
- Bassingthwaigthe J.B., Beard D.A., King R.B.* Fractal myocardial blood flows: The anatomical basis // *Fractals in biology and medicine.* V. II / Eds. Losa G.A. et al. Basel: Birkhauser, 1997. P. 114–127.
- Bektas M., Spiegel S.* Glycosphingolipids and cell death // *Glycoconj. J.* 2004. V. 20. P. 39–47.
- Belousov L.V., Grabovsky V.I.* Morphomechanics: goals, basic experiments and models // *Int. J. Devel. Biol.* 2006. V. 50. P. 81–92.
- Belousov L.V., Grabovsky V.I.* Information about a form // *BioSystems.* 2007. V. 87. P. 204–214.
- Belousov L.V., Louchinskaia N.N., Ermakov A.S., Glagoleva N.S.* Gastrulation in amphibian embryos, regarded as a succession of biomechanical feedback events // *Int. J. Devel. Biol.* 2006. V. 50. P. 113–122.
- Bergelson L.D.* Shedding of gangliosides from tumor cells depends on cell density // *Eur. J. Biochem.* 1995. V. 140. P. 567–570.
- Berridge M.J.* Calcium oscillations // *J. Biol. Chem.* 1990. V. 265. P. 9583–9586.
- Berridge M.J.* Inositol triphosphate and calcium signaling // *Nature.* 1993 V. 361. P. 315–325.
- Boddy A., Clarke P.H., Houldsworth M.A., Lilly M.D.* Regulation of amidase synthesis by *Pseudomonas aeruginosa* in continuous culture // *J. Gen. Microbiol.* 1967. V. 48. P. 137–145.
- Bourret R.B., Hess J.F., Borkovich K.A. et al.* Protein phosphorylation in chemotaxis and two-component regulatory systems of bacteria // *J. Biol. Chem.* 1989. V. 264. P. 7085–7088.
- Brodsky V.Y.* Protein synthesis rhythm // *J. Theor. Biol.* 1975. V. 55. P. 397–407.
- Brodsky V.Y.* Rhythm of protein synthesis and other circadian oscillations. Possible involvement of fractals // *Ultradian rhythms in life processes* / Eds. Lloyd D., Rossi E.L.: Springer, 1992. P. 23–40.
- Brodsky V.Y.* Direct cell–cell communication. A new approach derived from recent data on the nature and self-organization of ultradian (circadian) intracellular rhythms // *Biol. Rev. Cambridge Philos. Soc.* 2006. V. 82. P. 143–162.
- Brodsky V.Y., Lloyd D.* Self-organized intracellular ultradian rhythms provide direct cell–cell communication // *Ultradian rhythms from molecules to mind: a new vision of life* / Eds. Lloyd D., Rossi E.L.: Springer, 2008. P. 85–105.
- Brodsky V.Y., Boikov P.Y., Nechaeva N.V. et al.* The rhythm of protein synthesis does not depend on oscillations of ATP level // *J. Cell Sci.* 1992. V. 103. P. 363–370.
- Brodsky V.Y., Nechaeva N.V., Zvezdina N.D. et al.* Ganglioside-mediated synchronization of the protein synthesis activity in cultured hepatocytes // *Cell Biol. Internat.* 2000. V. 24. P. 211–222.
- Brodsky V.Y., Zvezdina N.D., Nechaeva N.V. et al.* Loss of the hepatocyte co-operative activity after inhibition of ganglioside synthesis and shedding // *Ibid.* 2003a. V. 27. P. 935–942.
- Brodsky V.Y., Zvezdina N.D., Nechaeva N.V. et al.* Calcium ions as a factor of cell–cell cooperation in hepatocyte cultures // *Ibid.* 2003b. V. 27. P. 965–976.
- Brodsky V.Y., Nechaeva N.V., Zvezdina N.D. et al.* Small co-operative activity of old rat's hepatocytes may depend on composition of the intercellular medium // *Ibid.* 2004. V. 28. P. 311–316.
- Brodsky V.Y., Zvezdina N.D., Nechaeva N.V. et al.* Single short-term signal that enhances cooperative activity of the old rat hepatocytes acts for several days // *Ibid.* 2005. V. 29. P. 971–975.
- Brodsky V.Y., Zvezdina N.D., Fateeva V.I., Malchenko L.A.* Involvement of protein kinases in self-organization of the protein synthesis rhythm by direct cell–cell communication // *Ibid.* 2007. V. 31. P. 65–73.
- Burton C.L., Chabra S.R., Swift S. et al.* The growth response of *Escherichia coli* to neurotransmitters and related catecholamine drugs requires a functional enterobactin biosynthesis and uptake system // *Infect. Immun.* 2002. V. 70. P. 5913–5923.
- Buznikov G.A.* Neurotransmitters in embryogenesis. N.Y.: Harwood Acad. Publ., 1990.
- Buznikov G.A., Chudakova I.V., Zvezdina N.D.* The role of neurohumorous in early embryogenesis I. Serotonin content of developing embryos of sea urchin and loach // *J. Embryol. Exp. Morphol.* 1964. V. 12. P. 563–573.
- Calvert-Evers J.L., Hammond K.D.* Temporal variations in protein tyrosine phosphatase activity during cell proliferation and differentiation // *Cell. Biol. Internat.* 2000. V. 24. P. 559–567.
- Calvert-Evers J.L., Hammond K.D.* Modification of oscillatory behaviour of protein tyrosine kinase and phosphatase during all-trans retinoic acid–induced differentiation of leukaemic cells // *Ibid.* 2002. V. 26. P. 1035–1042.
- Calvert-Evers J.L., Hammond K.D.* Temporal variations in protein tyrosine kinase activity in leukaemic cells: response to all-trans retinoic acid // *Mol. Cell. Biochem.* 2003. V. 245. P. 23–30.
- Chan K.-F.J.* Ganglioside modulated protein phosphorylation // *J. Biol. Chem.* 1988. V. 263. P. 568–574.
- Chance B., Williamson G., Lee I. et al.* Synchronization phenomena in oscillations of yeast cells and isolated mitochondria // *Biological and biochemical oscillators* / Ed. Chance B. N.Y.: Acad. Press, 1973. P. 285–300.
- Clair C., Tran D., Boucherie S. et al.* Hormone receptor gradient supporting directional Ca^{2+} signal: direct evidence in rat hepatocytes // *J. Hepatol.* 2003. V. 39. P. 489–495.
- Clapham O.E.* Calcium signaling // *Cell.* 1995. V. 80. P. 259–268.
- Cross S.S.* Fractal geometry of human renal arterial tree in development, health and disease // *Fractals in biology and medicine.* V. II / Eds. Losa G.A. et al. Basel: Birkhauser, 1997. P. 296–313.

- Csaba G.* Phylogeny and ontogeny of chemical signaling: Origin and development of hormone receptors // *Internat. Rev. Cytology*. 1994. V. 155. P. 1–48.
- Dickinson J.R.* Are yeasts free-living unicellular eukaryotes? // *Lett. Appl. Microbiol.* 2004. V. 41. P. 445–447.
- Dora K.A.* Cell-cell communication in the vessel wall // *Vasc. Med.* 2001. V. 6. P. 43–50.
- Duchemin A.M., Ren G., Mo L. et al.* GM1 induces phosphorylation and activation of Trk and Erk in brain // *J. Neurochem.* 2002. V. 81. P. 696–707.
- Dupont G., Tordjman T., Clair C. et al.* Mechanism of receptor-oriented intercellular calcium wave propagation in hepatocytes // *FASEB J.* 2000. V. 14. P. 279–289.
- Edwards S.W., Lloyd D.* Oscillations of respiration and adenine nucleotides in synchronous cultures of *Acanthamoeba castellanii* // *J. General Microbiol.* 1978. V. 108. P. 197–204.
- Edwards S.W., Lloyd D.* Oscillations in protein and RNA content during synchronous growth of *Acanthamoeba castellanii* // *FEBS Lett.* 1980. V. 109. P. 21–26.
- Ferreira G.M.N., Hammond K.D., Gilbert D.A.* Oscillatory variations in the amount of protein extractable from murine erythroleukemic cells // *BioSystems*. 1994. V. 32. P. 183–190.
- Ferreira G.M.H., Wolfle H., Hammond K.D., Gilbert D.A.* High frequency oscillations in the activity of phosphotyrosine phosphatase in murine erythroleukaemic cells: action of insulin and hexamethylene bisacetamide // *Cell Biol. Internat.* 1996a. V. 20. P. 599–605.
- Ferreira G.M.H., Hammond K.D., Gilbert D.A.* Distinct High frequency oscillations of the activity and amount of active isozyme of lactate dehydrogenase in murine erythroleukaemic cells and a cell-free system // *Ibid.* 1996b. V. 20. P. 625–633.
- Fouquet S., Lugo-Martinez V.N., Faussat A.M. et al.* Early loss of E-cadherin from cell-cell contacts is involved in the onset of Anoikis in enterocytes // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. P. 43061–43069.
- Frame M.K., DeFeijter A.W.* Propagation of mechanically induced intercellular calcium waves via gap junctions and ATP receptors in rat liver epithelial cells // *Exp. Cell. Res.* 1997. V. 230. P. 197–207.
- Freestone P.P.E., Haigh R.D., Lyte M.* Specificity of catecholamine-induced growth in *Escherichia coli*, *Salmonella enterica* and *Versinia enterocolitica* // *FEMS Microbiol. Lett.* 2007. V. 269. P. 221–228.
- Ghosh A.K., Chance B., Pye E.K.* Metabolic coupling and synchronization of NADH oscillations in yeast cell population // *Arch. Biochem. Biophys.* 1971. V. 145. P. 319–331.
- Gilbert D.A.* Temporal organization, reorganization and disorganization in cells // *Cell cycle clocks* / Ed. Edmunds L.N. L.: Marcel Dekker Inc., 1984. P. 5–25.
- Gilbert D.A., Lloyd D.* The living cell: a complex autodynamic multi-oscillator system // *Cell Biol Internat.* 2000. V. 24. P. 569–580.
- Goldering J.R., Ofis L.O., Yu R.K., DeLorenzo R.J.* Calcium/ganglioside dependent protein kinase activity in rat brain membrane // *J. Neurochem.* 1985. V. 44. P. 1229–1234.
- Gomes P., Srinivas S.P., Vereecke J., Himpens B.* ATP-dependent paracrine intercellular communication in cultured bovine corneal endothelial cells // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005. V. 46. P. 104–113.
- Grimson M.J., Coates J.C., Reynolds J.P. et al.* Adherence junctions and catenin-mediated cell signaling in a non-metazoan organism // *Nature*. 2000. V. 408. P. 727–731.
- Hakomori S.-I.* Bifunctional role of glycosphingolipids // *J. Biol. Chem.* 1990. V. 265. P. 8713–8716.
- Hammond K.D., Bhoola R., Bodalina U., Gilbert D.A.* Dynamic cells: temporal organization and control of phosphorylation // *Trends Comp. Biochem. Physiol.* 1998. V. 4. P. 75–88.
- Harper N., Hughes M.A., Farrow S.N. et al.* Protein kinase C modulates tumor-necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis by targeting the apical events of death receptor signaling // *J. Biol. Chem.* 2003. V. 278. P. 44338–44347.
- Harpin M.L., Boutry J.M., Hauw J.J. et al.* Fetal calf serum gangliosides // *Cell Devel. Biol.* 1990. V. 26. P. 217–219.
- Hastings J.W., Greenberg E.P.* Quorum sensing: the explanation of a curious phenomenon reveals a common characteristic of bacteria // *J. Bacteriol.* 1999. V. 181. P. 2667–2668.
- Hofer T.* Model of intercellular calcium oscillations in hepatocytes: synchronization of heterogeneous cells // *Biophys. J.* 1999. V. 77. P. 1244–1256.
- Hofer A.M., Gerbino A., Caroppo R., Curci S.* The extracellular calcium sensing receptor and cell-cell signaling in epithelia // *Cell Calcium*. 2004. V. 35. P. 297–306.
- Isakson B.E., Seederf G.J., Libman R.L. et al.* Cell-cell communication in heterocellular cultures of alveolar epithelial cells // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2003. V. 29. P. 552–561.
- Isasi S.C., Bianco I.D., Fidelio G.D.* Gangliosides raise the intracellular Ca²⁺ level in different cell types // *Life Sci.* 1995. V. 57. P. 449–456.
- Jensen E.W., Eldrup E., Kelbaek H. et al.* Venous plasma noradrenaline increases with age: correlation with total blood volume and long-term smoking habits // *Clin. Physiol.* 1993. V. 13. P. 99–109.
- Kawanishi T., Blank L.M., Harootunian A.T. et al.* Ca²⁺ oscillations induced by hormonal stimulation of individual fura-2-loaded hepatocytes // *J. Biol. Chem.* 1989. V. 264. P. 12859–12866.
- Khodorova A.B., Astashkin E.I.* A dual effect of arachidonic acid on Ca²⁺ transport systems in lymphocytes // *FEBS Lett.* 1994. V. 353. P. 167–170.
- Knorre W.A.* Oscillations of the rate of synthesis of galactosidase in *Escherichia coli* // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1968. V. 31. P. 812–817.
- Knorre W.A.* Oscillations in the epigenetic system // *Biological biochemical oscillators* / Ed. Chance B. L.: Acad. Press, 1973. P. 449–455.
- Kuempel P.L., Masters M., Pardee A.B.* Bursts of enzyme synthesis in the bacterial duplication cycle // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1965. V. 18. P. 858–867.

- Levin M.* Isolation and community: a review of the role of gap-junctional communication in embryonic patterning // *J. Membran. Biol.* 2002. V. 185. P. 177–192.
- Lewenza S., Visser M.B., Sokol P.A.* Interspecies communication between *Burholderia hepatica* and *Pseudomonas aeruginosa* // *Can. J. Microbiol.* 2002. V. 48. P. 707–716.
- Li R., Ladisch S.* Abrogation of shedding of immunosuppressive neuroblastoma gangliosides // *Cancer Res.* 1996. V. 56. P. 4602–4605.
- Lloyd D.* Intracellular time-keeping: Epigenetic oscillations reveal the functions of an ultradian clock // *Ultradian rhythms in life processes* / Eds. Lloyd D., Rossi E.L. L.: Springer, 1992. P. 5–22.
- Lloyd D.* Systems dynamics in biology // *J. Appl. Med.* 2005. V. 3. P. 1–12.
- Lloyd D.* Ultradian rhythms and clocks in plants and yeast // *Biol. Rhythms Res.* 2006. V. 37. P. 281–297.
- Lloyd D., Kippert F.* A temperature-compensated ultradian clock explains quantal cell cycle times // *Soc. Exp. Biol.* 1987. V. 41. P. 135–155.
- Lloyd D., Murray D.B.* Ultradian metronome: timekeeper for orchestration of cellular coherence // *Trends Biochem. Sci.* 2005. V. 30. P. 373–377.
- Lloyd D., Poole R.K., Edwards S.W.* The cell division cycle // *Temporal organization and control of cell growth and reproduction.* L.: Acad. Press, 1982.
- Lloyd D., Aon M., Cortassa S.A.* Why homeodynamics not homeostasis? // *Sci. World.* 2001. V. 1. P. 133–145.
- Loomis W.F.* *Dictyostellium discoideum.* A developmental system. N.Y.: Acad. Press, 1975.
- Luporini P., Alimenti C., Ortenzi C., Valessi A.* Ciliate mating types and specific pheromones // *Acta Protozool.* 2005. V. 4. P. 88–101.
- Lyte M., Ernst S.* Catecholamine induced growth of gram negative bacteria // *Life Sci.* 1992. V. 50. P. 203–212.
- Masters M., Donachie W.D.* Repression and the control of cyclic enzyme synthesis // *Nature.* 1966. V. 209. P. 476–479.
- Miller M.B., Bassler B.L.* Quorum sensing in bacteria // *Ann. Rev. Microbiol.* 2001. V. 55. P. 165–169.
- Mirochnik V., Bosler O., Calas A., Ugrumov M.* Long-lasting effects of serotonin deficiency on differentiating peptidergic neurons in the rat suprachiasmatic nucleus // *Int. J. Devel. Neurosci.* 2005. V. 23. P. 85–91.
- Murray D.B., Roller S., Kuriyama H., Lloyd D.* Clock control of ultradian respiratory oscillation found during yeast continuous culture // *J. Bacteriol.* 2001. V. 183. P. 7253–7259.
- Murray D.B., Klevecz R.R., Lloyd D.* Generation and maintenance of synchrony in *Saccharomyces cerevisiae* continuous culture // *Exp. Cell Res.* 2003. V. 287. P. 10–15.
- Negrone E., Chigorno V., Tettamanti G., Sonnino S.* Evaluation of the efficiency of an assay procedure for gangliosides in human serum // *Glycoconj. J.* 1996. V. 13. P. 347–352.
- Oleskin A.V.* Social behaviour of microbial populations // *J. Basic Microbiol.* 1994. V. 34. P. 425–439.
- Oleskin A.V., Botvinko I.V., Kudrin V.S. et al.* Monoamine neuromediators in microorganisms // *EURESCO Conf. "Bacterial Neural Networks"*. Book of Abstracts / Eds. Holland B. et al. Obernai (France), 2002. P. 61.
- Olsheski R., Ladisch S.* Synthesis, shedding, and intracellular transfer of human medulloblastoma gangliosides: abrogation by a new inhibitor of glycosylceramide synthase // *J. Neurochem.* 1998. V. 70. P. 467–472.
- Oved S., Yarden Y.* Molecular ticket to enter cells // *Nature.* 2002. V. 416. P. 133–136.
- Parekh A.B., Putney J.W.* Store-operated calcium channels // *Physiol. Rev.* 2005. V. 85. P. 757–810.
- Pavlidis T.* *Biological oscillators. Their mathematical analysis.* N.Y.: Acad. Press, 1973.
- Pei B., Liu Z.P., Chen J.W.* Ganglioside GM1 biphasically regulates the activity of protein kinase C by the effects on the structure of the lipid bilayer // *Chem. Phys. Lipids.* 2002. V. 114. P. 131–138.
- Pfeiffer T., Bonhoeffer S.* An evolutionary scenario for the transition to undifferentiated multicellularity // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2003. V. 100. P. 1095–1098.
- Pronina T., Adamskaya E., Ugrumov M. et al.* Influence of serotonin on the development and migration of gonadotropin-releasing hormone neurons in rat fetuses // *J. Neuroendocrinol.* 2003a. V. 15. P. 549–558.
- Pronina T., Ugrumov M., Calas A. et al.* Influence of monoamine of differentiating gonadotropin-releasing hormone neurons in foetal mice // *Ibid.* 2003b. V. 15. P. 925–932.
- Pye E.K.* Biochemical mechanisms underlying the metabolic oscillations in yeast // *Can. J. Bot.* 1969. V. 47. P. 271–276.
- Pye E.K.* Glycolytic oscillations in cells and extracts of yeast – some insoluble problems // *Biological and biochemical oscillators* / Ed. Chance B. L.: Acad. Press, 1973. P. 269–284.
- Richard P., Bakker B.M., Teusink B. et al.* Acetaldehyde mediates the synchronization of sustained glycolytic oscillations in population of yeast cells // *Eur. J. Biochem.* 1996. V. 235. P. 238–241.
- Salvadori G., Biella G.* Discriminating properties of wide dynamic range neurons by means of universal multifractals // *Fractals in biology and medicine. V. II* / Eds. Losa G.A. et al. Basel: Birkhauser, 1997. P. 314–325.
- Sanchez V., Lucas M., Sanz A., Goberna R.* Decreased protein kinase activity is associated with programmed cell death (apoptosis) in freshly isolated hepatocytes // *Biosci. Rep.* 1992. V. 12. P. 199–206.
- Schauder S., Bassler B.L.* The languages of bacteria // *Genes Devel.* 2001. V. 15. P. 1468–1480.
- Segui B., Andrieu-Abadie N., Jaffrezou J.P. et al.* Sphingolipids as modulators of cancer cell death potential therapeutic targets // *Biochim. Biophys. Acta.* 2006. V. 1758. P. 2104–2120.
- Senn H.J., Orth M., Fitzke E. et al.* Gangliosides in normal human serum. Concentrations, pattern and transport by lipoproteins // *Eur. J. Biochem.* 1989. V. 181. P. 657–662.
- Shapiro J.A.* Bacteria as multicellular organism // *Sci. Amer.* 1988. V. 256. P. 82–89.
- Shapiro J.A.* Thinking about bacterial populations as multicellular organisms // *Ann. Rev. Microbiol.* 1998. V. 52. P. 81–104.

- Sohn H.Y., Murray D.B., Kuriyama H.* Ultradian oscillation of *Saccharomyces cerevisiae* during aerobic continuous culture: hydrogen sulfide mediates population synchrony // *Yeast*. 2000. V. 16. P. 1185–1190.
- Stains J.P., Civitelli R.* Cell-to-cell interactions in bone // *Biochim. Biophys. Res. Comm.* 2005. V. 328. P. 721–727.
- Stevens A.M., Greenberg E.P.* Quorum sensing in *Vibrio fischeri*: Essential elements for activation of luminescence genes // *J. Bacteriol.* 1997. V. 179. P. 557–562.
- Tang F., Hadjucinstaninou M., Panf S.F.* Aging and diurnal rhythms of pineal serotonin, 5-hydroxyindolacetic acid, norepinephrine, dopamine and serum melatonin in the male rats // *Neuroendocrinology*. 1985. V. 40. P. 160–164.
- Tettamanti G., Riboni L.* Gangliosides turnover and neural function // *Prog. Brain Res.* 1994. V. 101. P. 77–100.
- Tordjmann T., Berthon B., Claret M., Combettes L.* Coordinated intercellular calcium waves induced by noradrenaline in rat hepatocytes // *EMBO J.* 1997. V. 16. P. 5398–5407.
- Ugrumov M.V.* Magnocellular vasopressin system in ontogenesis: Development and regulation // *Microsc. Res. Tech.* 2002. V. 56. P. 164–171.
- Voronezhskaya E.E., Khabarova M.Yu., Nezlin L.P.* Apical sensory neurons mediate developmental retardation induced by conspecific environmental stimuli in freshwater pulmonate snails // *Development*. 2004. V. 131. P. 3671–3680.
- Waliszewski P., Konorski J.* Tissue as a self-organizing system with fractal dynamics // *Adv. Space Res.* 2001. V. 28. P. 545–558.
- Ward D.I.* Calcium receptor-mediated intracellular signaling // *Cell Calcium*. 2004. V. 35. P. 217–228.
- Wheatley D.* Ultradian rhythms in cells: Questions regarding their existence and significance // *Cell Biol. Internat.* 2000. V. 24. P. 495–498.
- Wolf I., Passarge J., Somsen O. et al.* Transduction of intercellular and intercellular dynamics in yeast glycolytic oscillations // *Biophys. J.* 2000. V. 78. P. 1145–1153.
- Woods N.M., Cuthbertson, K.S.R., Cobbold P.H.* Repetitive rises in cytoplasmic free calcium in hormone-stimulated hepatocytes // *Nature*. 1986. V. 319. P. 600–602.
- Wu G., Ledeen R.W.* Gangliosides as modulators of neuronal calcium // *Prog. Brain Res.* 1994. V. 101. P. 101–112.
- Yu R.K., Ariga T., Yohino H. et al.* Differential effects of glycosphingolipids on protein kinase C activity in PC12D pheochromocytoma cells // *J. Bio-Med. Sci.* 1994. V. 1. P. 229–236.

Direct Cell–Cell Communications and Social Behavior of Cells in Mammals, Protists, and Bacteria. Possible Causes of Multicellularity

V. Ya. Brodsky

*Kol'tsov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences, ul. Vavilova 26, Moscow, 119991 Russia
e-mail:brodsky.idb@bk.ru*

Abstract—Comparison of current data on direct cell–cell communications in mammals, protists, and bacteria suggests that the emergence of the signaling systems of self-organization underlay the emergence of multicellular organisms. Biogenic amines, regulators of coordinated behavior and aggregation in bacteria, have been found in protists and multicellular organisms. In metazoans, biogenic amines have become specific neurotransmitters. At the same time, the studies on synchronization of protein synthesis rhythm in mammalian cell cultures demonstrated that noradrenaline and serotonin have conserved their ancient function of cell–cell cooperation in mammals, which is manifested as coordinated social behavior of cells in population in the case of bacteria and multicellular organisms.

Key words: cell–cell communications, signaling systems, cell self-synchronization, cell–cell cooperation, cell culture, behavior of bacteria and protists, noradrenaline, serotonin, ganglioside.