

птицы и мелкопитающего можно трактовать как результат эволюционного отбора единого типа развития. Такой единый тип образуется вследствие сохранения общей информационной структуры, возникшей путем эволюции. Ранее накопленная информация не исчезает и эволюционное развитие не начинается заново на каждом этапе. Эволюция фиксирует определенные биологические архетипы, что, в конечном счете, должно сводиться к фиксации химических архетипов.

### § 9.10. ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ОНТОГЕНЕЗА

Краткие сведения об онтогенезе, приведенные выше, показывают, что он представляет собой необычайно сложную совокупность процессов. В сущности, это самые сложные процессы из всех, с которыми до сих пор встречалась наука. Мы располагаем пока знанием ряда поразительных биологических фактов, но лишь в немногих случаях имеем сведения о тех или иных молекулярных событиях в онтогенезе. Построение молекулярной теории онтогенеза, сколько-нибудь полное раскрытие его механизмов — дело будущего. Однако имеющиеся данные позволяют уже сегодня провести теоретическое моделирование основных черт онтогенеза и, тем самым, продвинуться на пути познания его сущности. Грубо говоря, следует различать три типа моделей — биологические (модель биологического поля Гурвича [116]), эпигенетические модели Уоддингтона [107, 115, 117]), логико-математические и физико-химические модели. Общая тенденция состоит во все большем приближении теоретической модели к реальным физико-химическим процессам, протекающим в онтогенетическом развитии.

Начнем с краткого рассмотрения логико-математических моделей. О биологических моделях уже упоминалось в § 9.9.

Д'Арси Томпсон предложил общий аналитический подход к изучению формы у близких видов [125] (ср. [124]). Согласно предложенной гипотезе, если принять форму некоторого организма за эталон и представить ее в некоторой прямоугольной системе координат, то форму другого организма, близкого к эталонному, можно рассматривать как результат непрерывной деформации исходной координатной системы. Однако эта теория трансформаций является сугубо феноменологической, не имеет никаких физических оснований и не раскрывает механизмы морфогенеза. Розен предпринял попытку математически обосновать гипотезу Д'Арси Томпсона, исходя из принципа оптимальности [124]. Полученные результаты имеют формальный характер. Не исключено, что они приобретут в дальнейшем серьезное значение при объединении с физико-химическими теориями, но пока теория трансформации остается вне пределов биофизики.

Том предложил абстрактную математическую теорию морфогенеза, основанную на весьма общих феноменологических представлениях [126, 127]. Исходная идея Тома — «структурная устойчивость». Некоторый процесс  $P$  структурно устойчив, если небольшое изменение начальных условий переводит его в процесс  $P'$ , изоморфный процессу  $P$ . Допустим, что в ограниченном пространстве имеется  $N$  химических веществ, изменения концентраций  $x$  которых, происходящие вследствие химических реакций, описываются кинетическими уравнениями

$$\dot{x}_i = f_i(x_1, x_2, \dots, x_N), \quad i = 1, \dots, N. \quad (9.44)$$

Эти уравнения определяют в  $N$ -мерном пространстве векторное поле  $f$  с составляющими  $f_i$ . Изменение системы во времени описывается перемещением представляющей точки  $x_i(t)$  по некоторой траектории, определяемой уравнениями (9.44). Так как уравнения нелинейны, в фазовом пространстве возникают сингулярности, устойчивые или неустойчивые. Том называет центром притяжения системы уравнений (9.44) связанное множество точек, образующих предельные траектории. В гиперпространстве система обладает сложной топологией, характеризующей путь ее развития.

Если  $\xi$  — координаты в некоторой области, где определен процесс, то концентрации  $x_i$  являются функциями  $\xi$  и времени  $t$ . Имеем

$$\frac{\partial x_i}{\partial t} = f_i(x_j, \xi, t) + b\nabla^2 x_i, \quad (9.45)$$

где последний член описывает диффузию, рассматриваемую Томом как малое возмущение. Векторное поле  $f_i$  структурно устойчиво и определяет динамическое поведение системы. Том рассматривает лишь топологию развития в гиперпространстве, исходя из того, что общие черты морфогенеза могут быть поняты без детализированной теории. Это положение, по-видимому, правильно. Феноменология Тома согласуется с представлениями Уоддингтона об эпигенетическом ландшафте и креодах. Истинный физический смысл теории Тома сводится к наличию у нелинейной химической системы множественных сингулярностей, устойчивых и неустойчивых, и к переходам между ними. Для построения теории, доступной экспериментальной проверке, необходимы достаточно конкретизированные модели, учитывающие реальные черты исследуемого процесса. Модели дифференцировки и морфогенеза сходны в методологическом отношении с моделями периодических процессов, рассмотренными в предыдущей главе.

Эти подходы к рассмотрению систем, обладающих сингулярностями, обобщены Томом [128]. Применения предложенной им «теории катастроф» в биофизике еще не реализованы.

Вольперт предлагает различать процессы, протекающие во времени, и процессы, протекающие в пространстве, — пространственную регионализацию, образование структуры, морфогенез. Отметим, что, вообще говоря, такое разделение не имеет оснований, так как пространственное структурирование требует времени, является кинетическим процессом. Можно, однако, рассматривать чисто геометрические, топологические проблемы отдельно от кинетики.

Вольперт справедливо подчеркивает, что в биологической системе программируется путь развития, а не устройство возникающего организма. Путь возникновения пространственной структуры — в простом случае осевой, т. е. линейный, — можно формализовать. Проблема состоит в объяснении регуляционного сохранения и восстановления структуры при ее частичном разрушении. Так, гидроиды, характеризуемые осевой организацией, обнаруживают способность к регуляции, восстанавливая свою структуру после удаления какой-либо части. Вольперт предложил соответствующую топологическую модель, «модель трехцветного флага», дающую феноменологическое, качественное объяснение регуляции развития, основанное на рассмотрении линейного ряда взаимодействующих элементов, каждой из которых может находиться в нескольких альтернативных состояниях [129, 130].

Мартинец построил теоретическую модель организма, состоящего из линейного ряда клеток. Клетка в этом ряду способна делиться лишь в том случае, если концентрация некоторого вещества в клетке достигает порогового уровня. Скорость изменения этой концентрации зависит от разности концентраций двух других веществ, «морфогенов», причем одно из них может диффундировать из клетки в клетку. Такая модель, являющаяся модификацией модели Тьюринга (см. стр. 418), приводит к неравномерному распределению материала по клеткам и к специфическому их делению. Модель описывает морфогенез в условных терминах ([131], см. также [132]).

Общие феноменологические физические подходы к проблемам онтогенеза должны, очевидно, основываться на наличии в системе множественных стационарных состояний и переходах между ними. Теория таких переходов применительно к биосинтетическим процессам развита Лавендой [133]. Основное физическое положение, из которого может исходить теория, состоит в том, что регуляция белкового синтеза, ответственная в конечном счете за онтогенетические процессы, обеспечивается комбинацией действия структурных генетических факторов и динамических биохимических процессов. Разрывный и необратимый характер биосинтеза может реализоваться, если на его пути имеется множество различных стационарных режимов.

Будем исходить из модели оперона Жакоба и Моно (см. § 1.6). Соответствующая схема приведена на рис. 9.13. Ген-регулятор  $gp$  ответствен за синтез белка-репрессора  $Y$ , подавляющего работу гена-оператора  $go$  и, тем самым, структурного гена  $сг$ .  $сг$  производит мРНК  $R$ , кодирующую синтез фермента  $E$ , превращающего субстрат  $S$  в метаболит  $X$ , способный обратимо связываться с репрессором  $Y$ . Репрессор  $Y$  — аллостерический белок, который может существовать в различных конформациях, различающихся по активности связывания с оператором. Ветви  $a$  и  $b$  на рис. 9.13 представляют активную и неактивную форму

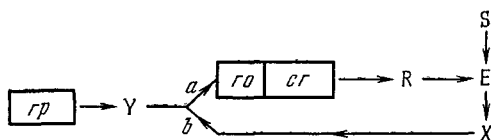


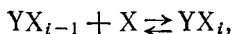
Рис. 9.13. Схема биосинтетических процессов.  
Объяснения в тексте.

$Y$ . Переходы между ними зависят от концентрации метаболита  $X$ . Скорость синтеза мРНК лимитируется связыванием метаболита репрессором. Процессы транскрипции, трансляции и метаболической реакции разделены во времени. Эти положения достаточно обоснованы экспериментально.

Если репрессор  $Y$  имеет  $n$  активных центров по отношению к  $X$ , то степень насыщения репрессора метаболитом, т. е. среднее число молекул метаболита, связанное молекулой  $Y$ , равно

$$\bar{v} = \frac{\sum_{i=0}^n i L_i X^i}{\sum_{i=0}^n L_i X^i} \equiv \frac{\partial \ln \left( \sum_{i=0}^n L_i X^i \right)}{\partial \ln X}, \quad (9.46)$$

где  $L_i = K_0, K_1, \dots, K_i$ ,  $K_i$  — константа равновесия реакции



$L_0 = K_0 = 1$  (ср. [7], гл. 7).

Так как лимитирующей стадией является именно взаимодействие  $Y$  с  $X$ , кинетическое уравнение для синтеза мРНК имеет вид

$$\dot{R} = r_1 \bar{v} - r_2 R. \quad (9.47)$$

Кроме того,

$$\dot{E} = r_3 R - r_4 E, \quad (9.48)$$

$$\dot{X} = r_5 S E - r_6 X, \quad (9.49)$$

$r_i$  — константы скоростей. Для простоты предполагается, что убыль  $R$ ,  $E$  и  $X$  определяется мономолекулярным распадом. Уравнение (9.47) зависит от нелинейной связи  $Y$  с  $X$ , т. е., от кооперативных свойств  $Y$ . Стационарные решения уравнений (9.48) и (9.49) дают

$$R = \frac{r_4 r_6}{r_3 r_5} \frac{X}{S}.$$

Получаем из уравнений (9.46) и (9.47)

$$\dot{R} = r_1 \left\{ \frac{\sum_{i=0}^n i L_i X^i}{\sum_{i=0}^n L_i X^i} - \frac{X}{\lambda} \right\}, \quad (9.50)$$

где

$$\lambda \equiv \frac{r_1 r_3 r_5}{r_2 r_6} S.$$

Простейшая схема, дающая динамическое кооперативное поведение, получается для репрессора с тремя центрами связывания ( $n = 3$ ). В этом случае стационарные значения концентрации метаболита  $X_0$  удовлетворяют уравнению

$$X_0^3 - (3\lambda - L_2/L_3) X_0^2 + (L_1 - 2L_2\lambda) L_3^{-1} X_0 - (\lambda L_1 - 1) L_3^{-1} = 0. \quad (9.51)$$

Согласно теореме Декарта число положительных корней (9.51) не может превышать числа перемен знака в этом полиноме. Поэтому в рассматриваемом случае возможно не более трех стационарных режимов. Зависимость скорости синтеза и распада мРНК от концентрации  $X$  представлена на рис. 9.14 [133]. Необходимое условие существования трех стационарных состояний есть  $3K_3 > K_1 > 2K_2$ . Различие констант  $K_1$ ,  $K_2$ ,  $K_3$  означает кооперативность. Разделив (9.46) на  $X$ , получаем эффективную скорость синтеза и скорость распада мРНК (рис. 9.15). Значения  $X_1$  и  $X_2$  определяются условием [133]

$$X_{1,2} = \left( \lambda - \frac{L_2}{3L_3} \right) \mp \left\{ \left( \lambda - \frac{L_2}{3L_3} \right)^2 - \frac{1}{3L_3} (L_1 - 2L_2\lambda) \right\}^{1/2}. \quad (9.52)$$

В этих точках сливаются стационарные режимы, соответствующие ветвям I и II, II и III. Это — точки ветвления, точки

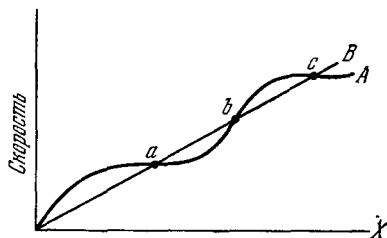


Рис. 9.14. Зависимость скорости синтеза (A) и скорости распада (B) мРНК от  $X$ .

$a, b, c$  — стационарные состояния.

бифуркации. В точках бифуркации возможны неустойчивые режимы. Лавенда характеризует устойчивость стационарного режима посредством так называемого потенциала скоростей [133]. Анализ показывает, что ветви *I* и *III* — устойчивы, ветвь *II* — неустойчива. Изменения концентрации  $X$  приводят в точках бифуркации к переходам между стабильными ветвями (рис. 9.16).

Анализ показывает, что ветвь *III* является термодинамической, ветвь *I* — кинетической.

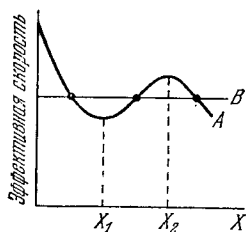


Рис. 9.15. Зависимость эффективной скорости синтеза (*A*) и распада (*B*) мРНК от  $X$ .

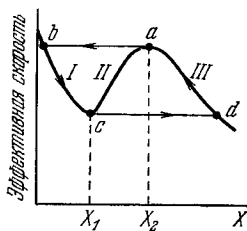


Рис. 9.16. Зависимость эффективной скорости от  $X$ .

*a* и *c* — точки бифуркации, *b*, *d* — точки, соответствующие стабильным состояниям.

В точках бифуркации реализуются пороговые значения концентрации, которые наряду с критическими градиентами концентраций определяют механизмы, ведущие к контролю и регуляции. Пороговые концентрации являются функциональными средствами контроля, зависящими от скоростей химических реакций. Критические градиенты концентраций зависят еще от диффузии и могут рассматриваться как структурный контрольный механизм, в котором контроль достигается изменением геометрии системы.

Таким образом, кооперативность биосинтеза определяет нелинейность, а нелинейность приводит к наличию множественных стационарных состояний и переходов между ними (см. также [132, 134, 135]). Выше рассмотрены аналогии с фазовыми переходами (см. § 8.12).

Регуляторные, триггерные, свойства системы, обладающей множественными стационарными состояниями, можно продемонстрировать непосредственно с помощью той же модели оперона. Жакоб и Моно предложили в качестве триггерной схемы симметричную модель двух оперонов, показанную на рис. 9.17 [136]. Два оперона связаны тем, что метаболит  $X_1$ , продуцируемый первым опероном, связывается репрессором  $Y_2$  второго оперона и наоборот. Кинетические уравнения в отсутствие ко-

оперативности у репрессоров  $Y_1$  и  $Y_2$  имеют вид ( $A, B, r_i$  — константы):

$$\left. \begin{aligned} \dot{R}_1 &= \frac{A}{B + E_2} - r_2 R_1, \\ \dot{R}_2 &= \frac{A}{B + E_1} - r_2 R_2, \\ \dot{E}_1 &= r_3 R_1 - r_4 E_1, \\ \dot{E}_2 &= r_3 R_2 - r_4 E_2. \end{aligned} \right\} \quad (9.53)$$

В стационарных условиях  $\dot{R}_1, \dot{R}_2, \dot{E}_1, \dot{E}_2 = 0$  и

$$E_1 = \frac{Ar_3}{r_2 r_4} \frac{1}{B + E_2}, \quad E_2 = \frac{Ar_3}{r_2 r_4} \frac{1}{B + E_1}.$$

Кривые  $E_1(E_2)$  и  $E_2(E_1)$  пересекаются лишь в одной точке, и такая система не является триггерной. Однако, если вместо (9.53) рассмотреть нелинейную, кооперативную систему уравнений, имеющую в простейшем случае вид

$$\left. \begin{aligned} \dot{R}_1 &= \frac{A}{B + E_2^2} - r_2 R_1, \\ \dot{R}_2 &= \frac{A}{B + E_1^2} - r_2 R_2, \\ \dot{E}_1 &= r_3 R_1 - r_4 E_1, \\ \dot{E}_2 &= r_3 R_2 - r_4 E_2, \end{aligned} \right\} \quad (9.54)$$

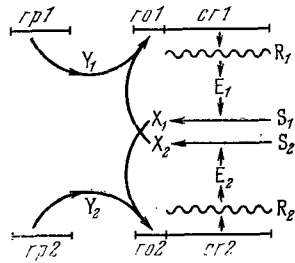


Рис. 9.17. Триггерная схема Жакоба и Моно. Обозначения те же, что и на рис. 9.13.

то возникают триггерные свойства, подробно исследованные в работе [137] (см. также [90, 138]). Стационарные кривые выражаются формулами

$$E_1 = \frac{Ar_3}{r_2 r_4} \frac{1}{B + E_2^2}, \quad E_2 = \frac{Ar_3}{r_2 r_4} \frac{1}{B + E_1^2}.$$

Они показаны на рис. 9.18. Имеются три точки пересечения  $a, b, c$ , из которых  $a$  и  $c$  устойчивы, а  $b$  неустойчива. Следовательно, такая система может при малом изменении параметров переключаться из состояния  $c$ , в котором преимущественно синтезируется белок  $E_1$ , в состояние  $a$ , в котором преимущественно синтезируется белок  $E_2$ .

Описанные модели имеют принципиальное, а не конкретное значение. Они раскрывают возможный физический смысл процесса дифференцировки, определяемого триггерным характером химико-диффузионных явлений. Моделирование конкретных

механизмов дифференцировки требует значительно большей информации о соответствующих химических событиях, чем та, которой мы располагаем сегодня. Детальное исследование онтогенеза на молекулярном уровне является актуальной задачей науки.

Сходные триггерные модели были эффективно применены к рассмотрению дифференцировки и морфогенеза в работе [139]. При трактовке морфогенеза автор исходит из предположения о том, что каждый тип клеток секретует специфические химические вещества, взаимодействующие друг с другом.

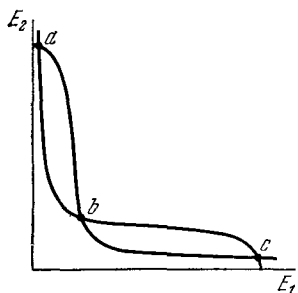


Рис. 9.18. Стационарные кривые для триггерной системы.

В работе [140] рассматривается динамическая неустойчивость реакций и транспортных процессов в группах клеток, между которыми имеются коммуникации. Показано, что в таких системах возможно возникновение определенной структуры и периодических колебаний. Предложен метод анализа установления неустойчивостей в сетях компартментов и в модельных клетках. Сеточная структура влияет на внутриклеточные химические реакции и межклеточный перенос

вещества и, тем самым, на устойчивость стационарных состояний сети. Проведено рассмотрение изменений топологии сети и влияний на ее состояние граничных условий и межклеточных проницаемостей. Эта работа, содержащая новый и ценный формальный аппарат анализа неустойчивостей, находится в общем русле исследований нелинейных развивающихся систем, начатых еще Тьюрингом [141] и излагаемых в этой и предыдущей главах.

В работе [142] эпигенетические представления применены не только к развитию, но и к процессу старения.

В работе Симона [143] была предложена конкретная модель жизненного цикла бактериальной клетки, исходящая из конкуренции различных ферментов за общий предшественник, а также из лимитирующей роли РНК-полимеразы для скорости транскрипции.

По-видимому, перспективно теоретическое моделирование дифференцировки не на основе модели оперона, описывающей недифференцирующиеся клетки прокариотов, а на основе модели *транскриптона* (см. § 1.7). Эта модель отвечает гораздо более тонкой и разнообразной регуляции действия генов.

Триггерные механизмы показывают определяющую роль информационной программы, ценности, а не количества информации в онтогенезе. В точке бифуркации (точка  $b$  на рис. 9.18)



происходит выбор пути развития. Такому выбору отвечает всего лишь 1 бит информации, но избранный путь определяет развитие возникающего организма.

Роль триггерных систем в развитии рассмотрена в работе [144]. Информационные аспекты онтогенеза обсуждаются в работе [145].

## § 9.11. ИММУНИТЕТ

Специфические процессы клеточной дифференцировки ответственны за *иммунитет*, в частности, за продукцию *антител* в организмах позвоночных. Имеющаяся сейчас информация об этих процессах позволяет сформулировать физические проблемы, относящиеся к иммунитету, и подойти к их решению.

Строение и функции антител (АТ) описаны в § 1.3. Природа взаимодействия антител с антигенами (АГ) в основном установлена. Вторая главная проблема иммунологии — проблема возникновения иммунитета — гораздо сложнее.

Хорошо известно, что иммунная система животного служит для борьбы с болезнетворными микроорганизмами. Можно было бы думать, что эволюционное происхождение системы специфического иммунитета связано с этой жизненно важной задачей. Современные представления об иммунитете приписывают ему более широкую функцию контроля за генетическим постоянством клеток организма. Главной задачей иммунной системы, возможно, является устранение мутантных (в частности, раковых) клеток из организма многоклеточного животного. Работа специфической иммунной системы выражается в том, что в ответ на появление генетически чужеродного материала (антигена) организм вырабатывает специфические реактивные клетки (*клеточный иммунный ответ*) и специфические антитела (*гуморальный иммунный ответ*). Как специфические реактивные клетки, так и антитела могут циркулировать в организме и специфически взаимодействовать с АГ. В результате этого взаимодействия чужеродный материал может быть инактивирован, разрушен или фагоцитирован клетками ретикуло-эндотелиальной системы. Современные представления об иммунитете основываются на *клеточно-селекционной теории* Бернета [146—149]. Этой теории предшествовали качественные идеи, высказанные Эрне [150]. В организме производятся *лимфоциты*, каждый из которых чувствителен к одному АГ или к нескольким родственным АГ. Возникают лимфоциты, чувствительные практически к любым АГ, в том числе и к таким, с которыми организм никогда не встречается в условиях своего биологического существования. Это определяется наличием на мембранах лимфоцитов специфических рецепторов, имеющих высокое сродство к определенному анти-