

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ

УДК 519.95:57.017.64:573+59:576.12:591.8:598.2:611.013+018

**ВОЗНИКНОВЕНИЕ ЭЛЕМЕНТАРНЫХ ЕДИНИЦ МНОГОКЛЕТОЧНОСТИ
И ФОРМИРОВАНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
КЛЕТОЧНЫХ ПЛАСТОВ**

© 2012 г. Г. А. Савостьянов

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
194223 Санкт-Петербург, просп. М. Тореза, 44*

E-mail: gensav@iephb.ru

Поступила в редакцию 14.06.2011 г.

Вводится понятие элементарных единиц многоклеточности – гистионов, служащих также морфо-функциональными единицами клеточных пластов. Гистионы – это клеточные группы, возникающие в результате деления функций между клетками. Пласты рассматриваются как регулярные клеточные сети (решетки), образующиеся путем полимеризации гистионов. Построенная на этих представлениях теория позволяет вычислять состав и структуру множества гистионов и измерять их развитие, строить семейства топологических и геометрических моделей гистоархитектуры клеточных пластов, осуществлять их компьютерную визуализацию и проводить экспериментальную верификацию. Кроме того, она предсказывает неизвестные ранее топологические варианты гистоархитектуры эпителиев и прогнозирует их обнаружение в нормальном развитии и при патологии.

Расшифровка структуры генома не привела к пониманию закономерностей и механизмов морфогенеза, т.е. перехода от линейно записанной генетической информации к формированию трехмерных структур организма. Это делает актуальным возвращение к старинному вопросу, поставленному еще Гете и Геккелем, о разработке теоретической морфологии, которая, подобно кристаллографии, была бы способна вычислять множество возможных вариантов строения организмов и их частей, описывать законы преобразования их форм и прогнозировать направления их развития (Беклемишев, 1925; Thompson, 1942; Любишев, 1982; Webster, Goodwin, 1984; Том, 2002). Другими словами, три кита современной молекулярной биологии (биофизика, биохимия и информатика) следует дополнить теоретической морфологией, основанной на топологических и геометрических законах пространственной организации биообъектов.

Примером успешной разработки такой морфологии может служить так называемая структурная биология. Она опирается на развитую теорию, располагает современными средствами компьютерного моделирования и визуализации и способна вычислять и предсказывать различные варианты трехмерного строения макромолекул (Schutt, Lindberg, 2000).

Теоретическое развитие происходит и в других областях морфологии (Russ, 1999; Исаева и др., 2004; Местецкий, 2009; Чуб, 2010). Однако в целом приходится признать, что в биологии и медицине эта дисциплина пока остается сугубо описа-

тельной и не способной к вычислению и прогнозированию возможных вариантов строения организмов и их частей. В полной мере это относится и к пространственной организации биологических тканей, в частности, клеточных пластов, формирование которых является одним из первых этапов морфогенеза.

Что же мы знаем об их строении? Лишь то, как выглядит ткань с поверхности или на срезах. Другими словами, существующие представления о строении пластов являются плоскостными, трехмерная же их организация остается неизвестной. Что именно мы не знаем? Конечно, форму клеток в объеме и, в частности, число сторон, которыми клетки соприкасаются с ближайшими соседями. Но главное – характер клеточных взаимодействий внутри пласта. Совокупность таких взаимодействий позволяет рассматривать ткань как единую систему в виде клеточной сети. И поскольку клетки с одинаковым числом сторон могут формировать сети различного состава и структуры, их изучение является самостоятельной задачей. Ее важность объясняется тем, что функциональные свойства ткани определяются не только клетками как таковыми, но и строением сети в целом. Однако сейчас неявно предполагается, что клетки в ткани упакованы случайным образом, и потому необходимость специального изучения структуры клеточных сетей и, в особенности, их топологии, осознана недостаточно. Это важный пробел в наших знаниях, который тормозит изучение закономерностей морфогенеза тканей в нормаль-

ном развитии и не позволяет понять суть их трансформации в патологии.

ОЦЕНКА ИМЕЮЩИХСЯ ПОДХОДОВ К ИЗУЧЕНИЮ СТРОЕНИЯ ТКАНЕЙ

Существующее положение объясняется отсутствием подхода к изучению клеточных сетей. Прежде всего, это связано с недостаточным развитием формализованной теории, описывающей топологию и геометрию биологических тканей и, в частности, строение клеточных мозаик пластов (Lewis, 1946; Смолянинов, 1980; Dormer, 1980; Маресин, 1990). Эта теория основана на излишне жесткой аксиоматике (в частности, на правиле Томпсона, согласно которому в точках пересечения мозаик всегда сходятся только по три клеточных стороны (Смолянинов, 1980)). Поэтому в нынешнем виде она дает для однослойных и многослойных пластов лишь по одному варианту правильных моделей тканевой структуры, клетки которых не различаются по типам дифференцировки и имеют форму шестиугольников и четырнадцатигранников соответственно. В результате теория отражает лишь малую долю реальных тканевых структур и совсем не учитывает вариабельность тканевого строения в патологии. Слабость теории приводит к тому, что сегодня она практически не оказывает влияния на изучение пространственной организации клеточных пластов.

В этих условиях остаются только эмпирические методы. Однако основной метод гистологии — изучение тонких (практически двухмерных) срезов — не раскрывает характер упаковки клеток в пространстве пласта. А известная методика реконструкции трехмерной структуры тканей по серийным срезам, даже при использовании такой современной техники, как конфокальная микроскопия, оптическая томография и компьютерные технологии (Буданцев, Айвазян, 2005; Fiala, 2005; Varghel, 2006), остается сложной и трудоемкой. При этом разрешающая способность такой методики недостаточна для раскрытия закономерностей топологии клеточных сетей. Отметим также, что и доступные гистологу методы морфометрии и стереологии (Автандилов, 1990) сегодня ориентированы в основном не на топологию пластов и структуру их клеточных сетей, а на различные геометрические показатели клеток (размеры, площади, объемы и т.д.).

В итоге, при всем прогрессе в технике препарирования, микроскопии и анализа изображений, современная гистология остается сосредоточенной на внутриклеточных молекулярных механизмах жизнедеятельности. До сих пор конечным результатом морфологического исследования является, по сути, плоскостное описание того, что видно в микроскоп, а не определение состава и структуры клеточной сети (это как давать описа-

ние скола или шлифа минерала без определения структуры его кристаллической решетки). Необходимость специального изучения строения клеточных сетей эпителиев в развитии и патологии не осознается в должной мере. Не выделен комплекс информативных признаков для характеристики топологии клеточных сетей, нет и подходов к изучению их структуры.

СУТЬ НОВОГО ПОДХОДА К ИЗУЧЕНИЮ СТРОЕНИЯ КЛЕТОЧНЫХ ПЛАСТОВ

Для преодоления указанных затруднений был разработан новый подход к исследованию пространственной организации тканей и выяснению структуры их клеточных сетей. Он базируется на концепции, названной структурной гистологией (Савостьянов, 2005). В ее основе лежат две идеи: представление об элементарных единицах многоклеточности — гистионах, как морфофункциональных единицах тканей; представление о тканях как регулярных клеточных сетях, возникающих в результате полимеризации гистионов.

Понятие о гистионах. Как известно, до последнего времени в качестве элементарных тканевых единиц принимались клетки. Но большинство тканей состоит не из одного, а из нескольких типов клеток (слизистые, ресничные, ворсинчатые и т.д.), которые находятся в различных численных соотношениях и функциональных взаимосвязях. А поскольку элементарная морфофункциональная тканевая единица должна представлять как клеточный состав, так и характер присущих ткани межклеточных взаимосвязей, становится ясным, что отразить это с помощью единственной клетки невозможно. Поэтому необходимо новое понимание элементарных морфофункциональных единиц ткани.

В связи с этим недавно было развито представление об элементарных единицах многоклеточности — минимальных клеточных группировках, названных гистионами (Савостьянов, 2005). Они возникают в развитии из отдельных клеток в результате разделения функций между ними. Формализованное описание такого разделения позволяет вычислять состав и структуру множества гистионов. Показано, что их развитие подчиняется периодическому закону, а классификация принимает вид периодической таблицы (Савостьянов, 2010а, б). Параметры этой таблицы имеют биологический смысл и пригодны для количественного описания и измерения прогрессивного развития элементарных единиц многоклеточности. Таким образом, гистионы можно рассматривать как своеобразные “молекулы” многоклеточности. Они представляют собой самостоятельный, упускаемый до сих пор из виду уровень биологической организации, располагающийся между уровнями клеток и тканей.

Представления о тканях как о полимеризованных гистионах. В соответствии со сказанным предполагается, что ткани построены не из клеток как таковых, а из гистионов. Тканевый гистион — это элементарная морфофункциональная тканевая единица, включающая в себя все составляющие ткань клеточные типы, взятые в такой пропорции и объединенные такими межклеточными взаимодействиями, которые присущи самой ткани. В отличие от дифферона, объединяющего родственные клетки по принципу генеалогии, в гистион входят клетки, могущие иметь различное происхождение и объединенные только функциональными взаимодействиями. Такое понимание элементарных тканевых единиц позволяет сказать, что ткань — это регулярная клеточная сеть, возникающая в результате полимеризации гистионов. Это определение не претендует на полноту, его цель — выдвинуть на первый план взаимосвязанность тканевых клеток в пространстве, подчеркнуть важность гистионов и клеточных сетей и привлечь к ним внимание как к новым гистологическим реальностям.

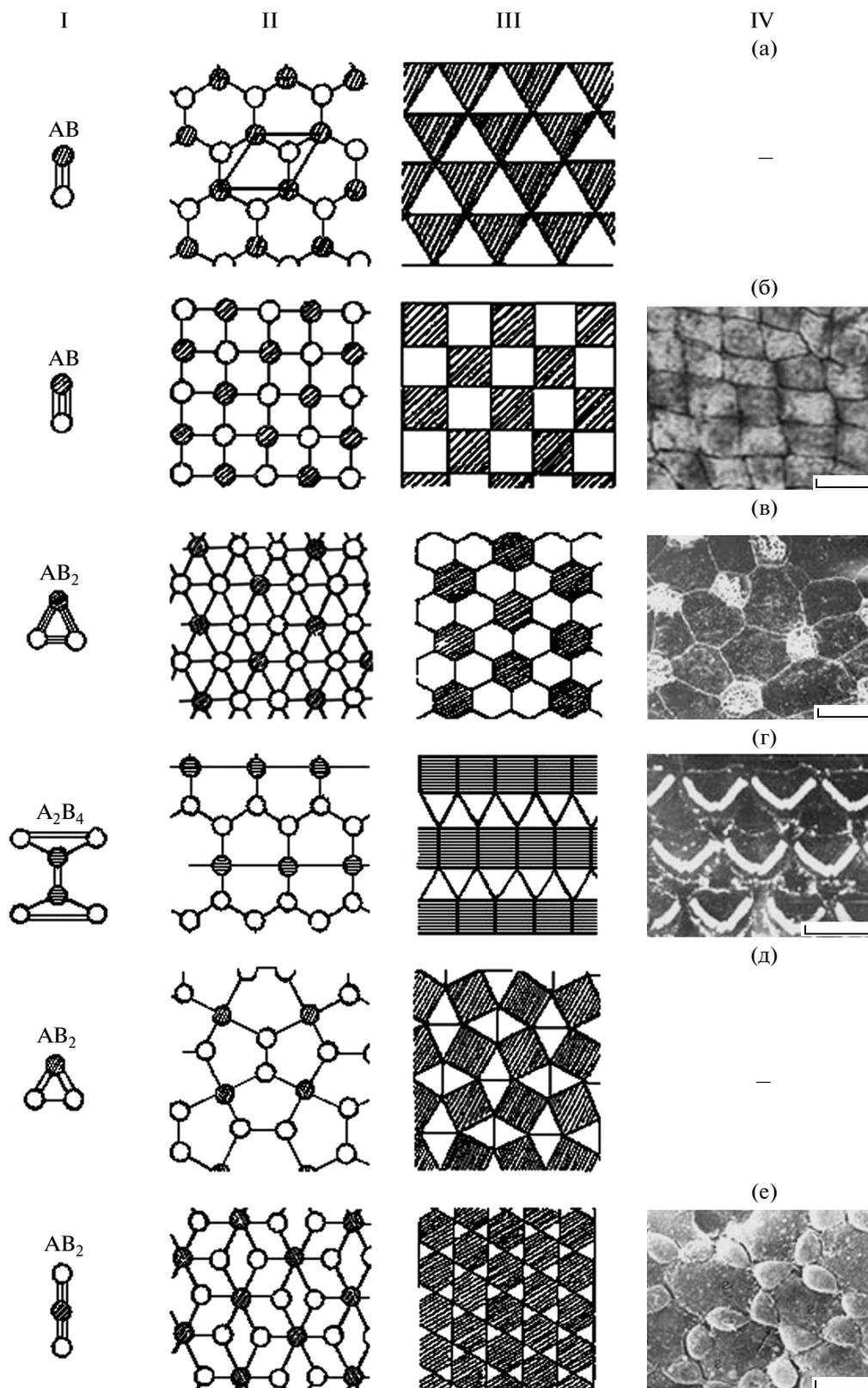
Представление о гистионном строении клеточных пластов позволило предложить для них новую, более адекватную аксиоматику и, тем самым, развить существующую теорию. Главным в ней является то, что из правила Томпсона убрано ограничение о схождении в точках пересечений мозаик только трех клеточных сторон, и что теперь мозаики могут состоять из разнотипных клеток (Савостьянов, 2005, 2008а). Новая теория значительно расширяет семейство моделей клеточных пластов и впервые открывает возможность их вычисления. Так, зная состав и структуру гистионов и правила их полимеризации, можно находить набор возможных вариантов строения клеточных сетей и строить семейства их топологических и геометрических моделей. Проиллюстрируем сказанное примерами.

СЕМЕЙСТВО ДВУХМЕРНЫХ МОДЕЛЕЙ КЛЕТОЧНЫХ СЕТЕЙ

Это семейство включает в себя не один, как это считалось до сих пор, а одиннадцать топологических вариантов гистоархитектоники (рис. 1). Их модели можно представлять в двух видах. В первом сеть имеет вид решетки, в которой клетки изображаются кружками, а связи между ними — отрезками. Во втором случае сети представляются мозаиками, в которых клетки имеют вид плотно упакованных полигонов. В математике эти решетки известны как сети Шубникова—Лавеса, а мозаики — как паркеты Архимеда (Grunbaum, Shepard, 1986). Мы интерпретировали их как математические модели строения клеточных пластов. При этом решетки отражают лишь схему строения сети, т.е. ее топологию, тогда как мозаики учитывают и геометрические особенности клеточной формы. Многообразие этих моделей может дополнительно возрастать путем варьирования их клеточного состава (формально — раскраски мозаик). Кроме того, они могут существовать в различных аллотропных модификациях.

Эти модели дают не только глобальное описание сети, т.е. пространственную организацию пластов, но и локальную характеристику микроокружения каждой клетки, или строение ее внутриэпителиальной ниши. Так например, в модели состава AB_2 из гексагонов (рис. 1в) каждая клетка А (заштрихована) окружена шестью клетками В (светлыми), тогда как каждая клетка В окружена тремя себе подобными клетками, чередующимися с тремя клетками А. Такое описание характеризует ориентационный порядок пласта. С помощью такого порядка можно описывать внутриэпителиальные клеточные ниши и для всех остальных моделей. Кроме того, структура моделей характеризуется и другими признаками, составляющими новый информативный комплекс: клеточный состав, численные соотношения кле-

Рис. 1. Семейство двухмерных моделей и их сопоставление с реальными тканями (Савостьянов, 2005, с изменениями). I — мономерные гистионы и их клеточный состав, II — клеточные решетки, характеризующие топологию пластов, III — геометрические модели пластов в виде клеточных мозаик, IV — клеточные мозаики реальных тканей: а, д — не найденные пока варианты тканевой структуры, б — мозаика состава АВ в виде “шахматной доски” из реснитчатых (светлых) и железистых (темных) клеток в эпителии яйцевода половозрелой японской перепелки, световая микроскопия (СМ), масштаб: 10 мкм (а—е, и); 20 мкм (з) (Honda *et al.*, 1986); в — мозаика состава AB_2 из реснитчатых и ворсинчатых клеток в эктодерме зародыша травяной лягушки, сканирующая электронная микроскопия (СЭМ) (Landstrom, 1977); г — мозаика состава $A_2B_2C_2$ из рецепторных (несущих стереоцилии) и опорных клеток (треугольной формы) в кортневом органе, СЭМ (Engstrom, Borg, 1983, с изменениями); е — мозаика состава AB_2 из гексагональных и треугольных клеток (клетки Сертоли (S) и сперматогонии соответственно) в семязыводящем канале яйца крысы, вид со стороны базальной мембраны после ее удаления коллагеназой, СЭМ (Nagano, Suzuki, 1983); ж — мозаика состава AB_8 из омматидиев, волосковых и пигментных клеток, выявляемая в глазу эмбриона дрозофилы на одной из стадий развития, конфокальная микроскопия (КМ), масштаб: 25 мкм (Fehon *et al.*, 1991); з — мозаика состава A_2B_2 из квадратных и восьмиугольных клеток в сетчатке геккона, СМ (Loew *et al.*, 1996); и — мозаика состава AB_3C_2 из шести-, четырех- и трехгранных клеток в зародышевой улитке органа слуха птиц, СМ (Goodyear, Richardson, 1997); к — мозаика состава A_2B_4 из трех- и двенадцатиугольников в паренхимной ткани стебля сельдерея, видны дефекты в виде включений четырехгранных фигур, СМ, масштаб: 100 мкм (Эзау, 1980); л — мозаика состава AB_2C_3 из омматидиев (рассматриваемых как единый элемент) и межомматидиальных (пигментных) клеток в сетчатке глаза дрозофилы (Miller, Cagan, 1998).



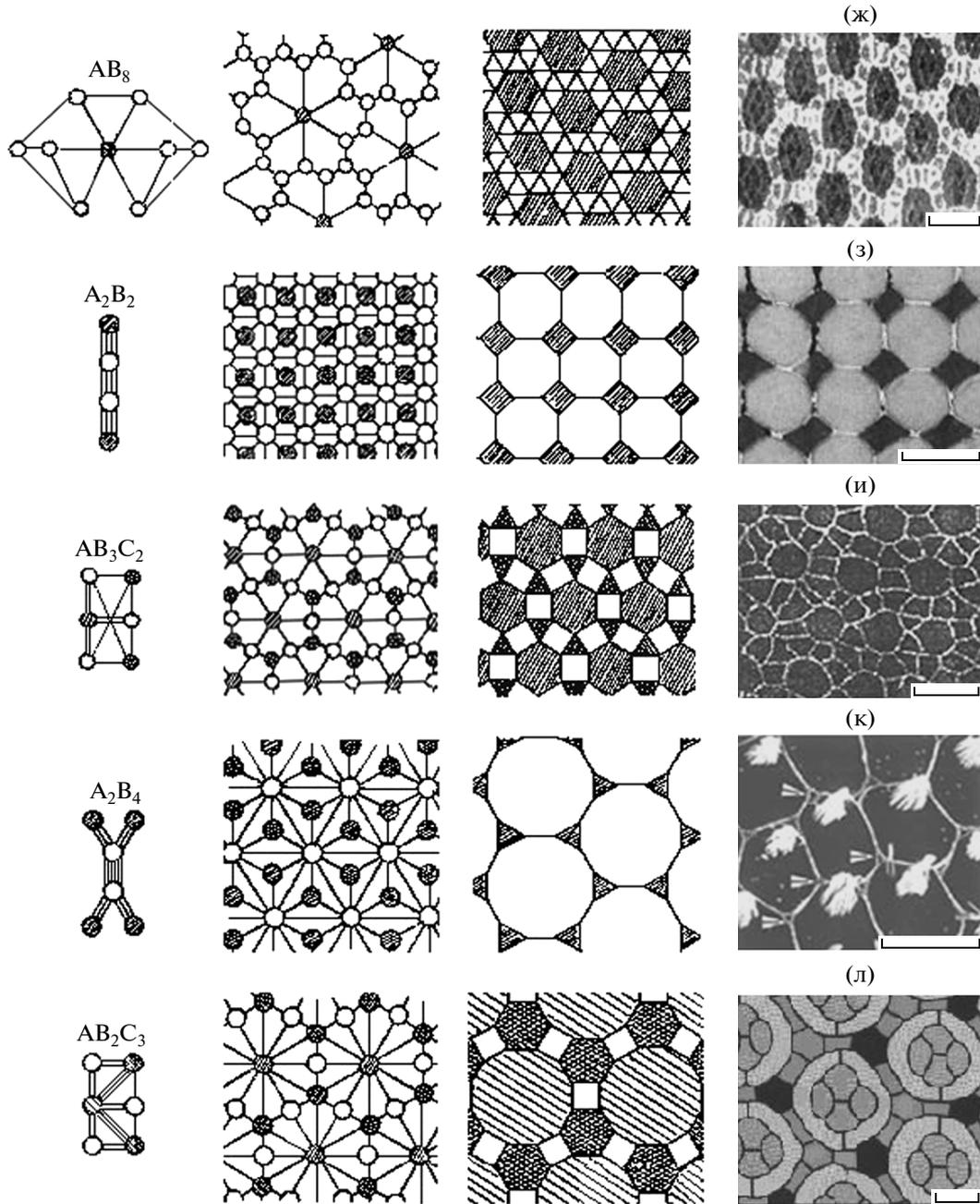


Рис. 1. Продолжение.

ток, их смежность и число клеточных сторон, сходящихся в точках пересечения.

Все эти модели формальны. Это означает, что один и тот же вариант гистоархитектуры может реализоваться в различных тканях (подобно тому, как, скажем, кубический эпителий встречается в тканях с различной функцией). Важной чертой этих моделей и отражаемых ими клеточных сетей служит то, что они носят координационный характер. Поэтому непосредственное наблюдение гистионов в них становится невозможным (что и

является причиной того, что они до сих пор не были обнаружены и описаны). Однако макроскопическим проявлением гистионного строения решеток и мозаик является то, что они имеют регулярную структуру с периодически повторяющимся взаиморасположением разнотипных клеток. Другими словами, клеточные сети характеризуются трансляционной симметрией. Еще одно проявление гистионного строения сетей состоит в том, что разнотипные клетки в них должны находиться не в произвольных, а только в сте-

хиометрических соотношениях, скажем: AB , AB_2 , AB_3 , AB_2C_3 и т.д., где A , B , C — это разнотипные клетки. По составу и параметрам симметрии можно (подобно тому, как это делается в кристаллографии) выделять элементарные ячейки решеток и определять состав и структуру гистионов с точностью до клетки и связи. При этом сети изоморфны своим мономерным гистионам в том смысле, что отражают тот же состав и взаимосвязанность клеток.

Построенные модели служат базой для нового подхода к изучению пространственной организации реальных эпителиев, поскольку они (модели) прогнозируют возможные варианты гистоархитектур и ориентируют исследование на их целенаправленный поиск. При этом важно подчеркнуть, что для всех построенных моделей характерна анизотропия, поэтому их единичные сечения не дают достоверных представлений об их составе и структуре: в зависимости от направления сечений различные модели могут выглядеть на них одинаково, и наоборот. Поэтому структуру клеточных мозаик реальных тканей следует изучать не на привычных базально-апикальных, а на тангенциальных срезах или на поверхности тотальных препаратов с помощью конфокальной или электронной сканирующей микроскопии.

В результате проведенного поиска предсказанных мозаик по данным литературы, а также на основании собственных данных (Савостьянов, 2005, 2008а) к настоящему времени установлено, что девять из одиннадцати предлагаемых теорией вариантов пространственной организации действительно реализуются в тканях различных животных. Этот результат впервые позволил описать два пока не найденных варианта топологии однослойных эпителиев (рис. 1а, д) и предсказать возможность их обнаружения в будущем. Кроме того, полученный результат позволил заключить, что именно предсказываемые моделями варианты пространственной организации и составляют репертуар развития реальных клеточных пластов в фило- и онтогенезе.

Полученные двухмерные модели служат основой для перехода от плоскости к объему и построения трехмерных моделей многорядных и многослойных эпителиев. Отметим также, что существует еще одно интересное семейство моделей клеточных мозаик, отличающихся аperiodичностью строения. Эти модели предложены Пенроузом (Нельсон, 1986). Однако вопрос о возможности их реализации в биологических тканях пока остается открытым.

ПРИНЦИП ПОСТРОЕНИЯ СЕМЕЙСТВА ТРЕХМЕРНЫХ МОДЕЛЕЙ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ МНОГОРЯДНЫХ И МНОГОСЛОЙНЫХ КЛЕТОЧНЫХ ПЛАСТОВ

Одной из главных особенностей таких тканей является то, что на их базальном, срединном и апикальном уровнях будет реализовываться не одна и та же (как в однослойных эпителиях), а различные варианты клеточных мозаик и решеток. Поэтому подход к построению трехмерных моделей многорядных и многослойных эпителиев основывается на возможности трансформаций и взаимопревращений двухмерных клеточных мозаик. Чтобы эти трансформации стали возможными в рамках формализованной теории, потребовалось дополнительное изменение аксиоматики с полным отказом от правила Томпсона (Савостьянов, 2005).

Для осуществления трансформаций мозаик был разработан специальный прием, состоящий в выборе какой-либо исходной двухмерной мозаики из вышеприведенного семейства и внедрении в нее новых клеток. Такое внедрение может осуществляться как в точки пересечения клеточных сторон, так и в межклеточные границы, во все из них или только в некоторые в различных комбинациях. Интерпретируя этапы таких трансформаций как сечения пласта на различных уровнях, можно строить трехмерные модели пространственной организации пластов и представлять их также в двух вариантах: в виде решеток из стержней (клеток) и соединяющих их отрезков (связей), и в виде трехмерных мозаик из контактирующих многогранников. Первый вариант отражает только топологию пласта, второй — еще и геометрию его клеток.

Для облегчения такого построения и создания анимационных версий моделей была разработана специальная компьютерная программа Гистоарх (Савостьянова и др., 2007). Эта программа дает возможность визуализировать форму клеток и их взаимосвязи, наглядно представляя характер как клеточного микроокружения и строения внутриэпителиальных клеточных ниш, так и структуру клеточных сетей пласта в целом. Кроме того, Гистоарх позволяет получать сечения моделей и исследовать их вид на срезах, проведенных в любых направлениях.

Таким путем были построены семейства трехмерных моделей различного состава и структуры. Всем этим моделям свойственны трансляционная симметрия и стехиометрия состава, а также анизотропия и аллотропные модификации. Модели впервые прогнозируют возможные варианты трехмерного строения эпителиев и ставят вопрос о поиске этих вариантов. Такой поиск сводится к сравнению физических или оптических

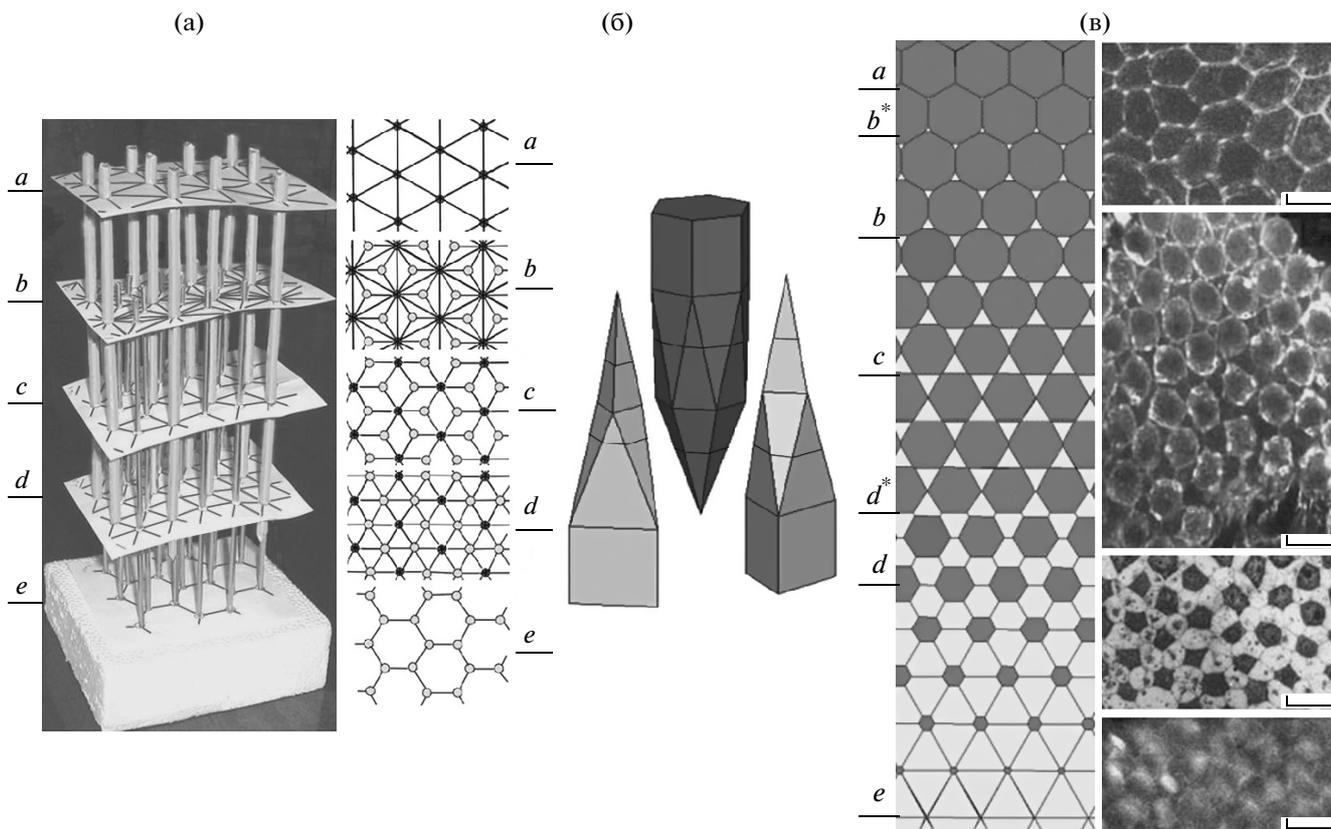


Рис. 2. Две формы трехмерной модели состава AB_2 и ее соотношение с сенсорным эпителием органа слуха голубя: а — решетка, отражающая топологию пласта в целом и на отдельных его уровнях; б — модель в виде полиэдров, отражающих форму и число граней сенсорных и опорных клеток (выходят на апикальную и базальную поверхности соответственно), слева — мозаики, соответствующие тангенциальным сечениям модели на различных уровнях и показывающие форму и смежность клеток, регулярность их взаиморасположения, а также число пересекающихся клеточных граней на соответствующих уровнях пласта; в — реальные клеточные мозаики состава AB_2 , видимые на оптических и физических тангенциальных срезах, проведенных на различных уровнях слухового эпителия улитки голубя. b^* — субапикальная мозаика состоит из крупных гексагональных профилей сенсорных клеток, окруженных светлыми мелкими вершинами опорных клеток, мозаика соответствует уровню a модели, КМ; b, c, d^* — клеточные мозаики более глубоких уровней, соответствующие мозаикам b и c модели, КМ; d — полутонкий тангенциальный срез сенсорного эпителия улитки на срединном уровне пласта, мозаика из гексагональных профилей сенсорных (темных) и опорных (светлых) клеток, имеющих примерно равную площадь, характерное их взаиморасположение соответствует мозаике d модели, полутонкий срез, СМ, об. $\times 40$, ок. $\times 10$; e — фрагменты мозаики из опорных клеток, профили которых приближаются к треугольной форме, мозаика соответствует уровню e модели, КМ. Масштаб: 10 мкм.

тканевых срезов с сечениями моделей и выбору той из них, которая совпадает с реальностью. Эта модель и будет отражать трехмерное строение эпителия и топологию его клеточной сети.

ПРИМЕРЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОДЕЛЕЙ И НОВОГО ПОДХОДА К РЕКОНСТРУКЦИИ ТРЕХМЕРНОЙ СТРУКТУРЫ РЕАЛЬНЫХ ТКАНЕЙ

В качестве примера использования этого подхода можно привести реконструкцию пространственной организации сенсорного эпителия органа слуха птиц (Савостьянов, 2005). Для этого была проведена трансформация исходной мозаики из гексагонов путем внедрения в точки пересече-

ния клеточных сторон новых клеток и последующего их увеличения вплоть до полного вытеснения исходных клеток. На базе такой трансформации была построена модель состава AB_2 . Две формы этой модели приведены на рис. 2. Решетка в виде этакерки отражает топологию клеточной сети пласта в целом. Трехмерная мозаика из полиэдров отражает форму клеток, число их граней и характер смежности на различных уровнях модели. Микроокружение клеток А (т.е. строение их внутриэпителиальных ниш) состоит из шести клеток В, тогда как ниша последних построена тремя клетками А, чередующимися с тремя клетками В.

Важной особенностью этой модели (и всех других трехмерных моделей) является то, что ее

топология (т. е. смежность их клеток) на различных уровнях оказывается неодинаковой. Из этого вытекает важное заключение, что в направлении, перпендикулярном базальной мембране, модели пластов имеют слайсовое строение, где слайс — это интервал пласта с неизменной топологией, заключенный между двумя различными мозаиками. Понятие о слайсах важно для гистологии потому, что они являются элементарными стандартными “строительными блоками”. Реальные пласты могут состоять из одного или нескольких слайсов, а их комбинации порождают множество вариантов гистоархитектуры. В частности, построенная модель состава AB_2 состоит из пяти слайсов, заключенных между мозаиками уровней $a-e$. Каждый слайс имеет свою топологию и характеризуется своим гистионом. Например, гистион слайса, заключенного между уровнями $c-d$, включает оба типа клеток и имеет состав AB_2 . Его можно считать репрезентативным гистионом данной модели.

С помощью Гистоарха были получены сечения модели в виде набора двухмерных мозаик. Эти сечения сопоставлялись с тангенциальными срезами реальной ткани (рис. 2). При этом волосковые и опорные клетки соотносились с клетками А и В модели соответственно. Поскольку сечения моделей по всему вышеприведенному комплексу показателей совпадают с картинами, видимыми на тканевых срезах, было сделано заключение, что приведенная модель отражает с точностью до топологии пространственную организацию реальной ткани и, схематически, даже геометрию ее клеток.

Аналогичным образом была проведена реконструкция и других покровных и сенсорных эпителиев различного состава и структуры (Савостьянов, 2005). В итоге было установлено, что построенные в рамках новой теории модели действительно отражают пространственную организацию реальных тканей, т.е. структуру их клеточных сетей, прогнозируют их варианты и облегчают их исследование. В целом полученные результаты служат доказательством реалистичности моделей, а, следовательно, и формализованной теории, в рамках которой эти модели были построены.

НОВЫЕ СВОЙСТВА КЛЕТОЧНЫХ ПЛАСТОВ

Всем построенным двух- и трехмерным моделям и уже исследованным реальным тканям присуща регулярность структуры, т.е. трансляционная симметрия и стехиометрия состава как проявление гистионного строения. Кроме того, для многорядных и многослойных тканей и их трехмерных моделей характерен новый принцип строения, заключающийся в том, что они состоят из стандартных гистоархитектурных блоков —

слайсов. При этом одни и те же слайсы, комбинируясь, могут входить в состав различных тканей.

Важное свойство клеточных пластов состоит еще и в том, что при сравнительно небольшом числе возможных клеточных форм (десятки), число их комбинаций и, соответственно, образуемых ими клеточных сетей намного больше. Это означает, что клетки одной и той же формы могут давать сети различной структуры с разными свойствами, т.е. для сетей характерны аллотропные модификации, аналогичные полиморфизму в физике твердого тела. Эти сети и представляют собой многообразие “фазовых” состояний пласта. Поэтому изучение не только клеточной формы, но и структуры клеточных сетей (т.е. их фазовый анализ) составляет важную новую задачу гистологии и биологии развития и может оказаться полезным при изучении канцерогенеза.

Говоря о пластах как регулярных клеточных сетях, следует отметить еще один важный аспект их строения. Он состоит в том, что в отличие от идеальных моделей, которые можно сопоставить с монокристаллами, большинство реальных клеточных пластов скорее сопоставляются с поликристаллами и состоят из множества сравнительно небольших участков (“зерен”), лишь внутри которых отмечается регулярность. И поскольку эти участки ориентированы различно, это снижает общую регулярность пласта. Кроме того, и внутри самих участков наблюдаются различные нарушения регулярности и периодичности расположения клеток. Другими словами, клеточные сети реальных тканей характеризуются наличием различных локальных дефектов клеточной упаковки. Такие дефекты возникают в результате размножения и гибели клеток, их миграции, смещения одной части пласта относительно другой, образования полостей внутри пласта, а также многих других причин. Все эти дефекты можно классифицировать по размерности, как это принято в физике твердого тела. Тогда можно выделять точечные (нульмерные), линейные (одномерные), поверхностные (двухмерные) и объемные (трехмерные) дефекты. Еще одной важной характеристикой дефектов является их концентрация. В небольшой концентрации дефекты могут лишь слегка модифицировать свойства пласта. В значительной концентрации они могут приводить к формированию новых подрешеток и возникновению тканей с новой структурой и свойствами.

Важно подчеркнуть, что дефекты могут быть не только структурным несовершенством пласта. Вызывая локальное изменение специализации и интеграции клеток (т.е. разделения труда между ними), эти дефекты могут становиться активными функциональными центрами, придающими ткани дополнительные возможности. Это позво-

ляет ставить вопрос о выделении структуро- и дефектозависимых свойств тканей (Савостьянов, 2005). Изучение и описание этих вопросов является важной самостоятельной областью исследования и выходит за рамки данной работы. Здесь же мы лишь обозначаем проблему с целью привлечения к ней внимания.

РАЗВИТИЕ КЛЕТОЧНЫХ СЕТЕЙ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

Предложенные основы теории гистионного строения клеточных пластов открывают возможность вычисления всех возможных вариантов структуры клеточных сетей и построения семейства их моделей (т.е. нахождение “пространства логических возможностей”). Подобно системе кристаллических решеток в геометрической кристаллографии, эти модели будут способны прогнозировать варианты тканевой архитектуры, могущие возникать в развитии различных организмов. Тогда такое развитие можно определить как задаваемый средой выбор и реализацию этих вариантов. Именно такое понимание развития свойственно номогенезу (Берг, 1977) и “идеалистической морфологии” (Нэф, цит. по: Бляхер, 1962). Оно высказывалось и многими другими авторами (Любищев, 1982; Гродницкий, 2002). И поскольку множество возможных вариантов гистоархитектур ограничено, то одни и те же варианты могут встречаться в развитии самых разных организмов. Такой взгляд на развитие служит естественным объяснением гистологических параллелизмов (Thompson, 1942; Заварзин, 1986).

Оценивая последовательность реализации вариантов гистоархитектур в филогенезе, можно сказать, что общей ее тенденцией является повышение размерности сетей: от точек (клеток) к нитям, однослойным пластам и многослойным тканям (Борисов и др., 1986). В онтогенезе к этому добавляется накопление локальных дефектов структуры пласта (“зашумление” его регулярности) и скачкообразные трансформации с тотальным изменением топологии пласта и превращением одних вариантов пространственной организации в другие (подобно фазовым переходам графита в алмаз, белого фосфора в красный и т.д.). Примеры таких трансформаций пластов были приведены ранее (Савостьянов, 2005).

В многорядных и многослойных эпителиях дополнительно может меняться полнота реализации многослайсовых моделей. Например, в нормальном развитии усложнение структуры пласта и переход от однослойности к многорядности и многослойности происходят за счет возрастания числа его слоев, при повреждении происходят обратные процессы. Некоторые этапы таких процессов проанализированы нами в недавней работе (Магницкая и др., 2009). Разумеется, во всех

этих случаях изменяются также и клетки, и активность их генов, но только в связи с изменением структуры сети (т.е. реализованного в ней способа разделения труда).

Развитые представления дают основания полагать, что основные события канцерогенеза разыгрываются не на внутриклеточном уровне (как считается сейчас), а на уровне клеточных сетей и их гистионов (Савостьянов, 2008б). Учет этого обстоятельства мог бы способствовать лучшему пониманию сути малигнизации.

ЗНАЧЕНИЕ НОВЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ТКАНЯХ КАК КЛЕТОЧНЫХ СЕТЯХ

Представления о гистионах и клеточных сетях развивают существующую формализованную теорию строения клеточных пластов и делают ее предсказательной. Благодаря уточнению аксиоматики она стала способной вычислять семейства двух- и трехмерных моделей, отражающих как топологию клеточных решеток ткани, так и геометрию ее клеток. Эти семейства составляют пространство логических возможностей строения клеточных пластов и служат базой для нового направления в морфологии, а именно — трехмерной структурной гистологии как части современной сетевой биологии (Капра, 2002). Объектом такой гистологии являются не клетки как таковые, а новая реальность — гистион и его полимер в виде регулярной клеточной сети.

Применение методов компьютерного построения и визуализации моделей позволяет реализовать новый подход к изучению пространственной организации реальных клеточных пластов. Этот подход показал свою высокую эффективность. Он впервые делает осуществимым анализ структуры клеточных сетей эпителиев путем реконструкции их трехмерного строения, и требует для этого минимум срезов. Модели дают и комплекс необходимых для этого новых информативных признаков. Семейство моделей не только облегчает реконструкцию, но и предсказывает ненайденные пока варианты пространственной организации тканей и ориентирует на целенаправленный поиск таких вариантов.

Таким образом, перенос внимания от клеток к клеточным взаимодействиям означает смену существующей парадигмы: целью гистологического исследования должно быть не описание того, что видно в микроскоп на срезе, а определение состава и структуры клеточной сети ткани и ее гистиона. И поскольку именно гистион (а не клетка) является элементарной морфофункциональной тканевой единицей, то проблему классификации тканей можно свести к классификации их гистионов, а тканевые изменения в развитии — к изменениям структуры гистионов.

Полученные морфологические результаты могут составить базу для решения вопроса и о функциональном смысле различных гистионов и сетей. Например, понимая их как реализацию различных вариантов специализации и интеграции клеток (разделение труда между ними), можно давать физиологическую интерпретацию межклеточным взаимосвязям, исследовать их молекулярно-биологические механизмы и увязывать их с генной активностью. И поскольку малигнизация также может быть связанной с перестройками гистионов и клеточных сетей, их изучение следовало бы включить в число актуальных задач экспериментальной онкологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Автандилов Г.Г.* Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 381 с.
- Беклемишев В.Н.* Морфологические проблемы животных структур (к критике некоторых из основных понятий гистологии). Пермь: Изд-во Совета Перм. ун-та, 1925. Т. 3. Прил. 1. 74 с.
- Берг Л.С.* Труды по теории эволюции. Л.: Наука, 1977. 387 с.
- Бляхер Л.Я.* Очерк истории морфологии животных. М.: Изд-во АН СССР, 1962. 263 с.
- Борисов И.Н., Дунаев П.В., Баженов А.П.* Филогенетические основы тканевой организации животных. Новосибирск: Наука, 1986. 238 с.
- Буданцев А.Ю., Айвазян А.Р.* Компьютерная трехмерная реконструкция биологических объектов с использованием серийных срезов // Морфология. 2005. Т. 127. Вып. 1. С. 72–78.
- Гродницкий Д.Л.* Две теории биологической эволюции. Саратов: Научная книга, 2002. 160 с.
- Заварзин А.А.* Труды по теории параллелизма и эволюционной динамике тканей. Л.: Наука, 1986. 195 с.
- Исаева В.В., Каретин Ю.А., Чернышев А.В., Шкуратов Д.Ю.* Фракталы и хаос в биологическом морфогенезе. Владивосток: Дальнаука, 2004. 162 с.
- Капра Ф.* Паутина жизни. Новое научное понимание живых систем. Киев; М.: София; Гелиос, 2002. 336 с.
- Любищев А.А.* Понятия сравнительной анатомии // Проблемы формы, систематики и эволюции организмов. М.: Наука, 1982. С. 199–218.
- Магницкая Е.Г., Грефнер Н.М., Голубева Т.Б. и др.* Трансформация трехмерного строения эпителия в развитии на примере рецепторного эпителия слухового сосочка птиц // Сенсорные системы. 2009. Т. 23. № 4. С. 334–345.
- Маресин В.М.* Пространственная организация эмбриогенеза. М.: Наука, 1990. 169 с.
- Местецкий Л.М.* Непрерывная морфология бинарных изображений. Фигуры, скелеты, циркуляры. М.: Физматлит, 2009. 288 с.
- Нельсон Д.П.* Квазикристаллы // В мире науки. 1986. Вып. 10. С. 19–28.
- Савостьянов Г.А.* Основы структурной гистологии. Пространственная организация эпителиев. СПб.: Наука, 2005. 375 с.
- Савостьянов Г.А.* Тканевые модули как основа теоретической гистологии // Вестн. Тверского гос. ун-та. Сер. “Биология и экология”. 2008а. Вып. 9. С. 234–246.
- Савостьянов Г.А.* В поисках уровня, на котором разыгрывается канцерогенез // Вопр. онкологии. 2008б. Т. 54. Вып. 2. Прил. С. 22–23.
- Савостьянов Г.А.* На пути к теоретической биологии развития многоклеточности // Тр. междунар. науч. конф. “Чарльз Дарвин и современная биология”. Санкт-Петербург, 21–23 сентября 2009 г. СПб.: Нестор-История, 2010а. С. 534–541.
- Савостьянов Г.А.* Моделирование процессов специализации и интеграции как основы развития многоклеточности // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 2010б. Т. 46. № 6. С. 514–521.
- Савостьянова Е.Г., Воробьев А.В., Грефнер Н.М. и др.* На пути к трехмерной гистологии. Применение компьютерных моделей к реконструкции трехмерной структуры биологических тканей на примере анализа строения слухового эпителия птиц // Морфология. 2007. Т. 131. Вып. 1. С. 8–17.
- Смолянинов В.В.* Математические модели биологических тканей. М.: Наука, 1980. 368 с.
- Том Р.* Структурная устойчивость и морфогенез. М.: Логос, 2002. 280 с.
- Чуб В.В.* Роль позиционной информации в регуляции развития органов цветка и листовых серий побегов. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2010. 263 с.
- Эзау К.* Анатомия семенных растений. Т. 1. М.: Мир, 1980. 282 с.
- Barthel K.U.* 3D-Data Representation with ImageJ // Proc. ImageJ User Dev. Conf. Luxembourg, 2006. P. 63–66.
- Dormer K.J.* Fundamental tissue geometry for biologist. L.: Cambridge Univ. Press, 1980. 150 p.
- Engstrom B., Borg E.* Cochlear morphology in relation to loss of behavioural, electrophysiological, and middle ear reflex thresholds after exposure to noise // Acta Oto-Lar. 1983. Suppl. 402. P. 23.
- Fehon R.G., Johansen K., Rebay I., Artavanis-Tsakonas S.* Complex cellular and subcellular regulation of Notch expression during embryonic and imaginal development of *Drosophila*: implication for Notch function // J. Cell Biol. 1991. V. 113. № 3. P. 657–669.
- Fiala J.C.* Reconstruct: a free editor for serial section microscopy // J. Microsc. 2005. V. 218. № 1. P. 51–62.
- Goodyear R., Richardson G.* Pattern formation in the basilar papilla: evidence for cell rearrangement // J. Neurosci. 1997. V. 17. № 16. P. 6289–6301.
- Grunbaum B., Shepard G.C.* Tilings and patterns. N. Y.: W.N. Freeman and Co., 1986. 700 p.
- Honda H., Tamamaka H., Eguchi G.* Transformation of a polygonal cellular pattern during sexual maturation of the avian oviduct epithelium: computer simulation // J. Embryol. Exp. Morphol. 1986. V. 98. P. 1–19.
- Landstrom U.* On the differentiation of prospective ectoderm to a ciliated cell pattern in embryos of *Ambystoma*

- ma mexicanum // *J. Embryol. Exp. Morphol.* 1977. V. 41. P. 23–32.
- Lewis F.T.* The shape of cell as a mathematical problem // *Amer. Sci.* 1946. V. 34. № 3. P. 359–369.
- Loew E.R., Govardovskii V.I., Pohlich P., Szel A.* Microspectrophotometric and immunocytochemical identification of ultraviolet photoreceptors in geckos // *Vis. Neurosci.* 1996. V. 13. P. 247–256.
- Miller D.T., Cagan R.L.* Local induction of patterning and programmed cell death in the developing *Drosophila* retina // *Dev.* 1998. V. 125. № 12. P. 2327–2335.
- Nagano T., Suzuki F.* Cell junctions in the seminiferous tubule and the excurrent duct of the testis: freeze-fracture studies // *Int. Rev. Cytol.* 1983. V. 81. P. 163–190.
- Russ J.* The Image Processing Handbook. Boca Raton, FL: CRC Press, 1999. 674 p.
- Schutt C.E., Lindberg U.* The new architectonics: an invitation to structural biology // *Anatom. Rec. (New Anat.)*. 2000. V. 261. № 5. P. 198–216.
- Thompson A.W.* On growth and form. Cambridge: Cambridge Univ. Press, 1942. 1116 p.
- Webster G., Goodwin B.C.* A structuralist approach to morphology // *Riv. Biol.* 1984. V. 77. № 4. P. 503–531.

The Origin of Elementary Units of Multicellularity and Development of a Spatial Organization of Cell Layers

G. A. Savost'yanov

*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences,
pr. Morisa Toreza 44, St. Petersburg, 194223 Russia*

e-mail: gensav@iephb.ru

Received June 14, 2011

The concept of the elementary unit of multicellularity, the histion, which also serves as a morphofunctional unit of cell layers, is introduced. Histions are cell groups formed as a result of division of labor between cells. Cell layers are regarded as regular cell networks (lattices) formed through polymerization of histions. The theory constructed based on this concept allows the composition and structure of a multitude of histions to be calculated; their development to be quantified; and families of topological and geometrical models for the histoarchitecture of cell layers to be constructed, visualized with computer programs, and experimentally verified. In addition, this model can predict previously unknown topological variants of the histoarchitecture of epithelial tissues, as well as their presence in normal development and pathology.