

ственно за видовые и какая — за индивидуальные признаки. Исходя из молекулярно-генетических данных, количество которых пока чрезвычайно мало, опираясь на уже развитые информационные подходы, будущая наука построит модельную физико-математическую теорию эволюции. Эта теория ответит в количественной форме на ряд вопросов, относящихся к материалам и к темпам эволюции. Мы находимся в начале построения теоретической биологии, фундамент которой был заложен Дарвином и Менделем.

§ 17.10. Онтогенез

В отличие от филогенеза, направленность индивидуального развития — онтогенеза — очевидна непосредственно. Онтогенез включает три основных процесса — *дифференцировку* клеток, *рост*, т. е. увеличение числа клеток и массы зародыша, и *морфогенез*, т. е. возникновение определенных органов и организма в целом. Все эти процессы развиваются в соответствии с генетической программой.

В основе клеточной дифференцировки лежит дифференцировка молекулярная. Во всех соматических клетках многоклеточного организма содержится один и тот же набор генов, тождественный геному исходной зиготы. Это положение доказано прямыми опытами. Гердон установил, что если пересадить ядро клетки эпителия кишечника головастика в икринку лягушки, ядро которой предварительно разрушено ультрафиолетовым облучением, то из такой икринки развивается нормальная особь. В специализированной клетке большинство генов репрессировано, в ней могут синтезироваться лишь определенные белки. При переносе специализированного генома в зиготу гены оказываются освобожденными от репрессии и происходит нормальное развитие. Химические исследования клеточной дифференциации уже привели к важным результатам. Уэсселс и Раттер выращивали культуру эмбриональной ткани — клетки поджелудочной железы крысы. Этот орган производит ферменты, участвующие в переваривании пищи, и гормоны, регулирующие метаболизм углеводов. Так называемые экзокринные клетки секретируют зимогены — предшественники пищеварительных ферментов, эндокринные клетки выделяют гормоны — глюкагон и инсулин. Исследовалась продукция всех этих белков на разных стадиях эмбрионального развития, и была установлена корреляция содержания белка с появлением определенных внутриклеточных структур. Продукция специализированных белков возрастает во времени не монотонно, но проходит через три регуляторных фазы (рис. 17.12). Установлено, что мезодермальные клетки из других органов промотируют дифференцировку клеток поджелудочной железы. Это, по-видимому, объясняется действием некоего фактора, возможно белковой природы.

Синтез секреторных белков в культуре эпителиальных клеток поджелудочной железы специфично подавляется актиномицином-D — антибиотиком, блокирующим синтез РНК. Последовательное подавление синтеза различных белков актиномицином

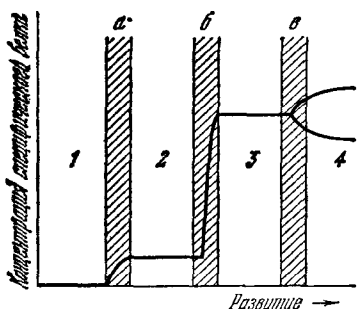


Рис. 17.12. Изменение продукции специализированных белков в ходе эмбриогенеза: 1 — преддифференцированное состояние; 2 — протодифференцированное состояние (стадия I); 3 — дифференцированное состояние (стадия II); 4 — definitivoное состояние (стадия III); а, б, в — переходы

показывает, что соответствующие мРНК синтезируются в разное время (ср. с. 289).

По-видимому, фазы развития определяются кооперативным действием множества генов. Происходит одновременная активация одних групп генов и инактивация других, но не последовательная активация каждого из сотен отдельных генов. Возможно, что согласованные кооперативные переходы, имеющие характер фазовых переходов (см. далее), определяются изменениями хромосомной структуры.

В онтогенезе представлены два типа процессов. Первый тип — регуляторные внутри- и межклеточные взаимодействия, обусловленные явлениями молекулярной сигнализации, молекулярного узнавания. Эти явления и определяют прежде всего дифференцировку. Второй тип — активные перемещения клеток в результате механохимических процессов, также стимулированных молекулярной сигнализацией. Эти перемещения определяют морфогенез.

Само деление клеток, начиная с появления двух первых blastомеров, есть результат внутриклеточных взаимодействий, регуляции активности генов веществами цитоплазмы и клеточной мембраны. Дифференцировка на ранней стадии (*бластула*) определяется двумя причинами, имеющими самый общий характер. Первая из них — неоднородное распределение вещества в цитоплазме исходной зиготы, вторая — неоднородность среды внутри клеточного шара, получающегося в результате дробления. И то, и другое означает наличие *позиционной информации* (Вольперт). Наряду с этими факторами онтогенез определяется контактной и гуморальной регуляцией.

На поздних стадиях развития включается действие гормонов. Сложный способ развития — метаморфоз у насекомых — находится под контролем *эджизона* — гормона роста.

Одним из важнейших веществ онтогенеза является цАМФ (см. с. 42), служащая для молекулярной внутри- и межклеточ-

ной сигнализации. Показано, что цАМФ может индуцировать дифференцировку и морфогенез в недифференцированных клетках *in vitro*.

Роль цАМФ в развитии ярко демонстрируется в биологии миксомицетов. Если пищи имеется вдоволь, то эти организмы существуют как амебоподобные одноклеточные. При нехватке пищи миксамебы агрегируют в псевдоплазмодий, который развивается как многоклеточный организм, содержащий десятки тысяч клеток, вплоть до превращения в спорофоры и спорового размножения. Агрегация и дифференцировка миксомицетов происходят в результате выделения цАМФ и рецепции этих молекулярных сигналов.

Онтогенез подобен филогенезу — эволюционному развитию — в том смысле, что развивающийся зародыш представляет собой своего рода биоценоз, в котором сосуществуют популяции специализированных клеток. Сам «зародышевый биоценоз» формируется этими популяциями. «Зародышевый биоценоз» не статическая, но динамическая система с предопределенным поведением. Делящиеся клетки не подвержены случайной изменчивости. Развитие биоценоза определяется внешними воздействиями и внутри- и межклеточными взаимодействиями, но оно запрограммировано генотипом. В § 17.9 рассмотрены информационные аспекты онтогенеза. Задачи теоретического моделирования онтогенеза еще далеки от своего решения. Однако ряд работ в этой области заслуживает внимания, обещая ее дальнейшее развитие.

Естественно, что первые попытки модельного описания онтогенеза имели чисто биологический характер. Гурвич предложил формальный метод трактовки межклеточных взаимодействий в морфогенезе, связав с каждой клеткой некоторое «биологическое поле», выходящее за пределы клетки и влияющее на ее соседей. Поля нескольких клеток векторно суммируются и вызывают перемещение клеток, необходимое для формообразования (1944). Уоддингтон ввел понятие *эпигенетического ландшафта*. Развитие организма уподобляется движению по пересеченной местности в фазовом пространстве. Маршрут движения определяется характером местности и внешними воздействиями. В онтогенезе происходит канализация развития — морфогенетические потенциалы клеточных популяций постепенно ограничиваются. Уоддингтон называет *креодом* канализованную траекторию развития, притягивающую к себе ближайшие (1968).

В развивающемся зародыше происходят регуляторные процессы, приводящие к его самоорганизации — к самопроизвольному формированию макроскопической структуры. Как мы видели, эти явления возможны в диссипативных системах, далеких от равновесия. Для рассмотрения онтогенеза вводится понятие *морфогенетического поля* (МГП). МГП некоторого зачатка формируется группой согласованно развивающихся клеток. Уже имеющийся зачаток подавляет формирование другого, ему идентичного. Если поле разделено на части, каждая из них может вос-

становить полное поле так, что сформируются два зачатка. Слияние двух МГП приводит к их реорганизации в одно МГП. Идея МГП была выдвинута Гурвичем. Что можно сказать о физике этих явлений?

В теории МГП сыграла роль модель Тьюринга, описанная в § 15.4. Автокаталитическая диссипативная система, в которой возможна диффузия неких веществ — морфогенов, оказывается способной к пространственной и временной самоорганизации. Ряд работ Мейнхардта, Кауфмана и др. был посвящен развитию теории Тьюринга. Однако диффундирующие морфогены не обнаруживаются в эксперименте.

В последнее время было показано, что основными для онтогенеза являются процессы, определяемые механохимической активностью клеток, и другие деформации зародышевого материала. Клетки активно прикрепляются к упругой или жесткой подложке. В этих процессах происходит перестройка цитоскелета (§ 12.6) и общая деформация клетки. Шаровидная клетка уплощается. При этом упругий субстрат вокруг клетки испытывает натяжения. Соответствующая механическая работа обеспечивается метаболизмом. В коллективах клеток формируются и стабилизируются диссипативные структуры. Так, в одном из опытов культура фибробластов гомогенно диспергировалась в коллагеновом теле, границы которого закреплялись. При повышении концентрации клеток происходил спонтанный переход в макроскопически организованное состояние — возникали периодические сгущения клеток. Исходное состояние гомогената оказывалось неустойчивым по отношению к флуктуациям. Ситуация, сходная с моделью Тьюринга. Однако роль фактора дальнедействующей сигнализации, обеспечивающей возникновение упорядоченности, здесь играли не морфогены, а деформация упругого субстрата.

Рассмотрим модель морфогенеза на основе зародышевых эпителиев. Деформации эпителиальных пластов: складки, вытягивания, изгибы и т. д. — служат формообразующими механизмами. Процесс состоит из ряда стадий. Прежде всего осуществляется «разметка» — в эпителии выделяется некая активная область. В этой области пласт клеток утолщен — клетки удлинены, поляризованы в нормальном к пласти направлению. Образование поляризованных клеточных доменов служит началом морфогенеза животных.

Теоретическая модель (Белинцев) исходит из следующих положений:

1. Клетки пласта способны самопроизвольно деформироваться, обладая двумя дискретными устойчивыми формами — изотропной и поляризованной.

2. Клеточный материал эпителиальной ткани рассматривается как сплошная среда, обладающая пассивной упругостью.

3. Механохимическая активность данной клетки подвержена контактному влиянию соседних. Этим обеспечивается кооперативность поляризации клеток.

Для расчета вводим параметр поляризации клеток p . В изотропном состоянии $p = 0$, в поляризованном $p > 0$. Состояние пласта в целом характеризуем непрерывным скалярным полем $p(r, t)$, где r — радиус-вектор, лежащий в плоскости пласта, t — время. Уравнение динамики поля имеет вид

$$\frac{\partial p}{\partial t} = \frac{1}{\tau} f(p) + D_p \nabla^2 p - \kappa \text{Sp } \sigma_{ik}. \quad (17.31)$$

Здесь τ — характерное время активной деформации клетки порядка 10 мин, D_p — кинетический коэффициент контактного переноса поляризации. Второй член справа имеет диффузионный характер; σ_{ik} — тензор касательных упругих напряжений, Sp — след тензора, κ — коэффициент. Функция $f(p)$ нелинейна — возможность перехода из изотропного состояния в поляризованное (механохимия!) связана с И-образной формой $f(p)$. Последний член справа учитывает то обстоятельство, что всестороннее растяжение должно препятствовать поляризации клетки, а сжатие — ей способствовать.

В отсутствие внешних сил источником упругих напряжений в пласте являются касательные сдвиги, возникающие вследствие поляризации клеток. В первом приближении активное деформирующее напряжение можно считать изотропным в плоскости пласта и пропорциональным p :

$$\sigma_{ik} = \varepsilon \delta_{ik} p. \quad (17.32)$$

Реакция на это напряжение — вектор касательных смещений u находится из условия равновесия, релаксация к которому мгновенна в масштабе времени клеточной популяции, как это показывает опыт. Условие равновесия выражается уравнением

$$-qu + \frac{Eh}{1-\sigma^2} \text{grad div } u + \varepsilon \text{grad } p = 0, \quad (17.33)$$

где E и σ — модуль Юнга и коэффициент Пуассона клеточного пласта, q — модуль сдвига подложки, h — толщина пласта. Из (17.33) получаем

$$\text{Sp } \sigma_{ik} = \frac{E}{1-\sigma} \text{div } u = \frac{\varepsilon \kappa E}{q(1-\sigma)} \int K_0 \left(\frac{|r-r'|}{R_d} \right) \Delta p(r', t) d^2 r', \quad (17.34)$$

где $K_0(\rho)$ — цилиндрическая функция мнимого аргумента, имеющая логарифмическую особенность при $\rho \rightarrow 0$ и убывающая как $e^{-\rho}/\sqrt{\rho}$ при больших ρ ;

$$R_d = \left[\frac{hE}{(1-\sigma^2)q} \right]^{1/2}.$$

После подстановки (17.34) в (17.31) имеем замкнутое описание эволюции поля $p(r, t)$.

В отличие от модели Тьюринга, в основу этой модели положены постулаты, вытекающие из опыта. Конечно, дальнейшее развитие теории требует исследований на молекулярном и надмолекулярном уровнях. Эти задачи еще не решались.

Анализ механохимической поляризационной модели показывает, что система характеризуется сложным параметром

$$\mu = f'(0) + \frac{\kappa \varepsilon}{\tau} - 2 \frac{R_p}{R_d}, \quad (17.35)$$

где $R_p = \sqrt{D_p \tau}$. При значениях $\mu < 0$ поляризация клеток в пласте не может возникнуть самопроизвольно. При $\mu \geq 0$ происходит спонтанное включение механохимической активности, вызываемое неустойчивостью макросостояния $p = 0$ к флуктуационным возмущениям $\delta p(r, t)$. Возникает пространственно-модулированное распределение морфологической поляризации. Степень его упорядоченности зависит от отношения двух характерных длин: диапазона когерентности процесса контактной поляризации R_p и радиуса R_d распространения упругой реакции на локальную поляризацию клеток.

При $R_p \leq R_d$ пространственно-модулированное стационарное распределение $p(r)$ представляет собой регулярную ячеистую структуру. В случае $R_d \gg R_p$ реализуется нерегулярная пятнистая структура с размером пятен не меньше некоторого минимального промежутка между ними $l \geq R_d$.

Результаты анализа модели подтверждаются, в частности, данными о морфогенезе различных структур кожного покрова. Разметка этих структур определяется расположением зон морфологической поляризации клеток в эпидермисе зародыша. Наблюдаются гексагональные решетки (в случае червей) или нерегулярные распределения с ограниченными снизу промежутками (волосы, щетинки и т. п.).

Если размеры пласта $L < R_d$ и $R_p \ll L$, то исследование модели дает следующее.

Вычленение в изначально однородной группе неполяризованных клеток домена с выраженной поляризацией может возникать либо спонтанно (вследствие описанной неустойчивости), либо, при $\mu < 0$, при воздействии локализованного внешнего стимула.

Эффект подавления обеспечивается тангенциальными натяжениями пласта.

Таким образом, эмбриональная регуляция действительно может объясняться коллективной механохимической активностью клеток.

Физико-математическое моделирование онтогенеза находится в начальной стадии. Очевидно, что исследование онтогенеза относится к наиболее интересным и важным разделам биофизики.

§ 17.11. Иммунитет

Специфические процессы клеточной дифференцировки ответственны за иммунитет, в частности, за продукцию антител в органах позвоночных.

Строение и функции антител (АТ), их взаимодействие с антигенами (АГ) описаны в § 4.8. Рассмотрим возникновение иммунитета.

Иммунная система служит для борьбы с болезнетворными микроорганизмами. Этим, однако, дело не ограничивается — иммунитет обеспечивает контроль за генетическим постоянством клеток организма. Главной задачей иммунной системы является устранение мутантных (в частности, раковых) клеток из организма животного. В ответ на появление антигена организм вырабатывает специфические реактивные клетки (клеточный иммунный ответ) и специфические антитела (гуморальный иммунный ответ). И реактивные клетки, и АТ циркулируют в организме и специфически взаимодействуют с АГ. В результате чужеродный материал может быть инактивирован, разрушен или фагоцитирован клетками ретикуло-эндотелиальной системы. Современные представления об иммунитете основываются на *клонально-селекционной теории* Бернета (1949). 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 встречался в биологических условиях. Это определяется наличием на мембранах лимфоцитов специ-