

ПРИНЦИПЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ УРОВНЕЙ ИЕРАРХИИ В БИОЛОГИИ И РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ КЛЕТКАМИ И ОКРУЖАЮЩЕМ ИХ МАТРИКСОМ. СООБЩЕНИЕ 1.

Федотов А.В

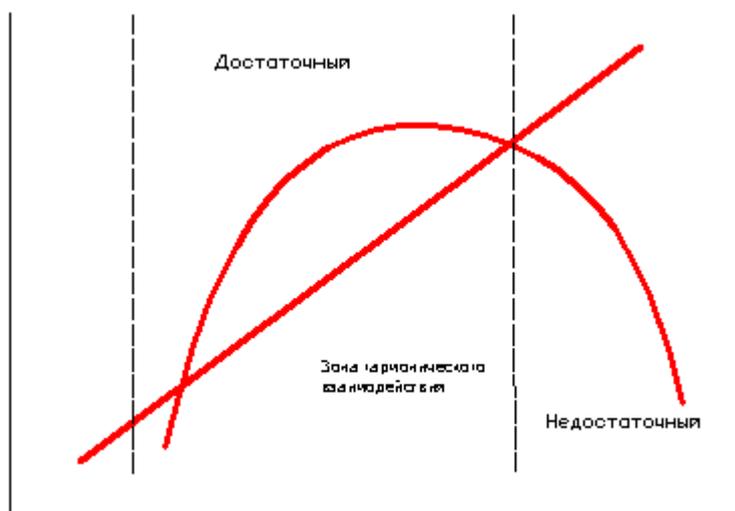
Московский государственный университет прикладной биотехнологии, г. Москва

avfedotov@yandex.ru

Сообщаются сведения о развитии теории взаимодействия иерархических структур в комплексных динамических системах. В качестве развивающейся модели приводятся данные теории взаимодействия Кл с микросредой на основе биоспецифической адгезии, получившей свое дальнейшее развитие в теории тензограции. Обоснована необходимость изменения теоретического понятия биологической адгезии в ее новом значении (качестве) - взаимодействии с механической адгезией. Приведены соответствующие этой теории математические уравнения и теоретические кривые сил интегрирующих и распределяющих энергию и информацию в соответствующих уровнях и блоках на модели вязкоупругого взаимодействия катящегося лимфоцита.

Введение.

После классически работ Винера, Эшби, Месаровича, (1) по теории взаимодействия иерархических систем, основанных на принципе избытка (недостатка) взаимодействия стало возможным решение задач моделирования и движения клеток в пределах 2-3-х и более уровней. Для построения моделей движения в двух уровнях чрезвычайно плодотворной оказались идея суммирования информации между взаимодействующими компонентами систем, а также введение параметра качества этого взаимодействия. Суть этого нового качества сводилась к вычислению критерия, регулирующего сигнала по его степени взаимодействия со своим подуровнем и его сведением к параметру **координации** функций первого уровня по отношению ко второму и отвечаемости на общий параметр напряжения системы. Таким образом, было установлено, что **качество взаимодействия** сводиться к решению функций, отражающих параметр запроса на увеличение взаимодействия, которые в определенной точке уравниваются параметрами запросов на снижение взаимодействия при том условии, что их собственная составляющая не изменяется, либо изменяется достаточно медленно, чтобы отработалась функция качественного перехода во взаимодействии (принятие решения). Такая модель получила название «точной модели взаимодействия». Содержание всех описанных процессов укладывается в схему теоретических кривых приведенных на рис. 1.



Теоретические кривые взаимодействия сложных динамических систем

Рис 1. Прямая линия возрастания на графике отражает качественный рост первого уровня взаимодействия. Во втором уровне суммируются сигналы взаимодействия по принципу «точечного взаимодействия» (гиперболическая зависимость).

Учитывая, **базисные принципы** взаимодействия сложных динамических систем и принципов классической теории иерархических систем, стало возможным создание модели динамики взаимодействия комплексных взаимодействующих уровней с более чем трех уровней.

Базисные принципы взаимодействия комплексных иерархических систем.

Принцип гомеостазиса - это способность сложных живых иерархичных систем вырабатывать адаптивные реакции по поддержанию постоянства своей внутренней и ближайшей микросреды в состоянии баланса (относительно устойчивого равновесия).

Принцип уровневости (иерархичности). Структурная и информационная иерархия является **составленной (комплексной)** из подуровней и состояний по отношению к среде нахождения. Иерархичность предполагает приоритетное и последовательное расположение подсистем, действия которых идут в направлении определенного вектора от соподчиненных уровней, и зависит от исполнения своих целевых функций. Иерархичность системы означает, что каждый ее компонент (подсистема) может рассматриваться, как отдельная система, а

сама система представляет собой лишь один из компонентов более широкой по отношению к ней метасистемы.

Принцип становления.

Принцип нелинейности. Нелинейность в биологическом взаимодействии понимается, как динамическая многовариантность, альтернативность и необратимость возможных путей развития сложных самоорганизующихся систем.

Принцип неустойчивости. После подхода системы к точке выбора, она переходит в неустойчивое состояние по отношению к этому уровню системы. В точке неустойчивости система становится открытой для потоков из подуровня и проявляет чувствительность своих приемников воздействия от других уровней. Такое состояние неустойчивости выбора фиксируется, как точка бифуркации.

Принцип незамкнутости (открытости) - способность системы постоянно обмениваться веществом (энергией и информацией) с окружающей систему микросредой и обладать, как «источниками» - зонами подпитки энергией от окружающей ее среды. Суммарное взаимодействие которых, способствует наращиванию структурной неоднородности данной системы, так и «стокам» – зонам рассеивания, «сброса» энергии. В результате взаимодействия последних, происходит сглаживание структурных неоднородностей в системе. Открытость - способность восприятия влияний внешних «источников» «стоков» - является необходимым условием существования неравновесных состояний, в противоположность замкнутым системам, неизбежно стремящихся, в соответствии со вторым началом термодинамики, стремящейся к балансовому (равновесному) состоянию.

Принцип динамической иерархичности – это приложение принципа подчиненности на процессы становления в биологических комплексных системах - создание параметров упорядочивания из хаоса, взаимодействия на уровне устойчивого состояния. Сам процесс становления есть процесс упорядочивания хаоса и его организация, а затем новое накопление одного из них в процессе взаимодействия уже трех иерархических уровней системы и так по возрастающей. При этом переменные параметры упорядочивания остаются

неустойчивыми до преодоления ими уровня **достаточности** и перехода в новое качественное состояние.

Принцип наблюдаемости – состоит в относительности организации категорий порядка из хаоса по отношению к уровням наблюдения, масштаба и пространственно-временной протяженности, превращающие хаос в способ функционирования и информацию.

Два последних принципа включают также «метапринципы» - **достаточности и интегрируемости** на основе их циклической и гиперциклической организации, коммуникативности и относительности по отношению к наблюдателю (контролер), запуская процесс межуровневого диалога внутреннего наблюдателя и глобального дискурса метанаблюдателя комплексной системы (метапринципы фрактальной организации хаоса).

Создание модели взаимодействия клеток с субстратом.

В качестве функции цели взаимодействующих уровней нами выбрана функция биологической адгезии. Функция цели достигается в определенный момент достижения качества взаимодействующих уровней в соответствии с точечным принципом его исполнения. Суммарный рост вещества должен состоять из взаимодействия нового качества и сигналов формирующих зависимость достижения цели, т.е. возрастающе-убывающую характеристику достаточности связывания и переходящую в недостаточность связывания, но до момента отключения сигнала открепления. Это предполагает или его сравнительно медленное удержание в зоне гармонического взаимодействия или удержание за счет сначала точного параметра удерживания и переходящего в новое качественное состояние после того, как принцип недостаточности отключит это отношение.

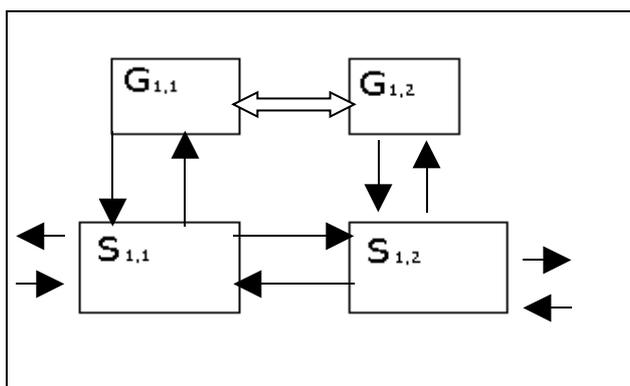
Такой вид взаимодействия наблюдают в одном уровне на принципе механо-сенситивного параметра взаимодействия у трансформированных Кл, которые теряют контроль над уровнем распределением сигналов. Такие исследования могут значительно ускорить проблему решения задачи поиска механизмов потери этого контроля. Такие работы ведутся в настоящее время самым интенсивным образом.

Из классических работ по теории биологической адгезии также известно, что, достигнув прикрепления, клетки переходят в фазу распластывания и удержания в своем

уровне, сохраняя это состояние до периода завершения своего жизненного цикла. Далее происходит обратный процесс открепления от своего субстрата после того, как Кл дает недостаточно качественные сигналы о своем состоянии с места своего удержания. Такой сигнал называется апоптическим и теперь уже он, стабильно сформированный в подлежащем уровне с более качественным и стабильным сигналом по отношению к более высокому уровню! И теперь уже Кл, начинает действовать по принципу **недостаточности**, и это заставляет ее покинуть место взамен на новую Кл. Это ситуация генерирует также сигнал всем уровням о подготовке на это место новой Кл из, ближе расположенных стволовых Кл, и в систему РЭС для того, чтобы эту Кл утилизировать. Но в целом иерархическая структура на всех уровнях процессирует, как определенный баланс взаимодействия между уровнями, которые контролируются общим параметром взаимоудерживающих усилий и в случае его изменения система адекватно реагирует на эти сигналы, изменяя целенаправленно те или иные его состояния. Теоретическая кривая в этом случае для двух уровней будет зеркально меняться местами в точках своего взаимодействия. Такие события совершаются в сложном динамическом режиме взаимодействия.

Общая потеря суммарной удерживаемой ости всей многоуровневой системы на уровне целого организма (например, состояние старения тканей и органов) приводит к дезинтеграции структур и взаимоудерживающих сил регулирования, за которыми следует патология отдельных Кл, тканей или органа. Т.о. более понятным становится и период эмбрионального развития организмов из оплодотворенных клеток, которые, наработывая свое окружение сначала в уровнях интенсивного интегрирования онтогенетического геномного статуса, формируют, новый обмен сигналами на взаимоудерживание нового качественного параметра связывания и, исходя из него и соответствующих сигналов структурного накопления уровней, связывают эту энергию и информацию, создавая многомерный комплекс взаимодействующих между уровнями и в то же время сохраняющих баланс этого связывания до окончания формирования всего **интерфейса состояния жизни**. Исключение составляют раковые клетки или не вышедшие из состояния апоптоза Кл и прочно удерживающиеся в определенном месте по критерию избыточного характера своего связывания с микроокружением. В целом, это приводит сначала к ослаблению микросистемы за счет избытка силы удержания в определенном месте, где и происходят процессы интенсивной деградации структурных уровней по типу апоптическим сигналом. При этом взаимодействие сигналов второго уровня, которые они сами себе и создают, принимаются в режиме нормального сигнала.

Учитывая вышеизложенные закономерности, модель для взаимодействия между двумя уровнями и больше будет регулироваться следующей блок-схемой.



Принципиальная блок-схема взаимодействия сложных динамических систем в 2-х уровневой иерархии.

В системах взаимодействия такого типа G – это целевая функция качества взаимодействия в уровне 1.

S – функция формирования параметра на принципе достаточности\недостаточности в уровне 2.

Формализация модели функционирования на принятом принципе между сигнальными блоками $G_{1,1}$ и $G_{2,2}$ – 1-ый уровень будет содержать параметры качества взаимодействия, зависящие от уровня интеграции параметрических функций 2-го уровня с выходным сигналом:

$$y = S(x), \tag{1}$$

с элементами множеств параметра качества - $\Pi(Y)$,

где S – функция формирования параметра на принципе достаточности\недостаточности.

Для любого входного сигнала $x' \in X$. Ответ системы лежит в пределах области задаваемой мерой достаточно\недостаточно. Поведение системы в первом уровне будет зависеть от принятия сигналов только двух типов (см. блок схему) - $S_{1,1}$ и $S_{1,2}$:

- - запросы на изменения во взаимодействиях на первом уровне,
- - зависимости параметров качества от степени взаимодействия (интеграции) во втором уровне.

При достижении определенного показателя оптимизации взаимодействию первого уровня система начинает изменять свое качество взаимодействия и таким образом переходит в новое состояние. Во втором уровне изменение сигналов на запрос

рассматривается, как переполнение сигналами достаточности и система отвечает снижением параметра связывания.

Т.о. механизм, срабатывания параметра взаимодействия первого уровня соотнесен на качество взаимодействия, а второй уровень регулируется параметрами довольно точных механо-сенситивных «установочных точек», которые зависят от физико-химических показателей связывания (прикрепления). Для биологических видов взаимодействия такая иерархия уровней условна и чаще всего мы рассматриваем в динамике сетевой принцип взаимодействий, где эти сигналы подвержены оптимизации и интеграции в более высокие уровни всей системы и комплекса систем в целом. В этом случае качество взаимодействия комплексной системы зависит от его качества в уровнях и подуровнях.(1).

Для модели описанной выше не существует единого пакета программного обеспечения, с помощью которого, можно провести расчеты и анализ данных взаимодействий даже в пределах одного блока. Такие системы на формальном языке биоинформатики, принято представлять, как комплексная многокомпонентная иерархическая структура с дискретными и фазовыми **процессами**, управление которыми представлено блоками с динамическими данными на «вход» и «выход», на «состояние» и на «взаимодействие».

В основу математической модели нашей задачи была положена идея «глобальной структурной устойчивости», которая в ее реальных составляющих (системах, блоках) соответствует ее истинным параметрическим функциям и построена на теории Рене Тома (1973) его математическом аппарате.(2).

Необходимость введения тензорных или на принятом современном понятии механо-сенситивных параметров очевидна для нашей модели.

Клеточно-наноструктурное взаимодействие.

Таким образом, изучение и понимание механизма биологической адгезии и передачи сигналов в Кл от окружения зависят от состава, размера, и перераспределения матричных компонентов, которые могут длительно задерживать узнавание своих Лц на субмикроскопическом уровне. Используя, методы контактно-тензорного измерения поверхностей для узнавания участков с адгезивными и неадгезивными свойствами, получают данные, которые затем успешно используют для анализа геометрии поверхности и формы Кл с учетом их жизнеспособности [3].

Результаты этих данных достоверно показывают, что форма Кл и конформация участвующих во взаимодействии молекул управляют жизненным циклом Кл и апоптозом и могут переключиться между этими двумя основными программами в зависимости от «эффективной геометрии» взаимодействующих участков (сайтов).

Разработанная нами ранее на экспериментальном материале концепция адгезии претерпела некоторые изменения и нуждается в настоящее время в уточнении.(4). Данная нами формулировка специфической биологической адгезии, как совокупности свойств и способности взаимодействовать между фенотипически экспресированными структурами поверхности кл и ее лигандами во внеклеточном матриксе (ВКМ) по типу лиганд - рецепторного взаимодействия не включала элементов неспецифического взаимодействия Кл. Теперь эти свойства следует объединять в связи с новой парадигмой геномного и внегеномного регулирования управления взаимодействующих клеточных структур и микроокружения. Сюда включены следующие виды и силы взаимодействия:

- вязкоупругое (вращение, качение);
- рецептор-лигандное (био-аффинное связывание);
- механическая адгезия (тензорная интеграция - тензограция);
- гидродинамическое;
- гидрофобно-гидрофильного баланса;
- смазка (эласто-гидродинамическое);
- механическое вращение (волочение).

Объединив все эти составные иерархии сил в одну силу взаимодействия можно представить и понять всю теорию биологической адгезии как единую.

Сложность анализа этих сил как потоков направлений и векторизованных распределений очевидна. Они также сложны тем, что содержат в себе параметры действия и противодействия под которые еще не созданы соответствующие математические разработки для анализа таких сил. Их приходится учитывать, как в составе сил напряжения или устойчивости или пренебрегать ими в модельных экспериментах.

Результаты многих этих исследований выполненных прошлым десятилетием, которое обеспечили утверждение клеточной модели тензограции (tensegrity). Другие модели, которые еще проходят проверку временем также нельзя не учитывать (Heinemann и др., 2000). Мы рассмотрим эту модель первой, так как она является единственной из существующих по теорией структуры Кл, которая объясняет все

экспериментальные результаты. Здесь важно отметить, что существующее различие между «математической моделью», которую можно просто построить специальным вычислением, основанным на известных данных и математической формулировке теории, которая, используя вычислительные методы, тестирует априори и создает прогноз для этой модели. По существу вся прошлая работа десятилетий по моделированию механики клеток включена в результаты теории тензограции.

Покажем это на примере анализа механической адгезии. Под моделью мы здесь будем понимать - Структурную многокомпонентную систему взаимодействия с неориентированными блоками. В качестве классической системы модели взаимодействующих сил выбираем эластическое взаимодействие лейкоцитов под управлением подлежащих им сетям субгоризонтов актиновых филаментов и находящихся под их силами напряженности (случай тензорной связи). (5).

Двухслойная мембрана сурфактанта молекул присутствующая на поверхности Кл, имеет заданную, фиксированную область, в то время как, область под молекулами сурфактанта устанавливается от сигналов чувствительности к ней. Мембранная шероховатость лейкоцитов (Лц) создается сетевой напряженностью, придающей им характерную морщинистость (crumpled) и складчатость (arrageance). Складки мембраны происходят от избыточности состояния области мембранного потенциала примерно на 100% по сравнению с его средним показателем у сферических форм лейкоцитов. Так напряженная лабильность сурфактантного материала и эластических свойств Лц в большой степени детерминированы ее отношениями с кортикальной сетью. В «пассивном» состоянии (т.е. с выключенным внутренним мотором) напряжение этих сетей по данным измерения (6) составляет порядка $0,035 \text{ дин}\cdot\text{см}^2$. а осмотическое давление в них составляет порядка $10^2 \text{ дин}\cdot\text{см}^2$. (используя уравнение Лапласа). (6).

$$P = \gamma / R \quad (2)$$

Но это давление при включенном моторе вращательного движения лейкоцитов не играет роли и создает только определенный параметр эластического напряжения, что и было показано в серии работ. Оно создает своим высоким давлением внутри Лц условия для образования высоко вязкой жидкости (4,5).

Далее мы излагаем аргументы зависимости сил адгезии при движении Лц от сил напряжения, которые возникают при контакте с поверхностью мембран лигандов и соседних Кл только в рамках макроскопического пространства аргументов из теории мембран. В объемном содержании Кл их свободная энергия под влиянием сил

напряженного (вязко-эластичного) связывания будет состоять из разницы энергии интегральной поверхности и энергии терминального состояния:

$$F = \gamma A - \Pi V \quad (3)$$

где γ - поверхностное напряжение, Π - осмотическое давление внутри оболочки, A - суммарная площадь зоны мембраны а - V объем пузырька. Количественные эквиваленты величин A и V , следует всегда интерпретировать, как средние значения изменений формы поверхности пузырька в параметрах их распределения кортикальной сетью. Так как суммарная площадь мембраны A позволяет регулировать этот показатель из-за большого запаса доступной и избыточной поверхности мембраны Лц в складках и шероховатостях. Теории оценивания энергии деформации соответствующая изменяющейся форме были развиты в работах.(7,8)

$$\Delta F_c = \gamma \Delta A + \iint d2s (\frac{1}{2} \lambda \epsilon_{ii}^2 + \mu \epsilon_{ij}^2) + \frac{1}{2} \kappa \iint d2s [1/R' + 1/R'']^2 \quad (4)$$

Здесь ΔF_c - суммарная энергия деформации выражена в следующем виде - первые два термина описывают вторичное состояние энергетического оценивания напряжения сети и/или ее взаимодействие с зоной связывания. ΔA - это изменяемая площадь связывания Кл с поверхностью. Параметр выравнивания - ϵ_{ij} отражает наиболее значимую величину, а именно балансовую силу натяжения этого взаимодействия. Его наиболее подробная разработка принадлежит (8). По понятным причинам мы не можем ее раскрыть в деталях, так как выбор дальнейших путей исследования во многом уже будет зависеть от задачи решаемой по конкретному объекту.

Таким образом, общая энергия адгезии взаимодействия или «коллективная адгезия» определяется взаимодействующими мембранными связями, а точнее их общим вкладом в результат этого взаимодействия имеющего в своей основе физический смысл и подобен в какой то мере Ван дер Вальсовым силам связывания. В этой связи оценку свободной энергии связывания вновь можно определить как:

$$\Delta F = \Delta F_c - GS \quad (5)$$

Где первый термин означает Энергию эластической деформации, индуцированную адгезией, G – это силы обратные W а S – это свободная энергия сил адгезии распределенных на единицу поверхности. (См блок - схему взаимодействия выше.)

Для более наглядного представления о геометрии взаимодействия Лц с мембранными структурами предоставляем схему прилипающей эластично-вязкой силы взаимодействия на рис.2. ниже.

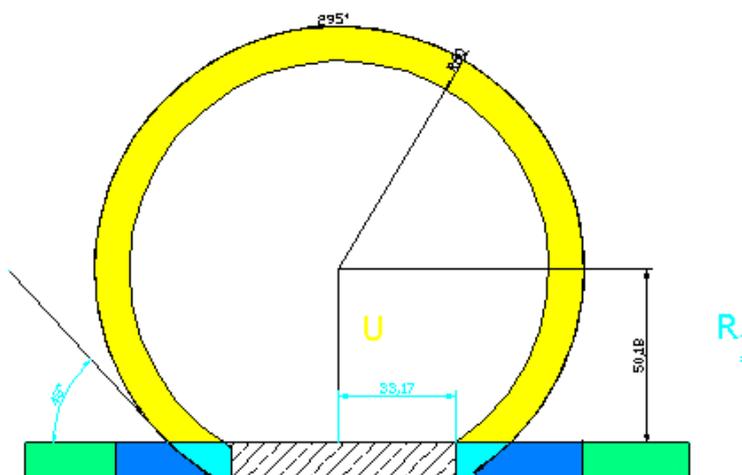


Рис.2. Условные геометрические размеры для клеточной модели прилипающего Лц.

R_1 – динамически изменяющийся радиус Лц. U – радиус диска с площадью прилипания,

\acute{U} – угол (обозначенный наклонной линией слева) отражающий степень контакта с поверхностью прилипания. В пространстве квадрата пересечения угла степени контакта и пространства мембраны находится точка со значением S_0 – окрашено в светло-зеленый цвет. В этой «точке», находится параметр схождения разнонаправленных сил тензограции, о которой мы рассуждали на протяжении всего изложения данной работы. О ней необходимо также говорить, как о зоне пространства дискового характера геометрии образованной вектором тангенциального угла наклона \acute{U} – одновременно отражающего силы прилипания\разлипания Кл с мембраной. Он зависит от суммарного взаимодействия соответствующих молекул этого вида связывания (сил вязкоупругого характера) а также разнонаправленных сил распределения силы движения самой Кл. Последние распределены в дисковом пространстве вблизи контактного угла. (см. формулу 6)

$$\dot{v} = U/R_1 \quad (6)$$

С учетом этих условий с помощью математических расчетов можно найти эту точку, отражающую силу адгезионного контакта τ -тау. И включив его как параметр получить конечное выражение уравнение взаимодействующей силы.(Формула 8).

$$\Delta F \approx \gamma \Delta A + \frac{1}{2} E \Delta A^2 / A - \pi / U^2 G - \pi / 2 \kappa U^2 / R^2 + 2 \pi u \tau \quad (7)$$

Объясняющие ее составные обсуждены в тексте сообщения выше и в ссылках на данную статью, а также будут обсуждаться в наших следующих сообщениях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Мощь теории тензограции состоит, как раз в возможности предсказывать сложное поведение Кл, начиная с проектирования первых принципов блочного типа взаимодействий, до наиболее сложных моделей, имитирующих процессирование блоков в пределах структур нанометрового уровня. Используя соответствующий тип измерений, способ регистрации сигналов отражающих управление и истолкованных от геометрии (формы) Кл в молекулярных структурах, получают адекватные результаты происходящие в живых сложных(комплексных) динамических системах.

Многие молекулярные биологи все еще плохо осведомлены о таком знании. Уже сегодня следует обратить внимание на тот вклад, физических сил взаимодействия, который они отражают в надмолекулярные модификаций при окончательной сборке функциональных молекул и их соответствующее влияние в исследованиях, которые фокусируются на индивидуальных механизмах молекулярного взаимодействия и\ или сигнализации от этих блоков. Понимание иерархической биологии систем, как молекулярных процессов функционирующих в пределах живых многоклеточных организмов становится все более важным в новых направлениях биологической науки, которое мы именуем киномикой - изучающей процессы взаимоотношений Кл, мембран, молекул и их частей на основе теории тензограции.

Благодарности: Хотелось бы поблагодарить организаторов и постоянных участников конференции ИВТН за то участие и вклад, который они внесли за эти минувшие 5 лет в поддержку науки и пожелать им развиваться и нам вместе с ними по случаю первого маленького юбилея 5-летия ИВТН. Пожелать всем участникам творческих научных и связанных с ней успехов. Пользуясь, этим случаем, хочу также поблагодарить проф.

д.м.н. Василия Петровича Лескова теперь, известного ученого в области медицинской клинической иммунологии, за первые эксперименты, которые мы сделали вместе по исследованию адгезивных свойств В- и Т- лимфоцитов в проточном режиме (динамическая модель) в 1986 году.

Литература:

1. *Mesarovich, M.D., Macko, D., and Takahara Y.* Theory of Hierarchical Multilevel Systems., Academic Press, New York. 1970.
2. *Thom R.* A Global Dynamical Scheme for Vertebrate Embryology in Math. Quest in Biology, Amer. Mathematical Soc. V6 N3 1973.
3. *Moon, A.G.* Cell traction forces exerted on the extracellular matrix : Modeling and Measurement. Uni. Minnesota, 1992.
4. *Федотов А.В., Дьяконов Л.П. Розанцев Э.Г. Снежко А.Г, Федотова А.В., Строкина Г.М.* Адгезивные свойства модифицированных коллагеном и фибронектином латексных подложек для культивирования клеток. Тезисы доклада III Всесоюзного совещания “ Культивирование клеток животных и человека. М. Пущино, - с.143. 1990.
5. *Evans E., Dombro M* Biomechanics of active movement and deformation of cells. NATO ASI Series, Vol.42, 1992.
6. *Luna E.* Integrin molecules are believed to be attached to the cytoskeleton which restricts their mobility. Science, V.253, № 955, 1992.
7. *Canham P.B.* J.Theor.Biol.v.26 N61, 1970.
8. *Helfrish W.,* Z.Naturforsch.v.28c, N693, 1973.