

Г. А. САВОСТЬЯНОВ

ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ КЛЕТОЧНОГО ГЕНОМА КАК ТЕРМОДИНАМИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

(Представлено академиком Е. М. Крепом 17 I 1972)

Системный подход при построении биологических теорий позволяет устанавливать изоморфизм важных параметров различных по своей физической природе объектов и облегчает использование фундаментальных понятий и формального аппарата развитых в теоретическом отношении дисциплин для создания моделей различных биологических систем. В частности, термодинамика уже неоднократно использовалась для описания биологических явлений и процессов. Не вдаваясь в излишний на первых этапах формализм, мы попытаемся показать, что ее основные законы могут служить полезными аналогиями и при описании функциональных свойств клеточного генома. Из многих функций рассмотрим его способность обеспечивать клетке выживание в условиях конкуренции, т. е. адаптацию и дифференцировку. Определение частных различий адаптации и дифференцировки здесь не приводится.

Идеализируем клеточный геном, т. е. будем считать, что какие-либо изменения генов (мутации), утеря или получение извне (явления типа делеции и трансдукции) в клеточном геноме не происходят и в этом смысле он — «закрытая» система. Предположим, что каждый ген имеет только одну функцию, т. е. пренебрежем «эффектом положения» гена. Назовем все множество генов клетки номинальным генотипом и будем полагать, что клетка располагает полным набором генов для адаптации ко всем колебаниям среды (например, суточным, сезонным). Подмножество действующих в данный момент генов назовем актуальным генотипом. Будем различать в нем постоянную и переменную части. В постоянную часть входят универсальные (конститутивные) гены, действующие во всех клетках данной популяции (организма). Они контролируют фундаментальные клеточные функции и структуры (дыхание, мембраны и т. д.). Переменная часть состоит из генов, контролирующих в различных условиях среды соответствующие специализированные функции.

Принятыми допущениями мы исключили эволюционный процесс и будем рассматривать лишь адаптивную деятельность клетки на протяжении ее индивидуальной жизни. Адаптацией в общем виде (как и дифференцировкой) будем считать процесс формирования различных актуальных генотипов в рамках данного неизменного номинального генотипа. Величину запаздывания, т. е. время, необходимое клетке для адаптации, и механизм отбора нужных в данный момент генов мы не рассматриваем (о последних см. ^(1, 2)). Будем считать, что все возникающие в процессе адаптации фенотипы имеют одинаковую нормальную продолжительность жизни.

Введем понятие «важность» гена. Наряду с определением количества содержащейся в генах информации, нужной для кодирования структуры белков, необходимо выяснить биологический смысл этой информации, т. е. важность генов для выживания организма ⁽³⁾. На первый взгляд кажется, например, что важность универсальных генов остается всегда постоянно высокой, гены же переменной части, необходимые в одних условиях среды, могут не иметь значения в других. В качестве главного и единствен-

ного критерия такой оценки берем способность генов обеспечивать клетке оптимальное выживание. Для целей нашего исследования оптимальное выживание (ниже будем говорить просто «выживание») достаточно определить как максимально продолжительное. Все остальные (не оптимальные) способы существования клетки будем считать умиранием с той или иной скоростью. Для определения важности генов можно использовать принцип, применяемый при семантической оценке информации, который заключается в измерении приращения эффективности проведения системы (ее оптимизации) вследствие получения ею оцениваемой информации⁽⁴⁾. Приняв за единицу максимальное время жизни клеток в данной среде, важность каждого гена соответствующего актуального генотипа можно определить, измеряя время жизни клеток после выключения оцениваемого гена. Полученная разница во времени жизни и будет, очевидно, показателем важности испытываемого гена. Ее можно отградуировать по отношению к максимальному времени жизни клетки, либо, приняв за единицу важность удобного для этой цели гена, в рамках принятых допущений можно сказать, что общая важность генов актуального генотипа аддитивна. Для ее оценки могут применяться и другие принципы (см., например, ⁽⁵⁾). Технические трудности такой оценки мы здесь обсуждать не будем. Заметим, что принятый подход для оценки важности генов справедлив и при неравной нормальной продолжительности жизни различных фенотипов, если ее оценивать в приведенном времени.

Перейдем теперь к правилам, по которым клеточный геном обеспечивает клетке выживание. Рассмотрим случай, когда с изменением свойств среды клетка, хорошо адаптированная к одним условиям, с течением времени переадаптировалась и стала существовать в других. Поскольку оба актуальных генотипа обеспечили клетке выживание, то, по определению, их важность одинакова и равна важности любого другого актуального генотипа, который также сможет обеспечить клетке выживание. В рамках принятых допущений это утверждение имеет силу закона. Его можно сформулировать следующим образом: важность каждого возможного актуального генотипа данной неумирающей клетки есть величина постоянная.

В процессе адаптации или дифференцировки это постоянство поддерживается благодаря тому, что при выключении одних должны включаться другие гены. При этом абсолютное их число в актуальном генотипе при постоянстве его важности может быть различным. Поскольку генный состав постоянной части актуального генотипа не меняется, то ясно, что первое правило характеризует переменную его часть.

Биологический смысл этого правила сводится к требованию, чтобы актуальный генотип был способен обеспечить клетке адаптацию и выживание. Из него следует, что при исчезновении одних признаков у клетки должны возникать другие (см., например, ^(6, 7)).

Нетрудно видеть общность этого правила с известным законом сохранения энергии и то, что оно дает лишь общую, статическую характеристику актуального генотипа. Перейдем теперь к рассмотрению его динамической характеристики, т. е. направления или порядка, в котором осуществляется генная перестройка в процессе клеточной адаптации.

Рассмотрим сам процесс адаптации. В начале формирования актуального генотипа, адекватного определенной среде, важности действующих в нем генов могут сильно различаться. Однако под давлением конкуренции перебор генов будет направлен к тому, чтобы сохранить имеющиеся в актуальном генотипе важные гены, а маловажные заменить на более важные. Таким образом, со временем важность генов актуального генотипа будет все более одинаковой и высокой для данной среды. А поскольку первое правило требует сохранения постоянства их суммарной важности, то число генов переменной части актуального генотипа будет уменьшаться. (Попутно заметим, что и скорость их перебора будет соответственно падать.) Для выживающих клеток эта тенденция также имеет силу зако-

на. Назовем его вторым правилом функционирования клеточного генома и сформулируем следующим образом.

Процесс адаптации направлен к формированию актуального генотипа, переменная часть которого состоит из минимума генов наибольшей (в пределе — равной) важности. Если требования этого правила не будут выполняться в какой-либо клетке, то она неизбежно окажется в менее выгодном положении по сравнению с теми, в которых оно выполняется. Из этого правила следует, что гены переменной части актуального генотипа должны быть тщательно подобраны друг к другу. Это соображение согласуется с идеей «адаптивного проектирования» (^{8, 9}). Таким образом, чем лучше была адаптирована клетка к среде, тем большие перестройки должны произойти в ее геноме при новой адаптации. Подобные идеи в различной форме уже высказывались в литературе для характеристики равновесного состояния биологических систем (^{10, 11}). Нетрудно видеть их общность с положением физики о том, что направление самопроизвольно текущих процессов идет в сторону уменьшения потенциала свободной энергии, определяющего поведение системы (например, для закрытой системы это второй закон термодинамики).

Рассмотрим теперь основное следствие проявления этих правил. Поскольку гены номинального генотипа имеют различную важность, то простой перебор их в процессе достижения адаптации в части случаев мог бы приводить к генным наборам, не удовлетворяющим требованиям первого правила и, следовательно, к гибели клеток (например, могла бы возникнуть комбинация, состоящая из одних маловажных генов). По-видимому, в процессе эволюции клеточный геном приобрел ряд свойств, позволяющих ему избегать летальных наборов генов, т. е. сделать их «запрещенными». К таким свойствам, в частности, можно отнести сцепление генов в блоки.

Известно, что в результате эволюционного развития клетки часто становятся специализированными членами многоклеточного организма. По мере усложнения таких организмов число генов, содержащихся в клетках (если не считать повторов), возрастает. Вместе с тем усиливаются требования к специализации, постоянству и воспроизводимости клеточных свойств. Следовательно, по мере специализации клеток число «разрешенных» актуальных генотипов будет уменьшаться по сравнению с ростом огромного числа «запрещенных» наборов генов, формирующих обширные «запрещенные» зоны. Если расположить гены линейно в порядке их эволюционного возникновения (филогенетического возраста), то чередование образуемых ими «разрешенных» и «запрещенных» комбинаций сформирует закономерно изменяющуюся зонную структуру. При этом часть структуры, имеющая наименьший филогенетический возраст, будет иметь и наименьшую частоту «разрешенных» генных комбинаций и наоборот.

Сходным образом С. Райт и другие авторы для характеристики изменчивости популяции ввели понятия «адаптивных пиков» и «неадаптивных впадин» (¹²). Весьма удобным и перспективным языком для изложения этих вопросов может оказаться аппарат теории игр с нулевой суммой и стратегической седловой точкой, как это показано, например, в (¹³). Можно легко видеть, что эти вопросы являются частным случаем проблемы распределения вероятностей с наложенными ограничениями (в физике твердого тела, например, она проявляется в наличии «потенциальных ям»).

Если наши рассуждения верны, то предложенная зонная структура является качественной моделью функциональных свойств клеточного генома. В соответствии с ней становится понятным контраст между разнообразием низших одноклеточных и скромным числом типов клеток, входящих в состав высших организмов. Переход одних фенотипов в другие у высших и низших организмов, очевидно, должен происходить неодинаково легко. И возможно, что известные нам типы клеток высших организмов сохраняют свои свойства и передают их потомству (эпигеномная наследственность) благодаря тому, что контролирующие их актуальные ге-

нотипы как раз и соответствуют «разрешенным» генным комбинациям. Поскольку онтогенез кратко и сжато повторяет филогенез, представляется резонным ожидать, что развитие клеток (как и их эволюция) может быть не монотонным, но оказаться цепью скачкообразных переходов в более молодую зону клеточного генома, имеющую низкую частоту «разрешенных» генных комбинаций. Путь развития клеток каждого данного типа может являться своеобразным «характеристическим спектром» развития данной клетки, ограничивающим ее способность образовывать те или иные клеточные сообщества (ткани). По мере развития (специализации) клеток набор адаптационных реакций на уровне генома будет сокращаться вплоть до полной невозможности каких-либо перестроек актуального генотипа, что может привести к необратимой дифференцировке. Такие клетки должны предьявлять усиленные требования к постоянству среды и, с другой стороны, в них по необходимости должна возрасти роль адаптационной деятельности фенотипа, не связанной с генными перестройками. Интересные данные в этой связи можно найти в (14). При заметном изменении свойств среды такие клетки либо должны погибнуть (при необратимой дифференцировке), либо дедифференцироваться, т. е. перейти в зону структуры с высоким содержанием «разрешенных» актуальных генотипов, чтобы получить возможность осуществить необходимые генные перестройки. Таким образом, мы приходим к выводу, полученному нами ранее другим путем (15), что дедифференцировка может быть наиболее общей адаптационной реакцией специализированных клеток на самые разнообразные воздействия. Подобные свойства популяции в терминах «адаптация» и «адаптивность» уже описывались в литературе (13).

Итак, правила работы клеточного генома и вытекающая из них модель удовлетворительно согласуются с известными данными и обладают прогностической ценностью. Следует сказать, что принятые в начале допущения, идеализирующие клеточный геном, не носят принципиального характера, и полученные выводы можно легко распространить на геном реальных клеток (и на память прочих адаптивных систем, существующих в условиях конкуренции). Это позволяет надеяться, что результаты приведенной работы могут быть полезными при построении формализованной теории клеточного генома.

Научно-исследовательский институт онкологии
им. Н. Н. Петрова
Ленинград

Поступило
24 XII 1971

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ М. Аппер, Кибернетика и развитие, М., 1970. ² К. М. Сытник, В. А. Кордюм, И. П. Кок, Регуляторные механизмы клетки, Киев, 1969. ³ И. И. Шмальгаузен, В кн. Кибернетические вопросы биологии, Новосибирск, 1968, стр. 193. ⁴ А. А. Харкевич, В сборн. Проблемы кибернетики, в. 4, М., 1960, стр. 53. ⁵ Ю. А. Шрейдер, В кн. Информация и кибернетика, М., 1967, стр. 15. ⁶ А. Браун, В кн. Молекулы и клетки, в. 2, М., 1967, стр. 84. ⁷ Г. И. Абелев, Тр. Международ. противоракового конгресса, 3, М.—Л., 1963, стр. 224. ⁸ Н. Рашевский, В кн. Теоретическая и математическая биология, М., 1968, стр. 48. ⁹ Р. Розен, Принцип оптимальности в биологии, М., 1969. ¹⁰ И. И. Шмальгаузен, В кн. Кибернетические вопросы биологии, Новосибирск, 1968, стр. 84. ¹¹ У. Р. Эшби, Конструкция мозга, М., 1964. ¹² S. Wright, Proc. VI Intern. Congr. Genet., 1, 356 (1932). ¹³ Н. В. Тимофеев-Ресовский, Ю. М. Свирежев, Генетика, 6, 10, 155 (1970). ¹⁴ Д. С. Саркисов, Регенерация и ее клиническое значение, М., 1970. ¹⁵ Г. А. Савостьянов, Цитология, 13, 3, 265 (1971).