

## ВОЗНИКНОВЕНИЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК В РАЗВИТИИ МНОГОКЛЕТОЧНОСТИ И ИХ КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

© Г. А. Савостьянов

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, 194223;  
электронный адрес: gensav@iephb.ru*

Предложен новый подход к описанию возникновения стволовых клеток в развитии многоклеточных организмов. Основой подхода является формализованное описание становления элементарных единиц многоклеточности — гистионов — путем приобретения и реализации потенций для осуществления процедуры разделения функций между клетками. Построена система гистионов в виде периодической таблицы, позволяющая прогнозировать их структуру в развитии и измерять его. Сформулирован закон сохранения потенций гистиона, объясняющий происхождение стволовых клеток. Для их количественной характеристики предложены осмысленные и экспериментально определяемые параметры, с помощью которых можно не только находить общий пул потенций, но и разделять их на отдельные виды и тем самым говорить о структуре этого пула и характеризовать его изменения в развитии.

Ключевые слова: специализация и интеграция, разделение функций, потенции, развитие, многоклеточность, гистионы, стволовые клетки, периодический закон, систематика, моделирование.

Принятые сокращения: РАВ — режим автономного выживания, РДС — режим, допускающий специализацию, РОС — режим осуществленной специализации, СК — стволовые клетки.

Изучению роли стволовых клеток (СК) в нормальном развитии, патологии и регенеративной медицине посвящено значительное количество работ, обобщенных в ряде монографий (Svendsen, Ebert, 2008; Репин, Сабурин, 2010; Li, 2011; Григорьева и др., 2012; Meyers, 2013; Sell, 2013). Интерес к этим клеткам продолжает нарастать, однако не все аспекты привлекают его в равной мере. Основное внимание уделяется исследованию молекулярных механизмов генетической регуляции, путей передачи сигналов и т. д. При этом потенции СК воспринимаются как данность, рассматривается лишь их реализация, т. е. расходование. Вопрос же о том, как появляются потенции в развитии и увеличивается их число, остается в тени. Исходная величина потенциала, пластичность (т. е. количество потенций), а также его изменения в развитии (возрастание или убывание) понимаются интуитивно. Подходы к количественному описанию потенций СК только начинают развиваться (Papatsenko et al., 2013). Нет ясных представлений о видах потенций, нет количественного описания их динамики в развитии. В целом нет теории, отвечающей на вопросы о том, почему в процессе становления многоклеточности происходит выделение СК (почему это свойство нехарактерно для всех клеток развитого организма), а также о том, почему по мере развития генеративный потенциал убывает.

Такое положение затрудняет понимание происхождения СК, их роли в нормальном развитии и при патологии, а также перспектив и ограничений их использования в регенеративной медицине.

Рациональный подход к решению этих вопросов представляется следующим образом. Поскольку образование СК происходит в процессе возникновения и развития многоклеточных организмов, то начинать следует с построения моделей становления элементарных единиц многоклеточности и анализа их развития, в основе которого лежат процессы специализации и интеграции клеток (т. е. «разделение труда» между ними). Однако до сих пор эти процессы изучали и описывали лишь качественно и интуитивно, в содержательных терминах различных дисциплин. Параметры, необходимые для количественного описания этой процедуры, а также ее общие междисциплинарные механизмы и законы до сих пор оставались невыявленными.

Для преодоления этого затруднения мы разработали формализованную теоретическую основу и унифицированную методическую платформу для анализа междисциплинарного аспекта процесса «разделения труда». Первые результаты получены еще в прошлом веке в виде общего наброска теории (Савостьянов, 1976). Позднее в ряде работ она подверглась более детальному развитию и количественному описанию (Савостьянов, 2005, 2010, 2012а, 2014, 2015). В настоящей работе на базе полученных результатов предпринята попытка описать становление, развитие и систематику элементарных единиц многоклеточности, рассмотреть возникновение в них СК, а также дать количественную характеристику их потенций и описать их изменения в развитии.

## Основные понятия

Скажем сразу, что широко используемые и привычные нам понятия геномики и протеомики не подходят для формализованного описания общих (междисциплинарных) свойств процедуры разделения функций. Здесь необходим новый набор специальных понятий. Основным среди них является понятие перечня функций, подлежащих разделению. Обозначим этот параметр через  $L$ . Его необходимо определить опытным путем. Это означает, что непрерывную активность организма в среде нужно расчленить на отдельные функции, например: защита от среды, питание, дыхание, размножение, раздражимость, подвижность и т. д. Каждую из этих функций можно и далее дробить с различной степенью детальности вплоть до элементарных функциональных блоков (Уголев, 1990). Отправление этих функций составляет жизненный цикл организма. Перечень  $L$  таких функций удобно обозначать буквами  $a—e$ ; эти функции можно считать элементарными, они и подлежат разделению. Таким же важным является понятие исполнителей функций, в нашем случае это клетки, которые будут обозначаться кружками. Исполнитель, выполняющий полный набор функций, является организмом, неполный — специализированным членом организма (или стадией его жизненного цикла). Введем также понятие идеализированного и сходного организма — одноклеточного универсала (например, амебы), исполняющего все функции жизненного цикла самостоятельно и только для себя.

Далее идут понятия о режимах выполнения функций и об элементарных актах их разделения. Все функции исходного организма выполняются в режиме автономного выживания (РАВ) с помощью архаичных примитивных технологий. Важно подчеркнуть, что функции в этом режиме потенциалов к разделению не имеют. Такие функции обозначим строчными буквами (рис. 1). Если же условия среды вынуждают организм вступить на путь разделения функций и становления многоклеточно-

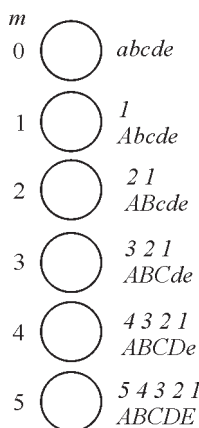


Рис. 1. Схематическое представление элементарных актов развития первого типа: приобретение потенциалов.

Сверху вниз показано возрастание числа функций  $m$ , вовлеченных в разделение, и приобретение ими генеративных потенциалов в режиме, допускающем специализацию (цифры над прописными буквами вне кружков). Исполнитель с  $m = 0$  — исходный индивидуальный универсал без потенциалов, у исполнителя с  $m = 5$  все функции получили различное число потенциалов. Здесь и на рис. 2—7 строчными буквами обозначены элементарные функции отдельного организма без потенциалов к разделению. Прописными буквами обозначены функции, получившие потенциалы. Кружками обозначены исполнители функций.

сти, то это делается возможным благодаря смене режимов выполнения функций. Эта смена происходит путем осуществления трех элементарных актов развития.

Первый вид актов развития — приобретение потенциалов. При описании СК обычно предполагается, что они исходно уже обладают набором потенциалов, которые затем реализуются. Процесс же приобретения потенциалов обычно упускается. Рассмотрим его. Такое приобретение происходит в ходе исторического развития и достигается с помощью эволюционных нововведений и открытий, создающих потенциалы, т. е. отсутствующие ранее возможности совершенствования технологий отправления функций. Понятие потенциала так же важно и фундаментально, как и понятие гена. Приобретенные потенциалы открывают перспективы, т. е. переводят функции в режим, допускающий специализацию (РДС). Приобретение потенциалов можно сопоставить с ароморфозами (аногенезами).

В этих событиях вторым важным параметром является число функций, получивших потенциалы, т. е. переведенных в РДС. Обозначим этот параметр через  $m$ . Он может принимать значения от 0 до  $L$ . Функции в РДС обозначим прописными буквами (рис. 1). Элементарным актом такого развития (элементарным ароморфозом) будет придание функции (например, функции А) одной потенциала к осуществлению одного акта специализации для удовлетворения потребностей одного партнера — специализированного члена организма. В дальнейшем каждая вновь приобретенная потенциала у последующей функции также будет обозначаться единицей над соответствующей прописной буквой. Но поскольку функции, ранее уже переведенные в этот режим, при этом также развиваются, и им всякий раз добавляется по единице (рис. 1, исполнители с  $m$  от 1 до 5). Последовательность приобретения потенциалов отдельными функциями должна определяться опытным путем.

В итоге число потенциалов у различных функций оказывается неодинаковым, и в совокупности эти числа представляют собой арифметическую прогрессию с разностью в единицу. Поскольку эти числа связаны с порядком возникновения потенциалов, они (числа) определяют филогенетический возраст этих функций: функции с большим числом потенциалов оказываются более древними, а с меньшим — молодыми. Например, у исполнителя с  $m = 5$  функция А первой вступила на путь развития, осуществила 5 его актов (приобрела 5 потенциалов) и является самой древней, а функция Е осуществила лишь один акт, последней приобрела одну потенциала и потому является самой молодой. Таким образом, филогенетический возраст функций можно измерять числом их потенциалов. Конкретные механизмы записи количества потенциалов зависят от природы системы, в которой протекает «разделение труда». В клетках они пока неизвестны и нуждаются в исследовании, например это могут быть специальные участки «молчащей» ДНК.

Поскольку каждый новый исполнитель, возникающий при увеличении  $m$ , отличается от предыдущих наличием последней (самой молодой) функции в РДС, ее потенциала можно называть показательной (индикаторной). Именно на основе таких нововведений характеризуются таксоны — хордовые, позвоночные, млекопитающие и т. д. Подобным же образом в истории различают каменный, бронзовый, железный и т. д. века.

Второй вид актов развития — реализация потенциалов — может происходить как в историческом

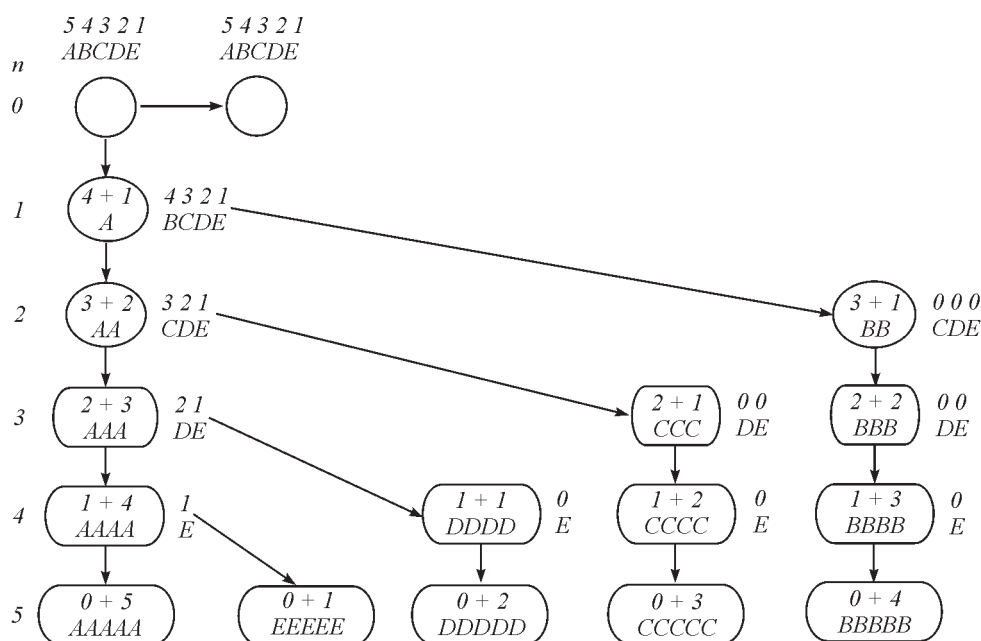


Рис. 2. Схематическое представление элементарных актов развития второго типа: превращение генеративных потенциалов в структурные, их реализация и генеалогия возникающих специалистов.

Все специалисты являются потомками единого родоначальника — универсала с  $m = 5, n = 0$ , способного к симметричному делению. *Столбец цифр* в левой части рисунка показывает число  $n$  специализирующихся функций и число типов специализированных исполнителей. *Сверху вниз* ( $n$  от 1 до 5) приведены этапы реализации универсалом генеративных потенциалов путем порождения им других специалистов и превращения себя в узкоспециализированного специалиста по функции А (показано увеличением количества букв внутри кружков и овалов, что отражает рост энергидности). Аналогично, но с уменьшающимся числом актов протекает специализация исполнителей и по другим видам функций. Здесь и на рис. 3, 5, 6 стрелками показана генеалогия возникающих специалистов. Здесь и на рис. 3—7 правые и левые цифры над буквами в кружках означают реализованные и нереализованные структурные потенциалы соответственно.

(в ходе идиоадаптаций или кладогенезов), так и в индивидуальном развитии. В отличие от приобретения потенциалов их реализация составляет обычный предмет рассмотрения при описании СК. Рассмотрим ее на примере развития организма с  $m = 5$ . Вначале все потенциалы в нереализованном виде сосредоточены у исходного универсального родоначальника с минимальным фенотипом (рис. 2, уровень  $n = 0$ ). В филогенезе это неспециализированные предки, в онтогенезе — зиготы. Их потенциалы связаны с функциями в РДС и показаны цифрами над прописными буквами вне кружков (или овалов). Поскольку эти потенциалы предназначены для порождения дочерних клеток различных типов, назовем их (потенциалы) генеративными. Родоначальники способны к неограниченному симметричному воспроизводству (бессмертны), что приводит к простому росту их числа. Вместе с тем родоначальники способны и к развитию с реализацией потенциалов. Это осуществляется в виде двух процессов.

Реализация генеративных потенциалов происходит путем порождения разнотипных дочерних клеток с помощью асимметричных делений родоначальников. На рис. 2 приведен предельный вариант, в котором все специалисты являются потомками единого родоначальника-универсала с  $m = 5$  и  $n = 0$  (зиготы). На уровне  $n = 1$  находится тотипотентная СК, ниже в левом ряду — СК с уменьшающимся набором генеративных потенциалов. Прочие возникающие клетки правее СК генеративных потенциалов не имеют (что на рис. 2 обозначено нулями) и получают потенциалы только к специализации по одной из функций. На рис. 2 такие функции обозначены прописными буквами в кружках и овалах. Каждая такая функция сохраняет свою порцию потенциалов, однако теперь они перестают быть генеративными и приобретают новое ка-

чество: способность контролировать процесс специализации функций и возникновение специализированных клеточных структур. Назовем такие потенциалы структурными и обозначим цифрами над буквами в кружках (рис. 2). Это означает перевод такой функции из РДС в режим осуществляемой специализации (РОС). Превращение генеративных потенциалов в структурные можно сопоставить с коммитированием или детерминацией. Число  $n$  функций, получивших такие потенциалы (и соответственно число специализированных клеток), является третьим важным параметром развития. Его значение может изменяться в пределах от 0 до  $m$  (рис. 2, колонка чисел слева).

Таким образом, реализация генеративных потенциалов состоит в порождении разнотипных дочерних клеток по принципу: каждая клетка нового типа — от СК. При таком порождении генеративные потенциалы превращаются в структурные. Этот процесс идет скачками. Можно сказать, что структурные потенциалы — это реализованные генеративные потенциалы. Исчерпание последних кладет предел асимметричным митозам и порождению новых дочерних клеток со специализирующимися функциями.

Реализация структурных потенциалов также может заключаться в осуществлении двух процессов: во-первых, в увеличении специализации коммитированных клеток, во-вторых — в их размножении, приводящем к росту численности однотипных клеток по принципу: клетка каждой специальности — от клетки того же рода. В предельных случаях эти процессы могут осуществляться по отдельности, приводя либо к максимальной специализации клеток, либо к максимуму их численности. Вместе с тем они могут и комбинироваться, давая компромиссные значения специализации и численности.

Рассмотрим случай, когда все структурные потенции тратятся только на процессы специализации. Возникшие дочерние клетки в соответствии с приобретенным набором структурных потенций оказываются детерминированными на определенное направление специализации. Детерминация проявляется в том, что у каждой новорожденной клетки одна структурная потенция оказывается реализованной от рождения (правая цифра над буквами в кружке); эта потенция и обозначает направление дальнейшей специализации. Остальные структурные потенции являются нереализованными (левая цифра над буквами в кружках), и клетки приступают к их реализации путем осуществления специализации. Количество таких потенций у каждой функции определяет число возможных актов ее специализации.

Эта специализация показана на рис. 2 и протекает следующим образом. Появление каждой новой детерминированной клетки означает один акт ее специализации и увеличивает значение  $n$  на единицу. При этом у всех ранее возникших детерминированных клеток функции в РОС также увеличивают свою специализацию на единицу (чтобы обеспечить потребности нового партнера). Элементарный акт такой специализации — реализация одной структурной потенции и придание функции способности обеспечить потребности одного партнера. В результате серии таких специализаций клетки реализуют структурные потенции, утрачивают функции в РДС и увеличивают свою энергидность (Захваткин, 1949) в расширенном смысле этого понятия (на рис. 2 это представлено как увеличение числа букв в овалах). Это приводит к тому, что клетки дифференцируются, совершенствуя технологии отправления функций в РОС. Такие клетки становятся все более узкоспециализированными, но высокопроизводительными (генетическое регулирование и конкретные механизмы этого совершенствования составляют отдельный аспект развития и здесь не затрагиваются). В итоге увеличивается способность клеток обеспечивать возрастающее число партнеров (специализированных членов организма) вплоть до предела, положенного величиной  $m$ . Это происходит на последнем уровне, когда число терминально специализированных клеток  $n$  становится равным  $m$  (на рис. 2  $n = 5$ ), что соответствует исчерпанию всех потенций. Под терминальной специализацией будем понимать специализацию, при которой число нереализованных структурных потенций равно нулю. Отметим, что терминальность не означает наивысшую степень специализации: у таких клеток она может быть различной, т. е. как высокой, так и весьма незначительной. Отметим также, что поскольку функции вступают на путь специализации в разное время, число реализованных структурных потенций у них оказывается разным. В отличие от этого число нереализованных потенций у специализируемых функций всегда одинаково.

Кроме рассмотренного предельного варианта, когда все разнотипные потомки порождаются единым родоначальником, могут быть и другие варианты, когда родоначальников несколько. Простейший пример этого приведен на рис. 3, а. Слева ( $n = 0$ ) показана зигота с полным набором нереализованных генеративных потенций (цифры над буквами вне кружков), правее показано монотонное возрастание  $n$ , т. е. числа клеток генеалогического дерева. На стадии  $n = 1$  находится одна СК (тотипотентная), на стадии  $n = 2$  — уже две СК: ди- и монопотентная. На стадии  $n = 3$  снова находятся одна дипотентная клет-

ка, которая правее ( $n = 4$ ) становится монопотентной. На последней стадии СК нет — все достигли терминальной специализации.

Ряды клеток от родоначальников до терминально специализированного состояния составляют диффероны. На рис. 2, а показано пять горизонтально расположенных дифферонов, при этом с ростом  $n$  диффероны укорачиваются. Это происходит потому, что чем моложе функция, тем позже начинается ее специализация и тем за меньшее число этапов она достигает равного со всеми завершения. Такое равенство может иметь место в случае, когда все клетки происходят от единого родоначальника и являются родственниками, «доверяющими» друг другу. Тогда укорочение развития происходит благодаря тому, что каждая очередная функция начинает свою специализацию со все более продвинутого (дифференцированного) состояния. Это осуществляется благодаря содействию возрастающего числа партнеров, помогающих новичкам достичь требуемого (равного со всеми) уровня специализации (формально — передают им свои неиспользуемые буквы). В итоге степень специализации различных функций у клеток оказывается одинаковой и все они становятся способными обеспечивать потребности равного числа партнеров будущего сообщества. Но при этом клетка А сделала все сама, а клетка Е почти все получила от других, поэтому социальный вес у этих клеток может быть разным (как у учителя и ученика).

Возможен и другой вариант развития, когда «разделение труда» проводится между членами, имеющими независимое происхождение (симбиозы типа лишайников). В таком случае специализация протекает без помощи партнеров и определяется только запасом структурных потенций, имеющихся у каждого исполнителя. Тогда достигаемый ими уровень специализации по отдельным функциям, число обеспечиваемых партнеров и соответственно роль таких исполнителей в сообществе оказываются разными. При этом уровень достигаемой специализации в целом оказывается меньшим. Рассмотрение такого варианта выходит за рамки данной статьи.

В приведенных случаях рассматривались только двухполюсные асимметричные митозы СК. Однако известно, что в принципе возможны трех- и даже четырехполюсные митозы. Их учет может изменять вид генеалогических деревьев. Важно устанавливать и последовательность перевода функций из РАВ в РДС и из РДС в РОС. Эти последовательности могут быть различными (что будет проявляться в виде гетерохроний и гетеротопий) и должны определяться опытным путем.

Интеграция специализированных клеток в гистионы. Возникающие узкоспециализированные исполнители уже не выполняют полного набора функций. Поэтому для выживания они интегрируются с партнерами путем обмена метаболитами и услугами (рис. 3, б). В итоге для каждого значения  $m$  возникает множество клеточных группировок с различными значениями  $n$ . Эти группировки и представляют собой элементарные единицы многоклеточности. Мы назвали их гистионами (Савостьянов, 2005). Вначале межклеточный обмен в гистионе мог осуществляться при непосредственном клеточном контакте, а после нововведения внеклеточного матрикса и клеток-посредников (мезодермы) уже с их помощью.

Как уже было сказано, на рис. 3, а представлена традиционная генеалогия клеток, т. е. их диффероны (горизонтально расположенные ряды клеток), установлением которых обычно и заканчивается рассмотрение развития.



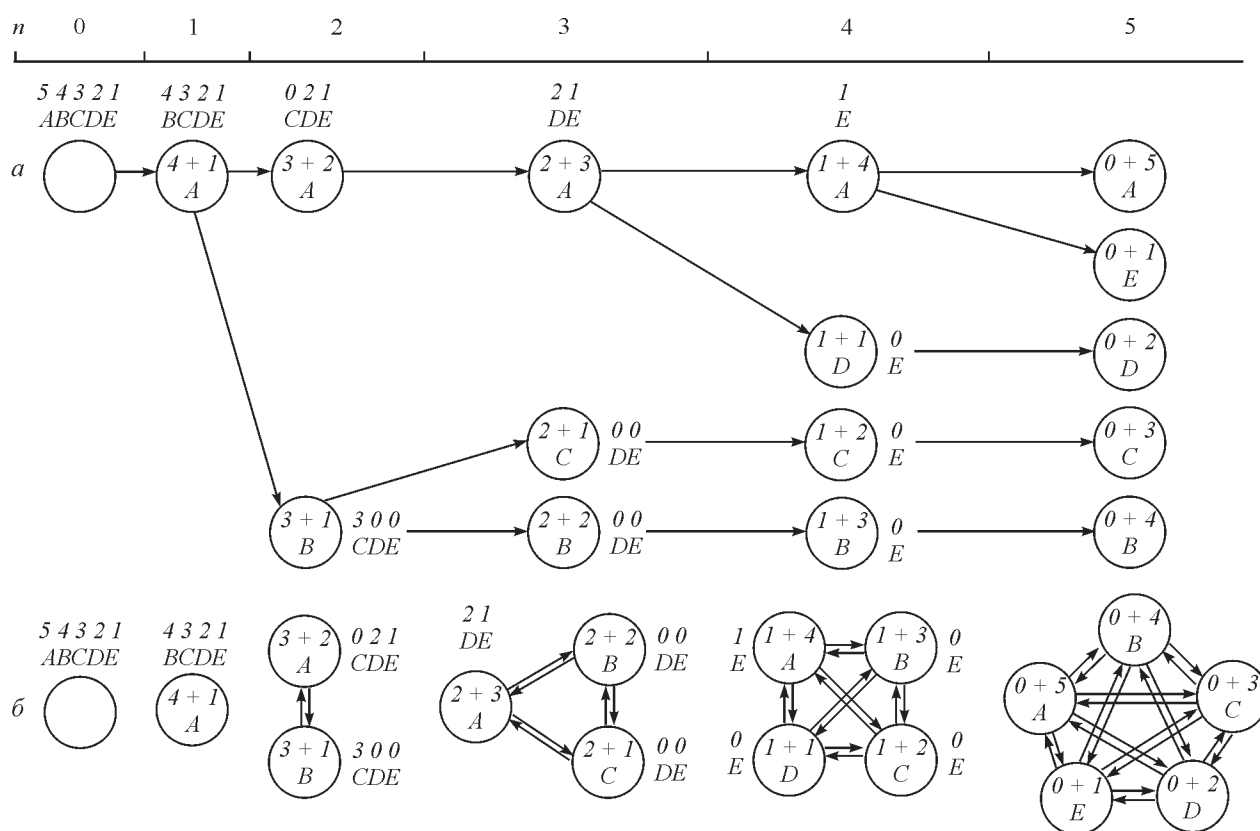


Рис. 3. Сравнение дифферонов и гистионов. Схематическое представление происхождения специалистов и этапов их интеграции в пятичленный гистион.

*a* — вариант генеалогии с промежуточным разделением потенций между двумя родоначальниками (А и В), а также состав дифферонов — горизонтальных клеточных рядов от родоначальников до терминально дифференцированных клеток. Верхний ряд цифр соответствует значениям  $n$ . *б* — этапы становления гистионов с  $m = 5$ . Отсутствие генеративных потенций у некоторых функций в режиме, допускающем специализацию, обозначено как 0. Очевидно, что диффероны отражают лишь генеалогию возникающих специализированных клеток, но не их функциональные взаимосвязи, тогда как гистионы отражают как интеграцию клеток, так и их генеалогию. Для упрощения символики здесь и далее специализированные функции в кружках обозначаются единичными прописными буквами.

В противовес этой традиции, на рис. 3, *б* показан новый, обычно упускаемый аспект, а именно то, в какую социальную структуру (гистион) клетки объединяются. Гистион как элементарная единица многоклеточности представляет собой новый, устойчивый к редукционизму и упускаемый до сих пор объект биологии развития, занимающий самостоятельный уровень между клетками и тканями (Савостьянов, 2005). По своему значению гистионы в биологии играют ту же роль, что молекулы в химии.

Итак, мы описали элементарные акты процесса «разделения труда», приводящего к возникновению и развитию элементарных единиц многоклеточности — гистионов. Основными их параметрами являются общее число  $L$  функций, подлежащих разделению; число  $m$  функций, получивших генеративные потенции; число  $n$  функций, получивших структурные потенции. Кроме того, поскольку в развитии происходят уменьшение числа нереализованных и увеличение числа реализованных потенций, будем различать нереализованные и реализованные потенции (применительно к структурным потенциям их число на рис. 2 и 3 показано левыми и правыми цифрами в кружках над буквами). Осуществление описанных актов приобретения потенций и разделения функций с изменением  $m$  и  $n$  и составляет прогрессивное развитие гистионов. В заключение отметим, что, поскольку возможно и регрессивное развитие, рассмотренные акты в принципе можно считать обратимыми. Это

означает, что гистионы могут не только возникать, но и распадаться с дезинтеграцией и утратой клетками специализации, структурные потенции могут снова становиться генеративными (что составляет основу искусственной индукции стволовости и будет рассмотрено ниже), а генеративные потенции могут утрачиваться.

### Количественная характеристика развития гистионов

Проведенная формализация позволила разделить потенции на генеративные и структурные, реализованные и нереализованные. Кроме того, она позволяет давать описание количества различных потенций гистиона в прогрессивном развитии и меру такого развития. Убедимся в этом.

Измерение общего числа различных потенций гистионов. Важным свойством потенций является их аддитивность, благодаря чему можно находить не только их число для каждой функции в отдельности, но и общее число потенций  $S$  по всем функциям гистиона. И поскольку эти числа представляют собой арифметическую прогрессию с разностью в единицу, их сумма выражается следующим образом:

$$S = 0.5(m + 1)m. \quad (1)$$

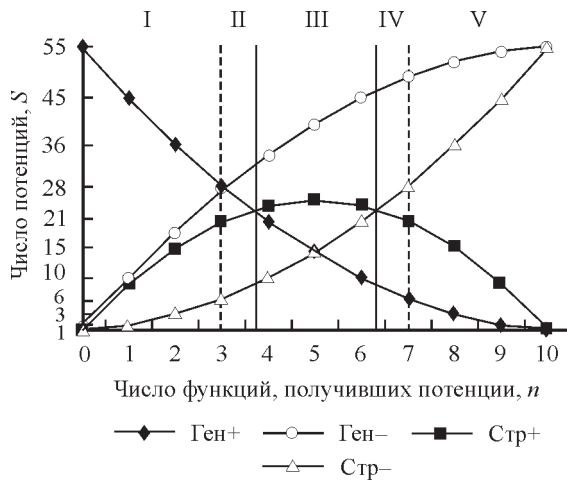


Рис. 4. Изменение количества генеративных и структурных потенциалов гистионов в развитии.

Ген+ и Ген— — число нереализованных и реализованных генеративных потенциалов соответственно. Стр+ и Стр— — число нереализованных и реализованных структурных потенциалов соответственно. Количество функций  $m$ , вовлеченных в развитие, равно 10. Смысл точек равновесия разъяснен в тексте. *Левая штриховая линия* проведена через первую точку и ограничивает зону «детства» (фазу цикла, богатую генеративными и бедную структурными потенциальными и обозначенную I). *Левая сплошная линия* проведена через вторую точку. Обе линии ограничивают зону «юности» (фазу II цикла с меньшим числом генеративных, но возросшим числом структурных потенциалов). Третья (центральная) точка делит жизненный цикл пополам. *Правая сплошная линия* проведена через четвертую точку. *Сплошные линии* ограничивают зону адаптивного максимума или «молодости» (фазу цикла III с наибольшим числом нереализованных структурных потенциалов). Зона цикла между *правыми сплошной и пунктирной линиями* соответствует фазе IV «зрелости» гистионов (велико число реализованных структурных потенциалов, запас нереализованных структурных начинает уменьшаться, но все еще высок, кроме того, еще остаются нереализованные генеративные потенциалы). *Правее* находится зона, соответствующая фазе V «старости», когда гистионы реализовали все потенциалы и утрачивают пластичность и чувствительность к воздействиям среды, а их способность к регенерации и адаптации минимизируется.

Таким образом, величина  $S$  зависит только от  $m$  и показывает суммарное количество потенциалов, приобретенных всеми функциями гистиона в развитии путем ароморфозов. Эта величина составляет генеральный потенциал гистиона, или его потенциалом. Кроме того, она впервые позволяет давать количественную характеристику законченного генеалогического дерева клеток гистиона. Так, величина  $S$  показывает число клеток (исключая зиготу), составляющих такое дерево. В дереве на рис. 2 и 3  $S = 15$ . Число терминально специализированных, равно как и СК такого дерева определяется величиной  $m$  и оказывается равным 5, что составляет около 33 % от общего числа клеток. Число ветвей на различных стадиях роста такого дерева описывается величиной  $n$  и в пределе также равно  $m$ .

Рассмотрим теперь отдельные виды потенциалов. Число реализованных структурных потенциалов у функций в РОС оказывается разным (рис. 2, 3, правые цифры в кружках над буквами), при этом общее число реализованных структурных  $S_{pc}$  потенциалов у всех функций гистиона зависит только от  $n$ , и эта зависимость носит следующий характер:

$$S_{pc} = 0.5(n + 1)n. \quad (2)$$

Как можно видеть, эта зависимость аналогична (1).

В отличие от  $S$  и  $S_{pc}$  общее число нереализованных структурных потенциалов  $S_{nc}$  у специализирующихся функций гистиона зависит уже от обоих параметров  $m$  и  $n$ . Для каждой отдельной функции это число одинаково и равно разности  $m - n$  (левые цифры в кружках над буквами на рис. 2 и 3). Тогда суммарное число нереализованных структурных потенциалов  $S_{nc}$  у всех функций гистиона равно

$$S_{nc} = (m - n)n. \quad (3)$$

Число таких потенциалов составляет дифференцированный потенциал гистиона. Оно же может составлять и пролиферативный потенциал.

Из выражений (1)—(3) можно найти число нереализованных генеративных  $S_{ng}$  потенциалов гистиона. Очевидно, что это число равно следующей разности:  $S_{ng} = S - (S_{pc} + S_{nc})$ . Подставив значения этих величин и проведя простейшие преобразования, получаем, что  $S_{ng}$  также зависит от  $m$  и  $n$ , и эта зависимость носит следующий характер:

$$S_{ng} = 0.5(m - n)(m - n + 1). \quad (4)$$

Число таких потенциалов составляет генеративный потенциал гистиона.

Наконец, из полученных выражений можно найти и последний показатель, характеризующий динамику потенциалов в развитии, а именно число реализованных генеративных потенциалов  $S_{pg}$ . Оно равно сумме всех структурных потенциалов (нереализованных и реализованных) или разности между общим числом потенциалов и числом нереализованных генеративных потенциалов, т. е.

$$S_{pg} = S_{pc} + S_{nc} = S - S_{ng} = 0.5(2m - n + 1)n. \quad (5)$$

Таким образом, с помощью основных параметров процедуры разделения функций ( $m$  и  $n$ ) можно находить не только общий пул потенциалов (потенциом), но и разделять их на отдельные виды и тем самым говорить о структуре этого пула, а также характеризовать его (пула) изменения в развитии. В графической форме эти изменения показаны на рис. 4 (для наглядности значения  $m$  и  $n$  увеличены до 10).

Можно видеть, что для каждого значения  $m$  в тенденциях изменения численных соотношений различных потенциалов прослеживаются четкие закономерности. Так, число реализованных структурных потенциалов с ростом  $n$  возрастает по такому же закону, как оно росло в процессе приобретения генеративных потенциалов. Число остающихся нереализованными генеративных потенциалов изменяется обратным образом. Кривые, показывающие число реализованных и нереализованных генеративных потенциалов, симметричны относительно горизонтали, проходящей через середину оси ординат (в данном случае  $S = 27.5$  и пересекаются эти кривые в точке  $n = 3$ ). Это пересечение — особая точка, в которой число реализованных и нереализованных генеративных потенциалов уравнивается. Назовем ее точкой равновесия генеративных потенциалов. Кроме того, кривые, показывающие число реализованных структурных и нереализованных генеративных потенциалов, симметричны относительно вертикали, которая проходит через середину оси  $n$  (в данном случае  $n = 5$ , а  $S = 13$ ). Это пересечение — также особая точка, в которой уравнивается число реализованных структурных и

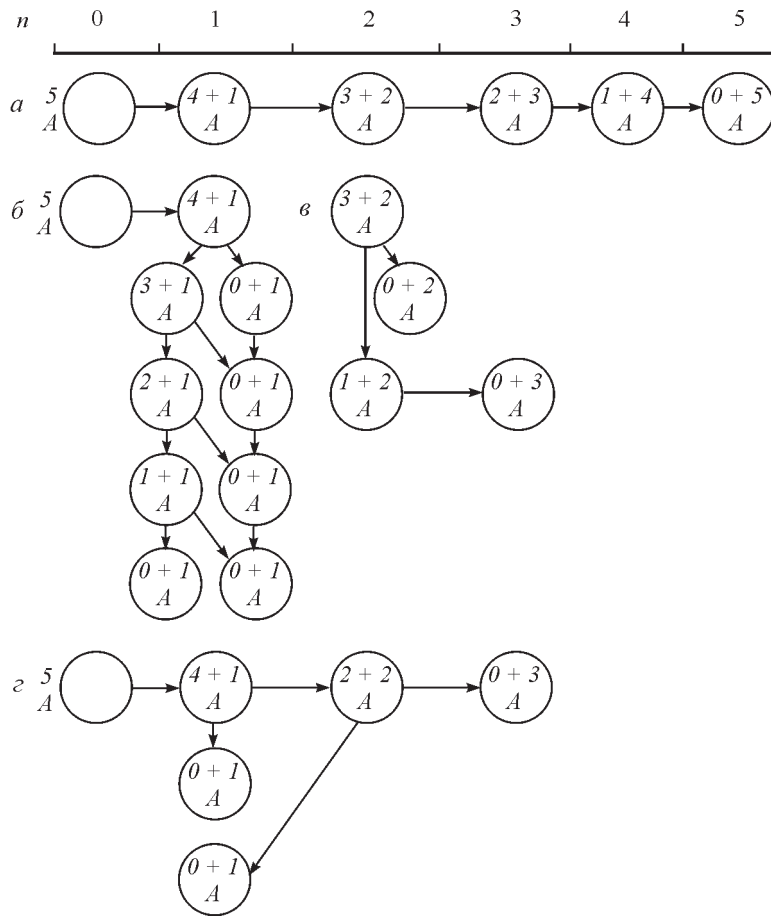


Рис. 5. Генеалогические деревья, отражающие реализацию структурных потенциалов на специализацию и пролиферацию.

Для упрощения рисунка функции в режиме, допускающем специализацию, и их генеративные потенциалы не показаны. *a* — реализация структурных потенциалов только на специализацию (как на рис. 2); при этом возникает только 1 терминально специализированная клетка с наивысшей степенью специализации, равной 5; *верхний ряд цифр* — число *n*, показывающее степень специализации функций. *б* — реализация структурных потенциалов только на пролиферацию; коммитированная клетка с *n* = 1 дает 5 терминально специализированных клеток с наименьшей степенью специализации. *в* — комбинация процессов пролиферации и специализации клеток; клетка с *n* = 2 дает 2 терминально специализированных клетки с *n* = 2 и 3. *г* — генеалогическое дерево с комбинацией процессов пролиферации и специализации клеток; потомки клетки с *n* = 1 имеют равную материнской и повышенную специализацию; в свою очередь клетка с *n* = 2 дает двух терминально специализированных потомков с понижением и повышением специализации; в итоге возникают 3 терминально специализированные клетки, 2 из которых имеют наименьшую степень специализации и 1 — специализацию со степенью, равной 3.

нереализованных генеративных потенциалов. Назовем ее точкой равновесия смешанных потенциалов. Имеются также еще две точки пересечения: точка нереализованных генеративных и структурных потенциалов и точка нереализованных и реализованных структурных потенциалов (на рис. 4 эти точки обозначены проведенными через них двумя сплошными вертикальными линиями). Значение этих точек мы рассмотрим ниже. Число нереализованных структурных потенциалов гистионов достигает максимума в середине строк и симметрично минимизируется в их начале и конце, при этом у четных *m* максимум один, а у нечетных — два.

Таким образом, параметры *m* и *n* позволяют количественно описывать как общее число потенциалов, т. е. величину потенциома, так и изменения их состава в прогрессивном развитии гистионов. Пока это описание носит теоретический характер. Проверка предсказываемой динамики потенциалов составляет важную новую задачу экспериментальной биологии развития.

Закон сохранения потенциалов гистиона. Описанная динамика потенциалов позволяет сделать важное заключение: в соответствии с выражением (1) в любом

семействе гистионов общее число потенциалов *S* определяется величиной параметра *m* (числа функций в РДС) и меняется только с его изменением, а при его постоянстве остается неизменным. Другими словами, в развитии, связанном лишь с изменениями *n* и реализацией потенциалов, общее число их не меняется. Для процедуры «разделения труда» это положение имеет силу закона. Сформулируем его следующим образом: в развитии гистионов при любом значении *n* и неизменном *m* общее число потенциалов остается постоянным, меняется лишь соотношение генеративных и структурных, реализованных и нереализованных потенциалов.

Формально этот закон в графической форме показан на рис. 4. Аналитически его можно записать следующим образом:

$$S = S_{ng} + S_{nc} + S_{pc} \text{ или}$$

$$S = 0.5(m - n)(m - n + 1) + (m - n)n + 0.5(n + 1)n = 0.5(m + 1)m. \tag{6}$$

Из этого закона вытекают два важных следствия. Первое состоит в том, что развитие неизбежно должно быть циклическим, поскольку имеет начало (универсальный родоначальник с нереализованными потенциями) и конец (когда все потенции реализованы). Второе следствие состоит в том, что в развитии неизбежно должно быть разделение клеток на стволовые и нестволовые.

Происхождение СК. Неизбежность возникновения СК в развитии гистионов объясняется следующей причиной. Поскольку в цикле развития при неизменном  $m$  доля нереализованных генеративных потенций падает, а число специализированных клеток гистиона растет, возникает момент, когда потенций на всех начинает не хватать. Это происходит в точке равновесия генеративных потенций (рис. 4). Она делит цикл развития на две неравные части: в левой части все клетки гистиона могут обладать генеративными потенциями (при их равномерном распределении между клетками), в правой — уже лишь часть. С момента прохождения этой точки возрастающая часть функций в РДС у возникающих специализированных клеток остается без генеративных потенций (на рис. 2 и 3 эти функции обозначены нулями). И лишь минимум клеток такими потенциями обладают. Тогда можно сказать, что в развитии гистионов в правой части цикла (т. е. на большем его протяжении) новые специалисты порождаются только родоначальными клетками с ненулевыми генеративными потенциями. Такие клетки и будут стволовыми. Их доля в развитии неуклонно падает.

Коммитированные клетки без генеративных потенций быть родоначальниками новых специалистов в обычном развитии неспособны. Как сказано выше, в предельных случаях они могут либо повышать свою специализацию в соответствии с полученными структурными потенциями, либо увеличивать популяцию себе подобных клеток (рис. 5, а, б). При сочетании этих процессов чем больше потомков будет произведено от коммитированной клетки, тем ниже будет достигаемая ими степень специализации, и наоборот. Так, максимальное количество терминально специализированных потомков, которых способна дать клетка с  $m = 5$  и  $n = 1$ , равно пяти, при этом степень их специализации равна материнской, т. е. минимальна (рис. 5, б). В случае более высокой специализации потомков их число будет меньше. Например, клетка с  $n = 2$  способна дать только двух потомков, один из которых будет иметь специализацию, равную материнской, другой — более высокую (рис. 5, в). Еще один пример создания потомков с низкой и высокой специализацией показан на рис. 5, г. Остальные клетки правой части дифферона к созданию потомков с более высокой специализацией неспособны (из-за нехватки потенций). Таким образом, общее число клеток, составляющих генеалогическое дерево, а также предельное число клеточных делений и возникающих терминально специализированных клеток определяются исходным числом структурных потенций коммитированных клеток. Идеино это ограничение сходно с известным лимитом Хейфлика (Hayflick, Moorhead, 1961).

Итак, закон сохранения потенций впервые дает простое объяснение цикличности развития, а также причины возникновения СК в составе организмов и исчерпания их потенций в развитии. Кроме того, он объясняет, почему размножаться могут только незрелые коммитированные клетки. Отметим, что в рамках этого закона характер распределения потенций между клетками может различаться. Как уже говорилось, потенции могут сосредото-

ваться у одного родоначальника (рис. 1, 2) или распределяться среди нескольких (рис. 3). Это распределение зависит от внешних обстоятельств и определяется опытным путем.

До сих пор закон сохранения потенций лишь подразумевался неявно и интуитивно. Только формализованный анализ процедуры «разделения труда» впервые позволил его выявить и сформулировать (Савостьянов, 2012а). Можно полагать, что этот закон характерен для всякой системы, развивающейся по пути разделения функций. Также можно заключить, что этим системам присуще деление элементов на креативную и некреативную части. В качестве примера назовем возникновение неспециализированных предков в филогенезе, пассионарных групп в этногенезе, креативного меньшинства в историческом развитии и т. д.

Интегральная мера  $N$  прогрессивного развития гистионов. Приобретение потенций, а также их реализация путем специализации и интеграции клеток составляют элементарные акты прогрессивного развития гистионов. Предложенные параметры ( $m$  и  $n$ ) впервые позволяют оценить меру такого развития количественно. Этой мерой выступает общее число  $N$  всех актов развития. Из значений  $m$  и  $n$  оно находится следующим образом:

$$N = S + n \text{ или } N = 0.5(m + 1)m + n. \quad (7)$$

Важно отметить, что параметр  $n$  (число специализированных функций или клеточных типов) является экспериментально определяемым, и по нему можно судить о величине  $m$ , а стало быть, и  $N$ . Подчеркнем, что до сих пор биология не имела параметра для измерения развития, на что сетовал еще Дарвин и что долгое время было важным пробелом. Этот параметр впервые удалось получить лишь благодаря формализованному описанию процедуры «разделения труда».

Итак, по параметрам  $m$  и  $n$  можно характеризовать величину потенциома, определять динамику составляющих его потенций, а также находить численную меру прогрессивного развития гистионов. Эта мера может применяться для измерения развития всякой системы, если оно основано на «разделении труда». Возможно решение и обратной задачи — по величине  $N$  можно определять значения  $m$  и  $n$ . Подробнее этот вопрос рассмотрен ранее (Савостьянов, 2012а).

### Правила (постулаты) развития

Для полной характеристики «разделения труда» одних введенных понятий недостаточно. Необходимо предложить наборы правил, которыми эта процедура может регламентироваться в реальных сообществах. Такие наборы описаны ранее (Савостьянов, 2005, 2010, 2015).

Приведем пример простейшего набора для идеализированного гистиона: 1) исходными для развития являются автономные клетки — универсалы, выполняющие все функции только для себя, т. е. в РАВ; 2) в процессе развития состав набора функций  $L$ , выполняемых гистионом, остается неизменным, меняются лишь режимы и технологии их осуществления; 3) последовательность реализации потенций повторяет последовательность их приобретения. Это правило повторения является аналогом закона Бэра. В этом случае первыми будут специализироваться



древнейшие функции с наибольшим, а последними — молодые функции с наименьшим числом потенций. Такой порядок было предложено называть главной последовательностью специализаций (Савостьянов, 2012а); 4) обеспеченность всех членов гистиона полным набором функций  $L$  сохраняется, меняется лишь способ такой обеспеченности — путем автономного их выполнения или интеграции с партнерами; 5) общее число функций, выполняемых каждым исполнителем, остается постоянным, но их разнообразие по мере специализации уменьшается (рис. 2); 6) все «специалисты» обеспечивают равное число партнеров и тем самым вносят равный вклад в выживание гистиона по принципу «один за всех и все за одного»; 7) каждый исполнитель может специализироваться на выполнении только одной функции; 8) интеграция происходит только с обоюдно выгодой (мутуализм); 9) исполнители интегрируются без посредников по принципу «ты мне, я тебе»; 10) все специализированные функции технологически совместимы и могут свободно комбинироваться; 11) все члены гистиона имеют общее происхождение (как на рис. 2, 3).

Эти правила дают некоторое представление о том, какими ограничениями может регламентироваться «разделение труда» в любой системе независимо от ее природы. Все они приняты в явном виде и потому доступны для анализа и критики. Их можно модифицировать, уточнять и тем самым развивать теорию, адаптируя ее к различным частным случаям. Некоторые примеры такой модификации будут показаны ниже.

### Основные результаты

Рассмотрим теперь, как с помощью найденных параметров описывать множество гистионов, возможных в рамках принятых правил, и измерять их развитие.

Закон периодического развития гистионов. Как сказано выше, прогрессивное развитие сводится к увеличению общего числа  $N$  всех его актов. При этом оказалось, что состав и структура возникающих гистионов характеризуются периодическим законом: при монотонном росте общего числа  $N$  актов развития состав и структура гистионов периодически повторяются. Таким образом, в развитии регулярно повторяются этапы усложнения и упрощения. Это означает, что структуры гистионов повторяются в развитии много раз, повторяются и стадии одноклеточных родоначальников. Здесь мы находим еще одно частное проявление действующего в Природе общего закона направленного периодического прогрессивного развития «по спирали» и «перехода количества в качество».

Модель естественной системы гистионов в виде периодической таблицы. Объединяя гистионы с одинаковым значением  $m$  в строки, а с одинаковым  $n$  — в столбцы и располагая гистионы в порядке возрастания  $N$ , их можно классифицировать в виде периодической таблицы (рис. 6). Биологический смысл основных параметров таблицы очевиден и пригоден для количественной характеристики развития. Так, размер таблицы определяется величиной перечня функций  $L$ . Номера строк  $m$  показывают число функций в РДС, т. е. получивших генеративные потенции, а также число потенций самой «древней» функции. Номера столбцов  $n$  показывают число функций в РОС, т. е. получивших структурные потенции и соответственно число специализированных кле-

ток гистионов и степень клеточной специализации. Общее число  $N$  актов развития гистионов указывается номером ячейки в ее верхнем левом углу. Количество различных потенций в каждом гистионе показано цифрами в правой части ячеек. В рамках каждой строки в каждой ее ячейке суммы нереализованных и реализованных генеративных потенций (двух верхних цифр) всегда равны и показывают общее число  $S$  потенций гистиона (его генеральный потенциал), а число реализованных генеративных потенций (вторая сверху цифра) равно сумме всех структурных потенций (двух нижних цифр). При этом клетки каждого гистиона имеют различное число реализованных, но одинаковое число нереализованных структурных потенций (правые и левые цифры в кружках соответственно). В рамках каждого столбца для всех ячеек характерно постоянство суммы реализованных структурных потенций (нижние правые цифры в ячейках).

Построенная таблица двухмерна. Но если в вышеизложенном наборе правил развития модифицировать третье и принять произвольный порядок специализаций, это приведет к варьированию состава гистионов. Например, гистион, находящийся в ячейке № 3 периодической таблицы, сможет иметь состав АВ, АС и ВС. Такие гистионы имеют те же значения  $m$  и  $n$ , с точностью до изоморфизма сохраняют исходную структуру, но различаются составом. Мы назвали такие гистионы изотопами, поэтому они остаются в той же ячейке таблицы, которая становится трехмерной. В общем виде число  $H$  возможных изотопов для каждой ячейки таблицы можно записать следующим образом:

$$H = C_m^n, \quad (8)$$

т. е. оно равно числу сочетаний из  $m$  по  $n$ , где  $m$  — номер строки и  $n$  — номер столбца. Эти изотопы объединяются в  $m$  групп (Савостьянов, 2014, 2015). Общее число изотопов  $H$  указано в левом нижнем углу ячеек. Совокупность таких чисел показывает, что формальной основой трехмерного варианта таблицы является треугольник Паскаля или таблица коэффициентов разложения бинома Ньютона. Отсюда следует, что общее число изотопов в каждой ее строке равно  $2^m$ . Для каждого из изотопов таблицы возможны также различные последовательности перевода функций в РОС (гетерохронии и гетеротопии), предельное число которых равно  $n!$  Комбинаторика изотопов также поддается измерению (Тимошевская, 2004).

### Развитие гистионов

Важно подчеркнуть, что построенная периодическая таблица гистионов является параметрической, а не генеалогической. Положение гистиона в таблице однозначно задает все его свойства, как и должно быть для естественных систем (Любищев, 1982). Таблица описывает пространство логических возможностей, но не траекторию развития, и соседство гистионов в ней не обязательно говорит о родстве. Развитие гистионов можно представить как движение по столбцам, строкам и изотопной координате таблицы. При этом можно выделить три основных вида развития: прогрессивное, регрессивное и девиантное (Савостьянов, 2014а, 2014б). Прогрессивное и регрессивное развитие связано с изменением  $m$ ,  $n$  и  $N$ , девиантное — с перебором изотопов. Многообразие возможных

Номера строк $m$	Номера столбцов $n$					
	0	1	2	3	4	5
0						
1						
2						
3						
4						
5						

Рис. 6. Периодическая таблица гистионов с различными вариантами разделения функций между клетками, имеющими общее происхождение.

В нулевой ячейке — исходный универсал, выполняющий все функции (обозначены строчными буквами) автономно и только для себя. Номера строк (соответствуют  $m$ ) показывают число функций, приобретших потенции к специализации. Номера столбцов (соответствуют  $n$ ) показывают число специализированных функций (обозначены прописными буквами внутри кружков) и соответственно клеток. Цифры в левом верхнем углу ячеек обозначают порядковые номера  $N$  гистионов. Цифры в левом нижнем углу ячеек — число  $N$  изотопов, различающихся составом специализированных функций, но сохраняющих одинаковое значение  $N$ . Цифры в правой части ячеек показывают сверху вниз число нереализованных и реализованных генеративных, а также нереализованных и реализованных структурных потенций.

комбинаций траекторий и служит основой многовариантности развития.

Рассмотрим простейший вариант прогрессивного развития. Он заключается в последовательном увеличении числа функций, вовлеченных в разделение, и возрастании общего числа потенций (движение по столбцам с изменением  $m$ ), а также их реализации путем движения по строкам периодической таблицы с изменением  $n$  (рис. 6).

Последовательность приобретения потенций и вовлечения функций в разделение. Примем в качестве исходных одноклеточные свободноживущие организмы (скажем, амёбы), у которых все функции выполняются в РАВ и которые способны к неограниченному размножению. У таких организмов  $N = m = n = 0$ , т. е. они находятся в нулевой ячейке периодической таблицы (рис. 6). Можно дать набросок важнейших нововведений (ароморфозов) и последовательности при-

обретения генеративных потенций в процессе становления многоклеточности у животных.

Первым крупным нововведением ( $m = 1$ ) можно считать открытие способа защищаться от среды путем существования сообщества, т. е. перехода от планктонного к колониальному варианту выживания. Вторым нововведением ( $m = 2$ ) стало выделение половых и соматических клеток с «разделением труда» между ними. Впервые это произошло у вольвоксовых. Третье нововведение ( $m = 3$ ) — образование сомой дермального и гастрального клеточных слоев (экто- и энтодермы) с очередным разделением функций между ними. При этом непосредственная интеграция клеток внутри каждого слоя дополнилась мезоглеей, связывающей оба слоя, что привело к формированию кишечнополостных. Четвертым нововведением стало возникновение третьего зародышевого листка — мезодермы — и возникновение трехслойных организмов. Пятое нововведение — разделение рта и ануса с возникновением вторичноротости, шестое — возникновение хорды и нервной трубки (самого молодого «зародышевого листка»). Последующие ароморфозы связаны с дальнейшими нововведениями, создающими потенции к преобразованию зародышевых листков и формированию различных органов и систем у возникающих видов.

Отметим, что последовательности вовлечения функций в развитие у многоклеточных организмов могут различаться, т. е. качественный состав функций с генеративными потенциями может быть различным. Предельное число комбинаций таких функций равно числу сочетаний из  $L$  по  $m$ . Число вариантов последовательностей получения функциями потенций равно  $m!$ . Поэтому в нулевом столбце отмечаются высокая пластичность и «архаическое многообразие». Здесь же происходят архаллаксисы и возникают химерные сочетания признаков («перспективные монстры»), порождающие новые направления развития. В итоге в левой части таблицы находятся полные генеративных потенций универсальные одноклеточные родоначальники с минимальным фенотипом. Они кладут начало множеству возможных направлений развития.

Отметим, что наряду с приобретением потенций возможна и их утрата, т. е. обратное движение гистионов по столбцам таблицы. Более детальный анализ последовательности приобретения потенций является важной задачей биологии развития.

Прогрессивное развитие заключается в реализации потенций и формировании гистионов. Это происходит при движении по строкам периодической таблицы слева направо. В историческом развитии это приводит к полифилетическому возникновению различных таксонов, гистионы которых будут иметь монотонно возрастающие порядковые номера  $N$ . Если развитие идет при соблюдении главной последовательности специализаций, порядок реализации потенций будет совпадать с порядком их приобретения. Такое развитие можно сопоставить с анаболией. В противном случае будут отмечаться различные гетерохронии.

Каждая строка таблицы представляет цикл прогрессивного развития, в рамках которого действует установленный выше закон сохранения потенций. Для начала строк характерны высокая чувствительность к воздействиям среды, а также высокая пластичность, приводящая к дивергентному возникновению различных специалистов и гистионов. Однако далее, при достижении точки равновесия генеративных потенций (рис. 4), их реализованные

и нереализованные количества уравниваются. С этого момента пластичность гистионов, их чувствительность к воздействиям среды и способность к регенерации начинают падать. Можно считать, что в этой точке кончается богатая генеративными потенциями фаза цикла, соответствующая «детству» гистионов (на рис. 4 обозначена цифрой I и отделена левой штриховой чертой). Далее начинается фаза «юности» (рис. 4, зона II), продолжающаяся до точки пересечения нереализованных генеративных и структурных потенций (на рис. 4 через эту точку проведена левая сплошная черта).

Одновременно по мере движения гистиона вправо растет число структурных потенций. При этом вначале доля нереализованных структурных потенций превышает долю реализованных, но затем положение меняется на обратное (рис. 4). В середине каждой строки, в точке равновесия смешанных потенций, число нереализованных генеративных и реализованных структурных потенций уравнивается. Таким образом, эта точка делит жизненный цикл пополам. В этой точке возникновение гистионов уравнивается их распадом и может происходить динамическая остановка развития. Отметим, что доля нереализованных структурных потенций гистиона в этой точке оказывается максимальной (рис. 4). Здесь же максимально число изотопов, а следовательно, и возможный набор адаптаций и траекторий развития. Назовем эту часть строк таблицы «зоной адаптивного максимума». Она соответствует «молодости» гистионов и на рис. 4 обозначена цифрой III.

По мере дальнейшего движения по строкам вправо за пределами зоны адаптивного максимума располагается зона «зрелости» (рис. 4, зона IV). Поскольку точной границы ее конца нет, мы приняли, что эта граница симметрична границе «детства», и на рис. 4 обозначили ее второй штриховой чертой. Число нереализованных структурных потенций гистионов, равно как и изотопов, в этой зоне начинает уменьшаться. Соответственно уменьшается число возможных траекторий развития, снижается адаптивность и начинают проявляться признаки конвергенции. Происходящее при этом увеличение числа  $n$  специализированных клеток гистиона сопровождается увеличением числа межклеточных связей по закону  $n(n-1)$ , что приводит к росту их взаимозависимости. При этом в составе гистионов уменьшается доля СК, а набор их генеративных потенций сужается. Все это повышает эффективность гистионов, но вместе с тем и их ригидность. В целом рост числа клеток в гистионах приводит к тому, что они переходят от неполночленных к полночленным формам, от диахронии к синхронии и теряют адаптивные способности.

За границей зрелости начинается «филетическое старение» (рис. 4, зона V). В таких гистионах сходятся все прежние траектории развития (конвергенция, варифициальность). Заканчивается цикл гистионами, реализовавшими все потенции к развитию, предел которому положен номером строки. Они состоят из терминально специализированных клеток и характеризуются максимальным фенотипом, весьма эффективны, но их адаптивные способности сведены к нулю. Они могут существовать лишь в стабильной, привычной для себя среде и даже переделывать ее под себя. Конец строки — опасная зона, чреватая концом и гибелью данного и началом нового цикла развития.

Завершение (гибель) цикла может приводить либо к его повторению (что характерно для онтогенеза), либо к

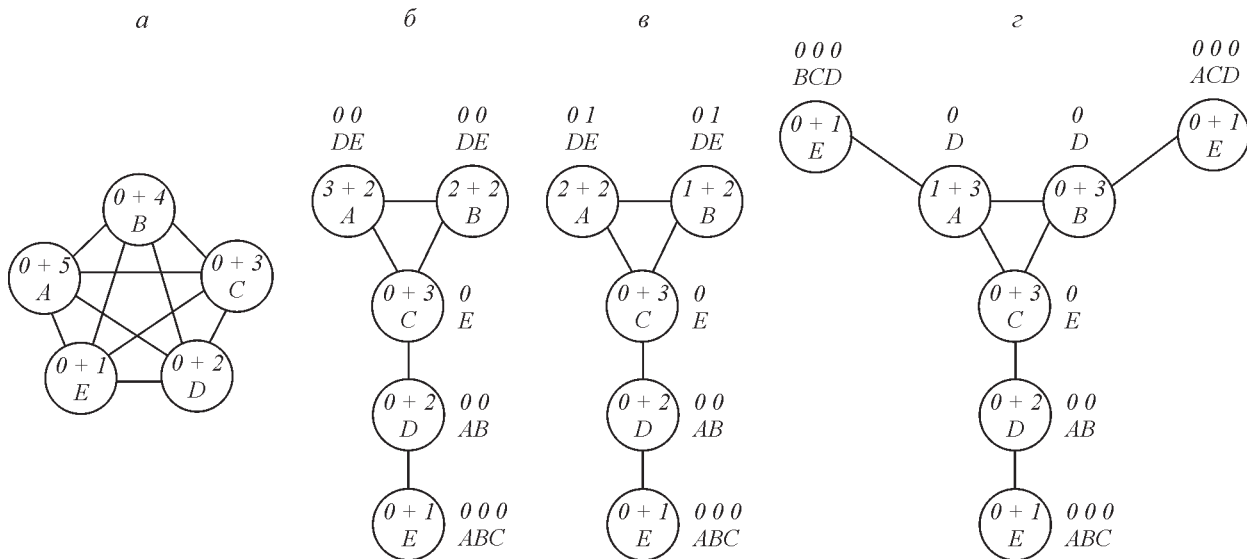


Рис. 7. Этапы трансформации пятиклеточного гистиона и индукция стволовости.

*a* — исходный гистион; *б* — возникновение гистиона из клеток различной степени специализации; *в* — превращение части структурных потенциалов клеток *A* и *B* в генеративные (показаны единицами над функциями *E*); *z* — избирательное увеличение числа клеток *E* при сохранении численности остальных клеток. Клетки *E* в этом гистионе различаются набором функций в режиме, допускающем специализацию, при этом у клетки *A* осталась одна нереализованная структурная потенция.

увеличению  $m$  и началу нового, более длинного цикла развития. В последнем случае возникающий родоначальный гистион теряет фенотип и все структурные потенции. Наследует он только генеративные потенции, аддитивно увеличивая их число при переходе в начало следующей строки. При этом в развитии гистионов разных строк таблицы может наблюдаться параллелизм.

Девиантное развитие заключается в переборе изотопных гистионов с совпадающими значениями  $m$ ,  $n$  и  $N$ . Такое развитие протекает при несоблюдении главной последовательности специализаций и сводится к изменению качественного состава специализирующихся функций гистионов (девиации). Отметим, что физиологическая связанность функций в РОС, их синергизм или антагонизм могут существенно снижать число их реализуемых сочетаний  $H_{real}$ . Возможную физиологическую связанность функций в РОС можно оценить следующим образом. Сравнивая величину  $H_{real}$  с максимальным числом  $H$  теоретически возможных гистионов, можно рассчитать интегральную меру ( $Q$ ) такой связанности:

$$Q = (H - H_{real})/H = 1 - H_{real}/H. \quad (9)$$

Анализируя специфику сочетающихся в РОС функций, интегральную оценку их физиологической связанности можно дополнить ее дифференциальной оценкой.

Напомним, что, поскольку закон сохранения потенциалов действует для всех возможных изотопов, их реализация происходит не за счет возникновения новых потенциалов, а путем переноса и перераспределения уже существующих потенциалов между функциями в РДС. Оба варианта развития (прогрессивное и девиантное) могут комбинироваться, порождая сеть из множества параллельных циклов и траекторий. Эта сеть лежит в основе многовариантности путей развития (экви- и варифинальности).

Оптимальная стратегия развития. Поскольку в начале строк таблицы находятся слаборазвитые, а в

конце — косые гистионы, для гарантированного выживания в умеренно вариабельной среде гистиону выгодно находиться в середине строки в пределах зоны адаптивного максимума, совершая небольшие прогрессивные, регрессивные и девиантные маневры. Однако значительные влияния среды могут вынудить гистион к существенному увеличению значения  $n$  путем продвижения вправо и приближения к концу строки. Это приемлемо в качестве временной и краткосрочной меры, но чтобы сохранять высокое значение  $n$  постоянно безопасным образом, гистион должен спуститься по столбцам таблицы вниз и, не приближаясь к правому концу строки, увеличить значение  $m$  до такой величины, при которой требуемое значение  $n$  будет находиться в безопасной зоне адаптивного максимума. Это достигается при  $m \approx 2n$ . Поддержание такого соотношения  $m$  и  $n$  с опережающим осуществлением нововведений и увеличением числа потенциалов и составляет оптимальную стратегию развития.

Таким образом, периодическая таблица впервые дает объяснение цикличности развития гистионов и предлагает объективные критерии для деления их жизненного цикла на интуитивно известные периоды «детства», «юности», «молодости», «зрелости» и «старости», а также обозначает его начало и конец. Она объясняет также, почему примитивные организмы обладают высоким регенеративным потенциалом, а высокоразвитые утрачивают его: это следствие действия закона сохранения потенциалов. Наличие количественных и экспериментально определяемых параметров  $m$  и  $n$  позволяет характеризовать генеалогические деревья и определять минимальную долю входящих в них стволовых и терминально специализированных клеток. Так, общее число клеток генеалогического дерева каждой строки (включая клетки нулевого столбца) равно величине  $S + 1$ . Число его терминально специализированных клеток, равно как и СК (вместе с зиготой), определяется величиной  $m$ . Число ветвей на каждом этапе развития определяется величиной  $n$ . Эти показатели впервые дают количественную характеристику ге-



неалогического дерева каждого гистиона. Все это выгодно отличает предлагаемую таблицу от предпринимавшихся ранее многочисленных попыток подражательного построения периодических систем на иных (чаще интуитивных) основаниях (Попов, 2008).

Другие формы периодических таблиц. Развитие может протекать в различных условиях среды. Модифицируя правила разделения функций, можно учитывать эти условия и получать другие варианты периодических таблиц. Эти варианты, а также нетабличные варианты гистионов рассмотрены нами в предыдущих работах (Савостьянов, 2005, 2012а, 2014а, 2014б; Savost'yanov, 2015). Законы периодического развития и сохранения потенциалов для этих вариантов таблиц также остаются в силе.

Получение СК из дифференцированных соматических клеток. В последнее время найдена возможность получения искусственно индуцированных СК. История и существующие представления о молекулярных механизмах такой индукции рассмотрены в обзоре Шнайдер и соавторов (2014). Несмотря на обилие работ по данной теме, многое в такой индукции остается неясным. Предлагаемые в данной работе представления о гистионах и потенциалах позволяют построить количественную модель такой индукции путем превращения структурных потенциалов в генеративные и выяснить необходимые для этого условия.

Рассмотрим простейшую модель индукции стволовости на примере перестройки состава и структуры гистиона из ячейки № 20 периодической таблицы (рис. 7, а). Под влиянием среды он может изменить связность своих клеток и принять нетабличную структуру (рис. 7, б). Это становится возможным при отмене правила, согласно которому все специалисты вносят равный вклад в выживание гистиона. В результате такой перестройки клетки в различной степени снизили свою специализацию, т. е. уменьшили число партнеров и в соответствии с имеющимися потенциалами стали вносить неодинаковый вклад в существование гистиона. В частности, у клетки С число партнеров стало равным 3, у клеток А, В и D – 2, а у клетки E – 1. Потеряв связи с рядом партнеров, эти клетки стали осуществлять недостающие функции в РДС автономно. Важным следствием такой перестройки с понижением клеточной дифференцировки явилось то, что у клеток А и В появились нереализованные структурные потенциалы (левые цифры над буквами в кружках).

В благоприятных условиях нереализованные структурные потенциалы могут вновь реализоваться, а исходная (табличная) структура гистиона — восстановиться. Если же этого не произойдет, то часть нереализованных структурных потенциалов у клеток А и В может вернуться в состояние генеративных (осуществить инициацию) и перейти к функциям в РДС. Пусть это будут функции E (рис. 7, в). Тогда клетки А и В этого гистиона станут монопотентными искусственно полученными СК (их генеративные потенциалы показаны цифрами над буквами E при кружках).

В дальнейшем каждая вновь возникшая СК сможет асимметрично разделиться и породить по клетке E и при этом повысить свою специализацию (приобретя способность удовлетворять потребности уже трех партнеров). Это приведет к началу важного с точки зрения онкологии процесса — избирательного роста численности низкодифференцированных и полиморфных (различающихся набором функций в РДС) клеток E. В результате возник-

нет следующий гистион (рис. 7, г), отличающийся от предыдущих не только структурой, но и составом ( $ABCDE_3$ ). Такие процессы можно рассматривать как модель канцерогенеза. Эта модель показывает, что малигнизация протекает не на клеточном, а на гистионном уровне.

Отметим, что у клетки А осталась одна нереализованная структурная потенция, которая может перейти к функции D и стать генеративной. В этом случае А снова станет СК с потенцией породить специализированную клетку D. Аналогичные процессы могут происходить и с другими гистионами.

Подчеркнем еще раз, что описанные процессы протекают в рамках закона сохранения потенциалов. Из рассмотренной модели вытекает, что основными и необходимыми этапами индукции стволовости являются: перестройка структуры гистиона с разрывом межклеточных связей и понижением клеточной дифференцировки; высвобождение нереализованных структурных потенциалов; их превращение в генеративные с возрождением стволовости; реализация генеративных потенциалов с порождением новых низкоспециализированных клеток и избирательным ростом их численности; одновременный рост специализации у части исходных клеток; возникновение нового гистиона с иным составом и структурой. Подчеркнем, что эти этапы протекают не на уровне отдельных клеток, а являются результатом перестройки гистиона в целом, что до сих пор не принималось во внимание. Именно такие перестройки гистионов способны пролить свет на природу образования СК из зрелых соматических. Кроме того, эти перестройки могут представлять интерес при моделировании патологий, в частности злокачественного роста и разработке подходов к его реверсии.

## Сопоставление с реальностью

Вследствие условности использованного в работе набора функций L трудно ожидать, что построенные таблицы будут отражать развитие каких-либо конкретных групп организмов. Однако основные тенденции развития, связанные с процедурой «разделения труда» (периодичность, конечность, параллелизм, дивергенция, конвергенция), они отражают хорошо. То обстоятельство, что для развития табличных гистионов характерно наличие СК (для филогенеза — неспециализированных предков), и постепенное исчерпание их потенциалов также хорошо согласуется с процессами реального развития. Но это лишь косвенное подтверждение.

Прямым подтверждением служит обнаружение предсказываемых теорией мономерных гистионов в развитии реальных организмов на начальных его стадиях (Савостьянов, 2005). На рис. 8 приведен новый пример сопоставления гистионов с вариантами пространственной организации blastomeres в реальном развитии нематоды *Caenorhabditis elegans*. Налицо полное их совпадение с точностью до топологии. Дальнейшее сопоставление гистионов и пространственной организации дробления важно и актуально.

Другое подтверждение состоит в следующем. Понятие о гистионах и их полимеризации, приводящей к возникновению регулярных клеточных сетей, послужило ключом к построению предсказательной теории пространственной организации тканей (Савостьянов, 2005). В соответствии с этой теорией ткани представляют собой одно-, двух- и трехмерные регулярные клеточные сети,

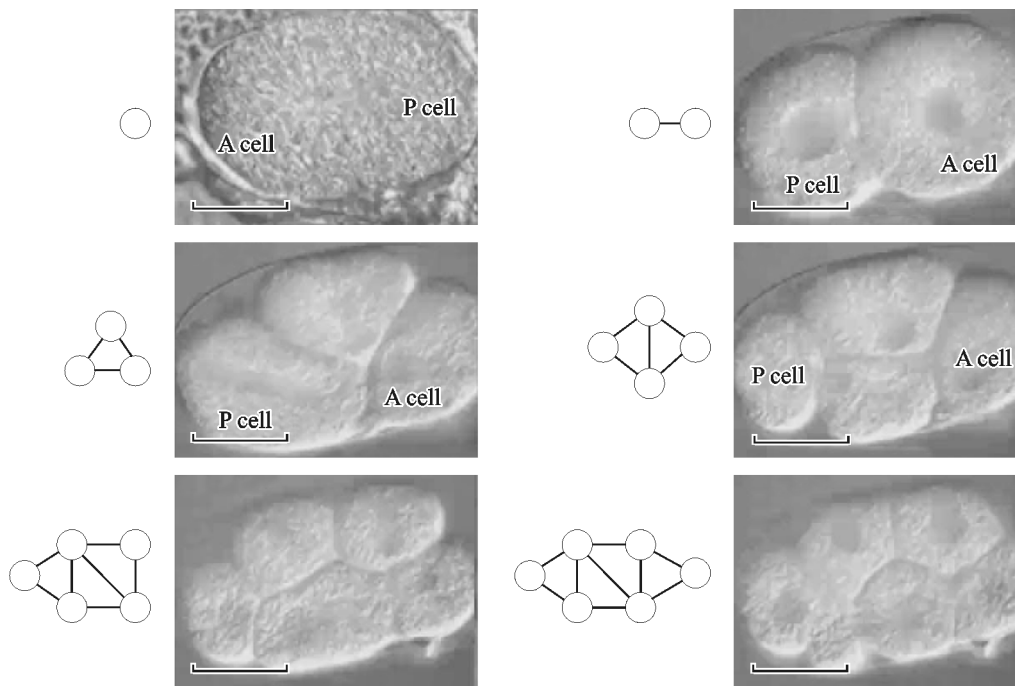


Рис. 8. Примеры совпадения структуры мономерных гистионов (показаны упрощенно) и пространственной организации дробления в развитии *C. elegans*. Картины дробления взяты из интернет-ресурса <http://Wormatlas.org>.

возникающие в результате мультипликации и полимеризации гистионов. Непосредственное наблюдение гистионов в таких сетях затруднено. Однако гистионное строение клеточных сетей проявляется в том, что для них характерны трансляционная симметрия и стехиометрия состава (Савостьянов, 2005, 2012б). По этим параметрам состав и структуру гистиона любой сети можно находить с точностью до клетки и связи.

Компьютерная реализация моделей клеточных сетей и их сопоставление с тканевыми срезами показали, что они действительно отражают пространственную организацию реальных клеточных слоев, прогнозируют их развитие, а также позволяют описывать строение внутриэпителиальных клеточных ниш (Савостьянова и др., 2007; Магницкая и др., 2009; Савостьянов, 2012б). Использование компьютерных моделей значительно повышает результативность изучения пространственной организации и является шагом к созданию трехмерной гистологии. Таким образом, мономерные гистионы и их полимеры в виде регулярных клеточных сетей оказываются новой биологической реальностью. Их дальнейшее изучение как новых объектов биологии развития является важной задачей.

### Примеры измерения развития

Параметры, на которых построены периодические таблицы, в принципе позволяют количественно измерять прогрессивное и девиантное развитие в реальных многоклеточных организмах, а также определять число и характеризовать динамику их потенциалов. Все, что нужно для этого знать — это значения  $L$ ,  $m$  и  $n$ , которые получают при исследовании конкретных организмов. Но так как нахождение всех параметров сразу часто затруднено, для приблизительной оценки можно обойтись определением величины какого-либо одного из двух последних. Зная,

что в завершем цикле развития предельное значение  $n$  всегда равно  $m$ , можно по одному известному параметру найти недостающий. Возможно решение и обратных задач, а именно: по заданному номеру  $N$  определить параметры  $m$  и  $n$  гистиона и число его потенциалов (Савостьянов, 2005, 2012а), а по номеру изотопа — состав его специализированных функций с помощью формул, предложенных Тимошевской (2004). Примеры таких измерений даны в работах Савостьянова (2012а, 2014, 2015), приведем здесь еще один.

Измерение прогрессивного развития. Для такого измерения необходимо знать по меньшей мере величину параметра  $n$ , т. е. число клеточных типов, входящих в состав организма. До сих пор этот параметр не считался важным и для большинства организмов остается неизвестным. Рассмотрим опять *C. elegans*, изученную лучше других организмов. Давно определено общее число составляющих ее клеток. Например, тело взрослого гермафродита состоит ровно из 959 соматических клеток, хорошо известна и генеалогия каждой из них. Полностью секвенирован его геном. А вот число клеточных типов, входящих в генеалогическое дерево и составляющих организм, до сих пор не определено. С целью нахождения этого числа мы провели анализ данных из опубликованных работ (Sulston et al., 1983) и из общедоступного интернет-ресурса <http://Wormatlas.org>. Его результаты и подсчет клеточных типов в основных частях тела червя позволяют предположить, что это число составляет приблизительно 31 тип клеток. Более точную оценку их числа еще предстоит получить.

Итак, *C. elegans* можно поместить в ячейку периодической таблицы с номерами строки и столбца, равными 31. Для такого случая можно легко найти порядковый номер  $N = 527$ , который в соответствии с выражением (7) складывается из получаемых по наследству генеративных потенциалов, сумма которых равна 496, и 31 акта индивидуального развития. Эти акты формируют генеалогическое де-

рево из  $496 + 1 = 497$  типов клеток, причем не менее 31 из них — СК, что составляет примерно 6 %. Динамика их потенциалов подобна представленной на рис. 4. В итоге возникает 31 тип терминально специализированных клеток (также около 6 %). Число интеграций между такими клетками равно 930. Данный организм реализовал все свои потенциалы и находится в конце строки таблицы (на завершающей стадии цикла развития), что чревато его гибелью.

Но так как нематода не вымерла в течение сотен миллионов лет, резонно считать, что ее  $m$  больше  $n$  и она отодвинута от правого края строки ближе к зоне адаптивного максимума (что согласуется и с оптимальной стратегией развития). В этой связи рассмотрим второй предельный случай, когда  $m = 2n = 62$  и организм находится в центре строки в зоне адаптивного максимума. Для такого случая также легко найти порядковый номер  $N$ . В соответствии с выражением (7) он равен 1984 и складывается из получаемых по наследству генеративных потенциалов, сумма которых равна 1953, и 31 акта индивидуального развития, приведших к порождению 31 типа не терминально специализированных клеток. В процессе их создания, в соответствии с выражением (5), реализовано 1457 генеративных потенциалов, которые в результате коммитирования превратились в структурные. Из последних в соответствии с выражением (2) 496 потенциалов будут реализованными в процессе развития и дифференцировки. В соответствии с выражениями (4) и (5), останутся нереализованными 964 генеративных и 961 структурная потенция. Этот резерв может составлять основу адаптивности или дальнейшего развития такого организма.

Проведенная количественная оценка — демонстрация метода количественного измерения развития в предельных случаях. Для реальной его характеристики необходимо более точное экспериментальное определение значений  $m$  и  $n$ . С помощью этих параметров можно устанавливать меру развития гистионов, их состав и структуру, строение генеалогических деревьев и долю в них СК, а также число различных потенциалов и характер их распределения. Тем самым можно прогнозировать способность к адаптациям и развитию.

В заключение отметим, что до сих пор единицы прогрессивного и девиантного развития были у нас безымянными, что неудобно. Подобно уже привычным для нас Вольтам, Амперам и Омам, единицам развития также предложено дать имена великих эволюционистов прошлого в знак уважения к их заслугам (Савостьянов, 2014а, 2015). Попытка использовать имя Дарвина уже была предпринята Холдейном (Haldane, 1949). По его предложению, один дарвин ( $d$ ) означает изменение какого-либо признака на 1 % за 1000 лет. Эта единица не нашла широкого применения, но имя заняла. Поэтому предлагаемые здесь единицы прогрессивного развития ( $N$ ) можно называть Ламарками, а девиантного ( $H$ ) — Сент-Илерами. Энергидность гистионов  $W$  можно измерять в цитоэргах (Савостьянов, 2014а; Savost'yanov, 2015).

### Заключение

Предложен новый подход к описанию возникновения СК и реализации их потенциалов в процессе становления многоклеточности на основе процедуры «разделения труда». При этом основное внимание уделено формализованному описанию междисциплинарного аспекта этой

процедуры и необходимых для этого понятий. Основным из них является понятие гистиона — элементарной единицы многоклеточности, возникающей в результате специализации и интеграции клеток. Подчеркнуто, что гистионы представляют собой новый, упускаемый до сих пор уровень биологической организации, находящийся между уровнями клеток и тканей.

Для количественной характеристики гистионов предложены экспериментально измеряемые параметры. Это число  $m$  функций, получивших потенциалы, и число  $n$  функций, реализовавших потенциалы путем специализации. С помощью этих параметров показано, что гистионам присущи два вида потенциалов — генеративные и структурные — и два их состояния — реализованные и нереализованные. Сформулирован закон сохранения потенциалов и впервые описана их динамика в развитии. Объяснена причина происхождения стволовых клеток и построена модель их искусственной индукции. Показана возможность вычисления общего числа клеток генеалогического дерева и определения в нем доли СК и терминально специализированных клеток.

Кроме того, с помощью этих параметров впервые получена мера  $N$  прогрессивного развития гистионов, сформулирован периодический закон такого развития и построена трехмерная периодическая таблица гистионов. Эта таблица предусматривает два вида развития — прогрессивное и девиантное, позволяя прогнозировать и измерять его. Она компактно и с единых позиций описывает известную феноменологию эволюционного развития и дает представление о его оптимальной траектории. Полученные результаты носят междисциплинарный характер и применимы для изучения систем различной природы, если их развитие основано на процедуре «разделения труда».

Разработанный подход ставит гистион в ряд новых объектов биологии развития и поднимает серию новых вопросов по его изучению и проверке сделанных предсказаний. В частности, для того чтобы количественная характеристика потенциалов, а также измерение и прогнозирование развития многоклеточности (и других сообществ) стали возможными, необходимо решение следующих задач: нахождение перечня  $L$  функций, подлежащих разделению в развитии организмов и сообществ; составление перечня и последовательности эволюционных нововведений, придающих функциям потенциалы к разделению; нахождение числа  $m$  функций, вовлеченных в разделение и получивших генеративные потенциалы на каждом этапе развития; определение характера распределения потенциалов среди клеток организма; нахождение числа  $n$  функций, получивших структурные потенциалы к развитию и совершенствованию технологий, и определение числа таких потенциалов у каждой функции; установление числа входящих в организм типов коммитированных и специализированных клеток, различающихся по выполняемым функциям, морфологии, набору потенциалов, экспрессии генов, набору синтезируемых белков и т.д. и последовательности возникновения этих типов; выяснение молекулярно-биологических механизмов приобретения генеративных и структурных потенциалов и записи их числа у отдельных функций (т. е. фиксации их филогенетического возраста); исследование механизмов превращения генеративных потенциалов в структурные (детерминация) и обратно (инициация); разработка маркеров генеративных и структурных, реализованных и нереализованных потенциалов и проверка их теоретически предсказанной динамики



(рис. 4); установление правил разделения функций, т. е. выяснение того, какие ограничения наложены на комбинаторику в сочетаниях и последовательности вовлечения функций в разделение в прогрессивном и девиантном развитии; выяснение состава и структуры возникающих гистионов, построение их естественных систем и нахождение точек равновесия в развитии; исследование клеточных сетей, возникающих в результате полимеризации гистионов, и реализации этих сетей в тканях (т. е. изучение пространственной организации тканей).

Решение этих вопросов будет способствовать созданию предсказательной теории становления и развития элементарных единиц многоклеточности — гистионов — и происхождения СК. Оно также сделает возможным их количественное описание, систематику в виде периодических таблиц, а также измерение и прогнозирование в норме и патологии.

### Список литературы

- Григорьева Е. В., Шевченко А. И., Мазурок Н. А., Покушалов Е. А., Закиян С. М. 2012. Стволовые клетки. В кн.: Эпигенетика. Новосибирск: Изд-во СО РАН. 282—316. (Grigorieva E. V., Shevchenko A. I., Mazurok N. A., Pokushalov E. A., Zakiyan S. M. 2012. Stem cells. In: Epigenetics. Novosibirsk: Publ. House of SB RAS. 282—316.)
- Захваткин А. А. 1949. Сравнительная эмбриология низших беспозвоночных. М.: Сов. наука. 395 с. (Zakhvatkin A. A. 1949. Comparative embryology of the lower invertebrates. Moscow: Sov. Nauka. 395 p.)
- Любичев А. А. 1982. О форме естественной системы организмов. В кн.: Проблемы формы, систематики и эволюции организмов. М.: Наука. 24—36. (Lyubishchev A. A. 1982. On the form of a natural system of organisms. In: Problems of form, systematics and evolution of organisms. Moscow: Nauka. 24—36.)
- Магницкая Е. Г., Грефнер Н. М., Голубева Т. Б., Воробьев А. В., Левченко В. Ф., Савостьянов Г. А. 2009. Трансформация трехмерного строения эпителия в развитии на примере рецепторного эпителия слухового сосочка птиц. Сенсорные системы. 23 (4) : 334—345. (Magnitskaya Ye. G., Grefner N. M., Golubeva T. B., Vorobyov A. V., Levchenko, V. F., Savostyanov G. A. 2009. Epithelium 3D structure transformation during development, with bird basilar papilla sensory epithelium as an example. Sensory System. 23 (4) : 334—345.)
- Попов И. Ю. 2008. Периодические системы и периодический закон в биологии. М.: Т-во науч. изд. КМК. 223 с. (Popov I. Y. 2008. Periodic systems and the periodic law in biology. Moscow: Comp. Sci. Press. KMC. 223 p.)
- Репин В. С., Сабурин И. Н. 2010. Клеточная биология развития. М.: И.С.К.Ч. 200 с. (Repin V. S., Saburina I. N. 2010. Cellular biology of development. Moscow: I.S.C.M. 200 p.)
- Савостьянов Г. А. 1976. Аксиоматический подход к изучению процедуры специализации и интеграции как основы становления многоклеточности. Цитология. 18 (5) : 611—619. (Savostyanov G. A. 1976. An axiomatic approach to the study of specialization and integration as the basis for multicellularity. Tsitologiya. 18 (5) : 611—619.)
- Савостьянов Г. А. 2005. Основы структурной гистологии. Пространственная организация эпителиев. СПб.: Наука. 375 с. (Savostyanov G. A. 2005. Essentials of structural histology. The spatial organization of epithelia. SPb.: Nauka. 375 p.)
- Савостьянов Г. А. 2010. Моделирование процессов специализации и интеграции как основы развития многоклеточности. Журн. эволюц. биохим. физиол. 46 (6) : 514—521. (Savostyanov G. A. 2010. Modeling of processes of specialization and integration as a basis for development of multicellularity. J. Evol. Biochem. Physiol. 46 (6) : 613—621.)
- Савостьянов Г. А. 2012а. Теоретический анализ и формализованное описание разделения труда как одного из инвариантов развития сообществ различной природы. В кн.: Эволюция: аспекты современного эволюционизма. М.: Книжный дом «Либроком». 48—85. (Savostyanov G. A. 2012a. Theoretical analysis and formalized description of the division of labor as one of the invariants of communities of different nature. In: Evolution: aspects of modern evolutionism. Moscow: Book House «Librokom». 48—85.)
- Савостьянов Г. А. 2012б. Возникновение элементарных единиц многоклеточности и формирование пространственной организации клеточных пластов. Изв. РАН. Сер. биол. 39 (2) : 164—174. (Savostyanov G. A. 2012b. The origin of elementary units of multicellularity and development of a spatial organization of cell layers. Biol. Bull. 39 (2) : 127—136.)
- Савостьянов Г. А. 2014а. Подход к измерению прогрессивного и девиантного развития, гетерохроний и гетеротопий. В кн.: Морфогенез: гетерохронии, гетеротопии и аллометрия. Сер. «Гео-биологические системы в прошлом». М.: ПИН РАН. 120—147. (Savostyanov G. A. 2014a. The approach to measure progressive and deviant development, heterochrony and heterotopy. In: Morphogenesis: heterochrony, heterotopy and allometry. Ser. «Geo-biological systems in the past.» Moscow: PIN RAS. 120—147.)
- Савостьянов Г. А. 2014б. Как можно прогнозировать и измерять историческое развитие социальных и биологических сообществ. В кн.: Эволюция. От протозвезд к сингулярности? Волгоград: Учитель. 279—308. (Savostyanov G. A. 2014b. How we can to predict and measure the historical evolution of social and biological communities. In: Evolution. From protostars to the singularity? Volgograd: Teacher. 279—308.)
- Савостьянов Е. Г., Воробьев А. В., Грефнер Н. М., Левченко В. Ф., Савостьянов Г. А. 2007. На пути к трехмерной гистологии. Применение компьютерных моделей к реконструкции трехмерной структуры биологических тканей на примере анализа строения слухового эпителия птиц. Морфология. 131 (1) : 8—17. (Savostyanova Ye. G., Vorobyov A. V., Grefner N. M., Levchenko V. F., Savostyanov G. A., 2007. Towards the computational three-dimensional histology. Application of computer models to the reconstruction of the biological tissue three-dimensional structure with bird sensory cochlear acoustic epithelium as an example. Morphology. 131 (1) : 8—17.)
- Тимошевская Н. Е. 2004. О нумерации перестановок и сочетаний для организации параллельных вычислений в задачах проектирования управляющих систем. Изв. Томск. политех. ун-та. 307 (6) : 18—20. (Timoshevskaya N. E. 2004. Numbering the permutations and combinations for parallel computing in problems of designing control systems. Bull. Tomsk Polytech. Univ. 307 (6) : 18—20.)
- Уголев А. М. 1990. Концепция универсальных функциональных блоков и дальнейшее развитие учений о биосфере, экосистемах и биологических адаптациях. Журн. эволюц. биохим. физиол. 26 (4) : 441—454. (Ugolev A. M. 1990. The concept of universal functional blocks and further development of the theory of biosphere, ecosystems and biological adaptations. J. Evol. Biochem. Physiol. 26 (4) : 441—454.)
- Шнайдер Т. А., Фишман В. С., Лисковых М. А., Понамарцев С. В., Серов О. Л., Томилин А. Н., Аленина Н. 2014. Репрограммирование соматических клеток. Проблемы и решения. Цитология. 56 (12) : 869—880. (Schneider T. A., Fishman V. S., Liskovykh M. A., Ponomartsev S. V., Serov O. L., Tomilin A. N., Alenina N. 2014. Reprogramming of somatic cells. Problems and solutions. Tsitologiya. 56 (12) : 869—880.)
- Axelrod R., Hamilton W. D. 1981. The evolution of cooperation. Science. 221 : 1390—1396.
- Burtsev M., Turchin P. 2006. Evolution of cooperative strategies from first principles. Nature. 440 : 1041—1044.
- Haldane J. B. S. 1949. Suggestions as to quantitative measurement of rates of evolution. Evolution. 3 : 51—56.
- Hayflick L., Moorhead P. S. 1961. The serial cultivation of human diploid cell strains. Exp. Cell Res. 253 : 585—621.
- Li S., L'Heureux N. Elisseeff J. 2011. Stem cell and tissue engineering. Singapore: World Sci. Publ. Co., Pte, Ltd. 448 p.



*Meyers R. A. 2013.* Stem cells: from biology to therapy. Advances in molecular biology and medicine. Berlin: Wiley-Blackwell. 770 p.

*Nowak M. A. 2006.* Five rules for the evolution of cooperation. Science. 314 : 1560—1563.

*Papatsenko D., Xu H., Ma'ayan A., Lemischka I. 2013.* Quantitative approaches to model pluripotency and differentiation in stem cells. In: Stem cells handbook. New York: Springer. 59—74 p.

*Savost'yanov G. A. 2015.* Unified approach to estimation of progressive and deviant development based on the analysis of division of labor. Paleontol. J. 49 : 1667—1680.

*Sell S. 2013.* Stem cells handbook. New York: Springer. 534 p.

*Sulston J. E., Schierenberg E., White J. G., Thomson J. N. 1983.* The embryonic cell lineage of the nematode *Caenorhabditis elegans*. Develop. Biol. 100 : 64—119.

*Svendsen C. N., Ebert A. D. 2008.* Encyclopedia of stem cell research. Los Angeles: SAGE Pub. Inc. 902 p.

Поступила 5 XI 2015

EMERGENCE OF STEM CELLS. THE DEVELOPMENT OF MULTICELLULARITY  
AND ITS QUANTITATIVE CHARACTERISTICS

*G. A. Savostyanov*

Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry RAS, St. Petersburg, 194223;  
e-mail: gensav@iephb.ru

A new approach to the description of the stem cells emergence in the development of multicellular organisms has been proposed based on a formalized description of the formation of elementary units of multicellularity — «gistions» by purchasing and implementing potentials for implementation of the procedure of division of functions between the cells. The system of gistions is shown in the form of the periodic table, which allows to predict the structure of the development and to measure it. The laws of conservation potentialities in gistions were suggested, explaining the origin of the stem cells. For the quantitative characteristics of development the experimentally determined parameters were described. Using it one can not only find a common pool of potentials, but also divide them into separate species and, thus, to talk about the structure of the pool and characterize changes in its development.

**Key words:** specialization and integration, the division of functions, potential, development, multicellular gistiony, stem cells, periodic law, taxonomy, modeling.

—————