

## РОЛЬ ФОСФОИНОЗИТИДОВ В РЕГУЛЯЦИИ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ В ОРГАНИЗМЕ

М.М. Дамиров<sup>1</sup>, Н.Н. Слюсарь<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт скорой помощи  
им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г.Москвы,  
г. Москва

<sup>2</sup> Тверской государственной медицинский университет, г. Тверь

Представлены современные данные о структуре клеточных мембран и роли основных компонентов их – фосфоинозитидов (ФИН) в регуляции основных функций клеток. Основным барьером для потока информации является плазматическая мембрана клетки, в которой происходят механизмы, преобразующие внешние сигналы во внутриклеточные. Передача сигнала с мембранного рецептора на ядро происходит с помощью системы циклических нуклеотидов (цАМФ, цГМФ), кальция, инозитолтрифосфатов и диацилглицеролов. Создана унитарная решетчатая модель трансмембранного переноса сигналов. Важная роль ФИН в жизнедеятельности клеток связана с их непосредственным участием в регуляторной, транспортной, энергетической и пластической функциях биологических мембран.

**Ключевые слова:** *фосфоинозитиды и их фосфорилированные формы; клеточные мембраны, внутриклеточные взаимодействия; пролиферация и малигнизация клеток.*

В настоящее время продолжается поиск новых подходов, направленных на уточнение нерешенных вопросов патогенеза и диагностики у больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями органов репродуктивной системы.

Клеточные мембраны, занимая центральное место в организации живых систем, обеспечивают структурную и функциональную целостность клетки. Один из наиболее важных признаков опухолевой трансформации и пролиферации - изменение состояния клеточных мембран, которые отражают состояние внутриклеточных органелл и служат показателем меры их вовлечения в патологический процесс.

Значимость изучения данного вопроса связан с тем, что Нобелевская премия 2013 года по физиологии и медицине была присуждена ученым из США James E. Rothman и Randy W. Schekman, а также немцу Thomas C. Südhof за открытие механизма регуляции межклеточных взаимодействий. Они обнаружили механизм, с помощью которого клетки обмениваются сигналами и доставляют гормоны и

другие вещества туда, где они необходимы. Показано, что этот механизм особенно важен для понимания функционирования мозга, а также иммунной и гормональной систем человека. В заявлении Нобелевского комитета сказано, что это открытие внесло крупный вклад в понимание того, каким образом происходит передача сигналов и веществ на внутриклеточном уровне и между клетками. Нарушения в действии этого механизма возникают при различных заболеваниях, в том числе, органов репродуктивной системы.

В связи с тем, что тема внутриклеточных взаимодействий недостаточно хорошо известна практикующим врачам акушерам-гинекологам, одной из главных задач настоящей публикации стало современная трактовка этих отношений и практическая реализация этого направления по принципу: от теории – к практике.

Следует отметить, что первая научная модель строения биологических мембран была предложена Э. Овертоном в 1899 году, который предположил, что биологические мембраны состоят из тонкого слоя фосфолипидов.

В 1925 г. голландские ученые Э. Гorter и Ф Грендель выдвинули представление о липидном бислое как о полупроницаемом барьере, окружающем клетку. Дж. Даниелли в 1935 году впервые высказал мысль, что с мембранами связаны белки. В том же году Дж. Даниелли, совместно с Х. Давсоном, выдвинули гипотезу об общем принципе структурной организации клеточных мембран как трехслойной структуре — своеобразном сендвиче, где двойной слой ориентированных одинаковым образом липидных молекул заключен между двумя слоями глобулярного белка, формирующего границу мембраны с водой.

Развитие электронной микроскопии, совершенствование электрофоретических методов позволило выявить более сложную картину структурной организации биологических мембран. Совокупность результатов, полученных физическими и химическими методами исследования, дала возможность предложить новую модель строения биологических мембран - **жидкостно-мозаичную** (С. Дж. Синджер и Л. Г. Николсон, 1972 год). В соответствии с этой моделью, основным структурным компонентом мембран клеток является липидный бислой с асимметрично встроенными в него белками (рис. 1). Установлено, что именно липидные компоненты мембран, главным образом, фосфолипиды и холестерин, определяют ее текучесть и микровязкость. Показано, что данный слой липидов обновляется за счёт изменения скорости их окисления, благодаря которому мембрана может управлять перестройкой клеточного метаболизма в ответ на разнообразные действия.

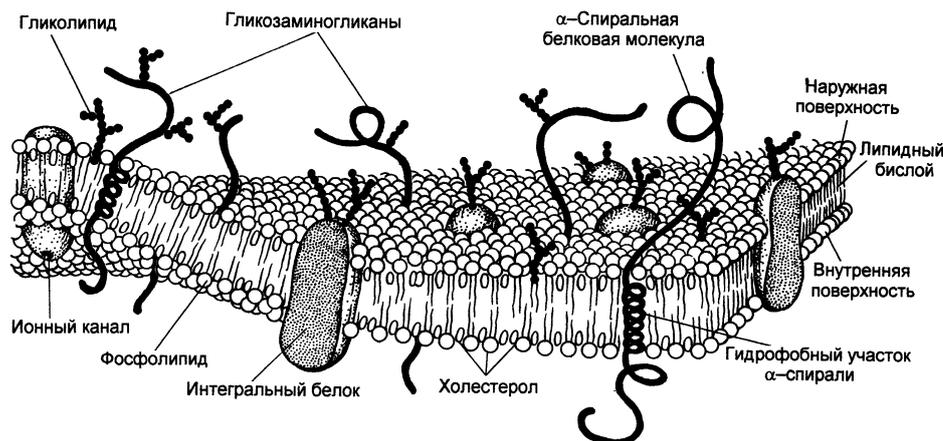


Рис. 1. Жидкостно-мозаичная модель мембраны Дж.Сингера, Г.Никольсона (1972 г.)

Липиды играют важную роль в жизнедеятельности организма, в построении и функционировании клеточных мембран [1, 2]. Фундаментальные процессы в клетках (трансформация и аккумуляция энергии, транспорт веществ и ионов, передача информации и т.д.) протекает при непосредственном участии фосфолипидов. Эти соединения входят в состав сложных мембранно-связанных ферментных систем, регулируя их каталитические функции [3, 4]. Фосфолипиды и продукты их метаболизма участвуют в рецепции гормонов и других физиологически активных веществ. Различные формы фосфолипидов характеризуются наличием определенных жирно-кислотных остатков. Из всех жирных кислот наибольший интерес вызывает арахидоновая кислота (АК) [4, 5, 6]. Накоплено большое число данных, подтверждающих значение АК как предшественника целого ряда медиаторов и регуляторов ответов разных клеток на внешние сигналы. Продуктами метаболизма АК являются простагландины, тромбоксаны, простациклин, различные гидроксированные жирные кислоты, лейкотриены, каждый из которых выполняет определенную роль в регуляции обмена в клетках организма [7].

Известно, что большая часть адресованных клетке сигналов молекул никогда не проникает внутрь ее. На наружной поверхности клетки находятся рецепторы, которые распознают приходящие к ней сигналы и приводят в действие внутриклеточные пути передачи информации. Основным барьером для потока информации является плазматическая мембрана клетки. В ней происходят механизмы, преобразующие внешние сигналы во внутриклеточные. Внутриклеточные сигналы передаются молекулам-посредникам (вторичным мессенджерам). На молекулярном уровне процесс передачи информации обеспечивается цепочкой мембранных белков,

последовательно взаимодействующих друг с другом. Каждый раз это взаимодействие вызывает конформационную перестройку следующего в цепочку белка – изменение его структуры и функции. На определенной стадии дальнейшая передача информации осуществляется находящимся в цитоплазме молекулам или даже ионам. Они то и являются вторичными мессенджерами. Их диффузия обеспечивает быстрое распространение сигнала по всей клетке. Число вторичных мессенджеров оказалось небольшим. Другими словами, пути передачи внутриклеточных сигналов универсальны. Известны два основных пути передачи сигналов. В одном из них вторичным мессенджером служит циклический аденозинмонофосфат. В другом, действует комбинация трех вторичных мессенджеров: ионы кальция, инозитол-1,4,5-трифосфат и диацилглицерол (ДГ) [8, 9]. Происхождение двух последних веществ заслуживает особого внимания, поскольку они образуются в самой плазматической мембране. Вместе с тем, к вторичным мессенджерам относятся и другие инозитолфосфаты - инозитол-1,3,4-трифосфаты и инозитол-1,3,4,5-тетрафосфаты, арахидоновая кислота, основным источником которой являются некоторые фосфолипиды (фосфатидилхолины, фосфатидилинозиты), а также физиологически активные метаболиты арахидоновой кислоты – простагландины [2]. Однако решающую роль в регуляции основных функций клеток принадлежит фосфоинозитидам и вторичным мессенджерам, образующимися при их гидролизе [2, 10].

В настоящее время известны 4 основных эффекторных системы, с помощью которых происходит передача сигнала с мембранного рецептора на ядро: система циклических нуклеотидов (цАМФ, цГМФ), кальций, инозитолтрифосфаты и ДГ [10]. Эти эффекторные системы носят универсальный характер и, по-видимому, лишены тканевой и видовой специфичности. С учетом этого создана унитарная решетчатая модель трансмембранного переноса сигналов, согласно которой в основе превращения множества экстерналиных сигналов в эффекторные реакции клеток лежит каскад ограниченного числа мессенджерзависимых реакций [11]. Таким образом, очень большое число экстерналиных сигналов и соответствующее им такое же количество клеточных эффектов реализуется с помощью небольшого числа вторичных посредников и регуляторных каскадов. Выделяют 2 каскада - аденилатциклазный и фосфолипидный, которые могут быть разделены на 3 функциональных домена [2, 12]. Первый - трансдуцирующий домен локализуется в цитоплазматической мембране и его функция заключается в превращении экстерналиного сигнала во внутриклеточный посредник. Структурой, воспринимающей сигнал, является рецептор, а вторичным мессенджером может быть любой из 4 обнаруженных на сегодняшний день посредников. Следующий домен, в основном, цитозольный, который обеспечивает трансляцию мессенджера

в регуляторную активность. Среди них наиболее изученными являются различные типы протеинкиназ [13]. Третий – доменмодулирующий, содержит различные белки, которые дают депрессию соответствующих генов, обеспечивая преобразование сигнала в специфический клеточный ответ [14].

Фосфоинозитиды (ФИН), с момента открытия их Дж.Фолчем в 1949 году, привлекают внимание многих исследователей особенностями метаболического поведения и рядом необычных физико-химических свойств. В последнее время проводятся многочисленные исследования по изучению роли ФИН и продуктов их метаболизма в процессах нормального функционирования живой клетки, а также выяснения их участия в процессах пролиферации и малигнизации клеток [2, 10, 15, 16]. Установлено, что ФИН, помимо поддержания структуры клеточных мембран, участвуют в активном транспорте ионов; ионной проницаемости аксональной мембраны и проведении импульса вдоль аксона; в рецепторной функции мембран активации или присоединении некоторых ферментов к мембранам; обеспечении арахидоновой кислотой для синтеза простагландинов [17]. Важная роль ФИН в жизнедеятельности клеток связана с их непосредственным участием в регуляторной, транспортной, энергетической и пластической функциях биологических мембран [2, 18].

Так называемый «фосфоинозитидный ответ» – есть не что иное, как универсальный трансмембранный сигнал, возникающий при регуляции многочисленных функций клетки, в том числе, при ее пролиферации и малигнизации. Отмечено, что скорость обмена ФИН в пролиферирующих клетках значительно выше, чем в покоящихся, причем, другие липиды в меньшей степени подвержены этим превращениям [8, 10]. Показано, что содержание ФИН в крови отражает специфику изменений обменных процессов, происходящих в организме, так как доказано участие инозитсодержащих липидов в переходе клеток к неконтролируемому росту и трансформации [10, 17, 19]. В этом процессе, помимо ФИН, могут принимать участие и вторичные мессенджеры, образующиеся при гидролизе полифосфоинозитидов [20]. ФИН являются минорными фосфолипидами клеточных мембран. По современной стереоспецифической классификации, различают фосфатидилинозиты и их фосфорилированные формы, которые объединены общим названием ФИН. В их состав входят: фосфатидилинозит (ФИ), фосфатидилинозит-3-фосфат (ФИФ<sup>1</sup>), фосфатидилинозит-4-фосфат (ФИФ), фосфатидилинозит-4,5-дифосфат (ФИДФ), фосфатидилинозит-3,4-дифосфатов (ФИДФ<sup>1</sup>), фосфатидилинозит-3,4,5-трифосфатов (ФИТФ) и др. [2, 4, 10, 11].

В покоящихся клетках основными компонентами ФИН являются 2 фосфорилированных метаболита: ФИФ и ФИДФ [2, 10, 12]. При стимуляции Са-мобилизирующих рецепторов происходит активация

мембранассоциированной фосфолипазы C, которая гидролизует ФИДФ на инозитол-1,4,5-трифосфат (ИРЗ) и диацилглицерол (ДГ) [21, 22]. Именно эти два метаболита и являются вторичными мессенджерами, передающими сигнал с рецептора клетки на ядро [23]. ИРЗ способствует освобождению кальция из немитохондриальной фракции внутриклеточных депо. ДГ является метаболитом, который в присутствии ионов кальция активирует протеинкиназу C, фосфорилирующую белки, необходимые для активации генома, запуская клеточный цикл превращений [8, 12]. Вместе с тем, в клетках могут также присутствовать и другие фосфорилированные фосфоинозитиды (ФИФ<sup>1</sup>, ФИДФ<sup>1</sup>, ФИТФ), при гидролизе которых образуются инозитол-1,3,4-трифосфаты и инозитол-1,3,4,5-тетрафосфаты, которые также могут быть вторичными мессенджерами. Причем, характер действия вторичных мессенджеров во многом зависит от активности различных фосфатидилинозиткиназ (ФИ-киназ) [13, 24]. Установлено, что последовательные действия ФИ-4-киназы и ФИ-5-киназы стимулируют гидролиз ФИДФ во время активации различных клеток [25]. В последнее время в нескольких типах клеток в сигнальной трансдукции была выявлена ФИ-3-киназа [3, 4, 12]. По мнению ряда исследователей существуют следующие возможные пути регуляции размножения клеток: некоторые факторы роста, в том числе, фактор роста из тромбоцитов действует через обычный путь обмена ФИН [17, 26]. ИРЗ вызывает мобилизацию внутриклеточного кальция, в то время как ДГ активирует мембранный белок-переносчик, который обменивает протоны на ионы натрия, повышая тем самым рН и концентрацию натрия внутри клетки. Совместная мобилизация кальция и повышение рН, вызывает синтез РНК и белков, необходимых для подготовки клетки и репликации ДНК [2, 8, 10]. Каждое из этих изменений служит сигналом для ядра клетки. Другие факторы роста (эпидермальный фактор роста) пронизывают плазматическую мембрану. Действие многих онкогенов заключается в нарушении передачи сигналов, ответственных за контроль размножения клеток. При этом онкогены способны нарушать инозитидный цикл. Изменение последовательности ФИН пути приводит к появлению «новых» вторичных мессенджеров, которые способны усилить сигналы роста клеток, тем самым способствуя повышенной пролиферации клеток, а также могут приводить к их неконтролируемому росту, вызывая онкологическую патологию [27].

ФИДФ является местом образования двух фундаментальных путей вторичных мессенджеров, поскольку он участвует не только в каноническом пути, но в результате прямой фосфорилиции, он превращается в ФИТФ [16]. ФИТФ является первичным сигнальным продуктом активированной ФИ-3-киназы. Помимо указанного продукта, в клетках был обнаружен ФИДФ<sup>1</sup>, который является либо непосредственным продуктом активированной ФИ-3-киназы, либо

продуктом гидролиза первоначально образованного ФИТФ. Было установлено, что продукты фосфорилиции ФИТФ и ФИДФ<sup>1</sup> могут выполнять сигнальную функцию, активируя различные формы протеинкиназ [13, 28]. Однако существует и другая точка зрения, согласно которой продукты гидролиза ФИТФ и ФИДФ (соответственно ИР4 и ИР3) могут действовать как вторичные мессенджеры [22, 29]. В пользу последнего предположения свидетельствует быстрое появление ФИТФ, ФИДФ и продуктов их гидролиза в результате рецептор-опосредованной стимуляции различными факторами роста, причем, ФИТФ способен активировать протеинкиназу С [12, 21]. Получены оригинальные данные о механизме действия тирозинкиназных рецепторов факторов роста [2, 13, 30]. Отмечено, что активированные киназы фосфорилируют фосфатидилинозит-3-киназу (ФИ-3-киназу), которая, в свою очередь, особым образом фосфорилирует D-3 позицию в инозитольной части ФИ [2, 10, 17]. Это приводит к появлению «новых» ФИН, при гидролизе которых образуются инозитол-1,3,4-трифосфаты (ИР3<sup>1</sup>) и инозитол-1,3,4,5-тетрафосфаты (ИР4), способные также выполнять функцию вторичных мессенджеров, изменяя пролиферативную активность клеток [23]. Следует отметить, что активация ФИ-3-киназы может быть критична для стимуляции клеточного роста и трансформации [30]. Обобщая приведенные данные, можно заключить, что ФИН, зависимые от них протеинкиназы и другие белки образуют сложную систему вторичных мессенджеров, которые в определенных условиях способны усиливать или наоборот ослаблять характер их действия. Кроме того, имеются тканеспецифические различия в структуре системы вторичных мессенджеров, связанных с обменом ФИН, в связи с чем, клетки разных тканей по разному реагируют на один и тот же вторичный мессенджер.

В последние годы ФИН рассматриваются как один из самых важных элементов в трансмембранной передаче сигналов [27, 31]. Это стало очевидным после того, как обнаружили кальцийзависимую протеинкиназу, для полной активности которой необходимо наличие фосфолипидов или диацилглицеролов (ДГ) . В дальнейшем было показано, что метаболизм ФИН тесно сопряжен с активацией кальцийзависимой фосфолипидстимулируемой протеинкиназой С [2]. Важная роль в генерации митогенного сигнала факторами роста принадлежит протеинкиназе С [2]. Имеются данные, свидетельствующие в пользу существования протеинкиназы С-независимого пути стимуляции пролиферации [29]. Вместе с тем, и другие инозитолтрифосфаты (инозитол-1,3,4-трифосфаты), образующиеся при гидролизе фосфатидилинозит-3,4-дифосфатов (ФИДФ) и фосфатидилинозит-3,4,5-трифосфатов (ФИТФ), могут быть вторичными мессенджерами и влиять на активацию протеинкиназы С [16]. По всей видимости, важнейшие эффекты факторов роста на пролиферацию

опосредуются различными вторичными мессенджерами. Большинство исследователей считают, что ряд факторов роста действуют через ФИН систему вторичных мессенджеров [17, 32]. Отмечено, что большинство физиологических реакций, при которых зарегистрированы фосфатидилинозитольные ответы, происходит краткосрочная стимуляция клеток некоторыми «сильными» лигандами, такими как: гормон или нейромедиатор. В таких условиях, исследователи имеют ясное представление о роли изменений уровня кальция в стимуляции клеток. Вместе с тем, при долгосрочной клеточной регуляции, в частности, в регуляции клеточной пролиферации, картина возникающих изменений не достаточно ясна. Высказано предположение, что изменение концентрации кальция, зависящая от уровней ДГ и ИРЗ в цитозоле, может контролировать прохождение клетками митотического цикла; причем, при незначительном увеличении содержания кальция пролиферация ускоряется [1, 2, 4]. Имеются данные, что репликация клеток инициируется избытком кальция в цитоплазме, а неопластические клетки пролиферируют автономно, поскольку что их плазматические мембраны пропускают излишнее количество кальция или их митохондрии оказываются не в состоянии хранить депонированный кальций [2]. Еще один из важных аспектов этого вопроса - возможность участия ФИН в переходе клеток к неконтролируемому росту и трансформации [17, 27]. Показано, что некоторые онкогены особым образом способны фосфорилировать ФИ, приводя к увеличению количества полифосфоинозитидов, ускоряя при этом их оборот. Следствием этого является неконтролируемое деление и трансформация клеток [10, 19]. Главные эффекты факторов роста на процессы пролиферации опосредуются фосфорилированием белков под влиянием вторичных мессенджеров, приводящих к экспрессии генов, участвующих в клеточном цикле [21]. Многочисленные обратные связи в системе вторичных мессенджеров заставляют пересмотреть представления о том, что сигнал о пролиферации передается от факторов роста в ядро клетки по цепочке однонаправлено. Вероятнее всего, продвижение клеток по циклу определяется автоколебаниями в концентрациях вторичных мессенджеров и зависимых от них белков [17]. После открытия фосфоинозитид-3-киназы и образующихся при фосфорилиции в D-3 позиции инозитольного кольца форм ФИН, был обнаружен более высокой сложности уровень регуляции их метаболизма [16, 14]. ФИ-3-киназа физически ассоциируется с рядом рецепторов, факторов роста, обладающих тирозинкиназной активностью. ФИ-киназу, ассоциированную с протеинкиназой, определяли типом I, а главную ФИ-киназную форму назвали типом II [23]. Дальнейший анализ двух ферментативных активностей показал, что тип II фосфорилирует инозитольное кольцо в 4 позиции, а тип I ФИ-киназы фосфорилирует ФИН в D-3 позиции инозитольного кольца с образованием ФИФ<sup>1</sup>.

Исследование ФИ-3-киназы привело к открытию новых форм фосфорилированных липидов в D-3 позиции инозитольного кольца, которые не участвуют в каноническом пути образования вторичных мессенджеров (ИРЗ и диацилглицеролов) [16].

Таким образом, ФИН играют важную роль в реализации различных звеньев возникновения и прогрессирования как доброкачественных, так и злокачественных заболеваний. В связи с этим, многие нерешенные вопросы клинической гинекологии, могут быть решены после выяснения особенностей ФИН-обмена у больных с гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы.

#### Список литературы:

1. Альбертс Б., Хопкин К., Брей Д. и др. Основы молекулярной биологии клетки. М.: [Бином. Лаборатория знаний](#), 2015.
2. Швец В.И., Степанов А.Е., Крылова В.Н., Гулак П.В. Мио-инозит и фосфоинозитиды.- М.: Наука, 1987.
3. Орел Н.М. Биохимия липидов: практикум для студентов биологического факультета. Минск: БГУ, 2007.
4. Маршалл В.Дж., Бангерт С.К. Клиническая биохимия. 6-е изд., перераб. и доп. М.: БИНОМ, 2014.
5. Таганович А.Д., Олецкий Э.И., Котович И.Л. Патологическая биохимия. М.: БИНОМ, 2015.
6. Фаллер Д.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. Руководство для врачей. Пер. с англ. М.: БИНОМ, 2017.
7. [Ашмарин](#) О.В., [Смирнова](#) С.М., [Струкова](#) И.П. и др. Патологическая физиология и биохимия. Учебное пособие для вузов. М.: Экзамен, 2005.
8. Berridge M.J. Inositol trypophosphate and diacylglycerole: two interacting second messengers.// Annu Rev Biochem. 1987. V. 56. P. 159-193. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.56.070187.001111>
9. Cocco L., Follo M.Y., Faenza I., Billi A.M. et al. Inositide signaling in the nucleus: from physiology to pathology. // Adv Enzyme Regul. 2010. V. 50(1). P. 2-11. <https://doi.org/10.1016/j.advenzreg.2009.10.007>
10. Слюсарь Н.Н. Роль фосфоинозитидов и их метаболитов в онкогенезе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 1993.
11. Michell R.H. Inositol lipids: from an archaical origin to phosphatidylinositol 3,5-bisphosphate faults in human disease.// FEBS J. 2013. V. 280(24). P. 6281-6294. <https://doi.org/10.1111/febs.12452>
12. Boss W.F., Im Y.J. Phosphoinositide signaling. // Annu Rev Plant Biol. 2012. V. 63. P. 409-429. <https://doi.org/10.1146/annurev-arplant-042110-103840>
13. Dyson J.M., Fedele C.G., Davies E.M., Becanovic J. Phosphoinositide phosphatases: just as important as the kinases.// Subcell Biochem. 2012. V. 58. P. 215-224. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-3012-0\\_7](https://doi.org/10.1007/978-94-007-3012-0_7)
14. Denley A., Gymnopoulos M., Kang S., Mitchell C. Requirement of phosphatidylinositol (3,4,5) trisphosphate in phosphatidylinositol 3-kinase-induced oncogenic transformation. // Mol Cancer Res. 2009. V. 7(7). P. 1132-1138. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-09-0068>

15. Csernoch L., Jacquemond V. Phosphoinositides in Ca(2+) signaling and excitation-contraction coupling in skeletal muscle: an old player and newcomers. // *J Muscle Res Cell Motil.* 2015. V. 36(6). P. 491-499. <https://doi.org/10.1007/s10974-015-9422-4>
16. Carter A.N., Huang R., Sorisky A., Rittenhouse S.E. Phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate is formed from phosphatidylinositol-4,5-biphosphate in thrombin-stimulated platelets. // *Biochem J.* 1994. V. 301(Pt2). P. 415-420. <https://doi.org/10.1042/bj3010415>
17. Berridge M.J., Irvine R.F. Inositol phosphates and cell Signalling.// *Nature.* 1989. V. 341(6239). P. 197-205. <https://doi.org/10.1038/341197a0>
18. Thapa N., Sun Y., Schramp M., Choi S. et al. Phosphoinositide signaling regulates the exocyst complex and polarized integrin trafficking in directionally migrating cells. // *Dev Cell.* 2012. V. 22(1). P. 116-130. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2011.10.030>
19. Дамиров, М.М. Гиперпластические процессы в матке: роль фосфоинозитидов в патогенезе, диагностике и в оценке результатов лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2000.
20. Fry M.J., Waterfield M.D. Structure and function of phosphatidylinositol-3-kinase; a potential second messenger system involved in growth control. // *Philos Trans R Soc Lond Biol.* 1993. V. 340(1293). P. 337-344. <https://doi.org/10.1098/rstb.1993.0076>
21. Keune W., Bultsma Y., Sommer L. et al. Phosphoinositide signalling in the nucleus. // *Adv. Enzyme Regul.* 2011. V. 51(1). P. 91-99. <https://doi.org/10.1016/j.advenzreg.2010.09.009>
22. Hammond G.R.V., Burke J.E. Novel roles of phosphoinositides in signaling, lipid transport, and disease. // *Curr Opin Cell Biol.* 2020. V. 63. P. 57-67. <https://doi.org/10.1016/jceb.2019.12.007>
23. Whitman M., Downes C.P., Keeler M. et al. Type I phosphatidylinositol kinase makes a novel inositol phospholipid, phosphatidylinositol-3-phosphate. // *Nature.* 1988. V. 332(6165). P. 646-659. <https://doi.org/10.1038/332644a0>
24. Wymann M.P., Schultz C. The chemical biology of phosphoinositide 3-kinases. // *Chembiochem.* 2012. V. 13(14). P. 2022-2235. <https://doi.org/10.1002/cbic.201200089>
25. Pike L.J. Phosphatidylinositol-4-kinase and the role of polyphosphoinositides in cellular regulation. // *Endocr Rev.* 1992. V. 13(4). P. 692-706. <https://doi.org/10.1210/edrv-13-4-692>
26. Berridge M.J. Oncogenes, inositol lipids and cellular proliferation. // *Biotechnol.* 1984. V. 2(6). P. 541-546.
27. Moniz L.S., Vanhaesebroeck B. A new TIPE of phosphoinositide regulator in cancer. // *Cancer Cell.* 2014. V. 26 (4). P. 443-444. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.09.017>
28. Choudhury G.G., Wang L.M., Pierce J. et al. A mutational analysis phosphatidylinositol-3-kinase activation by human colony-stimulating factor-1-receptor. // *J Biol Chem.* 1991. V. 266(13). P. 8068-8072.
29. Singh S.S., Chauhan A., Brockerhoff H., Chauhan V.P. Activation of protein kinase C by phosphatidylinositol 3,4,5 -triphosphate. // *Biochem Biophys*

- Res Commun. 1993. V. 195(1). P. 104-112.  
<https://doi.org/10.1006/bbrc.1993.2016>
30. Parker P.J., Waterfield M.D. Phosphatidylinositol 3- kinase: a novel effector. // Cell-Growth-Differ. 1992. V. 3(10). P. 747-752.
31. Anquetil T., Payrastre B., Gratacap M.P., Viaud J. The lipid products of phosphoinositide 3-kinase isoforms in cancer and thrombosis. // Cancer Metastasis Rev. 2018. V. 37 (2-3). P. 477-489.  
<https://doi.org/10.1007/s10555-018-9735-z>
32. Olazabal-Morán M., González-García A., Carrera A.C. Functions of Nuclear Polyphosphoinositides. // Handb Exp Pharmacol. 2020. V. 259. P. 163-181.  
[https://doi.org/10.1007/164\\_2019\\_219](https://doi.org/10.1007/164_2019_219)

*Об авторах:*

ДАМИРОВ Михаил Михайлович – профессор, доктор медицинских наук, руководитель отделения острых гинекологических заболеваний ГБУЗ "Научноисследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского департамента здравоохранения города Москвы", г. Москва, e-mail: [damirov@inbox.ru](mailto:damirov@inbox.ru)

СЛЮСАРЬ Николай Николаевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры биохимии с курсом клинической лаб. диагностики ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет, г. Тверь

## THE ROLE OF PHOSPHOINOSITIDES IN THE REGULATION OF PROLIFERATIVE PROCESSES IN THE ORGANISM

M.M. Damirov<sup>1</sup>, N.N. Sliusar'<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Scientific Research Institute of Emergency Medicine named after N.V. Sklifosovsky Department of Health of Moscow, Moscow

<sup>2</sup>Tver State Medical University, Tver

Modern data on the structure of cell membranes and the role of their main components, phosphoinositides (PIN), in the regulation of basic cell functions are presented. The main barrier to the flow of information is the plasma membrane of the cell, in which there are mechanisms that convert external signals into intracellular ones. Signal transmission from the membrane receptor to the nucleus occurs with the help of a system of cyclic nucleotides (cAMP, cGMP), calcium, inositol triphosphates, and diacylglycerols. A unitary lattice model of transmembranal signal transduction has been created. The important role of FIN in the vital activity of cells is associated with their direct participation in the regulatory, transport, energy, and plastic functions of biological membranes.

**Keywords:** *phosphoinositides and their phosphorylated forms; cell membranes, intracommunicative interactions; cell proliferation and malignancy.*