

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ЭВОЛЮЦИОННАЯ БИОЛОГИЯ ДЕФЕКТЫ СТРОЕНИЯ РЕГУЛЯРНЫХ КЛЕТОЧНЫХ МОЗАИК И ИХ ВОЗМОЖНОЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Г.А. Савостьянов

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

Рассматриваются эпителии как регулярные клеточные сети (решетки), имеющие гистионное строение и характеризующиеся трансляционной симметрией и стехиометрией состава. Для таких решеток характерны различные дефекты. Предлагаются топологические и геометрические модели таких дефектов и доказывається их реалистичность путем сравнения моделей с реальными тканями. Высказывается предположение, что дефекты клеточных решеток могут придавать тканям дополнительные свойства.

Пространственная организация тканей и, в частности, эпителиев до сих пор изучена слабо. Прежде всего, вопрос о том, регулярно или случайно упакованы клетки в пространстве пласта, в явном виде не решен. Главная причина этого – низкая разрешающая способность и трудоемкость эмпирической реконструкции по серийным срезам, неустранимая даже с применением компьютерных технологий. Другая причина – слабость существующей математической теории строения тканей, которая основана на излишне жесткой аксиоматике и пока дает весьма ограниченный набор топологических и геометрических моделей тканевой структуры (Смолянинов, 1980; Маресин, 1990; Dormer, 1990 и др.). Как итог – трехмерное строение тканей остается неизвестным, равно как и суть их перестроек в нормальном развитии и при патологии. Невозможно также планировать создание новых тканевых конструкций в рамках тканевой инженерии, управлять их развитием и измерять его.

Для преодоления существующих затруднений мы предприняли попытку разработать новый подход к изучению становления и развития пространственной организации тканей (Савостьянов, 2005, 2012). В настоящей статье продолжается его дальнейшая разработка и приводятся некоторые новые результаты.

1. СУТЬ НОВЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О СТРОЕНИИ КЛЕТОЧНЫХ ПЛАСТОВ

Новый подход базируется на усовершенствованной теории строения биологических тканей (Савостьянов, 2005, 2010, 2011, 2012а, б). Эта теория основана на более адекватной аксиоматике, вытекающей из двух главных идей. 1) Элементарными структурно-функциональными единицами ткани являются не клетки как таковые, а группы разнородных клеток, названные нами гистионами. Их можно рассматривать как своеобразные “молекулы” многоклеточности. 2) Ткани – это регулярные клеточные сети (решетки) различной размерности, гистионное строение которых проявляется в трансляционной симметрии и стехиометрии состава решеток. Такие решетки представляют собой модели пространственной организации тканей. Из моделей вытекает и комплекс новых информативных признаков для количественной характеристики состава и структуры клеточных решеток.

Для визуализации структуры решеток вначале строились физические модели, затем были разработаны специальные компьютерные программы Гистоарх и Гисторед (Савостьянов и др., 2007, 2011). Эти программы позволяют представлять модели как в виде графов, отражающих лишь топологию ткани, так и в виде мозаик из полигонов и полиэдров, упрощенно отражающих и геометрию клеток. Такие модели описывают множество вариантов строения тканей и прогнозируют возможности их изменений. Кроме того, программы позволяют также получать различные сечения моделей. На основе таких сечений предложен новый эффективный подход к изучению трехмерной организации реальных эпителиев. Его суть сводится к сравнению теоретических сечений моделей со срезами реальных тканей и выбору той из моделей, которая в наибольшей степени соответствует реальности. Проведенная проверка подхода показала его высокую эффективность. Наконец, было показано, что морфогенез тканей – это трансформация одних топологических вариантов решеток в другие, носящая характер фазовых переходов (Савостьянов, 2005; Магницкая и др., 2009).

При описании клеточных решеток реальных тканей было отмечено также, что они не идеальны и им свойственны различные дефекты структуры. Однако типы дефектов не были проанализированы с достаточной полнотой. Ниже рассматриваются простейшие примеры основных типов дефектов и дается предположение об их возможном значении.

2. СУТЬ ПОДХОДА К ИЗУЧЕНИЮ ТКАНЕВЫХ ДЕФЕКТОВ

Ранее было показано, что основой синтеза бездефектных тканевых моделей является трансформация различных исходных мозаик путем внедрения в них новых клеток или вычитания предсуществующих (Савостьянов, 2005). Такой же подход является основой и для построения моделей тка-

невых дефектов. Однако если при синтезе моделей тканевой структуры внедрение клеток происходит **во все** эквивалентные вершины или щели какой-либо исходной мозаики и приводит к ее тотальной трансформации с возникновением новой подрешетки, то при моделировании дефектов новые клетки внедряются лишь в **небольшую часть** вершин или щелей без образования подрешетки. В этом случае происходит не тотальная, а локальная трансформация, т. е. «зашумление» исходной мозаики различными дефектами клеточной упаковки.

С помощью такого подхода можно строить модели различных дефектов тканевой структуры. По аналогии с кристаллографией, такие модели естественно делить по размерности. Тогда можно говорить о точечных (нульмерных), протяженных (одномерных или линейных), плоскостных (двухмерных) и объемных (трехмерных) дефектах. Для их описания удобно использовать терминологию, принятую в кристаллографии (Келли, Гровс, 1974). Проверку полученных моделей можно проводить путем их сравнения с дефектами строения реальных клеточных мозаик различных эпителиев.

3. МОДЕЛИ ДЕФЕКТОВ ТКАНЕВОЙ СТРУКТУРЫ

3.1. Модели точечных дефектов клеточных мозаик

Такие дефекты заключаются в локальном нарушении узора хроматической мозаики (состоящей из разнотипных клеток) за счет изменения клеточного взаиморасположения. Покажем это на примере самой распространенной (однослойной гексагональной) мозаики состава AB_2 (рис. 1). Простейший дефект в ней вызывается тем, что вместо клетки А в положенном месте оказывается клетка В. В итоге в пласте возникает хроматическая **вакансия** (рис. 1а, вакансия помечена крестиком). Другой дефект называется **внедрением** и вызывается помещением лишней клетки А не на свое место (рис. 1б). Наконец, дефекты типа вакансий и внедрений могут возникать и вместе, когда разнотипные клетки меняются местами (рис. 1в). Все эти дефекты не затрагивают смежность клеток (она остается равной шести). Однако важно подчеркнуть, что микроокружение клеток, формирующих дефект, всегда отличается от микроокружения остальных клеток.

Следующая группа дефектов объединяет более сложные их формы, которые проявляются в изменении смежности отдельных клеток. Простейший вариант такого дефекта возникает в результате внедрения лишней клетки в исходную мозаику, которое может осуществляться двояко: в точку пересечения клеточных сторон (рис. 1г, вверху) или в межклеточную щель (рис. 1г, внизу). В первом случае вокруг новой треугольной клетки три старых примут гептагональный профиль. При возрастании площади внедренного треугольника возможно превращение гептагональных клеток

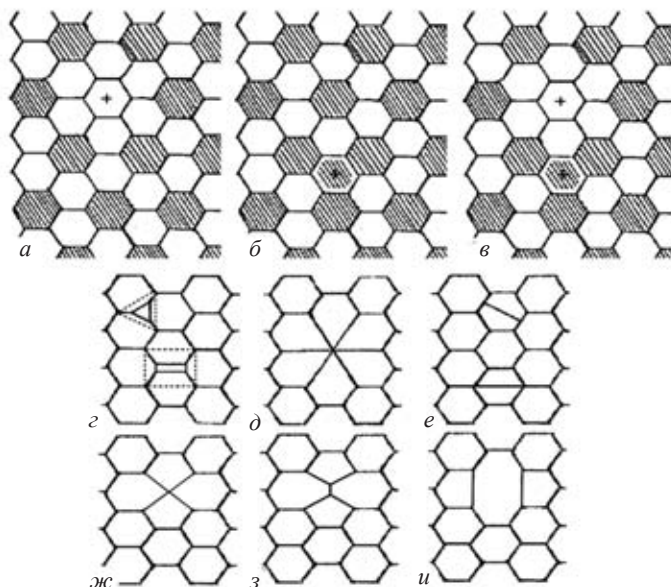


Рис. 1. Модели точечных дефектов гексагональной клеточной мозаики. Группа дефектов (помеченных крестиками) в хроматической мозаике состава AB_2 , вызванных: *a* – отсутствием клетки А на своем месте; *б* – внедрением лишней клетки А не на свое место; *в* – обменом местами между клетками А и В. Группа дефектов, проявляющихся в изменении клеточной смежности монохромной мозаики: *z* – внедрение новых клеток в вершину и щель исходной мозаики; *д* – исчезновение клетки; *е* – деление клеток в различных направлениях; *жс* – сближение клеток и *з* – установление между ними нового контакта; *и* – слияние клеток.

в пентагональные (показано пунктиром), а число пересекающихся клеточных сторон по краям внедренной клетки станет равным четырем. Во втором случае, т. е. при внедрении дополнительной тетрагональной клетки в щель, две клетки исходной мозаики, смежных с внедренной, станут гептагональными. В конечном счете, при увеличении внедренной клетки они также могут превратиться в пентагоны (показано пунктиром), тогда как две другие станут тетрагонами в форме трапеций. Число пересекающихся клеточных сторон в этом случае тоже станет равным четырем.

Следующий вариант дефекта возникает в результате вычитания клетки из мозаики, скажем, в результате клеточной гибели (рис. 1*д*). Такие дефекты (названные вакансиями) заключаются в возникновении шести пентагональных профилей с пересечением в центре шести клеточных сторон.

Наиболее изученным является точечный дефект мозаики, связанный с делением клеток. Обычно считается возможным лишь один вариант деления, при котором его плоскость проходит через середины противоположных клеточных сторон и приводит к возникновению двух пар пента- и гептагональных клеток (рис. 1*е*, сверху). Геометрические аспекты форми-

рования такого дефекта (обмен сторонами и вершинами, постоянство числа сторон) подробно рассмотрены в работах Смолянинова (1980), Dogmer (1980) и Маресина (1990). Вместе с тем существует возможность и другого направления плоскости деления, при котором происходит возникновение двух трапецевидных клеток. В этом случае в двух точках пересечения будут сходиться по четыре клеточных стороны (рис. 1е, внизу).

Еще один вариант дефекта заключается в возникновении кластера из двух пар пента- и гексагональных клеток, в центре которого пересекается четыре клеточных стороны (рис. 1ж). Последующее его развитие может приводить к образованию новых межклеточных контактов с превращением пары гексагональных клеток в гептагональные (рис. 1з).

Наконец, возможны дефекты, возникающие в результате слияния клеток. Так, слияние двух вертикально расположенных гексагонов приводит к возникновению одной октагональной и двух пентагональных клеток (рис. 1и). Количество слившихся клеток может быть и большим. В заключение отметим, что подобные дефекты могут возникать в мозаиках и иного состава.

3.2. Модели линейных дефектов клеточных мозаик

Такие дефекты представляют собой протяженную границу между участками (блоками) мозаик, различающихся клеточной смежностью, составом или ориентацией. Такая граница имеет вид прямой или ломаной линии и может быть четкой или размытой. Простейшим примером может служить граница между двумя участками гексагональных мозаик состава AB_2 , различающихся только взаиморасположением и микроокружением их клеток (ориентационным порядком, рис. 2а). В другом случае мозаики могут различаться еще и численными соотношениями (рис. 2б). В последнем случае рядки клеток одного участка мозаики начинают идти под углом к рядкам другого участка. При небольшом отклонении рядков будут возникать малоугловые границы – МУГи. Вместе с тем в гексагональных мозаиках возможно и такое изменение этого угла, при котором направление клеточных рядков меняется на 90 градусов (рис. 2в). В этом случае различно ориентированные участки мозаик разделяются четкой ломаной границей, состоящей из пентагонов и гептагонов. Ее можно сопоставить с дисклинацией в кристаллографии.

Следующий вид линейных дефектов возникает на границе мозаик с разной топологией. Например, мозаики из тетра- и гексагональных клеток могут разделяться несколькими вариантами границ. На рис. 2г показан вариант, когда эти мозаики разделены четкой границей из пентагонов. Как мы увидим далее, граница между участками с различной топологией может быть и размытой.

Наконец, еще один вид протяженного дефекта может возникать при исчезновении (обрыве) клеточного рядка. В результате два клеточных рядка,

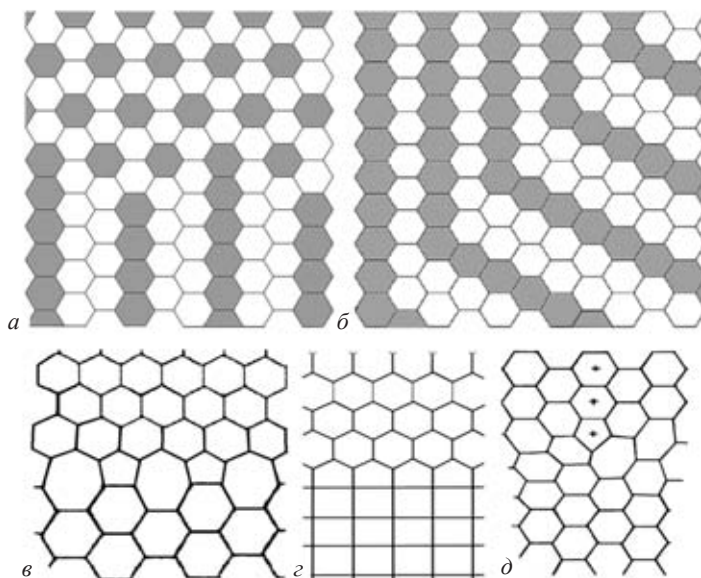


Рис. 2. Модели линейных дефектов гексагональной клеточной мозаики. Группа хроматических протяженных дефектов, представленных в виде границы между: *a* – участками мозаики состава AB_2 с различной структурой; *б* – между мозаиками состава AB_2 и AB_3 . Группа протяженных дефектов, представленных в виде границы: *в* – между двумя участками гексагональной мозаики, имеющими различную ориентацию; *г* – между гекса- и тетрагональной мозаиками; *д* – соприкосновения двух ранее изолированных клеточных рядов гексагональной мозаики, возникшего в результате обрыва одного из ее рядков (клетки которого помечены крестиками).

сосуществовавшие с исчезнувшим и ранее разделенные им, сближаются и дальше идут рядом, что и порождает несвойственную исходной мозаике границу и составляет нарушение правильности пласта (рис. 2д). В итоге в зоне окончания рядка возникнет клетка с профилем пентагона, а рядом обязательно расположится гептагон (две эти клетки образуют неперемennую пару и для протяженных дефектов), при этом число пересекающихся клеточных сторон в зоне дефекта может остаться равным трем (рис. 2д), или принять другие значения. По аналогии с кристаллографией, такие дефекты можно назвать дислокациями.

3.3. Плоскостные и объемные дефекты

Такие дефекты свойственны только трехмерным тканевым моделям (решеткам). К плоскостным дефектам относятся поверхности разделов между участками решеток с различной топологией. К этим же дефектам относятся плоскости сдвигов одной части решетки относительно другой, плоскостные дефекты упаковок и наконец сама поверхность трехмерной ткани.

Объемные дефекты могут представлять собой зачатки решеток с другой топологией. Объемные дефекты могут проявляться и в разрывах межклеточных связей, приводящих к возникновению единичных внутриэпителиальных полостей.

3.4. Комбинации дефектов

Напомним, что все разобранные типы точечных и протяженных дефектов существуют на фоне более или менее крупных участков правильного регулярного строения исходной мозаики. При этом различные дефекты могут комбинироваться между собой, порождая в пласте множество различных структур, схематически показанных на рис. 3.

В частности, линейные дефекты типа обрывов клеточных рядков (дислокаций) могут приводить к структурам, включающим внедрение и вычитание рядков (рис. 3а, б). Совокупность линейных однонаправленных обрывов рядков (дислокаций) ведет к смене их направлений. В зависимости от количества обрывов смена направлений может касаться одного рядка (рис. 3в) или многих, при этом углы отклонений могут быть различными – от вышеупомянутых МУГов (рис. 3з, д) до угла в 90 градусов с возникновением протяженного дефекта типа дисклинации (рис. 3е).

Итак, мы разобрали модели некоторых дефектов, могущих встречаться в реальных гексагональных мозаиках. Эти дефекты составляют лишь небольшую часть возможных нарушений правильной структуры таких мозаик. Кроме того, отметим, что подобные дефекты и их комбинации свойственны не только гексагональным, но и другим видам клеточных мозаик, описанных нами ранее (Савостьянов, 2005, 2012). Важно подчеркнуть, что во всех случаях клетки в зоне дефектов отличаются по смежности и микроокружению от всех остальных клеток мозаик.

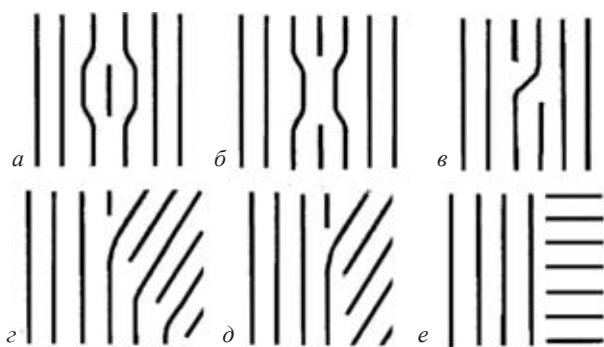


Рис. 3. Схематическое представление паттернов мозаик, порождаемых комбинаций дефектов. Примеры паттернов, вызываемых: а – внедрением лишнего рядка клеток; б – вычитанием рядка клеток; в – искривлением рядка, вызванного двумя обрывами; г, д – малоугловые границы (МУГи), вызванные серией дополнительных рядков; е – граница, вызванная изменением направлений рядков под прямым углом (ср. с рис. 2в).

Перейдем теперь к рассмотрению вопроса о том, насколько модели дефектов соответствуют действительности.

4. ИЛЛЮСТРАЦИИ ДЕФЕКТОВ В РЕАЛЬНЫХ ТКАНЯХ

Исследование структуры клеточных мозаик реальных покровных и сенсорных эпителиев, а также анализ данных литературы позволили заключить, что все описанные типы дефектов и их комбинаций свойственны и реальным тканям.

4.1. Точечные дефекты

1) Хроматические дефекты типа вакансий и внедрений (примесей) являются типичными и встречаются довольно часто как в мозаиках эпидермиса зародыша лягушки, так и слухового эпителия улитки птиц. Так, при общем просмотре обширных участков мозаик в них постоянно отмечались многочисленные точечные дислокации (рис. 4а). Можно полагать, что такие дефекты свойственны большинству хроматических клеточных мозаик реальных тканей.

2) Более сложные точечные дефекты с изменением топологии также встречались постоянно в покровных и сенсорных эпителиях. В соответствии с моделями, они вызываются разными причинами. Например, внедрением (эмбриолог сказал бы перкаляцией, патолог – инфильтрацией) клеток в вершины звезд и межклеточные щели (см. рис. 4б, в). К возникновению точечных дефектов приводит наличие примеси ионоцитов в клеточной мозаике эпидермиса зародыша лягушки (Dubaissi, Papalopulu, 2011), или начальная стадия лимфоидной инфильтрации тканей.

3) Гибель клеток также вызывает возникновение дефектов типа вакансий, которые имеют вид розеток из шести пентагонов с пересечением в центре шести клеточных сторон (рис. 4г). Весьма наглядно дефекты с вычитанием клеток выглядят в тканях с высокой регулярностью строения. Например, в Кортиевом органе такие дефекты были показаны в работе Журавского и соавторами (2004).

4) Встречаются также дефекты, вызываемые клеточным слиянием с возникновением многоядерных клеток. Такие клетки можно рассматривать как своеобразные микросимпласты. Наиболее демонстративно подобные дефекты проявляются в мозаиках с высокой регулярностью строения, например, в фасеточном глазу дрозофилы при мутациях генов, контролирующих развитие глаза.

5) Очередные дефекты в виде клеточных кластеров из пентагонов с пересечением в центре четырех клеточных сторон регулярно встречались нам как в эпидермисе зародыша лягушки, так и в слуховом эпителии улитки птиц (рис. 4д, е). Также регулярно встречаются дефекты, возникающие на основе этих кластеров путем образования новых контактов между гек-

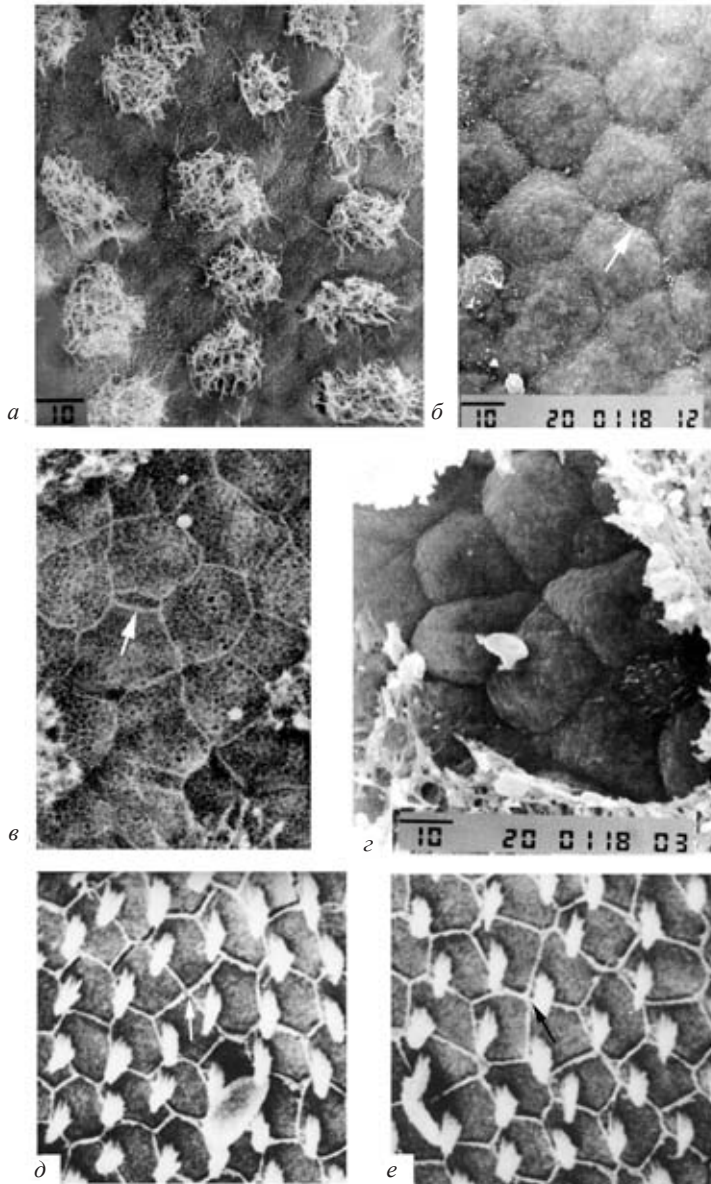


Рис. 4. Примеры точечных дефектов в эпидермисе зародыша лягушки (*a-z*) и слухового эпителия птиц (*d-e*). Дефекты, возникающие в результате нарушения: *a* – регулярности во взаиморасположении ресничных и гладких клеток: три идущих снизу регулярных ряда обрываются в результате смещения реснитчатых клеток со своих мест; *б* – внедрения новых клеток в вершины и щели (*б*) исходных мозаик (указаны стрелками), а также в результате вычитания клетки из исходной мозаики; *г* – вакансии, возникшая в результате вычитания клетки из пласта; *д* – клеточные кластеры из клеток различной смежности с пересечением в центре четырех клеточных сторон (указаны стрелками); *e* – кластер из двух пента- и двух гексагонов. Скан. эл. микр. Цена риски 10 мкм.

сагональными клетками с превращением их в гептагоны. Такие превращения неоднократно описаны в литературе (Classen et al., 2005; Lecuit, 2005; Lye, Sanson, 2011; Lecuit, Lenne, Munro, 2011) и соответствуют моделям, приведенным на рис. 1ж, з.

б) Наконец, дефекты, вызываемые делением клеток, также весьма типичны для реальных мозаик. Примеры таких делений и их описание описаны нами ранее (Савостьянов, 2005), формирование возникающих при этом дефектов описано в работах В.В. Смолянинова (1980) и В.М. Маресина (1990).

4.2. Протяженные дефекты

Прежде всего, такие дефекты отмечаются как границы между участками клеточной мозаики с различным хроматическим рисунком или различной топологией. Напомним, что такие границы могут быть как четкими, так и размытыми. Простейшим примером может служить граница между монокромной и полихромной мозаиками, например, в улитке птиц между участками слухового и «опорного» эпителия (рис. 5а). Другим примером является граница между хроматическими мозаиками различного состава (рис. 5б). Наконец, еще одним примером может служить граница между ячеистой и полосатой мозаиками в бронхиальном эпителии (рис. 5в) или граница между мозаикой из тетрагональных и гексагональных омматидиев в глазу домашней мухи (рис. 5г).

Довольно частой причиной возникновения протяженного дефекта является смещение одной части клеточной мозаики относительно другой под влиянием механических напряжений. Другая распространенная причина – исчезновение (обрыв) клеточного рядка, который в этом случае обычно заканчивается пентагональной клеткой. Это приводит к тому, что два других клеточных рядка, соседствовавшие с исчезнувшим и ранее разделенные им, сближаются и дальше идут рядом, что и порождает несвойственную исходной мозаике границу (рис. 6а, б).

Еще одна причина возникновения протяженных дефектов заключается в том, что вследствие мультицентрической закладки и роста сформированная мозаика нередко напоминает скорее не моно-, а поликристаллическое образование. Границы между блоками в такой поликристаллической мозаике и представляют собой протяженные дефекты. Такие границы могут иметь вид четкой границы или быть и размытыми, как можно видеть на рис. 5г.

4.3. Плоскостные и объемные дефекты

Примерами плоскостных дефектов могут быть раневые поверхности. Объемными дефектами являются небольшие участки ткани с иной топологией, скажем, при формировании микрометастазов, начале метаплазии или возникновении *Ca in situ*. К объемным дефектам относится и возникновение полостей, как в криброзных эпителиях, так и при различных кожных высыпаниях (пустулы, волдыри). Подробное рассмотрение таких дефектов – дело будущего.

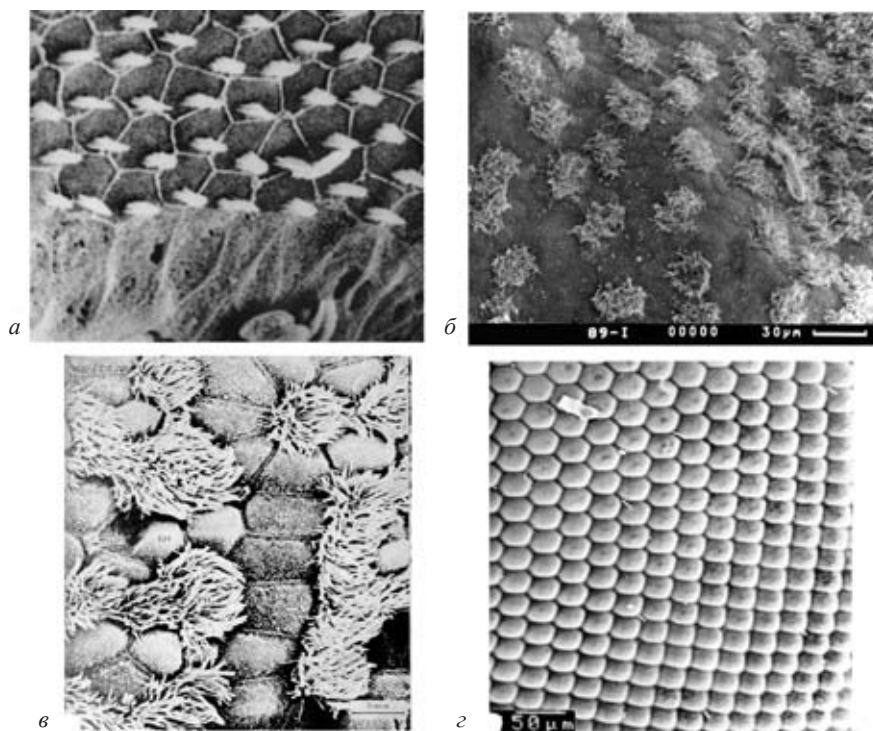


Рис. 5. Примеры протяженных границ: *a* – протяженная граница между моно- и полихромной мозаиками в слуховой улитке птиц; *б* – граница между мозаиками различного состава в эпидермисе зародыша лягушки; *в* – граница ячеистой и полосатой мозаик состава AB_2 в бронхиальном эпителии (по Романовой 1987, ср. с рис. 2а); *г* – граница между гекса- и тетрагональными омматидиями в глазу домашней мухи (Савостьянов 2005).

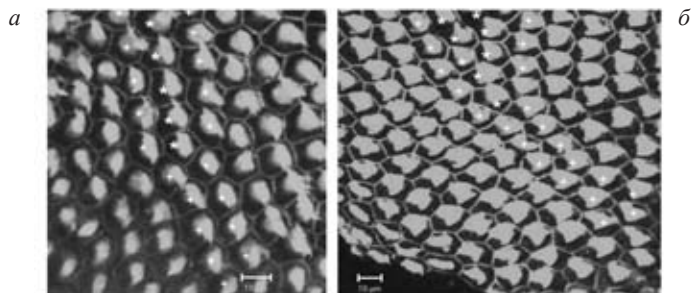


Рис. 6. Протяженные границы, возникающие в результате обрывов одних клеточных рядков (помечены белыми звездочками) и сближения других рядков (помечены крестиками): *a* – оборванный рядок заканчивается клеточным кластером их пента- и гептагона с пересечением трех клеточных сторон; *б* – в конце двух последовательно обрывающихся рядков у вершины последнего пентагона сходится четыре клеточных стороны; слуховой эпителий улитки птиц, конфокальная микроскопия.

4.4. Комбинация дефектов

В реальных мозаиках все описанные дефекты обычно сосуществуют в различных комбинациях. В итоге реальные ткани представляют собой совокупность бездефектных участков различных размеров, внутри и на границах которых встречаются как точечные дефекты, так и дислокации в виде обрывов и смещений (результат поликристаллического строения). Поэтому существующие внутри участков клеточные решетки и ряды не непрерывны, а представляют собой последовательности различной длины, включающие от 5 до 20 и более клеток. Несколько рядов могут идти параллельно, затем часть их обрывается, другая – меняет направление под различными углами. Ряды могут расходиться, давая место новым, вновь сходясь, образовывать завитки и т. д. В итоге расположение клеток формирует сложную картину, отдаленно напоминающую дактилоскопический рисунок. Это свойственно как покровной ткани (эктодерма зародыша лягушки), так и сенсорным эпителиям (мозаикам слухового эпителия улитки птиц и сетчатки рыб, рис. 7).

4.5. Понятие о концентрации дефектов

Из общих соображений ясно, что количество дефектов в мозаиках может быть различным. Поэтому, наряду с проведенной дифференциальной характеристикой различных дефектов, важно уметь оценивать их концентрацию, то есть степень зашумления ими различных мозаик. Это можно делать по-разному. Например, путем прямого подсчета определять количество дефектов, приходящихся на некоторое фиксированное количество (100, 1000 и т. д.) клеток. Можно проводить и интегральную оценку ко-

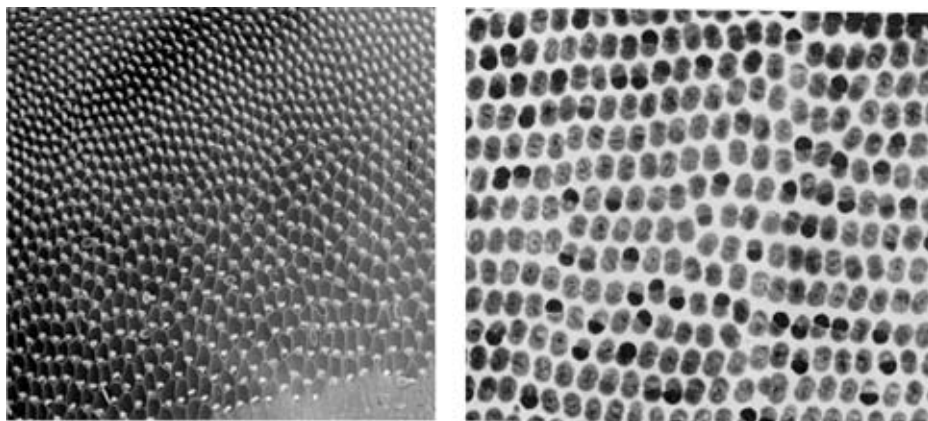


Рис. 7. Общий вид паттернов, формируемых комбинациями дефектов. Сочетание регулярных рядов рецепторных клеток и их дефектов формирует характерный паттерн, напоминающий дактилоскопический рисунок. Слева – слуховой эпителий улитки птиц (сканирующая электронная микроскопия). Справа – мозаика колбочек в сетчатке рыбы *Gadus minutus* (Engstrom, 1961), световая микроскопия.

личества различных дефектов, используя такой косвенный показатель, как дисперсия величины клеточной смежности. Эта величина дает меру рассогласования идеальных моделей бездефектной структуры и реальных тканевых мозаик. Наконец, для характеристики концентрации дефектов, возможно, будет удобно использовать и дробную размерность, принятую для характеристики фракталов.

Проведенная прикидочная оценка путем прямого подсчета показала, что количество дефектов (их концентрация) в разных тканях действительно может принимать различные значения. Например, в эмбриональных тканях, в которых интенсивно идут процессы размножения и гибели клеток, концентрация дефектов высока: в эпидермисе зародыша лягушки на каждые 100 клеток приходится по 5-10 различных дефектов. С другой стороны, в тех тканях, в которых пролиферация практически закончилась (например – сенсорные эпителии), регулярность строения является более выраженной и они на большом протяжении нередко уподобляются идеальным бездефектным монокристаллам. Наглядный пример – мозаики в нормальном фасеточном глазу дрозофилы, где один дефект приходится более, чем на 1000 омматидиев.

Результативность интегральной оценки количества дефектов была показана нами при количественной оценке дисперсии тканевой регулярности (Савостьянов, Грэфнер, 1993). Отметим, что анализ распределения клеток по смежности является традиционным вопросом при формализованном изучении тканевых клеточных мозаик (Смолянинов, 1980; Маресин, 1990).

5. ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ ДЕФЕКТОВ

Итак, различные дефекты клеточной упаковки действительно присущи реальным тканям (аналогичные дефекты наблюдаются и в мозаиках растений). В этом отношении клеточные пласты подобны кристаллам и прочим регулярным структурам. Причины возникновения дефектов в реальных тканевых мозаиках могут быть разными. Так, точечные дефекты вызываются процессами пролиферации и гибели клеток, а также их внедрением или вычитанием. Протяженные дефекты возникают на границах мозаик, различающихся по составу и структуре, или образуются в результате сдвигов. Объемные дефекты появляются вследствие нарушения однородности строения трехмерного пласта. Отметим, что подобные дефекты существуют и на ультраструктурном уровне. В качестве примера можно указать на локальные нарушения упаковки капсомеров в вирусах и фагах, на точечные и протяженные дефекты строения актин-миозиновых мозаик в мышцах различных животных, на дефекты укладок светочувствительных «ворсинок» в рабдомерах (Грибакин, 1981), а также во многих других случаях.

В чем же может состоять биологический смысл дефектов? Являются ли они локальными структурными несовершенствами, которыми можно пре-

небрежь, или они служат источником дополнительных тканевых свойств и потому заслуживают специального внимания и исследования? Отвечая на этот вопрос, следует принять во внимание их важнейшую черту, а именно то, что по своему микроокружению и планарной (циркулярной) дифференцировке клетки в области дефектов всегда отличаются от остальных клеток мозаики (решетки). Другими словами, речь идет о локальном изменении специализации и интеграции клеток. На этом основании можно полагать, что клетки дефектов будут отличаться от клеточного большинства и функциональными свойствами. Это отличие позволяет ставить вопрос о выделении структуро- и дефектозависимых свойств тканей (Савостьянов, 2005).

Структурозависимые свойства обеспечиваются правильной структурой клеточной мозаики (решетки). Это – главные свойства, заключающиеся в отправлении основных тканевых функций (изоляция, секреция, рецепция и т. д.). Дефектозависимые – это особые новые свойства, возникающие у клеток в области дефектов и придающие тканям дополнительные характеристики. Скажем, клетки в зоне дефекта за счет измененной дифференцировки могут приобретать не свойственные остальным клеткам способности (достаточно вспомнить о клетках раневой поверхности). В случае точечных дефектов это может быть способность к эктопической гормональной активности, к выработке гетероорганных антигенов, к фагоцитозу (Васильев и др., 1975), или к повышенной чувствительности к воздействию вирусов, канцерогенов и т. д. Другими словами, клетки дефектов могут становиться активными функциональными центрами, придающими ткани дополнительные возможности. Отметим, что аналогичным образом в физике твердого тела уже давно различают структуро- и дефектозависимые свойства (Келли, Гровс, 1974), и практически вся твердотельная электроника основана на дефектах кристаллов.

В общем виде, наличие дефектов и порождаемого ими зашумления регулярных структур можно рассматривать как сосуществование и конкуренцию порядка и хаоса. Доля хаоса, дающая некоторую степень свободы детерминированным регулярным клеточным решеткам, создает предпосылки для их адаптации к локальным изменениям условий (Исаева и др., 2004). Применительно к клеточным пластам можно предположить, что паттерны, формируемые комбинациями регулярных участков клеточных мозаик и их дефектов, могут отражать историю развития пласта и его тонкую функциональную настройку. В силу этого такие паттерны, как и дактилоскопические рисунки, могут иметь уникальный характер. Например, обращаясь к слуховому эпителию птиц, можно предположить, что правильный характер упаковки клеток служит основой для восприятия чистых тонов. Дефекты же и паттерн, формируемый ими, могут служить средством настройки органа слуха на комбинацию различных обертонов, составляющих уникальный звуковой образ родителей и родного места (так

называемая слуховая дискриминация (Хаютин, Дмитриева, 1981)), и запечатления этого образа. То же можно сказать и о настройке сетчатки. Однако эта гипотеза нуждается в проверке.

В целом же следует признать, что в настоящее время о свойствах дефектов и их влиянии на функционирование тканей (и ультраструктур) практически ничего не известно. В связи с этим можно наметить некоторые вопросы, заслуживающие изучения.

1) По аналогии с кристаллографией (Шаскольская, 1984) можно полагать, что совокупность точечных дефектов и вакансий в клеточных мозаиках (решетках) может представлять собой новые функциональные объекты с только им присущими свойствами. В частности, пары одновременно возникающих и обычно лежащих рядом пентагональных и гептагональных клеток, как на рис. 1е, или дефектов типа вакансий и внедрений, как на рис. 1в, могут составлять варианты таких объектов.

2) Другое вероятное свойство дефектов – их способность к перемещению в пласте. В результате может происходить не только возникновение новых дефектов, но и залечивание старых путем миграции дефекта к краю пласта и выхода за его пределы. В другом случае разнонаправленные дислокации при их продолжении до слияния также способны нейтрализовать друг друга и приводить к исчезновению дефекта. В частности, такое исчезновение произойдет, если оборванные рядки на рис. 3б продолжить до их соприкосновения за счет избирательной клеточной пролиферации.

3) О концентрации дефектов и трансформации мозаик.

Понятие о концентрации дефектов ставит вопрос о пределах ее изменений. Так, в небольшой концентрации дефекты распределяются в пласте случайно и лишь модифицируют его свойства. В значительной же концентрации они могут приводить к формированию новых регулярных подрешеток, т. е. к тотальной трансформации клеточных мозаик (решеток) и возникновению тканей с новой структурой и свойствами. Другими словами, может осуществиться фазовый переход. Величина диапазона изменения концентрации дефектов и ее нижний и верхний пределы являются еще одной важной характеристикой тканевых решеток.

Семейство описанных ранее бездефектных моделей таких решеток (Савостьянов, 2005, 2012) позволяет установить потребную для их трансформации долю внедренных клеток. Например, для превращения монокромной гексагональной мозаики из клеток В в хроматические мозаики состава AB_2 , AB_3 или AB_6 необходимо в вершины исходной мозаики внедрить ~ 33, 25 и 14 % клеток А соответственно. Подобным же образом этот вопрос решается и для других мозаик и дефектов. При этом обе мозаики (исходная и вновь возникшая) могут быть как бездефектными, так и содержать дефекты.

В последнем случае можно говорить о зашумлении исходных монокромных мозаик дефектами, скажем, тогда, когда их концентрация не-

велика и не превышает половины названных цифр. В этом диапазоне концентрация дефектов может плавно меняться, не приводя к тотальной трансформации исходной мозаики. Примером может служить различная концентрация ионоцитов (Dubaiissi, Papalopulu, 2011) или ресничных клеток (Савостьянов, Грефнер, 1993) в эктодерме зародыша лягушки. Но когда концентрация дефектов начинает заметно возрастать и достигает некоторого критического уровня (выше половины потребного для полного насыщения вакансий), становится возможным говорить о переходе зашумления в трансформацию, т. е. о фазовом переходе (знаменитый переход количества в качество). При этом вначале может происходить возникновение несовершенной (с дефектами) новой мозаики. После завершения процесса и заполнения всех вакансий новая мозаика может стать и бездефектной. Этот же процесс может протекать и с другими видами дефектов, связанных с разрывом межклеточных связей и возникновением микрополостей. Их накопление вначале также может лишь зашумлять структуру ткани, но в итоге может закончиться полным исчезновением регулярной решетки, т. е. «плавлением» ткани. Порядок перейдет в хаос. Клинически это будет проявляться в виде воспаления или развития регенерационных бластем. В принципе такое «плавление» обратимо и может завершиться обратной «кристаллизацией» в регенерации, т. е. хаос перейдет в порядок.

Отметим, что подобные явления характерны для твердых тел. Например, в чистых кристаллах может увеличиваться доля примесей с формированием вначале дефектов, а затем – новой регулярной решетки. С другой стороны, по мере нагревания и тепловой раскочки кристаллической решетки в ней рвутся связи и возникают дефекты, концентрация которых нарастает вплоть до плавления. По аналогии с этими явлениями зашумленные дефектами ткани можно называть «горячими». Таковы эмбриональные и регенерирующие ткани. С другой стороны, те закончившие развитие и слабообновляющиеся ткани, в которых регулярность решетки отчетливо выражена, а концентрация дефектов минимальна, можно называть «холодными». Таковы нейро- и сенсорные эпителии. Идея шкалы для измерения подобной «температуры» была предложена нами ранее (Савостьянов, 2005).

В связи со сказанным возникает вопрос: при какой концентрации дефектов можно говорить не о зашумлении исходной, а уже о возникновении новой (пусть несовершенной) мозаики? В общем виде подобный вопрос обсуждается в концепции перколяции (Эфрос, 1982). Применительно к развитию он затрагивался в работе Шабалкина и Шабалкина (2007). Эта концепция может оказаться полезной и для описания трансформаций клеточных решеток различных тканей.

Итак, полученные результаты имеют идейную общность с физикой твердого тела. Наряду с изучением регулярных клеточных решеток, мозаик и их дефектов ставится новый вопрос: при какой концентрации послед-

них можно говорить о возникновении новой мозаики? Или ее плавлении? Т. е. когда из дефектов возникнет новая «фаза»? Этот вопрос может иметь важное практическое значение при изучении развития и патологии тканей. Дальнейшие теоретические и экспериментальные исследования клеточных решеток и их дефектов могут привести к созданию теоретических основ синтетической биологии в той ее части, которая касается предсказательной трехмерной гистологии и тканевой инженерии.

6. ВЫВОДЫ

1) Реальные ткани, являясь регулярными клеточными решетками, содержат различные дефекты.

2) Клетки из зоны дефектов обладают особыми свойствами. На этом основании возможно выделение структуро- и дефектозависимых свойств ткани.

3) Рисунок, формируемый рядками пласта (паттерн), может оказаться новым информативным признаком. Возможно, он отражает тонкую функциональную настройку ткани.

4) В сенсорных тканях возникающий в результате дефектов паттерн может служить способом запечатления уникальных особенностей (в частности, звуковых) среды обитания.

5) Понятие о концентрации дефектов ставит вопрос о диапазоне ее изменений и его пределах, за которыми кончается зашумление и начинается трансформация.

Выражаю благодарность О.Ф. Луцкой (СПб ГЭТУ (ЛЭТИ)) за просмотр статьи и конструктивную критику, а также Т.Б. Голубевой (МГУ) и Н.М. Грефнер (ИНЦ РАН) за помощь в подборе иллюстраций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Васильев Ю.М.* и др. 1975. Влияние межклеточных контактов в эпителиальных пластах на способность поверхности клеток к адгезии и фагоцитозу частиц // *Цитология*. Т. 17. № 12. С. 1400–1405.
- Грибакин Ф.Г.* 1981. Механизмы фоторецепции насекомых. Л.: Наука. 214 с.
- Журавский С.Г., Лопотко А.И., Томсон В.В., Цвылева И.Д.* 2004. Общепатологические аспекты повреждения волосковых клеток спирального органа // *Архив патологии*. Т. 66. № 1. С. 44–49.
- Исаева В.В., Каретин Ю.А., Чернышев А.В., Шкуратов Д.Ю.* 2004. Фракталы и хаос в биологическом морфогенезе. Владивосток: Дальнаука. 162 с.
- Келли А., Гровс Г.* 1974. Кристаллография и дефекты в кристаллах. М.: Мир. 496 с.
- Магницкая Е.Г., Грефнер Н.М., Голубева Т.Б.* и др. 2009. Трансформация трехмерного строения эпителия в развитии на примере рецепторного эпителия слухового сосочка птиц // *Сенсорные системы*. Т. 23. № 4. С. 334–345.

- Маресин В.М.* 1990. Пространственная организация эмбриогенеза. М.: Наука. 169 с.
- Романова Л.К.* 1987. Органы дыхания / Атлас сканирующей электронной микроскопии клеток, тканей и органов. Ред. О.В. Волкова, В.А. Шахламов, А.А. Миронов. М.: Медицина. С. 288–333.
- Савостьянов Г.А.* 2005. Основы структурной гистологии. Пространственная организация эпителиев. СПб: Наука. 357 с.
- Савостьянов Г.А.* 2011. Понятие об элементарных единицах многоклеточности и их естественной системе / Современные проблемы эволюционной морфологии животных. Мат-лы школы для молодых специалистов и студентов к 105-летию со дня рождения академика А.В. Иванова. СПб. С. 81–85.
- Савостьянов Г. А.* 2012а. Теоретический анализ и формализованное описание разделения труда как одного из инвариантов развития сообществ различной природы / Эволюция: аспекты современного эволюционизма. Ред. Л.Е. Гринин, А.В. Коротаев, А.В. Марков. М.: Либроком. С. 48–85.
- Савостьянов Г.А.* 2012б. Возникновение элементарных единиц многоклеточности и формирование пространственной организации клеточных пластов // Изв. РАН. Сер. биол. Вып. 2. С. 164–174.
- Савостьянов Г.А., Грефнер Н.М.* 1993. Трансляционная симметрия клеточных мозаик эктодермы зародыша амфибий как проявление их модульного строения // Изв. РАН. Сер. биол. № 6. С. 805–813.
- Савостьянова Е.Г., Воробьев А.В., Грефнер Н.М.* и др. 2007. На пути к трехмерной гистологии. Применение компьютерных моделей к реконструкции трехмерной структуры биологических тканей на примере анализа строения слухового эпителия птиц // Морфология. Т. 131. Вып. 1. С. 8–17.
- Савостьянов Г.А., Грефнер Н.М., Магницкая Е.Г.* 2011. Компьютерное моделирование пространственной организации клеточных пластов // Современные проблемы эволюционной морфологии животных. Мат-лы 2 Всерос. конф. к 105-летию со дня рождения акад. А.В. Иванова. СПб. С. 303–306.
- Смолянинов В.В.* 1980. Математические модели биологических тканей. М.: Наука. 368 с.
- Хаютин С.Н., Дмитриева Л.П.* 1981. Организация естественного поведения птенцов. М.: Наука. 135 с.
- Шабалкин И.П., Шабалкин П.И.* 2007. Определение момента перехода организма из одного периода развития в другой по количеству функционально измененных клеток // Цитология. Т. 49. № 1. С. 21–25.
- Шаскольская М.П.* 1984. Кристаллография. М.: Высш. шк. 376 с.
- Эфрос А.Л.* 1982. Физика и геометрия беспорядка. Библиотечка «Квант». Вып. 19. М.: Наука. 265 с.
- Classen A.K., Anderson K.I., Marois E., Eaton S.* 2005. Hexagonal Packing of *Drosophila* Wing Epithelial Cells by the Planar Cell Polarity Pathway // *Develop. cell.* V. 9. P. 805–817.

- Dormer K.J.* 1980. Fundamental tissue geometry for biologist. London: Cambridge univ. press. 150 p.
- Dubaissi E.* 2011. Papalopulu N. Embryonic frog epidermis: a model for the study of cell-cell interactions in the development of mucociliary disease // Disease models and mechanisms. V. 4. P. 179–192.
- Engstrom K.* 1961. Cone types and cone arrangement in the retina of some Gadids // Acta zool. V. 42. № 2. P. 227–243.
- Lecuit Th., Lenne P.F., Munro E.* 2011. Force generation, transmission, and integration during cell and tissue morphogenesis // Ann. rev. cell develop. biol. V. 27. P. 1–28.
- Lecuit Th.* 2005. Adhesion remodeling underlying tissue morphogenesis // Trends in cell biology. V. 15. № 1. P. 34–42.
- Lye C.M., Sanson B.* 2011. Tension and epithelial morphogenesis in drosophila early embryos / Forces and tension in development. Current topics in develop. biol. V. 95. Ed. M. Labouesse. P. 145–186.

**THEORETICAL AND EVOLUTIONARY BIOLOGY
OF STRUCTURAL DEFECTS IN REGULAR CELL MOSAICS
THEIR POSSIBLE FUNCTIONAL SIGNIFICANCE**

G.A. Savostjanov

Epithelium as a regular cellular network (lattices) having histionic structure and characterized by translational symmetry and stoichiometry composition is considered. Different kinds of defects are characteristic for these lattices. Topological and geometric models of these defects are offered and their realism is proved by comparing the model with the actual tissues. It is suggested that defects in cell lattices can impart additional properties of the tissues.