

ДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК И ОБЪЕДИНЕНИЕ ИДЕЙ

Б. ГУДВИН
(Сассекский университет)

Два основных типа вычислительных машин, существующих в настоящее время, — аналоговые и цифровые — довольно точно отражают два совершенно различных подхода к анализу биологических систем. Аналоговый подход подчеркивает динамику, непрерывность биологических процессов, таких, как физиологическая активность или взаимодействие организма со средой, тогда как цифровой подход подчеркивает квазистатичность, дискретность, логику биологических явлений, например принятие решений в психологии. Особенно плохо поддаются теоретическому анализу такие области исследования, в которых мы непрерывно сталкиваемся как с тем, так и с другим типом поведения, например зародышевое развитие или обучение, и в любом сколько-нибудь полном их изучении непременно следует учитывать как их непрерывность, так и дискретность.

В мире вычислительных машин нетрудно объединить машины этих двух типов, создав своеобразный «гибрид». Быть может, не случайно, что в таком гибриде два его компонента неравноправны: цифровой компонент функционирует как «мозг» машины, а аналоговый играет подчиненную роль его «раба». Их взаимоотношения несколько напоминают отношения между «ид» и «эго». Представление о том, какой компонент играет в конечном счете ведущую роль, зависит от точки зрения и от того, разделяете ли вы взгляды Бергсона или Рассела.

В мире математики не так просто объединить теорию автоматов и теорию регуляции, которые, грубо говоря, отражают различные подходы к изучению тех или иных процессов. Это сложная задача, и от ее решения, как мне кажется, в значительной мере зависит судьба теоретической биологии. Я бы хотел довольно кратко и несколько поверхностно рассмотреть одно частное биологическое явление — цикл роста и деления клетки, чтобы проиллюстрировать эти два комплементарных аспекта одного явления и показать, как к ним можно подойти с позиций теории автоматов и теории регуляции. Я попытаюсь также показать, как их можно объединить и какие при этом встают проблемы.

Дискретность в биологических системах. В тех областях биологии, где существенную роль играет биохимия, а от концентрации веществ во многом

зависит поведение системы, возникновение дискретности обычно связывают с существованием порогов. Так, например, дифференцировку такого простого организма, как гидра, приводящую к образованию двух различных участков переднего конца и тела, обычно объясняют тем, что вдоль оси симметрии гидры существует направленный непрерывный градиент концентраций какого-то вещества, а в каждой клетке имеется «детектор» порогового типа. Все клетки, попавшие в зону сверхпороговых концентраций, дифференцируются в клетки переднего конца, тогда как клетки в зоне подпороговых концентраций дифференцируются в клетки тела. Эта модель слишком проста, чтобы объяснить все факты дифференцировки и регуляции у гидры, но она показывает, как биологи представляют себе пороговые явления в системах, зависящих от концентраций тех или иных веществ. Подобного рода пороговые реакции на непрерывно изменяющиеся концентрации привлекают также для объяснения «решений», принимаемых клетками в процессе своего жизненного цикла, например решения о времени начала новой волны репликации ДНК (в этом случае концентрация меняется во времени, а не в пространстве). Таким образом, логические черты пространственных и временных решений, принимаемых клетками, обусловлены биохимическими переключающими механизмами.

Не вполне ясно, как именно осуществляется такое переключение на молекулярном уровне; по-видимому, скорее всего оно обеспечивается взаимодействием полимерных макромолекул, чаще всего белков. При некоторой критической концентрации белковых мономеров может начаться довольно внезапная агрегация белка с образованием димеров, тримеров, тетрамеров и полимеров более высокого порядка. Этот процесс напоминает фазовый переход в физической системе, поскольку полимеры весьма отличаются от мономеров по своим биохимическим свойствам. В силу того что мелкие молекулы и ионы могут сдвинуть положение равновесия процесса агрегации — дезагрегации, градиенты или временные изменения концентрации могут довольно точно определять пороговый момент для агрегации. Таким образом, более или менее непрерывный биохимический субстрат из мелких молекул, действующих на макромолекулы или макромолекулярные структуры, может создать пространственную или временную гетерогенность, позволяющую рассматривать клетку как автомат или сообщество молекулярных автоматов, действующих исключительно по принципу двоичных решений. Клетку можно представить и в виде машины Тьюринга, как это сделал, например, Сталь [1].

Эта процедура позволяет сконцентрировать внимание на логических особенностях поведения клетки. Можно, например, спросить, способна ли такая клетка-автомат к ламарковской эволюции, при которой адаптивная структура или молекула должны стать закодированными в геноме и должны

быть приведены в соответствие со всеми имеющимися у клетки свойствами. Сталь [2] указывает, что при этом мы сталкиваемся с некоторыми неразрешимыми проблемами. Так, быть может, удастся показать, что в автомате, построенном с учетом способности клетки к приспособлению и самовоспроизведению, ламарковская эволюция невозможна — результат, не лишенный интереса. Высказывалось также мнение, что злокачественный рост можно объяснить как неспособность организма-хозяина распознать злокачественную клетку как аномальную, что также упирается в неразрешимую проблему. Однако лишь дальнейшие исследования покажут, насколько плодотворен такой подход к проблеме рака, для которой уже предложено много менее хитроумных объяснений.

Динамика клеточных процессов. Автомат, моделирующий рост и деление клетки, обладает динамическими свойствами, но они носят прерывистый ступенчатый характер. Последовательность процессов, составляющих клеточный цикл, в описании Сталя относится к простому причинному типу; она представляет собой ряд решений, в результате которых гены считываются один за другим, после чего они выключаются, а затем происходит репликация ДНК, ее разделение между дочерними клетками и т. д. Это вполне допустимая схематизация клеточной активности, необходимая при решении некоторых логических и вычислительных проблем. Однако многие главные проблемы организации молекулярных процессов, лежащих в основе клеточного цикла, связаны с деталями взаимодействия генов, сроками их считывания и колебаниями этих взаимодействий и сроков под влиянием различных условий среды. Для теории автоматов эти вопросы не являются основными, и она начинает с анализа, проводимого на несколько ином уровне. Тем не менее необходимо получить ответ хотя бы на некоторые из этих вопросов, прежде чем можно будет перейти к адекватному теоретическому рассмотрению клеточного цикла. Например, допущение о последовательном считывании генов требует прямой экспериментальной проверки, так как, по-видимому, транскрипция одних генов идет непрерывно, а транскрипция других — с перерывами. Поскольку в процессе деления бактерии, продолжающемся около 50 мин (минимальная среда с глюкозой), считывается до 2000 генов, а макромолекулярный синтез происходит со скоростью, соответствующей синтезу одной молекулы информационной РНК или белка примерно в 1 сек, совершенно очевидно, что все гены не могут считываться строго последовательно. Различные гены должны считываться либо в перекрывающейся последовательности, либо группами, так чтобы одновременно происходила транскрипция многих генов.

В связи с динамикой регуляторных процессов в клетках возникает важный вопрос: подчиняется ли действие гена закону «все или ничего», т. е. включается ли ген на полную мощность, когда концентрация его репрессо-

ра падает ниже определенного порогового значения, и выключается ли он полностью, если концентрация репрессора превышает это значение? Если это так, то ген предстает в виде модуля, имеющего два состояния, а клетка на этом уровне регуляции — по существу в виде механизма цифрового типа. Однако имеющиеся данные достаточно убедительно показывают, что исследованные до сих пор гены (гены щелочной фосфатазы и р-галактозидазы) могут непрерывно регулироваться в пределах некоторого порядка величин путем непрерывного изменения концентрации репрессора. Это позволяет рассматривать проблему генной регуляции скорее как проблему управления, а не как строго логическую проблему, хотя пороговые механизмы, безусловно, действуют и на более высоких уровнях организации (например, упомянутое выше переключение в ходе дифференцировки и морфогенеза у гидры).

Поскольку активность генов не является строго последовательной и не подчиняется закону «все или ничего», упорядоченность во времени включения отдельных генов или групп генов на протяжении клеточного цикла следует, по-видимому, рассматривать как проблему фазовых взаимоотношений между осцилляторами, а не как проблему последовательного переключения. Необходимо, однако, чтобы динамическая характеристика активности генов учитывала и возможность ярко выраженной дискретности, подобной той, которая характерна для осциллятора релаксационных колебаний. Данные о характере действия биологических часов у простейших, например у *Euglena* или *Gonyaulax* (у которых явления ритма и клеточный цикл тесно связаны), явно указывают именно на такой тип сильно нелинейного поведения.

Таким образом, в поисках молекулярной модели процессов, лежащих в основе роста и деления клетки, мы вынуждены выбирать нечто среднее между непрерывным линейным миром, оказавшимся столь полезным и плодотворным при анализе физических систем, для которых характерна аддитивность, и абсолютно дискретным, в высшей степени нелинейным миром булевой логики и теории автоматов, расцвет которых наступил с появлением цифровых вычислительных машин. В начале нашего века казалось, что физика вынуждена будет вступить в эту трудную область математики для объяснения необычных свойств излучения черного тела, фотоэлектрических эффектов и атомных спектров. Однако открытие универсальной элементарной единицы, ставшее возможным благодаря введению постоянной Планка, означало, что квантовая механика может развиваться посредством процедуры квазилинеаризации, и таким образом стало возможным распространить линейную область на квантовые явления. Еще слишком рано говорить о том, возможна ли такая процедура в биологии, например в связи с изучением динамики процессов регуляции клеточного цикла. Быть может, будут найдены правила, сравнительно просто связывающие некоторую функцию частот и

амплитуд периодически изменяющихся величин, например ферментативной активности, с принципами исключения и запрета, определяющими порядок событий в ходе клеточного цикла. Некоторые простые принципы такого рода уже выявляются в результате моих исследований, касающихся взаимосвязи фаз, частот и амплитуд величин, описывающих действие ряда ферментов в синхронизированных культурах *Escherichia coli*. Многие из этих «правил» просто соответствуют правилам взаимодействия нелинейных генераторов колебаний, но они выражены в полуэмпирической форме. Вместо того чтобы пытаться вывести детали поведения клеток на основе дифференциальных уравнений, описывающих молекулярные процессы регулирования, мы следовали по иному пути, что представляет собой первый шаг к описанию, основанному на теории автоматов. При этом основное внимание уделяется логической последовательности событий, а не энергетическим взаимодействиям. Единственные используемые при этом «переменные» — частоты и фазы событий, а не амплитуды или взаимодействия, и даже эти переменные строго фиксированы. Как мне кажется, наиболее успешный анализ рассматриваемой проблемы будет достигнут, если подойти к ней с некоторой промежуточной позиции, лежащей где-то между исключительно детальным описанием с помощью дифференциальных уравнений и описанием на основе теории автоматов.

На пути к решению проблемы. Один из недостатков непрерывного динамического анализа клеточной активности заключается в том, что, наблюдая за изменениями многочисленных переменных системы, можно упустить из виду существенные черты их поведения. Описание молекулярной организации на основе теории автоматов начинается с абстракции и, таким образом, избегает этой трудности; однако, как я уже отметил, оно делает поведение системы чересчур определенным, в силу чего от внимания наблюдателя может ускользнуть основа организации этой системы.

Выход заключается в том, чтобы, отбросив несущественные детали, отобразить наиболее характерные для системы переменные и взаимодействия. В физике этой цели служат термодинамические или волновые функции. Мне кажется, что для описания и анализа биологических процессов нужна аналогичная функция, но она должна быть выражена в единицах регуляторной активности клетки. Этой цели может служить функция таландической энергии, описанная мною чисто теоретически несколько лет назад [3]. Она дает возможность выразить количественно регуляторную и информационную активность какого-либо регуляторного элемента и его влияние на другие элементы клетки. Это влияние или взаимодействие выражается в модуляции как частоты, так и амплитуды.

Я надеюсь, что такая процедура позволит найти функцию состояния, минимальное значение которой определит «конфигурацию» системы, вы-

ражаемую в конечном счете в терминах частот, фаз, амплитуд и других существенных характеристик клеточных переменных, необходимых для описания динамического состояния растущей и делящейся клетки. Эти количественные характеристики позволят затем определить упорядоченную во времени периодическую последовательность событий, из которых складывается самовоспроизводящийся морфогенетический процесс, известный как цикл клеточного деления. Важнейшая черта такого описания клеточного цикла на основе теории автоматов состоит в том, что при этом подчеркивается последовательный характер биосинтетических и морфогенетических процессов, который Патти [4] считает существенным для всякого самовоспроизводящегося цикла. В действительности логическая характеристика организации и системы необходима, но она должна быть дополнена другими свойствами, связанными с более непрерывными регуляторными особенностями системы. До сих пор были выяснены лишь немногие детали этого в известной мере абстрагированного нелинейного динамического описания клеточного цикла. Экспериментальные исследования скоро покажут, позволяют ли эти полу-эмпирические процедуры упростить нелинейные аспекты динамики регуляции и использовать квазилинейные операции при их описании и анализе. Такой подход, по-видимому, дает возможность включить существенные аналоговые и цифровые свойства исследуемой биологической системы в некую связную теорию. Насколько он будет плодотворен в других областях, например при изучении зародышевого развития и обучения, пока еще неясно.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Stahl W. R.* *J. Theoret. Biol.*, 8, 371 (1965).
 2. *Stahl W. R.*, in: *Natural automata and useful simulations*, Macmillan, pp. 43—72. 1966.
 3. *Goodwin B. C.*, *Temporal organization in cells*, Acad. Press, 1963. (Б. Гудвин, *Временная организация клетки*, изд-во «Мир», М., 1966.)
- Pat fee H. H., in: *Natural automata and useful simulations*, Macmillan, pp. 73—105, 1966.