

ТЕОРИЯ ТЕНСЕГРИТИ И ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЖИВОГО

© 2018 г. Ермаков А.С.^{1,2,3}

¹Институт экспериментальной медицины, Отдел Экологической Физиологии
197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

²Санкт-Петербургский Государственный Университет, Биологический Факультет
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб, д. 7–9

³Ленинградский Государственный Университет, Факультет Естествознания, Географии и Туризма,
196605, Санкт-Петербург, Пушкин, Петербургское шоссе, д. 10
E-mail: ermakov99@mail.ru

Поступила в редакцию 18.09.2016 г.

Окончательный вариант получен 29.04.2017 г.

До сих пор нет единого мнения о механизмах, регулирующих формирование и поддержание морфологических структур в ходе индивидуального развития живых организмов. Гипотеза о том, что механические силы важны для биологического формообразования, была выдвинута более ста лет назад. За последние десятилетия появились работы, свидетельствующие о регуляторной роли механических напряжений на разных уровнях организации живого. Изучаются сигнальные механизмы, отвечающие за рецепцию механических воздействий и перепрограммирование свойств клеток и тканей. С середины 1970-х для понимания устройства и функционирования живых структур в статике и динамике применяются принципы самонапряженных конструкций — теория Тенсегрити (от английского *tensional integrity*, то есть напряженная интегральность). Согласно данному взгляду, клетку можно представить как самонапряженную конструкцию, в которой роль жестких стержней выполняют микротрубочки, а роль эластичных нитей — микрофиламенты; такая система через клеточные контакты закреплена на внеклеточный матрикс, подстраиваясь под внешние паттерны механических напряжений. Преставления о живых системах как о самонапряженных конструкциях позволяют по-новому взглянуть на механотрансдукцию, интегральность развивающегося организма и биологический морфогенез. Хотя применение идей Тенсегрити к биологическим системам до сих пор не получило широкой поддержки среди биологов, нельзя не отметить влияние этих идей на формирование современной механобиологии и понимание важнейшей роли цитоскелетных структур в клеточных процессах.

Ключевые слова: биология развития, клеточная биология, морфогенез, цитоскелет, теоретическая биология, внеклеточный матрикс, механотрансдукция, механобиология, самонапряженные конструкции

DOI: 10.7868/S0475145018020039

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СТРУКТУРЫ И МЕХАНОБИОЛОГИЯ

Биологическим морфогенезом называют образование новых форм и структур в ходе индивидуального развития. Поскольку все живые организмы структурированы и имеют форму, понимание механизмов биологического морфогенеза представляет собой одну из важнейших задач современной биологии. Однако, единой теории биологического морфогенеза до сих пор не создано, и среди ученых нет общей точки зрения на механизмы регуляции формообразования. Наиболее популярной теорией, объясняющей механизмы биологического формообразования, является Теория Позиционной Информации, согласно которой спецификация частей будущего организма зависит от положения

в «координатной сетке», образуемой градиентам морфогенов (Wolpert L, 2016).

Предположение о том, что механические силы важны для биологического формообразования, было выдвинуто более ста лет швейцарским анатомом Вильгельмом Гисом. Гис экспериментировал с изменением формы разных материалов (металл, глина и резина), пытаясь имитировать морфогенетические процессы, в частности, формирование мозга млекопитающих (His, 1888). Значение механических сил для организации формы живого признавал Д'Арси Томпсон (Thompson, 1917). Несмотря на то, что его книга 1917 года «On Growth and Form» оказала большое влияние на развитие эмбриологии, систематическое экспериментальное изучение роли механических напряжений

в биологическом морфогенезе началось только во второй половине XX века.

Сейчас, спустя сто лет после выхода в свет книги Д'Арси Томпсона, можно говорить о рождении новой науки на стыке биологии, механики и инженерии, делающей упор на изучение роли физических сил и механических свойств клеток и тканей в ходе развития и функционирования живых систем в норме и патологии — механобиологии (Jacobs et al., 2012).

В ходе биологического морфогенеза клетки способны изменять форму и передвигаться на большие расстояния, при этом производятся механические силы и происходят механические деформации. Очевидна роль механических особенностей клеток и тканей в порождении деформаций и поддержании формы. За прошедшие десятилетия появились работы, свидетельствующие о регуляторной роли механических напряжений на разных уровнях организации живого (Keller, 2000; Gordon, 2006; Davidson et al., 2009; Белоусов, 2009; Белоусов, Миттенталь, 1992; Belousov, 2012).

Еще в середине 1970-х Белоусовым и его коллегами была высказана гипотеза о роли механических напряжений в организации биологического морфогенеза (Belousov et al., 1975). Независимо от Белоусова, немецкий анатом Блешмидт описал структуры механических напряжений в развитии человека и выдвинул предположение о том, что подобные структуры встречаются в развитии других животных и даже растений и могут влиять на это развитие (Bleschmidt, Gasser, 1978). Многочисленные экспериментальные исследования, проведенные группой Л.В. Белоусова за последние десятилетия на разных группах животных, показали наличие паттернов механических напряжений в ходе их развития (Belousov et al., 1993; Belousov et al., 1994; Ermakov, Belousov, 1998a; Ermakov, Belousov, 1998b; Belousov, Ermakov, 2001; Belousov et al., 2006). Механизмы порождения механических напряжений могут быть разными — тургорное давление, движение клеток, клеточные деления, но, что примечательно, напряжения никогда не бывают равномерными и всегда создают определенный паттерн (Belousov, 2012).

Примечательно также, что между паттернами напряжений могут образовываться обратные связи, что позволяет рассмотреть роль механических напряжений в организации биологического морфогенеза с точки зрения Теории Самоорганизации (Белоусов, 2009; Белоусов, Миттенталь, 1992; Belousov, 2012). Механохимические модели морфогенеза делают упор на ведущую морфогенетическую роль обратных связей пассивных и активных механических напряжений в эмбриональных тканях (Белоусов, 2009), в современной литературе

по механобиологии пока не установилось жесткой терминологии, и параллельно с данными терминами говорят также о пассивных и активных механических силах.

Пассивные механические напряжения вызываются внешними по отношению к данному участку ткани воздействиями, активные механические напряжения порождаются молекулярными машинами внутри данного участка ткани, и процесс этот энерго-зависимый (Белоусов, 2009). Доказательством реальности механо-химической самоорганизации живых организмов могут служить закономерные паттерны механических напряжений в развивающихся зародышах (Belousov, 2008). Независимо от работ данной группы, ведущая роль механических напряжений в создании морфогенетических структур на принципах самоорганизации была показана в начале 1980-х в экспериментах по высеванию клеточных культур на эластичные субстраты — в результате наблюдалось формирование регулярных клеточных кластеров за счет создания паттернов напряжения субстрата (Harris et al., 1984).

Из данного направления моделей выдвинулась в 1990х Теория Белоусова-Миттенталья, согласно которой развитие организма регулируется за счет смены определенных паттернов механических напряжений, при этом паттерны предыдущей стадии провоцируют формирование паттернов последующей стадии (Белоусов, Миттенталь, 1992; Belousov, 2012). Так, например, процесс гастрюляции амфибий можно рассмотреть как цепь сменяемых друг друга процессов, каждый из которых компенсирует механическое воздействие предыдущего. Каждый раз такая компенсация гипертрофирована и «проскальзывает» через точку равновесия, так что паттерны механических напряжений сменяют друг друга. Активные механические силы, порождаемые в результате радиальных клеточных интеркаляций, можно рассматривать как механизм сброса пассивного растяжения крыши бластоцеля, возникающего в результате тургорного давления на стадии бластулы. Как результат радиальных интеркаляций, происходит релаксация механических напряжений в супраластопоральной зоне, и она компенсируется формированием колбовидных клеток и инвагинацией. Активные силы, порождаемые инвагинацией клеток, порождают пассивное растяжение супраластопоральной зоны; возникают движения латеромедиальной интеркаляции, которые компенсируют это растяжение. Затем в ходе гастрюляции движения латеромедиальной интеркаляции идут в противофазе в наружном и ввернутом пластах, взаимно компенсируя порождаемые механические силы.

Помимо того, что механические силы направляют формообразование, они порождают

пространственную информацию, координирующую дифференцировку клеток, апоптоз, клеточную миграцию (Davidson et al., 2009; Wozniak, Chen, 2009; Discher et al., 2005).

Связь между биомеханикой ткани и экспрессией генов было показано еще в начале 2000-х. Эммануэля Фарж и его коллеги открыли, что экспрессия гена *twist* запускалась в клетках зародышей дрозофилы на ранних стадиях при механическом воздействии на эмбрионы (Farge, 2003). Позже исследователи из той же лаборатории показали, что и в нормальном развитии эмбрионов дрозофилы необходимо сжатие определенных областей зародыша (формирующийся кишечник) для запуска экспрессии гена *twist* (Desprat et al., 2008).

Сигнальные механизмы, отвечающие за рецепцию механических воздействий и перепрограммирование свойств клеток, называется «механотрансдукцией». В ходе механотрансдукции устанавливается связь между биофизическими и биохимическими процессами, между формой и экспрессией генов. Клетки могут реагировать на механические сигналы как порождаемые внешними силами, так и на изменения формы; механические сигналы при этом перекодировываются в изменения в клеточной биохимии и паттернах экспрессии генов (Hoffman et al., 2011; Ross et al., 2013; Aragona et al., 2013; Mammoto et al., 2013). Запускаемые в ходе механотрансдукции процессы могут приводить к перестройкам цитоскелета, что изменяет механические свойства клеток; таким образом могут возникать сложные обратные связи на уровне клеточной механики (Mammoto et al., 2013). Механические силы, возникающие на поверхности мембран, могут конвертироваться в изменения клеточной биохимии через разные механизмы: рецепция натяжения внеклеточного матрикса через связь внутриклеточных молекул с интегриновыми рецепторами, реакция на межклеточные взаимодействия с помощью молекул, связанных с кадгерин/катениновым комплексом, механорецепция с помощью ресничек и механочувствительных ионных каналов, цитоскелетные перестройки (Mammoto et al., 2013).

В последние годы становится понятным, что центральную роль в механотрансдукции в ходе индивидуального развития и поддержания тканей играют регуляторы транскрипции YAP (YES-associated protein) и транскрипционный ко-активатор TAZ (transcriptional coactivator with PDZ-binding motif), которые являются своего рода сенсорами физического состояния клеток и внешних механических сигналов (Piccolo et al., 2014; Aragona et al., 2013). YAP и TAZ регулируют пролиферацию клеток, играют важную роль в самообновлении стволовых клеток, дифференцировке, контроле роста и размера органов (Halder et al., 2011; Dupont et al.,

2011; Tremblay et al., 2012; Aragona et al., 2013; Juan et al., 2016; Dupont et al., 2016).

YAP/TAZ негативно регулируются сигнальным каскадом, запускаемым протеинкиназой Hippo, однако, на них могут оказывать воздействие сигнальные пути, запускаемые морфогенетическими факторами, такими как Wnt, Rho, GPCRs-опосредованные сигнальные пути. YAP и TAZ могут присутствовать как в цитоплазме, так и в ядре, где они играют роль регуляторов экспрессии генов. Ключевой участник сигнального каскада Hippo, LATS1/2 (серин-треониновая киназа large tumor suppressor 1 (LATS1) и 2 (LATS2)) фосфорилирует YAP по серину 127 и TAZ по серину 89, в результате чего белки группы 14-3-3 связываются с комплексом YAP/TAZ, и в этом случае комплекс YAP/TAZ локализуется в цитоплазме и не транспортируется в ядро, то есть не активен в регуляции экспрессии генов (Basu et al., 2003; Zhao et al., 2007; Dong et al., 2007). Hippo, в свою очередь, может регулироваться белками, участвующими в образовании плотных контактов. Было показано, что компоненты плотных контактов E-кадгерин и α -катенин оказывают негативное влияние на YAP/TAZ комплекс (Kim et al., 2011; Schlegelmilch et al., 2011).

Самое интересное, что механические сигналы влияют на активность YAP/TAZ (Dupont et al., 2011; Aragona et al., 2013), благодаря этому клетка может воспринимать сигналы о ее микроокружении. В клетках млекопитающих, активность и ядерная локализация YAP/TAZ регулируется как эластичностью субстрата, так и геометрией клеток (Dupont et al., 2011; Wada et al., 2011).

Механизмы такой биомеханической чувствительности пока не до конца понятны. Если клетка простирается по субстрату, то локализация YAP/TAZ ядерная, но, если клетка округлая, это нарушает ядерную локализацию YAP/TAZ (Wada et al., 2011). Показано, что простирающие клетки по субстрату ведут к цитоскелетным перестройкам (в том числе к формированию актиновых стрессовых фибрилл), что в свою очередь приводит к локализации YAP/TAZ в ядре, стимулирует пролиферацию и подавляет дифференцировку (Dupont et al., 2011). Кроме того, ядерная локализация YAP/TAZ вызывается жестким внеклеточным матриксом и исчезает в случае нежесткого внеклеточного матрикса (Dupont et al., 2011). Механическая регуляция является независимой от Hippo-опосредованного фосфорилирования. Нарушение работы LATS1/2 не влияло на YAP/TAZ в случае культивирования на мягком субстрате (Aragona et al., 2013). Однако, LATS1/2-опосредованное ингибирование YAP/TAZ наблюдается в случае восстановления актиновых фибрилл.

Активация YAP/TAZ через Wnt каскад или GPCR — опосредованным путем сильно ослабляется в случае отсутствия механической нагрузки на клетки. Влияние состояния цитоскелета на локализацию и активность YAP/TAZ является фундаментальным, а сигнальные каскады, Hippo, Wnt и GPCR- опосредованные сигнальные пути служат своего рода настройщиками механочувствительности, влияя таким образом на пролиферацию клеток и размер органов (Piccolo et al., 2014). Контролируемая активация YAP и TAZ может иметь значение для регенеративной медицины, однако, бесконтрольная активация, возникающая как результат дерегуляции сигнального пути Hippo, может приводить к развитию онкологических заболеваний (Juan et al., 2016).

С другой стороны, сами механические свойства тканей в ходе развития организма находятся под контролем экспрессии генов, при этом важны как «пассивные» свойства, так и способность клеток и тканей порождать активные механические силы (Keller et al., 2000; Belousov et al., 2006; Davidson et al., 2009).

Большой интерес для понимания механических аспектов морфогенеза имеет изучение цитоскелетных структур, молекул клеточной адгезии и внеклеточного матрикса (Davidson et al., 2009). Разделить механизмы поддержания упругости тканей и порождения активных механических сил очень не просто, так как оба этих процесса АТФ-зависимы, в них участвуют актиновые и миозиновые структуры и общие сигнальные пути, такие как Ca²⁺, Rho GTPases — опосредованная сигнализация (Davidson et al., 2009).

САМОНАПРЯЖЕННЫЕ КОНСТРУКЦИИ В АРХИТЕКТУРЕ, ИСКУССТВЕ И БИОЛОГИИ

Тенсегрити (от английского tensegrity, tensional integrity, то есть напряженная интегральность) — зародившаяся в архитектуре и механике система взглядов, описывающих конструкции, которые имеют стабильную форму за счет постоянного стягивания элементов (так называемые самонапряженные конструкции). Рождение Тенсегрити связано с именами Ричарда Букминстера Фуллера (Fuller, 1961; Fuller, 1962), Дэвида Джорджа Эммериша (Emmerich, 1964) и Кеннета Снельсона (Snelson, 1965). В 1948 году Кеннет Снельсон, вдохновленный лекциями инженера и футуролога Букминстера Фуллера, создал первую основанную на принципе самонапряженных конструкций скульптурную композицию, из твердых стержней и стягивающих их нитей (Jauregui, 2009).

В середине 1970-х Дональд Ингбер, изучавший тогда биохимию и биофизику в Йельском Университете, попытался приложить принципы

Тенсегрити к строению клетки (Ainsworth, 2008; Stanwix, 2014). Это положило начало применению идей Тенсегрити в биологии и биотехнологии — Био-тенсегрити (Ingber, Jamieson, 1985; Ingber, 1993; Ingber, 2010; Ingber et al., 2014). Как раз примерно в те же годы активно изучался цитоскелет (Heuser, Kirschner, 1980; Fey et al., 1984), и Ингбер предположил, что в качестве «стержней и веревок», стабилизирующих форму «палатки», могут выступать элементы «цитоскелета» (Ingber, 2010). В середине 1980-х годов Ингбер создал модель клетки из стержней и эластичных нитей. Если такая «клетка» не закреплена, она принимает шарообразную форму за счет стягивания эластичных нитей, при закреплении на упругом субстрате становилась плоской и растянутой в стороны, что очень напоминает поведение реальных (Ingber, Jamieson, 1985).

КЛЕТКА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ТЕОРИИ ТЕНСЕГРИТИ

Цитоскелет эукариотических клеток формируется тремя типами молекул: состоящими из тубулина микротрубочками, актиновыми микрофиламентами и промежуточными филаментами (Alberts et al., 2015). Структуры клеточного скелета могут как порождать механические напряжения, так и сопротивляться приложенным. Био-Тенсегрити декларирует, что клетка представляет собой самонапряженную конструкцию: натяжения порождаются цитоскелетными микрофиламентами и промежуточными филаментами, в качестве упругих структур выступают микротрубочки или элементы внеклеточного матрикса, с которыми клетка связана контактами. Силы сбалансированы, и клетка имеет стабильную форму (рис. 1а).

Напряженность, стабилизирующая форму клетки, формируется прежде всего за счет сократительной активности актомиозиновых структур. Вклад в создание напряженности могут вносить внешние воздействия через внеклеточный матрикс и клеточные контакты, осмотические силы и силы, создаваемые за счет полимеризации филаментов. Цитоскелетные структуры на периферии клетки связаны с эластичной сетью примембранных цитоскелетных структур. Промежуточные филаменты связывают микротрубочки и микрофиламенты с поверхностью клеточного ядра, обеспечивая механическое единство клетки. Изменения структуры могут приводить к механической работе. Так, при исчезновении одной из микротрубочек возрастают силы натяжения, действующие со стороны микрофиламентов на внеклеточный матрикс (рис. 1б).

Сходным образом может обеспечиваться стабильность части клетки. ДНК в ядре упакована в хроматин, в ядре присутствуют цитоскелетные структуры, и ядра клеток можно рассматривать

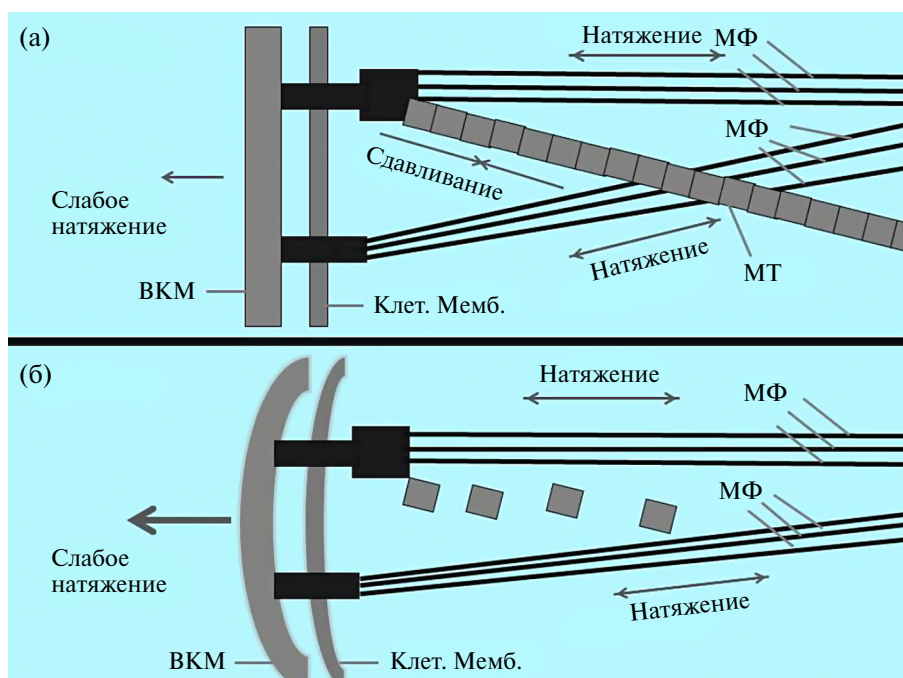


Рис 1. Часть клетки как самонапряженная конструкция с точки зрения Тенсегрити. Микротрубочки подобны упругим стержням, а микрофиламенты — растягивающим нитям. **Рис 1а** — Баланс сил в клетке поддерживается с помощью элементов цитоскелета и внеклеточного матрикса. Микрофиламенты испытывают натяжение, микротрубочка — сжатие. Элементы цитоскелета прикрепляются к фокальным контактам, которые связаны с внеклеточным матриксом, с помощью таких взаимодействий происходит уравнивание паттерна внутриклеточных и внешних по отношению к клетке сил. **Рис 1б** — Разрушение микротрубочки приводит к изменению паттерна механических напряжений в клетке. Натяжение микрофиламентов возрастает. Возрастание натяжения внутри клетки может быть скомпенсировано усилением приложенного к данному участку внеклеточного матрикса внешнего натяжения. МТ-микротрубочка. МФ — микрофиламенты. ВКМ — внеклеточный матрикс. Клет. Мемб. — клеточная мембрана. По мотивам: Ingber, 2003

как самонапряженные структуры, в которых отдельные хроматиновые фибриллы из плотно упакованной ДНК служат в качестве упругих «стержней», а окружающий ядерный матрикс находится под растяжением (Ingber, 1993). Промежуточные филаменты могут служить для интегрирования изменения формы клетки и клеточного ядра. Изменения формы ядра может приводить к изменениям ядерной поры, а это, в свою очередь, — влиять на ядерный транспорт.

Ингбер сводит доказательства Био-тенсегрити к трем важным тезисам (Ingber, 2003):

1. Механические свойства клеток определяются структурированным цитоскелетом, а не бесструктурным вязким континуумом. Тенсегрити предсказывает, что механические напряжения вероятнее всего должны передаваться через трансмембранные молекулы, которые связывают молекулы внеклеточного матрикса и молекулы клеточной адгезии с элементами цитоскелета и что локальное воздействие может привести к глобальной перестройке клетки. Показано, что при локальном силовом воздействии на молекулы клеточной адгезии, например, на интегрины, возникало более сильное

механическое напряжение в клетке, чем при воздействии на липопротеины, метаболические рецепторы и антигены тканевой несовместимости (Wang et al., 1993; Wang, Ingber, 1994; Wan, Ingber, 1995). Эффект интегрин-опосредованного механического воздействия на клетки снижался при разрушении микрофиламентов, микротрубочек и промежуточных филаментов (Wang et al., 1993).

2. Преднапряженный цитоскелет предопределяет способность клеток к деформации. Изменение преднапряженности клеток с помощью воздействия на актин-миозиновые комплексы (Hubmayr et al., 1996; Wang et al., 2001; Cai et al., 1998) приводило к изменению формы клеток. Эксперименты с использованием силовой микроскопии и с использованием магнитных микрочастиц показали линейную корреляцию между жесткостью клеток и клеточной преднапряженностью (Pelham, Wang, 1997; Butler et al., 2002, Wang et al., 2002), как это и предсказывается моделью Био-тенсегрити (Stamenovic et al., 1996).

3. Микротрубочки работают как стержни, закоренные на внеклеточный матрикс, на них воздействуют растягивающие структуры цитоскелета, таким

образом устанавливается баланс сил во всей клетке. Форма клетки зависит от прикрепления к внеклеточному матриксу через структуры фокальных контактов, в которых сходятся интегриновые рецепторы, белки, связывающиеся с цитоскелетом, и молекулы клеточной сигнализации (Burridge et al., 1988; Plopper, Ingber, 1993; Plopper et al., 1995; Miyamoto et al., 1995). Когда клетка движется по субстрату, то ее край представляет собой чередование зон прикрепления к субстрату (фокальные контакты) и участков между ними. Области внеклеточного матрикса, к которым прикрепляется клетка, испытывают на себе напряжения, производимые клеткой, и участвуют в установлении баланса сил. Если бы не было внутренних «стержней» в клетке, компенсирующих напряжения, то клетки приобретали

бы округлую форму. Согласно модели Тенсегрити, такими «стержнями» являются микротрубочки. С этим согласуются результаты нескольких исследований, в которых было показано, что при разрушении микротрубочек натягивание экстраклеточного матрикса клеткой усиливается, это явление показано для разных клеточных моделей (Danowski, 1989; Kolodney, Wyslomerski, 1992; Kolodney, Elson, 1995; Wang et al., 2001; Stamenovic et al., 2002).

ТЕНСЕГРИТИ И ИЕРАРХИЧЕСКАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЖИВОГО

Еще Букминстер Фуллер отмечал, что иерархически организованные структуры могут быть построены на основе принципов Тенсегрити (Fuller,

Таблица 1. Многоуровневая организация живого с точки зрения теории Тенсегрити.

Уровень организации	Структуры, испытывающие сжатие	Структуры, испытывающие натяжение	Структуры, отвечающие за передачу механического воздействия на смежные уровни	Источник информации
Био-молекулы (на примере белков и ДНК)	α -спирали, β -укладки более жесткие участки ДНК	Гибкие области белковых молекул; более гибкие участки ДНК	Элементы цитоскелета, связывающиеся с белковыми молекулами и ДНК	Zanotti, Guerra, 2003; Liedl et al. 2010; Zheng et al., 2009; Ingber, 2010
Ядро	Жестко упакованные участки хромосом	Менее упакованные участки хромосом,	Элементы ядерного цитоскелета связывают с уровнем био-молекул. Промежуточные филаменты связывают с уровнем целой клетки	Ingber, 1993
Клетка	Микротрубочки	Микро-филаменты	Промежуточные филаменты связывают с уровнем клеточного ядра. Элементы внеклеточного матрикса связывают с тканевым уровнем	Ingber, Jamieson, 1985; Ingber, 1993; Ingber, 2003;
Ткань (на примере костной ткани)	Элементы костной ткани, особенно ориентированные в медианном аспекте	Элементы костной ткани, особенно ориентированные в латеральном аспекте	Элементы внеклеточного матрикса	Chen, Ingber, 1999, Swanson, 2013
Орган (на примере легких)	Ребра	Система соединительно-тканых волокон	Соединительная ткань, мышцы	Maina, 2007; Weibel, 2009; Swanson, 2013
Система органов (на примере опорно-двигательного аппарата)	Кости	Мышцы и связки	Мышцы, связки и элементы соединительной ткани	Swanson, 2013
Целый организм (на примере организма человека)	Кости	Мышцы, связки и элементы соединительной ткани	Мышцы, связки и элементы соединительной ткани	Swanson, 2013

1961), при этом механические воздействия могут передаваться между уровнями. Согласно Био-тенсегрити, разные уровни организации живого устроены в соответствии с принципами Тенсегрити (табл. 1): молекулы (Liedl et al., 2010; Zanotti et al., 2003), клеточное ядро (Ingber, 1993), клетка (Ingber, 2003), ткани (Ghosh, Ingber, 2007; Mammoto, Ingber, 2010), органы (Chen, Ingber, 1999; Huang, Ogawa, 2012; Ingber, 2008; Parker, Ingber, 2007; Maina, 2007; Moore et al., 2005; Weibel, 2009) и даже целые организмы (Hagert, Hagert, 2010; Kassolik et al., 2009, Levin, 2002, Masi et al., 2010).

Молекулярный уровень. В белках относительно жесткие домены (α -спирали, β -укладки) связаны между собой с помощью гибких областей молекулы. Занотти и Гуера (Zanotti, Guerra, 2003) выдвинули гипотезу, согласно которой жесткие участки молекул белков (α -спирали и β -укладки) испытывают сжатие, а участки между ними — натяжения. Доказательством преднапряженности служит факт того, что при расщеплении белка его фрагменты могут демонстрировать нестабильность формы (Ingber, 2010).

Длинные молекулы ДНК тоже могут организовывать структуры, построенные по принципам Тенсегрити (Liedl et al. 2010; Zheng et al., 2009), в которых относительно жесткие участки сочетаются с растяжимыми участками.

Клеточное ядро. Ядро внутри клетки может рассматриваться как отдельная структура, организованная по принципам Тенсегрити, при этом ядро соединяется с цитоплазмой цитоскелетными структурами. Когда клетка имеет округлую форму, ядро тоже имеет округлую форму. Если клетка прикрепляется к субстрату и уплощается, то и форма ядра меняется, подстраиваясь под новую форму клетки (Ingber, 1990; Ingber, 1993). В ходе экспериментального исследования стеклянную палочку, покрытую фибронектином, подносили к поверхности клеток. После связывания интегринов на поверхности клетки с фибронектином, часть клетки быстро тянули с помощью микроманипулятора. При этом форма ядра тоже менялась, подстраиваясь под изменения формы клетки (Maniotis et al., 1997). За механическое «подстраивание» ядра и клетки отвечают промежуточные филаменты (Eckes et al., 1998).

Все хромосомы в клетках млекопитающих связаны между собой сетью эластичных «нитей». Если попытаться вытянуть отдельную хромосому из митотической клетки с помощью микропипетки, за ней вытягиваются другие хромосомы (Maniotis et al., 1997).

Клетка. С точки зрения теории Тенсегрити клетка представляет собой самонапряженную конструкцию, в которой роль упругих «стержней»

выполняют микротрубочки, а роль эластичных элементов, испытывающих растяжение, — микрофиламенты (Ingber, Jamieson, 1985; Ingber, 1993; Ingber, 2003). Промежуточные филаменты могут играть роль «передатчиков» механического воздействия с клеточного уровня на ядерный (Ingber, 1993).

Ткань. Ткани организованы по принципам Тенсегрити, и изменения на уровне целой ткани могут приводить к перестройкам на клеточном уровне. Особенно актуально изучение механики костной ткани и сухожилий. Кости ости являются элементами, испытывающими сжатие, но сами себе являются структурами, построенной по принципам Тенсегрити. Изучение большой берцовой кости показало, что давление, передаваемое организмом на кость, не передается по кости строго вертикально (Chen, Ingber, 1999). Механическое воздействие на кость распространяется по кривой от тазобедренного сустава до колена. Составные части кости испытывают сдавливание в медиальном направлении и натяжения в латеральном направлении. Внутренность берцовой кости представляет собой комбинацию преднапряженных сетей и геодезических структур, что придает кости максимальную стабильность при механическом воздействии на нее.

Строение сухожилия можно объяснить с точки зрения Тенсегрити. Мышечные фибробласты плотно прикрепляются к внеклеточному матриксу искусственного сухожилия и начинают простираются по сухожилию в случае его растяжения (Langevin et al., 2005). Морфометрический анализ гистологических срезов выявил увеличения области, занимаемой ядрами фибробластов и уменьшение числа инвагинаций ядерных мембран в случае растяжения искусственного сухожилия (Langevin et al., 2010).

Орган. В качестве примера органа, построенного по принципу Тенсегрити, можно привести легкие (Maina, 2007; Weibel, 2009). Легкие находятся под постоянным растяжением, которое осуществляется с помощью системы фибрилл по всему объему легких, от периферии до легочных ворот. Эта система фибрилл имеет укладку из геодезических структур, с натяжением в направлении ворот легких. Во время вдоха легкие раскрываются из-за понижения давления в результате сокращения диафрагмы. В данной модели, в качестве жестких структур, испытывающих сжатие, выступают ребра.

Система органов. Самонапряженными конструкциями являются и отдельные системы органов. Например, опорно-двигательный аппарат человека является преднапряженной единой системой, и локальные воздействия на мышцы или кости передаются на всю систему в целом. Еще в 1970-е годы

Роби (Robbie, 1977) выдвинул гипотезу о том, что позвоночный столб стабилизируется за счет сил натяжения, а не сдавливания позвонков гравитацией. По мнению врача и остеопата-исследователя Свонсона, реальная ситуация, скорее всего, более сложная, и, в зависимости от положения позвоночника, поддержка его структуры может осуществляться как за счет самонапряженности, так и за счет сжатия силой гравитации (Swanson et al., 2013).

Уровень целого организма. Человеческое тело тоже можно рассматривать как самонапряженную конструкцию. Сотни костей в нашем теле объединены в непрерывную сеть с помощью мышц и связок, которые тянут в разных направлениях, создают баланс сил, компенсируя силу тяжести и стабилизируя форму. Упругость целого организма зависит от напряженности мышц, с помощью которых определяется его форма как в статике, так и в динамике.

Теория Тенсегрити объясняет, таким образом, механизм передачи сигнала с микроуровня на макроуровень и механическую интегрированность разных уровней живого.

МЕХАНОТРАНСДУКЦИЯ И ЦИТОСКЕЛЕТ

Механические воздействия вызывают определенные эффекты в живых тканях, в том числе, приводят к изменению внутриклеточной сигнализации и экспрессии генов (Mammoto et al., 2013; Farge, 2003). Механизмы механотрансдукции — преобразования механических стимулов в биохимические изменения внутри клетки, — до сих пор не донца поняты. Термин «механотрансдукция» применим к нескольким довольно разным процессам — трансформации механических сигналов со стороны внеклеточного матрикса через фокальные контакты, передачи межклеточных механических взаимодействий через клеточные контакты, детекции внешних воздействий ресничками, трансформации сигналов связанные с изменением формы клеток (Mammoto et al., 2013; Hoffman et al., 2011; Ross et al., 2013; Aragona et al., 2013; Yoshida et al. 2012).

Ингбером и его коллегами разработана модель механотрансдукции, относящаяся в первую очередь трансформации механических сигналов со стороны внеклеточного матрикса через фокальные контакты. Согласно этой модели, механические сигналы, передающиеся через молекулы, прикрепляющиеся к внеклеточному матриксу, могут вызывать изменения в цитоскелетных структурах, а это, в свою очередь, — приводить к изменению химических реакций в клетке (Ingber, Jamieson, 1985; Ingber, 1991; Ingber, 1997). Фокальные контакты можно представить как механохимические сигнальные центры, в которых локальные изменения

в балансе сил трансдуцируются в химические сигналы и влияют на изменения поведения клеток. Под воздействием механических сил, элементы цитоскелета могут видоизменяться, влияя на изменения связанных с ними молекул и через них влияя на химические процессы в клетке. Показано, что механическое воздействие на интегрин приводит к изменению цитоскелетных структур и вызывает активацию сигнальных каскадов и экспрессии генов (Glogauer et al., 1997; Chicurel et al., 1998; Chen et al., 1999; Meyer et al., 2000; Wozniak et al., 2000; Riveline et al., 2001). Механические силы, приложенные к интегринам, вызывают Rho GTPase-опосредованное формирование новых клеточных контактов (Riveline et al., 2001; Balaban et al., 2001; Galbraith et al., 2002). В эпителиальных клетках в трансдукции механического воздействия участвуют кадгеринины (Potard et al., 1997), они тоже связаны с актиновым цитоскелетом, и, возможно, модель механотрансдукции, выдвинутая Ингбером, применима и в данном случае.

Механические сигналы, возникающие в результате изменения формы клеток, воздействуют на экспрессию генов через изменение комплекса YAP/TAZ, в этом процессе принимают участие цитоскелетные перестройки и Rho GTPase activity and (Dupont et al. 2011; Aragona et al., 2013; Dupont, 2016). В клетке, рапростертой по субстрату, наблюдается ядерная локализация YAP/TAZ, если клетка округлая, ядерной локализации YAP/TAZ не наблюдается (Wada et al., 2011). Важную роль при этом играют цитоскелетные перестройки: формированию актиновых стрессовых фибрилл ведет к локализации YAP/TAZ в ядре, стимулирует пролиферацию и подавляет дифференцировку (Dupont et al., 2011).

Еще одним возможным механизмом влияния механических напряжений на экспрессию генов может быть изменение формы ядерной ламины в результате цитоскелетных перестроек и, как следствие, изменение структуры хроматина и возможностей доступа РНК-полимераз к определенным хромосомным территориям. Так, при изменении степени расплывания фибробласта по субстрату меняются области хромосом, в которых экспрессируются гены (Dalby et al. 2007).

Суммируя, можно сказать, что к настоящему времени действительно показано участие цитоскелетных структур процессах механотрансдукции, и в этом смысле выдвинутая Ингбером модель верна, однако, это не означает, что авторы данных работ придерживаются представлений о клетках как о самонапряженных конструкциях.

ТЕНСЕГРИТИ И БИОЛОГИЧЕСКИЙ МОРФОГЕНЕЗ

Решающим для понимания формообразования и поддержания формы целого организма, с точки зрения Тенсегрити, является внеклеточный матрикс (Ingber, 2003; Ingber, 2006), играющий роль динамичного каркаса.

В случае эпителия внеклеточный матрикс формирует двумерную структуру — базальную мембрану. В случае соединительных тканей он формирует трехмерные структуры. Каждый раз, когда формируется новый эпителий, этому предшествует построение базальной мембраны (Ingber, 2006).

Внеклеточный матрикс играет решающую роль для построения формы организма в ходе индивидуального развития, но не исчезает и поддерживает созданную форму и во взрослом состоянии. Если нарушить баланс сил, то происходит изменение формы; так можно регулировать процесс биологического формообразования.

Изучение эпителиальных морфогенезов и ангиогенеза показало, что изменения тканей регулируются через локальные изменения и структуры внеклеточного матрикса, при этом базальная мембрана на растущем кончике эпителиальной почки или сосуда становится тоньше (Bernfield, Banerjee, 1978; Ausprunk, Folkman, 1977).

Модель на основе Тенсегрити, выдвинутая Ингбером, может объяснить морфогенез, при котором происходит почкование и ветвление структур, например, морфогенез эпителиальных желез или легких (рис. 2). Принимается, что базальная мембрана преднатянута, а утончение базальной мембраны делает ее податливой (рис. 2а). Изменяется баланса сил, и преднатянутая подлежащая мезенхима вытягивает часть эпителия (рис. 2б). В клетках втянутого участка перестраивается цитоскелет, они становятся более восприимчивыми к воздействию ростовых факторов, в результате чего довершается выпячивание пласта (рис. 2в). Степень кривизны пласта в разных участках

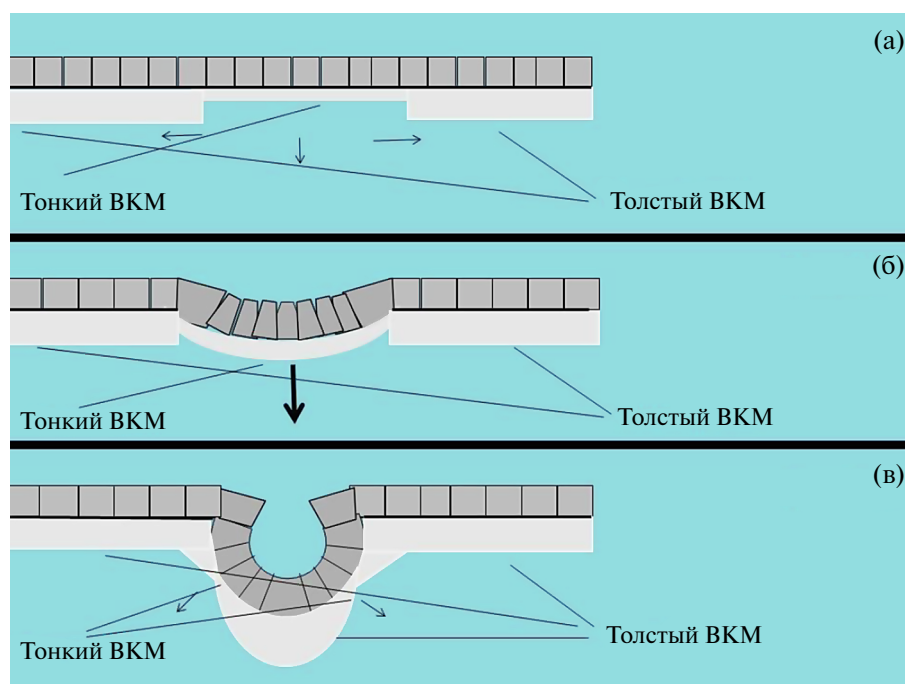


Рис. 2. Регуляция морфогенеза при почковании железы с точки зрения Тенсегрити. Под эпителиальным монослоем находится базальная мембрана, состоящая из внеклеточного матрикса, а под базальной мембраной — преднатянутая мезенхима. Локальное утончение внеклеточного матрикса базальной мембраны под слоем эпителиальных клеток приводит к тому, что эпителий начинает вытягиваться преднатянутой мезенхимой (рис. 2а, вытягивание участка пласта со стороны мезенхимы показано стрелками). Выпячивание пласта продолжается в месте наиболее тонкого внеклеточного матрикса, начинается образование зачатка железы (рис. 2б, направление выпячивания показано стрелкой). В клетках из выпяченного участка пласта происходят перестройки цитоскелета, они испытывают большие натяжения по сравнению с остальными и становятся более восприимчивыми к воздействию ростовых факторов, в результате чего инвагинация пласта довершается. В ходе этого процесса производится давление на лежащую под внеклеточным матриксом мезенхиму, и это делает внеклеточный матрикс преднатянутым. В образовавшейся структуре есть области с более тонким внеклеточным матриксом, так что описанный процесс может повториться вновь (рис. 2в, вытягивание участков пласта в образовавшейся структуры со стороны мезенхимы показано стрелками). Толстый ВКМ — толстый слой внеклеточного матрикса. Тонкий ВКМ — тонкий слой внеклеточного матрикса. По мотивам: Ingber, 2006.

образовавшейся структуры отличается. В некоторых зонах внеклеточный матрикс более тонкий, и процесс выпячивания части эпителия в мезенхиму в этих участках повторяется. Многократное повторение процесса приведет к формированию разветвленной фракталоподобной структуры.

В одной из работ, фрагмент легкого в органной культуре, в котором происходил процесс почкования эпителия и ветвления сосудистого эндотелия, обрабатывали CNF-1, активатором Rho ГТФазы, что активировало работу миозина и приводило к повышению уровня напряженности тканей (Moore et al., 2005). Такая обработка стимулировала одновременно почкование эпителия и ветвление капилляров. После обработки фрагмента легкого ингибитором ROCK (что разрушает актиновые филаменты), почкование эпителия и ветвление капилляров прекращалось. Таким образом, подавление порождаемых цитоскелетом напряжений приводило к нарушению процесса морфогенеза (Moore et al., 2005).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. СЛАБЫЕ И СИЛЬНЫЕ СТОРОНЫ ТЕОРИИ ТЕНСЕГРИТИ

Теория Тенсегрити использует принципы организации инженерных конструкций и произведений концептуального искусства к реальным живым организмам и биологическим структурам. Решающую роль в развитии Био-Тенсегрити (применении идей Тенсегрити в биологии) сыграл Дональд Ингбер, в настоящее время — профессор Гарвардской Школы Медицины и директор Института Биоинженерии при Гарвардском Университете (Stanwix, 2014). Био-Тенсегрити имеет несколько очень сильных сторон:

Общий принцип, лежащий в основе биологических структур. Тенсегрити объясняет и предсказывает сложное поведение различных биологических структур, исходя из общего принципа (живая система как самонапряженная конструкция).

Универсальность. Тенсегрити объясняет поддержание формы биологических структур на разных уровнях, причем как в статике, так в динамике. Механические напряжения стабилизируют живые системы, как на уровне молекул, так и на уровне целых организмов.

Модульность и самоподобие. Тенсегрити показывает модульность организации живого организма. Модульность лежит в основе иерархии структур в строении организма. Биомолекулы можно представить как сходные самонапряженные модули, из которых состоит клетка; ткань (например, кость) можно представить состоящей из схожих элементов и т.п.

Интегральность живого. Интересно, что Тенсегрити строится одновременно на нескольких важных посылах, каждая из которых потенциально ведет к пониманию механизмов интегральности живого — модульности, самоподобия и иерархичности, а также роли механических напряжений как интегрирующих факторов живого. С одной стороны, механические напряжения можно рассматривать как интегрирующий фактор внутри одного модуля (например, клетки), а интеграцию живых структур можно рассматривать как взаимодействие множества относительно независимых модулей. Такой подход сближает Тенсегрити с синэргетикой и теорией самоорганизации живого. С другой стороны, основные положения Био-тенсегрити можно трактовать и так, что механические напряжения, действующие на самом высоком уровне организации (уровне целого организма) интегрируют все структуры в единое целое, а взаимодействия на более низких уровнях подстраиваются под регуляцию на уровне целого организма.

В такой трактовке Био-Тенсегрити видится схожей с интегральными теориями биологии развития «дришевского направления», в первую очередь — с представлениями Л.В. Белоусова о механических напряжениях как интегрирующих факторах морфогенеза (Belousov et al., 1994). Если же трактовать Тенсегрити как сочетание этих двух интерпретаций, то к «Тенсегрити как самоорганизации» и «Тенсегрити как интегральности» добавятся еще два таких интересных аспекта, как фрактальность и «множественность обеспечения». Для биологов развития не является непривычным, что у одного процесса может быть более одного механизма обеспечения. Классический пример — дришевские и гольфретеровские регуляции, обеспечивающие целостность развития у позвоночных (Белоусов, 2005). В случае Био-тенсегрити такая двойственность обеспечения интегральности заключена в рамках одной модели.

Помимо этого, в Тенсегрити можно разглядеть и **принцип обратной связи**, — ведь механические напряжения порождаются внутри клеток, передаются на внеклеточный матрикс, но механические напряжения внеклеточного матрикса являются также внешними регуляторами идущих внутри клеток процессов. Рассмотрение под таким углом сближает Тенсегрити с кибернетикой.

Однако, «сильные» стороны Тенсегрити, такие как универсальность, модульность и самоподобие для многих биологов могут показаться как раз слабыми — ведь живое не удастся свести к простым схемам, а тем более применять одну и ту же схему к разным уровням организации.

Представление о микротрубочках как твердых стержнях, а об актиновых и промежуточных

филаментах как об эластичных нитях, которое легло в основу ранних работ Ингбера и которое является своего рода «базисом» его теории — довольно грубая аналогия, ведь в реальности крупные биологические молекулы очень динамичны, а их физические свойства сложно описать в терминах классической механики, а микротрубочки в реальных клетках нередко искривлены. Ингбер понимает это и приводит ряд косвенных доказательств тому, что микротрубочки могут быть очень жесткими структурами. Так, изгибающаяся микротрубочка выпрямляется, в случае если исчезает давящая на нее структура в цитоплазме (Kaech et al., 1996; Wang et al., 2001). Степень искривленности микротрубочек снижается и повышается при обработке клеток веществами, снижающими и повышающими натяжения других цитоскелетных структур соответственно (Waterman-Storer, Salmon, 1997; Wang et al., 2001), а разрушение микротрубочек снижает упругость клеток (Wang et al., 1993). Эти данные, однако, не убеждают более консервативных биологов в том, что микротрубочки подобны жестким стержням, поскольку из тех же самых работ следует, что микротрубочки сильно искривляются.

Еще больше вопросов вызывает попытка объяснения «формы в динамике», то есть биологического морфогенеза с точки зрения Био-Тенсегрити (Ingber, 2006).

Во-первых, не дается четкого ответа на вопрос, при каких условиях нарушается самонапряженность живого и почему живые структуры переходят от статики к динамическим перестройкам?

Во-вторых, биомеханическая модель почкования и членения эпителиальной железы, выдвинутая Ингбером, вполне «укладывается» и в логику Теории Белоусова-Миттенталя (Белоусов и Миттенталь, 1992). Механизм, по Ингберу, напомним, выглядит так: в результате локального утончения внеклеточного матрикса часть эпителиальных клеток начинает инвагинировать в мезенхиму, этих клетки становятся подвержены действию ростовых факторов и начинают пролиферировать, из-за чего почкование завершается; в сложившейся почке есть участки с утонченным внеклеточным матриксом, ситуация повторяется. С точки зрения Теории Белоусова-Миттенталя процесс можно интерпретировать следующим образом: вслед за пассивным вытягиванием участка эпителия со стороны мезенхимы (начало почкования), в этом участке включаются процессы, направленные на компенсацию возникших напряжений, за счет чего почкование продолжается и завершается. Однако, ситуация проскакивает мимо «равновесия»: в образовавшейся структуре опять участки с утонченным слоем внеклеточного матрикса, и процесс повторяется.

В-третьих, экспериментальные данные, в ходе которых воздействие на элементы цитоскелета приводило к нарушениям морфогенеза членения в органной культуре легкого (Moore et al., 2005), доказывает важность цитоскелетных элементов для биологического морфогенеза, но не являются строгими доказательствами строения эмбриональных тканей по принципу самонапряженных конструкций.

Теория Тенсегрити стимулировала разработку нескольких новых технологий, имеющих приложения в медицине — так называемых «органах-на-чипе» (Ingber, 2016). Сочетая микрофлюидику и элементы механобиологии, Ингбером и его коллегами разработаны «дышащие человеческие легкие на чипе» (Huh et al., 2010), модели «кишечника-на-чипе» (Kim et al., 2012; Kim et al., 2016) и «почки на чипе» (Jang et al., 2013), «искусственный гематоэнцефалический барьер» (Achyuta et al., 2013). В этих устройствах два параллельных микрофлюидных канала разделены пористой мембраной, покрытой внеклеточным матриксом, на которую высеваются клетки соответствующих типов дифференцировки. На мембрану воздействуют, имитируя механические процессы, происходящие в соответствующих тканях. Технология очень остроумна и основна на механобиологии, однако, приходится признать, что для ее разработки не требуются специфические познания в области Био-Тенсегрити.

Поражает работоспособность и упорство Дональда Ингбера в развитии идей Тенсегрити применительно к биологическим системам — он автор более чем 375 публикаций и 85 патентов (Stanwix, 2014), в основном по Био-Тенсегрити. Однако, помимо работ Ингбера и его учеников, публикаций, связанных с разработкой этих идей, очень мало. Вряд ли данное направление научной мысли станет мейнстримом в биологии развития в ближайшие десятилетия. Несмотря на это, нельзя не отметить существенный вклад Ингбера и его школы в понимании важнейшей роли цитоскелетных структур в клеточных процессах и развитии механо-ориентированного представления о клетках и тканях, — представлений, за последние десятилетия принятых большим количеством биологов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Белоусов Л.В. Основы общей эмбриологии. Москва: Издательство Московского Университета: Наука, 2005. 368 с.
- Белоусов Л.В. Морфогенез, морфомеханика и геном. Вестник ВОГиС. 2009. Т. 13. № 1. С 29—36.
- Белоусов Л.В., Миттенталь Дж. Гипервосстановление механических напряжений как возможный движущий механизм морфогенеза//Журн. Общ. Биол. 1992. Т. 53. № 6. С 797—807.

- Achyuta A.K., Conway A.J., Crouse R.B. et al.* A modular approach to create a neurovascular unit-on-a-chip// *Lab Chip*. 2013.V. 13. № . P. 542–553.
- Ainsworth C.* Stretching the imagination// *Nature*. 2008. V. 456. № 11. P. 696–699.
- Alberts B., Johnson A., Lewis J., et al.* Molecular biology of the cell. 6th Edition. Abingdon, UK: Garland Science, 2015. 1464 p.
- Aragona M, Panciera T, Manfrin A, et al.* A mechanical checkpoint controls multicellular growth through YAP/TAZ regulation by actin-processing factors// *Cell*. 2013. V. 154. № 5. P. 1047–1059.
- Ausprunk, D. H., Folkman, J.* Migration and proliferation of endothelial cells in preformed and newly formed blood vessels during tumor angiogenesis// *Microvasc Res*. 1977. V.14. № 1. P 53–65.
- Balaban, N. Q., Schwarz, U. S., Riveline, D. et al.* Force and focal adhesion assembly: a close relationship studied using elastic micropatterned substrates// *Nat. Cell Biol*. 2001.V. 3. № 5. P. 466–472.
- Basu S, Totty NF, Irwin MS, et al.* Downward J. Akt phosphorylates the Yes-associated protein, YAP, to induce interaction with 14-3-3 and attenuation of p73- mediated apoptosis. *Mol Cell*. 2003. V.11. № 1. P. 11–23.
- Beloussov L.V.* Mechanically based generative laws of morphogenesis// *Physical Biology*. 2008. V. 5. № 1. 015009
- Beloussov L.V.* Self-Organization, Symmetry and Morphomechanics in Prof. Luis Violin Pereira (Ed.). Development of Organisms, Embryology – Updates and Highlights on Classic Topics. In Tech, 2012. P. 189–210.
- Beloussov, L.V., Dorfman, J.G., Cherdantzev, V.G.* Mechanical stresses and morphological patterns in amphibian embryos// *J. Embryol. exp. Morphol*. 1975. V. 34: № 3. P 559–574.
- Beloussov, L.V., Labas J.A., Kazakova, N.I.* Growth pulsations in hydroid polyps: kinematics, biological role and cytophysiology. In: L. Rensing ed Oscillations and Morphogenesis. Basel: Marcel Dekker, 1993. P. 183–193.
- Beloussov L.V., Saveliev S.V., Naumidi I.I. et al.* Mechanical stresses in embryonic tissues: patterns, morphogenetic role and involvement in regulatory feedback// *Intern. Rev. Cytol*. 1994.Vol. 150: 1–34.
- Beloussov LV, Ermakov AS.* Artificially Applied Tensions Normalize Development of Relaxed *Xenopus laevis* Embryos// *Ontogenez*. 2001, V. 32. № 4. P. 236–241.
- Beloussov L.V., Grabovsky VI.* Morphomechanics: goals, basic experiments and models// *Int J Dev Biol*. 2006. V. 50. № 2–3. P. 81–92.
- Bernfield M.R., Banerjee S.D.* The basal lamina in epithelial-mesenchymal interactions. In Kefalides N. (Ed.) «Biology and Chemistry of Basement Membranes.» New York: Academic Press, 1978. P. 137–148.
- Blechsmidt E., Gasser R.F.* Biokinetics and biodynamics of human differentiation. Ch.C. Thomas Publ. Springfield Illinois, 1978. North Atlantic Books; Reprint edition. 2012. 312 p.
- Butler J.P., Tolić-Nørrelykke I.M., Fabry B. et al.* Traction fields, moments, and strain energy that cells exert on their surroundings// *Am J Physiol Cell Physiol*. 2002. V. 282. № 3. P. 595–605.
- Cai S., Pestic-Dragovich L., O'Donnell et al.* Regulation of cytoskeletal mechanics and cell growth by myosin light chain phosphorylation// *Am.J. Physiol*. 1998. 275. № 5. Pt 1. P.:1349–1356.
- Chen C.S., Ingber D.E.* Tensegrity and mechanoregulation: from skeleton to cytoskeleton// *Osteoarthritis Cartilage*. 1999. V 7. № 1. P. 81–94.
- Chen K.D., Li Y.S., Kim M. et al.* Mechanotransduction in response to shear stress. Roles of receptor tyrosine kinases, integrins, and Shc// *J. Biol. Chem*. 1999. V. 274. № 26. P. 18393–183400.
- Chicurel M.E., Singer R.H., Meyer C. et al.* Integrin binding and mechanical tension induce movement of mRNA and ribosomes to focal adhesions// *Nature*. 1998. V. 392. № 6677. P. 730–733.
- Dalby M.J., Gadegaard N., Herzyk P., et al.* Nanomechanotransduction and interphase nuclear organization influence on genomic control// *J. Cell. Biochem*. 2007. № 102. P 1234–1244.
- Danowski B.A.* Fibroblast contractility and actin organization are stimulated by microtubule inhibitors// *J. Cell Sci*. 1989. V. 93. № 2. P. 255–266.
- Davidson L., von Dassow M., Zhou J.* Multi-scale mechanics from molecules to morphogenesis// *Int. J. Bioch. and Cell Biol*. 2009. V. 41. № 11. P. 2147–2162.
- Desprat N., Supatto W., Pouille P.A. et al.* Tissue deformation modulates twist expression to determine anterior midgut differentiation in *Drosophila* embryos// *Dev. Cell*. 2008. V. 15. № 3. P. 470–477.
- Discher DE, Janmey P, Wang YL.* Tissue cells feel and respond to the stiffness of their substrate// *Science*. 2005. № 310. P. 1139–1143.
- Dong J, Feldmann G, Huang J, Wu S, et al.* Elucidation of a universal size-control mechanism in *Drosophila* and mammals// *Cell*. 2007. № 130. P. 1120–1133.
- Dupont S, Morsut L, Aragona M, et al.* Role of YAP/TAZ in mechanotransduction// *Nature*. 2001. № 474. P. 179–183.
- Dupont S.* Role of YAP/TAZ in cell-matrix adhesion-mediated signalling and mechanotransduction// *Experimental Cell Research*. 2016. V. 343.№ 1. P. 42–53.
- Eckes B., Dogic D., Colucci-Guyon E., et al.* Impaired mechanical stability, migration and contractile capacity in vimentin-deficient fibroblasts// *J Cell Sci*.1998. V. 111. № 13: P. 1897–907.
- Emmerich, D.G.* Construction de réseaux autotendants, French Patent No. 1,377,290, September 28, 1964.
- Ermakov, A.S., Beloussov, L.V.* Variability and Asymmetry of Axial Rudiments in *Xenopus laevis* Embryos upon Disturbance of Cell Movements and Tension Fields in the

- Early Gastrula Marginal Zone// *Ontogenez*, 1998a. V. 29. № 1. P. 38–46.
- Ermakov A.S., Belousov, L.V.* Morphogenetic and Differentiation Consequences of Relaxation of Mechanical Tensions in the *Xenopus laevis* Blastula// *Ontogenez*, 1998b. V. 29. № 6. P. 450–458.
- Farge E.* Mechanical induction of Twist in the Drosophila foregut/stomodaeal primordium// *Curr Biol*. 2003. V. 13. № 16. P. 1365–1377.
- Fey EG, Wan KM, Penman S.* Epithelial cytoskeletal framework and nuclear matrix-intermediate filament scaffold: three dimensional organization and protein composition// *J Cell Biol*. 1984. V. 98. № 6. P. 1973–1984.
- Fuller R.B.* Tensegrity// *Portfolio and Art News Annual*. 1961. No.4. P. 112–127.
- Fuller R.B.* Tensile-Integrity Structures, U.S. Patent No. 3,063,521, November 13, 1962.
- Galbraith, C. G., Yamada, K. M., Sheetz, M.P.* The relationship between force and focal complex development// *J. Cell Biol*. 2002. V.159. № 4. P. 695–705.
- Ghosh K., Ingber D.E.* Micromechanical control of cell and tissue development: implications for tissue engineering// *Adv Drug Deliv Rev*. 2007. V. 59. № 13. P. 1306–1318.
- Glogauer, M., Arora, P., Yao, G., et al.* Calcium ions and tyrosine phosphorylation interact coordinately with actin to regulate cytoprotective responses to stretching// *J. Cell Sci*. 1997. V. 110. № 1: P. 11–21.
- Gordon R.* Mechanics in embryogenesis and embryonics: prime mover or epiphenomenon// *Int. J. Dev. Biol*. 2006. V. 50. № 2–3. P. 245–253.
- Hagert E., Hagert C.G.* Understanding stability of the distal radioulnar joint through an understanding of its anatomy// *Hand Clin*. 2010. V. 26. № 4. P. 459–466.
- Halder G, Johnson R.L.* Hippo signaling: growth control and beyond// *Development*. 2011. V. 138. № 1. P. 9–22.
- Harris, A.K., Stopak, D., Warner, P.* Generation of spatially periodic patterns by a mechanical instability: a mechanical alternative to the Turing model// *Development*. 1984. V. 80. № 1. P. 1–20.
- Heuser J.E., Kirschner M.W.* Filament organization revealed in platinum replicas of freeze-dried cytoskeletons// *J. Cell Biol*. 1980. V. 86. № 1. P. 212–234.
- His W.* On the principles of animal morphology// *Proc. Roy. Soc. Edinburgh*. 1888. № 15. P. 287–298.
- Hoffman B.D., Grashoff C., Schwartz M.A.* Dynamic molecular processes mediate cellular mechanotransduction// *Nature*. 2011. M.A. Dynamic molecular processes mediate cellular mechanotransduction. V 475. № 7356. P. 316–323.
- Huang C., Ogawa R.* Mechanotransduction in bone repair and regeneration// *FASEB J*. 2010. V. 24. № 10. P. 3625–3632.
- Huh D., Matthews BD, Mammoto A., et al.* Reconstituting organ-level lung functions on a chip// *Science*. 2010. V. 328. № 5986. P. 1662–1668.
- Ingber D.E.* Fibronectin controls capillary endothelial cell growth by modulating cell shape// *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990. V. 87. № 9. P. 3579–3583.
- Ingber D.E.* Integrins as mechanochemical transducers// *Curr. Opin. Cell Biol*. 1991. V. 3. № 5. P. 841–848.
- Ingber D.E.* Cellular tensegrity: defining new rules of biological design that govern the cytoskeleton// *J Cell Sci*. 1993. V. 104. № 3. P. 613–627.
- Ingber D.E.* Tensegrity: the architectural basis of cellular mechanotransduction// *Annu. Rev. Physiol*. 1997. V. 59. P. 575–599.
- Ingber D.E.* Tensegrity I. Cell structure and hierarchical systems Biology// *Journal of Cell Science*. 2003. V. 116. № 7. P. 1157–1173
- Ingber D.E.* Mechanical control of tissue morphogenesis during embryological development// *Int. J. Dev. Biol*. 2006. V. 50. № 2–3. P. 255–266.
- Ingber D.E.* Tensegrity-based mechanosensing from macro to micro// *Prog Biophys Mol Biol*. 2008. V. 97. № 2–3. P. 163–179.
- Ingber D.E.* From Cellular Mechanotransduction to Biologically Inspired Engineering// *Ann Biomed Eng*. 2010. V. 38. № 3. P. 1148–1161.
- Ingber D.E., Jamieson J.D.* Cells as tensegrity structures: architectural regulation of histodifferentiation by physical forces transduced over basement membrane. In: Andersson, L.C.; Gahmberg, C.G.; Ekblom, P. (ed.). *Gene Expression During Normal and Malignant Differentiation*. Orlando: Academic Press, 1985. P. 13–32.
- Ingber D.E., Wang N., Stamenovic D.* Tensegrity, cellular biophysics, and the mechanics of living systems// *Rep. Prog. Phys*. 2014. V. 77. № 4. 046603 (21pp).
- Ingber D.E.* Reverse Engineering Human Pathophysiology with Organs-on-Chips// *Cell*. 2016. V. 164. № 6. P. 1105–1109.
- Jacobs, C.R.; Huang H.; Kwon R.Y.* *Introduction to Cell Mechanics and Mechanobiology*. Garland Science. 2012.— 350 p.
- Jang, K.J., Mehr, A.P., Hamilton, G.A. et al.* Human kidney proximal tubule-on-a-chip for drug transport and nephrotoxicity assessment// *Integr. Biol*. 2013. V. 5. № 9. P. 1089–1198.
- Jauregui V.G.* Controversial Origins of Tensegrity. in: Domingo A. and Lazaro C. (eds.). *Proceedings of the International Association for Shell and Spatial Structures (IASS) Symposium 2009, Valencia. Evolution and Trends in Design, Analysis and Construction of Shell and Spatial Structures 28 September – 2 October 2009, Universidad Politecnica de Valencia, Spain, 2009. P. 1642–1652.*
- Juan W.C. and Hong W.* Targeting the Hippo Signaling Pathway for Tissue Regeneration and Cancer Therapy// *Genes*. 2016, 7, 55, genes7090055.
- Kaech, S., Ludin, B., Matus, A.* Cytoskeletal plasticity in cells expressing neuronal microtubule-associated proteins// *Neuron*. 1996. V. 17. № 6. P. 1189–1199.

- Kassolik K., Jaskólska A., Kisiel-Sajewicz K. et al.* Tensegrity principle in massage demonstrated by electro- and mechanomyography // *J. Body Mov. Ther.* 2009. V. 13. № 2. P. 164–170.
- Keller R.* The origin and morphogenesis of amphibian somites // *Curr Top Dev Biol.* 2000. V. 47. P. 183–246.
- Keller R., Davidson L., Edlund A., et al.* Mechanisms of convergence and extension by cell intercalation. *Phil Trans R Soc Lond B.* 2000. V. 355. № 1399. P. 897–922.
- Kim N.G., Koh, E., Chen, X., et al.* E-cadherin mediates contact inhibition of proliferation through hippo signaling-pathway components // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2011. V. 108. № 29. P. 11930–11935.
- Kim H.J., Huh D., Hamilton G., et al.* Human gut-on-a chip inhabited by microbial flora that experiences intestinal peristalsis-like motions and flow // *Lab Chip.* 2012. V. 12. № 12. P. 2165–2174.
- Kim H.J., Li H., Collins, J.J. et al.* Contributions of microbiome and mechanical deformation to intestinal bacterial overgrowth and inflammation in a human gut-on-a-chip. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016. V. 113. № 1. P. 7–15.
- Kolodney M.S., Wysolmerski R.B.* Isometric contraction by fibroblasts and endothelial cells in tissue culture: a quantitative study // *J. Cell Biol.* 1992. V. 11. № 1. P. 73–82.
- Kolodney, M. S., Elson, E.L.* Contraction due to microtubule disruption is associated with increasing phosphorylation of myosin regulatory light chain // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. V. 92. № 22. P. 10252–10256.
- Langevin H.M., Bouffard N.A., Badger G.J. et al.* Dynamic fibroblast cytoskeletal response to subcutaneous tissue stretch ex vivo and in vivo // *Am J Physiol Cell Physiol.* 2005. V. 288. № 3. P. 747–756.
- Langevin H.M., Storch K.N., Snapp R.R., et al.* Tissue stretch induces nuclear remodeling in connective tissue fibroblasts // *Histochem Cell Biol.* 2010. V. 133. № 4. P. 405–415.
- Liedl T., Högberg B., Tytell J., et al.* Self-assembly of three-dimensional prestressed tensegrity structures from DNA // *Nat Nanotechnol.* 2010. V. 5. № 7. P. 520–524.
- Maina J.N.* Spectacularly robust! tensegrity principle explains the mechanical strength of the avian lung // *Respir Physiol Neurobiol.* 2007. V. 155. № 1. P. 1–10
- Mammoto T., Ingber D.E.* Mechanical control of tissue and organ development// *Development.* 2010. V. 137. № 9. P. 1407–1420.
- Mammoto T., Mammoto A., Ingber D.E.* Mechanobiology and Developmental Control // *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 2013. V. 29. P. 27–61.
- Maniotis A., Bojanowski K., Ingber D.E.* Mechanical continuity and reversible chromosome disassembly within intact genomes microscopically removed from living cells // *J Cell Biochem.* 1997. V. 65. № 1. P. 114–130.
- Meyer C.J., Alenghat F.J., Rim P. et al.* Mechanical control of cyclic AMP signaling and gene transcription through activated integrins // *Nat. Cell Biol.* 2000. V. 2. № 9. P. 666–668.
- Miyamoto S., Teramoto H., Coso O.A. et al.* Integrin function: molecular hierarchies of cytoskeletal and signaling molecules // *J Cell Biol.* 1995. V. 131. № 3. P. 791–805.
- Moore K.A., Polte T., Huang S., et al.* Control of basement membrane remodeling and epithelial branching morphogenesis in embryonic lung by Rho and cytoskeletal tension // *Dev Dyn.* 2005. V. 232. № 2. P. 268–281.
- Parker K.K., Ingber D.E.* Extracellular matrix, mechanotransduction and structural hierarchies in heart tissue engineering // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2007. V. 362. № 1484. P. 1267–1279.
- Pelham, R. J., Wang, Y.* Cell locomotion and focal adhesions are regulated by substrate flexibility // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997. V. 94. № 25. P. 13661–13665.
- Piccolo S., Dupont S., Cordenonsi M.* The biology of YAP/TAZ: HIPPO signaling and beyond. *Physiol Rev.* 2014. V. 94. № 4. P. 1287–1312.
- Plopper G., Ingber D.E.* Rapid induction and isolation of focal adhesion complexes // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993. V. 193. № 2. P. 571–578.
- Plopper G., McNamee H., Dike L. et al.* Convergence of integrin and growth factor receptor signaling pathways within the focal adhesion complex // *Mol. Biol. Cell* 1995. V. 6. № 10. P. 1349–1365.
- Potard U.S., Butler J.P., Wang N.* Cytoskeletal mechanics in confluent epithelial cells probed through integrins and E-cadherins // *Am.J. Physiol.* 1997. 272. V. 5 № 1. P. 1654–1663.
- Riveline, D., Zamir, E., Balaban, N. Q. et al.* Focal contacts as mechanosensors: externally applied local mechanical force induces growth of focal contacts by an mDia1-dependent and ROCK-independent mechanism // *J. Cell Biol.* 2001. V. 153. № 6. P. 1175–1186.
- Ross T.D., Coon B.G., Yun S., et al.* Integrins in mechanotransduction. 2013. *Curr. Opin. Cell Biol.* V. 25. № 5. P. 613–618.
- Robbie D.L.* Tensional forces in the human body // *Orthop Rev.* 1977. V. 6. P. 45–48.
- Schlegelmilch K.; Mohseni M.; Kirak O.; et al.* Yap1 acts downstream of alpha-catenin to control epidermal proliferation // *Cell.* 2011. V. 144. № 5. P. 782–795.
- Snelson K.* Continuous tension, discontinuous compression structures, U.S. Patent No. 3,169,611, February 16, 1965.
- Stamenovic D., Fredberg J., Wang N. et al.* A microstructural approach to cytoskeletal mechanics based on tensegrity // *J Theor Biol.* 1996. V. 181. № 2. P. 125–136.
- Stamenovic, D., Mijailovich, S. M., Tolic-Norrelykke I. M. et al.* Cell prestress. II. Contribution of microtubules // *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002. V. 282. № 3. P. 617–624.
- Stanwix H.* Interview with Donald E Ingber // *Nanomedicine.* 2014. V. 9. № 7. P. 949–954.
- Swanson R.L.* Biotensegrity: A Unifying Theory of Biological Architecture With Applications to Osteopathic Practice,

- Education, and Research — A Review and Analysis // *J. of Am. Osteop. Assoc.* 2013. V. 113. № 1. P. 34–52.
- Thompson D.W. On Growth and Form. Cambridge: University Press, Cambridge, 1917. 793 p.
- Tremblay A.M., Camargo F.D. Hippo signaling in mammalian stem cells // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2012. V. 23. № 7. P. 818–826.
- Wada K.I., Itoga K., Okano T., et al. Hippo pathway regulation by cell morphology and stress fibers // *Development.* 2001. V. 138. № 18. P. 3907–3914.
- Wang, N., Butler, J. P., Ingber, D.E. Mechanotransduction across the cell surface and through the cytoskeleton. *Science.* 1993. V. 260. № 5111. P. 1124–1127.
- Wang, N., Ingber, D.E. Control of cytoskeletal mechanics by extracellular matrix, cell shape, and mechanical tension // *Biophys. J.* 1994. V. 66. № 6. P. 2181–2189.
- Wang, N., Ingber, D.E. Probing transmembrane mechanical coupling and cytomechanics using magnetic twisting cytometry // *Biochem. Cell Biol.* 1995. V. 73. № 7–8. P. 1–9.
- Wang, N., Naruse, K., Stamenovic, D. et al. Mechanical behavior in living cells consistent with the tensegrity model // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. V. 98. № 14. P. 7765–7770.
- Wang, N., Tolic-Norrelykke, I. M., Chen, J. et al. Cell prestress. I. Stiffness and prestress are closely associated in adherent contractile cells // *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002. V. 282. № 3. P. 606–616.
- Waterman-Storer, C. M., Salmon, E.D. Acto-myosin based retrograde flow of microtubules in the lamella of migrating epithelial cells influences microtubule dynamic instability and turnover and is associated with microtubule breakage and treadmilling // *J Cell Biol.* 1997. V.139.№ 2. P. 417–434.
- Weibel E.R. What makes a good lung // *Swiss Med Wkly.* 2009. V. 139. № 27–28. P. 375–386.
- Wolpert L. Positional Information and Pattern Formation // *Curr Top Dev Biol.* 2016. № 117. P. 597–608
- Wozniak M., Fausto A., Carron C. P, et al. Mechanically strained cells of the osteoblast lineage organize their extracellular matrix through unique sites of alphavbeta3-integrin expression // *J Bone Miner Res.* 2000. V. 15. № 9. P. 1731–1745.
- Wozniak M.A., Chen C.S. Mechanotransduction in development: a growing role for contractility // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009. V. 10. № 1. P. 34–43.
- Yoshida S., Shiratori H., Kuo I.Y., et al. 2012. Cilia at the node of mouse embryos sense fluid flow for left-right determination via Pkd2 // *Science.* V. 338. № 6104. P. 226–231.
- Zanotti G, Guerra C. Is tensegrity a unifying concept of protein folds// *FEBS Lett.* 2003. V. 534. № 1–3. P. 7–10.
- Zhao B.; Wei X.; Li W.; et al. Inactivation of yap oncoprotein by the hippo pathway is involved in cell contact inhibition and tissue growth control // *Genes Dev.* 2007. V. 21. № 21. P. 2747–2761.
- Zheng J, Birktoft JJ, Chen Y, et al. From molecular to macroscopic via the rational design of a self-assembled 3D DNA crystal // *Nature.* 2009. V. 461. № 7260. P 74–77.

The Theory of Tensegrity and Spatial Organization of Living Matter

A. S. Ermakov^{1,2,3}

¹*Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, 197376 Russia*

²*Faculty of Biology, St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia*

³*Faculty of Natural Sciences, Geography, and Tourism, Leningrad State University, Pushkin, St. Petersburg, 196605 Russia*
e-mail: ermakov99@mail.ru

Received September 18, 2016; in final form, April 29, 2017

There is still no consensus on the mechanisms regulating the formation and maintenance of morphological structures in the individual development of living organisms. The hypothesis that the mechanical forces are important for biological morphogenesis was put forward more than 100 years ago. In recent decades, studies indicating the regulatory role of mechanical stresses at different levels of organization of life have appeared. The signaling mechanisms that are responsible for the reception of mechanical influences and reprogramming of the properties of cells and tissues are studied. Since the mid-1970s, the principles of self-stressed structures or the tensegrity (tensional integrity) theory have been applied to understand the structure and functions of living structures in statics and dynamics. According to this standpoint, the cell can be represented as a self-stressed structure in which microtubules function as rigid rods and microfilaments serve as elastic threads. Such a system is anchored to extracellular matrix through cellular contacts, since it is adjusted to the external patterns of mechanical stresses. The notion of living systems as self-stressed structures provides a fresh look at the mechanotransduction, developing organism integrity, and biological morphogenesis. Although the application of the ideas of tensegrity to biological systems has not yet received broad support among biologists, the influence of these ideas on the formation of modern mechanobiology and understanding the crucial role of cytoskeletal structures in cellular processes should be mentioned.

Keywords: developmental biology, cell biology, morphogenesis, cytoskeleton, theoretical biology, extracellular matrix, mechanotransduction, mechanobiology, self-stressed structures