

НАРУШЕНИЕ ЛИГАНД-РЕЦЕПТОРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДЕЗАДАПТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

УДК 577.21:616; 577.2:591.2
<https://doi.org/10.7816/RCF17217-28>

© **А.А. Артеменков**

ФГБОУ ВО «Череповецкий государственный университет», Череповец

Для цитирования: Артеменков А.А. Нарушение лиганд-рецепторного взаимодействия в патогенезе дезадаптивных расстройств и при патологии. – 2019. – Т. 17. – № 2. – С. 17–28. <https://doi.org/10.7816/RCF17217-28>

Поступила: 04.04.2019

Одобрена: 16.05.2019

Принята: 19.06.2019

В обзоре обобщены сведения об эффектах лиганд-рецепторного взаимодействия в состоянии нормы, при дезадаптации и патологии. Показаны механизмы изменения функций рецепторов иммунной системы, которые распознают участки патогенов, взаимодействуют с иммуноглобулинами и участвуют в иммунном ответе. Приведены данные о взаимодействиях в пределах нейромедиаторных систем мозга. Рассмотрены свойства лектинов, фолликулостимулирующего гормона, производных прогестерона и кальцитонина. В обзоре также суммированы сведения о таких клеточных процессах, как рост клеток, регенерация и ремоделирование кости, апоптоз. Показана роль тиазольных ретиноидов в регуляции клеточной дифференцировки и сигнальных путей. Особое внимание уделено ангиогенезу и фактору роста эндотелия сосудов, рецепторам и лигандам к фактору роста фибробластов, галактинам, принимающим участие в процессах онкотрансформации. Установлено, что фос-

фатаза с доменом гомологии Src2 (SHP2) является важным компонентом онкогенных сигнальных путей. В статье описан механизм многовалентного взаимодействия бактерий и вирусов с клетками организма. Достаточно подробно рассмотрено взаимодействие наночастиц (графена, фуллеренов) с биологическими объектами, а также проблема насыщения рецепторов и деятельности экс-орфанных рецепторов, которые могут выступать мишенями для потенциальных лекарственных средств. Показаны перспективы создания новых препаратов на основе π -катионных взаимодействий. Сделан вывод, что изучение взаимодействия вещества и рецептора позволит раскрыть истинные механизмы дисрегуляторной патологии.

◆ **Ключевые слова:** дезадаптация; химическая связь; рецепторы; лиганды; взаимодействие; молекулярные эффекты.

BREACH OF LIGAND-RECEPTOR INTERACTION IN PATHOGENESIS OF DISADAPTIVE DISORDERS AND IN PATHOLOGY

© **A.A. Artemenkov**

Cherepovets State University, Cherepovets, Russia

For citation: Artemenkov AA. Breach of ligand-receptor interaction in pathogenesis of disadaptive disorders and in pathology. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(2):17-28. <https://doi.org/10.17816/RCF17217-28>

Received: 04.04.2019

Revised: 16.05.2019

Accepted: 19.06.2019

The review summarizes information about the effects of ligand-receptor interaction in the normal state, during maladaptation and pathology. The mechanisms of changes in the functions of the receptors of the immune system that recognize pathogen patches, interact with immunoglobulins and participate in the immune response are shown. Data on interactions within the neurotransmitter systems of the brain are presented. The properties of lectins, follicle-stimulating hormone, progesterone derivatives and calcitonin are considered. The review also summarizes information on such cellular processes as cell growth, bone regeneration and remodeling, apoptosis. The role of thiazole retinoids in the regulation of cell differentiation and signaling pathways has been shown. Particular attention is paid to angiogenesis and vascular endothelial growth factor, receptors and ligands to fibroblast growth factor, galactins involved in oncotransfor-

mation processes. It was established that phosphatase with the Src2 homology domain (SHP2) is an important component of oncogenic signaling pathways. The mechanism of multivalent interaction of bacteria and viruses with the cells of the body is discussed. The interaction of nanoparticles (graphene, fullerenes) with biological objects is considered in sufficient detail. The article discusses the problem of receptor saturation and the activity of ex-orphan receptors that can act as targets for potential drugs. The prospects of creating new drugs based on π -cation interactions are shown. It was concluded that the study of the interaction of the substance and the receptor will allow to reveal the true mechanisms of dysregulatory pathology.

◆ **Keywords:** disadaptation; chemical bond; receptors; ligands; interaction; molecular effects.

В условиях нормальной жизнедеятельности стабильность гомеостаза, оптимальную адаптацию и надежность биологических систем обеспечивает нейрогуморальная система регуляции функций. При дезадаптации нарушается приспособление организмов к постоянно меняющимся условиям внешней и внутренней среды. Ее можно рассматривать по крайней мере с двух сторон: во-первых, как дезадаптивные реакции физиологических систем организма в ответ на неблагоприятные условия внешней и внутренней среды и экстремальные воздействия; во-вторых, как патологическое состояние, развивающееся в организме более медленно с менее динамичными болезненными нарушениями, остающимися неизменными в течение длительного времени. И в том и в другом случае, с нашей точки зрения, дезадаптивные проявления у человека связаны с нарушением регулирующих влияний со стороны нервно-гуморальной системы за счет нарушения лиганд-рецепторного взаимодействия. В результате этого клетки, ткани и системы организма остаются как бы лишенными регулирующих (модулирующих) влияний, в ходе чего наступает дерегуляция, дезинтеграция функций и патология. Собственно этой гипотезе и посвящен настоящий обзор. Действительно, связывание лиганда и рецептора — это важнейший процесс передачи сигнала клеткам организма о необходимости изменения их деятельности при различных состояниях: стрессе, физической нагрузке, адаптации к условиям среды и патологии. Нет сомнения в том, что для поддержания устойчивого гомеостаза ключевым моментом является взаимодействие эндогенных лигандов с селективными рецепторами, сформированными у живых организмов в процессе эволюции. В настоящее время рецепторы разделяют на следующие классы: 1) рецепторы, связанные с G-белками, которые активируют или ингибируют вторичные мессенджеры; 2) рецепторы, формирующие ионные каналы; 3) рецепторы, контролирующие транскрипцию ДНК; 4) рецепторы, осуществляющие прямой контроль функции эффекторного фермента; 5) рецепторы, образующие межрецепторные сети на поверхности клеток.

Заметим, что на сегодняшний день структурно-функциональная организация многих клеточных рецепторов и их подтипов еще мало изучена. Так, еще не вполне понятно взаимодействие большого количества экзогенных лигандов различного химического строения (токсиканты, ксенобиотики и лекарственные средства, пищевые добавки и др.) с рецепторами органов-мишеней и трудно решить вопрос о молекулярных механизмах лиганд-рецепторных взаимодействий, поскольку эта проблема лежит в физико-химической плоскости. В большинстве случаев еще слишком мало известно о квантово-механических характеристиках взаимодействия вещества и рецептора, электронных взаимодействиях лиганда и рецептора, пространственном расположении активных атомов, молекулярном (адаптивном

и патологическом) клеточном ответе на тот или иной химический раздражитель.

ХИМИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ МЕЖДУ ЛИГАНДОМ И РЕЦЕПТОРОМ

Прочность связывания вещества и рецептора в норме, при дезадаптации и патологии можно рассматривать на основе квантово-механической теории строения атома и общих принципов образования химической связи. Согласно этой теории взаимодействие в системе лиганд–рецептор происходит за счет образования межмолекулярных связей. В осуществлении субстрат-рецепторного взаимодействия, как правило, принимают участие различные типы связей, но наиболее значимую роль в этом процессе играют нековалентные связи: координационные, ионные, ион-дипольные, водородные, силы Ван-дер-Ваальса, составляющие основу гидрофобных взаимодействий и комплексы с переносом заряда. Заметим, что нековалентное связывание обратимо, так как характеризуется низкой энергией химической связи (10–40 кДж/моль). Реализация такого сравнительно большого количества разнотипных связей и определенная пространственная конфигурация активного сайта белковой молекулы рецептора приводят в конечном счете к образованию достаточно прочного субстрат-рецепторного комплекса. Устойчивость такого комплекса описывается законом действия масс. Однако в некоторых случаях из молекулярных орбиталей атомов вещества и рецептора могут образовываться ковалентные связи, энергия которых составляет 400–450 кДж/моль. Такое связывание приводит к необратимому изменению молекул. При образовании комплексных соединений образование ковалентной связи может происходить по донорно-акцепторному механизму. Так, например, пенициллины, будучи необратимыми ингибиторами бактериальной мембран-связанной транспептидазы, оказывают существенный эффект именно за счет раскрытия β-лактамного кольца и образования прочного комплекса с ферментом. В данном случае аффинность связывания описывается свободной энергией Гиббса: $\Delta G = -RT \ln K_b = \Delta H - T\Delta S$, а экспериментальное значение константы связывания, как правило, принадлежит диапазону 10^{-2} – 10^{-12} , что соответствует $\Delta G = -10$ – 70 кДж/моль [5].

В раскрытии ключевых механизмов лиганд-рецепторного взаимодействия большие надежды сейчас возлагают на молекулярный докинг, который позволяет предсказать пространственную структуру комплекса лиганд–рецептор. Изучение механизмов нековалентного связывания представителей морфинового ряда с μ-опиоидным рецептором показало, что все лиганды заходят в лиганд-связывающий карман рецептора и образуют связи с аминокислотными остатками, ранее определенные методом сайт-направленного мутагенеза в экс-

периментах. Кроме того, исследование динамики взаимодействия μ -рецептора с морфином позволило установить, что последний заходит в лиганд-связывающий карман рецептора и образует связи со следующими аминокислотными остатками: Asp147, His297, Tyr128, Tyr148, Tyr229, Tyr326, что согласуется с данными, полученными в реальном эксперименте [17, 18].

На основе рентгеноструктурных данных из Protein Data Base и квантово-химических расчетов взаимодействия лигандов с каппа(κ)-опиоидным рецептором предложена новая модель взаимодействия агонистов и антагонистов κ -опиоидного рецептора на молекулярном уровне. Механизм такого взаимодействия заключается в том, что дважды протонированный агонист связывается с активным центром рецептора и катализирует реакцию переноса электрона с рецептора на агонист. После переноса электрона на лиганд комплекс диссоциирует, а агонист депротонируется и вновь может взаимодействовать с рецептором. Антагонисты, напротив, блокируют реакцию переноса электрона. Повторное протонирование в этом случае невозможно [10].

РЕЦЕПТОРЫ И ЛИГАНДЫ КЛЕТОК ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Лиганд-рецепторное взаимодействие в процессе жизнедеятельности организмов особенно хорошо видно на примере Толл-подобных рецепторов (от англ. Toll-like receptor, TLR), которые являются одними из ключевых образований иммунной системы млекопитающих. TLR способны распознавать специфические молекулярные участки (паттерны) в структуре патогенов. При этом каждый отдельный тип TLR способен связывать довольно широкий спектр молекул микробного происхождения, различных по структуре и химическим свойствам. Это доказывает существование многоступенчатого механизма распознавания TLR молекул патогенов, в котором кроме самих рецепторов участвуют различные адапторные молекулы иммунных реакций [29].

Детальное изучение иммунных реакций в организме животных и человека показало, что рецептор pIgR способен связывать иммуноглобулин M (IgM). Взаимодействие IgM с pIgR приводит к формированию секреторного IgM. С другой стороны, мы видим, что рецептор, названный Fc α / μ R, может связывать IgM и IgA. Данный рецептор экспрессирован на лимфоцитах, макрофагах и фолликулярных дендритных клетках. Описан также и другой экспрессированный на T- и B-лимфоцитах рецептор Fc μ R, который связывает только IgM. Открытие новых Fc-рецепторов предполагает пересмотр представлений, согласно которым роль посредников между гуморальными реакциями с участием IgM и клетками иммунной системы играют рецепторы комплемента [7].

Помимо рецепторов комплемента в настоящее время получен ряд генетических конструкций на основе химерных антигенных рецепторов, способных активировать рецепторные T-клетки. В настоящее время доказана применимость данной системы для анализа взаимодействия рецептора с растворимым лигандом, а также лигандом, заякоренным на поверхностной мембране клетки. На примере *ex vivo* показано взаимодействие варибельного домена анти-тус-антитела в составе химерного рецептора и пептида тус, связанного с фрагментом иммуноглобулина, заякоренного на мембране клетки. Установлено, что химерный рецептор активно взаимодействует с тус-эпитопом, что приводит к активации T-клеток. Эти данные позволяют осуществлять скрининговые исследования фармакологических препаратов на мембране *ex vivo* [28].

Активирование T-клеток конечно же играет существенную роль в иммунном ответе организма, но в литературе также представлены данные, что рецепторы формилированных пептидов (FPRs), экспрессируемые миелоидными клетками млекопитающих и человека, являются важным компонентом врожденного иммунитета. В своей структуре они имеют семь трансмембранных доменов и сопряжены с гетеротримерными ГТФ-связывающими белками (GPCR). Анализ результатов экспериментов показал, что связывание рецепторов с широким спектром экзогенных и эндогенных лигандов запускает такие защитные функции фагоцитов, как хемотаксис, секреторная дегрануляция, респираторный взрыв, контроль баланса воспалительных и противовоспалительных процессов в организме. По-видимому, здесь можно говорить о наличии связи между однонуклеотидными полиморфизмами в гене рецептора FPR1, ведущими к нарушению структуры рецептора и развитию некоторых патологий, сопровождающихся воспалением [25].

Структурные изменения в рецепторе, несомненно, нарушают лиганд-рецепторное взаимодействие и сигнальные пути, которые активны в норме, при дезадаптации и при патологии. Однако было замечено, что структура человеческого рецептора (h) 4-1BB, связанного с лигандом 4-1BBL, представляет собой форму канонического колокола. Обнаружено, что сайт связывания для рецептора находится в щели, образованной между двумя протомерами h4-1BBL, но все же h4-1BB взаимодействует преимущественно только с одним лигандом-протомером. Димеризация h4-1BB в дополнение к тримеризации посредством связывания h4-1BBL может привести к сшиванию индивидуальных комплексов лиганд-рецепторов с образованием 2D-сети, которая стимулирует сигнализацию от h4-1BB [38].

В этой связи принципиально важно, что в настоящее время получены сведения о роли рецептора продуктов неферментативного гликозилирования — одного из ключевых участников воспалительного процесса — в патогенезе псориаза. В самом деле

этот рецептор способен взаимодействовать с множеством лигандов, активировать несколько сигнальных механизмов и регулировать экспрессию генов при участии транскрипционных факторов. Вследствие этого можно предположить, что данный рецептор участвует в патогенезе псориаза, а его ген экспрессируется как в клетках иммунной системы, так и в клетках, с которыми они взаимодействуют. Однако в отличие от других лиганд-рецепторных комплексов, комплексы этого рецептора обладают высокой стабильностью, а их образование повышает экспрессию лигандов по принципу обратной связи. Отсюда понятно, почему при псориазе воспалительный процесс носит хронический характер [26].

В воспалительных и аллергических реакциях также принимают участие и хемокиновые рецепторы. Прослежены связи структуры и антагонистической активности низкомолекулярных лигандов хемокиновых рецепторов пяти типов (CCR1–CCR5). На данный момент изучен механизм их взаимодействия с рецепторами, сделано прогнозирование профиля активности, а также представлен дизайн селективных лигандов рецептора третьего типа CCR3, что может найти широкое применение при создании противоастматических средств [11]. Более того, не так давно идентифицировано вещество латерального обонятельного тракта (LOTUS), которое выступает в качестве эндогенного антагониста Nogo-рецепторов типа 1 (NgR1) и стимулятора В-лимфоцитов. LOTUS является мощным терапевтическим средством для регенерации нейронов при травмах центральной нервной системы [48].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕЙРОМОДУЛЯТОРОВ С РЕЦЕПТОРАМИ

Не так давно изучены структурные детерминанты селективности серотониновых рецепторов, которые имеют непосредственное отношение к формированию психической дезадаптации и пограничных психических расстройств. Особое внимание уделено рецептору 5-HT_{7R} и кросс-взаимодействиям между его лигандами и подтипами: 5-HT_{1AR}, 5-HT_{1BR}, 5-HT_{2AR}, 5-HT_{2BR} и 5-HT_{6R}. Селективные и неселективные соединения для каждой пары рецепторов 5-HT_{7/5-HTx} в эксперименте присоединяли к соответствующим гомологическим моделям 5-HT_R и кристаллическим структурам 5-HT_{1B/5-HT2BR}. Это позволило идентифицировать аминокислоты, которые различают селективные и неселективные соединения для каждой пары рецепторов 5-HT_{7/5-HTx}. Особенно важен вывод, что выявленные характеристики взаимодействия лигандов и рецепторов могут составлять основу для разработки теории когерентной селективности 5-HT_{7R}-лигандов [57]. Достаточно подробно изучена 5-HT_{2A}-антагонистическая активность 16 производ-

ных 9-(2-диэтиламиноэтил)- и 9-(2-пиперидиноэтил)имидазо[1,2-а]бензимидазолов *in vitro*. Методом радиолигандного анализа доказана способность динитрата 9-(2-диэтиламиноэтил)-2-(4-метоксифенил)имидазо[1,2-а]бензимидазола связываться с 2A-подтипом серотониновых рецепторов [27].

Кроме того, установлено влияние активации β-адренорецепторов изопропилонорадреналином и ингибирования их пропранололом на связывание специфических неселективных антагонистов α₁- и α₂-адренорецепторов [3H]празозина и [3H]RX821002. Есть основания полагать, что для α₁- и α₂-адренорецепторов лиганд-рецепторное взаимодействие соответствует модели, представляющей собой один по аффинности пул рецепторов и присоединение двух молекул лиганда к одному димерному рецептору. На основании полученных данных высказано предположение, что α₁- и α₂-адренорецепторы в субклеточных фракциях мембран головного мозга крыс существуют в виде димеров [16].

В связи с этим вопросом заслуживают внимания дофаминовые рецепторы, которые относятся к метаботропным, сопряженным с аденилатциклазой. SB269652 представляет собой отрицательный аллостерический модулятор D2-рецептора (D2R) дофамина. Он по структуре сходен с лигандами, характеризующимися конкурентным способом взаимодействия. Понимание его аллостерического действия необходимо для совершенствования эндогенных лигандов D2R с учетом конкурентных и аллостерических свойств [42]. Как известно, основным тормозным нейромедиатором мозга является гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Конформационный анализ рецепторов ГАМК показывает, что в нейронах центральной нервной системы существует два вида образований, через которые реализуются биологические эффекты: 1) ГАМК-2-рецепторы, агонистом для которых является циклический конформер ГАМК, глицин и β-аланин, а антагонистами — бемегрид, пентилентетразол и стрихнин; 2) ГАМК-3-рецепторы, агонистом для которых является ковшеобразный конформер ГАМК, а антагонистами — пикротоксин и бикуккуллин. В отличие от ГАМК седативные эффекты производных барбитуровой кислоты, по-видимому, реализуются через ГАМК-2-рецепторы, для включения которых задействуются следующие активные центры его функционального скелета: α, γ и [δ-ε] для барбитуратов; β, [δ-ε] и γ для карбомазепина; β и [δ-ε] для производных бензодиазепинов, габапентина и вигабатрина; α, β, γ и [δ-ε] для производных гидантоина и оксазалидиндиона; α, β, γ для производных сукцинимидов [35].

Примечательно, что применительно к ГАМК-эргической системе мозга достаточно подробно описаны молекулярная структура и функция ГАМКА-рецептора, зависимость особенностей аллостерической регуляции от субъединичной композиции рецептора, процессы синаптической пластичности, свой-

ственные ГАМКА-рецептору, особенно при процессах киндинга. Сравнительный анализ показал, что процесс аллостерической пластичности ГАМКА-рецептора при пентилентетразоловом киндинге вызывает аутомодификацию активности рецептора и консолидирует эту активность [2].

Рассмотренные выше медиаторные системы мозга, несомненно, опосредуют болевую рецепцию, так как болевая чувствительность осуществляется через многочисленные интерорецепторы и нейромедиаторы. Методом локальной фиксации напряжения изучено действие гексапептидных фрагментов дефенсина NP-1 на $Na_v1.8$ -каналы мембраны ноцицептивного нейрона. Продемонстрировано, что лиганд-рецепторное взаимодействие исследуемых пептидов с ионными каналами происходит за счет формирования солевых связей между положительно заряженными функциональными группами в составе молекул пептидов (Arg или Lys) и отрицательно заряженными остатками в составе аминокислотной последовательности канала (видимо, Glu или Asp). Причем величина заряда исследуемых молекул способствует тому, что на начальном этапе связывания они притягиваются к отрицательно заряженной поверхности клеточной мембраны за счет электростатических сил и удерживаются около нее. После этого образуется лиганд-рецепторный комплекс с медленным натриевым каналом [19].

На болевую сигнализацию от ноцицепторов влияют экзорфины — короткие опиоидоподобные пептиды, обладающие анальгезирующим действием и вызывающие нейротропные эффекты. Довольно интересным свойством этих пептидов является существование сильно отсроченных по времени эффектов, наблюдаемых спустя дни и недели после полной деградации молекул. Этот эффект объясняется запуском каскадных процессов в клетках-мишенях [20]. Болевые сигналы может эффективно блокировать производное морфина IBNtxA, которое в 10 раз сильнее морфина и имеет лучший профиль безопасности. Исследования на животных показывают, что обезболивающее действие IBNtxA, по-видимому, опосредовано активацией μ -опиоидного рецептора [58].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ГОРМОНОВ С РЕЦЕПТОРАМИ

Взаимодействие гормонов с рецепторами — это ключевое звено в системе регуляции функций, и нарушение этой информационной связи в организме, несомненно, приводит к дезадаптивным расстройствам и соматической патологии. В качестве примера рассмотрим факты, указывающие на то, что плацента служит источником углеводсвязывающих белков, которые могут быть вовлечены в метаболические процессы. Такими белками являются, например, манноза/N-ацетилглюкозамины (Man/GlcNAc). Эти специфические лектины в настоящее время рас-

сматривают в качестве потенциальных аллостерических модуляторов лиганд-рецепторных взаимодействий в системе гомологичных лигандов, селективно действующих только при связывании с тирозинкиназными рецепторами (IR и IGF-1R) [15]. Другой рецептор (рецепторная тирозинкиназа) IRR является рН-сенсором, способным активироваться при защелачивании внеклеточной среды клетки, он относится к близким гомологам рецептора инсулина и рецептора инсулиноподобного фактора роста. Пептидно-белковые лиганды для него в настоящее время не известны. При этом очень важно, что этот белок может активировать никотиновые рецепторы. Данное обстоятельство позволяет предположить, что поведенческие особенности мышей, нокаутных по гену *IRR*, обусловлены функциональной связью *IRR* и транскрипта белка *Lu6/PLAUR*, способного стимулировать десенсibilизацию никотиновых рецепторов в холинергических нейронах мозга [34]. Кроме того, представляет практический интерес участие рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR), в регуляции стресс-зависимых биологических процессов, обуславливающих резистентность к инсулину, нарушения липидного обмена, гипертензию и воспалительную реакцию. Обсуждается мнение, что PPAR играет центральную роль в трансдукции стрессовых сигналов, приводящих при эмоциональной дезадаптации к развитию метаболического дисбаланса в организме [4].

Эндогенный гликопротеин, фолликулостимулирующий гормон (FSH), является ключевым регулятором фолликулогенеза у самок, который воздействует через свой родственный рецептор на поверхности клетки. В результате связывания гормона с его рецептором FSHR происходят конформационные изменения рецептора, которые трансдуцируются через трансмембранный домен во внутриклеточную область, где осуществляется последующее эффекторное взаимодействие, приводящее к активации нижестоящего сигнального каскада [54].

С другой стороны активация рецептора андростана (CAR) стимулирует элиминацию лекарственного средства, тем самым снижая терапевтическую эффективность или вызывая неблагоприятные эффекты препарата. Ингибитор малых молекул (CINPA1) ингибирует CAR, не активируя рецептор прегнана X (PXR) в более низких концентрациях. По-видимому, здесь происходит прямое взаимодействие CINPA1 с лиганд-связывающим доменом CAR (CAR-LBD). И все же можно констатировать, что CINPA1 находится в лиганд-связывающем кармане для стабилизации CAR-LBD в более жестком, менее текучем состоянии при образовании сильной водородной связи CINPA1 и гидрофобных контактов [40].

В настоящее время продолжается поиск селективных агонистов и антагонистов мембранных рецепторов прогестерона (mPRs) для изучения меха-

низмов передачи сигнала через mPRs. Совершенно очевидно, что специфичность сродства этих рецепторов к лигандам значительно отличается от таковой у классических ядерных рецепторов прогестерона (nPRs). Это говорит о структурных различиях лиганд-связывающих карманов этих белков. Таким образом, полученные результаты позволяют использовать данные соединения в качестве наиболее селективных аналогов прогестерона для изучения механизмов действия прогестинов через mPRs [27]. Совсем по-другому обстоит дело с рецептором кальцитонина. Мутации в рецепторе кальцитонина (CALCR) выявляют высокоагрессивные глиобластомы с летальным результатом у человека. И все же можно констатировать, что экзогенно добавленный кальцитонин ингибировал различные свойства клеток глии и сигнальных путей рецептора [56].

КЛЕТОЧНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И АПОПТОЗ

Сейчас очевидно, что при старении организмов и апоптозе клеток происходят дезадаптивные нарушения регуляции функций организма. При изучении клеточных рецепторных процессов большое значение имеет выявление динамических характеристик взаимодействия Тау-тубулина. При помощи методов ядерного магнитного резонанса, оптимизированных для изучения взаимодействий лиганд-рецептор, в сочетании с сайт-направленным мутагенезом было показано, что фланкирующая область ниже четырех связывающих микротрубочек Тау конкурирует с сайтом на поверхности α -тубулина. Процесс такого взаимодействия сложен и включает частичное связывание различных взаимодействующих областей и модулируется фосфорилированием. Эти представления подтверждают гипотезу о близкой связи между фосфорилированием Тау и связыванием тубулина из внутренних неупорядоченных белков с их молекулярными партнерами [47].

Из других клеточных факторов в настоящее время особое значение придают фактору роста нервов (NGF), который рассматривают как нейрохемоаттрактант, принимающий участие в пролиферации, дифференциации нейронов. Предполагают, что в тех случаях, когда необходимо прекратить пролиферацию клетки, уменьшается связывание NGF с TrkA-рецепторами и повышается связывание NGF с p75^{ntr}-рецепторами [9]. Анализ результатов исследований показал, что тиазолсодержащие ретиноиды хорошо подходят для связывания кармана RAR α , в частности благодаря взаимодействию водородной связи между тиазолом и Ser232 RAR α . Громоздкая гидрофобная область, присутствующая в соединениях GZ23 и GZ25, важна для взаимодействия с карманами, связывающими RAR. Так или иначе, соединение GZ25 является особенно сильно связывающим лигандом для RAR α/β . Оно также проявляло более высокую активность в качестве индук-

тора дифференцировки нейронов и потенциального терапевтического регулятора нейрогенеза [44].

В литературе достаточно подробно обсуждается разнообразие эндогенных лигандов RAGE-рецепторов, играющих значительную роль в сигнальной трансдукции. Важно то, что лигандами RAGE являются продукты неферментативного гликирования белков (бета-амилоид, ядерные белки HMGB1, кальций-связывающие белки S100A4, S100A8/A9, S100A12 и S100B). На основании этих данных ставят новые задачи для изучения механизмов продукции лигандов RAGE, оценки взаимодействия с рецепторами и анализа биологических эффектов клеток и тканей [31]. Представленные данные косвенно свидетельствуют в пользу более подробного изучения навигационных рецепторов и их лигандов, которые определяют траекторию роста аксонов и сосудов. Сейчас к навигационным молекулам относят эфрины и их рецепторы, нейропилины и плексины — рецепторы семафоринов, Robo-рецепторы слит-белков и UNC5B-рецепторы, связывающие нетрины. Помимо этих рецепторов и их лигандов навигационными молекулами считают также урокиназу, ее рецептор (uPAR) и Т-кадгерин [23].

Один из способов экспериментальной проверки процессов клеточной регенерации — изучение процесса ремоделирования кости, который тесно координируется регуляторными белками, взаимодействующими через сложные аутокринные и паракринные процессы. Эти исследования показывают, что остеопороз и другие заболевания костей возникают из-за нарушения многоклеточных информационных связей [46]. Каскады внутриклеточной сигнализации секретируемых гликопротеинов (WNT) являются регуляторами широкого круга биологических аспектов, связанных с развитием легких и физиологическими и патофизиологическими процессами в них. Дерегуляция сигнальных путей WNT способствует развитию и прогрессированию хронических легочных патологий. Можно полагать, что трансляция сигнала WNT с клеточно-специфическими взаимодействиями лиганд-рецептор представляет большой интерес в качестве потенциальной мишени для фармакологического вмешательства [59].

Для того чтобы произошел апоптоз клеток, лиганды должны находиться в мембраносвязанной форме. Заметим, что рецепторы FAS и TNFR1 запускают апоптоз только в том случае, если они интернализуются в цитоплазму клетки-мишени. В случае если FAS и TNFR1 не интернализуются, то рецепторы запускают антиапоптотическую программу [13]. Эта программа может инициироваться под действием продуктов перекисного окисления липидов — 4-гидрокси-транс-2-ноненаля (4-HNE), влияющего на функциональную активность клеток в норме, при патологии и апоптозе. Показано, что 4-HNE и продукты метаболизма некоторых антиоксидантов (в частности, каротиноидов) — близкие

по своей химической природе соединения, которые воздействуют на общие сигнальные пути в клетках организма [3].

СВЯЗЫВАНИЯ ЛИГАНДА И РЕЦЕПТОРА ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Мы все больше убеждаемся в том, что немаловажную роль в онкогенной трансформации клеток играют нарушения регулирующих функций со стороны нейроэндокринной системы под влиянием дезадаптирующих факторов среды. Однако первоначально следует заметить, что главным фактором развития и роста опухолей является неопластический ангиогенез. Особый интерес здесь представляют сведения о белке, стимулирующем образование кровеносных сосудов, так называемом васкулоэндотелиальном факторе роста (VEGF). Его биологические эффекты зависят от взаимодействия с соответствующим рецептором (VEGF-R1, -R2). VEGF-R1 экспрессируется многими опухолевыми клетками и ответственен за их выживание, миграцию, инвазию и метастазирование. Расположение VEGF-R1 позволяет ему связываться с лигандом непосредственно внутри клетки. Это обстоятельство необходимо учитывать при разработке новых антиангиогенных препаратов. Так как VEGF-R1 присутствует в опухолевых клетках и имеет существенное значение для их прогрессии, его можно рассматривать в будущем как перспективную мишень в терапии злокачественных новообразований. Рецептор VEGF-R2 подавляет пролиферацию, миграцию и выживаемость эндотелиоцитов, что приводит к регрессии сосудистой сети, снижению плотности и проницаемости сосудов, и таким образом замедляется рост опухоли [8, 30].

Действительно, в настоящее время крайне необходимо найти не только эффективные пути замедления роста опухолей, но и способы их обнаружения и удаления на ранней стадии развития. Эксперименты показали, что эффекторные функции естественных киллеров (NK-cells) регулируются комплексом сигналов, полученных от различных стимулирующих и ингибирующих рецепторов. Рецептор NK-клеток NKG2D является активирующим. У людей он связывается с молекулами MICA/B (MHC class I-related chain A or B) и ULBP (UL16-binding proteins), которые имеются в ограниченном количестве или отсутствуют на нормальных клетках, но появляются при стрессе или во время заболеваний. Как оказалось, растворимые и связанные с клеточной мембраной лиганды NKG2D и их рецепторы играют решающую роль в уничтожении опухолевых клеток. Таким образом, регуляция баланса между активирующими и ингибирующими сигналами, опосредованными рецепторами NK-клеток, по всей вероятности, может способствовать эффективной терапии онкологических заболеваний [1].

Кроме того, например, можно блокировать не только лиганды и рецепторы к фактору роста фибробластов (FGF и FGFR), но и нижележащие молекулы сигнальных путей, активирующиеся под действием FGFR. В этом отношении активно обсуждаются результаты терапии ингибиторами FGFR при различных нозологиях рака. Крайне необходимо установить молекулярные процессы, возникающие при активации комплекса FGF–FGFR, а также пути терапевтического воздействия на данный комплекс. Результаты таких исследований проливают свет на перспективы применения ингибиторов сигнального пути FGFR в лечении онкологических заболеваний [32].

Одним из маркеров онкотрансформации клеток служат некоторые галектины — галактозидсвязывающие белки, объединенные в одну группу по гомологии аминокислотной последовательности углеводсвязывающего сайта. Было обнаружено, что для взаимодействия галектинов со своими рецепторами важна не только аффинность лигандов, но и взаимная топография всех биомолекул, задействованных в межклеточном взаимодействии. Галектин в каких-то определенных случаях может быть полностью замаскирован, а в других — свободным для второго взаимодействия в зависимости от структуры и геометрии цис- и транс-лигандов [42]. Установлена кристаллическая структура комплекса 4-1BB/4–1BBL, где 4–1BBL выступает фактором некроза опухолей (TNF) и лигандом для рецептора TNFR, что позволяет предположить, что человеческий комплекс 4-1BB/4–1BBL может быть структурно уникальным в надсемействе TNF/TNFR. Полученные данные дают представление о связях структуры и функции в системе 4-1BB/4–1BBL и улучшают наше понимание надсемейства TNF/TNFR [43].

Следует отметить, что сейчас внедряются в практику препараты противоопухолевой терапии на основе моноклональных антител, что связано с присутствием им высокой эффективностью, сочетающейся с малым числом и слабой выраженностью побочных эффектов. Рецептор CD47 считается перспективной мишенью для направленной онкотерапии. Его блокирование нарушает супрессирующее действие опухолевых клеток на компоненты врожденного иммунитета, что может способствовать развитию противоопухолевого иммунного ответа [44]. В этом отношении большие надежды сейчас возлагают на изучение роли фосфатазы с доменом гомологии Src2 (SHP2), используемой для борьбы с соматическими и онкологическими заболеваниями [12].

В настоящее время проходят исследования по изучению ключевых путей и генов, связанных с глиобластомой (GBM). Высказано предположение, что гены, связанные с отрицательной регуляцией клеточной пролиферации и сигнальными путями, контролирующими плюрипотентность стволовых клеток, активируются взаимодействием нейроактивных лиганд-рецепторов [60]. Иначе говоря, изме-

нение экспрессии генов, например, при раке предстательной железы показало, что данный процесс включает взаимодействие нейроактивных лиганд-рецепторов и пути передачи сигнала глутатиону. Отсюда видно, что гены и сигнальные пути играют важную роль в прогрессировании опухоли и ее метастазировании [45]. Протеин клеточной мембраны из семейства рецепторов для фактора некроза опухолей CD30 трансдуцирует сигналы путем лигирования тримеризованного лиганда CD30 (CD30L) на поверхности окружающих клеток. Подобные процессы могут действовать в опухолях, эндогенно экспрессирующих CD30. Эти наблюдения дают довольно полное представление о биологической роли CD30 в нормальных и злокачественных клетках [53].

СВЯЗЫВАНИЕ БАКТЕРИЙ И ВИРУСОВ С РЕЦЕПТОРАМИ

Некоторые важные сведения о механизмах проникновения и развития дисрегуляторной патологии у человека можно получить при изучении взаимодействия микроорганизмов с рецепторами. В последние годы с помощью атомной силовой микроскопии исследуют биологические образцы от отдельных рецепторов до мембран и тканей. Подобные работы позволяют детально изучить локализацию и особенности связывания в системе лиганд – рецептор, исследовать связывание вирусов с живыми клетками млекопитающих и количественно определять кинетические и термодинамические параметры такого взаимодействия [41].

Существуют конкретные примеры по изучению связывания мультивалентных лиганд-рецепторов для ингибирования гриппа, холеры и сибирской язвы. Выяснилось, что лиганды состоят из геометрически согласованного жесткого многоугольного ядра, к которому прикреплены единицы моновалентного лиганда посредством гибких линкероочных полимеров. Данные, полученные при определении аффинности связывания, количественно согласуются с результатами экспериментальных исследований токсичности холеры и рецептора сибирской язвы и позволяют прогнозировать оптимальный размер ядра и оптимальную длину линкера [51]. Эксперименты, проводимые в этом направлении, указывают на прямое связывание липотейхоевой кислоты с S-слоем грамположительной молочнокислой бактерии *Lactobacillus buchneri* (CD034), покрытой двумерной кристаллической решеткой на поверхности гликопротеиновых клеток [39].

В результате активных поисков механизмов взаимодействия бактерий с клеточными рецепторами удалось разработать подробные инструкции, как исследовать связывание низкомолекулярных лигандов с рецепторами белка. Установлен факт связывания L-серина и R-3,4-дигидроксиминдаловой кислоты (R-DHMA) в хеморецепторе *Escherichia coli*. Полу-

ченные данные могут быть использованы в дальнейшем для молекулярного моделирования серии взаимодействий лиганд-белковых рецепторов [55].

Необходимо также изучить основные биологические эффекты вирусов, которые позволяют им уходить от иммунного надзора, и выделить особенности развития противовирусного иммунного ответа. Существуют основания полагать, что хемокиновый рецептор CXCR4 обеспечивает проникновение в клетку вируса иммунодефицита человека, тропного к Т-клеткам, CCR2 — к макрофагам, CCR3 — к эозинофилам, CCR5 — к Т-хелперам 1-го типа. Здесь отчетливо видно, как эотаксин прерывает связь вируса с рецептором CCR3, что указывает на более важную роль последнего в патогенезе инфицирования ВИЧ [14].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НАНОЧАСТИЦ С РЕЦЕПТОРАМИ

В последнее время особенно активно изучают взаимодействие наночастиц с рецепторами и их медико-биологические роли. Следует обратить внимание на интересный факт — рецептор-опосредованный энергозависимый эндоцитоз наночастиц через биологические мембраны. Недавно установлено, что проникновение наночастиц через клеточные мембраны проходит две стадии: 1) стадию быстрой абсорбции, продолжающуюся десятки минут; и 2) медленную стадию, обусловленную активацией энергозависимых механизмов (эндоцитозом) и занимающую несколько часов [24]. Изучение взаимодействия наночастиц с легочным поверхностно-активным веществом показало, что они образуют биомолекулярную корону. Деформация липидного покрытия потребляет энергию, но, с другой стороны, способствует тому, чтобы лиганды покрытия связывались с рецепторами более плотно. Плотность липидов покрытия зависит от количества лигандов, а также гидрофобности липидных ингаляционных наночастиц, что влияет на кинетику эндоцитоза [37].

Представляется интересным путь влияния графена на профиль экспрессии генов мезенхимальных стволовых клеток и механизмы остеогенной дифференцировки. Были продемонстрированы значительные изменения адгезии клеток, сигнализации кальция и эпигенетической регуляции. На сигнальные пути, связанные с воспалением, значительно влияют графены, в то время как изменение гистонов H3 и H4 наблюдалось при наличии остеоиндукционной среды [52]. Если обратиться к таким наноинженерным веществам, как фуллерены, то можно увидеть, что они взаимодействуют с трансмембранными GPCR-рецепторами и преодолевают гематоэнцефалический барьер путем эндоцитоза, а их транслокация в нейронах и клетках астроглии мозга осуществляется через CURL-систему. На основе этих сведений может быть разработана технологическая платформа поиска наноинженерных прототипов новых высокоэффективных лекарств [6].

При поиске эффективных лекарств особое внимание уделяют проблеме насыщения рецептора, возникающего в результате накопления молекул-мессенджеров. В этом случае заполнение рецептора молекулами значительно уменьшается по мере его насыщения в структуре наноматериалов [49].

Известно, что синтетические аналоги представляют собой лиганды к экс-орфанным рецепторам (как агонисты, так и антагонисты) и служат перспективными объектами разработки новых лекарственных средств для широкого круга заболеваний [36]. Предлагаемая концепция π -катионных взаимодействий позволяет использовать π -системы в малой молекуле для усиления аффинности связывания, специфичности, селективности, липофильности, биодоступности и метаболической стабильности, которые являются очень важными физико-химическими свойствами для повышения эффективности новых лекарственных средств [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, рассмотрев целый ряд вопросов, касающихся молекулярных механизмов лиганд-рецепторного взаимодействия, можно без сомнения утверждать, что значение этого вопроса огромно для изучения механизмов регуляции функций организма в норме, при дезадаптации и патологии. Представленная в обзоре картина межмолекулярного взаимодействия в иммунной системе показывает, что биологические эффекты иммунных реакций реализуются через систему рецепторов клеток иммунной системы. Расшифровка таких многочисленных рецепторных взаимодействий может иметь большое значение для иммунологического скрининга и раскрытия причин иммунодефицитных состояний. В нейромедиаторной системе мозга дальнейшие исследования, на наш взгляд, должны быть сосредоточены на установлении механизмов связывания биогенных аминов, которые играют роль модуляторов клеточных процессов в развитии психической дезадаптации. В системе гормональной рецепции основное внимание должно быть сосредоточено на установлении молекулярных процессов взаимодействия гормонов с рецепторами клеточных мембран, внутриклеточными рецепторами и на раскрытии механизмов действия биохимических регуляторов. Это создает перспективы для появления работ по исследованию процессов апоптоза и клеточного старения.

Приоритетной задачей молекулярной биологии, фармакологии и медицины сейчас является борьба с онкологическими заболеваниями. В этом направлении уже много сделано. Хотелось бы надеяться, что в будущем удастся преодолеть все сложности в борьбе с раком. Перспективным для научных исследований представляется эффект многовалентного взаимодействия лиганд-рецептор в бактериальной клетке и вирусной частице. Понимание

механизмов такого взаимодействия станет отправной точкой в лечении и профилактике инфекционных заболеваний. Изучение взаимодействия наночастиц с биологическими объектами раскроет новые принципы лиганд-рецепторного взаимодействия и проиллюстрирует важную роль наноматериалов в биомедицине. Сопоставительный анализ данных показывает, что перспективным направлением является получение новых химических соединений, которые могут выступать в роли лигандов к рецепторам метаболического типа активации. Это, в свою очередь, может послужить основой для эффективной стратегии поиска новых лекарственных средств.

Таким образом, многообразие рецепторов и лигандов позволяет клеткам организма регулировать многочисленные функции, поддерживать гомеостаз, осуществлять защитные реакции и модулировать процессы жизнедеятельности. К сожалению, отсутствие четкого понимания всех звеньев лиганд-рецепторного взаимодействия в состоянии нормы, при развитии дезадаптивных расстройств затрудняет разработку молекулярно-генетических методов исследования. Мы надеемся, что наши гипотетические представления о нарушении механизмов лиганд-рецепторного взаимодействия при дезадаптации и патологии откроют новые перспективы для лечения болезней, увеличения продолжительности и повышения качества жизни человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абакушина Е.В., Кузьмина Е.Г. Стресс-индуцированные молекулы MICA/B и их роль в развитии онкологических заболеваний // Молекулярная медицина. – 2012. – № 2. – С. 16–20. [Abakushina EV, Kuzmina EG. Stress-induced molecules mica/b and their role in the development of oncological diseases. *Molekuliarnaia meditsina*. 2012;(2):16-20. (In Russ.)]
2. Базян А.С., Хашаев З.Х. Аллостерическая пластичность ГАМК-А-рецептора и внутринейрональная интеграция на уровне трансдукционного сигнала // Успехи физиологических наук. – 2010. – Т. 41. – № 1. – С. 3–25. [Bazyan AS, Khashaev ZKh. Allosteric plasticity of GABAA-receptor and intraneuronal integration by way of transduction signal. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2010;41(1):3-25. (In Russ.)]
3. Дубинина Е.Е., Дадали В.А. 4-Гидрокси-транс-2-ноненаль в функциональной активности клеток. Обзор // Биохимия. – 2010. – Т. 75. – № 9. – С. 1189–1212. [Dubinina EE, Dadali VA. Role of 4-hydroxy-trans-2-nonenal in cell functions. *Biochemistry (Moscow)*. 2010;75(9):1069-1087. (In Russ.)]
4. Душкин М.И., Храпова М.В. Роль рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом, в нарушении метаболического баланса при стрессе // Успехи физиологических наук. – 2011. – Т. 42. – № 2. – С. 3–24. [Dushkin MI, Khrapova MV. The role of peroxisome proliferator activated receptors in metabolic balance disturbances under stress. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2011;42(2):3-24. (In Russ.)]

5. Иваненков Я.А. Направленный поиск новых лекарственных соединений и анализ механизмов их действия // Биомика. – 2011. – Т. 1. – № 1. – С. 76–100. [Ivanenkov YaA. Targeted search for new drugs and analysis of possible mechanisms of action. *Biomika*. 2011;1(1):76-100. (In Russ.)]
6. Каркищенко Н.Н. Наноинженерные лекарства: новые биомедицинские инициативы в фармакологии // Биомедицина. – 2009. – № 2. – С. 5–27. [Karkishchenko NN. Nanoinzhenernye lekarstva: novye biomeditsinskie initsiativy v farmakologii. *Biomedicina*. 2009;(2):5-27. (In Russ.)]
7. Климович В.Б. IgM и его рецепторы: структурные и функциональные аспекты // Биохимия. – 2011. – Т. 76. – № 5. – С. 654–672. [Klimovich VB. IgM and its receptors: structural and functional aspects. *Biochemistry (Moscow)*. 2011;76(5):534-549. (In Russ.)]
8. Корчагина А.А., Шейн С.А., Гурина О.И., Чехонин В.П. Роль рецепторов VEGF в неопластическом ангиогенезе и перспективы терапии опухолей мозга // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 68. – № 11. – С. 104–114. [Korchagina AA, Shein SA, Gurina OI, Chekhonin VP. Vegfrs in neoplastic angiogenesis and prospects for therapy of brain tumors. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;68(11):104-114. (In Russ.)]
9. Крыжановский С.А., Вититнова М.Б. Сердечно-сосудистые эффекты фактора роста нервов (аналитический обзор литературы). Часть I. NGF-опосредованные внутриклеточные сигнальные пути // Физиология человека. – 2011. – Т. 37. – № 2. – С. 104–116. [Kryzhanovskiy SA, Vititnova MB. Cardiovascular effects of the nerve growth factor: an analytical review. Part I: NGF-mediated intracellular signaling pathways. *Human physiology*. 2011;37(2):217-228. (In Russ.)]
10. Кузнецова Н.Б., Кузнецов П.Е. Прогнозирование биологической активности лигандов каппа-опиоидного рецептора // Auditorium. – 2015. – № 4. – С. 8–18. [Kuznetsova NB, Kuznetsov PE. Prognozirovanie biologicheskoi aktivnosti ligandov kappa-opioidnogo retseptora. *Auditorium*. 2015;(4):8-18. (In Russ.)]
11. Курило М.Н., Рыжков Ф.В., Карпов П.В., и др. Молекулярный дизайн селективных лигандов хемокиновых рецепторов // Доклады академии наук. – 2015. – Т. 461. – № 6. – С. 720–723. [Kurilo MN, Ryzhkov FV, Karpov PV, et al. Molecular design of selective ligands of chemokine receptors. *Dokl Akad Nauk*. 2015;461(6):720-723. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S0869565215120245>.
12. Li S.-M. Биологические функции SHP2 при заболеваниях человека // Молекулярная биология. – 2016. – Т. 50. – № 1. – С. 27–33. [Li S-M. The biological functions of SHP2 in human diseases. *Mol Biol (Mosk)*. 2016;50(1):27-33. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S0026898416010110>.
13. Мисюрин В.А. Структура и свойства основных рецепторов и лигандов внешнего пути апоптоза // Российский биотерапевтический журнал. – 2015. – Т. 14. – № 2. – С. 23–30. [Misyurin VA. Structure and functions of main apoptosis receptors and ligands. *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal*. 2015;14(2):23-30. (In Russ.)]
14. Москалев А.В., Рудой А.С., Апчел В.Я. Роль хемокинов в развитии противовирусного иммунного ответа // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2017. – № 3. – С. 183–188. [Moskalyov AV, Rudoy AS, Apchel VYa. Role chemokines in development of the immune answer. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2017;(3):183-188. (In Russ.)]
15. Недич О., Филимонович Д., Микович З., Масникоза Р. Влияние плацентарных манноза/N-ацетилглюкозаминсвязывающих белков на взаимодействие инсулина и инсулиноподобных ростовых факторов с их рецепторами // Биохимия. – 2011. – Т. 76. – № 9. – С. 1230–1237. [Nedich O, Filimonovich D, Mikovich Z, Masnikoza R. Influence of placental mannose/N-acetylglucosamine-binding proteins on the interaction of insulin and insulin-like growth factors with their receptors. *Biochemistry (Moscow)*. 2011;76(9):1230-1237. (In Russ.)]
16. Нестерова Л.А., Бойко А.В., Манухин Б.Н. Модуляция активности альфа-адренорецепторов мембран коры головного мозга крыс агонистом и антагонистом бета-адренорецепторов // Биологические мембраны. – 2016. – Т. 33. – № 4. – С. 252–262. [Nesterova LA, Boyko AV, Manukhin BN. Modulation of alfa-adrenoceptor activity by beta-adrenoceptor agonists and antagonists in rat brain cortex membranes. *Biochemistry (Moscow)*. Supplement. Series A: Membrane and Cell Biology. 2016;33(4):278-286. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S0233475516040071>.
17. Никогосян Л.П. Изучение взаимодействия μ -опиоидного рецептора с производными морфинового ряда методом молекулярного докинга // Вестник РАУ. – 2014. – № 2. – С. 52–58. [Nikoghosyan LR. μ -opioid receptor and morphine derivatives interaction study using method of molecular docking. *Vestnik RAU*. 2014;(2):52-58. (In Russ.)]
18. Никогосян Л.П., Вартанян Г.С., Назарян К.Б. Молекулярное моделирование третичной структуры μ -опиоидного рецептора и динамики его взаимодействия с лигандом // Российский журнал боли. – 2014. – № 3–4. – С. 7–8. [Nikoghosyan LR, Vartanyan GS, Nazaryan KB. Molecular modeling of the tertiary structure of the μ -opioid receptor and the dynamics of its interaction with the ligand. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2014;(3-4):7-8. (In Russ.)]
19. Плахова В.Б., Рогачевский И.В., Шелых Т.Н., и др. Возможный молекулярный механизм анальгезирующего эффекта пептидных фрагментов дефенсинов // Медицинский академический журнал. – 2013. – Т. 13. – № 3. – С. 78–83. [Plakhova VB, Rogachevsky IV, Shelikh TN, et al. A putative molecular mechanism of analgesic effect of defensin peptide fragments. *Med Akad Z*. 2013;13(3):78-83. (In Russ.)]
20. Поликарпова А.В., Маслакова А.А., Левина И.С., и др. Поиск производных прогестерона, селективно взаимодействующих с его мембранными рецепторами // Биохимия. – 2017. – Т. 82. – № 2. – С. 247–257. [Polikarpova AV, Maslakova AA, Levina IS, et al. Selection of progesterone derivatives specific to membrane progesterone receptors. *Biochemistry (Moscow)*. 2017;82(2):140-148. (In Russ.)]
21. Рапопорт Е.М., Курмышкина О.В., Бовин Н.В. Галектины млекопитающих: структура, углеводная специфичность и функции // Биохимия. – 2008. – Т. 73. – № 4. – С. 483–497. [Rapoport EM, Kurmyshkina OV, Bovin NV. Mammalian galectins: structure, carbohydrate specificity and functions. *Biochemistry (Moscow)*. 2008;73(4):393-405. (In Russ.)]

22. Ратникова Н.М., Лежнин Ю.Н., Фролова Е.И., и др. Рецептор CD47 как приоритетная мишень для противораковой терапии // Молекулярная биология. – 2017. – Т. 51. – № 2. – С. 251–261. [Ratnikova NM, Lezhnin YuN, Frolova EI, et al. CD47 receptor as a primary target for cancer therapy. *Mol Biol (Mosk)*. 2017;51(2):251-261. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S0026898417010153>.
23. Рубина К.А., Ткачук В.А. Навигационные рецепторы в нервной и сердечно-сосудистой системах (обзор) // Биохимия. – 2015. – Т. 80. – № 10. – С. 1503–1521. [Rubina KA, Tkachuk VA. Guidance receptors in the nervous and cardiovascular systems. *Biochemistry (Moscow)*. 2015;80(10):1235-1253. (In Russ.)]
24. Сарапульцев А.П., Ремпель С.В., Кузнецова Ю.В., Сарапульцев Г.П. Взаимодействие наночастиц с биологическими объектами (обзор) // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2016. – № 3. – С. 97–111. [Sarapultsev AP, Rempel SV, Kuznetsova YuV, Sarapultsev GP. Nanoparticle's interactions with biological objects (the review). *Journal of Ural medical academic science*. 2016;(3):97-111. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2016-15-3-97-111>.
25. Скворцов С.С., Габдулхакова А.Г. Полиморфизмы рецепторов формилированных пептидов, или 27 наиболее вероятных путей к нарушениям функции фагоцитов // Биохимия. – 2017. – Т. 82. – № 4. – С. 587–600. [Skvortsov SS, Gabdulkhakova AG. Formyl peptide receptor polymorphisms: 27 most possible ways for phagocyte dysfunction. *Biochemistry (Moscow)*. 2017;82(4):426-437. (In Russ.)]
26. Соболева А.Г., Брускин С.А., Николаев А.А., и др. Роль рецептора продуктов неферментативного гликозилирования в патогенезе псориаза // Молекулярная биология. – 2013. – Т. 47. – № 5. – С. 743–753. [Soboleva AG, Bruskin SA, Nikolaev AA, et al. Role of receptor for advanced glycation end-products in pathogenesis of psoriasis. *Molecular biology*. 2013;47(5):645-654. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S0026898413050194>.
27. Спасов А.А., Яковлев Д.С., Мальцев Д.В., и др. Производные имидазо[1,2-а]бензимидазола как антагонисты 5-HT_{2A}-рецепторов // Биоорганическая химия. – 2016. – Т. 42. – № 4. – С. 440–447. [Spasov AA, Yakovlev DS, Maltsev DV, et al. The derivatives of imidazo[1,2-a]benzimidazole as 5-HT_{2A} receptor antagonists. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2016;42(4):397-403. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S0132342316040175>.
28. Степанов А.В., Ксие Д., Дронина М.А., и др. Моделирование лиганд-рецепторных взаимодействий в режиме детекции на поверхности единичной клетки // Биологические мембраны. – 2015. – Т. 32. – № 2. – С. 102–109. [Stepanov AV, Ksie D, Dronina MA, et al. Modelling of the receptor-ligand interaction in a single cell mode. *Biologicheskie Membrany*. 2015;32(2):102-109. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S0233475515020097>.
29. Тухватулин А.И., Логунов Д.Ю., Щербинин Д.Н., и др. Toll-подобные рецепторы и их адапторные молекулы. Обзор // Биохимия. – 2010. – Т. 75. – № 9. – С. 1224–1243. [Tukhvatulina AI, Logunov DYu, Shcherbinin DN, et al. Toll-like receptors and their adapter molecules. *Biochemistry (Moscow)*. 2010;75(9):1098-1114. (In Russ.)]
30. Тырси́на Е.Г., Никулицкий С.И. Роль регуляторной VEGF/VEGF-R1-системы в опухолевом ангиогенезе (обзор литературы) // Онкогинекология. – 2015. – № 4. – С. 4–12. [Tyrkina YeG, Nikulitsky SI. The role of regulatory VEGF/VRGF-R1-system in tumor angiogenesis (a literature review). *Oncogynecology*. 2015;(4):4-12. (In Russ.)]
31. Успенская Ю.А., Комлева Ю.К., Пожиленкова Е.А., и др. Лиганды RAGE-белков: роль в межклеточной коммуникации и патогенезе воспаления // Вестник российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70. – № 6. – С. 694–703. [Assumption YuA, Komleva YuK, Pozhilenkova EA, et al. Ligands of RAGE-proteins: role in intercellular communication and pathogenesis of inflammation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015;70(6):694-703. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15690/vramn566>.
32. Федянин М.Ю., Хмелькова Д.Н., Серебрянская Т.С., и др. Перспективы терапевтического воздействия на сигнальный путь FGFR // Успехи молекулярной онкологии. – 2015. – Т. 2. – № 1. – С. 27–38. [Fedyanin MYu, Khmelkova DN, Serebriiskaya TS, et al. Prospects of therapeutic action on FGFR signaling pathway. *Advances in molecular oncology*. 2015;2(1):27-38. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/2313-805X.2015.2.1.027-038>.
33. Чеснокова Е.А., Сарычева Н.Ю., Дубынин В.А., Каменский А.А. Опиоидные пептиды, получаемые с пищей, и их влияние на нервную систему // Успехи физиологических наук. – 2015. – Т. 46. – № 1. – С. 22–46. [Chesnokova EA, Sarycheva NYu, Dubynin VA, Kamensky AA. Food-derived opioid peptides and their neurological impact. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2015;46(1):22-46. (In Russ.)]
34. Шаяхметова Д.М., Жевленев Е.С., Можаяев А.А., и др. Генетическая связь IRR-рецептора с белком LY6/PLAUR // Биоорганическая химия. – 2016. – Т. 42. – № 4. – С. 496–500. [Shayakhmetova DM, Zhevlenev ES, Mozhaev AA, et al. Genetic link between IRR-receptor and Ly6/PLAUR protein. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2016;42(4):449-452. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.7868/S0132342316040163>.
35. Шилов Г.Н., Бубель О.Н., Шабанов П.Д. Новый подход к пониманию структуры, функции и классификации ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса, молекулярной мишени для разработки новых антиконвульсантов на базе тормозных аминокислот // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2016. – Т. 14. – № 3. – С. 34–45. [Shilov GN, Bubel ON, Shabanov PD. A new approach to understanding the structure, function and classification of the GABA-benzodiazepine receptor complex, a molecular target for the development of new anticonvulsants based on inhibitory amino acids. *Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2016;14(3):34-45. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/RCF14334-45>.
36. Шустов Е.Б., Оковитый С.В. Экс-орфанные рецепторы как мишени для потенциальных лекарственных средств // Биомедицина. – 2015. – № 2. – С. 15–29. [Shustov EB, Okovity SV. Ex-orphan receptors as targets for potential medicines. *Biomedicina*. 2015;(2):15-29. (In Russ.)]
37. Bai X, Xu M, Liu S, Hu G. Computational investigations of the interaction between the cell membrane and nanopar-

- ticles coated with a pulmonary surfactant. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2018;10(24):20368-20376. <https://doi.org/10.1021/acsami.8b06764>.
38. Bitra A, Doukov T, Croft M, Zajonc DM. Crystal structures of the human 4-1BB receptor bound to its ligand 4-1BBL reveal covalent receptor dimerization as a potential signaling amplifier. *J Biol Chem*. 2018;293(26):9958-9969. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.003176>.
 39. Bönisch E, Oh YJ, Anzengruber J, et al. Lipoteichoic acid mediates binding of a lactobacillus S-layer protein. *Glycobiology*. 2018;28(3):148-158. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwx102>.
 40. Cherian MT, Chai SC, Wright WC, et al. CINPA1 binds directly to constitutive androstane receptor and inhibits its activity. *Biochem Pharmacol*. 2018;152:211-223. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.03.029>.
 41. Delguste M, Koehler M, Alsteens D. Probing single virus binding sites on living mammalian cells using AFM. *Methods Mol Biol*. 2018;1814:483-514. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8591-42>.
 42. Draper-Joyce CJ, Michino M, Verma RK, et al. The structural determinants of the bitopic binding mode of a negative allosteric modulator of the dopamine D2 receptor. *Biochem Pharmacol*. 2018;148:315-328. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.01.002>.
 43. Gilbreth RN, Oganessian VY, Amdouni H, et al. Crystal structure of the human 4-1BB/4-1BBL complex. *J Biol Chem*. 2018;293(25):9880-9891. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.002803>.
 44. Hafez H, Chisholm DR, Tatum NJ, et al. Probing biological activity through structural modelling of ligand-receptor interactions of 2,4-disubstituted thiazole retinoids. *Bioorg Med Chem*. 2018;26(8):1560-1572. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.02.002.45>.
 45. He Z, Tang F, Lu Z, et al. Analysis of differentially expressed genes, clinical value and biological pathways in prostate cancer. *Am J Transl Res*. 2018;10(5):1444-1456.
 46. Hu Y, Wang L, Jiang L, et al. [Progress in the regulation of bone remodeling at the cellular level (Article in Chinese; Abstract available in Chinese from the publisher)]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2017;34(3):471-479. <https://doi.org/10.7507/1001-5515.201606011>.
 47. Kadavath H, Cabrales Fontela Y, Jaremko M, et al. The binding mode of a tau peptide with tubulin. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2018;57(12):3246-3250. <https://doi.org/10.1002/anie.201712089>.
 48. Kawakami Y, Saito Y, Nakagawa R, et al. The soluble form of LOTUS inhibits Nogo receptor type 1-mediated signaling induced by B lymphocyte stimulator and chondroitin sulfate proteoglycans. *Neurosci Lett*. 2018;(683):61-68. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.06.045.49>.
 49. Kusc M, Akan OB. Maximum likelihood detection with ligand receptors for diffusion-based molecular communications in internet of bio-nano things. *IEEE Trans Nanobioscience*. 2018;17(1):44-54. <https://doi.org/10.1109/TNB.2018.2792434.50>.
 50. Liang Z, Li QX. π -Cation interactions in molecular recognition: perspectives on pharmaceuticals and pesticides. *J Agric Food Chem*. 2018;66(13):3315-3323. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b00758.51>.
 51. Liese S, Netz RR. Quantitative prediction of multivalent ligand-receptor binding affinities for influenza, cholera, and anthrax inhibition. *ACS Nano*. 2018;12(5):4140-4147. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.7b08479.52>.
 52. Lv LW, Liu YS, Zhang P, et al. Transcriptomics and functional analysis of graphene-guided osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Chin J Dent Res*. 2018;21(2):101-111. <https://doi.org/10.3290/j.cjdra.40436.53>.
 53. Nakashima M, Watanabe M, Uchimaru K, Horie R. Trogocytosis of ligand-receptor complex and its intracellular transport in CD30 signalling. *Biol Cell*. 2018;110(5):109-24. <https://doi.org/10.1111/boc.201800002>.
 54. Nataraja S, Sriraman V, Palmer S. Allosteric regulation of the follicle-stimulating hormone receptor. *Endocrinology*. 2018;159(7):2704-2716. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00317.55>.
 55. Orr AA, Jayaraman A, Tamamis P. Molecular modeling of chemoreceptor: ligand interactions. *Methods Mol Biol*. 2018;1729:353-372. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7577-8_28.
 56. Pal J, Patil V, Kumar A, et al. Loss-of-function mutations in calcitonin receptor (CALCR) identify highly aggressive glioblastoma with poor outcome. *Clin Cancer Res*. 2018;24(6):1448-1458. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-1901>.
 57. Podlewska S, Kafel R, Lacivita E, et al. Structural insights into serotonin receptor ligands polypharmacology. *Eur J Med Chem*. 2018;151:797-814. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.04.010.58>.
 58. Sader S, Anant K, Wu C. To probe interaction of morphine and IBNtA with 7TM and 6TM variants of the human μ -opioid receptor using all-atom molecular dynamics simulations with an explicit membrane. *Phys Chem Chem Phys*. 2018;20(3):1724-41. <https://doi.org/10.1039/c7cp06745c.59>.
 59. Skronska-Wasek W, Gosens R, Königshoff M, Baarsma HA. WNT receptor signalling in lung physiology and pathology. *Pharmacol Ther*. 2018;187:150-166. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.02.009>.
 60. Tong L, Yi L, Liu P, et al. Tumour cell dormancy as a contributor to the reduced survival of GBM patients who received standard therapy. *Oncol Rep*. 2018;40(1):463-471. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6425>.

♦ Информация об авторах

Алексей Александрович Артеменков — канд. биол. наук, доцент, факультет биологии и здоровья человека. ФГБОУ ВО «Череповецкий государственный университет», Череповец. E-mail: basis@live.ru.

♦ Information about the authors

Alexey A. Artemenkov — PhD, Assistant Professor, Faculty of Biology and Human Health, Cherepovets State University, Cherepovets, Russia. E-mail: basis@live.ru.