

УДК 591

ПАРАМЕТРИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИХ РАЗНООБРАЗИЙ

© 2010 г. Л. В. Белоусов

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

119992 Москва, ГСП-2, Ленинские горы

E-mail: morphogenesis@yandex.ru

Поступила в редакцию 21.01.10 г.

Окончательный вариант получен 11.02.10 г.

“Процесс может стать доступным нашему пониманию лишь в той мере, насколько удастся заменить чисто феноменологическую многоочленность и пеструю смену явлений менее многоочленной и поэтому и менее пестрой, произвольно созданной, но правильно отражающей действительность картиной”.

А.Г. Гурвич (1944 г.)

Моделирование морфогенезов показывает, что в пространстве параметров они образуют относительно широкие области структурной устойчивости и узкие зоны неустойчивости. Внутри последних малые сдвиги параметров приводят к резким изменениям морфологии зачатков. Именно эти зоны являются источниками онтогенетических разнообразий и являются резервом эволюционной изменчивости. Актуальным является создание моделей, в основе которых должны лежать универсальные схемы обратных связей между динамическими компонентами онтогенезов, причем специфичность онтогенезов должна определяться значениями генетических и эпигенетических параметров.

Ключевые слова: морфогенез, самоорганизация, параметрическая регуляция, структурная устойчивость-неустойчивость.

Хотя приведенное выше высказывание относится к последовательностям процессов, протекающих в онтогенезе отдельного организма, его с таким же правом можно применить к сколь угодно широкой группе онтогенезов, как ограниченных рамками одного вида, так и охватывающих более обширные таксономические категории. Во всех этих случаях вслед за простой регистрацией некоторого феноменологического разнообразия неизбежно возникает желание выяснить: обречены ли мы воспринимать его как не подлежащее анализу данное или же можно надеяться на отыскание некоторых более простых и общих законов, его объединяющих?

Этот достаточно традиционный вопрос приобрел в последние годы новое звучание (см. например: Taber, 2009) по двум причинам, одна из которых выходит за пределы биологии, а другая относится уже специально к онтогенезам.

Первая причина связана с возникновением теории хаоса — как одна из глав общей теории самоорганизации (Лоскутов, Михайлов, 1990). Если раньше явления строго делили на детерминированные (подчиняющиеся каким-либо законам) и хаотичные (никаким законам не подчиняющиеся), то теперь

мы понимаем, что и выглядящие хаотичными события подчиняются достаточно мощным законам. При этом особенно важно, что в рамках одного и того же закона, дрейф параметров может неоднократно изменять детерминированный режим на хаотичный и обратно. Особенно наглядно это проявляется на примере так называемого логистического преобразования, используемого также в теории роста организмов (Ахромеева и др., 1985). В связи с этим встает вопрос, имеющий прямое отношение не только к онтогенетическому разнообразию, но и ко всей проблеме эволюции онтогенеза: могут ли структурно-устойчивые (однообразные) онтогенезы чередоваться (в фазовом пространстве некоторых параметров) со “вспышками” квазихаотической изменчивости (разнообразия)?

Второй момент является чисто биологическим. Он связан с весьма актуальной сегодня проблемой соотношения генетических и эпигенетических факторов онтогенеза. Если считать, что проблема онтогенеза сводится к составлению “списка” таких не связанных между собой факторов, то вопрос об общих законах как отдельных онтогенезов, так и некоторых их совокупностей (разнообразий) повисает в

воздухе. Например, если считать, что внутри- и тем более межвидовое разнообразие от начала и до конца определяется генетическими различиями между членами данной популяции, то остается эти различия просто констатировать, надеясь их когда-нибудь выразить на языке нуклеотидных последовательностей. Примерно к тому же мы приходим, если рассматривать с той же точки зрения эпигенетические факторы: их можно связывать, например, с паттернами метилирования отдельных участков генома, что опять-таки сводит всю проблему к чистой констатации различий.

Однако к настоящему времени ясно, что такой парцеллированный подход применительно и к отдельным онтогенезам, и к их совокупностям бьет мимо цели. Работами нескольких последних десятилетий, уже вошедших в учебники, твердо установлено, что одни и те же генетические контуры и сигнальные пути участвуют в столь различных онтогенетических событиях, что даже исчерпывающее знание первых ничего не может сказать о том, какие онтогенетические события реально происходят. Поэтому, если мы действительно стремимся нащупать законы онтогенеза, анализ надо начинать с его собственной динамической структуры, руководствуясь подходами теории самоорганизации. При этом начинать надо с отыскания достаточно универсальных схем обратных связей, которые могли бы осуществлять поступательный ход морфогенеза в пространстве и во времени. Хорошо известно, что в онтогенезах широко распространены “+,-”-обратные связи, порождающие периодические режимы (автоколебания и автоволны) с задержками разных длительностей. Такие процессы открыты для параметрической регуляции, которая может задать их частотно-амплитудные характеристики с большими подробностями. Или, говоря более привычным для биолога языком, параметрическая регуляция определяет специфичность процессов онтогенеза, тогда как сами по себе контуры обратных связей неспецифичны. Напомним, что параметрами в теории самоорганизации называют такие переменные, характерные времена и пространственные масштабы которых по меньшей мере на порядок превышают времена и масштабы тех (динамических) переменных, которые непосредственно определяют поведение данной системы (в случае колебательных процессов — это их частоты и амплитуды). В развивающихся системах имеется много “этажей” параметров, причем верхние (наиболее однородные как во времени, так и в пространстве) связаны с генетическими факторами, а расположенные ниже — с эпигенетическими. При таком подходе факторы, традиционно относимые либо к генетическим, либо к эпигенетическим, становятся компонентами одного регуляторного целого. Если встать на такую точку зрения, главной задачей становится расположение некоторого набора

(разнообразия) онтогенезов в фазовом пространстве минимально возможного числа параметров. Именно такие конструкции мы будем обозначать как параметрические модели онтогенетических разнообразий. Прообразом параметрической модели следует считать знаменитые гомологические ряды форм Вавилова (1935).

ПАРАМЕТРИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ МОРФОГЕНЕЗА

Ранее мы предложили параметрическую модель онтогенетического разнообразия для вегетативного поколения гидроидных полипов *Thecata* (Белоусов, 1975). Она исходила из того, что морфогенез *Thecata* основан на двух категориях автоколебательных процессов с разными характерными временами.

1. Ростовые пульсации (РП) с периодом в несколько минут. С ними связаны импульсы тургорного давления, деформирующие клеточные пласты на верхушках зачатков. РП видо-, а также стадийспецифичны по широкому набору частотно-амплитудных показателей, из которых наиболее прямое морфогенетическое значение имеет так называемый коэффициент заполнения (*duty cycle*) — отношение длительности сигнала (импульса тургорного давления) к периоду РП. Чем больше коэффициент заполнения, тем больше отношение поперечника зачатка к его длине.

2. Периодические запаздывания дистального смещения энтодермы относительно дистального смещения эктодермы. Эти запаздывания, характерные времена которых превышают периоды РП на порядок и более, определяют частоту расположения гидрантов на вертикальных побегах: чем меньше запаздывания, тем чаще расположены гидранты.

Соответственно несколько десятков видов *Thecata* были расположены в фазовом пространстве всего двух параметров, один из которых (расположенный по горизонтальной оси) задавал значения коэффициентов заполнения РП, а второй (расположенный по вертикальной оси) — величины, обратные энто- и эктодермальным запаздываниям. Эта параметрическая модель была, однако, чисто качественной.

В дальнейшем мы предприняли более точное модельное исследование морфогенезов, сопровождающихся РП (Belousov, Grabovsky, 2003). При этом оказалось, что весьма существенное значение имеют следующие, на первый взгляд, пассивные механические параметры.

1) Параметр упругого сопротивления тканей их активным радиальным смещениям. Мы назвали его параметром эластичности W и приняли, что он варьирует от 0 до 1.

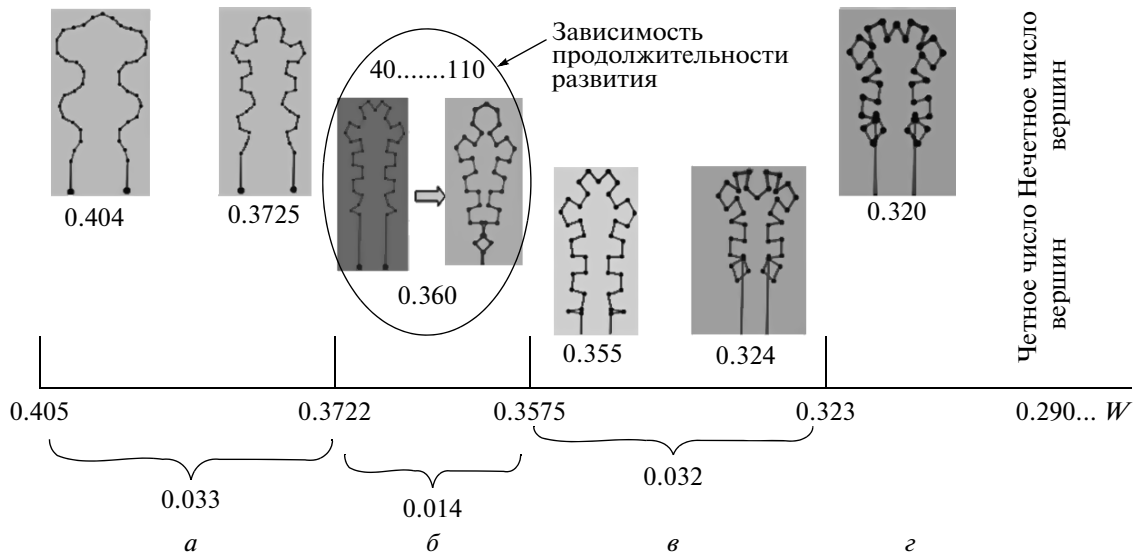


Рис. 1. Трех- и двухлопастные формы верхушек, генерированных из *U*-образных форм при указанных значениях параметра эластичности *W* (цифры): *a–г* – диапазоны значений параметров, соответствующие структурно-устойчивым формам (см. текст). (○) – область значений *W*, в которой при малом числе итераций (например, 40) возникают двухлопастные, а при большом (более чем 110) – трехлопастные формы.

2) Параметр изгибной жесткости клеточного пласта, задающий минимальную возможную длину волны изгиба λ_{\min} . По техническим причинам мы выразили его через число *N* кинематически независимых структурных единиц. Если принять длину клеточного пласта за *L*, то $\lambda_{\min} = 2L/N$.

Мы рассматривали оба эти параметра как пространственно-однородные, т.е. равномерно распределенные по всей длине (площади) клеточного пласта. Что касается временных характеристик, то модель позволяет рассматривать их либо тоже как однородные во времени (постоянные), либо как меняющиеся на определенных шагах моделирования. Полная пространственно-временная однородность параметров соответствует тому, что они определены генетически, а неоднородность – их эпигенетической природе.

В нашей статье обсуждается, как вариации обоих этих параметров влияют на онтогенетические разнообразия. При этом мы принимали за начальные формы наиболее простые, а именно *U*-образные трубки и окружности. Моделирование проводили в двухмерном пространстве по правилам, описанным ранее (Belousov, Grabovsky, 2003).

На рис. 1 продемонстрирована зависимость двух наиболее часто встречающихся в природе типов расчленения верхушки *U*-образного побега – двух- и трехлопастного – от значений параметра *W*, убывающих в направлении слева направо. Параметры РП принимались везде постоянными. Как показало моделирование, в относительно широком диапазоне значений *W* (по крайней мере, при $0.404 > W > 0.372$;

допустимы и $W > 0.404$, но тогда морфогенез идет очень медленно) сохраняется трехлопастное расчленение верхушки, хотя геометрия верхушечных зачатков внутри этого диапазона меняется, отражая различные видовые формы гидроидных полипов. Затем происходит достаточно резкий (порядка 0.003 единиц) переход к другому режиму: при относительно малом числе итераций (до 40) верхушка делится на два зачатка, но при большем числе итераций (110) два верхушечных зачатка сливаются в один, так что расчленение снова становится 3-лопастным. Следовательно, в данном диапазоне ($0.3722 < W < 0.3575$), который хотя и меньше предыдущего, но тоже достаточно значителен, *тип расчленения верхушки зависит от продолжительности ее морфогенеза*. При дальнейшем уменьшении *W* наступает столь же резкий переход к безусловно двухлопастному расчленению ($0.357 > W > 0.323$), которое вновь сменяется при $W < 0.323$ на формально трехлопастное. Однако длина волны изгибов контура становится при этом настолько малой, что с тем же успехом можно говорить о пяти-, семичленном и т.д. (но всегда нечетном) расчленении. Один из основных выводов состоит в том, что относительно широкие зоны структурной стабильности чередуются с существенно более узкими зонами переключений из одного режима в другой.

Еще отчетливее эта закономерность иллюстрируется с помощью рис. 2, на котором показаны формы, генерированные исходя из окружности при $N = 15$ и $0.380 < W < 0.429$ (в течение всего процесса моделирования сохраняются постоянные значения *W*) (подробности см.: Belousov, Grabovsky, 2007).

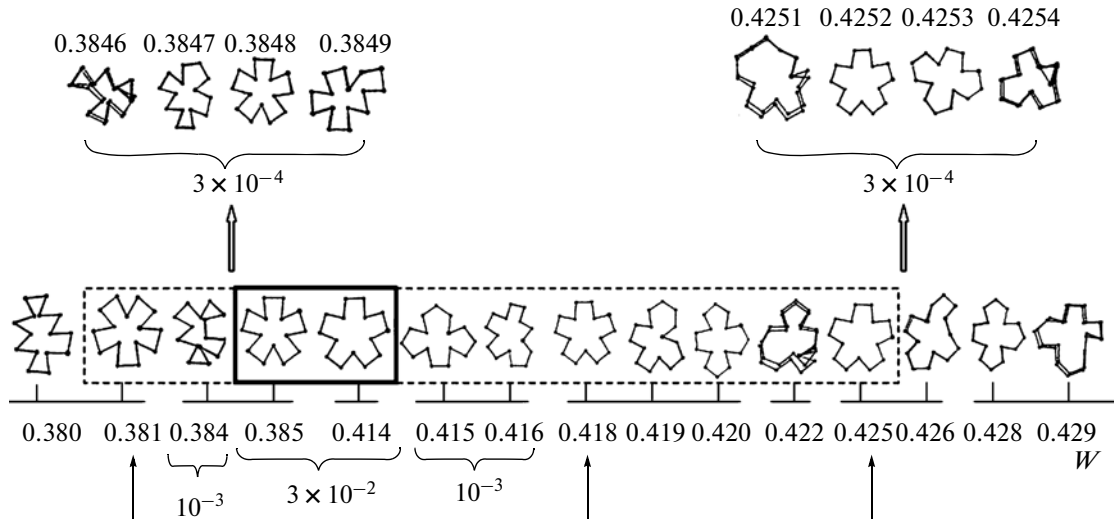


Рис. 2. Зависимость форм, генерированных исходя из окружностей, при разных значениях параметра эластичности W (цифры). Внизу жирным контуром обведена область структурной устойчивости пятилопастных форм, пунктиром — ее фланги, где пятилопастные формы периодически возникают (\uparrow) и исчезают при малых сдвигах параметров. Вверху представлены две области значений W при 10-кратном разрешении по сравнению с нижним рядом; видно, что и в этих областях периодически появляются пятилопастные формы.

Видно (рис. 2, внизу), что в диапазоне $0.385 < W < 0.414$ генерируются почти идентичные пятилучевые формы, не изменяющиеся при неограниченном числе итераций. Особый интерес представляют формы, генерированные на флангах этого «острова структурной стабильности». Как видно из рисунка, при сдвигах W на значения, на порядок меньшие поперечника «острова стабильности», происходит перебор четырех- и пятилучевых форм, причем последние периодически возвращаются, но каждый раз в весьма узких диапазонах W (например, при $W = 0.381$; 0.418 ; 0.425). Более того — аналогичные возвращения наблюдаются при дроблении диапазона значений W на десятикратно меньшие значения (рис. 2, вверху), а именно: возвращение к правильным пятилучевым формам наблюдается при $W = 0.3848$ и 0.4252 , но не при значениях, отличающихся от них на 10^{-4} единиц. Заметим, что все несимметричные формы при последовательных итерациях вращаются вокруг своего центра. Это видно благодаря наложению двух последовательных значений при некоторых значениях W (например, $W = 0.3846$; $W = 0.422$).

На рис. 3 представлены результаты модельных исследований эффектов изменения значений W по ходу моделирования. При $N = 15$ и постоянном $W = 0.47$ окружность преобразуется в устойчивую трехлучевую форму (симметрия $3m$) (рис. 3, а), а при том же N и постоянном $W = 0.4$ (как мы уже видели на рис. 2) — в устойчивую пятилучевую форму (симметрия $5m$). Если после 300 итераций, проведенных при $W = 0.47$, задать $W = 0.4$ и провести 24 итерации, то возникает непрерывно вращающаяся трехлучевая

форма без симметрии отражения (рис. 3, б), но при последующем возвращении к $W = 0.47$ воссоздается нормальная для данного значения W устойчивая трехлучевая форма (рис. 3, в). В терминах эмбриологии это означает, что после данного отклонения морфогенез сохраняет эквифинальность. Этого, однако, не происходит, если в течение не более чем восьми итераций понизить W до значения 0.3 (рис. 3, г). Тогда даже при последующем восстановлении $W = 0.47$ модельный морфогенез идет по совершенно другому пути: каждые три смежные точки сливаются между собой, в результате чего возникает абсолютно устойчивый правильный пятиугольник (рис. 3, д).

Отсутствует эквифинальность и в том случае, когда отклонение от типичного для устойчивой трехлучевой формы $W = 0.47$ до $W = 0.4$ осуществлено не после 300, а уже после 200 итераций, т.е. как бы на более ранней стадии развития. При этом уже после 36 итераций возникает нестабильная, но сначала симметричная четырехлучевая форма (симметрия $4m$) (рис. 3, е), которая, несмотря на дальнейшее восстановление значения $W = 0.47$, не возвращается к трехлучевой, а утрачивает симметрию и стабильность (рис. 3, ж).

С другой стороны, пятилучевая форма показала высокую структурную устойчивость: если осуществить отклонение от типичного для нее значения $W = 0.4$ к аномальному значению $W = 0.47$ после всего лишь 70 итераций (т.е. как бы на достаточно «ранней» стадии развития) (рис. 3, з), пятилучевая форма сохраняется при неограниченном числе последующих итераций (рис. 3, и).

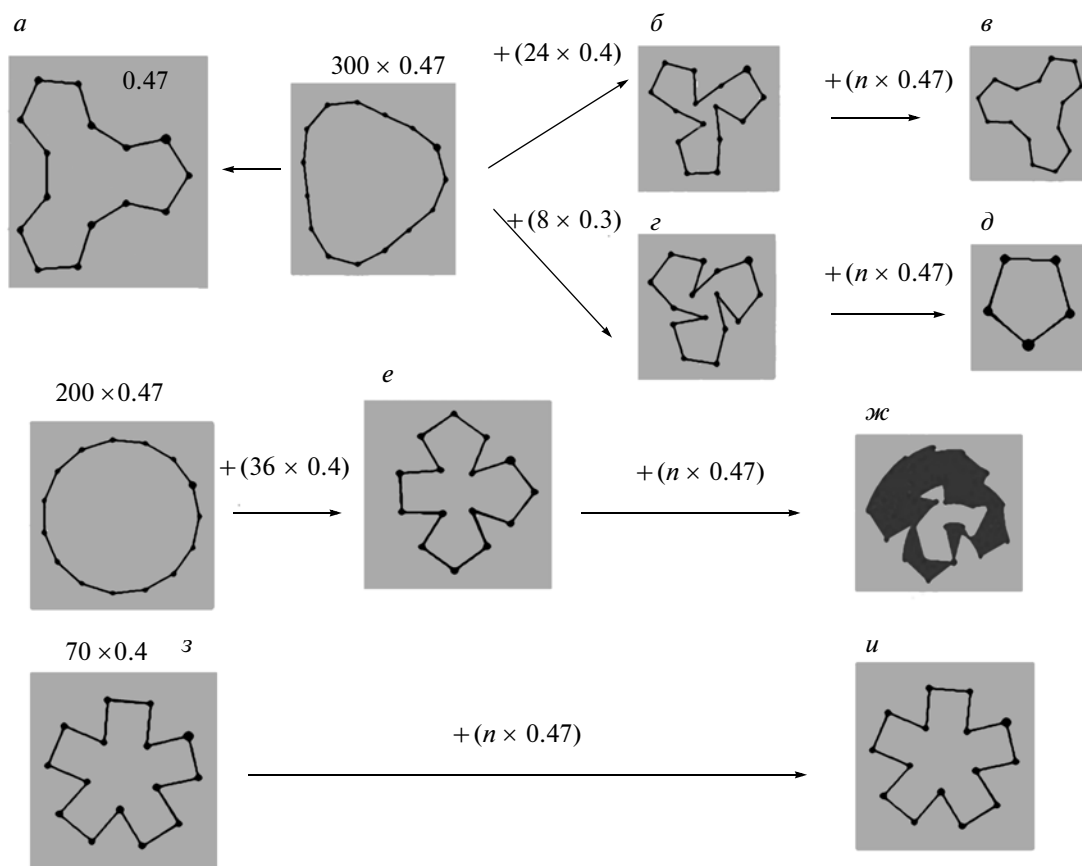


Рис. 3. Эффекты изменения параметра W по ходу генерирования из окружностей форм с разным числом лучей. Первые множители в произведениях указывают число итераций при данных значениях W , а вторые (дробные) — значения W ; ост. объяснения см. в тексте.

Набор форм, генерированных из окружностей в фазовом пространстве параметров N и W , представлен на рис. 4. Видно, что фазовое пространство этих двух переменных разделено приблизительно диагональными полосами на зоны устойчивых симметричных форм с уменьшающимся в направлении слева направо числом лучей и на чередующиеся с ними зоны неустойчивых спиралевидных форм.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первый вывод, вытекающий из моделирования, состоит в том, что морфогенезы при плавном изменении параметров четко подразделяются на более широкие структурно-устойчивые и более узкие неустойчивые области: внутри последних даже ничтожно малые сдвиги параметров приводят к резкому (иногда обратимому, но чаще необратимому) изменению морфологии. Это означает, что как раз в данных областях значений параметров следует ожидать весьма большого разнообразия как самих онтогенезов, так и их конечных результатов. Наличие таких областей может иметь большое эволюционное значение, так как именно в них накапливается ре-

зерв морфологической изменчивости, который может быть использован для создания новых, уже структурно-устойчивых онтогенезов (Scobeyeva, 2006). Поскольку в моделях, иллюстрированных на рис. 1, 2 и 4, использовались постоянные в пространстве и времени параметры, их можно напрямую связать с генетическими факторами и говорить о состояниях генома, обеспечивающих как структурно-устойчивое, так и неустойчивое протекание онтогенезов.

С другой стороны, важно подчеркнуть следующее. Хотя с формальной точки зрения структурная устойчивость или неустойчивость онтогенезов исчерпывающе определяется заданием параметров (не только генетических, но также и эпигенетических), реализуется она лишь на морфологическом уровне. События же этого последнего, как мы знаем, решающим образом зависят от самих по себе неспецифических систем обратных связей. Если последние искажены или вовсе отсутствуют, те же самые значения параметров будут играть совершенно другую роль или вовсе ничего не определять. Иными словами, параметрическая регуляция онтогенезов имеет

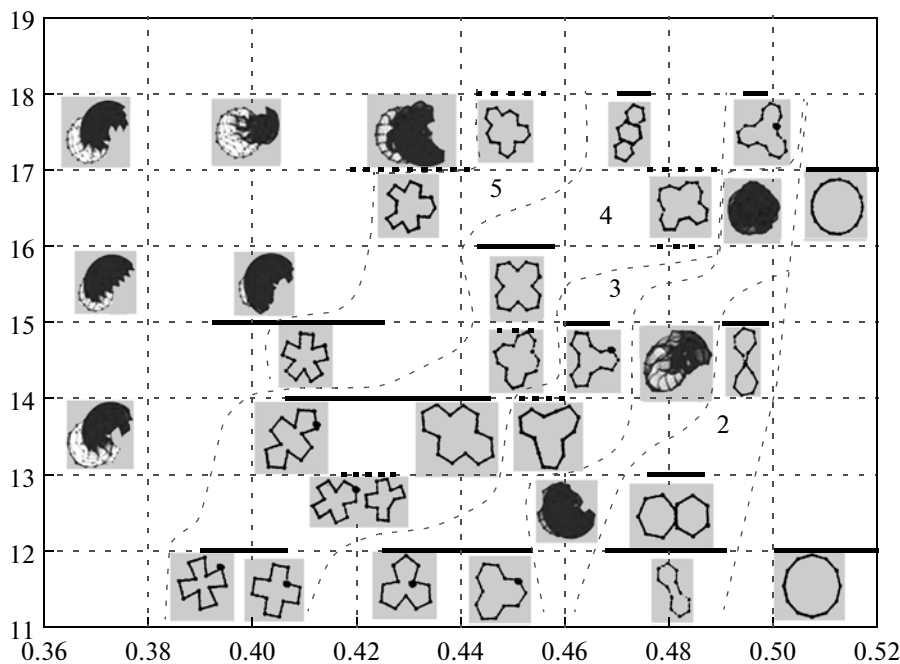


Рис. 4. Фазовая диаграмма форм, генерированных из окружностей, в пространстве параметров W (по оси абсцисс) и N (по оси ординат). (●), (○) – нестабильные (постоянно вращающиеся) асимметричные и устойчивые (стационарные) контуры соответственно; 2–5 – число лучей; волнистые линии разделяют зоны устойчивого и неустойчивого формообразования; горизонтальные линии указывают точную локализацию изображенных ниже форм на вертикальной оси; точки на некоторых контурах – начальные пункты каждой последовательной итерации (обхода контура). Подробнее см.: Belousov, Grabovsky, 2007.

определенное значение лишь в очень широком контексте, далеко выходящим за рамки собственно генома и непременно включающим в себя процессы морфогенеза, которые имеют автономную динамику. Поэтому современные попытки оценить устойчивость-неустойчивость тех или иных состояний клеток или многоклеточных сообществ, оставаясь только в рамках “генетических сетей” (Huang, Ingber, 2007) выглядят недостаточными, хотя и делают существенный шаг вперед по сравнению с рассмотрением генома как мозаики независимых генов. Следует разрабатывать более широкий класс моделей, в которых не просто размыты традиционные границы между геномом и эпигенезом, но данные факторы по отдельности и вне своих морфологических результатов вовсе не рассматриваются. Существенный вклад в разработку таких моделей вносят исследования Черданцева и Григорьевой (2010). Название для этого класса моделей еще не придумано, предстоит интересная и длительная работа в этом направлении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ахромеева Т.С., Курдюмов С.П., Малинецкий Г.Г. Парадоксы мира нестационарных структур. М.: Знание, 1985. 48 с.
- Белусов Л.В. Параметрическая система гидроидов *Thecaphora* и возможные способы генетической регуляции их видовых различий // Журн. общ. биологии. 1975. Т. 36. С. 654–662.
- Вавилов Н.И. Закон гомологических рядов в наследственной изменчивости // Теоретические основы селекции растений. Т. 1. Общая селекция растений. М.; Л.: Сельхозгиз, 1935. С. 75–128.
- Гурвич А.Г. Теория биологического поля. М.: Сов. Наука, 1944. 155 с.
- Лоскутов А.Ю., Михайлов А.С. Введение в синергетику. М.: Наука, 1990.
- Черданцев В.Г., Григорьева О.В. Морфогенетические основы и параметрическая система эволюции одноклеточных волосков у растений рода *Draba* L. // Онтогенез. 2010. Т. 41. В печати.
- Belousov L.V., Grabovsky V.I. A geometro-mechanical model for pulsatile morphogenesis // Comp. Methods Biomech. Biomed. Engineering. 2003. V. 6. P. 53–63.
- Belousov L.V., Grabovsky V.I. Information about a form (on the dynamic laws of morphogenesis) // BioSystems. 2007. V. 87. P. 204–214.
- Huang Sui, Ingber D.E. A non-genetic basis for cancer progression and metastasis: self-organizing attractors in cell regulatory networks // Breast Disease. 2007. V. 26. P. 27–54.
- Scobeyeva V.A. The natural variability of morphogenesis: a tool for exploring the mechanics of gastrulation movements in amphibian embryos // Int. J. Devel. Biol. 2006. V. 50. P. 315–322.
- Taber L.A. Towards a unified theory for morphomechanics // Phil. Trans. R. Soc. A. 2009. V. 367. P. 3555–3583.

Parametric Models of Ontogenetic Diversities

L. V. Belousov

*Moscow State University, Moscow, 119992 Russia
e-mail: morphogenesis@yandex.ru*

“A process can become available for our understanding only in as much as it is possible to substitute a purely phenomenological polynomiality and a variegated change in phenomena with less polynomial and, thus, less variegated picture, which is created arbitrarily yet correctly reflects the real situation.”

A.G. Gurvich (1944)

Abstract—Modeling of morphogenesis demonstrates that they form rather wide regions of structural stability and narrow zones of instability in parametric space. Within instability zones, small parameter shifts lead to drastic changes in the morphology of buds. These particular zones are the sources of ontogenetic diversities and represent the reserve for evolutionary variation. A topical problem is to construct models based on universal schemes of negative feedbacks between dynamic components of ontogenesis; moreover, the specificity of ontogenesis should be determined by the values of genetic and epigenetic parameters.

Key words: morphogenesis, self-organization, parametric regulation, structural stability and instability