

УДК 541.515 + 577.3

© В. М. Билобров

## НЕКОТОРЫЕ БИОФИЗИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ САМООРГАНИЗАЦИИ И СТАРЕНИЯ КЛЕТКИ

*Донецкий национальный университет; 83050, г. Донецк, ул. Щорса, 46  
e-mail: postmast@infou.donetsk.ua*

**Билобров В. М. Некоторые биофизические аспекты самоорганизации и старения клетки.** – Через призму наработок современной физики (теория самоорганизации) рассмотрены некоторые особенности одного из фундаментальных свойств живого – процесса созревания и последующего старения. Описаны факторы, обуславливающие смену неэнтропийной тенденции развития на энтропийную, и показано, что способность к самоупорядочению организма уменьшается с возрастом (старение).

*Ключевые слова:* самоорганизация, синергетика, морфогенетическое поле, дифференциация клеток, механизм герогенеза.

### Введение

При попытке сформировать общие представления о живом исследователь непременно сталкивается с тем обстоятельством, что наиболее общие «законы» обычно являются наименее конструктивными, а частные закономерности, не вскрывающие внутренней сути (механизма) исследуемых явлений, не могут претендовать на ранг законов. В этой связи сомнительными, например, представляются и некоторые «законы» теоретической биологии, сформулированные на вербальном уровне, которые часто оказываются лишь биологическими версиями общепринятых представлений о живом. Таким образом, отчётливо регистрируется размытость «законов» биологии в сравнении с законами физики.

Количественная определённости законов физики обычно связывается с наличием в этой науке большого числа фундаментальных (физических) констант. Их несравненно меньше, например, в химии и, оказывается, они практически отсутствуют в теоретической биологии. Последнее и определяет стохастичность «законов» биологии, что, впрочем, является естественным для любых сложных систем. Поэтому представляется естественной попытка рассмотреть некоторые особенности одного из фундаментальных свойств живого – процесса созревания и последующего старения через призму некоторых наработок современной физики – теории самоорганизации.

### Общие представления о морфогенетическом поле

Под самоорганизацией косного вещества обычно понимается сложный необратимый процесс, который ведёт к усложнению целостной системы, в частности, к образованию диссипативных структур и может, таким образом, рассматриваться в качестве элементарного акта эволюции. Обычно в биологии принято выделять самоорганизацию биополимеров, индивидуализацию их строения и свойств, формирование клетки, создание молекулярного языка и т.п. Ниже сквозь призму самоорганизации и попытаемся рассмотреть проблему морфогенеза, а также концепцию «морфогенетического» поля в процессе роста организма и его последующего старения.

Морфогенетическое поле ранее рассматривалось как обобщенное поле неких сил, действующих на клетки и управляющее их движением. При этом вопрос об источниках силового поля и его физической природе не ставился. Далее постулировалось, что источником биологического поля являются сами клетки, вернее, некоторые биохимические процессы, протекающие в клеточных ядрах. Эти процессы формируют векторные воздействия (поле), распространяющиеся как внутри клеток, так и за их пределами и убывающие обратно квадрату расстояния.

В настоящее время имеются обширные и достоверные экспериментальные данные о наличии прямых и опосредованных средой межклеточных взаимодействий. Поэтому полевых и химических взаимодействий (посредством специальных транспортных структур, пассивной диффузии и движения против градиента концентраций) мы коснемся в других

публикациях, а здесь лишь отметим, что эти взаимодействия синхронизируют все тканевые процессы, а также управляют процессами фагоцитоза и апоптоза. Более того, дифференциация стволовых (поли- и тотипотентных) клеток тоже идёт в среде (в поле!) уже «отдифференцированных» специализированных клеток. Очевидно, что специализация стволовых клеток также задаётся полем уже определённым образом организованных специализированных клеток. Примечательным здесь представляется и то, что неспециализированные стволовые клетки также воздействуют на зрелые и даже старые дифференцированные клетки, омолаживая, таким образом, ткани и нивелируя их структурные и функциональные дефекты.

### Диссипативные структуры

Кратко коснёмся общих вопросов соотношения морфогенетического и физических полей, рассмотрев этот вопрос через призму теории диссипативных структур (ДС).

Теория ДС в настоящее время весьма популярна и хорошо развита в математическом отношении. В рамках этого удаётся учитывать как биохимические процессы внутри клеток (обычно реакций имеющих автокаталитический характер), так и взаимодействия в клетках за счёт обмена метаболитов (диффузии, давления, деформации и т.д.). При этом допускаются изменения в системе числа клеток, их формы и положения (включая перемещение клеток в пространстве).

Наиболее общее математическое описание ДС основано на уравнениях типа

$$d/dt X_i = P_i(X_1, X_2, \dots, X_n) + D_i X_i; i = 1, 2, 3, \dots, n$$

Здесь переменные  $X_i$  представляют собой как химические, так и физические факторы;  $P_i(X_1, X_2, \dots, X_n)$  – функции (в общем случае нелинейные), описывающие локальные процессы в каждом элементе объёма; член  $D_i X_i$  описывает «дальнодействие», т.е. взаимное влияние клеток друг на друга на расстоянии. Физическая природа его считается понятной. Оно возникает в результате учёта взаимодействий лишь соседних клеток (или элементов их объёма) как в случае диффузии, так и взаимодействий за счёт упругих сил. При определённых условиях возникают особые стационарные, но не однородные по пространству, решения данного уравнения.

Таким образом, в теории ДС решается вопрос о физических факторах и причинах «дальнодействия» в морфогенезе. При этом для развивающихся биохимических объектов все явления в живом сопровождаются диссипацией энергии и её притоком. Так как теория электромагнитного поля базируется на консервативных уравнениях, то в электродинамике диссипация либо мала, либо отсутствует вовсе. Кроме того, для описания биологических процессов весьма важной оказывается возможность учёта нелинейных эффектов, обусловленных как взаимодействием клеток, так и протеканием реакций внутри них. По мере развития теории поля прояснялся и физический смысл понятия «дальнодействие». В общем случае его можно рассматривать как результат согласованного протекания многих процессов, каждый из которых является локальным. Так, например, дальнодействие в конденсированных средах обеспечивается за счёт диффузии, поляризации, распространения упругих напряжений и т.д. При этом каждый из этих процессов есть результат взаимодействия соседних элементов. Аналогичным образом дальнодействие может быть объяснено и в биологических системах.

Приток и отток энергии (диссипацию) можно также рассматривать как некоторый вариант теории поля. И в этом смысле теорию биологических диссипативных структур можно назвать расширенной теорией морфогенетического поля, которая с биологической стороны дополнительно связана с выявлением управляющих параметров морфогенеза, образующих сложную иерархическую структуру, одно из звеньев которой (пространственно-распределённые параметры) непосредственно управляет клеточным движением.

### **Биофизическая основа герогенеза**

Среди множества задач биофизики некоторые исследователи видят её главную задачу в том, чтобы раскрыть специфическую природу физического в живом. Этот самый сложный вопрос естественно рассматривать по отношению к индивидуальному развитию живых систем. В конечном итоге цель такого исследования заключается в том, чтобы понять механизмы, определяющие необратимость процессов развития и их направленность [1].

Возникшая на стыке физики, химии, биологии, психологии и социологии новая область знания – синергетика – ставит перед собой задачу раскрыть общие закономерности, имеющие место как в неживом, так и в живом, которые определяют превращение стохастического, хаотического и неупорядоченного в самоорганизующееся и упорядочиваемое. При этом имеется в виду не только переход от неупорядоченного к порядку, но и обратное явление – переход от упорядоченного состояния к хаосу, что, в частности, имеет место при старении, завершающегося смертью. М. Рубнер обосновал представление о том, что все виды млекопитающих способны затратить на протяжении жизни лишь определённое число килокалорий на килограмм массы тела. Так возникла основа для создания «энтропийных» теорий индивидуального развития. Рассмотрим этот вопрос более подробно.

Подобно тому, как эволюция неорганической материи характеризуется необратимым приближением к наиболее вероятному состоянию, т.е. состоянию термодинамического равновесия, точно так же сложные открытые системы характеризуются постепенным и необратимым приближением к стационарному состоянию. Это состояние близко к равновесию и в силу этого характеризуется минимумом производства энтропии (теорема Пригожина). Однако раскрыть природу процессов саморазвития и самоорганизации в границах линейной термодинамики (т.е. вблизи состояния равновесия) невозможно.

Энтропийные теории индивидуального развития живых систем обычно оперируют их энергетикой (например, через генетически предопределённый энергетический фонд, растрата которого начинается сразу же после возникновения организма в виде зиготы). В этом смысле самоорганизация новообразований, для возникновения которых также требуется дополнительная трата энергии самим развивающимся организмом, должна исключить рекапитуляцию развития, программа которого предусмотрена в геноме зиготы, а возникновение новообразований, в этом смысле, возможно лишь благодаря мутациям.

М. Рубнер был первым, доказавшим действие закона сохранения вещества и энергии или, иначе, первого принципа термодинамики в живых системах, подобно тому, как этот принцип действует в неживой природе. После этого уже естественной казалась и приложимость второго начала термодинамики к живым системам. То есть возникла надежда постичь чисто физическую суть живого, опираясь на те законы, которые уже установлены.

Далее М. Рубнер установил обратную зависимость между интенсивностью метаболизма и размером тела организма в разные возрастные периоды (закон поверхности Рубнера), а И. А. Аршавский показал, что в качестве одного из основных факторов, определяющих процессы роста и развития многоклеточных, является определённая форма двигательной активности скелетной мускулатуры, т.н. «энергетическое правило скелетных мышц». При этом оказалось, что, начиная с зиготы (благодаря наличию в её цитоплазме сократительных белков, являющихся прообразом будущего актомиозинового комплекса), каждая очередная двигательная активность, обеспечиваемая катаболической фазой в метаболическом цикле, является фактором индукции избыточного анаболизма. При этом каждый метаболический цикл (в отличие от представлений, принятых в классической физиологии) не является замкнутым.

Так в чём же суть процесса развития А. И. Варшавского, индуцируемого двигательной активностью скелетных мышц? Считается, что это специфическое проявление универсального «принципа избыточности» (избыточной окупаемости), который кроме биологии одинаково хорошо работает и в области экономики, психологии, духовной сфере, процессе обучения и т.п. В рассматриваемом здесь процессе этот механизм определяет

необратимость процессов развития живых систем и их направление. Универсальный принцип избыточности проявляется следующим образом.

При избыточности анаболизма, индуцируемого каждой очередной цитоплазматической двигательной активностью, масса цитоплазмы увеличивается как куб линейных размеров клетки, а площадь диффузионной поверхности клеточных мембран – как их квадрат. В результате этого изменения соотношения между массой и поверхностью тела клетки, обмен её со средой, веществом и энергией становится всё менее эффективным. Т.е. возникает такая ситуация, когда увеличивающаяся масса клетки уже не может обеспечить её (клетку) веществом и энергией, которые необходимы для эффективного метаболизма. Кстати, при этом будет также всё больше и больше лимитироваться и возможность выведения из клетки продуктов обмена. Понятно, что всё это должно обречь клетку (или одноклеточный организм) на скорое и неизбежное старение и смерть. Однако природа в очередной раз нашла выход из создавшегося положения.

Выход состоит в делении клетки на две, при котором вновь увеличивается относительная поверхность. Таким образом, на заре возникновения жизни сформировался механизм деления клеток – дискретность, обеспечивающая оптимальное соотношение между их массой и поверхностью.

Говоря о диффузии, мы имеем здесь в виду не пассивный переход вещества через клеточную мембрану по градиенту концентрации, а активный его перенос против концентрационного градиента. Именно этот последний процесс структурирует энергию, именно этот процесс формирует ту или иную форму (и степень) неравновесности в живой клетке, а это, как известно, требует затраты именно структурированной энергии. При этом, естественно, образуется и теплота, которая рассеивается в среду, и, таким образом, второе начало термодинамики не нарушается. Именно поэтому живая система принципиально неравновесна и далека от состояния равновесия. Как мы уже отмечали, для поддержания этих условий непременно необходим избыточный метаболизм.

В настоящее время различают две формы избыточного метаболизма. Первая выражается в избыточном образовании живой протоплазменной массы, и это на практике проявляется как в процессах роста клеток, так и в процессах пролиферации или гиперплазии ткани. Вторая же реализуется в митотических клетках и достигается не за счёт процессов накопления их общей массы, а в результате избыточного образования свободной структурной энергии, которая собственно и обеспечивает повышенную работоспособность молодых клеточных организмов. В целом, как мы знаем, рост (клеток или организма) является результатом ассимиляции клетками вещества с продуктами, поступающими из внешней среды. Доказательством изложенного выше является то, что если заблокировать двигательную активность антеннатально развивающегося организма в раннем постнатальном возрасте, то процессы роста его или резко задержаться, или же прекратятся вовсе.

Таким образом, питательные вещества являются лишь одним из условий, детерминирующим рост организма. Отсюда следует, что если бы процессы в живом представляли собой симметрично замкнутые на себя метаболические или функциональные циклы, то возможность роста и развития организма была бы полностью исключена. То есть в этом случае биологическое время остановилось бы, и мы, таким образом, имели бы дело с примером классического обратимого термодинамического равновесия. Как же дело обстоит в действительности?

Активность реальной живой системы, осуществляемая благодаря затратам вещества и энергии в метаболической фазе, таким образом, представляет собой типичный энтропийный процесс, направляющий систему в состояние равновесия [2-5]. Однако энергия при этом затрачивается также и на функциональную активность, которая спиралеобразно переводит живую систему на новый уровень, дополнительно обогащая её (систему) новыми структурами и новыми энергетическими резервами. Кроме того, в избыточности анаболизма проявляется также нелинейность, характеризующая автоколебательное, последовательное течение метаболического цикла в живой развивающейся системе. Следовательно,

энтропийный процесс в катаболической фазе метаболического цикла генерирует на самом деле процесс негэнтропийный, который всё более и более увеличивает степень неравновесности, структурной упорядоченности и кинетического совершенствования системы. Это, в свою очередь, ведёт к специфической для живого объекта функционально-структурной асимметрии, без которой невозможен ни рост, ни развитие живого. Отметим также, что в трёхмерном выражении живой системы имеет место отмечавшийся выше спиралеобразный рост протоплазменной массы и внутренней энергии. Это характерно до завершения роста организма.

Во взрослом же состоянии (то есть в стационарном, или, вернее, квазистационарном состоянии) двигательная активность по понятным причинам уже индуцирует лишь вторую форму избыточного анаболизма (см. выше) и, таким образом, можно считать, что специфичность живого состоит не только и не столько в том, что оно ассиметрично в молекулярно-структурном выражении, но и в том, что оно, прежде всего, специфично в функциональном выражении. Более того, именно благодаря этому функционально-ассиметричному фактору живые системы приобретают черты асимметрии и в молекулярно-структурном выражении.

Ранее неоднократно ставился вопрос, в какой мере вывод о возрастании со временем энтропии в замкнутых системах можно согласовать с процессами самоорганизации, то есть при всё более и более возрастающей упорядоченности в живых открытых системах по ходу их онто- и филогенетического развития. Сейчас этот вопрос уже не дискутируется в силу того, что стало очевидным, что живой организм как открытую систему, в которой структурно-химические превращения идут с образованием тепла, следует рассматривать совместно со средой, из которой берутся и вещество, и энергия и в которую отдаются продукты метаболизма. При этом в живых системах в связи с их всё возрастающей упорядоченностью работа осуществляется со всё более возрастающим КПД и, следовательно, со всё более уменьшающимся рассеянием тепла.

Если исходить из того, что живое действительно возникло из неживого, то мы таким образом должны иметь в виду и то, что порядок возник из беспорядка. Но мы должны согласиться и с тем фактом, что с момента возникновения живого живое может возникнуть только из живого. То есть организм родит организм и, следовательно, в живом порядок возникает только из порядка. Считается также, что оплодотворённая клетка (зигота) – это уже организм на своей начальной стадии развития.

Следовательно, зигота – уже не только генотип, но и фенотип с присущими для каждого живого функциями питания (получения вещества и энергии извне), дыхания, выделения и пр. При этом обеднение цитоплазмы зиготы соответствующими субстратами представляет собой некую форму эндогенно возникающей информации, которая побуждает её (зиготу) к активному контакту с эмбриотрофом, т.е. с веществом и энергией. Таким образом, есть все основания считать, что индивидуальное развитие организма начинается с эндогенно (а не экзогенно) возникающей информации. Причём это стимулирует процессы, направленные на контакт со средой, и тем способствует его дальнейшему развитию, характеризующемуся, как отмечалось выше, последовательным спиралеобразным переходом на новые формы организации. Таким образом, каждый очередной двигательный акт, являясь фактором, индуцирующим анаболизм, дополнительно и последовательно упорядочивает живую систему.

Следовательно, индивидуальное развитие каждого живого организма с момента возникновения зиготы может быть представлено в виде взаимодействия двух сопряжённых тенденций. Первая из них энтропийная, являющаяся катаболической фазой в метаболическом цикле. Вторая – негэнтропийная, представленная избыточно-анаболической фазой. Избыточно-анаболическая фаза определяет необратимость процессов развития организма, которая (фаза) в отличие от неживого вещества в живом характеризуется эволюцией неравновесности и в зиготе идёт в направлении ещё большей неравновесности (более подробно об этом см. выше).

Конечная цель и смысл такого индивидуального развития организма заключается в достижении половозрелого периода и в реализации функции размножения и сохранения, таким образом, жизни как явления. Последнее же выполняется в той мере, в какой избыточность анаболизма обогащает организм дополнительными энергетическими резервами и, таким образом, создаёт предпосылки для реализации его новой адаптации к существенно новым и, как правило, более сложным условиям среды.

Здесь уместно напомнить, что согласно теории естественного отбора Дарвина организующий и творческий фактор эволюции находится вне организма. Однако в последние годы всё большее число авторов склоняется к мысли, что первичным и ведущим фактором эволюционных преобразований является сам организм, который в результате заложенной в нём способности к самоорганизации сам активно осуществляет адаптивную модификацию отвечающую новым условиям среды. То есть организм сам является активным субъектом эволюции, а не пассивным объектом отбора средой соответствующих мутантов.

### **Особенности созревания и старения**

В заключение предельно кратко рассмотрим причины, которые обуславливают смену негэнтропийной тенденции развития на энтропийную, и в силу чего способность к самоупорядочению организма уменьшается с возрастом (старение).

Принято считать, что организм приходит к самому ответственному периоду своего индивидуального развития – детородному, будучи в максимально генетически информативном состоянии. Вместе с тем в этот период он биологически является уже достаточно состарившимся и потерявшим в значительной мере свой генетически предопределённый энергетический фонд. То есть к этому периоду организм приходит наиболее высоко структурно упорядоченным с максимальной степенью неравновестности. В конце же детородного периода утрачивается высокая степень неравновестности и структурной упорядоченности. То есть в зрелом и старческом возрасте негэнтропийная тенденция индивидуального развития сменяется на энтропийную. Более того, анаболическая фаза в этот период уже не только не избыточна, но даже уже не способна возратить живую систему к исходному состоянию.

Считается, что в геноме одноклеточных закодирована лишь программа жизни, но нет программы старения, тем более смерти. Существенно по-иному обстоит дело в многоклеточном организме. Так избыточность анаболизма на начальных этапах зрелости выражается в явлениях гиперплазии тканей, состоящих из митотических клеток, и явлениях гипертрофии в системах, состоящих из постмитотических клеток. Как уже отмечалось, при этом масса клеток в процессе роста увеличивается в третьей степени, а величина диффузионной поверхности обмена – лишь во второй. В результате этого существенно снижается, например, число капилляров на единицу массы тканей, и одновременно увеличивается толщина соединительнотканного субстрата (СТС), который отделяет внутреннюю среду от клеток органов [6-8].

В ранние периоды индивидуального развития организма коллагеновые волокна СТС играют исключительно важную роль и в процессах дифференциации и регенерации клеток различных тканей. В конце детородного периода вследствие увеличения толщины СТС, «созревания» коллагеновых волокон СТС, а также в результате накопления кислых продуктов обмена в клетках при повреждении митохондрий и в результате воспалений (этой универсальной защитной компенсаторно-приспособительной реакции всех органов и тканей на любые неблагоприятные воздействия) неизбежно формируется устойчивая и необратимая тенденция к старению организма и, наконец, к смерти. Кстати, эти и многие другие фундаментальные свойства живого, в том числе и его способность к самоорганизации и самоупорядочению, обуславливающие негэнтропийную тенденцию и прогрессивное развитие, также способствуют тому, что сам переход живых систем в состояние равновесия (смерти) также кардинально отличается от такового для неживых систем. В силу сказанного в живом энтропию не корректно оценивать в калориях на градус, а также по интенсивности

теплопродукції или по количеству потребляемого кислорода. В живом оценка положительной и отрицательной энтропии может вестись лишь по степени структурной упорядоченности организма.

### Список литературы

1. Белоусов Л. В. Биологический морфогенез / Л. В. Белоусов. – М.: Изд-во МГУ, 1987. – 238 с.
2. Жантиев Р. Д. Биоакустика / Р. Д. Жантиев. – М.: Изд-во МГУ, 1981. – 256 с.
3. Ивлев В. С. О структурных особенностях биоценозов / В. С. Ивлев. // Изв. АН ЛатвССР. – 1954. – Т. 10 (87). – С. 53–68.
4. Курдюмов С. П. Структуры в нелинейных средах // С. П. Курдюмов, Г. Г. Малинецкий, А. В. Потапов, А. А. Самарский // Компьютеры и нелинейные явления. Информатика и современное естествознание. – М.: Наука, 1988. – С. 5-43.
5. Пригожин И. Порядок из хаоса / И. Пригожин, И. Стенгерс. – М.: Прогресс, 1986. – 431 с.
6. Турутина Л. В. Изучение пространственно-генетической внутривидовой структуры двух видов позвоночных животных (*Lacerta agilis* L., *Clethrionomys glareolus*) фенетическим методом / Л. В. Турутина // Фенетика популяций. – М.: Наука, 1982. – С. 174–187.
7. Шапиро Ц. А. Бактерии как многоклеточные организмы / Ц. А. Шапиро // В мире науки. – 1988. – № 8. – С. 46–54.
8. Шишкин М. А. Индивидуальное развитие и эволюционная теория / М. А. Шишкин // Эволюция и биоценологические кризисы. – М.: Наука, 1987. – С. 76–123.

**Білобров В. М. Деякі біофізичні аспекти самоорганізації і старіння клітини.** – Через призму напрацьованої сучасної фізики (теорія самоорганізації) розглянуті деякі особливості однієї з фундаментальних властивостей живого – процесу дозрівання і наступного старіння. Описані чинники, що зумовлюють зміну негентропійної тенденції розвитку на ентропійну, і показано, що здатність до самоупорядкування організму зменшується з віком (старіння).

*Ключові слова:* самоорганізація, синергетика, морфогенетичне поле, диференціація клітин, механізм герогенезу.

**Bilobrov V. M. Some biophysics aspects of cell self-organization and senescence.** – The process of ripening and subsequent senescence was investigated from positions of modern physics and self-organization theory. Factors that has influence for changing of negentropy progress trend on entropynuyu are described. It is shown that a capacity for self-organization of organism diminishes with age (senescence).

*Key words:* self-organization, synergy, morphogenetic field, cell differency, gerogenesis.