

# МОДЕЛИ РЕГУЛЯЦИИ КОНЕЧНЫХ РАЗМЕРОВ ОРГАНИЗМОВ

К. Л. Кульмь

Одним из наиболее фундаментальных свойств живого является самовоспроизведение. Размножаться могут как сами биосистемы, так и их части. Множество из самовоспроизводящихся элементов имеет экспоненциальный рост, который в стабильной системе должен как-то ограничиваться. Поэтому механизмы ограничения роста столь же распространены, как и самовоспроизведение.

В динамике популяции изучаются механизмы ограничения плотности численности особей. В случае популяционных систем плотность популяции (концентрация особей) всегда ограничена, при том как размер популяции (охватываемое популяцией пространство) в благоприятной среде не имеет определенного предела. Наоборот, в организмах плотность популяции клеток обычно не является объектом регуляции. Зато размер организма каждого вида, как правило, имеет предел, обусловленный внутренними причинами; ведь даже при хороших условиях среды организмы не растут беспредельно большими. Рассмотрим внутренние механизмы ограничения размеров организмоподобных систем.

Саморегуляцию конечных размеров организмов Барч [Barch, 1966] называет *метростазисом*. Метростазис — это гомеостазис размеров. Конечно, могут существовать и негомеостатические механизмы ограничения роста.

Не только для целого организма и клетки, но и для их отдельных частей — тканей, органов и растущих органелл — должны существовать свои механизмы ограничения роста. Более того, метростазис может иметь место и у особых надорганизменных систем — колоний, стад и т. п.

Изучение регуляции конечных размеров важно для понимания морфогенеза, поскольку рост — это морфогенез в одном измерении.

## МОДЕЛИ САМОВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ

Оказывается, что свойство самовоспроизведения в общем виде достаточно тривиально и не помогает понять строения организмов. Более богатые свойства обнаруживаются, если предположить, что самовоспроизводящаяся система содержит в себе подсистему с любой структурой [Фон Нейман, 1971; Aladyev, 1980]. Но такое допущение, строго говоря, не является достаточно естественным для биосистем. Для получения более интересных для биологии моделей самовоспроизведения надо требовать от них содержания некоторых других, достаточно общих для живых систем свойств, которыми могут быть рост и внутреннее ограничение роста. Надо отметить, что растущая самовоспроизводящаяся система может

и не обладать пределом роста. Например, разветвляющиеся колониеподобные организмы могут расти очень большими, не имея определенного предела, и в то же время размножаться спорами или т. п.

Самовоспроизведение системы и окончание ее роста могут быть достаточно независимыми свойствами. Но можно допустить и обратное: например, если процесс деления клетки включается сразу при достижении определенного размера растущей клетки, и этим же определяется максимальный объем камбиальных клеток [Fantes et al., 1975].

Сами растущие системы можно разделить на два класса: а) содержащие самовоспроизводящиеся компоненты; сюда относятся и системы, содержащие мультипликативные (т. е. автокаталитические) циклы, так как, строго говоря, каждая компонента такого цикла воспроизводит себе подобных через другие компоненты цикла как промежуточные стадии; б) не содержащие их.

Такое деление довольно существенно, так как мультипликативные (автокаталитические) реакционные циклы являются основой столь важных явлений, как возникновение автоколебаний, пространственной гетерогенности и вообще самоорганизации.

Основная часть существующих моделей самовоспроизводящихся систем включает рост системы класса «б». Рост системы класса «а» рассматривается в модели деления клетки Рашевского [Rashevsky, 1938]. Модель самовоспроизведения с ростом типа «а» можно также получить, если окружать мультипликативный гиперцикл Эйгена мембраной и рассматривать деление полученной протоклетки.

Из рассматриваемых в конце статьи моделей роста первая относится к классу «б», остальные четыре — к классу «а».

## МЕХАНИЗМЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ КОНЕЧНЫЙ РАЗМЕР

**К л е т к а.** Получено много данных о связи объема клетки с массой ДНК в ней [Иванов, 1978]. Такую связь можно объяснить простой моделью (см. ниже) или же моделью с постоянной скоростью синтезируемого вещества, которая включает и выключает синтез мРНК при переходе своей критической концентрации, как в модели Ичаса и соавторов [Yčas et al., 1965; Heinmets, 1970].

В некоторых моделях конечный размер клетки связывается с отношением объема и поверхности [Rashevsky, 1938].

Во многих моделях конечный размер клетки объясняется только через переход к делению [Fantes et al., 1975; Cooper, 1979]. При этом возможны два варианта: переход к делению зависит от размера клетки (имеем дело с особым видом метростазиса); переход к делению зависит от фактора, который не связан с размером клетки (саморегуляция размеров отсутствует).

По-видимому, можно допустить существование нескольких механизмов, определяющих конечный размер клетки [Nurse, 1975].

Т к а н ь, о р г а н. Существует два довольно разных объяснения окончания роста тканей.

Первое: причина прекращения пролиферации является внутриклеточной, т. е. не зависит от содействия других клеток. По этой модели клетка как-то запоминает число проходивших митозов [Pyshnov, 1978]. Одним вариантом этого является представление об исчерпании потенциала размножения, где потенциалом может быть некоторое внутриклеточное вещество. Сюда же относится наша модель 4 и отчасти модель 2 (см. ниже).

Второе: причина остановки роста лежит в межклеточных взаимодействиях. Это может быть контактное ингибирование, для которого предложено несколько разных механизмов [Burton, Canham, 1973], или саморегуляция с помощью некоторого ингибирующего роста вещества, которая является специфической для данной ткани [Weiss, 1952; Weiss, Kavanau, 1957; Goss, 1964; Bullough, 1965; Iversen, 1965; Tsanev, Sendov, 1966; Кетлинский, 1980].

Кроме того, возможно, что определяются не абсолютные, а относительные размеры органов и тканей. Сюда относятся модели, объясняющие феномен аллометрических отношений размеров органов.

О р г а н и з м. Изучалось, является ли разный размер организмов следствием разного числа или разной величины клеток. Оказалось, что возможны оба варианта [Мина, Клевезаль, 1976]. С одной стороны, утверждается, что клетки каждой линии могут делиться только определенное число раз (число Хайфлика), с другой — указывается на существование балансовых механизмов определения конечного числа клеток.

Много работ посвящено изучению зависимости интенсивности метаболизма от массы организма, которая связана отношением поверхности тела к объему [Rubner, 1883; Pütter, 1911; Przibram, 1922; Hesse, 1927; Bertalanffy, 1942]. Ограничение роста можно в таком случае объяснить ограниченными возможностями транспорта веществ к внутренним частям организма. Подобными механизмами объясняют и влияние условий питания на конечные размеры. В некоторых работах указывается на связь абсолютных размеров с морфологической организацией организма и объясняют это иногда также проблемами транспорта веществ [Sachs, 1893; Hesse, 1927; Bower, 1930; Rensch, 1948; Schilder, 1950].

Д'Арси Томпсон пишет, что возможность влияния натяжения оболочек может рассматриваться как механизм прекращения роста [Thompson, 1942].

На основе теории автоматов построено несколько моделей, объясняющих возможность выращивать фигуры заданного размера [Aladyev, 1980].

Карр [Carr, 1966], указывая на суммарный характер роста, считает, что не существует одного доминирующего механизма окончания роста, в нем принимают участие очень многие процессы в организме, весь организм.

Кроме приведенных подходов, объясняющих конечные размеры внутренними способами построения организма, существует много и других, например, объяснение абсолютной величины организма, исходя из принципа подобия, из предела механической устойчивости, из термодинамических закономерностей, из энергетической оптимальности, из приспособления к некоторой среде и т. п. Такая множественность объяснений несомненно нужна и только обогащает биологию; ее можно считать проявлением принципа дополнительности Бора в биологии.

### КИНЕТИКА РЕАКЦИЙ В ПЕРЕМЕННОМ ОБЪЕМЕ

При описании механизмов роста уравнениями типа уравнений химической кинетики надо иметь в виду, что последние исходят обычно из предпосылки константности объема. Выведем здесь уравнение кинетики для случая переменного объема. Пусть  $[X]$  будет концентрация, а  $X$  — количество (число элементов, общая масса и т. п.) компонента  $X$  в объеме  $V$ . В общем случае  $\frac{d[X]}{dt} = \frac{\partial[X]}{\partial t} + \frac{\partial[X]}{\partial V} \frac{dV}{dt}$ . Так как  $[X] = X/V$ , то  $\frac{\partial[X]}{\partial V} = -\frac{X}{V^2} = -\frac{[X]}{V}$ , и получаем

$$\frac{d[X]}{dt} = \frac{\partial[X]}{\partial t} - \frac{[X]}{V} \frac{dV}{dt}. \quad (1)$$

С другой стороны,

$$\frac{d[X]}{dt} = \frac{d(X/V)}{dt} = \frac{1}{V} \frac{dX}{dt} - \frac{X}{V^2} \frac{dV}{dt}. \quad (2)$$

Из (1) и (2)

$$\frac{dX}{dt} = V \frac{\partial[X]}{\partial t}. \quad (3)$$

Уравнения (1) и (3) являются общими уравнениями скорости реакций в переменном объеме. Так как уравнение для количества  $X$  (3) проще уравнения для концентрации (1), то будем в дальнейшем пользоваться им.

### НЕКОТОРЫЕ МОДЕЛИ ОСТАНОВКИ РОСТА

Рассмотрим наиболее важные типы механизмов, в которых не более чем три компонента: источник роста  $G$ , пассивная компонента  $D$  и регуляторное вещество  $A$  (рис. 51). Кинетика реакций пусть подчиняется закону действия масс.

Объем системы  $V$  во всех случаях рассматриваем зависящим только от  $G$  и  $D$ , т. е.

$$V = G + vD \quad (4)$$

(в моделях 3 и 4  $D = 0$ ). Конечный объем  $M$  вычисляется для начальных условий  $t = 0$ ,  $G = G_0$ ,  $D = 0$  и  $A = A_0$ .

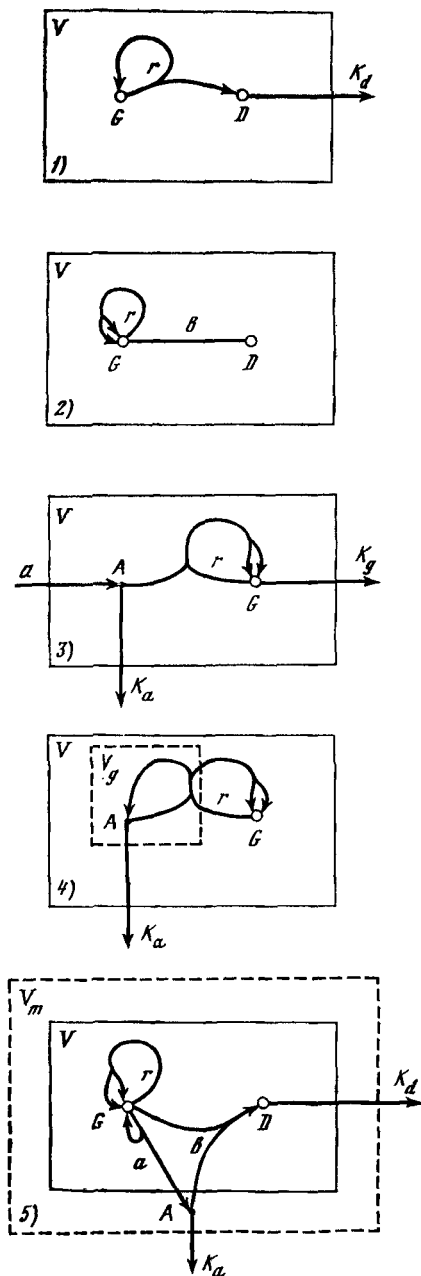


Рис. 51

Объяснения в тексте

Важной интерпретацией всех моделей является рост ткани, когда  $G$  — камбиальные клетки и  $D$  — дифференцированные клетки.

Модели.

1. Модель неравного деления. Элементы типа  $G$  делятся на элементы  $G$  и  $D$ , а элементы  $D$  распадаются со скоростью  $k_d D$ . Модель описывается уравнениями

$$\dot{G} = 0, \quad \dot{D} = rG - k_d D. \quad (5)$$

Из (4) и (5) получаем

$$V = G_0 + (M - G_0)[1 - \exp \cdot (-k_d t)], \quad M = (G_0 + rvG_0)/k_d.$$

2. Модель простой дифференциации отличается от предыдущей симметрично размножающимся  $G$  и нераспадающимся  $D$ . Модель описывается системой

$$\dot{G} = (r - b)G, \quad \dot{D} = bG.$$

Условие остановки роста  $-b > r$ . Решая, получаем

$$V = M - (M - G_0) \exp \cdot [-(b - r)t], \quad M = vbG_0/(b - r).$$

В отличие от модели 1 здесь при  $t \rightarrow \infty$   $G = 0$ .

Данная модель легко обобщается на случай  $n$  последующих поколений  $G_i$ , с условиями  $b_i > r_i$  [Aarnaes, 1978].

3. Балансовая модель. Здесь рассматривается, кроме компоненты  $G$ , только вещество  $A$ , которое возникает со скоростью  $a$  и требуется для мультипликации  $G$ .  $A$  может свободно двигаться по всему объему  $V$ . Модель описывается уравнениями:

$$\dot{G} = rAG/V - k_g G, \quad \dot{A} = a - k_a A - rAG/V.$$

Здесь конечный размер не зависит от начальных условий

$$M = ra/k_g (k_a + r).$$

Можно рассматривать целый ряд специальных вариантов этой модели. Например, в случае  $a = k_g = 0$  получаем небалансовый вариант системы, который по кинетике похож на модель 2. Если же допустить, что скорость вхождения исходного вещества в систему пропорциональна поверхности системы, т. е.  $a = zV^{1/2}$ , то при допущении квазистационарности  $A$  получаем уравнение Пюттера—Берталанфи:  $\dot{G} = [rz/(k_a + r)]G^{2/3} - k_g G$ .

4. Модель Гомпертца отличается от предыдущей тем, что здесь  $A$  является катализатором и находится в константных микрообъемах  $v_g$ , например внутри клетки при росте ткани; кроме того, нет зависимости от входа. Из системы уравнений модели

$$\dot{G} = (r/v_g)AG, \quad \dot{A} = -k_a A$$

получаем уравнение Гомпертца

$$V = M \exp [-(M/G_0) \exp (-k_a t)], \quad M = G_0 \exp (rA_0/k_a v_g).$$

5. Модель роста ткани с обратной связью. Здесь вещество  $A$  свободно распространяется в некотором константном объеме  $V_m$ , в которой растет ткань с объемом  $V$ . Дифференциация клеток ( $G \rightarrow D$ ) зависит от концентрации  $A$ . Количество  $G$  регулируется с помощью  $A$  через обратную связь. Получаем следующие уравнения:

$$\begin{aligned} \dot{G} &= rG - (b/V_m)AG, & \dot{D} &= (b/V_m)AG - k_d D, \\ \dot{A} &= aG - (b/V_m)AG - k_a A. \end{aligned}$$

Система имеет устойчивое положение равновесия с координатами  $A_M = rV_m/b$ ,  $G_M = rk_a V_m/b(a - r)$ ,  $D_M = r^2 k_a V_m/bk_d (a - r)$ . Конечный объем ткани  $M = G_M + vD_M$ .

Эта модель близка модели Вайсса и Ковано [Weiss, Kavanau, 1957; Халавкин, 1975]. Сюда относятся и механизмы действия кейлонов [Bullough, 1965; Кетлинский, 1980].

Приведенные модели являются некоторыми основными типами, на базе которых можно построить уже более сложные модели. Они описывают, конечно, небольшую часть всевозможных механизмов определения предела роста, но уже здесь можно видеть их большое разнообразие.

При окончании роста мультипликативная часть сохраняется (имеем дело с метростазисом — модели 1, 3, 5) или вся масса находится в дифференцированном состоянии (модели 2, 4).

$M$  или зависит от  $G_0$  (модели 1, 2, 4), или не зависит (модели 3, 5).

Мультипликация  $G$  достаточно независима (модели 1, 2), или следует учитывать ее зависимость от некоторого внутреннего вещества  $A$  и при описании кинетики этого процесса — условия переменного объема (модели 3—5).