

Рецензії, відгуки, презентації
Reviews, comments, presentations

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.4.125-128>

Савостьянов Г.А.
Структурные основы биологии развития и трехмерной гистологии. Новый подход к изучению канцерогенеза. – СПб.: Лема, 2020. – 832 с.: ил.

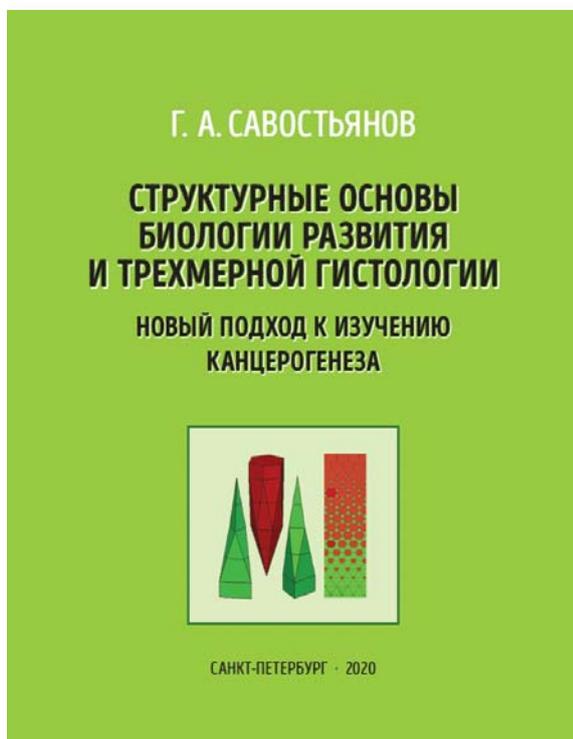
Рецензенты:

научный консультант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения РФ, доктор мед. наук, профессор **Б. М. Ариэль**;
доктор биологических наук, главный научный сотрудник, зав. лабораторией моделирования эволюции Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН **В. Ф. Левченко**

ISBN 978-5-00105-548-8

УДК 57.01+573+575+576.7+611-013+611.018

ББК 28.02+28.03+28.066



Представлена теоретическая и экспериментальная разработка нового подхода к анализу биологии развития. Подход основан на двух идеях: 1) элементарной единицей многоклеточности является не клетка, а клеточная группа (гистион), возникающая в результате разделения функций между клетками; 2) ткани — это регулярные клеточные сети (коннектомы), возникающие в результате полимеризации гистионов.

Разработка первой идеи позволила построить множество различных гистионов, получить параметры для измерения их развития и построения их естественной системы в виде периодической таблицы. Разработка второй идеи позволила построить семейство моделей пространственной организации тканей. Эти модели способны прогнозировать направления тканевого развития. Их справедливость подтверждена экспериментально. Полученные результаты открывают перспективу построения предсказательной трехмерной гистологии.

Книга рассчитана на специалистов по биологии развития, гистологов, онкологов, специалистов по регенеративной медицине и тканевой инженерии, а также на экологов, социологов, экономистов и математиков, интересующихся проблемами развития различных сообществ, основанных на разделении труда.

АННОТАЦИЯ

Книга посвящена теоретической и экспериментальной разработке нового подхода к анализу биологии развития и построению трехмерной предсказательной гистологии. Основу подхода составляет развитие двух идей: 1) элементарной единицей многоклеточности является не клетка, а клеточная группа, возникающая в результате разделения труда (функций) между клетками и названная гистионом; 2) ткани — это не массив случайным образом упакованных клеток, а регулярные клеточные решетки (коннектомы), возникающие в результате полимеризации гистионов.

Разработка первой идеи и формализованный анализ разделения труда позволили получить множество гистионов различного состава и структуры и сформулировать для них закон циклического развития. На его основе построена естественная система гистионов в виде периодической таблицы. Ее параметры имеют биологический смысл и пригодны для прогнозирования развития гистионов и его количественного измерения. Каждый цикл развития гистионов регламентируется законом сохранения потенциалов. Этот закон позволяет описывать динамику потенциалов в развитии и объясняет причину деления клеток гистиона на стволовые и нестволовые. Приведены доказательства существования гистионов в реальности.

Разработка второй идеи позволила установить, что полимеризация гистионов приводит к возникновению регулярных клеточных сетей или решеток (коннектомов) различной размерности. Эти сети служат математическими моделями пространственной организации тканей из плотно упакованных клеток. Такие модели отражают как топологию ткани, так и геометрию составляющих ее клеток. Визуализация моделей проводится с помощью специальных компьютерных программ.

Такая концепция позволила сформулировать принципы пространственной организации

эпителиев, построить семейства их топологических и геометрических моделей, предсказать новые варианты тканевой гистоархитектоники и обнаружить их в реальных тканях. Использование моделей позволило описать такие неизвестные ранее свойства клеточных пластов, как трансляционная симметрия и стехиометрия состава. Модели позволяют также изучать трансформацию тканей в нормальном развитии и патологии. Показано, что канцерогенез — это не стохастическое повреждение клетки и ее генома, а закономерное и предсказуемое изменение гистионов и коннектомов.

В заключении подчеркивается, что гистион и коннектом составляют новый предмет биологии развития и гистологии. Его дальнейшее исследование открывает перспективу создания вычислительной трехмерной гистологии, способной находить множество всех возможных вариантов гистоархитектур и тем самым прогнозировать направления тканевого развития в норме и патологии. Такая гистология станет теоретической базой тканевой инженерии.

Книга рассчитана на эволюционистов, эмбриологов, морфологов и онкологов, а также специалистов в области регенеративной медицины и тканевой инженерии. Кроме того, она предназначена для математиков, физиков, социологов и экономистов, интересующихся фундаментальными проблемами строения и развития многоклеточности, а также других сообществ различной природы, основанных на разделении труда.

Ключевые слова: разделение труда, специализация и интеграция, многоклеточность, развитие, гистионы, полимеризация, клеточные решетки, коннектомы, метрика и топология, симметрия, компьютерное моделирование, клеточные пласты, пространственная организация, гистоархитектоника, клеточные мозаики, трехмерная реконструкция, морфогенез, гистогенез, тканевая инженерия, злокачественный рост.

ПРЕДИСЛОВИЕ

Книга была задумана в далеком 1970 г., когда я закончил аспирантуру в Ленинградском НИИ онкологии им. профессора Н.Н. Петрова и защитил кандидатскую диссертацию. Она была посвящена электронно-микроскопическому исследованию взаимоотношений онкогенных вирусов и клеток. И хотя защита прошла успешно и я был даже положительно отмечен, полученные результаты сильно удручали меня тем, как мало света они проливали на проблему злокачественного роста. Осознавать это было нестерпимо, и я стал размышлять о том, какие

задачи могли бы дать более содержательные результаты.

В то время, как и сейчас, преобладал эмпирический подход к изучению канцерогенеза. Вместе с тем уже давно существовало представление о том, что в основе нормального развития многоклеточных организмов лежат процессы специализации и интеграции клеток (разделение труда между ними), а сам организм — это «клеточное государство». Злокачественный же рост — это «извращение» этих процессов, дезинтеграция и деспециализация клеток с их авто-

номизацией и асоциальным поведением. Большинство устремлялось на изучение генетических механизмов этих процессов. Для меня же было ясно другое: чтобы понять суть «извращений», нужно знать, как протекают эти процессы в нормальном развитии многоклеточных организмов и других систем, основанных на разделении труда. Но в биологии представления о разделении труда существовали лишь в виде метафор. Чтобы понять эти процессы более детально, я набросился на книги по политической и социологии, а также на все доступные в то время энциклопедии (от Брокгауза и Эфрона до Британики) и увидел, что процесс разделения труда там тоже описывается лишь качественно и интуитивно. Было очевидно, что на основании таких представлений построить рациональную гипотезу злокачественного роста с экспериментально проверяемыми следствиями невозможно. Однако более точного и количественного описания интердисциплинарного аспекта процессов разделения труда нигде не нашлось. Стало ясно, что все нужно делать самому. Я был молод, амбициозен и взялся за работу.

Мне повезло — результат не заставил себя ждать. Уже в 1973 г. В ДАН СССР по рекомендации В.В. Меньшуткина и представлению Е.М. Кребса (огромная благодарность) вышла первая заметка с наброском теории разделения труда. А в 1976–1977 гг. — журнальные статьи с более полным изложением начал такой теории. С тех пор я работал главным образом в этом направлении. Постепенно развиваемые представления оформлялись, обрастали важными деталями и наконец приобрели вид, предлагаемый читателю.

Поначалу работа проводилась в том же НИИ онкологии, и начальство не всегда жаловало это направление («брось ты эти фантазии, займись делом»). Тем не менее возможности для работы находились почти всегда, и я благодарен за это руководителям лаборатории онковирусологии доктору биологических наук профессору А.М. Дядьковой и ее заместителю доктору медицинских наук О.К. Кузнецову. Но все же мне пришлось уйти во ВНИВИП, где я с коллегами проводил электронно-микроскопическое сопровождение разработки диагностикумов и вакцин для Птицепрома, продолжая размышлять о канцерогенезе.

Значительно улучшились условия для работы с переходом в ИЭФБ АН СССР, за что я благодарен профессору Э.И. Слепяну, пригласившему меня, а также профессору Ф.Г. Грибакину и профессору М.Н. Масловой, способствовавших моему переходу. В этом институте (теперь уже ИЭФБ РАН) я работаю по сей день, развивая избранное направление. За возможность делать это и за благожелательную крити-

ку искренне благодарен заведующему лабораторией В.И. Говардовскому. Комфортная обстановка для работы продолжается и при М.Л. Фирсове, за что ему также большая признательность. В таких условиях я в 1994 г. защитил докторскую диссертацию (на сей раз результаты меня уже не удручали), в 2005 г. выпустил первую книгу.

Полученные результаты сводятся к следующим главным положениям. В современной биологии пропущены два объекта, представляющие самостоятельные уровни организации. Во-первых, это простейшие клеточные группы, возникающие в результате разделения труда между клетками. Такие группы были названы гистионами. Они представляют собой элементарные единицы многоклеточности, они же (а не отдельные клетки) являются элементарными морфофункциональными единицами тканей. Во-вторых, отсутствует представление о тканях как клеточных сетях, возникающих в результате полимеризации гистионов. Такие сети не являются случайными, но представляют собой регулярные клеточные решетки (коннектомы). Состав и структуру гистионов и коннектомов можно вычислять и исследовать экспериментально. Отсюда следует предположение, что причину злокачественного роста мы ищем не там, где она находится: основные события малигнизации протекают не столько на уровне клеток и их геномов, сколько на уровне гистионов и коннектомов и сводятся к их закономерным и предсказуемым изменениям. На их изучение и ориентирует эта книга. В ней 1, 3, 4 и 5 главы написаны заново, а 2, 6 и 7 главы являются переработанными и дополненными вариантами глав первой книги.

В начальный период поисков и раздумий моими частыми собеседниками были А.Х. Левит, В.С. Кузнецов, инженер Н.А. Алексеев, а также другие молодые сотрудники НИИ онкологии, которым я говорю большое спасибо. Позднее важную поддержку я получал от Л.В. Белоусова и А.К. Тимонина. Полезными для развития теоретических аспектов были выступления на конференциях и семинарах, среди которых назову семинары В.В. Смолянинова, М.С. Гельфанда, А.В. Маркова, Г.Г. Малинецкого, а также Л.Е. Гринина и А.В. Коротаева.

Неоценимую помощь, связанную с разработкой компьютерных программ, мне оказал А. Воробьев, впервые создавший основу «Гистоарха». Эта программа затем пополнялась многими студентами (на профессионалов денег не было). Существенный вклад в такую работу внес и дипломант А. Налимов, создавший основу «Гисторед». Эта работа нуждается в продолжении, но всем, кто ее делал, огромное спасибо.

Большую помощь в экспериментальной работе мне оказала моя бывшая аспирантка Н.М.

Грефнер, а также доктор биологических наук Т.Б. Голубева, за что я им искренне благодарен. Были у меня и бакалавры с магистрами. Но то было время общественного переустройства и бедности, наукой было не прокормиться, и они уходили в коммерческие сферы. Однако были и исключения. Важным этапом развития обозначенного направления исследований стала защита в 2012 г. кандидатской диссертации Е.Г. Магницкой (моей дочерью), за что специальная благодарность ей, а также ее руководителям В.Ф. Левченко и Е.С. Снигиревской.

Вопросы студентов медфака СПбГУ, которым я около десяти лет читал элективный курс, были весьма полезны для меня. Я благодарен также РФФИ за то, что в начале своего существования он поддержал меня, и я смог купить свой первый компьютер, а затем десять раз подряд отказывал мне в поддержке, чем приучил меня обходиться минимумом. Тем более ценной была поддержка Фонда Сороса, а также фонда СПбНЦ РАН. В последние годы работа выполнялась в рамках государственного задания № 075-00776-19-02. Всем этим учреждениям я выражаю искреннюю признательность.

И наконец, вряд ли я написал бы эту книгу без поддержки моей семьи. Это уже упомянутая

диссертация дочери. Но важнейшая помощь приходила ко мне от Луцкой Ольги Федоровны — кандидата физико-математических наук, доцента ЛЭТИ и моей жены, учителя в области кристаллофизики, консультанта по большинству других вопросов, помощника и друга.

Окидывая общим взором приготовленную рукопись, я вижу ее неполноту и прочие недостатки, уныло глядящие на меня. При этом список литературы (наряду с недавно вышедшими используются и не самые новые источники) беспокоит меня в наименьшей степени: содержание книги — это не «молекулярка», где десятилетние работы цитировать не принято. В предлагаемой области и столетние работы не потеряли ценности. В книге есть более важные недоработки (надеюсь, не ошибки). Но мой личный фактор времени диктует мне, что пора остановиться. Хочется надеяться, что читателю будет ясно главное: эта работа — лишь начало нового направления в биологии развития и гистологии. И если кто-нибудь увлечется им и решит принять участие в его разработке, я буду считать свою задачу выполненной.

Г.А. Савостьянов