

КЛЕТКИ В СИСТЕМЕ МНОГОКЛЕТОЧНОГО ОРГАНИЗМА

© В. А. Котолупов,* В.В. Исаева**

* Центр системной медицины, Гоче 70, 5271, Випава, Словения

** Институт биологии моря им. А. В. Жирмунского Дальневосточного отделения РАН, Владивосток, Россия
E-mail: vv_isaeva@mail.ru

Резюме

Физиологические системы организма, образующие иерархическую сеть с взаимной зависимостью и субординацией, могут рассматриваться как системы с нелинейной динамикой, включающей положительные и отрицательные обратные связи. В ходе эволюции происходил отбор устойчивых, гибких, модулярных систем, способных к адаптивной самоорганизации путем нелинейных взаимодействий компонентов, что ведет к формированию упорядоченной в пространстве и времени, устойчивой и пластичной организации целого. Клетки многоклеточных животных способны к координированному «социальному» поведению с образованием упорядоченных клеточных ансамблей, что обеспечивает возможность морфологической и функциональной варибельности, коррелирующей с проявлениями широкого спектра адаптивных реакций. Многоклеточный организм — многоуровневая система с иерархией множества способных к адаптивной самоорганизации субсистем, нарушение гомеостаза которых может привести к патологическим изменениям. Здоровый организм регулирует гомеостаз, самообновление, дифференциацию и апоптоз клеток, служащих его частями и строительными блоками, сохраняя свою целостность и контролируя поведение клеток. Системный подход, учитывающий биологические закономерности возникновения и развития функций в эволюции многоклеточных организмов, открывает новые возможности для диагностики и лечения многих заболеваний.

Ключевые слова: гомеостаз, нелинейная динамика, самоорганизация

Введение

Понимание особенностей морфофункционального строения живых организмов и физиологических процессов, происходящих в организме, на основе холистического подхода и общих закономерностей возникновения, развития и функционирования живых систем может способствовать решению общих вопросов физиологии и биомедицины [1, 2, 3, 4]. Была предложена «зональная модель» гомеостаза и рассмотрена соответствующая зависимость судьбы клеток многоклеточных животных [3]. Любая живая система, от клетки до организма, рассматривается как неразрывный структурно-функциональный комплекс, кооперон — самосохраняющаяся динамическая структура разных уровней иерархии [5]. Данная работа — логическое продолжение и развитие этих исследований с фокусировкой на клеточном уровне организации многоклеточных животных и применением методологических подходов нелинейной динамики и теории самоорганизации. Рассматриваются гипотетические процессы и механизмы (включая самоорганизацию клеточных систем), поддерживающие гомеостаз организма либо ведущие к возникновению патологического гомеостаза.

Созданию теоретических основ для более полного понимания биологических процессов, их механизмов и причин возникновения патологических состояний способствует выход в обширную междисциплинарную область исследований нелинейной динамики и самоорганизации, иначе именуемую также нелинейной наукой, изучением сложных систем, синергетикой. Свойства систем, называемых сложными (включая биологические системы), не сводимы к свойствам их компонентов. Применение в биологии и медицине концепций, терминологии, а также компьютерных средств нелинейной динамики и фрактальной геометрии открывают новые возможности для анализа биологических систем и уже успешно использованы в физиологии, биомедицине и клинических исследованиях [8, 9, 10, 11].

Гомеостаз организма

Великий французский математик Рене Том, автор теории катастроф, впервые показал, что биологические понятия могут быть сформулированы в терминах векторных полей, аттракторов и катастроф [6, 7]. Как

известно, эволюция динамической системы математически описывается векторным полем в фазовом пространстве (абстрактном пространстве динамических переменных системы, векторном поле в координатах переменных). Кривые последовательных состояний системы, создаваемые изменением положения точки в фазовом пространстве, называются фазовыми траекториями, а их совокупность — фазовым портретом системы. Траектории поля, притягивающиеся к одному из центров притяжения, образуют область, называемую областью действия (бассейном) этого центра притяжения [6, 7]. Множество точек (в простейшем случае — одна точка) в фазовом пространстве системы, к которым стремятся, притягиваются ее траектории, получили название аттракторов. Аттрактором может быть точка, предельный цикл, тор или так называемый странный, или хаотический, аттрактор. Ранее зона гомеостаза трактовалась как область функционирования гомеостатического аттрактора с точкой как центром притяжения, в которой достигается физиологический оптимум, однако было отмечено, что с биологической точки зрения корректнее говорить не о точке, а о сравнительно небольшой, ограниченной области физиологического комфорта вокруг нее [3]. Нелинейные динамические системы (включая биологические), проявляющие нерегулярное, непредсказуемое, аperiодическое поведение, характеризуются странными аттракторами. Странный аттрактор — область трехмерного фазового пространства, обладающая фрактальными свойствами, т.е. масштабной инвариантностью (самоподобием) и фрактальной (дробной) размерностью, в чем и состоит странность, необычность таких аттракторов [см. 12, 13].

Поведение нелинейной динамической системы предсказуемо лишь на малом отрезке времени и непредсказуемо на достаточно большом отрезке, когда система начинает вести себя как хаотическая, для которой возможно лишь статистическое описание. Сложное непредсказуемое поведение детерминированной нелинейной системы — динамический (детерминированный) хаос — сочетает детерминированность и случайность, ограниченную предсказуемость и непредсказуемость; оба полюса — порядок и хаос — не существуют в чистом виде. Такое поведение нелинейных систем порождает хаотическую фрактальную динамику, характеризуется нелинейными взаимодействиями между структурными компонентами и чувствительностью к начальным условиям; последнее означает, что малые различия начального состояния системы могут вести к драматическим различиям ее долгосрочной динамики [см. 12, 14]. Нелинейные системы могут изменяться внезапным, скачкообразным образом в результате бифуркации, когда малый сдвиг значения параметра вызывает изменение поведения системы [9, 14]. Бифуркация может вести к разрушению аттрактора и его замене новыми аттракторами [7].

Фракталы и хаос тесно связаны: хаотические системы контролируются повторяющимися событиями, генерирующими фрактальные формы и процессы [12, 15]. Для биологических процессов и структур характерна некоторая степень нерегулярности, т. е. наличие

элементов хаоса. Исследования фракталов и хаоса в биологии охватывают все уровни организации живого, от молекул до экосистем, обладающие свойствами фракталов. У животных и человека организация нервной, кровеносной, дыхательной и ряда других систем характеризуется свойствами фрактальных объектов, что проявляется в масштабной инвариантности, т. е. сходстве морфологии ветвления при последовательном уменьшении масштаба [9, 12, 13, 15, 16]. У здоровых людей наблюдается хаотическая фрактальная динамика функционирования нервной, сердечной, дыхательной систем, выявляемая, в частности, на электроэнцефалограммах и электрокардиограммах [8, 9].

Исследования нелинейной динамики, фракталов и хаоса важны при анализе гомеостаза в норме и при патологии [9, 11]. Традиционная модель гомеостаза как константного, статичного состояния не объясняет наблюдаемую фрактальную динамику [9]. Вопреки традиционным представлениям о гомеостазе, широкий спектр систем организма функционирует, проявляя сложные флуктуации даже в условиях покоя, как, например, нормальное сердцебиение [9]. Гомеостаз в реальности представляет собой не гомеостатику, а гомеодинамику (homeodynamics) с усложненными паттернами иерархических ритмов нескольких порядков [17]. Сложные ритмы организма неизбежны, повсеместны и возникают как результат нелинейных биологических процессов в их взаимодействии с флуктуирующим окружением. Физиологические ритмы обычно проявляют нерегулярные флуктуации во времени и редко бывают строго периодическими [8]. Физиологические системы здорового и больного организма развертывают широкий спектр морфофункциональной динамики, которая не поддается трактовке в рамках линейных построений и классической концепции гомеостаза.

Гольдбергер обнаружил, что динамика сердцебиения здорового сердца более вариабельна, чем при сердечных заболеваниях, и предположил, что именно такая нерегулярность — признак здоровья [9]. Физиологические системы характеризуются странными аттракторами, в частности, сокращения сердца здорового человека лишены строгой периодичности, их траектории в фазовом пространстве образуют хаотический, или странный аттрактор [9, 12]. При некоторых угрожающих жизни кардиоваскулярных патологиях, включая остановку сердца и обширный инфаркт миокарда, наблюдаются значительные изменения электрокардиограммы; при старении и заболеваниях сердца ритм его сокращений приобретает более регулярную периодичность, соответствующую предельному циклу или даже точечному аттрактору, в последнем случае — с быстрым фатальным исходом [9]. Подобным образом хаотическая динамика функционирования нервной системы организма оказалась признаком здоровья, тогда как избыточно упорядоченный режим свидетельствует о патологии [9]. Определенная хаотичность, беспорядочность работы сердца наблюдается у здоровых молодых людей с большим потенциалом адаптивных реакций на непредсказуемые изменения

среды. Берд [12] предполагает, что живые организмы представляют собой хаотические системы высокой размерности и более устойчивы при относительно высокой степени хаоса, назвав это явление хаостабильностью (chaostability). Физиологическую систему с патологическими изменениями можно выявить клинически, поскольку ее поведение стереотипно, повторяемо и предсказуемо; предполагается, что в ходе болезни и при старении происходит потеря сложности [9, 11]; при старении снижается размерность аттрактора [7]. Предполагается также, что хаотическая динамика физиологических систем молодых здоровых людей служит фактором, обеспечивающим возможность адаптации к изменениям среды.

Итак, определенная мера хаоса в функционировании организма — признак здоровья, тогда как возникновение жесткой периодичности указывает на его нарушения и сужает способность системы к ответу; по мере старения организма запас гибкости и адаптивности реакций падает [9, 12]. Организм в своем развитии и функционировании порождает и успешно использует и упорядоченность, и хаос. Хаотическая динамика в физиологии организма адаптивна, потому что обеспечивает максимально гибкую реакцию на изменяющееся, хаотизированное, непредсказуемое окружение. Стереотипный, ригидный ответ не может быть адаптивным, лишь гибкость реакций обеспечивает наше выживание. Именно хаотическая динамика физиологических систем организма дает возможность гибкого ответа [9, 12, 13]. Черта здоровой функции — физиологическая пластичность, адаптивность, способность ответа на непредсказуемые стимулы [9].

С другой стороны, чрезмерная степень хаотизации ведет к патологии, например, при фибрилляции сердечной мышцы, нарушающей ее нормальную согласованную работу. В организме возможна конкуренция аттракторов и доминирование одного из них. Бассейны аттракторов разделены гиперповерхностями с топологическими сингулярностями (особенностями), которые могут содержать точки перегиба; ситуация конфликта между аттракторами разрешается при бифуркации [7]. Для переключения системы от одного режима к другому требуется преодоление барьера, дополнительная активность. Например, сердцебиение генерируется синоатриальным узлом сердца, действующим у здоровых людей как датчик сердечного ритма; такой ритм сердца служит аттрактором нормального сердцебиения [8]. В нормальном сердце есть и второй аттрактор, соответствующий вентрикулярной фибрилляции, но у большинства людей нормальный здоровый сердечный ритм сохраняется в ходе миллиардов биений, прежде чем возникают условия, ведущие к доминированию фатального аттрактора. В аномальном сердце бассейн аттракции синусного ритма неглубок, так что переход к фибрилляторному аттрактору становится более легким или даже неизбежным [8]. Медикаментозные средства, индуцирующие бифуркацию динамики, могут вести к замещению нездоровых ритмов более нормальными; в опасных для жизни случаях шоковое воздействие на сердце дефибриллятором может

конвертировать аритмию в нормальный сердечный ритм, что демонстрирует наличие двух аттракторов [8]. Таким образом, для нормального функционирования организма важно оптимизированное соотношение порядка и хаоса.

Хотя соответствие концепций нелинейной динамики и фрактальной геометрии классическим клиническим синдромам оказывается не простым [11], можно сделать заключение, что здоровый организм использует хаотическую динамику своих физиологических функций для адаптации к внезапным, непредсказуемым изменениям среды. Вероятно, сосуществование и конкуренция порядка и хаоса в процессах морфогенеза и функционирования организма — общее свойство живых систем. Жесткое инвариантное поведение свойственно машинам, не способным к адаптации. Системы с хаотической динамикой морфогенеза обладают большей устойчивостью к возмущениям, способностью к самоорганизации, большей гибкостью и пластичностью по сравнению с жестко детерминированными системами — поэтому хаотический режим адаптивен. Хаос, дающий определенную степень свободы, автономности клеточных и тканевых систем и оставляющий возможность их самоорганизации — путь к адаптации, и здоровый организм эксплуатирует возможности хаоса для адаптации к изменениям среды, тогда как при патологии избыток хаоса ведет к дегенерации организма.

Возможно, многие хронические болезни человека неясного происхождения представляют собой нормальную сеть связей, захваченную бассейном аномального аттрактора [18], с возникновением гомеостатического тупика. Во многих системах возможно внезапное появление регулярных осцилляций между двумя значениями; такой тип динамики, возможно, лежит в основе патологических кардиоваскулярных синдромов, включая внезапную остановку сердца [9]. Регуляционные возможности организма не всегда могут быть полноценно реализованы — возникает патология, когда необходимо переключение способа поддержания гомеостаза и выбор приоритета активности [4]. Возможность выбора организмом альтернативных путей поддержания гомеостаза, выбор приоритетов функционирования, названный принципом приоритетной активности, играет первостепенную роль в самосохранении организма: в незнакомых ситуациях живые системы проводят поиск новых вариантов функционирования, используя для этого механизмы прогнозирования либо случайный, эвристический поиск [5]. Иерархия нелинейной динамической системы организма, включающая хаотическую динамику с осцилляциями в определенном диапазоне и локальными аттракторами, обеспечивает поисковую активность и выбор оптимума адаптивной реакции на многих уровнях. Хаос служит ресурсом самоорганизации, осциллирующая хаотическая динамика клеточных систем организма способствует непрерывному поиску и сканированию среды и собственного состояния, приводя иногда к неожиданным «решениям» организма и его систем.

Пластичность и самоорганизация на клеточном уровне

В результате междисциплинарных исследований разработано и подтверждено экспериментальными данными представление о способности активных сред к пространственно-временной самоорганизации. Физиологические системы организма человека, органы, тканевые и клеточные комплексы могут рассматриваться как активные среды с положительными и отрицательными обратными связями и автоволновым механизмом их самоорганизации, образующие иерархическую сеть с взаимной зависимостью и субординацией. Процессы самоорганизации в активных средах, возникшие и закрепившиеся в эволюции живых систем, базируются на генерации устойчивых автоосцилляций и автоволн и их пространственно-временной организации [8]. Самоорганизация происходит в рамках биологических закономерностей [4, 5]; любое изменение гомеостаза организма, в том числе медикаментозными средствами, влияет на энергетические процессы и перенос информации.

Наиболее ясная демонстрация динамики детерминированного хаоса в физиологических системах выявлена в экспериментах с периодической стимуляцией спонтанно осциллирующих или возбудимых систем, таких как сердечная ткань, а также нейронные сети [8]. Хаотическая динамика осцилляций, колебаний, автоволн — ресурс адаптивной самоорганизации в культивируемых клеточных системах и в организме. Электростимуляция спонтанно сокращающихся агрегатов клеток сердца куриных эмбрионов ведет к периодической либо аperiodической динамике с возможностью нескольких состояний системы и переключений между ними. В зависимости от начальных условий сердечная ткань, культивируемая в виде слоя миоцитов или их агрегатов различной геометрии, может быть покоящейся, поддерживающей концентрические либо вращающиеся спиральные волны, а также проявляющей более сложную динамику [8, 19]. Изучение динамики культивируемой сердечной ткани выявляет ее параллелизм с динамикой сердца при сложной аритмии и ведет к лучшему пониманию сердечных аритмий. При некоторых режимах стимуляции агрегатов вентрикулярных клеток сердца куриного эмбриона возникали сложные ритмы, проявляющие поразительное сходство с некоторыми сердечными аритмиями. Понимание происхождения сложных аритмий может способствовать лучшему предсказанию спонтанных переходов пространственно-временной активности сердца, которые могут вести к внезапной смерти. Показано, что гетерогенность и геометрические особенности культивируемых агрегатов миоцитов сердца ответственны за образование различных аттракторов; некоторые опасные сердечные аритмии человека связаны с возникновением подобных аттракторов [8].

Живые системы — открытые, далекие от равновесия системы, непрерывно обменивающиеся веществом, энергией и информацией со средой. Биологический морфогенез включает процесс самоорганизации — процесс, в ходе которого глобальный паттерн системы порождается многочисленными локальными

взаимодействиями элементов низших уровней, причем биологическая самоорганизация направляется и закрепляется естественным отбором [8, 20, 21, 22]. В сложных биологических сетевых системах с нелинейной динамикой, характеризующихся обратными связями, устойчивостью, гибкостью, иерархичностью, например, генных регуляторных сетях, системах взаимодействующих генных продуктов, сетях морфогенетических взаимодействий в ходе развития неизбежна самоорганизация [23].

Морфологические и функциональные черты самоорганизующейся системы создаются как эпифеномен путем многочисленных нелинейных взаимодействий элементов низших уровней. Биологические системы, рассматриваемые и исследуемые как возбудимые среды, состоят из отдельных клеток, способных к индивидуальным реакциям и генерации разнообразных пространственно-временных паттернов. В контексте клеточной биологии самоорганизация может быть определена как способность макромолекулярного комплекса или клеточной органеллы детерминировать свою собственную структуру на основе функциональных взаимодействий компонентов [24]. На субклеточном уровне построение структур цитоскелета уже традиционно рассматривается как самоорганизация, достаточно хорошо исследованная и документированная [22, 24, 25, 26]. Показано, что субъединицы актина и тубулина полимеризуются, образуя актиновые филаменты и микротрубочки цитоскелета, которые определяют форму клетки, ее перемещение и полярность, внутриклеточный транспорт, формирование митотического веретена. Каждая из клеточных функций требует различной архитектуры, генерируемой ограниченным набором компонентов. Непрерывный динамический обмен субъединиц актина, тубулина и их взаимодействие с ассоциированными белками существенны для полимеризации различных структур цитоскелета. В очень простой модельной системе *in vitro*, включавшей лишь тубулин и ГТФ, возникали сложные, многообразные и динамичные паттерны самоорганизации микротрубочек [27]. Показана зависимость организации структуры сети микротрубочек от относительной концентрации тубулина, моторных белков микротрубочек и АТФ [24, 25, 26].

Перемещение фибробластов происходит за счет непрерывной перестройки актинового цитоскелета; актиновые филаменты у мембраны клетки растут преимущественно в направлении клеточного движения, и такая кинетика полимеризации актина обеспечивает перемещение клетки [28]. Самоорганизующиеся, динамичные структуры цитоскелета могут быть легко модифицированы перестройкой своих субъединиц и не требуют сложных механизмов для регуляции их архитектуры; самоорганизация — эффективный путь формирования сложных внутриклеточных структур, обеспечивающий структурную стабильность без потери пластичности; возможно, это основной принцип клеточной архитектуры [24]. Формирование цитоскелета и проявление поведенческих клеточных реакций — поисковый процесс. Структуры цитоскелета организуются «методом проб и ошибок» в результате по-

искового поведения макромолекулярных структур, аналогичного поведению муравьев — например, стабилизации микротрубочек при нахождении молекулярной «мишени» [22].

Способность к адаптивной самоорганизации контролируется, подхватывается и генетически закрепляется естественным отбором [21, 29]. Физические и топологические закономерности ограничивают и направляют эволюционные изменения биологических систем [29, 30, 31, 32]. В ходе эволюции отбирается способность к самоорганизации путем нелинейных взаимодействий элементов биологических систем, что ведет к формированию упорядоченной в пространстве и времени организации целого. Происходит отбор самоорганизующихся кооперонов, способных создать оптимальную среду клеток, тканей и органов [5]. Наиболее важные события в ранней эволюции многоклеточных животных обусловлены эволюционными приобретениями на клеточном уровне, прежде всего самим возникновением многоклеточности с системой межклеточной коммуникации, клеточных контактов и клеточной дифференциацией [22].

Клетки многоклеточного организма являются сравнительно автономными кооперонами [5]. Клетка вовлечена в организацию онтогенеза всех уровней. Реорганизация цитоскелета лежит в основе морфогенеза [33]. Процесс самоорганизации, свойственный системе цитоскелета [22], определяет интегральную поляризацию цитоскелета. В процессе ооплазматической сегрегации яйцеклетки, ключевом для установления осевой полярности будущего организма, цитоскелет яйцеклетки выполняет функцию глобального морфогенетического детерминанта, направляющего и закрепляющего анизотропию распределения молекулярной информации в ооплазме [13, 31, 34].

Способность клеточных ансамблей к самоорганизации

Эксперименты с культивируемыми *in vitro* диссоциированными клетками организма раскрывают замечательные возможности самоорганизации клеток при отсутствии контролирующих влияний организма [28, 31]. Клетки *in vitro* спонтанно образуют ансамбли с координированным «социальным» поведением клеток и генерацией упорядоченных морфологических паттернов. В клеточных культурах проявляется поисковое движение клеток, контактная ориентация клеток, контактное ингибирование движения клеток [22, 31, 35]. Пространственные паттерны в однослойных культурах миогенных клеток и фибробластов — результат межклеточных взаимодействий: контактной ориентации клетка—клетка и контактного ингибирования клеточного движения. Путем контактной ориентации клетка—клетка и клетка—субстрат осуществляется трансляция ближнего, локального порядка клеточных взаимодействий в дальний, глобальный порядок клеточных полей [31].

При исследовании *in vitro* агрегирующих клеток различных организмов выявлен общий сценарий само-

организации как переход от хаоса к порядку, «фазовый переход» состояния клеточной системы, аналогичный изменению фазового состояния в физических системах [13, 31, 34]. Клетки крови и гемолимфы — система быстрого реагирования, характеризующаяся хаотической динамикой и быстротой переходов из одного состояния в другое, причем конечному состоянию может предшествовать переходный хаос. Проведено экспериментальное исследование динамики фрактальной самоорганизации агрегирующих клеток с применением компьютерных моделей, в которых простой набор правил приводит к появлению достаточно сложных паттернов, сочетающих упорядоченность и хаос. Показано, что в ходе агрегации клеток *in vitro* проявляются как общие для живых и неживых систем закономерности фрактальной самоорганизации, так и специфические биологические механизмы клеточной агрегации, зависящие от функционирования системы актиновых филаментов. Переходный хаос в процессе клеточной агрегации имеет фрактальную природу и подчиняется закономерностям фрактальной геометрии [13, 16, 31].

Наблюдалась спонтанная рассортировка эмбриональных клеток различных организмов, конечные комбинации нередко были сходны с нативными структурами *in vivo* [10, 28, 31]. Исследования взаимного выстраивания подвижных клеток выявляют изменение коллективного поведения как внезапный спонтанный переход от хаотического движения отдельных клеток к их согласованному перемещению [10, 13, 31]. Такое коллективное поведение клеток уменьшает затраты энергии на одну клетку, оптимизируя энергетические затраты популяции [10].

Показано, что реагрегаты диссоциированных эмбриональных клеток морского ежа развиваются с образованием плавающих «эмбриоидов» [36] и затем более или менее нормальных личинок, после метаморфоза становящихся фертильными морскими ежами [37]. Крупные клеточные агрегаты, образовавшиеся после диссоциации на клетки множества зародышей морского ежа, претерпевают в прикрепленном, распластанном состоянии aberrantное развитие с появлением эпителиальных слоев и других дифференцированных личиночных тканей и клеток, включая отделение от общей массы отдельных бластуло- или гастролоподобных образований, подобных формируемым при почковании личинок иглокожих [23, 31, 34, 38].

Морфогенез культивируемых клеточных ансамблей может осуществляться иным, чем при нормальном развитии целого организма, образом, приводя к тому же результату. Так, например, диссоциированные бластомеры морской звезды или морского ежа, лежащие на дне чашек в виде рыхлого слоя клеток, в период, соответствующий стадии эпителизации бластулы, плотно смыкаются с образованием эпителиального пласта. Затем края однослойной клеточной пластинки, изгибаясь, приподнимаются над субстратом и смыкаются, завершая образование бластулы столь необычным способом [31, 32]. Гастрляция и образование мезодермы при развитии целого организма из диссоциированных бластомеров иглокожих также могут осуществляться иначе, чем в ходе эмбриогенеза интактных зародышей,

приводя при этом к развитию нормального организма. В частности, формирование мезодермы у эмбрионов морской звезды, развившихся из реагрегатов диссоциированных эмбриональных клеток, может осуществляться как нормальным энтероцельным способом, так и необычным для иглокожих и всех вторичноротых шизоцельным путем [39]. Итак, изменение условий морфогенеза *in vitro* влечет за собой измененный морфогенез системы эмбриональных клеток [31, 38]. При этом развивающаяся самоорганизующаяся система способна к достижению финального состояния (аттрактора) разными путями — демонстрируя эквивалентность развития.

Способность к формированию разнообразных пространственно-временных паттернов в высокой мере проявляется нейронами и их ассоциациями [8, 9, 40]. В клеточной культуре обнаружена самоорганизация нейронов — синхронизация активности в группах взаимосвязанных нейронов. Хаотическая динамика морфогенеза и функционирования нейронов и их сетей, связанная с конкуренцией на клеточном уровне, самоорганизацией нейронных сетей и их функциями обработки информации — нормальная характеристика морфофункциональной организации нервной системы [см. 9, 40]. Ветвление отростков нейронов и образование синапсов осуществляется в соответствии с фрактальными принципами самоподобия [40]. Известно, что рост нейритов, их ветвление и установление межнейронных связей определяются множеством генетических и эпигенетических факторов. Наиболее детально исследованы молекулярные механизмы, ответственные за направление роста и ветвление аксонов, как и формирование паттерна межнейронных связей. Навигация растущего конуса роста нейронов направляется непрерывной интеграцией позитивных и негативных сигналов окружения [41]. Прослежено быстрое образование шипиков и быстрый морфогенез дендритов при стимуляции в эксперименте: таким образом, локальная активизация влияет на формирование структуры нейронов и их контуров [42, 43]. Нейроны как хаотические мультифрактальные структуры характеризуются неоднократно сменяющимся алгоритмом формирования и ветвления отростков и зависимостью их морфогенеза от сигналов окружающей клеточной и неклеточной среды: отростки, получающие стимулирующие сигналы, растут, утолщаются, ветвятся и образуют шипики, тогда как лишённые стимуляции отростки дегенерируют и исчезают. Фрактальная морфология дендритов нервных клеток оптимизирована для выполнения функции передачи потока информации, связана с самоорганизацией нейронных сетей и, вероятно, с проявлениями хаоса в нервной системе [9, 40]. Самоорганизация нейронных сетей и проявления хаоса в их морфологии и функционировании обеспечивают адаптацию к хаотически изменяющейся и непредсказуемой среде обитания. Деятельность мозга моделирует окружающее пространство [7], именно полиморфизм и варибельность нейронной организации позволяют мозгу реагировать на разнообразие среды, адекватно отражая ее. По всей вероятности, проявления самоорганизации и фрактального хаоса в морфо-

логии нейронов и их сетей обеспечивают возможность морфологической и функциональной варибельности, коррелирующей с проявлениями широкого спектра адаптивных реакций, которые ухудшаются при нарушении гомеостаза, в том числе искусственными, медикаментозными средствами.

Изменения процессов формообразования и их генетических программ в онтогенезе и эволюции

В эволюции первичен отбор фенотипов, а селекция генотипов, контролирующих фенотипы «смертной сомы», опосредована репродуктивным успехом организмов — фенотипических «оболочек» геномов половых клеток. Взаимодействие организма со средой обусловлено его фенотипом, а не генотипом, поскольку один и тот же генотип может реализоваться в виде различных фенотипов [2]. Пластичность развития включает полифенизм, т.е. способность на основе одного генотипа генерировать альтернативными путями развития два или более фенотипов, различающихся морфологией, физиологией и поведением [см. 22]. Существуют два рода полифенизма: последовательный, включающий две или несколько различных стадий развития, и альтернативный, с появлением различных фенотипов, например, у социальных насекомых. У беспозвоночных животных встречается последовательный полифенизм с бентосной формой взрослого организма и пелагической личиночной фазой, различающимися экологией, поведением, питанием, морфологией и физиологией [22]. Таким образом, простая однозначная связь между генотипом и фенотипом отсутствует, картирование генотип—фенотип оказывается сложным. Морфогенетические процессы детерминированы и регулируются совместным действием многих факторов, включая изменения гомеостаза организма и его систем.

Каузальное описание развития требует понимания всей сети генных взаимодействий и механизмов развития, вовлекаемых в формообразование, их влияния на пролиферацию, апоптоз, адгезию клеток, взаимодействия с эпигенетической информацией и т. д. Молекулярные исследования развития вскрывают модулярную архитектуру развивающихся систем и сетей их генной регуляции. Генные регуляторные сети включают большое число генов, кодирующих факторы транскрипции, лиганды и рецепторы межклеточной сигнализации, и последовательностей, контролирующих экспрессию каждого из этих генов. Эти элементы кодирующих и регуляторных последовательностей ДНК вместе составляют «регуляторный геном». Взаимодействующие регуляторные гены формируют регуляторную сеть — геномную программу развития [44]. Программа развития закодирована как огромная сеть функционально взаимосвязанных регуляторных модулей ДНК. Механизм функционирования программы развития генной регуляторной сети — локализованная экспрессия генов, кодирующих специфические факторы транскрипции и компоненты клеточных сигнальных

путей в специфических местах и времени. Так, различные субконтуры активны в различных доменах эмбриона и в разное время [44]. Многослойные регуляторные системы, контролирующие активность генов в развитии и определяющие путь от ДНК к функционирующему белку, создают многомерный эпигенетический ландшафт. Процессы взаимодействия клеток и тканей могут играть значительную роль в возникновении частей тела и форм организма, в фенотипической пластичности и норме реакции развивающихся систем. Установление и наследуемое поддержание специфического эпигенетического состояния, ведущего к дифференциальной генной экспрессии, играет решающую роль для клеточной дифференциации и развития.

В ходе эволюции проявлялась тенденция к росту числа регуляторных генов; отбор на скорость адаптации к новым условиям способствует удержанию в геноме дубликаций по генам, контролирующим морфогенез. Число регуляторных генов в геноме человека значительно превышает их число в геноме мыши [45].

Реализация клетками генетической информации зависит от влияний среды организма. Поскольку измененный гомеостаз организма оказывается носителем измененных химических и физических факторов клеточной среды, он неизбежно, в той или иной степени, в той или иной период онтогенеза влияет на активность генов. Помимо биологических закономерностей [3, 4], определяющих направления и ограничения морфогенеза, неизбежны его физические и топологические ограничения [31]. Механическое натяжение, способное включать генную экспрессию, органично встроено в морфогенетические поля зародыша [46, 47]. Экспериментально показана механозависимая модуляция экспрессии некоторых генов, в частности гена *twist* под воздействием механической деформации при гаструляции у дрозофилы [48]. Итак, морфогенетические процессы детерминируются и регулируются совместным действием многих факторов. Регуляция экспрессии генома осуществляется в рамках биологических закономерностей по принципу приоритетной активности [4].

Физиологические параметры гомеостаза неизбежно преобразуются в онтогенезе. Организм человека — многоуровневая система с иерархией множества систем, способных к самоорганизации и адаптации; территория здоровья — активное пространство самоорганизации и самоадаптации, нелинейная динамическая система, следующая принципам организованной сложности [49]. Кооперативные взаимоотношения частей организма нарушаются, например, при системных заболеваниях. В многоклеточных организмах на тех или иных этапах онтогенеза и при некоторых заболеваниях могут возникать специфические кооперативные саморегулирующиеся структурно-функциональные конструкции, которые обладают элементами самосохранения, т. е. являются кооперонами [5]. В частности, патологические изменения гомеостаза как гомеостатические тупики [3] с нарушениями кооперационных отношений в организме могут приводить к онкогенезу как аномальной форме жизни клеток организма в результате утраты способности организма

устранить злокачественные клетки и условия, способствующие их возникновению. Возможно, в ходе онкогенеза возникают новые кооперативные взаимодействия клеток, направленные на поддержание жизнеспособности и конкурентоспособности клеточной системы опухоли.

Стволовые клетки, т. е. клетки эмбрионов, половой и соматических линий многоклеточных животных, обеспечивают их развитие, репродукцию и выживание [50]. Каждая ткань представляет собой иерархию клеток, включающую стволовые клетки, обеспечивающие физиологическую и репаративную регенерацию. Нарушение гомеостаза стволовых клеток может способствовать их злокачественной трансформации. Стволовые клетки опухолей могут возникать путем генетических или эпигенетических изменений, нарушающих регуляцию пролиферации нормальных стволовых клеток или подавление дифференциации, блокирование апоптоза и приобретение способности к неконтролируемой пролиферации у прогениторных клеток [51, 52]. Изменения, вызывающие независимость стволовых клеток от ростовых сигналов или их устойчивость к антиростовым сигналам, будут вести к неконтролируемой пролиферации стволовых клеток и возможному канцерогенезу; многочисленные факторы микроокружения могут запускать начальные этапы образования опухолей [52].

Развитие опухолей не выходит за рамки биологических закономерностей и стремления клеток к выживанию. Злокачественные опухоли представляют собой сложные динамические и самоорганизующиеся биосистемы, способные к коллективной миграции клеток и спонтанному развитию упорядоченных многоклеточных паттернов. Предполагается, что злокачественная опухоль — экспансия многоклеточной биосистемы, возникающей в результате сложного многоступенчатого процесса канцерогенеза [10]. Наблюдается определенное сходство молекулярных механизмов, ведущих к хомингу нормальных стволовых клеток, и инвазии и метастазированию раковых клеток [52]; представлены свидетельства коллективной миграции при метастазировании злокачественных клеток и способности таких клеток к коллективному поведению [10].

Согласно формулировке Р. Вирхова, организм есть государство клеток [см. 28]. Это государство жестко контролирует клеточное поведение и способствует выживанию клеток, поддерживающих гомеостаз отдельных кооперонов в рамках потребностей организма. Здоровый организм регулирует гомеостаз, самообновление, дифференциацию и апоптоз клеток, служащих его частями и строительными блоками, сохраняя свою целостность и подавляя индивидуальность клеток. Но в организме происходит и клеточная конкуренция. Разработана иерархическая многоуровневая теория естественного отбора, предполагающая эволюционную селекцию на многих уровнях, включающих не только организмы, но и генные системы, клетки, группы организмов; рассматривается конкуренция и селекция на клеточном уровне многоклеточного организма [22, 53]. Регулятивное развитие, типичное для хордовых

животных, связано с «избыточностью» клеточного материала, возможностью селекции на клеточном уровне в пределах организма (что показано для иммунокомпетентных клеток и нейронов) и относительно высоким уровнем клеточной гибели, апоптоза [см. 23]. В ходе развития спинного и головного мозга из нервной трубки позвоночных возникает значительно большее число нейробластов, чем это необходимо для установления связей с клетками-мишенями; найдены свидетельства перепроизводства и конкуренции нейронов, их отростков и синапсов в развивающейся нервной системе позвоночных [см. 22, 54, 55]. Избыток нейробластов, выживающих лишь при установлении связи с иннервируемой мишенью, свидетельствует о конкуренции и селекции на уровне групп нейронов [54]. Дополнительные нейробласты и другие производные возникают из клеток нервного гребня — пластичных мультипотентных клеток с поисковым поведением, мигрирующих и способных к «хомингу», исследующих окружение и находящихся «мишень» [22]. Конкуренция на клеточном уровне неизбежно порождает элементы хаоса (случайности, варибельности), выявленные в организации сетей нейронов, что связано с высокой степенью способности контуров и сетей нейронов к самоорганизации и формированию разнообразных пространственно-временных паттернов [9].

Клетка многоклеточного организма сохраняет черты индивидуального существа, способного к поиску, коллективному поведению и коллективной самоорганизации — сложного существа, обладающего непротым индивидуальным поведением [28]. Нормальные клетки проявляют «социальное» поведение в форме контактного ингибирования движения при столкновении клеток. В частности, такое социальное поведение фибробластов экспериментально показано в однослойной культуре как реакция «заживления раны», когда клетки перемещаются на освободившуюся поверхность и делятся, заселяя и заживляя «рану» в клеточном слое [28]. Опухолевым клеткам свойственны отсутствие контактного ингибирования и способность к метастазированию, т.е. асоциальное поведение относительно здоровых клеток [56].

Организм, не способный поддерживать нормальный гомеостаз своих систем и гомеостаз кооперонов, создающих жизненное пространство клеток, может оказаться перед угрозой возникновения злокачественной опухоли. Если клетки не находят источник поддержания своего гомеостаза в сотрудничестве с организмом, они могут использовать другой путь, угрожающий выживанию организма. Злокачественная опухоль развивается в организме как во внешней среде. Способность к пролиферации и самоорганизации, пластичность, независимость от сигналов организма, устойчивость к ингибирующим сигналам, инвазивность, способность к метастазированию дают злокачественным клеткам возможность выживания и конкурентные преимущества перед нормальными клетками организма. В организме появляется новая форма жизни клеточной системы как следствие изменения среды этих клеток в результате нарушения гомеостаза организма, возникает новый гомеостаз, патологический

для организма. Коллективная стратегия раковых клеток дает возможность их временного выживания в организме, поскольку эволюция опухоли ограничена контекстом пространства и времени тела хозяина, хотя выявлены немногочисленные примеры опухолей, успешно передающихся от одного организма-«хозяина» к другому [57].

Заключение

Организм ярко охарактеризован Беклемишевым [58] как морфопроект, форма, делящаяся в потоке обмена. По Беклемишеву, объектом биологического исследования являются не индивидуальные тела, а индивидуальные морфопроецессы [58]. Том [7] полагал главным объектом изучения в биологии не изолированную особь, а непрерывную пространственно-временную конфигурацию, связывающую родительскую особь с потомками. Согласно Тому, курица и яйцо — лишь временные сечения такой непрерывной глобальной конфигурации [7].

Траектории такой глобальной конфигурации преобразуются в ходе онтогенеза и филогенеза. Траектории и сети развития обеспечивают его регулятивность, возможности репарации и регенерации — эквивиальное состояние служит аттрактором динамики всей системы в ходе онтогенеза.

Способности биологических систем к адаптивной самоорганизации подхватывается, генетически закрепляется, естественным отбором [8, 21, 22, 29]. В эволюции постоянно отбиралось поисковое поведение, использовалась конкуренция и селекция на субклеточном и клеточном уровне. Поисковое поведение высших организмов в период обучения проявляется в играх. Р. Эшби [59, с. 334] писал: «Генотип передает часть своего контроля над организмом внешней среде. Например, он не определяет в деталях, как котенку ловить мышь, но дает ему механизм научения и склонность к игре, так что сама мышь учит котенка всем тонкостям ловли мышей».

Отбор самоорганизующихся систем ведет к возрастанию устойчивости, надежности, гибкости и пластичности, т.е. адаптируемости и способности эволюционировать. Успешные эволюционные находки — модули генных сетей, траекторий и сетей развития — дублировались и использовались в эволюции, в результате чего возникли повторы генов, генных кластеров, в развитии — повторяемость стадий дробления (при полиэмбрионии), процессов бластогенеза (при бесполом размножении), этапов морфогенеза (например, сегментация, ветвление дыхательной системы, желез и т.д.). Итак, в эволюции происходит отбор устойчивых, гибких, модулярных систем, способных к адаптивной самоорганизации.

Использование имеющегося опыта системных подходов в биологии и медицине позволило сделать некоторые обобщения, которые могут облегчить планирование будущих исследований и внедрение новых подходов к диагностике и терапии некоторых болезней [3, 4]. Общие характеристики живых систем дают воз-

возможность выработать определение различных болезней и установить их причины. Болезнь связана с нарушением гомеостаза, поддерживаемого в рамках биологических закономерностей возникновения, развития и адаптации функциональных систем организма, следовательно, и восстановительное лечение должно осуществляться с учетом этих закономерностей. Системный подход позволяет определить болезнь как процесс в организме, возникающий при воздействии на него патогенных факторов (внешних или внутренних) и связанный с ограничением возможности выполнения организмом его функций [1]. В сложных системах незначительные воздействия могут приводить к существенным последствиям, поэтому возможно эффективное применение нелекарственных методов коррекции состояния организма [2]. Системный подход, учитывающий закономерности развития функций в эволюции многоклеточных организмов, открывает новые возможности для диагностики и лечения многих заболеваний.

Список литературы

- [1] Kotolupov V. A. The illness (morbus). New biological principles — illness and pharmacy // 3rd European Congress Achievements in Space Medicine into Health Care Practice and industry (Berlin, September 28—30, 2005). Berlin-Adlershof: Kopie & Druck, P. 170—176.
- [2] Котолупов В. А., Яковенко Л. В. Общие закономерности функционирования живых систем: системный подход в биологии и медицине // Космическая биология и авиакосмическая медицина. Материалы XIII конференции / Под ред. А. И. Григорьева, Е.А. Ильина. М.: Институт медико-биологических проблем РАН, 2006. С. 153—154.
- [3] Котолупов В. А., Левченко В. Ф. «Зональная модель» описания гомеостаза // Ж. Эволюц. Биох. Физиол. 2009а. Т. 45. № 2. С. 443—451.
- [4] Котолупов В. А., Левченко В. Ф. Мультифункциональность и гомеостаз. Закономерности функционирования организма, важные для поддержания гомеостаза // Ж. Эволюц. Биох. Физиол. 2009 б. Т. 45. № 4. С. 244—250.
- [5] Левченко В. Ф., Котолупов В. А. Уровни организации живых систем: коопероны // Ж. Эволюц. Биох. Физиол. 2010. Т. 46. № 6. С. 530—538.
- [6] Том Р. Комментарии. Динамическая теория морфогенеза // На пути к теоретической биологии. I. Прологомены / Под ред. Б. Л. Астауров. М.: Мир, 1970. С. 38—46, 145—156.
- [7] Том Р. Структурная устойчивость и морфогенез. М.: «Логос», 2002.
- [8] Glass L. Multistable spatiotemporal patterns of cardiac activity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. Vol. 102. P. 10 409—10 410.
- [9] Goldberger A. L. Complex Systems. Giles F. Filley Lecture // Proc. Amer. Thorac. Soc. 2006. Vol. 3. P. 467—471.
- [10] Deisboeck T. S., Couzin I. D. Collective behavior in cancer cell populations // BioEssays 2009. Vol. 31. P. 190—197.
- [11] Varela M., Ruiz-Esteban R., Mestre De Juan M. J. Chaos, fractals, and our concept of disease // Perspect. Biol. Med. 2010. Vol. 53. P. 584—595.
- [12] Bird R. J. Chaos and Life. Complexity and order in evolution and thought. New York: Columbia University Press, 2003.
- [13] Исаева В. В. Синергетика для биологов: вводный курс. М.: Наука, 2005.
- [14] Арнольд В. И. Теория катастроф. М.: Наука, 2000.
- [15] Mandelbrot B. B. The Fractal Geometry of Nature. Freeman, New York, 1983.
- [16] Исаева В. В. Фрактальные и хаотические паттерны животных // Труды Зоологического института РАН, 2009. Приложение № 1. С. 199—218.
- [17] Goodwin B. C. Temporal organization and disorganization in organisms // Chronobiol. Internat. 1997. Vol. 14. P. 531—536.
- [18] Anafi R. C., Bates J. H. T. Balancing robustness against the dangers of multiple attractors in a Hopfield-type model of biological attractors // PloS. 2010. Vol. 5. e14413. P. 1—7.
- [19] Bub G., Shrier A., Glass L. Global organization of dynamics in oscillatory heterogeneous excitable media // Phys. Rev. 2005. Vol. 94. P. 028105-1—028105-4.
- [20] Kauffman S. A. The origins of order. Self-organization and selection in evolution. New York, Oxford: Oxford University Press, 1993.
- [21] Camazine S., Deneubourg J. L., Franks N. R., Sneyd J., Theraulaz G., Bonabeau E. Self-organization in Biological Systems. Princeton University Press, Princeton, 2001.
- [22] Kirschner M. W., Gerhart J. C. The Plausibility of Life. New Haven and London: Yale University Press, 2005.
- [23] Исаева В. В. Самоорганизация биологических систем // Известия РАН. Серия Биол. 2012. № 2. С. 1—10.
- [24] Misteli T. The concept of self-organization in cellular architecture // J. Cell Biol. 2001. Vol. 155. P. 181—185.
- [25] Ventegodt S., Hermansen T. D., Flensburg-Madsen T., Nielsen M. L., Clausen B., Merrick J. Human Development IV: The Living Cell has Information-Directed Self-Organization // Sci. World J. 2006. Vol. 6. P. 1132—1138.
- [26] Pinot M., Chesnel F., Kubiak J. Z., Arnal I., Nedelec F. J., Gueroui Z. Effects of confinement on the self-organization of microtubules and motors // Curr. Biol. 2009. Vol. 19. P. 954—960.
- [27] Taboni J. Self-organization and other emergent properties in a simple biological system of microtubules // Complexus. 2006. V. 3. P. 200—210.
- [28] Самойлов В. И., Васильев Ю. М. Механизмы социального поведения тканевых клеток позвоночных: культуральные модели // Ж. Общ. Биол. 2009. Т. 70. С. 239—244.
- [29] Johnson B. R., Lam S. K. Self-organization, natural selection, and evolution: cellular hardware and genetic software // BioScience. 2010. Vol. 60. P. 879—885.
- [30] Isaeva V. V., Presnov E. V., Chernyshev A. V. Topological patterns in metazoan evolution and development // Bulletin Mathematical Biology. 2006. Vol. 68. P. 2053—2067.
- [31] Isaeva V. V., Kasyanov N. V., Presnov E. V. Analysis situs of spatial-temporal architecture in biological morphogenesis // Progress in Mathematical Biology Research / Ed. J. T. Kelly. New York: Nova Science Publishers. 2008. P. 141—189.
- [32] Presnov E., Isaeva V., Kasyanov N. Topological determination of early morphogenesis in Metazoa // Theory in Bioscience. 2010. Vol. 129. P. 259—270.
- [33] Васильев Ю. М. Реорганизация цитоскелета — основа морфогенеза // Онтогенез. 2007. Т. 38. № 2. С. 120—125.
- [34] Исаева В. В. Клетки в морфогенезе. М.: Наука. 1994.
- [35] Васильев Ю. М., Гельфанд И. М. Поисковые миграции клеток в нормальном развитии и в канцерогенезе // Биохимия. 2006. Т. 71. № 8. С. 1030—1020.
- [36] Spiegel E., Spiegel M. Cell-cell interactions during sea urchin morphogenesis // Developmental Biology: A Compre-

- hensive Synthesis. New York, London: Plenum Press, 1986. Vol. 2. P. 195—240
- [37] *Hinegardner R. T.* Morphology and genetics of sea urchin development // *Amer. Zool.* 1975. V. 15. P. 679—689.
- [38] *Исаева В. В.* Разнообразие онтогенезов у животных с бесполом размножением и пластичность раннего развития // *Онтогенез.* 2010. Т. 41. № 5. С. 340—352.
- [39] *Tamura M., Dan-Sohkawa M., Kaneko H.* Coelomic pouch formation in reconstructing embryos of the starfish *Asterina pectinifera* // *Develop. Growth Differ.* 1998. V. 40. P. 567—575.
- [40] *Waliszewski P., Konarski J.* Neuronal differentiation and synapse formation occur in space and time with fractal dimension // *Synapse.* 2002. Vol. 43. P. 252—258.
- [41] *Dickson B. J.* Molecular mechanisms of axon guidance // *Science.* 2002. V. 298. N 5600. P. 1959—1964.
- [42] *Barinaga M.* Synapses call the shots // *Science.* 2000. V. 290. N 5492. P. 735—738.
- [43] *Malevic-Savatic M., Malinow R., Svoboda K.* Rapid dendritic morphogenesis in CA1 hippocampal dendrites induced by synaptic activity // *Science.* 1999. V. 283. P. 1923—1926.
- [44] *Erwin D. H., Davidson E. H.* The evolution of hierarchical gene regulatory networks // *Nature Rev. Genet.* 2009. Vol. 10. P. 141—148.
- [45] *Venter J. C., Adams M. D., Myers E. W. et al.* The sequence of the human genome // *Science.* 2001. V. 291. P. 1304—1351.
- [46] *Белоусов Л. В.* Основы общей эмбриологии. М.: Изд-во МГУ и «Наука». 2005.
- [47] *Ingber D. E.* Mechanical control of tissue growth: Function follows form // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2005. V. 102. P. 11 571—11 572.
- [48] *Farge E.* Mechanical induction of twist in the *Drosophila* foregut/stomodaeal primordium // *Curr. Biol.* 2003. V. 13. P. 1365—1377.
- [49] *Janecka I. P.* Cancer control through principles of systems science, complexity, and chaos theory: A model // *Int. J. Med Sci.* 2007. Vol. 4. P. 164—173.
- [50] *Isaeva V. V.* Pluripotent gametogenic stem cells of asexually reproducing invertebrates. In: *Embryonic Stem Cells — Basic Biology to Bioengineering* / Ed. M. S. Kallos. Rijeka: Intech. 2011. P. 449—478.
- [51] *Reya T., Morrison S. J., Clarke M. F., Weissman I. L.* Stem cells, cancer, and cancer stem cells // *Nature.* 2001. Vol. 414. P. 106—111.
- [52] *Alkatout I., Kalthoff H.* Tumor stem cells: How to define them and how to find them? // *Stem Cells: From Hydra to Man.* Ed. T.C.G. Bosch. Springer Science + Business Media B.V. 2008. P. 165—185.
- [53] *Gould S. J.* *The Structure of Evolutionary Theory.* Cambridge, Massachusetts, London, England: The Belknap Press of Harvard University Press, 2002.
- [54] *Edelman G. M.* Neural darwinism: Selection and reentrant signaling in higher brain function // *Neuron.* 1993. V. 10. P. 115—125.
- [55] *Савельев С. В.* Происхождение мозга. М.: ВЕДИ, 2005.
- [56] *Васильев Ю. М.* Социальное поведение нормальных клеток и антисоциальное поведение опухолевых клеток // *Соросовский Образ. Ж.* 1997. № 5. С. 20—25.
- [57] *Rinkevich B.* Stem cells: Autonomy interactors that emerge as causal agents and legitimate units of selection // *Stem Cells in Marine Organisms.* Eds. B. Rinkevich, V. Matranga. Springer: Dordrecht, Heidelberg, London, New York. 2009. P. 1—20.
- [58] *Беклемишев В. Н.* Основы сравнительной анатомии беспозвоночных. М.: Наука, 1964. Т. 1.
- [59] *Эйбуш П.* Конструкция мозга. М.: ИЛ, 1962.

Поступила 28 июня 2011

CELLS IN THE SYSTEM OF MULTICELULAR ORGANISMS FROM POSITIONS OF NON-LINEAR DYNAMICS

V. A. Kotolupov and V. V. Isaeva***

* Center of Systemic Medicine, Vipava, Slovenia

** Zhirmunskii Institute of Marine Biology, Far East Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russia

ABSTRACT

The organism physiological systems forming a hierarchic network with mutual dependence and subordination can be considered as systems with non-linear dynamics including positive and negative feedbacks. In the course of evolution there occurred selection of steady, flexible, modular systems capable for adaptive self-organization by non-linear interaction of components, which leads to formation of the ordered in space and time steady and plastic organization of the whole. Cells of multicellular organisms are capable for coordinated «social» behavior with formation of ordered cell assemblies, which provides a possibility of morphological and functional variability correlating with manifestations of the large spectrum of adaptive reactions. The multicellular organism is the multilevel system with hierarchy of numerous subsystems capable for adaptive self-organization; disturbance of their homeostasis can lead to pathological changes. The healthy organism regulates homeostasis, self-renewal, differentiation, and apoptosis of cells serving its parts and construction blocks by preserving its integrity and controlling behavior of cells. The systemic approach taking into account biological regularities of the appearance and development of functions in evolution of multicellular organisms opens new possibilities for diagnostics and treatment of many diseases.

Key words: homeostasis, non-linear dynamics, self-organization.