

УДК 591

КЛЕТОЧНАЯ ТЕОРИЯ. РАЗВИТИЕ В ИССЛЕДОВАНИЯХ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

© 2009 г. В. Я. Бродский

Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН

119334 Москва, ул. Вавилова, д. 24

E-mail: brodsky.idb@bk.ru

Поступила в редакцию 10.11.08 г.

Окончательный вариант получен 12.02.09 г.

Современные данные подтверждают фундаментальное положение клеточной теории о воспроизводимости клетки в ряду поколений – “клетка от клетки”. Утверждается также, что единицей структуры и функции многоклеточного организма являются клеточные сообщества, или ансамбли, объединенные сигнальными системами, сложившимися у прокариот и протистов и функционирующими у многоклеточных, включая млекопитающих. Клетка – элементарная единица жизни, основа развития и функций организма. Вместе с тем зрелый организм не является простой суммой клеток. Многоядерность клеток в некоторых тканях, синцитиальная структура, структурно-функциональные единицы органов – приспособления для оптимального выполнения функций многоклеточного организма, проявления межклеточных взаимодействий в развитии и дефинитивном функционировании. Клеточная теория дополнена и развита в исследованиях межклеточных взаимодействий, но эти работы не ставят под сомнение главные обобщения теории.

Ключевые слова: клетка, клеточная теория, межклеточные взаимодействия, структурно-функциональные единицы органов, клеточные контакты, плазматесмы, наноканалы, нейротрансмиттеры.

В конце 1830-х гг. М. Шлейден и Ф. Шванн, обобщив наблюдения микроскопистов XVIII и начала XIX вв., сделали вывод о клеточном строении растений и животных. Через 30 лет Рудольф Вирхов (1859) значительно развил это фундаментальное представление. В его книге и в последующих трудах многих исследователей сложились основные положения клеточной теории: клетка образуется только от клетки; клетка – единственная основа структуры и функций организма; организм является суммой клеток. В течение первой половины XX в. клеточная теория стала восприниматься как аксиома биологии. Не было отмечено случаев, когда клетка не произошла бы от предшествующей клетки. Организм растений и животных образуется из одной клетки – зиготы. В основе гистогенеза лежит дифференцировка индивидуальных клеток. Некоторые дифференцированные клетки способны делиться; при этом они отделяются от окружения, проявляя себя как индивидуальности. Клетки можно выделить, и они какое-то время живут и делятся в питательной среде. В некоторых условиях целое растение может образоваться из одной соматической клетки.

Таким образом, в отношении воспроизводимости клеток в ряду поколений клеточная теория все более подтверждается. Сомнения возникли относительно двух других догм клеточной тео-

рии: о клетке как единице структуры и функций организма и об организме как простой сумме клеток. Основанием послужили современные данные о прямых межклеточных взаимодействиях. Обнаружены структурные связи между клетками растений. В пласте животных клеток нашли постоянные контакты, проницаемые для ионов и мелких молекул, переходящих из клетки в клетку. Современные морфологические и физиологические исследования представляют организм не как сумму клеток, а как комплекс надклеточных ансамблей, связанных внутри себя, а у животных регулирующихся и центральными нервными сигналами. Появились призывы к пересмотру клеточной теории (Baluška et al., 2006). Не разделяя такое крайнее представление, отмечу фактический материал, действительно уточняющий и развивающий клеточную теорию.

У примитивных многоклеточных – вольвоксовых – описаны цитоплазматические мостики между клетками (см. обзор: Hoops et al., 2006). Мостики содержат сократимые белки. Система мостиков определяет форму вольвокса. Сокращаясь, мостики способствуют транспорту пищевых веществ и даже некоторых структур из клетки в клетку. Обсуждается аналогия между цитоплазматическими мостиками вольвоксовых и плазматесмами растений (Heinlein, Epel, 2004). У

другого примитивного многоклеточного – трихоплакса, состоящего всего из трех слоев клеток, срединные “фибрилярные” клетки образуют синцитий, связанный выростами с клетками дорсального и вентрального эпителия, причем актин функционирует как существенный формообразующий компонент срединных клеток (Серавин, Гудков, 2005).

Данные о структуре трихоплакса и вольвокса не отрицают основы клеточной теории, лишь обосновывая один из возможных способов регуляции функций путем прямых межклеточных связей.

Яркий пример межклеточных связей – плазмодесмы, соединяющие клетки растений в структурное и функциональное сообщество (Гамалей, 1997; Wu et al., 2003; Heinlein, Epel, 2004; Cilia, Jackson, 2004; Gillespie, Oparka, 2005; Kim et al., 2005). Через плазмодесмы из клетки в клетку могут переходить как ионы и небольшие молекулы, так и белки, включая некоторые киназы, осуществляется межклеточный транспорт транскрипционных факторов, а также рибонуклеиновых кислот, включая мРНК. По плазмодесмам распространяются вирусы. Плазмодесмы содержат актин и миозин, облегчающие перенос веществ между клетками. Проницаемость плазмодесм специфична: свободно диффундировать не могут определенные молекулы, например ауксин, размеры которых меньше других свободно проходящих молекул; активный транспорт требуется и для некоторых ионов, например для кальция (Samaj et al., 2000, 2006; Alfonso et al., 2006). Обсуждаются некоторые черты структурного и функционального сходства между плазмодесмами и ядерными порами, особенно в связи с избирательностью их транспортной функции (Lee et al., 2000; Samaj et al., 2006). Определены сходные гомеодоменные белки, участвующие во внутриклеточном транспорте как в плазмодесмах, так и в ядерных порах (Tassetto et al., 2005). Как и в плазмодесмах, транспорту веществ через ядерные поры могут способствовать сократимые белки, обеспечивающие связь поровых комплексов с прилежащими структурами цитоплазмы (Schindler, Jiang, 1986; Kiseleva et al., 2004; Minakhina et al., 2005).

Организация растений из ансамблей соединенных клеток рассмотрена в фундаментальной работе Гамалея (1997), обобщившего свои наблюдения и литературные данные о межклеточной транспортной системе растений. Лишь внешне ткани растения выглядят образованными отдельными клетками. Плазмодесмы, эндоплазматическая транспортная сеть объединяют клетки внутри крупных доменов и превращают их в “надклеточное”, по Гамалею, образование. Через несколько лет понятие “надклеточности (суперклеточности)” для растений было сформулировано вновь (Baluška et al., 2004). Представления о растениях как об огромных синцитиях с единой транспортной системой и общим цитоскеле-

том развиваются и в работах последних лет (Lucas, 2004; Samaj et al., 2006).

Задолго до современных исследований каналов у примитивных многоклеточных и плазмодесм растений Айзенштадт (1964) выявила структурные связи между ооцитами и питающими клетками гонады улитковой пиявки. Вывод этой работы: гонада улитковой пиявки представляет собой синцитий – систему клеток, объединенных общим цитоплазматическим стержнем. Связи между ооцитами и питающими клетками были найдены также у гидры и в гонадах некоторых других животных (см. обзоры: Айзенштадт, 1977, 1984). Позже межклеточные взаимодействия в гонаде сравнили со связями клеток у вольвоксовых и растений (Mahagan-Miklos, Cooley, 1994).

Объединение растительных клеток в некий функциональный комплекс, так же как и редкие наблюдения синцитиев из животных клеток, утверждает лишь исходное *клеточное* их происхождение. Для растения это лишь особенности физиологии, для гонады – способ дифференцировки, обеспечение наиболее эффективного роста ооцита.

Наряду с примерами синцитиев и симпластов доводами против традиционной клеточной теории считают и наблюдения многоядерных клеток. Двухъядерные и многоядерные полиплоидные клетки обнаружены во многих тканях (см. обзор: Brodsky, Uryvaeva, 1985). Так, миокард изученных млекопитающих, включая и человека, образован полиплоидными клетками, в основном двух- и четырехъядерными. Паренхима печени некоторых животных также является сообществом двухъядерных полиплоидных клеток. В таких сообществах полиплоидные клетки выделяются своими размерами и, соответственно, поверхностью контактов с соседними клетками, а также активностью. Противоречия с клеточной теорией, однако, нет. Многоядерные клетки образуются из диплоидных одноядерных в результате незавершенного митоза.

Отмечают еще одну форму усложнения клеточной структуры. В культурах животных клеток могут образоваться межклеточные каналы в виде трубок диаметром 50–200 нм и длиной до 300 мкм – так называемые наноканалы, или цитонемы (см. обзор: Gerdes, Rustom, 2006). Их нашли, например, между клетками культур феохромацитомы, в первичных культурах кардиомиоцитов крысы и между некоторыми другими изолированными клетками. Между макрофагами *in vitro* наноканалы растут со скоростью около 2 мкм/с. Между клетками феохромацитомы сеть каналов образуется примерно через 2 ч после прикрепления клеток к стеклу. Так же быстро подобная сеть образуется в культуре между иммунными клетками (Watkins, Salter, 2005). В наноканалах обнаружен актин, а внутри них наблюдали лизосомы и митохондрии (Rustom et al., 2004). Обсуждается модель перемещения веществ и органелл

из клетки в клетку за счет изменений состояния актина. К этой серии исследований относится интересная работа Галкиной и соавторов (Galkina et al., 2006). С помощью сканирующего электронного микроскопа авторы наблюдали длинные тонкие нити – цитонемы – между изолированными клетками крови человека, распластанными на фибронектиновом субстрате. Такие нити видели между нейтрофилами, между ними и тромбоцитами или эритроцитами, между макрофагами. Связи между изолированными нейтрофилами и тромбоцитами, а также между иммунными клетками наблюдали и в других работах (Schmidtke, Diamond, 2000; Olfert, Davis, 2004). В цитонемах, или наноканалах, определена одна из форм актина. Предполагается, что наноканалы способствуют транспорту крупных молекул или даже органелл из клетки в клетку, т.е. могут выполнять функцию плазматесм.

Основной вопрос: является ли феномен наноканалов (цитонем) исключительным для жизни клеток в культуре или подобный синцитий может хотя бы иногда образовываться и *in situ*? Относительно нормальных тканей ответ, скорее всего, отрицательный. Особенно трудно представить наноканалы между клетками в токе крови. В условиях патологии необычные соединения клеток не исключены. Показано, что добавление в среду с культурами окислителя H_2O_2 , образующегося в тканях в условиях патологии, стимулирует образование наноканалов (Zhu et al., 2005). При действии перекиси водорода изменяются свойства плазматической мембраны и стимулируется полимеризация актина. Однако независимо от происхождения наноканалов и самого реального их существования в нормальных тканях *in situ* потенция к объединению животных клеток интересна сама по себе.

В отличие от, скорее всего, умозрительной возможности образования длинных межклеточных каналов между клетками *in situ* известно по меньшей мере три реальных пути прямых связей между животными клетками: контакты между мембранами, через специфические рецепторы поверхности и через межклеточную среду. В клеточном слое (эпителий, сердечная мышца, эндотелий), как известно, обнаружили постоянные контакты (Ченцов, 2004), объединяющие клетки, которые внешне разделены мембранами, в единое целое. Особенно интересны два типа соединений – сцепляющие и щелевые. В сцепляющих контактах (к ним относят и десмосомы) плазматические мембраны соседних клеток соединены гликопротеидами. С двух сторон к контакту подходят элементы цитоскелета. Цитоскелет не переходит из клетки в клетку, но в соседних клетках формируется направленная контактами единая сеть волокон. Основная, хотя и неполная, аналогия с растениями – прямые функциональные контакты между животными клетками. Их осуществляют щелевые соединения. Специальные белки двух соседних клеток – коннексины – образуют канал шириной

около 2 нм, проницаемый для ионов, среди которых особо нужно отметить ионы кальция (Авдонин, Ткачук, 1994), и небольших молекул (аминокислот и их производных), а также для инозитолтрифосфата, нулеотидов, включая цАМФ, и сахаров. В зоне целевого соединения может быть несколько тысяч таких каналов. Белки и РНК через них не идут (сходства с плазматесмами нет), но регуляция состояния клеток в пласте животных клеток за счет прямых межклеточных взаимодействий не менее совершенна, чем у растений. В этом смысле такой пласт представляет собой если не морфологический, как у растений, то функциональный синцитий – надклеточный комплекс. Взаимодействуют друг с другом и клетки соединительной ткани, объединенные общей межклеточной средой, которую сами создают. В классических исследованиях гистологов 1930-х гг. и в современных работах хорошо показаны взаимодействия соединительной ткани и эпителия.

Как показали работы последних лет, связь клеток через межклеточную среду не менее эффективна, чем при прямых клеточных контактах, хотя требует некоторого времени для кондиционирования клеточного окружения сигнальными факторами. Так, в разреженных культурах гепатоцитов не определяется суммарный ритм синтеза белка. Добавление в среду с такими клетками ганглиозидов или трансмиттеров позволяет обнаружить ритм уже через несколько минут. К тому же эффекту приводит кондиционирование среды с накоплением в ней собственных ганглиозидов (Brodsky et al., 2000).

Еще один путь постоянных прямых связей между клетками – рецепторный, благодаря которому клетки воспринимают из межклеточной среды гормоны и трансмиттеры, а также активные факторы, выделяемые самими эффекторными клетками. Возможно и непосредственное встраивание в мембрану секрета окружающих клеток. Например, ганглиозиды, выделяемые клетками в среду, включаются в мембраны других клеток, являясь рецепторами для некоторых токсинов и существенно влияя на состояние многих рецепторов, например воспринимающих факторы роста или инсулин (Накомори, 1990; Tettamanti, Riboni, 1994).

Исследования механизмов прямых межклеточных взаимодействий стали возможными с обоснованием адекватной модели, появившейся после выявления окологасовых ритмов в клеточных культурах (Brodsky, 1975). Ритм в культуре – показатель прямых межклеточных взаимодействий, маркер самосинхронизации клеточной популяции или в смешанных культурах – согласованного поведения разнородных клеток. Могли быть выявлены конкретные факторы синхронизации – от начального сигнала до сдвига фаз в отдельных клетках. Работы начались примерно через 20 лет после обоснования модели и продолжа-

ются вплоть до настоящего времени в основном в трех лабораториях. Действуя агонистами сигнальных молекул на несинхронные культуры или же антагонистами сигнальных молекул в синхронных культурах, можно исследовать цепь самосинхронизации околочасовых ритмов в различных клетках.

Выявлен следующий механизм прямых межклеточных связей, приводящий к организации околочасового ритма синтеза белка в гепатоцитах *in vitro*: внешний сигнал → изменения концентрации цитоплазматического кальция → активация протеинкиназ → фосфорилирование белков → сдвиг фаз ритма в клетках → суммарный популяционный ритм синтеза белка. Все этапы, включая и сдвиг фаз, обоснованы с помощью прямых экспериментов (Бродский и др., 2006; Звездина и др., 2008; Brodsky et al., 2000). Обнаружен ряд сигнальных факторов – агонистов кальция, превращающих клетки с беспорядочными колебаниями интенсивности синтеза белка в упорядоченную популяцию с выраженным ритмом. Из синтезирующихся в клетках и передающихся от клетки к клетке – это ганглиозиды (в клетке они могут влиять и на цАМФ, который, как и кальций, стимулирует активность протеинкиназ). Такие синхронизаторы ритма синтеза белка как норадrenalин, серотонин и мелатонин, как предполагают, воспринимаются клетками в организме из межклеточной среды, из плазмы крови. Существенно, что организация ритма синтеза белка свойственна не только клеточным культурам, но также и клеткам *in situ*: в денервированной печени крысы наблюдали такой же ритм синтеза белка, как и в нормальной печени (Бродский и др., 1995). Следовательно, и в органе ритм может поддерживаться за счет прямых межклеточных взаимодействий.

В другой серии работ при изучении двух линий трансформированных клеток показано, что фосфорилирование белков организует околочасовой ритм активности ряда ферментов и массы белков (Ferreira et al., 1996; Hammond et al., 1998; Calvert-Evers, 2002). Сигнальными факторами в этих исследованиях служили инсулин или ретиноевая кислота. Кальций и эффекты его ингибиторов не изучали. О фосфорилировании белков судили по метке ³²P. Среди реагирующих на сигнал ферментов обнаружены и протеинкиназы. В серии работ на почвенных амebaх и дрожжах определены факторы организации клеточных популяций в становлении околочасовых ритмов дыхания, концентрации НАДФ и глутатиона (Lloyd, Murray, 2005; Lloyd, 2005, 2006). В этом случае среди сигнальных молекул были факторы, обратимо влияющие на ключевые ферменты цикла Кребса. И в трансформированных клетках, и у дрожжей, так же как в гепатоцитах, сигнал смещал фазу околочасового ритма, т.е. мог быть реальным органи-

затором клеточного сообщества. Исследования прямых межклеточных взаимодействий уточнили клеточную теорию. На разных объектах отмечена согласованная работа клеточных ансамблей, а не единичных клеток. Три цикла исследований метаболизма разных клеток (см обзор: Brodsky, Lloyd, 2008) показали, что реальной единицей структуры и функций организма являются не индивидуальные клетки, а их сообщества, клеточные ансамбли.

Не менее четко вывод о клеточных ансамблях был сделан ранее при цитологическом анализе организации функций органов млекопитающих. Основным было представление о структурно-функциональных единицах органа, сформулированное в лекциях Г.К. Хрущова в конце 1950-х гг. Один из выводов статьи, развивающей это представление, заключается в том, что “...ни единичная клетка, ни механическая сумма клеток в органе не могут представлять собой структурно-функциональной единицы...” (Хрущов, Бродский, 1961. С. 186). Данные о структурно-функциональных единицах исходили из описаний повторяемости частей в органах высших животных и имеющихся в то время данных о функциях отдельных частей органа. Такие части в своей совокупности образуют полимерный орган. Например, это дольки печени, нефроны почки, ворсинки кишечника, ацинусы легкого, фолликулы щитовидной железы. Новым было определение сообщества клеток как элементарной структурной и функциональной единицы органа. Каждая единица, образованная разнородными взаимодействующими клетками, выполняет все функции органа. Так, десятки функций печени выполняются в каждой дольке не только гепатоцитами, но также купферовскими клетками, клетками соединительной ткани и крови, эндотелия сосудов, взаимодействующими между собой и воспринимающими внешние нервные и гормональные сигналы. Существенный компонент дольки – характерная васкуляризация. Каждая долька – микроорган. Уже тогда было известно, что гепатоциты, потенциально способные выполнять самые разные функции, специализированы в разных частях дольки к преимущественному выполнению многих функций – синтезу белков плазмы крови или же в основном к детоксикации, производству желчи, накоплению гликогена и т.д. В работах последних лет (см. обзор: Урываева, 2009) приводятся данные об источниках и механизмах самовосстановления дольки. Все дифференцированные гепатоциты способны входить в митотический цикл, воспроизводя свою клеточную линию. При тяжелых повреждениях печени восстановление поддерживает и плюрипотентный стволовой резерв, локализованный в той же дольке. Такой же структурно-функциональной самоподдерживающейся единицей является ворсинка кишечни-

ка с криптой или нефрон почки, а также конечная ветвь бронхиолы с альвеолами. Полимерны и железы желудка, фолликулы щитовидной железы. Базируясь на работе Бызова (1956), уже в начале 1960-х гг. можно было представить структурно-функциональную единицу сетчатки как рецептивное поле ганглиозной клетки, расширяющееся, как конус, к фоторецепторам. Эти работы предварили современные данные о колонках нейронов, ансамблях нейронов и глии.

В нашей статье 1961 г. отмечались преимущества микроанатомической полимерности в оптимизации функций органа вследствие варьирующей активности единиц и возможности изменения числа активных единиц. Обсуждалась и надежность полимерной системы в возможности замены поврежденных структурно-функциональных единиц сохранившимися. Эти обобщения были надолго забыты и затем повторены при использовании биологами и медиками фрактальной теории форм природы.

Важнейшее свойство фракталов – делимость целого (гор, берегов морей, облаков и т.д., а также ряда процессов, например, биоритмов) на части, варьирующие по масштабу – размерному или временному – и внешне хаотически чередующиеся, но подобные друг другу – “самоподобные” (Mandelbrot, 1983). У Мандельброта приведены и биологические примеры фрактальных структур – ветви дерева, сеть бронхов в легком. В работах 1990-х гг. медико-биологического профиля авторы вспомнили, что многие органы млекопитающих образованы повторяющимися единицами и математически доказали самоподобие таких единиц при значительной их вариабельности и кажущейся хаотичности. К известным примерам структурно-функциональных единиц (дольки печени, нефроны и др.) были добавлены концевые разветвления кровеносной системы (Ярыгин и др., 2001; Bassingthwaigthe et al., 1997; Cross, 1997) и компоненты нервной системы (Salvadori, Biella, 1997). Во многих работах развиваются представления о колонках или ансамблях взаимодействующих нейронов. На примере эпидермиса кожи Терских с соавторами (2003) развили представление о структурно-пролиферативных или дифференцировочных единицах как о клеточных сообществах в полимерном органе.

Представление о структурно-функциональных единицах не отрицает, что всякая функция любого органа выполняется клетками; утверждается лишь то, что реальная работающая единица – не индивидуальные клетки, а их сообщества. Клетки можно выделить из организма, и в культуре они могут жить и размножаться. Но специфические органые функции в разобренных клетках сохраняются недолго, причем ранее всего теряется мультифунк-

циональность, присущая практически каждому органу млекопитающих.

Частный случай надежности полимерной системы – отмеченная выше клеточная полиплоидия. Умножение числа геномов в клетке повышает ее устойчивость к повреждениям (Струнников и др., 1982) и, следовательно, увеличивает надежность структурно-функциональных единиц, содержащих полиплоидные клетки (например, миокарда).

При исследовании фракталов в биологии вновь отметили надежность системы, состоящей из множества подобных единиц. Сама вариабельность обсуждалась в понятиях надежности. Особенно ярко это проявилось в анализе околочасовых биоритмов. Около 50 лет назад (Хрущов, Бродский, 1961) дано первое описание околочасовой кинетики на примере колебаний массы белков. Впоследствии околочасовые ритмы найдены практически во всех изученных клетках – от бактерий до различных клеток млекопитающих *in situ* и *in vitro*, неделящихся и готовящихся к митозу (см. обзор: Brodsky, 2006). Они определены в кинетике синтеза белка, активности различных ферментов (изучено около 20) и их изозимов, концентрации АТФ и цАМФ, в дыхании клеток, рН цитоплазмы и др. В физиологических исследованиях околочасовые ритмы найдены для ряда органных и организменных функций. Так, в пищеварительной системе с периодами около часа выделяется слюна, синтезируются белки слюнных желез, печени и поджелудочной железы, сокращаются мышцы желудка и кишечника, причем “голодные” ритмы выражены отчетливее, чем у сытых особей. В секундном ритме сердечных сокращений (пульса) с помощью интегрирования или анализа Фурье определили выраженную околочасовую составляющую. То же известно для дыхания, а также для активности нервной системы млекопитающих, включая человека. Такие ритмы найдены и в поведении животных и человека. В сыворотке крови найдены околочасовые ритмы концентраций кортизола, пролактина, фолликулостимулирующего и адренкортикотропного гормонов. Выявлены околочасовые и минутные ритмы секреции прогестерона, гормона роста, лютеинизирующего гормона, паратгормона и инсулина (о секреции гормонов см. обзор: Veldhuis, 2008).

Одно из основных свойств околочасовых ритмов (и их отличий, например, от суточных) – чрезвычайная вариабельность периодов: от 20 мин до 2 ч при хаотическом чередовании. Математически было показано, что это типичная фрактальная кинетика, а в параллельных физиологических работах вновь пришли к выводу о преимуществах вариабельности перед стабильностью из-за возможности выбора оптимальной частоты изменений физиологического показателя (Barnsley et al., 1987; Pool, 1989; Fractals ..., 1994; Elbert et al., 1994; Lloyd A., Lloyd D., 1993, 1995). Особенно подроб-

но исследована кинетика частоты пульса, т.е. сокращений сердца (Goldberger, West, 1987; Skinner et al., 1990; Kaplan et al., 1991; Buldyrev et al., 1994). Возможности выбора оптимума из многих вариантов частот пульса придает особое значение. Многочастотная кинетика, как показали клинические данные, является показателем здоровья. Сглаживание вариабельности колебаний определяется как признак “динамической болезни”, плохой прогноз в состоянии сердца. То же отмечено и для неврологических болезней (Elbert et al., 1994). Выбор оптимального ритма из набора окологосударственных колебаний рассматривается как форма клеточных и органных адаптаций (Бродский, 1998; Харазова, 1999). Общий итог современных исследований динамики биологических процессов – предложение уточнить понятие “гомеостаз”, считая более точным определение “гомеодинамика” как основу стабильности и адаптивности клеточных систем (см. обзор: Brodsky, Lloyd, 2008). Вновь отмечу, что ритмическая динамика как фундаментальная основа органных функций характеризует согласованную работу клеточных ансамблей.

Противоречия с основами клеточной теории нет: в органогенезе ансамбли образуются из индивидуальных клеток. Однако после своего образования именно сообщество клеток осуществляет как специфическую функцию, так и координированный метаболизм.

Межклеточные связи влияют на свойства клеток и их судьбу в организме. Изменения межклеточных взаимодействий в меристеме – фактор образования стволового резерва в корне или побеге (Иванов, 2007). В условиях осмотического или иного стресса дифференцированные клетки растений разобщаются и превращаются в так называемые эмбриогенные тотипотентные клетки, каждая из которых может дать целое растение (Verdeil et al., 2007).

Известно, что выход клеток из пласта, т.е. изменение межклеточных связей, – один из первых этапов трансдифференцировки пигментного эпителия в сетчатку у тритона и лягушки (Григорян, Миташов, 1979; Lopashov, Sologub, 1972; Stroeveva, Mitashov, 1983). Изменения пигментных клеток включают депигментацию, торможение синтеза меланина, затем пролиферацию и новую дифференцировку. Обязательное событие трансдифференцировки – влияние на изменяющийся эпителий клеток сосудистой оболочки, продуцирующих фактор роста фибробластов (FGF2). Получены первые данные о генах, участвующих в регуляции регенераторных потенциалов тканей глаза (Миташов, 2007).

Конечный этап трансдифференцировки приводит к образованию сетчатки и полному восстановлению связей в новом пигментном эпителии. Стимуляция трансдифференцировки предполагает жизнеспособность изолированных клеток. В

других эпителиях при нарушении связей между клетками включается программа клеточной гибели. Протеинкиназа С, которая, согласно нашим данным (Бродский и др., 2006), является ключевым фактором организации ритма синтеза белка, также включена и в сигнальный путь апоптоза (Harper et al., 2003; D’Azzo et al., 2006). Ингибирование протеинкиназ стимулирует механизм апоптоза; эффект блокируется активатором протеинкиназ – форболовым эфиром (Sanchez et al., 1992). Недавно проведено детальное исследование этого явления (Волкова и др., 2005). Ганглиозиды, которые, по нашим данным, являются эндогенными сигнальными факторами самосинхронизации клеток, в других условиях могут быть стимуляторами клеточной гибели (Bektas, Spiegel, 2004; Segui et al., 2006). К апоптозу приводит само нарушение контактов между эпителиальными клетками и базальной мембраной; активация и предотвращение апоптоза контролируются в этом случае ключевым белком клеточной адгезии Е-кадгерином (Fouquet et al., 2004). Возможно, именно разрыв межклеточных связей и отделение от ворсинки приводят к гибели эпителиальных клеток, проживших всего несколько дней.

Нарушения прямых межклеточных взаимодействий – одно из следствий старения. Ритм синтеза белка в культурах гепатоцитов старых крыс отличался от такового у молодых низкой амплитудой колебаний – количественным показателем межклеточных взаимодействий (Бродский и др., 2005). Если колебания в отдельных клетках полностью несинхронны, их сложение на графике дает прямую. Чем выше синхронность индивидуальных колебаний, тем значительнее амплитуда суммарного популяционного ритма. В культуре гепатоцитов старых крыс амплитуда ритма синтеза белка была в среднем вдвое ниже, чем в культурах клеток молодых крыс. Добавление в среду с клетками старых крыс сигнальных факторов организации ритма – ганглиозидов или фенилэфрина (аналога норадrenalина) – повышало амплитуду ритма: он становился как у молодых животных. Культуры исследовали и в бессывороточной среде. Добавление к культурам сыворотки крови старой крысы не изменяло кинетику, тогда как сыворотка молодой крысы увеличивала амплитуду колебаний в клетках старой крысы до уровня молодых. К тому же эффекту приводило обогащение сыворотки крови старой крысы ганглиозидами. Следовательно, судя по экспрессии межклеточных взаимодействий, при старении изменяются свойства не только клеток, но и межклеточной среды.

Основной вывод Рудольфа Вирхова – клетка от клетки – все более подтверждается. Клетка образуется только от предшествующей клетки, воспроизводя предшественника и дифференцируясь в потомках. В митозе клетка выходит из структурной и функциональной связи с окружением,

проявляя себя в этом (и только в этом) случае как индивидуальность. Даже у растений, клетки которых связаны единой транспортной системой и общим цитоскелетом, образуя синцитий, в особых стрессовых условиях выделяются некоторые индивидуальные клетки. Теряя плазматическую мембрану, т.е. межклеточные связи, одна такая клетка может дать целое растение. Таким образом, традиционная клеточная теория верна в своей основе – в выводе о воспроизводимости клетки. Вместе с тем представления о клетке как о единице структуры и функции организма и об организме как о сумме клеток представляются, по меньшей мере, упрощением.

Растения, как многократно отмечалось в этом обзоре, видятся в современных работах как надклеточные образования. Единицей структуры и функции органов животных также являются не индивидуальные клетки, а их сообщества, ансамбли, структурно-функциональные единицы. Наряду с нервной и гормональной регуляцией таких структурно-функциональных единиц их клетки взаимодействуют друг с другом, регулируя состояние ансамбля, обмениваясь ионами и сигнальными молекулами. Межклеточные взаимодействия – одна из основ реализации тканевых функций. В организме нет полностью индивидуальных клеток, не связанных со своим окружением. Даже свободно плавающие в русле сосудов эритроциты функционируют в тесном взаимодействии с эндотелием. Лейкоциты, выйдя из сосудов в ткани, составляют важный компонент тканевых комплексов. Сообщества клеток – структурно-функциональные единицы органов высших животных – не только форма существования клеток, но и эффективный способ регуляции работы органа и фактор адаптации и восстановления активности после повреждения.

Тенденция к объединению клеток и согласованной их активности свойственна уже прокариотам; в микробиологической литературе это явление удачно названо “социальным поведением” (см. обзор: Олескин, 2001). Координированное “социальное поведение”, приводящее к временному объединению амёб и жгутиковых, отмечено и в протистологии (см. обзор: Серавин, Гудков, 2003). Сообщество взаимодействующих одноклеточных – полезная адаптация, облегчающая использование пищевых ресурсов, повышающая устойчивость к изменениям среды (Michod, Roze, 2001; Waggoner, 2001; Bonner, 2003). Возможно, синцитиальное строение примитивных многоклеточных – некоторых видов вольвоксовых и трихоплакса (см. выше) – след временных объединений в синцитий индивидуальных одноклеточных.

“Социальное поведение” сохранилось в клеточных популяциях млекопитающих; оно проявляется в прямых межклеточных взаимодействиях, допол-

няющих нервные и гормональные регуляции (см. обзор: Brodsky, 2006). Это направление исследований, как и изучение надклеточных ансамблей, не отрицает клеточную теорию, а дополняет ее и развивает. В основе образования надклеточных структур любой сложности всегда лежит клетка.

Работы последних лет восстанавливают значимость гистологии – науки о межклеточных взаимодействиях в ткани и между тканями. Гистология уже представила первые данные о механизмах организации и функционирования клеточных сообществ. Существенно важно развить эти данные с привлечением различных объектов и особенно с наблюдением поведения клеток *in situ*. Важно также продолжить изучение сигнальных факторов самоорганизации клеток и ключевых внутриклеточных процессов самоорганизации клеточных комплексов.

Одним из крупных результатов исследований сигнальных систем является представление о не-нервных функциях нейротрансмиттеров как о факторах межклеточных взаимодействий. Широкое распространение транснамиттеров и многообразие их функций предвидел Х.С. Коштоянц (Коштоянц, 1963; Сахаров, 1986). Эта фундаментальная концепция была подтверждена и развита во многих исследованиях. Бузников показал значимость биогенных аминов в организации первых делений дробления; одна из первых его работ была опубликована уже в начале 1960-х гг., а затем вышли и книги (Бузников 1967, 1987; Buznikov et al., 1964). Показано, что серотонин является одним из факторов дифференцировки в раннем развитии морского ежа (Шмуклер, Григорьев, 1984). Он влияет также на моторику эмбрионов голожаберных моллюсков (Бузников, Манухин, 1960). Манухин и Бойко (2008) обнаружили холино- и серотониновые рецепторы в амнионе куриного эмбриона. Активация этих рецепторов вызывает ритмические сокращения амниона, что необходимо для нормального развития эмбриона. Принципиально важные данные о влиянии нейротрансмиттеров на дифференцировку нейронов позвоночных получил Угрюмов (Ugrumov, 2002; Pronina et al., 2003a,b; Mirochnik et al., 2005). Воронежская с соавторами показали, что транснамиттеры влияют на темп развития личинок некоторых беспозвоночных (Voronezhskaya et al., 2004).

Роль транснамиттеров не исчерпывается их влиянием на развитие. Сахаров развил представление об интегративной функции транснамиттеров в поведении некоторых беспозвоночных животных (Сахаров, 1990; Sakharov, 1991). В клетках млекопитающих биогенные амины организуют ритм синтеза белка и другие метаболические окологеновые ритмы (Brodsky, 2006). У многих клеток, например гепатоцитов, есть рецепторы нейротранснамиттеров, и такие клетки реагируют на транснамиттеры изменениями поведения.

У бактерий биогенные амины влияют на поведение клеток, например на образование колоний (см. выше). Через миллионы лет с появлением эукариот, формированием многоклеточности и образованием нервной системы биогенные амины стали нейротрансмиттерами, но сохранили исходную свою функцию организаторов метаболизма и поведения клеток даже у млекопитающих. Появление трансммиттеров и других сигнальных организующих систем может быть фактором становления и эволюции многоклеточности (Бродский, 2009; Brodsky, Lloyd, 2008).

Исследования сигнальных факторов раскрывают механизмы межклеточных взаимодействий, развивая клеточную теорию. Это направление конкретизирует представления о роли микроокружения на развитие и функции клеток – на морфогенез, дифференцировку и старение. Показано, что сообщества клеток организуются уже в эмбриогенезе. Значимость межклеточных взаимодействий для оогенеза и раннего развития отмечена выше. Само положение клеток в зародыше может способствовать реализации генетической программы их развития и направленному движению клеток (Белоусов и др., 2007; Barlow, Carr, 1984; Belousov et al., 2006; Belousov, Grabovsky, 2006, 2007). Понятие “позиционный контроль” морфогенеза не утратило значения. Стимуляция и ход дифференцировки также зависят от микроокружения стволовых клеток, что особенно ярко обосновано исследованиями кроветворной ткани. Именно исследования межклеточных взаимодействий дополняют клеточную теорию, не ставя под сомнение ее основы и лишь развивая давние обобщения Рудольфа Вирхова.

Итак, представления о кризисе клеточной теории несостоятельны. Клетка – элементарная единица жизни, основа развития и функций организма. Но клеточная теория может быть дополнена. Организм не является простой суммой клеток. Многоядерность клеток в некоторых тканях, синцитиальная структура, структурно-функциональные единицы органов – приспособления, необходимые для оптимального выполнения функций многоклеточного организма. В основе работы и восстановления сложных дефинитивных структур, как и их гистогенеза, и у растений, и у животных лежат взаимодействия определенных клеток.

Благодарю Российский фонд фундаментальных исследований за постоянную поддержку работ лаборатории, результаты которых позволили задуматься над некоторыми общими теоретическими положениями цитологии и биологии развития, одно из которых – клеточная теория.

Очень признателен И.Ю. Баклушинской, Ю.Ф. Богданову, Н.Д. Звездиной, В.Б. Иванову, Д.А. Сахарову, В.В. Терских, М.В. Угрюмову,

Ю.С. Ченцову за серьезные замечания к материалу статьи и соответствующего доклада на семинаре Института биологии развития РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Авдонин П.В., Ткачук В.А.* Рецепторы и внутриклеточный кальций. М.: Наука, 1994.
- Айзенштадт Т.Б.* Морфология гонады улитковой пиявки по данным световой и электронной микроскопии // Цитология. 1964. Т. 6. С. 19–24.
- Айзенштадт Т.Б.* Рост ооцитов и вителлогенез // Современные проблемы оогенеза / Под ред. Детлаф Т.А. М.: Наука, 1977. С. 5–50.
- Айзенштадт Т.Б.* Цитология оогенеза. М.: Наука. 1984.
- Белоусов Л.В., Корвин-Павловская Е.Г., Лучинская Н.Н., Корникова Е.С.* Роль коллективных клеточных движений и механогеометрических условий в разветке осевых зачатков у зародышей шпорцевой лягушки // Онтогенез. 2007. Т. 38. № 3. С. 192–204.
- Бродский В.Я.* О природе окологасовых (ультрадианных) клеточных ритмов. Сходство с фракталами // Изв. АН. Сер. биол. 1998. № 3. С. 316–329.
- Бродский В.Я.* Прямые межклеточные взаимодействия и социальное поведение клеток млекопитающих, протистов и бактерий. Возможные причины многоклеточности // Онтогенез. 2009. Т. 40. № 2. С. 97–111.
- Бродский В.Я., Дубовая Т.К., Нечаева Н.В. и др.* Ритм синтеза белка в денервированной печени // Там же. 1995. Т. 26. № 2. С. 133–137.
- Бродский В.Я., Нечаева Н.В., Звезда Н.Д. и др.* Возрастные особенности ритма синтеза белка в гепатоцитах. Влияние межклеточной среды // Там же. 2005. Т. 36. № 1. С. 9–17.
- Бродский В.Я., Звезда 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., Манухин Б.Н.* Влияние серотонина на эмбриональную моторику голожаберных моллюсков // Журн. общ. биологии. 1960. Т. 21. № 5. С. 347–352.
- Бызов А.Л.* Динамика лабильности сетчатки и ее функциональных элементов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.: ИМЖ АН СССР, 1956.
- Волкова Т.О., Мальшева И.Е., Немова Н.Н.* Форбол-12-мириглат-13-ацетат ингибирует апоптоз в эритролейкемических клетках K562, индуцированный рядом нуклеозидов // Онтогенез. 2005. Т. 36. № 1. С. 18–25.
- Гамалей Ю.В.* Надклеточная организация растений // Физиология растений. 1997. Т. 44. С. 819–846.
- Звезда Н.Д., Мальченко Л.А., Фатеева В.И., Бродский В.Я.* Сигнальные факторы самоорганизации ритма синтеза белка в культурах гепатоцитов – ганглиозии-

- ды и катехоламины – функционируют независимо друг от друга // *Онтогенез*. 2008. Т. 39. № 3. С. 198–207.
- Иванов В.Б. Стволовые клетки в корне и проблема стволовых клеток у растений // Там же. 2007. Т. 38. № 6. С. 406–419.
- Митаиов В.И. Динамика синтеза ДНК в клетках пигментного эпителия взрослых тритонов при восстановлении глаза после перерезки зрительного нерва и кровеносных сосудов // *Цитология*. 1970. Т. 12. С. 1521–1529.
- Митаиов В.И. Радиоавтографическое исследование синтеза меланина в клетках пигментного эпителия сетчатки тритонов // *Онтогенез*. 1980. Т. 11. № 4. С. 246–250.
- Митаиов В.И. Экспрессия регуляторных тканеспецифических генов, контролирующих регенерационные потенции тканей глаза позвоночных // Там же. 2007. Т. 38. № 4. С. 244–253.
- Олескин А.В. Биополитика. М.: МГУ, 2001.
- Сахаров Д.А. Множественность нейротрансмиттеров: функциональное значение // *Журн. эволюц. биохимии и физиологии*. 1990. Т. 26. С. 733–740.
- 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.И., Гудков А.В. *Trichoplax adhaerens* – одно из самых примитивных многоклеточных животных. СПб.: Изд-во госун-та, 2005.
- Струнников В.А., Урываева И.В., Бродский В.Я. Двухмутацционная гипотеза канцерогенеза и защитное значение полиплоидии соматических клеток // *Докл. АН СССР*. 1982. Т. 264. С. 1246–1249.
- Терских В.В., Васильев А.В., Воротеляк Е.А. Структурные и функциональные единицы эпидермиса // *Изв. АН. Сер. биол.* 2003. № 6. С. 645–649.
- Урываева И.В. Стволовые клетки в регенерации печени // *Биология стволовых клеток и клеточные технологии* / Под ред. Пальцева М.А. М.: Медицина, 2009. С. 218–260.
- Харазова А.Д. Цитологические основы адаптации морских моллюсков к изменениям солёности: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. СПб.: СПбГУ, 1999.
- Хрущов Г.К., Бродский В.Я. Орган и клетка (некоторые проблемы цитологии и гистологии) // *Успехи соврем. биологии*. 1961. Т. 52. С. 181–207.
- Ченцов Ю.С. Введение в клеточную биологию. М.: Академкнига, 2004.
- Шмуклер Ю.Б., Григорьев Н.Г. Межклеточные взаимодействия у ранних зародышей морских ежей. Новые данные о механизмах формирования микромеров // *Онтогенез*. 1984. Т. 15. № 3. С. 308–310.
- Ярыгин Н.Е., Кораблев А.В., Николаева Т.Н. Конструкция системы гемоциркуляции: ее моделирование в эмбриогенезе и ремоделирование в условиях патологии. М.: Изд-во РГМУ, 2001.
- Alfonso Y.B., Cantrill L., Yackson D. Plasmadesmata: cell-cell canals in plants // *Cell-cell canals* / Eds. Baluška F. et al. N.Y.: Springer, 2006. P. 101–112.
- 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 canals and their implications for cell theory // *Cell-cell canals* / Eds. Baluška F. et al. N.Y.: Springer, 2006. P. 1–18.
- Barlow P.W., Carr D.J. Positional control in plant development. Cambridge: Univer. Press, 1984.
- Barnsley M.F., Massopust P., Strickland H., Sloan A.D. Fractal modeling of biological structures // *Annals N.Y. Acad. Sci.* 1987. V. 504. P. 179–194.
- 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. 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.
- Brodsky V.Y. Protein synthesis rhythm // *J. Theor. Biol.* 1975. V. 55. P. 397–407.
- Brodsky V.Y. Direct cell-cell communication. A new approach derived from recent data on the nature and self-organization of ultradian (circahoralian) intracellular rhythms // *Biol. Rev. Cambridge Philos. Soc.* 2006. V. 81. P. 143–162.
- Brodsky V.Y., Lloyd D. Self-organized intracellular ultradian rhythms provide direct cell-cell communication // *Ultradian rhythms from molecules to mind* / Eds. Lloyd D., Rossi A. L.: Springer, 2008. P. 85–105.
- Brodsky V.Y., Uryvaeva I.V. Genome multiplication in growth and development. Cambridge: Univer. Press, 1985.
- Buldyrev S.V., Goldberger A.L., Havlin S. et al. Fractals in biology and medicine: from DNA to heartbeat // *Fractals in science* / Eds. Bunde A., Havlin S. N.Y., L.: Springer, 1994. P. 49–87.
- 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. Modification of oscillatory behavior of protein tyrosine kinase and phosphatase during all-trans retinoic acid-induced differentiation of leukaemic cells // *Cell Biol. Internat.* 2002. V. 26. P. 1035–1042.
- Cilia M.L., Jackson D. Plasmadesmata form and function // *Trends Cell Biol.* 2004. V. 16. P. 500–506.
- Cross S.S. Fractal geometry of human renal arterial tree in development, health and disease // *Fractals in biology and medicine* / Eds. Losa G.A. et al. Basel: Birkhauser, 1997. P. 345–357.
- D'Azzo A., Tessitore A., Sano R. Gangliosides as apoptotic signals in ER stress response // *Cell Death Differ.* 2006. V. 13. P. 404–414.
- Elbert T., Ray J., Kowalik Z.J. et al. Chaos and physiology: Deterministic chaos in excitable cell assemblies // *Physiol. Rev.* 1994. V. 74. P. 1–47.

- Ferreira G.M.N., 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.* 1996. V. 20. P. 599–605.
- 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.
- Fractals in science / Eds. Bunde A., Havlin S. N.Y., L.: Springer, 1994. 298 p.
- Galkina S.I., Bogdanov A.G., Davidovich G.N., Sudina G.F.* Cytonemes as cell-cell channels in human blood cells // *Cell-cell canals* / Eds. Baluška F. et al. N.Y.: Springer, 2006. P. 236–250.
- Gillespie T., Oparka K.J.* Plasmadesmata-gateways for intercellular communication in plants // *Intercellular communication in plants* / Ed. Flemming A.J. Oxford: Blackwell Publ., 2005. P. 109–116.
- Gerdes H.-H., Rustom A.* Tunneling nanotubes: membranous channels between animal cells // *Cell-cell canals* / Eds. Baluška F. et al. N.Y.: Springer, 2006. P. 200–207.
- Goldberger A.L., West B.* Chaos in pathology // *Chaos in biological systems* / Eds. Holden A.V. et al. N.Y.: Plenum Press, 1987. P. 1–5.
- Hakomori S.-I.* Bifunctional role of glycosphingolipids // *J. Biol. Chem.* 1990. V. 265. P. 18713–18716.
- Hammond K.D., Bhoola R., Bodalina U., Gilbert D.A.* Dynamic cells: temporal organization and control of phosphorylation // *Trends Comp. Bioch. 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. 44338–44397.
- Heinlein M., Epel B.L.* Macromolecular transport and signaling through plasmadesmata // *Int. Rev. Cytol.* 2004. V. 235. P. 93–164.
- Hoops H.J., Niskii I., Kirk D.L.* Cytoplasmic bridges in *Volvox* and its relatives // *Cell-cell canals* / Eds. Baluška F. et al. N.Y.: Springer, 2006. P. 65–84.
- Kaplan D.T., Furman M.I., Pincus S.M. et al.* Aging and complexity of cardiovascular dynamics // *Biophys. J.* 1991. V. 59. P. 945–956.
- Kim J.Y., Rim Y., Wang J. et al.* A novel cell-to-cell trafficking assay indicates that the KNOX homeodomain is necessary and sufficient for intercellular protein and RNA trafficking // *Genes Devel. Biol.* 2005. V. 19. P. 788–793.
- Kiseleva E., Drummond S.P., Goldberg M.W. et al.* Actin and protein-4,1-containing filaments link nuclear pore complexes to subnuclear organelles in *Xenopus* oocyte nuclei // *J. Cell. Sci.* 2004. V. 117. P. 2481–2490.
- Lee J.Y., Yoo B.C., Lucas W.Y. et al.* Parallels between nuclear pore and plasmadesmal trafficking of information molecules // *Planta.* 2000. V. 200. P. 177–178.
- 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 A.L., Lloyd D.* Hypothesis: the central oscillator of the circadian clock is a controlled chaotic attractor // *BioSystem.* 1993. V. 29. P. 77–85.
- Lloyd A.L., Lloyd D.* Chaos: its significance and detection in biology // *Biol. Rhythm Res.* 1995. V. 26. P. 233–252.
- Lloyd D., Murray D.B.* Ultradian metronome: timekeeper for orchestration of cellular coherence // *Trends Biochem. Sci.* 2005. V. 30. P. 373–377.
- Lucas W.J.* Plasmadesmata as a supracellular control network in plants // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2004. V. 5. P. 712–726.
- Mandelbrot B.B.* Fractal geometry of nature. N.Y.: Freeman, 1983.
- Mahagan-Miklos S., Cooley L.* Intercellular cytoplasm transport during *Drosophila* oogenesis // *Devel. Biol.* 1994. V. 165. P. 336–351.
- Minakhina S., Myers R., Druzhinina M. et al.* Crosstalk between the actin cytoskeleton and RAN-mediated nuclear transport // *BMS Cell Biol.* 2005. V. 6. P. 32.
- 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.
- Olfert B., Davis D.M.* Can membrane nanotubes connect immune cells? // *J. Immunol.* 2004. V. 32. P. 676–678.
- Pool R.* Is it healthy to be chaotic? // *Science.* 1989. V. 243. P. 604–607.
- Rustom A., Saffrich R., Markovic I. et al.* Nanotubular highways for intercellular organelle transport // *Ibid.* 2004. V. 303. P. 1007–1010.
- Sakharov D.A.* Integrative function of serotonin common to distantly related invertebrate animals // *Early brain* / Eds. Gustavson M., Reuter M. Abo: Acad. Press, 1991. P. 73–88.
- Salvadori G., Biella G.* Discriminating properties of wide dynamic range neurons by means of universal multifractals // *Fractals in biology and medicine. V. 2* / Eds. Losa G.A. et al. Basel: Birkhauser, 1997. P. 314–325.
- Samaj J., Peters M., Volkmann D. et al.* Effects of myosin ATP-ase inhibitor 2,3-butanedione 2-monoxime on distribution of myosin, F-actin, microtubules and cortical endoplasmic reticulum in maize root apices // *Plant Cell Physiol.* 2000. V. 41. P. 571–582.
- Samaj J., Chaffey N., Tirlapur U. et al.* Actin and myosin VI-II in plant cell-cell channels // *Cell-cell canals* / Eds. Baluška F. et al. N.Y.: Springer, 2006. P. 119–134.
- 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.
- 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.
- Schindler M., Jiang L.-W.* Nuclear actin and myosin as control elements in nucleocytoplasmic transport // *J. Cell Biol.* 1986. V. 102. P. 859–862.

- Schmidtke D.W., Diamond S.L.* Direct observation of membrane tethers formed during neutrophil attachment to platelets under physiological flow // *Ibid.* 2000. V. 149. P. 719–729.
- Skinner J.E., Goldberger A.L., Mayer-Kress G., Ideker R.F.* Chaos in the heart: implications for clinical cardiology // *Biotechnology.* 1990. V. 8. P. 1018–1024.
- Tasséto M., Maizel A., Osorio J. et al.* Plant and animal homeodomains use convergent mechanisms for intercellular transfer // *EMBO Rep.* 2005. V. 6. P. 885–890.
- Tettamanti G., Riboni L.* Gangliosides turnover and neural function // *Prog. Brain Res.* 1994. V. 101. P. 77–100.
- Verdeil J.-L., Alemano L., Niemenak N., Tranbarger T.J.* Pluripotent versus totipotent plant stem cells: dependence versus autonomy // *Trends Plant Sci.* 2007. V. 12. P. 245–252.
- Veldhuis J.D.* Pulsatile hormone secretion: mechanisms, significance, evaluation // *Ultradian rhythms from molecules to mind* / Eds. Lloyd D., Rossi E. N.Y.: Springer, 2008. P. 229–248.
- Watkins S.C., Salter R.D.* Functional connectivity between immune cells mediated by tunneling nanotubes // *Immunity.* 2005. V. 23. P. 309–318.
- Wu X., Dinneny J.R., Crawford K.M. et al.* Modes of intercellular transcription factor movement in the *Arabidopsis* apex // *Development.* 2003. V. 130. P. 3735–3745.
- Zhu D., Tan K.S., Zhang X. et al.* Hydrogen peroxide alters membrane and cytoskeleton properties and increases intercellular connections in astrocytes // *J. Cell Sci.* 2005. V. 118. P. 3695–3703.

The Cell Theory. Progress in Studies on Cell–Cell Communications

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—Current data confirm the fundamental statement of the cell theory concerning the cell reproduction in a series of generations (*omnis cellula e cellula*). Cell communities or ensembles integrated by the signaling systems established in prokaryotes and protists and functioning in multicellular organisms including mammals are considered as the structural and functional unit of a multicellular organism. The cell is an elementary unit of life and basis of organism development and functioning. At the same time, the adult organism is not just a totality of cells. Multinucleated cells in some tissues, syncytial structure, and structural–functional units of organs are adaptations for optimal functioning of the multicellular organism and manifestations of cell–cell communications in development and definitive functioning. The cell theory was supplemented and developed by studies on cell–cell communications; however, these studies do not question the main generalizations of the theory.

Key words: cell, cell theory, cell–cell communications, structural–functional units of organs, cell contacts, plasmodesmata, nanochannels, neurotransmitters.