

# ГЕОМЕТРИЯ ФОРМИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ

*В. М. Маресин*

Процесс формирования тканей из клеток является одной из основных проблем в развитии многоклеточного организма наряду с проблемами цитодифференцировки и формообразования. В исследовании этого процесса можно выделить два основных подхода: а) формирование ткани путем деления клеток; б) формирование ткани из отдельных подвижных клеток.

Активные движения индивидуальных клеток играют, конечно, большую роль в процессах ткане- и формообразования, но преобладающая роль в процессах развития принадлежит движениям сплошных клеточных пластов.

В настоящей работе рассматриваются вопросы, связанные с пространственным расположением клеток в ткани друг относительно друга (топологические свойства), их формой и размерами (метрические свойства) и процессами формирования таких структур в развитии. Эти вопросы тривиальны для одномерных тканей (цепочка клеток) и представляют значительные экспериментальные и аналитические трудности для трехмерных тканей. Поэтому основные результаты были получены для двумерных тканей, которые представляют собой однослойные оболочки, состоящие из плотно упакованных клеток. Пионерскими в этом направлении следует считать работы американского исследователя Льюиса.

## ТОПОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ

Одним из основных понятий, которое используется при анализе структуры ткани, является *смежность клеток* ( $p$ ), т. е. число соседних клеток, с которыми данная клетка имеет контакт, независимо от ее геометрической формы и размеров (рис. 24).

В табл. 4 приведены данные ряда авторов о распределении клеток разной смежности в различных тканях. Из этих данных можно сформулировать несколько выводов.

1. Различие клеток по  $p$  ограничивается интервалом 4—8, т. е. клетки с  $p < 4$  и  $p > 8$  практически не встречаются в тканях. Для сравнения в табл. 4 приведено распределение клеток по  $p$  искусственной мозаики, состоящей из плотно упакованных пузырьков цветной фотоэмульсии. Как видно, такая мозаика имеет значительно больший разброс клеток по смежностям.

2. Наиболее многочисленными среди клеток ткани являются клетки с  $p = 6$  (около 50%).

3. Средняя смежность клетки в ткани ( $p_{\text{ср}}$ ) с большой точностью равна 6.

Таблица 4

Распределение клеток по смежностям (в % к общему числу клеток) и значение коэффициента  $k$  для некоторых тканей

Объект	Смежность													k	Источник
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
Колония Вольвокс	—	—	—	16,0	70,0	14,0	—	—	—	—	—	—	—	1	Смолянинов, Маресин, 1971
Пигментный эпителий сетчатки															
куриного эмбриона	—	—	—	12,6	72,8	10,9	0,2	—	—	—	—	—	—	1	Маресин, 1973
барана	—	—	0,40	22,4	55,7	20,7	0,8	—	—	—	—	—	—	3	Маресин, 1973
человека	—	—	0,40	23,3	53,2	21,5	1,6	—	—	—	—	—	—	—	Wetzel, 1926
Бластула аксолотля	—	—	3,9	27,0	52,8	25,0	1,3	—	—	—	—	—	—	2	Маресин, 1973
Эпидермис															
огурца, 100 мм	—	—	2,0	25,1	47,4	22,4	3,0	0,1	—	—	—	—	—	2	Lewis, 1928
огурца, 220 мм	—	—	2,5	27,9	41,5	23,7	4,0	0,4	—	—	—	—	—	2	Lewis, 1928
алодеи	—	—	2,0	21,0	51,5	22,5	2,5	0,5	—	—	—	—	—	—	Matzke, 1949
Бластула лягушки	—	—	5,9	25,0	33,1	26,5	5,9	3,6	—	—	—	—	—	3	Маресин, 1973
Амнион зародыша человека	—	0,4	5,4	24,8	39,7	24,1	4,9	0,7	—	—	—	—	—	1	Lewis, 1931
Эпидермис															
листа ириса I	—	—	2,0	25,0	49,0	20,0	4,0	—	—	—	—	—	—	1	Смолянинов, 1980
листа ириса II	—	0,8	3,4	25,4	45,8	18,6	5,2	0,8	—	—	—	—	—	2	Смолянинов, 1980
Агфа эмульсия	—	3,1	22,2	25,3	17,1	12,9	7,0	5,3	3,4	1,9	0,9	0,4	0,2	—	Lewis, 1931

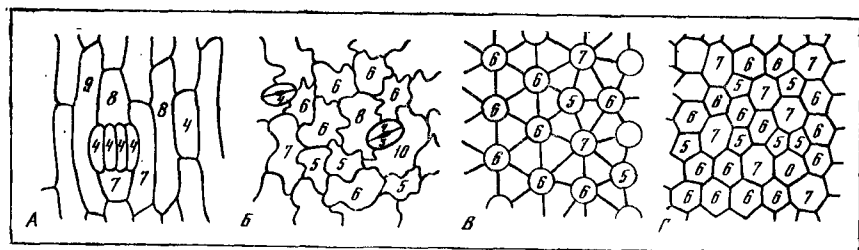


Рис. 24. Величины смежностей клеток в различных тканях

А — эпидермис традесканции; Б — верхний эпидермис листа; В — колония вольвокс; Г — пигментный эпидермис сетчатки глаза куриного зародыша

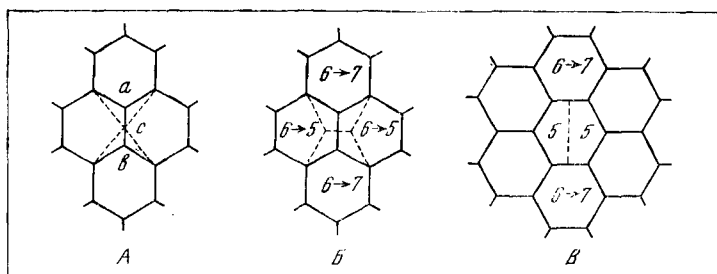


Рис. 25. Структурные перестройки в тканях

А — преобразования двух вершин степени 3 в одну вершину степени 4; Б — обмен контактами между соседними клетками; В — изменение смежностей клеток при делении одной клетки

Этот последний факт не является специфическим для биологических тканей. Для биологических тканей характерно, что клетки располагаются друг относительно друга таким образом, что в подавляющем большинстве случаев в одной точке (вершине) сходятся только три клетки (см., например, рис. 24). Число клеток (или ребер) двумерной ткани, сходящихся в данной вершине, будем в дальнейшем называть *степенью вершины*.

Видимо, впервые на это замечательное свойство биологических тканей обратил внимание д'Арси Томпсон [Thompson, 1942]. В ткани с вершинами только степени 3 клетки имеют среднюю смежность, близкую к 6. Это является следствием основной топологической теоремы Эйлера о многогранниках:

$$V - E + F = 2, \quad (1)$$

где  $V$ ,  $E$  и  $F$  — соответственно число вершин, ребер и граней (клеток) произвольного замкнутого многогранника. Так как в одной вершине сходятся три ребра и одно ребро соединяет две вершины, то  $V = \frac{2}{3} E$  и формула (1) примет вид  $-\frac{1}{3} E + F = 2$ , или  $E = 3F - 6 = 3(F - 2)$ .

Общее число сторон клеток в ткани (каждое ребро при этом учитывается дважды) будет

$$N = 6(F - 2), \quad (2)$$

и тогда  $p_{\text{ср}} = 6 - 12/F$ . Легко понять, что, если в ткани имеются вершины, где сходятся более чем три ребра, то это приведет только к уменьшению общего числа сторон в ткани. Так, например, вершина степени 4 эквивалентна стягиванию двух вершин степени 3 в одну точку (рис. 25, А). При этом в ткани исчезает одно ребро (две стороны). Вершина степени 5 будет соответствовать стягиванию трех вершин степени 3 в одну точку и т. д.

С учетом вершин степени больше 3 формула (2) запишется:

$$N = 6(F - 2) - 2V_4 - 4V_5 - 6V_6 \dots,$$

где  $V_k$  — число вершин степени  $k$ . Отсюда легко получить неравенство

$$p_{\text{ср}} \leq 6 - \frac{12}{F}, \quad (3)$$

которое приводит, например, Тот [1958].

Следовательно, в ткани с вершинами только степени 3  $p_{\text{ср}}$  будет близка к 6 и величина, на которую  $p_{\text{ср}}$  отличается от 6, будет уменьшаться с увеличением числа клеток в ткани.

#### ПРОБЛЕМА СОХРАНЕНИЯ ОДНОРОДНОСТИ ТКАНИ

Из данных, приведенных в табл. 4, видно, что исследованные ткани довольно однородны по смежностям клеток, т. е. число клеток, отличающихся по смежности от 6, мало, и чем больше отличие по смежности от 6, тем меньше таких клеток в ткани. Видно также, что разные ткани, представленные в различные моменты своего развития, имеют примерно одинаковый характер распределения клеток по смежностям. Так, по данным Льюиса [Lewis, 1930], при росте диаметра огурца от 100 до 200 мм каждая клетка эпидермиса делится один раз и 13% из них делятся дважды. При этом распределение клеток по смежностям практически не меняется. Такое постоянство в процессе развития может осуществляться двумя путями:

а) Движение клеток. Элементарный акт движения состоит в том, что 4 соседние клетки обмениваются контактами друг с другом (см. рис. 25, В). Такой способ подробно описан в работе Гляйтера и Лиссовского [Gleiter, Lissowaki, 1971] применительно к структуре кристаллов, однако в однослойных биологических тканях такой способ движения нигде достоверно не описан.

б) Деление клеток. В процессе деления одной клетки меняется смежность у 4 клеток ткани (см. рис. 25, В). Смежность меняют две дочерние клетки (по сравнению с материнской) и две клетки, к которым подходит плоскость деления.

Не отрицая принципиальной возможности структурной перестройки путем описанного выше движения, сформулируем следующее предположение.

*Контакты между соседними клетками не могут полностью исчезать, новые контакты появляются только между дочерними клетками при делении.*

В дальнейшем факт отсутствия клеточных перемещений со сменой смежности клеток будем называть *принципом смежности*. Одним из следствий этого принципа является то, что потомки каждой клетки всегда образуют односвязную (сплошную) область из клеток — области потомков, возникшие от разных клеток, никогда не перемешиваются. Это следствие является удобным для проверки самого принципа, которая была проведена нами при изучении формирования бластулы амфибий [Маресин, 1973].

В работе Брайана и Шнейдермана [Bryant, Schneiderman, 1969] приводятся данные о формировании совокушности потомков (cell lineage) от одной или группы клеток имагинального диска конечности дрозофилы, меченных методом соматического кроссинговера. Из этих данных следует, что области потомков таких меченых клеток всегда образуют односвязные области.

Аналогичные результаты получены ранее Бекером [Becker, 1966], который изучал мозаику цветных пятен на поверхности глаза взрослой мушки. Эти цветные пятна развиваются в виде односвязных областей из единичных клеток головного диска облученной куколки.

В работе Синёра и Лефрена [Signoret, Lefresne, 1971] приведены данные о том, что потомки четырех анимальных бластомеров бластулы аксолотля образуют при дроблении односвязные области.

Косвенным подтверждением принципа смежности являются опыты с маркировкой клеток или участков зародыша витальными красителями, показавшие, что окрашенные участки при последующем дроблении образуют односвязные области.

Соблюдение принципа смежности при развитии растений, по-видимому, не вызывает сомнений [Иванов, 1975].

Заметим, что перемещения клеток при морфогенетических движениях еще не говорят о нарушении принципа смежности. Нами показано, что движение и деформации участков анимальной полусферы бластулы амфибий происходят без нарушения принципа смежности.

Еще одно, и самое важное для нас, следствие принципа смежности состоит в том, что имеется взаимно-однозначное соответствие между распределением плоскостей деления на некоторой стадии дробления и топологической структурой возникающей при этом клеточной агрегации.

В табл. 5 приведены данные о распределении делящихся клеток по  $p$ . Из этих данных следует, что: 1) большинство делящихся клеток составляют клетки с  $p = 7$  (около 50%); 2)  $p_{\text{ср}}$  делящихся клеток с большой точностью равна 7; 3)  $p_{\text{ср}}$  клеток, на которые направлены плоскости делений от соседних делящихся клеток,

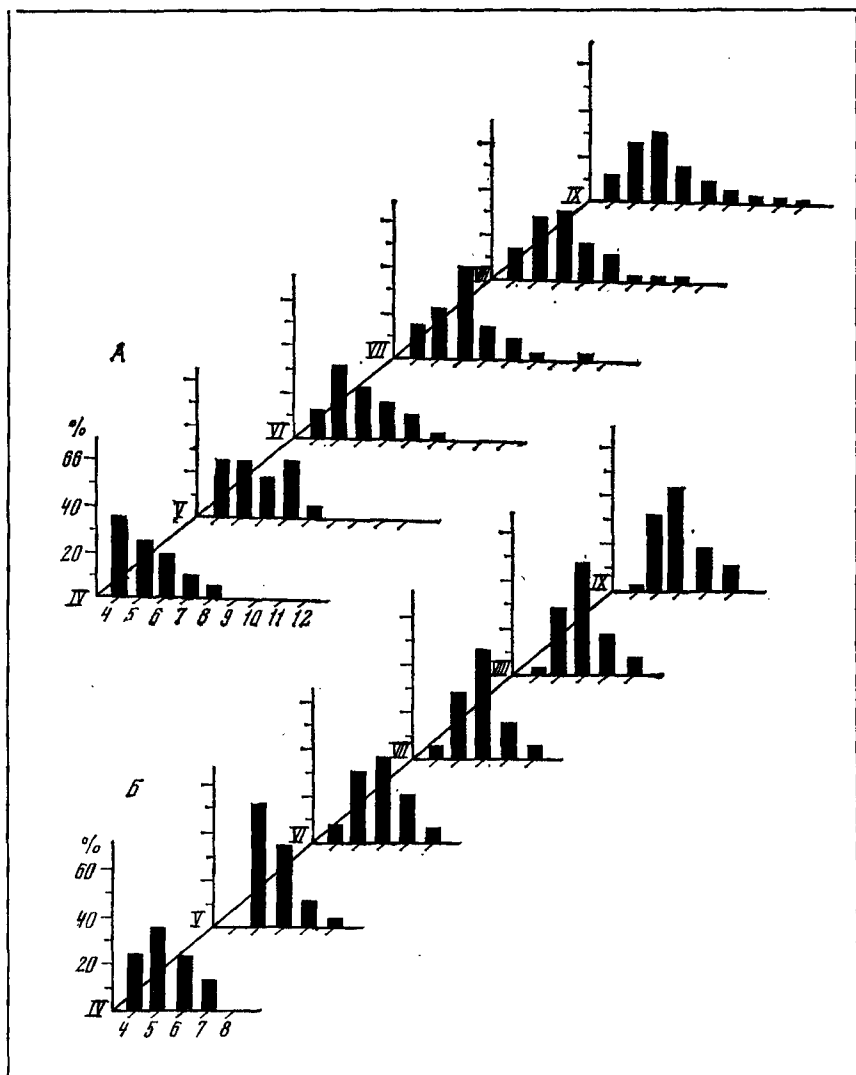


Рис. 26. Гистограмма распределения клеток по смежностям в модельных экспериментах

А — стохастическая модель; Б — модель дробления с учетом смежностей соседних клеток. Римскими цифрами указаны последовательные циклы делений

меньше 6. На основании этого Льюис предположил, что механизм сохранения однородности ткани при делении состоит в следующем: 1) вероятность поделиться для клетки пропорциональна ее смежности; 2) клетки с  $p < 6$  «притягивают на себя» плоскости деления от соседних делящихся клеток.

Таблица 5

Распределение делящихся клеток по смежностям (в % к общему числу клеток)

Объект	Смежность							Среднее $\bar{P}_{\text{ср}}$	Источник
	4	5	6	7	8	9	10		
Эпидермис огурца	—	1,6	25,5	47,8	22,4	2,6	0,1	6,992	Lewis, 1928
Эпидермис элодеи	—	3,0	26,0	51,0	17,0	3,0	—	6,91	Matrke, 1949
Эпидермис огурца (клетки по концам 500 плоскостей деления)	4,6	36,1	44,5	13,9	0,7	0,2	—	5,706	Lewis, 1928

Таблица 6

Площади поперечного сечения клеток различной смежности,  $\text{мкм}^2$  [Lewis, 1928]

Объект	Смежность							
	4	5	6	7	8	9	10	
Эпидермис огурца, 100 мм	15—37	18—45	30—58	41—76	44—81	50—87	—	
	23	34	45	58	67	72	—	
Эпидермис огурца, 220 мм	23—163	51—131	73—172	81—220	105—229	113—320	—	
	59	88	113	137	162	186	—	
Амнион зародыша человека	31—152	73—176	88—197	100—248	109—318	153—370	—	
	85	117	143	171	193	228	—	
Агфа эмульсия	1—27	3—89	4—132	17—195	35—251	85—249	94—400	
	8	19	41	69	100	143	184	

Примечание. Приведены разброс и среднее.

Ясно, что характер распределения клеток по смежностям зависит только от пространственного распределения плоскостей делений и, конечно, не зависит от того, насколько часто во времени появляются эти плоскости деления. К тому же при синхронном делении вероятность деления клеток не зависит от их смежностей. Следовательно, 1-й способ не может быть возможным механизмом сохранения однородности ткани по распределению смежностей клеток.

Из данных табл. 5 следует, что самым распространенным типом деления в ткани является деление клетки смежности 7 с направлением плоскости деления на соседнюю клетку смежности 5. При таком делении в ткани возникает новая пара клеток смежности 5 и 7. Легко убедиться, что при любом другом направлении плоскости деления в ткани возникнут уже две такие пары.

Для проверки того, существует ли при делении клеток специальный механизм, поддерживающий определенный уровень однородности ткани, нами были проведены два модельных эксперимента. В одном выбор направления плоскостей делений в клетках осуществлялся случайным образом (стохастическая модель). В другом — плоскость деления направлялась так, чтобы сумма смежностей клеток, в которые она упирается, была минимальной. Результаты этих модельных экспериментов приведены на рис. 26.

Полученные данные показывают, что при случайной ориентации плоскостей делений разброс клеток по  $r$  с последующими циклами дробления монотонно возрастает. Мы не знаем, как ведет себя этот процесс после 9-го деления. Возможно, существует некоторое предельное значение, к которому асимптотически стремится значение  $r$ . Для нас важно то, что к 8-му делению разброс клеток по  $r$  превосходит величину, наблюдаемую в реальных тканях и достигает значения 4—12.

Если бы задача о распределении клеток по  $r$  при делении со случайной ориентацией плоскостей деления была решена аналитически, можно было бы с уверенностью говорить о том, существует ли в биологических тканях контроль за распределением плоскостей делений. На основании модельных экспериментов мы можем только предполагать, что плоскости делений в тканях распределяются не случайным образом. Одним из путей, по которому осуществляется это распределение, может служить способ, предложенный во второй модели. Он эквивалентен тому, что клетки с  $r < 6$  «притягивают на себя» плоскости делений соседних клеток.

Таким образом, можно предполагать, что сохранение однородности ткани по распределению смежностей клеток в процессе деления достигается тем, что плоскости делений преимущественно направляются на клетки малой смежности, и чем больше распределение плоскостей делений отклоняется от этого правила, тем более неоднородная ткань возникает в результате делений.



## МЕТРИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТКАНЕЙ И ИХ СВЯЗЬ С ТОПОЛОГИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ

Первые результаты в этом направлении были получены Льюисом [Lewis, 1928]. Для этого он измерял площади поперечного сечения клеток различной смежности. Результаты этих измерений приведены в табл. 6. Из этих данных следует, что: 1) клетки одной и той же смежности могут различаться по размеру примерно в 2 раза; 2) средняя площадь клеток есть средняя площадь клетки смежности 6; 3) между средними площадями клеток и их смежностями существует линейная зависимость

$$S_p = (p - k) \alpha, \quad (4)$$

где  $S_p$  — средняя площадь клетки связности  $p$ ;  $k = 2$  для эпидермиса огурца и  $k = 1$  для амниона зародыша человека. Постоянная  $\alpha$  показывает, на какую величину площади различаются клетки данной ткани, если их смежности различаются на 1.

Позднее были проведены исследования на других тканях, результаты которых приведены в табл. 4 (см. значение  $k$ ). Из этих результатов видно, что для всех исследованных тканей имеет место линейная зависимость средних площадей клеток от их смежностей.

Характерным для исследованных тканей является то, что во всех случаях средняя площадь всех клеток равна средней площади клетки смежности 6 ( $S_{cp} = S_6$ ). Этот результат не является очевидным, по крайней мере, он не следует только из того, что  $p_{cp} = 6$ . Действительно, у фотоэмульсии  $p_{cp} = 6$ , но  $S_{cp} \neq S_6$  [Lewis, 1928]. Для того чтобы эта закономерность выполнялась, требуется еще наличие линейной зависимости между средними размерами клеток и их смежностями. В самом деле, то, что средняя площадь всех клеток равна средней площади клетки смежности 6, означает

$$\sum_{p=3}^{\infty} \frac{S_p}{f_p} = S_6,$$

где  $f_p$  — число клеток смежности  $p$ ;  $S_p$  — средняя площадь клетки смежности  $p$ .

Если в ткани соблюдается обнаруженная линейная зависимость, то, положив для простоты  $\alpha = 1$ , получим

$$\sum_{p=3}^{\infty} \frac{f_p(p-k)}{f_p} = 6 - k, \quad \sum_{p=3}^{\infty} \frac{f_p(p-k)}{f_p} = \sum_{p=3}^{\infty} \frac{pf_p}{f_p} - k.$$

$$\text{Но } \sum_{p=3}^{\infty} \frac{pf_p}{f_p} = p_{cp} = 6, \text{ т. е. } \sum_{p=3}^{\infty} \frac{f_p(p-k)}{f_p} = 6 - k = S_6.$$

Таким образом, в ткани с достаточно большим числом клеток и с преимуществом вершин степени 3 средняя площадь всех клеток ткани будет равна средней площади клеток смежности 6,

если между размерами клеток и их смежностями существует линейная зависимость.

Из сравнения тканей по характеру распределения клеток по  $p$  и характеру линейной зависимости размеров от  $p$  видно, что эти две характеристики тканей не связаны друг с другом (см. табл. 4). Так, например, ткани с одной и той же зависимостью размеров клеток от смежностей могут сильно различаться по распределению клеток по  $p$  (пигментный эпителий куриного эмбриона и эпидермис листовой пластинки), и, наоборот, ткани, близкие по распределению клеток по  $p$ , имеют разные зависимости площадей клеток от  $p$  (два вида пигментного эпителия). Характер зависимости средних площадей клеток от  $p$  задает только нижний предел смежностей клеток, которые могут встречаться в данной ткани. Так, при зависимости  $S_p = \alpha(p - 3)$  в ткани не может быть клеток смежности менее 4, в противном случае такие клетки должны иметь нулевую площадь.

### СТРУКТУРА ТКАНИ И МОРФОГЕНЕЗ

Обычно двумерные биологические ткани представляют собой замкнутые сферические оболочки (сфера здесь понимается в топологическом смысле). Характер ограничений на структуру ткани, связанных с замкнутостью сферы, рассматривался д'Арси Томпсоном [Thompson, 1942]. Эти ограничения следуют из теоремы Эйлера (1).

Если в ткани все вершины степени 3 и  $f_p$  — число клеток смежности  $p$ , то формула Эйлера запишется

$$3f_3 + 2f_4 + f_5 \pm 0f_6 - f_7 - 2f_8 - \dots - (p - 6)f_p = 12. \quad (5)$$

По сравнению с плоской гексагональной упаковкой в замкнутой сферической ткани всегда должен быть недостаток в 12 сторон.

Нам неизвестны работы, в которых бы прямо исследовалась зависимость между топологической структурой однослойной ткани и геометрической формой, которую образует данный клеточный пласт. Однако есть работы, в которых показана зависимость между митотической активностью участков ткани и последующим искривлением этих участков.

Франк [Frank, 1925] показал наличие связи между митотической активностью в различных участках промежуточного мозга со степенью последующего изгиба данного участка стенки мозга. В местах максимума митозов в дальнейшем образуются наиболее сильные изгибы.

Каллен [Källén, 1956] обнаружил, что при развитии мозга кролика и куриного эмбриона каждое вздутие нейромера есть участок высокой пролиферативной активности. Опыты с колхицином [Källén, 1962] показали, что вздутие есть следствие этой активности. Накопление клеток в премитотической фазе после снятия действия колхицина приводит к появлению вздутий даже в спинном отделе нервной трубки, где в норме они не возникают

Агрелль [Agrell, 1954, 1963] установил наличие митотических градиентов при развитии бластулы морского ежа и бластодермы насекомых. Он считает, что гастрюляция у морского ежа происходит за счет ускоренного деления клеток в области вворачивания ранней гастрюлы. Подсчитывая митотический индекс в различных участках поздней бластулы, он показал, что его максимум приходится как раз на зону вворачивания.

Нами было проведено исследование процесса выворачивания дочерних колоний вольвокс методом дейтраферной микрокиносъемки. Ранее считалось [Zimmerman, 1921; Росовк, 1933а, б; 1938], что процесс выворачивания осуществляется при постоянном числе клеток зародыша за счет изменения формы отдельных клеток. Непосредственный подсчет числа клеток до выворачивания и после него показывает, что число клеток за время этого процесса удваивается (деление клеток при развитии зародыша колонии синхронно) [Смолянинов, Маресин, 1971]. Следовательно, выворачивание сопровождается одним циклом деления всех клеток дочерней колонии. Это позволяет предполагать, что выворачивание происходит за счет изменения формы клеток, которое, в свою очередь, является следствием их деления. Рассинхронизация дробления приводит к тому, что форма клеток меняется неодновременно по всей сфере, что приводит к ее деформациям. Опыты с изолированными зародышами показывают, что процесс выворачивания может начаться только у многоклеточных зародышей (не менее 128 клеток). Видимо, только на поздних стадиях дробления рассинхронизация клеточных делений оказывается достаточной, чтобы привести к таким деформациям, при которых сфера в состоянии вывернуться наизнанку. Было показано, что подобные деформации наблюдаются и на более ранних стадиях, но они не приводят к выворачиванию.

Основываясь на свойствах деления, мы можем сделать некоторые заключения об изменении структуры ткани при ее искривлении. Как и ранее, мы предполагаем, что принцип смежности при этом соблюдается.

Пусть имеется плоский участок ткани, составленный из клеток смежности  $\delta$ , в котором имеется локальный очаг пролиферации (рис. 27). Деление клеток в пролиферирующем участке приведет к увеличению смежностей клеток, граничащих с этим участком, так как к этим пограничным клеткам подходят плоскости делений от соседних делящихся клеток. Но поскольку по всей ткани  $p_{\text{ср}} = \delta$ , то среди потомков поделившихся клеток возникли клетки с малой смежностью. Если в ткани соблюдается зависимость (4), то увеличение площади поделившихся клеток приведет к вздутию в месте пролиферации.

Таким образом, участкам с положительной кривизной (вздутием), соответствует участок ткани с клетками  $p < \delta$ , участкам с отрицательной кривизной (перегиб пласта) — участки с клетками  $p > \delta$ , плоский участок ткани с клетками  $p = \delta$  имеет нулевую кривизну.

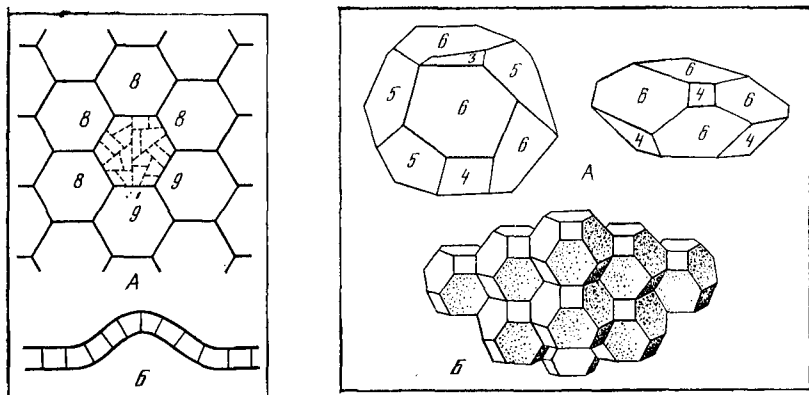


Рис. 27. Локальный очаг пролиферации в ткани, приводящий к вздутию этого участка ткани

А — вид пласта сверху; пунктиром нанесены плоскости делений, цифрами — смежности пограничных клеток; Б — вид пласта сбоку

Рис. 28. Клетки в трехмерных тканях

А — изолированные клетки сердцевины бузины; Б — упаковка правильных 14-гранников Кельвина

Изложенный выше подход к структуре ткани был использован при моделировании дробления зародыша колонии вольвокс [Смолянинов, Маресин, 1972]. В результате были сформулированы такие правила деления (распределение плоскостей делений), что в результате последовательных синхронных делений из одной клетки образуется однослойная сферическая агрегация клеток, связанных друг с другом протоплазматическими мостиками.

### ТРЕХМЕРНЫЕ ТКАНИ

Развитие взглядов на структуру трехмерных биологических тканей подробно изложено у д'Арси Томпсона [Thompson, 1942] и в работе Льюиса [Lewis, 1943].

Экспериментальные исследования структуры трехмерных биологических тканей начались сравнительно недавно. Первый результат был получен Льюисом [Lewis, 1923], когда он установил, что  $p_{\text{ср}}$  клеток сердцевины бузины близка к 14 (рис. 28, А). В табл. 7 приведены данные ряда авторов о некоторых характеристиках трехмерных тканей. Значения  $p_{\text{ср}}$  выше 14, полученные Халбери [Hulbary, 1948], связаны с тем, что автор учитывал и клетки, граничащие с эпидермальным слоем. Эпидермальные клетки в исследованных им тканях более мелкие, чем паренхимные, и, следовательно, смежности пограничных с этим слоем паренхимных клеток будут выше, чем у всех остальных.

Для двумерных тканей было показано, что  $p_{\text{ср}}$  клеток в ткани не может быть выше 6 (см. неравенство (3)), в трехмерных тканях

Таблица 7

Некоторые характеристики трехмерных тканей

Объект	Средняя смежность клетки	Разброс клеток по смежностям	% клеток в интервале смежностей 12—16	Источник
Сердцевина бузины	13,97	6—20	74	Lewis, 1923
Жировая ткань человека	14,01	—	80	Lewis, 1925
Прехондральные клетки жабы	13,97	—	74	Lewis, 1933
Сердцевина Eupatorium	13,36	7—20	69	Marvin, 1939
Сердцевина Ailantus	14,29	9—19	72	Hulbary, 1940
Черешок Angiopteris	13,81	8—22	72	Higinbotham, 1942
Паренхима корня Asparagus	14,20	—	86	Hulbary, 1948
Паренхима листа Rhoео	14,24	—	84	Hulbary, 1948
Плодолистик Citrus	13,85	—	75	Dodd, 1944

аналогичного ограничения не существует и ткань может иметь любое, сколь угодно большое среднее число соседей на клетку.

Непосредственными наблюдениями было показано, что подавляющее число вершин клеточных многогранников составляют вершины степени 3 [Hulbary, 1948]. Льюис [Lewis, 1943] показал, что к каждому ребру в подавляющем большинстве случаев примыкает 3 клетки (эту величину можно назвать *степенью ребра*). Но и при фиксированной степени вершин и степени ребер  $r_{cp}$  клетки в трехмерных тканях однозначно не определяется.

Значение средней смежности клеток, близкое к 14, дают физические и математические модели случайной плотной упаковки равных тел.

На основании экспериментальных данных Льюисом [Lewis, 1946] было высказано предположение, что, подобно тому, как идеальная двумерная ткань является гексагональной мозаикой, так и идеальная трехмерная ткань есть разбиение пространства на равные 14-гранники, предложенное Кельвином (см. рис. 28, Б). Однако в трехмерных биологических тканях 14-гранная клетка может быть образована различными сочетаниями граней разной смежности. По данным Халбери [Hulbary, 1948], среди случайно выбранных ста 14-гранных клеток 14-гранник Кельвина встречается только 11 раз.

Другое предположение высказал Кокстер [1966]. Оно состоит в том, что случайная упаковка равных тел в идеальном случае не есть разбиение пространства на 14-гранники Кельвина, а есть пространственная мозаика с параметрами  $\{p, 3, 3\}$ , где  $p$  — смежность граней многогранников, 3 и 3 — степени вершин и ребер соответственно. Значение  $p$  в такой упаковке не может быть целым, и по расчетам Кокстера  $p = 5,1044$ . Дробное значение  $p$

означает, что такая упаковка может существовать только в статистическом смысле (статистические соты по терминологии Кокстера). В такой модели средняя смежность многогранной клетки равна 13,398.

Сравнение этих гипотез показывает, что в биологическом эксперименте средняя смежность клетки ближе к 14, а в моделях случайной плотной упаковки тел равного объема — ближе к значению статистических сот. Следовательно, эти модели применимы, видимо, к тому случаю, когда биологическая ткань образуется путем сползания отдельных клеток, например формирование спинальных ганглиев путем миграции клеток нервного гребня. Однако мы ничего не знаем о топологической структуре таких тканей.

В двумерных тканях не возникает проблемы сохранения  $p_{\text{ср}}$ , поскольку при любом распределении плоскостей делений  $p_{\text{ср}} = 6$  сохраняется. Единственное ограничение связано с образованием вершины степени 3: плоскости деления от соседних клеток не должны сходиться в одной точке. При формировании трехмерных тканей путем деления клеток это не так.

Льюис [Lewis, 1933] показал, что при неравномерном делении 14-гранной клетки значение  $p_{\text{ср}}$  отклоняется от 14, а именно, если в сечении образуется многоугольник с числом сторон меньше 6, то  $p_{\text{ср}} < 14$ , если этот многоугольник имеет больше 6 сторон, то  $p_{\text{ср}} > 14$ . При равномерном делении 14-гранника в сечении образуется 6-угольник и  $p_{\text{ср}} = 14$ .

Имеются предварительные данные Льюиса [Lewis, 1933], где показано, что с увеличением смежности клетки ее объем возрастает (прехондральные клетки жабы и клетки сердцевинки бузины). Измерения сделаны по объемным реконструкциям 20 и 30 клеток указанных тканей соответственно. Малое число клеток и ошибки измерения пока не позволяют говорить о характере зависимости между смежностью и объемом клеток.

Известны экспериментальные данные, из которых следует, что при формировании некоторых трехмерных тканей животных соблюдается принцип смежности, т. е. структура ткани однозначно определяется распределением плоскостей делений ее клеток.

Венгер [Wenger, 1950] путем удаления частей нервной трубки куриного эмбриона показала строгую мозаичность в развитии некоторых структур спинного мозга. Из ее данных следует, что потомки клеток нейрального эпителия образуют при делении строго ограниченные односвязные области в спинном мозге. В формировании нервной системы амфибий этот факт установил Хольтцер [Holtzer, 1951].

При развитии склеральных косточек глаза куриного эмбриона Хейл [Hale, 1965] показал, что мезенхимное сгущение, из которого развивается каждая такая косточка, возникает за счет локального повышения митотической активности, а не за счет сползания мезенхимных клеток.