



МАРК (MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASE) СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ: МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Исмаилова Нодира Абдурахмановна

*ассистент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии
Самаркандского государственного медицинского университета*

Абдуджамолов Нурджахон Джамшид угли

*студент лечебного факультета Самаркандского государственного
медицинского университета*

Аннотация: Сигнальные пути МАРК (Mitogen-Activated Protein Kinase) играют важную роль в регуляции клеточной сигнализации и контроле множества биологических процессов, включая клеточное выживание, пролиферацию и дифференцировку. В данной обзорной статье представлены основные аспекты МАРК сигнальных путей, включая их структуру, функции, регуляцию и патологические аспекты. Также рассмотрены перспективы использования МАРК путей в диагностике и терапии различных заболеваний.

Ключевые слова: МАРК, сигнальные пути, клеточная сигнализация, регуляция, патология, диагностика, терапия.

МАРК (MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASE) SIGNALING PATHWAYS: REGULATORY MECHANISMS AND PATHOLOGICAL ASPECTS

Abstract: MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase) signaling pathways play a crucial role in regulating cellular signaling and controlling various biological processes, including cell survival, proliferation, and differentiation. This review article presents the fundamental aspects of MAPK signaling pathways, including their structure, functions, regulation, and pathological implications. Additionally, perspectives on the utilization of MAPK pathways in the diagnosis and therapy of various diseases are discussed.

Keywords: MAPK, signaling pathways, cellular signaling, regulation, pathology, diagnosis, therapy.



Введение

Современная клеточная биология представляет собой комплексное поле исследований, нацеленных на понимание механизмов, лежащих в основе функционирования живых организмов на уровне клетки. Ключевым аспектом этого исследования является изучение сигнальных путей, ответственных за передачу информации внутри клетки. Сигнальные пути играют фундаментальную роль в регуляции множества биологических процессов, включая клеточное выживание, пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и ответ на стрессовые воздействия [3,6].

Среди многочисленных сигнальных путей, особое внимание привлекают пути, связанные с митоген-активируемыми протеинкиназами (МАРК). Эти пути обладают высокой степенью консервативности и широко распространены в различных организмах, от простейших до человека. МАРК сигнальные пути включают в себя целый ряд ферментативных каскадов, начиная с внешнеклеточного сигнала и заканчивая изменением функциональной активности ядерных и цитоплазматических белков [5,28].

Несмотря на обширные исследования в этой области, многие аспекты регуляции и функционирования МАРК сигнальных путей остаются недостаточно понятыми. Кроме того, возникающие нарушения в этих путях часто ассоциируются с различными патологическими состояниями, включая развитие рака, нейродегенеративных заболеваний и иммунодефицитных состояний. В связи с этим, углубленное понимание механизмов регуляции и патологических аспектов МАРК сигнальных путей имеет важное клиническое значение и является предметом активных исследований в настоящее время [13].

Таким образом, данная обзорная статья направлена на систематизацию существующих знаний о механизмах регуляции и патологических аспектах МАРК сигнальных путей с целью представления комплексного обзора этой важной области клеточной биологии.

МАРК (митоген-активируемые протеинкиназы) представляют собой семейство серин/треониновых протеинкиназ, которые играют ключевую роль в передаче сигналов от поверхности клетки к ядру и другим органеллам. Эти сигнальные пути являются важным механизмом регуляции различных клеточных процессов и часто участвуют в приспособлении клеток к различным внешним и внутренним сигналам [2].



Основные компоненты МАРК сигнальных путей включают трехуровневую каскадную систему, начиная с МАРК-киназкиназ (МАРЗК), которые активируют МАРК-киназы (МАР2К или МЕК), далее стимулирующие фосфорилирование и активацию МАРК (МАРК). Активированные МАРК переходят в ядро, где они фосфорилируют целевые белки, влияя на транскрипцию генов и другие клеточные процессы. Основные функции МАРК сигнальных путей включают регуляцию клеточного роста, пролиферации, дифференцировки, апоптоза, а также ответы на стрессовые условия окружающей среды. Кроме того, эти сигнальные пути могут быть активированы различными внешними стимулами, такими как ростовые факторы, цитокины, вирусы, а также стрессовые факторы, что подчеркивает их универсальность и важность в регуляции клеточной функции [11,18].

Несмотря на то, что механизмы действия и функции МАРК сигнальных путей изучены в значительной мере, все еще остаются многочисленные аспекты их регуляции и взаимодействия с другими клеточными компонентами, требующие более глубокого изучения. В данной обзорной статье будет предпринята попытка систематизировать имеющиеся данные о структуре, функциях и регуляции МАРК сигнальных путей с учетом их важности для клеточной биологии и потенциального применения в медицине.

МАРК сигнальные пути представляют собой сложную сеть сигнальных каскадов, включающих несколько ветвей с различными функциональными характеристиками и биологическими последствиями. Основные ветви МАРК путей и их специфичные функции.

1. Путь ERK (Extracellular signal-regulated kinase):

- Основная функция пути ERK заключается в регуляции клеточного роста, пролиферации и выживания.
- Этот путь часто активируется ростовыми факторами и гормонами, такими как эпидермальный ростовой фактор (EGF) и инсулин.
- Активированные ERK могут также участвовать в регуляции генной транскрипции и клеточном цикле [8].

2. Путь JNK (c-Jun N-terminal kinase):

- JNK путь обычно активируется стрессовыми стимулами, такими как ультрафиолетовое излучение, токсичные вещества, цитокины и вирусы.
- Главная функция JNK состоит в регуляции клеточного ответа на стресс, включая апоптоз, воспаление и метаболическую адаптацию [29].

3. Путь p38 МАРК:



- Путь p38 MAPK активируется различными стрессовыми факторами, включая тепловой шок, окислительный стресс и воспаление.

- Его основные функции включают участие в регуляции воспалительных ответов, апоптоза, дифференциации и роста клеток [23].

4. Путь ERK5 (*Extracellular signal-regulated kinase 5*):

- ERK5 является относительно новым членом семейства MAPK, и его функции еще не до конца изучены.

- Однако известно, что ERK5 может участвовать в регуляции клеточного роста, выживания, дифференциации и ремоделирования цитоскелета [16].

Каждая из этих ветвей MAPK путей играет свою специфическую роль в клеточных процессах и имеет уникальные механизмы активации и регуляции.

Фосфорилирование и дефосфорилирование играют ключевую роль в регуляции активности MAPK киназ, обеспечивая точный контроль времени и пространства сигнальных каскадов. Эти посттрансляционные модификации являются основными механизмами активации и инактивации MAPK и определяют их функциональную активность внутри клетки.

Фосфорилирование MAPK киназ происходит на специфических сериновых и/или треониновых остатках аминокислот, чаще всего с помощью киназ, активируемых промежуточными ферментами в пути MAPK. Этот процесс активации обычно происходит в ответ на внешние сигналы, такие как ростовые факторы, стресс или гормоны.

Дефосфорилирование MAPK киназ обеспечивает инактивацию сигнального каскада и возврат клетки к базальному уровню активности. Этот процесс может осуществляться различными фосфатазами, которые удаляют фосфатные группы с сериновых или треониновых остатков, снижая таким образом киназную активность MAPK. Подобно фосфорилированию, дефосфорилирование является ключевым механизмом регуляции клеточных сигнальных путей, позволяя клетке точно контролировать свои ответы на внешние сигналы и поддерживать гомеостаз внутри клеточной среды. Этот баланс между фосфорилированием и дефосфорилированием существенно влияет на клеточные функции и общее состояние организма [13,14,27].

Равновесие между фосфорилированием и дефосфорилированием является критическим для точного регулирования активности MAPK сигнальных путей. Нарушения этого баланса могут привести к патологическим состояниям, включая развитие рака и других заболеваний. Понимание механизмов фосфорилирования и дефосфорилирования MAPK киназ имеет важное



значение для разработки новых методов лечения и диагностики многих заболеваний, связанных с дисфункцией клеточной сигнализации.

МАРК сигнальные пути являются чувствительными к внешним сигналам и различным факторам окружающей среды, которые могут как активировать, так и ингибировать их функциональную активность.

Ростовые факторы, такие как эпидермальный ростовой фактор (EGF), фибробластический ростовой фактор (FGF) и инсулин, являются мощными активаторами МАРК сигнальных путей [24]. Они активируют каскад МАРК, начиная с фосфорилирования и активации киназ на вершине каскада, таких как RAF, MEK и ERK. Этот процесс ведет к передаче сигнала от поверхностных рецепторов к целевым мишеням внутри клетки, инициируя различные клеточные ответы, такие как рост, пролиферация, дифференцировка и выживание. Активация МАРК сигнальных путей играет ключевую роль в многих биологических процессах и патологических состояниях, включая развитие рака, иммунные реакции и ответы на стресс [21]. Таким образом, понимание механизмов регуляции этих сигнальных путей имеет важное значение для разработки новых подходов к лечению различных заболеваний.

Различные стрессовые факторы, такие как тепловой шок, окислительный стресс, ультрафиолетовое излучение и токсичные вещества, могут также активировать МАРК сигнальные пути. Стрессовая активация МАРК обычно происходит через JNK и p38 каскады, что приводит к клеточной адаптации к неблагоприятным условиям. Эти сигнальные пути регулируют множество клеточных процессов, включая апоптоз, воспаление, антиоксидантную защиту и репарацию ДНК. Активация JNK и p38 каскадов поддерживает выживание клеток в ответ на стресс и способствует их адаптации к изменяющимся условиям окружающей среды [19,20].

Цитокины, включая интерлейкины и тумор-некротические факторы, а также воспалительные медиаторы, могут стимулировать сигнальные пути МАРК, особенно путь p38, способствуя развитию воспаления и иммунного ответа. Некоторые медикаментозные препараты, такие как ингибиторы тирозинкиназ и стероидные противовоспалительные средства, могут блокировать сигнальные пути МАРК, что лежит в основе их терапевтического действия [22,31].

Влияния факторов окружающей среды на МАРК сигнальные пути имеет важное значение для разработки стратегий лечения и профилактики различных заболеваний.



Сигнальные пути MAPK регулируются сложными механизмами обратной связи и негативной регуляции, которые контролируют и точно настраивают их активность. Эти механизмы включают фосфатазы, ингибиторы киназ, ядерные регуляторы и обратную связь через индукцию генов. Фосфатазы удаляют фосфатные группы с активированных киназ MAPK, что приводит к их инактивации. Ингибиторы киназ непосредственно взаимодействуют с киназами MAPK и подавляют их активность. Ядерные регуляторы контролируют активность MAPK-каскадов в ядре, влияя на транскрипцию генов. Обратная связь через индукцию генов возникает, когда активированные MAPK-киназы влияют на экспрессию генов, кодирующих ингибиторы или фосфатазы, устанавливая авторегуляцию. Например, активированная ERK индуцирует экспрессию MKP-1, что приводит к инактивации ERK. Эти механизмы обратной связи и отрицательной регуляции обеспечивают точное и сбалансированное функционирование сигнальных путей MAPK, предотвращая чрезмерную активацию и способствуя точной и временной регуляции клеточной сигнализации [9,15].

MAPK сигнальные пути играют ключевую роль в нормальном функционировании клеток и тканей. Однако их дисрегуляция может привести к развитию различных заболеваний, включая рак, воспалительные заболевания, неврологические расстройства и многие другие. Ниже приведены основные патологические аспекты дисрегуляции MAPK сигнальных путей:

Сигнальные пути MAPK играют ключевую роль в различных аспектах онкологических заболеваний. Онкогены и опухолевые супрессоры, такие как Ras, Raf, MEK и ERK, регулируют клеточный рост, пролиферацию и выживание, и их изменения часто связаны с развитием опухолей. Воспалительные заболевания также связаны с дисрегуляцией MAPK. Хронические воспаления, такие как ревматоидный артрит, болезнь Крона и астма, могут быть результатом этой дисрегуляции. Активация MAPK, особенно JNK и p38, может усиливать воспалительные ответы, активируя воспалительные цитокины и медиаторы [7,22].

Дисрегуляция MAPK сигнальных путей также связана с неврологическими расстройствами, включая болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и эпилепсию. В этих состояниях наблюдается изменение активности MAPK, что может привести к дегенерации нейронов и снижению их выживаемости. Например, активация JNK и p38 в нейронах может вызывать нейродегенерацию и потерю клеток, что связано с прогрессированием болезни



Паркинсона и болезни Альцгеймера. Такие изменения в сигнальных путях могут также участвовать в механизмах развития эпилепсии [4].

МАРК сигнальные пути также играют важную роль в сердечно-сосудистых заболеваниях, включая сердечную недостаточность, атеросклероз и гипертрофию сердца. Активация МАРК каскадов может способствовать гипертрофии миокарда и ремоделированию сосудов, что в конечном итоге может привести к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Например, увеличение активности МАРК может стимулировать рост кардиомиоцитов и приводить к диастолической дисфункции сердца, что характерно для сердечной недостаточности. Кроме того, активация МАРК в сосудистой стенке может способствовать процессам атеросклероза, участвуя в регуляции клеточной пролиферации и воспаления [17,30].

Мутации в компонентах МАРК сигнальных путей играют важную роль в патогенезе различных заболеваний. Гиперактивация или дефицит функции МАРК каскадов, вызванный мутациями, может привести к раку, неврологическим расстройствам, сердечно-сосудистым заболеваниям и врожденным порокам развития. Например, мутации в генах, регулирующих Ras-МАРК каскад, часто ассоциируются с не контролируемым клеточным ростом в раке [26].

Новые методы исследования клеточных сигналов позволяют лучше понять сигнальные пути МАРК. Эти методы включают системную биологию и анализ данных, которые позволяют моделировать и анализировать сигнальные сети. Кроме того, омические технологии, такие как геномика, протеомика и метаболомика, используются для изучения экспрессии генов, белков и метаболитов в сигнальных путях МАРК [1,25]. Достижения в области оптических методов визуализации, таких как живая микроскопия и флуоресцентная микроскопия, также дают возможность наблюдать за активацией и трансдукцией сигналов в клетках в режиме реального времени. Кроме того, изучение сигнальных путей МАРК имеет потенциальное терапевтическое значение. Для лечения рака и других заболеваний разрабатываются ингибиторы киназ, нацеленные на конкретные компоненты МАРК-каскадов [10]. В настоящее время исследуются целевые методы лечения, направленные на мутации или гиперактивные ветви МАРК-путей в раковых клетках. Еще одним направлением исследований является модуляция фосфатазных путей [12]. В целом, эти разработки открывают



многообещающие возможности для понимания сигнальных путей МАРК и разработки новых терапевтических стратегий.

Заключение

МАРК сигнальные пути представляют собой важный механизм регуляции клеточной сигнализации, играющий ключевую роль во многих биологических процессах, включая клеточное выживание, пролиферацию, дифференцировку и ответ на стресс. Глубокое понимание структуры, функций и регуляции этих путей является критическим для раскрытия их роли в здоровье и болезни.

В ходе научного обзора были рассмотрены основные аспекты МАРК сигнальных путей, включая их структуру, функции, регуляцию, патологические аспекты и перспективы использования в диагностике и терапии заболеваний. Отмечены потенциальные терапевтические стратегии, основанные на регуляции МАРК каскадов, а также вызовы, с которыми сталкиваются исследователи в данной области.

В контексте быстрого развития научных и технологических достижений предстоит решение множества вопросов, связанных с пониманием механизмов действия и регуляции МАРК сигнальных путей, а также разработка новых методов диагностики и терапии на основе этих знаний.

В целом, дальнейшие исследования в области МАРК сигнальных путей представляют собой обширное поле для изучения и имеют потенциал значительно расширить наше понимание клеточной сигнализации и обеспечить основу для разработки новых методов лечения многих заболеваний.

Литература

1. Белявская Н. А., Федюк О. М., Золотарева Е. К. Растения и тяжелые металлы: рецепция и сигналинг. – 2018.
2. Глушкова О. В. и др. РОЛЬ ПРОТЕИНКИНАЗ p38 И СК2 В ОТВЕТАХ МАКРОФАГАЛЬНЫХ КЛЕТОК RAW 264.7 НА ЛИПОПОЛИСАХАРИД //Биохимия. – 2018. – Т. 83. – №. 6. – С. 949-959.
3. Еримбетов К. Т. и др. Сигнальные пути и факторы регуляции синтеза и распада белков в скелетных мышцах (обзор) //Проблемы биологии продуктивных животных. – 2020. – №. 1. – С. 24-33.
4. Калитин К. Ю., Спасов А. А., Муха О. Ю. Подходы к изучению каппа-опиоидных лигандов на моделях нейровоспаления //Фармация и фармакология. – 2023. – Т. 11. – №. 1. – С. 4-18.
5. Люсиков О. М. и др. МОЛЕКУЛЯРНАЯ И ПРИКЛАДНАЯ ГЕНЕТИКА //МОЛЕКУЛЯРНАЯ И ПРИКЛАДНАЯ ГЕНЕТИКА Учредители:



- Государственное научное учреждение" Институт генетики и цитологии Национальной академии наук Беларуси". – 2022. – Т. 33. – С. 137-150.
6. Михаленко Е. П., Щаюк А. Н., Кильчевский А. В. Сигнальные пути: механизм регуляции пролиферации и выживаемости опухолевых клеток //Молекулярная и прикладная генетика. – 2019. – Т. 26. – С. 145-157.
 7. Тороповский А. Н. и др. Выявление широкого спектра мутаций гена BRAF для назначения таргетных препаратов для лечения меланомы //Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2023. – Т. 13. – №. 1. – С. 71-76.
 8. Aslanova Z. D. et al. Clinical significance of determining neutrophil extracellular traps in women with oncogynecological neoplasms //Obstetrics, Gynecology and Reproduction. – 2024. – Т. 17. – №. 6. – С. 751-768.
 9. Bigeard J., Hirt H. Nuclear signaling of plant MAPKs //Frontiers in plant science. – 2018. – Т. 9. – С. 338308.
 10. Braicu C. et al. A comprehensive review on MAPK: a promising therapeutic target in cancer //Cancers. – 2019. – Т. 11. – №. 10. – С. 1618.
 11. Cheng L. et al. Hemodynamic force dictates endothelial angiogenesis through MIEN1-ERK/MAPK-signaling axis //Journal of Cellular Physiology. – 2024.
 12. Farkhondeh T. et al. Organophosphorus compounds and MAPK signaling pathways //International journal of molecular sciences. – 2020. – Т. 21. – №. 12. – С. 4258.
 13. Guo Y. J. et al. ERK/MAPK signalling pathway and tumorigenesis //Experimental and therapeutic medicine. – 2020. – Т. 19. – №. 3. – С. 1997-2007.
 14. Ha J. et al. Phosphorylation dynamics of JNK signaling: Effects of dual-specificity phosphatases (DUSPs) on the JNK pathway //International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Т. 20. – №. 24. – С. 6157.
 15. Hong Y. et al. The OsMPK15 negatively regulates Magnaporthe oryza and Xoo disease resistance via SA and JA signaling pathway in rice //Frontiers in plant science. – 2019. – Т. 10. – С. 450147.
 16. Jiang W. et al. Extracellular signal regulated kinase 5 promotes cell migration, invasion and lung metastasis in a FAK-dependent manner //Protein & cell. – 2020. – Т. 11. – №. 11. – С. 825-845.
 17. Jubaidi F. F. et al. The role of PKC-MAPK signalling pathways in the development of hyperglycemia-induced cardiovascular complications //International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Т. 23. – №. 15. – С. 8582.
 18. Kochen M. A. et al. Dynamics and sensitivity of signaling pathways //Current pathobiology reports. – 2022. – Т. 10. – №. 2. – С. 11-22.



19. Liu K. et al. L-Theanine mediates the p38MAPK signaling pathway to alleviate heat-induced oxidative stress and inflammation in mice //Food & Function. – 2022. – Т. 13. – №. 4. – С. 2120-2130.
20. Moniruzzaman M. et al. Melatonin ameliorates H₂O₂-induced oxidative stress through modulation of Erk/Akt/NFκB pathway //Biological Research. – 2018. – Т. 51.
21. Moon H., Ro S. W. MAPK/ERK signaling pathway in hepatocellular carcinoma //Cancers. – 2021. – Т. 13. – №. 12. – С. 3026.
22. Nailwal N. P., Doshi G. M. Role of intracellular signaling pathways and their inhibitors in the treatment of inflammation //Inflammopharmacology. – 2021. – Т. 29. – №. 3. – С. 617-640.
23. Romero-Becerra R. et al. p38 MAPK pathway in the heart: new insights in health and disease //International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Т. 21. – №. 19. – С. 7412.
24. Shen T. D. et al. Exogenous growth factors enhance the expression of *cola1*, *cola3*, and Elastin in fibroblasts via activating MAPK signaling pathway //Molecular and cellular biochemistry. – 2018. – Т. 442. – №. 1. – С. 203-210.
25. Shu J. et al. Transcriptomic, proteomic, metabolomic, and functional genomic approaches of *Brassica napus* L. during salt stress //PLoS One. – 2022. – Т. 17. – №. 3. – С. e0262587.
26. Tajan M. et al. The RASopathy family: consequences of germline activation of the RAS/MAPK pathway //Endocrine reviews. – 2018. – Т. 39. – №. 5. – С. 676-700.
27. Tan J. et al. Data-independent acquisition-based proteome and phosphoproteome profiling reveals early protein phosphorylation and dephosphorylation events in arabidopsis seedlings upon cold exposure //International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Т. 22. – №. 23. – С. 12856.
28. Yue J., López J. M. Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis //International journal of molecular sciences. – 2020. – Т. 21. – №. 7. – С. 2346.
29. Yung J. H. M., Giacca A. Role of c-Jun N-terminal kinase (JNK) in obesity and type 2 diabetes //Cells. – 2020. – Т. 9. – №. 3. – С. 706.
30. Zhang Y. et al. Isorhynchophylline enhances Nrf2 and inhibits MAPK pathway in cardiac hypertrophy //Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. – 2020. – Т. 393. – С. 203-212.
31. Zhao H. et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention //Signal transduction and targeted therapy. – 2021. – Т. 6. – №. 1. – С. 263.