

# МОРФОГЕНЕЗ КЛЕТОЧНЫХ ПЛАСТОВ

К. Э. Плехотников

Опишем рост и движение клеток ткани в процессе эмбрионального развития живых организмов. Пусть  $\Omega^t$  — область в трехмерном пространстве, занимаемая данной тканью в момент времени  $t$ . Выберем некоторую фиксированную область  $\Xi$  в другом пространстве, радиусы-векторы которого обозначим символом  $\vec{\xi} = (\xi_1, \xi_2, \xi_3)$ . Тогда изменение пространственно-временного расположения ткани можно описать, вводя функцию  $\vec{y}$  такую, что  $\vec{x}^t = \vec{y}(t, \vec{\xi})$ , где  $\vec{x}^t \in \Omega^t$ ,  $\vec{\xi} \in \Xi$ . Другими словами, функция  $\vec{y}$  в каждый момент времени задает отображение фиксированной области  $\Xi$  на  $\Omega^t$ . По ходу изложения будем полагать, что  $\vec{y}$  обладает нужной степенью гладкости. Кроме того, будем считать, что существует обратное отображение  $\vec{z}$ :  $\vec{\xi} = \vec{z}(t, \vec{x}^t)$ ,  $\vec{x}^t \in \Omega^t$ ,  $\vec{\xi} \in \Xi$ .

Выберем в  $\Omega^t$  малый отрезок  $d\vec{x}^t$  и выясним, из каких компонентов складывается его изменение. Будем рассматривать ткань как сплошное целое (не принимая в расчет клеточное строение), материальным наполнением которой является специфическая цитоплазма. При этом под  $\partial\Omega^t$  будем понимать множество точек поверхности, которые ограничивают данную ткань.

Разделим процесс роста на скалярный и векторный. Под скалярным будем понимать такой рост, при котором клеточные деления происходят беспорядочно, так что увеличение размеров ткани во всех направлениях происходит одинаково. Обозначим через  $v_0$  интенсивность скалярного роста. При  $v_0 < 0$  происходит равномерное сокращение размеров ткани. Условно будем считать, что это частный случай роста. Под векторным будем понимать рост в направлении единичного вектора  $\vec{n}$  ( $|\vec{n}| = 1$ ). Интенсивность роста в направлении  $\vec{n}$  обозначим через  $v_{\parallel}$ , а в перпендикулярном направлении через  $v_{\perp}$ . В качестве закона роста выберем простейшее предположение: изменение элементарного отрезка  $d\vec{x}^t$  в течение времени  $dt$  пропорционально длине самого отрезка  $d\vec{x}^t$ . Для описания движения клеток ткани введем векторное поле  $\vec{V} = \vec{V}(t, \vec{x}^t)$ ,  $\vec{x}^t \in \Omega^t$ , обозначающее скорость движения. Тогда уравнение, описывающее рост и движение ткани, имеет следующий вид:

$$\frac{\partial^2 x_i^t}{\partial t \partial \xi_j} = \left[ (v_0 + v_{\perp}) \delta_{ik} + (v_{\parallel} - v_{\perp}) n_i n_k + \frac{\partial V_i}{\partial x_k^t} \right] \frac{\partial x_k^t}{\partial \xi_j}, \quad (1)$$

где  $\delta_{ik}$  — символ Кронекера; по повторяющимся индексам предполагается суммирование.

Обозначим через  $a = a(t, \vec{x})$  плотность некоторого вещества, тогда уравнение баланса этого вещества в области ткани имеет следующий вид:  $\partial a / \partial t + \text{div } \vec{W} = P$ , где  $P$  — источник вещества.

Поток вещества  $\vec{W}$  складывается из двух частей: во-первых, перенос вещества со скоростью  $\vec{C} = \vec{C}(t, \vec{x}) = \frac{\partial \vec{y}}{\partial t} \Big|_{\vec{\xi} = \vec{x}(t, \vec{x})}$  вследствие процессов роста и движения ткани, во-вторых, диффузионный перенос, так что

$$\frac{\partial a}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial \vec{x}} (\vec{C}a) = D_a \Delta a + P, \quad (2)$$

где  $D_a = \text{const} > 0$  — коэффициент диффузии.

Введение в уравнение (2) члена переноса со скоростью  $\vec{C}$  означает, что оно как бы заморожено в ткань и движется вместе с нею. Такая замороженность не означает, что вещество не может диффундировать в пределах ткани.

Будем предполагать, что вещество может покидать область локализации ткани  $\Omega^t$  через границу  $\partial\Omega^t$  по закону

$$\left( \vec{\chi}, -D_a \frac{\partial a}{\partial \vec{x}} \right) \Big|_{\partial\Omega^t} = -\alpha (A - a) \Big|_{\partial\Omega^t}, \quad (3)$$

где  $\alpha = \alpha(t, \vec{x})$ ,  $A = A(t, \vec{x})$  — заданные на  $\partial\Omega^t$  неотрицательные функции, а  $\vec{\chi}$  — единичная нормаль к поверхности  $\partial\Omega^t$ .

При  $\alpha \equiv 0$  поток вещества на границе отсутствует. Функция  $\alpha$ , таким образом, характеризует степень проницаемости границы  $\partial\Omega^t$  для вещества  $a$ , а  $A$  — плотность вещества  $a$  вне области расположения ткани.

Перейдем к одномерной реализации модели. Пусть  $x^t \in \Omega^t = \{x^t : l_1(t) \leq x^t \leq l_2(t), l_1 \leq l_2\}$ ,  $\xi \in \Xi = \{\xi : 0 \leq \xi \leq 1\}$ , тогда уравнение (1) переписется в виде:  $\frac{\partial^2 x^t}{\partial t \partial \xi} = \frac{\partial C}{\partial x^t} \frac{\partial x^t}{\partial \xi}$  или  $\frac{\partial x^t}{\partial t} = C(t, x^t)$ . Иными словами, в одномерном случае рост с интенсивностью  $S = \partial C / \partial x^t$  можно рассматривать как растяжение ткани со скоростью  $C$ .

Известно, что при росте ткани важную роль играет ядерно-цитоплазматическое отношение, стремящееся к постоянству в пределах ткани [Туманишвили, 1965]. Введем функцию  $a = a(t, x)$ , которая описывает плотность ядерного материала в ткани. Тогда, учитывая (2), для  $a$  можно записать следующее уравнение:

$$\frac{\partial a}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} (Ca) = P. \quad (4)$$

Стремление к постоянству ядерно-цитоплазматического отношения можно описать следующим образом:

$$\frac{\partial C}{\partial x} = k(a/a_0 - 1), \quad (5)$$

где  $k = \text{const} > 0$ ,  $a_0 = \text{const} > 0$  — некоторое пороговое значение величины ядерного материала. При  $a > a_0$  происходит положительный рост, при  $a < a_0$  — отрицательный. Таким образом, локальное увеличение (выше порога) ядерного материала приводит к росту цитоплазмы, в результате чего  $a \rightarrow a_0$ .

Величину  $a$  можно интерпретировать более широко как фактор, ответственный за рост ткани. Источником вещества  $a$  являются клетки данной ткани, плотность которых  $\rho$  определяет интенсивность образования  $a$ . Учитывая (4), (5), а также предполагая, что  $a$  способно к диффузии с коэффициентом  $D_a$ , получим систему уравнений вида:

$$\frac{\partial a}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x}(Ca) = D_a \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} + P, \quad \frac{\partial \rho}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x}(C\rho) = R, \quad \frac{\partial C}{\partial x} = S, \quad (6)$$

где  $P$  в общем случае является функцией  $\rho$ ,  $S = k(a/a_0 - 1)$ . Так как рост ткани, а также деление клеток определяются функцией  $S$ , положим далее, что  $R = \rho S$ .

В дальнейшем, следуя работам ряда авторов [Weiss, Kovana, 1957; Gierer, Meinhardt, 1972; Meinhardt, Gierer, 1974], под  $a$  в (6) будем подразумевать активатор роста ткани, а под  $h$  — ингибитор, изменение которого описывается уравнением

$$\frac{\partial h}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x}(Ch) = D_h \frac{\partial^2 h}{\partial x^2} + Q, \quad (7)$$

где  $D_h = \text{const} > 0$  — коэффициент диффузии;  $Q$  — источник ингибитора.

Из экспериментальных наблюдений [Child, 1941; Чайлд, 1948] над различного рода биологическими объектами известно, что в них существуют градиенты веществ, названные физиологическими градиентами. В работах по математическому моделированию гидры [Wolpert, 1969; Вольперт, 1970] этому факту придается большое значение. Эти градиенты устанавливают в ткани систему координат, относительно которой каждая клетка знает о своем положении по отношению ко всей клеточной популяции.

Итак, сформулируем следующую задачу. Построить регенерирующую ткань заданной длины в терминах активатор — ингибитор так, чтобы в стационарном состоянии имели место градиенты активатора или ингибитора. Регенерация понимается в том смысле, что при любых нарушениях ткань восстанавливает свою первоначальную длину, которая определяется параметрами уравнений и не зависит от начальных данных.

Система уравнений (6), (7) описывает рост ткани в одномерном случае; ее можно упростить, полагая  $R = \rho S$  и  $\rho = \text{const} > 0$ , тогда остается два уравнения для активатора и ингибитора.

Координаты граничных точек ткани  $l_1$  и  $l_2$  удовлетворяют уравнениям:

$$\frac{dl_1}{dt} = C(t, l_1), \quad \frac{dl_2}{dt} = C(t, l_2). \quad (8)$$

Учитывая граничное условие (3), имеем

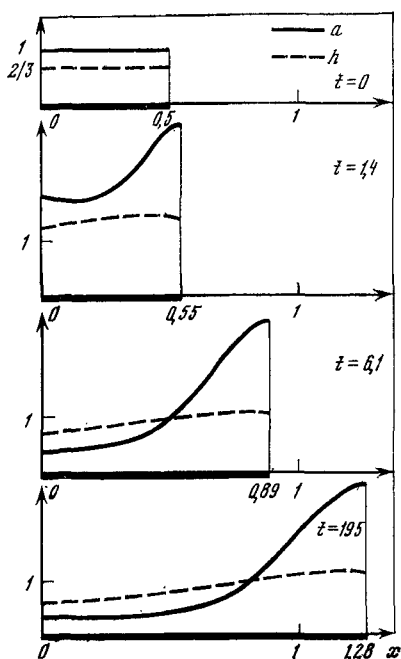
$$D_a \frac{\partial a}{\partial x} \Big|_{x=l_1} = \alpha_1 [a(t, l_1) - A_1], \quad D_a \frac{\partial a}{\partial x} \Big|_{x=l_2} = \alpha_2 [A_2 - a(t, l_2)]; \quad (9)$$

$$D_h \frac{\partial h}{\partial x} \Big|_{x=l_1} = \beta_1 [h(t, l_1) - H_1], \quad D_h \frac{\partial h}{\partial x} \Big|_{x=l_2} = \beta_2 [H_2 - h(t, l_2)];$$

где  $\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2, A_1, A_2, H_1, H_2 = \text{const} > 0$ .

На рис. 41 приведены результаты численного расчета системы уравнений (6) — (9). Были выбраны следующие значения для величин и функций:  $P = 0,5 - a^2/h - 2a$ ;  $Q = a^2 - h$  [Meinhardt, Gierer, 1974];  $S = 0,25(a - 1)$ ;  $A_1 = A_2 = H_1 = H_2 = 0$ ;  $\alpha_1 = \alpha_2 = 0$ ;  $\beta_1 = \beta_2 = 0,5$ ;  $D_a = 0,01$ ;  $D_h = 1$ ;  $l_1 \equiv 0$ . Счет проводился вплоть до установления стационарного решения. На асимптотической стадии размер ткани принимает вполне определенное значение  $l_2 = 1,28$ . С помощью метода усреднения величин  $a$  и  $h$  по пространству можно аналитически показать наличие у ткани свойства регенерации при определенном выборе параметров системы уравнений (6) — (9).

Решение, приведенное на рис. 41, позволяет рассматривать подобного рода ткань как элементарную единицу организма в целом. Следуя идеям Минц [Mintz, 1971], организм можно представить в виде ансамбля элементарных тканей. Допустим, что построена отдельная элементарная ткань, например, такая, как на рис. 41, тогда она будет иметь вполне определенные распределения активатора и ингибитора. Допустим, что условие дифференцировки клеток ткани определяется некоторым пороговым значением величины активатора или ингибитора. Тогда все клетки, находящиеся в области со значением активатора (ингибитора), большим пороговой величины, преобразуются в некоторые новые клетки, которые наряду со старыми активатором и ингибитором будут вырабатывать новые вещества активатора и ингибитора для новой ткани, которая будет расти в определенном направлении по отношению к первой. Таким образом, исходя из



отдельной ткани, мы можем построить любую заданную форму, а точнее, аппроксимировать ее с любой наперед заданной точностью набором отдельных элементарных тканей. Здесь неявно предполагается, что в качестве элементарной ткани в трехмерном пространстве координат берется одномерная структура (например, параллелепипед или цилиндр), распределение активатора и ингибитора в которой однородно в поперечном направлении. Можно, по-видимому, рассмотреть более общий случай, когда распределение активатора и ингибитора

Рис. 41. Результаты численного решения системы уравнений (6) — (9), описывающей динамику роста одномерной элементарной ткани

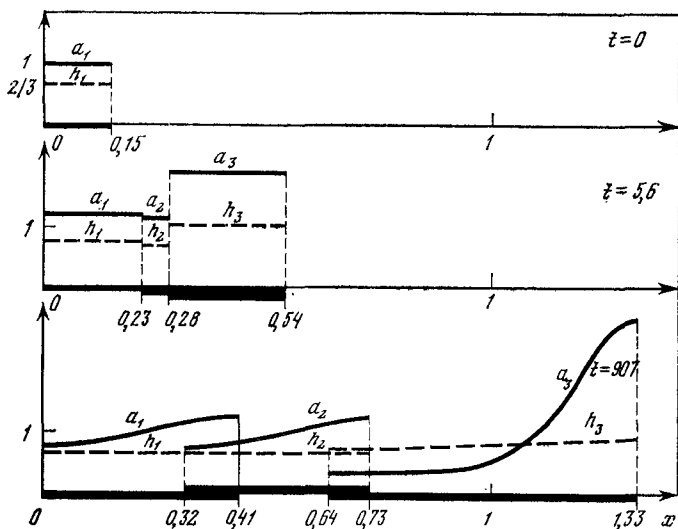


Рис. 42. Результаты численного решения системы уравнений, описывающей динамику развития структуры, состоящей из трех элементарных тканей

в элементарной ткани носит существенно двумерный или трехмерный характер. В силу свойства регенерации отдельной элементарной ткани и весь организм в целом, как ансамбль тканей, будет также обладать свойством регенерации.

Идею построения произвольной ткани в виде набора отдельных элементарных тканей проиллюстрируем на примере решения задачи Вольперта [1970] о трехцветном флаге. На рис. 42 приведено численное решение системы уравнений (6) — (9), которая описывает рост каждой из трех тканей. Счет проводился вплоть до установления стационарного решения, при этом в начале была задана первая ткань, из которой выростала вторая, а из второй — третья. Рост второй ткани начинается в области, где  $a_1 \geq a_1^{(p)} = 1,21$ , рост третьей — в области, где  $a_2 \geq a_2^{(p)} = 1,21$ . Пороговые значения активаторов  $a_1^{(p)}$ ,  $a_2^{(p)}$  определяют области, в которых клетки первой ткани дифференцируются в клетки второй, а клетки второй — в клетки третьей ткани. Были выбраны следующие значения величин и функций:  $P_i = 0,5 - a_i^2/h_i - 2a_i$ ,  $Q_i = a_i^2 - h_i$ ,  $S_i = 0,25(a_i - 1)$ ,  $A_1^{(i)} = A_2^{(i)} = H_1^{(i)} = H_2^{(i)} = 0$ ,  $\alpha_1^{(i)} = \alpha_2^{(i)} = 0$ ,  $D_a^{(i)} = 0,01$ ,  $D_h^{(i)} = 1$ ,  $\beta_1^{(i)} = \beta_2^{(i)} = \beta^{(i)}$ ,  $i = 1, 2, 3$ ;  $\beta^{(1)} = \beta^{(2)} = 0,1$ ,  $\beta^{(3)} = 0,3$ ,  $l_1^{(1)} = 0$ .