

АКАДЕМИЯ НАУК МОЛДАВСКОЙ ССР
Институт экологической генетики

Э. Ф. КАЗАНЦЕВ

**К ПОНЯТИЮ „ДВИЖЕНИЯ“
В ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ**

ПРЕПРИНТ

АКАДЕМИЯ НАУК МОЛДАВСКОЙ ССР
Институт экологической генетики

Э.Ф.Казанцев

К ПОНЯТИЮ "ДВИЖЕНИЯ" В ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ

Препринт

Кишинев-1988

На основании биологических понятий "материальная точка" (геном) и "масса" (информационное содержание генома) построено дифференциальное уравнение "движения" (уравнение роста живых организмов). Решение полученного уравнения показывает, что характер роста существенно зависит от величины плотности информационного содержания генома. Если эта величина становится меньше некоторого критического уровня, то живая клетка переходит в состояние неограниченного размножения (раковая клетка). Вернуть клетку к нормальному состоянию возможно путем экспрессии генома. Показано, что уравнение биологического "движения" (роста) можно получить исходя из уравнений общей теории относительности Эйнштейна. Возможность такого обобщения уравнений роста указывает на связь морфогенетических процессов с геометрией внутриорганизменного пространства-времени. Обсуждаются современные данные о структуре генома.

ВВЕДЕНИЕ

Прогресс теоретической физики во многом обусловлен созданием четкой системы ее основных понятий: материальной точки, координатного пространства, движения, скорости, ускорения и т.д. [1]. В частности, под движением материального тела в физике понимают его перемещение по отношению к другим телам. В биологии, по-видимому, следует пересмотреть это понятие, так как простое физическое перемещение биологического объекта совершенно не отражает специфики развития живых организмов. Универсальным свойством любой живой материи является ее рост*, поэтому именно рост следует считать "движением" живого тела. Чтобы отличать это биологическое понятие от физического, будем употреблять его в кавычках. Цель настоящей работы состоит в том, чтобы показать к каким последствиям для теоретической биологии может привести такое переопределение понятия движения. В остальном предлагаемая теория будет строиться по "образу и подобию" теоретической физики, используя ее богатый методологический опыт [1, II, 13, 14, 18, 19, 24-26].

В первом параграфе настоящей работы вводятся биологические понятия "движения", "материальной точки", "массы" и т.д. Во втором параграфе формулируются основные законы "движения" живой клетки (роста). В третьем параграфе в качестве примера рассматривается проблема роста раковых клеток. В четвертом параграфе показано, как основные законы "движения" живой материи могут быть получены из уравнений общей теории относительности Эйнштейна. В пятом параграфе коротко обсуждаются некоторые вопросы, связанные со структурой геном. В заключение к данной работе делаются общие выводы.

* Таким же свойством живой материи является размножение. Однако любое размножение с необходимостью требует предварительного роста материальных структур клетки, поэтому мы считаем размножение следствием более фундаментального процесса роста.

§1. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Живая материя состоит из клеток. Управляющим центром роста клетки служит геном — носитель наследственной информации. Клетка не существует без генома и геном не может существовать без клетки. Даже в случае простейших бесклеточных вирусоподобных частиц геном окружен белковой оболочкой, поддерживающей его стабильную структуру. В более сложных клеточных формах живой материи стабильность генома обеспечивается не только его белковой оболочкой, но и всей системой функционирования живой клетки.

Простейшая функция генома — материализация закодированной в его структурных генах информации о белках, с помощью которых будет построена клетка, а в более сложных вариантах — и живой организм. Если первый этап — "наработка" геномом строительного материала — в настоящее время достаточно хорошо понят в рамках современной молекулярной биологии [2], то следующие этапы "работы" генома по строительству клеток и всего живого организма, так называемый процесс морфогенеза, еще мало исследован. Есть две точки зрения на механизм данного процесса. Одна предполагает, что в геноме каким-то образом содержится вся информация, весь план будущего организма. Другая — считает, что функция генома ограничена только управлением процесса синтеза белков, а дальнейшая судьба клетки и организма определяется динамическими свойствами диссипативных структур с определенными начальными и граничными условиями [3-5, 10]. Подробнее этот вопрос мы рассмотрим в пятом параграфе. Каков бы ни был механизм реализации наследственной информации в живой клетке, главное, что нас сейчас интересует — это установить, по какому закону растет живой организм.

Рост организма происходит в результате размножения клеток. Если за каждое поколение количество клеток будет удваиваться, то через n последовательных поколений число клеток будет равно $N = N_0 2^n$, где $n = t / \tau$ (τ — время удвоения численности клеток). Нетрудно

видеть, что данный процесс ведет к закону экспоненциального роста (закон Мальтуса) [6]:

$$N(t) = N(0) \exp(\alpha t) \quad (I.1)$$

где α связывает удельную скорость роста со временем удвоения численности клеток:

$$\alpha \equiv \frac{1}{N} \frac{dN}{dt} = \frac{\ln 2}{\tau} \quad (I.2)$$

Чтобы рост живой материи отвечал экспоненциальному закону (I.1) необходимо выполнение соответствующего, довольно уникального условия. Назовем его условием оптимальной среды: во-первых, экспоненциальный рост возможен только при наличии нелимитированного количества необходимого субстрата и энергии. Сюда относятся и питательные вещества, и свет, и вода, и оптимальные значения температуры среды, ее химического состава, давления, влажности и т.д. То есть живая материя должна быть помещена в некий идеальный резервуар с неограниченными запасами вещества и энергии. Во-вторых, содержимое этого резервуара должно быть доступным любой клетке живой материи и никакие внешние силы или взаимодействия между клетками не должны ограничивать свободное размножение клеток.

Если условие оптимальной среды нарушается, то характер роста живой материи отклоняется от экспоненциального и может принимать самые разнообразные формы. В некоторых случаях рост приобретает линейный характер:

$$N(t) = N(0) \alpha (t - t_0) \quad (I.3)$$

В других случаях мы сталкиваемся с так называемой логистической кривой роста (функция Гомпертца):

$$N(t) = N_m \exp\left\{A/\alpha [1 - \exp(-\alpha t)]\right\} \quad (I.4)$$

В иммунизированном организме рост раковой опухоли характеризуется

колоколообразной (Гауссовской) кривой [7] :

$$N(t) = N_m \exp \left[-\frac{a}{2} (t - t_0)^2 \right] \quad (I.5)$$

Аппроксимация кривых роста живых организмов различными математическими функциями составляет предмет исследования самостоятельного научного направления [8] .

Из вышеизложенного следует вывод, что экспоненциальный рост организмов есть выражение свободного "движения" живой материи, поэтому уравнение (I.I) может быть интерпретировано, как аналог закона инерции в физике: "если на живое тело не действуют никакие внешние силы и выполняется условие оптимальной среды, то данное тело сохраняет состояние покоя или экспоненциального роста". Внешние силы здесь следует понимать в самом широком биологическом смысле, включая смену генетических программ развития живого организма, взаимодействие между клетками и т.д.

Мерой инертности тела в физике служит масса этого тела m . В биологии мерой "инертности" живого тела, по-видимому, следует считать информационное содержание генома данного тела. Обозначим его буквой \mathcal{I} . Фактически величина \mathcal{I} соответствует количеству информации той части генома живых клеток, которая контролирует рост этих клеток. Грубо говоря, величину \mathcal{I} определяет число "работающих" генов в клетке. Известно, что в процессе роста отдельного организма (в онтогенезе) число "работающих" генов регулярно меняется: одни гены включаются, другие выключаются [2] , поэтому на длительных отрезках времени параметр \mathcal{I} следует считать переменным.

Таким образом, материальной точкой в биологии следует считать геном, а "массой" материальной точки служит информационное содержание этого генома. Под геномом понимается не только его структурная часть, кодирующая белок, но и все, что определяет будущий организм (см. §5).

§2. НЬЮТОНОВСКОЕ ПРИБЛИЖЕНИЕ

Экспоненциальный рост характерен не только для увеличения числа клеток, но и их массы, объема, линейных размеров и т.д. В этой связи в дальнейшем для простоты будем рассматривать живой организм в виде шара радиуса R так что закон роста (1.1) записывается в виде:

$$\frac{dR}{dt} = \alpha R \quad (2.1)$$

Примерами рассматриваемого случая могут служить: 1) рост микроорганизмов в ферментере [9]. 2) Начальный этап роста животного эмбриона [10]. 3) Рост раковой опухоли [7] и др.

Плотность информационного содержания генома такого шара:

$$\rho = \frac{J}{V}; \quad V = \frac{4\pi}{3} R^3 \quad (2.2)$$

откуда:

$$\frac{d\rho}{dt} = - \frac{3}{4\pi} \cdot \frac{3J}{R^4} \cdot \frac{dR}{dt} \quad (2.3)$$

Подставляя в (2.3) выражение для закона роста (2.1), получим:

$$\frac{d\rho}{dt} = -3\rho\alpha \quad \left| - \frac{3}{4\pi} \frac{3J}{R^4} \alpha R = - \frac{3}{4\pi} \frac{3J\alpha}{R^3} = -3\rho\alpha \right. \quad (2.4)$$

Уравнение (2.4), вытекающее из закона экспоненциального роста, показывает, что $d\rho/dt$ не зависит от координат. Это означает, что заданная в начальный момент времени определенная плотность информационного содержания генома ρ при экспоненциальном законе роста (2.1), во все последующие моменты остается такой же, не зависящей от координат, хотя и меняется с течением времени $\rho = \rho(t)$ [1].

Теперь рассмотрим случай, когда внешняя сила тормозит "свободный" рост организма. Найдем ускорение такого "движения". Следуя опыту физики, предположим, что здесь можно использовать второй закон Ньютона [1]:

$$J \frac{d^2 R}{dt^2} = F \quad (2.5)$$

Единственное отличие от физики заключается в замене параметра m (масса тела) на его биологический аналог γ (информационное содержание генома). В качестве внешней силы F наибольший интерес представляет сила взаимодействия между клетками. В настоящее время мы не располагаем явным видом этой силы, однако следующая аналогия с известным физическим явлением помогает выявить ее общий характер. Как было отмечено выше, рост раковой опухоли в иммунизированном организме происходит по Гауссовскому закону (1.5). Перепишем это уравнение в виде:

$$N = N_0 e^{\frac{1}{2} \gamma t} \quad \ln \frac{N}{N_m} = \gamma t_0 t - \frac{\gamma t^2}{2} + \text{const} \left(\frac{\gamma t_0}{2} \right) \quad (2.6)$$

что позволяет заметить [12] его сходство с уравнением движения тела, брошенного вертикально вверх. Данное сходство указывает на то, что закон взаимодействия живых клеток должен соответствовать, в общих чертах, закону всемирного тяготения Ньютона. (Это не столь уж оригинально, если вспомнить, что существует аналогичное совпадение между законом тяготения Ньютона и законом взаимодействия электрических зарядов Кулона [13]).

Итак, мы можем записать для замедления роста:

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{dR}{dt} \right) = -\gamma \frac{\gamma}{R^2} \quad \frac{dR}{dt} = \alpha R - \beta = \frac{v}{\gamma} \quad (2.7)$$

здесь γ неизвестная постоянная. Подставив сюда (2.1) и (2.2), получим:

$$R \frac{d\alpha}{dt} + R\alpha^2 = -\frac{4\pi}{3} \gamma \rho R \quad -\gamma \rho \frac{v}{\gamma} = -\gamma \rho \frac{v}{\gamma} = -\gamma \rho \frac{v}{\gamma} \quad (2.8)$$

$$\text{т.е.} \quad \frac{d\alpha}{dt} = -\alpha^2 - \frac{4\pi}{3} \gamma \rho \quad \frac{d\alpha}{dt} = -3\beta\alpha \quad (2.9)$$

Уравнения (2.4) и (2.9) образуют систему, полностью определяющую рост организмов. В эти уравнения не входят ни линейные размеры организма, ни его масса. Основными параметрами теории олужат плотность информационного содержания генома ρ и удельная скорость

$$m \ddot{y} = mg \\ y = gt + c_1$$

роста организма α .

Умножив уравнение (2.7) на dR/dt и один раз проинтегрировав, получим [I4]:

$$\frac{1}{2} \left(\frac{dR}{dt} \right)^2 - \frac{\gamma J}{R} = \text{const} \quad (2.10)$$

Это уравнение имеет вид закона сохранения энергии: первый член слева - кинетическая энергия; второй член слева (отрицательный) - потенциальная энергия; константа справа - полная энергия. Определим эту константу, полагая, что в некоторый момент времени t_0 нам известны α_0 и R_0 . Считаем также, что нам известно значение $\left(\frac{dR}{dt} \right)_{t=t_0} = \alpha_0 R_0$ в момент t_0 . В результате получим [II]:

Следовательно:

$$\left(\frac{dR}{dt} \right)^2 = \frac{8\pi}{3} \frac{\gamma \rho_0 R_0^3}{R} - \frac{8\pi}{3} \gamma R_0^2 (\rho_0 - \rho_c) \quad (2.11)$$

где:

$$\rho_c = \frac{3\alpha_0^2}{8\pi\gamma} \quad (2.12)$$

Решением данного уравнения является, так называемый интеграл живых сил [I5]:

$$t = \int \left[\frac{8\pi}{3} \cdot \frac{\gamma \rho_0 R_0^3}{R} - \frac{8\pi}{3} \gamma R_0^2 (\rho_0 - \rho_c) \right]^{-\frac{1}{2}} dR \quad (2.13)$$

Ограничимся в этом разделе анализом общего характера решений уравнения (2.11) при различных значениях плотности ρ_0 [II]:

1) $\rho_0 > \rho_c$; второй член в уравнении (2.11) положителен, поэтому по мере увеличения R будет такой момент времени t_m , когда вся правая часть обратится в нуль. В этот момент рост организма прекратится и сменится его убылью.

2) $\rho_0 < \rho_c$; в этом случае рост будет продолжаться неограниченно. В пределе при $t \rightarrow \infty$, $R \rightarrow \infty$ имеем:

$$\left(\frac{dR}{dt} \right)^2 = \frac{8\pi}{3} \gamma R_0^2 (\rho_c - \rho_0) \quad (2.14)$$

Можно дать следующую биологическую интерпретацию полученных выше результатов.

Характер роста живой материи определяется величиной отношения ρ_0/ρ_c . Если отношение $\rho_0/\rho_c > 1$ (в работу включено достаточно большое количество генов), то такая система характеризуется "замкнутым", колоколообразным типом роста. В данном случае через определенное время t_m деление клеток прекращается, контролирующие процесс роста гены выключаются, давая возможность вступить в работу другой группе генов. Такая согласованная работа генома в клетке определяет, по-видимому, наиболее устойчивое и продолжительное функционирование живого организма.

Если же $\rho_0/\rho_c < 1$ (в работу включено небольшое количество генов), то данная система демонстрирует "открытый" тип роста, когда клетка стремится к неограниченному размножению. Такая ситуация характерна для роста раковых клеток.

§3. РОСТ РАКОВЫХ КЛЕТОК

Коварство рака связано с тем, что организм не чувствует начальных этапов канцерогенеза, так как механизм ракового перерождения клетки не является чужеродным ни клетке, ни организму. Об этом говорит и возможность получения нормальных поколений клеток из некоторых опухолевых тканей. Отсюда исходит и предположение, что ничего другого кроме эмбрионизации при канцерогенезе не происходит [16]. Современная онкоиммунология также рассматривает процесс канцерогенеза, как часть проблемы биологии развития [7]: а) в онтогенезе иммунный ответ развивается неполноценно в период новорожденности и в старости: именно эти периоды характеризуются наибольшей частотой злокачественных новообразований; б) при врожденных дефектах иммунной системы частота злокачественных заболеваний возрастает в сотни раз; в) многие формы рака сопровождаются снижением показателей функциональной активности иммунитета; г) повышенная частота возникнове-

ния злокачественных опухолей наблюдается у животных и людей, подвергшихся иммунодепрессивной терапии; д) экспериментально доказана возможность создания противоопухолевой резистентности путем активной или пассивной иммунизации.

Открытие вирусных онкогенов позволило глубже изучить возможные молекулярные механизмы канцерогенеза. В настоящее время большинство исследователей склоняется к мысли, что причина этой болезни скрыта в геноме; доминируют две гипотезы происхождения рака: мутационная и вирусная. Множество фактов говорят и в пользу так называемой мембранной теории рака, основанной на межклеточных взаимодействиях. Действительно, предрасположенность ткани к опухолевой трансформации однозначно коррелирует с понижением прочности сцепления клеток, с нестабильностью межклеточных контактов. У нормальных клеток, даже в оптимальных условиях выращивания размножения прекращается при концентрации их в среде $\sim 10^6$ кл/см³ (так называемое, контактное торможение). У раковых клеток явление контактного торможения размножения отсутствует. Обычно ДНК связана с мембраной и это является необходимым условием репликации ДНК. Молекулярная организация мембран раковых клеток существенно отличается от нормальных клеток. Предполагается [17], что в мембранной системе клеток инициируется кооперативная структурная перестройка, конечным итогом которой является утрата клетками способности к размножению. Тем самым проблема межклеточных взаимодействий самым тесным образом переплетается с проблемой роста живых организмов.

Согласно изложенной выше модели, одной из возможностей вернуть раковую клетку к "нормальному", ограниченному росту могла бы служить экспрессия достаточного количества заблокированных генов в данной клетке так, чтобы плотность работающих генов превысила критический уровень ρ_c .

Как правило, экспрессирующие геном агенты являются факторами, ускоряющими рост клеток. Поэтому, на первый взгляд, ситуация может

показаться парадоксальной: чтобы замедлить рост раковой опухоли надо в нее ввести факторы, ускоряющие рост клеток.

Предлагаемая модель не противоречит существующим теория канцерогенеза – ни мутационной, ни вирусной, ни мембранной; многие внешние факторы могут быть причиной репрессии генома: и мутации в ДНК, и встраивание в нее чужеродной информации, и топологические изменения структуры хромосом, и механическое повреждение ядерной мембраны и т.д. В предлагаемой модели сила притяжения между клетками пропорциональна произведению плотностей работающих генов, поэтому резкое уменьшение плотности работающих генов в опухолевых клетках приводит к соответствующему уменьшению силы притяжения между этими клетками, что согласуется с отмеченным фактом нарушения взаимосвязи между раковыми клетками.

Таким образом, одним из практических выводов предлагаемой теории является то, что причиной прогрессивного развития раковой опухоли является пороговая репрессия генома.

4. ТЕОРИЯ ПОЛУ

Нетрудно заметить, что рассмотренный во втором параграфе вариант теории биологического "движения" построен по аналогии с классической (Ньютоновской) моделью расширяющейся Вселенной [14]. В основе этой модели лежат два фундаментальных физических закона: 1) закон разбегания галактик (закон Хаббла): $dR/dt = HR$ (H – постоянная Хаббла) и 2) закон тяготения Ньютона: $d^2R/dt^2 = -Gm/R^2$ (G – гравитационная постоянная).

Как мы видим, аналогом закона Хаббла в биологии служит закон Мальтуса (2.1). Это удивительное совпадение закона разбегания галактик и закона роста живых организмов позволяет взглянуть на живую материю, как на некий образ нашей Вселенной, где законы развития едины, но формы "движения" могут быть разными.

Однако, если закон Мальтуса (2.1) в биологии установлен экспериментально вполне определенно, то закон тяготения Ньютона (2.7) использован нами достаточно произвольно. В настоящее время нет никаких эмпирических данных в пользу такой аналогии, поэтому остается сильная неудовлетворенность в обосновании предлагаемой теории.

В то же время хорошо известно, что законы Ньютона и Хаббла естественным образом получаются из уравнений общей теории относительности Эйнштейна [II]. В этой связи можно попытаться применить теорию Эйнштейна к живой материи, чтобы, во-первых, получить уравнения "движения" из самых общих физических принципов и, во-вторых, выявить необходимый набор фундаментальных констант теории, знание которых позволит делать количественные расчеты. В отличие от физической Вселенной, живая материя допускает, в принципе, опытную проверку любых предсказаний теории, что может сыграть решающую роль в обосновании последней.

Уравнения Эйнштейна записываются в следующем виде [26]:

$$R_{ik} - \frac{1}{2} g_{ik} R = - \frac{8\pi G}{c^4} T_{ik} \quad (4.1)$$

Здесь R_{ik} - тензор Риччи; R - его след; T_{ik} - тензор энергии - импульса материи. R_{ik} и T_{ik} являются функциями от g_{ik} их первых и вторых производных. Ковариантный тензор g_{ik} устанавливает метрику пространства-времени:

$$ds^2 = g_{ik} dx^i dx^k \quad (4.2)$$

и поэтому называется фундаментальным метрическим тензором.

Согласно современной космологии, Вселенная предполагается однородной, изотропной и описывается метрикой Фридмана-Робертсона-Уокера (в сферических координатах) [II]:

$$ds^2 = c^2 dt^2 - a^2(t) \left[\frac{dr^2}{1 - kr^2} + r^2 (d\theta^2 + \sin^2\theta dy^2) \right] \quad (4.3)$$

где $\kappa = +1$; -1 или 0 для замкнутой, открытой или плоской Вселенной соответственно; $a(t)$ — "радиус" Вселенной (или, точнее, ее масштабный фактор), c — скорость света.

Если допустить, что уравнения Эйнштейна применимы к описанию развития живой материи, то в первую очередь следует установить явный вид тензора энергии-импульса T_{ik} . В космологии в качестве материи чаще всего рассматривается идеальный газ, "молекулами" которого могут быть галактики. В этом случае компоненты тензора энергии-импульса записываются в виде:

$$T_{ik} = (\rho c^2 + P) u_i u_k + P g_{ik} \quad (4.4)$$

где u_i — скорость материи, P — давление; ρ — плотность масс (масса единицы объема).

В биологии под ρ следует понимать плотность информационного содержания генома (2.2), под u_i — скорость размножения генома. В системе отсчета (4.3.) следующие компоненты T_{ik} отличны от нуля:

$$T_{00} = \rho c^2; \quad T_{11} = T_{22} = T_{33} = -P \quad (4.5)$$

Подстановка (4.3) и (4.5) в уравнении Эйнштейна (4.1) дает [II]:

$$\frac{3\dot{a}^2}{a^2} + \frac{3\kappa c^2}{a^2} = \frac{8\pi G}{c^2} (\rho c^2) \quad (4.6)$$

$$\frac{2\ddot{a}}{a} + \frac{\dot{a}}{a^2} + \frac{\kappa c^2}{a^2} = -\frac{8\pi G}{c^2} P \quad (4.7)$$

Откуда получаем:

$$\ddot{a} = -\frac{4\pi}{3} G \left(\rho + \frac{3P}{c^2} \right) a \quad (4.8)$$

$$\left(\frac{\dot{a}}{a} \right)^2 + \frac{\kappa c^2}{a^2} = \frac{8\pi}{3} G \rho \quad (4.9)$$

Эти уравнения связаны друг с другом соотношением:

$$3\dot{a} \left(\rho + \frac{P}{c^2} \right) = -a \dot{\rho} \quad (4.10)$$

Уравнения (4.8) - (4.10) носят название космологических уравнений Фридмана [25] и для случая $P=0$ точно совпадают с уравнениями (2.4), (2.7) и 2.9) с той лишь разницей, что здесь R заменено на a , (a пропорциональна R и имеет ту же размерность).

Величину a называют радиусом кривизны пространства, а пара - метр $\Theta = \kappa/a^2$ гауссовой кривизной пространства. Вводя этот параметр в уравнение (4.9), получим [II]:

$$\Theta = \frac{8\pi G\rho}{3c^2} - \frac{1}{c^2} \left(\frac{\dot{a}}{a} \right)^2 \quad (4.11)$$

Таким образом, геометрические свойства пространства зависят от наличия в нем вещества, его плотности и движения. В биологии "веществом" является геном, а "движением" - его размножение; "пространство" материализуется в виде биомассы. Из (4.11) видно, что знак кривизны определяется тем же критерием для плотности, что и в §2: если $\rho > \rho_c$ (см.2.II), то $\Theta > 0$ - кривизна положительна; если $\rho < \rho_c$ то $\Theta < 0$ - кривизна отрицательна. Хорошо известно, что пространство с отрицательной кривизной бесконечно по объему, поэтому модель Вселенной с $\rho < \rho_c$ получила название открытой. Видимо, с данным свойством пространства и связана способность раяовых клеток расти неограниченно (см. §3).

Приведем аналитические формулы решения уравнения (4.8) - (4.10) для случая $P=0$ [II]:

1. $\kappa = 1$; замкнутое пространство; решение записывается в параметрическом виде ($0 \leq \beta \leq 2\pi$):

$$a(t) = \frac{a_0}{2} (1 - \cos \beta) \quad (4.12)$$

$$t = \frac{a_0}{2c} (\beta - \sin \beta) \quad (4.13)$$

Нетрудно увидеть, что в этом случае функция $a(t)$ сперва растет, достигает максимума и затем снова уменьшается.

2. $\kappa = 0$; "плоское" пространство; решение можно получить в явном виде:

$$a(t) = \left(\frac{9a_0 c^2 t^2}{4} \right)^{1/3} \quad (4.14)$$

Функция $a(t)$ быстро выходит на линейный рост. Удельная скорость $\dot{a}/a = \frac{2}{3} t^{-1}$; $\rho/\rho_c = 1$.

3. $K = -1$; "открытое" пространство; решение записывается в параметрическом виде ($0 < \beta < \infty$):

$$a(t) = \frac{a_0}{2} (\operatorname{ch} \beta - 1) \quad (4.15)$$

$$t = \frac{a_0}{2} (\operatorname{sh} \beta - \beta) \quad (4.16)$$

Рост функции $a(t)$ близок к экспоненциальному.

Аналогичные формулы получаются и для случая ненулевого давления.

Таким образом, космологические уравнения Эйнштейна, примененные к описанию роста живой материи, дают весь спектр наблюдаемых кривых роста. Кроме того, данная теория позволяет связать характер роста с определенным состоянием генома. В частности, теория предсказывает неограниченный рост раковых клеток в результате репрессии генома. Более того, теория указывает на связь морфогенетических процессов с геометрией внутриморганезменного пространства-времени. Действительно, задание определенного тензора энергии-импульса будет соответственно приводить к созданию определенного вида "морфогенетического поля". В этом плане теория приводит к возрождению идеи преформизма, когда информация, заданная в ДНК, однозначно реализуется в конкретную форму.

На первый взгляд может показаться, что механическое перенесение уравнений Эйнштейна из космологии в биологию искусственно и лишено серьезных оснований. Однако в уравнениях Эйнштейна нигде не заложена исходная их принадлежность к физической Вселенной. Эти уравнения дают общую связь распределения энергии и материи с геометрией про-

странства-времени в форме равенства тензора энергии-импульса T_{ik} в выражении, составленному из фундаментального метрического тензора g_{ik} и его производных [19]. Более того, использование уравнений Эйнштейна в теории гравитации потребовало специального принципа эквивалентности, носящего лишь локальный характер [18]. Поэтому нет принципиальных запретов к применению уравнений Эйнштейна для описания роста живой материи. Следует помнить, что здесь под материей следует понимать информационное содержание генома, а собственно биомасса есть аналог физического пространства.

Фактически в теории входят три фундаментальных константы: α , γ и c , знание которых позволит делать количественные предсказания в биологии.

Измерение удельной скорости роста α не представляет особого труда, и этот параметр известен для многих видов. Например, для раковых опухолей человека $\alpha \approx 9,9 \cdot 10^{-3}$ сутки⁻¹ [21].

Относительно постоянной γ можно сделать следующее замечание. Математическая формулировка закона взаимодействия живых клеток (вернее, их геномов) аналогична формулировке законов Кулона и Ньютона. Роль массы в гравитационном взаимодействии в случае электрического взаимодействия играет заряд, а в случае клеточного взаимодействия — информационное содержание генома. Коэффициент пропорциональности в законе Кулона положен равным единице и этим определяется выбор единицы заряда. Также можно было бы поступить и с законом тяготения Ньютона, однако при этом единица массы оказывается не удобной для использования ($m = 15$ тонн) [13]. В нашем случае, пока единица измерения информационного содержания генома еще не определена, имеет смысл положить $\gamma = 1$. Тем самым мы устанавливаем определенную единицу информационного содержания генома (ИСГ), а именно: ИСГ, который взаимодействует с другим таким же ИСГ, находящимся на расстоянии одного сантиметра от первого ИСГ, с силой, равной одной дина. Размерность ИСГ $[J] = ([F][r]^2)^{1/2} = [cm^3 \cdot сек^{-1}]$.

Эксперименты по взаимному "узнаванию" клеток показывают [17], что клетки, находящиеся на расстоянии нескольких микрометров, обнаруживают тенденцию к взаимному сближению. Интересно, что сила притяжения клеток на порядок больше возможного электростатического взаимодействия [20]. Стадия первичной агрегации завершается образованием сферического тела, после чего в результате вторичной агрегации начинается формирование клеточных комплексов. Оказывается, что специфичность адгезии более тканевая, чем видовая: например, диссоциированные клетки сердца мыши "охотней" взаимодействуют с клетками, полученными из сердца цыпленка, чем с клетками других тканей мыши [17]. Это может говорить о том, что взаимодействие определяется не всем геномом клетки, а только его "работающей" в данный момент частью.

Наибольшая трудность, по-видимому, возникает с определением константы c . В настоящее время нет оснований считать ее связанной со скоростью света, хотя есть данные о передаче генетической информации через световой канал [22]. Более вероятно, что эта константа определяет скорость считывания информации с ДНК и лимитируется химическими процессами в клетке. Не исключена возможность и резонансного колебательного взаимодействия биологических макромолекул [23]. В этом случае гипотетическое "биологическое" поле приобретет вполне реальную акустическую природу.

Наконец, в теории гравитации Эйнштейна существует проблема так называемой космологической постоянной λ , входящей в уравнение Эйнштейна, как дополнительная часть тензора энергии-импульса. Долгое время необходимость введения λ -члена в уравнения Эйнштейна находилась под вопросом [18].

В настоящее время космологическая постоянная интерпретируется, как энергия вакуума (или, точнее говоря, энергия постоянного скалярного поля ψ), и в этой связи вводятся понятия плотности массы, плотности энергии и давления пустого пространства, вакуума [24]. В част-

ности, давление вакуума оказывается отрицательным:

$$P_{\lambda} = - \frac{c^2 \lambda}{2\pi G}$$

что обеспечивает экспоненциальное "раздувание" Вселенной на ранних стадиях ее эволюции. Однако проблема энергии вакуума в космологических моделях еще не решена до конца и в настоящее время предпринимаются многочисленные попытки обосновать возможность возникновения Вселенной "из ничего" [24].

Для биологии проблемы вакуума не существует. Избыточное отрицательное осмотическое давление в живой клетке составляет 20–30 мм ртутного столба и обусловлено наличием внутри клетки большей по сравнению с внешней средой концентрации макромолекул [20]. В биологии введение λ -члена в уравнения Эйнштейна не вызывает сомнения. Здесь он играет роль внешнего источника. В отличие от физики, в биологии энергия и вещество в клетку поступает из реальной окружающей среды. Таким образом, мы возвращаемся к условиям оптимальной среды, введенному в первом параграфе настоящей работы. Геном является как бы "насосом", перекачивающим энергию и вещество из внешнего резервуара в клетку, превращая мелкие молекулы в биологические макромолекулы, не способные проникнуть через клеточную мембрану наружу. В результате клетка "раздувается" (растет) и в определенный момент делится. Почему клетка делится? – это одна из нерешенных проблем биологии, на которой мы не будем здесь останавливаться.

§5. СТРУКТУРА ГЕНОМА

Центральным звеном предлагаемой теории оказывается геном. Не только вопросы теории, но и решение большинства фундаментальных проблем генетики во многом зависит от правильного представления о структуре генома. Поэтому есть необходимость, хотя бы кратко, остановиться на этом вопросе.

Под геномом понимают совокупность ядерных элементов генетичес-

кой конституции организма. Материальными носителями генома являются хромосомы. Хромосома состоит из двух продольных нитей — хроматид. Каждая хроматида распадается, в свою очередь, на две полухроматиды, а те — на две четвертьхроматиды. Еще более тонкие субмикроскопические продольные структуры — хромонеми под световым микроскопом уже не различаются. Самая тонкая элементарная нить хромонемы диаметром 100–200 Å состоит из 10^3 – 10^4 нуклеопротеиновых цепочек, расположенных в основном параллельно оси хромосомы.

Основной единицей периодической структуры хроматина служит нуклеосома ("коровая частица"). Центральная часть нуклеосомы состоит из ДНК и комплекса из восьми молекул гистонов. На поверхности гистонового октамера, имеющего клинообразную форму, ДНК образует примерно 1,75 витка левой суперспирали. Внешние размеры нуклеосомного кодра составляют $110 \times 110 \times 57$ Å. Плотные упакованные нуклеосомы образуют в хроматине нить диаметром в 10 нм, которая далее сворачивается в соленоид или в суперглобулу. Сходство первичной организации нуклеосом, выделенных из различных источников, подтверждает консервативность их структуры [29].

Морфология хромосом выражается в последовательности эу- и гетерохроматиновых сегментов. Система эухроматина, организованная структурными менделирующими генами и обслуживающими их элементами ДНК, составляет устойчивую часть генома. Система гетерохроматина, сформированная высокоповторяющимися "бессмысленными" последовательностями нуклеотидов, составляет относительно лабильную часть генома. Одной из характерных особенностей гетерохроматина является высокая качественная и количественная внутривидовая изменчивость. Однако особи с высоким и низким содержанием гетерохроматина могут не отличаться ни по фенотипу, ни по жизнеспособности. Функция гетерохроматина до сих пор остается загадочной [27]. Принципы конденсации

эухроматина и гетерохроматина различны: природа конденсации эухроматина обусловлена последовательными уровнями спирализации и суперспирализации длиной нити ДНК; в гетерохроматине отсутствует спиралевидная конденсация. Все гетерохроматиновые участки способны эктопически (негомологично) конъюгировать (парно соединяться) между собой что определяет неслучайные ассоциации хромосом в клеточном ядре. Положение хромосом в геноме высокоупорядочено, однако механизмам поддержания порядка в геноме неизвестен.

Хромосомы следует рассматривать в непосредственном их отношении с ядерным матриксом, составленным из набора некоторых неготовых полипептидов. Функционально ядерный матрикс не только определяет размеры, форму и морфологические особенности ядра, но и является твердым носителем, с участием которого выполняются основные функции хромосом. Реконструкция с помощью ЭВМ 3-мерной модели ядер выявила довольно сильную скручиваемость хромосом, преимущественно с правосторонней закрученностью. Обнаружена высокая частота соединений между определенными локусами гетерохроматина и ядерной мембраной. Хромосомы постоянно разделены на пространственные домены, так что они оказываются натянутыми поперек ядра в поляризованной ориентации. В целом, выявленные домены хромосом и специфические контакты хромосом с ядерной оболочкой не связаны со строго определенным размещением хромосом внутри ядра [5].

Начиная с 1980 г. наблюдается резкое возрастание интереса к вопросу о молекулярной организации генома. Открытие "избыточной" ДНК, множественных генов, подвижных генетических элементов и т.д. заставило ученых пересмотреть ряд положений классической генетики [32]. Оказалось, что структурные гены составляют лишь 3% всей ядерной ДНК. Остальная часть генома - это, так называемая, "избыточная", "молчащая", "эгоистическая" ДНК. Если структурные гены содержат "уникальные" смысловые последовательности пар нуклеотидов, кодирующих белки, то "избыточная" ДНК в основном состоит из так на-

зываемых повторяющихся последовательностей, которые не кодируют никаких белков и не играют заметной роли в контроле транскрипции соседних генов. Существуют сотни (и даже тысячи) различных семейств повторяющихся последовательностей. Число повторов колеблется от единиц до 10^6 . Повторы некоторых семейств (300–400 пар нуклеотидов) собраны в длинные tandemные группы ("сателлитная" ДНК), расположенные в основном в прицентромерном гетерохроматине, благодаря чему последний приобретает более компактную структуру. Большинство семейств повторов организовано гораздо сложнее, чем tandemные группы и образуют классы умеренно-повторяющихся ДНК. Среди них можно выделить: класс диспергированных коротких элементов (< 1 тыс. нуклеотидных пар), класс облоченных длинных элементов (1–20 тыс. нуклеотидных пар) и, наконец, класс крупных мобильных элементов (> 3 тыс. нуклеотидных пар). Отличительной особенностью повторяющихся последовательностей является их способность к размножению (амплификации) внутри генома без выполнения каких-либо функций, полезных для клетки. В этой связи они и получили название "эгоистической", "паразитной" ДНК. Однако способность некоторых повторяющихся последовательностей перемещаться по геному заставляет думать, что "эгоистическая" ДНК может оказывать существенное влияние на "уникальные" гены. Предполагают, что перемещающиеся элементы вероятней всего являются основной причиной наблюдаемой генетической изменчивости [28]. Некодирующие участки входят также и в структурный ген (так называемые, интроны).

Структура генома существенно меняется в онтогенезе. В раннем эмбриогенезе, на стадии 2–4 клеток, хвильные хромосомы представлены нитью нуклеопротеида, в которой последовательности уникальных генов чередуются с единичными исходными копиями сателлитной ДНК – основы для развития будущего гетерохроматина. В ядре зиготы и в первых бластомерах гетерохроматин почти лишен высокоповторяющихся последовательностей ДНК, формирующих взрослый гетерохроматин, который развивается путем амплификации исходных последовательностей сатДНК в ран-

нем эмбриогенезе. Превращение квинильных хромосом во взрослые связано с появлением в них гистоновых белков нового типа и повышением в них содержания негистоновых белков. Дифференцировка клеток и развитие тканей сопровождается формированием гетерохроматиновой структуры, специфичной для каждого типа ткани. В ряду митотически делящихся клеток в хромосомах точно поддерживается соотношение копий нетранскрибируемой ДНК и копий транскрибируемых генов.

При развитии половых клеток в ранней профазе мейоза гетерохроматин элиминирует и преобразования гетерохроматиновые зоны возвращаются к той структуре, которую они имели на самых ранних стадиях дробления ядра. В этой связи биологическую эволюцию можно представить себе, как историю бессмертных клеток зародышевого пути [30]. Таким образом, блоки гетерохроматина не передаются из поколения в поколение организмов. Они формируются заново в каждом поколении в раннем эмбриогенезе путем амплификации исходных последовательностей гетерохроматина квинильных хромосом [27]. На этом основании делается заключение о предопределении пути развития клетки на самых ранних стадиях дифференцировки. Между растениями и животными в этом плане есть одно принципиальное различие. У животных организмов обнаружено, что в процессе развития происходит потеря части или даже целых хромосом (явление диминуции). Поэтому из ядер клеток взрослого животного нельзя получить взрослого животного. Такой проблемы практически не существует у растений.

Даже из краткого перечисления основных экспериментальных данных по структуре генома можно видеть, что наличие в геноме структурных генов, кодирующих белки, далеко не достаточно для управления функционированием сложного организма. Бесспорно, здесь также важна роль "молчащей" ДНК. Поэтому нельзя не вспомнить теорию "хромосомного поля" Лима-де-Фариа (1954), гетерохроматиновые теории Гольдшмидта (1951) и Альтенбурга (1957), теорию эпигенеза Уоддингтона

(1940) и др. В настоящее время наблюдается некоторый возврат к теориям классической генетики. Выдвигаются предположения, что изменения "высших" структур ДНК (спирализация, укладка), изменения характера связей с белками и т.д. также могут быть приняты в качестве эпигенетических механизмов [4]. В.А.Ратнер предложил вариант динамической памяти, когда кодирующую роль играет порядок подачи по каналам связи сигналов разной природы и длительности [31]. Д.С.Чернавский выдвинул гипотезу о существовании вторичной информации, записанной в ДНК, "но не на специальном ее участке, а на структурных генах базового метаболизма; иными словами, она наложена на информацию о базовом метаболизме". То есть кроме динамического способа реализации генетической информации существует второй способ - параметрический - когда свойства структуры определяются только параметрами системы. Изменяя (задавая) параметры, можно изменять (задавать) все свойства конечной структуры. Запись информации о параметрах не требует иного носителя помимо структурной информации, более того, она может быть наложена на информацию о структуре ферментов метаболизма [3]. Представление о вторичной информации может быть распространено также и на "молчащую" ДНК. Одновременно можно себе представить появление наложенной третичной, четвертичной и т.д. систем записи генетической информации.

В целом, материальная точка биологии (геном) вероятней всего является сложной динамической структурой с многоуровневой иерархической системой записи генетической информации. И от успехов в развитии наших представлений о структуре генома будет существенно зависеть прогресс теории биологического "движения".

В заключение сформулируем общие выводы работы:

I) Материальной точкой в биологии является геном, "движение" которого есть рост живого организма. Мерой инертности такого "движения" (аналогом массы в физике) служит информационное содержание генома (ИСГ).

2) Первым законом "свободного движения" в биологии является экспоненциальный рост живой материи (закон Мальтуса). Такой рост возможен только при наличии нелимитированного количества необходимого субстрата и энергии (условие оптимальной среды).

3) Вторым законом "движения" в биологии является пропорциональность замедления роста силе взаимодействия между клетками (аналог второго закона Ньютона). Сила взаимодействия живых клеток пропорциональна произведению их ИСГ и обратнопропорциональна квадрату расстояния между геномами (аналог третьего закона Ньютона и закона Кулона).

4) Оба закона "движения" живой материи могут быть получены естественным образом из уравнений общей теории относительности Эйнштейна. Последовательное применение уравнений Эйнштейна к описанию роста живых организмов указывает на связь морфогенетических процессов с геометрией внутриорганизменного пространства-времени.

5) Предлагаемая теория описывает с единой точки зрения все типы биологического роста (экспоненциальный, линейный, логистический, гауссовский). Согласно данной теории неограниченный рост раковых клеток обусловлен репрессией генома выше критического уровня.

6) Структура генома живых организмов носит сложный динамический характер с иерархической системой записи генетической информации.

Автор благодарит В.С.Дриму, И.Н.Огурцова и А.Б.Короля за полезные обсуждения многих вопросов, затронутых в данной работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. Теоретическая физика, т.1, Механика, М., Наука, 1973, 208 с.
2. Льюис Б. Гены. М., Мир, 1987, 544 с.
3. Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. Математическая биофизика, М., Наука, 1984, 304 с.
4. Нейфах А.А. Только ли ДНК определяет развитие организма? - Онтогенез, т.16, №1, 1985, с.15-25.
5. Труды 16-й конференции ФЕБО, т.1, М., Наука, 1987.
6. Свирижев Ю.М., Логофет Д.О. Устойчивость биологических сообществ. М., Наука, 1978, с.352.
7. Петров Р.В. Иммунология. М., Медицина, 1982, с.368.
8. Зотин А.И. Термодинамический подход к проблемам развития, роста и старения. М., Наука, 1974, 184 с.
9. Печуркин Н.С., Терсков И.А. Анализ кинетики роста и эволюции микробных популяций. Наука, СО, Новосибирск, 1975, 215 с.
10. Корочкин Л.И. Взаимодействие генов в развитии. М., Наука, 1977, 280 с.
11. Зельдович Я.Б., Новиков И.Д. Строение и эволюция Вселенной. М., Наука, 1975, 735 с.
12. Клименко В.В. Управление роста шелковичного червя, - Онтогенез, т.2, №6, 1971, с.617-625.
13. Ландау Л.Д., Ахязер А.И., Лифшиц Е.М. Курс общей физики. Механика и молекулярная физика. М., Наука, 1969, 400 с.
14. Зомерфельд А. Механика. ИЛ.М., 1947, 351 с.
15. Корн Г., Корн Т. Справочник по математике для научных работников и инженеров. М., Наука, 1970, 720 с.
16. Акоев И.Г., Мотлох Н.Н. Биофизический анализ предпатологических и предлейкозных состояний. М., Наука, 1984, 288 с.
17. Конев С.В., Мажуль В.М. Межклеточные контакты. Минск, "Наука и техника", 1977, 312 с.

18. Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. Теоретическая физика, I, П. Теория поля. Гос.Изд. ф.-м.лит., 1962, 422 с.
19. Толмен Р. Относительность, термодинамика и космология. М., Наука, 1974, 520 с.
20. Васильев Ю.М., Маленков А.Г. Клеточная поверхность и реакции ялетон. Д., Медицина, 1968, 294 с.
21. Эмануэль Н.М., Кавецкий Р.Е., Тарунов Б.Н., Сидорки Е.П. Биофизика рака, Киев, Наукова думка, 1976, 295 с.
22. Казначеев В.П., Михайлова Л.П. Сверхслабые излучения в межклеточных взаимодействиях. Наука, СО, Новосибирск, 1981, 144 с.
23. Казанцев Э.Ф. Колебательный механизм конъюгации хромосом. Биофизика, 1977, т.22, №6, с.999-1003.
24. Ланде А.Д. Раздувающаяся Вселенная, УФН, т.144, в.2, 1984, с.177-214.
25. Фридман А.А. Избранные труды. М., Наука, 1966, 462 с.
26. Эйнштейн А. Собрание научных трудов. т.1, Работы по теории относительности. М., Наука, 1965, 700 с.
27. Прокофьева-Вельговская А.А. Гетерохроматические районы хромосом. М., Наука, 1986, 431 с.
28. Хесин Р.Б. Непостоянство генома. М., Наука, 1984, 472 с.
29. Мирзабеиов А.Д. Структура хроматина и других ДНК-белковых комплексов. В сб.: "Общие проблемы физико-химической биологии", т.4, 1985, М., с.4-48.
30. Оно С. Генетические механизмы прогрессивной эволюции. М., Мир, 1973.
31. Ратнер В.А. Молекулярно-генетические системы управления. Наука, СО, Новосибирск, 1975, 287 с.
32. Георгиев Г.П. Молекулярная генетика эукариотической клетки. - Генетика, 1987, т.23, №10, с.1734-1740.

Эдуард Федорович Казанцев

К понятию "движения" в теоретической биологии

Препринт

Утверждено к изданию Редакционно-издательским

Советом АН МССР

Подписано в печать 30.II.88АБ 0 2885. Формат 60x90 I/I6.

Объем I,75 печ.л. Ротапринт. Заказ № I4I6. Тираж 200.Бесплатно.

Типография издательства "Штиинца". 277004, Кишинев, ул.Берзарина, 8