

АКАДЕМИЯ НАУК СССР
ИНСТИТУТ БИОЛОГИИ РАЗВИТИЯ
им. Н. К. КОЛЬЦОВА

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ РАЗВИТИЯ



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»

МОСКВА 1982

Математическая биология развития. М., Наука, 1982.

В коллективной монографии обсуждаются принципиальные вопросы, связанные с теоретическим и экспериментальным описанием роста, дифференцировки, формообразования, энергетического обмена, а также управления и регуляции в процессе развития животных. Используются современные методы прикладной математики: теория катастроф, теория управления, теория автоматов, теория дифференциальных уравнений с частными производными применительно к задачам биологии развития.

Книга рассчитана на эмбриологов, биофизиков, физиологов, а также физиков и математиков, интересующихся проблемами современной математической биологии.

Табл. 10, ил. 57, список лит. 539 назв.

Авторы:

*В. З. Аладьев, В. Э. Баскин, Л. В. Белоусов, В. А. Васильев,
Ю. А. Данилов, А. А. Детлаф, Т. А. Детлаф, В. Е. Заика,
А. И. Зотин, Р. С. Зотина, В. А. Коган, Г. Б. Кофман,
К. Л. Кулл, С. Н. Малыгин, В. М. Маресин, Л. А. Мартынов,
И. С. Никольская, В. Н. Новосельцев, К. Э. Плототников,
Е. В. Преснов, Е. А. Прокофьев, Л. И. Радзинская,
Ю. М. Романовский, Г. Д. Туманишвили,
М. А. Ханин, Д. С. Чернавский*

Ответственные редакторы:
доктор биологических наук

*А. И. Зотин,
Е. В. Преснов*

ПРЕДИСЛОВИЕ

Попытки использования математических методов в биологии известны еще со времен Эйлера (см.: Беркинблит, Гаазе-Рапопорт, 1975), однако формирование математической биологии как особого раздела биологии произошло лишь в начале нашего столетия в основном благодаря обобщающим трудам д'Арси Томпсона, Лотка, Вольтерра, Рашевского и др. С этого же времени началось расчленение математической биологии на отдельные самостоятельные направления, такие как математическая теория эволюции, математическая генетика, математическая биофизика, кибернетика, которые достигли к настоящему времени достаточного развития и признания.

Несколько иначе обстояло дело с математической биологией развития. Хотя основополагающие работы в этой области математической биологии появились еще в начале XX в. (д'Арси Томпсон, Броди, Берталанфи, Шмальгаузен), а затем они были поддержаны и развиты рядом крупных биологов (Медавар, Уоддингтон, Вольперт, Аптер) и математиков (Тьюринг, фон Нейман, Том, Гудвин, Зиман), до сих пор математическая биология развития не оформилась как самостоятельное направление.

Естественно поэтому, что научный совет по проблеме «Закономерности индивидуального развития животных и управление процессами онтогенеза» уделил большое внимание вопросам, связанным с использованием математических методов в биологии развития. Начиная с 1972 г. в Институте биологии развития им. Н. К. Кольцова АН СССР работает семинар, посвященный математическим проблемам биологии развития. Результатом работы этого семинара явилась книга «Количественные аспекты роста организмов», вышедшая в издательстве «Наука» в 1975 г., а также настоящая монография, посвященная более общим проблемам математической биологии развития. Предлагаемая коллективная монография представляет собой одну из первых попыток собрать воедино различные исследования, связанные с применением математических подходов и методологии в биологии развития, и тем самым утвердить это направление в рамках математической биологии.

Естественно, что и математические методы, используемые в монографии, и характер затронутых проблем, и порядок изложения проблем отражают индивидуальные склонности авторов, участников семинара и редакторов книги. Мы надеемся, однако, что

рассматриваемые в книге проблемы достаточно полно отражают состояние дел в математической биологии развития. Они касаются явлений роста, дифференцировки и формообразования — наиболее специфических особенностей процессов развития, а также процессов энергетического обмена и управления в зародышевом развитии. Не все эти явления рассмотрены с достаточной полнотой, но их присутствие в книге, посвященной математическим проблемам биологии развития, как нам кажется, обязательно.

Мы благодарим Научный совет, и особенно его председателя члена-корреспондента АН СССР Н. Г. Хрущова, за поддержку такого нового направления исследований как математическая биология развития и за благожелательное отношение к идее опубликования данной книги.

*А. И. Зотин,
Е. В. Преснов*

ТЕОРЕТИКО-ГРУППОВЫЕ СВОЙСТВА МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ В БИОЛОГИИ

Ю. А. Данилов

Важность идей симметрии и уравнений диффузии с нелинейным распределенным источником (нелинейной диффузии, или диффузии, соединенной с возрастанием количества вещества) как основы математических моделей морфогенеза и структурообразования была осознана довольно давно. Однако по давней традиции оба подхода — симметричный, или групповой, и нелинейно-диффузионный — существовали независимо. Примерами работ первого направления могут служить знаменитые книги д'Арси Томпсона [Thompson, 1942] и Вейля [1968], примерами второго — ставшие классическими труды А. Н. Колмогорова, И. Г. Петровского и Н. С. Пискунова [1937] и Тьюринга [Turing, 1952].

Между тем, если под симметрией понимать не только симметрию внешних форм или внутреннего строения живого организма, но и инвариантность самой математической модели относительно некоторых преобразований входящих в нее величин, то открывается возможность синтеза обоих направлений. Проникновение идей симметрии в теорию уравнений нелинейной диффузии позволяет классифицировать источники по запасу допускаемых ими преобразований, находить группу уравнения с источником заданного вида, по известной группе уравнения строить инвариантные и частично-инвариантные решения, делать важные выводы о существовании и несуществовании в данной математической модели автоволновых процессов определенного типа, находить более простые системы, которые могут служить поставщиками решений для более сложных систем, строить модели, обладающие заранее заданной симметрией и решать многие другие не менее важные задачи.

В настоящей задаче теоретико-групповой (симметричный) подход использован для построения групповой классификации источников в уравнении Колмогорова—Петровского—Пискунова

$$u_t = Du_{xx} + F(u) \quad (1)$$

и в системе Тьюринга

$$u_t = D_1 u_{xx} + F_1(u, v), \quad v_t = D_2 v_{xx} + F_2(u, v), \quad (2)$$

а также для выяснения числа предельных циклов в сосредоточен-

ной системе

$$u_t = F_1(u, v), \quad v_t = F_2(u, v), \quad (3)$$

где F_1 и F_2 — квадратичные полиномы.

МЕТОД ЛИ

Техническую основу используемого нами подхода составляет теория Ли групповых свойств дифференциальных уравнений.

Пусть

$$S(x, u) = 0 \quad (4)$$

— система дифференциальных уравнений, обыкновенных или в частных производных (возможно, состоящая из одного уравнения). Здесь x — все независимые переменные, u — все подлежащие определению зависимые переменные системы. Говорят, что система (2) допускает преобразования

$$\begin{aligned} x' &= f(x, u; \alpha), & u' &= \varphi(x, u; \alpha); \\ x'|_{\alpha=0} &= 0, & u'|_{\alpha=0} &= 0, \end{aligned} \quad (5)$$

если она инвариантна относительно перехода от исходных (нестрихованных) величин к стрихованным. Совокупность преобразований (5) образует группу G , называемую группой, допускаемой системой (4).

В зависимости от выбора системы (4) преобразования (5) могут быть достаточно сложными. Теория Ли позволяет существенно упростить изучение группы G , допускаемой системой (4), сводя ее к изучению так называемой алгебры Ли L инфинитезимальных операторов

$$X = \xi(x, u) \frac{\partial}{\partial x} + \eta(x, u) \frac{\partial}{\partial u}, \quad (6)$$

где

$$\xi = \left. \frac{\partial f}{\partial \alpha} \right|_{\alpha=0}, \quad \eta = \left. \frac{\partial \varphi}{\partial \alpha} \right|_{\alpha=0}, \quad (7)$$

порожденных преобразованиями (5). Подчеркнем, что коэффициенты ξ и η инфинитезимальных операторов (так же как и функции f и φ , задающие конечные преобразования) зависят только от x, u , но не зависят от производных функций u по x . Требование инвариантности системы (4) относительно преобразований (5) позволяет указать алгоритм для получения определяющих уравнений, которым удовлетворяют ξ и η . Эти уравнения, как правило (хотя и не всегда), проще исходной системы (4). Решая их, можно без каких бы то ни было дополнительных предположений, учитывающих содержательную интерпретацию системы (4) (ее физический, биологический, химический смысл) найти коэффициенты ξ и η и по известной алгебре Ли L восстановить группу G .

Если исходная система содержит произвол (например, в рассматриваемых далее случаях заранее не задан вид источников), то им можно воспользоваться для расширения группы G , решив задачу о групповой классификации произвольных элементов системы, т. е. выяснив, в каких случаях, помимо обычного набора преобразований, система допускает дополнительные преобразования.

Действуя на любое решение системы (4), преобразования (5) переводят его в какое-то другое решение той же системы. Однако пространство решений системы (4) в общем случае неоднородно относительно допускаемой ею группы G , или, что то же, группа G действует на пространстве решений, вообще говоря, интранзитивно. Это означает, что хотя преобразования (5) переводят решения системы (4) в решения той же системы, для любого решения системы (4) не обязательно найдется преобразование (5), которое переводило бы его в любое заранее заданное решение той же системы.

Преобразования (5) позволяют находить решения, зависящие от меньшего по сравнению с общим случаем числа переменных. Новые переменные представляют собой инварианты группы G или ее подгрупп H_i .

Определение симметрии системы (4), по Ли, не единственно возможное. Известны и другие определения симметрии дифференциальных уравнений, позволяющие для систем определенного вида (например, для линейных систем) находить более широкую группу, чем G . Известны также методы решения уравнений отдельных типов, позволяющие находить более общие решения, чем метод Ли. Тем не менее метод Ли обладает одним несравнимым достоинством, позволяющим ему успешно конкурировать с более широкими определениями симметрии и с более мощными методами решения дифференциальных уравнений: он обладает универсальностью, т. е. применим к любым системам, независимо от числа входящих в них уравнений, порядка производных, нелинейности и т. п., и это выгодно отличает его от более специфичных определений симметрии и методов решения уравнений, использующих индивидуальные особенности системы (4).

СИММЕТРИЯ УРАВНЕНИЯ КОЛМОГорова — ПЕТРОВСКОГО — ПИСКУНОВА

Как известно, линейное уравнение диффузии — уравнение (1) с $F(u) \equiv 0$ — непригодно для описания автоволновых процессов (и, следовательно, не может служить математической моделью структурообразования или морфогенеза): любое начальное распределение со временем расплывается, переходит в пространственно-однородное. А. Н. Колмогоров и др. [1937] обнаружили, что уравнение (1) обладает решением, в корне отличающим его от линейного уравнения диффузии, а именно решением типа бегущей волны. Скотт [1977] посвятил этому важному открытию следующие прочувственные строки: «Если оглянуться назад, то окажется,

что математики упустили прекрасную возможность получить важные научные результаты только потому, что игнорировали изучение нелинейного уравнения диффузии. Исключением была работа Колмогорова, Петровского и Пискунова, посвященная уравнению (1), которое было связано с биологической задачей о диффузии популяций (уравнение (1) должно быть, по-видимому, названо уравнением КПП). Они показали, что любое начальное возмущение в виде перепада стремится к одному и тому же уединенному стационарному решению вида

$$u(x, t) = u_{\tau}(x - vt), \quad v = \text{const.} \quad (8)$$

Авторы изучили это решение с помощью фазовой плоскости и получили в явном виде выражение для скорости v .

То, что математики не сумели своевременно изучить уравнение (1), не может быть объяснено слабостью их техники перед лицом огромных математических трудностей. ...Выполненные Бусси-неском, а также Кортвегом и де Фризом теоретические исследования уединенных волн на воде, описанных Скоттом — Расселом, свидетельствуют о достаточном понимании сути дела. ...Препятствие, вероятно, заключалось в том, что математики автоматически перенесли вывод о неволновом поведении решений линейного дифференциального уравнения на нелинейный случай. ...Чтобы иметь наглядный пример нелинейной диффузии, нам нет необходимости обращаться к экзотическим примерам: достаточно взять обыкновенную свечу, веками освещавшую рабочие столы ученых. Диффузия тепла от пламени освобождает от воска все новые участки фитиля, которые в свою очередь загораются и служат источниками тепла» (с. 288).

Как показывает групповой анализ [Данилов, 1980а], уравнение (1) в общем случае (при произвольном выборе источника $F(u)$) допускает лишь сдвиги по пространственной переменной и времени, т. е. преобразования (5) вида

$$x' = x + \alpha, \quad t' = t + \alpha. \quad (9)$$

Нетрудно убедиться в том, что уравнение (1) действительно допускает эти преобразования: для этого достаточно заметить, что коэффициенты уравнения (1) не зависят явно от пространственной переменной и времени. Теория Ли позволяет утверждать нечто большее: она не только дает алгоритм для нахождения легко проверяемых преобразований (9), но и гарантирует, что других преобразований, которые не изменяли бы вид уравнения (1) при произвольном источнике $F(u)$, не существует. Решение типа бегущей волны порождается линейной комбинацией

$$v \frac{\partial}{\partial x} + \frac{\partial}{\partial t} \quad (10)$$

инфинитезимальных операторов преобразований (9). Доказательство существования наименьшей скорости $v_{\min}$, при которой бе-

гущая волна устойчива, требует привлечения негрупповых соотношений.

При $F = u^s$, $s \neq 1$, $s \neq 0$ (мы рассматриваем нелинейные источники) и $F = e^{Lu}$, $L \neq 0$ группа расширяется: в нее, помимо обычных сдвигов, входит преобразование подобия

$$t' = e^{2\alpha}t, \quad x' = e^\alpha x \quad (11)$$

независимых переменных, сопровождаемое компенсирующим преобразованием функции $u' = e^{\frac{2}{1-s}\alpha} u$ (для $F = u^s$) и $u' = u - \frac{2}{L}\alpha$ (для $F = e^{Lu}$). Решения, инвариантные относительно преобразования подобия, называются автомодельными. Таким образом, из группового анализа уравнения (1) следует, что автомодельными решениями обладают только уравнения со степенными и экспоненциальными источниками.

При переходе к n -мерному случаю, помимо сдвигов по пространственным переменным и времени, уравнение

$$u_t = D\Delta u + F(u) \quad (12)$$

(n -мерный аналог уравнения (1) при произвольном источнике $F(u)$) допускает повороты в координатных плоскостях по пространственным переменным

$$x'_l = x_l \cos \alpha + x_m \sin \alpha, \quad x'_m = -x_l \sin \alpha + x_m \cos \alpha. \quad (13)$$

Расширение группы происходит, как и в одномерном случае, лишь при источниках степенного и экспоненциального типов. Комбинируя повороты с растяжением (преобразованием подобия), мы получаем архимедову спираль в соответствующей координатной плоскости, а функция, зависящая от инвариантов движения по спирали, удовлетворяет обыкновенному дифференциальному уравнению, аналогичному для степенного источника уравнению Эмдена.

СИММЕТРИЯ СИСТЕМЫ ТЬЮРИНГА

Исходя из периодичности в распределении пятен на *Dalmatium*, сегментации кольчатых червей и образования венчиков щупалец у гидроидов, а также закономерностей филлотаксиса, Тьюринг [Turing, 1952] предположил, что особенности протекания явлений морфогенеза можно объяснить взаимной диффузией и реакцией особых веществ, которые он назвал морфогенами.

В простейшем случае двух морфогенов реакция между ними происходит лишь при достижении некоторой пороговой концентрации одного морфогена в другом. Все явление в целом, по Тьюрингу, аналогично образованию колец Лизеганга. Сначала морфогены диффундируют каждый из своего резервуара. По достижении пороговой концентрации между морфогенами происходит химическая реакция. В результате содержание одного морфогена в другом обедняется: концентрация падает ниже пороговой. Через

некоторое время концентрация (уже в новом месте, расположенном дальше от исходного резервуара) вновь достигает порогового значения, происходит реакция морфогенов и т. д.

Тьюринг показал, что система (2) по своим свойствам также резко отличается от своего линейного аналога — системы с нулевыми источниками: при некотором выборе источников однородное по пространству стационарное состояние системы (2) неустойчиво. Тьюринг обнаружил шесть типов асимптотического поведения однородного стационарного состояния, из которых два реализуются при числе морфогенов не менее трех. Несмотря на ограниченность и появление более сложных моделей, система Тьюринга и ее многочисленные специализации продолжают служить одной из основных математических моделей морфогенетических процессов и структурообразования.

Не исключено, что к своей модели морфогенеза Тьюринг, создавший абстрактную модель универсального автомата, которая позволила уточнить важные понятия вычислимой функции и алгоритмически разрешимой проблемы, пришел в результате размышлений над проблемами возникновения структур и самовоспроизводящихся автоматов. О том, что такие размышления не были чужды другому создателю современной теории автоматов, свидетельствует Беркс, воссоздавший по записям фон Неймана модель самовоспроизводящегося автомата [фон Нейман, 1971].

Групповые свойства системы Тьюринга, как и следовало ожидать, оказываются аналогичными групповым свойствам уравнения (1), но типы источников, допускающих расширение группы, отличаются большим разнообразием из-за наличия двух морфогенов [Данилов, 1980б]. Помимо сдвигов по пространственным переменным и времени, системы Тьюринга допускают преобразования подобия (сопровожаемое соответствующим преобразованием функций) лишь в том случае, если источники принадлежат к одному из следующих типов.

1. Степенные источники

$$F_1 = u^s v^l, \quad F_2 = u^k v^l, \quad (14)$$

не вырождающиеся в линейные. Преобразования подобия имеют вид:

$$t' = e^{2\alpha} t, \quad x' = e^{\alpha} x, \quad u' = e^{m\alpha} u, \quad v' = e^{n\alpha} v, \quad (15)$$

где m и n — решения системы линейных уравнений;

$$(s-1)m + tn = -2, \quad km + (l-1)n = -2. \quad (16)$$

2. Экспоненциальные источники, не вырождающиеся в константы.

$$F_1 = e^{L_1 u + L_2 v}, \quad F_2 = e^{L_3 u + L_4 v}. \quad (17)$$

Преобразования подобия имеют вид:

$$t' = e^{2\alpha} t, \quad x' = e^{\alpha} x, \quad u' = u + m\alpha, \quad v' = v + n\alpha, \quad (18)$$

где m и n — решения системы линейных уравнений.

$$L_1 m + L_2 n = -2, \quad L_3 m + L_4 n = -2. \quad (19)$$

3. Источники смешанного (экспоненциально-степенного) типа.

Если функция входит в источник как степень, то при преобразовании подобия независимых переменных она преобразуется мультипликативно (умножается на множитель $e^{k\alpha}$ с соответствующим k). Если функция входит в источник как экспонента, то при преобразовании подобия независимых переменных она преобразуется аддитивно (приобретает слагаемое $N\alpha$ с соответствующим N). Поэтому каждая из функций может входить в источники либо в виде степени, либо в виде экспоненты, но не в виде степени и экспоненты одновременно. Следовательно, возможны два варианта экспоненциально-степенных источников: в одном из них u входит в степень, v — в экспоненту, в другом u входит в экспоненту, v — в степень.

$$\text{За.} \quad F_1 = u^{l_1} e^{L_1 v}, \quad F_2 = u^{s_2} e^{L_2 v}. \quad (20)$$

Преобразования подобия

$$t' = e^{2\alpha} t, \quad x' = e^{\alpha} x, \quad u' = e^{k\alpha} u, \quad v' = v + l\alpha, \quad (21)$$

где k и l — решения системы линейных уравнений:

$$k(s_1 - 1) + lL_1 = -2, \quad ks_2 + lL_2 = -2. \quad (22)$$

$$\text{Зб.} \quad F_1 = e^{L_1 u} v^{s_1}, \quad F_2 = e^{L_2 u} v^{s_2}. \quad (23)$$

Преобразования подобия:

$$t' = e^{2\alpha} t, \quad x' = e^{\alpha} x, \quad u' = u + k\alpha, \quad v' = e^{l\alpha} v, \quad (24)$$

где k и l — решения системы линейных уравнений:

$$kL_1 + ls_1 = -2, \quad kL_2 + l(s_2 - 1) = -2. \quad (25)$$

Преобразования подобия порождают автомодельные решения, зависящие от $x/\sqrt{t}$.

В неоднородном случае комбинации поворотов и преобразования подобия позволяют получать спиральные решения.

ПРЕДЕЛЬНЫЕ ЦИКЛЫ В СИСТЕМЕ ТЬЮРИНГА С КВАДРАТИЧНЫМИ ИСТОЧНИКАМИ

Как было показано выше, группы, допускаемые уравнением (1) с системой Тьюринга, довольно бедны преобразованиями. Это обстоятельство, казалось бы, должно значительно обесценивать применение групповых методов к анализу сложных систем, где режим, обладающий сколько-нибудь заметной симметрией, должен считаться скорее исключением, чем правилом.

Однако получение инвариантных и частично инвариантных решений далеко не исчерпывает возможности групповых методов. Как будет показано ниже, даже в том случае, когда система не

допускает никаких преобразований, кроме тождественного, метод Ли позволяет делать важные заключения, например, о числе и характере типов автоволновых режимов. Продемонстрируем это на важном примере — системе Тьюринга (2) с квадратичными источниками.

Долгое время считалось, что в такой системе, точнее в соответствующей ей точечной системе (3), не существует механизма, способного нарушить устойчивость термодинамической ветви и привести к возникновению автоволнового процесса.

Такое мнение подкреплялось отчасти тем, что к числу систем (3) с квадратичными нелинейностями принадлежит известная модель Вольтерры—Лотки [Lotka, 1965; Вольтерра, 1976], обладающая при

$$u_t = k_1 u - k_2 uv, \quad v_t = k_3 uv - k_4 v \quad (26)$$

$u > 0, v > 0$ особой точкой типа центр. Выведенная из состояния равновесия, соответствующего этой точке, система (26) начинает совершать вокруг него колебания. Амплитуда и период этих колебаний, принадлежащих термодинамической ветви, зависят от интенсивности внешнего воздействия. Система (26) консервативна, она обладает первым интегралом, представимым в аналитическом виде [Гаузе, Витт, 1934].

Возникает вопрос: какова минимальная нелинейность, при которой в системе (3) существует предельный цикл (термодинамическая ветвь теряет устойчивость)?

Николис и Пригожин [1979] утверждают, что потеря устойчивости термодинамической ветви может происходить в системе (3) при нелинейности не ниже кубической. Им принадлежит знаменитая тримолекулярная модель, или брюсселятор, с кубической нелинейностью:

$$u_t = kA - (k_2 B + k_4) u + k_3 u^2 v, \quad v_t = k_2 Bu - k_3 u^2 v, \quad (27)$$

в которой предельный цикл существует и, следовательно, возможна потеря устойчивости, приводящая к образованию истинно диссипативной структуры в отличие от колебаний в модели Вольтерры—Лотки, принадлежащих термодинамической ветви.

В выборе (или по крайней мере в обосновании выбора) нелинейности в брюсселяторе важную роль сыграла следующая теорема: в двухстадийной реакции с моно- и бимолекулярными стадиями и двумя промежуточными продуктами не может существовать предельный цикл, внутри которого находился бы неустойчивый узел или неустойчивый фокус.

Авторы брюсселятора нарушили условия теоремы, введя стадию с тримолекулярной реакцией, в которой участвуют оба промежуточных продукта. Существуют и другие способы нарушения условий теоремы, каждое из которых существенно в том смысле, что при нарушении его теорема утрачивает силу.

Предполагая, что одно из веществ, участвующих в тримолекулярной стадии, имеется в избытке (резервуарное вещество, изме-

нение концентрации которого в ходе реакции пренебрежимо мало), Эшер [Escher, 1975, 1979] построил пример системы (3) с квадратичными источниками

$$\begin{aligned} u_t &= (k_1 A - 2k_3) u^2 - k_2 uv + k'_2 B, \\ v_t &= k_3 u^2 - k_2 uv - k_4 v + k'_2 B + k'_4 D, \end{aligned} \quad (28)$$

допускающей при

$$\begin{aligned} k_1 A &= 7, & k_2 &= 1, & k'_2 B &= 1, 5, \\ k_3 &= 2, 5, & k_4 &= 1, & k'_4 D &= 2, 75, \end{aligned} \quad (29)$$

предельный цикл

$$10u^2 - 12uv + 4v^2 + 20u - 16v + 19 = 0. \quad (30)$$

Таким образом, мнение о том, будто в двумерных системах (с двумя морфогенами) с квадратичными нелинейностями предельные циклы не существуют, ложно: автоволновые процессы могут возникать и в таких системах. Этот факт был известен в математике довольно давно и связан с кругом проблем, примыкающих к знаменитой 16-й проблеме Гильберта. Действительно, установив самый факт существования предельных циклов в системе (3) с квадратичными правыми частями, естественно поинтересоваться, какие варианты возникновения предельных циклов здесь могут представиться; т. е. сколько предельных циклов может быть у системы

$$u_t = \sum_{0 \leq i+k \leq 2} a_{ik} u^i v^k, \quad v_t = \sum_{0 \leq i+k \leq 2} b_{ik} u^i v^k \quad (31)$$

и, если их больше одного, то как они расположены?

Этот вопрос сталкивает с 16-й проблемой Гильберта [1969]: изучение числа, характера и взаимного расположения ветвей алгебраических кривых на плоскости (или полостей алгебраических поверхностей в пространстве).

Понятие группы, допускаемой дифференциальным уравнением или системой таких уравнений, в смысле Ли, позволяет свести эти родственные проблемы к одной.

Рассмотрим обыкновенное дифференциальное уравнение первого порядка

$$F(x, y, p) = 0, \quad (32)$$

где $p = dy/dx$.

Главную линейную часть преобразований (5) в этом случае можно записать в виде

$$\begin{aligned} x' &= x + \alpha \xi(x, y) + o(\alpha), \\ y' &= y + \alpha \eta(x, y) + o(\alpha). \end{aligned} \quad (33)$$

Подчеркнем еще раз, что коэффициенты ξ и η зависят только от выбора точки x, y . Под действием преобразования (33) производ-

ная p подвергнется преобразованию

$$p' = p + \alpha \zeta(x, y, p) + o(\alpha) \quad (34)$$

(так называемому продолженному преобразованию), где

$$\zeta(x, y, p) = \frac{\partial \eta}{\partial x} + p \left(\frac{\partial \eta}{\partial y} + \frac{\partial \xi}{\partial x} \right) - p^2 \frac{\partial \xi}{\partial y}. \quad (35)$$

Важно отметить, что коэффициент ζ зависит только от x, y, p . Если в произвольной точке фазовой плоскости задать флаг (направление, или, что то же, p), то образ флага будет зависеть только от прообраза. Следовательно, задавая в фиксированной точке x, y различные p , мы будем получать одну и ту же точку x', y' с различными p' , которые будут зависеть только от выбора значения p в исходной точке. Значит, если через точку $P(x, y)$ провести две кривые с общей касательной, то в образе точки P — точке $Q(x', y')$ — образы кривых также будут иметь общую касательную. В частности, дуга с контактом под действием преобразований (5) перейдет в дугу с контактом, а дуга без контакта — в дугу без контакта.

Если на плоскости xu построить огибающую семейства интегральных кривых, то ее образ относительно преобразований (5) будет огибающей образов интегральных кривых и, следовательно, преобразования (5) переводят предельный цикл в себя, хотя произвольная интегральная кривая под действием преобразований (5) переходит в какую-то, вообще говоря, другую, интегральную кривую.

Нетрудно проверить, что при $\alpha \rightarrow 0$ отношение η/ξ стремится к p . Можно показать, что для системы типа (31) ξ и η — полиномы. Следовательно, предельные циклы можно искать, как связанные компоненты алгебраической кривой

$$F\left(x, y, \frac{\eta}{\xi}\right) = 0. \quad (36)$$

Возвращаясь к нашей системе (3), мы получаем, что ее предельные циклы содержатся среди связанных компонент алгебраической кривой

$$\eta \sum_{0 \leq i+k \leq 2} b_{ik} u^i v^k - \xi \sum_{0 \leq i+k \leq 2} a_{ik} u^i v^k = 0 \quad (37)$$

при дополнительном условии — инвариантности системы относительно преобразований (5) ($U = \sum_{0 \leq k+i \leq 2} b_{ik} u^i v^k$, $V = \sum_{0 \leq k+i \leq 2} a_{ik} u^i v^k$)

$$\begin{aligned} & \xi(VU_u - UV_u) + \eta(VU_v - UV_v) + \\ & + U^2 \frac{\partial \eta}{\partial u} + UV \left(\frac{\partial \eta}{\partial v} - \frac{\partial \xi}{\partial u} \right) - V^2 \frac{\partial \xi}{\partial v} = 0. \end{aligned} \quad (38)$$

По теореме Гарнака, число связанных компонент алгебраической кривой степени n не превышает $1/2(n-1)(n-2) + 1$.

Результаты Тун Цзин-чжу [1962] позволяют детализировать относительное расположение предельных циклов. Каждая замкну-

тая траектория системы (3) с квадратичными правыми частями выпукла. Если в системе существуют два предельных цикла, то они либо расположены один внутри другого и сонаправлены, либо расположены один вне другого и имеют противоположную ориентацию. Если число предельных циклов равно трем, то они либо вложены один в другой и сонаправлены, либо два цикла вложены и сонаправлены, а третий лежит вне и имеет противоположную ориентацию.

Система (3) с квадратичными правыми частями не может обладать тремя предельными циклами, лежащими врозь, один вне другого, или двумя циклами, лежащими один вне другого внутри третьего.

Аналогичные утверждения справедливы и в том случае, если число предельных циклов больше 3.

ТОПОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В БИОЛОГИИ

С. Н. Малыгин

В настоящей статье речь пойдет о применении в биологии теории катастроф. Термин «теория катастроф» предложен французским топологом Томом [Thom, 1975] для обозначения широкой программы математического описания явлений, связанных с резкими скачками и качественным изменением картины исследуемого процесса. Том заложил основы общей теории устойчивости, применимой к математическим моделям различных типов. В сущности, эта общая теория совпадает с классической теорией бифуркаций динамических систем, развитой в исследованиях А. М. Ляпунова, Пуанкаре и А. А. Андропова. Том соединил с теорией бифуркаций идеи Уитни об особенностях гладких отображений, что привело, с одной стороны, к существенному математическому продвижению, а с другой — к систематическому применению развитой теории в других науках, в частности, в биологии. Следует подчеркнуть, что методы Тома, развивая, казалось бы, традиционные разделы математики, вроде дифференциального исчисления и устойчивости обыкновенных дифференциальных уравнений, содержат много новейшей математики (топология, алгебраическая геометрия, общая теория динамических систем и т. п.). Поэтому, хотя многие явления, предсказываемые теорией катастроф, можно обнаружить непосредственно (например, каустики видны невооруженным глазом), объяснение их выходит далеко за рамки, скажем, обычного университетского курса математики.

Некоторые авторы [Чиллингуорт, 1979] считают, что теория катастроф призвана качественно описывать явления. Разумеется, математический метод должен прежде всего отражать качественную сторону. Часто же количественные методы используются именно для того, чтобы дать по существу ответ чисто качественно-

го характера, например, обрушится ли мост или упадет ли на Землю вращающийся вокруг нее спутник. После появления книги «Теория катастроф» [Постон, Стюарт, 1980] мифу о чисто качественном характере теории катастроф пришел конец. Физики, основываясь на «физическом понимании явлений», применяли, разумеется, неосознанно, то, что мы называем элементарной теорией катастроф. Так, например, Л. Д. Ландау априори ввел в теорию фазовых переходов сборку Уитни (о ней речь пойдет ниже) и получил в результате удовлетворительную модель фазовых переходов второго рода. Но только сознательное применение метода теории катастроф позволяет поставить исследование разрывов в системах, описываемых гладкими функциями, на прочную методологическую основу.

Следует сказать еще несколько слов о самом использовании теории катастроф. Том [Thom, 1976] различает два подхода к прикладной (элементарной) теории катастроф. Первый — это так называемый физический путь, основывающийся на нашем относительно надежном знании управляющих законов изучаемой системы. Теория катастроф дает новый взгляд и альтернативный формализм в традиционных разделах математики и позволяет пользоваться готовым математическим аппаратом. Фактически, здесь ее роль та же, что и традиционная роль математики в точных науках.

Второй подход — «метафизический путь». В противоположность предыдущему он носит умозрительно-спекулятивный характер. Он обычно ограничивается социально-биологическими науками [см. Zeeman, 1974a, 1975, 1977; Cooke, Zeeman, 1976; Чернавский, 1979]. В своей чистой форме он постулирует применимость некоторой элементарной катастрофы (обычно берется простейшая — сборка Уитни) и анализирует ситуацию в этих терминах. Конечно, такое постулирование не является беспочвенным, хотя его основательность довольно значительно меняется от случая к случаю.

Широкое развитие второго подхода, особенно в работах Зимана [Zeeman, 1977], вызвало не всегда справедливую критику [Sussmann, Zahler, 1978]. Главный недостаток состоит в том, что теория катастроф применяется к некоторой функции, само существование которой довольно сомнительно. Однако, на наш взгляд, если выводы теории катастроф можно проверить на практике, то возражение Зусмана — Цалера в этом случае следует отвести (см. также «антикритику» Гукенхаймера [Guckenheimer, 1978]).

Общая программа Тома создания теории катастроф заключается в построении структурно устойчивых эволюционирующих во времени динамических систем, переходящих одна в другую [Thom, 1969, 1975a, 1975b, 1977]. Эти переходы названы Томом катастрофами, а их последовательность во времени — морфологией процесса. Этот универсальный язык пригоден, по мнению Тома, для описания эмбриогенеза, лингвистики, процесса мышления и т. д. Однако развитие этой программы встретило ряд принципиальных трудностей математического характера, связанных с открытием странных аттракторов, т. е. аттракторов существенно

хаотической природы. Тем не менее для широкого класса динамических систем — градиентноподобных динамических систем — программа Тома осуществима и соответствующая теория, названная элементарной теорией катастроф, полностью построена (при небольшой размерности пространства управляющих параметров). К ее описанию мы и перейдем.

На некотором многообразии (обычно это n -мерное евклидово пространство $\mathbb{R}^n$) рассматривается динамическая система, т. е. система обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка, разрешенная относительно производных

$$\dot{x} = f(x, c).$$

Здесь $x = (x_1, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n$, $c = (c_1, \dots, c_r) \in \mathbb{R}^r$ и f — гладкая (т. е. бесконечно дифференцируемая) функция. Введем также обозначение $f_c(x) = f(x, c)$. Предполагается, что точки равновесия системы совпадают с критическими точками функции f_c , т. е. точками x_0 , в которых

$$\frac{\partial f_c}{\partial x_i}(x_0) = 0, \quad i = 1, \dots, n.$$

При изменении параметра c меняется как сама система $\dot{x} = f_c(x)$, так и ее интегральные кривые, образующие фазовый портрет системы в фазовом пространстве $\mathbb{R}^n$. Если при изменении c от c_1 до c_2 фазовый портрет нашей системы качественно не меняется (т. е. найдется диффеоморфизм $\mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$, преобразующий один портрет в другой), то точки c_1 и c_2 целесообразно объединить в одну область. Тем самым область изменения параметров в пространстве $\mathbb{R}^n$ окажется разбитой на области, называемые фазами. В простейшем случае их несколько и они разделяются гиперповерхностями. Мы описали то, что называется бифуркационной диаграммой.

Как уже говорилось выше, мы ограничимся рассмотрением градиентных динамических систем, т. е. систем вида

$$\dot{x} = -\text{grad } V(x, c).$$

Здесь градиент берется по x . Знак минус указывает на то, что движение в фазовом пространстве происходит к минимуму. Мы будем предполагать, что это движение быстрое по сравнению с изменением параметра. В силу этого предположения процесс достижения системой равновесия при изменении c протекает мгновенно. Поэтому можно считать, что при меняющемся параметре c система всегда находится в состоянии равновесия, соответствующем точке минимума функции V_c . Обсуждение иерархии предположений в теории катастроф имеется в статье Зимана [Zeeman, 1974b].

Рассмотрим теперь бифуркационную диаграмму нашей динамической системы. Над каждой ее фазой число критических точек функций $V_c(x)$ постоянно. При смене фаз, т. е. переходе из одной фазы в соседнюю, критические точки исчезают или появляются,

причем, как правило, парами. Это значит, что множество параметров, при которых сливается более двух критических точек, имеет меньшую размерность, чем множество параметров, при которых сливаются ровно две критические точки. Множество K тех параметров, при которых происходит смена фаз, называется множеством катастроф. В принципе его нетрудно описать: оно состоит из таких точек $c \in \mathbb{R}^r$, что в некоторой точке x $\partial V_c / \partial x_i = 0$ при всех $i = 1, \dots, n$ и $\det (\partial^2 V_c / \partial x_i \partial x_j) = 0$. Конечно, на практике вычисление множества K может быть достаточно сложным.

Множество катастроф K играет большое значение в том случае, когда система остается в состоянии равновесия, соответствующем данному локальному минимуму функции V до тех пор, пока этот минимум не исчезнет, и тогда система скачком перейдет в другое состояние равновесия, соответствующее другому локальному минимуму (рис. 1). В некоторых случаях система подчиняется так называемому правилу Максвелла, когда она всегда находится в положении равновесия, отвечающем наименьшему из локальных минимумов. Тогда полезно введение ударной волны — множества S , состоящего из тех параметров c , для которых функция V_c имеет два (или более) одинаковых минимума. Какому именно правилу подчиняется система — вопрос ее природы, который должен решаться экспериментально и только после того может постулироваться в модели изучаемого явления.

Итак, изучение динамических систем указанного типа сведено к классификации семейств гладких функций $V: \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^r \rightarrow \mathbb{R}$. Семейства мы будем классифицировать с точностью до следующей эквивалентности. Назовем r -параметрические семейства V и W эквивалентными ($V \sim W$), если существуют 1) диффеоморфизм $\alpha: \mathbb{R}^r \rightarrow \mathbb{R}^r$, 2) гладкое отображение $f: \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$, такое, что при каждом $c \in \mathbb{R}^r$ отображение f_c является диффеоморфизмом, 3) гладкое отображение $\beta: \mathbb{R}^r \rightarrow \mathbb{R}$, такие, что

$$W(x, c) = V(f_c(x), \alpha(c)) + \beta(c).$$

Семейство V называется структурно устойчивым, если для любого малого возмущения W имеет место $V \sim V + W$. Теорема Тома [Thom, 1975; Бреккер, Ландер, 1977; Golubitsky, 1978; Постон, Стюарт, 1980] утверждает, что при $r \leq 4$ в типичном случае семейство V структурно устойчиво и эквивалентно одному из следующего списка:

Складка	$x^3 + cx$
Сборка Уитни	$\pm (x^4 + c_1 x^2 + c_2 x)$
Ласточкин хвост	$x^5 + c_1 x^3 + c_2 x^2 + c_3 x$
Эллиптическая омбилика	$x_1^2 x_2 - x_2^3 + c_1 x_1^3 + c_2 x_1 + c_3 x_2$
Гиперболическая омбилика	$x_1^2 x_2 + x_2^3 + c_1 x_1^2 + c_2 x_1 + c_3 x_2$
Бабочка	$\pm (x^6 + c_1 x^4 + c_2 x^3 + c_3 x^2 + c_4 x)$
Параболическая омбилика	$\pm (x_1^2 x_2 + x_2^4 + c_1 x_1^3 + c_2 x_2^2 + c_3 x_1 + c_4 x_2).$

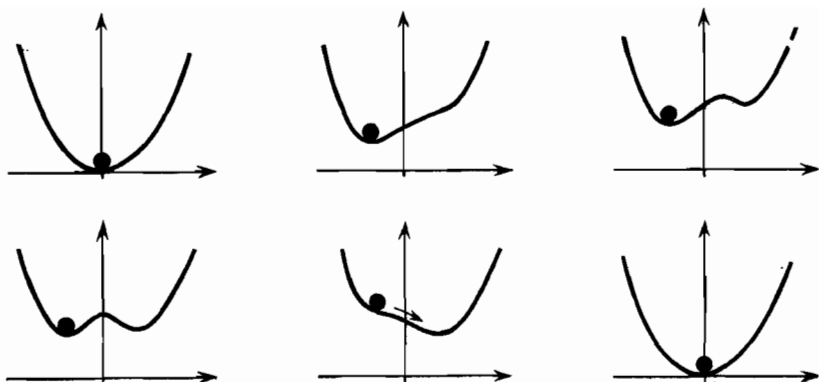


Рис. 1



Рис. 2

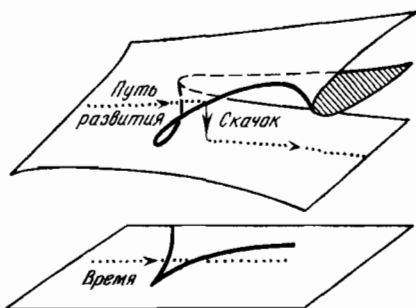


Рис. 3

К этим основным функциям следует добавить в необходимом количестве члены вида $\pm x_i^2$. Заметим, что такое добавление не изменяет множества катастроф K . Классификация семейств гладких функций проведена и дальше [Арнольд, 1968].

Рассмотрим в качестве примера простейшую нетривиальную элементарную катастрофу — сборку Уитни $V(x, c_1, c_2) = x^4 + c_1 x^2 + c_2 x$. Множество критических точек определяется уравнением $V'_x(x, c_1, c_2) = 0$, т. е. $4x^3 + 2c_1 x^2 + c_2 = 0$. Слияние двух критических точек происходит при $V''_{xx}(x, c_1, c_2) = 0$, т. е. при $12x^2 + 2c_1 = 0$. Проекция этого множества на плоскость параметров даст множество катастроф K . Его уравнение — полукубическая парабола $8c_1^3 + 27c_2^2 = 0$.

Именно эта катастрофа и применяется в большинстве приложений к биологии [Zeeman, 1977; Deakin, 1980; Постон, Стюарт, 1980]. Не вдаваясь в подробности теории Зимана первичных и вторичных

волн в биологии [Zeeman, 1974a], отметим лежащую в ее основе математическую модель (рис. 3). Как видно, — это в точности катастрофа сборки. Основываясь на этой теории, Зиман вместе с Куком предложили теорию гастрюляции у земноводных и птиц [Cooke, Zeeman, 1976].

Семейства гладких функций естественно появляются при переходе от генотипа к фенотипу и от фенотипа к приспособленности [Waddington, 1974]. Все попытки применения теории катастроф к эмбриологии, в частности, к описанию дифференцировки клеток во время эмбриогенеза, основываются на следующей идее [Thom, 1969; Woodcock, 1974; Zeeman, 1975]. Клетка рассматривается какместилище разных химических веществ, между которыми происходят реакции, описываемые дифференциальными уравнениями. Между соседними клетками допускается обмен молекулами. Такая модель слишком сложна для описания тех реальных биохимических реакций, которые происходят в клетке. С другой стороны, клеточное строение биологической ткани представляется с точки зрения данного подхода весьма искусственным, что заставляет усомниться в пользе этого подхода. Все же следует ожидать, что этот подход, упрощенный до той степени, чтобы к нему можно было применить развитый аппарат элементарной теории катастроф, позволит прояснить природу генных переключений в морфогенезе и обогатить тем самым модель генетического переключения.

ТОПОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭМБРИОГЕНЕЗА

В. М. Маресин

Основная роль в морфогенетических процессах принадлежит движениям клеточных пластов. Их формирование, локальная топологическая и геометрическая структуры довольно подробно описаны (см. статью В. М. Маресина в этом сборнике). Целью настоящей работы является исследование глобальной топологической структуры эмбриональных образований.

В процессе индивидуального развития организма из бластулы в конечном счете формируются эмбриональные структуры, негеоморфные сфере, а именно: внешняя оболочка организма, внутренние органы и ткани, в том числе сплошные ткани без полостей и слабо связанные клетки, не организованные в пласты. Следовательно, в процессе развития с неизбежностью должны происходить перестройки, меняющие топологию эмбриональных структур.

Преобразование поверхности рода 0 (сферической бластулы) в поверхность с большими значениями рода происходит, как правило, последовательно в ходе эмбриогенеза. Первое такое преоб-

разование осуществляется путем контакта передней кишки с кожной эктодермой, формированием стомодеума и последующего прорыва между ними. При этом первоначальная сфера ($p = 0$) преобразуется в тор ($p = 1$). Для высших позвоночных, у которых полость первичной кишки изначально не сообщается с внешней средой, для преобразования сферы в тор необходимо формирование принципиально таким же способом анального или клоакального отверстия. Далее, в результате перфорации участка контакта между жаберными мешками глоточной области и презумптивным эпидермисом формируются жаберные щели и соответственно увеличивается род поверхности эмбриона (см. гл. 4). И, наконец, устанавливается связь между полостью кишки и полостями уха и носа.

Описанные топологические перестройки клеточных пластов, изменяющие род внешней поверхности организма, присутствуют в развитии всех позвоночных животных, поэтому в дальнейшем мы будем называть их фундаментальными перестройками. В развитии происходят и другие перестройки, приводящие к разделению изначально связанного пласта клеток на несколько частей, что может вызвать погружение исходно внешней части зародыша внутрь. Такие разделенные пласты могут испытывать дополнительные перестройки, не меняющие топологии внешней оболочки организма. Так, при энтероцельном способе закладки мезодермы происходят контакт между двумя участками энтодермы и разрыв пластов в этом месте, приводящий к отшнуровке от первичной кишки двух замкнутых сфер мезодермальных мешков. При формировании глаза от эктодермы отшнуровывается сфера хрусталика. При нейруляции схождение нервных валиков приводит к контакту двух участков эктодермы, которые в этом месте разрываются и склеиваются, в результате чего от первоначальной сферы бластулы отшнуровывается впоследствии замыкающаяся сфера нервной трубки.

И, наконец, встречаются такие преобразования, которые не меняют ни рода поверхности пласта, ни его связности, хотя склейки и разрывы при этом происходят (отделение трахеи от глоточного отдела кишки, разрывы и склейки при фасциальном морфогенезе и т. д.). Видимо, уникальную перестройку пласта в развитии представляет собой разрыв инвагинирующего материала при гастрulaciónи у хвостатых амфибий, приводящий к отделению пласта презумптивной энтодермы от мезодермы. Разрыв этот, вероятно, происходит в области роста губ бластопора, где участки инвагинирующего материала приходят в наиболее тесный контакт друг с другом. Разорванные края энтодермы затем сходятся на дорсальной стороне, образуя крышу дефинитивной кишки. У бесхвостых амфибий, крыша бластоцеля которых многослойна, такого разрыва не происходит и полость гастроцеля представляет собой непрерывное продолжение поверхностного слоя клеток бластулы.

При формировании нервной трубки в месте контакта нервных валиков возникает структура, называемая нервным гребнем, которая впоследствии распадается на отдельные мезенхимоподобные мигрирующие клетки. Нервный гребень является наиболее хорошо изученной «склеечной» структурой, и миграция составляющих его клеток прослежена довольно тщательно. Подобной же структурой является, видимо, склеротом при энтероцельной закладке мезодермы у низших позвоночных, как место разрыва участков энтодермы и склейки разорванных краев мезодермы. Подобные явления возникновения и миграции свободных подвижных клеток сопровождают и другие эмбриональные перестройки. Ясно, что эти клетки могут быть только клетками контактировавших пластов, т. е. в результате контакта двух участков пластов их целостность в этом месте нарушается и участок контакта распадается на отдельные клетки, приобретающие подвижность. При этом возникают свободные края клеточных пластов, которые срастаются между собой, замыкая клеточный пласт.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ И ПОСТУЛАТЫ

Пласт — совокупность плотно упакованных клеток с полостью. Для таких образований, состоящих из плотно упакованных клеток, сформулирован принцип смежности, который запрещает свободные перемещения клеток внутри пласта (см. статью В. М. Маресина в этом сборнике). При обсуждении механизмов морфогенетических движений довольно широко распространено мнение, что в основе движений, составляющих, например, гастрюляцию у амфибий, лежит перераспределение клеток в пласте бластулы, как по его поверхности, так и между поверхностными и глубинными клетками. Это мнение, однако, не подтверждается экспериментально. Напротив, при исследовании гастрюляции у *Xenopus laevis* показано, что: а) смещения поверхностных и глубинных клеток на всех стадиях гастрюляции не происходит; б) перегруппировка клеток поверхностного слоя бластулы происходит в исключительных случаях только в зоне сильного сжатия при вхождении в зону вворачивания; в) перегруппировка глубинных клеток происходит при всех типах гастрюляционных движений.

В соответствии с принципом смежности при морфогенетических движениях пласт ведет себя как единое целое, и эта целостность может нарушаться только при некоторых специальных условиях, каковыми и являются перестройки.

Перестройка — явление локального нарушения принципа смежности: склейка — придание клеткам новых соседей, разрыв — лишение клеток соседей.

В месте перестройки последовательность событий такова: а) контакт участков пластов; б) частичная или полная дезинтеграция пластов в области контакта (разрыв); в) выселение свободных

подвижных клеток из зоны контакта; г) срастание возникших свободных краев пластов (склейка). При этом свободный край не срастается с участком пласта, с которым он до разрыва составлял единое целое, а ищет новый свободный край.

В реальных морфогенезах встречаются структуры, которые невозможно отнести ни к пластам, ни к свободным клеткам. Одни из них представляют собой переходное состояние между пластами и свободными клетками. Таково состояние мезодермы при инвагинации у амфибий: возникнув в зоне контакта между презумптивной эктодермой, это образование представляет собой совокупность клеток, слабо связанных между собой отростками. К такому же переходному состоянию следует отнести и начальные стадии нервного гребня, когда он еще не распался на отдельные клетки, а также состояние внутренних клеток в бластоцисте у амниот, дающих начало зародышевым листкам. Такие образования мы в дальнейшем будем называть *рыхлыми* тканями. Ясно, что состояние рыхлой ткани неустойчиво и она преобразуется либо в пласт (формирование шизоцельным способом полости в мезодерме амфибий, эпителизация зародышевых листков у амниот), либо распадается на отдельные подвижные клетки (нервный гребень). Другие структуры — это плотные трехмерные ткани без полости, которые мы в дальнейшем будем называть *сплошными* тканями.

Топологическая классификация перестроек сводится к двум типам: φ_0 и φ_1 (рис. 29, А, Б). Эмбриональные перестройки осуществляются, конечно, не таким, как на рис. 29, путем вклеивания и выбрасывания ручек. На рис. 29, В приведена классификация всевозможных эмбриональных перестроек, происходящих за счет склеек и разрывов клеточных пластов. Для них удобно различать следующие два типа перестроек.

Перестройки типа I меняют род поверхности p , но не нарушают связности пласта (1 и 2 на рис. 29, В). Перестройки типа II не меняют рода p , но приводят к изменению связности пластов (3 и 4 на рис. 29, В). Различие между этими двумя типами эмбриональных перестроек, как очевидно из рис. 29, В, состоит в том, что в первом случае участок контакта представляет собой две различные области пласта, а во втором — одну область пласта. Анализ эмбриональных перестроек показывает, что в реальном развитии встречаются не все типы, приведенные на рис. 29, В. Существенно то, какие стороны поверхности эмбриональных пластов — внутренние (i) или внешние (e) — приходят в контакт друг с другом. А именно, перестройки типа I никогда не возникают при контакте внешних сторон поверхности, т. е. отсутствуют перестройки I (φ_1) и 2 (φ_0); перестройки типа II никогда не возникают при контакте внутренних сторон, т. е. отсутствуют перестройки 3 (φ_1) и 4 (φ_0). При этом предполагается, что изначальное различие между i и e бластулы при последующих перестройках сохраняется. Кроме того, мигрирующие свободные клетки, возникшие при перестройках, никогда не входят в по-

лости, выстланные внешней стороной поверхности пласта (полость кишки, нервной трубки и т. д.).

Используя приведенные определения, сформулируем некоторые постулаты.

1. Морфогенез пластов в интервалах между перестройками происходит непрерывно (без нарушения принципа смежности).

2. Необходимым условием нарушения целостности пласта (разрыва) является контакт двух участков пластов.

3. При перестройке неизбежно возникают свободные клетки.

4. При перестройке временно возникают свободные края пластов, которые затем попарно срастаясь (склеиваясь), образуют пласты с полостями.

5. Контакт пластов, приводящий к перестройкам, происходит только по одноименным сторонам поверхности: $i - i$ для перестроек типа I; $e - e$ для перестроек типа II.

ФОРМИРОВАНИЕ СТРУКТУР ИЗ ПОДВИЖНЫХ КЛЕТОК

До сих пор мы описывали главным образом формирование эмбриональных структур путем топологических перестроек клеточных пластов. Но формирование таких систем, как сердечно-сосудистая, которая в дефинитивном состоянии тоже представляет собой замкнутый клеточный пласт, путем топологических перестроек сферического пласта было бы крайне нерационально: это потребовало бы тысяч разрывов и склеек начального пласта. В реальном развитии формирование этой системы действительно происходит из подвижных мезенхимоподобных клеток. Эти клетки являются источником формирования и сплошных тканей (хрящ, мышечная ткань и т. д.). Но, как ясно из предыдущего, самым значительным, если не единственным, источником таких клеток являются перестройки. Судьба этих клеток после миграции из зоны перестройки различна: одни вновь формируют пласты (эндотелий, мезотелий), другие — сплошные ткани и органы (хрящ, мышцы), третьи — рыхлые ткани (форменные элементы крови, рыхлые соединительные ткани).

Миграция, концентрация и морфогенная функция этих свободных клеток в последнее время интенсивно изучаются, однако многие вопросы еще остаются невыясненными.

* * *

На основе изложенных топологических принципов морфогенез клеточных пластов в процессе индивидуального развития представляется следующим образом. Путем деления зиготы и последующего дробления формируется сферический клеточный пласт бластулы, который в интервалах между перестройками развивается непрерывно. Путем топологических перестроек этот пласт образует все более сложную топологическую поверхность и разделяется на ряд изолированных пластов. Хотя общая тенденция увеличения рода поверхности и числа изолированных пластов

очевидна, в индивидуальном развитии присутствуют перестройки, уменьшающие p и число изолированных пластов. Примерами таких эмбриональных перестроек могут служить последующие зарастания жаберных щелей у некоторых групп животных (уменьшение p) и слияние парных целомических мешков в единую целомическую полость (уменьшение связности). В силу принципа смежности собственно геометрическая форма пластов меняется в зависимости от распределения направлений плоскостей делений их клеток (см. гл. 4). При перестройках возникают свободные клетки, формирующие либо новые клеточные пласты, либо сплошные ткани, либо рыхлые ткани.

Таким образом, основными элементами морфогенеза являются пласты и свободные клетки, а основным преобразованием — перестройки.

В реальном развитии, видимо, существует непрерывная градация состояний между пластом и свободными клетками, но для удобства мы вводим только одно фиксированное состояние — рыхлая ткань.

Предложенная схема применима главным образом к развитию позвоночных животных, так как у беспозвоночных, видимо, превалирует способ формирования эмбриональных структур из подвижных свободных клеток. Создается впечатление, что у этой группы животных ткани изначально менее плотны и для выселения из них свободных клеток не требуется специальных условий (контакт, склейка). Например, формирование первичной мезенхимы у иглокожих происходит без предварительного контакта пластов.

Необходимым условием перестройки является контакт участков пластов. Но этого условия, очевидно, не достаточно, так как имеются примеры, когда контакт между пластами есть, но разрыва при этом не происходит. Хорошо известным примером такого рода является контакт глазного зачатка с презумптивным эпидермисом, при котором разрыва между этими участками не происходит.

БЕЗРАЗМЕРНЫЕ КРИТЕРИИ КАК МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ РАЗВИТИЯ ЖИВОТНЫХ

Т. А. Детлаф, А. А. Детлаф

Различные явления и процессы, с которыми имеют дело естественные науки и техника, характеризуются значительной сложностью. Даже если известны уравнения, описывающие эти явления, то, как правило, не удается найти их точные аналитические решения для рассматриваемых задач. Поэтому обычно приходится

обращаться к экспериментальным методам исследования, с помощью которых удастся непосредственно получить конкретные числовые значения искомых величин. Однако эти результаты имеют ограниченную ценность, так как они справедливы только для тех условий, которые были реализованы при проведении экспериментов. Для получения соответствующих результатов в других условиях нужно проводить новые опыты. Преодолеть эти трудности удалось только после создания теории подобия, которая указала способ нахождения универсальных соотношений путем проведения ограниченного числа экспериментов. Для этого нужно представлять результаты экспериментов в форме зависимостей между так называемыми критериями подобия [см.: Гухман, 1963].

Критерии подобия представляют собой безразмерные степенные комплексы¹ вида: $A^a B^b \dots N^n$, где $A, B, \dots, N$ — физические величины, существенные для рассматриваемого процесса. Например, сила сопротивления F , действующая на тело со стороны обтекающего его потока газа, зависит от скорости газа v , его плотности ρ и вязкости η , от скорости звука $v_{зв}$ в газе, а также от формы и размеров тела. Между тем безразмерный коэффициент сопротивления ξ для всех геометрически подобных тел, находящихся в потоках различных газов, зависит только от двух безразмерных критериев подобия — от чисел Рейнольдса Re и Маха M : $\xi = f(Re, M)$, где $Re = v\rho l/\eta$, $M = v/v_{зв}$ и $\xi = F/\rho v^2 l^2$, l — характерный размер тела.

Следовательно, имея экспериментально установленную зависимость ξ от Re и M в определенных интервалах изменения их значений и зная лежащие в этих интервалах значения Re и M для рассматриваемого конкретного случая, можно вычислить ξ и силу сопротивления F , не проводя каких-либо новых опытов.

Теория подобия является научной основой метода моделирования, т. е. экспериментального исследования различных явлений и процессов на моделях, геометрически подобных объектам. Согласно теории подобия результаты, полученные на модели, справедливы для самого объекта при условии совпадения значений определяющих критериев подобия для модели и объекта. Например, значения коэффициента сопротивления ξ двух геометрически подобных тел одинаковы, если значения чисел Рейнольдса и Маха для этих тел попарно равны. Теория подобия очень широко используется в гидро- и аэромеханике, в теории упругости, тепло- и массообмена, в электротехнике, химической технологии и т. д.

Вид критериев подобия, соответствующих рассматриваемому явлению, обычно находят с помощью уравнений законов, опи-

¹ Размерностью какой-либо физической величины называется выражение характеризующее связь единицы этой физической величины с основными единицами данной системы единиц. Это выражение представляет собой одночлен в виде произведения символов основных единиц в соответствующих степенях (целых или дробных, положительных или отрицательных). Если все основные единицы входят в выражение ее размерности в нулевых степенях, физическая величина называется безразмерной.

сывающих это явление и условий однозначности. Для этого вышеуказанные уравнения приводят к безразмерному виду. Вторым путем основан на сравнении размерностей искомой величины (например, силы, действующей на тело в потоке газа) и всех других величин, от которых она должна зависеть. В биологии первый путь отыскания критериев подобия пока неприменим, а для второго необходимо предварительно ввести конкретные количественные характеристики изучаемых биологических процессов.

Получение количественных характеристик биологических явлений, необходимых для выяснения общих закономерностей индивидуального развития, которыми занимается современная биология развития, наталкивается на большие трудности. Они связаны с огромной сложностью и наследственной обусловленностью различных процессов, происходящих на разных стадиях индивидуального развития у разных видов животных и в разных условиях среды. Однако в биологии, как и в других науках, мы сталкиваемся с тем, что влияние отдельных факторов, как внутренних, так и внешних, проявляется в каждом данном явлении не порознь, а совместно. Поэтому, следуя основному положению теории подобия, их надо рассматривать также не порознь, а в совокупности. Необходимой предпосылкой образования таких совокупностей должно быть изучение природы процесса и выяснение закономерного сочетания наиболее существенных для него факторов. Замена большого числа переменных обобщенными переменными, как нам кажется, является перспективным методом исследования биологических явлений. К несомненным его достоинствам относятся: уменьшение числа переменных, подлежащих изучению, более четкое выяснение внутренних связей процессов, получение для некоторого множества случаев обобщенных характеристик, позволяющих выяснить общие закономерности для этого множества и представить их в конечном счете в количественной форме. К сожалению, пока в этом направлении сделаны лишь первые шаги. В настоящем обзоре мы рассмотрим несколько примеров работ, в которых введены безразмерные относительные параметры, используемые для выяснения количественных закономерностей развития и роста.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ИССЛЕДОВАНИЯХ РОСТА И ИЗМЕНЧИВОСТИ ЖИВОТНЫХ¹

При изучении роста животных относительные показатели используются в первую очередь для того, чтобы оценить интенсивность процесса увеличения линейных размеров и массы особей, а также для того, чтобы привести описания, характеризующие процесс, к одному масштабу и сделать их сопоставимыми у разных животных. Приращение длины (массы) за стандартный интервал времени делят на длину (массу) особи в начале или конце интерва-

¹ Раздел написан М. В. Миной, за что авторы приносят ему искреннюю благодарность.

ла [Minot, 1908] или на полусумму значений длины (массы) в начале и в конце интервала. Так, например, относительный линейный прирост за год определяют как

$$\Delta l_t = \frac{l_{t+1} - l_t}{l_t} \quad \text{или} \quad \Delta \bar{l}_t = \frac{l_{t+1} - l_t}{0,5(l_{t+1} + l_t)},$$

где l_t — длина особи в начале роста; l_{t+1} — длина особи в конце года роста; t — время в годах.

И. И. Шмальгаузен [Schmalhausen, 1927, 1928] по материалам, полученным им при изучении роста цыпленка и других животных, сформулировал закон роста, согласно которому произведение удельной скорости роста на время, протекшее с момента начала роста, является величиной постоянной как для зародыша, так и для отдельных его органов. Или, иначе, падение скорости роста является одним из выражений возрастных изменений и связано с прогрессивной дифференцировкой организма. За единицу времени Шмальгаузен принял условно астрономическое время, за которое линейная величина зародыша $l = \sqrt[3]{V}$ (V — объем зародыша) возрастает на 1 мм. Выбор такой единицы времени Шмальгаузен объяснил тем, что данные о сроках и возрастах для разных объектов получить практически невозможно. Для того чтобы применить установленный им закон роста к решению вопросов эволюционной морфологии, т. е. для того чтобы можно было сравнивать рост органов у разных животных, Шмальгаузен ввел относительные константы, которые выражают факторы роста в условных единицах, сопоставимых у разных животных: коэффициент роста $q = k_1/k$ (отношение констант роста органа и всего тела) и относительный фактор массы $r = m_1/m$ (отношение массы органа к массе тела). Как q , так и r — безразмерные критерии. Применение безразмерных критериев Шмальгаузен считал очень перспективным для изучения закономерностей роста.

Наилучшей оценкой интенсивности роста признается удельная скорость роста — показатель, введенный в употребление Шмальгаузенom [1928] и Броди [Brody, 1945]: на интервале от t_0 до t_n средняя удельная скорость линейного роста

$$c = \frac{\ln l_n - \ln l_0}{t_n - t_0}.$$

Стремясь привести описания роста к одному масштабу, значения показателей, характеризующих рост конкретного животного (или группы животных) в конкретном временном интервале, относят к характерному для данного описания значению некоего параметра, который, как предполагается, имеет один и тот же биологический смысл. Таким параметром, в частности, может быть предельная длина или масса особи, определяемая либо по результатам наблюдений, либо посредством экстраполяции.

Возраст особей также выражают в относительных единицах [Brody, 1945]. Например, анализируя кривые постэмбрионально-

го роста птиц разных видов, Кауфман [Kaufman, 1930] откладывал по оси абсцисс возраст особей в процентах от длительности периода роста, а по оси ординат — вес в процентах от веса взрослой особи. Штерба [Sterba, 1974] описывал эмбриональный рост млекопитающих кривыми, откладывая по оси абсцисс возраст особей в процентах от длительности эмбрионального периода, а по оси ординат — длину особей в процентах от длины особей при рождении.

Вообще попытки использовать в исследованиях роста оценки физиологического возраста, т. е. некоторого относительного показателя, позволяющего сравнивать рост животных, имеющих разные продолжительности жизни и периода роста, предпринимались много раз. Так, Вандерпутте-Рома [Vanderputte-Roma, 1967] предлагал вычислять значения удельной скорости роста, приняв за единицу времени интервал, равный $1/20$ части периода, в течение которого животное достигает 85% окончательного веса. Тейлор [Taylor, 1965] вводил понятие «метаболический возраст», показывая, что время, необходимое животному для достижения некоторого веса, выраженного в долях предельного веса, в среднем пропорционально предельному весу в степени 0,27. Возрастную шкалу, где отложен возраст (от оплодотворения), деленный на предельный вес в степени 0,27, он называл «шкалой метаболического возраста». В данном случае, однако, возникает некоторая сложность с размерностью метаболического возраста.

Использование таких показателей, как относительный прирост и удельная скорость роста, давно уже стало общепринятым приемом анализа роста. Выражение возраста в каких-либо относительных единицах используется не так широко, но в ряде случаев дает возможность наглядно представить некоторые особенности роста и развития изучаемых животных.

Ихтиологи иногда используют в качестве показателей, характеризующих процесс роста и полового созревания рыб, отношение длины особей при наступлении половой зрелости (L_m) к предельной длине (L_∞) и отношение наблюдаемой максимальной длины ($L_{\max}$) особей данной популяции к предельной длине. Предельная длина определяется в этих случаях путем экстраполяции кривой роста, полученной на основе фактических данных. Примером может служить работа Хенддорфа [Hohendorf, 1970], который анализировал отношения L_m/L_∞ и $L_{\max}/L_\infty$ у рыб сем. Clupeidae, привлекая данные и по другим свойствам. В результате этого анализа он пришел к интересным эволюционно-экологическим выводам.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ИЗУЧЕНИИ РАЗВИТИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ РЕГУЛЯЦИЙ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Интересный пример успешного использования относительных показателей дают исследования, посвященные развитию физиологических регуляций [Адольф, 1971]. Рассмотрим два примера.

Первый касается регуляции частоты сокращений сердца. На ранних стадиях развития она регулируется только эндогенно пейсмекером сердца, позднее включаются на разных стадиях симпатические, парасимпатические и другие влияния, причем эффективность разных факторов на разных стадиях различна. Для сравнения роли разных факторов были введены относительные показатели. Определялись стадии, на которых впервые возникает реакция на каждый фактор, и стадии, на которых реакция на те же факторы достигает максимальных значений. Показателем служили возрасты, на которых каждая функция достигает половины максимального значения.

Другой пример. При изучении баланса обмена веществ (в частности, водного обмена) большинство построенных диаграмм выявило линейное соотношение между приростом регулирующей функции или объекта регуляции (ΔJ) и процессом обмена со средой ($\delta J/\Delta t$), в результате которого этот прирост уменьшается [Адольф, 1971]. В общем виде $\delta J/\Delta t = p\Delta J$. Коэффициент пропорциональности p — это та доля ($\delta J/\Delta J$) дефицита или избытка нагрузки (ΔJ), которая поглощается организмом или выводится из него в единицу времени ($\Delta t = 1$). Параметр p Адольф называет показателем скорости. Он служит мерой развития регуляции поглощения или выделения воды, или мерой зрелости. По графикам, на которых значения p приведены для разных возрастов, можно определить, когда регуляция начинается, достигает максимального и любого промежуточного значения. Сравняются возрасты, соответствующие значению $p = p_{\text{макс}}/2$.

Анализ временного хода развития физиологических регуляций с использованием относительных параметров для их количественной оценки был проведен Адольфом для большого числа (около 70) разных объектов регуляции и позволил ему открыть ряд общих закономерностей становления функций и их регуляции.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ПАРАМЕТРА ВРЕМЕНИ В ИЗУЧЕНИИ ЗАКОНОМЕРНОСТЕЙ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Биологическое время — проблема, которая широко обсуждается как в философском и математическом, так и в биологическом аспекте. Наиболее широко поставил вопрос о биологическом времени В. И. Вернадский [1975]. Он писал, что «для жизни время, с геохимической точки зрения, выражается в трех разных процессах: во-первых, время индивидуального бытия, во-вторых, время смены поколений без изменения нормы жизни и, в-третьих, время эволюционное — смены форм одновременно со сменой поколений» (с. 3). Н. П. Кренке [1940] различал у растений во времени индивидуального бытия время жизни объекта в целом (т. е. возраст растения) и время жизни его частей (возраст органов, например листьев) [см. также: Урманцев, 1971].

В последние годы время, как проблема индивидуального развития, привлекает все большее внимание. Широко изучаются биологические ритмы (биологические часы), которые играют в жизни взрослого организма важную роль в явлениях гомеостаза. Не меньшую роль время играет и в поддержании гомеостеза [Уоддингтон, 1970], т. е. упорядоченности и сбалансированности изменений организма на последовательных стадиях развития. Однако вопросы о природе процессов, определяющих время возникновения отдельных (в том числе и ритмически возобновляющихся) изменений, а также о механизмах, обеспечивающих согласованность этих изменений во времени в период эмбриогенеза, пока лишь поставлены [см.: например: Snow, Tam, 1980, Детлаф, 1981]. То же можно сказать и о временных закономерностях активности генов — хроногенетике [Gedda, Brenici, 1976].

В данной статье мы рассмотрим вопрос только о времени развития особи и ее частей, или о продолжительности разных периодов развития.

Исследование временных закономерностей развития было крайне ограничено до недавнего времени тем обстоятельством, что продолжительность любого периода развития, выраженная в единицах астрономического времени, является величиной переменной и зависит от внешних условий (в первую очередь, температурных), а также от специфичных для каждого вида скорости развития и граничных условий, благоприятных для развития.

Перед биологами неоднократно возникала задача найти единицу биологического времени, которая была бы сопоставима у одного вида животных при разных условиях, а также у разных видов животных. Отдельными исследователями было предложено несколько частных решений этой задачи. При этом во всех случаях время было определено не в единицах астрономического времени, а в долях (или числе) того или иного периода развития, продолжительность которого была принята за единицу времени. Тем самым использовался метод относительной, или безразмерной, характеристики продолжительности (времени) развития. К указанным исследователям в первую очередь принадлежит французский физиолог Леконт Дю Нуи — автор книги «Биологическое время» [Leconte du Nouy, 1936]. Занимаясь проблемой регенерации и заживления ран, Леконт Дю Нуи принял для анализа опытных данных за единицу времени величину A , эквивалентную времени заживления раны, обусловленного таким общим для разных условий свойством, каким является размножение клеток. Фрай [Fry, 1936], изучая длительность разных фаз преобразования ядер в яйцах морского ежа в период оплодотворения и первых делений дробления, выразил их в долях периода от осеменения до первого деления.

Д. А. Сабинин [1963] при изучении общих закономерностей развития побега растений принял за биологическую единицу времени пластохрон — интервал времени, занимаемый одним элементарным этапом развития побега, включающим образова-

ние узла, листа и междоузлия. Сабинин писал, что, как бы ни изменялась скорость развития побега в разных условиях, в пластохронах она останется постоянной.

Кейт [Cate, ten, 1956], сравнивая интенсивности дыхания различных видов амфибий при разных температурах, принял за биологически эквивалентную единицу времени $1/100$ часть общей продолжительности периода развития от откладки оплодотворенного яйца (или от осеменения) до конца нейруляции, т. е. использовал относительную единицу времени (relative hours, или сокращенно R-hours).

Г. П. Еремеев [1957, 1959], изучая время наступления стадий зародышевого развития у разных видов домашних птиц, выразил его для каждого вида в долях периода от откладки яйца до вылупления.

Использование относительной характеристики продолжительности тех или иных периодов развития в упомянутых работах позволило их авторам ввести параметр времени и с его помощью решить частные задачи, для которых они были применены.

В более общем виде вопрос об использовании безразмерных показателей для количественной характеристики временных закономерностей индивидуального развития был поставлен нами [Детлаф Т., Детлаф А., 1960; Dettlaff T., Dettlaff A., 1961]. Предложение использовать продолжительность некоторого периода развития в качестве меры времени возникло на основании изучения времени наступления последовательных стадий зародышевого развития осетра и севрюги по переходу на них передовых зародышей при разных температурах (метод учета см.: Детлаф, 1981), а также пересчета данных, представленных Муром [Moore, 1939] для некоторых видов амфибий. Было установлено, что при изменениях температуры (в пределах оптимальных для каждого вида температур) продолжительности разных периодов развития у каждого вида изменяются пропорционально. Иными словами, в области оптимальных температур отношение продолжительностей каких-либо двух периодов развития при одной и той же температуре практически не зависит от температуры. Из этого следует, что продолжительность разных периодов зародышевого развития (τ_n) целесообразно выражать числом (или долями) периода, принятого за меру времени развития (например, τ_n/τ_0). Представленное в таком виде время освобождено от его зависимости от температуры и от специфичной для каждого вида скорости развития, так как они одинаково влияют как на числитель, так и на знаменатель указанной выше дроби. В качестве меры времени может служить продолжительность любого периода зародышевого развития. Однако это справедливо только для тех случаев, когда изучаются временные параметры развития зародышей какого-то одного вида животных и только при условиях, в границах которых сохраняется пропорциональность изменения продолжительности разных периодов (для более термочувствительных стадий границы таких температур соответственно уже).

Для сравнения временных параметров развития разных видов животных продолжительность любого периода развития уже не может служить сопоставимой мерой времени вследствие широко распространенных гетерохроний в наступлении одноименных стадий развития. Так, например, период от осеменения до начала 1-го деления дробления, который Фрай [Fry, 1936] принял за меру длительности фаз митоза делений созревания и дробления у морской звезды, нельзя использовать с этой целью у разных животных, так как оплодотворение происходит у них на разных стадиях делений созревания: на метафазе I — у большинства насекомых, на метафазе II — почти у всех изученных в этом отношении позвоночных, на стадии сформированного пронуклеуса — у морского ежа, на стадии еще не разрушенного зародышевого пузырька — у морских звезд [см.: Гинзбург, 1968; Васецкий, 1977]. Точно так же несопоставим и период дробления (период от появления борозды 1-го деления дробления или от начала осеменения до гастрюляции), поскольку гастрюляция у разных животных начинается на разных стадиях дробления [Детлаф, 1948, 1956; Чулицкая, 1965; Valouch et al., 1971; Игнатьева, 1974б].

Не может служить общей мерой времени и продолжительность всего зародышевого развития (от осеменения до освобождения зародышей из оболочек), так как у разных видов вылупление происходит на разных стадиях развития. Так, например, зародыши жаб и чесночницы освобождаются из оболочек вскоре после конца нейруляции, а зародыши аксолотля — на стадии хорошо развитых наружных жабер. Лишь в редких случаях, у близко родственных видов, зародыши выходят из оболочек на одной и той же стадии развития, как это происходит у осетра и севрюги [Детлаф, Гинзбург, 1954], а судя по данным Г. П. Еремеева [1957, 1959], по-видимому, и у разных видов домашних птиц.

В качестве единицы продолжительности развития, сопоставимой у большого числа видов животных, была предложена [Детлаф Т., Детлаф А., 1960, Dettlaff T., Dettlaff A., 1961] продолжительность одного митотического цикла в период первых синхронных делений дробления (τ_0), равная интервалу между одноименными фазами митоза двух последовательных делений дробления. У всех животных, проходящих в своем развитии период синхронных делений дробления, ядра делятся в этот период с максимальной скоростью. Таким образом, τ_0 представляет собой наиболее короткий клеточный цикл, характеризующийся рядом общих для разных животных особенностей: отсутствием фазы g_1 , большим пулом предшественников ДНК, ферментов синтеза ДНК и белков митотического аппарата, кариомерным строением интерфазного ядра и отсутствием ядрышка или его гранулярного компонента [см.: Детлаф, 1977; Ротт, 1980], а также сходством относительной продолжительности одноименных фаз митотического цикла у разных животных с регуляционным типом яиц при оптимальных температурах [Детлаф, 1962; Скоблина, 1965; Игнатьева, Костомарова, 1966; Игнатьева, 1969,

1979; Руднева, 1972]. Общность этих особенностей клеточного цикла первых делений дробления у всех животных, проходящих в своем развитии период синхронных делений дробления, позволяет считать, что τ_0 может служить для них сопоставимой мерой продолжительности развития, а отношение τ_n/τ_0 является сопоставимым у разных видов относительным и безразмерным показателем времени в индивидуальном развитии. В этих расчетах τ_n и τ_0 играют роль обобщенных переменных, величины которых зависят от целого ряда простых переменных (температуры, специфических для каждого вида скорости развития и границ оптимальных условий развития).

Величина τ_0 , равная интервалу времени между появлением одноименных фаз митоза, была определена опытным путем при разных температурах на основании измерения соответствующего τ_0 интервала времени между первым появлением на поверхности яйца борозд I и II делений дробления у трех видов амфибий [Чулицкая, 1965; Скоблина, 1965; Valouch et al., 1971; Детлаф, Руднева, 1975] и у трех видов осетровых рыб [Dettlaff T., Dettlaff A., 1961; Игумнова, 1975] и половины интервала между появлением борозд II и IV делений дробления у восьми видов костистых рыб [Игнатьева, Костомарова, 1966; Игнатьева, 1969, 1970, 1974а, 1979]. Для всех этих видов были построены кривые, выражающие зависимости τ_0 от температуры во всей зоне нерестовых температур (см., например, рис. 4, А, Б). Кроме того, были определены значения τ_0 при двух температурах у морского ежа *Strongylocentrotus intermedius* [Бузников, Подмарев, 1975] и у прудовика *Limnea stagnalis* [Мещеряков, 1975а].

Далее было определено время наступления при нескольких температурах отдельных, четко засекаемых стадий зародышевого развития. Полученные значения τ_n затем были выражены в числе τ_0 , взятых при тех же температурах. В зоне оптимальных температур значения τ_n/τ_0 для каждой стадии оставались при разных температурах практически одинаковыми и отличались только при субоптимальных температурах (рис. 5, А, Б). В этих опытах была установлена пропорциональность изменения τ_0 и продолжительности разных периодов зародышевого развития у осетра и севрюги [Dettlaff T., Dettlaff A., 1961], у белуги [Игумнова, 1975], аксолотля [Скоблина, 1963; Valouch et al., 1971; Bordzilovskaya, Dettlaff, 1979], шпорцевой лягушки [Valouch et al., 1971; Детлаф, 1977], травяной лягушки [Чулицкая, 1965; Valouch et al., 1971], семи видов костистых рыб (карпа, вьюна, щуки, пеляди, чира, радужной и ручьевой форели) [Игнатьева, 1969, 1970, 1974б, 1979] и морского ежа [Бузников, Подмарев, 1975]. Такая пропорциональность наблюдается при изучении не только морфогенетических процессов, но и явлений, разыгрывающихся на молекулярном уровне. Так, показано, что время от осеменения до начала синтеза РНК или до начала морфогенетической функции ядер изменяется у зародышей разных видов рыб и амфибий в зависимости от температуры так же, как и τ_0 , т. е. выражается од-

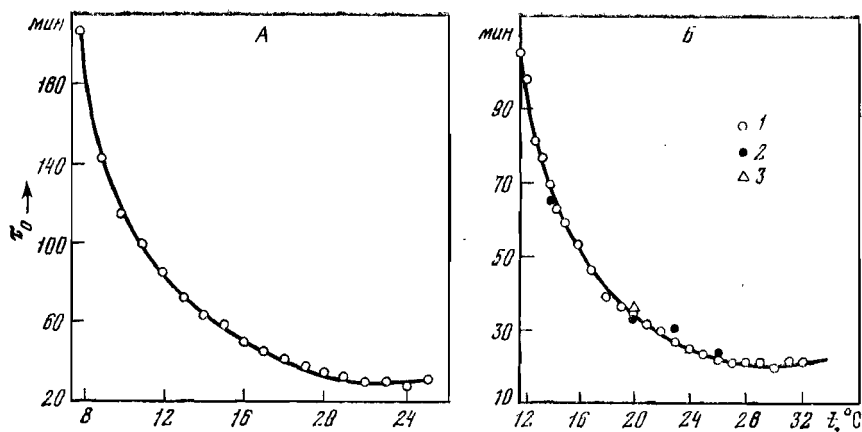


Рис. 4. Зависимость τ_0 от температуры

А — вьюн [Игнатъева, Костомарова, 1966]; Б — шпорцевая лягушка [Детлаф, Руднева, 1975]; 1 — данные авторов; 2 — данные Валуха и соавторов [Valouch et al., 1971]; 3 — данные Гамильтон [Hamilton, 1969]

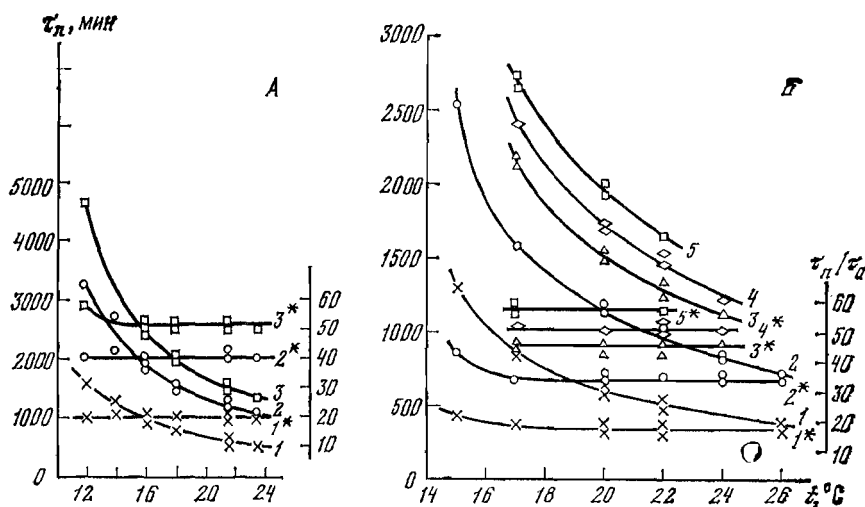


Рис. 5. Абсолютная (в мин.) и относительная (в числе τ_0) продолжительность некоторых периодов развития зародышей при разных температурах

А — вьюн [Игнатъева, 1979]. Цифрами обозначена продолжительность периодов от осеменения до начала гаструляции (1), конца обрастания (2) и стадии 10 пар сомитов (3); Б — шпорцевая лягушка [Детлаф, 1977]. Цифрами обозначена продолжительность периода от появления борозды I деления дробления до стадии начала гаструляции (1), щелевидного бластопора (2), слияния нервных валиков (3), стадии, на которой становятся различимыми главные пузыри (4), и стадии появления двигательной реакции на укол (5). Цифры со звездочками — относительная продолжительность периодов, цифры без звездочек — абсолютная продолжительность

ними и теми же числами τ_0 [Донцова и др., 1970; Игнатьева, Ротт, 1970; Игнатьева, 1972, 1974б, 1979; Стрелков, Игнатьева, 1975].

Далее на осетровых рыбах было установлено, что одинаковая зависимость продолжительности развития от температуры сохраняется для разных периодов развития не только зародышей, но и освободившихся из оболочек предличинок, а также для ооцитов в период их созревания (в теле самки или в физиологическом растворе) под влиянием гормонов гипофиза или прогестерона. Так, О. И. Шмальгаузен [Детлаф и др., 1981] показала, что продолжительность периодов от массового вылупления предличинок белуги до начала активных движений ротожаберного аппарата и от массового вылупления до начала активного питания меняется с изменением температуры (в пределах оптимальных для данных стадий развития белуги) пропорционально продолжительности τ_0 .

На заключительных стадиях созревания ооцитов осетровых рыб и амфибий после разрушения оболочки ядра или зародышевого пузырька последовательно наступают: прометафаза, метафаза, анафаза и телофаза 1-го деления созревания и метафаза 2-го деления созревания, на которой ядро блокируется вплоть до оплодотворения. Сопоставление времени наступления этих изменений в ооцитах (как *in vivo* так и *in vitro* в физиологическом растворе) и продолжительности τ_0 при разных температурах показало, что они изменяются пропорционально. Соответственно при разных температурах одноименные фазы делений созревания наступают в передовых ооцитах через одинаковое или близкое число τ_0 [Васецкий, 1970, 1977; Детлаф и др., 1981].

Таким образом, в числе τ_0 можно описывать продолжительности самых разных процессов, разыгрывающихся в периоды созревания ооцитов, эмбриогенеза и развития предличинок на разных уровнях организации [см. также: Детлаф, 1981]. Убедительными доказательствами правомерности и перспективности использования τ_0 в качестве единицы продолжительности развития могут служить еще два обстоятельства. Первое заключается в том, что, определив относительную продолжительность того или иного процесса или периода в числе τ_0 при одной из оптимальных температур и имея кривую зависимости τ_0 от температуры для данного животного, можно расчетным путем, без дополнительных опытов, прогнозировать время их наступления при других оптимальных температурах. Это имеет большое значение в практике как лабораторных исследований, так и рыбоводства [см.: «Объекты биологии развития», 1975; Игнатьева, 1979; Детлаф и др., 1981].

Второе обстоятельство состоит в том, что при использовании относительного параметра времени τ_n/τ_0 для сравнения развития разных видов животных удается выявить такие временные закономерности, которые не могли бы обнаружиться, если бы τ_0 не было биологически эквивалентной мерой времени у сравниваемых животных. Одной из этих закономерностей является близкое совпадение относительной характеристики времени наступления од-

ноименных стадий развития у видов одного рода даже в случаях, когда они географически удалены друг от друга.

Это показано для трех видов *Rana* (*R. temporaria*, *R. pipiens*, *R. palustris*), двух видов *Acipenser* (осетр, севрюга) [Детлаф, 1977], двух видов *Salmo* (радужная и ручьевая форель) и двух видов *Coregonus* (пелядь и чир) [см.: Игнатьева, 1979], трех видов морского ежа, из которых два вида относятся к роду *Strongilocentrotus* (*S. intermedius* и *S. drobachiensis*) и один к роду *Arbacia* (*A. punctulata*) [Бузников, Подмарев, 1975]. Более того, у восьми видов костистых рыб, относящихся к трем разным отрядам и к четырем семействам (каarp — *Cyprinidae*, вьюн — *Cobitidae*, щука — *Esocidae* и *Salmonidae* — волховский сиг, пелядь, чир, радужная и ручьевая форель), одними и теми же или очень близкими числами τ_0 выражается относительная продолжительность периода синхронных делений дробления.

Однако на более поздних стадиях развития у рыб, относящихся к разным родам и семействам, обнаружены четкие гетерохронии. Так, относительная продолжительность периода бластуляции (от падения митотического индекса до начала морфогенетической функции ядер и от начала морфогенетической функции ядер до начала гастрюляции), а также периодов от начала гастрюляции до конца обрастания желтка и до стадии 10 пар сомитов у карпа, вьюна, щуки, двух видов форели и двух видов сиговых уже существенно различаются. У вьюна и форелей различаются также стадии начала синтеза РНК. С помощью относительной характеристики времени наступления этих стадий дана количественная характеристика гетерохроний [см.: Игнатьева, 1979]. Точно так же установлены и определены количественно различия в относительной продолжительности ранних периодов развития (дробления, гастрюляции и нейруляции) между представителями разных семейств амфибий (*Pipidae*, *Ranidae*, *Ambystomidae* и *Salamandridae* [Детлаф, 1977]).

Таким образом, сопоставимость τ_0 в качестве единицы продолжительности развития у разных животных, которую мы выше обосновали сходством биологических особенностей клеточного цикла в период синхронных делений дробления, подтверждается и результатами сравнительно-эмбриологических исследований.

Период синхронных делений дробления описан в эмбриогенезе животных, имеющих разные типы дробления и относящихся к разным классам: к моллюскам, червям (коловратки), ракообразным, насекомым, асцидиям, рыбам, амфибиям и птицам [см.: Детлаф, 1977; Ротт, 1980]. В то же время имеются животные, в развитии которых период синхронных делений дробления отсутствует. К ним относятся, в частности, из моллюсков — трубочник [см.: Мещеряков, 1975б], а также все лабораторные млекопитающие, у которых клеточный цикл с самого начала имеет полную структуру [Самошкина, 1978]. В этой связи представляет интерес поиск других единиц продолжительности развития, которые были бы сопоставимы у разных животных, включая млекопитающих.

Первая работа в этом направлении выполнена Ю. П. Городиловым [1980]. В качестве единицы продолжительности развития он предложил время, за которое происходит приращение одной пары сомитов в период равномерной метамеризации спинной мезодермы. Это время Городилов обозначил буквенным символом τ_s . Работа выполнена на зародышах лосося *Salmo salar*, для которых построена кривая зависимости τ_s от температуры. Определена относительная продолжительность τ_n/τ_s периодов от осеменения до наступления нескольких стадий развития и установлено ее постоянство для каждой стадии при разных температурах. Этот результат не является неожиданным. Он на новом объекте подтверждает положение о том, что с изменением температуры продолжительность разных периодов развития изменяется пропорционально, так что для данного вида животных продолжительность любого из них может служить мерой продолжительностей других периодов развития. Вопрос заключается в том, может ли τ_s быть единицей продолжительности развития, сопоставимой у разных животных. Насколько общим для разных животных является механизм вычленения сомитов из несегментированного зачатка спинной мезодермы и какова относительная продолжительность τ_s (τ_s/τ_0) у разных видов позвоночных животных?

Некоторые сведения по этим вопросам можно почерпнуть из литературы. Несмотря на кажущееся сходство сомитогенеза у разных животных, этот процесс различается у них по способу изменения положения сомитообразующих клеток, по числу клеток, образующих сомит, и по времени обособления последовательных пар сомитов. Так, у шпорцевой лягушки, в отличие от травяной, при сегментации не образуются розетки сомитообразующих клеток, а клетки, входящие в состав одного сомита, повертываются на 90° относительно хорды и образуют столбик из параллельно расположенных клеток [Pearson, Eladale, 1979]. По данным этих же авторов, у травяной лягушки при температурах 18 и 15° сомиты от 3-й до 26-й пары закладываются с постоянным ритмом — соответственно через каждые 2 и 2,5 ч. При пересчете этих сроков в числе τ_0 (значения τ_0 при этих температурах определены по кривой зависимости τ_0 от температуры, построенной Е. В. Чулицкой [1965]) для обеих температур получаем, что $\tau_s = 2,2\tau_0$. У шпорцевой лягушки, по данным Пирсона и Элсдейла, сомиты от 6-й до 36-й пары закладываются в основном с постоянным ритмом. При 20° он равен приблизительно 1 час. При пересчете этих данных в числе τ_0 (τ_0 определено по кривой зависимости τ_0 от температуры — по данным Т. А. Детлаф, Т. Б. Рудневой [1975]) получается, что при 20° С $\tau_s = 1,8\tau_0$. По данным Кука [Cooke, 1977], при 22° ритм сомитообразования у шпорцевой лягушки равен 40 мин, что в пересчете составляет $1,3\tau_0$. Относительная продолжительность времени вычленения последовательных пар сомитов была специально определена у вьюна [Игнатьева, 1974б; Костомарова, 1975], карпа и форели [Игнатьева, 1974б]. Оказалось, что первые 10 пар сомитов вычленяются у вьюна и карпа с

интервалом, равным $1\tau_0$, а у фореи — с интервалом — $0,8\tau_0$.

Таким образом, относительная продолжительность τ_s/τ_0 у изученных животных существенно различается (от 0,8 до 2,2). Поэтому нет оснований надеяться на то, что τ_s можно использовать в качестве единицы продолжительности развития, сопоставимой у разных животных.

Интересно, что ритмический характер расчленения спинной мезодермы на все новые пары сомитов привлекает в последние годы пристальное внимание многих исследователей, интересующихся проблемой биологического времени, но не с точки зрения поисков меры для его сравнительной оценки, а как пример действия предполагаемого осциллирующего механизма биологических часов [Cooke, 1977; Snow, Tam, 1980].

Использование метода относительной (безразмерной) характеристики продолжительности развития позволяет, как было показано, ввести в эмбриологические исследования параметр биологического времени. Однако значимость получаемых с его помощью результатов зависит от выбора периода, принимаемого за единицу продолжительности развития. В качестве единицы следует выбирать продолжительность такого периода развития, который является биологически равноценным для возможно большего числа видов животных и учитывает возможно большее число факторов, влияющих на рассматриваемый процесс. Такие же требования должны предъявляться к выбору единиц измерения при введении относительных параметров для получения количественных характеристик других биологических процессов.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ТЕОРИИ РОСТА

В. Е. Заика

В 70-е годы в СССР издано несколько сборников и монографических обзоров по индивидуальному росту животных [Познанин, 1973; Винберг, 1975; Зотин, 1975б; Мина, Клевезаль, 1976; Галковская, Сушня, 1978]. В них собраны и отчасти систематизированы новейшие факты, теоретические разработки и гипотезы, касающиеся закономерностей роста. В настоящем кратком обзоре будем исходить из того, что читатель знаком с упомянутыми трудами. Это дает возможность обсуждать общее состояние теории без детального пересказа отдельных разработок.

РОЛЬ МОДЕЛИРОВАНИЯ, АСПЕКТЫ ТЕОРИИ И СУЩНОСТЬ РОСТА

Рассматривая рост как процесс количественный, исследователи неизбежно сталкиваются с необходимостью формализованного его описания. При этом и теоретические построения все чаще облекаются в форму математических моделей. Еще недавно развитие теории роста в определенной мере лимитировалось неадекватностью математических моделей. Причинами были неумение, а иногда нежелание биологов формализовать те или иные обобщения, а также стремление ограничиться простыми, в частности, аналитически решаемыми уравнениями. Понятно, что при этом затруднительно было строго увязать между собой заключения и обобщения относительно отдельных сторон роста, показать количественные отношения и взаимозависимости составляющих рост процессов, провести сквозной каузальный анализ.

К настоящему времени положение существенно изменилось. Математическое моделирование роста получило широкое развитие, главные явления и эмпирические зависимости нашли отражение в разноплановых, нередко альтернативных, модельных построениях. В результате сегодня развитие теории роста лимитируется уровнем экспериментальных исследований. Поэтому экспериментальную работу необходимо стимулировать, акцентируя внимание на ключевых вопросах. В связи с изложенным, несмотря на то что книга посвящена математическому моделированию роста и развития, в данном обзоре не будут приводиться математические модели, чтобы не маскировалась основная линия обсуж-

дения — качественный анализ состояния теории для уточнения задач дальнейшего моделирования.

Важным является вопрос о том, что должно включаться в общую теорию роста в качестве обязательных компонентов. Одни исследователи считают, что теория роста непременно должна быть экологической, в частности, объяснять изменчивость роста под влиянием внешних сил. Другие утверждают, что она должна быть эволюционной, должна отражать филогенетические изменения в скоростях роста и т. д. Нет единства мнений относительно сравнительной ценности метаболических, термодинамических и других подходов к построению теории роста. По-разному трактуется важность включения в теоретические построения генетической обусловленности роста, явлений морфогенеза, дифференцировки, регенерации, старческого разрушения организма, сезонных колебаний массы. Вызывают дискуссии вопросы о правомерности включения в теоретические модели эмпирических зависимостей и о степени допустимого абстрагирования от частных явлений.

Главное в индивидуальном росте животных — онтогенетический процесс достижения дефинитивных размеров и массы. Действительно, как бы широко не определяли рост (с учетом всеобщих связей, исторической обусловленности и т. д.), под ростом понимается в первую очередь и главным образом закономерное количественное увеличение размеров и массы организма, превращающее зиготу в то животное, признаки которого символизируют соответствующий зоологический вид.

Рост является одним из неотъемлемых свойств живого, поскольку для выживания любого вида составляющие его особи должны достигнуть определенной массы, без чего невозможно выполнение ими всех жизненных функций. Любой дискретный элемент живой материи (индивид) имеет конечные размеры, процесс достижения которых именуется ростом. Размеры организмов закреплены генетически. В этом смысле вопрос о том, почему слон крупнее мухи, выходит за рамки теории роста. Теоретические построения по росту целесообразно начинать с аксиомы, по которой организм каждого вида должен увеличиться от определенного исходного до определенного дефинитивного размера. Теория призвана осветить общие количественные законы этого процесса, его механизмы и движущие силы, регуляцию и управление, связь с другими процессами. Она должна быть единым непротиворечивым построением, в котором находили бы объяснение и выводились в качестве следствий основные модели, описывающие частные стороны и типы роста.

О КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ЗАКОНАХ ИНДИВИДУАЛЬНОГО РОСТА

Этой области изучения роста посвящено наибольшее число эмпирических и теоретических исследований. Некоторые вопросы разработаны весьма детально и на приемлемом уровне строгости.

В наиболее общем виде вопрос сводится к следующему: каждый вид характеризуется определенным начальным (L_0 , W_0)

и конечным состоянием (L_m , W_m) особи. Дефинитивные размеры (L_m) и масса (W_m) генетически обусловлены, но допускают некоторый «люфт» в пределах нормы реакции. Требуется описать и объяснить количественные законы, по которым организм из состояния L_0 , W_0 переходит в конечное состояние L_m , W_m .

Зависимость между линейными размерами и массой широко исследована эмпирически, теоретически объяснена, поэтому далее для упрощения будем вести обсуждение преимущественно в терминах массы.

Траектории перехода организма из начального состояния в конечное, т. е. кривые роста, получены для большого числа самых разнообразных животных. Эти материалы убеждают, что рост в разных группах отличается своеобразными чертами. Индивидуальные кривые роста подвержены значительной вариабельности; наблюдаются как закономерные, так и случайные ускорения и замедления роста. Заметно варьируются как общее время роста t_m , так и W_m . Каковы же наиболее общие количественные законы роста, прослеживаемые на фоне вариабельности, отклонений от нормы и многообразия частных решений?

Установлено, что удельная скорость роста, как правило, снижается в ходе роста, реже является приблизительно постоянной на ранних стадиях роста или на всем промежутке t_m . Снижение удельной скорости роста (q) убедительно доказано для большинства животных. Постоянство удельной скорости роста ($q = \text{const}$), означающее экспоненциальный рост, зарегистрировано у некоторых микроорганизмов, в эмбриональном периоде и на ранних этапах постэмбрионального роста некоторых многоклеточных.

Обсуждаемое эмпирическое обобщение в теоретическом плане осмысливается следующим образом. Экспоненциальный рост биомассы характерен для популяций, где особи обладают одинаковым (в среднем) потенциалом размножения. Если бы клетки многоклеточного организма были независимы и проявляли сходную скорость роста и размножения, то средняя для всего организма удельная скорость роста была бы постоянной. Чем менее специализированы клетки и чем меньше организм имеет интегрирующих и управляющих систем, тем больше вероятность сходства клеток по удельной скорости роста и размножения. Поэтому рост, близкий к экспоненциальному, можно ожидать на ранних стадиях онтогенеза и у низших многоклеточных. Ряд фактических материалов свидетельствует в пользу этих заключений.

Развитие и дифференцировка сопровождаются переключением многих клеток на выполнение функций, препятствующих интенсивному увеличению их числа и общей массы. Поэтому увеличение удельной скорости роста всего организма в ходе онтогенеза не может быть правилом; возрастание q наблюдается лишь как возвращение к нормальному состоянию после общего угнетения роста либо в отдельных частях организма.

Регенерация, компенсационный и злокачественный рост, скорость роста клеток в тканевых культурах — все эти явления до-

казывают, что исходные потенции клеток в организме намеренно подавляются в интересах целого. Поэтому уменьшение q в онтогенезе объясняется не столько снижением внутренних возможностей клеток, сколько закономерным внешним (по отношению к клетке, системе клеток) торможением роста. Индивидуальный рост — не самоцель, но средство достижения дефинитивных размеров.

У большинства животных характер торможения весового роста таков, что соответствующие кривые роста оказываются сигмоидными. Эти кривые более или менее удовлетворительно описываются эмпирическими уравнениями Берталанфи, Гомпертца, полумэмпирическим балансовым уравнением роста. Точка перегиба кривой часто наблюдается в возрасте половой зрелости.

Установлено, что максимальные удельные скорости роста ($q_{\text{макс}}$) сходны у животных различных групп, близких по размерам в период регистрации у них $q_{\text{макс}}$. Действительно, если выявить у животных возраст и вес, при которых их удельная скорость роста максимальна, и отобрать для сравнения виды, у которых $q_{\text{макс}}$ зарегистрирована при одинаковом весе, то обнаружится, что их $q_{\text{макс}}$ близки. Это означает, что все животные имеют сходные ростовые потенции (на уровне биосинтеза), т. е. в ходе эволюции биохимические механизмы, определяющие потенциал роста, по-видимому, заметно не изменились в царстве животных. Разнообразие животного мира в отношении максимальных удельных скоростей роста объясняется прежде всего разной степенью торможения, подавления исходных потенций. Большое значение при этом имеют различия в W_0 и W_m видов, поскольку $q_{\text{макс}}$ определено связана с весом [Заика, 1970; Заика, Макарова, 1971].

Доказано, что максимальные удельные скорости роста разных видов тем меньше, чем больше вес животных в соответствующий период. Эта зависимость описывается степенной функцией. Данный характер связи между $q_{\text{макс}}$ и соответствующим W обнаружен эмпирически. Общепринятого теоретического объяснения пока нет, наши предположения будут изложены при обсуждении причин и механизмов торможения роста.

С позиций материального баланса и законов сохранения прост организма представляет собой разность между тем, что входит в него извне, и тем, что тратится в процессе жизнедеятельности. Это простое соображение оказалось весьма важным для ряда теоретических и модельных построений по росту. Известно, что в некоторые периоды организм может развиваться и даже увеличиваться в размерах за счет внутренних запасов (желтка и т. п.), но в энергетическом эквиваленте баланс организма при этом отрицателен. Истинный рост обеспечивается только за счет поступления энергии и вещества извне. Знание приходных и расходных статей бюджета организма позволяет вычислить его скорость роста. На этом основаны балансовые (метаболические) модели роста. В них широко используются эмпирически установленные аллометрические зависимости между весом и различными входными и выходными потоками.

Итак, общая задача индивидуального роста может быть интерпретирована как переход из состояния W_0 в состояние W_m . Рассмотрим вопрос о выборе организмом траектории движения от W_0 до W_m .

Уже говорилось о том, что если организм сохранит начальную удельную скорость роста, то рост будет экспоненциальным. Поскольку в начале роста наблюдается $q_{\max}$, то подобный рост был бы и наиболее быстрым из возможных, т. е. W_m достигался бы при минимальном t_m . Этому мешает торможение роста, которое проявляется в онтогенезе большинства животных. Предложено различать возрастное и размерное торможение [Заика, Макарова, 1971].

Если провести межвидовое сравнение q у родственных организмов, различающихся по весу, но находящихся на одной стадии развития, то обнаружится снижение удельной скорости роста у более крупных животных. Это явление названо размерным торможением; зависимость между q и W у организмов одинаковой стадии развития выражается степенным уравнением. Размерное торможение, по-видимому, объясняется какими-то законами биологического подобия, аллометрии.

Возрастное торможение объясняется дифференцировкой клеток, органов и систем, которые дифференцируются, кроме прочего, по удельным скоростям роста. Есть основания считать, что при этом в большинстве компонентов организма удельная скорость роста, как правило, не возрастает, так что расхождение по этому признаку состоит преимущественно в разной степени подавления исходных ростовых потенций. По мере развития особи отдельные системы и органы все более выключаются из активного роста, так что средняя q для целого организма постепенно снижается. Для целей моделирования заманчиво принять, что в организме существует единый интегральный механизм возрастного торможения, который управляет скоростями роста отдельных компонентов и координирует соответствующие процессы. К обоснованию такого механизма можно подойти следующим путем.

Если организму предстоит прекратить рост по достижении W_m , то возможно, что наиболее экономично это будет достигаться не внезапной остановкой экспоненциального роста, но плавным уменьшением удельной скорости роста. И если плавное торможение роста действительно является экономичным, то формально рост будет описываться функциями типа Бергаланфи, Гомпертца и балансowymi уравнениями.

Для детализации модели торможения необходимо выяснить взаимодействие роста и развития. Уже упоминалось, что при уменьшении температуры и интенсивности питания скорость роста снижается. Но почему при снижении скорости роста в первом случае дефинитивные размеры растут, а во втором — уменьшаются?

Можно предположить, что рост тормозится развитием, т. е. приближение развития к завершению является сигналом к замедлению роста. Если при этом снижение температуры замедляет развитие, то сигнал на прекращение роста поступает позднее и организм успевает вырасти до размеров, превышающих обычные. При такой интерпретации взаимосвязи роста и развития действие недоедания можно объяснить тем, что развитие завершается быстрее, чтобы обеспечить скорейшее продолжение рода, размножение. Естественно, что при этом и рост прекращается раньше. Задача состоит в экспериментальной проверке высказанных предположений, после которой модель будет создана без труда.

Экспериментальное выяснение этих вопросов тем более необходимо, что балансовая модель роста полностью имитирует зависимость скорости роста от температуры и уровня питания вообще без привлечения развития [Заика, 1973, 1975]. Получается при этом, что скорость роста и дефинитивные размеры совершенно не зависят от хода развития, но определяются законами поступления пищи и трат на обмен у организмов разного веса в связи с температурой и лимитированием питания.

В этом случае модель подсказывает тип экспериментов, которые подтвердили бы, что дело обстоит именно так, как следует из балансовой модели. По этой модели получается, что рост прекращается при том весе, когда скорость трат на обмен по абсолютной величине догоняет скорость поступления в организм пищи. Здесь причиной торможения роста формально выступает изменение в соотношении скоростей на входе и выходе системы, основанное на аллометрических закономерностях. Желательно уточнить и углубить наши знания о сущности и работе механизмов торможения роста, не останавливаясь на констатации аллометрии.

При попытках детализировать балансовые модели также сталкиваемся с необходимостью выяснения отношений управления и координации между процессами, составляющими вещественно-энергетический баланс организма, что будет рассмотрено ниже.

О ВЗАИМОСВЯЗИ КОМПОНЕНТОВ БАЛАНСА

Алгебраическая сумма скоростей всех процессов обмена организма со средой веществом и энергией дает представление как о количественном соотношении компонентов баланса, так и о результирующем накоплении или о потере массы. Многочисленные исследования скоростей процессов у организмов разного возраста и веса позволили заключить, что зависимость любого процесса от веса выражается, как правило, степенным уравнением и подчинена законам аллометрии. Если теперь в балансовом равенстве все слагаемые выразить в виде функций достигнутой массы, получим балансовые уравнения роста и индивидуальной продукции, анализ которых дал много полезного.

Дальнейшее развитие балансовых моделей тормозится тем, что мы не имеем эмпирически и теоретически обоснованных представ-

лений о каузальной связи многих компонентов баланса. В сущности, из балансовых равенств следует лишь утверждение, что на основе законов сохранения сумма входных потоков должна равняться сумме выходных и что количественное соотношение компонентов баланса по эмпирическим определениям является таким-то. Зависимость от веса тела выясняется для каждого компонента отдельно. В итоге мало что известно о функциональных связях между компонентами.

Во же время эти вопросы важны для развития теории роста, в частности математических моделей. Если выразить скорость роста в виде разности между скоростью усвоения пищи и скоростью суммарных трат (всех видов), то возникает вопрос: какие из трех процессов являются независимыми, а какие — подчиненными? Следует ли скорость роста рассматривать как пассивную результирующую питания и обмена или оба последних процесса устанавливаются на уровне, необходимом для обеспечения роста?

Следует подчеркнуть, что именно балансовый подход к изучению роста заставляет ставить подобные вопросы. Многочисленные эколого-физиологические исследования посвящены изолированному изучению роста, питания, обмена, размножения; они обычно вырывают отдельный процесс из их совокупности. В свете таких исследований каждый процесс выглядит в значительной мере независимым, подчиняющимся собственным количественным законам. Получается, что организм растет, чтобы расти, дышит, чтобы дышать, и питается, чтобы питаться. Кроме того, организм еще отдельно развивается и размножается. Каким образом все эти жизненно важные процессы складываются в цельное сбалансированное существование живого организма — известно мало.

Конечно, это несколько утрированное изложение имеющихся представлений, но именно так выглядят балансовые модели, поскольку сегодня их невозможно дополнить надежно установленными субмоделями, отражающими функциональную связь обсуждаемых компонентов баланса.

Можно возразить, что перечисленные вопросы выходят за рамки теории роста. Но нам представляется, что дальнейшее углубление и развитие представлений о росте должно быть связано не с изолированным рассмотрением этого процесса, а с изучением его в контексте цельного индивидуального существования дискретных единиц жизни. Чтобы лучше понять рост, желательно анализировать его как подсистему в единой системе функционирования организма.

Итак, существует ли иерархия основных свойств живого? Каковы механизмы сопряжения дыхания, питания и роста (шире — продукции)? Для того чтобы подойти к ответам на такие вопросы, следует сначала тщательно продумать новые методы экспериментальных работ. По-видимому, при исследовании физиологических процессов у организмов разного веса сейчас недостаточно выяснять аллометрические коэффициенты. Необходимо установить, каковы общие законы количественного измене-

ния компонентов баланса при изменении одного из них и какие существуют функциональные связи между компонентами.

С помощью балансового подхода было четко показано, что скорость роста (прирост) является частью индивидуальной продукции; другими компонентами последней являются половые продукты и прочие формы прижизненно отчуждаемого органического вещества. Все компоненты продукции — результат биосинтеза. Поэтому попутно заметим, что редукционистский подход к анализу роста (поиски его законов не на организменном, а на более глубоких уровнях организации) не решит всех проблем. Действительно, как бы глубоко не были изучены законы и механизмы биосинтеза, только на организменном уровне можно исследовать управление «статьями расхода» продукции. На плодовитых живородящих животных особенно наглядно видно, что большая доля общей продукции за время жизни идет на производство потомства. Суммарный вес новорожденных котят, произведенных за несколько лет, — весьма заметная величина по отношению к среднему весу кошки. Однако это не значит, что в модели роста следует включать накопление массы в периоды беременности животных. Необходимо выяснить количественные законы, механизмы и управление производством разных типов продукции. Торможение роста часто совпадает с наступлением половой зрелости. Это означает, что часть энергии переключается с роста на размножение. Как это происходит — важно отразить в теории роста. У одноклеточных организмов большая доля продукции прижизненно выделяется в виде растворенного органического вещества; изменения в скорости этого процесса прямо затрагивают рост, и соответствующие законы также должны учитываться при анализе роста.

Сегодня мы имеем материалы по некоторым видам животных, позволяющие для всего периода онтогенеза построить усредненные кривые скорости роста, питания, дыхания, размножения, сопоставить их в непротиворечивых математических моделях. Слабость этих моделей в том, что они объединяют независимо полученные кривые лишь с позиций законов сохранения. В моделях пока не отражены действительные механизмы управления и координации процессов, так что они не могут быть использованы для иллюстрации или предсказания характера перестройки баланса, а следовательно, и для прогнозирования роста, при различных отклонениях от средней картины.

МАГИЯ КРИВЫХ РОСТА

К числу недостатков новейших теоретических разработок по росту можно отнести несоразмерно большое внимание, уделяемое форме кривых роста. Объясняется это тем, что эксперименты по росту планируются по старинке, так что исследователь в итоге располагает обычно лишь сведениями о скоростях роста в разные периоды онтогенеза и об интегральной кривой роста. Естественно, что и теоретические изыскания нередко ограничиваются детальным ана-

лизом особенностей наклона кривой, точек перегиба, сезонных ритмов — в общем, довольно ограниченного круга вопросов, которые можно обсудить на основе такого фактического материала.

Обычно не проводятся сплошные наблюдения, так что рост анализируется по результатам обследования выборок. Некоторые исследователи считают это большим методическим изъяном. Однако, если в серии сплошных наблюдений зарегистрировать истинные индивидуальные кривые роста группы животных, то это покажет лишь индивидуальную изменчивость роста и ничего более. В сущности, уже распределение выборки взрослых животных по дефинитивным размерам дает представление о нормальном разбросе роста, но этого недостаточно для широких теоретических обобщений.

Еще раз подчеркнем, что развитие теории роста (в том числе математической) не следует связывать только с описанием точного хода кривой роста. Такое описание не будет содержать убедительного объяснения и не будет иметь прогностического значения. В этом смысле основной методический порок экспериментов по росту обычно заключается в том, что они не спланированы специально для проверки конкретных гипотез относительно движущих сил роста, механизмов управления этим процессом и факторов, его обуславливающих. Пока не будут получены точные и разноплановые данные такого рода в специальных опытах, теоретики не перестанут продуцировать полуфантастические построения с привлечением различных неизмеряемых или неизмеренных параметров.

Магия кривых роста проявляется и в том, что рост считают необходимым исследовать непременно от рождения и до смерти животного от старости. Полнота изучения роста должна оцениваться точностью измерений и числом измеряемых в ходе опыта переменных. При этом измерять необходимо не только то, что легко измерить, но и переменные, привлекаемые для объяснения законов роста и его моделирования. Целый ряд вопросов можно решить в относительно кратковременных опытах, сравнивая не кривые, а скорости роста.

Сказанное не следует воспринимать как недоверие к теоретическому исследованию кривых роста. Именно результаты таких исследований и высказанные альтернативные гипотезы позволяют сформулировать задачи очередных экспериментов и спланировать последние наиболее эффективно. Речь идет о том, что развитие науки о росте нельзя сводить к получению и анализу кривых роста.

В заключение повторим, что настоящий беглый обзор построен на основе предположения, что читатель хорошо знает последние сводки и сборники, посвященные росту. Поэтому предметом обозрения были избраны вопросы, лимитирующие развитие теории. В изучении роста моделирование обогнало эксперимент. Нет недостатка в гипотезах, в том числе конструктивных. Они касаются аллометрии и ее частных законов, злокачественного роста как сня-

тия торможения роста, компенсационного роста как проявления целостности организма в управлении его целевыми программами. Ряд гипотез связан с сущностью торможения роста, иерархией управления процессами, с ролью интегрированности организма, с единством ростовых потенциалов всех животных. Экологические, балансовые, эволюционные, термодинамические подходы к описанию и анализу роста привели к теоретическим построениям, толчок к дальнейшему развитию которых могут дать только новые и глубокие экспериментальные работы.

УРАВНЕНИЯ РОСТА И ОНТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ АЛЛОМЕТРИЯ

Г. Б. Кофман

При обработке экспериментальных данных по относительному росту и сопоставлению размеров часто используется зависимость

$$y = \beta x^\alpha, \quad (1)$$

описывающая взаимосвязь между характеристиками одного организма x и y в процессе его онтогенеза либо в совокупности особей фиксированного возраста (статическая аллометрия). Существует многочисленная литература, посвященная проблемам изменения пропорций животных и растений, оценке продуктивности растительного покрова, изучению взаимосвязей между весом тела и количеством потребляемого корма, величиной ощущений и интенсивностью раздражения, в которой продемонстрирована возможность описания зависимостью (1) столь различных биологических явлений. Искключительная простота непосредственной проверки применимости этого уравнения — существование прямой в плоскости $(\ln x, \ln y)$, возможность вычисления труднозамеряемых характеристик, их скоростей роста и коэффициентов вариации — обусловили его большую популярность в биологии.

Несомненно, что рост организмов в различных направлениях происходит согласованным образом, существует соответствие между их функциональными и морфологическими характеристиками. В связи с этим возник вопрос — является ли аллометрическое уравнение универсальным законом, отражающим фундаментальные биологические факты, либо это просто пример удачного подбора аппроксимирующей функции? Одна из ранних попыток теоретического анализа онтогенетической аллометрии принадлежит Гексли [Huxley, 1932; Reeve, Huxley, 1945], постулировавшему, что скорость роста $\dot{x} = dx/dt$ некоторого размера x пропорциональна достигнутой величине и фактору G , общему для всех организмов, т. е. для любых двух органов (частей)

$$\dot{x} = AxG; \quad \dot{y} = ByG, \quad (2)$$

где A и B — характерные постоянные. Несмотря на шаткость исходных принципов, в этой работе был получен важный формальный результат, что критерием существования зависимости (1) для двух функций $x(t)$ и $y(t)$ является пропорциональность их относительных скоростей роста

$$\frac{\dot{y}}{y} = \alpha \frac{\dot{x}}{x}. \quad (3)$$

Связь между равенствами (1) и (3) устанавливается безотносительно к каким-либо утверждениям относительно функций $x(t)$ и $y(t)$, и содержательная интерпретация должна состоять в формулировке ограничений на свойства этих функций, приводящих к любому из равенств. Наиболее изящный подход к обоснованию формулы простой аллометрии продемонстрирован Деромом [Derome, 1977]. Им показано, что из существования функционального соотношения $C(x_1, x_2) = 0$, инвариантного относительно непрерывной однопараметрической группы линейных однородных преобразований G

$$x_1' = \lambda^{\alpha_1} x_1, \quad x_2' = \lambda^{\alpha_2} x_2, \quad (4)$$

следует степенная зависимость между переменными x_1 и x_2 , здесь $x_1 \equiv y$.

Более простыми и традиционными средствами обоснование, биологический смысл формулы простой аллометрии и несостоятельность контраргументов, подчеркивающих ее эмпирический статус, рассмотрены в наших работах [Кофман, 1981а, б]. Из инвариантности функциональной зависимости $y = f(x)$ относительно преобразования подобия следует соотношение

$$x \frac{df(x)}{dx} = \alpha f(x), \quad (5)$$

интегрирование которого приводит к зависимости (1). Равенства (3) и (5) эквивалентны, так как, дифференцируя $y = f[x(t)]$ как сложную функцию времени и подставляя в (5) значение $dy/dx = \dot{y}/\dot{x}$, получим (3). В свою очередь соотношение (5) представляет модифицированный вариант записи теоремы Эйлера об однородных функциях

$$\sum_{i=1}^n x_i \frac{\partial f}{\partial x_i} = \alpha f(x_1, \dots, x_n),$$

где α — степень однородности. Поскольку эта теорема может служить необходимым и достаточным условием однородности функции [Курант, 1970], в нашем случае зависимости (1), то из этого сразу следуют критериальные свойства равенства (3), естественно не зависящие от соображений, на основании которых оно получено. Вопрос о взаимосвязи конкретных уравнений роста и простой аллометрии является одним из наиболее традиционных разделов

анализа аллометрических зависимостей. Несмотря на отсутствие детально разработанной теории роста, существует довольно много эмпирических выражений, часть из которых получена как следствие соответствующих феноменологических теорий, и плодотворность их использования при описании роста растений и животных продемонстрирована рядом авторов. Ясно, что, исключая время из системы равенств $x = x(t)$ и $y = y(t)$, легко выяснить условия существования степенной зависимости в каждом отдельном случае, и в настоящее время все наиболее употребительные и общепризнанные уравнения роста проанализированы с этой точки зрения, что, в частности, может служить одним из критериев их адекватности в случаях, когда экспериментально наблюдаются аллометрические зависимости. Для экспоненциальных уравнений, по-видимому, впервые анализ был проведен Гексли [Huxley, 1932; для параболических — И. И. Шмальгаузен [1935] и в дальнейшем более подробно М. И. Терсковой [1975]. Функции Гомпертца особенно тщательно исследованы Лэйрдом с соавторами [Laird et al., 1968; Barton, Laird, 1969], автокаталитическое уравнение — Лумером [Lumer, 1939], уравнение Берталанфи, решение которого известно в теории роста растений как функция Митчерлиха, Ричардса, Чепмена—Ричардса, Дракина—Вуевского — В. Н. Дракиным и Д. И. Вуевским [1940]. Значительная работа в этом направлении проделана Ричардсом [Richards, 1959], предложившим формальное уравнение, в частных случаях приводящее к данным функциям. Попытка общего анализа была предпринята в работе Ричардса и Кавэнэ [цит. по Reeve, Huxley, 1945], считавших, что S -образные кривые роста несовместимы с формулой простой аллометрии. Полагая, что $y(t)$ есть S -образная кривая, $dx/dt = f(x)$ и выполняется зависимость (1), для dy/dt они получили следующее выражение

$$\frac{dy}{dt} = \beta x^{\alpha-1} \frac{dx}{dt}, \quad (6)$$

или

$$\frac{dy}{dt} = \beta \alpha \left(\frac{y}{\beta} \right)^{\frac{\alpha-1}{\alpha}} f \left[\left(\frac{y}{\beta} \right)^{\frac{1}{\alpha}} \right],$$

откуда видно, что, для того чтобы скорость роста величины y выражалась такой же функциональной зависимостью, как и dx/dt , необходимо отсутствие множителя $(y/\beta)^{\frac{\alpha-1}{\alpha}}$, т. е. $\alpha = 1$. Данный результат в каждом случае опровергается соответствующей из перечисленных выше работ, а конкретная ошибка состоит в том, что, как следует из (6), значение $\alpha = 1$ соответствует пропорциональности абсолютных, а не относительных скоростей роста. Условие пропорциональности относительных скоростей роста эквивалентно инвариантности функциональной зависимости между переменными x и y относительно непрерывной однопараметрической группы линейных однородных преобразований и соответственно под-

ходу, основанному на существовании подобия в последовательности состояний (x_i, y_i) . Действительно, проинтегрировав (2), получим

$$x(t) = x_0 \left[\exp \int_{t_0}^t G(t) dt \right]^A, \quad y(t) = y_0 \left[\exp \int_{t_0}^t G(t) dt \right]^B,$$

что с точностью до обозначений совпадает с (4), $\lambda \equiv \exp \int_{t_0}^t G(t) dt$,

$\alpha_1 = \alpha$ и т. д. В дальнейшем из соображений удобства будет использоваться представление (4), являющееся достаточным условием существования степенной зависимости между функциями $x(t)$ и $y(t)$. Для доказательства необходимости представим (1) в эквивалентной форме $y/y_0 = (x/x_0)^\alpha$, а функцию $x(t)$ следующим образом:

$$x(t) = x_0 \lambda^{\alpha_1}(t), \quad (7)$$

здесь x_0, y_0 — фиксированное состояние; $\lambda(t)$ — безразмерная функция времени. Параметризация (7) без ограничения общности возможна в силу принципа размерной однородности, представляющего следствие II — теоремы, где в качестве одного из безразмерных комплексов выбрано значение $x(t)/x_0$. Комбинируя последние два равенства, получим $y = y_0 \lambda^{\alpha \cdot \alpha_1}$.

Следовательно, необходимым и достаточным условием существования (1) является степенная зависимость функций $x(t)$ и $y(t)$ относительно одной и той же переменной $\lambda(t)$. Для экспоненциальных $x = x_0 e^{\gamma_1 t}$, $y = y_0 e^{\gamma_2 t}$ и параболических $x = x_0 t^{k_1}$, $y = y_0 t^{k_2}$ функций это условие выполняется автоматически: в первом случае $\lambda = e^t$, а во втором — $\lambda = t$. Именно в этом состоит особенность этих функций и популярность их использования в обосновании аллометрических зависимостей. В случае более сложных функций сформулированное условие означает равенство некоторых из параметров исходных функций. Например, для функций Митчерлиха, известных в теории роста животных как следствие теории роста Пюттера—Берталанфи [Випберг, 1966]:

$$x = x_m (1 - e^{-c_1 t})^{n_1}, \quad y = y_m (1 - e^{-c_2 t})^{n_2}, \quad (8)$$

необходимым и достаточным условием существования (1) является равенство $c_1 = c_2$, так как $\lambda = 1 - e^{-ct}$; а для функций Гомпертца

$$x = x_0 \exp^{-\frac{A_{01}}{\delta_1} (1 - e^{-\delta_1 t})}, \quad (9)$$

$$y = y_0 \exp^{-\frac{A_{02}}{\delta_2} (1 - e^{-\delta_2 t})},$$

равенство $\delta_1 = \delta_2$, $\lambda = e^{1 - \exp \delta_1 t}$.

Исходя из смысла понятия «аллометрия», означающего неравномерный рост, далеко не всякие степенные зависимости следует называть аллометрическими, и более уместным представляется

использование сформировавшегося в физике понятия «автомодельность». Явление называется автомодельным (самоподобным), если распределения его характеристик в разные моменты времени связаны преобразованием подобия [Баренблатт, 1979]. С этой точки зрения аллометрический рост представляет частный случай автомодельности, обусловленной изменением пропорций, а сформулированный критерий существования (1) — автомодельность функций $x(t)$ и $y(t)$ относительно одной переменной.

Из приведенных рассуждений следует, что функции $x = x(t)$ и $y = y(t)$ совпадают с точностью до показателя степени — это также непосредственно видно из (1), т. е. являются функциями одного и того же типа и в общем случае некоторые из параметров должны быть одинаковыми. Последнее утверждение формально эквивалентно существованию общего фактора G , но, во-первых, является более конструктивным и, во-вторых, использование адекватной терминологии — автомодельность относительно одной переменной — позволяет использовать круг понятий и идей теории подобия в изучении относительного роста организмов и расширить область анализа автомодельных явлений в биологии.

Традиционное использование формулы простой аллометрии заключается в сопоставлении двух характеристик, в частности размеров, относящихся к одному организму. С другой стороны, логично предположить, что изменение со временем одной и той же характеристики разных организмов, например, растущих в различных условиях, с точностью до параметров описывается одним и тем же уравнением и, следовательно, выполняются предпосылки существования зависимости (1). Действительно, при сопоставлении высот H деревьев данного вида, растущих в различных условиях, были получены удовлетворительные прямые в плоскости $(\ln H_1, \ln H_2)$, здесь $H_1 \equiv y_1$, $H_2 \equiv x$. Точно также было обнаружено существование подобия в процессах изреживания древостоев, т. е. $N_1 = \beta N_2^\alpha$, где функции N_1 и N_2 описывают изменение со временем числа деревьев на единице площади, например при разной начальной густоте [Кофман, Кузьмичев, 1982]. Данные результаты свидетельствуют соответственно об автомодельности относительного роста и изреживания древостоев и видоспецифичности этих процессов. Существование подобия проверяется непосредственно по экспериментальным данным и не связано с какими-либо конкретными уравнениями роста. В этой же работе проиллюстрировано, что непосредственная оценка параметров используемых уравнений роста согласуется с аналитическими требованиями: например, для функций Митчерлиха, как и должно быть, выполняется равенство $c_1 = c_2$, а для функций Гомпертца — $\delta_1 = \delta_2$. Отметим также, что функция Гомпертца эквивалентна уравнению изреживания, полученному Хильми [1955] методами теории размерностей, что в какой-то мере может служить обоснованием этой функции и возвращает ей первоначальный статус критерия смертности.

В общем случае отсутствия автомоделных зависимостей (1) взаимосвязь размеров $x(t)$ и $y(t)$ в дифференциальной форме может быть представлена в силу принципа размерной однородности следующим образом:

$$\frac{\dot{y}}{y} = \alpha(t) \frac{\dot{x}}{x}, \quad (10)$$

где $\alpha(t)$ — безразмерная функция времени, что при $\alpha = \text{const}$ сводится к критерию, полученному Гексли [Huxley, 1932]. Ни о каких степенных зависимостях при $\alpha = \alpha(t)$ не может быть и речи, и общепринятый прием в такого рода ситуациях — считать в формуле (1) параметр α функцией времени — вряд ли имеет смысл. Проинтегрировав (10), получим

$$y = [c \exp \int (\ln x) \alpha dt] x^{\alpha(t)}, \quad (11)$$

т. е. коэффициент β также есть функция времени, а в форме $y = \beta(t) x^{\alpha(t)}$ с помощью переобозначений можно представить любую функцию. В качестве иллюстрации приведем зависимость $y = y(x)$ для функций (8), когда $c_1 \neq c_2$:

$$y = y_m \left\{ 1 - \left[1 - \left(\frac{x}{x_m} \right)^{\frac{1}{n_1}} \right]^{\frac{c_1}{c_2}} \right\}^{n_2}. \quad (12)$$

Требование равенства определенных параметров, в данном случае c_1 и c_2 , является очень жестким, и естественно, что в реальных экспериментах из-за биологической изменчивости, особенностей сбора и обработки экспериментальных данных оно может выполняться лишь приближенно. В связи с этим возникает вопрос о приближенном характере степенных зависимостей, связанный, в частности, с достоверностью существования прямых в плоскости $(\ln x, \ln y)$ и проблемой несмещенной оценки параметров α и β . Не вдаваясь в статистические подробности, рассмотрим лишь один из аспектов существования приближенных зависимостей. Ограничившись линейным приближением при разложении в ряды в двух предельных случаях $ct \ll 1$ ($t \rightarrow 0$) и $ct \gg 1$ ($t \rightarrow \infty$) для функций (8), получим

$$x \approx x_m (c_1 t_1)^{n_1}, \quad y \approx y_m (c_2 t_2)^{n_2} \quad (13)$$

и

$$x \approx x_m (1 - n_1 e^{-ct}), \quad y \approx y_m (1 - n_2 e^{-ct}). \quad (14)$$

Из системы равенств (13) следует степенная зависимость между величинами $x(t)$ и $y(t)$ (две параболические функции), а из системы (14) — между величинами $x - x_m$ и $y - y_m$ (две экспоненциальные функции роста). Эти предельные случаи особенно наглядно иллюстрируют существование аллометрии в малом, т. е. в окрестности начального и конечного состояний, хотя при $c_1 \neq c_2$ зависимость между функциями $x(t)$ и $y(t)$ определяется выражением (10), а не (1). Для каждой из окрестностей может быть

написано свое уравнение типа (1), параметры которых в каждом из случаев различным образом выражаются через параметры исходных функций (8). Это различие в значениях параметров α и соответственно само α могут восприниматься как их зависимость от времени, имеющая иллюзорный характер. Приведенные рассуждения относятся не только к конкретным функциям (8), поскольку всякое дифференцируемое преобразование с якобианом, отличным от нуля, в данной точке можно рассматривать как локально аффинное [Яглом, Ашкинзуе, 1962], то практически для любых функций $x(t)$ и $y(t)$ в окрестности каждой точки (x_i, y_i) может быть написана зависимость типа (1) для переменных $x - x_i$ и $y - y_i$, естественно со своими значениями α и β . В рассмотренном выше примере при $t \rightarrow 0$ $x_i = 0$, $y_i = 0$; а при $t \rightarrow \infty$ $x_i = x_m$, $y_i = y_m$.

По-видимому, весьма близкие проблемы имеются в виду в дискуссии о выборе стандарта x , с которым сопоставляются характеристики частей y_i [Reeve, Nuxley, 1945; Мина, Клевезаль, 1976]. Одно из ухищрений состоит в том, чтобы в качестве аргумента в (1) рассматривать величину $x - y$. Обсуждая далеко не бесспорный характер этого предложения, М. В. Мина и Г. А. Клевезаль [1976], в частности, отмечают, что оно связано с лучшим соответствием формуле простой аллометрии в новых переменных. Вероятно, проблема имеет чисто формальный, а не биологический характер и связана с тем, что в отсутствие действительной зависимости (1) существует приближение, имеющее локальный характер. Сформулированный критерий существования формулы простой аллометрии и его интерпретация — равенство определенных параметров для достаточно сложных уравнений роста — связаны с универсальными причинами происхождения степенных зависимостей. Выяснение этих причин и степени их иерархии — саморегуляция [Sahal, 1976], оптимальность [Розен, 1969; Günther, 1975], видоспецифичность параметров уравнений роста — представляет интерес в связи с изучением фундаментальных общих свойств биологических систем и возможностью их инвариантного описания.

ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКИЕ УРАВНЕНИЯ РОСТА И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАКСИМАЛЬНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ

Е. А. Прокофьев, Р. С. Зотина, А. И. Зотин

Известно большое число уравнений, описывающих рост животных и растений [Гофман, 1938; Medawar, 1945; Laird et al., 1965; Зотина, Зотин, 1973; Зотин, 1974, 1975; Вальтер, Лампрехт, 1976; Turner et al., 1976; Желявский и др., 1980. Эти уравнения обычно используются исследователями для количественного описания изменения веса от рождения до момента достижения стационарного веса, и в этой области большинство предложенных уравнений достаточно хорошо аппроксимируют кривые роста. Однако у многих животных изменение веса происходит не только в период роста, но и на последующих стадиях онтогенеза. Это особенно характерно для млекопитающих, у которых можно выделить три фазы изменения веса в процессе жизни: фазу роста, когда происходит быстрое увеличение веса; стационарную фазу, когда вес, достигнув максимальной величины, затем сохраняется на постоянном уровне, и фазу снижения веса в процессе старения организмов. Наиболее популярные в настоящее время уравнения роста (уравнение Берталанфи, уравнение Ричардса, функция Гомпертца и др.), так же как уравнения, в которых ограничивающей рост величиной является время [см.: Зотина, Зотин, 1967, 1973; Клименко, 1971, 1975; Knight et al., 1976; Желявский и др., 1980], не способны без специальных, искусственных приемов [см., например, Преснов, 1977] описать кривую изменения веса млекопитающих и других животных на протяжении всего онтогенеза. Насколько нам известно, только феноменологические уравнения роста [Зотин, Зотина, 1975; Зотина, Зотин, 1976; Тимонин, Зотина, 1980], основанные на термодинамических соображениях, способны естественным путем описать всю кривую изменения веса животных на протяжении жизни.

ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКИЕ УРАВНЕНИЯ РОСТА

В термодинамике линейных необратимых процессов разработана теория, учитывающая взаимодействие различных процессов, одновременно протекающих в термодинамической системе. Такое взаимодействие записывается в следующем виде:

$$I_i = \sum_{j=1}^n L_{ij} X_j \quad (i = 1, \dots, n), \quad (1)$$

где I_i — удельные термодинамические потоки; X_i — термодинамические силы; L_{ij} — феноменологические коэффициенты. Как предположили Пригожин и Виам [Prigogine, Wiame, 1946; Пригожин, 1960; Зотин, 1974; Зотина, Зотин, 1976], для описания развития и роста организмов могут быть использованы основные соотношения термодинамики линейных необратимых процессов и, в частности, феноменологические уравнения вида (1).

Процессы развития, роста и старения организмов, если их рассматривать в самой общей форме, складываются из трех видов явлений: изменения массы (рост), появление различий в разных частях системы (дифференцировка) и изменение формы организмов (формообразование). Принимая [Зотин, 1973, 1974], что удельный поток изменения веса (I_g) равен $\frac{1}{W} \frac{dW}{dt}$, удельный поток дифференцировки (I_d) — $\frac{1}{W} \frac{dD}{dt}$, удельный поток формообразования (I_f) — $\frac{1}{W} \frac{dF}{dt}$, можно записать исходя из уравнения (1) взаимодействие роста, дифференцировки и формообразования в виде системы уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{1}{W} \frac{dW}{dt} &= K_{gg}X_g + K_{gd}X_d + K_{gf}X_f, \\ \frac{1}{W} \frac{dD}{dt} &= K_{dg}X_g + K_{dd}X_d + K_{df}X_f, \\ \frac{1}{W} \frac{dF}{dt} &= K_{fg}X_g + K_{fd}X_d + K_{ff}X_f, \end{aligned} \quad (2)$$

где X_g — сила, вызывающая поток изменения массы (или величина, пропорциональная этой силе); X_d — сила (или величина, пропорциональная силе), вызывающая дифференцировку; X_f — сила, вызывающая формообразование; W — вес организма; D — дифференцировка, F — формообразование.

Получение конкретного значения сил, входящих в уравнение (2), подробно описано в предыдущих работах [Зотин, 1974; Зотин, Зотина, 1975; Зотина, Зотин, 1976]. Следует отметить, что мы опирались при этом на эмпирические уравнения роста, подобно тому как в термодинамике необратимых процессов при получении значения сил в феноменологических уравнениях используют эмпирические законы, установленные опытным путем [закон Фика, Фурье, Ома и т.д.]. Мы получили следующее значение для сил, входящих в уравнение (2):

$$X_g = r_g \left(\frac{W_m^b}{W^b} - 1 \right); \quad X_d = r_d (t_m - t); \quad X_f = r_f (W_m^b - W^b), \quad (3)$$

где W_m — максимальный вес животного; t_m — время достижения максимальной величины дифференцировки; r_i — константы размерности; b — константа, входящая в зависимость интенсивности дыхания от веса тела. Первое уравнение из системы (2) описывает изменение веса в онтогенезе животных. Подставляя значение сил

(3) в это уравнение, получаем линейное относительно сил феноменологическое уравнение, учитывающее взаимодействие роста, дифференцировки и формообразования:

$$\frac{1}{W} \frac{dW}{dt} = L_{gg} \left(\frac{W_m^b}{W^b} - 1 \right) + L_{gd}(t_m - t) + L_{gf}(W_m^b - W^b), \quad (4)$$

где $L_{ij} = r_i K_{ij}$.

Уравнения (2) и (4) были получены исходя из допущения, что рост организмов может быть описан с помощью линейных феноменологических уравнений. С точки зрения термодинамики это равноценно утверждению, что процесс изменения веса происходит в системе, не слишком далеко уклонившейся от равновесного или стационарного состояния. Хотя развитие и рост организмов проходят через ряд стационарных состояний, только эмпирическим путем можно установить, во всех ли случаях для описания роста можно использовать линейные соотношения. Оказалось, что уравнение (4) применимо не всегда. В частности, оно не применимо для описания изменения веса людей [Грудницкий и др., 1971; Зотин, 1974]. Это связано, по-видимому, с тем, что после рождения дети еще долго сохраняют некоторые эмбриональные черты. Можно было думать поэтому, что в период зародышевого развития и на начальных стадиях роста для описания кривых изменения веса некоторых организмов необходимы нелинейные относительно сил феноменологические уравнения.

В общем виде нелинейное феноменологическое уравнение роста может быть записано [Преснов и др., 1973] следующим образом.

$$\bar{I}_g = K_{gg}(X) X_g + K_{gd}(X) X_d + K_{gf}(X) X_f, \quad (5)$$

где $X = (X_g, X_d, X_f)$, а также выполняется обобщенное соотношение взаимности:

$$K_{ij}(X_g, X_d, X_f) = K_{ji}(X_g, X_d, X_f). \quad (6)$$

Исходя из некоторых термодинамических соображений [Зотин, 1974] и стохастической теории И. Ф. Бахаревой и А. А. Бирюкова [1970] было получено выражение для функциональной зависимости $K_{ij}(X)$ [Коноплев, Зотин, 1975] в виде

$$K_{ij}(X) = K_{ij} \exp(-\alpha_j X_j^2), \quad (7)$$

где α_j — константа.

Однако этого оказалось недостаточно для построения нелинейного уравнения роста, способного описать изменение веса людей на протяжении всей жизни, и поэтому пришлось ввести еще одну нелинейность, связанную с константой b [Коноплев и др., 1976; Зотин и др., 1978]:

$$b(t) = b [1 + \gamma t \exp(-\beta t)]. \quad (8)$$

В окончательном виде нелинейное феноменологическое уравнение

принимает вид

$$\frac{1}{W} \frac{dW}{dt} = a_1 \left[L_{gg} \left(\frac{W_m^b}{W^{b(t)}} - 1 \right) + a_2 L_{gd} (t_m - t) + \right. \\ \left. + a_3 L_{gf} (W_m^b - W^{b(t)}) \right], \quad (9)$$

где

$$a_1 = \exp \left[-a_g \left(\frac{W_m^b}{W^{b(t)}} - 1 \right)^2 \right]; \quad a_2 = \exp [-a_d (t_m - t)^2]; \quad (10) \\ a_3 = \exp [-a_f (W_m^b - W^{b(t)})^2]; \quad b(t) = b [1 + \gamma t \exp (-\beta t)].$$

СООТВЕТСТВИЕ ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКИХ УРАВНЕНИЙ РОСТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ДАННЫМ

Уравнения (4) и (9) не имеют точного решения, поэтому мы проводили расчет приближенным методом Рунге—Кутты на ЭВМ «Мир-2».

В предыдущих работах было показано, что уравнение (4) хорошо описывает не только период роста животных [Зотин, 1974], но и изменение веса на протяжении всей жизни золотистого хомячка, белопегого хомячка и бобра [Зотина, Зотин, 1976; Зотин и др., 1978]. Это является главным преимуществом феноменологических уравнений по сравнению с другими уравнениями роста, поэтому мы продолжили работу по сопоставлению уравнений (4) и (9) с экспериментальными кривыми изменения веса млекопитающих и других животных. На рис. 6 представлены данные, касающиеся роста крыс (рис. 6, а) и мышей (рис. 6, б). Эти наблюдения как и приведенные в предыдущих работах, показывают, что феноменологическое уравнение (4) удовлетворительно описывает изменение веса на протяжении жизни изученных видов млекопитающих (в основном грызунов). Для того чтобы показать универсальность уравнения (4), желательно было проверить его применимость к животным, значительно отличающимся от млекопитающих. В связи с этим были проведены специальные исследования, в которых измеряли изменение веса насекомых на протяжении их онтогенеза. Для этой же цели были использованы данные об изменении сухого веса на протяжении жизни веснянок [Knight et al., 1976]. Расчеты показали, что уравнение (4) достаточно хорошо соответствует кривым изменения сухого веса веснянок, а также кривым изменения сырого веса сверчков (см. ниже, рис. 48, А) и тараканов (см. ниже, рис. 48, Б) на протяжении онтогенеза этих видов насекомых.

Несколько сложнее обстоит дело с тутовым шелкопрядом (рис. 7). Характер кривой роста гусениц тутового шелкопряда (медленный рост в начале и значительно более интенсивный у гусениц старших возрастов) потребовал использования нелинейного уравнения (9). Только в этом случае удалось удовлетворительно

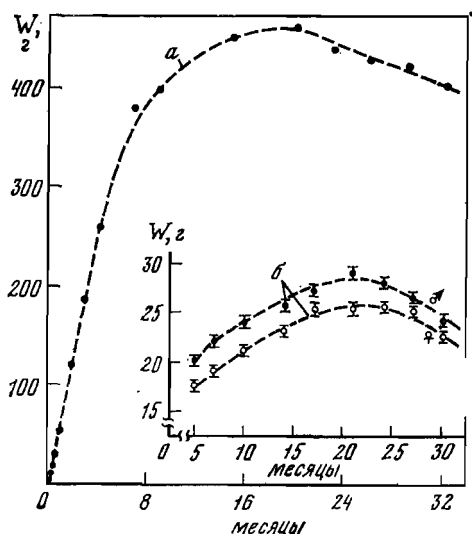


Рис. 6. Сравнение экспериментальных данных по росту крыс (а) [Махинько, Никитин, 1977] и мышей (б) [Duffy, Sacher, 1976] с кривыми, рассчитанными по уравнению (4)

описать кривую роста шелкопряда (см. рис. 7). Однако этим не ограничились трудности, связанные с описанием изменения веса этих насекомых, так как в онтогенезе тутового шелкопряда происходят сложные перестройки, обусловленные превращением гусениц в куколки и куколок в бабочки. Процесс завивки и окукливания сопровождается интенсивной потерей веса, связанной с выделением личинной жидкости (см. рис. 7). То же самое происходит во время выхода бабочек из кокона в результате сброса шкурки куколки. Падение веса бабочек-самок на 3—5-й день после выхода из кокона обусловлено откладкой большого числа яиц. Все это крайне затрудняет описание изменения веса в виде одной кривой на протяжении всего онтогенеза тутового шелкопряда. Если, однако, учесть потери веса этими животными, связанные с выделением личинной жидкости, сброса кокона и другими факто-

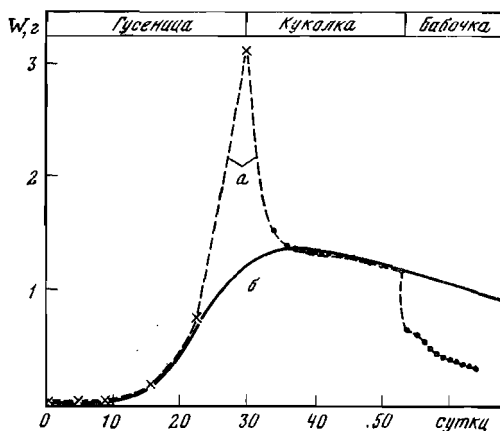


Рис. 7. Сравнение экспериментальных данных по росту самцов тутового шелкопряда [Радзинская и др., 1982] (а) с кривой, рассчитанной по уравнению (9) (б)

рами, то полученная кривая изменения веса более или менее удовлетворительно описывается феноменологическим уравнением (9).

Как уже отмечалось, трудной (хотя и не такой, как в случае насекомых с полным превращением) считалась проблема описания изменения веса людей на протяжении всей жизни. Ее удалось решить, используя нелинейное феноменологическое уравнение (3), которое удовлетворительно описывает изменение веса людей до самых поздних стадий старения [Коноплев и др., 1976; Зотин и др., 1978].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАКСИМАЛЬНО ВОЗМОЖНОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ МЛЕКОПИТАЮЩИХ И ЧЕЛОВЕКА

Как ясно из изложенного, в процессе старения некоторых животных и человека происходит снижение веса тела. Очевидно, снижение веса в процессе старения не может заходить слишком далеко, должен существовать предел, ниже которого снижение веса невозможно. Поэтому, если бы нам была известна предельно возможная величина снижения веса тела при старении, мы могли бы, опираясь на уравнения (4) или (9), предсказать максимально возможную продолжительность жизни. К сожалению, величину максимально возможного снижения веса невозможно получить из наблюдений о снижении веса при старении животных или людей, так как ни те ни другие не достигают предельно возможной продолжительности жизни. Поэтому для определения указанной величины следует опереться на некоторую гипотезу относительно механизма снижения веса в процессе старения. Мы высказали такую гипотезу в предыдущей работе [Зотин и др., 1978]. Она состоит в следующем: предполагается, что снижение веса при старении животных и человека происходит в результате функционального голодания клеток и тканей, возникающего из-за слишком низкого уровня основного обмена стареющего организма.

Хорошо известно, что во время роста и старения животных происходит непрерывное снижение интенсивности дыхания. Для примера на рис. 8 приведены суммарные данные об изменении основного обмена и веса тела у мужчин и женщин США, полученные разными авторами. Как видно из рисунка, снижение интенсивности дыхания продолжается непрерывно до самых поздних стадий старения людей. Можно думать при этом, что с некоторого момента оно достигает такого низкого значения, что поступающего в клетки и ткани кислорода оказывается недостаточно для нормального их функционирования и начинается функциональное голодание организма, выражающееся в снижении веса тела. Заметное снижение веса тела людей начинается примерно с 60 лет. С этого момента, по-видимому, и начинаются постепенное ухудшение энергетического снабжения клеток, уменьшение скорости поступления и усвоения питательных веществ и, как следствие, снижение общего веса организма.

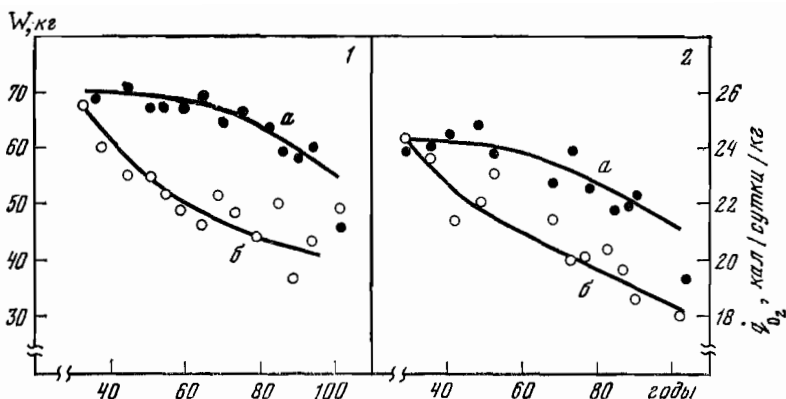
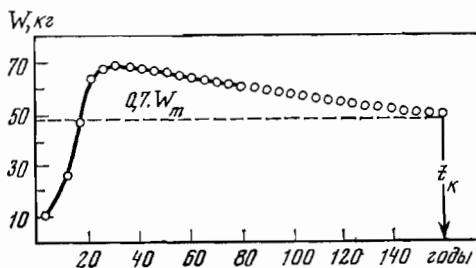


Рис. 8. Изменение веса (а) и основного обмена (б) при старении американских мужчин (1) и женщин (2) [Зотин и др., 1978]

Рис. 9. Расчет максимально возможной продолжительности жизни бельгийских мужчин [данные Кэтла, 1913] с помощью уравнения (9)

Константы: $L_{gg} = 0,93$; $L_{gd} = 0,00007$; $L_{gf} = 0,0001$; $\alpha_f = 0,3$; $\alpha_d = 0$; $\alpha_f = 1,2$; $\beta = 0,503$; $\gamma = 0,761$; $W_m = 69,1$ кг; $t_m = 31$ год. Стрелкой показан момент достижения конечного возраста



Если высказанное предположение правильно, то естественная смерть организмов должна наступать в результате энергетического и функционального голодания клеток и тканей. В этом случае максимально возможная продолжительность жизни будет определяться теми же факторами, что и максимально возможное голодание организма. Исходя из этого можно получить значение величины предельно допустимого снижения веса тела при старении животных и человека, опираясь на данные о максимально возможном снижении веса тела при полном или частичном голодании. Такие данные имеются в литературе, на основании которой можно принять, что для людей предельно допустимое снижение веса тела при голодании приблизительно равно 30% от стационарного веса [Зотин и др., 1978]. Эта величина является средней статистической и, следовательно, может значительно отличаться у отдельных лиц. Кроме того, она относится к нормальным людям, а у людей с избыточным весом путем периодических голодовок вес можно снизить значительно больше чем на 50% [Николаев, Нилов, 1973].

Хотя величина предельно допустимого снижения веса, равная 30%, определена не достаточно надежно, мы можем принять ее в качестве константы при определении максимально возможной продолжительности жизни людей. Конечно, более точное ее опре-

деление может внести поправки в определение максимально возможной продолжительности жизни, но они не будут носить принципиального характера. Для примера мы провели определение максимально возможной продолжительности жизни бельгийских мужчин и женщин первой половины прошлого века, используя надежные данные Кэтлэ [1913], основанные на большом числе измерений.

Как видно из рис. 9, аппроксимация с помощью уравнения (9) кривой изменения веса до момента снижения веса на 30% показала, что максимально возможная продолжительность жизни бельгийских мужчин начала прошлого столетия равнялась 160 годам. Сложнее было определить максимально возможную продолжительность жизни бельгийских женщин этого периода. Кривая изменения веса женщин несколько отличается от кривой, характерной для мужчин: после достижения стационарного веса к возрасту 20—25 лет у женщин начинается новое увеличение веса, которое достигает максимума к 50 годам. Это новое увеличение веса женщин, по-видимому, связано с постродовыми изменениями, и не совсем ясно, следует ли их учитывать при расчете максимальной продолжительности жизни женщин. Если эти изменения не учитывать и использовать уравнение (9) с теми же константами, что и для мужчин (кроме $W_m = 58,5$ кг), то мы получаем величину максимально возможной продолжительности жизни бельгийских женщин начала прошлого века, равную 160 годам, т. е. такую же, как и для мужчин [Зотин и др., 1978].

Уже из сопоставления кривых изменения веса мужчин и женщин начала прошлого века видно, что возникают некоторые трудности, связанные с появлением избыточного веса у женщин в стационарной фазе. Еще сложнее в этом отношении обстоит дело с современными людьми; в настоящее время избыточный вес, причем в значительно большем масштабе, чем у бельгийцев начала прошлого века, обнаруживается не только у женщин, но и у мужчин.

Для примера в табл. 1 показаны данные, полученные Д. А. Ждановым и Б. А. Никитюком [1964] при обследовании жителей Москвы. Избыточный вес современных людей, по-видимому, зависит от перемены в общей жизненной ситуации: достаточное и калорийное питание, сравнительно малоподвижный образ жизни и т. д. При возникновении и при последующей длительной истории существования человечество не сталкивалось с такими благоприятными условиями, как в настоящее время. Поэтому избыточный вес является неестественным приобретением людей, и действительная видовая кривая изменения веса человека в онтогенезе должна быть такой, как показана на рис. 9. Поэтому для определения максимально возможной продолжительности жизни современных людей следует использовать только фазу роста, так как стационарная фаза вносит артефакты, связанные с появлением избыточного веса. С этими оговорками можно предложить нелинейное феноменологическое уравнение (9) для определения не

Таблица 1

Изменение веса и длины тела в стационарной фазе роста жителей Москвы
[Жданов, Никитюк, 1964]

Возраст, годы	Мужчины			Женщины		
	N	вес, кг	длина, см	N	вес, кг	длина, см
21—25	203	70,70	171,76	203	59,04	158,05
26—30	173	72,08	171,76	200	59,15	158,50
31—35	150	72,15	170,01	162	62,48	157,49
36—40	121	73,71	170,73	176	62,99	157,40
41—45	107	72,95	170,00	110	66,72	157,64
46—50	114	75,55	168,96	126	66,06	156,34
51—55	117	75,17	168,62	102	66,33	156,05
56—60	104	74,25	167,37	—	—	—
61—65	106	70,18	167,39	163	64,22	156,40

только средней максимально возможной продолжительности жизни какой-либо группы людей, но и индивидуальной, если имеется индивидуальная кривая роста исследуемого человека.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ НА КРИВУЮ ИЗМЕНЕНИЯ ВЕСА

С помощью предложенного метода мы получили, что максимально возможная продолжительность жизни бельгийских мужчин и женщин начала прошлого века равнялась 160 годам. Эта цифра заметно отличается от общепринятых в геронтологии величин максимальной продолжительности жизни людей, равной 120 годам [Комфорт, 1967]. Эти расхождения, однако, не противоречат друг другу, так как геронтологи стремятся определить реальную максимальную продолжительность жизни, используя в основном документальные данные о долгожителях. В нашем методе речь идет о теоретически возможной максимальной продолжительности жизни. Очевидно, она должна заметно отличаться от реальной продолжительности жизни, так как люди умирают в основном от болезней, а не от старости.

Вместе с тем очевидно, что теоретически возможная продолжительность жизни тесно связана с реальной максимальной продолжительностью жизни. Это позволяет использовать предложенный метод определения максимально возможной продолжительности жизни в экспериментальной геронтологии, тем более что в настоящее время отсутствуют удовлетворительные методы прогнозирования продолжительности жизни животных и человека [Дубина, Разумович, 1975].

Таблица 2

Сравнение экспериментальных данных о продолжительности жизни (А) разных линий мышей [Goodrick, 1977] с рассчитанной по уравнению (4) максимально возможной продолжительностью жизни (Б)

Линия	А		Б	
	месяцы	%	месяцы	%
Бежевая (bg)	23,4	84	50	91
Контрольная (C57BL/6J)	27,9	100	55	100
Желтая (AY)	22,2	78	50	91
Тучная (ob)	13,0	47	43	78

Таблица 3

Сравнение экспериментальных данных о продолжительности жизни (А) самцов B/W, принимавших различную диету [Fernandes et al., 1976], с рассчитанной по уравнению (4) максимально возможной продолжительностью жизни (Б) этих мышей

Диета	А		Б	
	дни	%	дни	%
1-А (белок 22%, растительное масло 5%, 20 кал)	450	65	1350	78
2-В (белок 6%, растительное масло 5%, 10 кал)	700 *	100	1650	100
1-В (белок 22%, растительное масло 5%, 10 кал)	700 *	100	1650	100
4-В (белок 6%, растительное масло 20%, 12 кал)	700 *	100	1650	100

* Мыши, жившие более 700 дней.

Чтобы показать возможность использования феноменологических уравнений роста для предсказания максимальной продолжительности жизни при изучении различных воздействий на организм, мы рассмотрели литературные данные о продолжительности жизни нескольких линий мышей [Goodrick, 1977] и влияние диеты на продолжительность жизни мышей [Fernandes et al., 1976].

Принимая за нормальную кривую роста мышей экспериментальные данные по изменению веса контрольной линии мышей C57BL/6J [Goodrick, 1977] и мышей, получающих диету 4-В [Fernandes et al., 1976], и задавая экспериментальные значения W_m , t_m по уравнению (4), были рассчитаны на ЭВМ «Мир-2» теоретические кривые изменения веса. Затем, принимая максимально возможную величину снижения веса, равную 30% от W_m , была

рассчитана максимально возможная продолжительность жизни мышей t_k (табл. 2, 3).

Из приведенных таблиц следует, что имеется удовлетворительное соответствие между экспериментальными данными о продолжительности жизни мышей разных линий, а также при использовании различных диет с расчетами с помощью уравнения (4) максимально возможной продолжительности жизни опытных мышей. Это указывает на возможность использования уравнений (4) и (9) в экспериментальной геронтологии для прогнозирования результатов воздействий, не дожидаясь смерти подопытных животных.

В заключение еще раз следует подчеркнуть, что с помощью феноменологических уравнений роста можно определять или предсказывать максимально возможную продолжительность жизни животных и человека только с определенной долей вероятности. Эта вероятность зависит от количества наблюдений об изменении веса во время роста: чем больше получено экспериментальных точек на кривой роста, тем точнее можно предсказать максимально возможную продолжительность жизни данного животного. Кроме того, мы принимаем, что снижение веса организма при старении не превышает 30%. В то же время эта константа может сильно отличаться у разных людей, не говоря уже о разных животных. Поэтому при экспериментально-геронтологических исследованиях тех или иных животных следует специально выяснять величину этой константы для данной группы животных. В отношении людей следует продолжить накопление экспериментальных данных, связанных с лечебным голоданием, а также обобщение литературы по голоданиям с тем, чтобы точнее определить эту константу и возможные отклонения от нее.

Несмотря на сказанное, использование феноменологических уравнений роста для определения индивидуальной максимальной продолжительности жизни людей и возможных последствий лечения или болезней, а также использование их в экспериментальной геронтологии, как нам кажется, возможно и полезно.

К ТЕОРИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТОК: ГИПОТЕЗА НАКЛОННОЙ ПЛОСКОСТИ

Г. Д. Туманишвили

Дифференцировка клеток представляет собой одну из важнейших проблем современной биологии. Несмотря на огромное число работ, посвященных тем или иным особенностям клеточной дифференцировки, до настоящего времени мы не имеем общей теории дифференцировки: большинство теоретических соображений и гипотез относится к молекулярным механизмам дифференцировки. Вместе с тем наши знания о клеточной дифференцировке без общей теории будут далеко неполными и недостаточными.

По-видимому, всякая теория должна удовлетворять нескольким требованиям. Она должна основываться на небольшом числе хорошо известных фактов. Основным назначением теории является объяснение этих фактов и построение системы представлений, в которую эти факты могли бы быть уложены с достаточной степенью стройности. Теория должна давать возможность предсказывать, какие свойства изучаемого явления (в данном случае дифференцировки клеток) могут быть обнаружены в дальнейшем, тем самым сужая число направлений исследования в данной области. Теория не должна содержать внутренних противоречий. При этом ни одна теория не может обойтись без некоторого упрощения явления, без которого вряд ли какая-нибудь модель может быть построена.

Согласно Гробстайну [Grobstein, 1965] существуют два вида дифференцировки: а) собственно дифференцировка, заключающаяся в возрастании разнородности в организме в течение его жизни, и б) цитодифференцировка, выражающаяся в изменениях, возникающих в клетках по мере развития организма и формирования в нем разнородности. Очевидно, разнородность внутри организма в основном, если не полностью, обусловлена возникновением в нем возрастающего числа групп клеток различного типа. Таким образом, дифференцировка организма представляет собой результат цитодифференцировки. В дальнейшем нами будет рассматриваться лишь цитодифференцировка (клеточная дифференцировка). Большей частью для краткости она будет обозначаться просто «дифференцировка».

Целесообразно рассматривать клеточную дифференцировку как процесс статистический, вероятностный, соответственно чему понятие вероятности будет в дальнейшем более или менее широко

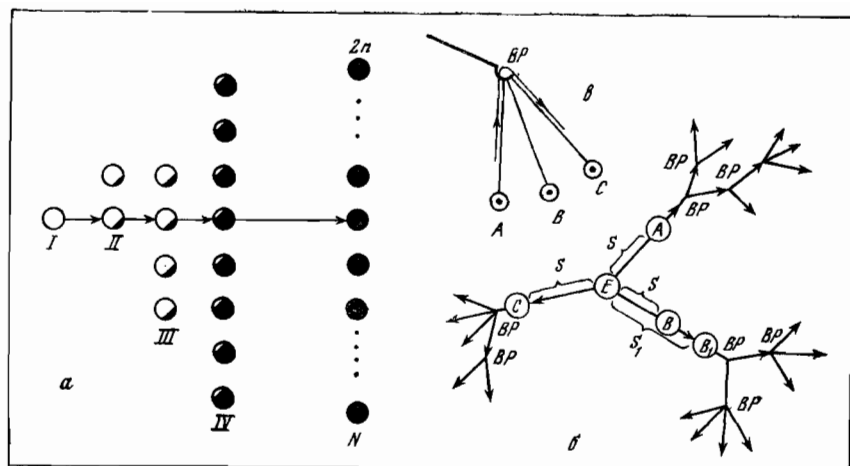


Рис. 10. Графическое изображение дифференцировки клеток

a — схематическое изображение клеточного пути (дифферона). Зачерненные участки соответствуют степени различия между идеальной зародышевой клеткой (I) и клетками последующих поколений (II — N). $2n$ — число клеток в генерации N; *b* — рисунок показывает, что клеточная дифференцировка характеризуется как величиной (степень дифференцировки), так и направлением и имеет двойственный характер. Степень дифференцировки клеток A и B равна, но они принадлежат к разным клеточным типам. Они обе отличаются по степени дифференцировки от клетки C. В то же время клетка B, дифференцированная в той же степени, что и C, принадлежит к тому же клеточному типу, что и B. S и S₁ — отрезки клеточного пути, длина которых выражена в произвольных единицах, пройденных соответствующими клетками; E — нулевая точка дифференцировки; BP — точка ветвления клеточных путей (дифферонов); *e* — на рисунке показано, как клетка может превратиться в клетку другого типа без полной эмбрионализации, пройдя через точку ветвления дифферона. A, B и C — клетки различных типов, BP — точка ветвления дифферона

использовано. Следует также помнить, что дифференцировка клеток — процесс относительно необратимый. Это означает лишь то, что дедифференцировка клеток в обычных условиях гораздо менее вероятна, чем их пребывание в дифференцированном состоянии. Точно так же относительно мало вероятно превращение клетки в клетку какого-либо иного типа (трансформация), хотя как дедифференцировка, так и редифференцировка (трансформация) могут иметь место.

ПОНЯТИЕ КЛЕТЧНОГО ПУТИ

Рассмотрим процесс дифференцировки клетки в пределах одного клеточного типа. Очевидно, более или менее хорошо известные факты хорошо согласуются со следующей схемой (рис. 10, *a*).

Прежде всего следует подчеркнуть, что дифференцировка клеток охватывает определенное число поколений клеток. Рассматривая дифференцировку клеток одного типа, мы получим некий ряд клеток. В этом ряду каждый последующий его член представ-

ляет собой следствие деления предыдущих членов. Пренебрегая возможностью последовательных делений клеток без изменения их состояния, мы можем принять, что каждый последующий член ряда все более и более отличается от первого члена ряда — клетки прародителя, помещающегося в начале изображенного ряда.

Теперь, рассматривая весь изображенный на рис. 10, а ряд относительно одной клетки, мы видим, что каждая клетка по мере дифференцировки как бы проходит определенный путь, начинающийся клеткой-прародителем. Чем больше дифференцирована клетка, тем длиннее отрезок пройденного ею пути и тем больше она отличается от клетки прародителя. Иными словами, мы можем выразить степень дифференцировки клетки как длину отрезка пройденного ею пути. Этот отрезок, по сути, выражает степень различий между клеткой и ее прародителем, накопленных ею на пути развития. Весь же путь от нулевой точки до конечной ступени дифференцировки может быть назван клеточным путем. Для обозначения этого же понятия мы можем использовать термин *дифферон*, предложенный Фогелем, Ньюишем и Матиали [Vogel et al., 1969], слегка изменив его первоначальное значение.

НАПРАВЛЕНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Очевидно, что дифференцировка клеток характеризуется не только степенью, выражающейся длиной отрезка клеточного пути, пройденного клеткой, но и направлением, от которого зависит тип данной клеточной популяции. Дифференцировка может быть рассмотрена как вектор, имеющий величину и направление. Учитывая дифференцировку клеток в разных направлениях, мы можем изобразить этот процесс в виде нулевой точки, от которой радиально отходят клеточные пути, соответствующие различным клеточным типам. Согласно приведенной схеме, клетки, дифференцированные в одинаковой степени, могут принадлежать к разным клеточным типам. Каждый из клеточных путей, исходящих из нулевой точки, в дальнейшем последовательно ветвится. Точки ветвления клеточных путей, очевидно, соответствуют различного рода стволовым клеткам (см. рис. 10, б).

Легко заметить, что клетка в начале клеточного пути имеет определенное, относительно большое число выборов. По мере дифференцировки это число постепенно уменьшается, выбор сужается. Чем больше степень дифференцировки клетки, тем меньше число направлений дифференцировки, из которых данная клетка может выбрать свой собственный путь. Ширину выбора собственного пути, выраженную числом направлений, из которых производится выбор, в свое время мы называли *«компетенцией клетки»* [Туманишвили, Саламатина, 1973; Туманишвили, 1977]. Как известно, термин «компетенция» предложен Уоддингтоном [1947], но этот автор использовал его применительно к зародышевым зачаткам (компетентная эктодерма и т. п.). Использование этого же термина по отношению к клетке кажется целесообразным и вряд ли мо-

жет привести к каким-нибудь терминологическим затруднениям. Поскольку компетенция клетки измеряется числом направлений дифференцировки, из которых клетка альтернативно выбирает лишь один, то совершенно очевидно, что компетенция клетки сокращается в процессе дифференцировки и окончательно утрачивается ею в терминальной фазе дифференцировки. Таким образом, чем выше степень дифференцировки клетки, тем уже ее компетенция, и наоборот.

Тут же следует заметить, что проблема выбора пути является одной из основных проблем теории дифференцировки клеток и не имеет в настоящее время сколько-нибудь удовлетворительного решения.

НУЛЕВАЯ ТОЧКА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Для различных клеточных типов имеется общая нулевая точка дифференцировки. Нулевая точка расположена в начале каждого клеточного пути, или дифферона. Схематически она может быть изображена как некая центральная точка, из которой радиально выходят клеточные пути (см. рис. 10, б).

В свое время мы [Туманишвили, Саламатина, 1973; см. также Туманишвили, 1977] выдвинули соображения, согласно которым за полностью недифференцированную клетку (вместе с тем являющуюся и нулевой точкой дифференцировки) следует считать клетку, равновероятно способную превратиться в клетку любого типа, принадлежащего данному организму. Совершенно ясно, что для разных видов нулевая точка соответствует разным клеткам. Для того чтобы в этом убедиться, достаточно сравнить бластомеры и клетки бластулы регулятивных и мозаичных зародышей. Такую полностью недифференцированную клетку, мы назвали *«идеальной зародышевой клеткой»*, считая ее нулевой точкой дифференцировки.

Строго говоря, в рассматриваемом нами случае не может быть полной равновероятности. Однако различия в вероятностях малы и, по-видимому, в наших рассуждениях вполне пренебрежимы.

СТИМУЛЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ.

УСТОЙЧИВОСТЬ (СТАБИЛЬНОСТЬ) СОСТОЯНИЯ КЛЕТКИ И КРИТЕРИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Обычно считается, что дифференцировка представляет собой процесс структурного усложнения клетки, требующий особых сил (стимулов). Если подобная точка зрения верна, дифференцировка, очевидно, должна сопровождаться поступлением в клетку относительно большого количества энергии или/и информации. Схематически это может быть изображено в виде наклонной плоскости и шарика, катящегося по ней (рис. 11, а). Как видно из рис. 11, а, клетка в таком случае катится снизу вверх под влиянием специфических стимулов. Ясно, что на приведенной схеме изображен лишь один клеточный путь,

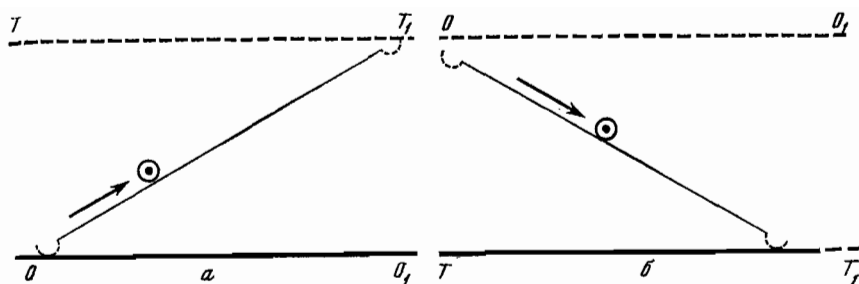


Рис. 11. Два варианта модели наклонной плоскости

а — дифференцировка клетки происходит под влиянием стимула, действующего в течение всего процесса дифференцировки; *б* — дифференцировка клетки происходит без действия на нее какого-либо специфического стимула и обусловлена стремлением клетки занять максимально дифференцированное состояние

Достаточно удалить препятствие (заслонки a_1 и a_2), чтобы клетка продолжала дифференцировку. Для полной эмбрионализации клетки C_n необходимо действие стимула, равного e_1 , в то время как для начала дифференцировки идеальной зародышевой клеткой достаточен стимул значительно меньшей величины e . C_n — клетка в терминальной фазе дифференцировки

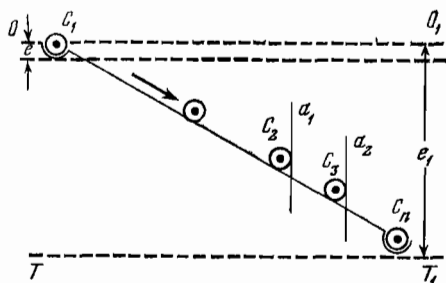


Рис. 12. Клетки C_2 и C_3 , остановившиеся на разных уровнях клеточного пути

Рассмотренная модель предполагает существование стимулов двух родов: стимулы, обуславливающие протекание процесса дифференцировки в любом ее направлении (собственно стимулы), и стимулы, определяющие направление дифференцировки и, следовательно, тип данной клетки.

Прежде всего рассмотрим стимулы первого рода. Несмотря на то что приведенная модель кажется наиболее естественной, многие факты противоречат ей. 1. Дифференцировка не нуждается в длительно действующем стимуле. Соответствующий стимул лишь запускает дифференцировку по типу триггерного механизма [например: Саксен, Тойвонен, 1963; Toivonen, 1967]. 2. Стимулы дифференцировки скорее неспецифичны, чем специфичны. 3. Принимая во внимание пролиферацию клеток, мы неизбежно приходим к заключению, что для обеспечения дифференцировки требуется поступление в живую систему довольно большого количества энергии и информации. Между тем подобное положение вещей трудно представимо, поскольку на ранних стадиях развития, когда процессы клеточной дифференцировки протекают особенно интенсивно, живая система (зародыш) почти полностью изолирована от среды и приток в нее энергии и информации весьма мал. В противном случае реализация генетической программы гораздо

больше зависела бы от среды, чем это происходит на самом деле. 4. С точки зрения обсуждаемой модели относительная необратимость цитодифференцировки трудно объяснима. Согласно данной гипотезе вероятность дедифференцировки клеток должна была быть в достаточной степени высокой.

Задавшись диаметрально противоположной предпосылкой, мы приходим к более приемлемой, на наш взгляд, хотя и менее привычной, модели. Теоретической основой последней является предположение, что дифференцировка клетки не нуждается в побуждающих стимулах, т. е. клетка сама стремится к наиболее дифференцированному состоянию. Таким образом, дифференцировка сама по себе представляет собой реализацию имманентного стремления клетки. Если это так, то, для того чтобы клетка начала дифференцироваться, окажется достаточным небольшое количество энергии или информации, расходующееся лишь на то, чтобы вытолкнуть клетку из неглубокой ямки, представляющей собой что-то вроде потенциальной ямы в терминах статистической физики (рис. 11, 6 и 12).

Согласно предложенной модели, дифференцированное состояние, будучи более вероятным, является более устойчивым по сравнению с менее дифференцированным.

Говоря об устойчивости клетки, мы, естественно, подразумеваем не ее большую или меньшую чувствительность к разного рода внешним воздействиям или ее жизнеспособность, а способность сохранять свое типическое состояние. Иными словами, устойчивость в нашем случае определяется вероятностью перехода данной клетки в какое-нибудь иное клеточное состояние (переход в более дифференцированное или менее дифференцированное состояние, трансформация в иной клеточный тип). Принимая такое значение понятия «устойчивость» или «стабильность», мы можем заключить, что чем больше дифференцирована клетка, тем более устойчиво ее состояние, поскольку вероятность перехода в менее дифференцированное состояние или в клетку другого типа по мере дифференцировки уменьшается. На терминальной же стадии дифференцировки клетка теряет также способность перехода в более дифференцированное состояние. Иными словами, в фазе терминальной дифференцировки клетка находится в наиболее устойчивом состоянии.

Поскольку в наших рассуждениях довольно часто упоминается степень дифференцировки, следует найти хотя бы теоретический способ ее определения. Найдя критерий для определения степени дифференцировки, мы, кроме всего остального, получим возможность судить о природе стремления клетки к наиболее дифференцированному состоянию.

В последнее время среди исследователей наиболее популярен биохимический критерий. В определенном приближении мы также можем использовать в качестве критерия число специфических продуктов, синтезируемых данной клеткой. По-видимому, наиболее целесообразно использовать с этой целью так называемые

роскошные синтезы, существенные не для жизнедеятельности клетки, а лишь для выполняемой ею специфической функции [Holtzer, Abbot, 1968; Holtzer, 1970].

Однако следует помнить, что различные функции требуют разного числа типов синтеза и, таким образом, биохимический критерий в его чистом виде может привести к неточностям. В этом отношении предпочтительнее использовать число *роскошных функций* клетки. Таковыми являются, например, сокращение, клеточные движения, адсорбция кислорода, секреция и т. д. В некоторых случаях, однако, эти понятия взаимозаменяемы.

Как мы видели, дифференцировка клеток сопровождается сокращением их функциональных возможностей. В процессе дифференцировки клетка испытывает функциональное упрощение и ограничение [Туманишвили, Саламатина, 1973; Туманишвили, 1970; Bullough, 1967; Mintz, 1971; Dikson, Robertson, 1976]. Иногда прямо указывают на потерю клеткой информации в ходе ее дифференцировки [Гамбург, 1972; Riley, 1973]. Возвращаясь к понятию компетенции клетки, мы легко можем принять, что компетенция выражает число функций, которые данная клетка потенциально могла бы выполнять по мере надобности с более или менее высокой вероятностью. С этой точки зрения сужение компетенции клетки соответствует утрате клеткой функций в течение дифференцировки и представляет собой частный случай функционального упрощения клетки.

На основании подобных рассуждений в свое время был предложен количественный критерий цитодифференцировки [Туманишвили, Саламатина, 1973; Туманишвили, 1977], согласно которому степень дифференцировки клетки может быть выражена как $\chi = 1/f$, где χ — степень дифференцировки клетки, а f — число функций, либо выполняемых клеткой в данный момент, либо которые она потенциально может выполнить с достаточно большой вероятностью.

Таким образом, число функций вообще, а также компетенция и устойчивость состояния клетки представляют собой важные критерии степени клеточной дифференцировки.

Вернемся к нашей модели наклонной плоскости (см. рис. 11, б). Как видно из схемы, клетка может находиться в полностью дифференцированном состоянии, располагаясь на дне соответствующей лунки. В таком случае клетка находится в устойчивом, стабильном состоянии. Однако клетка может и не достигнуть лунки, если на ее пути возникнет какое-либо препятствие. Ее дифференцировка не будет завершена. Такое состояние клетки будет метастабильным. Последнее теоретически возможно (см. рис. 12). Ясно, что вывести клетку из метастабильного состояния и побудить ее к дальнейшей дифференцировке значительно легче, чем перевести клетку из стабильного в какое-нибудь иное состояние. Логически любой неспецифический стимул определенной величины должен оказаться достаточным для вывода клетки из метастабильного состояния, так же как это было в случае вступления в диф-

ференцировку идеальной зародышевой клетки. Вместе с тем, согласно приведенной модели, каждая клетка может перейти из любого устойчивого состояния в любое другое устойчивое состояние, хотя вероятность такого перехода в обычных условиях чрезвычайно мала. Для такого перехода на клетку должен подействовать импульс, равный по величине высоте наклонной плоскости, вследствие чего клетка вернется в состояние идеальной эмбриональной клетки (см. рис. 12). Будучи полностью эмбрионализированной, клетка с равной вероятностью может перейти в любой другой клеточный тип.

Наряду с этим клетка может быть переведена в метастабильное (в своего рода промежуточное) состояние, из которого она не может перейти в любой другой клеточный тип без дополнительного стимула. Устойчивость такого состояния может быть разной: чем больше будет приближаться клетка к идеальной зародышевой клетке, тем менее стабильным будет ее состояние. Из модели видно, что вероятность возвращения клетки в исходное дифференцированное состояние значительно выше вероятности ее перехода в какой-либо иной клеточный тип.

Следует иметь в виду, что превращение клеток из одного типа в другой имеет место в действительности. Хотя их вероятность невелика, но тем не менее в определенных условиях они все же наблюдаются. Из рассматриваемой нами модели следует, что для превращения из одного типа в другой не всегда необходима полная эмбрионализация клетки. Иногда достаточен ее выход из лунки до места ветвления клеточного пути (см. рис. 10, а и 11, б). Очевидно, вероятность трансформации клетки будет обратно пропорциональна высоте уровня ветвления.

Рассматриваемая нами модель подразумевает, что в основе инициации дифференцировки и редифференцировки клеток лежит один и тот же механизм. Запуск дифференцировки лишь количественно, но не качественно отличается от двух остальных упомянутых явлений. Для последних требуются стимулы значительно большей величины, чем для вступления в дифференцировку идеальной зародышевой клетки. Однако подобных неспецифических стимулов недостаточно для осуществления дифференцировки. Для этого требуются стимулы другого рода, действующие во всех местах расхождения клеточных путей и тем самым определяющие направление дифференцировки. В целом предложенная модель близка к эпигенетическому ландшафту Уоддингтона [1946], предложенного им для развития организма в целом.

УНИДИФФЕРОННАЯ ГИПОТЕЗА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТОК

Теория, изложенная в предыдущем разделе, предполагает, что дифференцировка клеток протекает во многих направлениях и подразумевает существование многих дифферонов (клеточных путей). В данном случае легко предположить, что клетки, принадлежащие к различным клеточным типам, а следовательно, и к клеточ-

ным путям, достигшие терминальной фазы дифференцировки, дифференцированы в равной степени. Таким образом, рассмотренная выше модель подразумевает, что клетки могут отличаться друг от друга по степени дифференцировки лишь в пределах одного дифферона. Вернее, рассматривать степень дифференцировки клеток имеет смысл лишь в пределах одного клеточного пути.

Однако приведенная теория наталкивается на серьезное затруднение, когда дело доходит до способа выбора пути клеткой. Теоретически отнюдь не легко представить себе, каким образом клетка выбирает клеточный путь, т. е. направление дифференцировки, поскольку, очевидно, что подобный выбор происходит не случайно.

Возможно, упомянутое затруднение можно преодолеть, если несколько видоизменить описанную выше модель. Мы можем предположить, что клеточный тип полностью зависит от степени дифференцировки клетки, а все клетки дифференцируются лишь в одном направлении, идя по одному клеточному пути, или дифферону. Следовательно, согласно этой гипотезе, существует лишь один клеточный путь (дифферон), вследствие чего она может быть названа унидифферонной, тогда как предыдущая гипотеза является полидифферонной [Туманишвили, Саламатина, 1973; Туманишвили, 1977].

Унидифферонная гипотеза может быть представлена в виде модели, изображенной на рис. 13. Последняя является несколько видоизмененной моделью наклонной плоскости, изображенной на рис. 12. Клетка изображена в виде шарика, катящегося по этой плоскости. Если крутизна наклона плоскости достаточна велика, шарик будет перескакивать через лунки, расположенные на его пути. В этом случае клетка, не встретив на своем пути препятствия, достигнет максимальной степени дифференцировки. Сформулированная ранее рабочая гипотеза предполагает, что максимально дифференцированной клеткой является нейрон [Туманишвили, Саламатина, 1973; Туманишвили, 1977]. Как и полидифферонная модель, унидифферонная гипотеза подразумевает, что клетка, расположенная в лунке, находится в относительно устойчивом состоянии, в то время как вне лунки она находится в метастабильном состоянии. Таким образом, клеточный тип зависит от степени дифференцировки соответствующей клетки; фактор дифференцировки лишь определяет, на каком уровне дифференцировки остановится клетка или, иначе говоря, в какую из лунок попадет клетка.

Согласно унидифферонной гипотезе, все дифференцирующие факторы ограничивают цитодифференцировку. Ограничение может произойти в разных местах клеточного пути. Заслонки, помещенные после лунок, соответствуют дифференцирующим факторам, каковыми являются гормоны, специфические индукторы и пр. Направление дифференцировки определяется факторами подобного рода. Факторы, действующие на клетку перед лункой, препятствуют дифференцировке (см. рис. 13). Заслонка, помещенная внутри лунки, соответствует явлению латентной дифференцировки, или

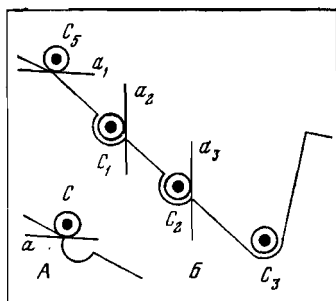
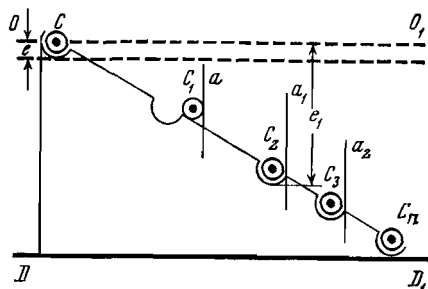


Рис. 13. Унидифферонная модель дифференцировки клеток

C — идеальная зародышевая клетка; C_1, C_2 и C_n — клетки, дифференцирующиеся в разной степени и, следовательно, принадлежащие к разным клеточным типам; C_1 — клетка, остановленная перед лункой, занятой в настоящее время клеткой C_2 , фактором (заслонкой) a

Рис. 14. Схема различных путей остановки дифференцировки клеток

A — клетка C , детерминированная или коммитированная, ее дифференцировка приостановлена фактором a ; B : C_5 — стволовая клетка, остановившаяся у верхнего края лунки, в которой расположен добавочный клеточный путь (субдифферон). Клетка C_3 упадет в одну из добавочных лунок, как только будет удалена заслонка a_1 , и превратится в клетку типа C_1, C_2 и C_3 . Конечное положение клетки C_5 определяется факторами a_2 и a_3

детерминации (рис. 14, a). Можно допустить, что разница в действии факторов дифференцировки может зависеть от количества одного и того же вещества.

Нечто подобное целому клеточному пути можно предположить для стволовых клеток (см. рис. 14, b). В этом случае соответствующая лунка может быть представлена в виде короткого дифферона (добавочный дифферон, или субдифферон). Субдифферон подчиняется тем же закономерностям, что и основной дифферон. Так же как в последнем, в субдиффероне каждая лунка соответствует одному из клеточных типов, составляющих компетенцию данной стволовой клетки. Для предложенной модели следует допустить, что расположение и число лунок генетически запрограммированы.

Определенным теоретическим преимуществом унидифферонной гипотезы является простота решения проблемы выбора направления дифференцировки. Вне всякого сомнения, число клеток каждого типа для данного вида организма — величина характеристическая и постоянная. Поскольку размеры особей, принадлежащих к данному виду, колеблются в определенных пределах, то постоянство числа клеток не абсолютно.

Очевидно, чем ближе число клеток любого данного типа к конечной величине, тем меньше вероятность дифференцировки в них недифференцированных клеток. Поскольку, согласно унидифферонной гипотезе, клетка стремится занять положение, соответствующее максимальной дифференцировке, что соответствует полному отсутствию препятствий на клеточном пути, то направление

дифференцировки оказывается автоматически избранным. При достижении определенного критического числа клеток данного типа на дифференцировку в них недифференцированных клеток накладывается запрет и клетки образуют другой клеточный тип, следующий на степени дифференцировки за максимальным и т. д. Один из реальных механизмов упомянутого запрета подтверждает целый ряд опытов Роуза и его последователей, на основании которых была создана теория самоторможения (Self-inhibition) дифференцировки, обусловленного веществами, специфическим образом тормозящими дифференцировку [Rose, 1955, 1958; Lenicque, 1959; Braverman, 1961; Dial, 1961; Katoh, 1961].

По-видимому, следует допустить, что наряду с самозапрещающим механизмом действует и другой. Примером этого являются ранние стадии зародышевого развития, когда зародыш имеет пространственную организацию, обусловленную неравномерным распределением тех или иных веществ в яйце. Как известно, зародыш на ранних стадиях разделен на относительно обособленные области, четко отделенные (например, анимальный полюс от вегетативного) и в силу этого слабо влияющие друг на друга [Nieukoop, 1973]. В таких условиях определенные клеточные группы могут дифференцироваться практически независимо одна от другой. Если допустить, что в одной из частей зародышей скапливаются вещества, могущие препятствовать дифференцировке, то максимальные уровни дифференцировки клетки в разных частях зародыша окажутся разными и станет возможным одновременное образование клеток разных типов.

По мере дифференцировки клетки соответственно уменьшается вероятность ее попадания в уже пройденные лунки. Кроме того, клетка, уже попавшая в какую-либо из лунок, практически может лишь додифференцироваться в заданном направлении. Упомянутые обстоятельства соответствуют сокращению числа выборов направления дифференцировки и сужению компетенции клетки.

Предложенная модель наклонной плоскости удовлетворительно объясняет свойства и особенности дифференцировки клеток. На основании этих представлений можно сделать ряд предсказаний. Прежде всего из них следует, что запуск дифференцировки клетки в любом направлении требует неспецифического импульса небольшой величины, а весь дальнейший процесс дифференцировки происходит без затрат энергии. Инициация дедифференцировки и трансформация клетки также происходят под влиянием неспецифических стимулов, а сами эти процессы подчиняются тем же законам, что и обычная дифференцировка клетки. Вероятность трансформации уменьшается по мере дифференцировки клетки, при этом переходы из одного клеточного типа в другой не равноправны.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КРИТЕРИЯ УПОРЯДОЧЕННОСТИ В КАЧЕСТВЕ КРИТЕРИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

А. И. Зотин, Е. А. Прокофьев, Р. С. Зотина

В настоящее время отсутствует количественная теория дифференцировки и не ясны подходы к построению такой теории. Это в значительной степени связано с неясностью самого понятия дифференцировки, с отсутствием точных критериев, а также количественных данных, касающихся изменения степени дифференцировки клеток и тканей во время развития организмов. В связи с этим нам кажутся полезными любые попытки введения точных критериев дифференцировки, позволяющие количественно охарактеризовать этот процесс.

Выработка таких критериев связана, однако, с решением некоторых принципиальных вопросов теории дифференцировки, главным из которых, с нашей точки зрения, является следующий: происходит ли в процессе дифференцировки упорядоченность в термодинамическом смысле живых систем или, как предполагает Г. Д. Туманишвили (см. предыдущую статью), в процессе дифференцировки происходит переход живой системы в более вероятное состояние. Хотя интуитивно кажется очевидным, что возникновение упорядоченных структур и появление специфических функций в процессе дифференцировки должны сопровождаться увеличением степени упорядоченности живой системы, гипотеза наклонной плоскости Туманишвили вполне оправдана и уместна. К сожалению, доказательства, которые приводятся в защиту этой гипотезы, основаны на косвенных соображениях и достаточно поверхностных аналогиях, поэтому вполне правомерна и противоположная точка зрения, которой мы и придерживаемся. Важно, что и гипотеза наклонной плоскости и точка зрения на дифференцировку, как на процесс, сопровождающийся увеличением степени упорядоченности живых систем, дают возможность выработать критерии дифференцировки, т. е. открывают возможность экспериментальной проверки того и другого предположения. Критерий дифференцировки, вытекающий из гипотезы наклонной плоскости, подробно изложен в статье Туманишвили. Критерий дифференцировки в противоположной гипотезе должен опираться или быть тождествен критерию упорядоченности живых систем. Подобного рода критерий был предложен ранее для характеристики направления эволюционного прогресса организмов [Коноплев и др., 1975; Зотин, Коноплев, 1976]. Теперь мы попытаемся использовать его для характеристики увеличения упорядоченности живых систем в процессе дифференцировки организмов.

КРИТЕРИЙ УПОРЯДОЧЕННОСТИ

Термодинамический смысл упорядоченности открытых систем, к которым относятся все без исключения живые организмы, связан со степенью удаленности системы от равновесного состояния: чем дальше система удалена от равновесия, тем более она является упорядоченной в стабильном состоянии. Действительно, наиболее вероятным состоянием системы является состояние равновесия — полный молекулярный хаос. Если система уклоняется от равновесия, то вероятность ее состояния уменьшается и увеличивается степень упорядоченности. Отсюда следует, что чем больше система удалена от состояния равновесия, тем она должна быть более упорядоченной.

При таком подходе к понятию упорядоченности можно достаточно простым путем получить количественные соотношения для характеристики упорядоченности системы [Коноплев и др., 1975; Зотин, Коноплев, 1976; Зотин, Зотина, 1977; Зотина, Зотин, 1980]. В этих работах было показано, что вероятность состояния неравновесной системы в стационарном состоянии, для которой справедлива теория флуктуации Эйнштейна, имеет вид

$$P_{st} = \frac{z}{\psi_{st}}, \quad (1)$$

где $P_{st}(x_1, \dots, x_n)$ — плотность вероятности отклонения параметров $x_1, \dots, x_n$ от их значения $x_1^0, \dots, x_n^0$ в стационарном состоянии системы; ψ_{st} — величина диссипативной функции в стационарном состоянии; z — константа.

С помощью формулы (1) можно в относительных единицах охарактеризовать вероятность состояния любого организма или изменение этой вероятности в процессе онтогенеза. Для этого допустим, что вероятность состояния наиболее простых организмов (микроорганизмов) равна P_m , а вероятность состояния остальных организмов P_a . При $T = \text{const}$ (температура входит в состав константы z) имеем

$$P_a = P_m \frac{\psi_m}{\psi_a}, \quad (2)$$

где ψ_m — диссипативная функция микроорганизмов, ψ_a — диссипативная функция данного организма. Так как $\psi \simeq \dot{q}_{O_2}$ и $\dot{q}_{O_2} = aW^b$, где $\dot{q}_{O_2}$ — интенсивность дыхания, W — вес организма, a и b — константы [см.: Зотин, 1974], то

$$P_a = P_m \frac{a_m W_m^{-bm}}{a_a W_a^{-ba}}. \quad (3)$$

Пусть теперь вероятность состояния некоторого условного микроорганизма весом в 1 г при температуре 20° равна единице ($P_m = 1$). Учитывая, что для микроорганизмов константа a равна 0,098 мВт [см.: Hemmingsen, 1960] (кал/ч переведены в данном случае в мВт),

получаем для любого другого организма весом в 1 г (при 20°)

$$p_a = \frac{0,098}{a}. \quad (4)$$

Следовательно, относительную вероятность состояния организма можно вычислить, определив экспериментальным путем параметр a . Для характеристики относительной упорядоченности организмов удобнее ввести величину, обратную относительной вероятности: $Cr = 1/p_a$, где Cr — так называемый критерий упорядоченности [Коноплев и др., 1975; Зотин, Коноплев, 1976]. Из формулы (4) следует, что критерий упорядоченности равен

$$Cr = 10,2 a. \quad (5)$$

ИЗМЕНЕНИЕ КРИТЕРИЯ УПОРЯДОЧЕННОСТИ

Критерий (5) можно, как нам кажется, использовать для характеристики изменения упорядоченности организмов в ходе развития и роста животных. Для этого необходимо экспериментальным путем измерить параметр a на разных стадиях онтогенеза. Это не простая задача, так как данные по интенсивности дыхания обычно сильно варьируют и приходится проводить большое число измерений в большом диапазоне весов. Чтобы преодолеть эту трудность для случая растущих организмов, мы прибегли к следующему приему: мы приняли, что параметр b не меняется во время роста животных. Тогда можно определить этот параметр для всего периода роста в целом и с его помощью рассчитать нужный нам параметр a для любой стадии роста по формуле

$$a = \dot{q}_O W^b. \quad (6)$$

Достаточно полные данные об изменении интенсивности дыхания растущих аксолотлей и व्यюнов получены в нашей лаборатории. Расчет константы b по этим наблюдениям дал следующие величины: для аксолотля $b = 0,2$, для व्यюна $b = 0,14$. Это позволило по формуле (6) рассчитать изменение параметра a в процессе роста этих животных. Как видно из рис. 15, на начальных стадиях роста аксолотля после вылупления зародышей из оболочек происходит увеличение степени упорядоченности, вычисленной по формуле (5), затем она достигает максимума и начинает снижаться. Сопоставление изменения критерия упорядоченности (см. рис. 15) с кривой роста аксолотля (см. гл. V, рис. 48, B) показывает, что максимальное значение этого критерия приходится на начальный период роста. Сходный результат можно получить и для других животных, если обработать указанным выше способом экспериментальные данные, опубликованные разными авторами. На рис. 16 и 17 приведены расчеты изменения критерия упорядоченности во время роста кур [данные Barott, Pringle, 1946], крыс [Kleiber, 1961] и сверчков [Никольская и др., 1982]. Во всех случаях наблюдается примерно сходная картина: увеличение критерия

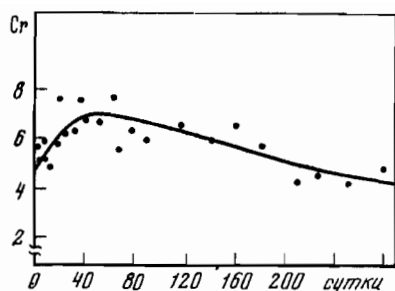


Рис. 15. Изменение критерия упорядоченности во время роста аксолотлей после вылупления зародышей из оболочек

Расчет по данным Л. И. Радзинской и И. С. Никольской [1982] с помощью формул (5) и (6)

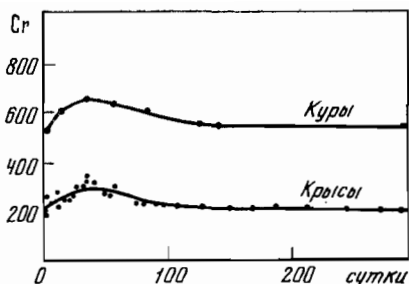
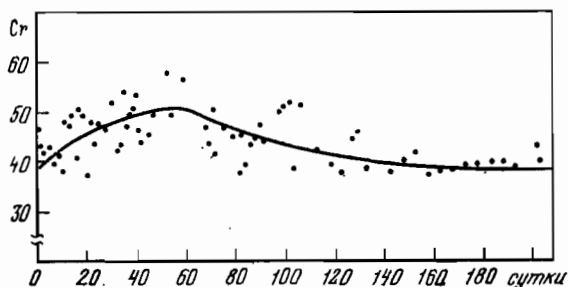


Рис. 16. Изменение критерия упорядоченности во время роста кур [данные Barrot, Pringle, 1946] и крыс [данные Kleiber, 1961]

Расчет с помощью формул (5) и (6)

Рис. 17. Изменение критерия упорядоченности во время роста личинок сверчка и у взрослых сверчков

Расчет по данным И. С. Никольской и др. [1982] с помощью формул (5) и (6)



упорядоченности в первый период роста, достижение максимума и снижение на заключительных этапах роста (сравните с рис. 48 — см. гл. V).

На первый взгляд кажется, что характер изменения критерия упорядоченности противоречит представлениям Пригожина — Виам [Зотин, 1974], согласно которым организмы в процессе развития и роста приближаются непрерывно к наиболее вероятному конечному состоянию. Согласно данным рис. 15—17, на начальных стадиях роста система удаляется от наиболее вероятного состояния. Это связано, однако, с тем, что параметр a характеризует интенсивность дыхания условного организма весом в 1 г и, следовательно, характеризует только те изменения, которые не связаны с изменением веса организма. Между тем относительная вероятность состояния организма сильно зависит от веса. Из формулы (3) следует, что в полном виде относительная вероятность состояния организма будет равна (вес микроорганизмов, как и прежде, принимаем равным 1 г)

$$P_{\text{отн}} = \frac{0,098}{aW^{-b}} \quad (7)$$

и упорядоченность системы (Or) можно рассчитать по формуле

$$Or = 10,2aW^{-b} = 10,2q_0, \quad (8)$$

Как известно [см.: Зотин, 1974], интенсивности дыхания уменьшаются в процессе роста организмов, поэтому упорядоченность живой системы в целом согласно формуле (8) будет непрерывно уменьшаться. Критерий упорядоченности при этом совершает более сложную эволюцию (см. рис. 15—17).

Итак, в результате увеличения веса организмов происходит уменьшение общей упорядоченности системы, но на фоне этого снижения и одновременно с ним происходит частный процесс увеличения упорядоченности на начальных стадиях роста. Это дает основание считать, что увеличение упорядоченности организмов, показанное на рис. 15—17, связано с процессами дифференцировки. Дифференцировка, как отмечалось, ведет к появлению в системе упорядоченных структур и движению системы в сторону уменьшения вероятности ее состояния, что вполне соответствует смыслу изменений критерия упорядоченности, показанного на этих рисунках. Термодинамически подобный процесс вполне возможен за счет сопряженных процессов, протекающих в живой системе.

ЭЛЕМЕНТЫ ТЕОРИИ ДИССИПАТИВНЫХ СТРУКТУР: СВЯЗЬ С ПРОБЛЕМАМИ СТРУКТУРООБРАЗОВАНИЯ

В. А. Васильев, Ю. М. Романовский, Д. С. Чернавский

Существенной стороной развития биологических объектов является структурообразование. Понятие структуры, так же как и развития, относится к числу наиболее общих, так что вряд ли возможно сконструировать его универсальное определение. В предлагаемом обзоре структуры рассматриваются в ракурсе формообразования и возникновения функционального разнообразия в пространстве системы (дифференциации). Внимание сосредоточивается на проблеме образования биохимической модели (шаблона — pattern по Уоддингтону, 1964), следуя которой могут протекать дальнейшие процессы структурообразования.

Математические модели должны учитывать как кинетику химических превращений, так и перенос веществ между частями объекта, т. е. они принадлежат к классу моделей распределенных кинетических систем. В принципе такие модели можно сформулировать на различных языках, здесь будет рассмотрено лишь динамическое описание термодинамически открытых систем. Как оказалось, такие системы обладают богатым набором типов поведения. В частности, при увеличении притока энергии и энтропии в них воз-

можно возникновение неустойчивости, приводящей к образованию стабильных пространственно-неоднородных состояний — так называемых диссипативных структур [Гленсдорф, Пригожин, 1973]. Подчеркнем, что момент возникновения неустойчивости должен управляться в объекте (соответствующие контуры управления обычно не входят в такие модели), однако в дальнейшем путь процессов определен практически однозначно. Такую регуляцию и соответственно записи информации о ней можно считать параметрической.

В настоящее время, по-видимому, нет достаточных экспериментальных данных, чтобы строить динамические модели, непосредственно сопоставимые с конкретными объектами или процессами биологии развития. Поэтому моделирование направлено на то, чтобы показать возможность реализации различных явлений в рамках достаточно общих предположений. Так, рассматриваемые далее автономные модели из теории диссипативных структур показывают: 1) возможность описать существенные потери симметрии объекта при его автономном развитии; 2) управляемость ростом и регенерацией; 3) возможность образовывать иерархию структур; 4) вариабельность путей установления структуры и эквивинальность процессов даже при наличии значительных флуктуаций; 5) возможность в рамках распределенных моделей клеточной дифференцировки типа триггеров Жакоба—Моно связать эпигенез и формообразование и пр. Отметим, что подобные модели сейчас интенсивно исследуются не только в связи с биологическими проблемами [Фукс-Китовский, 1980], но и в новой общенаучной дисциплине о самоорганизации — синергетике [Хакен, 1980; Романовский, 1981].

МОДЕЛИ РАСПРЕДЕЛЕННЫХ КИНЕТИЧЕСКИХ СИСТЕМ

В качестве моделей распределенных кинетических систем чаще всего применяются квазилинейные, по Петровскому, параболические уравнения. Для тканей приближением является уже то, что они, в принципе, описывают непрерывную среду. Часто дискретность среды качественно не влияет на характер усредненных распределений компонентов. Однако возможны случаи, когда дискретность среды важна и следует применять дискретные модели. Ниже будут даны примеры обеих ситуаций. При этом некоторые общие вопросы излагаются несколько подробнее, чем это принято в подобных работах. Дело в том, что мы стремились дать возможность читателю, специально не занимающемуся моделированием, разобратся в данном подходе в целом и, следовательно, судить о применимости результатов.

В основе моделей находятся уравнения материального баланса [Лайфут, 1977]:

$$\frac{\partial}{\partial t} x_i = F_i'(x_1, \dots, x_n) - \operatorname{div} \vec{T}_i \quad (1)$$

или в случае дискретного пространства (система диффузионно-связанных клеток):

$$\frac{d}{dt} j x_i = F_i^j + (I_i^{j, j-1} - I_i^{j, j+1}), \quad (1a)$$

где нижний индекс идентифицирует переменные, а верхний индекс в (1a) — элемент пространства. Для простоты в (1a) рассматривается среда, где каждый элемент связан только с двумя соседними.

Эти уравнения в правых частях содержат члены, описывающие локальное производство компоненты x_i и его поступление из соседних элементов, x_i может означать не только концентрации компонентов, но также вероятности найти определенный оперон в активном состоянии и т. п. Заметим, что такие уравнения возникают в теории нервного импульса, но там они имеют другую природу [Васильев и др., 1979].

$\vec{I}_i$ — это поток i -го компонента:

$$\vec{I}_i = \vec{v} x_i - \sum_{k=1}^n D_{ik} \text{grad}(x_k), \quad (2)$$

где $\vec{v}$ — скорость движения фиксированного объема среды; x_i — абсолютная концентрация (например: моль/л); D_{ik} — матрица диффузии. Ее недиагональные члены называются коэффициентами взаимной диффузии, т. е. учитывают потоки i -го вещества, индуцируемые потоками (градиентами) k -го вещества [Хаазе, 1967; Волькенштейн, 1978].

Оказывается, что взаимная диффузия отсутствует только тогда, когда равны между собой все коэффициенты самодиффузии [Хаазе, 1967]. Часто ими можно пренебречь, однако имеются случаи как в химии [Хаазе, 1967], так и в биологии [Лайфут, 1977], когда индуцируемые потоки сравнимы по величине с самодиффузией.

Если в системе происходят химические превращения и связанные с ними процессы, изменяющие ее объем, то в среде возникают макроскопические движения. При этом $\vec{v}$ является функцией переменных системы. Для простоты остановимся на случае одномерного пространства. Не умаляя общности, можно считать левую границу отрезка неподвижной ($r = 0$). Обозначим скорость относительной деформации длины из-за увеличения объема в точке r через l , тогда

$$v(r) = \int_0^r l d\xi \quad \text{или} \quad \frac{\partial v}{\partial r} = l. \quad (3)$$

В частности, длина отрезка L подчиняется уравнению

$$L = \int_0^L l d\xi \quad \text{или} \quad \frac{dL}{dt} = l|_{r=L}. \quad (4)$$

Наиболее простым является случай, когда l зависит только от переменных системы (x_i) и постоянных параметров (другими словами, изобарные условия для несжимаемой и невязкой среды). В общем случае l может зависеть также от L, v .

В трехмерном пространстве вместо (3) следует использовать $\text{grad } (\vec{v}) = l_{mk} (m, k = 1, 2, 3)$, где l_{mk} — тензор относительных деформаций объема. Для изотропных сред эти уравнения совместно с (1) решаются не труднее, чем (3). В анизотропном случае приходится решать весьма громоздкую систему уравнений. Конечно, в биологии анизотропия часто важна, так как увеличение объема происходит из-за роста клеток, имеющих определенную форму, геометрию контактов и располагающихся упорядоченно. Можно заметить, что решение такой задачи в случае постоянной по объему скорости роста во многом аналогично задаче о самосборке, но все же позволяет получить больше сведений о системе. При этом $\vec{v}$ является вектором роста, рассматривавшимся в монографии Уоддингтона [1964].

Теперь остановимся на вопросе о переходе от дискретной среды к непрерывной. Диффузионные потоки будем считать квазистационарными, т. е., что время установления потока между клетками-соседями (20—100 с) много меньше характерных времен биохимических превращений (увеличения концентрации в 2,7 раза). Рассмотрим две клетки, расстояния между центрами которых равно R , разделенных мембраной толщиной d и с проницаемостью P (см/с). Верхний индекс «1» относит величины к центру левой клетки, «2» — к левой поверхности мембраны, «3» — к правой поверхности, а «4» — к центру правой клетки. Потоки выражаются через концентрации: $I_x^{12} = D_x ({}^1x - {}^2x)/(l - d)$; $I_x^{31} = = D_x ({}^3x - {}^4x)/(l - d)$; $I_x^{23} = P({}^2x - {}^3x)$; $I_x^{14} = D_{xx} ({}^1x - {}^4x)$, где D_{xx} — коэффициент диффузии «эквивалентной» непрерывной среды. Условие квазистационарности имеет вид $I_x^{14} = I_x^{12} = I_x^{23} = I_x^{34}$; подставив сюда выражения для потоков, получим:

$$1/D_{xx} = (1 - d/R)/D_x + 1/PR, \quad (5)$$

что можно считать правилом сложения последовательных диффузионных сопротивлений. В уравнении (5) не учитывается межклеточная среда, которая является параллельным сопротивлением, т. е. шунтом.

Обратим внимание на следующие обстоятельства. Как в моделях мембраны с порами, так и в моделях с переносчиками P нелинейно зависит от $({}^jx; {}^{j+1}x)$, следовательно, и I_{xx} зависит от x . В отличие от действительно непрерывных сред для некоторых компонентов возможно $D_{xx} \equiv 0$. Если P сравнительно мало, то из-за наличия межклеточной среды нельзя заменить дискретную модель (1а) на непрерывную (1), не добавив туда нелокальные члены. Это соответствует предположению, высказанному С. Э. Шнолем [1979], о «дальнодействии» в морфогенетических полях. Другое важное отличие биотканей от обычной жидкой среды состоит в том, что

вследствие упорядоченного расположения клеток определенной формы и шунтов коэффициенты диффузии зависят от направления, т. е. возможна анизотропия диффузии. Такая анизотропия может существенно повлиять на процесс структурообразования.

Приток энергии и энтропии, необходимых для существования диссипативных структур, происходит за счет химических превращений веществ, описываемых $F_i(x_1, x_2, \dots, x_n)$ в (1). Чтобы изучить особенности химической кинетики, приводящей к образованию структур, можно ограничиться исследованием одномерной по пространству системы. Тогда уравнение (1) после подстановки (2) примет вид

$$\frac{\partial}{\partial t} x_i = F_i(x_1, x_2, \dots, x_n) - \frac{\partial}{\partial r}(v x_i) + \frac{\partial}{\partial r} \left(\sum_{k=1}^n D_{ik} \frac{\partial}{\partial r} x_k \right), \quad (6)$$

которое следует дополнить граничными условиями на торцах, а для системы с изменяющимся объемом — уравнениями для скорости v (3) и длины L (4). Остановимся пока на системах с $v \equiv 0$.

Пусть система находится при однородных граничных условиях, например непроницаемые торцы:

$$\left. \frac{\partial}{\partial r} x_i \right|_{r=0} = \left. \frac{\partial}{\partial r} x_i \right|_{r=L} = 0 \quad (i = 1, 2, \dots, n). \quad (7)$$

Тогда она имеет тривиальное решение $x_i(r, t) = \bar{x}_i$, где $\bar{x}_i$ является координатой особой точки соответствующей точечной системы, т. е. $\bar{x}_i$ — решение алгебраической системы уравнений $F_i(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) = 0$ ($i = 1, 2, \dots, n$). Устойчивость однородного состояния исследуется посредством подстановки $x_i = A_i \exp\{\lambda t + j\pi m r/L\} - \bar{x}_i$ и линеаризации (6) относительно A_i . В результате получается характеристическое (дисперсионное) уравнение $\lambda(m)$ [Романовский и др., 1975]. Очевидно, что если хотя бы один корень положителен, то однородное стационарное состояние неустойчиво.

Важность исследования однородного состояния видна из следующего. Если F_i таковы, что в точечной системе отсутствуют бесконечные нарастающие решения, то *достаточным условием* существования стационарных пространственно-неоднородных решений является наличие у характеристического уравнения для какого-либо m нечетного числа положительных корней λ [Васильев и др., 1979]. Надо помнить, что утверждение о реализуемости неоднородных состояний можно сделать только после исследования устойчивости таких решений. Эта сложная задача, примеры результатов ее решения будут даны ниже.

Важнейшим необходимым условием существования неоднородных состояний является присутствие автокаталитических цепей в брутто-схеме реакции: $X + A \rightarrow \dots \rightarrow nX + B$, $n > 1$. Интересно вспомнить, что такое же условие возникает в качестве предпосылки отбора в предбиологической эволюции макромолекул [Эйген, 1973]. Автокаталитические процессы возможны не

только при химических превращениях, но также вследствие кооперативных явлений в субмолекулярных комплексах, при этом просходит как бы размножение активных состояний. Например, если перенос через мембрану происходит посредством олигомеров, встроенных в нее, и активность одной субъединицы увеличивает активность других, то поток через мембрану имеет автокаталитические свойства [Blumental, 1975]. Латеральная диффузия на такой мембране описывается уравнением вида (5), и диссипативные структуры образуются в виде пятен активности на ее поверхности.

Наиболее детально изучена базовая модель, названная брюсселятором. Она предложена брюссельской школой Пригожина и является развитием идей Тьюринга [Turing, 1952; Гленсдорф, Пригожин, 1973]. В брюсселяторе используется следующая цепь гипотетических реакций: $A \rightarrow X$, $2X + Y \rightarrow 3X$, $B + X \rightarrow Y + D$, $X \rightarrow E$, что соответствует брутто-реакции $A + B \rightarrow E + D$. Уравнение этой модели имеет вид

$$\frac{\partial}{\partial t} x = A + x^2 y - (B + 1)x + D_{xx} \frac{\partial^2}{\partial r^2} x, \quad (8)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} y = Bx - x^2 y + D_{yy} \frac{\partial^2}{\partial r^2} y.$$

Ее единственная особая точка: $\tilde{x} = A$; $\tilde{y} = B/A$; при $B > B_{\text{код}} = 1 + A^2$ точечная система является автоколебательной. Если $B > B_m = 1 + m^2 D_{xx} [L^2 + A^2(L^2 + \pi^2 m^2 D_{xx})] \pi^2 m^2 D_{yy}$ (где $m = 0, 1, 2, \dots$ есть число полуволн), то уравнения (6) имеют неоднородное стационарное решение. Если при этом $B < B_{\text{код}}$, то это решение всегда устойчиво. На рис. 18, б показаны распределения $y(r)$ для $m = 1$ и $m = 2$.

Можно выделить два типа диссипативных структур: квазигармонические и контрастные. В квазигармонических структурах распределение переменных аппроксимируется рядом с небольшим количеством членов: $y(r) = P_0 + P_1 \cos(\pi r/L) + P_2 \cos \times \times (2\pi r/L)_2 + \dots$. Квазигармонические структуры основательно исследованы [Васильев, 1976; Бабский, Маркман, 1977; Васильев и др., 1979; Николис, Пригожин, 1979; Васильев, Романовский, 1980; Голубев, Денисов, 1980; Маркман, Улинцев, 1980]. В контрастных структурах плавные участки распределений

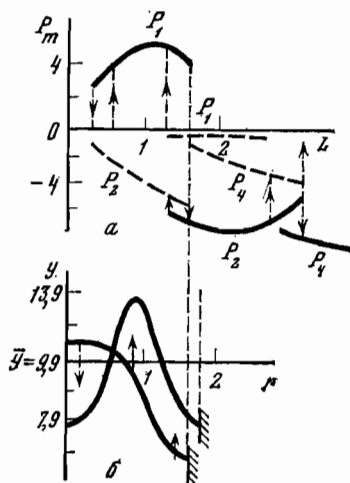


Рис. 18. Гистерезисные периоды между диссипативными структурами с разными формами при изменении длины системы (8)

а — зависимость амплитуд гармонических составляющих (P_m) от L ($A = 10$; $B = 99$, $D_x = 0,75$; $D_y = 1,0$); б — начальные и конечные состояния при переходе от структуры с $m = 1$ к структуре с $m = 2$

чередуются с крутыми фронтами, они возникают, когда коэффициент диффузии автокатализируемой переменной (D_{xx}) много меньше D_{yy} [Васильев и др., 1979]. Для брюсселятора контрастные структуры детально исследованы Б. С. Кернером и В. В. Осиповым [1978, 1980]. Важным отличием контрастных структур является то, что они возникают при сравнительно малых накачках энергии в систему.

В исследованиях диссипативных структур удобно пользоваться диаграммами состояний, пример которых дан на рис. 18, а. На этих диаграммах выделяются две области: докритическая и закритическая. В докритической области однородное состояние устойчиво к малым возмущениям и, если диссипативная структура существует, то она может возникать только в результате больших (надкритических) возмущений, т. е. в жестком режиме. Если задать локализованное возмущение, то образование структуры проходит путем *самодостройки*: сначала возникает один горб, затем рядом с ним другой. Этот режим наблюдался экспериментально в исследованиях реакции Белоусова — Жаботинского [Жаботинский, 1974]. Для закритической области более характерен режим, в котором структурообразование сразу же охватывает все пространство.

Изменения состояний системы при увеличении ее длины L отражены на рис. 18, а. При увеличении длины сначала образуется структура, состоящая из одной полуволны ($m = 1$), при дальнейшем увеличении длины система скачком переходит в состояние с $m = 2$, затем с $m = 4, 8, 16, \dots$. Обратные переходы, например из $m = 2$ в $m = 1$, совершаются при других значениях параметров, а значит с гистерезисом. Такие переходы во многом аналогичны фазовым переходам первого рода в равновесных системах. Так, при них скачкообразно изменяются экстенсивные функции состояния, в частности, потоки потребляемой энергии. Помимо цепочки переходов $m = 1, 2, 4, 8, \dots$, возможны и другие, например: $m = 3, 6, 12, \dots$. Попасть с одной цепочки на другую можно только в результате достаточно сильных внешних воздействий специальной формы.

В модели брюсселятора перенос вещества осуществляется только самодиффузией. Чтобы понять значение взаимной диффузии, рассмотрим следующую очень простую систему [Васильев и др., 1979]:

$$\frac{dx}{dt} = Ay - Bx - x^2; \quad \frac{dy}{dt} = Bx - Cy. \quad (9)$$

Ее единственное стационарное состояние с положительными координатами устойчиво при любых $A, B, C > 0$. Отметим, что схема реакций для (7) значительно реалистичнее, чем в брюсселяторе. Если $D_{xy} = D_{yx} = 0$, то в соответствующей распределенной системе структуры не образуются. Однако для любых $D_{xy}, D_{yx} < 0$ всегда найдется такое $A_{кр}$, что при $A > A_{кр}$ будут рождаться стационарные диссипативные структуры.

Еще одна возможность образования структур связана с граничными условиями. Их роль хорошо видна на примере однокомпонентных систем. Действительно, при однородных граничных условиях уравнение (5) ($n = 1$) по теореме Чафи ни для каких $F(x)$ не имеет устойчивых стационарных решений, кроме тривиального, однородного решения. Для проницаемых торцов граничные условия имеют вид

$$\left. \frac{\partial x}{\partial r} \right|_{r=0} = \alpha (N_0 - x(0, t)); \quad \left. \frac{\partial x}{\partial r} \right|_{r=L} = \alpha (N_L + x(L, t)). \quad (10)$$

Если $F(x)$ удовлетворяет определенным требованиям, например: $F(x) = Ax - Bx^3$, то в системе возникает устойчивая диссипативная структура [Livshits et al., 1981]. Однако в отличие от систем с $n \geq 2$ эта структура при любых значениях параметров, в том числе и длины, состоит из одной полуволны. На диаграммах состояния систем $n = 1$ также имеются докритические и закритические области.

Граничные условия (10) являются одним из способов задания неоднородностей в системе, ее полярности. Другой способ состоит в задании слабых градиентов параметров; при этом в части пространства происходит образование структуры, а в остальной переменной имеют гладкие распределения. Для модели брюсселятора (8) такие локализованные структуры исследованы для неоднородных распределений B [Николис, Пригожин, 1979], которые таковы, что для части среды выполнены условия существования структур. При этом потери симметрии, связанные с градиентами B и неустойчивостью слабо неоднородного распределения, складываются и в результате получаются сложные картины (рис. 19). Если считать, что распределение B является элементом структуры большого масштаба, то можно увидеть, какое разнообразие форм получается в процессах типа структура из структуры.

Гирер и Майнхардт [Gierer, Meinhardt, 1972; Meinhardt, Gierer, 1974] предложили ряд феноменологических моделей для изучения роста, структурообразования и почкообразования у гидры. Модель, в которой рассматриваются активатор (a) и его субстрат (S), очень похожа на брюсселятор (8):

$$\begin{aligned} \frac{\partial a}{\partial t} &= \rho_0 \rho + C \rho a^2 S - \mu a + D_{aa} \frac{\partial^2}{\partial r^2} a, \\ \frac{\partial}{\partial t} S &= C_0 - C' \rho a^2 S - \nu S + D_{ss} \frac{\partial^2}{\partial r^2} S, \end{aligned} \quad (11)$$

где ρ — плотность источников. Их распределение монотонно и имеет слабый, не зависящий от времени градиент.

Другая группа моделей основана на взаимодействиях активатора (a) и ингибитора (h), например:

$$\begin{aligned} \frac{\partial a}{\partial t} &= \rho_0 \rho + C \rho \frac{a^2}{h} - \mu a + D_{aa} \frac{\partial^2}{\partial r^2} a, \\ \frac{\partial h}{\partial t} &= C' \rho' a^2 - \nu h + D_{hh} \frac{\partial^2}{\partial r^2} h. \end{aligned} \quad (12)$$

Рис. 19. Усложнение диссипативной структуры в системы (8) при неоднородном распределении параметра A , показанного штриховой линией [Николис, Пригожин, 1979], что иллюстрирует процесс типа структура из структуры

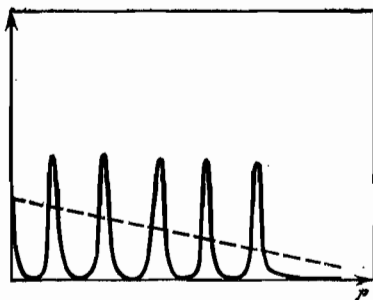
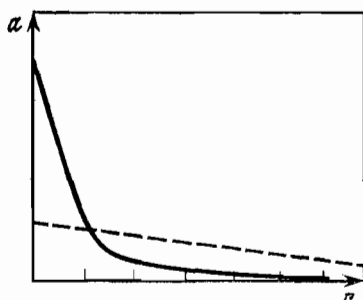
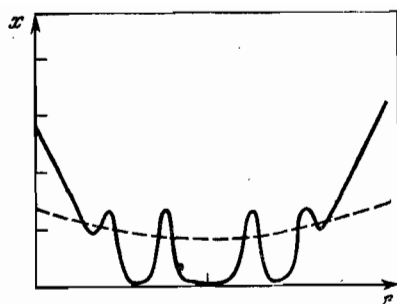


Рис. 20. Примеры стационарных распределений активатора в моделях Гирера—Майнхардта (11), (12)

Штриховой линией показаны задаваемые распределения источников ρ [Gierer, Mainhardt, 1972]

Для этих моделей были проведены обширные численные эксперименты и рассматривался случай контрастных структур ($D_s, D_h \gg D_a$). Были получены как однопиковые распределения активатора, так и квазипериодические (рис. 20). Показано, что ширина пика может быть автомодельным параметром (т. е. не зависеть от длины системы) или функцией длины. Пик может находиться как на границе системы, так и несколько в стороне от нее. В рамках этих моделей находит решение проблема французского флага [Wolpert, 1969]. Разнообразие решений позволило Гиреру и Майнхардту провести сопоставление с экспериментальными данными и дать интерпретацию наблюдаемых явлений на молекулярном уровне в рамках их концепции.

Дальнейшее развитие модели состояло в добавлении представлений об увеличении объема, занимаемого системой. Рост учитывался посредством следующего уравнения:

$$\frac{\partial}{\partial t} \rho = Kf(a) - \gamma\rho - \gamma'(r - r_s) \frac{\partial}{\partial r} \rho, \quad (13)$$

где $(r - r_s)$ — расстояние от центра клеточного движения. Сопоставив (13) с (4) и (5), видим, что скорость увеличения объема l считается постоянной (градиент ρ в конвективном члене мал, и этот член не учитывается). При такой скорости l длина системы

неограниченно возрастает. Численные эксперименты показали, что опять возможны два случая: в системе остается один неподвижный пик активатора, по мере роста образуются вторичные пики. Образование периодической структуры протекает в режиме самодостройки, а диаграмма состояний похожа на полученную для брюсселятора (см. рис. 18а).

Для многих объектов предположение о постоянной скорости увеличения объема (т. е. неуправляемой пролиферации) неприемлемо. Действительно, структуры и сам организм имеют определенные размеры. Рассмотрим, как образование структур могло бы регулировать длину системы L , на примере брюсселятора. Будем считать, что времена релаксации структур много меньше характерных времен роста. По крайней мере в случае пролиферативного роста это всегда так. Это позволяет поэтапно рассматривать уравнение роста (5) и диаграмму состояний (см. рис. 18). Пусть на левом краю системы находится локализованный источник вещества, являющегося кофактором роста и диффузионно-распространяющегося в системе. Другим кофактором является вещество Y , а функция l имеет вид: $l = l_0$, если $f = cy \geq c\tilde{y} = \text{const}$ и $l = 0$, если $cy < c\tilde{y}$. Для описания пролиферации представление о l как о пороговой функции выглядит естественным. Однако, чтобы ограничить рост, вводить порог не обязательно, например, такой же эффект дают члены в l , учитывающие гибель клеток. При такой $l(y, c)$ в однородном состоянии система увеличивает длину L (5). При образовании структуры с $m=1$ при $L_{\text{крит}}$ рост прекращается. Легко видеть, что система способна к регенерации. При другом выборе величины порога рост может прекратиться при структуре с большим числом полуволн. Таким образом, в расширенной системе L должна становиться автомодельным параметром, определяемым кинетическими постоянными системы.

В рассмотренном примере систему, строго говоря, нельзя считать вполне однородной. Однако длина может быть автомодельным параметром и в полностью гомогенной системе, например, если $f(x, y)$ при переходе от состояния с m_1 к состоянию с m_2 меняется скачкообразно. При этом оказывается, что $f(x, y)$ может иметь достаточно простой и естественный вид. В общем случае, поскольку скорость пролиферации зависит от механического состояния клеток, то $l(x, y, r, L)$. Действительно, для того чтобы увеличился объем вблизи центра, клетке приходится «раздвигать» большую массу. Как бы там ни было, даже приведенные простые примеры показывают, что в теории диссипативных структур проблема масштабной инвариантности решается весьма просто и естественно.

Выше рассматривались одномерные по пространству системы. Двух- и трехмерным системам посвящено не столь много работ. Так, анализ контрастных структур выполнен Б. С. Кернером и В. В. Осиповым [1980], а также имеются результаты численных экспериментов [например, Martinez, 1972; Meinhardt, Gierer, 1974]. Конечно, диаграммы состояний в двумерном случае усложняются, так как разнообразие состояний больше. Структуры образуются

как в мягком режиме, так и в жестком, также может происходить самодостройка структур и т. д. Вообще говоря, возможны состояния с очень низкой симметрией. Однако для их реализации требуются внешние воздействия специальной формы. Из пространственно-локализованных воздействий получаются достаточно симметричные структуры. Они же характерны для мягких режимов структурообразования.

В многомерных системах, как оговаривалось при обсуждении диффузии в клеточных системах, может возникать потребность ввести в основное уравнение (1) нелокальные операторы. Такие же задачи возникли в теории горения. Рассматривалась однокомпонентная система [Алдушин и др., 1980]. Решение этой задачи показало, что даже в однокомпонентной системе образуются устойчивые стационарные диссипативные структуры. Причем их феноменологические свойства точно такие же, как и в многокомпонентных системах.

В клеточных системах возможны случаи, когда $D_{ii} = 0$, как в случае (5), иными словами, может возникать диффузионный барьер. Их уравнения имеют все стационарные решения, которые существуют в соответствующих непрерывных системах, а также ряд специфических для клеточных систем решений. В частности, в таких системах даже с однородными параметрами в результате внешних надпороговых воздействий могут образовываться устойчивые локализованные диссипативные структуры [Васильев и др., 1979]. При этом система запоминает место воздействия. Укажем также, что в однородных однокомпонентных клеточных системах возможны устойчивые структуры, тогда как непрерывные системы их не имеют. То же самое относится к системам с триггерной точечной кинетикой, которые важны в связи с проблемами эпигенеза. Таким образом, наличие диффузионного барьера может быть важным фактором, стабилизирующим структуру.

СТОХАСТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ

Флуктуации кинетических переменных оказывают существенное влияние на структуры в двух случаях: 1) малые концентрации; 2) параметры системы близки к критическим. Объем клетки составляет около 10^{-9} л, и при концентрациях 10^{-8} — 10^{-6} моль/л в одной клетке оказывается 10—1000 молекул одного вида. Закон больших чисел неприменим к одной клетке, и отклонения от средних величин велико. При этом для описания состояния клетки нужно пользоваться числами молекул каждого вида. Если параметры системы близки к критическим, то даже микроскопические флуктуации могут приводить к макроскопическим явлениям.

В стохастических моделях используются два подхода. Во-первых, можно задавать шумовые поля и исследовать их действия на системы; во-вторых, можно записать фундаментальное уравнение для вероятности состояния системы [Николис, Пригожин, 1979; Хакен, 1980]. Второй подход, конечно, более последователен.

Однако он и более сложен. Рассмотрим его на примере броселятора.

Основное допущение, используемое при выборе уравнений, состоит в том, что все элементарные процессы являются марковскими, т. е. последствие в них не существенно. Система разбивается на N ячеек, и ее состояние описывается функцией $P(x_1, y_1, \dots, x_N, y_N, t) \equiv P(\vec{x}, \vec{y}, t)$ вероятности того, что в момент t в первой ячейке находится x_1 и y_1 молекул, во второй x_2 и y_2 и т. д. Эволюция этой функции определяется вероятностями переходов как за счет химических реакций

$$\begin{aligned} P_1(x_i \rightarrow x_i + 1) &= Ax_i \Delta t; & P_2(x_i, y_i \rightarrow x_i - 1; y_i + 1) &= Bx_i \Delta t; \\ P_3(x_i, y_i \rightarrow x_i + 1; y_i - 1) &= x_i(x_i - 1)y_i \Delta t; \\ P_4(x_i \rightarrow x_i - 1) &= x_i \Delta t, \end{aligned} \quad (14)$$

так и за счет диффузии

$$\begin{aligned} P(x_i, x_{i+1} \rightarrow x_i - 1, x_{i+1} + 1) &= P(x_i, x_{i-1} \rightarrow x_{i-1} - 1, x_i + 1) = \\ &= d_x x_i \Delta t, \end{aligned} \quad (15)$$

где $d_{x,y} = D_{x,y} N^2 / L^2$. Далее будем полагать $L = 1$. Для точек $(1, 2$ и $N - 1, N)$ соотношение (15) следует скорректировать с учетом граничных условий.

Используя (14) и (15), легко построить дифференциальное уравнение для $P(\vec{x}, \vec{y}, t)$. Оно весьма громоздко [Асташкина, Романовский, 1980], и мы его здесь не приводим. Его аналитическое и численное решение — весьма трудная задача. Вообще метод его решения основан на переходе к производящим функциям, из которых уже получаются цепочки из уравнений для моментов распределений [Баруча-Рид, 1972]. Этот метод легко реализуем для линейных или линеаризованных систем, т. е. он эффективен вблизи критических точек системы [Николис, Пригожин, 1979]. С другой стороны, можно выполнить численный эксперимент непосредственно с (14) и (15), пользуясь методом Монте-Карло [Асташкина, Романовский, 1980]. Получены следующие результаты.

Флуктуации значительно ускоряют процесс установления диссипативной структуры. Они играют важную селективную роль в выборе формы конечной структуры, при этом значение начальных условий относительно уменьшается. Если система находится вдали от критической точки, то флуктуации относительно однородного состояния являются пуассоновскими, т. е. так же как и в равновесной системе. Вблизи от критической точки появляются макроскопические флуктуации. Система часть времени находится в состоянии, близком к однородному, а часть — в близком к периодической структуре (см. рис. 21); это время растет с увеличением B . Причем, если исключить флуктуации, то установится однородное состояние, тогда как в закритической области установилось бы неоднородное состояние. Точно так же в закритической области могут сосуществовать структуры с различными периодами.

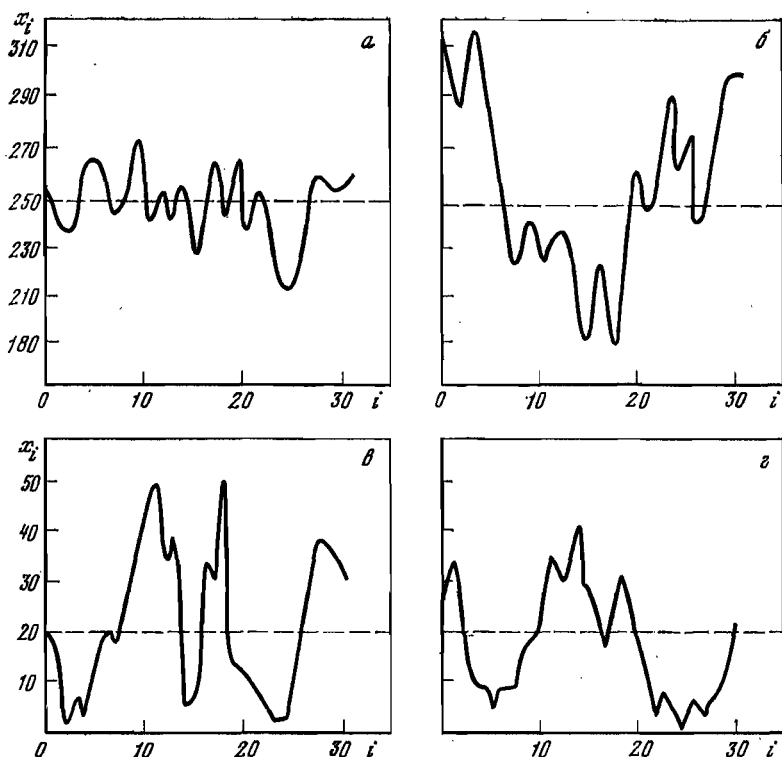


Рис. 21. Стохастическое моделирование диссипативных структур (14), (15)
 а и б — примеры мгновенных распределений, показывающих сосуществование однородного и неоднородного состояний ($A = 250$; $B = 1000 < B_{\text{крит}}$; $D_x = 11$; $D_y = 5$; $N = 30$; $\Delta t = 10^{-7}$); в и г — примеры мгновенных распределений, показывающих сосуществование структур с разными периодами в пространстве ($B > B_{\text{крит}}$)

В работах Б. Н. Белинцева [1979] исследовались флуктуации в брюсселяторе при двух типах источников шума: 1) аддитивный (ланжевеновский) шум (параметр A); 2) шум параметра, входящего сомножителем (B). Флуктуации параметров считались гауссовыми и некорректированными. В первом случае исследовались пространственные корреляции переменных: $R_{ik}(\Delta r, t) = \langle S z_i(r_1, t) S z_k(r_2, t) \rangle$, где $\Delta r = r_1 - r_2$; $z_1 = x$; $z_2 = y$; $i, k = 1, 2$. При этом система (6) была линеаризована вблизи критической точки. При приближении к критической точке амплитуда, время и радиус корреляции увеличиваются, возникает дальний порядок. Корреляционная функция $R(\Delta r, t)$ вблизи от критической точки осциллирует, медленно затухая. Исследования неаддитивного шума были выполнены лишь для случая двух клеток и мягкого перехода к неоднородному состоянию, так как в этом случае нельзя ограничиться линейным приближением. Получено бимодальное распределение для вероятностей состояния системы вблизи критической точки. В самой

критической точке наиболее вероятным является однородное состояние, но все же определенную часть времени система находится в одном из неоднородных.

В целом анализ стохастических моделей показывает, что в распределенных активных системах флуктуации ускоряют переходы из состояния в состояние, заменяют критические точки на области, уменьшают значение точности задания начальных условий и сужают класс реализуемых структур.

ДИССИПАТИВНЫЕ СТРУКТУРЫ И МОДЕЛИ ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

Клеточная дифференцировка может быть описана лишь с помощью мультистационарных моделей. Распределенные модели с мультистационарными точечными частями позволяют исследовать следующие проблемы:

1) взаимосвязь дифференцировки и структурообразования, т. е. вопрос о том, в какой мере образование диссипативной структуры определяет клеточную дифференцировку и само зависит от последней;

2) передифференцировку в процессе морфогенеза, т. е. вопрос о том, как ведут себя клетки, начавшие дифференцироваться в разных направлениях, но затем попавшие в одну область диссипативной структуры;

3) роль предистории клетки в образовании диссипативных структур. Предыстория только тогда играет роль, когда она запомнена. Возможность запоминания возникает в системе только тогда, когда она имеет несколько стационарных состояний. Собственно попадание в одно из нескольких возможных стационарных состояний и есть акт запоминания.

Эти проблемы рассматриваются в моделях различных типов. В автоматных моделях генетический и эпигенетический аппараты клетки представляются конечными автоматами, т. е. элементами с дискретными множествами состояний. Взаимодействия элементов вызывают переходы из одного состояния в другое по определенным правилам. Для работы с такими моделями Линденмайер создал математический аппарат [Lindenmayer, 1975], называемый теперь *L*-грамматиками (см. статью В. З. Аладьева в этой книге). Недостатком этих моделей, по сравнению с динамическими, является их отвлеченность от конкретных механизмов. Достоинство состоит в возможности исследовать очень сложные сети с элементами, имеющими большое число стационаров. И хотя любой конечный автомат реализуем в классе динамических систем, а обратное утверждение неверно [Rozen, 1975], в динамических моделях целесообразно рассматривать относительно простые, а именно элементарные триггерные системы, и получать данные для построения автоматных моделей.

Промежуточный подход, опирающийся на дискретно-непрерывные модели генетических сетей, разработан в работах Цанева

и Сендова и их последователей [Tzanev, Sendov, 1969, 1971a, в; Сайдайлиева, Хидиров, 1976; Сендов, 1976; Сайдайлиева, 1978]. Остановимся, следуя Сендову [1976], на модели клеточной дифференцировки. Оперон определяется как двоичное устройство с фиксированным числом входов и одним выходом. Генетический аппарат клетки представляется сетью взаимодействующих оперонов. Чтобы описать необратимость дифференцировки, вводится понятие блокировки оперонов.

Входы оперона делятся на два типа: *R*-входы и *B*-выходы, которые могут находиться в состоянии 0 и 1, т. е. у оперона четыре состояния: 00, 01, 10, 11. Связи между оперонами задают в виде матриц инцидентности. На *R*-входы могут действовать по принципу «или» репрессоры, вырабатываемые в результате активности других оперонов, переводя его в неактивное состояние. *B*-входы отличаются тем, что состояние блокировки запоминается опероном и деблокировка может произойти лишь в момент деления клетки. В сети имеется митотический оперон, дающий команду на деление клетки, если она находится в активном состоянии. При этом состояние репрессии в дочерних клетках такое же, как и в материнской. В отношении блокировки оперонов действует следующее правило: 1) если материнская клетка деблокирована и имеются деблокирующие воздействия, то дочерние клетки деблокированы; 2) если материнская клетка блокирована, то дочерние клетки блокированы; 3) если материнская клетка деблокирована и отсутствуют деблокирующие воздействия, то одна дочерняя клетка будет блокированной, а другая деблокированной. Тип дифференцированной клетки определяется набором деблокированных оперонов.

Взаимодействия клеток осуществляются за счет диффузии, причем к ней способны репрессоры, но не деблокирующие белки. В динамической модели рассматриваются концентрация мРНК и соответствующих рибосом, а также белков (репрессоры и деблокаторы) с пороговыми механизмами действия на входы оперонов. Клетки образуют кольцо, причем диффузия происходит как между соседними клетками, так и во внутренней полости кольца. Эта модель получила название «килиндрос» и исследовалась на ЭВМ для случая восьми оперонов. Основным результатом состоит в том, что вначале одноклеточный килиндрос проходит несколько делений, после чего деления прекращаются и получается устойчивое стационарное состояние, в котором имеются клетки разных типов. При изменении параметров возникают новые структуры, различающиеся как по числу клеток, так и по распределению типов клеток. Широкий круг вопросов, связанных с построением математических моделей молекулярно-генетических систем, разрабатывается новосибирской школой теоретической генетики [Ратнер, 1975]. В частности, представителями этого направления показано, что пороговые механизмы регуляции могут быть смоделированы соответствующими кинетическими системами [Шамин, Куличков, 1977].

В рассмотренной модели триггерность постулируется, а не является следствием внутриклеточных процессов, а при изучении взаимодействия клеток из-за технических трудностей приходится ограничиваться системами с небольшим числом клеток. Поэтому целесообразно также рассмотреть распределенные динамические модели с одним опероном. Простейшей моделью с мультистационарной точечной частью является следующая [Chernavskii, Rujgok, 1978]:

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t} x &= \frac{Ax}{1+x^2} - xy + \frac{\partial^2}{\partial r^2} x, \\ \frac{\partial}{\partial t} y &= \alpha \left(xy - \frac{Ay}{1+y^2} \right) + D \frac{\partial^2}{\partial r^2} y.\end{aligned}\quad (16)$$

Ее точечная часть при $A \leq 2$ имеет одно устойчивое стационарное соотношение, при $A > 2$ — два устойчивых состояния и одно седло; x и y соответствуют метаболитам ($X + Y \rightarrow 2Y$). Оказалось, что система (16) описывает диссипативные структуры как при $A > 2$, так и при $A \leq 2$. При продвижении в область мультистационарности диссипативные структуры становятся более устойчивыми к внешним воздействиям, иными словами, появление способности к дифференцировке стабилизирует диссипативную структуру. Все же в этой модели дифференцировка рассматривается слишком упрощенно. Поэтому была исследована модель с точечной частью, отвечающей схеме Жакоба — Моно [1964]. Конечно, следует иметь в виду, что у эукариотов эпигенез, по видимому, сложнее, но уже эта модель обеспечивает разнообразие состояний. Модель содержит систему уравнений [Соляник, Чернавский, 1980]:

$$\begin{aligned}\frac{\partial}{\partial t} x_1 &= \frac{1}{\tau} \left(\frac{AS_1}{1+x_2^2} - x_1 \right) + \frac{\partial^2}{\partial r^2} x_1, \\ \frac{\partial}{\partial t} x_2 &= \frac{1}{\tau} \left(\frac{AS_2}{1+x_1^2} - x_2 \right) + \frac{\partial^2}{\partial r^2} x_2, \\ \frac{\partial}{\partial t} S_1 &= B - \frac{AS_1}{1+x_2^2} - S_1 + D \frac{\partial^2}{\partial r^2} x_3, \\ \frac{\partial}{\partial t} S_2 &= B - \frac{AS_2}{1+x_1^2} - S_2 + D \frac{\partial^2}{\partial r^2} x_4,\end{aligned}\quad (17)$$

где x_1 и x_2 — специфические метаболиты (белки-ферменты или продукты их деятельности), участвующие в регуляции на эпигенетическом уровне; S_1 и S_2 — неспецифические метаболиты, являющиеся субстратами для синтеза x_1 и x_2 соответственно.

Точечная часть системы (17) при фиксированных S_1 и S_2 исследована детально [Григоров и др., 1967]. В симметричном случае ($S_1 = S_2 = S$) мультистационарность наступает при $AS \geq 2$, при этом $\bar{x}_1 = \bar{x}_2 = x \geq 1$. Это можно считать достижение спо-

способности к детерминации генетического аппарата клетки. Параметр A имеет смысл интенсивности базового метаболизма. Таким образом, компетенция к дифференцировке и интенсивность базового метаболизма должны коррелировать друг с другом. Это утверждение допускает экспериментальную проверку, что было проделано и дало удовлетворительные результаты [Chernavskii et al., 1980].

Поскольку концентрации субстратов изменяются относительно медленно, то следует полагать, что $\tau \ll 1$. Величина D (отношение коэффициентов диффузии субстратов и метаболитов) велика: $D \gg 1$. Интенсивность притока субстратов (B) и интенсивность метаболизма (A) предполагаются порядка единицы. Исследование модели в указанной области параметров дало следующие результаты.

Однородное состояние теряет устойчивость при $\tilde{x}^2 \geq \tilde{x}_r^2 = 1 + \sqrt{8A\tau/D}$. В рамках модели мягкое возбуждение диссипативных структур возможно лишь при наличии потенции к дифференцировке.

В условиях, при которых амплитуды диссипативных структур невелики (при $\tilde{x} = 1 + \epsilon$, $\epsilon \ll 1$), система (17) редуцируется в следующую:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} z &= \frac{1}{\tau} \left(\epsilon z + \frac{A}{2} u - \frac{1}{16} z^3 \right) + \frac{\partial^2}{\partial r^2} z, \\ \frac{\partial}{\partial t} u &= -z - \frac{A+\tau}{2} u + D \frac{\partial^2}{\partial r^2} u \end{aligned} \quad (18)$$

где $z = x_1 - x_2$, $u = S_1 - S_2$. Другие переменные ($S_1 + S_2$ и $x_1 + x_2$) исключаются с помощью метода, близкому к методу квазистационарных концентраций.

Система (18) описывает возникновение контрастных диссипативных структур ($D \gg 1$). Распределение u плавное, а распределение z состоит из крутых фронтов, разделенных плавными участками. Причем u и z меняются в противофазе. На расстояниях $r = R_{\max} = \sqrt{\tau/\epsilon} = \sqrt{D\epsilon^2}$ уравнение для z становится одностабионарным. Это означает, что расстояние между фронтами всплеска не может быть больше, чем $R_{\max}$. Условия устойчивости контрастной структуры показывают, что существует и минимальное расстояние: $R_{\min} \cong \sqrt{\tau/\epsilon} \ln \sqrt{\epsilon^3 D/\tau}$.

Итак, модель (17) описывает чередующиеся слои клеток, дифференцированных в разных направлениях. Эти структуры обладают свойствами, аналогичными описанным в предыдущих разделах. Так, диффузионный барьер в клеточных системах может обеспечивать локализацию структур; можно также решать проблему масштабной инвариантности; для нее характерны флуктуационные явления и др. Несомненным достоинством моделей типа (17) является то, что с их помощью можно анализировать конкретные биофизические представления о взаимодействии генов и цитоплазмы.

До сих пор развитие теории диссипативных структур и ее приложение к решению проблем структурообразования в биологии не находит должного понимания со стороны большей части исследователей-биологов. Образование диссипативных структур им кажется каким-то экзотическим явлением. В то же время в большей части биологических работ подчеркивается роль химических градиентов в процессах структурообразования. Концепция Тьюринга [Turing, 1952] тоже основана на идее о роли градиентов. Пассивные градиенты, конечно, могут давать клеткам позиционную информацию. Однако естественные флуктуации могут нивелировать ее: сигнал утонет в шуме. С другой стороны, диссипативная структура является мощным аттрактором. Чем дальше система уходит от положения термодинамического равновесия, тем надежнее и более детерминированно происходит образование структур. Создание таких притягивающих состояний может обходиться системе дешевле, нежели поддержание мощных источников градиентов. Конечно, теория диссипативных структур не решает, да и не может решить всех проблем индивидуального развития организма. Однако понимание ее возможностей несомненно принесет определенную пользу.

Основная трудность сопоставления результатов, полученных из анализа моделей и экспериментальных данных, состоит в том, что за редким исключением современная техника эксперимента не позволяет изучать кинетические системы, как распределенные. Поэтому такое сопоставление приходится проводить по косвенным показателям или по феноменологии процессов. В этой ситуации представляется целесообразным обсудить проблемы структурообразования в биологии, сопоставляя их с результатами моделирования.

Описание процесса развития в целом предполагает наличие не одной глобальной модели, но создание иерархической системы моделей. Динамические переменные модели верхнего уровня становятся параметрами других моделей. Процессы структурообразования могут инициироваться двумя способами: специфическими воздействиями, например жесткий режим в докритической области, и параметрически — увеличение B в (6) приводит к мягкому возбуждению структуры. При этом информация о структуре, в том числе и генетическая, записана в параметрах системы. Это налагает ограничения на процессы изменения параметров (а именно, они должны быть устойчивыми, а соответствующие модели достаточно грубыми), должны также существовать первичные параметры, такие как константы Михаэлиса ферментов, определяемые генетикой. Легко видеть, что диссипативные структуры обладают требуемыми свойствами управляемости и сами создают стабильные поля параметров, иными словами, они легко могут быть вписаны в целостную систему моделей.

Имеется богатый экспериментальный материал, показывающий, что морфогенез и клеточная дифференцировка сопровождают друг друга. Рассмотренные триггерные модели указывают на то, что целесообразно считать эти явления разными сторонами единого процесса образования структуры организма. Можно указать также, что индукторы всегда меняют и форму, и функциональное состояние, специализированные клетки образуются только в определенных областях системы.

Взрослый организм имеет сложную, мало симметричную форму. Оплодотворенная яйцеклетка обладает значительно более высокой симметрией. Предполагалось, что симметрии могут исчезать в результате внешних воздействий и неоднородности цитоплазмы яйцеклетки. Считалось, что нарушение цилиндрической симметрии происходит вследствие акта внедрения сперматозоида. Однако в работах группы Ньюкупа [Niewkoop, 1977] было показано, что саггитальная плоскость образуется и тогда, когда сперматозоид внедряется точно в один из полюсов яйцеклетки. Теоретические исследования показывают, что нарушения симметрии могут происходить вследствие потери устойчивости симметричного состояния. При этом эта точка зрения не отрицает значения внешних воздействий, а только указывает, что они просто сталкивают систему из неустойчивого симметричного состояния. Конечно, это не значит, что только кинетические явления определяют потерю симметрии; в принципе, то же самое было бы при механических, гидродинамических и других неустойчивостях. Можно только напомнить, какими богатыми возможностями обладают диссипативные процессы. При образовании структуры из структуры (см. рис. 19) конечное состояние может не обладать симметрией вовсе. Процессы образования диссипативных структур должны протекать в анизотропной среде (как для диффузии, так и в отношении механических характеристик и увеличения объема). Это дает дополнительную потерю симметрии, которая тесно связана с геометрией клеток, т. е. и здесь получается тесная связь между структурами различных уровней.

Моделирование диссипативных структур показывает, что системы могут обладать набором устойчивых стационарных состояний при одних и тех же значениях параметров. В то же время биологические структуры обладают свойством эквифинальности, по-видимому, генетически предопределенной. Решений этой проблемы в рамках рассмотренных моделей может быть несколько. С одной стороны, фиксированный класс начальных и граничных условий позволяет отбирать конечные состояния, с другой существуют области параметров, при которых имеется лишь один вид конечной структуры. Всегда имеются структуры, которые обладают наибольшей областью притяжения. Флуктуационные эффекты обеспечат реализацию этой структуры. На явлениях флуктуаций следует остановиться.

В работах группы Л. В. Белоусова [Остроумова, Черданцева, 1978; см. статью Л. В. Белоусова в этой книге] было замечено,

что на промежуточных этапах развития гидры распределение ряда веществ становится весьма нерегулярным — стохастическим. Кроме того, в точках отсчета наблюдаются сильные флуктуации концентраций этих веществ. Этап стохастичности завершается образованием вполне упорядоченной формы, а распределение концентраций становится плавным и одинаковым для всех представителей ансамбля. Флуктуации на этапе развития слишком велики, чтобы быть равновесными. Если сравнить эти опытные данные по вариабельности развития с результатами стохастического моделирования диссипативных структур вблизи области мягкого возбуждения, то нетрудно увидеть их аналогию.

Проблема масштабной инвариантности также находит решение в рамках рассмотренной теории. Размеры системы управляются как параметрически, так и через внешние условия. Однако второй способ не столь эффективен. Поэтому, как правило, размеры диссипативных систем определены значениями параметров, причем их малые изменения приводят к малым изменениям размеров.

В заключение следует подчеркнуть, что авторы ставили целью показать лишь возможности образования биологических структур вследствие кинетических неустойчивостей. Сравнив данные теории с наблюдаемыми явлениями, можно было увидеть, что в общем нет качественных рассогласований. Это, конечно, не служит доказательством роли диссипативных структур в биологии развития и не отвергает альтернативных механизмов структурообразования, но показывает, что эти интересные и красивые явления могут иметь важное значение в биологии развития.

ПРОБЛЕМЫ ЭМБРИОНАЛЬНОГО МОРФОГЕНЕЗА

Л. В. Белоусов

Любой развивающийся организм многократно и закономерно изменяет свою форму. Образование борозд на поверхности дробящейся яйцеклетки, сдвиги бластомеров друг относительно друга, вворачивания зародышевых листков при гастрюляции, разнообразные изгибы клеточных пластов, сгущения и разрежения клеток, сопровождающие закладку буквально всех органов, неравномерный рост тела зародышей, личинок и взрослых особей — вот лишь некоторые примеры тех формообразовательных (морфогенетических) процессов, которые разыгрываются в течение жизни большинства многоклеточных животных. Как всю совокупность этих процессов, так и любой из них в отдельности мы будем называть морфогенезом.

Можно ли поставить относительно морфогенеза какие-либо общие вопросы, не сводящиеся к поискам частных факторов того или иного из перечисленных процессов? По нашему мнению, не только можно, но и должно, потому что и частные решения могут иметь смысл лишь в рамках более общих концепций.

ПРОСТРАНСТВЕННОЕ УСЛОЖНЕНИЕ, НАБЛЮДАЕМОЕ В ХОДЕ МОРФОГЕНЕЗА

При непосредственном наблюдении морфогенеза буквально на каждом его шагу можно заметить усложнение пространственной организации, т. е. появление новых, ранее отсутствующих изгибов и выпячиваний клеточных пластов, разрывов и склеек клеточных масс, сгущений и разрежений клеток и т. п. В терминах теории симметрии можно говорить о понижении порядка симметрии (диссимметризации) при каждом таком процессе. Но происходит ли диссимметризация в действительности в тот же самый момент времени и на тех же самых структурах, где она непосредственно нами наблюдается, или же наблюдаемая диссимметризация — лишь визуализация ранее (в пределе — в начальный момент развития) возникших, но сначала невидимых различий между частями зародыша? Последняя (преформационная) точка зрения многократно возрождалась в различных модификациях.

В принципе можно было бы говорить о генетическом и постгенетическом преформизме. Генетический преформизм сводится к ут-

верждению, что пространственная организация непосредственно передается по наследству — геном зародыша представляет собой нечто вроде карты (схемы) будущего зародыша. Такое утверждение, по-видимому, никем не оспаривается. Действительно, не только не существует связи между линейным расположением генов в хромосоме и расположением кодируемых ими морфологических признаков (положим, вдоль оси тела животного), но современная фенотипика вообще отвергает однозначную связь между геном и определенным морфологическим признаком [Майр, 1974]. Принимается, что вся совокупность генов влияет на всю совокупность морфологических признаков (если вообще морфогенез или его результат может быть разделен на отдельные признаки). К сожалению, в рамках данной статьи нет возможности подробнее обсуждать очень важные вопросы о связях генома с морфогенезом.

Постгенетический преформизм сводится к гипотезе, что, хотя пространственная организация и должна возникать вновь в каждом последующем онтогенезе, но это возникновение (диссиметризация) происходит в некоторый начальный момент развития, а затем возникающая сложность лишь переходит из одной формы в другую (например, из невидимой в видимую). Эта гипотеза может быть доказана или опровергнута только экспериментально. Схема эксперимента проста: если на стадии А искусственно нарушить целостность зародыша (разделить его на части, переставить эти части, прибавить новые части) и в результате морфогенетическая судьба некоторой части зародыша отклонится от нормальной, этого достаточно для вывода, что до стадии А развитие данной части не было преформировано. Обратный результат совместим с гипотезой преформизма развития до стадии А (хотя и не доказывает ее, так как нельзя исключить, что в каком-либо другом эксперименте данная часть все же не изменит ход своего развития).

Описанная экспериментальная схема была выдвинута классиками механики развития — Ру и Дришем, причем Дриш первым четко показал непреформированность развития зародыша морского ежа до стадии четырех бластомер. В дальнейшем было поставлено огромное количество подобных опытов на разных объектах и стадиях развития [Белоусов, 1971]. Их общий вывод состоит в том, что морфогенез на большем своем протяжении не преформирован и, значит, наблюдаемые примеры усложнения вполне реальны.

Следующий вопрос состоит в том, спонтанно ли морфогенетическое усложнение, или же оно «спечатывается» с каких-либо неоднородностей внешней среды либо некоторой развившейся ранее части зародыша. Не вникая в подробности [Белоусов, 1979а], сообщим лишь окончательный вывод: имеется достаточное число данных, относящихся к самым разным объектам и стадиям развития, которые ясно демонстрируют возможность спонтанного усложнения зародыша в однородном или почти однородном внешнем окружении.

Возможность спонтанного усложнения организации (спонтанной диссимметризации) долгое время казалась противоречащей законам физики, например принципу Кюри [Curie, 1894] и применительно к живым системам либо встречалась с недоверием, либо являлась опорой витализма. Принципиальный выход из этой ситуации появился вместе с теорией диссипативных структур [Николис, Пригожин, 1979]. Из сказанного очевидно принципиальное значение этой теории для понимания морфогенеза. Пока что сделаны лишь первые шаги по сближению теории диссипативных структур с биологическим экспериментом.

ЗАКОН ДРИША И НАПРАВЛЕНИЯ ЕГО КОНКРЕТИЗАЦИИ

Эксперименты, поставленные по описанной выше схеме, дали еще один результат первостепенной важности: в них наблюдались не любые изменения в ходе развития частей зародыша, а, как правило, именно такие, которые приводили к восстановлению нормальной формы и структуры целого. Значение этого результата было в полной мере осознано уже Дришем. Он назвал явления этого рода эмбриональными регуляциями и сформулировал на их основе свой знаменитый закон, являющийся, по сути дела, эмпирическим обобщением: «Судьба части есть функция ее положения в целом» [Дриш, 1915].

Если сам факт изменения судьбы части зародыша после нарушения его целостности показывает, что морфогенез и вообще онтогенез являются реальным усложнением пространственной организации, то закон Дриша указывает в самой общей форме, каким закономерностям подчиняется это усложнение. Поэтому закон Дриша должен лежать в основе любой теории морфогенеза. Однако крайняя общность словесной формулировки этого закона допускает самые различные толкования. Займемся их обсуждением.

1. Как понимать «положение в целом»? Попытаемся перевести это понятие на более или менее точный математический язык и одновременно уяснить его биологическое значение. Рассмотрим сначала для простоты такие развивающиеся системы, которые можно в хорошем приближении считать одномерными или обладающими осью симметрии (некоторые кишечнополостные и черви) (рис. 22, А, Б). В таких системах положение каждой части может быть однозначно определено расстоянием до некоторой другой фиксированной части. Последнюю удобно свести в точку и локализовать на одном из концов системы, например на апикальном (см. рис. 22, А). Однако измеренное таким образом положение не будет обладать свойством масштабной инвариантности (скейлинга) и не сможет отражать поэтому самой сути тех фактов, которые были обобщены законом Дриша: восстановление нормальной формы и структуры целого при его различных абсолютных размерах. Формально добиться скейлинга нетрудно: для этого достаточно ввести вторую точку отсчета, расположив ее, например,

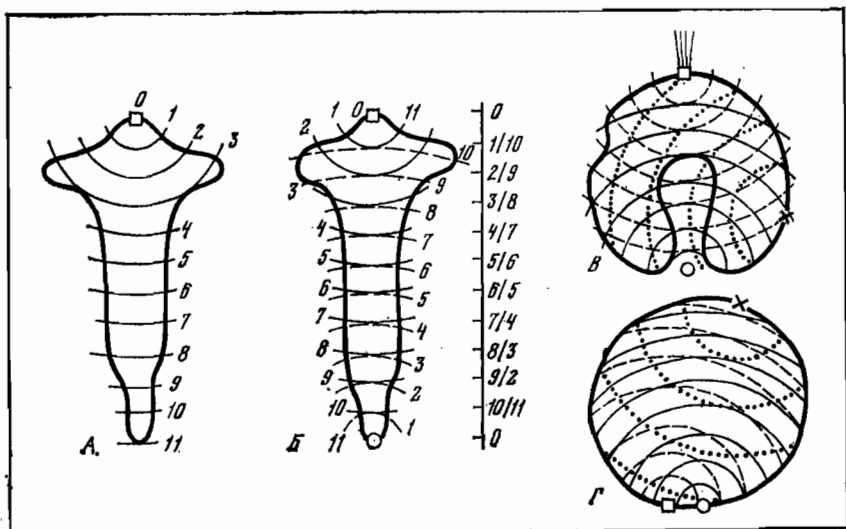


Рис. 22. Способы отсчета положений частей развивающихся систем от различающихся между собой фиксированных точек (обозначены квадратиком, кружком и крестиком)

А, Б — системы, имеющие ось симметрии; В, Г — системы, лишенные оси симметрии; А — отсчет от одной фиксированной точки; Б — отсчет от двух фиксированных точек. По обе стороны контура показаны координаты частей относительно каждой из точек. Справа — шкала отношений этих координат; В — отсчет от трех фиксированных точек. Дуги обозначают координаты некоторых частей относительно каждой из точек отсчета; Г — отсчет от трех точек, смещенных относительно их положения на В. Очевидно, что геометрически гомологичные точки на В и Г имеют разные координаты

на противоположном (базальном) конце системы, и выражать положение каждой части отношением r обоих расстояний [Аптер, 1970] (см. рис. 22, Б). Тогда, задав некоторые пороговые отношения (например, $r < 3/8$; $3/8 < r < 8/3$; $r > 8/3$), можно убедиться, что данная система будет делиться этими порогами на равные части независимо от своих абсолютных размеров. Но такая операция неизбежно связана с допущением, что уже в одномерной системе должны быть две точки отсчета, являющиеся, по терминологии Вольперта [Wolpert, 1969; Вольперт, 1970, 1971], источниками позиционной информации для всех остальных частей. В двумерных системах, без симметрии, пришлось бы ввести третью (см. рис. 22, В), в трехмерных — четвертую такую точку. При этом очевидно, что любое изменение взаимного расположения точек отсчета нарушило бы не только масштабную инвариантность, но и вообще какое бы то ни было геометрическое сходство данного зародыша с нормальными (см. рис. 22, Г). Однако можно ли быть уверенным в том, что при всех нарушениях целостности, допускающих регуляции, хотя бы две любые наперед заданные точки отсчета сохраняют одно и то же взаимное расположение? Можно смело утверждать обратное: в подавляющем числе

регуляционных систем допустимы самые значительные взаимные смещения любых наперед заданных точек отсчета. Рассмотрим, например, бластулу морского ежа, приняв ее за тело вращения (это, конечно, неопозволительное упрощение, но учет несимметричности только усилил бы наши выводы). Естественно принять за источники позиционной информации точки анимального и вегетативного полюсов. Произведем типичную операцию по исследованию регуляционной способности: рассечение бластулы или более раннего зародыша по меридиану. Известно, что, перед тем как начнется собственно регуляция, произойдет смыкание получившейся полубластулы в замкнутую сферу. При этом точка анимального полюса сильно сближится с точкой вегетативного полюса [Herstadius, 1973], т. е. исходное противоположное расположение точек отсчета, как и любых других точек поверхности бластулы, резко нарушится (см. рис. 22, В и Г). При других типах рассечений взаимное положение любых двух наперед заданных точек будет каждый раз иным. Но все это несколько не мешает полной регуляции.

Эти соображения ясно показывают, что дришевское «положение в целом» не может рассматриваться как положение относительно любых точек отсчета. Между тем, к сожалению, именно такая точка зрения лежит в основе концепции позиционной информации Вольперта [Wolpert, 1969] и других моделей морфогенеза [Goodwin, Cohen, 1969; Gierer, Meinhardt, 1972] и считается, по-видимому, едва ли не единственно возможной конкретизацией закона Дриша. Однако существует и другая позиция, непосредственно вытекающая из отрицания первой: положение в целом следует отсчитывать не от одних и тех же индивидуальных точек отсчета с наперед заданными внутренними свойствами, а от одних и тех же элементов симметрии системы. В применении к зародышу морского ежа это означает, что отсчет положений необходимо каждый раз вести от противоположных (полярных) точек, независимо от того, какие именно клетки, с какими исходными свойствами занимают эти точки. Такой способ отсчета подразумевает, что регуляции требуют сохранения хотя бы некоторых основных элементов симметрии при экспериментальном нарушении целостности. Анализ имеющихся данных показал, что это действительно является необходимым условием полноценных регуляций [Белоусов, 1971]. Если регуляция идет из, казалось бы, аморфной клеточной массы, то нормальные регуляции возникают лишь из тех ее участков, пропорции которых близки к нормальным.

Но отсюда следует, что позиционная информация никак не связана с внутренними, индивидуальными свойствами элементов, а связана с теми их свойствами, которые одинаковы у элементов, оказавшихся в геометрически гомологичных положениях. Но чтобы такие положения были вообще узнаваемы, они должны быть привязаны к тем или другим локальным геометрическим или топологическим особенностям — кривизне поверхности, шивкам или разрывам пластов и т. п. Получается, что в регуляцион-

ных системах отсчет положения должен идти именно от таких топогеометрических особенностей, а не от каких-либо заранее заданных особых точек с внутренней индивидуальностью. Выражая другими словами почти то же самое, можно сказать, что регуляционные системы должны обладать специфической «топогеометрией» целого, достаточно устойчивой в динамическом смысле к смене индивидуальных элементов низшего уровня. Эта идея, высказанная впервые еще Кювье [цит. по Канаеву, 1976], пронизывает все учение Дриша и впервые была доведена до конкретных моделей морфогенеза А. Г. Гурвичем [1944, 1977]. К сожалению, эта идея пока не используется в современных моделях морфогенеза, постоянно связывающих себя допущением точек отсчета.

2. Что такое «судьба части»? Первоначально было естественно понимать под судьбой части весь ход ее последующего развития вплоть до достижения взрослого состояния. В современных концепциях морфогенеза этот вопрос специально не обсуждается, по их дух совместим с таким первоначальным пониманием. Между тем его неудовлетворительность и противоречивость к постоянному времени достаточно ясны. Если на некоторой стадии *A* перед которой возможны регуляции, определяется сразу вся судьба части до самого конца развития, значит, дальше все развитие предопределено и регуляции невозможны. Но хорошо известно, что регуляции возможны на всем протяжении развития, а нередко и во взрослом состоянии. Отсюда прямо следует, что на каждой данной стадии развития может определяться судьба части лишь на некоторый не слишком большой отрезок времени. Величина этого отрезка должна определяться эмпирически.

Следует ли вкладывать в понятие «судьба» все стороны поведения некоторого элемента, т. е. и его формообразовательные движения, и темп, и направление его клеточных делений, и специфику протекающих в нем синтезов, и его конечную дифференцировку? В свете современных данных общий ответ на этот вопрос должен быть отрицательным. Все перечисленные процессы и ряд других разделимы. Одни из них могут зависеть от положения, другие, наоборот, быть независимыми и протекать, например, согласно каким-либо внутренним ритмам. Осознание такой сложности развивающихся систем пришло независимо к разным исследователям [Gurwitsch, 1930; Lehmann, 1933; Spemann, 1936; Филатов, 1939] и является важным принципом теории морфогенеза.

И, наконец, последний вопрос, относящийся к закону Дриша.

3. Что можно сказать о характере функциональной зависимости между судьбой и положением? В моделях морфогенеза 20—30-х годов предполагалось, что зависимость от положения может быть описана достаточно гладкими, монотонными функциями, вид которых не должен меняться в зависимости от исследуемого объекта или стадий развития [Anikin, 1929; Gurwitsch, 1930; Smirnow, Zhelochowtsev, 1931]. В настоящее время такой подход

представляется нереалистичным. Целый ряд данных указывает на то, что эти функции могут быть совершенно различными для разных отрезков развития, должны быть существенно нелинейными и иметь разрывы. В приложениях к морфогенезу качественной теории дифференциальных уравнений вообще не ставится вопрос об определении вида функции, а лишь о локализации в пространстве—времени областей ее устойчивого и неустойчивого поведения [Том, 1970; Thom, 1972; Белоусов, Чернавский, 1977]. Уже один такой качественный анализ, если его удастся провести, существенно приближает нас к пониманию морфогенеза. Однако на этом не следует останавливаться и нельзя забывать о необходимости согласования различных локально действующих функциональных зависимостей.

УРОВНИ ПРОЦЕССОВ МОРФОГЕНЕЗА

Один из главных и наиболее определенных выводов из анализов закона Дриша состоит в том, что поведение частей развивающихся систем по крайней мере в некоторых отношениях должно зависеть от «топогеометрии» целого. Это подразумевает наличие хотя бы двух уровней, верхний из которых должен быть устойчивым по крайней мере к некоторым возмущениям нижнего уровня. Нам кажется, что и теоретические, и экспериментальные исследования морфогенеза нуждаются в разработке понятия уровней. Наши соображения на этот счет таковы.

I. Понятие «уровень» мы будем относить к процессам, а не к статичным структурам (клетка, орган, организм), как это делается обычно.

II. Мы будем считать понятие «уровень» строго релятивным, т. е. данную группу процессов будем выделять в самостоятельный уровень лишь по отношению к другой какой-либо группе процессов. Таким образом, имеет смысл говорить минимум о паре уровней, но не об одном.

III. Определение уровня: мы отнесем некоторые сравнимые процессы к разным уровням, если они будут существенно отличаться между собой по характерным временам своих динамических переменных (верхний уровень.— более медленные переменные) и если процессы каждого уровня будут устойчивы хотя бы к некоторым возмущениям, нарушающим устойчивость другого уровня.

Рассмотрим два примера развивающихся систем: почкование у гидроидных полипов и ранний морфогенез амфибий.

Непосредственной движущей силой роста и морфогенеза побегов и почек гидроидных полипов являются периодические сокращения — расслабления (пульсации) — верхушечных миеоэпителиальных клеток [Belousov, 1973; Белоусов, Дорфман, 1974]. Периоды пульсаций составляют у разных видов от 5 до 15 мин, а каждая клетка находится в сокращенном или расслабленном состоянии некоторую часть этого времени. Таким образом, харак-

терное время переменных этого уровня — несколько минут. Можно ли, имея запись пульсаций, реконструировать форму зачатка, порождаемого этими пульсациями? Здесь мы сталкиваемся со своеобразной ситуацией. Сравнивая записи пульсаций различных видов (профили пульсаций видоспецифичны), можно описать относительные различия их форм, но самые формы однозначно определить нельзя: профиль пульсаций при росте столона несущественно отличается от профиля пульсаций при развитии гидранта. С другой стороны, оказывается возможным выводить друг из друга с достаточной точностью довольно длинную последовательность форм, не имея никаких сведений о пульсациях и зная одни лишь эти формы, т. е. локальную кривизну пласта в каждой интересующей нас точке [Beloussov, 1973].

Изменения локальной кривизны клеточного пласта представляют собой другой уровень процессов, нежели ростовые пульсации.

Характерное время для образования устойчивого выпячивания значительно превышает время одной пульсации и составляет около 1 ч. Уже возникшая кривизна обладает значительной устойчивостью к различным возмущениям, в том числе и к изменению параметров пульсаций. Возможность регуляции формы зачатка зависит прежде всего от того, насколько она близка к исходной форме зачатка после операции: при сильных отклонениях формы (распределения кривизны) оперированного зачатка от исходной формы регуляции не происходит; возникают недостатки или удвоения частей.

Таким образом, изменения геометрии (кривизны поверхности) зачатка образуют некоторый собственный уровень, автономный относительно уровня более быстрых движущих сил морфогенеза. Именно такая двухуровневость и обеспечивает регулятивность морфогенеза гидроидных полипов в дришевском смысле. Для гидрополипов можно выделить и более высокие уровни с более медленными переменными, включая, например, метаболические перестройки, изменения внешних условий и т. п. Процессы этих уровней могут действовать как пусковые или блокирующие факторы морфогенеза, но содержат в себе мало пространственной специфичности и могут быть без большого ущерба для понимания собственно морфогенеза приняты за постоянные.

При формировании осевых органов у зародышей амфибий можно наметить аналогичные, хотя и иные по конкретному содержанию уровни.

Наиболее медленные процессы — это процессы химических преобразований, ведущие к возникновению или угасанию индукционных свойств, а также компетенции тканей к их восприятию. Это еще не сам морфогенез, а лишь его предпосылки. Характерное время этих процессов у амфибий — десятки часов.

Пропустив пока промежуточный уровень, охарактеризуем уровень наиболее быстрых процессов. Этот уровень представлен, по нашему мнению, контактной поляризацией клеток — переда-

чей от одной контактирующей клетки к другой морфологической поляризации и связанными с этим субмикроскопическими и молекулярными процессами (сборка микрофиламент и микротрубочек, перестройки в мембранах, активация синтеза белка на уровне трансляции [Лучинская, Белоусов, 1977; Завалишина и др., 1980]). Передача поляризации от одной клетки к другой может осуществляться в течение минуты — десятков минут. Благодаря контактной поляризации возникают тяжи, пласти и полосы поляризованных и во многих случаях активно движущихся клеток. Таким образом, процессы контактной поляризации наиболее близки к тому, что можно было бы назвать движущими силами морфогенеза. Вместе с тем сами по себе процессы контактной поляризации могут обеспечить лишь ближний порядок морфогенеза. Они, например, могут построить слитную закладку из поляризованных клеток, которая будет нормально дифференцироваться, но эта закладка будет обладать неправильной, произвольной формой и расположением.

Сами по себе процессы контактной поляризации не обеспечивают дришевских регуляций. Опыты показывают, что к дришевским регуляциям способны лишь те участки эмбриональных тканей, в которых уже к моменту операции возникли четкие топологические структуры — поля клеточных натяжений [Белоусов, 1979б], т. е. закономерным образом расположенные тяжи и полосы растянутых поляризованных клеток. Среди них особенно характерным оказался набор линий натяжений, рассекающих эмбриональные ткани — так называемые кросс-линии [Белоусов и др., 1976].

Периоды гастрюляции и нейруляции характеризуются, несмотря на изменения формы зародыша в пределах этих стадий, топологически инвариантными полями натяжений. В период гастрюляции на поперечных сечениях через зародыш кросс-линии отсутствуют и натяжения локализованы, за исключением дорсальной губы бластопора, только на поверхности зародыша (рис. 23, А). Переход к нейруляции знаменуется возникновением дорсомедиального пучка кросс-линий (рис. 23, Б), который в течение нейруляции расширяется и выходит к боковым стенкам зародыша (рис. 23, В). В конце периода нейруляции единое поле натяжений рассекается рядом поперечных кросс-линий (рис. 23, Г, Д). Сами по себе поля натяжений возникают в результате контактной поляризации, но протекающей в уже установленном ранее, предшествующем поле натяжений. После своего возникновения поле натяжений обладает структурной устойчивостью: его топология не изменяется, например, при удалении или добавлении участка ткани. В достаточно развитом поле процессы контактной поляризации приобретают определенную локализацию и ориентировку. В связи с этим, зная структуру поля, можно предвидеть ход развития на ближайший отрезок времени. Характерное время существования топологически инвариантного гастрюляционного или нейруляционного поля — часы. За это время подготавливается

А — стадия гастротулы;
 Б — переход к нейруляции;
 В — ранняя нейрула;
 Г — поздняя нейрула;
 Д — стадия ранней хвостовой почки;

А — В — поперечные срезы;
 Г — сагиттальный срез;
 Д — фронтальный срез.

Жирный контур — основные линии натяжения, пунктир — менее натянутые поверхности. Стрелки указывают направление входа лучков кросс-линий [Белоусов и др., 1976]

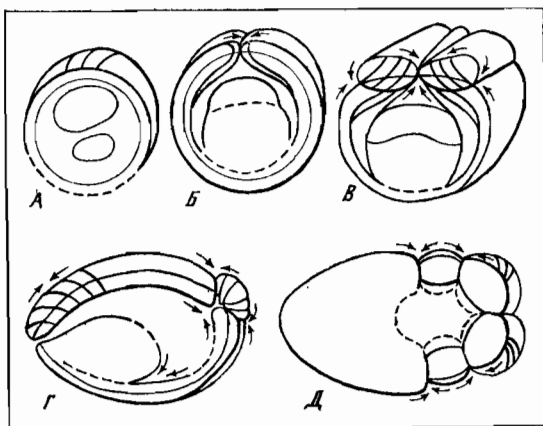


Рис. 23. Поля клеточных натяжений у зародышей травяной лягушки

относительно быстрая топологическая трансформация — построение нового поля, структуру которого можно предвидеть исходя из структуры прежнего поля.

Таким образом, по характерным временам своих переменных и по внутренней устойчивости и самодетерминированности своей эволюции поля натяжений могут рассматриваться как самостоятельный уровень. Он является промежуточным между уровнем более быстрых процессов контактной поляризации, сопоставимых как по своей скорости, так и по своему распространяющемуся характеру с ростовыми пульсациями у гидрополипов, и уровнем наиболее медленных процессов развития — угасания компетенции и индукционных способностей. Поэтому он может быть сопоставим с уровнем геометрических перестроек у гидроидов.

Набросанная картина трехуровневой структуры двух весьма далеких друг от друга морфогенезов при всей своей схематичности может представлять общий интерес. Каждый уровень имеет свою собственную, четко определимую функцию. Верхний уровень — это уровень факторов, запускающих или блокирующих морфогенез и отчасти определяющих его темп. Этот уровень содержит, по видимому, очень мало или вовсе не содержит информации о пространственной специфичности морфогенеза.

Следующий за ним уровень — это уровень геометрических или топологических преобразований многоклеточных структур. Именно структурной устойчивостью этого уровня обеспечиваются дришевские регуляции.

Наконец, на уровне наиболее быстрых процессов локализовано то, что можно называть в прямом смысле движущими силами (механизмами) морфогенеза. Короче, вычленяются уровни пусковых факторов, регуляции и движущих сил морфогенеза.

ГЕОМЕТРИЯ ФОРМИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ

В. М. Маресин

Процесс формирования тканей из клеток является одной из основных проблем в развитии многоклеточного организма наряду с проблемами цитодифференцировки и формообразования. В исследовании этого процесса можно выделить два основных подхода: а) формирование ткани путем деления клеток; б) формирование ткани из отдельных подвижных клеток.

Активные движения индивидуальных клеток играют, конечно, большую роль в процессах ткане- и формообразования, но преобладающая роль в процессах развития принадлежит движениям сплошных клеточных пластов.

В настоящей работе рассматриваются вопросы, связанные с пространственным расположением клеток в ткани друг относительно друга (топологические свойства), их формой и размерами (метрические свойства) и процессами формирования таких структур в развитии. Эти вопросы тривиальны для одномерных тканей (цепочка клеток) и представляют значительные экспериментальные и аналитические трудности для трехмерных тканей. Поэтому основные результаты были получены для двумерных тканей, которые представляют собой однослойные оболочки, состоящие из плотно упакованных клеток. Пионерскими в этом направлении следует считать работы американского исследователя Льюиса.

ТОПОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ

Одним из основных понятий, которое используется при анализе структуры ткани, является *смежность клеток* (p), т. е. число соседних клеток, с которыми данная клетка имеет контакт, независимо от ее геометрической формы и размеров (рис. 24).

В табл. 4 приведены данные ряда авторов о распределении клеток разной смежности в различных тканях. Из этих данных можно сформулировать несколько выводов.

1. Различие клеток по p ограничивается интервалом 4—8, т. е. клетки с $p < 4$ и $p > 8$ практически не встречаются в тканях. Для сравнения в табл. 4 приведено распределение клеток по p искусственной мозаики, состоящей из плотно упакованных пузырьков цветной фотоэмульсии. Как видно, такая мозаика имеет значительно больший разброс клеток по смежностям.

2. Наиболее многочисленными среди клеток ткани являются клетки с $p = 6$ (около 50%).

3. Средняя смежность клетки в ткани ($p_{\text{ср}}$) с большой точностью равна 6.

Таблица 4

Распределение клеток по смежностям (в % к общему числу клеток) и значение коэффициента k для некоторых тканей

Объект	Смежность														Источник
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
Колония Вольвокс	—	—	—	16,0	70,0	14,0	—	—	—	—	—	—	—	1	Смолянинов, Маресин, 1971
Пигментный эпителий сетчатки	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
куриного эмбриона	—	—	—	12,6	72,8	10,9	0,2	—	—	—	—	—	—	1	Маресин, 1973
барана	—	—	0,40	22,4	55,7	20,7	0,8	—	—	—	—	—	—	3	Маресин, 1973
человека	—	—	0,40	23,3	53,2	21,5	1,6	—	—	—	—	—	—	—	Wetzel, 1926
Бластула аксолотля	—	—	3,9	27,0	52,8	25,0	1,3	—	—	—	—	—	—	2	Маресин, 1973
Эпидермис	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
огурца, 400 мм	—	—	2,0	25,1	47,4	22,4	3,0	0,1	—	—	—	—	—	2	Lewis, 1928
огурца, 220 мм	—	—	2,5	27,9	41,5	23,7	4,0	0,4	—	—	—	—	—	2	Lewis, 1928
элодеи	—	—	2,0	21,0	51,5	22,5	2,5	0,5	—	—	—	—	—	—	Matzke, 1949
Бластула лягушки	—	—	5,9	25,0	33,1	26,5	5,9	3,6	—	—	—	—	—	3	Маресин, 1973
Амнион зародыша человека	—	0,4	5,4	24,8	39,7	24,1	4,9	0,7	—	—	—	—	—	1	Lewis, 1931
Эпидермис	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
листа ириса I	—	—	2,0	25,0	49,0	20,0	4,0	—	—	—	—	—	—	1	Смолянинов, 1980
листа ириса II	—	0,8	3,4	25,4	45,8	18,6	5,2	0,8	—	—	—	—	—	2	Смолянинов, 1980
Агфа эмульсия	—	3,1	22,2	25,3	17,1	12,9	7,0	5,3	3,4	1,9	0,9	0,4	0,2	—	Lewis, 1931

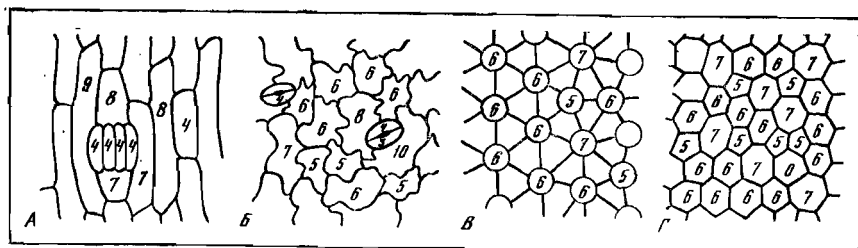


Рис. 24. Величины смежностей клеток в различных тканях

А — эпидермис традесканции; Б — верхний эпидермис листа; В — колония вольвома; Г — пигментный эпидермис сетчатки глаза куриного зародыша

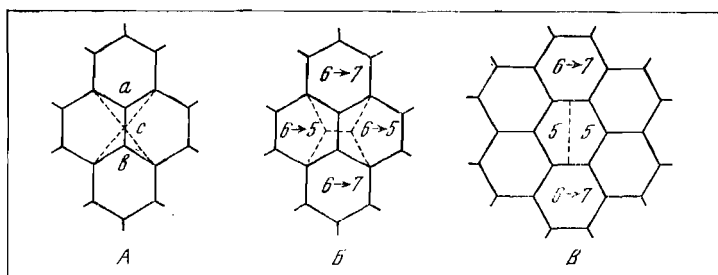


Рис. 25. Структурные перестройки в тканях

А — преобразования двух вершин степени 3 в одну вершину степени 4; В — обмен контактами между соседними клетками; В — изменение смежностей клеток При делении одной клетки

Этот последний факт не является специфическим для биологических тканей. Для биологических тканей характерно, что клетки располагаются друг относительно друга таким образом, что в подавляющем большинстве случаев в одной точке (вершине) сходятся только три клетки (см., например, рис. 24). Число клеток (или ребер) двумерной ткани, сходящихся в данной вершине, будем в дальнейшем называть *степенью вершины*.

Видимо, впервые на это замечательное свойство биологических тканей обратил внимание д'Арси Томпсон [Thompson, 1942]. В ткани с вершинами только степени 3 клетки имеют среднюю смежность, близкую к 6. Это является следствием основной топологической теоремы Эйлера о многогранниках:

$$V - E + F = 2, \quad (1)$$

где V , E и F — соответственно число вершин, ребер и граней (клеток) произвольного замкнутого многогранника. Так как в одной вершине сходятся три ребра и одно ребро соединяет две вершины, то $V = \frac{2}{3} E$ и формула (1) примет вид $-\frac{1}{3} E + F = 2$, или $E = 3F - 6 = 3(F - 2)$.

Общее число сторон клеток в ткани (каждое ребро при этом учитывается дважды) будет

$$N = 6(F - 2), \quad (2)$$

и тогда $p_{\text{ср}} = 6 - 12/F$. Легко понять, что, если в ткани имеются вершины, где сходятся более чем три ребра, то это приведет только к уменьшению общего числа сторон в ткани. Так, например, вершина степени 4 эквивалентна стягиванию двух вершин степени 3 в одну точку (рис. 25, А). При этом в ткани исчезает одно ребро (две стороны). Вершина степени 5 будет соответствовать стягиванию трех вершин степени 3 в одну точку и т. д.

С учетом вершин степени больше 3 формула (2) запишется:

$$N = 6(F - 2) - 2V_4 - 4V_5 - 6V_6 \dots,$$

где V_k — число вершин степени k . Отсюда легко получить неравенство

$$p_{\text{ср}} \leq 6 - \frac{12}{F}, \quad (3)$$

которое приводит, например, Тот [1958].

Следовательно, в ткани с вершинами только степени 3 $p_{\text{ср}}$ будет близка к 6 и величина, на которую $p_{\text{ср}}$ отличается от 6, будет уменьшаться с увеличением числа клеток в ткани.

ПРОБЛЕМА СОХРАНЕНИЯ ОДНОРОДНОСТИ ТКАНИ

Из данных, приведенных в табл. 4, видно, что исследованные ткани довольно однородны по смежностям клеток, т. е. число клеток, отличающихся по смежности от 6, мало, и чем больше отличие по смежности от 6, тем меньше таких клеток в ткани. Видно также, что разные ткани, представленные в различные моменты своего развития, имеют примерно одинаковый характер распределения клеток по смежностям. Так, по данным Льюиса [Lewis, 1930], при росте диаметра огурца от 100 до 200 мм каждая клетка эпидермиса делится один раз и 13% из них делятся дважды. При этом распределение клеток по смежностям практически не меняется. Такое постоянство в процессе развития может осуществляться двумя путями:

а) Движение клеток. Элементарный акт движения состоит в том, что 4 соседние клетки обмениваются контактами друг с другом (см. рис. 25, В). Такой способ подробно описан в работе Гляйтера и Лиссовского [Gleiter, Lissowski, 1971] применительно к структуре кристаллов, однако в однослойных биологических тканях такой способ движения нигде достоверно не описан.

б) Деление клеток. В процессе деления одной клетки меняется смежность у 4 клеток ткани (см. рис. 25, В). Смежность меняют две дочерние клетки (по сравнению с материнской) и две клетки, к которым подходит плоскость деления.

Не отрицая принципиальной возможности структурной перестройки путем описанного выше движения, сформулируем следующее предположение.

Контакты между соседними клетками не могут полностью исчезать, новые контакты появляются только между дочерними клетками при делении.

В дальнейшем факт отсутствия клеточных перемещений со сменой смежности клеток будем называть *принципом смежности*. Одним из следствий этого принципа является то, что потомки каждой клетки всегда образуют односвязную (сплошную) область из клеток — области потомков, возникшие от разных клеток, никогда не перемешиваются. Это следствие является удобным для проверки самого принципа, которая была проведена нами при изучении формирования бластулы амфибий [Маресин, 1973].

В работе Брайана и Шнейдермана [Bryant, Schneiderman, 1969] приводятся данные о формировании совокупности потомков (cell lineage) от одной или группы клеток имагинального диска конечности дрозофилы, меченных методом соматического кроссинговера. Из этих данных следует, что области потомков таких меченых клеток всегда образуют односвязные области.

Аналогичные результаты получены ранее Бекером [Becker, 1966], который изучал мозаику цветных пятен на поверхности глаза взрослой мушки. Эти цветные пятна развиваются в виде односвязных областей из единичных клеток головного диска облученной куколки.

В работе Синёра и Лефрена [Signoret, Lefresne, 1971] приведены данные о том, что потомки четырех анимальных бластомеров бластулы аксолотля образуют при дроблении односвязные области.

Косвенным подтверждением принципа смежности являются опыты с маркировкой клеток или участков зародыша витальными красителями, показавшие, что окрашенные участки при последующем дроблении образуют односвязные области.

Соблюдение принципа смежности при развитии растений, по-видимому, не вызывает сомнений [Иванов, 1975].

Заметим, что перемещения клеток при морфогенетических движениях еще не говорят о нарушении принципа смежности. Нами показано, что движение и деформации участков анимальной полусферы бластулы амфибий происходят без нарушения принципа смежности.

Еще одно, и самое важное для нас, следствие принципа смежности состоит в том, что имеется взаимно-однозначное соответствие между распределением плоскостей деления на некоторой стадии дробления и топологической структурой возникающей при этом клеточной агрегации.

В табл. 5 приведены данные о распределении делящихся клеток по p . Из этих данных следует, что: 1) большинство делящихся клеток составляют клетки с $p = 7$ (около 50%); 2) $p_{\text{ср}}$ делящихся клеток с большой точностью равна 7; 3) $p_{\text{ср}}$ клеток, на которые направлены плоскости делений от соседних делящихся клеток,

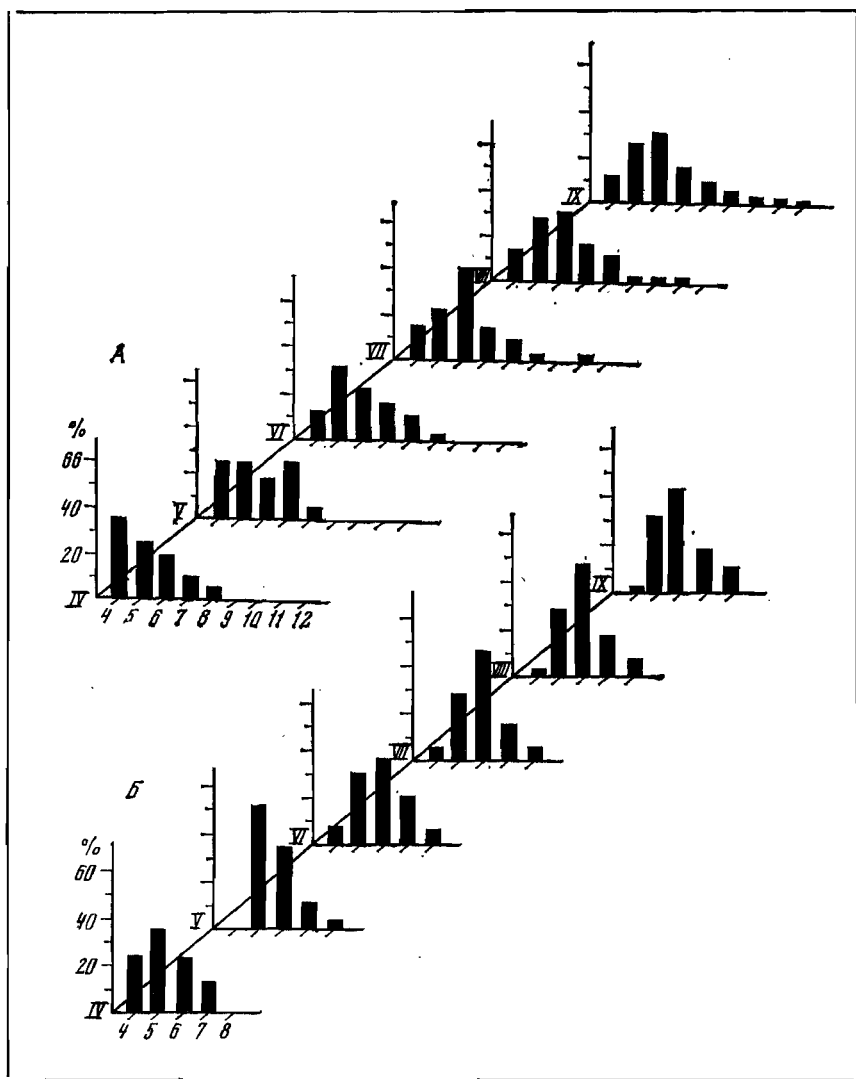


Рис. 26. Гистограмма распределения клеток по смежностям в модельных экспериментах

А — стохастическая модель; Б — модель дробления с учетом смежностей соседних клеток. Римскими цифрами указаны последовательные циклы делений

меньше 6. На основании этого Льюис предположил, что механизм сохранения однородности ткани при делении состоит в следующем: 1) вероятность поделиться для клетки пропорциональна ее смежности; 2) клетки с $p < 6$ «притягивают на себя» плоскости деления от соседних делящихся клеток.

Таблица 5

Распределение делящихся клеток по смежностям (в % к общему числу клеток)

Объект	Смежность							Среднее $\bar{P}_{\text{ср}}$	Источник
	4	5	6	7	8	9	10		
Эпидермис огурца	—	1,6	25,5	47,8	22,4	2,6	0,1	6,992	Lewis, 1928
Эпидермис яблока	—	3,0	26,0	51,0	17,0	3,0	—	6,91	Matrke, 1949
Эпидермис огурца (клетки по концам 500 плоскостей деления)	4,6	36,1	44,5	13,9	0,7	0,2	—	5,706	Lewis, 1928

Таблица 6

Площади поперечного сечения клеток различной смежности, мкм^2 [Lewis, 1928]

Объект	Смежность									
	4	5	6	7	8	9	10			
Эпидермис огурца, 100 мм	15—37 23	18—75 34	30—58 45	41—76 58	74—81 67	50—87 72	—			
Эпидермис огурца, 220 мм	23—103 59	51—131 88	73—172 113	81—220 137	105—229 162	113—320 186	—			
Амнион зародыша человека	31—152 85	73—176 117	88—197 143	100—248 171	159—318 193	153—370 228	—			
Атфа эмульсия	1—27 8	3—89 19	4—132 41	17—195 69	35—251 100	85—249 143	94—400 184			

Примечание. Приведены разброс и среднее.

Ясно, что характер распределения клеток по смежностям зависит только от пространственного распределения плоскостей делений и, конечно, не зависит от того, насколько часто во времени появляются эти плоскости деления. К тому же при синхронном делении вероятность деления клеток не зависит от их смежностей. Следовательно, 1-й способ не может быть возможным механизмом сохранения однородности ткани по распределению смежностей клеток.

Из данных табл. 5 следует, что самым распространенным типом деления в ткани является деление клетки смежности 7 с направлением плоскости деления на соседнюю клетку смежности 5. При таком делении в ткани возникает новая пара клеток смежности 5 и 7. Легко убедиться, что при любом другом направлении плоскости деления в ткани возникнут уже две такие пары.

Для проверки того, существует ли при делении клеток специальный механизм, поддерживающий определенный уровень однородности ткани, нами были проведены два модельных эксперимента. В одном выбор направления плоскостей делений в клетках осуществлялся случайным образом (стохастическая модель). В другом — плоскость деления направлялась так, чтобы сумма смежностей клеток, в которые она упирается, была минимальной. Результаты этих модельных экспериментов приведены на рис. 26.

Полученные данные показывают, что при случайной ориентации плоскостей делений разброс клеток по p с последующими циклами дробления монотонно возрастает. Мы не знаем, как ведет себя этот процесс после 9-го деления. Возможно, существует некоторое предельное значение, к которому асимптотически стремится значение p . Для нас важно то, что к 8-му делению разброс клеток по p превосходит величину, наблюдаемую в реальных тканях и достигает значения 4—12.

Если бы задача о распределении клеток по p при делении со случайной ориентацией плоскостей деления была решена аналитически, можно было бы с уверенностью говорить о том, существует ли в биологических тканях контроль за распределением плоскостей делений. На основании модельных экспериментов мы можем только предполагать, что плоскости делений в тканях распределяются не случайным образом. Одним из путей, по которому осуществляется это распределение, может служить способ, предложенный во второй модели. Он эквивалентен тому, что клетки с $p < 6$ «притягивают на себя» плоскости делений соседних клеток.

Таким образом, можно предполагать, что сохранение однородности ткани по распределению смежностей клеток в процессе деления достигается тем, что плоскости делений преимущественно направляются на клетки малой смежности, и чем больше распределение плоскостей делений отклоняется от этого правила, тем более неоднородная ткань возникает в результате делений.

МЕТРИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТКАНЕЙ И ИХ СВЯЗЬ С ТОПОЛОГИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ

Первые результаты в этом направлении были получены Льюисом [Lewis, 1928]. Для этого он измерял площади поперечного сечения клеток различной смежности. Результаты этих измерений приведены в табл. 6. Из этих данных следует, что: 1) клетки одной и той же смежности могут различаться по размеру примерно в 2 раза; 2) средняя площадь клеток есть средняя площадь клетки смежности 6; 3) между средними площадями клеток и их смежностями существует линейная зависимость

$$S_p = (p - k) \alpha, \quad (4)$$

где S_p — средняя площадь клетки связности p ; $k = 2$ для эпидермиса огурца и $k = 1$ для амниона зародыша человека. Постоянная α показывает, на какую величину площади различаются клетки данной ткани, если их смежности различаются на 1.

Позднее были проведены исследования на других тканях, результаты которых приведены в табл. 4 (см. значение k). Из этих результатов видно, что для всех исследованных тканей имеет место линейная зависимость средних площадей клеток от их смежностей.

Характерным для исследованных тканей является то, что во всех случаях средняя площадь всех клеток равна средней площади клетки смежности 6 ($S_{\text{ср}} = S_6$). Этот результат не является очевидным, по крайней мере, он не следует только из того, что $p_{\text{ср}} = 6$. Действительно, у фотоэмульсии $p_{\text{ср}} = 6$, но $S_{\text{ср}} \neq S_6$ [Lewis, 1928]. Для того чтобы эта закономерность выполнялась, требуется еще наличие линейной зависимости между средними размерами клеток и их смежностями. В самом деле, то, что средняя площадь всех клеток равна средней площади клетки смежности 6, означает

$$\sum_{p=3}^{\infty} \frac{S_p}{f_p} = S_6,$$

где f_p — число клеток смежности p ; S_p — средняя площадь клетки смежности p .

Если в ткани соблюдается обнаруженная линейная зависимость, то, положив для простоты $\alpha = 1$, получим

$$\sum_{p=3}^{\infty} \frac{f_p (p - k)}{f_p} = 6 - k, \quad \sum_{p=3}^{\infty} \frac{f_p (p - k)}{f_p} = \sum_{p=3}^{\infty} \frac{p f_p}{f_p} - k.$$

$$\text{Но } \sum_{p=3}^{\infty} \frac{p f_p}{f_p} = p_{\text{ср}} = 6, \text{ т. е. } \sum_{p=3}^{\infty} \frac{f_p (p - k)}{f_p} = 6 - k = S_6.$$

Таким образом, в ткани с достаточно большим числом клеток и с преимуществом вершин степени 3 средняя площадь всех клеток ткани будет равна средней площади клеток смежности 6,

если между размерами клеток и их смежностями существует линейная зависимость.

Из сравнения тканей по характеру распределения клеток по p и характеру линейной зависимости размеров от p видно, что эти две характеристики тканей не связаны друг с другом (см. табл. 4). Так, например, ткани с одной и той же зависимостью размеров клеток от смежностей могут сильно различаться по распределению клеток по p (пигментный эпителий куриного эмбриона и эпидермис листовой пластинки), и, наоборот, ткани, близкие по распределению клеток по p , имеют разные зависимости площадей клеток от p (два вида пигментного эпителия). Характер зависимости средних площадей клеток от p задает только нижний предел смежностей клеток, которые могут встречаться в данной ткани. Так, при зависимости $S_p = \alpha(p - 3)$ в ткани не может быть клеток смежности менее 4, в противном случае такие клетки должны иметь нулевую площадь.

СТРУКТУРА ТКАНИ И МОРФОГЕНЕЗ

Обычно двумерные биологические ткани представляют собой замкнутые сферические оболочки (сфера здесь понимается в топологическом смысле). Характер ограничений на структуру ткани, связанных с замкнутостью сферы, рассматривался д'Арси Томпсоном [Thompson, 1942]. Эти ограничения следуют из теоремы Эйлера (1).

Если в ткани все вершины степени 3 и f_p — число клеток смежности p , то формула Эйлера запишется

$$3f_3 + 2f_4 + f_5 \pm Of_6 - f_7 - 2f_8 - \dots - (p - 6)f_p = 12. \quad (5)$$

По сравнению с плоской гексагональной упаковкой в замкнутой сферической ткани всегда должен быть недостаток в 12 сторон.

Нам неизвестны работы, в которых бы прямо исследовалась зависимость между топологической структурой однослойной ткани и геометрической формой, которую образует данный клеточный пласт. Однако есть работы, в которых показана зависимость между митотической активностью участков ткани и последующим искривлением этих участков.

Франк [Frank, 1925] показал наличие связи между митотической активностью в различных участках промежуточного мозга со степенью последующего изгиба данного участка стенки мозга. В местах максимума митозов в дальнейшем образуются наиболее сильные изгибы.

Каллен [Källén, 1956] обнаружил, что при развитии мозга кролика и куриного эмбриона каждое вздутие нейромера есть участок высокой пролиферативной активности. Опыты с колхицином [Källén, 1962] показали, что вздутие есть следствие этой активности. Накопление клеток в премитотической фазе после снятия действия колхицина приводит к появлению вздутий даже в спинном отделе нервной трубки, где в норме они не возникают

Агрелль [Agrell, 1954, 1963] установил наличие митотических градиентов при развитии бластулы морского ежа и бластодермы насекомых. Он считает, что гастрюляция у морского ежа происходит за счет ускоренного деления клеток в области вворачивания ранней гастрюлы. Подсчитывая митотический индекс в различных участках поздней бластулы, он показал, что его максимум приходится как раз на зону вворачивания.

Нами было проведено исследование процесса выворачивания дочерних колоний вольвокс методом цейтраферной микрокиносъемки. Ранее считалось [Zimmerman, 1921; Россок, 1933а, б; 1938], что процесс выворачивания осуществляется при постоянном числе клеток зародыша за счет изменения формы отдельных клеток. Непосредственный подсчет числа клеток до выворачивания и после него показывает, что число клеток за время этого процесса удваивается (деление клеток при развитии зародыша колонии синхронно) [Смолянинов, Маресин, 1971]. Следовательно, выворачивание сопровождается одним циклом деления всех клеток дочерней колонии. Это позволяет предполагать, что выворачивание происходит за счет изменения формы клеток, которое, в свою очередь, является следствием их деления. Рассинхронизация дробления приводит к тому, что форма клеток меняется неодновременно по всей сфере, что приводит к ее деформациям. Опыты с изолированными зародышами показывают, что процесс выворачивания может начаться только у многоклеточных зародышей (не менее 128 клеток). Видимо, только на поздних стадиях дробления рассинхронизация клеточных делений оказывается достаточной, чтобы привести к таким деформациям, при которых сфера в состоянии вывернуться наизнанку. Было показано, что подобные деформации наблюдаются и на более ранних стадиях, но они не приводят к выворачиванию.

Основываясь на свойствах деления, мы можем сделать некоторые заключения об изменении структуры ткани при ее искривлении. Как и ранее, мы предполагаем, что принцип смежности при этом соблюдается.

Пусть имеется плоский участок ткани, составленный из клеток смежности 6, в котором имеется локальный очаг пролиферации (рис. 27). Деление клеток в пролиферирующем участке приведет к увеличению смежностей клеток, граничащих с этим участком, так как к этим пограничным клеткам подходят плоскости делений от соседних делящихся клеток. Но поскольку по всей ткани $p_{\text{ср}} = 6$, то среди потомков поделившихся клеток возникли клетки с малой смежностью. Если в ткани соблюдается зависимость (4), то увеличение площади поделившихся клеток приведет к вздутию в месте пролиферации.

Таким образом, участкам с положительной кривизной (вздутием), соответствует участок ткани с клетками $p < 6$, участкам с отрицательной кривизной (перегиб пласта) — участки с клетками $p > 6$, плоский участок ткани с клетками $p = 6$ имеет нулевую кривизну.

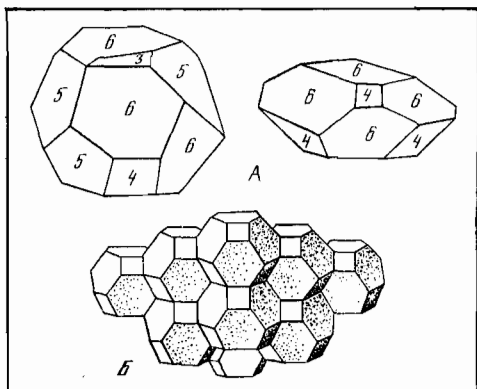
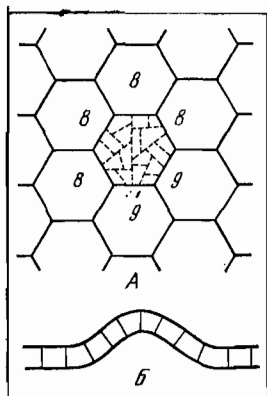


Рис. 27. Локальный очаг пролиферации в ткани, приводящий к вздутию этого участка ткани

А — вид пласта сверху: пунктиром нанесены плоскости делений, цифрами — смежности пограничных клеток; Б — вид пласта сбоку

Рис. 28. Клетки в трехмерных тканях

А — изолированные клетки сердцевинки бузины; Б — упаковка правильных 14-гранников Кельвина

Изложенный выше подход к структуре ткани был использован при моделировании дробления зародыша колонии вольвокс [Смолянинов, Маресин, 1972]. В результате были сформулированы такие правила деления (распределение плоскостей делений), что в результате последовательных синхронных делений из одной клетки образуется однослойная сферическая агрегация клеток, связанных друг с другом протоплазматическими мостиками.

ТРЕХМЕРНЫЕ ТКАНИ

Развитие взглядов на структуру трехмерных биологических тканей подробно изложено у д'Арси Томпсона [Thompson, 1942] и в работе Льюиса [Lewis, 1943].

Экспериментальные исследования структуры трехмерных биологических тканей начались сравнительно недавно. Первый результат был получен Льюисом [Lewis, 1923], когда он установил, что $p_{\text{ср}}$ клеток сердцевинки бузины близка к 14 (рис. 28, А). В табл. 7 приведены данные ряда авторов о некоторых характеристиках трехмерных тканей. Значения $p_{\text{ср}}$ выше 14, полученные Халбери [Hulbary, 1948], связаны с тем, что автор учитывал и клетки, граничащие с эпидермальным слоем. Эпидермальные клетки в исследованных им тканях более мелкие, чем паренхимные, и, следовательно, смежности пограничных с этим слоем паренхимных клеток будут выше, чем у всех остальных.

Для двумерных тканей было показано, что $p_{\text{ср}}$ клеток в ткани не может быть выше 6 (см. неравенство (3)), в трехмерных тканях

Таблица 7

Некоторые характеристики трехмерных тканей

Объект	Средняя смежность клетки	Разброс клеток по смежностям	% клеток в интервале смежностей 12—16	Источник
Сердцевина бузины	13,97	6—20	74	Lewis, 1923
Жировая ткань человека	14,01	—	80	Lewis, 1925
Прехондральные клетки жабы	13,97	—	74	Lewis, 1933
Сердцевина Eupatorium	13,36	7—20	69	Marvin, 1939
Сердцевина Ailantus	14,29	9—19	72	Hulbary, 1940
Черешок Angiopteris	13,81	8—22	72	Higinbotham, 1942
Паренхима корня Asparagus	14,20	—	86	Hulbary, 1948
Паренхима листа Rhoео	14,24	—	84	Hulbary, 1948
Плодолистик Citrus	13,85	—	75	Dodd, 1944

аналогичного ограничения не существует и ткань может иметь любое, сколь угодно большое среднее число соседей на клетку.

Непосредственными наблюдениями было показано, что подавляющее число вершин клеточных многогранников составляют вершины степени 3 [Hulbary, 1948]. Льюис [Lewis, 1943] показал, что к каждому ребру в подавляющем большинстве случаев примыкает 3 клетки (эту величину можно назвать *степенью ребра*). Но и при фиксированной степени вершин и степени ребер $r_{\text{ср}}$ клетки в трехмерных тканях однозначно не определяется.

Значение средней смежности клеток, близкое к 14, дают физические и математические модели случайной плотной упаковки равных тел.

На основании экспериментальных данных Льюисом [Lewis, 1946] было высказано предположение, что, подобно тому, как идеальная двумерная ткань является гексагональной мозаикой, так и идеальная трехмерная ткань есть разбиение пространства на равные 14-гранники, предложенное Кельвином (см. рис. 28, Б). Однако в трехмерных биологических тканях 14-гранная клетка может быть образована различными сочетаниями граней разной смежности. По данным Халбери [Hulbary, 1948], среди случайно выбранных ста 14-гранных клеток 14-гранник Кельвина встречается только 11 раз.

Другое предположение высказал Кокстер [1966]. Оно состоит в том, что случайная упаковка равных тел в идеальном случае не есть разбиение пространства на 14-гранники Кельвина, а есть пространственная мозаика с параметрами $\{p, 3, 3\}$, где p — смежность граней многогранников, 3 и 3 — степени вершин и ребер соответственно. Значение p в такой упаковке не может быть целым, и по расчетам Кокстера $p = 5,1044$. Дробное значение p

означает, что такая упаковка может существовать только в статистическом смысле (статистические соты по терминологии Кокстера). В такой модели средняя смежность многогранной клетки равна 13,398.

Сравнение этих гипотез показывает, что в биологическом эксперименте средняя смежность клетки ближе к 14, а в моделях случайной плотной упаковки тел равного объема — ближе к значению статистических сот. Следовательно, эти модели применимы, видимо, к тому случаю, когда биологическая ткань образуется путем сползания отдельных клеток, например формирование спинальных ганглиев путем миграции клеток нервного гребня. Однако мы ничего не знаем о топологической структуре таких тканей.

В двумерных тканях не возникает проблемы сохранения $p_{\text{ср}}$, поскольку при любом распределении плоскостей делений $p_{\text{ср}} = 6$ сохраняется. Единственное ограничение связано с образованием вершины степени 3: плоскости деления от соседних клеток не должны сходиться в одной точке. При формировании трехмерных тканей путем деления клеток это не так.

Льюис [Lewis, 1933] показал, что при неравномерном делении 14-гранной клетки значение $p_{\text{ср}}$ отклоняется от 14, а именно, если в сечении образуется многоугольник с числом сторон меньше 6, то $p_{\text{ср}} < 14$, если этот многоугольник имеет больше 6 сторон, то $p_{\text{ср}} > 14$. При равномерном делении 14-гранника в сечении образуется 6-угольник и $p_{\text{ср}} = 14$.

Имеются предварительные данные Льюиса [Lewis, 1933], где показано, что с увеличением смежности клетки ее объем возрастает (прехондральные клетки жабы и клетки сердцевинки бузины). Измерения сделаны по объемным реконструкциям 20 и 30 клеток указанных тканей соответственно. Малое число клеток и ошибки измерения пока не позволяют говорить о характере зависимости между смежностью и объемом клеток.

Известны экспериментальные данные, из которых следует, что при формировании некоторых трехмерных тканей животных соблюдается принцип смежности, т. е. структура ткани однозначно определяется распределением плоскостей делений ее клеток.

Венгер [Wenger, 1950] путем удаления частей нервной трубки куриного эмбриона показала строгую мозаичность в развитии некоторых структур спинного мозга. Из ее данных следует, что потомки клеток нейрального эпителия образуют при делении строго ограниченные односвязные области в спинном мозге. В формировании нервной системы амфибий этот факт установил Хольтцер [Holtzer, 1951].

При развитии склеральных косточек глаза куриного эмбриона Хейл [Hale, 1965] показал, что мезенхимное сгущение, из которого развивается каждая такая косточка, возникает за счет локального повышения митотической активности, а не за счет сползания мезенхимных клеток.

КЛАССИФИКАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ

Е. В. Преснов

Наследование биологической формы, изменение формы организмов в процессе развития, определяющие форму, факторы и многие другие вопросы, связанные с формообразованием, всегда являлись важнейшими проблемами биологии. Почему, например, животные или растения имеют ту или иную геометрическую форму и что ее определяет? В свое время Рашевский [1966] считал, что в математическом смысле данное животное не имеет определенной формы и предлагал принцип адекватного проектирования: если биологические функции определены заранее, то форму организма определяют они. Позже Розен [1969] сформулировал вариационную задачу для филогенетического и онтогенетического изменения органической формы, не уточняя последнюю. Между тем определить (или скорее редуцировать к другому понятию) форму живого организма можно как огибающую семейства окружностей (в двумерном случае), центры которых лежат на выделенном остоле [Blum, 1974]. И все же, несмотря на трудности формального описания формы организмов, нас всегда обволакивает ее завидная симметрия.

Обратимся к примерам. Пространственные формы вирусов и бактериофагов похожи на правильные геометрические конструкции. Самосборка этих структур напоминает процесс кристаллизации [Поглазов, 1970]. Интересует математика и феномен радиолярий [Мордухай-Болтовский, 1936; Thompson, 1942]. Геометрическая правильность наблюдается также в пространственной организации раннего дробления [Thompson, 1942; Мещеряков, Белоусов, 1978]. А явления филотаксиса у растений привлекало внимание своей аналитичностью уже античных ученых (см. Thompson, 1942; Кокстер, 1966). Возникает естественный вопрос [Гренандер, 1979]: если можно выразить в математической форме определенные образы, то нельзя ли объяснить их исходя из вариационных принципов? Примером мог бы служить принцип минимума потенциальной энергии.

Менее регулярны формы спор у растений [Pegler, Joung, 1979] или формы живых клеток. Но и здесь интересна модель деления эритроцита, задаваемого овалом Кассини [Canham, 1970], и очевидна аналогия с делением заряженных капель жидкости как динамики эквипотенциальных поверхностей [Thompson, 1942]. Остается загадкой форма митохондрии, которая при фиксации, видимо, рассыпается на фрагменты; пространственная реконструкция некоторых митохондрий показала, что они имеют неправильной формы цельное ветвистое тело, т. е. форма митохондрий, по-видимому, лабильна и зависит от ее мембранного потенциала. Отсюда вывод — форма митохондрии не наследуется,

наследуется же глобально связный геометрический образ. И в случае межклеточных морфологических контактов между митохондриями мы имели бы единую митохондриальную структуру живого организма.

Другая проблема — психология наблюдателя, воспринимающего пространственно-временные образы внешнего мира. Бесспорно, каждое животное и человек умеют различать нужные ему геометрические формы и формы поведения [Хайнд, 1975]. Другими словами, роль наблюдателя основывается на правилах идентификации. Какие именно образы будут восприняты, зависит от окружающей среды и от факторов, связанных с наблюдениями [Греппандер, 1979]. Здесь не лишним будет вспомнить слова Фейнмана [Фейнман и др., 1976], относящиеся к проблеме цветового зрения: «...мы изучим условия, при которых два раздражения (два воздействия) становятся *неразличимыми*. При этом нет необходимости знать, могут ли два человека получить в разных условиях одинаковое зрительное ощущение, а нужно лишь установить, что два раздражения, вызывающие одинаковые ощущения у одного человека, приводят к одинаковым ощущениям и у другого» (с. 163). Сказанное хорошо укладывается в рамки концепции *толерантности* [Зиман, Бьюнеман, 1970], которая формализует наш процесс восприятия геометрических форм.

О п р е д е л е н и е. *Толерантностью* ξ на множестве X называется рефлексивное симметричное отношение. Рефлексивность означает, что $x \sim x$ для любых $x \in X$, а симметричность означает, что если $x_1 \sim x_2$, то и $x_2 \sim x_1$. Существенно, что отношение толерантности ξ нетранзитивно, т. е. из того, что $x_1 \sim x_2$ и $x_2 \sim x_3$, вообще говоря, не вытекает, что $x_1 \sim x_3$. *Толерантным пространством* (X, ξ) называется множество X с заданной на нем толерантностью ξ . *Отображение* $f: X \rightarrow Y$, связывающее два толерантных пространства (X, ξ) и (Y, η) , называется *толерантным отображением*, если из $x_1 \sim_{\xi} x_2$ следует $f(x_1) \sim_{\eta} f(x_2)$. Пусть $f: X \rightarrow Y$ — некоторое отображение множества X в толерантное пространство (Y, η) . Определим на X толерантность $\xi = f^*\eta$, полагая $x_1 \sim_{\xi} x_2$, если $f(x_1) \sim_{\eta} f(x_2)$. Толерантность $\xi = f^*\eta$ называется *прообразом* толерантности η при отображении f . Относительно этой толерантности отображение f является толерантным отображением.

П р и м е р. Рецепторные поля ганглиев сетчатки определяют толерантность η в сетчатке. Зрение является отображением f поля зрения в сетчатку глаза. Тогда толерантность ξ остроты зрения представляет собой не что иное, как прообраз $f^*\eta$ толерантности η при отображении f . Таким образом, распознавание формы животных зависит от разрешающей способности нашей аппаратуры наблюдения.

Естественно, что психофизические аспекты наблюдений имеют отношение к создаваемым моделям органической формы. Так, согласно Хоффману [1975], любой организм представляет собой

$$M = \Sigma T_j,$$

где ткань T_j — компактное многообразие, разбитое на клетки. Математической моделью биологической формы и функции у Хоффмана служит некоторая псевдогруппа преобразований этих многообразий (тканей).

Несомненно, более разработанной в плане моделирования формы животных и растений является теория пространственно-временных образов [Гренандер, 1979]. В данной теории изначально выделяется класс образующих $G = \{g\}$, которым ставится в соответствие признак $g \mapsto a(g)$. Кроме того, каждой образующей g отвечает определенная арность $\omega(g)$, которая выражается неотрицательным целым числом или бесконечностью. Величина арности указывает максимальное число соединений, связывающих данную образующую с остальными. Структурное объединение таких образующих называется конфигурацией. Конфигурации меняются во времени.

Пример. $g^\alpha = g^\alpha(x, y)$, $\alpha = 1, 2, \dots, n$ — множество образующих (концентрации химически активных веществ), $\alpha = 1$ соответствует среде, в которую погружен организм. Предполагая наличие лишь двух типов процессов — диффузию и реакции, — приходим к классической модели морфогенеза Тьюринга [Turing, 1952].

Пример (для плоскости). Пусть рост конфигурации влияет на число образующих и на их индексы. Образующие суть поля с осевой симметрией и центром $\zeta = (\xi, \eta)$, т. е.

$$g^\alpha(z) = \varphi^\alpha(\|z - \zeta\|), \quad z = (x, y).$$

Идея состоит в обеспечении клеток позиционной информацией в смысле Вольперта [1971]. Если предположить, что поля порождаются путем сложения образующих g^α , то тем самым будет определен градиент, который предположительно будет действовать на отдельные клетки, и они будут двигаться в соответствующем направлении.

Образ развития будет порождаться с помощью механизмов, один из которых задает движение клеток и центров полей, а другой определяет переходы между образующими. Второй механизм вызывает изменение индексов образующих. На наш взгляд, эта идея имеет прямое отношение к нахождению псевдогруппы преобразования ткани в модели Хоффмана [1975].

ТКАНЕВАЯ СТРУКТУРА БИОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ

Прежде чем переходить к формальному определению биологической формы, предъявим систему концепций клеточной теории.

О п р е д е л е н и е [Фукс и др., 1969]. Клеточным разбиением называется топологическое пространство K , представленное в виде объединения попарно непересекающихся подмножеств

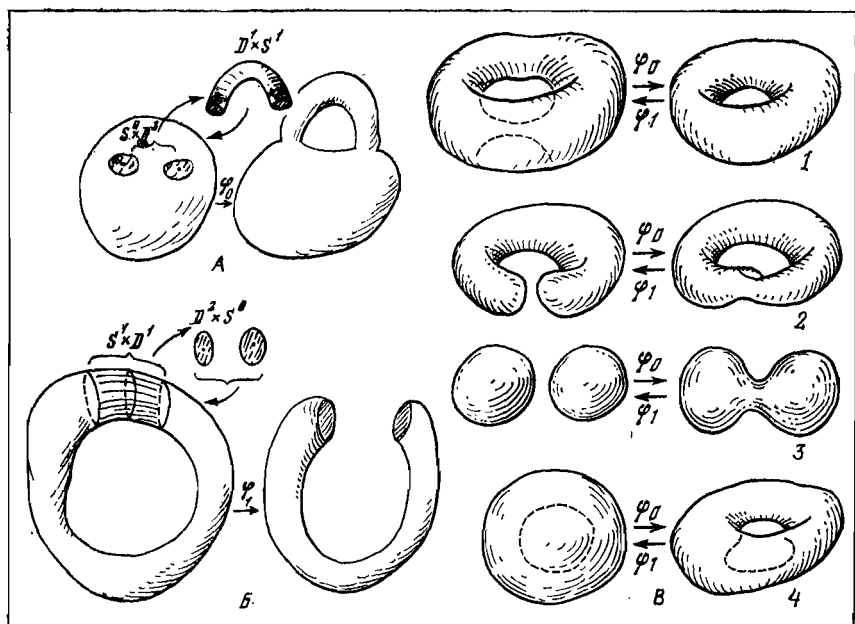


Рис. 29

О объяснение в тексте

e^q (клеток). Для каждой клетки задано непрерывное отображение $f: D^q \rightarrow K$ (характеристическое отображение) замкнутого q -мерного шара D^q в K , ограничение которого на внутренность $\text{Int } D^q$ шара D^q является гомеоморфизмом на e^q . Для исключения патологий предполагают, что граница каждой клетки содержится в объединении конечного числа клеток меньших размерностей, а также, что топология в K — слабейшая среди всех, относительно которых все характеристические отображения непрерывны.

Представим организм в виде трехмерного клеточного разбиения K , лежащего в $\mathbb{R}^3$. Естественно рассматривать в K связные подразбиения T_j , состоящие из клеток. Подразбиения T_j будем называть тканями. Сложную геометрию биологических тканей можно классифицировать, используя классификацию двумерных замкнутых ориентируемых многообразий. Пример такого многообразия — сфера, к которой приклеено p ручек (случай $p = 1$ есть на рис. 29). Число p называется родом многообразия и является его инвариантом. В топологии доказано [Уоллес, 1972], что каждое двумерное замкнутое ориентируемое многообразие M^2 гомеоморфно сфере с p ручками.

Отметим, что они гомеоморфны как абстрактные пространства, а не вложенные в $\mathbb{R}^3$. В последнем случае заузленность ручек может служить основой более тонкой классификации многообразия $M^2 \subset \mathbb{R}^3$.

Удобно различать биологические ткани следующих типов.

1. Ткань с полостью, или *пласт*. Ткань имеет внешнюю и несколько внутренних границ (полостей). Вообще говоря, любая такая граница негомеоморфна двумерной сфере, но представляет собой многообразие M^2 .
2. *Сплошная ткань* (нет полостей).
3. *Свободная клетка*.
4. *Пористая ткань*: набор слабо сцепленных клеток (временное образование).

Морфогенетические преобразования в индивидуальном развитии организмов можно представить в виде совокупности операций следующего вида.

1) Деление клетки: на материнской клетке выделяется окружность $S^1 \subset \partial e^3$; S^1 стягивается по e^3 в точку, а трубчатая окрестность S^1 в ∂e^3 симметрично склеивается, образуя мембрану контакта дочерних клеток.

2) Гибель клетки: $e_j^3 \rightarrow T_j^2$ (T_j^2 — двумерный остов T_j^8).

3) Приклейка ручки (рис. 29, А) к одной или двум тканям; во втором случае это связная сумма двух тканей (прорыв рта или анального отверстия, образование жаберных щелей).

4) Разрезание ручки (рис. 29, Б), при этом ткань может разрезаться на две ткани, например, произойти отшнуровка (зарастание жаберных щелей у наземных позвоночных).

5) Образование полости (шизоцельный способ формирования полости).

6) Слипание полости (обратное предыдущему).

7) Образование ткани из отдельных клеток (формирование эндотелия и мезотелия из мезенхимоподобных клеток).

8) Разрыхление тканей (распад на отдельные клетки нервного гребня при нейруляции).

При проявлении физиологической активности организма его клеточная модель K претерпевает клеточно-гомеоморфное преобразование $K_1 \rightarrow K_2$. При этом сохраняется также и ее тканевая структура.

Наконец, клеточная структура биологических тканей удовлетворяет принципу смежности (см.: В. М. Маресин, в этой главе), справедливому при морфогенетических движениях, сохраняющих топологию тканей: *Контакты между соседними клетками не могут полностью исчезать, новые контакты появляются только между дочерними клетками при делении*. Таким образом, принцип смежности — критерий клеточно-гомеоморфных преобразований ткани. Его нарушение суть склейка — придание клеткам новых соседей — и разрыв — лишение клеток соседей. Склейка и разрыв биологических тканей могут изменить их топологию — произойдет так называемая перестройка топологии: приклеивание или разрезание ручки (см. операции 3 и 4). Анализ эмбриональных перестроек показывает, что в реальном развитии, видимо, в силу необратимости последнего, встречаются не любые виды склейки граничных поверхностей тканей (см. рис. 29, В, а также статью В. М. Маресина в гл. 1).

Начнем с определения *пространства биологических форм* Biol [Преснов, 1981]. Его элементами, или точками являются, по определению, лежащие в трехмерном пространстве $\mathbb{R}^3$ компактные области Φ с гладкой (или кусочно-гладкой) границей $F = \partial\Phi$. Будем называть точки этого множества биологическими формами. Действительно, в каждый момент времени живой организм занимает какой-то объем, т. е. имеем некоторую точку множества Biol . Очевидно, обратное неверно.

Введем теперь на множестве Biol метрику, определив шар с центром в Φ и радиусом ε следующим образом:

$$u_\varepsilon^\Phi = \{\Phi' \mid \partial\Phi' \subset \varepsilon\text{-окрестность } \partial\Phi\}.$$

Ясно, что процесс индивидуального развития живого организма представлен непрерывным отображением $\gamma: t \mapsto \Phi_t$ полу-прямой $\mathbb{R}^+ = \{t \mid t \geq 0\}$ в пространство Biol . При этом $t = 0$ отображается в шар Φ_0 (зиготу). Совокупность этих отображений для всех организмов позволяет наделить пространство Biol более богатой структурой.

Именно, скажем, что формы Φ_1 и Φ_2 связаны морфизмом $\Phi_1 \rightarrow \Phi_2$, если существует такой организм, который в момент времени t_1 занимает область Φ_1 , а в момент времени $t_2 \geq t_1$ — область Φ_2 . Если существование композиции морфизмов принять в качестве гипотезы, то тем самым пространство Biol превратится в (топологическую) категорию. Отсюда проблема: построить биологически значимый функтор из этой категории в другую интересную категорию.

Известный тезис д'Арси Томпсона [Thompson, 1942] утверждает, что посредством непрерывной деформации формы любого организма можно получить формы близкородственных организмов. Это — чисто феноменологическая гипотеза. Следующее ниже определение эквивалентности на пространстве Biol навеяно указанным тезисом.

Эквивалентность и соответствующую факторизацию определим последовательно в два шага:

1-й шаг. Назовем две точки Φ_1 и Φ_2 пространства Biol эквивалентными, если существует диффеоморфизм $\mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$ (т. е. взаимнооднозначное и гладкое в обе стороны отображение), переводящий область Φ_1 в область Φ_2 . Потребуем дополнительно, чтобы знак гауссовой кривизны (а для эллиптических точек — знаки главных кривизн) в граничных точках сохранялся, а также чтобы сохранялся и характер изломов на границе.

2-й шаг. Будем считать формы Φ_1 и Φ_2 эквивалентными, если найдется морфизм $\Phi_1 \rightarrow \Phi_2$, обратимый в том смысле, что существует морфизм $\Phi_2 \rightarrow \Phi_1$.

Обозначим символом Sh фактор-пространство пространства Biol по этим отношениям эквивалентности. Описанная факторизация формализует понятие формы близкородственных организ-

мов. Поэтому назовем пространство Sh *пространством стандартных биологических форм*.

При факторизации $\psi: Biol \rightarrow Sh$ кривая $\gamma: \mathbb{R}^+ \rightarrow Biol$ (развитие индивидуального организма) переходит в кривую $\omega = \psi \circ \gamma: \mathbb{R}^+ \rightarrow Sh$. В отличие от γ кривая ω не имеет самопересечений. Назовем ее *процессом индивидуального развития близкородственных организмов*.

З а м е ч а н и е. С задачей определения формы тесно связана проблема распознавания формы (см. выше). А именно, пусть f — отображение пространства $Biol$ в сетчатку глаза, а η — толерантность в ней, тогда толерантность $f^* \eta$ задает нам уровень неразличимости точек пространства $Biol$, что позволяет ввести на $Biol$ отношение эквивалентности, более слабое, чем то, которое мы ввели, и разложить факторизацию $\psi: Biol \rightarrow Sh$ в композицию двух факторизаций.

З а м е ч а н и е. Ясно, что край $F = \partial\Phi$ — форма живого организма (здесь форма понимается как элемент пространства $Biol$), если и не является многообразием (например, из-за иглу ежа), то по крайней мере гомотопически эквивалентен многообразию M^2 . Род многообразия M^2 мы будем называть *родом живого организма*. Ясно, что это определение к роду в смысле биологической систематики не имеет никакого отношения.

В процессе индивидуального развития род живого организма зависит от времени t и меняется скачкообразно. Изменение значения p происходит в момент перестройки топологии поверхности $F = \partial\Phi$.

Действительно, развитие всех организмов начинается с зиготы ($p = 0$), а внешняя поверхность дефинитивного организма большинства животных образует поверхность с $p > 0$. У позвоночных обычно $p = 13$. Анатомическими структурами, возникающими при таких перестройках, являются образования, устанавливающие связь полости кишки с внешней средой: а) ротовое и анальное отверстия; б) жаберные щели (обычно 5 пар); в) полости ушей (видоизменение одной пары жаберных щелей); г) носовые полости.

Приспособительные изменения и дополнительные перестройки в ходе эмбрионального развития не позволяют приписать каждой систематической группе животных определенное значение p , хотя связь увеличения значения p с усложнением организации животных очевидна.

Так, хордовых животных следует отнести к типу с $p = 13$. Значение p в пределах определенных классов может уменьшаться, например, за счет последующего эмбрионального зарастания жаберных щелей или слияния парных носовых полостей в одну. Наоборот, значение p может увеличиваться за счет последующего добавления и расщепления жаберных щелей, что у некоторых групп низших хордовых приводит к возрастанию p до нескольких сотен. Поэтому имеет смысл рассматривать перечисленные выше перестройки как фундаментальные. Наконец, вполне естественно эти фундаментальные перестройки упорядочить, после чего каж-

дому живому организму ставится в соответствие слово из 13 букв $(a_1, \dots, a_{13})$. Буквы a_j принимают значения 0 или 1 (отсутствие или наличие j -й фундаментальной ручки). Понятно, что динамика данного слова в онтогенезе животных будет более полной, в отличие от рода $p = \sum_{j=1}^{13} a_j$, классифицирующей характеристикой живого организма.

Но изложенный метод классификации отнюдь не является центральным. Он всего лишь основа описываемой ниже конструкции для классификации форм живых организмов. В связи с чем обратимся к другому инварианту пространства X , который доставляет нам *фундаментальная группа* $\pi_1(X)$. Ее элементами являются гомотопические классы петель в X , т. е. отображений $S^1 \rightarrow X$ окружности S^1 в пространство X , при которых отмеченная точка в S^1 переходит в отмеченную точку в X . Для двумерных многообразий M^2 род p и фундаментальная группа $\pi_1(M^2)$ однозначно определяют друг друга.

Изменение формы Φ живого организма влечет за собой изменение группы $\pi = \pi_1(\Phi)$; можно рассматривать и группу $\pi_1(\partial\Phi)$. К сожалению, конструкция фундаментальной группы не функториальна относительно определенных выше морфизмов. В самом деле, изменение топологии формы Φ сводится к серии перестроек поверхности $F = \partial\Phi$. При этом гомотопные петли могут становиться негомотопными и наоборот. Тем не менее было бы интересно проследить за изменением группы π в онтогенезе или хотя бы одного ее элемента. Поэтому желательно выбрать на Φ_0 каноническую петлю. В качестве таковой можно взять одномерную границу поверхностного контакта, между двумя бластомерами, после первого деления дробления зиготы. Эту петлю следует ориентировать, чтобы получить элемент π . Однако сделать это не всегда просто. Если выбранная нами петля образовалась в результате меридионального деления (проходит через анимальный и вегетативный полюса яйца), то задать каноническую ориентацию можно только в том случае, если известно направление дорсовентральной оси или плоскости билатеральной симметрии будущего зародыша (рис. 30, А). Если же плоскость первого деления экваториальна, то петлю всегда можно ориентировать канонически (рис. 30, Б). Впрочем, одно из трех первых делений дробления всегда экваториально, и поэтому можно взять первую экваториальную петлю.

Необходимый для классификации форм животных эксперимент — это описание судьбы канонической петли в онтогенезе. В частности, было бы крайне интересно, если при $p \neq 0$ образ петли ω оказался бы негомотопным нулю. Тогда можно было бы поставить вопрос об алгебраическом числе витков его вокруг каждой дырки области Φ , что и будет искомой классифицирующей характеристикой.

З а м е ч а н и е. Может оказаться, что в ходе эмбриональных перестроек ручки внутренних полостей формы Φ или ручки некоторых тканей, составляющих форму Φ , зацепятся с канони-

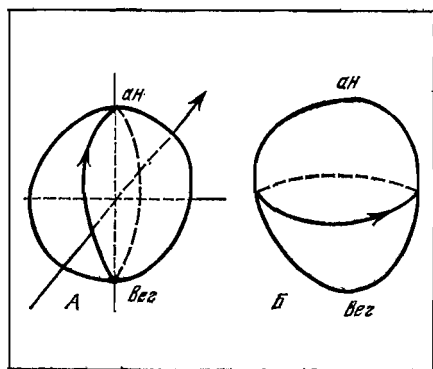


Рис. 30

Объяснение в тексте

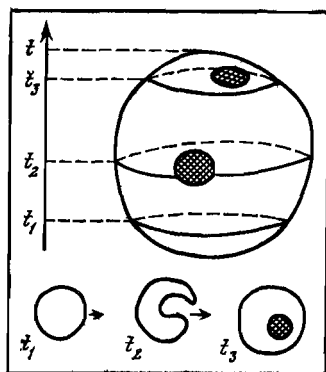


Рис. 31

Объяснение в тексте

ческой петлей. Что ж, классификация богаче. А порвется петля — видно выбор ее непригоден и следует искать иной вариант канонической петли или клеить концы разорванной петли в пару петель и следить уж за обеими.

ГЛОБАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ДИНАМИКИ ФОРМООБРАЗОВАНИЯ

Идея перестроек топологии формы животного в процессе индивидуального развития может показаться биологу надуманной. Но это не так. Если вспомнить эпигенетический ландшафт Уоддингтона [Thom, 1969], то станет очевидно, что наблюдаемые нами перестройки в развитии живых организмов — всего лишь наше неумение воспринимать трехмерный геометрический объект (вложенный в четырехмерное пространство) целиком, как осязаем мы двумерный в трехмерном пространстве.

Итак, живой организм — это с геометрической точки зрения — ориентируемое трехмерное многообразие M^3 (связное и без края). Пусть для простоты многообразие M^3 односвязно (т. е. $\pi_1(M^3) = 0$), тогда, по теореме Дена [Уоллес, 1972], его можно получить из трехмерной сферы S^3 , если вырезать из нее конечное число непересекающихся сплошных торов (множеств вида $S^1 \times D^2$) и заклеить получившиеся полости новыми сплошными торами, подходящим способом отождествляя границы.

З а м е ч а н и е. Уоллес [1972] отмечает, что «...граница каждой полости имеет вид $S^1 \times S^1$, и существует на самом деле бесконечное число способов отождествить ее с границей сплошного тора; поэтому существует бесконечное число различных построенных такого сорта. Однако нелегко решить вопрос о том, когда два таких различных построения приведут к одинаковому результату. Для этого в первую очередь понадобилось бы решение проблемы Пуанкаре. Гипотеза Пуанкаре заключается в том, что всякое ориентируемое трехмерное многообразие, на котором лю-

бую окружность можно стянуть в точку, является на самом деле трехмерной сферой. Она не доказана и не опровергнута» (с. 175).

Будем далее считать внутренности вклеенных сплошных торов не принадлежащими нашему живому организму M^3 . Думается, что наблюдению доступна только поверхность уровня функции времени ($t = \text{const}$) или трехмерное сечение многообразия M^3 . Таким образом, индивидуальное развитие животного в геометрическом ракурсе суть временная последовательность трехмерных сечений многообразия M^3 . И, значит, перестройки в эмбриональном развитии — это перестройки поверхности уровня $t = \text{const}$ при встрече ее с границами выкинутых торов.

З а м е ч а н и е. Двумерные твари могли бы представлять себя двумерными сферами S^2 с выкинутыми дисками (множествами вида $S^0 \times D^2$), как на рис. 31.

З а м е ч а н и е. Если верить Готту [Gott, 1980], наша Вселенная многосвязна и устроена топологически, как прямое произведение прямой времени на неодносвязное компактное трехмерное многообразие.

РОЛЬ МАКРОСКОПИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ФОРМООБРАЗОВАНИИ (физические модели)

Л. А. Мартынов

Под морфогенезом будем понимать эволюционно возникшее, генетически закрепленное и воспроизводимое в онтогенезе изменение клеточных структур и макроскопической формы биологического объекта. Для реализации макроскопического формообразования необходимы процессы, охватывающие пространственно-координирующим действием значительно большие, чем ангстремные, области биообъекта, и более универсальные, т. е. эффективные, вне зависимости от того, одинаковой или разной биологической природы отдельные компоненты целого [Уоддингтон, 1964; Мартынов, 1973, 1975, 1979а]. Такие макроскопические процессы известны в физике: диффузионные, механические и др. Особенности, например, механических процессов обуславливают естественное их использование в морфогенетической разметке многоклеточных объектов (pattern formation). Уже для сохранения стабильной формы любого объекта необходимо, чтобы он обладал определенными консервативными свойствами: достаточными для сопротивления внешним возмущениям механическими жесткостью и прочностью. Более того, в растущем биообъекте образуются области объемного расширения, распора (подобно неравномерно нагретому телу) и, как следствие, в нем всегда существуют поле механических напряжений и закономерно свя-

занное с ним поле деформаций. Последнее и обуславливает в конце концов форму биообъекта. Учитывая, что многоуровневость морфогенеза состоит в том, что макроскопические свойства и условия опосредованно задаются на микроуровнях генетически в виде параметров макроскопических процессов, мы вынуждены выделить особо из этих процессов механические, деформационные как непосредственно проявляющиеся в изменении геометрической формы биообъектов [Мартынов, 1973, 1976б, 1979а].

МЕХАНИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ БИОМАТЕРИАЛОВ И ПОВЫШЕНИЕ РОЛИ МАКРОСКОПИЧЕСКИХ ГЕОМЕТРИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ЖЕСТКОСТИ

В ходе химической эволюции появилось, а в эмбриогенезе организмов генетически закрепились производство строительных материалов с механическими параметрами, подходящими для естественных формообразовательных процессов. В отличие от технических, биологические материалы обладают на много порядков более низкой жесткостью или удельной сопротивляемостью деформациям — модулем Юнга $E = \sigma/\epsilon$ [Frey-Wissling, 1952; Мартынов, 1973, 1979в; Феодосьев, 1979], определяемым отношением механических напряжений $\sigma = f/s$ к вызванным ими деформациям $\epsilon = \Delta l/l$ (f — действующая сила, изменяющая на величину Δl , например, стержень длиной l и сечением s , рис. 32, А). Так, для технических материалов $E = 10^5 - 10^6$ кг/см² и для биологических $E = 10 - 10^2$ кг/см². При одних и тех же нагрузках, встречающихся в технических и биологических сооружениях (например, давлениях p в водопроводе и тургорное в клетках порядка десятков атмосфер [Frey-Wissling, 1952]), биологические сооружения должны испытывать деформации на 4—5 порядков большие, чем технические. Это следует из закона Гука $\epsilon = \sigma/E$, где $\sigma \sim p$ [Феодосьев, 1979], и из величины модуля Юнга. Абсолютные деформации в живой природе становятся сравнимыми с размерами биообъекта ($\epsilon = \Delta l/l \sim 1$), а их учет в вопросах о форме недопустим. В ходе эволюции биообъектов и в онтогенезе природа, решая проблему чрезмерно податливых материалов, пошла и идет по пути компенсационного увеличения, так называемой геометрической жесткости [Мартынов, 1975, 1976в; Мартынов, 1975], как это делает человек, снабжая полимерные изделия ребрами жесткости, т. е. усложняя форму без существенного увеличения веса, перераспределяя в основном материал в соответствии с полем напряжений. Сходный путь заключался в создании и использовании механически анизотропных материалов, приспособленных для эффективного сопротивления преимущественным нагрузкам. Примеры — образование ферменной структуры костей в соответствии с организующим полем механических напряжений [Thompson, 1942], фибриллярно-упорядоченная структуризация удлиненных растительных клеточных оболочек [Локхарт, 1968; Мартынов, 1973, 1979в] (рис. 32, В). По-видимому, сюда же можно

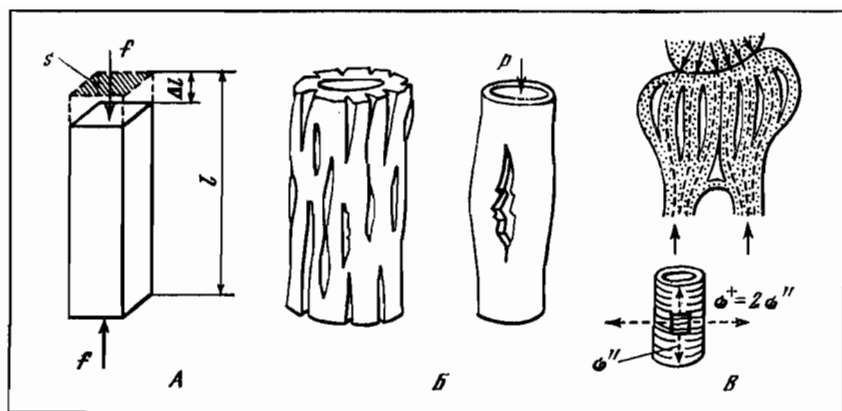


Рис. 32. Нагрузки и деформации стержня (А), ствола и трубы с разрушениями (Б), костей и трубчатой клеточной оболочки (В)

относительно явления упорядоченных пассивных и активных клеточных движений и перестроек в эмбриональных пластах [Белоусов, 1970; Дорфман, Черданцев, 1977а, б], аналогичных дислокационным процессам в технических материалах [Ландау, 1965].

Альтернативный способ борьбы с чрезмерной деформируемостью биообъектов заключался не в повышении жесткости конструкций и улучшении структуры материалов, а в увеличении прочности материалов и конструкций. Поскольку прочностные характеристики материалов (предельные напряжения разрушения σ_p [Феодосьев, 1979]) так же, как и жесткостные (модуль Юнга E), генетически предопределены для каждого биообъекта и оказываются, как правило, тоже недостаточными [Мартынов, 1979а], то природа пошла и по менее выгодному пути увеличения массивности своих конструкций, поперечных сечений нагруженных элементов s с тем, чтобы напряжения и деформации не превышали допустимых ($\sigma = F/s < \sigma_p$, $\epsilon = F/sE < 1$).

ЖЕСТКОСТЬ БИОКОНСТРУКЦИИ И МОДЕЛИ МОРФОГЕНЕТИЧЕСКОГО УСЛОЖНЕНИЯ

Не следует думать, что живые организмы подобно человеку осознали указанные выше возможности конструирования и формирования. Воспользоваться ими вынудили общие законы механики напряженно-деформированного поведения материалов и конструкций, т. е. это произошло в определенном смысле автоматически. Так, пусть биообъект (ствол дерева, корнеплод) растет вначале компактно с увеличением массивности и сечений всех его элементов. Следствием такого роста, стесненного взаимным сдавливанием разбухающих элементов, будет интенсивное увеличение внутренних напряжений ($\propto E$) вплоть до разрушаю-

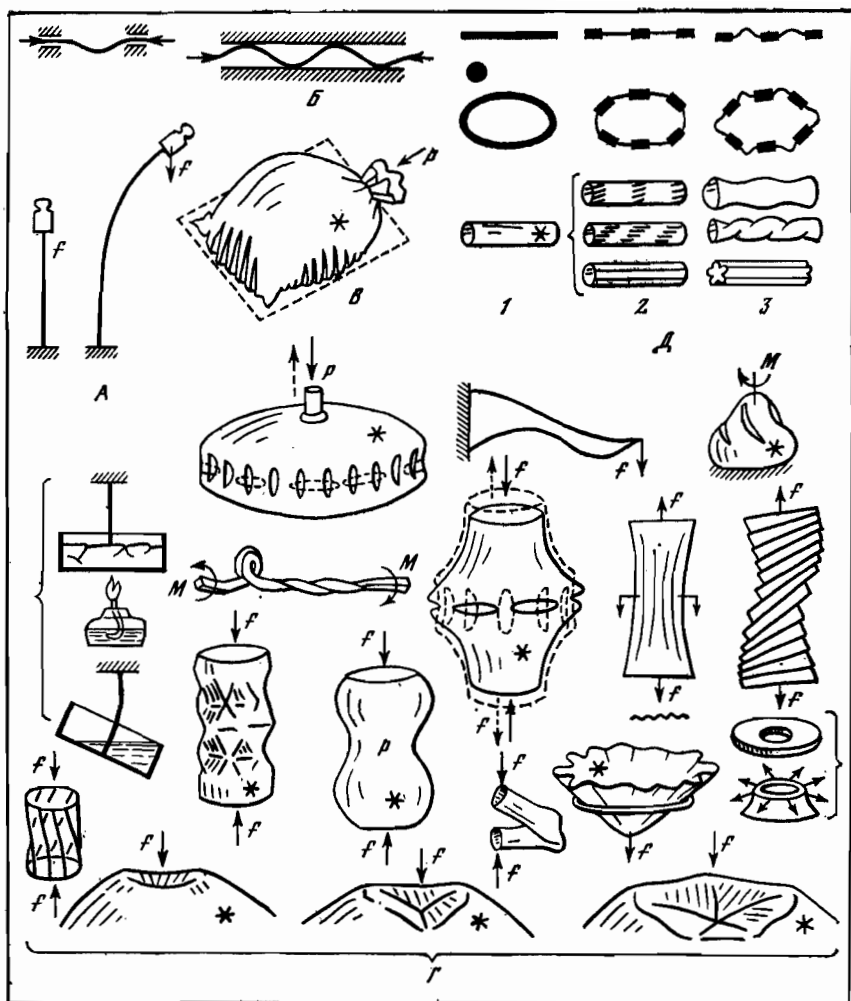


Рис. 33. Примеры потери устойчивости формы (А — Г) и химической разметки (Д)

1 — исходная форма; 2 — разметка; 3 — возможные деформации; * — оболочечная конструкция [Gmitro, Scriven, 1969]

щих (σ_p) с возникновением в наиболее ослабленных (геометрически и физически) местах биообъекта локальных разрывов, разрушений, т. е. с активизацией формообразовательных процессов (см. рис. 32, В [Мартынов, 1979а]). Появившиеся выступы кромок разрывов, развиваясь в менее жесткие вытянутые образования, будут все более и более подвержены деформациям, в том числе с морфогенетической потерей устойчивости формы [Мартынов, 1975]. Так, если длина сжимаемой с торцов линейки (стержня)

будет расти, то рано или поздно ($l \geq l_{кр}$) линейка без включения какого-либо дополнительного внешнего сигнала прогнется дугой (складками, см. рис. 33, А, Б) в соответствии с известной формулой Эйлера [Ландау, 1965] $l \geq l_{кр} = \pi \sqrt{E\delta^3 h/3f}$ (f — сжимающая сила; δ , h , l — толщина, ширина и длина соответственно). При потере устойчивости формы деформации изгиба становятся энергетически более выгодными по сравнению с деформациями сжатия [Мартупов, 1975], в чем каждый может легко убедиться на примере складкообразования в раздуваемом полиэтиленовом пакете (рис. 33, В). Невероятно, чтобы живая природа могла пройти мимо многообразия проявлений потери устойчивости формы (стержни, пластины, оболочки) и не утилизировала их для целей формообразования (см. рис. 33, А—Г, исключая Д).

Итак, в обоих альтернативных случаях роста биоконструкций (большая или малая жесткость) они согласно законам механики обязаны усложняться. С точки зрения механики усложнение все время способствует гармонизации напряженно-деформированного состояния биообъекта: чрезмерная жесткость устраняется образованием разрывов, чрезмерная гибкость — складкообразованием. В свою очередь, складкообразование ведет к увеличению жесткости конструкции, разрывы — к уменьшению и т. д. Соответственно увеличиваются или уменьшаются механические напряжения. Таким образом, изменение жесткости конструкции (не материала!), непосредственно связанное с геометрическими факторами, оказывается весьма морфогенетически значимым, оправдывая введение нами понятия геометрической, или конструкционной, жесткости биообъектов. Геометрическая жесткость часто определяется безразмерным параметром, например отношением толщины стенки δ трубы к ее диаметру D . Геометрическая жесткость не свернутого в рулон листа с $\delta/D \sim 0$, очевидно, исчезающе мала по сравнению с таковой рулона.

Для ужесточения и упрочения биоконструкций используется также увеличение жесткости и прочности строительных материалов. Однако такой дополнительный, энергетически менее выгодный способ больше служит целям стабилизации уже сформировавшихся в основном биообъектов, вообще говоря, затрудняя деформируемость и соответственно формообразовательные процессы. Например, увеличение жесткости материала стержня (E) должно сопровождаться пропорциональным увеличением необходимых для потери устойчивости усилий $f \geq \pi^2 E \delta^3 h/3l^2$, отдаляя момент усложнения формы складкой. Вместе с тем, как мы отмечали, при большей жесткости возникнут и большие напряжения роста ($\sigma = E\epsilon$). Поэтому, и как это видно из формулы Эйлера, не силовые (σ , E), а геометрические факторы (l , δ , h), входя в нее в более высокой степени, оказываются преимущественно морфогенетическими [Мартынов, 1973, 1975, 1976б].

КООРДИНИРУЮЩАЯ РОЛЬ МАКРОПРОЦЕССОВ И ПАРАМЕТРИЧЕСКИЙ ГЕННЫЙ КОНТРОЛЬ

Развитые выше соображения и модельные представления справедливы и при более сложном, чем гуковском ($\epsilon = \sigma/E$ или $\sigma = \epsilon E$), чисто упругом поведении материалов, например при дополнительном наличии вязких свойств [Мартынов, 1979г, д]. Благодаря упругости в объеме биообъекта происходит накопление потенциальной механической энергии, периодически локально разряжаемой в формообразовательных процессах (разрывы, складки, структурирование). Благодаря вязкости реакция деформаций на напряжения (и наоборот) размазывается дополнительно и во времени (t), а механические процессы протекают не мгновенно ($\epsilon(t) = F[\sigma(t), E(t)]$, F — функционал), облегчая тем самым их согласование с рассредоточенными, умеренно текущими метаболическими процессами синтеза материала [Мартынов, 1976в, 1979б, г, д; 1980]. Редомность, зависимость от времени, учитывается связью между ϵ и σ в виде интегральных уравнений Вольтерра с памятью, которые мы модифицируем добавлением члена ростовых напряжений, эквивалентного учету температурных напряжений в теории термовязкоупругости [Ильюшин, 1978]. Естественно, в теоретическую схему должен входить весь комплекс уравнений механики сплошных сред [Ильюшин, 1978], в простейших случаях можно обходиться инженерным арсеналом средств [Феодосьев, 1979].

С точки зрения физики и механики принципиально возможна следующая общая постановка задачи о формообразовании [Мартынов, 1976а, б, 1979б; Martynov, 1975]. Пусть на некотором этапе развития биообъекта нам известны: а) такие экспериментально определяемые макроскопические параметры реальных формообразовательных процессов, как физико-механические, механико-химические (свойства и темп синтеза строительных материалов); б) физические условия, например, тургорное давление; в) исходная геометрия и структура биообъекта. Учитывая теперь закономерности выявленных процессов, реализующих формообразование при данном параметрическом генном контроле, мы ищем изменение (или тенденцию изменения, поскольку задача сложна) формы биообъекта в последующие этапы развития [Мартынов, 1973, 1975, 1976а—в, 1979а—д, 1980].

Перейдем к решению типичных задач подобного рода. В качестве задаваемых параметров будут выступать конкретные макроскопические параметры, связанные с характеристиками жесткости (E), вязкости (η) материалов, с кинетическими характеристиками метаболизма (например, соотношение синтезов менее жестких и более жестких, скелетных, компонент биоконструкций), с характеристиками таких силовых факторов, как типичное тургорное и ростовое давление, с характеристиками диффузии и т. д. Численные значения этих величин зависят в первую очередь от спектра вырабатываемых каждым организмом веществ, и тем самым они генетически предопределены.

БАЛАНС МАКРОСКОПИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ДЕФОРМАЦИИ И СИНТЕЗА ОБОЛОЧКИ ПРИ МОРФОГЕНЕЗЕ ОДНОКЛЕТОЧНОЙ ВОДОРОСЛИ

В качестве объекта исследования рассмотрим клетку ацетабулярии, имеющую большие размеры и характерную трубчатую форму (рис. 34, А, Д [Мартынов, 1976б, в]). Относительно жесткая и подпираемая тургором клеточная оболочка (рис. 34, А, I) является механическим остовом всей клетки, определяя ее форму. Рис. 34, Б дает представление об изменении формы ацетабулярии. Развитие начинается с того, что сферическая зародышевая клетка 2 с ядром 3 дает несколько отростков 4, наибольший из которых вытягивается в стебель 5, остальные образуют ризоид 6. На стебле периодически, через 2—5 суток, появляются ряды мутовок 7 во все увеличивающемся количестве и все более ветвистые (начиная с 2 и кончая 10—20). Через месяц-другой видимое формообразование завершает зонтик 8. Любопытно, что некоторые низшие грибы напоминают трубчатую конструкцию и развитие ацетабулярии (рис. 34, В). Описанный преимущественно однонаправленный вдоль линий рост вытянутых биологических структур — распространенное явление в биологии.

Рост трубчатых элементов клетки (апекса, мутовок) происходит в апикальных, верхушечных областях однонаправленно. Наблюдается, что циклическое уменьшение скорости роста объема апекса стебля $\dot{V}_a$ сопровождается повышением скорости роста объема мутовок $\dot{V}_m$ и наоборот, со снижением вариации суммарной скорости $\dot{V}_a + \dot{V}_m$ и при почти постоянном внутриклеточном давлении p (рис. 35, А). Однонаправленность роста коррелирует с наибольшей податливостью апикальных областей клеточной оболочки (модули Юнга оболочек мутовок, апекса стебля и почти не растущего стебля соответственно равны 15, 200, 1000 кг/см² [Мартынов, 1973, 1979в; Martynov et al., 1974]), где в пределах R (рис. 35, В) от апикальных концов идет не полностью завершающийся синтез клетчатки. Назначение клетчатки — упрочнять оболочку. Метаболические градиенты в общих чертах коррелируют с механической неоднородностью оболочки [Алексеев и др., 1974].

Рассмотрим модель установившегося ($\dot{V}_a \simeq \text{const}$, $\dot{V}_m \simeq 0$) однонаправленного роста цилиндрической клетки ($2R \simeq \text{const}$, см. рис. 35, В). Нагнетаемая в клетку осмотическими насосами со скоростью $\dot{V}_0$ вода вызывает выпучивание апекса вдоль оси клетки, которая из-за вязких деформаций оболочки апекса увеличивает со скоростью $\dot{V}_d$ свой объем. При $\delta \simeq \text{const}$ скорость роста заключаемого оболочкой нового объема $\dot{V}_0$ пропорциональна скорости синтеза материала оболочки $\dot{v}_c$ на апикальном участке длиной $\sim R$: $\dot{V}_0 = \dot{V}_c = V_c \dot{v}_c / v_c = (R/2\delta) \dot{v}_c$. Выражения для $\dot{V}_0$ и $\dot{V}_d$ получены на основе работы Локхарта [1968]:

$$\dot{V}_0 = D(p_0 - p) S_{\text{бок}} = D(p_0 - p) 2\pi RL;$$

$$\dot{V}_d = \dot{R} S_{\text{осн}} = \frac{F}{2\pi R \delta} \frac{R}{\eta} \pi R^2 \dot{\epsilon} = \frac{\pi R^4 p}{2\delta \eta},$$

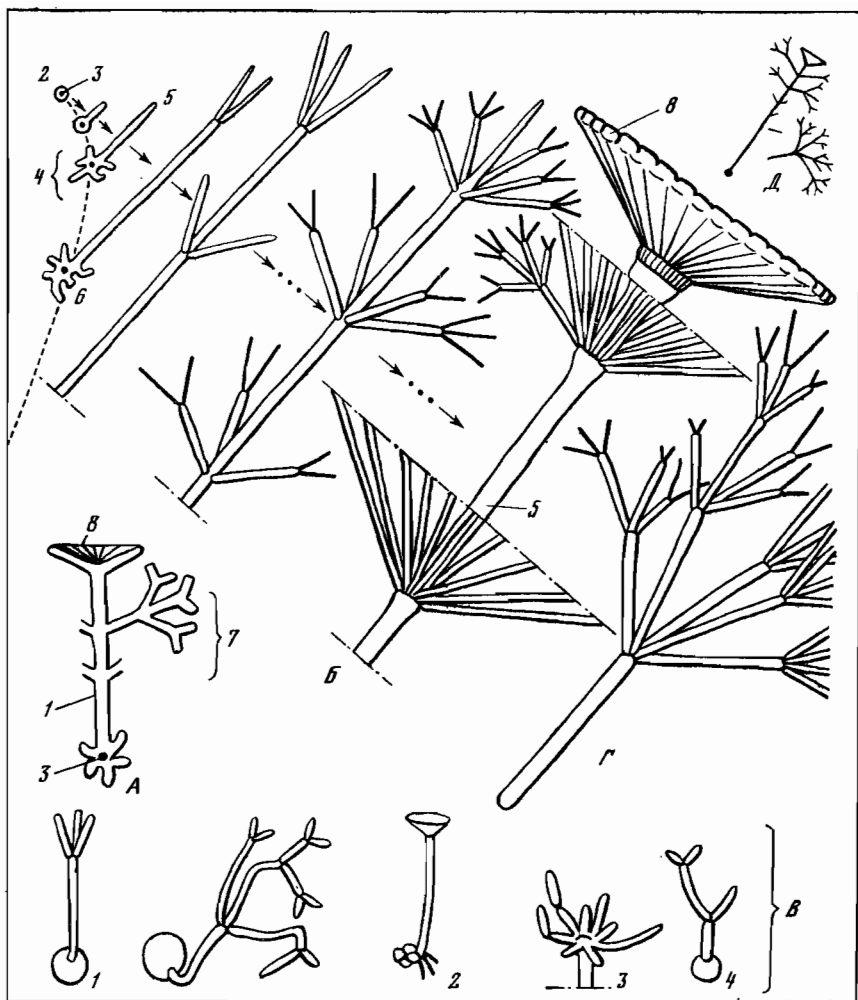


Рис. 34. Стадия морфогенеза *Acetabularia mediterranea* (А, Б, Г) (Д — натуральный размер) и простейших грибов (В)

В: 1 — *Estiloma Magnussi*; 2 — *Sclerotinia Vaccinii*; 3 — *Taburinia Trientalis*; 4 — *Estiloma Aschersonii*

где p_0 и p — осмотическое и тургорное давление; D и η — проницаемость для воды и коэффициент вязкости клеточной оболочки. Коэффициент вязкости входит в простейшее уравнение состояния материала оболочки $\dot{\epsilon} = \sigma/\eta$, заменяющее уравнение Гука $\epsilon = \sigma/E$, которое не описывает временные процессы и для нас не годится.

Условия стационарности деформаций $\dot{V}_0 = \dot{V}_d = \dot{V}_c$ примут вид:

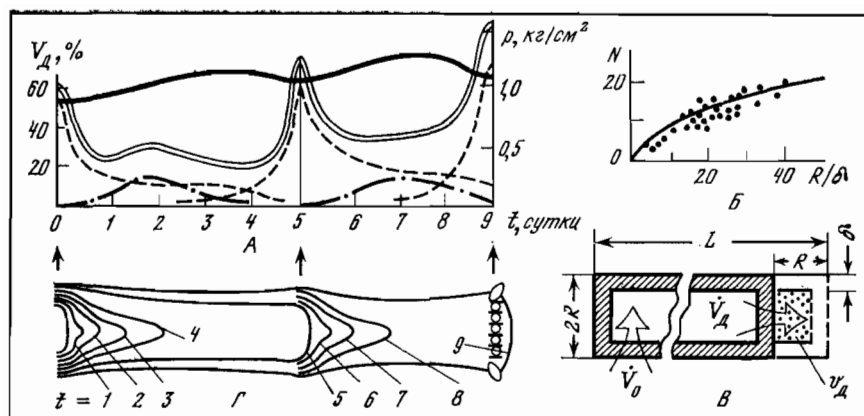


Рис. 35. Кинетика морфогенеза ацетабулярии

А — зависимость от времени внутриклеточного давления p (сплошная линия), скоростей роста объема апекса (пунктирная линия), мутовок ацетабулярии (штрихпунктирная линия) и суммарной скорости (двойная линия); $V_d \approx 10^{-8} \text{ см}^3/\text{сек}$ принято за 100 %; Б — увеличение числа мутовок N в зависимости от параметра геометрической жесткости R/δ ; В — модель роста клетки; Г — наблюдаемые изменения формы апекса (цифры соответствуют А). Стрелками отмечены моменты появления мутовочных складок

$$2\pi RLD(p_0 - p) = \frac{\pi R^4}{2\delta} \frac{p}{\eta} = \dot{v}_c \frac{R}{2\delta} \equiv \dot{V}_d.$$

Отметим два факта: 1) чрезвычайно сильная (R^4) зависимость деформаций от геометрии; 2) полученные балансовые условия возможны лишь для указанной однонаправленной, «переносной» (см. рис. 35, В), геометрии роста биообъектов с $L \gg R$. Биологический смысл такого роста — сохранять постоянной скорость синтеза строительного материала. В случае баланса наращивание цилиндра будет происходить без изменения его диаметра — нормальный рост стебля, мутовки. Генетически запрограммированное смещение клеточных процессов с изменением параметров L, D, p_0, p, η, v_c должно нарушать цилиндричность роста, вплоть до резкого морфогенетического переходного процесса с установлением нового диаметра и формы. Учитывая, однако, что ветвления отдельных мутовок происходят несинхронно (см. рис. 34, Г) и поэтому вряд ли управляются глобальными и к тому же слабо меняющимися клеточными параметрами L, D, p_0, p , наиболее вероятными морфогенетическими параметрами представляются локальные параметры η и $\dot{v}_c$, связанные между собой «геометрией» через R : $\dot{v}_c = pR^3$ или $\dot{v}_c \approx pV_d$. Последнее соотношение физически означает, что работа внутриклеточного давления за единицу времени тратится на вязкие деформации синтезируемого материала.

Введенный нами деформируемый объем $v_d \sim R^3$ не может беспредельно увеличиваться из-за чрезвычайно сильной зависимости интенсивности деформаций от геометрии. Действительно,

при $v_d \gg \eta \dot{v}_c / p$, т. е. при уменьшенных синтезе и вязкости оболочки, оболочка утоньшится, сопротивляемость деформациям уменьшится, а скорость роста, пропорциональная $v_d R / \delta \sim R^4$, лавинообразно и катастрофически должна была бы возрасти. Однако этого не случится, хотя компенсация за счет $\dot{v}_c$ и η может и не успевать за усиливающимися деформациями $\dot{V}_d$, если растущая область $\sim R$ будет расчленена на N меньших деформируемых объемов $\sim r$ с большей геометрической жесткостью $\sim \delta / r$ и при удовлетворении условия $N r^4 < R^4$. Это и происходит циклически при образовании N мутовочных складок, дающих начало мутовкам. Ряд мутовок выступает на вздувшемся апексе аналогично ребрам жесткости, приостанавливая рост апекса (см. рис. 35, А). При ветвлении мутовок на более мелкие веточки жесткость ростовых областей еще более растет. Жесткость, т. е. сопротивляемость деформациям, вершинной части апекса становится в связи с этим относительно меньшей, и апекс снова прорастает и начинает быстро расти с образованием все большего числа мутовок в ряду (см. рис. 35, Г), поскольку диаметр $2R$ медленно увеличивается по мере взросления клетки. Завершается развитие образованием значительно более жесткого, чем мутовки, зонтика, составленного из многочисленных (~ 100) тесно прижатых друг к другу долек (см. рис. 34, А, 8).

Как видим, наиболее подверженные деформациям морфогенетические части клетки могут иметь свои собственные локальные алгоритмы регуляции роста и формообразования. Деформации идут в ослабленных местах клетки, где не только и не столько материал клеточной оболочки меньше сопротивляется деформациям, а где геометрическая жесткость элементов конструкции оказывается наименьшей (сильная связь с исходной геометрией). Геометрическую жесткость трубчатой оболочки можно характеризовать величиной δ / R : чем толще стенка трубы и чем меньше внешний диаметр, тем труднее смять в складки такую трубу. Эксперименты (см. рис. 35, Б) действительно показывают такую зависимость: по мере уменьшения отношения δ / R число мутовочных складок и мутовок растет. Вывод формулы для числа мутовок $N \sim 4 \sqrt{R / \delta}$ (сплошная линия на рис. 35, Б) приведен ниже.

Таким образом, анализ ростовых и морфогенетических процессов показывает, что чем сильнее уменьшается жесткость апекса при его росте, тем более противостоящие деформациям конструкции создаются. С этой макроскопической точки зрения усложнение формы у биообъектов — вынужденная и запрограммированная определенным образом мера борьбы с постоянно возникающей бесформенностью биоконструкций из весьма податливых материалов.

Случай $v_d \gg \eta \dot{v}_c / p$ неизбежно ведет, как мы убедились, к усложнению. Противоположный случай $v_d \ll \eta \dot{v}_c / p$ ведет просто к прекращению роста до тех пор, пока не подойдет следующая волна ритма активности, перестроится транскрипционно-метаболические процессы, включится подстегивающее действие новых сигналов с молекулярно-информационного уровня и т. д.

Отметим, что разрушение клеточной оболочки недопустимо. Соответственно чреватое разрушениями увеличение жесткости одной части оболочки должно при общем давлении p компенсироваться уменьшением (хотя бы относительным) жесткости другой части, т. е. морфогенетические процессы вынуждены мигрировать по клетке.

РОЛЬ МАКРОСКОПИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ФОРМООБРАЗОВАНИИ (математические модели)

Л. А. Мартынов

В свете современных успехов молекулярной биологии не подлежит сомнению, что гены несут важную информацию о том, каким образом элементы живых систем должны образовывать структуры. Трудность состоит в том, чтобы обнаружить физическую форму соответствующей информации и механизмы ее реализации в конкретных признаках [Уоддингтон, 1964; Waddington, 1969, 1972].

МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ С ПОТЕРЕЙ УСТОЙЧИВОСТИ ФОРМЫ

Рассмотрим образование зародышевых муточных складок клетки *Acetabularia mediterranea*, т. е. на примере членения исходно однородной оболочки апекса ацетабулярии [Мартынов, 1973, 1975, 1976а—в].

Перед очередным образованием муточек апекс, постепенно деформируясь от сосульки до булавы, принимает форму сильно сплюснутого эллипсоида вращения (рис. 36, А). Качественно причину наблюдаемого формоизменения можно объяснить влиянием краевых факторов (изгибающих моментов M , рис. 36, Б), действующих на выпячиваемую тургором вершину апекса со стороны жесткого муточного пояса, как это происходит при деформации давлением мембраны, защемленной по краям (рис. 36, Б). При совсем не сопротивляющейся изгибу мембране была бы выдута сфера, при очень жесткой — сосулька, в нашем промежуточном случае — наблюдаемый эллипсоид (рис. 36, В, 1—3). Возникновению наблюдаемой формы способствует упомянутый в предыдущем обзоре экспериментальный факт повышенной податливости оболочки апекса в пределах диаметра $2R$ от его конца, а также то, что по мере роста длины апекса влияние краевых условий на его вершинную область ослабевает.

Известно [Тимошенко, Войновский-Кригер, 1963], что экваториальный пояс оболочки в форме сплюснутого эллипсоида вращения испытывает под действием внутреннего давления p растяжение вдоль меридианов (||) и сжатие вдоль экватора (+) соот-

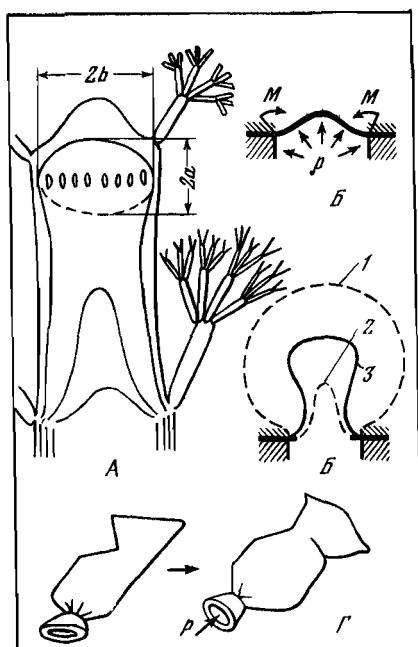
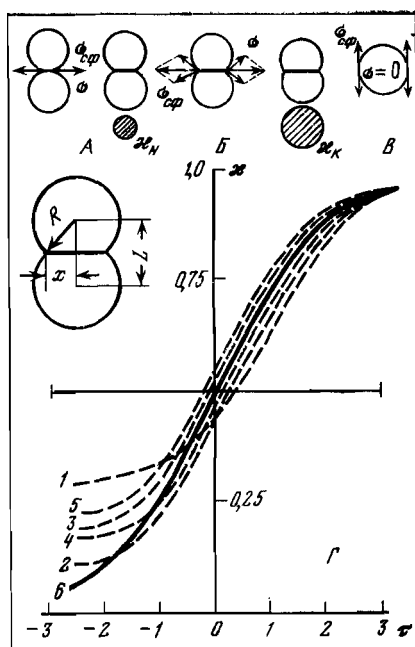


Рис. 36

Объяснение в тексте

Рис. 37. Изменения площади межбластомерной перегородки делящихся яйцеклеток моллюсков

1, 2 — *L. stagnalis*; 3 — *Ph. acuta*; 4 — *S. putris*; 5 — *R. ovata*; 6 — теоретическая кривая ($T = 0,24$)



ветствующими напряжениями σ :

$$\sigma_{||} = \frac{pa}{2\delta}; \quad \sigma^+ = \frac{pa}{\delta} \left(\frac{a^2}{2b^2} - 1 \right), \quad a > b\sqrt{2}, \quad (1)$$

где δ — толщина оболочки; a и b — большая и малая полуоси.

Окружное сжатие экватора должно, как и в случае эйлеровского сжатия длинного стержня, приводить из-за потери устойчивости формы оболочечной конструкции к появлению на нем складок [Вольмир, 1963; Погорелов, 1967], действительно наблюдаемых на эллипсоидальном апексе в момент, предшествующий образованию мутовок. Для нас важно отметить, что складкообразование не наступит даже при сколь угодно больших давлениях, если большая полуось не будет более чем в $\sqrt{2}$ раза больше малой. Итак, существенный для морфогенеза вывод: пока не сформировалась определенная исходная геометрия, последующее усложнение не произойдет. Тем самым накладывается запрет на перепрыгивание через непройденные этапы морфогенеза и гарантируется однозначность в цепи формообразования. Необходимое для потери

устойчивости давление p определяется как геометрической жесткостью, так и физической жесткостью материалов (модулем Юнга E) [Погорелов, 1967]:

$$p \gtrsim p_{кр} \simeq E \delta^2 / b^2 \left(\frac{a^2}{2b^2} - 1 \right) \sqrt{3}. \quad (2)$$

Оценить число возникающих складок можно по-разному — результаты будут близкими. Нам это будет удобно сделать, исходя из написанных выражений (1) (для σ^+), (2) и добавочных:

$$p = p_{кр}; \quad \sigma^+ h \delta = \frac{4\pi^2 E \delta^3 h}{12\lambda^2} \equiv F_{\text{эйлер}}; \quad N = \frac{2\pi a}{\lambda}, \quad (3)$$

где h — малая произвольная ширина экваториального пояса; λ — размер складки вдоль экватора. В результате выкладок получим для числа складок зависимость лишь от параметра жесткости

$$N \simeq 4 \sqrt{a/\delta}. \quad (4)$$

Роль геометрии своеобразно проявляется в случае асимметричных (типичных в эмбриогенезе животных) исходных форм, когда при действии сжимающих усилий в биообъекте из-за его неправильности находятся отдельные области, наиболее сжимаемые в соответствии с полем напряжений или наименее сопротивляющиеся изгибу. Оценивать число складок при этом не приходится, так как чаще всего это просто одна складка или по одной в двух-трех местах, в чем можно убедиться, если раздуть, например, толстый пакет неправильной формы (рис. 36, Г). Множественное образование складок в эмбриогенезе животных должно происходить в последовательных актах. При морфогенезе растений с их высокой исходной симметрией происходит однократное параллельное складкообразование. В случае искусственной асимметризации морфогенетической области растений число складок резко уменьшается [Мартынов, 1976а].

МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ РАСТЯЖЕНИЯ МЕЖБЛАСТОМЕРНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ (ПРЕВРАЩЕНИЯ ГАНТЕЛИ В ШАР)

Из фактов о заключительных стадиях деления яйцеклетки прудовика известно [Мещеряков, 1978], что двухбластомерный комплекс ограничен почти не изменяющимися по площади сферическими поверхностями желточной оболочки и имеет плоские мембраны в области контактов бластомеров (рис. 37, А — начало, Б — середина, В — конец стадии). Такая геометрия и малая толщина мембран позволяют по безмоментной (без учета изгибов) теории оболочек связать силовые и геометрические факторы роста мембран (механические напряжения и большие деформации, характеризующие мембраны) и найти их зависимость от времени при моделировании материала мембран, например, вязким телом $\epsilon =$

$= \sigma/\eta$ ($\dot{\epsilon}$, σ , η — скорость деформаций, напряжения, коэффициент вязкости соответственно).

При действии внутриклеточного давления p в сферических оболочках (толщиной δ) бластомеров (радиусом R_n) возникают механические напряжения $\sigma_{\text{сф}} = pR_n/2\delta$. Такие же по величине напряжения растягивают каждую из мембран в области точечного контакта (см. рис. 37, А). При полусферических бластомерах равнодействующая напряжений со стороны сферических участков на перпендикулярную к ним плоскую мембрану исчезает: $\sigma \rightarrow 0$ при исчезновении расстояния L между центрами сфер (см. рис. 37, В). В общем случае ($R_n < R < R_k$) (см. рис. 37, В) мембрану растягивают напряжения

$$\sigma = \sigma_{\text{сф}} \cos(\vec{\sigma}_{\text{сф}}, \vec{\sigma}) = (pR/2\delta)(L/R) = pL/2\delta.$$

Перейдя к безразмерным площади κ и времени τ в единицах πR_k^2 и $\delta\eta/pR_n = T$ (нормировка к конечной площади и характерному времени), получим для относительной площади мембраны в месте контакта бластомеров уравнение и решение [Мартынов, 1979б, д, 1980]

$$\frac{d\kappa}{d\tau} = \kappa(1 - \kappa), \quad \kappa(\tau) = 1/(1 + e^{-\tau}). \quad (5)$$

Константа интегрирования выбрана так, чтобы начало координат было в точке с максимальной скоростью роста (см. рис. 37, Г, сплошная линия). Прерывистыми линиями на рис. 37, Г изображены наблюдаемые зависимости $\kappa(\tau)$ для разных видов моллюсков.

Полученное решение (5) и решение кинетической задачи типичной ферментативной реакции образования мембраны из продукта $P \rightarrow S + E \rightarrow E + P$ позволяют написать необходимое макроскопическое условие баланса деформационных и метаболических процессов. Так как мембрана характеризуется стандартной толщиной δ (тем самым при растяжении не может утоньшаться), то увеличение объема при росте ее площади обязано осуществляться за счет синтеза нового материала P с пропорциональной скорости роста площади интенсивностью I :

$$I = S/(K + S) = (1/\omega) \dot{\kappa}, \quad (6)$$

$$\omega = K_2 E_0 / (\delta \pi R_k^2 / T) = K_2 E_0 \eta / p V_d = \dot{V}_c \eta / p V_d. \quad (7)$$

Здесь $\omega \sim 1$ — химико-механический параметр связи уравнений кинетики и механики; S и E_0 — концентрации субстрата и фермента (свободного и связанного); V_d — объем (приблизительно) двухклеточного комплекса; $\dot{V}_c$ — скорость синтеза материала; K , K_2 — кинетические константы реакции.

Несоблюдение баланса между деформационными и метаболическими процессами должно приводить к наблюдаемым разрывам в мембране при недостатке материалов или альтернативно к ее локальным вспучиваниям, короблению. Здесь мы не касаемся мик-

ромеханизмов обеспечения исследуемых процессов. Возможность согласованной работы мембраны со всем макрокомплексом мы зарезервировали, наделив мембрану феноменологической характеристикой — вязкостью. В простейшей модели непостоянство η и p эквивалентно изменению масштаба времени T .

МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ С РАЗРЫВАМИ ЭЛЕМЕНТОВ БИОКОНСТРУКЦИИ

Развитие *Acetabularia mediterranea* завершается образованием зонтика, значительно более жесткого по сравнению с апексом (рис. 38, А, Б). Поскольку тесно расположенные дольки зонтика распираются тургором, то они сильно взаимно сдавливаются с боков и срстаются. Окружное сжатие зонтичного конуса из долек приводит к его бахромчатости (рис. 38, В — проявление неустойчивости). Иногда срстание двух долек оказывается не прочным и происходит радиальный разрыв конуса зонтика с демонстрацией разрушений на срез (рис. 38, Г — сброс). Для *Acetabularia crenulata* видоспецифичны множественные сбросы (рис. 38, Д).

Рассмотрим морфогенетическую модельную задачу о трех соединенных по концам пластах с заданным ростом некоторых из них (рис. 38, Е, Ж; Мартынов, 1979а, г). Материал пластов примем одинаковым, однородным и упругим. На рис. 38, З схематически показано поле растягивающих, сжимающих (в пластах) и сдвиговых (в соединяющей пласты траверсе) напряжений при росте в длину крайних пластов. Исходные длины пластов — λ_0 (рис. 38, И). При отсутствии траверсы растущие со скоростью $\Omega\lambda_0$ крайние пласты за время t удлинились бы до $\lambda = (1 + \Omega t) \lambda_0$ (рис. 38, К). При наличии недеформируемой траверсы средний пласт, растягиваясь на $\Delta\lambda_{\text{ср}}$, будет поджимать на $\Delta\lambda_{\text{бок}}$ боковые (рис. 38, Л):

$$\lambda_0 + \Delta\lambda_{\text{ср}} = (1 + \Omega t) \lambda_0 - \Delta\lambda_{\text{бок}}. \quad (8)$$

Возникающая из-за деформаций $\Delta\lambda_{\text{ср}}$ по закону Гука $\sigma = E\varepsilon$ сила

$$F_{\text{ср}} = \frac{\Delta\lambda_{\text{ср}}}{\lambda_0} E 2\delta h \quad (9)$$

($2\delta h$ — поперечное сечение среднего пласта) уравновешивается силами

$$F_{\text{бок}} + F_{\text{бок}} = \frac{\Delta\lambda_{\text{бок}}}{\lambda_0} E (\delta h + \delta h) \quad (10)$$

из-за деформаций $\Delta\lambda_{\text{бок}}$ (δh — поперечное сечение бокового пласта). Отсюда найдем деформации $\Delta\lambda(t)$ и напряжения в пластах $\sigma(t)$

$$\Delta\lambda(t) = \Delta\lambda_{\text{ср}} = \Delta\lambda_{\text{бок}} = \Omega t \lambda_0 / 2; \quad \sigma(t) = \sigma_{\text{ср}} = \sigma_{\text{бок}} = \Omega t E / 2. \quad (11)$$

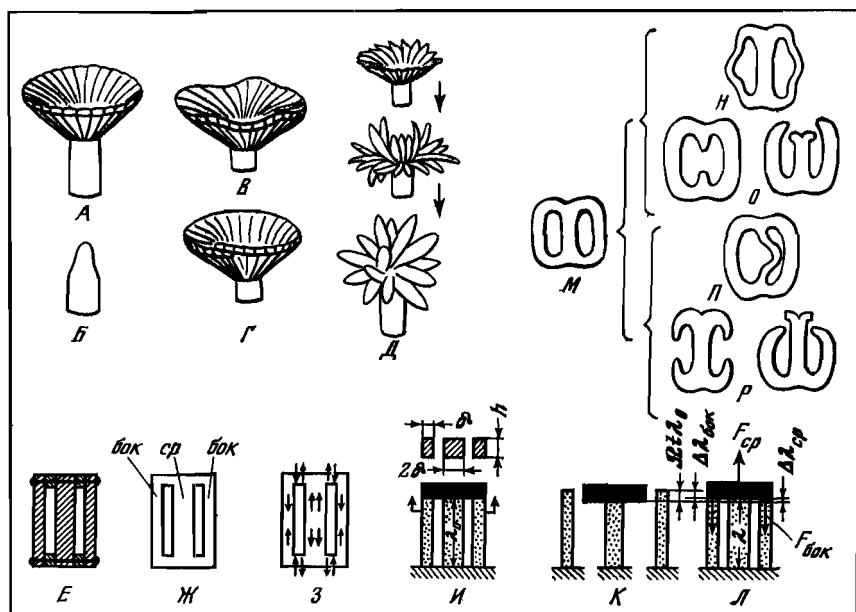


Рис. 38. Изменение формы

А — Д — вонтик ацетобулярии; Е — Р — три пласта; Н или О — при росте боковых пластов при $\lambda_0 > 3\delta$ или $\lambda_0 < 3\delta$; П или Р — при росте среднего пласта при $\lambda_0 > 6\delta$ или $\lambda_0 < 6\delta$; крайние справа — два случая непрочного соединения пластов

Увеличение напряжений ведет к эйлеровской потере устойчивости формы (п) боковых пластов или потере прочности (пп) — разрыву среднего пласта соответственно при

$$\sigma \geq \sigma_n = F_{\text{эйлер}} / \delta h = \frac{\pi^2}{3} \frac{\delta^3}{\lambda_0^2} E; \quad \sigma \geq \sigma_{\text{пп}}, \quad (12)$$

где $E_{\text{эйлер}}$ — критическая сила; $\sigma_{\text{пп}} = \sigma_p$ — предел прочности. Потери устойчивости или прочности произойдут в соответствующий момент t

$$t_n \geq \frac{2\pi^2}{3} \frac{\delta^2}{\lambda_0^2} \frac{1}{\Omega}; \quad t_{\text{пп}} \geq 2 \frac{\sigma_{\text{пп}}}{E} \frac{1}{\Omega} \quad (13)$$

с одним из конечных размеров

$$\lambda_n \geq \left(1 + \frac{\pi^2}{3} \frac{\delta^2}{\lambda_0^2}\right) \lambda_0; \quad \lambda_{\text{пп}} \geq \left(1 + \frac{\sigma_{\text{пп}}}{E}\right) \lambda_0, \quad (14)$$

определяемым исходной геометрией (δ , λ_0) или упругопрочностными характеристиками материала (E , $\sigma_{\text{пп}}$). Здесь мы впервые встречаемся с действительно морфогенетической значимостью силовых факторов E и $\sigma_{\text{пп}}$. В обоих случаях результатом усложнения системы будет ее разгрузка от механических сдерживающих рост

напряжений — полная при разрыве и частичная при складкообразованиях.

Итак, рано или поздно включается один из альтернативных механизмов усложнений: с потерей устойчивости формы при $\pi^2 \delta^2 E / 3\lambda_0^2 < \sigma_{\text{шп}}$ или с потерей прочности при $\sigma_{\text{шп}} < \pi^2 \delta^2 E / 3\lambda_0^2$. Считая для определенности, что разрушения происходят при 30%-ных деформациях ($\sigma_{\text{шп}}/E \simeq \varepsilon_{\text{шп}} \simeq 0,3$), последний вывод формулируется в геометрических понятиях: при малой геометрической жесткости $\delta/\lambda_0 < 1/3$ конструкция неустойчива, при большой $\delta/\lambda_0 > 1/3$ конструкция непрочна.

МОРФОГЕНЕТИЧЕСКОЕ АНИЗОТРОПНОЕ УЖЕСТОЧЕНИЕ МАТЕРИАЛА С УПРОЧНЕНИЕМ БИОКОНСТРУКЦИИ

Из общих соображений очевидно, что, улучшая анизотропную структуру материала, приспособляя его к более эффективному сопротивлению имеющимся в конструкции напряжениям, мы, не увеличивая количества строительного материала, будем улучшать жесткостные и прочностные свойства конструкции. Фактически, мы вводим понятие структурной (анизотропной) жесткости (прочности) материалов [Мартынов, 1979в]. В связи с морфогенезом важно отметить, что замена изотропного материала анизотропным чревата инициацией формообразующих процессов: биоконструкция может стать неустойчивой к разного рода скручиваниям, а характер разрушения иным (рис. 39, А).

Остановимся на кинематике анизотропного ужесточения трубчатой оболочечной конструкции ацетабулярии (стебля), подвергающейся деформирующему действию внутриклеточного давления p , т. е. рассмотрим связь вынужденного движения фибрилл с возникновением анизотропии жесткости. Следуя теории тонких оболочек [Тимошенко, Войновский-Кригер, 1963; Огибалов, Колтунов, 1969], напишем выражения для продольных ($\parallel$), поперечных, окружных (+) и радиальных ($\perp$) деформаций элемента клеточной оболочки (рис. 39, Б):

$$\begin{aligned} \varepsilon_{\parallel} &= \frac{pD}{4\delta} \left(\frac{1}{E_{\parallel}} - \frac{2\nu^{\pm}}{E^{\pm}} \right); & \varepsilon^+ &= \frac{pD}{2\delta} \left(\frac{1}{E^+} - \frac{\nu^{\mp}}{2E_{\parallel}} \right); \\ \varepsilon^{\perp} &= -\frac{pD}{2\delta} \left(\frac{\nu^{\pm}}{E^{\pm}} + \frac{\nu^{\mp}}{2E_{\parallel}} \right) \end{aligned} \quad (15)$$

с дополнительными условиями

$$E^+/E_{\parallel} = \nu^{\pm}/\nu^{\mp} = \gamma. \quad (16)$$

Чтобы получить замкнутую систему уравнений для определения анизотропных модулей Юнга, $E_{\parallel}$, E^+ и коэффициентов Пуассона $\nu^{\mp}$, $\nu^{\pm}$ по измеряемым в экспериментах диаметру D , толщине оболочки δ , давлению p и деформациям $\varepsilon_{\parallel}$, ε^+ , добавим условие объемной несжимаемости материала клеточной оболочки, обычно

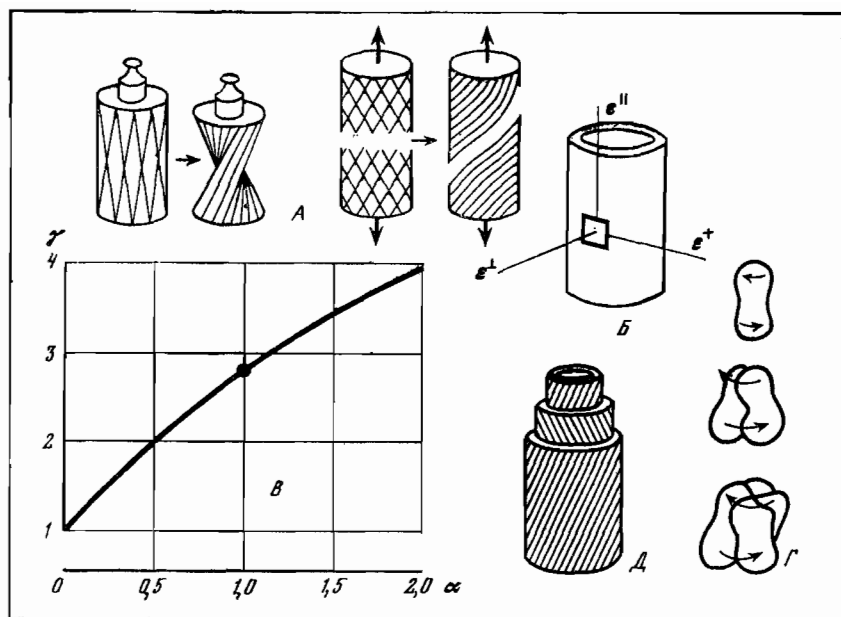


Рис. 39

Объяснение в тексте

принимаемое для полимерных материалов:

$$(1 + \varepsilon^{\parallel})(1 + \varepsilon^{+})(1 + \varepsilon^{\perp}) \simeq 1 + \varepsilon^{\parallel} + \varepsilon^{+} + \varepsilon^{\perp} = 1. \quad (17)$$

Конечной целью является получение зависимости анизотропии свойств $\gamma = E^{+}/E^{\parallel}$ от анизотропии деформаций $\alpha = \varepsilon^{\parallel}/\varepsilon^{+}$, которая и получается из системы уравнений (16) — (17):

$$\gamma = (4 + 10\alpha)/(4 + \alpha). \quad (18)$$

График этой зависимости изображен на рис. 39, B. Точка кривой $\alpha = 1$, $\gamma = 2,8$ соответствует равнодеформируемой (под действием однородного внутреннего давления) трубчатой конструкции. Как показывают экспериментальные исследования с использованием поляризационного микроскопа [Мартынов, 1973] и предложенной здесь методики, молодые, только что сформировавшиеся стебли ацетабулярии никогда не имеют такой высокой анизотропии свойств ($E^{+} = 2,8E^{\parallel}$). Для них типичны равенство продольного и поперечного модулей ($E^{\parallel} = E^{+}$) и хаотическое расположение фибрилл. Как следствие это приводит к большой анизотропии деформаций: $\varepsilon^{\parallel} = 0$, и стебель деформируется только в окружном направлении с увеличением диаметра D . Очевидно, окружная вытяжка фибриллярной сетки выстраивает фибриллы кольцевым образом, приводя к анизотропии $E^{+} > E^{\parallel}$. Процесс такого анизотропного ужесточения клеточной оболочки должен был бы закон-

читься, когда прекратится окружная вытяжка (см. рис. 39, В, это соответствует точке $\alpha = 1$; $\gamma = 2,8$; при $\alpha > 1$, т. е. при $\epsilon^{\parallel} > \epsilon^+$, должен начаться обратный процесс: уменьшение E^+ и увеличение $E^{\parallel}$). Однако в непосредственных измерениях вместо предельно возможного значения $E^+ = 2,8$ обнаруживается бóльшая величина $E^+ = 4E^{\parallel}$ окружного модуля в единицах продольного. Мы объясняем это тем, что предварительно ориентированная фибриллярная сетка представляет матрицу для дополнительной упорядоченной фибриллизации в процессах продолжающегося синтеза целлюлозы (манозы для *Acetabularia mediterranea*).

Наиболее интересные из приведенных выше данных для целей морфогенеза заключаются в том, что образовавшаяся предполагаемым способом высокая анизотропия свойств оболочки ($E^+ \simeq 4E^{\parallel}$) ведет к неустойчивости фибриллярной сетки, так как составляющие ее фибриллы подвергаются продольному сжатию. Единственным с точки зрения кинематики выходом является морфогенетическое закручивание стебля (прямолинейная образующая цилиндра превращается в винтовую линию). Подобные винтовые закручивания вытянутых, гантелеобразных бластомеров отмечены и в эмбриогенезе животных (рис. 39, Г). Многократные циклические закручивания то по ходу часовой стрелки, то против него приводят к созданию весьма совершенной в отношении жесткости и прочности слоистой фибриллярной структуры клеточной оболочки, хорошо наблюдаемой экспериментально, например у морской водоросли *Valonia* (рис. 39, Д).

К ПОСТАНОВКЕ ОБЩЕЙ ЗАДАЧИ ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННОГО ОПИСАНИЯ МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И ПОЛЕЙ

В нашей математической модели формообразования механикоростовые свойства биосреды (например, эмбриональной ткани) учитываются интегральными уравнениями вязкоупругого тела [Ильюшин, Победря, 1970], модифицированными добавлением ростового члена Φ :

$$S_{ij} = 2Ge_{ij} - \int_0^t \Gamma(t - \tau) e_{ij} d\tau, \quad (19)$$

$$S = 3Ke - \int_0^t \Gamma_1(t - \tau) (e - \Phi) d\tau. \quad (20)$$

В уравнениях (19), (20) S — гидростатическое давление; e — средняя деформация, связанная с изменением объема θ равенством $\theta = 3e$; $S = 1/3 (\sigma_{11} + \sigma_{22} + \sigma_{33})$; $e = 1/3 (\epsilon_{11} + \epsilon_{22} + \epsilon_{33})$; величины S_{ij} и e_{ij} называют девиаторами тензоров напряжения и деформации и выражают через тензоры напряжений и деформации следующим образом: $S_{ij} = \sigma_{ij} - S\delta_{ij}$; $e_{ij} = \epsilon_{ij} - e\delta_{ij}$; G и K — модули сдвига и объемного растяжения; Γ и Γ_1 — ядра урав-

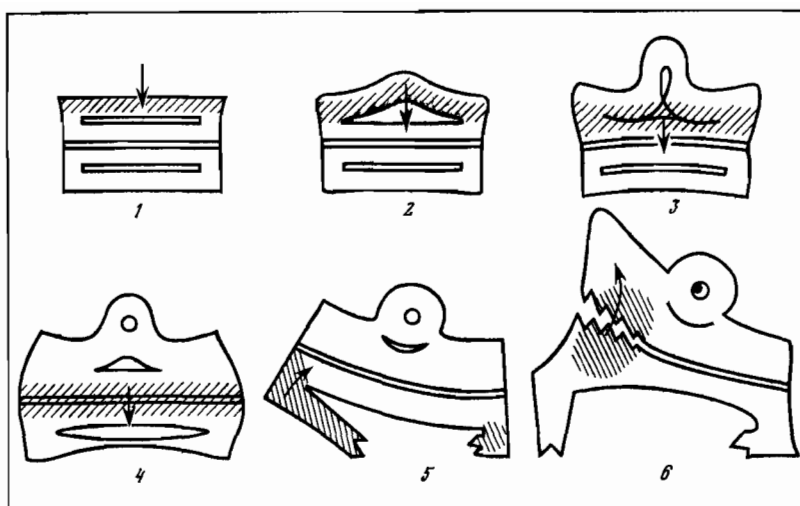


Рис. 40. Мысленный эксперимент по выращиванию морфогенетического монстра

Изменяющаяся простая химическая разметка и деформационно-ростовые процессы (штриховка) приводят благодаря действию механизмов с потерей устойчивости формы (2) и прочности (3) к весьма сложному конечному формоизменению. С деформационно-ростовым изменением геометрии биообъекта меняются граничные условия и для диффузионно-ростового уравнения, чем обеспечивается своеобразная микроскопическая обратная связь механика — химия

нений, учитывающие предысторию процесса. Как следует из теории, необходимо дополнительное уравнение для определения Φ .

Процесс производства и установления пространственного распределения стройматериала будем описывать диффузионно-ростовым уравнением А. Н. Колмогорова с соавторами [1937]

$$\frac{\partial \Phi}{\partial t} = D \Delta \Phi + F(\Phi), \quad (21)$$

где D — коэффициент диффузии; $F(\Phi)$ — плотность источников ростового расширения, некоторая заданная функция ростового объема, связанная определенным образом с метаболизмом, обеспечивающим производство материала. Ее конкретный вид находится при исследовании кинетики химических процессов. Действие ранее рассмотренных и связанных с уравнениями (19) — (21) морфогенетических механизмов показано на рис. 40.

МОРФОГЕНЕЗ КЛЕТОЧНЫХ ПЛАСТОВ

К. Э. Плехотников

Опишем рост и движение клеток ткани в процессе эмбрионального развития живых организмов. Пусть Ω^t — область в трехмерном пространстве, занимаемая данной тканью в момент времени t . Выберем некоторую фиксированную область Ξ 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 Ξ на Ω^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 Ω^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 $v_{||}$, 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:

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

где δ_{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 $\vec{C} = \vec{C}(t, \vec{x}) = \frac{\partial \vec{y}}{\partial t} \Big|_{\vec{x}=\vec{x}(t, \vec{x})}$ 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 ней. Такая замороженность не означает, что вещество не может диффундировать в пределах ткани.

Будем предполагать, что вещество может покидать область локализации ткани Ω^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 α , 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) перепишется 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 ρ 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 ρ , $S = k(a/a_0 - 1)$. Так как рост ткани, а также деление клеток определяются функцией S , положим далее, что $R = \rho S$.

В дальнейшем, следуя работам ряда авторов [Weiss, Kovanaui, 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

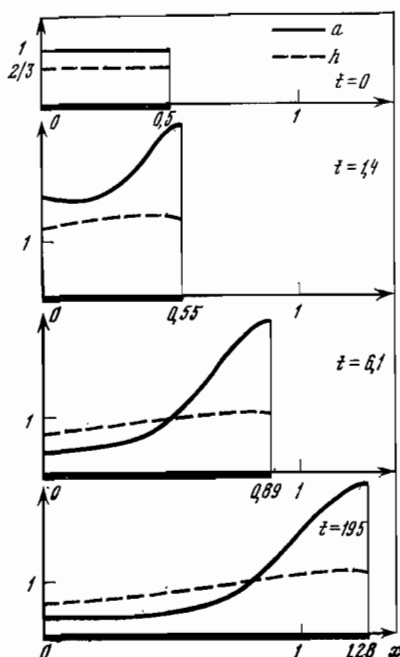


Рис. 41. Результаты численного решения системы уравнений (6) — (9), описывающей динамику роста одномерной элементарной ткани

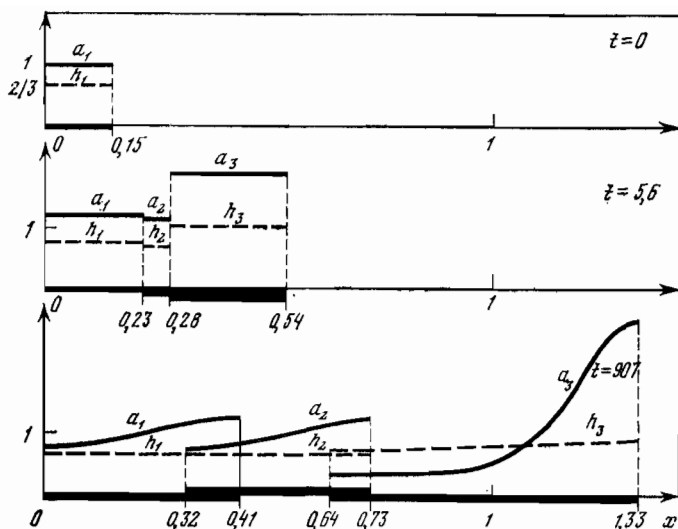


Рис. 42. Результаты численного решения системы уравнений, описывающей динамику развития структуры, состоящей из трех элементарных тканей

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 вырастала 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: $P_i = 0,5 - a_i^2/h_i - 2a_i$, $Q_i = a_i^2 - h_i$, $S_i = 0,25 (a_i - 1)$, $A_1^{(i)} = A_2^{(i)} = H_1^{(i)} = H_2^{(i)} = 0$, $\alpha_1^{(i)} = \alpha_2^{(i)} = 0$, $D_a^{(i)} = 0,01$, $D_h^{(i)} = 1$, $\beta_1^{(i)} = \beta_2^{(i)} = \beta^{(i)}$, $i = 1, 2, 3$; $\beta^{(1)} = \beta^{(2)} = 0,1$, $\beta^{(3)} = 0,3$, $l_1^{(1)} = 0$.

ИЗМЕНЕНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В ОНТОГЕНЕЗЕ ЖИВОТНЫХ

Л. И. Радзинская, И. С. Никольская

Энергетический обмен является одним из наиболее интегральных показателей, характеризующих физиологическое состояние организма. Поэтому изучение уровня потребления кислорода и теплопродукции издавна привлекает к себе внимание исследователей. Имеется большое число работ, посвященных энергетическому обмену в течение развития и роста различных животных и человека [Brody, 1945; Винберг, 1956; Altman, Ditmer, 1964; Romanoff, 1967; Сущенко, 1972; Зотин, 1974; Рыжков, 1976, и др.]. Однако в большинстве из этих работ приводятся лишь экспериментальные данные или эмпирические уравнения, характеризующие изменение энергетического обмена, и гораздо реже делаются попытки построения количественной теории.

Нам известна лишь одна из таких попыток, основанная на термодинамическом подходе к явлениям развития, роста и старения [Prigogine, Wiame, 1946; Пригожин, 1960; Зотин, 1974]. Согласно этой теории во время развития происходит непрерывное снижение удельной скорости продукции энтропии и приближение системы к конечному стационарному состоянию. Так как скорость образования энтропии в системе можно приравнять к скорости теплопродукции, то это положение теории Пригожина — Виам сводится к утверждению, что во время развития, роста и старения животных и человека должно происходить непрерывное снижение удельной (отнесенной к единице веса) скорости теплопродукции или потребления кислорода.

Дальнейшее развитие этого направления привело к созданию феноменологической теории развития организмов [Зотин, 1974; Зотин, Зотина, 1976]. В соответствии с этой теорией, в которой указывается на снижение интенсивности потребления кислорода или теплопродукции в течение онтогенеза различных животных и человека, в отдельные моменты развития могут иметь место индуцибельно-импульсные и индуцибельно-адаптивные отклонения этих показателей обмена. Авторы отмечают, что индуцибельно-адаптивные отклонения происходят вслед за изменением внешних и внутренних параметров, например, при рождении млекопитающих, после выклева птиц, при линьке насекомых. Индуцибельно-импульсные отклонения более кратковременны. Они происходят, например, при оплодотворении яиц некоторых животных. Когда

индуцибельные процессы заканчиваются, система возвращается к состоянию конститутивного приближения к конечному стационарному состоянию. Все сказанное выше может быть продемонстрировано схемой (рис. 43). Однако это только схема, которая во многих отношениях еще нуждается в уточнениях и дополнениях.

К сожалению, несмотря на большое число работ, посвященных изучению интенсивности дыхания или теплопродукции животных в отдельные периоды онтогенеза, крайне мало исследований, выполненных одним и тем же автором, на одном материале в течение всего развития — как зародышевого, так и постэмбрионального. Кроме того, в настоящее время создалась такая ситуация, что наиболее обследованными в этом отношении оказались млекопитающие, птицы, рыбы, ракообразные, значительно меньше работ, выполненных на моллюсках, и еще менее исследованными оказались насекомые.

Несмотря на большое число работ, посвященных изучению потребления кислорода зародышами различных животных в ходе развития [Needham, 1931; Brachet, 1950; Tuft, 1953; Boell, 1955; Коржуев и др., 1960; Брамсе, 1961; Løvtrup, 1963; Никольская, 1963; Gustafson, 1965; Радзинская, Никольская, 1972; Никольская, Радзинская, 1979; и др.], в них приводятся данные только по скорости потребления кислорода (мл O_2 /ч на зародыш), но не по интенсивности дыхания (мл. O_2 /ч на 1 г веса), которые представляются наибольшим интересом для рассматриваемых здесь вопросов.

Наиболее достоверные данные по интенсивности дыхания зародышей в течение развития были получены на птицах. Это связано с тем, что у птиц методически более доступным оказалось определение потребления кислорода и веса зародыша и внезародышевых частей. Было показано [Romanoff, 1943, 1967; Махинько, Сердюк, 1954; Махинько, Шевченко, 1954; Romijn, Lockhorst, 1960; Хаскин, 1961; Махинько, 1968; Зотин, 1974, и др.], что в течение развития кур, уток и голубей происходит значительное снижение интенсивности дыхания или теплопродукции. Интенсивность

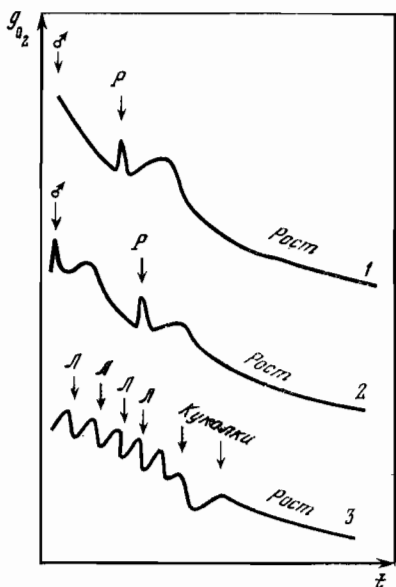


Рис. 43. Схема индуцибельных процессов на фоне непрерывного снижения энергетического обмена во время развития и роста различных животных [Зотин, Зотина, 1978]

1 — птицы и млекопитающие; 2 — рыбы и амфибии; 3 — насекомые; Л — линька; Р — рождение

дыхания уменьшается и во многих тканях зародышей [Махинько и др., 1956; Romanoff, 1967].

Работ, в которых проводилось изучение интенсивности дыхания зародышей и плодов млекопитающих в течение внутриутробного развития, значительно меньше в связи с методическими трудностями, связанными с определением потребления кислорода в этот период. Тем не менее у всех изученных в этом отношении млекопитающих наблюдалось снижение интенсивности дыхания, начиная с ранних стадий развития [Boel, Nicholas, 1939; Brody, 1945; Fridhandler et al., 1957; Dawes, Mott, 1959; Нагорный и др., 1963].

Таким образом, по-видимому, у птиц и млекопитающих в течение зародышевого развития происходит снижение интенсивности дыхания вплоть до выклева или рождения.

Имеются данные, что во время зародышевого развития пресмыкающихся, и в частности змей, также происходит снижение интенсивности дыхания [Clark, 1953; Dmiel, 1970].

Что касается амфибий, рыб и насекомых, то вопрос о том, как у них изменяется интенсивность дыхания, еще не выяснен. В подавляющем большинстве исследований авторы определяют скорость дыхания — потребление кислорода одним или несколькими целыми яйцами. Дело в том, что определение интенсивности дыхания зародышей этих животных сопряжено с большими методическими трудностями, связанными с тем, что сложно, а иногда и невозможно определить вес собственно зародыша (без желтка, оболочек и других образований). Имеется еще одна особенность, которую необходимо учитывать при определении дыхания как целого яйца, так и изолированного зародыша. Речь идет о том, что у некоторых рыб, например вьюна, в желтке проходят цитоплазматические тязи, которые, по-видимому, увеличивают поверхность соприкосновения зародыша с желтком. В этих тязях содержатся митохондрии [Абрамова, Васильева, 1973]. Определить массы этих тязей (или содержание в них белка) пока еще не удалось.

Кроме того, дыхание изолированных зародышей определяют обычно в солевой среде [Зотин, 1974; Донцова, Грудницкий, 1977]. В этом случае возможно, что более низкие величины интенсивности дыхания, особенно на поздних стадиях развития, могут быть следствием недостатка субстратов для окисления.

Вопрос о том, каким образом изменяется интенсивность дыхания в зародышевом развитии указанных групп животных, представляется важным для обоснования феноменологической теории развития организмов [Зотин, 1974; Зотин, Зотина, 1976]. Из этой теории вытекает, что увеличение интенсивности дыхания или теплопродукции происходит в оогенезе, а затем, в течение всего развития, происходит ее падение, не считая отдельных подъемов при изменении параметров системы, о которых говорилось выше. Однако нельзя исключить возможности, что при корректном исследовании дыхания и веса зародышей окажется, что у некоторых ви-

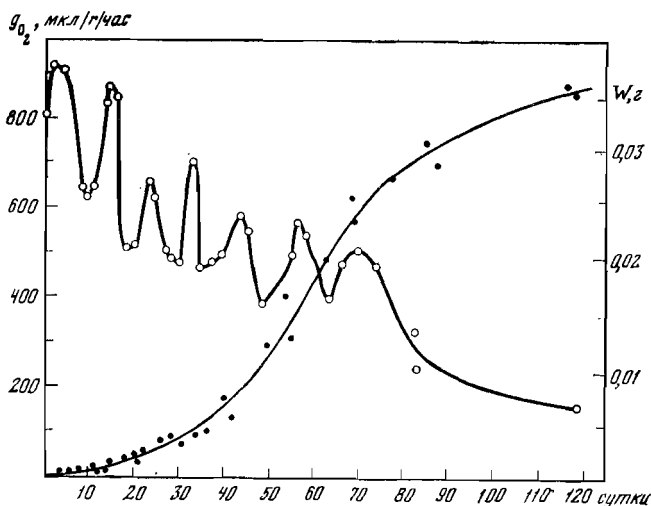


Рис. 44. Изменение интенсивности дыхания (1) и веса (2) красноклопа обыкновенного (*Pyrrhocoris apterus* L.) в постэмбриональном развитии на 70-е сутки (взрослые клопы)

дов животных это увеличение интенсивности дыхания происходит не только в оогенезе, но и при зародышевом развитии.

Таким образом, вопрос о том, как изменяется интенсивность дыхания в течение оогенеза и зародышевого развития морских ежей, рыб, амфибий, насекомых, еще нуждается в дальнейшем детальном исследовании.

Изменение энергетического обмена при постэмбриональном развитии у различных животных изучено более обстоятельно. У всех исследованных животных и человека в течение постэмбрионального развития, сопровождающегося ростом организма, увеличением его массы, происходит снижение интенсивности потребления кислорода или теплопродукции [Brody, 1945; Винберг, 1956, 1976, 1977; Зотин, 1974].

При постэмбриональном развитии и у взрослых животных обычно определяют стандартный обмен — интенсивность дыхания при минимальной активности. Рассмотрим изменение стандартного обмена в ходе развития некоторых исследованных нами животных.

Изменение интенсивности потребления кислорода и массы тела у красноклопа обыкновенного (*Pyrrhocoris apterus* L.) приведено на рис. 44. Во время роста этого насекомого происходит шесть линек, в течение которых наблюдаются характерные изменения интенсивности дыхания (снижение во время линек и подъем между линьками). Эти подъемы и падения происходят на фоне непрерывного снижения интенсивности дыхания и согласно феноменологической теории развития являются индуцибельно-адап-

тивными отклонениями. У взрослых животных по мере старения продолжается снижение интенсивности дыхания.

Нами с Е. А. Прокофьевым исследовались интенсивность потребления кислорода и масса тела у сверчка (*Achaeta domesticus* L.) сразу после выхода личинок из яйцевых оболочек, при росте личинок и затем у взрослых животных при естественном старении (см. рис. 48). Отмечалось непрерывное снижение интенсивности потребления кислорода во время роста и после прекращения роста (последняя линька — 100 дней) вплоть до естественной гибели от старости. У личинок во время линек не проводили индивидуальных измерений и поэтому не наблюдали индуцибельных отклонений обмена во время самих линек.

У тутового шелкопряда (*Bombyx mori* L.) происходят, как показано в наших с Е. П. Прокофьевым исследованиях, сложные изменения интенсивности дыхания и массы тела в ходе развития, так как это насекомое с полным превращением. Интенсивность дыхания и вес гусениц даны по началу возраста, пока они еще не начали питаться. Пик веса в конце пятого возраста и при завивке кокона связан с образованием шелка. Вес куколок приведен без коконов. У бабочек — разрыв между весом куколки и весом бабочки создается главным образом за счет большого количества жидкости, которая выделяется бабочкой при выходе из кокона (см. рис. 7). Кривые, приведенные на этом рисунке, отражают изменение исследованных показателей только у самцов, у самок вес меняется еще больше за счет откладки яиц. Видно, что, несмотря на такие сложные колебания веса, происходит значительное снижение интенсивности дыхания во время роста гусениц, затем характерная U-образная кривая у куколок и затем дальнейшее снижение у бабочек при старении.

Снижение интенсивности дыхания и увеличение массы тела у аксолотля прослежены нами от выхода из оболочек до взрослого состояния (см. рис. 48, B).

До сих пор речь шла о снижении интенсивности дыхания во времени или в зависимости от стадий развития. Наряду с этим было показано, что как скорость, так и интенсивность дыхания (или теплопродукции) определенным образом зависят от веса животных. Многими авторами [Benedict, 1938; Brody, 1945; Kleiber, 1947; Zeuthen, 1947] была выведена степенная зависимость между потреблением кислорода (или теплопродукцией) и весом. Если речь идет о скорости потребления кислорода, т. е. о потреблении кислорода целым организмом в единицу времени, то эта зависимость имеет вид

$$\dot{Q}_{O_2} = aW^k, \quad (1)$$

где a — интенсивность обмена при $W = 1$, k — константа.

Если речь идет об интенсивности потребления кислорода, то, разделив обе части уравнения на вес W , имеем $\dot{q}_{O_2} = aW^{k-1}$, так как k меньше единицы, то можно записать

$$\dot{q}_{O_2} = aW^{-b}. \quad (2)$$

Таблица 8

Значения констант a и k в эмпирическом уравнении (1) для различных животных ($\dot{Q}_{O_2}$ — в кал/сут)

Класс или тип	a	k	Класс или тип	a	k
Protozoa	2,02	0,75	Mollusca (Bivalvia)	7,85	0,72
Infusoria	0,08	0,75	Mollusca (Gastropoda)	23,80	0,75
Porifera	7,00	0,75	Echinodermata	8,34	0,70
Coelenterata	3,36	0,74	Tunicata	6,00	0,60
Turbellaria	14,62	0,82	Pisces	34,20	0,81
Polychaeta	15,53	0,81	Amphibia	33,10	0,76
Oligochaeta	10,94	0,86	Reptilia	39,60	0,78
Hirudinea	12,28	0,82	Aves (Nonpasserines)	500,10	0,72
Crustacea	14,40	0,76	Aves (Passerines)	868,20	0,72
Insecta (водные личинки)	74,00	0,82	Mammalia	443,00	0,73

Здесь $b = 1 - k$. При логарифмировании (1) и (2) получаем линейные уравнения, по которым обычно вычисляют константы: $\lg \dot{Q}_{O_2} = \lg a + k \lg W$, $\lg \dot{Q}_{O_2} = \lg a - b \lg W$.

Таким образом, зависимость между интенсивностью дыхания и весом животного будет выражаться прямой линией, если экспериментальные данные нанести в системе координат с логарифмическими шкалами. Чем больше вес животного, тем меньше интенсивность дыхания.

Уравнения (1) и (2) были получены для животных разных видов, и в настоящее время имеется большое число работ, в которых константы a , k и b определены эмпирически.

В табл. 8 приведены значения этих констант для крупных систематических групп животных, составленные на основании большого числа литературных данных [Дольник, 1978].

Уравнения (1) и (2) получены для животных разных видов и разного размера, но они справедливы и для растущих животных одного вида. Так как во время роста животных происходит увеличение веса, то согласно зависимости (2) рост животных сопровождается падением интенсивности дыхания. Пока еще дискуссионным является вопрос о том, меняются ли константы k или b при росте животных [Винберг, 1976, 1977]. По нашим данным, полученным на большом материале (500—800 определений), оказалось, что у вьюна и аксолотля константа b , по-видимому, меняется при росте (рис. 45).

Существует точка зрения, согласно которой при росте животных уравнения (1) и (2) выражают зависимость скорости и интенсивности дыхания от веса, и только от веса, и поэтому, строго говоря, нельзя делать вывод о снижении интенсивности дыхания с возрастом [Винберг, 1950, 1976, 1977; Ивлев, 1959; Суцения, 1972;

$\sigma_{\text{д}}, \text{мм}^2/\text{с}^2$

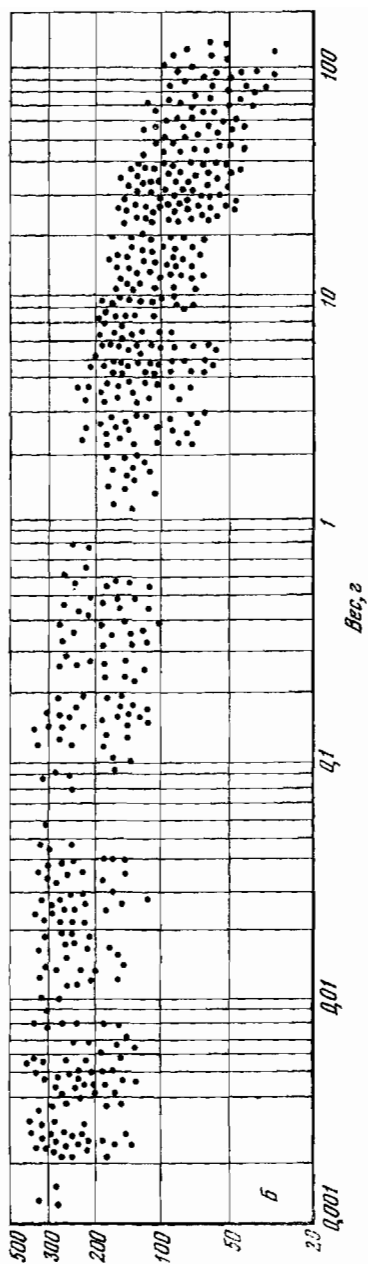
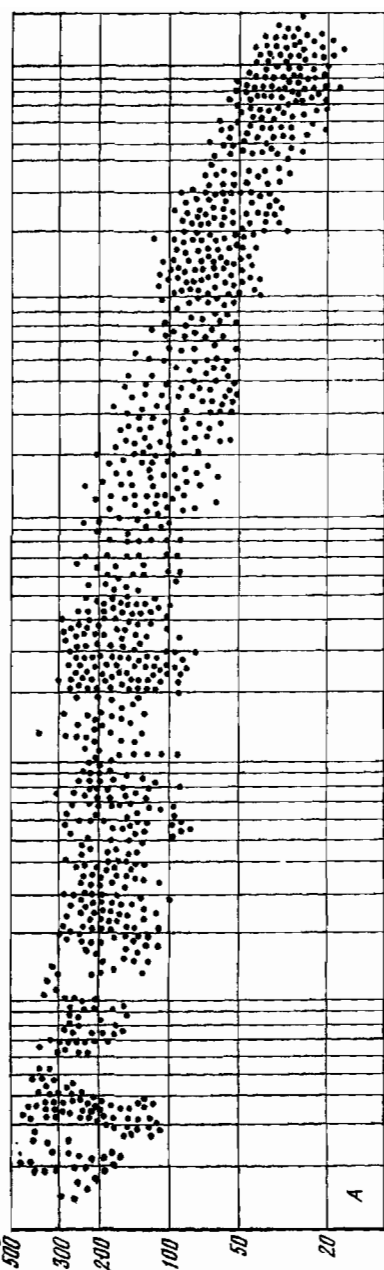


Рис. 45. Зависимость интенсивности дыхания от веса тела у аксолотля (А) и рыбки (Б)

и др.]. Этот вопрос тесно переплетается с вопросом о физиологическом смысле констант k и b . Однако в литературе он все еще не решен [Дольник, 1978]. В физиологии длительное время господствовало представление, что простым объяснением этой зависимости может быть закон поверхности Рубнера. Как известно, этот закон предусматривает, что интенсивность обмена пропорциональна отношению поверхности к объему. При этом коэффициент k должен быть равен 0,67. Между тем этот коэффициент колеблется у различных животных от 0,5 до 1,0.

Для объяснения указанного несоответствия некоторые авторы высказали предположение, что с возрастом меняется соотношение между активной и индифферентной массой тела животных, что приводит к снижению интенсивности обмена [Benedict, 1938; Ивлев, 1959; Аршавский, 1967 и др.].

Интересные соображения относительно возможных причин изменения стандартного обмена и величин констант a и k в уравнении (1) высказаны В. Р. Дольником [1978]. Автор считает, что величина константы k зависит от двух физических требований: при изменении веса метаболизм должен изменяться, с одной стороны, в соответствии с изменением потребной для движения мощности, а с другой — в соответствии с изменением площади обменных поверхностей (легкие, жабры, кожа, кишечник).

Имеется еще один подход к пониманию этого вопроса, согласно которому соотношение интенсивности дыхания и веса связано сходной степенной зависимостью с концентрацией митохондрий в клетках и тканях. Смит [Smith, 1956] высказал предположение, что различия в интенсивности дыхания у животных разных размеров определяются концентрацией митохондрий в тканях (печени). Коэффициент b в этом случае оказался равным 0,23. Эти представления можно было использовать при рассмотрении вопроса о механизме снижения интенсивности дыхания в онтогенезе животных. Н. Б. Абрамова и сотрудники [1965] и Чэз и Дэвид [Chase, Dawid, 1972] пытались найти соотношение между скоростью дыхания зародышей и содержанием митохондриального белка в них, но такой зависимости при зародышевом развитии амфибий (лягушка) и рыб (вьюн) не оказалось.

Однако в дальнейшем удалось установить связь между интенсивностью дыхания и содержанием митохондриального белка при оогенезе вьюна [Озернюк, 1972] и при регенерации хвоста аксолотлей [Владимирова, 1976]. На основании этих и некоторых косвенных данных А. И. Зотин [1974] высказал предположение, что снижение интенсивности дыхания с возрастом, возможно, связано со снижением концентрации митохондрий в тканях.

С целью проверки этого предположения нами было проведено определение концентрации белка митохондрий у тутового шелкопряда при росте гусениц, у куколок и у бабочек при старении (рис. 46). Видно, что кривая изменения содержания митохондриального белка в течение онтогенеза этого насекомого удивительным образом соответствует кривой изменения интенсивности дыхания.

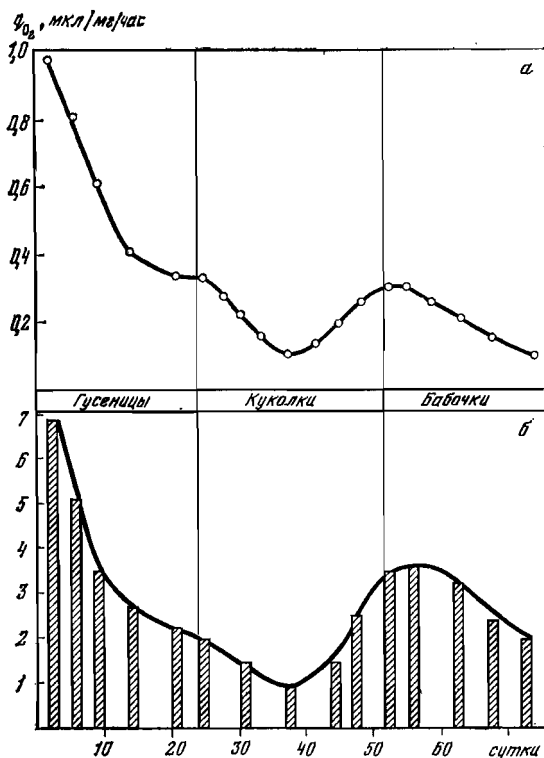


Рис. 46. Изменение интенсивности дыхания (а) и концентрации митохондриального белка (б) во время развития тутового шелкопряда

Эти факты, безусловно, не исключают того, что в некоторые периоды онтогенеза происходят дифференцировка, дедифференцировка и изменение функциональной активности митохондрий, однако и общая их масса, по-видимому, имеет немаловажное значение в изменении интенсивности дыхания, в частности при росте и старении. Безусловно, в этом направлении еще необходимо накопление экспериментальных данных.

Как видно из изложенного, количественное описание изменения энергетического обмена в онтогенезе животных — очень сложный вопрос, особенно когда речь идет об эмбриональном развитии или оогенезе. Вопрос о характере изменения интенсивности дыхания в эти периоды еще нуждается в экспериментальной доработке.

Несколько лучше дело обстоит в периоды роста и старения, когда интенсивность дыхания снижается по экспоненте. Однако и здесь остаются неясные вопросы, в частности, о том, связано ли изменение интенсивности дыхания при росте только с изменением веса, как считают некоторые исследователи [Винберг, 1950, 1976, 1977; Ивлев, 1959; Суцуня, 1972]. Для корректного решения этого вопроса необходимо проведение большого числа исследований различных животных, особенно тех, у которых при развитии с определенных стадий не меняется вес.

ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКИЕ УРАВНЕНИЯ КОНСТИТУТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ

Р. С. Зотина, А. И. Зотин, Е. А. Прокофьев

Конститутивными процессами мы называем процессы, связанные с изменением диссипативной функции во время развития, роста и старения организмов [Зотин, 1974; Зотин, Зотина, 1976]. Так как диссипативную функцию можно приравнять к интенсивности энергетического метаболизма организмов, то фактически, когда мы говорим о конститутивных процессах, речь идет об изменении основного обмена (интенсивности дыхания) в онтогенезе животных и растений.

Возможны два подхода, опирающиеся на термодинамические соображения, при построении количественной феноменологической теории конститутивных процессов: стохастический и феноменологический. В каждом из этих подходов имеются свои трудности, но в отличие от эмпирического построения уравнений, описывающих изменение основного обмена, эти подходы опираются на общую теорию — термодинамическую теорию развития Пригожина—Виама [Prigogine, Wiame, 1946; Зотин, 1974].

КИНЕТИКА КОНСТИТУТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ: СТОХАСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Уменьшение диссипативной функции, а следовательно, и энергетического метаболизма, во время развития и роста организмов представляет собой с точки зрения теории Пригожина—Виама процесс приближения живой системы к конечному стационарному состоянию [Зотин, 1974]. С другой стороны, приближение термодинамической системы к равновесному или стационарному состоянию можно сравнить с рассасыванием крупномасштабной флуктуации [Гуров, 1978]. Поэтому теория флуктуаций и релаксации флуктуаций может лечь в основу рассмотрения кинетики приближения термодинамической системы к равновесному или стационарному состоянию [Зотина, Зотин, 1977, 1980].

Флуктуации в изолированной системе, находящейся в состоянии равновесия, описывается формулой Эйнштейна:

$$p = C \exp \frac{\Delta S}{k}, \quad (1)$$

где $p(x_1, \dots, x_n)$ — плотность вероятности отклонения параметров $x_1, \dots, x_n$ от их значения в равновесии $x_1^0, \dots, x_n^0$; $\Delta S = S - S_0$; S_0 — величина энтропии в состоянии равновесия; k — константа Больцмана.

В некоторых случаях формула Эйнштейна может быть использована и при описании флуктуаций в неравновесных системах [Nicolis, Babloyantz, 1969; Nicolis, Prigogine, 1971; Nicolis,

1972; Гленсдорф, Пригожин, 1973]. Исходя из предположения, что она справедлива для случая конститутивных процессов, мы получили [Зотина, Зотин, 1977, 1980] зависимость диссипативной функции от плотности вероятности в следующем виде:

$$\psi = \psi_{st} + \frac{kT}{p} \frac{dp}{dt}, \quad (2)$$

где ψ_{st} — величина диссипативной функции в стационарном состоянии; k — константа, зависящая от ψ_{st} .

Как следует из уравнения (2), для получения зависимости диссипативной функции от времени, необходимо знать скорость изменения плотности вероятности p . Логично предположить [Зотина, Зотин, 1980], что

$$\frac{dp}{dt} = f(p), \quad (3)$$

где $f(p)$ — бесконечно дифференцируемая функция в окрестности точки p_{st} (в окрестности стационарного состояния системы). Разлагая эту функцию в ряд Тейлора и учитывая, что при $p = p_{st}$ $dp/dt = 0$ и, следовательно, $f(p_{st}) = 0$, получим

$$\frac{dp}{dt} = \frac{f'(p_{st})}{1!} (p - p_{st}) + \frac{f''(p_{st})}{2!} (p - p_{st})^2 + \frac{f'''(p_{st})}{3!} \times \\ \times (p - p_{st})^3 + \dots \quad (4)$$

Если мы ограничимся только линейными членами разложения (4), то можно написать

$$\frac{dp}{dt} = \alpha_1 (p_{st} - p), \quad (5)$$

где $\alpha_1 = -f'(p_{st})$. Подставляя (5) в (2), имеем

$$\psi = \beta_1 \left(\frac{p_{st}}{p} - 1 \right) + \psi_{st}, \quad (6)$$

где $\beta_1 = \alpha_1 kT$. Если мы используем и квадратичный член разложения (4), то:

$$\frac{dp}{dt} = \alpha_1 (p_{st} - p) + \alpha_2 (p_{st} - p)^2, \quad (7)$$

где $\alpha_2 = +f''(p_{st})/2$. Подставляя (7) в (2), имеем

$$\psi = (\beta_1 + \beta_2 p_{st}) \frac{p_{st}}{p} + \psi_{st} - \beta_1 + \beta_2 (p - 2p_{st}), \quad (8)$$

где $\beta_2 = \alpha_2 kT$. Ранее [Зотин, 1974; Зотина, Зотин, 1977, 1980] было предложено разбиение диссипативной функции (ψ) для некоторого класса нелинейных систем на две части — функцию внешней диссипации (ψ_d) и функцию связанной диссипации (ψ_u):

$$\psi = \psi_d + \psi_u. \quad (9)$$

Сравнивая (9) и (8), а также учитывая свойства функций ψ_d и ψ_u

[Зотина, Зотин, 1977, 1980], приходим к выводу, что

$$\psi_d = (\beta_1 + \beta_2 p_{st}) \frac{p_{st}}{p}, \quad (10)$$

$$\psi_u = \psi_{st} - \beta_1 + \beta_2(p - 2p_{st}). \quad (11)$$

Очевидно, что при $p = p_{st}$ $\psi_d = \psi_{st}$. Поэтому формулу (10) можно написать в более простом виде:

$$\psi_d = \psi_{st} \frac{p_{st}}{p}, \quad (12)$$

где $\psi_{st} = \beta_1 + \beta_2 p_{st}$. Из формулы (12) вытекает следствие, которое нам пригодится в дальнейшем:

$$\omega_d p = \psi_{st} p_{st} = z, \quad (13)$$

где z — некоторая константа.

Легко показать, что соотношения типа (10)–(12) справедливы и в том случае, если использовать все члены ряда Тейлора (4). Например, они справедливы, если включить в рассмотрение кубический член разложения (4). В этом случае $\psi_{st} = \beta_1 + \beta_2 p_{st} + \beta_3 p_{st}^2$. Если включить n членов, то $\psi_{st} = \beta_1 + \beta_2 p_{st} + \beta_3 p_{st}^2 + \dots + \beta_n p_{st}^{n-1}$.

Теперь перейдем к рассмотрению кинетики изменения диссипативной функции в процессе приближения открытой системы к стационарному состоянию. Рассмотрим сначала случай, когда выполняется уравнение (5). Решая его, получаем

$$p = p_{st}[1 - C \exp(-\alpha_1 t)], \quad (14)$$

где C — положительная постоянная. Подставляя (14) в (6), имеем

$$\psi = \psi_{st} + \beta_1 \frac{C \exp(-\alpha_1 t)}{[1 - C \exp(-\alpha_1 t)]}. \quad (15)$$

Так как система близка к стационарному состоянию, то $t \gg 0$ и $C \exp(-\alpha_1 t) \ll 1$. Поэтому можно написать:

$$\psi = \psi_{st}[1 + A \exp(-\alpha_1 t)], \quad (16)$$

где $A = C\beta_1/\psi_{st}$. Это уравнение находится в хорошем соответствии с уравнением, полученным в термодинамике линейных необратимых процессов исходя из совершенно иных соображений [см.: де Гроот, Мазур, 1964].

Во время развития и роста организмы приближаются к конечному стационарному состоянию, и с определенного момента времени они попадают в линейную область, где справедливо уравнение (16). Так как в линейной области $\psi = \dot{q}_{O_2}$ и $\psi_{st} = \dot{q}_{st}$, то уравнение (16) можно записать в виде, которое поддается экспериментальной проверке:

$$\dot{q}_{O_2} = \dot{q}_{st}[1 + A \exp(-\alpha_1 t)]. \quad (17)$$

Для многих животных было показано, что эмпирические уравнения вида (17) хорошо описывают изменение интенсивности дыхания в

процессе роста организмов. Так, Броди [Brody, 1945] приводит следующие формулы, описывающие изменение основного обмена во время роста млекопитающих: у лошади $\dot{q}_{O_2} = 22[1 + 7 \exp(-0,22t)]$, у коровы $\dot{q}_{O_2} = 16[1 + 23 \exp(-0,096t)]$, у овцы $\dot{q}_{O_2} = 27[1 + 17 \exp(-0,22t)]$.

Следовательно, уравнения (16) и (17) хорошо соответствуют экспериментальным данным, полученным при изучении роста животных.

В нелинейной области следует использовать разложение (4) в полном виде. Это сильно усложняет кинетические уравнения. Поэтому ограничимся квадратичными членами [Зотина, Зотин, 1977, 1980] и запишем уравнение (7) в виде:

$$\frac{dp}{dt} = ap^2 + bp + c, \quad (18)$$

где $a = \alpha_2$, $b = -(\alpha_1 + 2\alpha_2 p_{st})$; $c = \alpha_1 p_{st} + \alpha_2 p_{st}^2$. Уравнение (18) — уравнение Риккати. Решая его, получаем

$$p = p_{st} + \frac{\alpha_1 \exp(-\alpha_1 t)}{\alpha_2 [c + \exp(-\alpha_1 t)]}. \quad (19)$$

Подставляя (19) в (10) и (14), получаем

$$\psi_d = \frac{\alpha_2 c p_{st} + \alpha_2 p_{st} \psi_{st} \exp(-\alpha_1 t)}{\alpha_2 c p_{st} + (\alpha_1 + \alpha_2 p_{st}) \exp(-\alpha_1 t)}, \quad (20)$$

$$\psi_u = \frac{\beta_1}{1 + c \exp(\alpha_1 t)}. \quad (21)$$

Учитывая (9) и (13) и то, что $\psi = \dot{q}_{O_2}$, можно написать для изменения интенсивности дыхания организмов

$$\dot{q}_{O_2} = \frac{\alpha_2 z [1 + c \exp(\alpha_1 t)]}{\alpha_1 + \alpha_2 \dot{q}_{st} [1 + c \exp(\alpha_1 t)]} + \frac{\beta_1}{[1 + c \exp(\alpha_1 t)]}. \quad (22)$$

Здесь $\dot{q}_{st}$ — интенсивность теплопродукции в стационарном состоянии, так как $\psi_d = \dot{q}$ [Зотина, Зотин, 1977].

Для того чтобы представить себе картину изменения диссипативных функций во время развития и роста организмов, рассмотрим вопрос о знаках перед константами α_1 и α_2 . В разложении (4) $f'(p_{st}) < 0$, так как скорость изменения плотности вероятности по мере эволюции системы к стационарному состоянию убывает. Отсюда следует, что $\alpha_1 > 0$, так как в уравнении (7) $\alpha_1 = -f'(p_{st})$. Наоборот, в разложении (4) $f''(p_{st}) < 0$ и $\alpha_2 < 0$, так как в уравнении (7) $\alpha_2 = f''(p_{st})/2$. Отсюда следует, что ψ_d и ψ_u — функции, определяемые уравнениями (20), (21), должны непрерывно убывать в ходе эволюции системы к стационарному состоянию.

Для того чтобы это стало ясным, допустим, что все константы в уравнениях (20) и (21), кроме ψ_{st} , равны единице. Тогда $\psi_d = \psi_{st} (1 + e^{-t})$ и $\psi_u = 1/(1 + e^t)$. При $t \rightarrow \infty$ $\psi_d \rightarrow \psi_{st}$, а $\psi_u \rightarrow 0$, что соответствует свойствам этих функций. Так как обе эти функции убывают во времени, то должна убывать и интенсив-

ность дыхания, определяемая формулой (22). Как видно из приведенных формул, функция ψ_u сначала должна убывать быстрее, чем ψ_d , и в некоторой точке она должна пересечься. Схематически это свойство диссипативных функций изображено на рис. 47. Сопоставление кривых, показанных на рис. 47, с реальными данными, полученными при изучении изменения интенсивности дыхания и теплопродукции в оогенезе вьюна [Зотин, 1975а], в зародышевом развитии кур [Barott, 1937], во время роста рыб [Грудницкий, 1975] и насекомых [Loher et al., 1976], показало, что кинетика конститутивных процессов может быть описана уравнениями (20)—(22). В процессе оогенеза, когда живые системы наиболее удалены от конечного стационарного состояния, функция ψ_u больше ψ_d , и обе они уменьшаются в ходе оогенеза [Зотина, Зотин, 1980]. Во время зародышевого развития и роста функция ψ_u лежит ниже ψ_d , причем $\psi_u \rightarrow 0$, а $\psi_d \rightarrow \psi_{st}$. Точка пересечения лежит где-то в конце оогенеза или на самых ранних стадиях зародышевого развития.

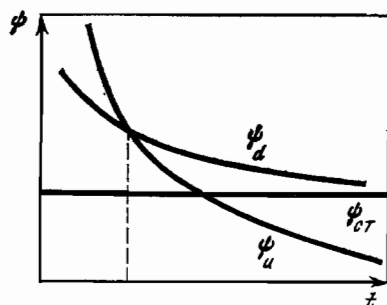


Рис. 47. Схематическое изображение изменений ψ_u - и ψ_d -функций в оогенезе животных [Зотина, Зотин, 1980]

Таким образом, опираясь на теорию флуктуаций Эйнштейна и некоторые термодинамические соображения, мы получили кинетические уравнения для диссипативной функции (17) и (22), функции внешней диссипации (20) и функции связанной диссипации (21), не опираясь на конкретное значение параметров, характеризующих развитие и рост организмов. Следовательно, эти уравнения могут быть использованы и для описания любых других систем, не слишком далеко уклонившихся от области применимости термодинамики линейных необратимых процессов. Так как специфические особенности живых систем не отражены в уравнениях (20)—(22), то значения констант, входящих в эти уравнения, можно определить из экспериментальных данных, полученных на совершенно иных физических моделях, и, во всяком случае, эти константы должны быть одинаковы для разных видов организмов.

КИНЕТИКА КОНСТИТУТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ: ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Возможен чисто феноменологический подход к построению уравнений, описывающих изменение интенсивности дыхания (диссипативной функции) во время развития и роста организмов. В отличие от стохастического подхода, в этом случае большое значе-

ние имеют специфические для процессов развития понятия и параметры.

Как уже говорилось, процессы развития, роста и старения организмов с феноменологической точки зрения складываются из трех видов явлений: роста, дифференцировки и формообразования. Соответственно (см. гл. II) были получены линейные и нелинейные феноменологические уравнения, учитывающие взаимодействие роста, дифференцировки и формообразования. Эти уравнения легко использовать для описания кинетики изменения диссипативной функции во время развития, опираясь на основные соотношения термодинамики неравновесных процессов.

Действительно, линейные феноменологические уравнения в термодинамике неравновесных процессов записываются в виде

$$I_i = \sum_{j=1}^n L_{ij} X_j \quad (i = 1, \dots, n). \quad (23)$$

Диссипативная функция равна

$$\psi = \frac{T}{V} \frac{d_i S}{dt} = \sum_{j=1}^n I_j X_j. \quad (24)$$

Подставляя (23) в (24), получаем

$$\dot{\psi} = \dot{\psi}_0 = \sum_{j=1}^n X_j \sum_{i=1}^n L_{ij} X_j \quad (i = 1, \dots, n). \quad (25)$$

Подставляя значение сил (см. гл. II) в уравнение (25), получаем

$$\begin{aligned} \dot{\psi}_0 = r_g \left[L_{gg} \left(\frac{W_m^b}{W^b} - 1 \right) + L_{gd} (t_m - t) + \right. \\ \left. + L_{gf} (W_m^b - W^b) \right] \left(\frac{W_m^b}{W^b} - 1 \right) + r_d \left[L_{dg} \left(\frac{W_m^b}{W^b} - 1 \right) + \right. \\ \left. + L_{dd} (t_m - t) + L_{df} (W_m^b - W^b) \right] (t_m - t) + r_f \times \\ \times \left[L_{fg} \left(\frac{W_m^b}{W^b} - 1 \right) + L_{fd} (t_m - t) + L_{ff} (W_m^b - W^b) \right] (W_m^b - W^b), \end{aligned} \quad (26)$$

где r_g , r_d , r_f — константы размерности (другие обозначения см. гл. II).

В этом уравнении слишком много различных констант и параметров, и поэтому оно кажется бессодержательным, так как при соответствующем подборе коэффициентов может описать все, что угодно. Однако число подгоняемых коэффициентов можно значительно уменьшить, получая их из экспериментальных данных и уравнений, независимых от уравнения (26). В частности, константу b можно получить из экспериментальных данных о зависимости интенсивности дыхания от веса животных. Коэффициенты L_{gg} , L_{gd} , L_{gf} можно определить, используя линейное феноменологическое уравнение роста для описания экспериментальных

кривых роста животных (см. гл. II). Из соотношения взаимности Онзагера вытекает, что $L_{dg} = L_{gd}$, $L_{fg} = L_{gf}$ и $L_{fd} = L_{df}$. Остальные коэффициенты приходится получать путем подбора при описании с помощью уравнения (26) кривых изменения интенсивности дыхания в процессе развития или роста животных. В принципе константы размерности r_g , r_d и r_f должны быть одинаковыми для всех животных или хотя бы для группы родственных животных. Поэтому их можно будет получить при многократном использовании уравнения [26].

Для проверки возможности использования уравнения (26) в качестве феноменологического уравнения конститутивного процесса мы использовали данные об изменении интенсивности дыхания во время развития и роста насекомых, млекопитающих и птиц. В соответствии с изложенными выше соображениями сначала была определена константа b , затем все остальные константы.

На рис. 48 сопоставлены данные о интенсивности дыхания сверчков, тараканов, аксолотлей, кур и крыс с кривыми, рассчитанными по уравнению (26). Как видно из этих расчетов, уравнение (26) удовлетворительно описывает изменение дыхания в онтогенезе некоторых видов животных.

Сходным образом можно получить нелинейное феноменологическое уравнение конститутивных процессов. В этом случае следует использовать нелинейные феноменологические уравнения вида

$$\bar{I}_i = \sum_{j=1}^n L_{ij}(X) X_j \quad (i = 1, \dots, n) \quad (27)$$

и соответственно

$$\dot{\psi} = \dot{\zeta}_{O_2} = \sum_{j=1}^n X_j \sum_{i=1}^n L_{ij}(X) X_j. \quad (28)$$

Подставляя в уравнение (28) значение потоков и сил из нелинейных феноменологических уравнений (см. гл. II), получаем

$$\begin{aligned} \dot{\zeta}_{O_2} = r_g a_1 & \left[L_{gg} \left(\frac{W_m^b}{W^{b(t)}} - 1 \right) + a_2 L_{gd} (t_m - t) + \right. \\ & + a_3 L_{gf} (W_m^b - W^{b(t)}) \left. \right] \left(\frac{W_m^b}{W^{b(t)}} - 1 \right) + r_d a_2 \left[a_1 L_{dg} \left(\frac{W_m^b}{W^{b(t)}} - 1 \right) + \right. \\ & + L_{dd} (t_m - t) + a_3 L_{df} (W_m^b - W^{b(t)}) \left. \right] (t_m - t) + \\ & + r_f a_3 \left[a_1 L_{fg} \left(\frac{W_m^b}{W^{b(t)}} - 1 \right) + a_2 L_{fd} (t_m - t) + \right. \\ & + L_{ff} (W_m^b - W^{b(t)}) \left. \right] \left(\frac{W_m^b}{W^{b(t)}} - 1 \right), \end{aligned} \quad (29)$$

где

$$a_1 = \exp \left[-\alpha_g \left(\frac{W_m^b}{W^{b(t)}} - 1 \right)^2 \right], \quad a_2 = \exp [-\alpha_d (t_m - t)^2], \quad (30)$$

$$a_3 = \exp [-\alpha_f (W_m^b - W^{b(t)})], \quad b(t) = b [1 + \gamma t \exp (-\beta t)].$$

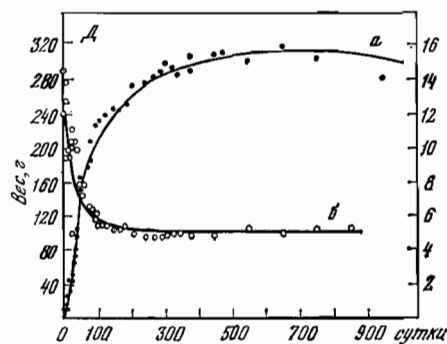
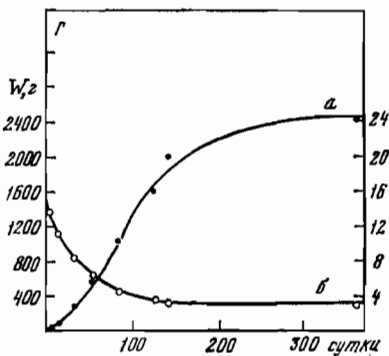
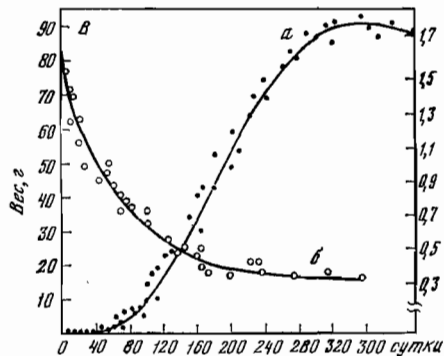
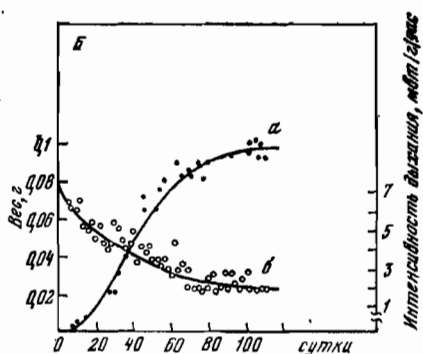
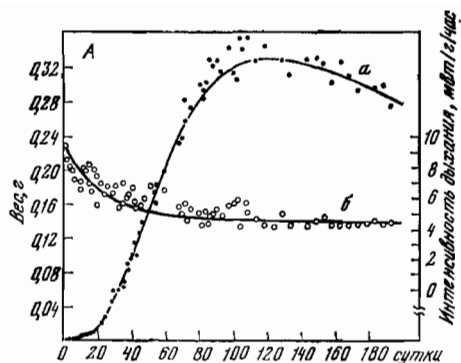


Рис. 48. Рост (а) и интенсивность дыхания (б)

А — сверчки [Никольская и др., 1982]; В — рыжие тараканы [Loehr et al., 1976]; В — аксолотли [Радзинская, Никольская, 1982]; Г — крысы [Barott, Pringle, 1946]; Д — белые крысы [Kleiber, 1961]

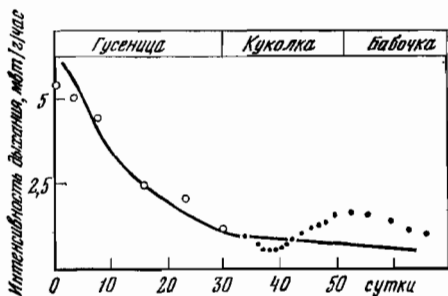


Рис. 49. Изменение интенсивности дыхания в онтогенезе тутового шелкопряда [Радзинская, Никольская, 1982]

Расчет кривой по уравнению (29)

В этом случае число произвольных коэффициентов не возрастает, так как все добавочные константы α_g , α_d , α_f , γ и β можно определить из нелинейного феноменологического уравнения роста в системе уравнений (23).

Мы провели проверку соответствия уравнения (29) экспериментальным данным на примере тутового шелкопряда. Как видно из рис. 49, уравнение (29) удовлетворительно описывает изменение интенсивности дыхания тутового шелкопряда.

Таким образом, феноменологические соотношения термодинамики неравновесных процессов могут быть использованы для получения уравнений, описывающих изменение основного обмена в процессе развития и роста организмов. Конечно, полученные феноменологические уравнения (26) и (29) слишком сложны для практического использования в биологии развития. Главный смысл их получения, так же как уравнений (17), (20)–(22), состоит в том, что они показывают принципиальную возможность использования термодинамики необратимых процессов для количественного описания роста, дифференцировки и формообразования, для описания конститутивных процессов.

ЭНЕРГЕТИКА И КРИТЕРИИ ОПТИМАЛЬНОСТИ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

М. А. Ханин

Как известно, в процессе роста обнаруживаются потребности в энергии, а также в различных веществах, необходимых для формирования тканей. При решении многих задач, связанных с математическим моделированием онтогенеза, необходимо установить факторы, играющие определяющую роль в развитии процессов, — так называемые лимитирующие факторы.

Ниже рассматриваются энергетические и белковые потребности особи в онтогенезе с точки зрения ограничений, налагаемых возможностью удовлетворения этих потребностей. Далее предлагается критерий оптимальности онтогенетических параметров, являющихся функцией возраста. На основе критерия оптимальности, формализующего выживание в борьбе за существование, получено дифференциальное уравнение, решением которого является оптимальная в эволюционном смысле зависимость фенотипических параметров особи от возраста.

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ПОТРЕБНОСТИ В ПРОЦЕССЕ РОСТА

Энергетические потребности особи в процессе индивидуального развития определяются следующими факторами [Ханин и др., 1978].

1. Основной обмен особи W_0 , т. е. тепловая мощность особи в состоянии покоя при температуре окружающей среды, находящейся в пределах термонеutralной зоны, определяется выражением

$$W_0 = \chi P^{\frac{3}{4}}, \quad \chi = 70 \text{ ккал} \cdot \text{кг}^{-0,75} \text{ сут}^{-1}, \quad (1)$$

где P — вес тела особи.

2. Дополнительное тепловыделение, связанное с сохранением температуры тела при температуре окружающей среды, лежащей вне границ термонеutralной зоны:

$$W_1 = kS(T_T - T_c) - W_0, \quad (2)$$

где T_T и T_c — температуры тела особи и окружающей среды соответственно, k — коэффициент теплоотдачи, S — площадь поверхности тела.

Выражение (2) можно представить в виде

$$\begin{aligned} W_1 &= W_0 \frac{T_1 - T_c}{T_T - T_1} \quad \text{при } T_c < T_1, \\ W_1 &= 0 \quad \text{при } T_c \geq T_1, \end{aligned} \quad (3)$$

где T_1 — температура, соответствующая нижней границе термонеutralной зоны.

3. Механическая мощность, развиваемая особью. Если особь совершает некоторую механическую работу (обусловленную главным образом передвижением), потребление мощности, связанное с этим, определяется выражением

$$W_2 = \frac{W_M}{\eta}, \quad (4)$$

где W_2 — мощность, потребляемая особью в связи с совершением механической работы.

4. Затраты мощности, связанные с ростом. В процессе роста изменяется калорийность тела особи, т. е.

$$W_3 = \frac{dC}{d\tau}, \quad (5)$$

где $C(\tau)$ — калорийность тела особи возраста τ .

Выражая калорийность C через вес тела особи P

$$C = C_0 P, \quad (6)$$

где C_0 — средняя удельная калорийность тела особи, находим

$$W_3 = \frac{d(C_0 P)}{d\tau} \approx C_0 \frac{dP}{d\tau}. \quad (7)$$

Величина W_3 пропорциональна $dP/d\tau$, если средняя удельная калорийность слабо зависит от возраста.

Выражения (5) и (7) написаны в предположении, что в процессе роста тканей энергетические потери отсутствуют. Так как в

реальных условиях потери энергии всегда имеются, выражение (7) следует представить в виде

$$W_3 = \frac{C_0}{\eta_3} \frac{dP}{d\tau}, \quad (8)$$

где η_3 — энергетический коэффициент полезного действия в процессе роста. Имеются основания считать, что коэффициент η_3 является функцией скорости роста: $\eta_3 (dP/d\tau)$; эта зависимость может быть найдена с помощью соответствующих экспериментальных данных. К сожалению, в нашем распоряжении такие данные отсутствуют.

5. Другие виды энергетических затрат связаны с такими факторами, как рост шерсти, калоригенический эффект и прочие; поскольку эти виды энергозатрат невелики по сравнению с перечисленными выше, мы их не будем учитывать в энергетическом балансе особи.

Энергетические потребности особи удовлетворяются, очевидно, за счет добываемой пищи:

$$PC_{\Pi}\varphi_{\Pi} = \sum_{i=0}^3 W_i, \quad (9)$$

где Π — вес пищи, добываемой в единицу времени; C_{Π} — средняя удельная калорийность пищи; φ_{Π} — коэффициент усвоения пищи. Уравнение (9) можно представить в виде

$$\frac{C_0}{\eta} \frac{dP}{d\tau} = PC_{\Pi}\varphi_{\Pi} - \sum_{i=0}^2 W_i = \Delta W, \quad (10)$$

где ΔW — энергетический дисбаланс, т. е. разность между поступлением мощности и ее расходом. Пользуясь уравнением (10), необходимо иметь в виду следующие особенности.

1. Потери мощности, связанные с преобразованием химической энергии в механическую, совершаемым в мышцах, могут быть использованы для обеспечения теплоотдачи в окружающую среду вне термонейтральной зоны. Поэтому дополнительное тепловыделение W_1 определяется выражением (3) только при условии нахождения особи в состоянии покоя. При физической нагрузке дополнительное тепловыделение определяется выражением

$$W_1 = W_0 \frac{T_1 - T_c}{T_r - T_1} - W_2(1 - \eta) \quad (\text{при } W_1 > W_2(1 - \eta)),$$

$$W_1 = 0 \quad \text{при } W_1 \leq W_2(1 - \eta). \quad (11)$$

При определении энергетического дисбаланса следует усреднять величину W_1 с учетом соотношения времени, проводимого особью в состоянии покоя и при физической нагрузке.

2. Механическая мощность затрачивается особью в основном с целью добывания пищи. Поэтому удобно выразить механическую

мощность через вес пищи, добываемой в единицу времени: $W_m = \xi \Pi$, где ξ — видоспецифический энергетический коэффициент.

3. Экологические условия и, следовательно, энергетический дисбаланс могут явно зависеть от времени. В этом случае уравнение (10) примет вид

$$\frac{\partial P}{\partial t} + \frac{\partial P}{\partial \tau} = \frac{\eta_3}{c_0} \Delta W. \quad (12)$$

4. В процессе роста особь часть пищи добывает самостоятельно, а остальные потребности покрывает за счет пищи, передаваемой родителями. Эта особенность должна быть отражена в выражении, определяющем энергетический дисбаланс.

БЕЛКОВЫЕ ПОТРЕБНОСТИ

Белковые потребности определяются в первую очередь формированием новых тканей в процессе роста. Кроме того, белок расходуется в связи с нормальным функционированием тканей — примерно пропорционально основному обмену.

Таким образом, потребность организма в усвоенном белке может быть представлена в виде

$$B = \kappa W_0 + \varphi_3 \frac{dP_B}{d\tau}, \quad (13)$$

где P_B — вес белков, входящих в состав тела особи; φ_3 — коэффициент, учитывающий эффективность процесса переработки белков и биологическую ценность белков, содержащихся в пище; κ — коэффициент, учитывающий белковые затраты, не связанные с ростом.

Заметим, что коэффициент φ_3 , так же как и введенный выше коэффициент η_3 , зависит от скорости роста $dP/d\tau$. Как и в случае энергетики, надежные данные о зависимости коэффициента φ_3 от скорости роста отсутствуют. Имеются и другие, менее существенные статьи расхода белков (линька и др.), которые мы не будем учитывать.

Составим теперь уравнение баланса белков

$$P_{c_3} \varphi_3 = B = \kappa W_0 + \varphi_3 \frac{dP_B}{d\tau}. \quad (14)$$

Уравнение (14) определяет потребность в пище, обусловленную расходом белков. С другой стороны, это уравнение определяет скорость роста, если количество пищи, добываемой в единицу времени, известно. Полагая $P_B = c_3 P$ (где c_3 — концентрация белков в теле особи), находим

$$\frac{dP}{d\tau} = \frac{1}{c_3 \varphi_3} (P_{c_2} \varphi_2 - \kappa W_0) = \frac{1}{c_3 \varphi_3} \Delta B, \quad (15)$$

где ΔB — белковый дисбаланс; $\Delta B = P_{c_2} \varphi_2 - \kappa W_0$.

Учитывая изменение условий белкового баланса во времени, уравнение (15) следует представить в виде

$$\frac{\partial P}{\partial t} + \frac{\partial P}{\partial \tau} = \frac{1}{c_3 \Phi_3} \Delta B. \quad (16)$$

Пользуясь уравнениями (10) и (14), можно найти минимальные потребности в пище на основе энергетики и белковых затрат. Анализируя зависимость этих величин от возраста [Ханин и др., 1978], можно установить, что в начальный период после рождения белковые потребности в пище больше, чем энергетические. При дальнейшем росте потребности в пище, обусловленные энергетикой, превышают белковые пищевые потребности. Таким образом, до определенного возраста лимитирующим фактором являются белковые потребности, а в дальнейшем — энергетические.

КРИТЕРИЙ ОПТИМАЛЬНОСТИ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ БЕЗ УЧЕТА ЛИМИТИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ

В онтогенезе происходит существенное изменение структурных и функциональных параметров, которые, следовательно, являются функциями возраста особи. Поэтому задача математического моделирования структурно-функциональных параметров в онтогенезе несколько усложняется по сравнению с аналогическими задачами, в которых рассматриваются структура и функции взрослой особи.

В качестве критерия оптимальности мы будем использовать принцип выживания [Ханин, 1975], полагая, что в диаде выживание — приспособленность первичным является выживание.

Примем, что динамика экосистемы, в которую входит рассматриваемый вид, адекватно описывается системой уравнений

$$L(\bar{X}, \bar{\alpha}, \bar{\beta}, \tau) = 0, \quad (17)$$

где $\bar{X}$ — вектор, компонентами которого являются численности особей всех элементов некоторой экологической системы; $\bar{\alpha}$ — вектор, компонентами которого являются структурно-функциональные параметры особей всех элементов экосистемы; $\bar{\beta}$ — вектор, компоненты которого определяются экологическими условиями.

Выделим одну из популяций, входящих в состав экосистемы (S -ю) и рассмотрим некоторый структурный или функциональный параметр α_{se} этой популяции. Предположим далее, что популяция состоит из двух подпопуляций, различающихся величиной рассматриваемого фенотипического параметра.

Численности и величины фенотипического параметра подпопуляции обозначены следующим образом: 1-я подпопуляция — $X_s^{(1)}$, $\alpha_{se}^{(1)}$; 2-я подпопуляция — $X_s^{(2)}$, $\alpha_{se}^{(2)}$.

Соответственно изменится динамическая система (17). Ее решение позволяет анализировать асимптотические свойства численностей подпопуляций.

Один из вариантов асимптотического поведения численностей таков:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} X_s^{(1)} > 0, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} X_s^{(2)} = 0, \quad (18)$$

т. е. первая подпопуляция вытесняет вторую и, следовательно, фенотипический параметр $\alpha_{se}^{(1)}$ имеет селективное преимущество по сравнению с параметром $\alpha_{se}^{(2)}$ в заданных экологических условиях.

Сформулируем теперь определение оптимальной с точки зрения выживания величины фенотипического параметра.

Оптимальной является такая величина фенотипического параметра α_{se}^* , при которой для любого $\alpha_{se}^{(2)} \neq \alpha_{se}^*$ выполняются условия

$$\lim_{t \rightarrow \infty} X_s^{(2)} = 0, \quad \lim_{t \rightarrow \infty} X_s^{(1)} > 0. \quad (19)$$

Определение (19) должно выполняться при произвольных начальных условиях [Ханин и др., 1978].

Наблюдаемые величины фенотипических параметров будут совпадать с оптимальными по определению (19), если продолжительность эволюционного процесса оказалась достаточной для соответствующего отбора. Это ограничение связано с достаточно большой селективной ценностью изменений рассматриваемого параметра. В природе обычно наблюдается распределение особей по фенотипическим параметрам, обусловленное возникновением мутаций и действием отбора. С оптимальной величиной, удовлетворяющей критерию (19), следует сопоставлять среднее значение фенотипического параметра.

Общий критерий оптимальности (19) может быть применен непосредственно путем численного интегрирования уравнений динамики экосистемы при различных величинах рассматриваемого фенотипического параметра. Однако представляется значительно более простым и изящным применение частных критериев оптимальности, справедливых в конкретных случаях и следующих из общего критерия (19).

Рассмотрим простейшую математическую модель популяции, учитывающую возрастное распределение особей [Свирижев, Логофет, 1978]:

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} + \frac{\partial \varphi}{\partial \tau} = -\mu(\varphi, \alpha, \dot{\alpha}, \tau) \varphi, \quad (20)$$

где $\varphi(t, \tau) d\tau$ — число особей в возрасте от τ до $\tau + d\tau$ в момент t ; $\mu(\varphi, \alpha, \dot{\alpha}, \tau)$ — сила смертности.

Уравнение (20) выражает баланс численности особей популяции. Предполагается, что функция, определяющая силу смертности, зависит также от ряда необозначенных параметров, отражающих экологические условия. Для решения уравнения (20) должны

быть сформулированы следующие граничные условия

$$\varphi(t, 0) = \int_0^{\infty} \lambda \varphi d\tau, \quad (21)$$

$$\varphi(0, \tau) = \varphi_0(\tau), \quad (22)$$

где $\lambda(\varphi, \alpha, \dot{\alpha}, \tau)$ — коэффициент рождаемости; $\varphi_0(\tau)$ — возрастное распределение в начальный момент времени.

В соответствии с определением (19) разобьем популяцию на две подпопуляции, различающиеся величиной некоторого фенотипического параметра. Уравнение (20) при этом заменяется системой, состоящей из следующих двух уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{\partial \varphi_1}{\partial t} + \frac{\partial \varphi_1}{\partial \tau} &= -\mu [\varphi_1 + \varphi_2, \alpha_1(t), \dot{\alpha}_1(\tau)] \varphi_1, \\ \frac{\partial \varphi_2}{\partial t} + \frac{\partial \varphi_2}{\partial \tau} &= -\mu [\varphi_1 + \varphi_2, \alpha_2(t), \dot{\alpha}_2(\tau)] \varphi_2. \end{aligned} \quad (23)$$

Уравнения не учитывают генетические факторы. Поэтому время, за которое произойдет элиминация менее приспособленного фенотипа, определенное с помощью решения системы (23), будет заниженным. Это, однако, не существенно с точки зрения целей, заключающихся в нахождении асимптотического состояния системы при $t \rightarrow \infty$.

Аргумент функции μ выбран так, чтобы при идентичности подпопуляций, т. е. при $\alpha_1(\tau) = \alpha_2(\tau)$, суммирование уравнений (23) приводило бы к исходному уравнению (20) — для популяции в целом. Этому вполне естественному требованию должны удовлетворять все математические модели экосистем.

Нас в дальнейшем будет интересовать не трансформация возрастного распределения, а асимптотическое поведение суммарной численности подпопуляций, определяемой выражениями

$$N_1 = \int_0^{\infty} \varphi_1(t, \tau) d\tau, \quad N_2 = \int_0^{\infty} \varphi_2(t, \tau) d\tau.$$

Проинтегрируем уравнения (23) по возрасту с учетом граничных условий (21, 22) и очевидного условия $\varphi_{1,2}(t, \infty) = 0$:

$$\begin{aligned} \int_0^{\infty} \frac{\partial \varphi_1}{\partial t} d\tau &= \int_0^{\infty} f(\varphi_1 + \varphi_2, \alpha_1, \dot{\alpha}_1) \varphi_1 d\tau, \\ \int_0^{\infty} \frac{\partial \varphi_2}{\partial t} d\tau &= \int_0^{\infty} f(\varphi_1 + \varphi_2, \alpha_2, \dot{\alpha}_2) \varphi_2 d\tau, \end{aligned} \quad (24)$$

где $f = \lambda - \mu$.

Будем искать решение системы (24) в виде:

$$\varphi_1 = a_1(t) \tilde{\varphi}(\tau), \quad \varphi_2 = a_2(t) \tilde{\varphi}(\tau), \quad (25)$$

где $\tilde{\varphi}(\tau)$ — асимптотическое решение уравнения (20) (без разделения на подпопуляции).

В общем случае амплитуды a_1 и a_2 зависят не только от времени, но и от возраста, т. е. учитывают трансформацию возрастного распределения в процессе эволюции. В дальнейшем мы будем пренебрегать изменением возрастного распределения вследствие фенотипических различий рассматриваемых подпопуляции и, следовательно, будем считать, что амплитуды a_1 и a_2 не зависят от возраста.

Предположим далее, что для первой подпопуляции рассматриваемый фенотипический параметр равен эволюционно оптимальной величине $\alpha_1(\tau) = \alpha^*(\tau)$, $\dot{\alpha}_1(\tau) = \dot{\alpha}^*(\tau)$, а для второй подпопуляции — отличается от оптимального значения на $\Delta\alpha(\tau)$:

$$\alpha_2(\tau) = \alpha^*(\tau) + \Delta\alpha(\tau), \quad \dot{\alpha}_2(\tau) = \dot{\alpha}^*(\tau) + \Delta\dot{\alpha}(\tau). \quad (26)$$

Вариация фенотипического параметра $\Delta\alpha$ обладает по предположению следующими свойствами:

$$\Delta\alpha(0) = 0, \quad \Delta\alpha(\infty) = 0, \quad \Delta\alpha(\tau) \ll \alpha^*(\tau). \quad (27)$$

Пользуясь этими свойствами, разложим функцию f в ряд по вариации $\Delta\alpha$ и ее производной, ограничившись линейными членами:

$$\begin{aligned} f(\varphi_1 + \varphi_2, \alpha^*, \dot{\alpha}^*) &= f(\tilde{\varphi}, \alpha^*, \dot{\alpha}^*) + \frac{\partial f}{\partial \varphi} (a_1 + a_2 - 1) \tilde{\varphi}, \\ f(\varphi_1 + \varphi_2, \alpha_2, \dot{\alpha}_2) &= f(\tilde{\varphi}, \alpha^*, \dot{\alpha}^*) + \frac{\partial f}{\partial \varphi} (a_1 + a_2 - 1) \tilde{\varphi} + \\ &+ \frac{\partial f}{\partial \alpha} \Delta\alpha + \frac{\partial f}{\partial \dot{\alpha}} \Delta\dot{\alpha}. \end{aligned} \quad (28)$$

Подставив разложения (28) в уравнения (24), находим

$$\frac{da_1}{dt} = a_1(a_1 + a_2 - 1)B, \quad \frac{da_2}{dt} = a_2(a_1 + a_2 - 1)B + a_2c, \quad (29)$$

где

$$B = \int_0^\infty \frac{\partial f}{\partial \varphi} \Big|_{\varphi_1 + \varphi_2 = \tilde{\varphi}} \tilde{\varphi} d\tau / \int_0^\infty \tilde{\varphi} d\tau, \quad (30)$$

$$c = \frac{\int_0^\infty \tilde{\varphi} \left(\frac{\partial f}{\partial \alpha} \Delta\alpha + \frac{\partial f}{\partial \dot{\alpha}} \Delta\dot{\alpha} \right) d\tau}{\int_0^\infty \tilde{\varphi} d\tau}. \quad (31)$$

Найдем решение системы уравнений (29). Легко заметить, что

$$\frac{d\left(\frac{a_2}{a_1}\right)}{dt} = c \frac{a_2}{a_1}. \quad (32)$$

Интегрируя, получим

$$\frac{a_2}{a_1} = k_1 e^{ct}; \quad k_1 = \frac{a_2}{a_1} \Big|_{t=0}. \quad (33)$$

Подставляя решение (33) в уравнение (29), приходим к уравнению Бернулли:

$$\frac{da_1}{dt} = a_1^2 B (1 + k_1 e^{ct}) - B a_1. \quad (34)$$

Решение уравнения (34) имеет вид

$$a_1 = \left(1 - \frac{k_1 B}{c - B} e^{ct} + k_2 e^{bt} \right)^{-1}, \quad (35)$$

где k_2 — постоянная интегрирования, определяющаяся начальным условием.

Рассмотрим асимптотическое поведение решений (33) и (35). Легко видеть, что $\lim_{t \rightarrow \infty} a_1 = 1$, если $c < 0$, $B < 0$; $\lim_{t \rightarrow \infty} a_2 = 0$, если $c < 0$.

В соответствии с общим критерием оптимальности (2) неравенства $c < 0$, $B < 0$ являются необходимыми и достаточным условием оптимальности, если они выполняются при произвольной вариации $\Delta \alpha$. Коэффициент B не зависит от вариации $\Delta \alpha$. Биологический смысл условия $B < 0$ заключается в том, что относительная скорость роста численности уменьшается при увеличении численности выше стационарного значения.

Рассмотрим теперь коэффициент c . Интегрируя по частям и пользуясь условиями (27), находим

$$c \sim \tilde{\varphi} \frac{\partial f}{\partial \alpha} \Delta \alpha \Big|_0^\infty + \int_0^\infty \left[\tilde{\varphi} \frac{\partial f}{\partial \alpha} - \frac{\partial}{\partial \tau} \left(\frac{\partial f}{\partial \dot{\alpha}} \tilde{\varphi} \right) \right] \Delta \alpha d\tau \quad (36)$$

или

$$c \sim \int_0^\infty \left[\tilde{\varphi} \frac{\partial f}{\partial \alpha} - \frac{\partial}{\partial \tau} \left(\frac{\partial f}{\partial \dot{\alpha}} \tilde{\varphi} \right) \right] \Delta \alpha d\tau.$$

Необходимое условие оптимальности возрастной зависимости некоторого параметра, очевидно, имеет вид

$$\tilde{\varphi} \frac{\partial f}{\partial \alpha} - \frac{\partial}{\partial \tau} \left(\tilde{\varphi} \frac{\partial f}{\partial \dot{\alpha}} \right) = 0. \quad (37)$$

Таким образом, оптимальная зависимость параметра α от возраста является решением уравнения (37), которое можно также представить в следующем виде:

$$\tilde{\varphi} \frac{\partial f}{\partial \alpha} - \frac{\partial f}{\partial \dot{\alpha}} \frac{d\tilde{\varphi}}{d\tau} - \tilde{\varphi} \frac{\partial^2 f}{\partial \tau \partial \dot{\alpha}} = 0$$

или

$$\frac{\partial f}{\partial \alpha} - \frac{\partial^2 f}{\partial \tau \partial \dot{\alpha}} = -\mu \frac{\partial f}{\partial \dot{\alpha}}. \quad (38)$$

Если функция f не зависит от $\dot{\alpha}$, то уравнение (38) принимает вид $\partial f / \partial \alpha = 0$, т. е. переходит в критерий Фишера.

ОПТИМАЛЬНЫЕ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ С УЧЕТОМ ДЕЙСТВИЯ ЛИМИТИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ

В соответствии с результатами, изложенными в первом разделе, можно полагать, что в индивидуальном развитии существенно действие одного из двух лимитирующих факторов: ограниченность энергетических или белковых ресурсов. В обоих случаях уравнение, выражающее баланс лимитирующего ресурса, имеет следующий вид:

$$\frac{\partial P}{\partial t} + \frac{\partial P}{\partial \tau} = \frac{1}{k} \Delta \gamma, \quad (39)$$

где $\Delta \gamma$ — дисбаланс лимитирующего ресурса, k — коэффициент, характеризующий содержание лимитирующего ресурса в теле особи и эффективность использования этого ресурса в организме.

Учет действия лимитирующего фактора должен выражаться во введении двух уравнений, аналогичных (39), для подпопуляций, различающихся величиной рассматриваемого параметра. Таким образом, система уравнений (23) примет вид ($g = \Delta \gamma / k$):

$$\frac{\partial \varphi_1}{\partial t} + \frac{\partial \varphi_1}{\partial \tau} = -\mu [\varphi_1 + \varphi_2, \alpha_1(\tau), \dot{\alpha}_1(\tau), P_1] \varphi_1, \quad (40a)$$

$$\frac{\partial \varphi_2}{\partial t} + \frac{\partial \varphi_2}{\partial \tau} = -|\mu| [\varphi_1 + \varphi_2, \alpha_2(\tau), \dot{\alpha}_2(\tau), P_2] \varphi_2, \quad (40б)$$

$$\frac{\partial P_1}{\partial t} + \frac{\partial P_1}{\partial \tau} = g [\varphi_1 + \varphi_2, \alpha_1, \dot{\alpha}_1, P_1], \quad (40в)$$

$$\frac{\partial P_2}{\partial t} + \frac{\partial P_2}{\partial \tau} = g [\varphi_1 + \varphi_2, \alpha_2, \dot{\alpha}_2, P_2]. \quad (40г)$$

Далее можно следовать в общих чертах тем же процедурам, которые были применены выше.

Интегрируя уравнения (40а,б) по возрасту, разлагая функции f и g в ряды по степеням вариации рассматриваемого параметра $\Delta \alpha$ и отыскивая решение в виде $\varphi_1 = a_1 \bar{\varphi}$, $\varphi_2 = a_2 \bar{\varphi}$, $P_1 = \bar{P} + \Delta P_1$, $P_2 = \bar{P} + \Delta P_2$, где $\bar{P}$ — решение уравнения (39) для однородной (по параметру α) популяции, находим

$$\begin{aligned} \frac{1}{a^2} \frac{da_2}{dt} = & \frac{\int_0^\infty \left\{ \left(\frac{\partial f}{\partial \dot{\alpha}} \frac{\partial g}{\partial P} - \frac{\partial f}{\partial P} \frac{\partial g}{\partial \dot{\alpha}} \right) \Delta \dot{\alpha} + \left(\frac{\partial f}{\partial \alpha} \frac{\partial g}{\partial P} - \frac{\partial f}{\partial P} \frac{\partial g}{\partial \alpha} \right) \Delta \alpha \right\} \bar{\varphi} d\tau}{\frac{\partial g}{\partial P} \int_0^\infty \bar{\varphi} d\tau}. \end{aligned} \quad (41)$$

Легко видеть, что необходимое условие элиминации второй подпопуляции имеет вид (после интегрирования по частям)

$$\int_0^{\infty} \left\{ \left(\frac{\partial f}{\partial \alpha} \frac{\partial g}{\partial P} - \frac{\partial f}{\partial P} \frac{\partial g}{\partial \alpha} \right) \tilde{\varphi} - \right. \\ \left. - \frac{\partial}{\partial \tau} \left(\frac{\partial f}{\partial \dot{\alpha}} \frac{\partial g}{\partial P} - \frac{\partial f}{\partial P} \frac{\partial g}{\partial \dot{\alpha}} \right) \tilde{\varphi} \right\} \Delta \alpha d\tau = 0. \quad (42)$$

Из уравнения (42) следует, что оптимальная зависимость фенотипического параметра от возраста определяется решением уравнения

$$\frac{\partial}{\partial \tau} (\tilde{\varphi} L_1) - \tilde{\varphi} L_2 = 0, \quad (43)$$

где $L_1 = \partial f / \partial \dot{\alpha} \partial g / \partial P - \partial f / \partial P \partial g / \partial \dot{\alpha}$, $L_2 = \partial f / \partial \alpha \partial g / \partial P - \partial f / \partial P \partial g / \partial \alpha$ или

$$L_2 - \frac{\partial L_1}{\partial \tau} = -\mu L_1. \quad (44)$$

Рассмотрим основные частные случаи уравнения (44). Если репродуктивные свойства популяции и баланс лимитирующего фактора не зависят от $\dot{\alpha}$, то $L_1 = 0$ и уравнение (44) принимает вид

$$L_2 = 0 \quad \text{или} \quad \frac{\partial f}{\partial \alpha} \frac{\partial g}{\partial P} - \frac{\partial f}{\partial P} \frac{\partial g}{\partial \alpha} = 0. \quad (45)$$

Корни уравнения (45) — оптимальные величины функциональных параметров, не являющиеся функциями возраста. В уравнении (45) учитывается влияние рассматриваемого параметра как на репродуктивные особенности популяции, так и на баланс лимитирующего фактора.

Если от рассматриваемого параметра не зависит баланс лимитирующего фактора, т. е. $\partial g / \partial \alpha = 0$, то уравнение (45) примет вид $\partial f / \partial \alpha = 0$, что совпадает с критерием Фишера. В другом предельном случае $\partial f / \partial \alpha = 0$, т. е. при независимости репродуктивных свойств от рассматриваемого параметра уравнение (45) примет вид [Розен, 1969] $\partial g / \partial \alpha = 0$, другими словами, оптимальное значение параметра соответствует максимуму дисбаланса лимитирующего фактора. Если лимитирующим фактором является энергия, то критерием оптимальности является максимум энергетического дисбаланса.

ТЕОРИЯ УПРАВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ РЕГУЛЯЦИЙ

В. Н. Новосельцев

Процесс развития животного или растительного организма безусловно представляет собой управляемый процесс. Управление в этом процессе должно обеспечить реализацию генетической программы и достижение конечного результата вне зависимости от возмущений, действующих на организм в ходе развития.

Теория управления (теория автоматического регулирования, теория управляемых систем) в настоящее время широко используется для описания и исследования биологических систем и процессов в них [Милсум, 1968; Новосельцев, 1978]. Можно поэтому ожидать, что разветвленная система понятий и представлений этой теории, ее современные методы с формализованным аппаратом могут оказать существенную помощь при анализе процессов развития.

В то же время круг интересов теории управления пока далек от проблем биологии развития. Классическая схема анализа системы управления [Воронов, 1965—1970] предполагает рассмотрение следующих аспектов протекающих в системе процессов: а) описание управляемого объекта, т. е. совокупности элементов, которая в результате управления должна приобрести нужные свойства, перейти в нужное состояние; б) описание цели управления, т. е. желаемого состояния или желаемых характеристик объекта в момент окончания процесса управления; в) выбор управляющих воздействий, генерируемых системой управления для достижения нужного результата; г) учет ограничений, которые не должны или не могут быть нарушены в ходе процесса; д) определение критерия качества, по которому следует судить о совершенстве системы в целом.

При наличии формализованного описания перечисленных факторов в теории управления ставится задача анализа или синтеза системы управления, обеспечивающей достижение поставленной цели наилучшим возможным способом при удовлетворении имеющихся ограничений.

Легко видеть, что такой подход не вполне адекватен задачам анализа процессов развития. С одной стороны, в задачах биологии развития объект управления, т. е. сама развивающаяся система, может в принципе быть описана в терминах теории управления, а цель управления можно определить, как получение жизнеспособной функционирующей структуры, отвечающей генетической программе. Но с другой стороны, управляющие воздействия в развивающейся системе, организме, формируются, как правило, в самой системе, образуя встроенную систему регуляторов [Уотермен, 1971]. Ограничения, если они и налагаются

на процесс управления развитием, весьма специфичны, поскольку допускают существенную вариабельность промежуточных этапов развития.

Наконец, что касается критериев качества, или, что то же самое, проблемы оптимальности [Розен, 1969], то наряду с определенными формальными достижениями следует отметить недостаточную методологическую обоснованность концепции оптимальности биологических систем вообще. В частности, имеется обзор критических точек зрения на возможность применения этой концепции при анализе биологических систем [Новосельцев, 1978].

РАЗВИТИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ РЕГУЛЯЦИЙ

Наиболее перспективным следует, вероятно, считать использование методов теории управления в постнатальном развитии животных, на том его этапе, когда процессы морфогенеза завершены и идет формирование и развитие физиологических регуляций. Здесь полезны методы теории управления — теория устойчивости, метод пространства состояний. Цель процессов управления на этом этапе можно формально определить как достижение структурно-функционального соответствия между системами организма, при котором поддерживается стационарное термодинамически неравновесное состояние всех систем организма и обеспечивается его сохранение при действии внешних и внутренних возмущений.

Рассмотрим, как можно определить конечный результат (цель) процессов управления в постнатальном развитии.

Процессы обмена веществ и управления их скоростями в энергетической системе организма в линейном приближении описываются уравнениями

$$\dot{x} = Ax + Bv + Rw, \quad y = Cx + Dv, \quad (1)$$

где x — m -мерный вектор состояния системы (т. е. уровни, или концентрации, веществ в компартаментах системы), v — l -мерный вектор состояния среды, описывающий ее возмущающее действие, w — n -мерный вектор независимых скоростей, необходимых для жизнедеятельности первичных процессов. Вектор $y = [y_1 y_2]^T$ — r -мерный вектор выхода, где y_1 — r_1 -мерный вектор потоков, уравнивающих компоненты вектора w . Матрицы A и B описывают механизмы управления в организме, R задает структурные свойства независимых обменных процессов. Тогда поддержание неравновесного стационарного состояния эквивалентно обеспечению баланса между скоростями независимых (не регулируемых физиологическими механизмами) обменных процессов и скоростями ответных, зависимых процессов, которые регулируются внутренними механизмами на физиологическом уровне в организме.

Пусть по определению

$$y = \begin{bmatrix} y_1 \\ \dots \\ y_2 \end{bmatrix}, \quad C = \begin{bmatrix} C_1 \\ \dots \\ C_2 \end{bmatrix}, \quad D = \begin{bmatrix} D_1 \\ \dots \\ D_2 \end{bmatrix}, \quad R = \begin{bmatrix} E \\ \dots \\ 0 \end{bmatrix}, \quad (2)$$

где C_1 и D_1 — матрицы выходных потоков соответствующих размерностей. Стационарное неравновесие обеспечивается тем, что темпы независимых процессов уравниваются скоростями ответных вторичных процессов. Изменение вектора концентраций x тогда определяется соотношением между независимыми и вторичными, ответными скоростями:

$$\dot{x} = Rw + Py_1, \quad (3)$$

где матрица P ($m \times r_1$) определяется только структурой физиологической системы и взаимосвязями между отдельными биохимическими процессами. Можно показать, что P определяется через матрицы исходной системы (1) следующим соотношением

$$P = [A \vdots B] [C_1 \vdots D_1]^T ([C_1 \vdots D_1] [C_1 \vdots D_1]^T)^{-1}. \quad (4)$$

Стационарное неравновесие достигается при $\dot{x} = 0$ в (3), так что каждый независимый поток уравнивается одним или несколькими зависимыми потоками y_1^j в (3).

Можно сказать, что конечный результат физиологического развития состоит в формировании такой системы внутренних, эндогенных, механизмов регуляции, т. е. матрицы A в (4), при которой достигается уравнивание первичных и вторичных скоростей в (3):

$$Rw = -Py_1, \quad (5)$$

где матрица P задается соотношением (4).

Необходимым и достаточным условием стационарности (5) является, очевидно, устойчивость системы (1) по Ляпунову, когда все собственные числа матрицы A имеют отрицательные действительные части.

Рассмотренная цель в организме достигается постнатальной адаптацией организма, т. е. приобретением новых физиологических регуляций или изменением степени их проявления под влиянием условий окружающей среды, внешней или внутренней по отношению к организму [Адольф, 1971]. Формально развитие на физиологическом этапе можно рассматривать поэтому как процессы наложения экзогенных физиологических регуляторных системных механизмов на существующие на ранних этапах эндогенные регуляторы.

Одним из существенных результатов такого наложения является возникновение гомеостаза физиологических систем, т. е. способности системы поддерживать относительную инвариантность некоторых компонент вектора состояния x — так называемых существенных переменных в организме. Формально это происходит следующим образом [Новосельцев, 1973, 1978].

Гомеостаз системы означает, что для всех ее существенных переменных состояния x_i имеет место соотношение

$$\sigma_{ij} = \lim_{t \rightarrow \infty} \left| \frac{\partial x_i(t)}{\partial v_j} \right| \ll 1, \quad \begin{matrix} i = 1, 2, \dots, m_1; \\ j = 1, 2, \dots, l. \end{matrix} \quad m_1 < m; \quad (6)$$

Наслоение механизмов регуляции приводит к уменьшению величин σ_{ij} в (6), т. е. к появлению гомеостатических свойств в системе.

В описаниях (1) — (6) предполагается, что измерение переменных организма и внешних воздействий производится в некотором естественном масштабе. В большинстве физиологических дисциплин выбор таких масштабов трудностей не представляет.

ДОПУСТИМЫЕ ПРЕДЕЛЫ РАЗВИТИЯ

В процессе развития организмов соотношения между значениями параметров, характеризующих их структуру и функции, изменяются. Однако в конечном итоге процесс развития приводит к таким структурам, которые обладают свойством устойчивости и способностью поддерживать стационарное неравновесие и которые могут сохранять¹ эти свойства при изменениях условий среды в определенных пределах — т. е. речь идет о свойстве гомеостаза.

Условие устойчивости системы налагает некоторые ограничения на параметры результирующей системы, что позволяет выделить соответствующие области допустимых структур биосистем. Так, можно оценить соотношения между допустимыми в процессе развития скоростями обмена веществ и массой тела животного. Известно, что наблюдения такого рода широко проводятся в сравнительной физиологии и формулируются в виде определенных правил [Шмидт-Нильсен, 1976], однако объяснений наблюдаемых соотношений, по существу, не дается.

Поэтому интересно, что некоторые соотношения такого рода можно получить исходя из требований сохранения устойчивости в процессе развития. Легко показать, в частности, что положения теории устойчивости отрицают существование пойкилотермных животных с высоким темпом обмена веществ. Действительно, при превышении некоторых предельно допустимых значений теплопродукции организм заданных размеров становится неустойчивой по температуре системой.

Пусть при некоторой температуре среды T пойкилотермное животное обладает скоростью обменных процессов w . Тогда при изменениях температуры тела t суммарная теплопродукция Q определяется в линейном приближении формулой

$$Q = Mw(1 + \alpha t), \quad (7)$$

где M — масса тела, а α характеризует зависимость скорости протекания обменных процессов от T . В физиологических работах

по терморегуляции эта зависимость характеризуется так называемым коэффициентом Q_{10} .

Теплоотдача q при отсутствии специфических терморегуляторных механизмов оценочно задается соотношением

$$q = K(t - T), \quad (8)$$

где K — обобщенный коэффициент теплоотдачи, учитывающий площадь поверхности и теплоизоляцию тканей.

Для простоты можно задать форму тела животного в виде простейшего геометрического тела — шара, цилиндра. Для шара радиуса r имеем

$$M = \frac{4}{3}\pi r^3, \quad K = \beta 2\pi r^2, \quad (9)$$

где β — коэффициент теплопроводности. Система устойчива в том случае, если имеется баланс между теплопродукцией и скоростью отвода тепла, т. е. при $Q = q$. Равновесное значение температуры тела при этом равно

$$t = \frac{3\beta T + 2rw}{3\beta - 2\alpha rw}. \quad (10)$$

Предельно допустимая при данном размере животного теплопродукция получается в момент потери устойчивости. В этом случае знаменатель (10) обращается в нуль и для предельного значения получаем

$$w_{\max} = \frac{3\beta}{2\alpha r}. \quad (11)$$

НЕКОТОРЫЕ ПРЕДЕЛЬНЫЕ СООТНОШЕНИЯ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ

Четкая зависимость интенсивности обменных процессов от массы у различных организмов давно обратила на себя внимание физиологов [Шмидт-Нильсен, 1976]. Практически для всех организмов эта зависимость в логарифмическом масштабе имеет вид прямых с наклоном около 0,75 (рис. 50).

Интересно, что соотношение (11) ограничивает предельно допустимую область существования пойкилотермных аналогичной прямой, но с углом наклона 0,67. Действительно, суммарная интенсивность метаболизма шарообразного тела с массой и поверхностью, заданными (9), определяется в соответствии с (11) простым соотношением

$$\log Q = c + \frac{2}{3} \log M. \quad (12)$$

Зависимость (12) считается, однако, неудовлетворительной [Шмидт-Нильсен, 1976], поскольку разница между теоретическим значением 0,67 и наблюдаемой величиной 0,75 существенна.

Покажем, что в рамках развиваемых представлений существует возможность уточнения этого коэффициента без введения каких-либо дополнительных допущений, ограничиваясь по-прежнему лишь требованием устойчивости.

Дело в том, что метаболизируют **не** все структуры животного организма, так что можно пренебречь скоростями обменных процессов и теплопродукцией, например в костной и соединительной тканях. Для теплокровных организмов, в частности, метаболизирующую часть массы тела можно оценить по данным об относительной массе скелета. Приняв на основе данных Кайзера [см., например: Шмидт-Нильсен, 1976] зависимость массы скелета S от массы тела M в виде $S = 0,1 M^{1,13}$, находим зависимость массы метаболизирующей ткани M_1 от общей массы M в виде $M_1 = M(1 - 0,1 M^{0,13})$. Линеаризуя M_1 в логарифмическом масштабе в обычном для сравнительной физиологии теплокровных диапазоне от 10^{-2} до 10^4 кг, находим $M_1 = M^{0,97}$.

Если теперь записать уравнение баланса теплопродукции и теплоотдачи, т. е. условие нахождения на границе устойчивости, то для организма массы M получим

$$wM^{0,97} = KM^{0,67},$$

откуда для теплопродукции $Q = wM \log Q = \log K + 0,70 \log M$, и наклон уточненной зависимости находится ближе к реальной цифре 0,75. Вероятно, более тонкий учет специфики организации различных по массе организмов позволит получить еще лучшее совпадение.

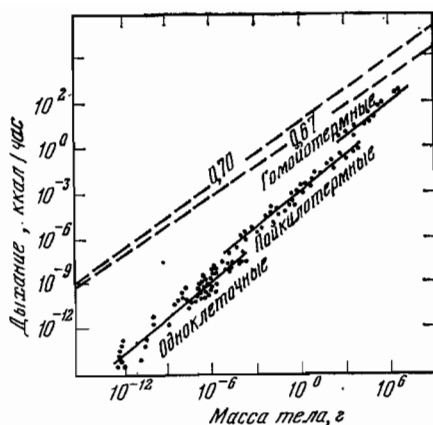


Рис. 50. Зависимость скорости дыхания от веса тела у разных групп организмов [Hemmingsen, 1960]

ДИСКРЕТНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В БИОЛОГИИ РАЗВИТИЯ

В. З. Аладьев

Развитие организмов, как известно, является достаточно загадочным процессом. Как может из единственной клетки — оплодотворенного яйца — вырасти организм, состоящий из многих миллионов клеток, образующих чрезвычайно сложную саморегулируемую систему? Преклонение перед этим процессом еще более возрастает, если вспомнить, что он существенно автономен, что все клетки в организме генетически идентичны и что развитие строго контролируется изнутри. Говоря об автономности процесса, мы имеем в виду тот факт, что вся информация, необходимая для развития организма, содержится в исходной клетке; внешняя среда обеспечивает развитие энергией и материалами, а не информацией. Действительно, зигота определенного вида всегда превращается в организм этого же вида — каково бы ни было окружение. Рост осуществляется, главным образом, через непрерывный процесс самовоспроизведения клеток в организме, но дифференциация клеток в процессе роста более трудна для понимания, так как, по общему мнению биологов, все клетки содержат один и тот же набор генетических инструкций — новые клетки генотипично идентичны своим предшественникам. В связи с этим возникает вопрос: каким образом они становятся отличными друг от друга и развиваются в тщательно выработанные пространственные формы? Более того, весь процесс развития строго контролируется так, что различные системы организма развиваются в определенных пропорциях и во многих случаях организм способен преодолевать повреждения. Естественно, что процесс развития осуществляется на основе строгих механизмов контроля и адаптации. Пока мы не знаем лучшего подхода к выяснению всех вопросов, кроме как решить аналогичные проблемы для искусственных систем. Следует отметить, однако, что изучение феномена развития в организме привело некоторых исследователей [Driesch, 1929; Elsasser, 1958] к выводу, что организм нельзя рассматривать как машину.

С точки зрения кибернетики, общей теории систем и самой биологии весьма важно попытаться выяснить вопрос: может ли машина вообще развиваться подобно живым системам и, если может, то каким образом? Это важно знать по двум основным причинам: во-первых, если машина не может развиваться, то сохраняет

определенную силу аргумент о том, что живые системы обладают некоторым специфическим феноменом. В этом случае аргумент кибернетики о том, что живые и неживые системы могут быть определены в терминах одних и тех же принципов, был бы поставлен под сомнение. Во-вторых, при положительном ответе, т. е. если были бы поняты принципы развития неживых систем и проведена удовлетворительная аналогия с живыми системами, то наряду с важными революционизирующими применениями в технологии многих производственных процессов, мы смогли бы получить удовлетворительный аппарат исследования живых развивающихся систем. Рассмотрим основные попытки в этом направлении.

Развитие организма обычно состоит из роста и дифференциации. Рост, как известно, означает простое увеличение размера организма главным образом за счет самовоспроизведения клеток. Дифференциация является более сложным процессом, и целесообразно выделять по крайней мере два ее типа: пространственный и фенотипический, который Аптер [1970] называет функциональным. Так, в растущей ткани можно выделить изменение формы и конфигурации межклеточной связи (пространственная дифференциация) наряду с увеличением дифференциации отдельных типов клеток (фенотипическая). Следует отметить, что для пространственной дифференциации в биологии существует устоявшийся термин «морфогенез», однако для целей моделирования более естественным представляется именно первый термин. Конечно, фенотипическая дифференциация также имеет место в пространственной дифференциации, но для простоты мы будем рассматривать их отдельно. Развивающийся организм характеризуется не только возможностью достичь сложной пространственной и фенотипической дифференциации, но он в большей или меньшей мере обладает способностью к регуляции и регенерации. Под регуляцией мы понимаем свойство организма развиваться в нормальную особь, даже если он подвержен изменениям в процессе развития (например, при удалении или перестройке клеток), тогда как под регенерацией понимается свойство организма восстанавливать любое нарушение, которое организм получил в момент своего полного развития.

Несмотря на важность понимания биологического развития, включающего пространственную и фенотипическую дифференциацию, регуляцию, регенерацию, а также феномен самовоспроизведения, попытки достичь успеха в моделировании этого процесса можно отнести к первому этапу модельного периода, который характеризуется моделированием отдельных феноменов процесса развития, причем для моделирования использовалась самая разнообразная техника. Общим для всех этих моделей являлся сам принцип исследования: формализация изучаемого феномена → построение конкретной модели → сравнительный анализ функционирования модели и реального биологического феномена. Основную роль первого этапа моделирования можно охарактери-

зывать тем, что целому ряду сложных процессов развития была дана удовлетворительная формализация, которая корректировалась на основе анализа многочисленных формальных моделей [Аладьев, 1972; Aladyev, 1974—1976, 1978, 1980]. Анализ ряда моделей позволил по-новому взглянуть на некоторые регуляторные механизмы развития. Однако мы имели ряд не связанных общей теоретической базой моделей. Естественно, что такое положение не способствовало выработке единого аппарата моделирования биологии развития. Однако в рамках уже первого этапа зародились две техники моделирования ряда феноменов развития: клеточные автоматы и развивающиеся параллельные грамматики Линденмайера. Клеточные автоматы, известные затем как однородные структуры (ОС), были использованы фон Нейманом [1971] для изучения проблемы самовоспроизведения, а параллельные развивающиеся грамматики были впервые введены Линденмайером для моделирования морфогенеза [Lindenmayer, 1975, 1978; Herman, Rosenberg, 1975; Rosenberg, Salomaa, 1974; Rosenberg et al., 1977] и впоследствии получили название *L*-систем. ОС- и *L*-системы в настоящее время представляют собой наиболее общий и популярный аппарат кибернетического моделирования развития [Herman, Rosenberg, 1975; Aladyev, 1980].

Определим неформально понятие ОС. В каждую целочисленную точку d -мерного Евклидова пространства (Z^d) помещена копия одного и того же конечного автомата. Каждый из них связан с конечным числом соседних автоматов согласно некоторому индексу соседства (X), который одинаков для всех автоматов пространства. В каждый целочисленный момент времени T автомат изменяет свое состояние из конечного множества $A = \{0, 1, 2, \dots, a-1\}$ в зависимости от конфигурации состояний его самого и всех соседних автоматов в предыдущий момент $T-1$. Изменения состояний автомата определяются локальной функцией перехода σ . Одновременное применение функции σ ко всем автоматам пространства определяет глобальную функцию перехода τ , которая преобразует одну конфигурацию пространства Z^d в другую. Среди всех возможных состояний автомата пространства выделяется так называемое состояние покоя (q_0), суть которого состоит в том, что автомат в состоянии q_0 не изменяет своего состояния в следующий момент, если все его соседи находились в состоянии покоя. Это состояние введено, чтобы наложить ограничение на скорость передачи информации в ОС. Таким образом, ОС есть упорядоченная пятерка $ОС = (Z^d, A, X, \sigma, q_0)$; это так называемое классическое понятие ОС. В настоящее время математическая теория ОС представляет собой хорошо развитый аппарат исследования многих дискретных процессов [Aladyev, 1980; Аладьев, 1982].

Аппарат ОС позволяет формальными средствами исследовать на клеточном уровне такие феномены развития, как рост, самовоспроизведение, дифференциация, регуляция и регенерация. В настоящее время ОС позволили реализовать целый ряд моделей

развития, получающих весьма интересные биологические интерпретации [Aladyev, 1980; Аладьев, 1981]. Наряду с этими проблемами ОС позволяют удовлетворительно исследовать такие вопросы развития, как сложность развивающихся систем, процессы, управляющие ростом, регуляцией и регенерацией, устойчивость процессов развития, необходимые и достаточные условия регуляции и регенерации и т. д. [Аладьев, 1981]. Однако наряду с этим ОС порождают трудности при моделировании в них ряда биологических феноменов. Основные трудности связаны с большой чувствительностью ОС к размерности моделей и с ограничениями на возможность деления клеток внутри моделируемого развивающегося организма.

Учитывая трудности моделирования в ОС ряда биологических феноменов, Линденмайер [Lindenmayer, 1975] ввел свои системы, известные сейчас под названием «систем Линденмайера» (*L*-систем). В рамках *L*-систем для моделирования морфогенеза и растущих структур Линденмайер предложил ветвящиеся алгоритмы [Lindenmayer, 1978], а рядом авторов (Кулик, Линденмайер, Нагль и др. — ссылки см. в обзоре: Lindenmayer, Culik, 1981) для моделирования развития и роста были введены графические порождающие системы. На базе *L*-систем был реализован целый ряд растущих алгоритмов, обзор которых может быть найден в прекрасной работе Линденмайера [Lindenmayer, 1975]. Г. Люк и Дж. Люк [H. Lück, J. Lück, 1978] для объяснения роста тканей также использовали модель на основе *L*-систем. В последнее время на основе *L*-систем появляется все большее число моделей как собственно роста, так и роста в составе общего феномена развития [Nishio, 1978]. Поэтому уместно ввести понятие *L*-систем.

Пусть B есть конечный алфавит множества состояний клетки, а B^* обозначает множество всех одномерных слов из элементов B . B^* включает и пустое слово, обозначаемое через Λ . Тогда *L*-система есть упорядоченная четверка $\langle B, b, \delta, bS \rangle$, где $b \in B$ — постоянное воздействие внешней среды на слово (клетку); σ — функция, дающая по состояниям любых трех прилегающих клеток непустое конечное множество слов в алфавите $B \setminus \{b\}$, на которые заменяется внутренняя клетка из трех прилегающих; bS — начальная клетка, из которой начинается процесс развития. Таким образом, рассматривается система параллельных правил δ , которые порождают из одного начального однобуквенного слова (зиготы) множество одномерных слов (имитирующих развитие организма) в некотором конечном алфавите B . Правила порождения слов разрешают вставки любого количества букв в любые места слова. При этом допускаются и недетерминированные переходы.

Таким образом, *L*-системы существенно расширяют одномерные ОС в смысле множества порождаемых слов. С точки зрения биологической адекватности они получают вполне удовлетворительные интерпретации. *L*-системы уже хорошо зарекомендовали себя при описании целого ряда биологических процессов и в на-

стоящее время, по всей вероятности, представляют собой наиболее разработанный в математическом плане и адекватный в биологическом плане аппарат для моделирования биологии развития. В отношении самого аппарата L -системы более абстрактны, чем ОС, хотя бы потому, что они не привязаны жестко к системе координат и, по сути дела, являются одним из типов параллельных формальных грамматик, которые сейчас интенсивно изучаются [Rosenberg et al., 1977]. Следует отметить, что и ОС могут рассматриваться как некоторый тип параллельных грамматик (τ_n -грамматики) [Аладьев, 1981], которые являются собственным подклассом класса всех L -грамматик. Ниже мы детальнее проанализируем ОС и L -системы на предмет их возможностей биологического моделирования.

Основой биологических интерпретаций ОС стали следующие предположения.

1. В качестве биологической единицы больше всего подходит клетка, которая есть некоторый клеточный автомат, и все, что нам нужно знать о ней, — это зависимость ее выхода от входа и ее состояния.

2. Все клетки в организме имеют одинаковый генотип, т. е. один и тот же набор инструкций ее работы.

3. Развитие системы клеток существенно зависит от обмена информацией между этими клетками.

4. Организм сам регулирует наиболее важные стороны своего развития. Иными словами, развитие управляется изнутри, а не извне.

Конечно, каждое из этих четырех предположений является упрощением реального положения вещей, но, когда модели, основанные на них, помогут добиться какой-то ясности, в них можно будет включить новые предположения, чтобы приблизить их больше к реальности. Так, при моделировании регуляции, регенерации и дифференциации в ОС мы дополнительно к указанным предположениям использовали и принцип Сэджер об образовании форм в соответствии с системой инструкций. Это представление об инструктивной системе наиболее привлекательно именно тем, что оно может служить развитием того пути, по которому обычно мыслится приложение теории информации в биологии развития.

Нетрудно убедиться, что поведение конечных ОС может быть описано на языке логических сетей. А так как Сугита [Sugita, 1963] доказал возможность выражения моделей Жакоба—Моно на языке логических сетей, то модели развития в ОС могут получить генетическую интерпретацию на языке моделей Жакоба—Моно. Решение этой задачи и результаты Сугита докажут тогда эквивалентность логических сетей и сетей Жакоба—Моно, из чего будет следовать и принципиальная возможность интерпретации моделей, реализованных в ОС, моделями Жакоба—Моно. В этом же направлении весьма интересно применить и работу Сталя и Гозна [Stahl, Goheen, 1963].

Моделирование в ОС позволяет рассматривать процессы раз-

вития с точки зрения иерархических структур [Аладьев, 1981]. Таким образом, модели развития, реализованные в ОС, могут исследоваться средствами систем, что обеспечивается свойствами ОС. Такой подход позволяет получать качественно новые результаты моделирования процессов развития.

Для моделирования процесса образования осевой структуры, который является составной частью общего процесса развития, мы использовали несколько типов ОС [Аладьев, 1972; Aladyev, 1980]. Но при обосновании моделирования общей проблемы развития к четырем упомянутым выше предположениям необходимо добавить пятое: развитие каждого организма осуществляется самовоспроизведением составляющих его клеток. Именно этим пяти основным предположениям очень хорошо отвечают ОС. В этом случае клеткам развивающегося организма отвечают автоматы ОС. На самом деле реальная клетка по своей структуре намного сложнее наших автоматов, но для изучения проблемы на клеточном уровне мы должны как-то упростить проблемы, связанные со структурной сложностью клетки, а также с работой ее составных частей. Этого мы и добиваемся, рассматривая клетку как черный ящик — клеточный автомат.

Следовательно, рассматривая межклеточные взаимодействия, переходим на более высокий уровень организации, чем тот, который исследовали Сталь и Гоэн [Stahl, Goheen, 1963], моделируя системы ферментов на основе машин Тьюринга. Таким образом, за единицу мы берем клетку. И в смысле ее поведения ограничиваемся только зависимостью ее выхода от входа и ее состояния в предыдущий момент времени. В принципе, ОС вполне допускают и структурный уровень моделирования, когда при реализации в ОС моделей развития исследуется и внутренняя организация единичного автомата. В ряде моделей развития, упоминавшихся выше, уже использованы внутренние структуры единичного автомата ОС. Таким образом, ОС допускают моделирование процессов и на более низких уровнях, чем отдельная клетка.

Время в ОС полагается дискретным, тогда как на самом деле оно непрерывно. Но для целей кибернетического моделирования процессов развития это пока несущественно. Каждая клетка имеет один и тот же генотип, от которого, по-видимому, и зависит вид получившегося организма. Поэтому, вероятно, наиболее удобным путем создания эффективных моделей развития является моделирование генотипа (программы работы клетки). Действительно, до сих пор основная часть работы по дифференцировке клеток велась на уровне взаимодействия между тканями, тогда как крайне существенно распространить наше понимание на природу процессов, происходящих на клеточном уровне. Таким подходом мы выбрасываем из рассмотрения одноклеточные организмы, также испытывающие развитие, которое в основном есть результат внутриклеточной деятельности. Однако на нашем этапе моделирования мы пока вынуждены с этим мириться. Выше мы предположили, что все клетки имеют один и тот же генотип, т. е. каждая клетка в организме,

начиная с зиготы, приступает к работе с одним и тем же набором генетических инструкций. Само понятие ОС включает в себя именно этот аспект. Мы остановимся на этом моменте несколько подробнее.

Имеются данные о том, что в ряде организмов у различных клеток может быть разный генотип. Однако из самого определения ОС не следует, что все клетки моделируемого на таких структурах развивающегося организма идентичны. Действительно, при наличии одной и той же программы работы автоматы ОС в результате дифференцировки (изменения внутренних состояний) в разных областях однородного пространства имеют различные внутренние состояния (фенотипы) и в связи с этим по-разному реагируют на одинаковые входные сигналы. Таким образом, дифференцировке фенотипов клеток в ОС соответствует дифференцировка внутренних состояний автоматов. В связи с этим на каждом этапе развития ОС или какая-то ее часть, дифференцируясь, приобретает в общем случае новые свойства. Вообще термин «дифференцировка» имеет ряд толкований. Довольно интересное толкование этого термина дано Аптером [1970]. С точки зрения типов дифференцировки наибольший интерес в первую очередь представляет регионализация, или, как считает Аптер [1970], основной вопрос состоит скорее в выяснении того, как структура возникает сначала на уровне организации (как происходит «саморазметка» клеток), чем в установлении природы физического механизма, осуществляющего этот план, хотя этот механизм и может даже приводить к увеличению сложности. ОС позволяют получить конструктивные ответы на подобные вопросы.

Выше мы предполагали, что развитие организма существенно зависит от обмена информацией между клетками. В настоящее время этот факт является общепризнанным и имеет целый ряд подтверждений в свою пользу [Аптер, 1970; Aladyev, 1974]. В случае ОС таким обменом информацией служит передача одним автоматом другому (другим) символов из входного (выходного) алфавитов или сообщение о своем состоянии. На наш взгляд, нет необходимости в каком-либо ограничении для передачи информации от автомата к автомату в ОС ввиду сложности межклеточных взаимодействий (особенно химических) в реальных организмах.

Так как организм вырастает из единственной клетки (зиготы) путем самовоспроизведения этой клетки, то автомат ОС должен обладать способностью в нужный момент породить свою копию. Это достигается тем, что какой-нибудь соседний нефункционирующий автомат ОС переводится в некоторое ненулевое внутреннее состояние, становясь таким образом функционирующим и составной частью уже более сложного организма. Более того, предполагается, что как только нефункционирующий автомат станет функционирующим, то он автоматически получит весь генотип (программу работы) исходного автомата, из которого развивается организм в ОС.

На этом мы заканчиваем обсуждение свойств ОС с точки зрения упрощенных биологических предпосылок, лежащих в основе развития, и переходим к рассмотрению классов задач, относящихся к тому или иному процессу развития, которые можно моделировать и исследовать в ОС.

Первый класс задач включает в себе вопрос о том, каким образом осуществляются регуляция, регенерация и дифференциация в организме. Построенные для этой цели модели в ОС позволили прояснить ряд вопросов и сформулировать интересные проблемы для дальнейших исследований. Вопросы, относящиеся к этому классу задач развития, могут привести к лучшему пониманию проблемы образования пространственной структуры вообще. С другой стороны, в процессе решения этих вопросов понятие ОС было расширено и сделано более приемлемым для биологического моделирования.

Второй класс задач относится к исследованию процесса роста, который сам по себе не составляет проблемы с абстрактной точки зрения, так как обеспечивается самовоспроизведением клеток, на котором основано само развитие. Однако эта проблема включает вопрос, как организм может ограничивать свои размеры в процессе самовоспроизведения клеток, если это должно полностью обеспечиваться генотипом самой клетки. Действительно, интерес представляет такой рост, когда может происходить пространственная дифференцировка в процессе непрерывного самовоспроизведения исходного набора инструкций без влияния внешнего воздействия. Существенно также изучение процессов роста, которые приводят к получению из ограниченного числа инструкций организмов, состоящих из большого числа клеток. В этом плане перспективно исследование устойчивости процессов роста и их контролируемости по отношению к различного рода нарушениям, так как это может представить определенный интерес и для такой области, как онкология. Некоторые из перечисленных вопросов исследовались с помощью моделей роста, обсуждавшихся нами в предыдущем разделе.

Третий класс задач — это самовоспроизведение организмов. Существующие до сих пор модели самовоспроизведения характеризуются тем, что один организм строит свою копию. Однако с точки зрения развития наибольший интерес представляет именно вопрос: как может один автомат ОС, начав процесс самовоспроизведения, породить довольно сложный пространственно-дифференцированный нетривиальный организм, способный к самовоспроизведению и в определенной мере к регенерации? В связи с этим возникает вопрос: как процесс образования довольно сложного пространственного организма оберегает себя от ошибок и каким набором инструкций (алгоритмом) исходного автомата ОС этого можно добиться? Таким образом, круг задач третьего класса предполагает подход к самовоспроизведению на уровне клеток а не организмов.

Четвертый класс задач можно охарактеризовать как проблему сложности в биологии развития. Здесь можно сформулировать ряд весьма интересных вопросов о сложности автомата (клетки), из которого вырастает сложный многоклеточный организм, о сложности пространственной дифференцировки, об изменении сложности в процессе развития организма, да и о самом понятии сложности. Некоторые из этих вопросов исследовались в рамках моделей роста, но до полного понимания проблемы еще далеко.

Каждая из перечисленных задач четырех описанных классов является составной частью единого процесса развития, однако в настоящее время необходимо думать о том, как разложить развитие на составляющие и проанализировать их. В то же время мы не должны думать, что какая-то простая модель раскроет все свойства данного процесса развития. Поэтому каждый из классов задач предполагает целый ряд других возможных направлений для моделирования, и сам перечень классов может впоследствии быть расширен.

На начальном этапе кибернетического моделирования, когда вызывала сомнение сама принципиальная возможность, подобный подход с использованием ОС был, пожалуй, единственно возможным как в плане существования пригодного аппарата, так и в плане готовности самой биологии. Более того, сами ОС зародились именно как средство такого моделирования. Однако, моделируя на ОС процессы развития, мы в значительной мере игнорировали основу этих процессов — размножение клеток. Действительно, деление клеток в таких моделях могло осуществляться только на границах организма, а внутренние его клетки принципиально не имели такой возможности, так как ОС всегда жестко привязана к системе координат в пространстве E^n и вклинивание между клетками новой встречает непреодолимые трудности. Это в свою очередь не может не сказаться на качестве моделирования процессов развития в ОС. Поэтому уже сейчас можно отметить, что ОС (несмотря на то что они допускают ряд интересных обобщений, существенно расширяющих их возможности для моделирования биологии развития [Aladyev, 1980]) не смогут выполнить роль того универсального аппарата моделирования, с помощью которого можно было бы успешно исследовать биологию развития в целом. Подобное заключение можно сделать и относительно аппарата L -систем.

С целью получения более приемлемого аппарата моделирования Ле Хой [Le Hoi, 1978] ввел параллельные обменные системы, которые наследуют основные черты обеих систем (ОС- и L -систем), хотя и они весьма чувствительны к размерности пространства и имеют плохо формализуемые элементы (движение модулей в пространстве). Таким образом, вряд ли на основе упомянутых формальных аппаратов может получить развитие качественно новый аппарат, как это было в случае появления L -систем на базе одномерных ОС.

На основе анализа основных недостатков существующих аппаратов моделирования мы попытались выявить возможные пути разработки более адекватного аппарата моделирования процессов развития [Аладьев, 1981].

Это, во-первых, разработка специальных многомерных параллельных грамматик и алгоритмов, допускающих максимальное параллельное выполнение операций и вставку в любое место слова любых конечных подслов; во-вторых, использование идей и понятий графо-топологического аппарата и, в-третьих, разработка совершенно нового аппарата моделирования, наилучшим образом приспособленного для биологии развития.

На что же реально в настоящее время имеет смысл ориентироваться? Прежде всего о первой возможности. Разработка алгоритмов и грамматик, оперирующих с многомерными словами, представляет действительно большой интерес. Однако здесь опять возникают проблемы, связанные с размерностью. Наш поиск удовлетворяющих таким свойствам многомерных грамматик и алгоритмов, пока ни к чему не привел. Однако работа в этом направлении принесла свои положительные результаты для моделирования биологии развития [Аладьев, 1981].

Тем более не имеет смысла рассчитывать на создание в ближайшее время совершенно нового аппарата, наилучшим образом приспособленного к нуждам биологии развития. Как показал опыт, такой фундаментальный аппарат не создается быстро, да и притом на почти пустом месте. Остается возможность использования идей графо-топологического аппарата. Наиболее пригодным в настоящее время представляется именно дискретный графо-топологический подход, который действительно учитывает все указанные трудности предыдущих систем, хотя и является еще более абстрактным и менее наглядным. Более того, уже имеются некоторые модели развития, использующие этот подход. Среди них следует отметить интересные модели Аптера [Apter, 1973] и Линденмайера [Lindenmayer, 1978].

В заключение хотелось бы подчеркнуть, что мы разделяем мнение Уоддингтона, что основная теория должна быть сходна с топологией n -мерного пространства. Поэтому уже сейчас мы должны очертить наиболее существенные на клеточном уровне феномены многоклеточных развивающихся организмов, искать наиболее адекватный им математический аппарат и при описании процессов развития не ограничиваться обычными понятиями кибернетики и математики!

МОДЕЛИ РЕГУЛЯЦИИ КОНЕЧНЫХ РАЗМЕРОВ ОРГАНИЗМОВ

К. Л. Кульь

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 [Burch, 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 другой 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].

Karr [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 компоненты: 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 $A = A_0$.

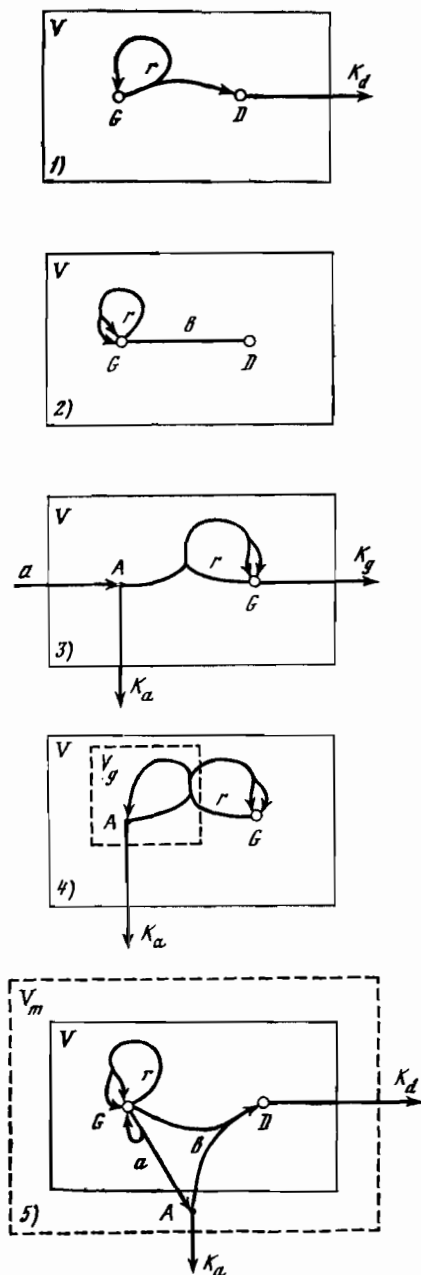


Рис. 51

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:

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

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).

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ РАЗВИТИЯ И РЕГЕНЕРАЦИИ

В. А. Коган

К настоящему времени известен ряд математических моделей описывающих процессы развития и размножения, регенерации и регуляции. Ниже приводится краткий обзор, посвященный этим моделям. Все они рассматриваются для тех случаев, когда внутренние и внешние условия оптимальны для процессов развития и регенерации.

ЭМБРИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ

Аптер [1970] предложил саморазвивающиеся машины, которыми удобно моделировать процессы развития и регуляции раннего эмбриона. Машины Аптера описываются и функционируют, как машины Тьюринга, поведение которых задается таблицей состояния. В верхней строке такой таблицы — сигналы, подаваемые на вход машины, а в левом столбце — состояния, в которых находится машина в дискретный момент времени t . На пересечении строк и столбцов указываются сигналы, появляющиеся на выходе машины, и ее состояния в момент времени $t + 1$. Выходом машины Аптера в момент времени $t + 1$ может являться и новая машина. Будем обозначать состояния символом s с индексами; сигналы, подаваемые на вход машины, — символом q с индексами, а воспроизведение — символом R .

В процессе своего функционирования машины Аптера образуют сеть машин своих потомков. Каждая машина сети имеет прямую связь хотя бы еще с одной машиной.

Сеть машин Аптера развивается по следующим правилам:

- 1) на вход родительской машины в каждый дискретный момент времени посылается сигнал s_1 ;
- 2) таблица состояний одна и та же для всех машин сети;
- 3) выходной сигнал каждой машины передается всем машинам — потомкам в первой генерации и к непосредственному родителю;

- 4) любая вновь созданная машина, в том числе и родительская, стартует в состоянии q_1 ;

- 5) операция воспроизведения, переход из одного состояния в другое и передача сигналов происходят за единицу дискретного времени.

Каждую машину сети можно интерпретировать как клетку развивающегося организма. Родительская машина — зигота. Сигнал s_1 , постоянно подающийся на вход зиготы, есть интегральный фактор, активирующий ее. Таблица состояний является генетической программой. Каждое состояние отражает компетенцию клетки к определенным биохимическим и физическим сигналам.

В соответствии с правилом 2 генетические программы всех клеток одного организма идентичны — факт, в настоящее время не вызывающий сомнения [Нейфах, Тимофеев, 1978].

Правило 3 означает взаимное влияние близкородственных клеток. Оно может осуществляться как через метаболиты, так и непосредственно контактным путем [Babloyantz, 1977; Волькенштейн, 1980].

Каким образом развивается сеть машин Аптера в соответствии с правилами 1—5? Продемонстрируем это на примере развития сети машин — прототипа сети, моделирующей развитие раннего зародыша морского ежа. Такая X -сеть состоит из родительской машины, воспроизводящей четыре подобных друг другу машины, которые сами себя не воспроизводят и общаются между собой только через машину-родителя. Таблица состояний выглядит следующим образом (табл. 9).

На рис. 52, А показано развитие X -сети во времени. В центральном прямоугольнике находится родительская машина, которая воспроизводит остальные четыре машины (на диаграмме операция воспроизведения показана двойной стрелкой). Сигнал от машины-родителя к машине-потомку обозначен одинарной стрелкой, а обратный сигнал — пунктирной стрелкой. Цифры с точкой обозначают дискретные моменты времени.

Чтобы использовать математический аппарат, предложенный Аптером, для моделирования раннего развития Висвадером [Visvader, 1977] были изменены правила, по которым развивается X -сеть.

1. Постоянный сигнал s_1 посылается на вход любой машины сети (а не только родительской) в каждый дискретный момент времени.

2. Операция воспроизведения R дифференцируется на воспроизведение горизонтальное R_h и вертикальное R_v , причем та и другая операция выполняются за единицу времени.

3. Удаление машин из сети не оказывает влияние на «фон» сигналов.

Правила 2—4, предложенные Аптером, сохраняют свою силу.

Развитие сети машин в соответствии с правилами Аптера—Висвадера продемонстрируем на примере развития сети, моделирующей ранний эмбриогенез морского ежа. В этом случае таблица состояний бластомера-машины может быть задана так (табл. 10).

Если сигнал поступает одновременно с i разных машин, то в таблице он обозначен символом s_i ($i = 1, 2, \dots, 7$). В случае появления сигналов s_4, s_5, s_6 поведение машины заносится в таблицу простой экстраполяцией.

Временная диаграмма развивающейся сети бластомеров-машин для пяти тактов показана на рис. 52, Б.

Убедимся, что генетическая программа управляет изнутри регуляцией эмбриональной клеточной системы морского ежа. Для этого нужно проверить адекватность сети бластомеров-машин классическим экспериментом по регуляции Дриша [Driesch, 1908].

Из диаграммы видно, что если бластомер-машину отделить от развивающейся машины-родителя, то она бластулируется так же, как ее родительская машина. Таким образом, первые бластомеры-машины являются эквипотенциальными. Сокращение размера организма, моделируемого сетью изолированной бластомер-машины, достигается наличием команд возврата в исходное состояние q_1 . Выполняется и наблюдение Дриша об образовании нормального организма удвоенного размера двумя вместе содержащимися бластомерами (рис. 52, В).

РЕГУЛЯЦИЯ В ХОДЕ РЕГЕНЕРАЦИИ

Отличием такой регуляции от эмбриональной является то, что она происходит в условиях эпигенетических изменений клеток, тогда как ранние эмбриональные клетки омнипотентны. В процессе регуляции в ходе регенерации должны восстанавливаться исходные структуры. Иллюстрацией может служить так называемая проблема французского флага [Вольперт, 1970].

Рассмотрим одномерное морфогенетическое поле из l клеток, которые могут находиться в одном из трех состояний s_b, s_w, s_r , и допустим, что поле регулируется линейным градиентом концентрации морфогена M , изменяющимся вдоль оси x от источника — клетки a к стоку — клетки a' . Пусть позиционная информация такова, что первая треть клеток находится в состоянии s_b (голубая часть), вторая треть — в состоянии s_w (белая часть) и последняя треть — в состоянии s_r (красная часть). Именно такова расцветка французского флага (рис. 53).

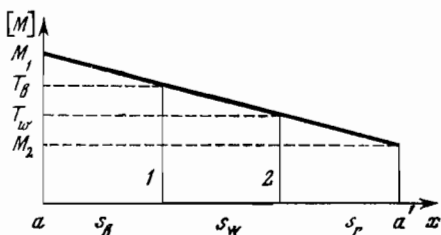


Рис. 53. Французский флаг — модель структуры зародышей морского ежа

Необходимо определить, какими свойствами должно обладать такое поле, чтобы после повреждения клеточная система регулировалась, т. е. чтобы при изменении размера системы структура системы оставалась трехцветной и упорядоченной с сохранением начальной пропорции цветов. Вертикальные линии 1 и 2 на рис. 53, делящие систему на три равные части, являются порогами, или кодами, интерпретирующими позиционную информацию.

По мнению Вольперта [Wolpert, 1971], регуляционный процесс не обязательно задает определенную упорядоченность клеток. Так что один и тот же градиент в организме морского ежа может производить структуру французского флага, а в другом организме — структуру какого-либо иного типа.

Регуляцию при восстановлении структур типа французского флага рассмотрим отдельно для морфаллаксиса и эпиморфоза.

Аптер [1970] предполагает наличие двух противоположно действующих морфогенов в одномерном поле из l клеток.

Основываясь на схеме регуляции дифференциальной активности генов у прокариот, разработанной Жакобом и Моно [1964], Аптер предложил возможный механизм, согласно которому клетки не только определяют свои позиции в поле в зависимости от его длины вдоль градиентов концентрации морфогенов, но и способны высчитывать дроби вида $k/(l+1-k)$, где k — номер клетки при прямой нумерации, а $l+1-k$ — номер клетки при обратной нумерации. Если теперь поставить задачу деления системы из l клеток на n равных частей так, чтобы все клетки, принадлежащие одной части, имели одинаковый фенотип (находились в одном состоянии), то пороги, определяющие принадлежность клетки к тому или иному фенотипу, могут быть следующими: $1/(n-1)$, $2/(n-2)$, ..., $j/(n-j)$, ..., $n-1$.

Здесь для простоты предполагается, что l кратно n .

Клетка имеет фенотип, определяемый порогами $(j-1)/(n-j+1)$ и $j/(n-j)$, если ее дробь $k/(l+1-k)$ удовлетворяет неравенству $(j-1)/(n-j+1) \leq k/(l+1-k) < j/(n-j)$ ($j = 2, 3, \dots, n-1$).

Например, если система из девяти клеток делится на три равные части (проблема французского флага), то пороги будут равны $1/2$ и 2 , т. е. все клетки, дробь для которых меньше $1/2$, будут находиться в состоянии s_b ; клетки, дробь для которых меньше 2 , — в состоянии s_w , а остальные — в состоянии s_r . Но система может делиться и на неравные части. В случае деления на три части пороги могут быть равными $5/11$ и 4 вместо $1/2$ и 2 — в этом случае позиционная информация интерпретируется по-разному в различных организмах.

После повреждения система клеток, функционирующая в соответствии с моделью, регулируется.

Пороги в модели Аптера не абсолютны — их величина зависит только от числа частей, на которые делится система, и не зависит от количества клеток и от максимального и минимального уровней градиента. Поэтому регуляция может осуществляться и в случае нелинейности градиента. Заметим, что схема регуляции экспрессии генов у прокариот и сейчас является хорошим модельным средством при исследовании эукариот, так как механизм экспрессии генов у последних пока не ясен [Газарян, Тарантул, 1980].

МОРФАЛЛАКСИС. МОДЕЛЬ ВОЛЬПЕРТА

Вольперт [1970] предложил модель регуляции поля, обладающего свойствами, обуславливающими линейность градиента. В этом случае в ходе морфаллакиса недостающие части формируются путем реорганизации исходного градиента: сначала восстанавливаются

его начальные значения на краях регенерирующей структуры, после чего восстанавливаются все промежуточные значения [Wolpert, 1978].

Пусть профили концентрации морфогена M при разных l различны и $[M(a_l)] = [M(a_{l'})] = M_2$. Если $[M(a_r)] = [M(a_{r'})]$, то координаты r и r' клеток a_r и $a_{r'}$ связаны соотношением $r/r' = l/l'$. Следовательно, исходная система и регенерирующая система подобны. В этом случае, согласно идеи Вольперта, имеется механизм, по которому клетки регенерирующей системы могут высчитывать свое положение относительно высшего уровня градиента и фиксированных порогов и решать, в каком состоянии им находиться.

Состояние клетки $s(a)$ определяется по формуле:

$$s(a) = \begin{cases} s_b, & \text{если } [M(a)] > T_b, \\ s_w, & \text{если } T_b \geq [M(a)] > T_w, \\ s_r, & \text{если } [M(a)] \leq T_w, \end{cases}$$

где T_b и T_w — фиксированные пороги.

Обозначим высший и низший уровни градиента через M_1 и M_2 . Если $M_1 - T_b = T_b - T_w = T_w - M_2$, то система образует трехцветный флаг (см. рис 52).

В отличие от модели Аптера, в модели Вольперта фиксируются пороги и значения градиента на границах поля. После повреждения клеточная система регулируется.

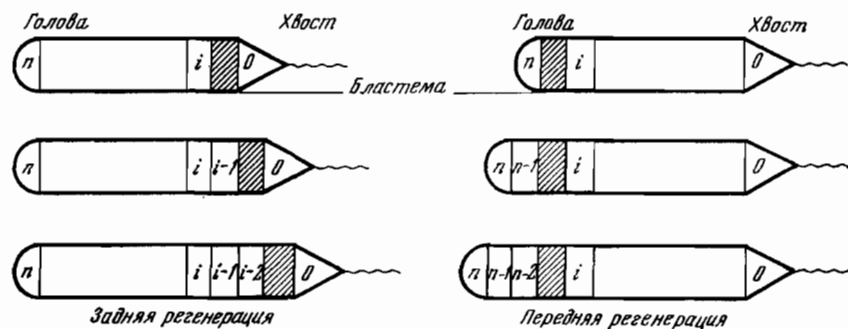
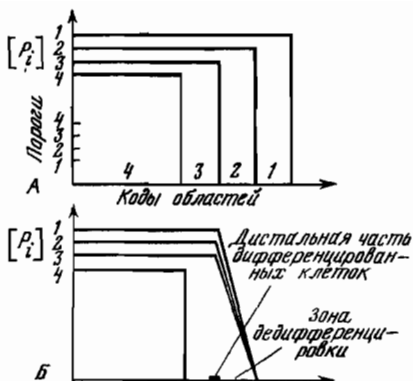
Регуляции в ходе морфаллаксиса, описанные в моделях Аптера и Вольперта, вполне подчиняются закону Дриша об эмбриональных регуляциях — перспективное значение каждого элемента есть функция его положения в целом.

ЭПИМОРФОЗ

Слэк [Slack, 1980] предложил модель регуляторных процессов, которая базируется на так называемом принципе неэквивалентности. Согласно этому принципу, органы, способные к эпиморфической регенерации, суть мозаики областей в морфогенетическом поле. Каждая область характеризуется особой комбинацией (кодом) состояний активности определенных генов, которые контролируют путь ее развития. В дифференцированных тканях каждый такой включенный ген G_i продуцирует метаболит P_i , который активирует свое собственное образование, достигнув определенного порога [Lewis et al., 1977]. Предполагается, что межклеточных диффузий метаболитов P_i нет и, таким образом, уровень концентрации метаболитов в клетках стабилен и не зависит от концентрации веществ в других клетках. Причем величина установившегося уровня концентрации зависит от величины порога: чем ниже порог, тем выше уровень. Границы между i -й и $(i + 1)$ -й областью — линии, разделяющие области, где P_{i+1} соответственно присутствует и отсутствует. На рис. 54, А горизонтальные ли-

Рис. 54. Профиль концентрации метаболитов, продуцируемых генами разных областей дифференцированных тканей

А — стабильный уровень концентрации метаболитов P_i ; Б — метаболиты диффундируют, и поэтому уровень P_i зависит в зоне дедифференцировки от позиции клеток



Сравнение кодов областей, расположенных по обе стороны бластемы
 $| \text{разность} | = K$

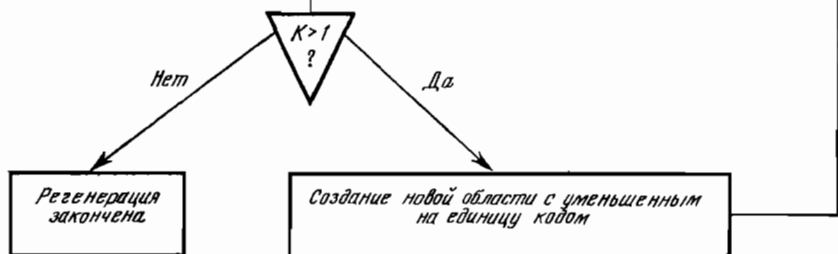


Рис. 55. Логическая схема процесса декрементации

нии — устойчивые уровни концентрации, вертикальные — границы, разделяющие области.

Фундаментальные события при эпиморфической регенерации зависят от локального сопоставления позиционных значений старых и новых областей. Процесс регенерации происходит в два этапа. На 1-м этапе устанавливается полярность бластемы. На 2-м этапе поляризованная бластема с помощью механизма декрементации закладывает новые области. Термин «декрементация» используется в связи с тем, что последовательность событий при регенерации терминальных структур всегда идет на спад.

Полярность бластемы определяется необластами из проксимальных тканей [Abeloos, 1951]. Процесс поляризации осуществляется путем сравнения кода ткани поверхности разреза (бластемы) с кодом необластов, который является кодом области — их источника. Если ткань бластемы имеет более высокий код, чем необласты, то дифференцируется голова, в противном случае дифференцируется хвост. Когда необласты входят в зону дедифференцировки, их метаболиты диффундируют, возможно, ввиду разрыва внеклеточного матрикса. Это приводит к тому, что профиль концентрации метаболитов после рассечения становится нестабильным (см. рис. 54, Б).

На 2-м этапе осуществляется формирование областей между поверхностью разреза и терминальной структурой — головой или хвостом. Многочисленные наблюдения показали, что процесс декрементации у животных, способных к двунаправленной регенерации, как при передней, так и при задней регенерации, происходит в направлении от головы к хвосту строго в передне-задней последовательности. У животных, способных только к однонаправленной регенерации, процессы поляризации, как правило, не осуществляются, поэтому на поверхности разреза после регенерации дистальных частей, сразу происходят декрементационные процессы. В этом случае движение на спад идет от проксимального к дистальному. В ходе декрементации происходит детерминация устойчивых уровней концентраций метаболитов с последующим ростом областей вплоть до восстановления их в старых границах.

Существенной особенностью декрементационного процесса у животных, способных к регенерации, является то, что новая область создается по коду разреза, и код постепенно убывает с шагом 1, так что при регенерации нет пробелов, и финиширует процесс на конечной структуре. Декрементационный процесс для всех животных, способных к эпиморфической регенерации, показан на рис. 55.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ОБРАЗОВАНИЯ МНОГОКЛЕТОЧНЫХ СТРУКТУР

В. Э. Баскин

Процесс развития исходной клетки в организм имеет информационную основу в виде последовательности нуклеотидов цепей ДНК. Однако пока даже в общих чертах не ясно, как разворачивается эта информация, приводя к построению весьма сложных клеточных структур, способных к исправлению повреждений и самовоспроизведению. Некоторые возможности для исследований в этой области дают математические модели типа конечных автоматов. Построение такой модели составляет предмет настоящей работы (см. В. Э. Баскин. — ДАН СССР, 1982, т. 262, № 2, с. 462—466).

Рассмотрим математический объект (развивающийся автомат), состоящий из двух взаимосвязанных частей — программы и фигуры. Фигурой будем называть множество замкнутых непересекающихся односвязных областей (клеток), которые соприкасаются друг с другом частями своих границ. Под программой подразумевается последовательность символов принятого алфавита, посредством которых обозначены проверяемые в клетках условия и предписания (инструкции) о проведении элементарных действий. Клетка имеет память, где хранится копия одинаковой для всех клеток программы. В оперативную часть этой памяти могут быть по указаниям программы записаны последовательности символов алфавита (коды). Программа не только строит структуру клеток, но и имеет с ней обратную связь, когда расположение клеток в структуре влияет на прохождение программы. Этим программа может контролировать нежелательные, например внесенные извне, изменения в структуре и предпринимать действия по их исправлению.

Для полного определения развивающегося автомата необходимо задать язык его программы. Ограничимся случаем плоской фигуры из прямоугольных клеток.

Обозначим стороны клетки символами (метками) A , B , C , D , причем взаимно дополнительные метки A и B или C и D поставим у противоположных сторон. Параллельной сторонам перегородкой клетка может быть разделена на две равные дочерние клетки, причем сторонам или частям сторон, переходящим от родительской клетки к дочерним, сохраним бывшие у них метки, а сторонам, входящим в перегородку, дадим метки, дополнительные к меткам противоположных сторон. Введем теперь следующие элементы языка.

К о д. Состоит из последовательности меток, например AB , ABX , AXX . Два кода считаются при сравнении совпадающими при различии в них лишь тех разрядов, в которых стоит особая метка X . Так, код AXX совпадает с ABX , но отличен от AB . Один из хранимых в клетке кодов, служащий для ее опознавания программой и направления предназначенных ей инструкций, назовем адресом клетки, остальные — информационными признаками.

С п и с о к а д р е с о в. Обозначается заключенной в круглые скобки последовательностью адресов, разделенных запятыми. Пример: (AB, ACA, IXX, J) .

И н с т р у к ц и я. Описывает выполняемые по указанию программы действия. Обозначается символом в фигурных скобках, например:

$\{!ABC\}$ — клетке дается новый адрес ABC (переадресация);
 $\{.\delta\}$ — клетке дается некоторый информационный признак δ ;
 $\{\delta.\}$ — признак δ снимается;
 $\{.. \delta\}$ — клетке дается признак δ , оставляемый ее потомкам;
 $\{ : A \}$ — клетка с некоторым адресом R делится на две клетки перемычкой, параллельной стороне A . При этом примыкающая к этой стороне дочерняя клетка получает адрес RB , а ее новая сторона метку B . Другая дочерняя клетка получает адрес RA , а ее новая сторона — метку A . Инструкция $\{ : C \}$ определена также, но вместо A надо поставить C , а вместо B — D . $\{!* \delta.\}$ — отыскивается любая клетка (реперная), которая примыкает стороной к рассматриваемой и не имеет признака δ . Сторона рассматриваемой клетки получает метку, доподднительную к метке контактирующей с ней стороны реперной клетки, а остальные метки ставятся в прежнем порядке их следования при обходе контура клетки. Если реперная примыкает к той стороне рассматриваемой, которая имеет метку $A (B)$, то в адресе реперной клетки A заменяется единицей, B — нулем, остальные метки игнорируются, и к полученному так двоичному числу арифметически прибавляется единица. После этого цифры по тому же правилу обратно заменяются буквами и полученный код становится адресом рассматриваемой клетки. Если реперная клетка примыкает к той стороне рассматриваемой, которая имеет метку $C (D)$, то делается аналогичная операция с заменой $C = 1$, $D = 0$.

П р и м е р: реперная клетка с адресом $BCAD$ примыкает к стороне рассматриваемой, имеющей метку A . Инструкция $\{!* \delta.\}$ даст рассматриваемой клетке адрес $ACBD$, ибо $01 + 1 = 10$ (числа двоичные).

У с л о в и е. Обозначается символом в квадратных скобках. Может выполняться или нет. Конкретные условия:

$[\delta]$ — выполнено, если в клетке есть код δ ;
 $[\delta.]$ — выполнено, если в клетке нет кода δ ;
 $[* \delta.]$ — выполнено, если хоть в одной соседней клетке нет кода δ ;

[** δ .] — выполнено, если во всех соседних нет кода δ ;

[? * .] — выполнено, если при принятии каждой клетки, контактирующей с данной клеткой, за реперную и получении по адресу реперной нового адреса путем действий инструкции $\{! * \delta\}$ окажется, что этот адрес отличен от имеющегося в данной клетке или контактирующие стороны данной и реперной клеток имеют не взаимно дополнительные метки.

Простейший программный сегмент состоит из последовательно расположенных списка адресов, условий и инструкций.

Такт работы программы состоит в следующем. В каждой клетке ее адрес сравнивается с адресами всех списков. В простейших сегментах, где адрес клетки совпадает с адресом из списка, происходит проверка условий. Затем в тех простейших сегментах, где все условия выполнены, реализуются инструкции.

Пример 1. Рассмотрим программу:

$$S'_1 \equiv (I) \{A\};$$

$$S'_2 \equiv (IA, IB) \{C\};$$

$$S'_5 \equiv (IAC, IAD, IBC) (IJ) (IBD) (IL);$$

$$S_6 \equiv (J, JXX) \{A\} (JX, JXXX) \{C\};$$

$$S_7 \equiv (L, LXX) \{A\} (LX, LXXX) \{C\};$$

$$S_8 \equiv (JA, JAC, JACB, JACAD, JACBC, JBCAD, JADBC) \{.\pi\};$$

$$S_9 \equiv (LBD, LBDA, LACAC, LACBD, LBDAC, LBDDB) \{.\pi\};$$

$$S_{10} \equiv (JACBD) \{I\}.$$

При запуске ее в одной исходной клетке с адресом I (и метками A и C соответственно у правой и нижней сторон) произойдет следующее. В такте 1 сегмент S'_1 , в списке которого есть I , поделит клетку вертикалью, образовав две дочерние клетки с адресами IA , IB . В такте 2 сегмент S'_2 поделит каждую из этих клеток горизонталью, образовав четыре клетки с адресами IAC , IAD , IBC , IBD (рис. 56). В такте 3 сегмент S'_5 присвоит трем из них один и тот же адрес J , а четвертой — адрес L . Сегменты S_6 , S_7 в тактах 4 ÷ 7 разовьют каждую из ствольных клеток с адресом J и L в 16 клеток. Сегменты S_8 , S_9 присвоят некоторым из клеток получившейся 64-клеточной фигуры признак π . Сегмент S_{10} приведет три клетки фигуры в состояние исходной клетки, так что после увеличения каждая из них может быть той же программой развита в тождественную предыдущей фигуру. Последовательные стадии развития фигуры с указанием адресов клеток и окраской клеток с признаком π в темный цвет показаны на рис. 56, 57, а. Клетки, позволяющие вновь воспроизвести фигуру, отмечены символом X .

Пример 2. Пусть в программе примера 1 ее начальная часть (от S'_1 до S'_5) заменена следующими сегментами:

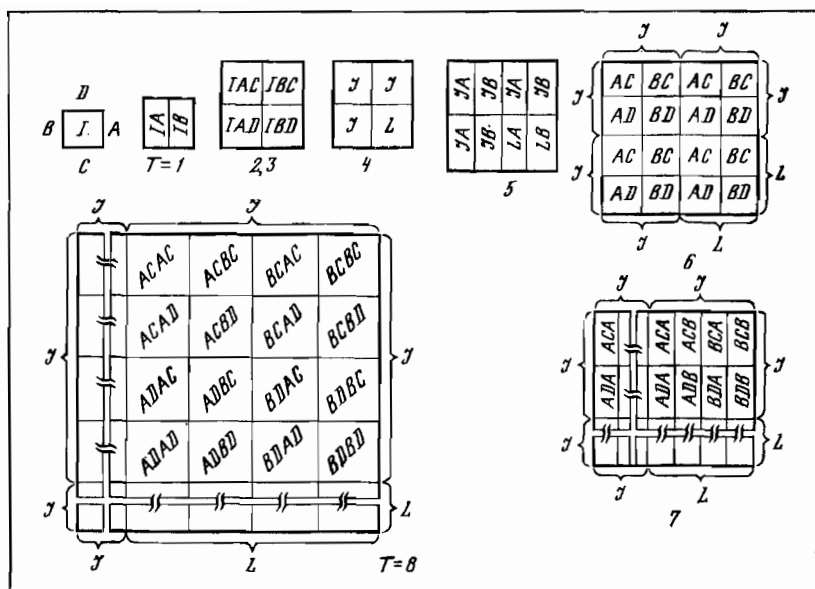


Рис. 56

Объяснение в тексте

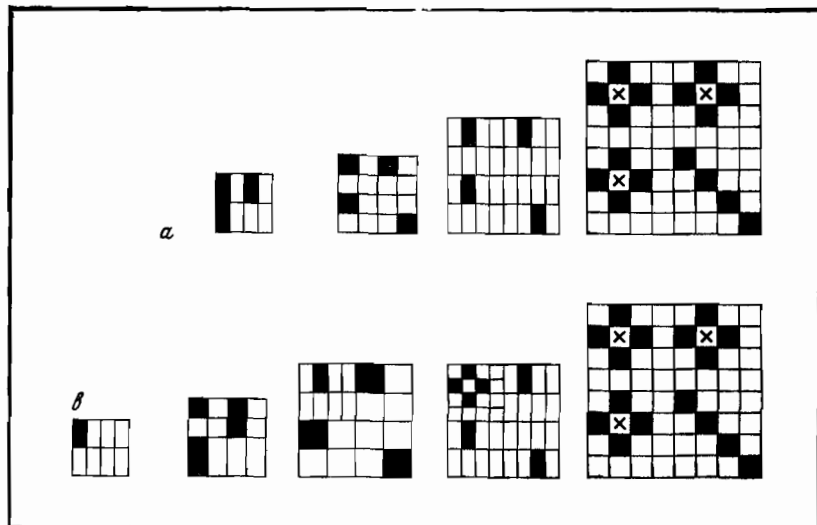


Рис. 57

Объяснение в тексте

$$S_1 \equiv (I) \{ : A \} \{ .. \epsilon \},$$

$$S_2 \equiv (IA, IB) \{ : C \},$$

$$S_3 \equiv (IXX) [. \epsilon] [? * .] \{ . \delta \} (IXX) \{ \epsilon . \},$$

$$S_4 \equiv (IXX) [. \delta] [* \delta .] \{ ! * \delta . \} \{ \delta . \},$$

$$S_5 \equiv (IAC, IAD, IBC) [\delta .] [\epsilon .] [** \delta .] \{ ! J \} (IBD) [\delta .] [\epsilon .] [** \delta .] \{ ! L \}.$$

При запуске этой программы в тактах $T = 1, 2$ сегменты S_1 и S_2 , как и в примере 1, построят четыре клетки с адресами IAC, IAD, IBC, IBD и установят в них код ϵ . В такте 3 сегмент S_3 снимет код ϵ , не поставив кода δ , ибо условие $[? * .]$ для нормально расположенных четырех клеток не будет выполнено. Сегмент S_4 вследствие отсутствия в клетках кода δ работать не будет, а сегмент S_5 будет, ибо условия $[\delta .]$ $[\epsilon .]$ и $[** \delta .]$ выполнены. Поэтому развитие фигуры пойдет точно так же, как в примере 1 (см. рис. 57, а).

Рассмотрим теперь работу программы примера 2 в условиях эксперимента, когда одна из четырех клеток IAC, IAD, IBC, IBD заменена (например, вместо IBD стоит IBC), а остальные не тронуты. В этом случае условие $[? * .]$ будет выполнено во всех клетках, кроме IAC , и сегмент S_3 установит в них код δ , а также снимет код ϵ во всех клетках. В такте 4 сегмент S_4 , приняв клетку IAC за реперную, присвоит клеткам IAD, IBC эти же адреса и снимет в них код δ . В такте 5 сегмент S_4 таким же путем даст замененной клетке верный адрес IBD , а S_5 присвоит клетке IAC адрес J . Далее развитие пойдет подобно развитию в примере 1, но с опережением деления одних клеток по отношению к другим, так что та же финальная фигура будет получена, но иным путем (см. рис. 57, в). Пример моделирует известное в эмбриологии явление эквивиальности.

Введенные элементы языка позволяют строить программы восстановления нормального развития и при заменах групп клеток на более поздних стадиях. Для этого такие группы должны попасть в области с регулярным изменением адресов (показаны на рис. 56 для тактов 7 и 8), где анализ и исправление нарушений регулярности могут производиться условием $[? * .]$ и инструкцией $\{ ! * \delta . \}$.

Рассмотрим соответствующие примеры. Нанесем финальной фигуре примера 1 повреждение путем замены группы из девяти клеток группой, взятой из другого места второй такой же фигуры, что приведет к конфигурации в. При восстановлении регулярности поля адресов переставленные клетки получают адреса, соответствующие их новому местоположению, и фигура b вернет свой нормальный вид с.

Заменим теперь сегмент S_8 примера 1 сегментом

$$S'_8 \equiv (JA, JAC, JACB, JADAC, JACAD, JACBD, JBCAD, JBDAC) \{ . \pi \}.$$

В этом случае финальная фигура несколько изменится и приобретет вид d . Заменим ту же, что и ранее, группу клеток фигу-

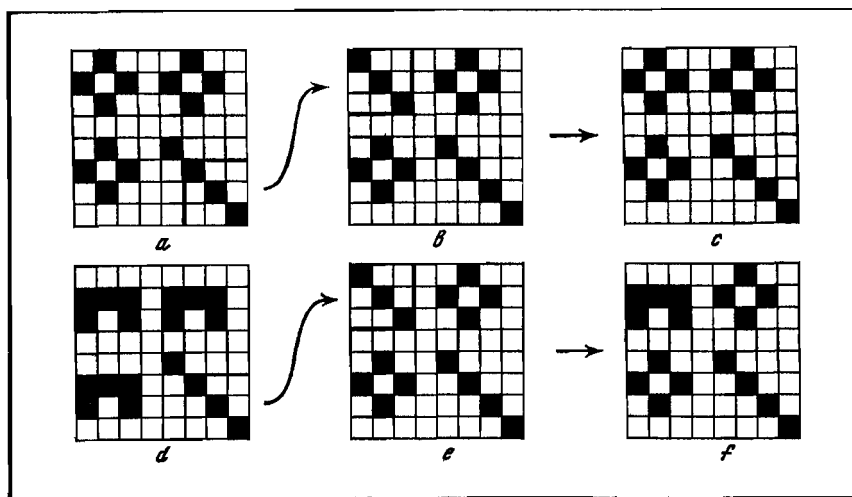


Рис. 58

Объяснение в тексте

ры b , взяв их теперь из фигуры d , что даст фигуру e . Так как переставленные клетки содержат программу с сегментом S'_8 , а не S_8 , после восстановления регулярных полей адресов из e будет получена фигура f . Переставленные клетки также развиваются в соответствии с новым местоположением, но теперь уже той фигуры, которой они принадлежали. Этот результат находится в полном соответствии с опытом Шпемана и Шотте, когда пересадка брюшного эпителия зародыша лягушки в область рта зародыша тритона приводила к развитию из этой ткани ротовых структур лягушки.

Как видим, составленные программы описывают развитие геометрических структур клеток, сходное с развитием организма. Из одной клетки развивается дифференцированная, способная к самовоспроизведению клеточная структура, которая контролирует правильность расположения своих частей на раннем этапе развития и может исправлять привнесенные извне нарушения. При этом моделируются такие целостные свойства организма, как эквивиальность и переопределение развития пересаженной эмбриональной ткани в соответствии с новым местоположением.

Как и ген, сегмент либо задает распределение по клеткам некоторого признака, например, окраски (S_8 , S_9), либо приводит к развитию фрагмента из ряда клеток (S_7). Если дополнить программу новыми сегментами, то развитие автомата по новой программе будет частично повторять развитие по старой (отображение филогенеза в онтогенезе). Сегменты больших программ, развивающие стволовые клетки, будут содержать многократные повторы частей адресных кодов, совпадающих с адресом стволо-

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

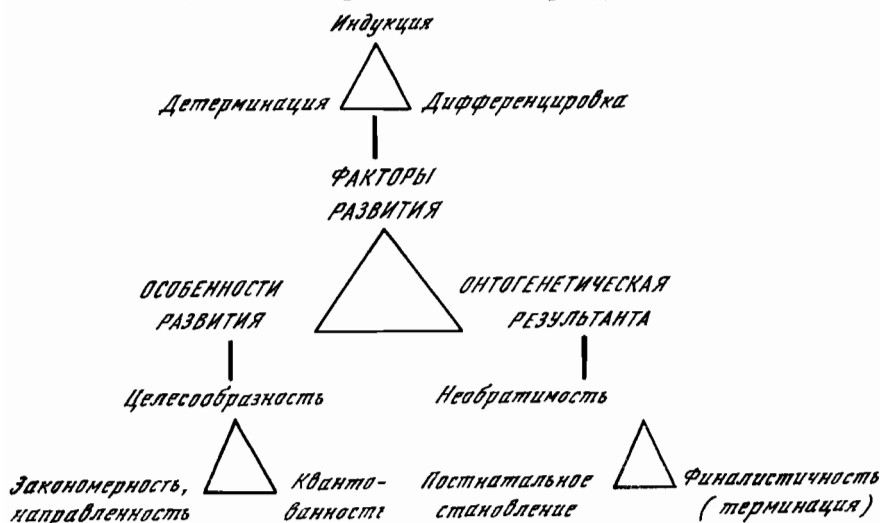
После впечатляющих работ Эткина, Бастина и Нойеса, получивших с помощью чисто логических операций все основные физические параметры мира и основные принципы его организации, можно с уверенностью оценить возможности современной символической логики, как в высшей степени обнадеживающие.

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 Шпеманом, 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 компетенции (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 характеризующимся 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-

терогенизации 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 — Дегенерация. 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 повторяющихся 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.

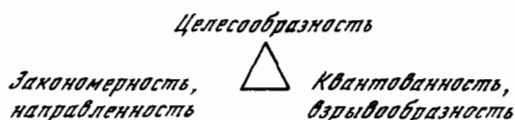
Следующий феномен, на который надлежит обратить внимание, обозначают обычно, как единство индивидуального и исторического развития, выражающееся в биогенетическом законе Геккеля — Мюллера. Этот закон в его классическом варианте был подвергнут решительной критике основоположниками генетики, а также многими 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 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 призывал биологов искать свой принцип дополненности (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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия окончательно оформился такой нетривиальный раздел биологии, как математическая биология. Это выразилось в появлении ряда журналов и монографий, проведении симпозиумов, школ и конференций. Первая Всесоюзная конференция по математической биологии, в частности, прошла в 1976 г. в Калининграде. На русском языке вышел целый ряд переводных и оригинальных монографий и сборников: по общим проблемам математической биологии [Розен, 1969; Смит, 1970; Фомин, Беркинблит, 1973], применению математических методов в физиологии [Курицкий, 1969; Балантер, 1977; Ханин и др., 1978], моделированию и математической биофизике [Романовский и др., 1975; Ханин, Элькин, 1976; Иваницкий и др., 1978; Романовский, 1980], математической теории эволюции и популяций [Холдэн, 1935; Вольтерра, 1976; Ратнер, 1977; Фрисман, Шапиро, 1977], различным аспектам биологии развития [Гудвин, 1966; фон Нейман, 1971; Зотин и др., 1975; Файн, 1975; Эмануэль, 1977; Смолянинов, 1980]¹.

Что же такое математическая биология и такое ее направление, как математическая биология развития?

До последнего времени к математической биологии относили все исследования в разнообразных областях биологии, которые выполнены с применением математических методов. Но, как в настоящее время становится ясным, понятие математической биологии включает в себя по крайней мере три в известной степени независимых подхода: биометрию, математическое моделирование и аксиоматические построения.

Биометрия, возникшая еще в прошлом веке, связана с применением разнообразных математических методов для анализа результатов исследований, установления различных связей и закономерностей в организме между организмами и средой, а также для выражения биологических явлений в количественном виде. Для этой цели служат методы статистической обработки и оценки достоверности данных, приемы аналитического выражения различных зависимостей и более сложные методы установления корреляций и связей.

Математическое моделирование возникло в 30-х годах нашего века и первоначально было связано главным образом с работа-

¹ См. также Литературу.

ми школы Рашевского [Rashevsky, 1938] и отчасти П. П. Лаза-рева [1945]. Для этого подхода характерно использование мето-дов математической физики в условиях сильной идеализации и упрощения реальных биологических систем и процессов. Это вызвало в свое время справедливую критику, но к настоящему времени возникшая кризисная ситуация преодолена и математи-ческое моделирование получило новое и широкое распростране-ние благодаря более адекватному и осторожному применению математических приемов к анализу реальных биологических про-цессов.

Аксиоматический подход исторически связан с работами в ос-новном биологов-теоретиков. Несмотря на это, он имеет своей конечной целью математизацию биологии с тем, чтобы придать этой науке форму дедуктивной системы. Эта благородная цель в настоящее время практически не осуществима, но наметились некоторые пути, которые, возможно, приведут к желаемым ре-зультатам. Эти пути связаны, с одной стороны, с попытками по-строения количественно-феноменологической основы биологии, ко-пирующей аналогичный процесс, осуществленный в физике, с другой — с попытками введения специфических для биологии понятий и построения такой биологической аксиоматики, чтобы из ограниченного числа положений путем математических рас-суждений можно было бы описать разнообразные биологические явления.

Математическая биология развития включает в себя все три подхода математической биологии: биометрию, математическое моделирование и аксиоматические построения, что легко обна-ружить при внимательном чтении различных разделов данной книги. Естественно, что наиболее развитый в настоящее время раз-дел математической биологии — математическое моделирование — представлен в книге с наибольшей полнотой. Это не значит, что только на базе моделирования можно решить основные проблемы биологии развития, но в данный исторический период этот под-ход в математической биологии развития проводится с наиболь-шей скоростью и для многих исследователей именно с ним связа-ны самые радужные надежды. Нам кажется, однако, что не сле-дует пренебрегать и аксиоматическими построениями, так как этот подход в большей мере соответствует духу и целям матема-тической биологии развития как теоретической базы этой науки.

- Абрамова Н. Б., Васильева М. Н.* Некоторые свойства эмбриональных митохондрий вьюна.— *Онтогенез*, 1973, т. 4, № 3, с. 288—293.
- Абрамова Н. Б., Лихтман М. В., Нейфаз А. А.* Исследование механизмов увеличения интенсивности дыхания в эмбриональном развитии рыб.— *Журн. эволюц. биохимии и физиологии*, 1965, т. 1, № 3, с. 227—233.
- Адольф Э.* Развитие физиологических регуляций. М.: Мир, 1972.
- Аладьев В. З.* К теории однородных структур. Таллин: Изд-во АН ЭССР, 1972.
- Аладьев В. З.* Кибернетическое моделирование биологии развития.— В кн.: Параллельная обработка информации и параллельные алгоритмы. Таллин: Валгус, 1981, с. 138—191.
- Аладьев В. З.* Избранные вопросы теории однородных структур.— В кн.: Программное обеспечение параллельных вычислительных систем и параллельные алгоритмы. Таллин: Валгус, 1982, с. 112—162.
- Алдушин А. П., Зельдович Я. Б., Маламед Б. А.* Феноменология неустойчивого горения. М.: ИКИ АН СССР, 1980. Препринт № 596.
- Алексеев А. Б., Зубарев Т. Н., Стволинский С. Л. и др.* Морфогенетическая активность РНП-комплексов.— *Докл. АН СССР*, 1974, т. 215, № 3, с. 712—714.
- Аптер М.* Кибернетика и развитие. М.: Мир, 1970.
- Арнольд В. И.* Особенности гладких отображений.— *Успехи мат. наук*, 1968, т. 23, вып. 1, с. 3—44.
- Аршавский И. А.* Очерки по возрастной физиологии. М.: Медицина, 1967.
- Асташкина Е. В., Романовский Ю. М.* Флуктуации в процессе самоорганизации.— В кн.: Математические модели в экологии. Горький: Изд-во Горьк. ун-та, 1980, с. 74—82.
- Бабский Е. Г., Маркман Г. С.* О способности биологических систем к самоорганизации в свете новых результатов теории возникновения диссипативных структур.— В кн.: Математические модели в биологии. Киев: Наук. думка, 1977, с. 169—178.
- Балантер Б. И.* Вероятностные модели в физиологии. М.: Наука, 1977.
- Баренблатт Г. И.* Подобие, автомодельность, промежуточная асимптотика. Л.: Гидрометеоиздат, 1978.
- Баруча-Рид Ж.* Теория марковских процессов. М.: Мир, 1972.
- Базарева И. Ф.* Нелинейная неравновесная термодинамика. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1976.
- Базарева И. Ф., Бирюков А. А.* К стохастической теории нелинейных неравновесных процессов.— *Изв. вузов. Физика*, 1970, № 9, с. 58—63.
- Белинцев Б. Н.* Динамические коллективные свойства развивающихся клеточных систем: Автореф. дис. ...канд. физ.-мат. наук. М., 1979.
- Белоусов Л. В.* Поля и клеточные взаимодействия в морфогенезе.— В кн.: Межклеточные взаимодействия в дифференцировке и росте. М.: Наука, 1970, с. 164—181.
- Белоусов Л. В.* Проблема эмбрионального формообразования. М.: Изд-во МГУ, 1971.
- Белоусов Л. В.* Целостные и структурно-динамические подходы к онтогенезу.— *Журн. общ. биологии*, 1979а, т. 40, с. 514—529.
- Белоусов Л. В.* Опыты по изменению полей иатяжения осевых зачатков зародышей амфибий.— *Онтоге-*

- нез, 19796, т. 10, № 2, с. 120—129.
- Белоусов Л. В., Дорфман Я. Г.* Механизмы роста и морфогенеза гидроидных полипов по данным цейтраферной микрокиносъемки.— *Онтогенез*, 1974, т. 5, № 5, с. 437—444.
- Белоусов Л. В., Дорфман Я. Г., Черданцев В. Г.* Архитектура механических напряжений на последовательных стадиях раннего развития лягушки.— Там же, 1976, т. 7, № 2, с. 115—122.
- Белоусов Л. В., Чернавский Д. С.* Неустойчивость и устойчивость в биологическом морфогенезе.— Там же, 1977, т. 8, № 2, с. 99—114.
- Беркинблит М. Б., Гаазе-Рапорт М. Г.* Применение математики и кибернетики в биологии.— В кн.: *История биологии с начала XX века до наших дней*. М., Наука, 1975, с. 579—599.
- Браше Ж.* Биохимическая эмбриология. М.: ИЛ, 1961.
- Брекер Т., Ландер Л.* Дифференцируемые ростки и катастрофы. М.: Мир, 1977.
- Бузников Г. А., Подмарев В. К.* Морские ежи (*Strongylocentrotus droebachiensis*, *S. nudus*, *S. intermedius*).— В кн.: *Объекты биологии развития*. М.: Наука, 1975, с. 180—216.
- Васецкий С. Г.* Динамика первого деления созревания в ооцитах на примере осетровых рыб.— *Журн. общ. биологии*, 1970, т. 31, № 1, с. 84—93.
- Васецкий С. Г.* Мейотические деления.— В кн.: *Актуальные проблемы оогенеза*. М.: Наука, 1977, с. 145—172.
- Вальтер Р., Лампрехт И.* Современные теории роста.— В кн.: *Термодинамика биологических процессов*. М.: Наука, 1976, с. 98—113.
- Васильев В. А.* Стационарные диссипативные структуры.— В кн.: *Термодинамика биологических процессов*. М.: Наука, 1976, с. 186—197.
- Васильев В. А., Романовский Ю. М.* Устойчивые орбитали и переходные процессы в моделях биологических систем.— В кн.: *Термодинамика и кинетика биологических процессов*. М.: Наука, 1980, с. 355—363.
- Васильев В. А., Романовский Ю. М., Язю В. Г.* Автоволновые процессы в распределенных кинетических системах.— *Успехи физ. наук*, 1979, т. 128, с. 625—666.
- Вейль Г.* Симметрия. М.: Наука, 1968.
- Вернадский В. И.* Размышления натуралиста. М.: Наука, 1975.
- Кн. 1. Пространство и время в неживой и живой природе.
- Винберг Г. Г.* Интенсивность обмена и размеры ракообразных.— *Журн. общ. биологии*, 1950, т. 11, № 5, с. 367—380.
- Винберг Г. Г.* Интенсивность обмена и пищевые потребности рыб. Минск: Изд-во Белорус. ун-та, 1956.
- Винберг Г. Г.* Скорость роста и интенсивность обмена у животных.— *Успехи соврем. биологии*, 1966, т. 61, № 2, с. 274—293.
- Винберг Г. Г.* Взаимозависимость роста и энергетического обмена у пойкилотермных животных.— В кн.: *Количественные аспекты роста организмов*. М.: Наука, 1975, с. 7—25.
- Винберг Г. Г.* Зависимость энергетического обмена от массы тела у водных пойкилотермных животных.— *Журн. общ. биологии*, 1976, т. 37, № 1, с. 56—69.
- Винберг Г. Г.* Интенсивность обмена при постэмбриональном развитии пойкилотермных животных.— В кн.: *Проблемы экспериментальной биологии*. М.: Наука, 1977, с. 288—293.
- Владимирова И. Г.* Энергетика процесса регенерации.— В кн.: *Термодинамика биологических процессов*. М.: Наука, 1976, с. 165—174.
- Волькенштейн М. В.* Теория информации и биологические мембраны.— Докл. АН СССР, 1980, т. 252, № 1, с. 237—240.
- Волькенштейн М. В.* Общая биофизика. М.: Наука, 1978.
- Вольмир Л. С.* Устойчивость упругих систем. М.: Физматгиз, 1963.
- Вольперт Л.* Проблема трехцветного флага — к вопросу о развитии и регуляции пространственной структуры.— В кн.: *На пути к теоретической биологии*. М.: Мир, 1970, с. 120—128.
- Вольперт Л.* Развивающиеся клетки знают свое место.— *Природа*, 1971, № 6, с. 60—64.

- Вольтерра В.** Математическая теория борьбы за существование. М.: Наука, 1976.
- Воронов А. А.** Основы теории автоматического управления. Л.: Энергия, 1965—1970. Ч. 1—3.
- Газарян К. Г., Тарантул В. З.** Успехи в изучении генов у эукариот. — Онтогенез, 1980, т. 11, № 2, с. 115—129.
- Галковская Г. А., Суцень Л. М.** Рост водных животных при переменных температурах. Минск: Наука и техника, 1978.
- Гамбург К. З.** Информационные аспекты индивидуального развития. — Онтогенез, 1972, т. 3, № 5, с. 443—447.
- Гаузе Г. Ф., Витт А. А.** О периодических колебаниях численности популяций: математическая теория релаксационного взаимодействия между хищниками и жертвами и ее применение к популяции двух простейших. — Изв. АН СССР. Отд. мат. и естеств. наук, 1934, № 10, с. 1551—1559.
- Гильберт Д.** Проблемы Гильберта. М.: Наука, 1969.
- Гинзбург А. С.** Оплодотворение у рыб и проблема полиспермии. М.: Наука, 1968.
- Гленсдорф П., Пригожин И.** Термодинамическая теория структуры, устойчивости и флуктуаций. М.: Мир, 1973.
- Голубев В. В., Денисов В. А.** К расчету диссипативных структур в модели Тьюринга. — В кн.: Математические модели в экологии. Горький: Изд-во Горьк. ун-та, 1980, с. 83—88.
- Городилов Ю. Н.** Равномерный темп метамеризации осевого отдела у зародышей костистых рыб при постоянной температуре. — Докл. АН СССР, 1980, т. 251, № 2, с. 469—472.
- Гофман П. Б.** Количественные закономерности роста животных. — Успехи соврем. биологии, 1938, т. 9, № 3, с. 39—67.
- Гренандер У.** Лекции по теории образов. М.: Мир, 1979. т. I. Синтез образов.
- Григоров Л. Н., Полякова М. С., Чернавский Д. С.** Модельное исследование триггерных схем и процесса дифференциации. — Молекуляр. биология, 1967, т. 1, с. 410—418.
- Гроот С. Р. де, Мазур Г.** Неравно-весная термодинамика. М.: Мир, 1964.
- Грудницкий В. А., Зотин А. И., Терентьева Н. В., Шагиморданов Н. Ш.** Уравнение роста, учитывающее взаимодействие роста и дифференцировки. — Онтогенез, 1971, т. 2, № 5, с. 451—454.
- Грудницкий В. А.** Энергетические закономерности при росте рыб. — В кн.: Количественные аспекты роста организмов. М.: Наука, 1975, с. 48—53.
- Гудвин Б.** Временная организация клетки. М.: Мир, 1966.
- Гурич А. Г.** Теория биологического поля. М.: Сов. наука, 1944.
- Гурич А. Г.** Избранные труды. М.: Медицина, 1977.
- Гуров К. П.** Феноменологическая термодинамика необратимых процессов. М.: Наука, 1978.
- Гухман А. А.** Введение в теорию подобия. М.: Высш. школа, 1963.
- Данилов Ю. А.** Групповая классификация уравнения Колмогорова — Петровского — Пискунова. Препринт ИАЭ-3305/1, 1980а.
- Данилов Ю. А.** Групповой анализ системы Тьюринга и ее аналогов. Препринт ИАЭ-3287/1, 1980б.
- Детлаф Т. А.** Сравнительно-экспериментальное изучение эволюции эктодермы, хордо-мезодермы и их производных у *Anatnia*: Дис. ... д-ра биол. наук. М., 1948.
- Детлаф Т. А.** Видовые различия в формообразовательных свойствах зародышевого материала и смещение гаструляции относительно стадий дробления. — Докл. АН СССР, 1956, т. 3, № 5, с. 1149 — 1152.
- Детлаф Т. А.** Динамика митоза первых делений дробления в яйцах осетра и форели. — Журн. общ. биологии, 1962, т. 23, с. 401—409.
- Детлаф Т. А.** Некоторые температурно-временные закономерности эмбрионального развития пойкилотермных животных. — В кн.: Проблемы экспериментальной биологии. М.: Наука, 1977, с. 269 — 287.
- Детлаф Т. А.** Адаптация пойкилотермных животных к развитию в условиях колеблющихся температур и проблема целостности развивающихся организмов. — Он-

- тогенез, 1981, т. 12, № 3, с. 227—242.
- Детлаф Т. А., Гинзбург А. С. Зародышевое развитие осетровых рыб (севрюги, осетра и белуги) в связи с вопросами их разведения. М.: Изд-во АН СССР, 1954.
- Детлаф Т. А., Гинзбург А. С., Шмальгаузен О. И. Развитие осетровых рыб (созревание, оплодотворение, развитие зародышей и предличинки). М.: Наука, 1981.
- Детлаф Т. А., Детлаф А. А. О безразмерных характеристиках продолжительности развития в эмбриологии.— Докл. АН СССР, 1960, т. 134, № 1, с. 199—202.
- Детлаф Т. А., Руднева Т. Б. Шпорцевая лягушка *Xenopus laevis*. Daudin.— В кн.: Объекты биологии развития. М.: Наука, 1975, с. 392—441.
- Дольник В. Р. Энергетический метаболизм и размеры животных: физические основы соотношения между ними.— Журн. общ. биологии, 1978, т. 39, № 6, с. 805—815.
- Донцова Г. В., Грудницкий В. А. Изменение веса тела и скорости дыхания у зародышей выюна.— Онтогенез, 1977, т. 8, № 6, с. 525—527.
- Донцова Г. В., Игнатьева Г. М., Ротт Н. Н., Толсторуков И. И. Нуклеиновые кислоты в раннем эмбриогенезе форели.— Онтогенез, 1970, т. 1, № 5, с. 474—481.
- Дорфман Я. Г., Черданцев В. Г. Структура морфогенетических движений гаструляции у бесхвостых амфибий. I.— Онтогенез, 1977а, т. 8, № 3, с. 238—250.
- Дорфман Я. Г., Черданцев В. Г. Структура морфогенетических движений гаструляции у бесхвостых амфибий. II.— Онтогенез, 1977б, т. 8, № 3, с. 251—262.
- Дракин В. Н., Буеский Д. И. Новая форма хода роста древостоев по высоте и диаметру и ее применение к исследованию зависимости между высотой и диаметром.— В кн.: Записки БЛТИ. Минск, 1940, вып. 5, с. 3—37.
- Дриш Г. Витализм, его история и система. М.: 1915.
- Дубина Т. Л., Разумович А. Н. Введение в экспериментальную геронтологию. Минск.: Наука и техника, 1975.
- Еремеев Г. П. Зародышевые приспособления птиц с точки зрения сравнительной физиологии.— Тр. Омск. с.-х. ин-та, 1957, т. 25, № 1, с. 12—21.
- Еремеев Г. П. О синхронности в эмбриональном развитии птицы.— Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии, 1959, т. 37, № 9, с. 67—70.
- Жаботинский А. М. Концентрационные автоколебания. М.: Наука, 1974.
- Жаков Ф., Моно Ж. Биохимические механизмы регуляции в бактериальной клетке.— В кн.: Молекулярная биология: Проблемы и перспективы. М.: Мир, 1964, с. 14—39.
- Жданов Д. А., Никитюк Б. А. Изменение веса тела и длины жителей Москвы.— Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии, 1964, т. 46, № 3, с. 28—40.
- Желяевский В., Лех А., Штенцель И. Рост и аккумуляция живого вещества в растениях.— Онтогенез, 1980, т. 11, № 5, с. 524—531.
- Завалишина Л. Э., Белоусов Л. В., Остроумова Т. В. Связь контактной поляризации с интенсивностью белкового синтеза в эмбриональных клетках амфибий.— Там же, с. 492—499.
- Заика В. Е. Соотношение максимальных удельных скоростей роста теплокровных животных.— Зоол. журн., 1970, т. 42, № 2, с. 181—191.
- Заика В. Е. Влияние температуры на скорость роста пойкилотермных животных (модель).— В кн.: Круговорот вещества и энергии в озерах и водохранилищах. Лиственничное-на-Байкале, 1973, ч. 1, с. 196—199.
- Заика В. Е. Балакасовые модели роста животных.— В кн.: Количественные аспекты роста организмов. М.: Наука, 1975, с. 25—35.
- Заика В. Е., Макарова Н. П. О возможном единстве ростовых потенциалов организмов.— Зоол. журн., 1971, т. 50, № 3, с. 323—329.
- Зиман Э., Бьюнеман С. О. Толерантные пространства и мозг.— В кн.: На пути к теоретической биологии. М.: Мир, 1970, с. 134—144.
- Зотин А. И. Феноменологическая теория развития организмов.— Онтогенез, 1973, т. 4, № 1, с. 3—10.

- Зотин А. И.** Термодинамический подход к проблемам развития, роста и старения. М.: Наука, 1974.
- Зотин А. И.** Теплопродукция и дыхание ооцитов *Xenopus laevis* L. на разных стадиях оогенеза.— *Онтогенез*, 1975а, т. 6, № 6, с. 623—626.
- Зотин А. И.** Количественные теории роста (история, современное состояние и перспективы).— В кн.: Количественные аспекты роста организмов. М.: Наука, 1975б, с. 267—272.
- Зотин А. И., Зотина Р. С.** Феноменологическая теория роста организмов.— В кн.: Количественные аспекты роста организмов. М.: Наука, 1975, с. 57—68.
- Зотин А. И., Зотина Р. С.** Экспериментальные и теоретические основы качественной феноменологической теории развития.— В кн.: Термодинамика биологических процессов. М.: Наука, 1976, с. 47—64.
- Зотин А. И., Зотина Р. С., Прокофьев Е. А., Коноплев В. А.** Использование уравнений роста для определения максимальной продолжительности жизни млекопитающих и человека.— *Изв. АН СССР. Сер. биол.*, 1978, № 1, с. 87—96.
- Зотин А. И., Коноплев В. А.** Направление эволюционного прогресса организмов.— В кн.: Термодинамика биологических процессов. М.: Наука, 1976, с. 230—234.
- Зотина Р. С., Зотин А. И.** Количественные соотношения между весом, длиной, возрастом, размерами яиц и плодовитостью у животных.— *Журн. общ. биологии*, 1967, т. 28, № 1, с. 82—92.
- Зотина Р. С., Зотин А. И.** Количественная феноменологическая теория роста животных.— В кн.: Механизмы управления размножением и дифференцировкой клеток животных тканей. Красноярск, 1973, с. 283—284.
- Зотина Р. С., Зотин А. И.** Кинетика приближения открытой системы к стационарному состоянию: Теф. докл. конф. «Кинетика и термодинамика переходных процессов в биологических системах». М., 1977, с. 38—40.
- Зотина Р. С., Зотин А. И.** Объединенные уравнения роста.— *Журн. общ. биологии*, 1973, т. 28, № 1, с. 82—92.
- Зотина Р. С., Зотин А. И.** Дифференциальные уравнения биологии развития.— В кн.: Термодинамика биологических процессов. М.: Наука, 1976, с. 83—92.
- Зотина Р. С., Зотин А. И.** Кинетика конститутивных процессов во время развития и роста организмов.— В кн.: Термодинамика и кинетика биологических процессов. М.: Наука, 1980, с. 318—327.
- Иваницкий Г. Р., Кринский В. И., Сельков Е. Е.** Математическая биофизика клетки. М.: Наука, 1978.
- Иванов В. Б.** Некоторые вопросы клеточной организации роста растений.— В кн.: Биология развития растений. М.: Наука, 1975.
- Иванов В. Б.** Содержание ДНК в ядре и скорость развития растений.— *Онтогенез*, 1978, т. 9, № 1, с. 39—53.
- Илев В. С.** Опыт оценки эволюционного значения ускоренной энергетического обмена.— *Журн. общ. биологии*, 1959, т. 20, № 2, с. 94—103.
- Игнатьева Г. М.** Относительная продолжительность некоторых процессов раннего эмбриогенеза у лососевых рыб.— *Докл. АН СССР*, 1969, т. 188, № 6, с. 1418—1421.
- Игнатьева Г. М.** Закономерности раннего эмбриогенеза лососевых рыб, выявленные методом безразмерной характеристики продолжительности развития.— *Онтогенез*, 1970, т. 1, № 1, с. 28—41.
- Игнатьева Г. М.** Временные соотношения между началом синтеза РНК в ядрах и проявлением их морфогенетической функции у аксолотля.— *Онтогенез*, 1972, т. 3, № 6, с. 626—629.
- Игнатьева Г. М.** Относительная продолжительность процессов карิโอ- и цитотомии в период синхронных делений дробления у карпа и щуки при разных температурах.— *Онтогенез*, 1974а, т. 5, № 1, с. 27—32.
- Игнатьева Г. М.** Относительная продолжительность одноименных периодов раннего эмбриогенеза у костистых рыб.— *Онтогенез*, 1974б, т. 5, № 5, с. 427—436.
- Игнатьева Г. М.** Ранний эмбриогенез рыб и амфибий: (сравнительный

- анализ временных закономерностей развития). М.: Наука, 1979.
- Игнатьева Г. М., Костомарова А. А.* Продолжительность митотического цикла в период синхронных делений дробления (τ_0) и ее зависимость от температуры у зародышей вьюна. — Докл. АН СССР, 1966, т. 168, № 5, с. 1221—1224.
- Игнатьева Г. М., Ротт Н. Н.* Временные соотношения между некоторыми процессами, осуществляющимися до начала гастрюляции у костистых рыб. — Докл. АН СССР, 1970, т. 180, № 2, с. 484—487.
- Игумнова Л. В.* Временные закономерности зародышевого развития белуги. — Онтогенез, 1975, т. 6, № 1, с. 47—54.
- Ильюшин А. А.* Механика сплошных сред. М.: Изд-во МГУ, 1978.
- Ильюшин А. А., Победра Б. Е.* Основы математической теории термовязкоупругости. М.: Наука, 1970.
- Итоги науки и техники: Зоология позвоночных. Рост животных/Ред. Л. П. Познанин. М., 1973.
- Канаев И. И.* Жорж Кювье. Л.: Наука, 1976.
- Кернер Б. С., Осипов В. В.* Нелинейная теория стационарных страт в диссипативных системах. — Журн. эксперим. и теорет. физики, 1978, т. 74, с. 1675—1697.
- Кернер Б. С., Осипов В. В.* Стохастические неоднородные структуры в неравновесных системах. — Там же, 1980, т. 79, с. 2218—2238.
- Кетлинский С. А.* Кейлоны как факторы тканевого гомеостаза. — Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии, 1980, т. 78, № 1, с. 29—49.
- Клименко В. В.* Уравнения роста шелкоичного червя *Bombyx mori* L. — Онтогенез, 1971, т. 6, № 2, с. 617—625.
- Клименко В. В.* Анализ уравнения роста на примере шелкоичного червя. — В кн.: Количественные аспекты роста организмов. М.: Наука, 1975, с. 36—41.
- Кокстер Г.* Введение в геометрию. М.: Наука, 1966.
- Количественные аспекты роста организмов/Ред. А. И. Зотин и др. М.: Наука, 1975.
- Колмогоров А. Н., Петровский И. Г., Пискунов Н. С.* Исследования уравнения диффузии, соединенной с возрастанием количества вещества, и его применение к одной биологической проблеме. — Бюл. МГУ. Сек. А., 1937, т. 1, № 6, с. 1—26.
- Комфорт А.* Биология старения. М.: Мир, 1967.
- Коноплев В. А., Зотин А. И.* Нелинейное феноменологическое уравнение роста, основанное на стохастических представлениях. — В кн.: Количественные аспекты роста организмов. М.: Наука, 1975, с. 233—235.
- Коноплев В. А., Зотин А. И., Прокофьев Е. А., Шагморданов Н. Ш.* Компьютерный анализ нелинейных уравнений роста. — В кн.: Термодинамика биологических процессов. М.: Наука, 1976, с. 92—97.
- Коноплев В. А., Соколов В. Е., Зотин А. И.* Классификация животных по энергетическому метаболизму. — Зоол. журн., 1975, т. 54, № 10, с. 1429—1441.
- Коржуев П. А., Никольская И. С., Радзгинская Л. И.* Дыхание икры осетровых рыб в период инкубации. — Вопр. ихтиологии, 1960, вып. 14, с. 113—118.
- Костомарова А. А.* Вьюн *Misgurnus fossilis* L. — В кн.: Объекты биологии развития. М.: Наука, 1975, с. 308—323.
- Костомарова А. А., Игнатьева Г. М.* Соотношение процессов карิโอ- и цитотомии в период синхронных делений дробления у вьюна (*Misgurnus fossilis* L.). — Докл. АН СССР, 1968, т. 183, № 2, с. 490—492.
- Кофман Г. Б.* Биологический смысл аллометрических закономерностей. — В кн.: Исследование динамики роста организмов. Новосибирск: Наука, 1981а, с. 36—54.
- Кофман Г. Б.* Методы подобия и размерностей в изучении относительного роста организмов. — Журн. общ. биологии, 1981б, т. 42, № 2, с. 234—240.
- Кофман Г. Б., Кузьмичев В. В.* Подобие в процессе роста и изреживания древостоев. — В кн.: Пространственно-временная структура лесных биоценозов. Новосибирск: Наука, 1982, с. 36—48.
- Кренке Н. П.* Теория циклического старения и омоложения растений и практическое ее использование. М.: Изд-во АН СССР, 1940.

- Курант Р. Курс дифференциального и интегрального исчисления. М.: Наука, 1970. Т. 2.
- Курицкий Б. Я. Математические методы в физиологии. Л.: Наука, 1969.
- Кэтлэ А. Социальная физика или опыт исследования о развитии человеческих способностей. Киев, 1913. Т. 2. — Кн. 3.
- Лазарев П. П. Современные проблемы биофизики. М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1945.
- Лайтфут Э. Явление переноса в живых системах. М.: Мир, 1977.
- Ландау Л. Д. Теория упругости. М.: Наука, 1965.
- Локхарт Дж. Увеличение размеров клетки (рост в фазе растяжения). — В кн.: Биохимия растений. М.: Мир, 1968, с. 505—519.
- Лучинская Н. Н., Белоусов Л. В. Электронно-микроскопическое исследование быстрых морфогенетических процессов в эксплантах эмбриональных тканей амфибий. — Онтогенез, 1977, т. 8, № 3, с. 263—268.
- Майр Э. Популяции, виды и эволюция. М.: Мир, 1974.
- Маркман Г. С., Уринцев А. Л. К теории образования диссипативных структур в модели морфогенеза. — В кн.: Математические модели в экологии. Горький: Изд-во Горьк. ун-та, 1980, с. 89—94.
- Мартынов Л. А. Оптико-механические свойства и деформации клеточной оболочки ацетабулярии. — Биофизика, 1973, т. 18, № 5, с. 935—939.
- Мартынов Л. А. Морфогенетическая потеря устойчивости формы в биоконструкциях. — Там же, 1975, т. 20, № 5, с. 867—871.
- Мартынов Л. А. О числе мутовок и лучшей зонтика ацетабулярии. — Онтогенез, 1976а, т. 7, № 2, с. 178—188.
- Мартынов Л. А. Деформации и морфогенез клеточной оболочки ацетабулярии. I. — Биофизика, 1976б, т. 21, № 3, с. 504—508.
- Мартынов Л. А. Деформации и морфогенез клеточной оболочки ацетабулярии. II. — Там же, 1976в, т. 21, № 3, с. 509—513.
- Мартынов Л. А. Исследование механических деформаций биоконструкций на разных стадиях морфогенеза. — Там же, 1979а, т. 24, № 2, с. 284—288.
- Мартынов Л. А. Контактные взаимодействия blastomeres после деления клетки в связи с вязкими свойствами ее мембраны и генетической обусловленностью этих свойств. — Журн. общ. биологии, 1979б, т. 40, № 3, с. 415—422.
- Мартынов Л. А. Морфогенетическое увеличение жесткости в биоконструкциях. — Биофизика, 1979в, т. 24, № 5, с. 870—874.
- Мартынов Л. А. Рост, упругие и неупругие деформации в процессах морфогенеза. — Там же, 1979г, т. 24, № 6, с. 1074—1078.
- Мартынов Л. А. Механические и химические закономерности завершения деления изолированной клетки. — Там же, 1979д, т. 24, № 6, с. 1079—1084.
- Мартынов Л. А. Контактные взаимодействия blastomeres после деления клетки в связи с вязкоупругими свойствами и синтезом ее мембраны. — Журн. общ. биологии, 1980, № 6, с. 817—829.
- Математическая биология и медицина. Т. I. Проблемы оптимального строения и функционирования биологических систем/Ред. Д. С. Чернавский, Ю. М. Свирижев. М., 1978.
- Математические модели биологических систем/Ред. Г. М. Франк. М.: Наука, 1971.
- Математические модели механизмов патологических процессов/Ред. М. А. Ханин, И. Б. Бухаров. М., 1979, вып. 49.
- Математическое моделирование биологических процессов/А. М. Молчанов. М.: Наука, 1979.
- Математическое моделирование в биологии/Ред. А. М. Молчанов. М.: Наука, 1975. 153 с.
- Математические проблемы в биологии/Ред. Р. Беллман. М.: Мир, 1966.
- Математическая теория биологических процессов: Тез. докл. I конф./Ред. А. К. Приц. Калининград: Калининг. ун-т, 1976.
- Махилько В. И. Основные черты биоэнергетики эмбрионального развития. — В кн.: Биологические науки в университетах и педагогических институтах Украины за 50 лет. Харьков, 1968, с. 336—338.

- Махинько В. И., Никитин В. Н. Константы роста и функциональные периоды развития в постнатальной жизни белых крыс.— В кн.: Эволюция темпов индивидуального развития животных. М.: Наука, 1977, с. 249—266.
- Махинько В. И., Пашкова А. А., Ставицкая Л. И. Материалы к физиологии эмбрионального развития домашних птиц. 4. Изменение интенсивности дыхания и скорости роста некоторых органов утиного эмбриона на протяжении инкубации.— Учен. зап. Харьк. ун-та, 1956, т. 24, с. 235—244.
- Махинько В. И., Сердюк Е. Е. Материалы к физиологии эмбрионального развития домашних птиц. 1. О соотношении между скоростью роста и интенсивностью дыхания утиных эмбрионов на протяжении инкубации.— Тр. НИИ биологии Харьк. ун-та, 1954, т. 21, с. 153—168.
- Махинько В. И., Шевченко Р. А. Материалы к физиологии эмбрионального развития домашних птиц. 2. Рост голубиных эмбрионов и изменение их дыхания на протяжении инкубации.— Там же, с. 171—188.
- Мещеряков В. Н. Прудовик (*Lymnaea stagnalis* L.).— В кн.: Объекты биологии развития. М.: Наука, 1975а, с. 53—94.
- Мещеряков В. Н. Трубочник (*Tubifex tubifex* Mull.).— В кн.: Объекты биологии развития. М.: Наука, 1975б, с. 31—52.
- Мещеряков В. Н. Ориентация веретен дробления у легочных моллюсков.— Онтогенез, 1978, т. 9, № 6, с. 558—566.
- Мещеряков В. Н., Белоусов Л. В. Пространственная организация дробления.— В кн.: Итоги науки и техники. Сер. морфология человека и животных. Антропология. М.: ВИНТИ, 1978.
- Милсум Дж. Анализ биологических систем управления. М.: Мир, 1968. 576 с.
- Мина М. В., Клевезаль Г. А. Рост животных. М.: Наука, 1976.
- Мордухай-Болтовский Д. Д. Геометрия радиоларий.— Учен. зап. Ростов. ун-та, 1936, вып. 8, с. 3—92.
- Нагорный А. В., Никитин В. Н., Буланкин И. Н. Проблемы старения и долголетия. М.: Медгиз, 1963.
- Нейман Дж. фон. Теория самовоспроизводящихся автоматов. М.: Мир, 1971.
- Нейфак А. А., Тимофеева М. Я. Проблемы регуляции в молекулярной биологии развития. М.: Наука, 1978.
- Николаев Ю. С., Нилов Е. И. Голодание ради здоровья. М.: Сов. Россия, 1973.
- Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных системах. М.: Мир, 1979.
- Никольская И. С. Потребление кислорода зародышами невестки дося в процессе развития.— Вopr. ихтиологии, 1963, т. 5, вып. 4, с. 742—747.
- Никольская И. С., Радзинская Л. И. Соотношение дыхания и содержания АТФ в яйцах клопа *Rythocoris apterus* L. (Hemiptera) в течение развития.— Онтогенез, 1979, т. 10, № 6, с. 636—639.
- Новосельцев В. Н. Гомеостаз организма как система управления. М., 1973.
- Новосельцев В. Н. Теория управления биосистем. Анализ сохранных свойств. М.: Наука, 1978.
- Огибалов П. М., Колтунов М. А. Оболочки и пластины. М.: Изд-во МГУ, 1969.
- Озернюк Н. Д. Интенсивность дыхания и концентрация АТФ в оогенезе вьюна.— Докл. АН СССР, 1970, т. 192, № 1, с. 242—245.
- Озернюк Н. Д. Изменение количества митохондрий в процессе оогенеза вьюна.— Там же, 1972, т. 207, № 4, с. 974—977.
- Озернюк Н. Д. Рост и воспроизведение митохондрий. М.: Наука, 1978.
- Остроумова Т. В., Черданцева Е. М. Распределение интенсивности реакций свободных радикалов на различных этапах почкообразования, роста и во взрослой *Hudra*.— Онтогенез, 1978, т. 9, № 4, с. 300—305.
- Поглазов Б. Ф. Сборка биологических структур. М.: Наука, 1970.
- Погорелов А. В. Геометрические методы в нелинейной теории упругих оболочек. М.: Наука, 1967.
- Постон Т., Стюарт И. Теория

- катастроф и ее приложения. М.: Мир, 1980.
- Преснов Е. В.* Преобразование времени в теории роста. Качественное исследование.— *Онтогенез*, 1977, т. 8, № 4, с. 420—423.
- Преснов Е. В.* Категория биологических форм.— В кн.: VI Всесоюзное совещание эмбриологов: Тез. докл. М.: Наука, 1981, с. 209—210.
- Преснов Е. В., Зотина Р. С., Зотин А. И.* Общий вид феноменологических уравнений роста, дифференцировки и формообразования.— В кн.: Теоретическая и экспериментальная биофизика. Калининград, 1973, т. 4, с. 42—45.
- Пригожин И.* Введение в термодинамику необратимых процессов. М.: ИЛ, 1960.
- Радзинская Л. И., Никольская И. С.* Энергетика развития тутового шелкопряда. I. Дыхание и уровень АТФ в зародышном развитии.— *Онтогенез*, 1972, т. 3, № 6, с. 602—608.
- Ратнер В. А.* Молекулярно-генетические системы управления. Новосибирск: Наука, 1975.
- Ратнер В. А.* Математическая популяционная генетика. Новосибирск: Наука, 1977.
- Рашевский Н.* Некоторые медицинские аспекты математической биологии. М.: Медицина, 1966.
- Розен Р.* Принцип оптимальности в биологии. М.: Мир, 1969.
- Романовский Ю. М.* Проблемы математической биофизики. М.: Изд-во МГУ, 1980.
- Романовский Ю. М.* Процессы самоорганизации в физике, химии и биологии. М.: Знание, 1981.
- Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С.* Математическое моделирование в биофизике. М.: Наука, 1975.
- Ротт Н. Н.* Клеточное деление в предгаустрюлионный период развития.— *Онтогенез*, 1980, т. 11, № 1, с. 3—23.
- Руднева Т. Б.* Продолжительность карио- и цитогомии в период II—IV делений дробления у шпорцевой лягушки *Xenopus laevis*.— *Онтогенез*, 1972, т. 3, № 6, с. 622—626.
- Рыжков Л. П.* Морфофизиологические закономерности и трансформация веществ и энергии в раннем онтогенезе пресноводных лососевых рыб. Петрозаводск: Карелия, 1976.
- Сабинин Д. А.* Физиология развития растений. М.: Изд-во АН СССР, 1963.
- Сайдалиева М. И.* Моделирование клеточных сообществ. Вопросы кибернетики. Ташкент, 1978, вып. 103.
- Сайдалиева М. И., Хидиров Б. Н.* Математическое моделирование механизмов клеточного размножения.— В кн.: Математическая теория биологических процессов. Калининград: Изд-во Калинингр. ун-та, 1976, с. 273—275.
- Саксен Л., Тайвонен С.* Первичная эмбриональная индукция. М.: ИЛ, 1963.
- Самошкина Н. А.* Гистоавтордиографический анализ синтеза нуклеиновых кислот и митотических циклов в раннем эмбриогенезе млекопитающих: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Л., 1978.
- Свирижев Ю. М., Логофет Д. О.* Устойчивость биологических сообществ. М.: Наука, 1978.
- Сендов Бл. Х.* Математические модели процессов деления и дифференцировки клеток. М.: Изд-во МГУ, 1976.
- Скоблина М. Н.* Характеристика продолжительности основных этапов эмбрионального развития *Ambystoma mexicanum* в безразмерных единицах.— В кн.: IV Всесоюзное совещание эмбриологов: Тез. докл. Л.: Изд-во ЛГУ, 1963, с. 172—173.
- Скоблина М. Н.* Безразмерная характеристика продолжительности фаз митоза первых делений дробления у аксолотля.— Докл. АН СССР, 1965, т. 160, № 3, с. 700—703.
- Скотт Э.* Электрофизика нервного волокна.— В кн.: Волны в активных и нелинейных средах в приложениях к электронике. М.: Сов. радио, 1977.
- Смит Дж.* Математические идеи в биологии. М.: Мир, 1970.
- Смолянинов В. В.* Математические модели биологических тканей. М.: Наука, 1980.
- Смолянинов В. В., Маресин В. М.* Модели роста колоний вольвокс.— *Онтогенез*, 1972, т. 3, № 3, с. 299—307.
- Соляник Г. И., Чернавский Д. С.*

Математические модели морфогенеза. М.: ФИАН СССР, 1980. Препринт № 8.

Стрелков Л. А., Игнатъева Г. М. Ранняя активация синтеза рибосомных РНК у зародышей аксолотля. — Онтогенез, 1975, т. 6, № 5, с. 519—523. К

Суцены Л. М. Интенсивность дыхания ракообразных. Киев: Наук. думка, 1972.

Теоретическая и математическая биология/Ред. Т. Г. Уотермен, Г. Дж. Моровиц. М.: Мир, 1968. 448 с.

Терскова М. И. О применении параболического закона для описания параметров, характеризующих рост зародышей птиц. — В кн.: Количественные аспекты роста организмов. М.: Наука, 1975, с. 70—82.

Тимонин В. И., Зотина Р. С. Стохастическое описание роста и старения животных. — В кн.: Термодинамика и кинетика биологических процессов. М.: Наука, 1980, с. 328—333.

Тимошенко С. П., Войновский-Кригер С. Пластинки и оболочки. М.: Физматгиз, 1963.

Том Р. Динамическая теория морфогенеза. — В кн.: На пути к теоретической биологии. М.: Мир, 1970, с. 145—164.

Тот Л. Ф. Расположение на плоскости, на сфере и в пространстве. М.: Физматгиз, 1958.

Туманишвили Г. Д. Роль межклеточных взаимодействий в регуляции роста тканей. — В кн.: Клеточная дифференцировка и индукционные механизмы. М.: Наука, 1965, с. 204—219.

Туманишвили Г. Д. Перспективы исследования роли межклеточных взаимодействий в дифференцировке и росте. — В кн.: Межклеточные взаимодействия в дифференцировке и росте. М.: Наука, 1970, с. 7—23.

Туманишвили Г. Д. Дифференцировка клеток. Тбилиси Мецниереба, 1977.

Туманишвили Г. Д., Саламатина Н. В. Дифференцировка, рост и взаимодействие клеток. Тбилиси: Мецниереба, 1973. 198 с.

Тун Цзинь-чжу. Расположение предельных циклов систем

$$\frac{dx}{dt} = \sum_{0 \leq i+k \leq 2} a_{ik} x^i y^k = X_2(x, y),$$

$$\frac{dy}{dt} = \sum_{0 < i+k \leq 2} b_{ik} x^i y^k = Y_2(x, y). —$$

В кн.: Математика: Сб. переводов. 1962, т. 6, № 2, с. 150—168.

Уоддингтон К. Организаторы и гены. М.: ИЛ, 1947.

Уоддингтон К. Морфогенез и генетика. М.: Мир, 1964.

Уоддингтон К. Основные биологические концепции. — В кн.: На пути к теоретической биологии. М.: Мир, 1970, с. 11—38.

Уоллес А. Дифференциальная топология. — В кн.: Дж. Милнор, А. Уоллес. Дифференциальная топология. М.: Мир, 1972, с. 9—175.

Уотермен Т. Теория систем и биология. Точка зрения биолога. — В кн.: Теория систем и биология. М.: Мир, 1971, с. 7—58.

Урманцев Ю. А. Специфика пространственных и временных отношений в живой природе. — В кн.: Пространство, время, движение. М.: Наука, 1971, с. 215—241.

Файн В. С. Алгоритмическое моделирование формообразования. М.: Наука, 1975. 139 с.

Феодосьев В. И. Сопротивление материалов. М.: Наука, 1979. 559 с.

Фейнман Р., Лейтон Р., Сэндс М. Фейнмановские лекции по физике. М.: Мир, 1978. Т. 3.

Филатов Д. П. Сравнительно-морфологическое направление в механике развития, его объект, цели и пути. М.: Изд-во АН СССР, 1939.

Фомин С. В., Беркинблит М. Б. Математические проблемы биологии. М.: Наука, 1973.

Фрисман Е. Я., Шапиро А. П. Избранные математические модели дивергентной эволюции популяций. М.: Наука, 1977.

Фукс Д. Б., Фоменко А. Т., Гутенмахер В. Л. Гомотопическая топология. М.: Изд-во МГУ, 1969.

Фукс-Китовский К. Проблемы детерминизма и кибернетики в молекулярной биологии. М.: Прогресс, 1980.

Хааге Р. Термодинамика необратимых процессов. М.: Мир, 1967.

Хайнд Р. Поведение животных. М.: Мир, 1975.

- Хаген К. Синергетика. М.: Мир, 1980.
- Халлякин А. В. Можно ли рассматривать рост как авторегулируемый процесс? — В кн.: Количественные аспекты роста организмов. М.: Наука, 1975, с. 167—170.
- Ханин М. А. О количественном критерии отбора. — Вopr. кибернетики, 1975, вып. 12, с. 30—35.
- Ханин М. А., Дорфман Н. Л., Бухаров И. Б., Левадный В. Г. Экстремальные принципы в биологии и физиологии. М.: Наука, 1978.
- Ханин М. А., Элькин Л. И. Математическая модель популяции микобактерий. М.: Наука, 1976.
- Хаскин В. В. Теплообмен птичьих яиц при инкубации. — Биофизика, 1961, т. 6, № 1, с. 91—99.
- Хильми Г. Ф. Биогеофизическая теория и прогноз самоизреживания леса. М.: Изд-во АН СССР, 1955.
- Холдэн Дж. Б. С. Факторы эволюции. М.; Л.: Биомедгиз, 1935.
- Хоффман У. Система аксиом для математической биологии. — В кн.: Кибернетический сборник. Новая серия. М.: Мир, 1975, вып. 12, с. 184—207.
- Чайльд Ч. М. Роль организаторов в процессах развития. М.: ИЛ, 1947.
- Чернавский А. В. Применение теории катастроф в психологии и экономике. — В кн.: Число и мысль. М.: Знание, 1979, вып. 2, с. 121—135.
- Чилингзурт Д. Структурная устойчивость математических моделей. Значение методов теории катастроф. — В кн.: Математическое моделирование. М.: Мир, 1979, с. 248—276.
- Чулицкая Е. В. Относительная продолжительность периодов дробления и гастрюляции и латентная дифференцировка зачатка лабиринта у зародышей *Rana temporaria* при разных температурах. — Докл. АН СССР, 1965, т. 160, с. 489—492.
- Шажин В. В., Куличков В. А. Сравнение порогового и кинетического методов описания регуляции в молекулярно-генетических системах управления. — В кн.: Вопросы теории молекулярно-генетических систем. Новосибирск, 1977, с. 54—71.
- Шмальгаузен И. И. О закономерностях роста животных. — Природа, 1928, № 3, с. 816—838.
- Шмальгаузен И. И. Определение основных понятий и методик исследования роста. — В кн.: Рост животных. М.; Л.: Биомедгиз, 1935, с. 1—63.
- Шмидт-Нильсен К. Как работает организм животного. М.: Мир, 1976.
- Шноль С. Э. Физико-химические факторы биологической эволюции. М.: Наука, 1979.
- Эбелинг В. Образование структур при необратимых процессах. М.: Мир, 1979.
- Эйген М. Самоорганизация материи и эволюции биологических макромолекул. М.: Мир, 1973.
- Эмануэль Н. М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. М.: Наука, 1977.
- Яглом И. М., Ашкинзуе В. Г. Идеи и методы аффинной и проективной геометрии. М.: Учпедгиз, 1962. Ч. 1.
- Aarnaes E. A mathematical model of the control of red blood cell production. — In: Biomathematics and cell kinetics/ Ed. A.-J. Valleron, P. D. M. Macdonald. Amsterdam: Elsevier, 1978, p. 309—322.
- Abeloos M. L'heteromorphose palairre cher l'Annelide Sabellide *Myxicola Xsthetica* (Clap.). — C. r. Acad. sci., 1951, vol. 232, N 23, p. 2259—2261.
- Agrell J. A mototic gradient in the sea urchin embryo. — Ark. zool., 1954, bd. 6, s. 213—217.
- Agrell J. Mitotic gradient in the early insect embryo. — Ibid., Ser. 2, 1963, bd. 5, s. 143—148.
- Aladyev V. Z. Survey of research in the theory of homogeneous structures and their applications. — Math. Biosci., 1974, vol. 22, p. 121—154.
- Aladyev V. Z. The behavioral properties of homogeneous structures. — In: Proc. First Intern. Symp. on USAL. Tokyo, 1975, p. 28—39.
- Aladyev V. Z. The behavioural properties of homogeneous structures. — Math. Biosci., 1976, vol. 24, p. 132—184.
- Aladyev V. Z. Some new results in the theory of homogeneous structures. — In: Proc. Intern. Symp. on Math. Topics in Biology. Kyoto, 1978, p. 193—206.

- Aladyev V. Z.* Mathematical theory of homogeneous structures and their applications. Tallin: Valgus, 1980.
- Altman P. L., Dittmer D. S.* Biology data book. Wash.: Fed. Amer. Soc. Exp. Biol., 1964.
- Anikin A. W.* Das morphogene Feld der Knorpelbildung.—W. Roux Arch. Entwicklungsmech. Organ., 1929, Bd. 114, S. 549—577.
- Apter M.* A formal model of biological development.—Изв. АН СССР, Сер. физ.-мат., 1973, т. 22, № 3, с. 233—245.
- Babloyantz A.* Self-organization phenomena resulting from cell-cell contact.—J. Theor. Biol., 1977, vol. 68, N 4, p. 551—561.
- Barott H. G.* Effect of temperature, humidity and other factor on hatch of hen's eggs and energy metabolism of dick embryo.—U. S. Dept Agr. Tech. Bull., 1937, vol. 553, N 3, p. 1—45.
- Barott H. G., Pringle E. M.* Energy and gaseous metabolism of the chicken from hatch to maturity as affected by temperature.—J. Nutr., 1946, vol. 31, N 1, p. 35—50.
- Barton A. D., Laird A. K.* Analysis of allometric and nonallometric differential growth.—Growth, 1969, vol. 33, N 1, p. 1—16.
- Becker H. J.* Genetic and variegation mosaic in the eye of *Drosophila*.—In: Current topics in developmental biology/Ed. A. A. Moscona, A. Monroy. N. Y.: Acad. Press, 1966, vol. 1, p. 155—171.
- Belousov L. V.* Growth and morphogenesis of some marine Hydrozoa according to histological data and time-lapse studies.—Pub. Seto Mar. Biol. Lab., 1973, vol. 20, p. 315—366.
- Benedict F. G.* Old age and metabolism.—New Engl. J. Med., 1935, vol. 212, N 24, p. 1111—1122.
- Benedict F. G.* Vital energetics. Wash.: Carnegie Inst., 1938.
- Bertalanffy L. V. von.* Theoretische Biologie. B.: Borntraeger, 1942. II Bd. Stoffwechsel, Wachstum.
- Blum H.* A geometry for biology.—Ann. N. Y. Acad. Sci., 1974, vol. 231, p. 19—30.
- Blumental R.* Instabilities, oscillations and chemical waves in an oligomeric model for membrane transport.—J. Theor. Biol., 1975, vol. 49, p. 219—239.
- Boell E. J.* Energy exchange and enzyme development during embryogenesis.—In: Analysis of development. Philadelphia: W. B. Sanders Co., 1955, p. 520—555.
- Boell E. J., Nicholas J. S.* Respiratory metabolism of mammalian eggs and embryos.—Anat. Rec., 1939, 75 (Suppl.), p. 66.
- Bordzilovskaya N. P., Dettlaff T. A.* Table of stages of the normal development of Axolotl embryos.—Axolotl Newsl., 1979, N 7, p. 1—33.
- Bower F. O.* Size and form in plants. L.: Macmillan, 1930, p. 232.
- Brachet J.* Chemical embryology. N. Y.: Hafner Publ. Co., 1950.
- Braverman M. H.* Regional specificity of inhibition within the chick brain.—J. Morphol., 1961, vol. 108, p. 263—285.
- Brody S.* Bioenergetics and growth. N.: Reinhold Publ. Co., 1945.
- Bryant P. J., Schneiderman H. A.* Cell lineage, growth and determination in the imaginal leg discs of *Drosophila melanogaster*.—Develop. Biol., 1969, vol. 20, p. 263—289.
- Bullough W. S.* Mitotic and functional homeostasis: a speculative review.—Cancer Res., 1965, vol. 25, N 10, p. 1683—1727.
- Bullough W. S.* The evolution of differentiation. N. Y.; L.: Acad. Press, 1967.
- Burch P. R. J.* Spontaneous auto-immunity: Equations for agespecific prevalence and initiation rates.—J. Theor. Biol., 1966, vol. 12, N 3, p. 397—409.
- Burton A. C., Cahham P. B.* The behaviour of coupled biochemical oscillators as a model of contact inhibition of cellular division.—J. Theor. Biol., 1973, vol. 39, p. 555—580.
- Caham P. B.* The minimum energy of bending as a possible explanation of the biconcave shape of the human red blood cell.—J. Theor. Biol., 1970, vol. 26, N 1, p. 61—81.
- Carr D. J.* Metabolic and hormonal regulation of growth and development.—In: Trends in plant morphogenesis/Ed. E. G. Cutter. N. Y.: J. Willey, 1966, p. 253—283.

- Cats G., ten.* The intrinsic embryonic development. Amsterdam: North-Holland Publ. Co., 1956.
- Chase J. W., Dawid I. B.* Biogenesis of mitochondria during tenopus laevis development.—*Develop. Biol.*, 1972, vol. 27, N 4, p. 504—518.
- Chernavskii D. S., Ruigrok Th. W.* Dissipative structure in morphogenetic models of Turing type.—*J. Theor. Biol.*, 1978, vol. 73, p. 583—607.
- Chernavskii D. S., Solyanik G. T., Belousov L. V.* Relation of intensity of metabolism with the process of determination in embryonic cell.—*Biol., Cybernet.*, 1980, vol. 37, p. 9—18.
- Child C. M.* Patterns and problems of development. Chicago: Univ. Press, 1941.
- Clark H.* Metabolism of the black snake embryo. II. Respiratory exchange.—*J. Exp. Biol.*, 1953, vol. 30, N 4, p. 502—505.
- Cooke J.* The control of somite number during amphibian development: Models and experiments.—In: Vertebrate limb and somite morphogenesis. Cambridge Univ. Press, 1977, p. 433—448.
- Coke J., Zeeman E. C.* A clock and wavefront model for control of the number of repeated structures during animal morphogenesis.—*J. Theor. Biol.*, 1978, vol. 58, p. 455—476.
- Cooper W. S.* Long-range dielectric aspects of the eucaryotic cell cycle.—*Physiol. Chem. Phys.*, 1979, vol. 11, N 5, p. 435—443.
- Curie P.* De symmetrie dans les phenomenes physiques; symmetrie des champs electriques et magnetiques.—*J. Phys.*, Ser. 3, 1894, p. 393—427.
- Dawes G. S., Mott J. C.* The increase in oxygen consumption of the lamb after birth.—*J. Physiol.*, 1959, vol. 146, N 2, p. 295—315.
- Deakin M. A. B.* Applied catastrophe theory in the social and biological sciences.—*Bull. Math. Biol.*, 1980, vol. 42, N 5, p. 647—679.
- Derome J.* Biological similarity and group theory.—*J. Theor. Biol.*, 1977, vol. 65, N 2, p. 369—378.
- Dettlaff T. A., Dettlaff A. A.* On relative dimensionless characteristics of the development duration in embryology.—*Arch. Biol. (Liege)*, 1961, vol. 72, p. 1—16.
- Dial N. A.* Inhibitory control of neutral differentiation in explant of *Rana pipiens* gastrula ectoderm.—*J. Morphol.*, 1961, vol. 108, p. 311—328.
- Dickson E., Robertson H. D.* Potential regulatory role for RNA in cellular development.—*Cancer Res.*, 1976, vol. 86, p. 3387—3393.
- Dmi'el R.* Growth and metabolism in snake embryos.—*J. Embryol. and Exp. Morphol.*, 1970, vol. 23, N 3, p. 761—772.
- Dodd J. D.* Three-dimensional cell shape in the carpel vesicles of *Citrus grandis*.—*Amer. J. Bot.*, 1944, vol. 31, p. 120—127.
- Driesch H.* The Science and Philosophy of the Organism. L.: Black, 1908, vol. 2.
- Driesch H.* The Science and Philosophy of the Organism. L.: Black, 1929.
- Duffy P. H., Sacher G. A.* Age-dependence of body weight and linear dimensions in adult mus and peromyscus.—*Growth*, 1976, vol. 40, N 1, p. 19—31.
- Elsasser W. M.* The physical foundation of biology. Oxford: Pergamon Press, 1958.
- Escher C.* On the chemical reaction systems with exactly evaluable limit cycle oscillations.—*J. Chem. Phys.*, 1975, vol. 70, N 9, p. 4435—4436.
- Escher C.* Models of chemical reactions with exactly evaluable limit cycles oscillations.—*Ztschr. Phys.*, 1979, Bd. 35, N 4, S. 351—361.
- Fantes P. A., Grant W. D., Pritchard R. H.* et al. The regulation of cell size and the control of mitosis.—*J. Theor. Biol.*, 1975, vol. 50, p. 213—244.
- Fernaudez G., Yunis E. J., Good R. A.* Influence of diet on survival of mice.—*Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1976, vol. 73, N 4, p. 1279—1283.
- Frank G. W.* Ueber gesetzmässigkeiten in der Mitosenverteilung in der Gehirnblaster im Zusammenhang mit Formbildungsprocessen.—*Arch. mikrosk. Anat.*, 1925, Bd. 64, S. 215—263.
- Frey-Wissling A.* Deformation of plant cell wall.—In: Deformation and flow in biological systems. Amster-

- dam; North-Holland P. C., 1952, p. 194—254.
- Fridhandler L., Hafez E. S. E., Pinus G.* Developmental changes in the respiratory activity of rabbit ova.— *Exp. Cell Res.*, 1957, vol. 13, N 1, p. 132—139.
- Fry H. J.* Studies on the mitotic figure. V. The schedule of mitotic changes in developing *Arbacia* eggs.— *Biol. Bull.*, 1936, vol. 70, N 1, p. 89—99.
- Gedda L., Brenci G.* Chronogenetique: la 4^{em} dimension du gène.— *Ann. biol.*, 1976, t. 15, f. 9—10, p. 429—448.
- Gott I. R.* Chaotic cosmologies and topology of the Universe.— *Mon. Notic. Roy. Astron. Soc. London*, 1980, vol. 193, N 1, p. 153—169.
- Gierer A., Meinhardt H.* A theory of biological pattern formation.— *Kybernetik*, 1972, vol. 12, N 1, p. 30—39.
- Gleiter H., Lissowski A.* The rearrangement of atoms in high angle grain boundaries during grain boundary migration.— *Ztschr. Metallk.*, 1971, Bd. 62, S. 237—239.
- Gmitro J. I., Scriven L. E.* A physico-chemical basis for pattern and rhythm.— In: *Towards a theoretical biology*. 2. Edinburgh: Univ. Press, 1969, p. 184—203.
- Golubitsky M.* An introduction to catastrophe theory and its applications.— *SIAM Rev.*, 1978, vol. 20, p. 352—387.
- Goodrick Ch. L.* Body weight change over the life span and longevity for C57 BL/65 and mutation which differ in maximal body weight.— *Gerontology*, 1977, vol. 23, N 6, p. 405—413.
- Goodwin B. C., Cohen M. H.* A phase shift model for the spatial and temporal organization in developing systems.— *J. Theor. Biol.*, 1969, vol. 25, p. 49—107.
- Goss R. J.* Adaptive growth. London: Logos Press, 1964.
- Grobstein C.* Differentiation: Environmental factors, chemical and cellular.— In: *Cells and tissues in culture*/Ed. E. N. Wilmer. L.; N.Y.: Acad. Press, 1965, p. 463—488.
- Guckenheimer J.* The catastrophe controversy.— *Math. Int.*, 1978, vol. 1, N 1, p. 15—20.
- Günther B.* Dimensional analysis and theory of biological similarity.— *Physiol. Rev.*, 1975, vol. 55, N 4, p. 659—699.
- Gurwitsch A. G.* Die histologischen Grundlagen der Biologie. Jene: Gustav Fisher Verl., 1930.
- Gustafson T.* Morphogenetic significance of biochemical patterns in sea urchin embryos.— In: *The biochemistry of animal development*. N. Y.: Acad. Press, 1965, vol. 1, p. 139—202.
- Hale L. G.* Mitotic activity during the early differentiation of the scleral bowes in the chick.— *Quart. J. Microsc. Sci.*, 1956, vol. 97, p. 245—260.
- Hamilton L.* Changes in survival after X — irradiation of *Xenopus* embryos at different phases of the cell cycle.— *Radiat. Res.*, 1969, vol. 37, p. 173—180.
- Heinmets F.* Quantitative cellular biology: An approach to the quantitative analysis of life processes. N. Y.: M. Dekker, 1970.
- Hemmingsen A. H.* Energy metabolism as related to body size and respiratory surface, and its evolution.— *Rept. Sten. Mem. Hosp. Nord. Insulinlab.*, 1960, vol. 9, N 2, p. 7—110.
- Herman G., Rosenberg G.* Developmental systems and languages. Amsterdam: North-Holland, 1975.
- Hesse R.* Über Grenzen des Wachstums. Jena: G. Fischer, 1927.
- Higinbotham N.* The three-dimensional shapes of indifferential cells in the petiole of *Angiopteris evecta*.— *Amer. J. Bot.*, 1942, vol. 29, p. 851—858.
- Hohendorf K.* Vergleich der Wachstumspotenz in Wildpopulationen mariner Nutzfische.— In: *Vortr. 2. Ungar. Biometr. Konf.*, Budapest, 1968, 1970, p. 479—487.
- Holtzer H.* Reconstruction of the urodele spinal cord following unilateral ablation.— *J. Exp. Zool.*, 1951, vol. 117, p. 523—558.
- Holtzer H.* Myogenesis.— In: *Cell differentiation*/Ed. O. A. Schjeide, J. De Vellis. N. Y. etc.: Van Nostrand Reinhold Co., 1970, p. 476—503.
- Holtzer H., Abbot J.* Oscillation of the chondrogenic phenotype in vitro.— In: *The stability of differentiated state*/Ed. H. Ursprung. B. etc.: Springer-Verl., 1968, p. 2—16.
- Horstadius S.* Experimental embryo-

- logy of echinoderms. Oxford: Clarendon Press, 1973.
- Hilbary R. L.* Cell schape in the pith *Ailantus glandulosa*.— *Amer. J. Bot.*, 1940, vol. 27, sup. 5.
- Hulbary R. L.* Three-dimentional cells schape in the tuberous roots of *Asparagus* and in the leaf of *Rhoeo*.— *Amer. J. Bot.*, 1948, vol. 35, p. 558—566.
- Huxley J.* Problems of relative growth. L.: Methuen, 1932, p. 296.
- Iversen O. H.* Cybernetic aspects of the cancer problem.— *Progr. Bio-cybernet.*, 1965, vol. 2, p. 76—110.
- Källén B.* Experiments on neutrotomy in *Amblystoma punctatum* embryos.— *J. Embryol. and Exp. Morphol.*, 1956, vol. 4, p. 66—72.
- Källén B.* Contribution to knowledge of the regulation of the proliferation processes in the vertebrate brain during onthogenesis.— *Acta anat.*, 1956, vol. 27, p. 351—360.
- Källén B.* Mitotic patterning in the central nervous system of chick embryos studied by a colchicine method.— *Ztschr. Anat. Entw.*, 1962, Bd. 123, S. 309—319.
- Katoh A. K.* Polarized inhibitory control of differentiation in the early chick embryo studied in vitro.— *J. Morphol.*, 1961, vol. 108, p. 355—376.
- Kaufman L.* Innere und aussere Wachstumsfaktoren.— *W. Roux Arch. Entwicklungsmech. Organ.*, 1930, Bd. 122, N 3, S. 395—431.
- Kleiber M.* Body size and metabolic rate.— *Physiol. Rev.*, 1947, vol. 27, N 3, p. 511—541.
- Kleiber M.* The fire of life: An introduction to animal energetics. N.Y.; L.: Wiley, 1961.
- Knight A. W., Simmons M. A., Simmons C. S.* A phenomenological approach to the growth of the winter stonelly, *Taeniopteryx nivalis* (Fitch) (Plecoptera: Taeniopterygidae).— *Growth*, 1976, vol. 40, N 4, p. 343—367.
- Laird A. K., Barton A. D., Tyler A. S.* Growth and time: An interpretation of allometry.— *Growth*, 1968, vol. 32, N 4, p. 347—354.
- Laird A. K., Tyler S. A., Barton A. D.* Dynamics of normal growth.— *Growth*, 1965, vol. 29, N 3, p. 233—248.
- Leconte du Nouy.* Biological time. L.: Methuen Co., 1936.
- Lehmann F.* Das Prinzip der kombi-nativen Einheitsleistung in der Biologie, im besonderen in der experimentellen Entwicklungsgeschichte und seine Reziehung zur Gestalttheorie.— *Biol. Zbl.*, Bd. 53, 1933, p. 471—496.
- Le Hoi.* On machines as living things.— *Acta cybern.*, 1978, vol. 111/4, p. 281—285.
- Lenicque P.* Studies on homologous inhibition in the chick embryo.— *Acta zool.*, 1959, vol. 41, p. 191—202.
- Lewis F. T.* The typical schape of polyhedral cells in vegetable paren-chima and the restoration of the schape following cell division.— *Proc. Amer. Acad. Art and Sci.*, 1923, vol. 58, p. 537—552.
- Lewis F. T.* A further study of the polyhedral schapes of the polyhedral schapes of cells. I. The stellate cells of *Juncus offusus*. II. Cells of human adipos tissue. III. Stratified cells of human oral epithelium.— *Proc. Amer. Acad. Art and Sci.*, 1925, vol. 61, p. 1—35.
- Lewis F. T.* The correlation between cell division and schapes and sizes of prismatic cells in the epidermis of *Cucumis*.— *Ibid.*, 1928, vol. 31, p. 341—376.
- Lewis F. T.* A volumetric study of growth and cell division in two types of epithelium — the longitudinally prismatic epidermal cells of *Tradescantia* and the radially prismatic epidermal cells of *Cucumis*.— *Ibid.*, 1930, vol. 47, p. 59—99.
- Lewis F. T.* A comparison between the mosaic of polygons in a film of artificial emulsion and the pattern of simple epithelium in surface view (cucumber epidermis and human am-nion).— *Ibid.*, 1931, vol. 50, p. 235—265.
- Lewis F. T.* Mathematically precise feactures of epitelial mosaics: Observations on the epithelium of capillaries.— *Ibid.*, 1933, vol. 55, p. 323—341.
- Lewis F. T.* The geometry of growth and cell division in epithelial mosaics.— *Amer. J. Bot.*, 1943, vol. 30, p. 766—776.

- Lewis F. T. The shape of cells as a mathematical problem.—*Amer. Scientist*, 1946, vol. 34, p. 359—369.
- Lewis J., Slack I. M. W., Wolpert L. Thresholds in development.—*J. Theor. Biol.*, 1977, vol. 65, N 3, p. 579—590.
- Lindermayer A. Developmental algorithms for multicellular organisms: A survey of L-systems.—*J. Theor. Biol.*, 1975, vol. 54, p. 3—22.
- Lindenmayer A. Algorithms for plant morphogenesis.—In: *Theoretical plant morphology*/Ed. R. Sattler. The Hague: Leiden Univ. Press, 1978, p. 38—81.
- Lindenmayer A., Culik K. Growing cellular systems: Generation of graph by parallel rewriting.—*Intern. J. Gen. Syst.*, 1981.
- Livshits M. A., Gurija, Belintsev B. M., Volkenshtein M. B. Pattern formation in reaction-diffusion systems with permeable boundaries: Bifurcation analysis.—*J. Math. Biol.*, 1981, vol. 11, p. 295—340.
- Loehr K. D., Sayyad P., Lamprecht I. Thermodynamic aspects of development for *Tenebrio molitor* L.—*Experientia*, 1976, vol. 32, N 8, p. 1002—1003.
- Lotka A. J. *Elements of mathematical biology*. N. Y.: Dover, 1965.
- Løvtrup S. On the oxygen uptake during early amphibian embryogenesis.—*J. Exp. Zool.*, 1963, vol. 152, p. 307—314.
- Lück H. B., Lück J. Automata theoretical explanation of tissue growth.—In: *Proc. of the Intern. Symp. on mathematical topics in biology*/Ed. M. Yamaguti, E. Teramoto. Kyoto, 1978, p. 174—185.
- Lumer H. The dimensions and interrelationship of the relative growth constants.—*Amer. Natur.*, 1939, vol. 73, N 747, p. 339—345.
- Martinez H. M. Morphogenesis and chemical dissipative structures: A computer simulated case study.—*J. Theor. Biol.*, 1972, vol. 36, p. 479—501.
- Martynov L. A. A morphogenetic mechanism involving instability of initial form.—*J. Theor. Biol.*, 1975, vol. 54, p. 471—480.
- Martynov L. A., Sokolov M. K., Yazykov A. A., Zubarev T. N. Some features of morphogenesis in *Acetabularia mediterranea*.—*Protoplasma*, 1974, Bd. 80, S. 175—181.
- Marvin J. W. The shape of compressed lead shot and its relation to cell shape.—*Amer. J. Bot.*, 1939, vol. 26, p. 487—504.
- Matzke E. B. Three-dimensional shape changes during cell division in the epidermis of the apical meristem of *Anacharis densa* (Elodea).—*Ibid.*, 1949, vol. 36, p. 584—595.
- Medavar P. B. Size, shape and age.—In: *Essays on growth and form*. Oxford: Univ. Press, 1945, p. 157—187.
- Meinhardt H., Gierer A. Applications of a theory of biological pattern formation based on lateral inhibition.—*J. Cell Sci.*, 1974, vol. 15, p. 321—346.
- Minot C. S. The problem of age, growth and death. L. Murray, 1908.
- Mintz B. Clonal basis of mammalian differentiation.—In: *Control mechanisms of growth and differentiation*/Eds D. D. Davies, M. Balls. Cambridge: Univ. Press, 1971, p. 345—370.
- Moore J. A. Temperature tolerance and rates of development in the eggs of amphibia.—*Ecology*, 1939, vol. 20, N 4, p. 459—478.
- Needham J. *Chemical embryology*. Cambridge, Univ. Press, 1931. Vol. 3.
- Nicolis G. Fluctuations around nonequilibrium states in open nonlinear systems.—*J. Stat. Phys.*, 1972, vol. 6, N 2/3, p. 195—222.
- Nicols G., Babloyantz A. Fluctuations in open systems.—*J. Chem. Phys.*, 1969, vol. 51, N 6, p. 2632—2637.
- Nicolis G., Priojine I. Fluctuations in nonequilibrium systems.—*Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1971, vol. 68, N 9, p. 2102—2107.
- Nieukoop P. D. The «organization center» of the amphibian embryo: Its origin, spatial organization and morphogenetic action.—In: *Advances in morphogen*/Ed. M. Abercrombie, J. Brachet. N. Y.; L.: Acad. Press, 1973, vol. 10, p. 2—39.
- Nieukoop P. D. Origin establishment of embryonic polar axis in amphibian development.—*Curr. Top. Develop. Biol.*, 1977, vol. 11, p. 115—117.

- Nishio H.* Cell lineage system for describing growth of filamentous organisms.— *Inform. and Contr.*, 1978, vol. 37, p. 280—301.
- Nurse P.* Genetic control of cell at cell division in yeast.— *Nature*, 1975, vol. 256, N 5518, p. 547—551.
- Pearson M., Elsdale T.* Experimental evidence for an interaction between two temporal factors in the specification of somite pattern.— *J. Embryol. and Exp. Morphol.*, 1979, vol. 51, p. 27—50.
- Pehler D. N., Young I. W. K.* Spore form and phylogeny of Entolomataceae (Agaricales).— *Sydowia. Ser. II*, B, 1979, vol. 8, p. 290—303.
- Pocock M. A.* Volvox and associated Algae from Kimberley.— *Ann. S. Afr. Mus.*, 1933a, vol. 16, p. 473—521.
- Pocock M. A.* Volvox in South Africa.— *Ibid.*, 1933b, vol. 16, p. 523—646.
- Pocock M. A.* Volvox tertius Meyer. With notes of the two other British species of Volvox.— *J. Quekett. Micr. Club*, 1938, Ser. 4, vol. 1, p. 1—25.
- Prigogine I., Wiame J. M.* Biologie et thermodynamique des Phénomènes irréversibles.— *Experientia*, 1946, vol. 2, N 11, p. 451—453.
- Prizibram H.* Form und Formel im Tierreiche. Leipzig: F. Deuticke, 1922.
- Pütter A.* Aktive Oberfläche und Organfunktion.— *Ztschr. allg. Physiol.*, 1911, Bd. 12, p. 125—214.
- Pyshnov M. B.* Reasons in support of a deterministic model of cell proliferation — In: *Biomathematics and cell kinetics*/Ed. A.-J. Valleron, P. D. M. Macdonald. Amsterdam: Elsevier, 1978, p. 155—160.
- Rashevsky N.* Mathematical biophysics. Chicago: Univ. Press, 1938.
- Reeve E., Huxley J.* Some problems in the study of allometric growth.— In: *Essays on growth and form*. Oxford, 1945, p. 121—156.
- Rensch B.* Histological changes correlated with evolutionary changes in body size.— *Evolution*, 1948, vol. 2, p. 218—230.
- Richards F.* A flexible growth function for empirical use.— *J. Exp. Bot.*, 1959, vol. 10, N 29, p. 290—300.
- Riley P. A.* The principle of sequential dependence in cellular differentiation.— *Differentiation*, 1973, vol. 1, p. 183—189.
- Romanoff A. L.* Differentiation in respiratory activity of isolated embryonic tissues.— *J. Exp. Zool.* 1943, vol. 93, N 1, p. 1—26.
- Romanoff A. L.* Biochemistry of the avian embryo. N. Y.: Wiley, 1967.
- Romijn C., Lockhorst W.* Foetal heat production in the fowl.— *J. Physiol.*, 1960, vol. 150, N 1, p. 232—249.
- Rose S. M.* Specific inhibition during differentiation.— *Ann. N. Y.: Acad. Sci.*, 1955, vol. 60, p. 1136—1153.
- Rose S. M.* Cellular interaction during differentiation.— *Biol. Rev.*, 1958, vol. 32, p. 351—382.
- Rosen R.* On the dynamical realization of automata.— *J. Theor. Biol.*, 1975, vol. 54, p. 109—120.
- Rosenberg G., Penttonen M., Salomaa A.* Bibliography of L-system.— *Theor. and Comp. Sci.*, 1977, vol. 1, 5, p. 339—354.
- Rubner W.* Über den Einfluss der Körpergrösse auf Stoff- und Kraftwechsel.— *Ztschr. Biol.*, N. F., 1883, Bd. 1, S. 535—562.
- Sachs J.* Physiologische Notizen. VI. Ubar einige Beziehungen der spezifischen Grösse der Pflanzen zu ihren Organisation.— *Flora*, 1893, Bd. 77, S. 49—81.
- Sahal D.* Homeothetic regulation and structural stability.— *Cybernetica*, 1976, vol. 19, N 4, p. 305—315.
- Schilder F. A.* Körpergrösse und Organzahl der Organismen.— *Halle: M. Niemeyer*, 1950, p. 58.
- Schmalhausen I.* Beiträge zur quantitativen Analyse der form—bildung. II. Das Problem des proportionalen Wachstums.— *W. Roux Arch. Entwicklungsmech. Organ.*, 1927, Bd. 110, H. 1, S. 33—62.
- Schnalhausen I.* Das Wachstumgesetz und die Methode der Bestimmung der Wachstumskonstante.— *W. Roux. Entwicklungsmech. Organ.*, 1928, Bd. 113, H. 3, S. 462—519.
- Signoret J., Lefresne J.* Contribution à l'étude de la segmentation de l'oeuf d'axolotl. I. Définition de la transition blastulienne.— *Ann. Embriol. et Morphogen.*, 1971, vol. 4, p. 113—123.

- Slack J. M. W.* A serial threshold theory of regeneration.— *J. Theor. Biol.*, 1980, vol. 82, N 1, p. 105—140.
- Smirnow E., Zhelochowtsev A.* Das Gesetz der Alterveränderungen der Blattform bei *Tropeolum majus* L.— *Planta*, 1931, Bd. 15, S. 299—354.
- Smith R. E.* Quantitative relations between liver mitochondria and total body weight in mammals.— *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1956, vol. 62, N 17, p. 403—422.
- Snow M. H. L., Tam P. P. L.* Timing in embryological development.— *Nature*, 1980, vol. 286, N 5769, p. 107.
- Spemann H.* Experimentelle Beiträge zu einer Theorie der Entwicklung. B.: Verl. Julius Springer, 1936.
- Stahl M., Goheen H.* Molecular algorithm.— *J. Theor. Biol.*, 1963, vol. 5, N 2, p. 266—288.
- Sterba O.* Ontogenetic types and embryonic growth.— *Folia Morphol.*, 1974, vol. 22, N 3, p. 236—238.
- Sugita W.* Functional analysis of chemical systems in vivo using a logical circuit equivalent.— *J. Theor. Biol.*, 1963, vol. 4, N 2, p. 179—193.
- Sussmann H. J., Zahler R. S.* Catastrophe theory as applied to the social and biological science, a critique.— *Synthese*, 1978, vol. 37, p. 117—216.
- Taylor S. C. S.* A relation between mature weight and time taken to mature in animals.— *Anim. Product.*, 1965, vol. 7, N 2, p. 203—220.
- Thom R.* Topological models in biology.— *Topology*, 1969, vol. 8, p. 313—335.
- Thom R.* Stabilité structurelle et morphogénèse. N. Y.: Benjamin, 1972.
- Thom R.* Temporal evolution of catastrophes.— In: *Topology and its application: Proc. Conf. Mem. Univ. Newfoundland, Canada*, 1973. N. Y., 1975, vol. 12, p. 27—74.
- Thom R.* The two-fold way of catastrophe theory.— In: *Structural stability, the theory of catastrophes and applications in the sciences. Lecture notes in mathematics/ Ed. P. J. Hilton. B.; N. Y.*, 1976, vol. 525, p. 235—252.
- Thom R.* Structural stability, catastrophe theory, and applied mathematics.— *SIAM Rev.*, 1977, vol. 19, p. 189—201.
- Thom R., Zeeman E. C.* Catastrophe theory: Its present state and future perspectives.— In: *Dynamical systems. Lecture notes in mathematics. Warwick*, 1974. B.: Springer, 1975, N 4, vol. 468, p. 366—389.
- Thompson D. M. D'Arcy.* On growth and form. Cambridge: Univ. Press, 1942.
- Toivonen S.* Mechanism of primary embryonic induction.— In: *Exp. Biol. Med.*, 1967, vol. 1, p. 1—17.
- Topics in L-systems/Ed. G. Rosenberg, A. Salomaa. N. Y.: Springer-Verl., 1974.
- Tsanev R., Sendov B.* A model of the regulatory mechanisms of cellular multiplication.— *J. Theor. Biol.*, 1966, vol. 12, N 3, p. 327—341.
- Tsanev R., Sendov B.* A possible mechanisms for cellular differentiation.— *Dokl. BAN*, 1969, vol. 22, p. 1433—1436.
- Tsanev R., Sendov B.* Possible molecular mechanisms for cell differentiation in multicellular organisms.— *J. Theor. Biol.*, 1971a, vol. 30, p. 337—393.
- Tsanev R., Sendov B.* An epigenetic mechanism for carcinogenesis.— *Ztschr. Krebsforsch.*, 1971b, Bd. 76, S. 299—319.
- Tuf P.* Energy changes in development.— *Arch. neerl. sool.*, 1953, N 10, Suppl. 1, p. 59—75.
- Turing A. W.* The chemical basis of morphogenesis.— *Phil. Trans. Roy. Soc. London*, 1952, v. B. 237, p. 37—72.
- Turner W. E., Brodley E. L., Kirk K. A.* A theory of growth.— *Math. Biosci.*, 1976, vol. 29, N 3/4, p. 367—373.
- Valouch P., Melichna J., Sladeczek F.* The number of cells at the beginning of gastrulation depending on the temperature in different species of amphibians.— *Acta Univ. carolin. biol.*, 1971, p. 195—205.
- Vanderputte-Roma J.* Comparison de la vitesse de croissance de diverses espèces animales.— *Ztschr. vergl. Physiol.*, 1967, Bd. 54, H. 3, S. 426—439.
- Visvader J.* A note on apter machines.— *J. Theor. Biol.*, 1977, vol. 69, N 4, p. 685—692.
- Vogel H., Niewisch H., Matiali G.*

- Stochastic development of stem cells.—*J. Theor. Biol.*, 1969, vol. 22, p. 249—270.
- Waddington C. H.* Sketch of second Serbelloni symposium. The practical consequences of metaphysical beliefs on biologist's work. Paradigm for evolutionary process. Cellular oscillation and development.—*In: Towards a theoretical biology.* 2. Edinburgh: Univ. Press, 1969, p. 1—9, 72—81, 106—124, 179—183.
- Waddington C. H.* Form and information. Differentiation and morphogenesis.—*In: Towards a theoretical biology.* 4. Edinburgh: Univ. Press, 1972, p. 109—283.
- Waddington C. H.* A catastrophe theory of evolution.—*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1974, vol. 231, p. 32—42.
- Weiss P.* Self-regulation of organ growth by its own products.—*Science*, 1952, vol. 115, p. 487—488.
- Weiss P., Kavanau J. L.* A model of growth and growth control in mathematical terms.—*J. Gen. Physiol.*, 1957, vol. 41, N 1, p. 1—47.
- Wenger E. L.* An experimental analysis of regulation between parts of the brachial spinal cord of the embryonic chick.—*J. Exp. Zool.*, 1950, vol. 114, p. 51—86.
- Wetzel G.* Zur entwicklungsmechanischen Analyse des Finfachen prismatischen Epithels.—*Wilhelm Roux' Arch.*, 1926, Bd. 107, p. 178—185.
- Wolpert L.* Positional information and the spatial pattern of cellular differentiation.—*J. Theor. Biol.*, 1969, vol. 25, p. 1—47.
- Wolpert L.* Positional information and pattern formation.—*Curr. Top. Develop. Biol.*, 1971, vol. 6, p. 183—224.
- Wolpert L.* Cell. position and cell lineage in pattern formation and regulation.—*In: Stem cells and tissue homeostas.* Cambridge etc., 1978, p. 29—47.
- Woodcock A. E. R.* Discussion paper: Cellular differentiation and catastrophe theory.—*Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1974, vol. 231, p. 60—76.
- Yčas M., Sugita M., Bensam A.* A model of cell size regulation.—*J. Theor. Biol.*, 1965, vol. 9, N 3, p. 444—470.
- Zeeman E. C.* Primary and secondary waves in developmental biology.—*In: Lectures on mathematics in the life science.* Providence: R. I. Amer. Math. Soc., 1974a, vol. 7, p. 69—161.
- Zeeman E. C.* Levels of structure in catastrophe theory illustrated by applications in the social and biological sciences.—*In: Proc. Intern. Congr. of Math.*, Vancouver, 1974b, p. 533—546.
- Zeeman E. C.* Differentiation and pattern formation.—*Annu. Rev. Biophys. and Bioeng.*, 1975, vol. 4, p. 210—245.
- Zeeman E. C.* Catastrophe theory: Selected papers (1972—1977). Reading (Mass.): Addison Wesley, 1977.
- Zeuthen E.* Body size and metabolic rate in the animal kingdom with special regard to the marine microfauna.—*Compt. rend. trav. lab. Calsberg. Ser. chem.*, 1947, vol. 26, N 3, p. 17—161.
- Zimmerman W.* Zur Entwicklungsgeschichte und Zytologie von Volvox.—*Jahrb. wiss. Bot.*, 1921, Bd. 60, S. 256—294.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
-----------------------	---

ГЛАВА I · ОБЩИЕ ПРОБЛЕМЫ

<i>Ю. А. Данилов.</i> Теоретико-групповые свойства математических моделей в биологии	5
<i>С. Н. Малыгин.</i> Топологические методы в биологии	15
<i>В. М. Маресин.</i> Топологические аспекты эмбриогенеза	20
<i>Т. А. Детлаф, А. А. Детлаф.</i> Безразмерные критерий как метод количественной характеристики развития животных	25

ГЛАВА II · РОСТ

<i>В. Е. Заика.</i> Современное состояние теории роста	40
<i>Г. Б. Ксфман.</i> Уравнения роста и онтогенетическая аллометрия	49
<i>Е. А. Прокофьев, Р. С. Зотина, А. И. Зотин.</i> Феноменологические уравнения роста и их использование для определения максимальной продолжительности жизни	56

ГЛАВА III · ДИФФЕРЕНЦИРОВКА

<i>Г. Д. Туманишвили.</i> К теории дифференцировки клеток: гипотеза наклонной плоскости	67
<i>А. И. Зотин, Е. А. Прокофьев, Р. С. Зотина.</i> Использование критерия упорядоченности в качестве критерия дифференцировки	78
<i>В. А. Васильев, Ю. М. Романовский, Д. С. Чернавский.</i> Элементы теории диссипативных структур: связь с проблемами структурообразования	82

ГЛАВА IV · ФОРМООБРАЗОВАНИЕ

<i>Л. В. Белоусов.</i> Проблемы эмбрионального морфогенеза	102
<i>В. М. Маресин.</i> Геометрия формирования биологических тканей	112
<i>Е. В. Преснов.</i> Классификация биологических форм	126
<i>Л. А. Мартынов.</i> Роль макроскопических процессов в формировании (физические модели)	135
<i>Л. А. Мартынов.</i> Роль макроскопических процессов в формировании (математические модели)	145
<i>К. Э. Плехотников.</i> Морфогенез клеточных пластов	155

ГЛАВА V · МЕТАБОЛИЗМ

<i>Л. И. Радзинская, И. С. Никольская.</i> Изменение энергетического обмена в онтогенезе животных	160
<i>Р. С. Зотина, А. И. Зотин, Е. А. Прокофьев.</i> Феноменологические уравнения конститутивных процессов	169
<i>М. А. Ханин.</i> Энергетика и критерий оптимальности онтогенетических процессов	177
<i>В. Н. Новосельцев.</i> Теория управления и развитие физиологических регуляций	188

ГЛАВА VI · РЕГУЛЯЦИЯ И УПРАВЛЕНИЕ

<i>В. З. Аладьев.</i> Дискретное моделирование в биологии развития . .	194
<i>К. Л. Куль.</i> Модели регуляции конечных размеров организмов . .	204
<i>В. А. Коган.</i> Математические модели развития и регенерации . . .	210
<i>В. Э. Баскин.</i> Математическая модель образования многоклеточных структур	218
<i>Л. И. Корочкин.</i> О путях логического анализа индивидуального развития	224
Заключение	232
Литература	234

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ РАЗВИТИЯ

**Утверждено к печати
Институтом биологии развития
им. Н. К. Кольцова**

**Редактор издательства И. С. Левитина
Художник А. Г. Кобрин
Художественный редактор Н. Н. Власик
Технический редактор Н. Н. Кокина
Корректоры Н. Г. Васильева, И. А. Талалай**

ИБ № 24390

**Сдано в набор 05.02.82.
Подписано к печати 17.09.82.
Т-45974. Формат 60×90^{1/16}
Бумага типографская № 2
Гарнитура «Обыкновенная новая»
Печать высокая
Усл. печ. л. 16. Усл. кр. отт. 16.
Уч.-изд. л. 17,6. Тираж 3550 экз.
Тип. зак. 1514. Цена 2 р. 10 к.**

**Издательство «Наука»
117864 ГСП-7, Москва, В-485, Профсоюзная ул., 90
2-я типография издательства «Наука»
121099, Москва Г-99, Шубинский пер., 10**