

## К ТЕОРИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТОК: ГИПОТЕЗА НАКЛОННОЙ ПЛОСКОСТИ

*Г. Д. Туманишвили*

Дифференцировка клеток представляет собой одну из важнейших проблем современной биологии. Несмотря на огромное число работ, посвященных тем или иным особенностям клеточной дифференцировки, до настоящего времени мы не имеем общей теории дифференцировки: большинство теоретических соображений и гипотез относится к молекулярным механизмам дифференцировки. Вместе с тем наши знания о клеточной дифференцировке без общей теории будут далеко неполными и недостаточными.

По-видимому, всякая теория должна удовлетворять нескольким требованиям. Она должна основываться на небольшом числе хорошо известных фактов. Основным назначением теории является объяснение этих фактов и построение системы представлений, в которую эти факты могли бы быть уложены с достаточной степенью стройности. Теория должна давать возможность предсказывать, какие свойства изучаемого явления (в данном случае дифференцировки клеток) могут быть обнаружены в дальнейшем, тем самым сужая число направлений исследования в данной области. Теория не должна содержать внутренних противоречий. При этом ни одна теория не может обойтись без некоторого упрощения явления, без которого вряд ли какая-нибудь модель может быть построена.

Согласно Гробстайну [Grobstein, 1965] существуют два вида дифференцировки: а) собственно дифференцировка, заключающаяся в возрастании разнородности в организме в течение его жизни, и б) цитодифференцировка, выражающаяся в изменениях, возникающих в клетках по мере развития организма и формирования в нем разнородности. Очевидно, разнородность внутри организма в основном, если не полностью, обусловлена возникновением в нем возрастающего числа групп клеток различного типа. Таким образом, дифференцировка организма представляет собой результат цитодифференцировки. В дальнейшем нами будет рассматриваться лишь цитодифференцировка (клеточная дифференцировка). Большей частью для краткости она будет обозначаться просто «дифференцировка».

Целесообразно рассматривать клеточную дифференцировку как процесс статистический, вероятностный, соответственно чему понятие вероятности будет в дальнейшем более или менее широко

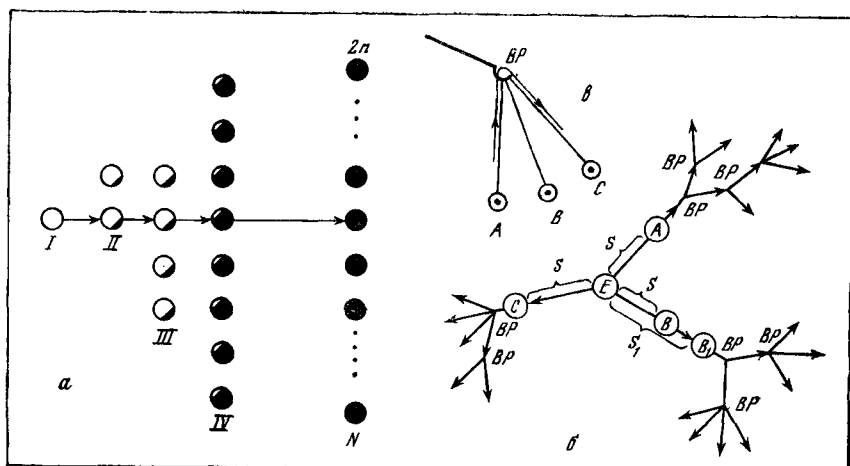


Рис. 10. Графическое изображение дифференцировки клеток  
*a* — схематическое изображение клеточного пути (дифферона). Зачерненные участки соответствуют степени различия между идеальной зародышевой клеткой (I) и клетками последующих поколений (II — N).  $2n$  — число клеток в генерации N; *b* — рисунок показывает, что клеточная дифференцировка характеризуется как величиной (степень дифференцировки), так и направлением и имеет двойственный характер. Степень дифференцировки клеток A и B равна, но они принадлежат к разным клеточным типам. Они обе отличаются по степени дифференцировки от клетки C. В то же время клетка B<sub>1</sub>, дифференцированная в той же степени, что и C, принадлежит к тому же клеточному типу, что и B. S и S<sub>1</sub> — отрезки клеточного пути, длина которых выражена в произвольных единицах, пройденных соответствующими клетками; E — нулевая точка дифференцировки; BP — точка ветвления дифферона. A, B и C — клетки различных типов, BP — точка ветвления дифферона

использовано. Следует также помнить, что дифференцировка клеток — процесс относительно необратимый. Это означает лишь то, что дедифференцировка клеток в обычных условиях гораздо менее вероятна, чем их пребывание в дифференцированном состоянии. Точно так же относительно мало вероятно превращение клетки в клетку какого-либо иного типа (трансформация), хотя как дедифференцировка, так и редифференцировка (трансформация) могут иметь место.

### ПОНЯТИЕ КЛЕТЧНОГО ПУТИ

Рассмотрим процесс дифференцировки клетки в пределах одного клеточного типа. Очевидно, более или менее хорошо известные факты хорошо согласуются со следующей схемой (рис. 10, *a*).

Прежде всего следует подчеркнуть, что дифференцировка клеток охватывает определенное число поколений клеток. Рассматривая дифференцировку клеток одного типа, мы получим некий ряд клеток. В этом ряду каждый последующий его член представ-

ляет собой следствие деления предыдущих членов. Пренебрегая возможностью последовательных делений клеток без изменения их состояния, мы можем принять, что каждый последующий член ряда все более и более отличается от первого члена ряда — клетки прародителя, помещающегося в начале изображенного ряда.

Теперь, рассматривая весь изображенный на рис. 10, а ряд относительно одной клетки, мы видим, что каждая клетка по мере дифференцировки как бы проходит определенный путь, начинающийся клеткой-прародителем. Чем больше дифференцирована клетка, тем длиннее отрезок пройденного ею пути и тем больше она отличается от клетки прародителя. Иными словами, мы можем выразить степень дифференцировки клетки как длину отрезка пройденного ею пути. Этот отрезок, по сути, выражает степень различий между клеткой и ее прародителем, накопленных ею на пути развития. Весь же путь от нулевой точки до конечной ступени дифференцировки может быть назван клеточным путем. Для обозначения этого же понятия мы можем использовать термин *дифферон*, предложенный Фогелем, Ньюишем и Матиали [Vogel et al., 1969], слегка изменив его первоначальное значение.

### НАПРАВЛЕНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Очевидно, что дифференцировка клеток характеризуется не только степенью, выражающейся длиной отрезка клеточного пути, пройденного клеткой, но и направлением, от которого зависит тип данной клеточной популяции. Дифференцировка может быть рассмотрена как вектор, имеющий величину и направление. Учитывая дифференцировку клеток в разных направлениях, мы можем изобразить этот процесс в виде нулевой точки, от которой радиально отходят клеточные пути, соответствующие различным клеточным типам. Согласно приведенной схеме, клетки, дифференцирующиеся в одинаковой степени, могут принадлежать к разным клеточным типам. Каждый из клеточных путей, исходящих из нулевой точки, в дальнейшем последовательно ветвится. Точки ветвления клеточных путей, очевидно, соответствуют различного рода стволовым клеткам (см. рис. 10, б).

Легко заметить, что клетка в начале клеточного пути имеет определенное, относительно большое число выборов. По мере дифференцировки это число постепенно уменьшается, выбор сужается. Чем больше степень дифференцировки клетки, тем меньше число направлений дифференцировки, из которых данная клетка может выбрать свой собственный путь. Ширину выбора собственного пути, выраженную числом направлений, из которых производится выбор, в свое время мы назвали *«компетенцией клетки»* [Туманишвили, Саламатина, 1973; Туманишвили, 1977]. Как известно, термин «компетенция» предложен Уоддингтоном [1947], но этот автор использовал его применительно к зародышевым зачаткам (компетентная эктодерма и т. п.). Использование этого же термина по отношению к клетке кажется целесообразным и вряд ли мо-

жет привести к каким-нибудь терминологическим затруднениям. Поскольку компетенция клетки измеряется числом направлений дифференцировки, из которых клетка альтернативно выбирает лишь один, то совершенно очевидно, что компетенция клетки сокращается в процессе дифференцировки и окончательно утрачивается ею в терминальной фазе дифференцировки. Таким образом, чем выше степень дифференцировки клетки, тем уже ее компетенция, и наоборот.

Тут же следует заметить, что проблема выбора пути является одной из основных проблем теории дифференцировки клеток и не имеет в настоящее время сколько-нибудь удовлетворительного решения.

### НУЛЕВАЯ ТОЧКА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Для различных клеточных типов имеется общая нулевая точка дифференцировки. Нулевая точка расположена в начале каждого клеточного пути, или дифферона. Схематически она может быть изображена как некая центральная точка, из которой радиально выходят клеточные пути (см. рис. 10, б).

В свое время мы [Туманишвили, Саламатина, 1973; см. также Туманишвили, 1977] выдвинули соображения, согласно которым за полностью недифференцированную клетку (вместе с тем являющуюся и нулевой точкой дифференцировки) следует считать клетку, равновероятно способную превратиться в клетку любого типа, принадлежащего данному организму. Совершенно ясно, что для разных видов нулевая точка соответствует разным клеткам. Для того чтобы в этом убедиться, достаточно сравнить бластомеры и клетки бластулы регулятивных и мозаичных зародышей. Такую полностью недифференцированную клетку, мы назвали «идеальной зародышевой клеткой», считая ее нулевой точкой дифференцировки.

Строго говоря, в рассматриваемом нами случае не может быть полной равновероятности. Однако различия в вероятностях малы и, по-видимому, в наших рассуждениях вполне пренебрежимы.

### СТИМУЛЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ.

#### УСТОЙЧИВОСТЬ (СТАБИЛЬНОСТЬ) СОСТОЯНИЯ КЛЕТКИ И КРИТЕРИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Обычно считается, что дифференцировка представляет собой процесс структурного усложнения клетки, требующий особых сил (стимулов). Если подобная точка зрения верна, дифференцировка, очевидно, должна сопровождаться поступлением в клетку относительно большого количества энергии или/и информации. Схематически это может быть изображено в виде наклонной плоскости и шарика, катящегося по ней (рис. 11, а). Как видно из рис. 11, а, клетка в таком случае катится снизу вверх под влиянием специфических стимулов. Ясно, что на приведенной схеме изображен лишь один клеточный путь,

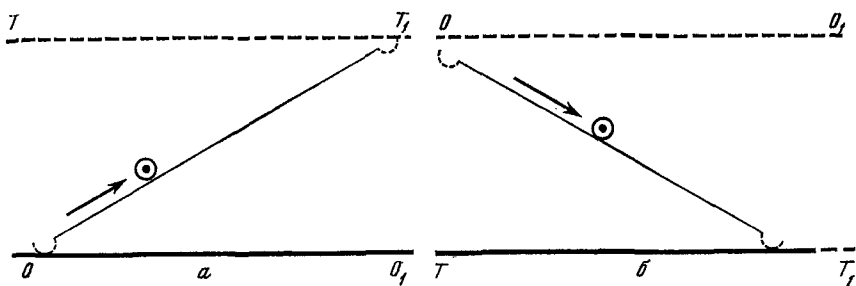


Рис. 11. Два варианта модели наклонной плоскости

*a* — дифференцировка клетки происходит под влиянием стимула, действующего в течение всего процесса дифференцировки; *b* — дифференцировка клетки происходит без действия на нее какого-либо специфического стимула и обусловлена стремлением клетки занять максимально дифференцированное состояние

Достаточно удалить препятствие (заслонки  $a_1$  и  $a_2$ ), чтобы клетка продолжала дифференцировку. Для полной эмбрионализации клетки  $C_n$  необходимо действие стимула, равного  $e_1$ , в то время как для начала дифференцировки идеальной зародышевой клеткой достаточен стимул значительно меньшей величины  $e$ .  $C_n$  — клетка в терминальной фазе дифференцировки

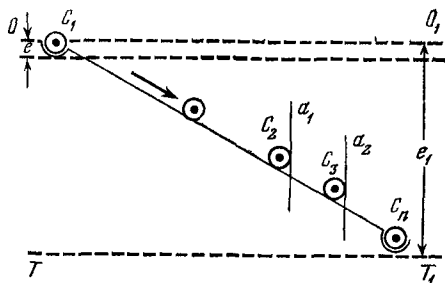


Рис. 12. Клетки  $C_2$  и  $C_3$ , остановившиеся на разных уровнях клеточного пути

Рассмотренная модель предполагает существование стимулов двух родов: стимулы, обуславливающие протекание процесса дифференцировки в любом ее направлении (собственно стимулы), и стимулы, определяющие направление дифференцировки и, следовательно, тип данной клетки.

Прежде всего рассмотрим стимулы первого рода. Несмотря на то что приведенная модель кажется наиболее естественной, многие факты противоречат ей. 1. Дифференцировка не нуждается в длительно действующем стимуле. Соответствующий стимул лишь запускает дифференцировку по типу триггерного механизма [например: Саксен, Тойвонен, 1963; Toivonen, 1967]. 2. Стимулы дифференцировки скорее неспецифичны, чем специфичны. 3. Принимая во внимание пролиферацию клеток, мы неизбежно приходим к заключению, что для обеспечения дифференцировки требуется поступление в живую систему довольно большого количества энергии и информации. Между тем подобное положение вещей трудно представимо, поскольку на ранних стадиях развития, когда процессы клеточной дифференцировки протекают особенно интенсивно, живая система (зародыш) почти полностью изолирована от среды и приток в нее энергии и информации весьма мал. В противном случае реализация генетической программы гораздо

больше зависела бы от среды, чем это происходит на самом деле. 4. С точки зрения обсуждаемой модели относительная необратимость цитодифференцировки трудно объяснима. Согласно данной гипотезе вероятность дедифференцировки клеток должна была быть в достаточной степени высокой.

Задавшись диаметрально противоположной предпосылкой, мы приходим к более приемлемой, на наш взгляд, хотя и менее привычной, модели. Теоретической основой последней является предположение, что дифференцировка клетки не нуждается в побуждающих стимулах, т. е. клетка сама стремится к наиболее дифференцированному состоянию. Таким образом, дифференцировка сама по себе представляет собой реализацию имманентного стремления клетки. Если это так, то, для того чтобы клетка начала дифференцироваться, окажется достаточным небольшое количество энергии или информации, расходующееся лишь на то, чтобы вытолкнуть клетку из неглубокой ямки, представляющей собой что-то вроде потенциальной ямы в терминах статистической физики (рис. 11, 6 и 12).

Согласно предложенной модели, дифференцированное состояние, будучи более вероятным, является более устойчивым по сравнению с менее дифференцированным.

Говоря об устойчивости клетки, мы, естественно, подразумеваем не ее большую или меньшую чувствительность к разного рода внешним воздействиям или ее жизнеспособность, а способность сохранять свое типическое состояние. Иными словами, устойчивость в нашем случае определяется вероятностью перехода данной клетки в какое-нибудь иное клеточное состояние (переход в более дифференцированное или менее дифференцированное состояние, трансформация в иной клеточный тип). Принимая такое значение понятия «устойчивость» или «стабильность», мы можем заключить, что чем больше дифференцирована клетка, тем более устойчиво ее состояние, поскольку вероятность перехода в менее дифференцированное состояние или в клетку другого типа по мере дифференцировки уменьшается. На терминальной же стадии дифференцировки клетка теряет также способность перехода в более дифференцированное состояние. Иными словами, в фазе терминальной дифференцировки клетка находится в наиболее устойчивом состоянии.

Поскольку в наших рассуждениях довольно часто упоминается степень дифференцировки, следует найти хотя бы теоретический способ ее определения. Найдя критерий для определения степени дифференцировки, мы, кроме всего остального, получим возможность судить о природе стремления клетки к наиболее дифференцированному состоянию.

В последнее время среди исследователей наиболее популярен биохимический критерий. В определенном приближении мы также можем использовать в качестве критерия число специфических продуктов, синтезируемых данной клеткой. По-видимому, наиболее целесообразно использовать с этой целью так называемые

*роскошные синтезы*, существенные не для жизнедеятельности клетки, а лишь для выполняемой ею специфической функции [Holtzer, Abbot, 1968; Holtzer, 1970].

Однако следует помнить, что различные функции требуют разного числа типов синтеза и, таким образом, биохимический критерий в его чистом виде может привести к неточностям. В этом отношении предпочтительнее использовать число *роскошных функций* клетки. Таковыми являются, например, сокращение, клеточные движения, адсорбция кислорода, секреция и т. д. В некоторых случаях, однако, эти понятия взаимозаменяемы.

Как мы видели, дифференцировка клеток сопровождается сокращением их функциональных возможностей. В процессе дифференцировки клетка испытывает функциональное упрощение и ограничение [Туманишвили, Саламатина, 1973; Туманишвили, 1970; Bullough, 1967; Mintz, 1971; Dikson, Robertson, 1976]. Иногда прямо указывают на потерю клеткой информации в ходе ее дифференцировки [Гамбург, 1972; Riley, 1973]. Возвращаясь к понятию компетенции клетки, мы легко можем принять, что компетенция выражает число функций, которые данная клетка потенциально могла бы выполнять по мере надобности с более или менее высокой вероятностью. С этой точки зрения сужение компетенции клетки соответствует утрате клеткой функций в течение дифференцировки и представляет собой частный случай функционального упрощения клетки.

На основании подобных рассуждений в свое время был предложен количественный критерий цитодифференцировки [Туманишвили, Саламатина, 1973; Туманишвили, 1977], согласно которому степень дифференцировки клетки может быть выражена как  $\chi = 1/f$ , где  $\chi$  — степень дифференцировки клетки, а  $f$  — число функций, либо выполняемых клеткой в данный момент, либо которые она потенциально может выполнить с достаточно большой вероятностью.

Таким образом, число функций вообще, а также компетенция и устойчивость состояния клетки представляют собой важные критерии степени клеточной дифференцировки.

Вернемся к нашей модели наклонной плоскости (см. рис. 11, б). Как видно из схемы, клетка может находиться в полностью дифференцированном состоянии, располагаясь на дне соответствующей лунки. В таком случае клетка находится в устойчивом, стабильном состоянии. Однако клетка может и не достигнуть лунки, если на ее пути возникнет какое-либо препятствие. Ее дифференцировка не будет завершена. Такое состояние клетки будет метастабильным. Последнее теоретически возможно (см. рис. 12). Ясно, что вывести клетку из метастабильного состояния и побудить ее к дальнейшей дифференцировке значительно легче, чем перевести клетку из стабильного в какое-нибудь иное состояние. Логически любой неспецифический стимул определенной величины должен оказаться достаточным для выведения клетки из метастабильного состояния, так же как это было в случае вступления в диф-

ференцировку идеальной зародышевой клетки. Вместе с тем, согласно приведенной модели, каждая клетка может перейти из любого устойчивого состояния в любое другое устойчивое состояние, хотя вероятность такого перехода в обычных условиях чрезвычайно мала. Для такого перехода на клетку должен подействовать импульс, равный по величине высоте наклонной плоскости, вследствие чего клетка вернется в состояние идеальной эмбриональной клетки (см. рис. 12). Будучи полностью эмбрионализированной, клетка с равной вероятностью может перейти в любой другой клеточный тип.

Наряду с этим клетка может быть переведена в метастабильное (в своего рода промежуточное) состояние, из которого она не может перейти в любой другой клеточный тип без дополнительного стимула. Устойчивость такого состояния может быть разной: чем больше будет приближаться клетка к идеальной зародышевой клетке, тем менее стабильным будет ее состояние. Из модели видно, что вероятность возвращения клетки в исходное дифференцированное состояние значительно выше вероятности ее перехода в какой-либо иной клеточный тип.

Следует иметь в виду, что превращение клеток из одного типа в другой имеет место в действительности. Хотя их вероятность невелика, но тем не менее в определенных условиях они все же наблюдаются. Из рассматриваемой нами модели следует, что для превращения из одного типа в другой не всегда необходима полная эмбрионализация клетки. Иногда достаточен ее выход из лунки до места ветвления клеточного пути (см. рис. 10, в и 11, б). Очевидно, вероятность трансформации клетки будет обратно пропорциональна высоте уровня ветвления.

Рассматриваемая нами модель подразумевает, что в основе инициации дифференцировки и дедифференцировки клеток лежит один и тот же механизм. Запуск дифференцировки лишь количественно, но не качественно отличается от двух остальных упомянутых явлений. Для последних требуются стимулы значительно большей величины, чем для вступления в дифференцировку идеальной зародышевой клетки. Однако подобных неспецифических стимулов недостаточно для осуществления дифференцировки. Для этого требуются стимулы другого рода, действующие во всех местах расхождения клеточных путей и тем самым определяющие направление дифференцировки. В целом предложенная модель близка к эпигенетическому ландшафту Уоддингтона [1946], предложенного им для развития организма в целом.

## УНИДИФФЕРОННАЯ ГИПОТЕЗА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТОК

Теория, изложенная в предыдущем разделе, предполагает, что дифференцировка клеток протекает во многих направлениях и подразумевает существование многих дифферонов (клеточных путей). В данном случае легко предположить, что клетки, принадлежащие к различным клеточным типам, а следовательно, и к клеточ-



ным путям, достигшие терминальной фазы дифференцировки, дифференцированы в равной степени. Таким образом, рассмотренная выше модель подразумевает, что клетки могут отличаться друг от друга по степени дифференцировки лишь в пределах одного дифферона. Вернее, рассматривать степень дифференцировки клеток имеет смысл лишь в пределах одного клеточного пути.

Однако приведенная теория наталкивается на серьезное затруднение, когда дело доходит до способа выбора пути клеткой. Теоретически отнюдь не легко представить себе, каким образом клетка выбирает клеточный путь, т. е. направление дифференцировки, поскольку, очевидно, что подобный выбор происходит не случайно.

Возможно, упомянутое затруднение можно преодолеть, если несколько видоизменить описанную выше модель. Мы можем предположить, что клеточный тип полностью зависит от степени дифференцировки клетки, а все клетки дифференцируются лишь в одном направлении, идя по одному клеточному пути, или дифферону. Следовательно, согласно этой гипотезе, существует лишь один клеточный путь (дифферон), вследствие чего она может быть названа унидифферонной, тогда как предыдущая гипотеза является полидифферонной [Туманишвили, Саламатина, 1973; Туманишвили, 1977].

Унидифферонная гипотеза может быть представлена в виде модели, изображенной на рис. 13. Последняя является несколько видоизмененной моделью наклонной плоскости, изображенной на рис. 12. Клетка изображена в виде шарика, катящегося по этой плоскости. Если крутизна наклона плоскости достаточна велика, шарик будет перескакивать через лунки, расположенные на его пути. В этом случае клетка, не встретив на своем пути препятствия, достигнет максимальной степени дифференцировки. Сформулированная ранее рабочая гипотеза предполагает, что максимально дифференцированной клеткой является нейрон [Туманишвили, Саламатина, 1973; Туманишвили, 1977]. Как и полидифферонная модель, унидифферонная гипотеза подразумевает, что клетка, расположенная в лунке, находится в относительно устойчивом состоянии, в то время как вне лунки она находится в метастабильном состоянии. Таким образом, клеточный тип зависит от степени дифференцировки соответствующей клетки; фактор дифференцировки лишь определяет, на каком уровне дифференцировки остановится клетка или, иначе говоря, в какую из лунок попадет клетка.

Согласно унидифферонной гипотезе, все дифференцирующие факторы ограничивают цитодифференцировку. Ограничение может произойти в разных местах клеточного пути. Заслонки, помещенные после лунок, соответствуют дифференцирующим факторам, каковыми являются гормоны, специфические индукторы и пр. Направление дифференцировки определяется факторами подобного рода. Факторы, действующие на клетку перед лункой, препятствуют дифференцировке (см. рис. 13). Заслонка, помещенная внутри лунки, соответствует явлению латентной дифференцировки, или

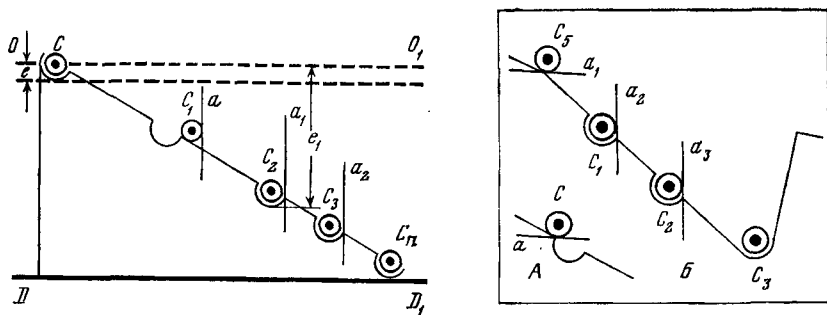


Рис. 13. Унидифферонная модель дифференцировки клеток

$C$  — идеальная зародышевая клетка;  $C_2$ ,  $C_3$  и  $C_n$  — клетки, дифференцирующиеся в разной степени и, следовательно, принадлежащие к разным клеточным типам;  $C_1$  — клетка, остановленная перед лункой, занятой в настоящее время клеткой  $C_2$ , фактором (заслонкой)  $a$

Рис. 14. Схема различных путей остановки дифференцировки клеток

$A$  — клетка  $C$ , детерминированная или коммитированная, ее дифференцировка приостановлена фактором  $a$ ;  $B$ :  $C_3$  — стволовая клетка, остановившаяся у верхнего края лунки, в которой расположен добавочный клеточный путь (субдифферон). Клетка  $C_3$  упадет в одну из добавочных лунок, как только будет удалена заслонка  $a_1$ , и превратится в клетку типа  $C_4$ ,  $C_2$  и  $C_3$ . Конечное положение клетки  $C_3$  определяется факторами  $a_2$  и  $a_3$ .

детерминации (рис. 14,  $a$ ). Можно допустить, что разница в действии факторов дифференцировки может зависеть от количества одного и того же вещества.

Нечто подобное целому клеточному пути можно предположить для стволовых клеток (см. рис. 14,  $b$ ). В этом случае соответствующая лунка может быть представлена в виде короткого дифферона (добавочный дифферон, или субдифферон). Субдифферон подчиняется тем же закономерностям, что и основной дифферон. Так же как в последнем, в субдиффероне каждая лунка соответствует одному из клеточных типов, составляющих компетенцию данной стволовой клетки. Для предложенной модели следует допустить, что расположение и число лунок генетически запрограммированы.

Определенным теоретическим преимуществом унидифферонной гипотезы является простота решения проблемы выбора направления дифференцировки. Вне всякого сомнения, число клеток каждого типа для данного вида организма — величина характеристическая и постоянная. Поскольку размеры особей, принадлежащих к данному виду, колеблются в определенных пределах, то постоянство числа клеток не абсолютно.

Очевидно, чем ближе число клеток любого данного типа к конечной величине, тем меньше вероятность дифференцировки в них недифференцированных клеток. Поскольку, согласно унидифферонной гипотезе, клетка стремится занять положение, соответствующее максимальной дифференцировке, что соответствует полному отсутствию препятствий на клеточном пути, то направление

дифференцировки оказывается автоматически избранным. При достижении определенного критического числа клеток данного типа на дифференцировку в них недифференцированных клеток накладывается запрет и клетки образуют другой клеточный тип, следующий на степени дифференцировки за максимальным и т. д. Один из реальных механизмов упомянутого запрета подтверждает целый ряд опытов Роуза и его последователей, на основании которых была создана теория самоторможения (Self-inhibition) дифференцировки, обусловленного веществами, специфическим образом тормозящими дифференцировку [Rose, 1955, 1958; Lenicque, 1959; Braverman, 1961; Dial, 1961; Katoh, 1961].

По-видимому, следует допустить, что наряду с samozапрещающим механизмом действует и другой. Примером этого являются ранние стадии зародышевого развития, когда зародыш имеет пространственную организацию, обусловленную неравномерным распределением тех или иных веществ в яйце. Как известно, зародыш на ранних стадиях разделен на относительно обособленные области, четко отделенные (например, анимальный полюс от вегетативного) и в силу этого слабо влияющие друг на друга [Nieukoop, 1973]. В таких условиях определенные клеточные группы могут дифференцироваться практически независимо одна от другой. Если допустить, что в одной из частей зародышей скапливаются вещества, могущие препятствовать дифференцировке, то максимальные уровни дифференцировки клетки в разных частях зародыша окажутся разными и станет возможным одновременное образование клеток разных типов.

По мере дифференцировки клетки соответственно уменьшается вероятность ее попадания в уже пройденные лунки. Кроме того, клетка, уже попавшая в какую-либо из лунок, практически может лишь додифференцироваться в заданном направлении. Упомянутые обстоятельства соответствуют сокращению числа выборов направления дифференцировки и сужению компетенции клетки.

Предложенная модель наклонной плоскости удовлетворительно объясняет свойства и особенности дифференцировки клеток. На основании этих представлений можно сделать ряд предсказаний. Прежде всего из них следует, что запуск дифференцировки клетки в любом направлении требует неспецифического импульса небольшой величины, а весь дальнейший процесс дифференцировки происходит без затрат энергии. Инициация дедифференцировки и трансформация клетки также происходят под влиянием неспецифических стимулов, а сами эти процессы подчиняются тем же законам, что и обычная дифференцировка клетки. Вероятность трансформации уменьшается по мере дифференцировки клетки, при этом переходы из одного клеточного типа в другой не равноправны.