

вой клетки. Подобного рода обширные повторы до 10^2 нуклеотидов действительно существуют у высших организмов. При числе клеток организма порядка 10^{14} длина адреса доходит до 40 символов, так что размещение программы в цепях ДНК (порядка 10^{10} нуклеотидов) возможно лишь при придании многим клеткам одинаковых адресов. Это должно приводить к множеству подобных клеточных конфигураций, что действительно характерно для высших организмов на ряде иерархических уровней (рис. 58).

Строение программных сегментов соответствует модели оперона Георгиева, но с зоной промоторных перекрывающихся сайтов позитивного управления [см.: Ратнер, 1975]. Сложные инструкции представляются реализуемыми связанными оперонными системами. Продуцирование же адресных полимеров может осуществляться особым репликоном, разделяющиеся цепи которого удлиняются под контролем систем оперонов на единицы нуклеотидов или заменяются новыми. Возможность существования у высших организмов РНК-контролируемого синтеза ДНК и нарушение дифференцировки при его усилении в присутствии онкогенных вирусов говорят в пользу такого предположения.

О ПУТЯХ ЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ИНДИВИДУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Л. И. Корочкин

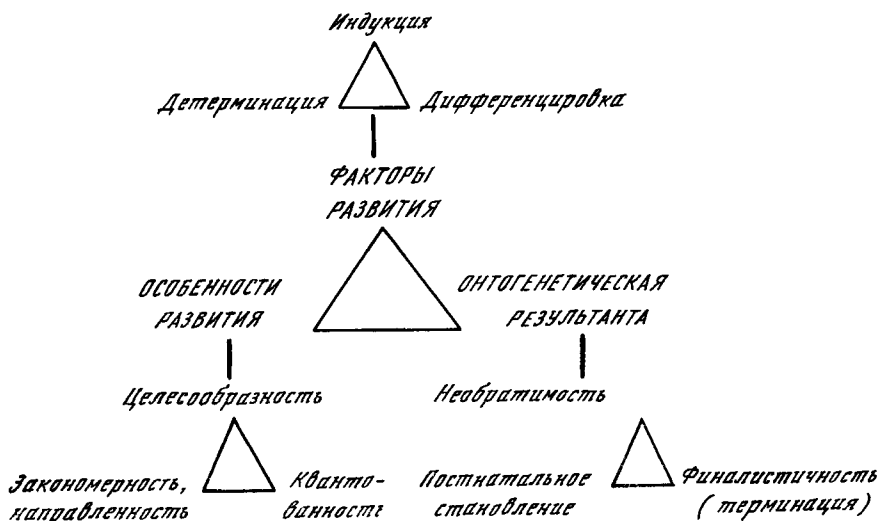
После впечатляющих работ Эткина, Бастина и Нойеса, получивших с помощью чисто логических операций все основные физические параметры мира и основные принципы его организации, можно с уверенностью оценить возможности современной символической логики, как в высшей степени обнадеживающие.

Вполне естественно использовать эти возможности для разработки проблем биологии развития, но предварительно требуется выделение основных элементов этой науки, подлежащих логическому анализу. В настоящем сообщении предпринимается попытка выделить эти элементы и наметить некоторые пути их дальнейшего исследования.

Будем исходить из следующих трех постулатов: *во-первых*, всякий онтогенез осуществляется в соответствии с определенным планом развития, который охватывает подчиненную некоторому набору формул феноменологию преобразований и прогрессирующей гетерогенизации развивающейся системы. *Во-вторых*, эта гетерогенизация реализуется в соответствии с определенным планом регуляции развития, который намечается системами, детерминирующими последовательность феноменологических актов и правила их реализации, и который представляет собой в известной степени метаязык плана развития. Наконец, *в-третьих*, из анали-

за плана развития и плана регуляции должны вытекать некоторые общие принципы, проявленные в онтогенезе и подлежащие логическому анализу, но выходящие за рамки только онтогенетических и даже только биологических.

Принципиальная схема плана развития живых организмов может быть представлена разветвленной триадой:



ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ

Индукция. Онтогенез, как было впервые установлено Шлеманом, сводится к цепи последовательных индукций, т. е. взаимодействий индуцирующей и компетентной (реагирующей) систем, результатом которых является определенный морфогенетический эффект (например, формирование нервной трубки в ходе первичной эмбриональной индукции). Логически это может быть выражено формулой $A \wedge B \rightarrow C^1$, т. е., если даны определенный индуктор и определенная реагирующая ткань в состоянии компетентности (способности реагировать на воздействие индуктора), то результатом их взаимодействия будет формирование комплекса определенных морфологических структур.

Детерминация. Реализации программы развития конкретных морфологических структур предшествует детерминация — утрата проспективных потенций к образованию других структур.

Логическим выражением детерминации может быть отношение эквивалентности: $A \leftrightarrow (\sim B \wedge \sim C)$, т. е. состояние детерминации A достигается тогда и только тогда, когда утрачивается способность к переходу в состояние детерминации B и C .

¹ Применяя правила замены и свойство транзитивности, можно заменить это выражение на ряд равносильных, но не столь явно представляющих логическую структуру процесса.

Дифференцировка. Исключая одни проспективные потенции, детерминация предполагает развертывание других в определенный путь последовательных актов изменения состояния системы, шаг за шагом повышающих уровень ее специализации, что и составляет суть клеточной дифференцировки. Наиболее адекватный логический эквивалент ее, — по-видимому, импликация $(A \wedge B) \rightarrow (C \wedge D \wedge E)$, т. е. при наличии состояния детерминации (A) и некоторых дополнительных условий (B), определяющих блокаду факторов, которые обеспечивают сохранение этого состояния без преобразования его в акт дифференцировки (например, клеточная пролиферация), осуществляется клеточная специализация, а именно, развитие признаков (C, D, E и др.), отличающих клетку данной специализации от клеток, специализирующихся в других направлениях.

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ

Факторы развития в их совокупности и единстве составляют основу, на которой реализуется триада особенностей индивидуального развития.

Целесообразность. Всякое индивидуальное развитие целесообразно, ибо все события онтогенеза определенным образом организованы и направлены к достижению конкретной цели — формированию организма с однозначно характеризующим фенотипом, отклоняющимся от некоего идеального образца в рамках, допущенных пределами нормы реакции. Этот образец записан в генетической структуре половой клетки, будучи, если так можно выразиться, химически лабильно преформированным. Лабильность преформации не безгранична, но ограничена нормой реакции, которая в свою очередь задана генотипом. Рамки нормы реакции в пределах реализации данного плана развития не могут быть сдвинуты никакими эндо- или экзогенными факторами. Они могут быть изменены только в результате мутаций, которые задают новую норму реакции, трансформируя в различной степени тот «эйдос», к реализации которого стремится развивающаяся система.

Закономерность. Всякое индивидуальное развитие закономерно. Оно заключается в строго последовательном и направленном развертывании генетической информации в ряды молекулярных и формообразовательных событий, реализующих данный конкретный план развития в строгом соответствии с генетической программой. Отклонение от закономерной реализации этого плана вызывает аномалии развития, которые могут привести к уродствам или летальному исходу.

Квантованность. Всякое индивидуальное развитие квантованно, оно не есть некий монотонный постепенный процесс, но осуществляется как чередование быстрых качественных преобразований развивающейся системы (которые регистрируются как критические периоды развития с установлением нового уровня ге-

терогенезации системы) и медленных количественных изменений (которые регистрируются как относительно «спокойные», проявляющиеся в основном в росте, увеличении массы, количества клеток и т. д.).

ОНТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РЕЗУЛЬТАНТА

Система, сформированная в процессе онтогенеза, характеризуется триадой результаты.

Необратимость. Формообразовательный процесс необратим, эмбриональное развитие никогда не поворачивает вспять, но необходимо и направленно разворачивается в генетически преформированный эйдос.

Формирование зрелого организма не прекращает онтогенеза. Изменения продолжают и в постнатальном периоде, характеризующемся тремя последовательными фазами: Юность — Расцвет — Деградация. Их осуществление неминуемо определяет наступление *терминальной фазы* — гибели, выражающейся в прогрессирующем распаде дифференцированной системы.

ПЛАН РЕГУЛЯЦИИ

План регуляции индивидуального развития складывается из факторов регуляции и уровней регуляции. К факторам регуляции принадлежат

Генетические
Эпигенетические  *Средовые*

Генетические факторы. К ним относятся активация или инактивация генов в развитии, от последовательности которых зависит последовательность осуществления феноменологических актов реализации плана развития. Ранние этапы индивидуального развития контролируются и направляются, по-видимому, многими, если не всеми генами, активно функционирующими в эти фазы эмбриогенеза. В последующем количество функционально активных генов сокращается и устанавливается характерный для каждой тканевой системы и клеточного типа специфический паттерн активных и неактивных генов, который в случае крайне специализированных клеток (например, эритроидного ряда) может быть представлен крайне ограниченным набором активных генов.

Эпигенетические факторы. Они связаны с определенным состоянием цитоплазмы, влияющим на активность генетического аппарата. Так, цитоплазма яйцеклетки на разных стадиях созревания содержит факторы, оказывающие разное воздействие на чужеродные трансплантированные ядра. Функциональное состояние таких ядер полностью определяется их цитоплазматическим ок-

ружением. В ходе клеточной дифференцировки формируется определенный клеточный «генотип», «цитогенотип» — специфический паттерн распределения генной активности — с наследованием данной клеточной специфики, которая обеспечивается эпигенетически стабилизированным ядерно-цитоплазматическим взаимодействием.

Средовые факторы регуляции не влияют на специфику реализации наследственной информации, но и производят количественный эффект, определяя положение данного осуществленного онтогенетического акта в пределах заданной генотипом нормы реакции.

Факторы регуляции развития проявляются через определенные уровни регуляции, из которых можно выделить три:

Транскрипционный

Посттранскрипционный \triangle *Уровень продуктов*
(*трансляционный с посттрансляционным*)

Транскрипционный уровень регуляции предполагает, что различия молекулярно-физиологического и морфологического фенотипа двух сравниваемых систем однозначно определяются соответствующей этим различиям дифференциальной транскрипцией генома, контролирующего развитие каждой из этих систем. В случае транскрипционного уровня регуляции транскрипция локуса *a* автоматически означает экспрессию кодируемого этим локусом признака *A* и, напротив, инактивация локуса *a* означает отсутствие признака *A* в фенотипе.

Посттранскрипционный уровень регуляции включает созревание, процессинг информационных РНК в ядре клетки, а также скорость транспорта этих РНК из ядра в цитоплазму. В ряде случаев показано, что дифференцирующиеся в разных направлениях тканевые системы характеризуются идентичным набором ядерных информационных РНК (иРНК). Однако набор копий РНК с повторяющимися последовательностей ДНК различается, и специфичность этого набора определяет, какие именно иРНК подвергнутся процессингу, а какие — разрушатся ядерными нуклеазами. Таким образом, специфичность экспрессии генов создается благодаря избирательной деградации некоторых иРНК в ядре. Точно так же специфический паттерн экспрессии некоторых генов может быть детерминирован различиями в скорости транспорта их транскриптов из ядра в цитоплазму.

Регуляция на уровне продуктов проявляется в разной скорости синтеза и деградации конечных продуктов, кодируемых генами, а также в «архитектурной» организации продуктов трансляции в клетке — формировании мультиэнзимных комплексов, мембранных структур и т. д. Существование регуляции на уровне продуктов предполагает такую ситуацию, свойственную главным образом эукариотам, когда транскрипция и даже трансляция того или иного гена еще не означают его экспрессии в фенотипе. Так, у мышей-альбиносов *a/a* пигментация не развивается вслед-

ствие того, что ключевой фермент пигментогенеза тирозиназа не способна встроиться в органоид меланосому, являющуюся местом синтеза пигмента. Таким образом, признак (пигментация) не развивается, несмотря на то, что ген, кодирующий тирозиназу, активен; он транскрибируется и, более того, транслируется в полисомах цитоплазмы.

НЕКОТОРЫЕ ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ

Организация индивидуального развития как отражение некоторых более общих принципов организации материи вытекает из универсальной роли генома (т. е. ДНК), определяющей в конечном итоге как план развития, так и план регуляции развития. Но если онтогенез в своих регистрируемых экспериментально проявлениях отражает эти более общие принципы, то каковы могут быть их конкретные проявления в феноменах индивидуального развития? Рассмотрим три возможных таких проявления.

Как следует из предыдущих разделов, каждый данный формообразовательный акт есть результирующая многих обстоятельств — условий, каузальный анализ которых представляется крайне затруднительным. Морфогенетические реакции могут быть выведены скорее из функциональных, чем из каузальных отношений, поэтому точнее выражать их не формулой $p \rightarrow (R_p) q$, но понимать как $f(p, r, s, \dots, n)$.

Действительно, этапы гетерогенизации живой системы и связанной с ней дифференцировки вытекают из сочетания комплекса взаимосвязанных условий (наличие пороговой концентрации индукторов, компетенция, согласованность времени созревания индуктора и реагирующей системы, специфический набор активных генов и т. д.), строгое выделение каузального фактора среди которых едва ли возможно. События, протекающие в ходе индивидуального развития, точнее будет представить как совместные: $P(a) \leftrightarrow Q(b) \wedge \sim P(a) \leftrightarrow \sim Q(b)$. Эти события могут быть, следовательно, оценены как частный случай принципа кондициональной однозначности, согласно которому однозначное осуществление определенной морфогенетической реакции возможно лишь при наличии строго определенного специфического паттерна соответствующих, относительно равнозначных условий осуществления этой реакции.

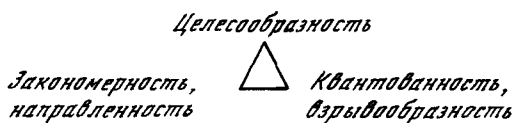
Следующий феномен, на который надлежит обратить внимание, обозначают обычно, как единство индивидуального и исторического развития, выражающееся в биогенетическом законе Геккеля — Мюллера. Этот закон в его классическом варианте был подвергнут решительной критике основоположниками генетики, а также многими эмбриологами и зоологами. В последующем он многократно изменялся, так что в настоящее время его едва ли можно выразить однозначно.

В то же время следует отметить, что биогенетический закон, независимо от того, в какой модификации он принимается, не предъявляет реальных доказательств содержащихся в нем положений. А именно, не может быть строго и точно обосновано утверждение, что сходство онтогенеза *A* и *B* отражает эволюционное родство соответствующих организмов. Точно так же из большего сходства онтогенезов *A* и *B*, чем онтогенезов *B* и *C*, вовсе не следует, что *B* и *C* разошлись в эволюционном развитии раньше, чем *A* и *B*. Сходство онтогенезов *A* и *B* отражает тот и только тот факт, что они осуществляются на основе формул, которые принято обозначать как равносильные. Равносильность же формул отнюдь не означает их идентичности или родственности, но означает лишь идентичность выходных значений истинности, как, например, в случае следующих двух формул:

$(p \rightarrow \sim q)$				и	$\sim (p \wedge q)$			
<i>p</i>	<i>q</i>	$\sim q$	$(p \rightarrow \sim q)$		<i>p</i>	<i>q</i>	$p \wedge q$	$\sim (p \wedge q)$
и	и	л	л		и	и	и	л
л	и	л	и		л	и	л	и
и	л	и	и		и	л	л	и
л	л	и	и		л	л	л	и

Развитие на основе равносильности формул, определяющее течение морфогенетических процессов, очевидно, лежит в основе принципа конвергенции признаков и определяет сходство планов развития, которые как таковые не имеют никакого отношения к филогенетическому родству соответствующих организмов. Дивергенция онтогенезов определяется в таком случае заменой знака в формуле, определяющей акт развития, или таком ее (их) преобразовании, которое нарушает отношение равносильности. Если уж и говорить о единстве индивидуального и исторического развития, то правильнее обратить внимание на особенности индивидуального развития. Поскольку как индивидуальное, так и историческое развитие осуществляется на основе функциональных преобразований единой субстанции ДНК, едва ли реально мыслить развертывание заключенной в ДНК наследственной информации принципиально разным способом в случае онто- и филогенеза. Тем не менее допущение этих различий является в настоящее время время общепринятым. Действительно, предполагается, что филогенез протекает на основе нецелесообразных, направленных процессов и основывается на постепенном медленном накоплении случайных мелких мутационных изменений. Однако, допуская единство индивидуального и исторического развития, единство принципа, лежащего в основе того и другого, логичнее распространить экспериментально выявленные и точно доказанные особенности индивидуального развития на оценку особенностей исторического развития, которые сами по себе не под-

даются, как правило, строгой и точной экспериментальной проверке, а потому формулируются как спекулятивные, подогнанные под ту или иную неverifiedируемую экспериментально гипотезу. Экстраполяция точных данных биологии развития на филогенетику позволяет выдвинуть постулат, согласно которому историческое развитие так же проявляется через триаду особенностей:



Эта триада нашла отражение в эволюционных построениях Л. С. Берга, Дьюора, А. Б. Ивановского, М. Д. Голубовского и других, которые, хотя и отличаются от общепринятых, но логически выглядят значительно более убедительно.

Вскрытые в работах Эткина, Бастина, Нойеса, а в нашей стране в исследованиях Х. Мюллера общие логические принципы организации мира заставляют рассматривать поведение развивающихся живых систем как некий частный случай этой организации, в связи с чем привлекательна аналогия между поведением таких систем и поведением элементарных частиц, описываемых в квантовой механике соотношением неопределенностей и волновой функцией. В обоих случаях элементы систем осуществляют акты выбора, переходы от одного состояния к другому, регистрируемые наблюдателем с помощью приборов, и, следовательно, имеет место взаимодействие прибор—объект. Н. Бор, по-видимому, справедливо призывает биологов искать свой принцип дополнителности (частным случаем которого является соотношение неопределенностей). Экспериментальные модели индивидуального развития, пожалуй,— одни из наиболее благодатных в поисках этого принципа. Многообразие парных параметров (ступенчатая детерминация — дифференцировка, индуктор—компетентная ткань, детерминация — компетенция и др.), взаимная дополнительность которых в значительной степени есть функция опосредованного прибором наблюдения, позволяет использовать некоторые физические и логические подходы.

Обнаружение в живых системах структур и событий, изоморфных известным физическим явлениям, откроет возможность применения в биологии развития математического и логического аппарата современной физики, во-первых, для описания и формализации онтогенетических процессов, а, во-вторых, для выявления новых неизвестных закономерностей морфогенеза.