

Наша «шагренева кожа» — это наша проблема. Нам ее и решать.

2. Единое совмещенное пространство организма

В. А. Кордюм

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины
Ул. Академика Заболотного, 150, Киев, 03143, Украина

«Познать самого себя — не только самая трудная вещь на свете, но и самая неприятная».

Генри Уилер Шоу

Организм является особым, единым в себе самом образованием, состоящим из очень большого количества разных клеток. Анализируется проблема такого единства. Выдвигается и обосновывается положение о некоем едином пространстве организма в виде следующих совмещенных пространств: непрерывного открытого регуляторно-метаболического, непрерывного закрытого регуляторно-метаболического, ротационного, архитектурного и динамического. Обсуждаются особенности такого совмещения и вытекающие из этого следствия для рассматриваемой проблемы.

СУЩЕСТВУЮЩЕЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ. Организм — «единое целое». Это положение как непрерываемо очевидное, незыблемое, фундаментальное для всего бытия, неукоснительное и непрерывное для всего глобально и каждого персонально, постоянно исповедуемое и реально реализуемое в жизни от первого до последнего вздоха, воспринимается как абсолют. И организм действительно выглядит со стороны и ощущается им самим как, конечно же, «единое целое». По крайней мере до тех пор, пока организм в виде конкретного индивидуума здоров. Остановимся, временно, именно на таком здоровом состоянии, при котором все воспринимается как «единое целое», составляя единый в самом себе индивид. Остановимся и зададим вопрос — что же именно обеспечивает организм как это самое «единое целое»? И здесь представления о «едином целом» становятся удивительно расплывчатыми.

Анализ принятых, исповедуемых, положенных в основу практической деятельности и иногда даже реализуемых (в виде «правильной» организации работы, отдыха, лечения, рационального поведения

и т. д.) механизмов, обеспечивающих существование «единства» организма, свидетельствует о некоем удивительном феномене — все механизмы «единства» организма как целого основаны исключительно на статистически флуктуирующих и внешних (по отношению к клеткам, из которых и состоит организм) воздействиях сигнального (лигандно-рецепторного) типа и, опять же, внешнего по отношению к клеткам внеклеточного матрикса, посредством которого (и на котором) клетки закреплены и который участвует во внешних (по отношению к закрепленным на них клеткам) сигнальных процессах. Поскольку в многоклеточном образовании клетки должны быть пространственно организованы, то они и между собой крепятся специальными молекулярными «креплениями» по аффинно-лигандному принципу.

Рецепторы адгезии обычно представляют собой трансмембранные гликопротеины, относящиеся к суперсемействам интегринов и протеогликанов. А белки экстраклеточного матрикса — к коллагенам, фибронектинам, ламелинам и протеогликанам. Существует значительное количество и иных межклеточных макромолекул, но эти — основные. Моле-

кулы адгезии участвуют в многочисленных и разнообразных сигналах трансдукции, играя важную роль в таких процессах, как собственно адгезия, движение, рост, апоптоз и многочисленные вариации специфической геной регуляции (часто приводящей в движение длинные цепи процессов внутриклеточных событий — изменения цитоскелета, секреции и т. д.). А регуляция морфогенеза требует комплекса взаимодействий между рецепторами адгезии, цитоскелетом и сетью путей сигналинга [1]. Но все это осуществляется только через взаимодействие лигандов, действующих на клетку извне, и наружных клеточных рецепторов, запускающих далее уже все внутриклеточные цепи сигнальных, регуляторных и метаболических процессов. При этом очень важное значение отводится внеклеточному матриксу как внеклеточному резервуару для морфогенетических протеаз, факторов роста и цитокинов за счет их специализированного связывания с элементами матрикса, выполняющими функции, сходные с рецепцией и передачей последующего сигнала на клеточные рецепторы [2].

Таким образом, кроме системы высококонсервативно организованных общеорганизменных коммуникаций в виде сосудов (кровеносных и лимфатических), имеется еще и межклеточная система, в которую погружены соединенные между собой клетки-машины, управляемые сигналами извне (которые они сами продуцируют, освобождая за свои пределы, и на которые сами реагируют через посредство находящихся на их поверхности рецепторов).

Концептуальным же в принципе построения организма является то, что сами клетки взаимодействуют со всем остальным «единым целым» только через свои поверхности — рецепторы, ионные каналы и прочие по своему механизму действия также лигандно-рецепторные системы. И, по сути, это все! Организм понимается и воспринимается как пространственно закрепленная на некоем основе и соединенная между собой системой креплений совокупность клеток, взаимодействующих каждая со всеми и все с каждой исключительно посредством лигандов и рецепторов! «Единое целое» как фактически некая совокупность в виде популяции внутренне автономных клеток, общающихся между собой через посредство всего того и только того, что имеется в окружающей их среде и не более. И как витиевато не рассуждай, а выходит, что «единое целое» — венец творения — не более чем популяция клеток. Ну какая-то очень сложная организационно, колониального типа, хотя и более простая, чем лишайники, у наиболее эволюционно продвинутых представителей которых связи между клет-

ками конструктивно сложнее. Это не гротеск, это «сухой остаток» из бесчисленных общих рассуждений (не приводимых здесь ради экономии места в журнале и времени его читателей) о «единстве», «иерархии», «целостности» и прочее. Конечно же, все это реально имеет место, детальнейшим образом изучается и ни в коей мере не может быть поставлено под сомнение. Но ограничено оно лишь представлениями, основанными на «единстве», обусловленном исключительно наружными связями, и поэтому только на таком построении принципиально не может быть основой целостности столь сложного и совершенного организма, как человек. Почему?

Посмотрим еще раз на то, что такое организм «на самом деле». «Единое целое» составлено из $\approx 5 \cdot 10^{13}$ клеток — индивидуальных молекулярных машин. Клеток, в которых слаженно работают $\approx 10^{24}$ — 10^{26} индивидуальных механизмов — макромолекул, структурно (но не жестко, а весьма лабильно) организованных в надмолекулярные функциональные комплексы, непрерывно распадающиеся и вновь воссоздающиеся. И все это начинается на матрицах — генах, которых в каждой клетке то ли 25, то ли 120 тыс. А почти каждый ген альтернативно транскрибируется, транскрипты альтернативно сплайсируют, альтернативно полиаденилируются, редактируются, альтернативно транслируются и т. д. Даже по смехотворно заниженным оценкам, в самой примитивно представляемой динамике это дает 10^{27} функциональных единиц, у которых рабочие поверхности (для того чтобы состоялось «единое целое») должны строго соответствовать друг другу для самосборки, восприятия регуляторных сигналов, обработки субстратов и прочего [3]. В каждой клетке организма $\approx 7 \cdot 10^9$ пар оснований ДНК. Вероятность же мутирования такая, что при всем совершенстве репарации постоянно (!) динамически (т. е. в интервале реального времени между возникновением повреждения и его репарацией) часть генов мутантна. Недавно эту величину оценивали в интервале от нескольких единиц до нескольких десятков генов на клетку. Но в последние годы, когда точность измерений возросла, а весь геном человека просеквенировали, оценки приходится менять.

Так, при использовании высокочувствительных методов определения апуриновых/апиримидиновых сайтов было установлено, что в каждой (!) клетке млекопитающих их число (в зависимости от ткани) составляет от 50 до 200 тыс. [4]. Это количество, являющееся равновесным между возникновением повреждений и их репарацией, присутствует постоянно — репарация не мгновенна. В

геноме человека только 1,5 % всех последовательностей являются кодирующими [5]. Если принять (согласно все настойчивее приводимым оценкам), что число генов у человека действительно лежит в диапазоне от 25 до 45 тыс. [6], то в среднем непрерывно в состоянии динамических мутаций в каждой клетке будет находиться несколько десятков мутантных генов. А ведь существуют и иные типы мутаций (а не только апуринизация). Вот и выходит, что по мере углубления наших знаний оценка уровня динамических мутаций меняется только в сторону повышения. Да еще несколько генов уже через сутки—двое становятся мутантно-стабильными, т. е. какие-то динамические мутации закрепляются. Далее мутации неизбежно будут накапливаться. А в каждой клетке (в силу случайного характера повреждений) и динамические, и стабильные мутации будут разными. В результате, начиная от любой условной точки отсчета, в которой все 100 % клеток были бы абсолютно полными, без единой мутации, уже через несколько суток все клетки из единого ансамбля превратятся в единое отмирающее скопление, в котором каждая клетка, имея «свои» мутации, воспроизводящие «свой» мутантный фенотип, будет отмирать «по-своему».

Так следует из существующих представлений. В действительности же такого нет. Почему? Почему феноменология, надежно установленная для отдельных клеток, в случае организма совершенно иная? В общем виде ответ напрашивается очевиден: потому, что организм — это не просто скопление клеток. И это, конечно же, так. Не зря ведь эволюция создавала организмы на протяжении миллиардов лет, потратив на создание самой клетки всего-то пару сотен миллионов лет. Так чем же конкретно по своим механизмам сообщество клеток в организме отличается от такового клеток вне организма? Отличается настолько, что непрерывно идущие мутации как в своем динамическом, так и закрепленном состоянии не могут сразу же после начала эмбрионального развития (не говоря уже о постнатальном периоде) дезорганизовать, расстроить, уничтожить как единое целое столь сложное клеточное образование, которым является организм. Сигнальные системы межклеточного пространства, совмещенные с таковыми клеток, синхронизируют их деятельность. Но такое возможно только в том случае, если сами клетки и все их составляющие функционально полноценные. Только тогда они будут адекватно реагировать на сигналы. Расчет же мутационных процессов на основании многократно воспроизведенных и всеми принимаемых как факт экспериментальных данных

показывает, что такого быть не может. Какое же решение нашла эволюция для того, чтобы парировать законы неживого, т. е. непрерывно идущие разрушительные процессы всего и везде? Таким решением является то, что можно назвать единым совмещенным пространством организма. Особо организованным пространством, в котором совмещены особые свойства всех находящихся в нем клеток-машин. В нем столь бескомпромиссно реализуется наша «шагреновая кожа». В нем надо решать ее проблемы.

Попробуем проанализировать как собственно составляющие «единого совмещенного пространства организма», так и особые механизмы такого совмещения. Начнем с наиболее общепринятого.

Непрерывное открытое регуляторно-метаболическое пространство организма. Незыблемым принципом биологии является положение, согласно которому «онтогенез повторяет филогенез»: в процессе развития любой организм проходит этапы предыдущих ступеней эволюции. Это — в динамике. Невероятно, но факт: связь прошлого эволюции с существующими в настоящее время организмами биология рассматривает только в динамике — «онтогенез повторяет филогенез». Конечно, это так. Только ведь динамика состоит из бесчисленной статики. Ведь каждый момент — сам по себе статика. И организм в статике (т. е. в его любой момент существования) тоже должен как-то воспроизводить следы своего бесконечно (или не совсем) далекого прошлого, тоже статического. Это значит, что «в статике сегодня организм повторяет статику своего эволюционного прошлого», в статике (т. е. в любой момент времени) в организме существуют какие-то элементы прошлых, более простых форм существования. В случае эмбриогенеза (т. е. в динамике) такое прошлое вошло в учебники. В случае же статики (т. е. постоянно, во все периоды жизни индивидуума) на сохранившиеся от миллиардов лет эволюции рудиментарные элементы реально существующих особенностей построения организма обычно вообще не обращают внимания и они никак не рассматриваются. Восполним этот пробел.

Поскольку многоклеточные возникли на базе одноклеточных, организационное построение последних каким-то образом должно присутствовать и в современных организмах. В природе одноклеточные существуют в виде популяций. Популяция — это весьма сложное клеточное построение, а не случайный хаос. Популяции — тоже эволюционный этап. И возник такой этап не одновременно с первыми протоклетками. Но противостояние окружению (и использование его) пространственно-

организованным скоплением клеток, а не одной единственной, несоизмеримо эффективнее. Поэтому организация самых первых клеток в прообразы популяций (т. е. вначале просто скопления), а затем эволюция в сторону все более и более совершенных популяций (т. е. структурно и функционально пространственно оформленных в виде достаточно свободных, но взаимодействующих функционально сообществ клеток) имели настолько значимые селективные преимущества, что неизбежно должны были возникнуть очень быстро.

Отдельные клетки в популяции взаимодействуют между собой через посредство омывающего их субстрата. Через этот субстрат (от содержимого лужи до бушующего океана) в клетки поступают элементы питания. В него же (этот субстрат) сбрасывается из клеток, составляющих популяции, все ненужное. Популяции — это очень далекий (и эволюционно, и во времени) прообраз организма [7]. Но не любая популяция! В организм (в самом его бесконечно далеком начале пути) эволюционировала только популяция, состоящая из клеток одного вида. Только она в дальнейшем, через миллиарды лет, могла вести себя так, как ведет реально, т. е. обладать способностью превращаться в любую клетку организма — нервную, мышечную, железистую, зародышевую. Для этого надо, чтобы в каждой клетке была информация обо всех (без исключения) типах клеток организма на всех этапах его развития. Популяции из клеток разных видов дали ценозы. Популяции из клеток одного вида — организмы. Именно поэтому высокоразвитые лишайники, которые по своей организации сложнее многих примитивных многоклеточных, оказались эволюционным тупиком — в клетках разных видов (гриба и водоросли) — геномы разные. А в клетках организмов — идентичные. Если, конечно, уже вторично и только на уровне онтогенеза не возникли варианты, например, диминуция хроматина. И эта особенность организма, унаследованная от популяции (по крайней мере, в норме и всегда и у всех в генеративной линии), определяет и состав организма, и его поведение, и возможность управления им искусственно (что уже начали делать).

Принципиально такое же построение, как у популяции (но не единственное, а только как один из элементов), имеется и в организме. В нем существует сложная система внеклеточного пространства, через которую клетки черпают извне (по отношению к клеткам) необходимые вещества и сбрасывают туда в виде продуктов метаболизма как нужное организму, так и ненужное. На лужу это все организационно похоже, конечно же, мало, но принципиально (только абстрактно-организа-

онно) обеспечивает такие же функции. Ну, может быть, не как в луже, а как в бушующем океане (ибо имеется высокосовременная специализированная система обеспечения движения жидкостей в организме). Как ни парадоксальным это может показаться, но организм в процессе своего эволюционного создания конструктивно включил в свое построение не только сумму внутриклеточных пространств, но и часть экологического обеспечения популяции — пространства для размещения окружающих клетки субстратов и самого субстрата, размещенного в этом пространстве. Иначе, как в популяции, клетки, эволюционирующие в сторону все большей взаимозависимости и взаимодействия, существовать просто не могли — они были только такими, популяционно существующими. Ни лужа, ни бушующий океан сами по себе в наследственный аппарат тех клеток, конечно же, не входили (механизм наследственности для такого не предусмотрен). Но организационное построение популяции уже включает в себя генетически детерминированное вычленение микрочасти лужи или океана в еще не изолированное от остальной лужи или океана частично замкнутое пространство. Организационно оно уже более плотно заселено, а конструктивно осуществлено в виде пространства между клетками. И «правила поведения» клеток в таком пространстве тоже уже регламентированы. Такой рудимент, оставшийся от существования клеток в популяции для сложного организма, абсолютно необходим.

В клетках человека идут чрезвычайно интенсивные метаболические процессы. Интегрально их можно количественно оценить посредством АТФ. В клетках энергетические процессы квантованы. Наиболее часто таким биологическим квантом энергии является АТФ. Он не единственный макроэрг, но используется значительно чаще остальных. У человека ежесуточно в среднем на каждый грамм массы тела образуется и распадается примерно 3 г АТФ [8]. Поскольку примерно половина массы тела человека приходится на неклеточную материю (все жидкости организма, межклеточный матрикс, кальцинированная часть скелета и т. д.), то реально на массу клеток тела придется круговорот АТФ, количественно примерно вдвое более интенсивный. Размер клеток колеблется очень сильно. Если за среднее принять величину, близкую к минимальной (11 мкм^3), то в 1 г клеток будет примерно $1,4 \cdot 10^9$. Тогда в одной близкой к минимальному размеру клетке будет происходить ежесуточно распад примерно $5 \cdot 10^{12}$ молекул АТФ. И столько же заново синтезироваться. Это значит, что произойдет 10^{13} событий синтеза—распада. По-

сколькo каждый макроэрг участвует в одном молекулярном превращении, то это означает, что в небольшой клетке каждые сутки реагируют в химических превращениях, создаваясь, разрушаясь и изменяясь $\approx 10^{13}$ молекул. Но такой расчет основан лишь на АТФ. А так как в клетках всех других макроэргов суммарно не меньше, чем АТФ, а кроме макроэрг-зависимых реакций идут и иные, то метаболическая активность клетки окажется еще на 1—2 порядка выше. «Энергоноситель» для этого и «строительный материал» должны поступать извне. И выбрасываться какая-то их часть должна в виде нужных организму продуктов (или, наоборот, ненужных, от которых необходимо избавляться) тоже куда-то вне клетки, в какое-то «вовне». Для этого как «извне» так и «вовне» должны существовать.

Они, естественно, и существуют в виде межклеточных просветов, организуемых далее в более крупные образования — лимфатические сосуды, кровеносную систему, обеспечивающую активное перемещение жидкостей всего организма со всем его содержимым. А уже из нее, из такого «извне» по отношению к каждой клетке, через сложный рецепторный механизм идет интенсивный массо- и энергооборот [9]. Такой вот получается рудимент экологии одноклеточных популяций. Существует же он в некоей «непрерывной статике» в течение всего как эмбриогенеза (начиная с бластулы), так и постнатального периода. Рудимент пространственного построения популяции сохраняется постоянно. И так же, как в популяции, каждая клетка обеспечивает, воспроизводит внеклеточное пространство — далекий элемент эволюции организма и сохраняет свою индивидуальность. Индивидуальность в том смысле, что продолжает вести себя как молекулярная машина, способная реагировать по всем правилам молекулярных машин согласно ее «молекулярно-техническим» возможностям и заложенному программному обеспечению. Но даже из самых общих соображений следует, что уж если организм (да еще в виде «венца творения») состоялся, то, кроме остаточной «экологии» в виде прототипа и лужи, и бушующего океана, в нем должно было возникнуть что-то еще. Что? В конце-концов, даже самая сложная популяция все равно остается популяцией и на организм не тянет. Так почему же и в чем мы от нее отличаемся концептуально?

Непрерывное закрытое регуляторно-метаболическое пространство организма. В 1960 г. Каррер описал особый тип клеточных взаимодействий, получивших название «щелевых контактов», формирующих «клеточные соединения» [10]. Обычно их описывают как образования с внешни-

ми размерами 15—18 нм. Принципиальной особенностью щелевых контактов является то, что они пронизывают клеточную мембрану и соединяют рядом лежащие клетки. Но соединения эти особые. Кроме чисто механического соединения, щелевые контакты обеспечивают то, что можно было бы назвать «клеточной непрерывностью» — внутренняя часть контакта организована в виде полого канала, диаметр свободного пространства которого, чаще всего, оценивают в 2 нм. А сами щелевые контакты идут от соседних клеток навстречу. Единичный контакт состоит из структуры, называемой «коннексоном», имеющей вид полого цилиндра длиной примерно 7 нм. Коннексоны пронизывают клеточную мембрану и стыкуются «конец-в-конец» с коннексонами соседних клеток [11], перегородившая межклеточное пространство — щель порядка 2 нм (расстояние между наружными поверхностями мембран сопредельных клеток).

Удивительное «совпадение» — свободное межклеточное пространство (через которое клетка общается со всем остальным организмом и получает от него все необходимое) в своем поперечнике имеет такие же размеры, как и диаметр свободного пространства щелевых контактов. Скопления коннексонов, образующие щелевые межклеточные соединения, могут составлять от 10—20 до нескольких тысяч [12, 13]. Это очень наглядно видно на специально приготовленных препаратах (рис. 1, 2).

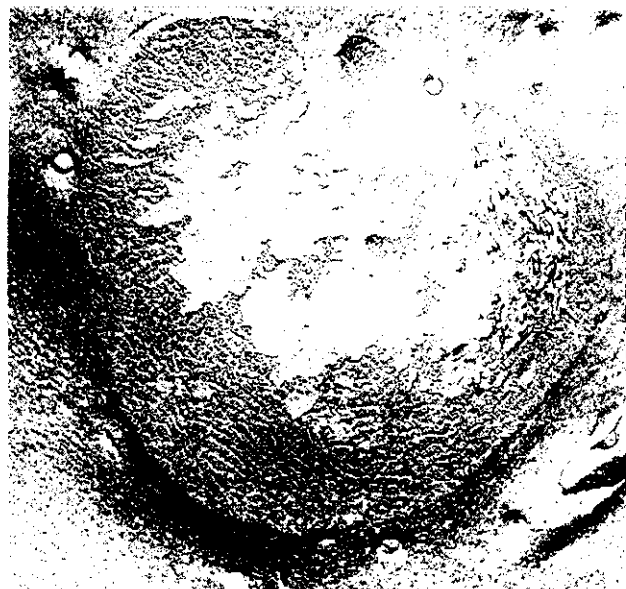


Рис. 1. Относительно крупные скопления щелевых контактов диаметром приблизительно 3 мкм. $\times 36000$ [12]



Рис. 2. Многочисленные скопления, состоящие из разного количества единичных щелевых контактов (от 5—6 до 100—200). $\times 50000$ [12]

Состоят коннексоны из специализированных белков, относящихся к семейству коннексинов [14]. Таким образом, клетки организма состыкованы между собой не только архитектурно соединяющими их молекулярными креплениями, но и объединены в фактически общее непрерывное пространство посредством каналов, оформленных особым семейством белков в соответствующие структуры. Но структуры эти высоколабильны — они способны быстро разрушаться, разбегаясь, таким образом, соседние клетки (как механически, так и по внутренней непрерывности), и столь же быстро воссоздаваться, приводя к новым объединениям. Благодаря этому все клеточное построение организма обладает одновременно двумя, казалось бы, абсолютно несовместимыми свойствами. Первое — это прочность соединений клеток, рвущихся только по содержанию, а не по контактам (которые прочнее пронизанной ими мембраны). Но само такое соединение не только «крепежное», но еще и (одновременно) коммуникационное, т. е. пространственно непрерывно соединяющее (фактически, объединяющее) внутреннее содержимое соседних клеток.

Второе свойство — это способность (при соответствующих клеточных процессах) почти к мгновенному отсоединению, естественно, без каких-либо повреждений, одновременно и «крепежному», и коммуникационному. Что же проходит через щелевые контакты и какова их роль? Здесь имеется полный диапазон различных мнений. Единственное, на чем сходятся все, так это на том, что через каналы щелевых контактов мелкие молекулы проходят, благодаря чему все клетки объединены системами регуляций, не выходящими за их пределы.

Кроме того, через каналы передаются и какие-то электрические сигналы [15, 16]. А вот на движение через каналы макромолекул многие исследователи почему-то вводят «табу». Вводят без должного экспериментального обоснования. С одной стороны, так уж сложилось исторически, что практически сразу после открытия щелевых контактов был найден удивительно простой, эффективный, наглядный и информативный метод оценки перемещения через них между клетками модельного исследуемого вещества. Таким веществом оказался Люцифер желтый — ярко люминесцирующая краска. Она стала универсальным инструментом при изучении щелевых контактов [17]. На ней и выполнены почти все работы. А крупные молекулы несоизмеримо менее удобны в работе. Их изучать куда сложнее, дороже, да и времени наблюдения надо значительно больше (скорость перемещения крупных молекул намного меньшая). А раз почти все работы, имеющиеся в литературе, выполнены на мелкой молекуле, то ими чаще всего и ограничивают сам процесс коммуникаций. Такая позиция утвердилась достаточно прочно еще и потому, что на нее работали «общие представления» — и это вторая сторона «табу». Ибо иначе, в рамках традиционного понимания, зашатается все представление об организме. Собственно говоря, такое ограничение (даже чисто формально) весьма странно выглядит. Внутренняя полость диаметром 2 нм уже просто чисто стерически может пропускать молекулы, самая широкая часть которых достигает 2 нм. Это значит, что любой белок в пространственно несобранном виде спокойно пройдет через такой канал. И даже в собранном виде очень многие макромолекулы клетки не превысят таких размеров в своей самой широкой части. А по длине канал вообще не должен создавать никаких ограничений. В целом, анализируя информацию о щелевых контактах, часто просто поражаешься «двухмерной логике».

Как указывалось выше, пространство между клетками в тканях оценивается исследователями в 2 нм. Через такой просвет клетки получают все необходимые им компоненты, включая макромолекулы, из непрерывно открытого регуляторно-метаболического пространства. И все с этим согласны. А вот такой же диаметр свободного пространства щелевых контактов многие ну никак не могут признать равноправной по своей пропускающей способности коммуникацией. Но это — если только формально-стерически. Поскольку же в клетке чисто механические случайно и/или самопроизвольно протекающие движения большая редкость, то через щелевые контакты просто не может не проходить

все необходимое клеткам, тем более, что щелевые контакты обладают, кроме всего прочего, еще и некоторыми формами электрической и химической возбудимости, что, по-видимому, обеспечивает их быстрое открывание и закрывание [18]. Для них описано и увеличение размера, что отмечалось на электронных микроснимках. И, действительно, как прямые наблюдения, так и анализ процессов в целом выявил, что через мембраны передаются и крупные молекулы [19, 20]. И не только молекулы. Даже крупные надмолекулярные образования (что было показано, в частности, на примере меланосом) могут перемещаться непосредственно из клетки в клетку [21]. На этом следует остановиться особо. Ибо прямые массопотоки из клетки в клетку, минуя внеклеточное пространство, конечно же, ни в коей мере не ограничены только щелевыми контактами. Они разнообразны и многочисленны. Только изучены они куда хуже и, в основном, на уровне феноменологии. Только поэтому основное внимание уделено щелевым контактам, на примере которых (даже только их одних) видно, насколько существенно надо менять представления о «едином целом». Очевидно, что такая система клеточных контактов, фактически связывающих клетки не только механически, но и по принципу взаимной непрерывности, должна иметь какую-то функциональную значимость.

Из общих соображений можно ожидать, что такая значимость будет различаться для разных типов клеток. Что же могут дать клеточные контакты? В значительной мере это будет зависеть от количества подобных контактов и особенностей их функционирования. Что касается количества, то оно оказывается очень большим. Так, в печени крыс щелевые соединения занимают 2—3 % всей поверхности клеточных мембран гепатоцитов [13]. С учетом соотношений внешней площади щелевого контакта и его внутреннего канала общая площадь свободного пространства, объединяющая две клетки, будет в таком случае составлять примерно $1,3 \text{ мкм}^2$.

Все взаимодействия с внеклеточным окружением, согласно общепринятым на сегодня представлениям, осуществляются через мембрану посредством специальных механизмов — ионных каналов, рецептор-опосредованного транспорта, эндоцитоза (в основе которого тоже лежит рецепторный принцип). Если посчитать для каждого отдельного типа рецепторов или каждого типа ионных каналов количество таких точек взаимодействий, то при всей их количественной значимости (тысячи или даже десятки тысяч на клетку) общая площадь окажется на несколько порядков меньше, чем площадь щеле-

вых контактов. И только если суммировать «эффективную площадь» всех типов рецепторов клетки, обеспечивающих поглощение компонентов клеточного окружения по механизму узнавания того, что надо поглощать, и проведение его через мембрану (путем оценки интенсивности поглощения), добавив к ней площадь всех ионных каналов вместе взятых, то такая интегральная их поверхность, в лучшем случае, будет соизмерима с площадью щелевых контактов той же клетки. Получается, что канонический массоперенос (даже чисто формально) не будет обеспечивать большего массопереноса, чем таковой через щелевые контакты. И это относится как к метаболитам, так и к сигнальным молекулам.

Постепенно накапливаются фактически данные об универсальной функциональной значимости щелевых контактов. Этот процесс познания далеко не окончен, но и то, что известно, указывает на их поистине всеобъемлемые функции: модуляцию клеточной смерти в дифференцированных тканях [22]; транзитное подавление эффектов ряда митогенов [23]; синхронизацию поведения клеток [24]; выживание нервных клеток спинного мозга [25] и т. д. В 1969 году Сабак-Шарп с соавт. (цит. по [26]) описали межклеточный транспорт молекул, приводящий к изменению метаболизма реципиентных клеток. Эти работы явились началом обширных исследований феномена метаболической кооперации по механизму коммуникации через контакты. Суть такой кооперации заключается в том, что при контактах клеток, несущих разные мутации одной группы комплементации, они начинают передавать метаболиты непосредственно от клетки к клетке (т. е. минуя путь через межклеточное пространство), обеспечивая, таким образом, их совместную переработку [27]. Если же имеется смесь клеток активных (обладающих ферментативной активностью и соответственно способных метаболизировать субстрат) и неактивных (не способных в чистой культуре расти на таком субстрате), то неактивные стимулируют активные, повышая уровень их метаболизма, и восстанавливают за счет метаболизма соседних клеток свою способность к росту [28]. Такая кооперация обеспечивается не путем выброса метаболитов в окружающую клетку пространство с последующим рецептор-опосредованным поглощением, а за счет их распространения через щелевые контакты непосредственно от клетки к клетке. Собственно говоря, выброс метаболитов из клеток, конечно же, происходит. И поглощение их извне — тоже. Но это два разных пути транспорта: один — интерклеточный по каналам, соединяющим клетки и не открываю-

шимся наружу, другой — экзоклеточный, функционирующий за счет выброса (выведения) метаболитов за пределы клетки и их последующего поглощения из межклеточного пространства [29]. Вообще-то подобный тип взаимодействий можно было бы предсказать, даже не имея экспериментального его подтверждения.

Количество метаболитов и сигнальных молекул в столь сложном организме, как человек, ни по каким самым произвольным допущениям не может передаваться только по лигандно-аффинному пути (т. е. через рецепторы и мембранные каналы, тоже селективные). Не может, так как не хватит ни поверхности клетки, ни энергетической мощности, ни емкости генома для того, чтобы на каждый поглощаемый продукт иметь особый рецептор. Должно быть что-то еще. Оно и есть. Клеточная кооперация через щелевые контакты универсальна, она обеспечивает самые сложные переносы. Так, в смеси клеток, имеющих рецепторы к гормонам и их лишенным, реакция на гормоны клеток, не имеющих к ним рецепторов, может опосредоваться через щелевые контакты клеток, имеющих такие рецепторы [30]. А для созревания клеток (т. е. их дифференцировки, требуемой для данной ткани) часто прямой контакт с соответствующими примыкающими клетками абсолютно необходим [31]. В некоторых же случаях в ткани вообще образуется некая фактически единая, объединенная через каналы контактов, симпластоподобная структура [32]. Наконец, кроме метаболической кооперации, через щелевые контакты идет и регуляция, другими словами перенос сигнальных молекул, минуя лигандно-рецепторную систему поверхности клеток [33, 34].

Такое объединение клеток через посредство щелевых контактов компартиментализовано и блокировано на границах ткани, благодаря чему органы и их разные функциональные участки могут работать в самостоятельном режиме [35, 36]. «Крупномасштабная», всеорганизационная сигнально-метаболическая связь, т. е. связь между тканями и органами, осуществляется в основном (хотя тоже далеко не исключительно) через непрерывное, свободное пространство организма. Что же касается «средне-» и «мелкомасштабной» связи (локальной, в пределах ткани, органа), то здесь механизмы иные — ткани объединены в своеобразные общие закрытые метаболические пространства, в которых клетки могут получать (и реально получают) любые недостающие им компоненты метаболизма — от мелких метаболитов до ферментов. Но этим кооперация не ограничивается. Подвижные клетки организма обеспечивают дистанционную

метаболическую кооперацию закрытого пространства! Дистанционную, но тоже через клетки, минуя открытое пространство! В этом плане имеются очень наглядные и строгие доказательства. Так, при совместном культивировании полноценных лимфоцитов с фибробластами, полученными от больных с наследственной недостаточностью лизосомной β -глюкуронидазы, происходил контакт клеток и прямой перенос молекул фермента из полноценных лимфоцитов в дефектные фибробласты [37]. И такой перенос имеет все черты универсальности. Показателем последней, в частности, является прямой перенос нейтрального материала: конъюгированного с коллоидным золотом комплекса манноза—БСА от макрофагов человека к фибробластам человека [38]. А для полноценного функционирования иммунной системы внутриклеточные коммуникации не просто важны, а вообще лежат в основе их метаболической кооперации [39].

Если теперь объединить все вышеизложенное, то оказывается, что организм представляет собой некое особое общее метаболическое пространство. Оно организуется не только тем открытым пространством, в котором материал циркулирует в жидкостях организма, выделяясь в них клетками и поглощаясь ими же извне (т. е. какого-то аналога водоема в природе, существовавшего в доорганизменную эру ранней эволюции), но и качественно иной, специфически организменной формой метаболического объединения, т. е. непосредственно прямой, через сквозные межклеточные каналы. И как завершающее все построение — такие непосредственные метаболические связи поддерживаются мигрирующими клетками, не только защищающими «единое целое» от посягательств извне, но и являющимися неотъемлемым элементом единого метаболического пространства — того образования, которое в своей совокупности носит название «организм». Результатом такой организации метаболического пространства является то, что в организме мутирующие клетки (как в стадии динамических мутаций, так и при их закреплении) могут достаточно долго и успешно функционировать. Организм по мере старения начнет постепенно превращаться в своеобразный гетерогенномутантный пул — все большая большая часть его клеток будет накапливать мутации. Но поскольку мутагенез — процесс вероятностный, то мутации в разных клетках будут статистически разными. А общее метаболическое пространство организма обеспечивает как простую метаболическую кооперацию (через собственно метаболиты), так и обмен макромолекулами. Поэтому даже при мутациях в генах домашнего

хозяйства ферментативная кооперация позволит таким мутантным клеткам (со «статистическими», разными мутациями) продолжать функционировать.

Тем не менее, накопление мутаций в каждой клетке неизбежно приведет к тому, что, в конце концов, и метаболического пространства уже будет ей недостаточно. Да и самому «пространству» в виде организма такие перегруженные мутациями клетки станут в тягость. Так оно и есть на самом деле. И для парирования этого в организме существует специальный механизм — клеточное замещение.

Ротационное пространство организма. Клетка — расходный материал организма. Гибель клеток в организме — явление не только распространенное, не только нормальное, но и абсолютно необходимое для того, чтобы организм мог появиться на свет, а затем на этом свете существовать. Клетки гибнут потому, что их гибель необходима для выполнения ими функций; потому, что они выполнили свою функцию и более не нужны; потому, что они в результате повреждений перестали выполнять свою функцию, или стали выполнять плохо; потому, что они в силу произошедших в них изменений стали опасными для организма и т. д. Организм — удивительно жестокая система, в котором принцип «после использования — уничтожить» являются основой существования. Да к этому прибавлен еще дополнительный принцип: «при подозрении в неблагонадежности, тоже уничтожить». Для такого уничтожения собственных клеток организма, ставших ненужными, опасными или подозрительными, существует множество совершеннейших механизмов — от генетически заложенного самоуничтожения (апоптоз) до блуждающих киллеров иммунной системы. Но «самоисчезнувшую» (или уничтоженную) клетку необходимо замнить другой — новой с такими же функциями или новой с иными функциями. Иначе в организме возникнет своеобразная «дырка». Это обеспечивает особая составляющая организма, в общем виде получившая название «стволовые клетки». В их происхождении и особенностях существования пока очень многое остается непонятным (или, если выразить состояние вопроса в более мягкой форме, «не до конца изученным»). Зато сам факт наличия стволовых клеток не только не вызывает сомнений, но их уже интенсивно применяют практически. И путь к их открытию был очень логичен.

Любой организм существует в широком диапазоне внешних условий. В нем непрерывно (или эпизодически) возникают различные повреждения, которые чаще всего восстанавливаются. Такое вос-

становление идет за счет размножения клеток, которые без повреждения не размножаются, а после такового начинают быстро (или не очень) мультиплицировать. Идет регенерация. Это — при повреждениях. А в самом спокойном, идеальном, состоянии ряд тканей непрерывно обновляется без каких бы то ни было повреждений — сами по себе. Слущиваются клетки кожи, а их место занимают вновь появившиеся. Слущивается тонкий эпителий кишечника, непрерывно пополняясь новыми клетками. Массово (и «естественно», по внутренней программе) отмирают (или активно уничтожаются) белые клетки крови. А эритроциты вообще у млекопитающих на выполнение своих функций выходят готовыми «покойниками», так как на подходе к функционально зрелой форме обязательно лишаются ядра. И если проследить весь путь дифференцированной клетки от ее терминальной стадии к некоему «началу», т. е. в обратном направлении, то неизбежно оказывается, что исходными являются совсем иные и по структуре, и по функции клетки. К этому, собственно говоря, приводит ретроспективный анализ любой полноценно функционирующей дифференцированной клетки, только он очень часто реально трудно выполним. Но постепенно материал накапливался и идея стволовых клеток как неких исходных (далее уже не прослеживаемых в сторону «исходности»), существующих в таком исходном состоянии и дающих затем в цепи делений все клетки взрослого организма, стала неизбежной.

Сначала открыли стволовые клетки крови, затем, очень быстро, и иных тканей. Основополагающим здесь было то, что все это происходит у взрослого индивидуума. Вот только проблема самой мультипликации стволовых клеток пока далека от решения. Чтобы обеспечить «видовой срок» даже в смехотворные по сравнению с вечностью 100 лет, стволовая клетка (особенно в интенсивно обновляющихся клеточных популяциях организма, например крови) должна делиться очень и очень много раз, каждый раз после этого все равно оставаясь стволовой, пуская свое дочернее производное в цикл мультипликационной дифференциации. Но вне организма, в самых изощренных условиях, стволовая клетка взрослого индивидуума способна дать таких делений относительно немного. Конечно, можно все объяснить особенностями «микроружения» стволовой клетки в организме и неумением создать таковое вне его. И это, конечно же, так. Только при таком (в общем виде правильном) объяснении возникает смутное неудовлетворение, ибо вместо попыток понять суть явления уходят от него. Уходят потому, что на самом деле другая

популяция стволовых клеток — эмбриональных, получаемых из внутренней клеточной массы бластоцистов, сохраняет свои свойства при практически неограниченном числе удвоений без природного «микроружения», т. е. вне организма — *ex vivo*. И дело здесь не только в теломеразе, к которой часто все сводят. Ибо критичной является не только (и даже не столько) способность к неограниченной мультипликации.

В конце концов, клетки злокачественных опухолей тоже неограниченно мультиплицируют и имеют теломеразу, хотя радости от этого их обладателям мало. Критичным является то, что эмбриональные стволовые клетки (в их классическом понимании, а не в часто неадекватно используемом смысле, т. е. что получены они из эмбриона) при неограниченной мультипликации (которая воспроизводится вне организма) сохраняют полную тотипотентность. Апофеозом такого различия взрослых и эмбриональных стволовых клеток является переход при определенных условиях эмбриональных стволовых клеток в злокачественную опухоль — тератокарциному с сохранением способности к тотипотентности, чего напрочь нет у взрослых стволовых клеток. И как доведенное до логического конца «очевидное—невероятное» уже на людях, в стадии санкционированных клинических испытаний, клетки злокачественной опухоли — тератокарциномы человека — из введенной в культуру линии пересаживают больному для восстановления у него нейронов [40]. И нейроны действительно восстанавливаются! А в лимфоцитах и поставляющих их взрослых стволовых клетках костного мозга теломераза вообще присутствует и наращивает теломеры даже в преклонном возрасте [41, 42]. А мультиплицировать, так же как стволовые эмбриональные клетки, взрослые стволовые клетки, даже имеющие теломеразу, вне организма все равно не могут.

Но как бы там ни было, в организме взрослого индивидуума стволовые клетки обнаружены, фактически, во всех тканях. И везде они выполняют принципиально общую функцию — обеспечивают замещение отмирающих, уничтожаемых, разрушаемых и т. д. дифференцированных клеток. В результате все без исключения ткани организма и потенциально, и реально восстанавливаются и обновляются. И до недавнего времени, по всеобщему убеждению, абсолютная истина — «нервные клетки не восстанавливаются» — стала таким же анахронизмом, как все, чему пришла на смену удивительная реальность, связанная с пониманием того круга процессов и явлений, который возник в связи с развитием представлений о стволовых клетках.

Казалось бы, что хотя многое в биологии стволовых клеток взрослого индивидуума пока остается неясным, но их принципиальное происхождение в организме очевидно — некое законсервированное состояние ранних этапов онтогенеза. Когда-то (на ранних стадиях эмбрионального развития) имеется «все» — тотипотентность, мультипотентность, «предшественность» и т. д. Все это (или почти все) в виде стволовых клеток на определенном этапе эмбриогенеза «замирает» и сохраняется, постепенно расходуясь до конца видового срока. Очень стройно и логично получалось.

Но сейчас стройность утратила свои стройные очертания, а логика изменилась с точностью до наоборот. Само понятие «дифференцировка», т. е. путь от стволовой клетки до специализированной, было известно очень давно. Вся эмбриология — это «дифференцировка». Но задолго до появления концепции стволовых клеток было обнаружено явление дедифференцировки (часто ее включают как этап в «трансдифференцировку») — перехода специализированной клетки в состояние, менее специализированное. Дедифференцировка — процесс в организме очень распространенный и далеко не всегда «на благо». Яркий пример тому — опухоли, в которых клетки, производные от специализированных, в лучшем случае сохранили лишь следы специализации. Достаточно давно было обнаружено и явление передифференцировки («трансдифференцировки»), при котором клетка одного типа становилась дедифференцированной, а затем опять дифференцировалась (в такой же или хотя и иной, но близкий тип клеток). И когда появилась концепция стволовых клеток, фактически уже была подготовлена скрытая неопределенность ответа на вопрос об их происхождении. Передифференцировка, пусть в очень малой мере, но содержала на этапе вторичной дифференцировки (после произошедшей дедифференцировки) схему стволовой клетки. Произошел же такой «прототип» стволовой клетки из уже дифференцированной. Так не может ли такое быть и в случае классических стволовых клеток взрослых? Сегодня накоплено достаточно экспериментальных данных, позволяющих считать, что такое не только возможно, но и реально осуществляется [43].

На основании (теперь уже весьма многочисленных) прямых наблюдений предполагается наличие в организме своеобразного круговорота взаимопревращений стволовых клеток (рис. 3). А взаимопереходы стволовых клеток в дифференцированные и наоборот — дифференцированных в стволовые, описываются в терминах вероятности, а не абсолютности [43], что очень наглядно представлено на рис. 4.

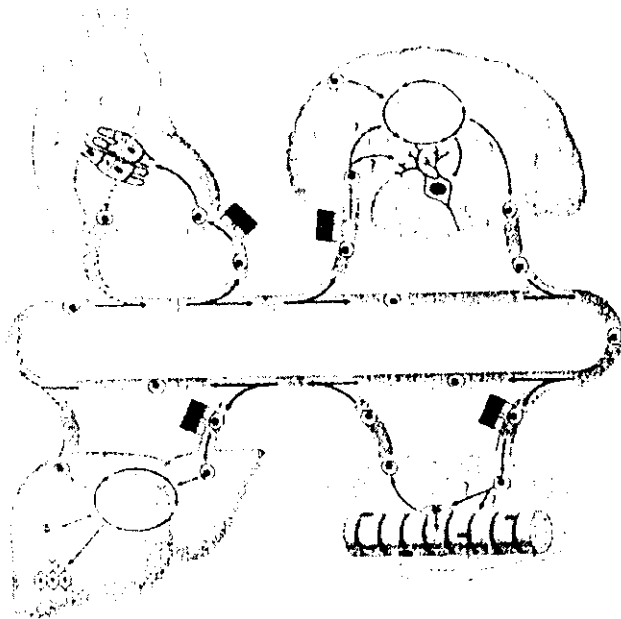


Рис. 3. Эволюция концепций пластичности стволовых клеток. Иллюстрация документированных (сплошные стрелки) и предполагаемых (пунктирные стрелки) взаимопреращений стволовых и дифференцированных клеток. Дополнительно к тканеспецифическим стволовым клеткам некоторые стволовые клетки могут, циркулируя, путешествовать по всему телу. Схема также указывает на то, что судьба клеточного решения не необратима. Гибкость является признаком этой иллюстрации, допускающим возврат и изменение судьбы клетки в соответствии с необходимостью [43]

Но не все так прямолинейно просто. Ведь для того, чтобы замещать погибшие дифференцированные клетки, стволовые должны попасть в требуемую точку (в то место, в котором клетка погибла). Для этого им необходимо перемещаться. Они и перемещаются. И не просто перемещаются, а перекрывают при этом все пространство организма. При прямом определении (а не общем расчете) плотность стволовых клеток составляет одна на 10 мкл крови, достигая 10 на 1 мкл при стимуляции цитокинами [44]. Столь высокая концентрация стволовых клеток (непрерывно поступающих в кровь из плотных тканей и уже из крови вновь поступающих в них опять) могла бы за короткий срок сотворить дополнительные ткани, органы, конечности и вообще превратить организм в хаос — избыток добра — тоже зло. Поэтому в организме создана и эффективно (и непрерывно) функционирует система активного поиска и уничтожения собственных стволовых клеток, циркулирующих в крови. Она представлена особой популяцией Т-лимфоцитов [45]. В результате взрослые стволовые клетки не только непрерывно мультиплицируют, не только поступают в систему общеорганизменно-

Возможности стволовых клеток

Традиционный взгляд	Рассматриваемая точка зрения
Необратимый переход	Многочуровневое расположение
Плотность стволовых клеток подвергается необратимым изменениям, в результате которых они теряют свои свойства как стволовые клетки	Свойство стволовых клеток плюрипотентность уменьшается ступенчато по мере созревания клеточных линий

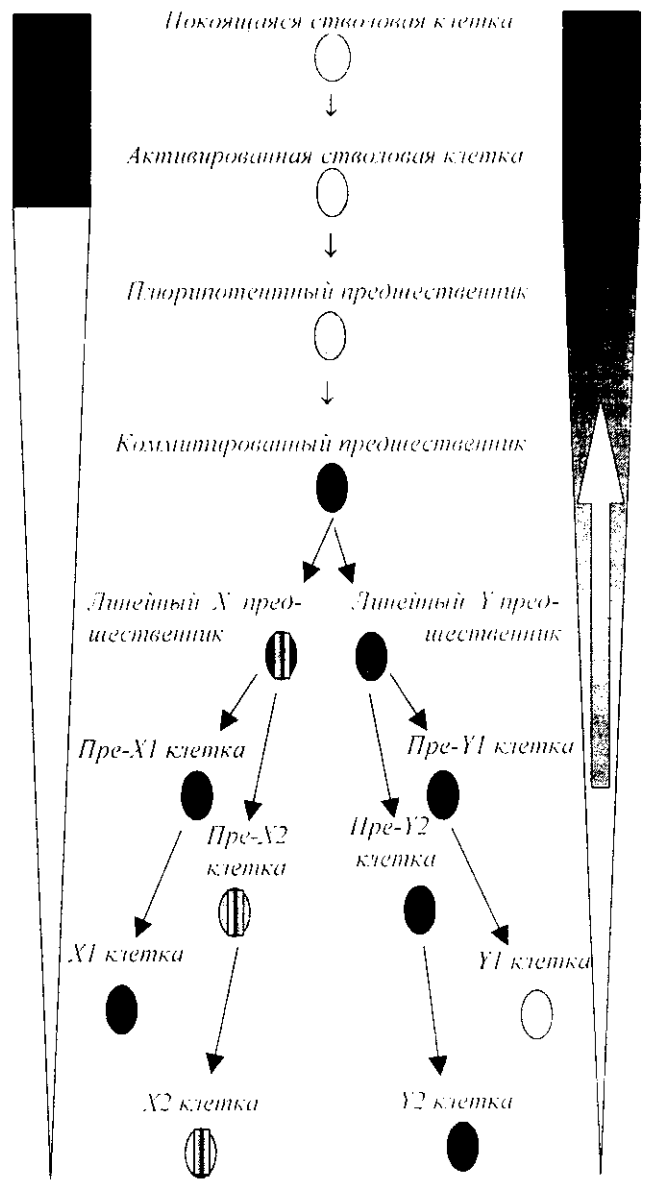


Рис. 4. Сравнение двух концепций представлений о стволовых клетках [43]

го распределения — кровотоков, не только интенсивно реализуются, но и количественно контролируются. В конце концов, при круговороте из взрослых дифференцированных клеток может образоваться сколько угодно стволовых.

Но фактом является и то, что при рождении в организме имеются стволовые клетки, берущие начало от им предшествующих эмбриональных, т. е. образовавшихся еще в эмбриональный период. Ведь уж если организм родился, то он имеет и стволовые клетки тоже. На момент рождения эти стволовые клетки имели начало от «чего-то эмбрионального» — иначе им просто неоткуда было взяться. И, из общих соображений, можно ожидать, что какие-то особенности «первичных» стволовых клеток и «вторичных», образовавшихся за счет дедифференцировки специализированных, будут неидентичными. До сих пор в литературе этот вопрос не обсуждался. Не анализировались и многие другие весьма необычные реалии. Поэтому ситуация здесь непростая. И это несмотря на то, что о стволовых клетках написано уже так много и в таком количестве в специализированных и неспециализированных научных изданиях, средствах массовой информации, популярной литературе, сайтах Интернета, что представление о них имеют все. Но и вопросов при этом возникло очень много.

Один из них, относящийся к теме настоящего анализа, связан с тем, что можно было бы условно назвать «биологическим возрастом взрослых стволовых клеток». Условно потому, что обычно термин «биологический возраст» относят к организму. Но стволовые клетки, замещая своими дифференцированными производными исчезающие клетки организма, имеют особое значение. И в силу такого особого значения очень интересно соотносить их биологический возраст к таковому организма в целом, т. е. некоему усредненному значению суммы всех его клеток за вычетом стволовых и репродуктивных клеток, так как стволовые и репродуктивные клетки, хотя и составляют организм как «единое целое», тем не менее, имеют в нем особый статус.

Для такого сопоставления определим смысл применяемого в данном контексте сравнений термина «биологический возраст». Вообще-то в геронтологической литературе понятие «биологический возраст» имеет весьма размытое значение. В общем виде — это соответствие количества условных лет в масштабах «видового срока» реальному состоянию организма в масштабе абсолютного числа календарных лет. Ну, например, выглядит человек на 80 лет (при «видовом сроке» в 100 лет), а ему на самом деле всего 60 календарных. Но и 80, и 60

учитывают не абсолютно, а соотносят с «видовым сроком». В такой общей форме все, вроде бы, понятно. Неопределенности начинаются при оценке того, что есть «состояние». «Состояние» любого жизненно важного органа может определить время жизни индивидуума. И при цветущем внешнем виде и недюжей физической силе наследственный дефект, определяющий накопление повреждений в любом жизненно важном органе и, как следствие, «биологический возраст» этого конкретного органа, приведет к отказу чего-то только одного — почек, печени, сердца и т. д. Гарантированно обеспечив тем самым печальный исход «в расцвете лет» при том, что остальные органы функционируют как угодно хорошо. А дефект какой-нибудь системы репарации способен практически в любом «биологическом возрасте» обусловить появление онкологического заболевания, против которого любое существующее лечение будет бессильно. И таких примеров в масштабах населения планеты десятки (а может быть и сотни) миллионов. Их, конечно же, имеют в виду (чаще всего при рассмотрении проблемы «биологического возраста» «крупным планом»). «Имеют в виду» потому, что биологический возраст обычно соотносят к «общей изношенности» организма. А дефект какого-то только одного органа (или ткани) именуют «ведущей патологией» и выводят из общего понятия «биологический возраст». Тем не менее, при всей неопределенности такого понятия, как «общая изношенность», достаточно полное медицинское обследование, проведенное хорошими специалистами, позволяет его определить весьма точно. Благодаря этому «биологический возраст» оценивают весьма корректно.

Для клетки такое, естественно, невозможно. Поэтому в основу «биологического возраста» клетки положим ту молекулярно-генетическую основу, которая фактически определяет «биологический возраст» как индивидуума, так и стволовой клетки. Такой всеобщей, универсальной основой, определяющей как «изношенность организма» — его фенотип (в данный момент времени, т. е. динамический) при медицинском обследовании, так и «биологический возраст» клетки, тоже в виде ее «изношенности», является общий уровень накопленных мутаций. Чем больше накапливается мутаций, тем сильнее повреждаются функциональные участки генома — структурные гены и служебные последовательности (промоторы, энхансеры, силенсеры, сайты полиаденилирования и т. д.). Прямой линейной зависимости может и не быть.

Более 95 % генома приходится на «незначимые» последовательности, изменение которых может либо вообще не влиять на функциональную

активность клетки, либо влиять незначительно. Да и среди самих генов в дифференцированной клетке их большая часть неактивна — она обеспечивала эмбриональное развитие, специализированные функции других типов дифференцированных клеток и т. д. Поэтому накапливаться мутации будут и в функционирующих, и в нефункционирующих генах, и в служебных последовательностях, и в «незначущих последовательностях». Опять же мутации (как изменения оснований ДНК) по своим последствиям весьма неоднозначны — от синонимических замен, никак не сказывающихся на активности кодируемого белка, до замен, приводящих к полному выключению его функции. Как следствие, накопление мутаций приведет как к ослаблению специализированных функций клетки, так и функций «домашнего хозяйства». Идут мутации во всех клетках без исключений (хотя в силу уже во многом понятных причин не во всех с одной и той же скоростью). И по мере накопления мутаций клетка стареет, дряхлеет, но на своем, клеточном уровне. А на организменном уровне результирующая такого процесса будет выглядеть как старение, одряхление «единого целого» и характеризовать «биологический возраст». Так, через мутационный груз клетки напрямую определяют биологический возраст организма и в то же время свой собственный.

Конечно, с возрастом в клетке происходят и другие многочисленные изменения. Но они, чаще всего, тоже могут быть достаточно очевидно привязаны к нарушениям соответствующих генов. Роль некоторых признаков молекулярного уровня, изменяемых с возрастом, не столь очевидна.

Так, например, после рождения (или выполнения определенных функций) перестает синтезироваться теломераза, что приводит к репликативному старению, уменьшению длины теломер с каждым делением клетки. Но все подобные изменения, во-первых, актуальны только для делящихся клеток, во-вторых, все равно результируются геномом и, в-третьих, все они принципиально обратимы. Мутации же не результируются геномом, а результируют сам геном. И они — необратимы. Поэтому именно мутации и определяют, по самой сути явления, биологический возраст. Это — на молекулярном уровне.

Поскольку стволовые клетки обеспечивают замещение в организме всех иных клеток, они, т. е. стволовые, в значительной мере определяют и биологический возраст организма. Это — на клеточном уровне. Как указывалось выше, мутации в соматических клетках накапливаются весьма интенсивно. Что же касается стволовых клеток, то их темп



Рис. 5. Эмбриональные стволовые клетки [48]

мутагенеза более медленный [46]. Это достигается резким замедлением уровня собственного метаболизма, который сам по себе является источником различных мутагенов, в роли последних выступают многие «нормальные» метаболиты [47]. Но для поддержания своей жизнедеятельности стволовым клеткам метаболиты все равно нужны. Их поступление идет из микроокружения — от соседних клеток [48]. У самих же стволовых клеток имеется хорошо развитая поверхностная мембрана, через которую и поступает извне все необходимое (рис. 5). Очень существенным для темпов мутагенеза является проблема репарации.

Как известно, неактивные зоны генома (гетерохроматин) репарируются медленнее, чем активные. В активно транскрибируемых зонах ДНК легко доступна ферментам репарации. В неактивных участках хроматин конденсирован и трудно доступен. Но, согласно экспериментальным данным, хроматин в составе ядер стволовых клеток находится в каком-то особом состоянии. Оно выявляется при специальных методах окраски, например Hoechst 33342 [49]. И можно думать, что это тоже один из механизмов улучшенной сохранности стволовых клеток в организме — полный и облегченный доступ всего генома для репарации.

В результате действия всех этих механизмов стволовые клетки имеют более молодой «биологический возраст», чем остальные — дифференцированные и активно метаболизирующие клетки, т. е.

чем весь организм в целом. Но поскольку между стволовыми и нестволовыми клетками имеют место взаимопереходы, то разница в их биологическом возрасте носит равновесный характер. В «стволовом» состоянии клетки медленнее мутируют и лучше репарируют. Их биологический возраст отстает от такового соматических клеток. Но с какой-то вероятностью им на смену приходят новые «нестволовые». Они опять, став стволовыми, отстают в своем биологическом возрасте. И так — непрерывно. Поэтому разница в биологическом возрасте не кардинальная, но тем не менее, должна иметь место. И заменяя своими производными отмирающие дифференцированные клетки, стволовые клетки фактически непрерывно «омолаживают» организм! Из этого вытекают два интересных вывода.

Первый заключается в том, что потенциал биологического возраста человека такой, какой имеют его стволовые клетки (если только нет мутаций, приводящих к ускоренному саморазрушению на организменном уровне — в системах контроля холестерина, нарушения структуры миозина в клетках сердечной мышцы, клеточных или ядерных мембран и т. д.). Возрастной резерв организма при отсутствии явно выраженных наследственных патологий — это резерв биологического возраста его стволовых клеток.

Второй вывод является производным первого. Если возраст человека определяется возрастом его стволовых клеток, то ускоренное старение, которое достаточно часто имеет место, обусловлено (даже при отсутствии мощных хронических поражений, химических отравлений, наркотиков и т. п.) ускоренным старением стволовых клеток. Такое может быть вызвано как внешними, так и внутренними факторами. Оно может быть и генетически обусловлено. И тогда следует ввести понятие «синдром стволовых клеток» — нарушения в организме, регистрируемые на организменном уровне как ускоренное старение, но в то же время обусловленные ненормальным состоянием стволовых клеток.

Ускоренное старение, определяемое повышенным мутагенезом, общим недостатком или повышенной деградацией стволовых клеток, приведет к общему, относительно равномерному, ускоренному старению. Замедленная или внутренняя ненормальная дифференцировка потомства стволовой клетки в какой-то конкретный тип дифференцированных клеток приведет к ускоренному «изнашиванию» только одного органа (ткани). А замедление общего мутагенеза в стволовых клетках будет вести к долгожительству. Если только нет яркого (или не очень) генетического дефекта какой-то важной об- щегорганной функции — специализированной

или общей. Если же такой дефект имеется, то замещение клеток будет его воспроизводить с такой же надежностью, с которой полноценные стволовые клетки восстанавливают повреждения — машина она и есть машина.

Архитектурное пространство организма. Архитектура — термин, строго говоря, «занятый». Он имеет четкое значение и связан с сугубо человеческой деятельностью. Но именно в силу своей четкости понятия он очень точно характеризует специфичность пространственно-геометрических (вернее, стереометрических) построений. Для живого термин «архитектура» обычно не применяется. Когда говорят о внешнем разнообразии организмов, употребляют термин «форма». И все знают о том, что в природе имеется практически бесконечное разнообразие форм живого. Однако внутри этих «форм» имеется не менее разнообразная (и тоже пространственно оформленная) их организация. Для обозначения разнообразия внешней формы и ее тоже разнообразной и ей соответствующей внутренней организации в биологии нет адекватного термина. И чтобы его не выдумывать, применим хорошо всем понятный термин — «архитектура».

Архитектура (т. е. внешние очертания, общее построение и внутренняя организация, поддерживающая структурно и обеспечивающая функционально существование организмов в их реальных «формах») населения Биосферы не просто бесконечно разнообразна. Она при таком невообразимом разнообразии существует в весьма ограниченном наборе условий существования. И в сходных условиях обитания все в них бесконечно разнообразные по своей архитектуре организмы практически одинаково успешно существуют и также практически одинаково архитектурно консервативны, т. е. на протяжении почти бесконечных поколений существования вида остаются архитектурно неизменными. Архитектура живого — настолько необычное явление, что в силу его ну просто-таки абсолютной обыденности на нее внимания не обращают и тем более анализу не подвергают. В то же время консервативность архитектуры (которую для представителей каждого вида следовало бы называть «видовой архитектурой») просто ошеломляющая.

Вся история жизни на Земле — это смена видов. Каждый вид имеет свою видовую архитектуру. И она принципиально не меняется ни при каких условиях. Виды вымирают, неизбежно сохраняя свою архитектуру! Но ведь это означает, что в некоей неочевидной для внешнего наблюдателя форме все клетки живого, вся их наследственная информация, вся их биохимия и физиология одновременно направлены на поддержание своей видо-

вой архитектуры и могут существовать они лишь в том виде, который только и есть для таких клеток «нормой» — в пространстве своей видовой архитектуры. Конечно же, человек как биологический вид в этом отношении тоже ведет себя подобным образом. Архитектура индивидуума меняется только в процессе индивидуального развития. Но меняется строго определенно и всегда одинаково у всех индивидуумов в течение всего времени существования вида. Сама же эта смена происходит так, что повторяет историю эволюции — от одной единственной клетки до полноразмерного венца творения (если имеется в виду человек). Все это разбирается в эмбриологии, которой посвящены бесчисленные публикации. Такая последовательность архитектурных смен в процессе индивидуального развития дала основание Бэру в 1828 г. сформулировать свой фундаментальный «Закон зародышевого сходства» [50], который обычно в упрощенной форме излагают в виде ставшей общепринятой формулы — «онтогенез повторяет филогенез».

Лучше всего все это изучено на млекопитающих и человеке как одном из их представителей. С этим все давно свыклись (ну повторяет и ладушки), все это вошло в учебники, методические пособия, лекции для студентов, монографические сводки, уложено в эволюционную концепцию. Сегодня вопрос перешел в плоскость молекулярных механизмов — как и почему такое происходит? Прогресс в понимании «как и почему», конечно же, есть, хотя до полного понимания еще очень далеко. Но даже на уровне чистой феноменологии имеется некая общая универсальная особенность. Архитектура каждого индивидуума в процессе его становления для почти всех многоклеточных меняется строго последовательно, строго определенным образом и только до определенного момента. Начиная с этого «определенного момента», она строго консервативна, несмотря на все бури и штормы окружающего индивида мира. В такой неукоснительной последовательности консерватизма «что-то есть». По своей абсолютной незыблемости она и является основой существования многоклеточных в их бесконечном архитектурном разнообразии.

Виды исчезают и, даже вымирая, не меняют своей архитектуры в рамках вида. Повторение онтогенезом филогенеза обеспечивает своеобразный двойной контроль пути достижения конечной архитектуры. В каждый момент онтогенеза реализуется самый надежный из всего даже чисто теоретически возможного контроль одновременно «из прошлого» и «из будущего». Контроль «из прошлого» — это статус каждого данного момента онтогенеза, покоящийся на уже имеющейся в это время

онтогенеза архитектуре. Дальнейшее развитие идет только с ее уровня, который на каждый данный момент достигнут. Оптимальным является только его продолжение, а все остальное архитектурно будет несовместимо с фундаментом достигнутого: пространственным соответствием (или несоответствием), функциональной преемственностью (или непреемственностью), регуляторной компетентностью (или некомпетентностью) и т. д. А контроль «из будущего» — это уже заложенная программа того развития, той архитектуры, которой еще нет, но которая и только которая может реализовываться согласно программе и которая и только которая может быть совмещена с настоящим, т. е. данным моментом онтогенеза — его архитектурой, в данный момент контролируемой «из прошлого». Эта пока реально несуществующая архитектура будущего спроецирована для совмещения программой развития на архитектуру настоящую, т. е. на каждый данный момент онтогенеза.

Любое отклонение при таком двойном контроле приводит к нежизнеспособности обладателя отклонения. Оно, отклонение, становится несовместимым (или плохо совместимым) с архитектурой данного этапа развития и точно так же не стыкуется (или плохо стыкуется) с запрограммированной (хотя еще и не реализованной) архитектурой последующих этапов онтогенеза. И при возможности исправляется контролем «из будущего». Реализация онтогенеза, т. е. стыковка архитектуры, возникающей на каждом этапе онтогенеза, с архитектурой, записанной в программе каждого последующего этапа онтогенеза, осуществляется непрерывно в течение всего пренатального развития. Отклонение на любом этапе должно будет состыковываться с записанной в программе совсем иной, нормальной (и непрерывно меняющейся согласно нормальной программе) архитектурой. Поэтому элиминация обладателей нарушений бескомпромиссна. Мутации могут нарушить все, что угодно, но создать сразу новую программу, совмещенную с таковой до этапа мутации, не могут. Возникнут отклонения, которые уйдут в небытие вместе с их носителями сразу или через какое-то время (в зависимости от степени нарушений). Именно поэтому благодаря двойному контролю онтогенез повторяет филогенез. В процессе эмбрионального развития у человека появляются (а затем исчезают) и жаберные дуги, и хвост, и многое другое (рис. 6). Оно человеку категорически не надо. А все равно возникает и никакие сотни миллионов лет эволюции его не убрали «за ненужностью» [51].

Двойной контроль онтогенеза заканчивается достижением конечной архитектуры. При этом ис-

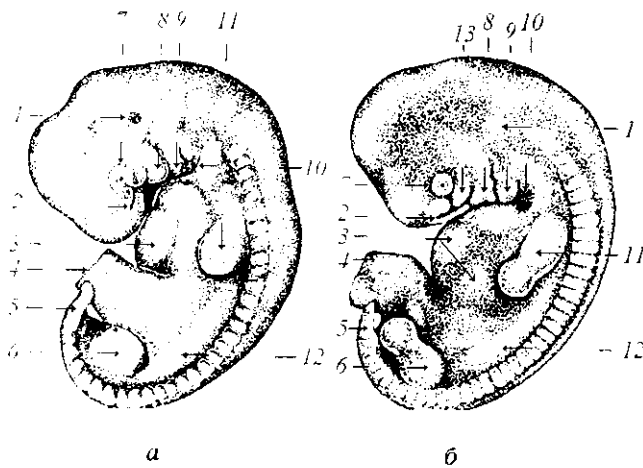


Рис. 6. Зародыши человека в конце пятой недели (а) длиной 6,5 мм и начале шестой недели (б) длиной 10 мм: 1 — слуховая плакода; 2 — носовая ямка; 3 — печеночное и сердечное выпячивания; 4 — закладка пуповины; 5 — хвост; 6 — закладка дистальной нижней конечности; 7 — закладка глаза; 8 — первая жаберная дуга, разделенная на верхнечелюстной и нижнечелюстной отростки; 9 — вторая жаберная дуга; 10 — третья жаберная дуга и шейный синус; 11 — закладка верхней конечности; 12 — *plica mesonephridica*, выпячивающая поверхность тела; 13 — верхнечелюстной отросток [51]

черпывается программа онтогенеза. Исчерпывается и потому исчезает контроль «из будущего». Остается только контроль «из прошлого». Но весь консерватизм архитектуры сохраняется. И его неизбежность тоже близка к абсолютной. Это дает основание полагать, что на конечном этапе «архитектурного онтогенеза» должен включаться какой-то новый механизм консерватизма. Он не мог функционировать ранее, так как блокировал бы развитие, т. е. реализацию программы онтогенеза. Когда же онтогенез окончен, контроль «из будущего» себя исчерпал, необходим дополнительный контроль архитектурного статуса. Внешне он проявляется в восстановлении архитектуры при ее повреждении. Но теперь уже не абсолютно, а в рамках возможного и с учетом контроля «из прошлого». И контроль этот заложен в геноме, в его регуляции, его реализации сообразно архитектуре.

Подобное изменение системы контроля после исчерпания «контроля из будущего» позволяет осуществляться локальным (или микролокальным) флуктуациям — дедифференцировке, передифференцировке. А при нестыкуемых отклонениях включается уничтожение «уклонистов». Поэтому с возрастом меняется все, но, опять же, не архитектура. Здание может наклоняться, оседать, осыпаться, разрушаться, но не меняя своей архитектуры.

Организм — не здание, но архитектуру свою с возрастом тоже не меняет. Чтобы такое имело место, все процессы и структуры в организме функционируют строго в рамках своей (т. е. данного организма) архитектуры, поскольку сами одновременно и составляют эту архитектуру, и обеспечивают своими свойствами ее консерватизм. Архитектура организма в целом, всех его органов и частей тела заложена генетически в каждой его клетке. И принципиальный смысл архитектуры организма в том, что каждая клетка-машина каким-то, пока непонятным, образом отслеживает архитектуру как своего участка, так и всего построения, влияющего на клетку и обеспечивающегося клеткой. Архитектура живого — это основа его существования и как индивидуума, и как вида. Той пока непонятной для нашей могучей науки реальности земной формы жизни — индивидуализации ее надорганизменного уровня в виде единой, взаимосовместимой при репродукции и только так мультиплицируемой в бесконечности череде поколений. Все клетки-машины функционируют «с оглядкой» на архитектуру. И если архитектура нарушена воздействием извне или изнутри, то это патология.

Искавление скелета с возрастом (например, позвоночника), смещение мягких тканей (например, грыжи) и т. д. — это «грубые» извращения архитектуры вследствие какого-то нарушения (возрастного, травматического, наследственного) функций клеток. Нарушений, не позволяющих восстанавливать архитектуру. Доброкачественные опухоли, акромегалия и др. — это «плавные» нарушения архитектуры, вызванные изменениями (гормональными, возрастными, наследственными) функций большого количества клеток. Фактически, следовало бы ввести понятие — «синдром нарушения архитектуры». Он объединит все патологии, связанные с нарушениями архитектурного пространства организма из-за нарушения его общей или локальной архитектуры, и совместит их с теми особенностями клеток, которые не дают возможности восстановить норму. Нарушение архитектурного пространства меняет все процессы как вследствие пространственного нарушения взаимодействия органов и тканей, т. е. чисто механически (что только и понимают сегодня), так и регуляторно, в виде несоответствия измененной архитектуры всем системам отслеживания ее правильного состояния, непрерывно осуществляемого всеми клетками. Отслеживания путем поддержания согласованного уровня регуляторных молекул в свободном пространстве организма, их соотношения, реакции на них рецепторов поверхности клеток, изменения потоков через межкле-



Рис. 7. Несколько примеров из практически бесконечного архитектурного разнообразия живого. Некоторые архитектурные построения возникли относительно недавно, некоторые (в плане архитектурных решений) не менялись многие сотни миллионов лет. А подавляющее большинство населявших Землю видов за все время существования на ней жизни — несколько миллиардов лет — как, например, представленный на этом рисунке динозавр, ушли в небытие. Но, даже исчезая как вид, они не меняли своей архитектуры. Судя по геологической летописи и все более прочно входящим в жизнь представлениям о механизмах эволюции, виды возникали скачкообразно. А далее существовали, кто сколько сможет. Но, возникнув, архитектуру свою уже не меняли до конца. И все клетки каждого архитектурного решения содержали информацию, сигнально-рецепторную систему, включаемые и пространственно организуемые цепи метаболизма, сайты на макромолекулах, требуемые для именно такой, а не иной самосборки и т. д. Только в рамках своей архитектуры мог реализоваться без нарушений и разрушений конкретный метаболизм, который в реальной жизни существует лишь в определенном пространственном построении, именуемом в общем виде «организмом». Он — в каждой клетке и каждая клетка — в нем

точные контакты и т. д. Восстановив эти нарушения, можно было бы включить самовосстановление нормальной архитектуры. Она — норма, заложенная во все клетки. Надо только обеспечить ее полноразмерное задействование.

Архитектурное пространство — это такая организация пространства, только при которой полноразмерно и полноценно может работать его содержимое — сам организм как «единое целое» и все клетки, его составляющие. И поскольку каждая клетка несет в себе системы отслеживания и поддержания нормальной архитектуры, все в организме протекает не вообще в пространстве, а нормально и полноценно (или ненормально и неполноценно), но только в архитектурном пространстве, реальном для каждого индивидуума. Организация всех процессов, их протекание, восстановление и т. д. происходят не вообще, а только в своей архитектуре и соответственно ей. Все в организме настроено на это. А отклонение подлежит уничтожению как угроза для всего организма. Сразу (быстрое разрушение и смерть) или медленно (перемалывание самого себя как несоответствующего самому себе согласно собственной программе архитектурной нормы). К сожалению, сегодня меньше всего

известно именно о молекулярных механизмах консерватизма архитектуры организмов. Тем сложнее его учитывать в работе. А учитывать необходимо. Ибо все клетки каждого организма — это жестко запрограммированные элементы его архитектуры, поддерживающие ее и настроенные на нее. И чтобы наглядно представить себе, насколько архитектура организма фундаментальна для его существования, на рис. 7 приведено несколько примеров из их бесчисленного разнообразия. Каждый вид, а в его составе и только в его составе каждый индивид, существуют лишь в своей архитектуре. Архитектура вида исчезает с ним и появляется с ним. И совмещение всех общеорганизменных процессов и клеточных взаимодействий, направленное на обеспечение существования вида (и индивидуума как составляющей вида), возможно только в своей архитектуре, обеспечивая ее и тем самым самого себя. Так уж устроена земная форма жизни. Только так могли появиться, а затем эволюционировать многоклеточные. И при любых попытках понять живое, при любых воздействиях на организм это необходимо учитывать. Наша «шагреновая кожа» тоже существует в своей архитектуре и должна ей соответствовать и ее обуславливать.

Динамическое пространство организма. Если теперь попробовать проанализировать принципиальное построение организма, беря за основу именно (и только) «общее конструктивное решение», то возникает весьма необычная картина. Многоклеточные (т. е. организмы) возникли из одноклеточных. Апофеозом того, что «в онтогенезе организм проходит свой филогенез» является «начало» — при любой сложности последующего многоклеточного построения исходной точкой отсчета является одна клетка-зигота. Начало из одной клетки — это самый старый рудимент происхождения организма. А одноклеточные в своей эволюции имеют (как сейчас уже стало ясно) особое надклеточное построение («форму существования») — популяцию. Организм неизбежно на пути к самому себе должен был пройти (и реально прошел) стадию популяции. Популяции существуют в субстратах, обеспечивающих и перемещение самих одноклеточных и продуктов, им необходимых (питание), и ненужных им «отбросов» (метаболиты). Свой путь к «венцу творения» одноклеточные начинали с популяций. И рудименты организации популяции и ее динамики существуют в любом организме. Но у высокосовершенных (или, в более абстрактной терминологии, эволюционно продвинутых) организмов, к которым относится и *Homo sapiens*, рудименты популяции усовершенствованы применительно к новой форме существования и доведены до абсолюта в виде некой «двойной динамичности».

Первая динамичность обусловлена образованием через клеточные контакты единого регуляторно-метаболического пространства организма. Рука не поднимается написать, что человек — это система симпластов. Но что есть — то есть («маемо те, що маемо»). Вторая динамичность в полной мере использует возможности непрерывного внеклеточного пространства организма. Такая динамичность характерна для колониальных форм существования одноклеточных, но у многоклеточных она лучше развита и в высочайшей степени подвижна и эффективна. В результате в дополнение к единому регуляторно-метаболическому возникает функционально новое — единое миграционное пространство в виде всех типов подвижных элементов — метаболитов, макромолекул, блуждающих клеток (от типотентных стволовых до безъядерных эритроцитов). И такое «блуждание» — обязательное условие существования единого самого в себе индивидуума. Но все это происходит в реальной архитектуре, которая накладывает жесткие условия и на механику перемещения, и на механизмы, ее обеспечивающие, и на поведение клеток. Нормально «блуждают» клетки только в своей архитектуре. Но

блуждают клетки в организме отнюдь не «от нечего делать». По мере углубления наших знаний выясняется такое, что раньше не воспринималось бы даже в виде неудачного юмора.

Выше уже отмечалась возможность (и реальность) передифференцировки. Но относилось это только к близким типам клеток. Сегодня уже известно, что в условиях, фактически физиологических, происходит трансдифференцировка, при которой из одной дифференцированной клетки образуется другая, по всем своим свойствам очень отличающегося типа, например, превращение мышечных — в нервные, кожных фибробластов — в лимфоидные и т. д. [52, 53]. А, чтобы это было «функционально» — клетки должны перемещаться. В организме непрерывно движется, перемещается значительная часть тела человека — все клетки крови, часть стволовых, многие производные стволовых, многие фибробласты, гладкомышечные и т. д. Если все их посчитать (естественно, это возможно только оценочно и очень приблизительно), то оказывается, что несколько процентов тела человека постоянно находятся в непрерывной пространственной динамике среди остальной, архитектурно значительно более (но не абсолютно!) стабильной части. Организм (в том числе и человек) имсет конструктивно и функционально высокую лабильность и отсутствующую в техногенной практике человеческой деятельности особую, высокодинамичную и в то же время почти абсолютно консервативную архитектуру.

Попробуем теперь подвести некий баланс. Все клетки организма взаимосвязаны метаболически в единую систему через межклеточные каналы и одновременно (кроме наружные покровов) погружены во внеклеточную жидкость. Благодаря этому дефектные клетки могут относительно нормально существовать и функционировать. Внутри такого общеклеточного пула с такой же обобщенной надежностью самообновляются все макромолекулы. Одни деградируют и им на смену приходят новые. Другие заменяются по частям, репарируются. Если же нарушения в дифференцированной клетке слишком велики, она замещается производными стволовых клеток. По всем направлениям идет непрерывное самообновление. Какова его интенсивность? Начнем с внутриклеточного обновления.

В разных клетках все процессы, в том числе и обновление макромолекул (и соответственно структур, их составляющих) идут по-разному. И любое усреднение будет весьма условным. Тем не менее, его можно попробовать произвести. ДНК клетки, как указывалось выше, имеет особый статус и особую форму самообновления, которые сводятся к

сохранению имеющейся последовательности оснований путем репарации повреждений. Поэтому здесь (в плане ее обновления в клетке) временно вынесем этот процесс из рассмотрения. Пока. Тогда основной вклад в макромолекулярный состав клеток будут вносить РНК, белки, производные полисахаридов (например, полигликаны) и липиды, которые сами не являются макромолекулами, но входят как неотъемлемый компонент в ряд структур и, в первую очередь, всех мембран. Время жизни РНК колеблется от минут (для быстро деградирующих иРНК) до нескольких суток (для рибосомных РНК). И хотя постоянный процент иРНК по отношению к рРНК и тРНК крайне мал, зато скорость оборота иРНК очень высока, давая в общем пуле ресинтеза «всей», т. е. усредненной (только в плане суммарного круговорота, оцениваемого тотально по количеству нуклеотидов, используемых для синтеза суммарной РНК, и количеству свободных нуклеотидов, образующихся при ее деградации), высокий вклад. Усредненная оценка полураспада общего содержания РНК в клетке может быть оценена по времени в 3—5 сут. Тогда «полное» (только абстрактно усредненное) время обновления составит 10 сут.

Внутриклеточные белки также имеют разную скорость обновления. Прямая оценка их времени жизни в клетке показывает, что этот процесс чрезвычайно динамичен. Так, в культуре клеток эпителия период полураспада долгоживущих белков составлял в среднем 52—58 ч, а короткоживущих — 10 ч [54]. Формально переводя это в «полное» обновление, получим не более пяти суток для долгоживущих и одни сутки — для короткоживущих. Поскольку клетки разные и условия их существования тоже отнюдь не одинаковые, зависимо время их деградации, полученное в приведенном частном прямом измерении, и уравниваем (в большую сторону) срок полураспада коротко- и долгоживущих белков. Примем за время обновления общего содержания белка в некоей усредненной клетке период в 10 сут (что, как видно из экспериментальных данных, сильно завышено — все происходит существенно быстрее). Примем также, что с такой же интенсивностью распадаются и ресинтезируются производные клеточных полисахаридов. Что касается мембран (особенно внутриклеточных), то период их полураспада исчисляется в среднем десятками часов. Усредним все это тоже в сторону удлинения сроков и примем, что усредненный период полного обновления клеточных макромолекул и мембран составляет 10 сут. Что же касается мелких молекул-метаболитов, продуктов энергетических цепей, мономеров обновляемых

полимерных молекул и т. д., то время существования каждой такой небольшой молекулы вообще длится секунды, реже — минуты (или, в крайнем случае, десятки минут). Принимаемая за среднее масса тела человека имеет 70 кг. Но примерно половина этой массы приходится на внутриорганизменные жидкости (внеклеточная фракция крови, лимфа, жидкости закрытых полостей и т. п.); на содержимое полостей, открывающихся вовне (желудочно-кишечный тракт, легких, урогенитальный тракт и т. д.), а также на межклеточный матрикс (период обновления которого в среднем тоже можно принять за 10 сут) и на «окаменевшую» часть скелета. Остальное — это клетки «в чистом виде». В указанном выше расчете (проведенном по наиболее длительным срокам полураспада) формально полное, усредненно суммарное обновление происходит за 10 дней. Формально потому, что за 10 дней часть макромолекул может и не распадаться, а другие распадутся и ресинтезируются по несколько раз. Но если оценивать процесс опять же только абстрактно-интегрально, по мономерам идущих на синтез полимеров и высвобождающихся при их распаде, то мы и получим формальное, полное обновление за 10 дней. Поскольку же оценка идет именно по общей мощности самообновления, то только обобщенная формальная интеграция и может характеризовать такой процесс. И получается, что за 75 лет жизни на уровне внутриклеточного содержимого (еще раз оговоримся — без учета того, что происходит с ДНК) человек обновляется примерно 2740 раз! Две тысячи семьсот сорок раз индивид, доживший до 75 лет, полностью исчезает и вновь воссоздается на уровне внутриклеточного содержимого. Никакой феникс и в подметки не годится человеку по эффективности и скорости самовоссоздания.

А что происходит на уровне клеток? Попробуем оценить человека и с этой стороны. Наиболее быстро в организме человека обновляются клетки кроветворного ряда. Ежедневно образуется (и соответственно разрушается) $\approx 2 \cdot 10^{11}$ эритроцитов, $1,7 \cdot 10^{11}$ тромбоцитов, $1 \cdot 10^{11}$ нейтрофилов и т. д. Но при их образовании на пути от стволовых клеток до терминальных стадий проходят цепочки делений и созреваний. На всех этих этапах какой-то процент клеток тоже гибнет. И если посчитать все клетки кроветворного ряда, образующиеся и отмирающие на всем пути их превращений, то интегральная величина будет не менее 10^{12} . Это — каждые сутки на протяжении всей жизни в нормальных условиях. При общей оценке клеток в теле человека $5 \cdot 10^{13}$ такой темп обновления обеспечивает обновление массы клеток, численно эквива-

лентное «всему человеку» примерно за 1,5 месяца. При стрессах, повреждениях, болезнях и т. д. самообновление ускоряется еще сильнее (так что реальные темпы окажутся еще выше).

Для оценки темпов обновления плотных тканей требуются очень существенные усреднения. Клетки разных тканей обновляются в норме (т. е. без внешних повреждений, стрессов, инфекций и т. д.) в очень широком диапазоне. Клетки поверхностного эпителия тонкого кишечника обновляются ежедневно, а нейроны головного мозга могут вообще иметь время жизни человека. И до недавних пор считалось, что такие клетки, как нервные, сердечной мышцы и многие другие у человека не обновляются вообще. Сегодня показано, что это не так. Но показано только принципиально (хотя и на реальных примерах). Оценить повседневную скорость таких замен пока невозможно. Но и сам факт замен даже таких клеток, незаменимость которых вошла в народные афоризмы, показывает, что обновляется все! Для клеток же соединительной ткани (а они составляют значительную часть всех органов) обновление весьма значительное. Весьма существенно оно и для эпителия и не только тонкого кишечника, но и легких, кожи и т. д. Поэтому очень приближенно (и усредненно по всем клеткам всего организма) можно оценить время полужизни его клеток в 1 месяц. Сразу оговоримся — усредненно.

Это значит, что одни клетки за это время исчезнут и их место займут новые несколько раз, а другие как были, так и остались незамененными. И только в некоем обобщенном и усредненном виде чисто арифметическая сумма всех клеток плотных тканей организма (исключая инертную массу скелета) заместится наполовину за 1 месяц. Опять же чисто арифметически (т. е. без учета конкретных клеток, а исходя только из их общего количества) это значит, что за два месяца произойдет смена общего числа, эквивалентного сумме всех клеток организма. За это же время произойдет в среднем несколько смен всех клеток кровяного ряда, что тоже в сумме будет численно близко к смене всех клеток всего человека. Близко — в смысле больше суммы всех клеток человека, а не меньше. И получается, что за 75 лет жизни у человека происходит не менее 450 (!) раз (усредненно) полная смена всех его клеток. При стрессах, повреждениях, болезнях и т. д. резко растут темпы самообновления организма за счет замены клеток. Но за свое время жизни они (тоже суммарно и усредненно) за те же 75 лет 2740 раз внутренне полностью обновятся по макромолекулам и на несколько порядков больше — по мелким и сред-

ним молекулам. Может быть, эта цифра слишком завышена?

Наоборот, она слишком занижена. Попробуйте произвести простые расчеты, используя иные исходные данные. Если на 1 г массы тела человека в сутки синтезируется и распадается 3 г АТФ, то это значит, что для человека массой 70 кг в течение 75 лет его жизни только одной АТФ (универсального макроэрга) распадется и заново синтезируется более 5,7 миллионов (!) килограммов. В эквиваленте массы тела такого человека — это (формально-килограммово) даст смену более чем 82 тысяч раз. Если принять, что только 10 % этой АТФ связано непосредственно с синтезом — распадом макромолекул (остальное уходит на процессы их обслуживания, т. е. на круговорот мелких и средних молекул) и принять массу распадающихся — ресинтезирующихся макромолекул всего в 10 %, то и тогда это даст обновление всего клеточного содержимого более чем 8000-кратное. А ведь, кроме АТФ, в клетке не меньше (если их всех суммировать по массе) и других макроэргов. Поэтому приведенные цифры никак нельзя назвать завышенными.

Более того, все указанные темпы обновления касались только макромолекул и надмолекулярных образований (да к тому же пока без учета ДНК). Как указывалась выше, темпы же обновления мелких молекул (т. е. их распад, ресинтез, модификации), по крайней мере, на несколько порядков еще выше. А ведь индивид — это единое в самом себе все, что в нем имеется! То есть человек непрерывно обновляется по всему, что в нем имеется, по двум направлениям — составляющим его клеткам и их содержимому. И как обновляется! Единый в самом себе индивид за 75 лет жизни, даже по самым заниженным оценкам, меняет самого себя 450 раз по клеткам, его составляющим (вместе с находящейся в них ДНК), 2740 раз — по макромолекулярному содержимому этих клеток и еще, как минимум, на несколько порядков больше — по мелким молекулам. Меняет, даже не замечая этого, оставаясь индивидуумом, единым в самом себе. Выше уже много раз упоминались мутации, непрерывно идущие во всех клетках индивидуума. Но ведь все его клетки, пусть в среднем, но обновляются за время жизни сотни раз. Сотни раз вместе со всеми их геномами и заменяются новыми. И при такой супероткрытой системе, при таком уникальном по интенсивности, непрерывном и универсальном самообновлении, сменяя самого себя сменяющегося на самого себя нового в общей сложности почти более чем три тысячи раз (!) за какие-то ничтожные 75 лет, венец разума не выходит за свой видовой срок, даже если ему очень повезет.

Но популяция клеток, из которых 4 млрд лет тому назад начало образовываться то, что теперь называется «организмом», потенциально бессмертна (т. е. могла бы существовать неограниченно долго в своей луже или бушующем океане, если бы он непрерывно существовал). А организм несоизмеримо более рационально функционирует, непрерывно самообновляется и «конструктивно» лучше построен, чем популяция. И, несмотря на эти (и многие другие) совершенно очевидные биологические преимущества, на наличие разума, глобальной цивилизации и остальных совершенств, все это не влияет на видовой срок. Почему?

V. A. Kordyum

Our «Shagreen leather» is our problem. And we have to solve it.
2. The united space of organism

Summary

Organism is a special, unified in itself formation consisting of a very large amount of different cells. The problem of an such unification is being analyzed. Thesis about some united organism space is being advanced and substantiated. Such space consists of the following combined spaces: uninterruptedly opened regulatory-metabolic, uninterruptedly closed regulatory-metabolic, rotary, architectural and dynamic. The peculiarities of such a combination and consequences following for the examining problem are being discussed.

В. А. Кордюм

Наша «шагренова шкіра» — це наша проблема. Нам її і вирішувати. 2. Єдиний сполучений простір організму

Резюме

Організм є особливим, єдиним у собі самому утворенням, що складається з дуже великої кількості різних клітин. Аналізується проблема такої єдності. Висувається і обґрунтовується положення щодо деякого єдиного простору організму у вигляді наступних сполучених просторів: безперервного відкритого регуляторно-метаболического, безперервного закритого регуляторно-метаболического, ротаційного, архітектурного і динамічного. Обговорюються особливості такого поєднання і наслідки, які впливають з цього для проблеми, що розглядається.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Gumbiner B. M. Cell adhesion: The molecular basis of tissue architecture and morphogenesis // *Cell*.—1996.—84, N 2.—P. 345—357.
- Schuppan D., Ruhl M. Matrix in signal transduction and growth factor modulation: «SIMED 94» 3rd Braz. Symp. Estracell. Matrix (Angra dos Reis, Sept. 11—14, 1994) // *Braz. J. Med. and Biol. Res.*—1994.—27, N 9.—P. 2125—2141.
- Кордюм В. А. Наша «шагреновая кожа» — это наша проблема. Нам ее и решать // *Биополимеры и клетка*.—2003.—19, № 2.—С. 113—132.
- Nakamura J., Swenberg J. A. Endogenous apurinic/apurimidinic sites in genomic DNA of mammalian tissues // *Cancer Res.*—1999.—59, N 11.—P. 2522—2526.
- Brosius J. Most of the 98,5 % non-coding genomic DNA in mammals are retroposon-derived: genomic desert or repertoire: The 12th Conversation in Biomolecular Stereodynamics (Albany, 2001) // *J. Biomol. Struct. and Dyn.*—2001.—18, N 6.—P. 932.
- Robin G. M. Comparing species // *Nature (Gr. Brit.)*.—2001.—409, N 6822.—P. 820—821.
- Bassler B. L. Tiny conspiracies // *Natur. Hist.*—2001.—110, N 4.—P. 16—18; 20—22.
- Брода Э. Эволюция биоэнергетических процессов.—М.: Мир, 1978.—304 с.
- Кордюм В. А. Что такое наш «мусор», что такое его «уборка» и какие следствия из всего этого вытекают? // *Биополимеры и клетка*.—2002.—18, № 6.—С. 457—466.
- Karrer H. E. The striated musculature of blood vessels. II Cell interconnection and cell surface // *J. Cell Biol.*—1960.—8.—P. 135.
- Falk M. M. Biosynthesis and structural composition of gap junction intercellular membrane channels // *Eur. J. Cell. Biol.*—2000.—79, N 8.—P. 564—574.
- Larsen W. J. Structural diversity of gap junctions // *Tissue and cell*.—1977.—9, N 3.—P. 373—394.
- Finbow M. Bridges between the body's cells // *New Sci.*—1981.—89, N 1234.—P. 24—27.
- White T. W., Paul D. L. Genetic diseases and gene knockouts diverse connexin functions // *Annu. Rev. Physiol.*—1999.—61.—P. 283—310.
- Hertzberg E. L., Spray D. C., Bennett M. V. L. An antibody to gap junctions blocks gap junctional conductance // *J. Cell Biol.*—1984.—N 4, pt 2.—P. 343.
- Enkvist M. O., Kristian, McCarthy K. D. Astroglial gap junction communication is increased by treatment with either glutamate or high K⁺ concentration // *J. Neurochem.*—1994.—62, N 2.—P. 489—495.
- Opsahl H., Rivedal E. Quantitative determination of gap junction intercellular communication by scrape lading and image analysis // *Cell Adhes Commun.*—2000.—7, N 5.—P. 367—375.
- Bennett M. V. L., Spray D. C., White R. L. Gap junctions as excitable membranes // *J. Cell Biol.*—1983.—97, N 5, pt 2.—P. 124.
- Brightman M. W., Tao-Cheng J.-H. Cell membrane interactions between astrocytes and brain endothelium // *Biochem. Patrol. Astrocytes: Proc. Satell. Symp. Int. Soc. Neurochem. and Amer. Soc. Neurochem. (Miami, Fla, May 26—29, 1987)*.—New York, 1988.—P. 21—39.
- Olsen I., Hand C., Muir H. Cell-to-cell transfer of lysosomal enzymes from lymphocytes to I-cell disease fibroblasts // *Biochem. Soc. Trans.*—1987.—15, N 3.—P. 446—447.
- Haines H., Dubertret L., Bell E. Melanocytes transfer melanosomes to keratinocytes in skin equivalent model *in vitro* // *J. Cell Biol.*—1985.—101, N 5, pt 2.—P. 373.
- Garcia-Dorado D., Ruiz-Meana M., Padilla F., Rodriguez-Sinovas A., Mirabet M. Gap junction intercellular communication in ischemic preconditioning // *Cardiovasc. Res.*—2002.—15, N 3.—P. 456—465.
- Giepmans B. N., Hengeveld T., Postma F. R., Moolenaar W. H. Interaction of c-Src with gap junction protein connexin-43. Role in the regulation of cell-cell communication // *J. Biol. Chem.*—2001.—276, N 11.—P. 8544—8549.
- Yao J., Morioka T., Li B., Oite T. Coordination of mesangial cell contraction by gap junction-mediated intercellular Ca(2+) wave // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—2002.—13, N 8.—P. 2018—2026.
- Bannerman P., Nichols W., Puhalla S., Oliver T., Berman M., Pleasure D. Early migratory rat neural crest cells express

- functional gap junctions: evidence that neural cell survival requires gap junction function // *J. Neurosci. Res.*—2000.—61, N 6.—P. 605—615.
26. Fick J., Barner F., Dazin P., Westphale E., Beyer E., Israel M. The extent of heterocellular communication mediated by gap junctions is predictive of bystander tumor cytotoxicity *in vitro* // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1995.—92.—P. 11071—11075.
 27. MacDonald C. Genetic analysis of junctional transfer // *Eur. J. Cell Biol.*—1983.—Suppl. 1.—P. 26.
 28. Vitkauskas G., Kole J., Canellakis E. S. Biochemical assay of inhibitors of metabolic cooperation // *Exp. Cell Res.*—1983.—143, N 1.—P. 15—30.
 29. Dean M. F., Diment S. Exchange of lysosomal enzymes between cells // *Biochem. Soc. Trans.*—1984.—12, N 3.—P. 524—526.
 30. Fletcher W. H., Tuso P. J., Greenan J. R. T. Gap junction mediation of hormone action that causes camp-dependent protein kinase dissociation in ovarian granulosa cells // *J. Cell Biol.*—1983.—97, N 5, pt 2.—P. 80.
 31. Masanobu N., Masahiro H., Hideyuki D., Susumu S., Hideki Y., Tsuneaki S., Ryuji S., Tsunetoshi I. Stimulation of *in vitro* hematopoiesis by a murine fetal hepatocyte clone through cell-cell contact // *J. Cell. Physiol.*—1994.—160, N 3.—P. 445—454.
 32. Tonna E. A. Disruption of cellular communication and bone tissue regulation during skeletal aging // 12th Int. Congr. Gerontol. (Hamburg, July 12—17, 1981): Abstr.—Hamburg, 1981.—P. 122.
 33. Hiroshi Y. Gap junctional intercellular communication and carcinogenesis // *Carcinogenesis.*—1990.—11, N 7.—P. 1051—1058.
 34. Carison C. D., Tank A. W. Increased cell-cell contact stimulates the transcription rate of the tyrosine hydroxylase gene in rat pheochromocytoma PC18 cells // *J. Neurochem.*—1994.—62, N 3.—P. 844—853.
 35. Pitts J. D., Fibow M. E. The functional integration of cells in animal tissues: 5th Symp. Brit. Soc. Cell Biol. // Cambridge: Univ. press, 1982.—360 p.
 36. Blennerhassett M. G., Caveney S. How selective is gap junctional permeability at the compartment border // *J. Cell Biol.*—1983.—97, N 5, pt 2.—P. 125.
 37. Olsen I., Dean M. F., Muir H., Fenson A. Direct enzyme transfer from lymphocytes to fibroblasts // *J. Cell Biol.*—1983.—Suppl. 1.—P. 32.
 38. Dean M. F., Rodman J., Levy M., Stahl P. Contact formation and transfer of mannose BSA gold from macrophages to cocultured fibroblasts // *Exp. Cell Res.*—1991.—192, N 2.—P. 536—542.
 39. Oviedo-Orta E., Gasque P., Evans W. H. Immunoglobulin and expression in mixed lymphocyte cultures is reduced by disruption of gap junction intercellular communication // *FABES J.*—2001.—15, N 3.—P. 768—774.
 40. Nelson P. T., Kondziolka D., Wechsler L., Goldstein S., Gebel J., DeCesare S., Elder E. M., Zhang P. J., Jacobs A., McGragan M., Virginia M.-Y., Trojanowski L. Q., Trojanowski J. Q. Clonal human (hNT) neuron grafts for stroke therapy // *Amer. J. Pathol.*—2002.—160, N 4.—P. 1201—1206.
 41. Son N. H., Murray S., Yanovski J., Hodes R. J., Weng N. Lineage-specific telomere shortening and unaltered capacity for telomerase expression in human T and B lymphocytes with age // *J. Immunol.*—2000.—165, N 3.—P. 1191—1196.
 42. Weng N. P. Interplay between telomere length and telomerase in human leukocyte differentiation and aging // *J. Leukocyte Biol.*—2001.—70, N 6.—P. 861—867.
 43. Blau H. M., Brazelton T. R., Weimann J. M. The evolving concept of a stem cell: entity or function? // *Cell.*—2001.—106.—P. 829—841.
 44. Gansilius E., Gastl G., Petzer A. L. Hematopoietic stem cells // *Biomed. Pharmacother.*—2001.—55.—P. 186—194.
 45. Labat M. L., Pouchelet M., Gouhier N., Boireau P., Milhaud G. Regulation by T-lymphocytes of a (pluripotent?) organ stem cell present in adult human blood. A beneficial exception to self-tolerance // *Biomed. Pharmacother.*—2001.—55.—P. 79—80.
 46. Cervantes R. B., Stringer J. R., Shao C., Tischfield J. A., Stambrook P. J. Embryonic stem cells and somatic cells differ in mutation frequency and type // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—2002.—99.—P. 3586—3590.
 47. Кордюм В. А. И тогда я сел писать эту книгу (не совсем обычные представления человека).—Киев, 1993.—248 с.
 48. *Збережіть* дослідження ембріональних стовбурових клітин! // *Світ науки.*—2001.—№ 4 (10).—С. 18.
 49. Goodell M. A., Rosen-Zweig M., Kim H., Marks D. F., DeMaria M., Paradis G., Gruop S. A., Sieff C. A., Mulligan R. C., Johnson R. P. Dye efflux studies suggest that hematopoietic stem cells expressing low or undetectable levels of CD 34 antigen exist in multiple species // *Nat. Med.*—1997.—3.—P. 1345.
 50. Токин Б. П. Общая эмбриология.—М.: Высш. школа, 1977.—512 с.
 51. Станюк И. Эмбриология человека.—Братислава: Веда, 1977.—442 с.
 52. Hekelien A. M., Landsverk H. B., Robl J. M., Skelhegg B. S., Collas P. Reprogramming fibroblasts to express T-cell functions using cell extracts // *Nature Biotechnol.*—2002.—20.—P. 460—466.
 53. Landsverk H. B., Hekelien A.-M., Kontziger T., Robl J. M., Skelhegg B. S., Collas P. Reprogrammed gene expression in a somatic cell-free extract // *EMBO Rep.*—2002.—3.—P. 384—389.
 54. Berger J. J., Eisenhauer D. A., Taylor A. Intracellular protein degradation in cultured bovine lens epithelial cells // *In vitro Cell. and Develop. Biol.*—1988.—24, 10.—P. 990—994.

УДК 577.24

Надійшла до редакції 12.05.03