1983 г. Сентябрь

Том 141, вып. 1

успехи физических наук

57:58

ДИССИПАТИВНЫЕ СТРУКТУРЫ И ПРОБЛЕМА БИОЛОГИЧЕСКОГО ФОРМООБРАЗОВАНИЯ

Б. Н. Белинцев

СОДЕРЖАНИЕ

1.	Введение	55
2.	Неустойчивость, нарушающая симметрию. Линейный анализ	61
3.	Двумерные диссипативные структуры. Пример из развития насекомых	69
4.	Состояния за порогом неустойчивости термодинамической ветви	74
5.	Множественные диссипативные структуры в биологическом эксперименте	80
6.	Универсальные уравнения движения вблизи порога самоорганизации	84
7.	Размерная инвариантность морфогенетических структур	92
8.	Самоорганизация пространственной формы	94
9.	Заключение	98
Ц	итированная литература	99

1. ВВЕДЕНИЕ

Очевидные сегодня успехи молекулярной биологии и молекулярной генетики не были бы возможны без существенного проникновения физических идей и экспериментальных методов в данную область. Благодаря этому проникновению получили мощный толчок к развитию такие проблемы молекулярного уровня биологической организации, как структура наследственного аппарата клетки, его воспроизведение и принципы функционирования, принципы строения белков, устройство и молекулярные механизмы действия клеточных мембран и др. (см. обзоры на эти темы в УФН ¹⁻³). Однако лишь в самое последнее время физиков стали серьезно привлекать вопросы, относящиеся к более высокому — надклеточному уровню организации живого. На этом уровне отдельные клетки выступают уже как целое. Поэтому вся совокупность молекулярных и субмолекулярных внутриклеточных процессов должна так или иначе приниматься в расчет.

Трудно рассчитывать, что живую клетку — несомненно макроскопический объект — можно адекватно трактовать на основе понятий макроскопической физики, разработанных и хорошо приспособленных к описанию таких объектов, как гомогенные жидкости, газы или кристаллы. При макроскопическом числе степеней свободы поведение клетки очень далеко от статистического. Крайне сложная, нерегулярная пространственная организация внутриклеточных структур и обусловленная ею пространственно-временная организация физических, химических и биохимических процессов не имеют аналогов в неживой природе. По этой причине на современном этапе едва ли реально разрешима задача описания функционирования клетки на привычном для физика языке точных наук. Означает ли это, что физику безнадежно пытаться понять, как происходит становление многоклеточной организации при индивидуальном развитии (онтогенезе) живых существ? Может ли физика способствовать продвижению в этой области, несмотря на недостаток понимания функционирования отдельных клеток?

В теории многочастичных систем привычна ситуация, когда почти ни одну из представляющих интерес физических величин нельзя строго вычислить, исходя из основных принципов. Однако частичное незнание сложных деталей не мешает получать некоторые общие результаты. Примером могут служить дисперсионные соотношения в гидродинамической теории флуктуаций⁴. Ценность подобных результатов в том, что они указывают, какие доступные для экспериментального исследования величины теории оказываются нечувствительными ко множеству неподдающихся учету динамических характеристик. Аналогичным образом можно пытаться строить теоретическую картину формирования пространственной организации на многоклеточном уровне, абстрагировавшись от упомянутой чрезвычайной сложности внутриклеточного устройства. Именно на этом пути в последнее время заметно особенное продвижение. В настоящем обзоре мы представим те значительные положительные результаты, которые здесь уже достигнуты.

Почему потомство в своем облике воспроизводит многие признаки родителей? Банальный ответ: «Потому, что получает от каждого из них по половине своего набора генов» — сейчас мало кого удовлетворит. Можно добавить еще массу важных деталей, как-то: гены представляют собой участки определенной длины, расположенные в виде линейной цепочки в гигантской молекуле ДНК; информация о структуре и функциональных свойствах всех белков закодирована в виде последовательности мономерных звеньев в ДНК; можно описать принципы извлечения этой информации в процессе синтеза белков и т. д. Но и эти уточнения не снимут главного вопроса: каким образом формируются структурные и функциональные свойства многоклеточных живых систем при их индивидуальном развитии (эмбриогенезе)?

Гистологи различают около двухсот клеточных типов в теле человека. Среди позвоночных — рыб, амфибий, рептилий и млекопитающих существует некоторая вариация в типах специализированных клеток. Но ключ к различной организации этих живых существ не лежит в клетках как таковых. Его следует искать в пространственном размещении этих основных строительных элементов и в том, как это размещение вырабатывается в развитии.

Несомненно, все многообразие типов специализированных клеток запрограммировано в ДНК единственной исходной клетки — оплодотворенном яйце. При последующих делениях молекулы ДНК, достающиеся новообразованным клеткам, представляют собой точные копии ДНК оплодотворенного яйца ⁵. Таким образом, для каждой данной клетки все возможные дискретные состояния (типы специализации) закодированы в ее собственной ДНК. Проблема лишь в том, как осуществить правильный соответствующий функции данной клетки в целом организме — выбор одного из этого множества состояний?

Такой выбор (в биологической терминологии детерминация) происходит в процессе развития зародыша. Клетки на ранних этапах эмбриогенеза могут специализироваться по любому из типов, представленных в сформированном организме. В то же время на более поздних стадиях развития зародыша типы специализации клеток, как правило, необратимо детерминированы. Что же управляет такой детерминацией?

Предварительно следует прояснить более принципиальный вопрос: сопряжен ли процесс детерминации клеток в развивающемся зародыше с возникновением *новой информации*? Иными словами, является ли такая детерминация результатом запоминания случайного выбора? (⁶, ⁷). Определенно, случайные события имеют место в эмбриогенезе. Например, при клеточных делениях в процессе роста положение вновь возникшей клетки или сдвиг ранее существовавшей, как правило, случайны⁸. Вместе с тем в определении окончательного «макроскопического» результата процесса индивидуального развития зародыша случайные события никакой существенной роли не играют. В противном случае вероятность рождения идентичных однояйцевых близнецов оказалась бы исчезающе малой. Одинаковое начальное состояние (оплодотворенная яйцеклетка) и одинаковые условия развития приводят к совершенно одинаковым результатам. Это означает, что в эмбриогенезе возникновения новой информации не происходит.

a) Некоторые эксперименты и обобщения

Опыты показывают, что факторы, управляющие детерминацией отдельных клеток при формировании многоклеточных структур, не находятся под непосредственным контролем генов, но вырабатываются на основе коллективных свойств многоклеточных ансамблей⁸. Как правило, сначала определенная масса клеток в целом детерминируется к соответствующему формообразованию, и лишь затем отдельные клетки получают соответствующие «инструкции» к детерминации. Этот вывод можно пояснить и проиллюстрировать на примере опытов по поворотам зачатка конечности амфибий⁸.

На определенной стадии развития тритона можно выделить группу клеток, которой предстоит сформировать конечность. К моменту проведения опыта этот путь развития для данной группы клеток в целом уже детерминирован. (Если ее пересадить другому зародышу в произвольное место, то все равно из данной массы клеток разовьется та же самая конечность.) Не меняя положения этого зачатка, можно изменить его ориентацию относительно остальной части зародыша. При этом оказывается, что поворот, осуществленный до определенного момента развития зачатка, приводит к формированию конечности, ориентированной фиксированным образом относительно внешних осей симметрии зародыша — в соответствии с положением *после* поворота. Таким образом, судьба отдельных клеток в зачатке меняется в зависимости от его ориентации.

Однако если поворот осуществлялся позже известного момента, то ориентация развивающейся конечности уже не подстраивалась под новое положение зачатка. Дальнейшее после поворота развитие конечности происходит так, как будто с остальной частью тела зародыша вообще нет никакой связи. Отметим, что описанные изменения в характере развития, приводящие к полной потере «ощущения» положения во внешней системе координат, складываются постепенно, как показано на рис. 1. Приведенные данные, подтвержденные на многих других зачатках, говорят о том, что к моменту детерминации определенной массы клеток в целом судьба отдельных клеток еще не детерминирована.

Принципиальное значение для дальнейшего развития понимания механизмов эмбриогенеза имели опыты Шпемана и Шотте⁹. В этих опытах группа клеток, эксплантированных из произвольной области зародыша лягушки на ранней стадии эмбриогенеза, пересаживалась в район будущего рта зародыша того же вида. После пересадки из данной группы клеток развивались характерные структуры рта. Это типичное *развитие* «по положению», указывающее, с одной стороны, на недетерминированность пересаживаемых клеток, а с другой — на индуцирующее влияние подстилающих структур.

Б. Н. БЕЛИНЦЕВ

Довольно неожиданным оказался результат опыта, в котором тот же участок эмбриона лягушки пересаживался в ротовую область зародыша другого вида — тритона. В этом случае из трансилантата образуется типичный рот лягушки, резко отличающийся от рта тритона. Таким образом, индуцирующее действие подстилающих слоев ротовой области совершенно «абстрактно». Это действие диктует развитие в данном положении «рта вообще», не определяя практически ни одной детали его строения⁸.



Рис. 1. Схема результатов опытов по поворотам зачатка конечности тритона. Постепенная детерминация (1-3) направления конечности по мере развития; сплошные стрелки разрешенные и осуществляющиеся при поворотах направления роста зачатка, штриховые стрелки — запрещенные на данной стадии направления. *АР* — передне-задняя ось зародыша, *DV* — ось верх — низ •.

В приведенных экспериментах проявляется весьма общая закономерность — образование определенного органа зависит от наличия некоторого индуцирующего воздействия. Природа этого воздействия оказывается сходной для представителей разных видов организмов, однако реакции на него ограничены специфической природой реагирующей ткани. Эта специфичность определяется генетической конституцией клеток и их предшествовавшей историей развития.

б) Пространственное упорядочение без движения клеток

Характерной чертой надклеточной организации является согласованное, когерентное поведение отдельных клеток в клеточных ансамблях. Группы из идентичных клеток образуют стабильные агрегаты — ткани. Клетки, формирующие одну ткань, обладают одинаковым режимом функционирования, и этот режим отличен от такового у клеток других тканей. Названная разница обусловлена различием в наборах синтезируемых клетками белков. Здесь мы касаемся одной из глобальных проблем современной биологии — проблемы дифференцировки клеток. Во всей полноте эта проблема еще очень далека от разрешения. Нас же в данной работе интересует более частный вопрос: каким образом достигается пространственная упорядоченность в ансамблях дифференцированных клеток (пространственная дифференцировка)?

Из опытных данных мы знаем, что часто пространственная дифференцировка клеток зарождается в исходно гомогенных клеточных ансамблях, причем этот процесс не связан с движением клеток ¹⁰. Таким образом, имеет место пространственно упорядоченное предписание специфических состояний ансамблю идентичных клеток с одинаковым начальным состоянием, так что результирующий ансамбль состояний формирует определенную пространственную структуру.

Как правило, такие преобразования охватывают клеточные ансамбли от 10 до 100 клеток ¹⁰. Соответствующие временные интервалы составляют часы ¹⁰⁻¹². Указанные характерные масштабы определяют так называемые морфогенетические поля — группы клеток, проявляющих согласованное поведение при формообразовательных процессах. К примеру, весь зародыш на ранних стадиях развития составляет единое морфогенетическое поле¹⁰. На более поздних этапах в зародыше уже можно выделить целый ряд морфогенетических полей. Моделирование формообразовательных процессов в масштабах отдельных морфогенетических полей и составляет основной предмет настоящей работы.

в) Позиционная информация

В 1969 г. Л. Вольперт сформулировал ряд положений, обобщающих опытные данные по развитию структур надклеточного уровня ¹⁰. Вольперт пришел к выводу, что процесс пространственной дифференцировки существенно двухстадийный. На первой стадии действует механизм, посредством которого клеткам морфогенетического поля приписывается *позиционная информация* (ПИ) — информация о занимаемом пространственном положении по отношению к определенным точкам отсчета. ПИ предполагает наличие некоторого физического свойства, изменяющегося в системе координат морфогенетического поля. Позиционная информация клетки однозначно диктует выбор ее режима функционирования. Установление ПИ предшествует во времени и независимо от стадии, в которой детерминируется этот выбор,— стадии *трансляции позиционной информации*. Механизмы, ответственные за установление ПИ, по-видимому, универсальны, т. е. не зависят от природы морфогенетического поля.

Таким образом, геометрия возникающей пространственной организации полностью определяется на первой, более быстрой стадии формирования ПИ. Механизмы, здесь действующие, вероятно, не связаны непосредственно с особенностями и деталями функционирования дифференцирующихся клеток. Именно благодаря этому обстоятельству можно рассчитывать разобраться в механизмах становления пространственной упорядоченности клеток, абстрагировавшись от недоступных деталей процессов внутри них.

r) Химическая основа морфогенеза

Тридцать лет назад появилась работа А. Тьюринга ¹³ с названием, вынесенным в заголовок данного раздела. Это произошло до рождения молекулярной биологии, когда практически ничего не было известно о молекулярных механизмах процессов в клетке. О какой же химической основе могла идти речь? «Химическая» теория Тьюринга и не претендовала на описание морфогенетических процессов на молекулярном уровне химических превращений. Тем не менее она многое дала для принципиального понимания механизмов формирования пространственной упорядоченности в онтогенезе многоклеточных организмов.

Суть работы Тьюринга сводится к следующему. Пусть в ограниченном объеме химического реактора протекают реакции, описываемые макроскопическими уравнениями химической кинетики. При этом коэффициенты диффузии реагентов не столь велики, чтобы на характерных временах протекания реакций успевало проходить полное перемешивание в реакционном объеме. В такой системе всегда можно обнаружить стационарное состояние, соответствующее термодинамическому равновесию,— однородное распределение всех реагентов по объему. Тьюринг исследовал устойчивость этого состояния, т. е. его физическую реализуемость. Оказалось, что при определенных условиях гомогенное состояние может становиться неустойчивым. В такой ситуации у системы должны появляться новые коллективные черты поведения: в ответ на сколь угодно малые возмущения она должна покидать исходное состояние и эволюционировать в новое. Наиболее замечательным оказалось то, что в случае двух химически реагирующих и диффундирующих агентов, возмущение, разрушающее устойчивость однородного (симметричного) состояния, обладает пониженной пространственной симметрией, например имеет форму синусоидальной волны. Если в системе за порогом этой, названной *тьюринговой неустойчивости* такое возмущение возникло, то оно будет развиваться без существенного изменения формы, увеличивая лишь амплитуду. В этих условиях можно надеяться обнаружить новое состояние, в котором концентрации реагентов определенным упорядоченным образом распределены в пространстве. Наконец, если бы это новое состояние действительно существовало и было устойчивым, то в реальных системах, всегда подверженных флуктуациям, переход в него осуществлялся бы спонтанно, самопроизвольно. Таким образом, правомочно говорить о самоорганизации.

Опытное обнаружение химических структур¹⁴, предсказанных Тьюрингом, послужило мощным толчком для развития теории. Возникло и цолучило распространение понятие «диссипативные структуры»^{15,16}. Феноменология явления — его макроскопический характер, происходящий в результате усиления флуктуационных отклонений, — объединяет его с широким кругом родственных явлений самоорганизации в неравновесных системах различной физической природы. Генерация лазерного излучения, макроскопические конвективные структуры Бенара в жидкости, химические диссипативные структуры образуют круг систем со сходным поведением. Общим для всех является взаимодействие большого числа подсистем, приводящее к коллективным эффектам с характерными пространственными масштабами, существенно превосходящими размеры отдельных подсистем.

В последнее десятилетие оформилась и получила бурное развитие новая междисциплинарная область — синергетика, в которой разрабатываются эффективные методы исследования коллективных явлений в неравновесных условиях. Ближе с нею можно познакомиться по целому ряду хороших обзоров ¹⁷⁻²⁰, монографий ²¹⁻²⁴, а также по⁴ сборникам трудов международного симпозиума «Синергетика» ²⁵.

В каком отношении находятся диссипативные структуры в системах с химическими взаимодействиями и диффузией (*peakционно-диффузионные системы*) к специфическим пространственным формам, складывающимся в онтогенезе многоклеточных организмов? Могут ли эти структуры моделировать пространственную упорядоченность в морфогенетическом поле?

Положительным, хотя и косвенным, указанием на это служит то обстоятельство, что химические диссипативные структуры и морфогенетические структуры проявляют упорядоченность на близких масштабах. Для диссипативных структур характерные размеры определяются такими макроскопическими параметрами, как коэффициенты диффузии и времена кинетики:

$$l \sim \sqrt{D\tau}.$$

Крик ²⁶ обратил внимание на то, что если исходить из характерных времен клеточной динамики (часы), а в качестве коэффициента диффузии брать таковой для молекул органических соединений среднего молекулярного веса ($10^2 - 10^3$) в среде с вязкостью, близкой к вязкости содержимого клетки, то получающаяся оценка для масштаба длины оказывается 1 мм. Это соответствует клеточным ансамблям, включающим порядка ста клеток. Напомним, что именно такие ансамбли составляют морфо-

генетические поля. Названный интервал молекулярных весов взят для оценки не случайно. В него попадают такие молекулы, как стероиды, нуклеотиды, аминокислоты, низкомолекулярные пептиды — основные компоненты внутриклеточных реакций. Добавим также, что сравнительно недавно были обнаружены специальные каналы в мембранах в местах контактов клеток²⁷. По этим каналам возможна диффузия между клетками молекул типа перечислявшихся выше²⁷. Более того, есть прямые данные о диффузии молекул циклической аденозин-монофосфорной кислоты (ЦАМФ) между клетками ткани зародыша²⁸. Это вещество играет первостепенную роль в регуляции активности генов и во многих реакциях клеточного метаболизма.

Таким образом, реакционно-диффузионные процессы типа тех, которые в очень общем виде рассматривал Тьюринг, должны иметь отношение к реальным событиям в морфогенетических полях. Сам Тьюринг предложил значительно более конкретную гипотезу¹³: химические взаимодействия и диффузия обеспечивают механизм пространственной самоорганизации в многоклеточных ансамблях. Или, иными словами: позиционная информация в морфогенетическом поле зарождается спонтанно и задается распределением концентрации реагентов в химической диссипативной структуре. Соответствующие химические агенты получили название морфогенов.

Заметим, что идея о градиенте концентрации некоторых веществ как о причине пространственного упорядочивания процессов в морфогенетическом поле, была распространена еще прежде появления работы Тьюринга (см., например, ²⁹). Однако содержание гипотезы Тьюринга значительно более конструктивно. Указывая на общий механизм возникновения химического градиента, она позволяет делать конкретные предсказания о наблюдаемых характеристиках (таких, как пространственная симметрия) морфогенетических структур. Эти предсказания могут непосредственно сопоставляться с данными экспериментов на реальных биологических объектах. Тем самым теория, с одной стороны, подвергается проверке, а с другой — получает пищу для дальнейшего развития.

Спонтанное возникновение диссипативных структур, в том числе и в реакционно-диффузионных системах, уже прочно вошло в предмет изучения и даже породило некоторую самостоятельную ветвь физики. Вместе с тем стало неизменной традицией «украшать» обзоры по диссипативным структурам ссылками на биологические приложения. Как правило, в неспециальных работах за такими ссылками не стоит никакое конкретное содержание. В настоящее время это не отражает действительного положения дел. Уже накоплено немало конкретных примеров на реальных объектах, демонстрирующих «биологическое значение» диссипативных структур. Некоторые, на наш взгляд наиболее представительные примеры подобного рода вошли в настоящий обзор.

2. НЕУСТОЙЧИВОСТЬ, НАРУШАЮЩАЯ СИММЕТРИЮ. ЛИНЕЙНЫЙ АНАЛИЗ

Благодаря работе Тьюринга ¹³ стало ясно, что химические взаимодействия, сопряженные с диффузионным транспортом реагирующих молекул, могут послужить причиной спонтанного возбуждения коллективных мод с макроскопическими масштабами неоднородности. Эти моды, так же как возникающие при равновесных кооперативных явлениях голдстоуновские моды, связаны с формированием состояний (стационарных пространственных распределений концентрации), нарушающих симметрию оператора, управляющего динамикой системы. Но это не более чем внешнее сходство. Разница, прежде всего, в том, что для возбуждения и поддержания макроскопических неоднородностей требуется определенный ненулевой уровень диссипации энергии ¹⁶. Такие состояния не могут реализоваться в условиях термодинамического равновесия. Более того, к ним нельзя прийти гладкой экстраполяцией термодинамической ветви ¹⁶. Последняя должна стать динамически неустойчивой, что и обусловливает макроскопический отклик на микроскопические события — спонтанные флуктуации усиливаются до макроскопических масштабов.

Как известно ³⁰, стационарные состояния термодинамической системы, отстоящие от истинного равновесия не дальше пределов справедливости соотношений Онсагера, устойчивы. (См. по этому поводу также более раннюю работу Я. Б. Зельдовича ⁸⁷, в которой показано, что в замкнутой системе с химическими реакциями равновесное состояние единственно и устойчиво.) Это свойство гарантируется теоремой о минимуме производства энтропии ³⁰. Отсюда следует, что обосновать возникновение в исходно гомогенной системе макроскопически неоднородных состояний можно лишь за пределами области линейной неравновесной термодинамики, т. е. на достаточном удалении от полного термодинамического равновесия. Смеси химически взаимодействующих веществ можно удержать от релаксации к равновесию лишь за счет постоянных притоков субстратов и оттоков продуктов из реакционной смеси. Именно в таких условиях происходит развитие и функционирование любой биологической системы.

Гленсдорф и Пригожин ¹⁶ поставили перед собой цель построения термодинамической теории устойчивости вне области линейной термодинамики необратимых процессов. Приняв постулат о локальном равновесии *), они пришли к выводу, что прирост удельной энтропии, вызванный флуктуациями, $\delta^2 S$ может играть роль функции Ляпунова. Это означает, что для устойчивых стационарных состояний величины $\delta^2 S$ и $\partial_t \delta^2 S$ должны иметь противоположные знаки. При заданной схеме химических превращений величина $\partial_t \delta^2 S$ может быть вычислена через законы химической кинетики по отклонениям концентраций от стационарного состояния. Анализ знаков величин $\delta^2 S$ и $\partial_t \delta^2 S$ для конкретных реакционных механизмов показал, что нелинейные эффекты, связанные с авто- и кросскаталической ветви ¹⁶.

Следует, однако, отметить, что такой термодинамический подход, полезный для общего понимания явления, все же не более экономичен в расчетах, чем непосредственный анализ макроскопических уравнений движения. Кроме того, он совершенно не конструктивен при рассмотрении состояний в закритической области неустойчивости термодинамической ветви. Более информативным здесь оказывается исследование динамики гармонических мод, которое в последнее время обогатилось новыми мощными методами. О них пойдет речь в гл. 6. Здесь мы более основательно займемся выяснением механизмов, обусловливающих неустойчивость, нарушающую симметрию (ННС) в реакционно-диффузионных системах.

Макроскопические уравнения движения для смеси химически взаимодействующих и диффундирующих компонент получаются добавлением к уравнениям диффузии нелинейных локальных источников f(C) (химические реакции)

$$\frac{\partial C_i}{\partial t} = f_i (C_1, \ldots, C_N; \alpha_1, \ldots, \alpha_M) + D_i \frac{\partial^2 C_i}{\partial x^2}, \quad i = 1, \ldots, N.$$
(1)

^{*)} При локальном равновесии энтропия выражается локально через параметры состояния P, p, T таким же образом, как во всем объеме при истинном равновесии.

Здесь C_1, \ldots, C_N — концентрации N компонент смеси, $\alpha_1, \ldots, \alpha_M$ внешние параметры такие, как константы скоростей химических превращений, резервуарные (неэволюционирующие) концентрации и др. Вид функций f_i ({C, α }) определяется законами химической кинетики и пока не будет уточняться. Отметим только, что в достаточно сложных химических смесях можно ожидать практически любого вида функции f_i (см. ²³). Реакции и диффузия предполагаются происходящими в ограниченном одномерном объеме. В других разделах мы рассмотрим случаи нескольких пространственных измерений.

Условия на границе должны допускать существование термодинамической ветви, т. е. стационарного пространственно однородного решения системы уравнений (1). Этому требованию удовлетворяют либо условия нулевых потоков:

$$\frac{\partial C_i}{\partial x}\Big|_0 = \frac{\partial C_i}{\partial x}\Big|_L = 0, \quad i = 1, \dots, N,$$
(2)

либо (для циклически замкнутой области) периодические граничные условия

$$C_{i}(0, t) = C_{i}(L, t), \quad \frac{\partial C_{i}}{\partial x}\Big|_{0} = \frac{\partial C_{i}}{\partial x}\Big|_{L}, \quad (3)$$

либо фиксированные на границах значения концентраций

$$C_i|_0 = C_i|_L = \overline{C}_i, \tag{4}$$

где величины \overline{C}_i соответствуют термодинамической ветви. Выбор тех или иных условий определяется экспериментальной ситуацией и не влияет на рассуждения этого параграфа.

Мы намерены выяснить, при каких условиях в системах, описываемых динамическими уравнениями (1), становится возможным переход из гомогенного состояния \overline{C}_i в состояние с пониженной пространственной симметрией. При $N \ge 3$ проблема оказывается слишком сложной, чтобы разобраться в ней аналитическими методами. Но уже в двухкомпонентной системе (N = 2) нужное нам свойство может обнаружиться, что и было показано впервые Тьюрингом ¹³.

Убедимся сначала, что в более простой (N = 1) реакционно-диффузионной системе неустойчивость, приводящая к нарушению пространственной гомогенности, не возникает ни при каких условиях.

Пусть $\vec{C}(\alpha_1, \ldots, \alpha_M)$ — однородное стационарное решение кинетического уравнения типа (1), зависящее от набора внешних параметров $\{\alpha_j\}$ и получающееся гладкой экстраполяцией из термодинамического равновесия при изменении $\{\alpha_j\}$. Условие стационарности $\frac{\partial C}{\partial t} = 0$ имеет вид

$$f(\overline{C}(\alpha_1, \ldots, \alpha_M)) = 0.$$
(5)

Для выяснения устойчивости рассмотрим эволюцию малых неоднородных отклонений $u(x, t) = C(x, t) - \overline{C}$. Можно воспользоваться линеаризованным уравнением (1)

$$\frac{\partial u}{\partial t} = f'_{\mathbf{c}} \left(\overline{C} \right) u + D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} \,. \tag{6}$$

Используя обычную процедуру разделения переменных x и t и представляя решение получающегося уравнения для координатной зависимости в виде

суперпозиции гармонических мод e^{ikx} , приходим к дисперсионному уравнению

$$\lambda(k) = \alpha - Dk^2$$
, где $\alpha = f'_C(\overline{C})$, (7)

связывающему временной декремент гармоники λ с ее волновым числом k. Произвольное решение линейного уравнения (6) представляется в виде

$$u(x, t) = \sum_{l=0}^{\infty} a_l e^{ik_l x + \lambda(k_l)t}$$

В пределах устойчивости термодинамической ветви $\alpha < 0$. Как видно из (7), в этом случае для всех пространственных мод e^{ik_lx} временной показатель $\lambda(k_l) < 0$.

Неустойчивость при изменении внешних параметров $\{\alpha_j\}$ может возникнуть только в результате обращения α в нуль. При этом выводит из равновесия систему однородное возмущение (нулевая гармоника $k_0 = 0$). Таким образом, гомогенное состояние, отвечающее термодинамической ветви, может стать нестабильным, но нарушения пространственной симметрии при этом не происходит. Причиной этого обстоятельства является монотонный характер зависимости λ (k). Справедливо и более сильное утверждение (см. ^{31,32}): в однокомпонентной динамической системе вида (1) с условиями на границе (2) или (3) не могут существовать негомогенные стабильные состояния независимо от вида нелинейного источника.

Уже при наличии двух диффундирующих агентов, связанных химическими реакциями (система Тьюринга), причина полученного отрицательного результата — монотонность λ (k) — устраняется. Ниже мы убедимся, что в двухкомпонентных реакционно-диффузионных системах переход, сопровождающийся нарушением пространственной однородности термодинамической ветви, может иметь место. Такие системы и являются простейшими («базовыми»¹⁹) моделями для обоснования пространственной самоорганизации.

а) Двухкомпонентные системы. Механизмы тьюринговой неустойчивости

При N = 2 линеаризованная кинетическая система для малых отклонений от однородного стационарного состояния $u = C_1(x, t) - \overline{C}_1, v = C_2(x, t) - \overline{C}_2$ имеет вид

$$\frac{\partial u}{\partial t} = f_{uu}u + f_{uv}v + D_u \frac{\partial^2 u}{\partial x^2},$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = f_{vu}u + f_{vv}v + D_v \frac{\partial^2 v}{\partial x^2}.$$
(8)

Снова, подставляя решение в виде суперпозиции гармонических мод

$$(u, v) = \sum_{l=0}^{\infty} b_l \mathbf{q}_l e^{\lambda_l t + ik_l \mathbf{x}}$$

приходим к характеристическому уравнению, определяющему закон дисперсии:

Det
$$[-f_{ij} + \delta_{ij}\lambda - D_{ij}k^2] = 0, \quad i, j = 1, 2.$$
 (9)

Теперь уравнение, связывающее λ и k, второго порядка по λ и четвертого по k. В зависимости от значений набора параметров $\{f_{ij}; D_i\}$ мы можем столкнуться с двумя типичными ситуациями, представленными на

рис. 2²³. Если случай на рис. 2, *а* не содержит новых принципиальных черт по сравнению с N = 1, то на рис. 2, *б* такие черты имеются. Здесь могут возникнуть два новых типа неустойчивости. Первый — когда порог неустойчивости Re $\lambda = 0$ достигается в области комплексных корней характеристического уравнения. Как следует из рис. 2, *в*, это может произойти лишь при k = 0, т. е. пространственно однородные моды возмущения разрушают термодинамическую ветвь. Однако отличие от случая N = 1 состоит в том, что теперь Im $\lambda \neq 0$. В результате такой



Рис. 2. Типы зависимости временного декремента Re λ от волнового числа k гармонических мод возмущения на основании характеристического уравнения (9).

а) Случай двух действительных ветвей решений уравнения (9); б) два комплексно сопряженных решения уравнения (9), переходящих в пару действительных решений при k > k₀; а) дисперсионная зависимость λ (k) на пороге возбуждения гомогенных осцилляций; а) дисперсионная зависимость на пороге возбуждения диссимативной структуры.

неустойчивости новый режим оказывается упорядоченным во времени возникают синхронные (однородные по объему) осцилляции. Не этот случай нас сейчас интересует.

Вторая разновидность критической ситуации складывается при касании локальным максимумом кривой $\lambda(k)$ оси Re $\lambda=0$ в области действительных λ (рис. 2, *г*). Это и есть неустойчивость Тьюринга. Здесь мы подразумевали, что спектр волновых чисел непрерывен. В ограниченной системе реализуется дискретный набор гармонических мод $e^{ik_lx} = \Psi_l$ с волновыми числами k_l , определяемыми граничными условиями. В этом случае тьюрингова неустойчивость возникает при прохождении через нуль наибольшего из чисел $\lambda(k_l)$.

При выходе в закритическую область узкий диапазон мод e^{ikx} или одна, в случае ограниченных размеров, единственная критическая мода приобретают положительный инкремент. Таким образом, система оказывается способной выделять и усиливать из неструктурированного шума (естественных флуктуаций) определенные гармоники. Нарастая, они могут увлечь систему в макроскопически упорядоченное состояние. Это новое состояние полностью определяется динамическими параметрами, а не индуцирующими переход случайными событиями. Здесь законно употребить термин «самоорганизация». В четвертом параграфе мы займемся структурами в закритической области, а пока попытаемся уточнить те черты реакционно-диффузионной системы, которые обеспечивают ее самой способностью к самоорганизации. Для этого несколько идеализируем критическую ситуацию, избавившись от неинформативных вблизи порога неустойчивости свойств линейной реакционно-диффузионной системы общего вида.

В окрестности порога неустойчивости моды с волновыми числами вне узкого интервала, включающего критическую моду $k_{\rm kp}$, не должны

5 УФН, т. 141, вып. 1

Б. Н. БЕЛИНЦЕВ

сказываться на поведении системы. Эти моды имеют конечный инкремент затухания и, следовательно, на больших временах — порядка времени жизни критической моды $\tau_{\rm Kp} \sim 1/\lambda_{\rm Kp} \rightarrow \infty$ — не проявятся. По этой же причине на поведении динамической системы не отразится существование двух ветвей решений дисперсионного уравнения (9)³³. Поэтому мы можем воспользоваться малостью λ и пренебречь λ^2 по сравнению с λ ³³. В результате λ (k) будет равно

$$\lambda = \frac{-\sigma + sk^2 - D_u D_v k^4}{-p + (D_u + D_v) k^2} = \alpha - \frac{\sigma - \alpha p}{-p + (D_u + D_v) k^2} - D_{\partial \Phi \Phi} k^2;$$
(10)

здесь введены обозначения

$$\sigma = \operatorname{Det} f_{ij}, \quad p = \operatorname{Spur} f_{ij}, \quad s = D_u f_{vv} + D_v f_{uu},$$
$$\alpha = \frac{s - p D_{9\Phi\Phi}}{D_u + D_v}, \quad D_{9\Phi\Phi} = \frac{D_u D_v}{D_u + D_v}.$$

Упрощенное дисперсионное уравнение (10) может считаться образом в k-представлении линейного уравнения движения однокомпонентной системы, в которой пространственные связи устанавливаются двумя механизмами: диффузией — член — $D_{s\phi\phi}k^2$ в уравнении (10), и нелокальным механизмом, отражающимся в члене — $(\sigma - \alpha p)/[-p + (D_u + D_v) k^2]$. Первый механизм доминирует при больших волновых числах, т. е. при коротковолновых возмущениях, второй доминирует при малых k. Обратным преобразованием Фурье и Лапласа получим из дисперсионного уравнсния уравнение в переменных x и t

$$w_{t} = \alpha w - \gamma \int \exp\left(-\frac{|x-x'|}{R}\right) w(x', t) \frac{dx'}{R} + D_{\partial \phi \phi} w_{xx},$$

$$R^{2} = \frac{D_{u} + D_{v}}{|p|}; \quad \gamma = \alpha - \frac{\sigma}{p}.$$
(11)

Заметим, что требование устойчивости гомогенного распределения ($\overline{u} \equiv 0$, $\overline{v} \equiv 0$) по отношению к однородным модам возмущения k = 0 и требованию немонотонности кривой λ (k) приводят к неравенствам

$$p < 0, \quad \gamma = \alpha - \frac{\sigma}{p} > 0.$$

Уравнение движения (11) описывает асимптотическую (на больших временах) динамику произвольной двухкомпонентной реакционно-диффузионной системы вблизи порога неустойчивости гомогенного состояния. Его преимущество по сравнению с общими уравнениями движения двухкомпонентной системы в том, что оно уже не содержит ничего «лишнего», а включает в явном виде лишь механизмы, необходимые для обеспечения ННС. Главное здесь в наличии двух характерных пространственных масштабов: масштаб диффузионного перемешивания ~ $\sqrt{D_{эф\phi}}$ и второй масштаб ~R, связанный с нелокальными ингибирующими эффектами ³³ (обращаем внимание на отрицательный знак перед интегралом в уравнении (11)). Прежде чем уточнить количественные отношения между названными характерными размерами, попытаемся найти более конкретный и ясный смысл соответствующих механизмов. Для этого предположим дополнительно, что

$$f_{uu}, f_{uv} \gg f_{vv}, f_{vu}, D_u \gg D_v.$$

Тогда параметры уравнения (11) могут быть непосредственно соотнесены с молекулярными параметрами двух агентов a и h. При этом a автоката-

литически активирует собственное производство, диффундирует с константой диффузии D_a и подавляется агентом h. В свою очередь динамика последнего определяется его производством, активируемым посредством a, деградацией и также диффузией с константой D_h . Уравнения движения, описывающие такие взаимоотношения, имеют вид

$$T_{a}a_{t} = \varphi(a) - h + R_{a}^{2}a_{xx}, \quad R_{a}^{2} = D_{a}T_{a}, T_{b}h_{t} = a - h + R_{b}^{2}h_{xx}, \quad R_{b}^{2} = D_{b}T_{b};$$
(12)

здесь T_a и T_h — характерные временные масштабы динамики a и h. Если, кроме того, справедливо соотношение $T_a \gg T_h$, то на лимитирующих скорость этапах эволюции распределение h(x, t) квазистационарно, а a(x, t) изменяется в соответствии с кинетическим уравнением

$$T_{a}a_{t} = \varphi(a) - \frac{1}{2R_{h}} \int \exp\left(-\frac{|x-x'|}{R_{h}}\right) a(x', t) dx' + R_{a}^{2}a_{xx}.$$
 (13)

При линеаризации по малым отклонениям δa от однородного стационарного состояния это уравиение становится эквивалентным полученному выше при редукции произвольной двухкомпонентной системы вблизи порога самоорганизации (11). Но здесь функции реализации двух необходимых мод пространственных взаимодействий — локального активирующего и нелокального ингибирующего — разделены между двумя агентами. Их молекулярные параметры определяют как саму точку неустойчивости гомогенного состояния, так и волновое число гармонической моды неустойчивого возмущения.

Зависимость λ (k), получающаяся из уравнения (13), имеет вид

$$T_a\lambda \ (k) = \alpha - \frac{1}{1 + R_h^2 k^2} - R_a^2 k^2, \quad \alpha = \varphi_a'(a_{st}).$$

Отсюда уточняем условие на параметры, необходимое для существования ННС. Это условие возникает из требования существования максимума на кривой λ (k) и выражается в виде ³³

$$R_h > R_a. \tag{14}$$

Выход к порогу неустойчивости $-\lambda (k_{\rm kp}) = 0$ может быть обеспечен, например, вариацией параметра α , критическое значение которого

$$\alpha_{\rm Kp} = 2 \, \frac{R_a}{R_h} - \left(\frac{R_a}{R_h}\right)^2.$$

Неравенство (14) выражает физическое условие возникновения пространственной упорядоченности в реакционно-диффузионной системе. Два кинетических эффекта являются определяющими: локальный автокатализ и дальнодействующее ингибирование.

Обратимся теперь к опытным данным.

б) Гидра. Механизмы самоорганизации

Типичные черты процесса самоорганизации биологических форм проявляются уже в развитии такого простого и потому хорошо изученного организма, как гидра ³⁴ (*Hydra*). Его простота заключается в относительно небольшом числе дифференцированных тканей, организованных в одном пространственном измерении. Грубая схема животного представлена на рис. 3. На этом же рисунке приведена схема трансплантационных опытов и экспериментов по регенерации, на которые мы будем ссылаться.

Из сформированного организма вырезали морфологически однородные зоны (A и B) и помещали на питательную среду. Примерно через сорок 5*

Б. Н. БЕЛИНЦЕВ

часов эти начально однородные фрагменты регенерировали полное животное. При этом существенно, что процесс не сопровождается ростом регенеранта. В результате получающиеся органы пропорционально уменьшены по размерам. Об этой особенности процесса регенерации еще будет идти речь в гл. 7. Здесь же важно обратить внимание на воспроизводимость ориентации оси «голова — подошва»: у регенеранта направление от головы к подошве совпадает с исходной ориентацией животного ³⁴. Это свойство указывает на наличие определенной асимметрии в визуально однородной ткани фрагмента, т. е. его полярности. Полярность обязана своим происхождением несимметричному распределению некоторого скалярного свойства, а не определенной ориентации асимметричных клеток ³⁶. Согласно



Рис. 3. Схема опытов по регенерации и трансплантации на гидре. Регенерация животного из морфологически однородного фрагмента. Клетки, помеченные крестиком ×, могут развиваться в подошву (вверху) или в голову (внизу) в зависимости от их положения по отношению к остальной части вырезанного фрагмента; 6) пересадка клеток будущей головы (черный квадрат) в тело взрослого животного. Более детальные разъяснения см. в тексте. Штриховой прямой указан путь нормальной регенерации.

концепции химического градиента этим свойством является концентрация морфогена (см. Введение). Градиент последнего вдоль тела и задает направление полярности.

Тип специализации (принадлежность к той или иной ткани), который приобретают клетки в процессе регенерации, не определяется абсолютной величиной концентрации морфогена в начале процесса регенерации. Это следует из того факта, что одни и те же клетки (\times) могут развиться в подошву или в голову (рис. 3, *a*). Положение органов детерминируется в результате процесса становления градиента концентрации морфогена, протекающего на первых этапах регенерации (\sim часа); примерно через пять часов после вырезания фрагмента, хотя будущие структуры еще не заметны, позиционная информация, их кодирующая, уже сформирована. Этот вывод обосновывается опытами по трансплантации, схематически представленными на рис. 3, *6*.

При трансилантации клеток фрагмента, изъятых из него через шесть часов после вырезания, в тело взрослой, сформированной гидры, прилегающие ткани ствола стимулируются к формированию новой головы. Этого не происходит, если пересаживались клетки будущей головы фрагмента, изъятые вскоре после его вырезания ³⁶. В стимуляции зрелыми пересаженными клетками окружающих тканей к формированию вторичной головы обнаруживает себя эффект «близкодействующей активации» ³⁷. В этих же опытах проявляется эффект «дальнодействующего ингибирования» — вторичная голова не формируется, даже вполне зрелыми клетками трансплантанта, если они помещены на недостаточном удалении от первичной головы акцепторного организма ³⁶.

На основании этих опытов Гирер и Майнхардт³⁷ постулировали наличие двух агентов, приводящих к противоположным эффектам в процессе формирования морфогенетических структур гидры. Это — локально действующий «активатор», который индуцирует морфогенез головы из клеток, прилегающих к месту трансплантации, и «ингибитор», подавляющий эффект активатора. Ингибитор также продуцируется в месте трансплантации, но способен диффундировать на сравнительно большие расстояния. Авторы построили ряд математических моделей — динамических систем вида (1) с N = 2, общей чертой которых являлся нелинейный авто-и кросскаталитический эффект активатора, ингибирующий эффект ингибитора и соотношение коэффициентов диффузии $D_a < D_h^{38-40}$. Модели исследовались численными методами ³⁸⁻⁴⁰, и результаты сопоставлялись с опытными данными по формообразовательным процессам в ряде морфогенетических систем. При этом было достигнуто хорошее согласие (об этом см. гл. 5 настоящего обзора).

Надо сказать, что продемонстрированная описательная сила модели «активатор — ингибитор» стимулировала попытки обнаружить на опыте сами молекулярные агенты, исполняющие соответствующие функции. Поиск оказался успешным. В той же гидре были найдены и охарактеризованы молекулы, способные активировать процесс формирования головы, а также агенты, подавляющие этот процесс ⁴¹. Ими оказались: активатор пептид молекулярного веса 1300; ингибиторные функции исполняет основной агент небелковой природы и молекулярного веса менее 500. Заметим, что меньший молекулярный вес ингибитора хорошо соответствует теоретическому предсказанию о большей диффузионной подвижности этого агента.

3. ДВУМЕРНЫЕ ДИССИПАТИВНЫЕ СТРУКТУРЫ. ПРИМЕР ИЗ РАЗВИТИЯ НАСЕКОМЫХ

В этом разделе мы рассмотрим один пример биологического развития, в котором химические диссипативные структуры дают ключ к пониманию довольно специфических явлений. Речь пойдет о ранних стадиях онтогенеза плодовой мушки дрозофилы (Drosophila melanogaster). Исследования, проведенные на этом организме, доставили массу ценных экспериментальных результатов в области биологии индивидуального развития.

Прежде чем касаться конкретных данных, мы приведем некоторые сведения из эмбриологии, касающиеся общих черт развития всех насекомых. Эта минимальная информация облегчит понимание опытных данных, приводимых здесь, а также в гл. 5.

Процесс индивидуального развития зародыша включается при оплодотворении яйцеклетки. После оплодотворения происходит ряд синхронных делений ядер внутри общей клеточной оболочки — стадия дробления, которая длится в течение нескольких часов. Затем дочерние ядра мигрируют через цитоплазму к периферии яйца, где вскоре между ними появляются новые клеточные стенки. Таким образом на поверхности яйца формируется слой клеток, называемый бластодермой. На этой стадии еще нет видимых признанов пространственной организации клеток. Однако более тщательный анализ показывает, что уже на стадии бластодермы происходит расслоение зародыша на дискретные, неперекрывающиеся зоны — компартменты. Группы клеток из различных зон бластодермы формируют так называемые имагинальные диски — предшественники будущих органов взрослого организма. Имагинальные диски также претерпевают ряд компартментаций, после чего трансформируются в зачатки будущих тканей и органов. Компартменты возникают в строго определенной последовательности, указывающей, в каком порядке различные пространственные домены зародыша получают соответствующие им программы развития ^{42,43}.

Морфологические особенности в зародыше проявляются на следующей после бластодермы стадии — стадии личинки. Схема описанного пути развития зародыша насекомых представлена на рис. 4. Более подробные сведения об общих этапах онтогенеза насекомых можно получить из соответствующих учебников (см., например, ³⁴).

Мы уже отметили, что имагинальные диски, прежде чем трансформироваться в соответствующие органы, претерпевают ряд преобразований пространственной организации — компартментаций. Этот процесс может





Рис. 4. Общая схема ранних стадий развития насекомых.

а) Оплодотворенная яйцеклетка; б) дробление и миграция ядер к периферия яйца; в) пребластодерма, ядра еще не разделены мембранами; г) бластодерма, возникновение клеточных стенок между ядрами;
 а) личинка с 16 сегментами — предшественниками структур взрослого насекомого (*H* — голова, сегменты, 8—16 — брюшко).

Рис. 5. Границы комнартментов имагинального диска крыла плодовой мушки. Номера соответствуют порядку появления границы (по работе ⁴⁶).

быть изучен экспериментально. В работе ⁴⁴ исследовалась компартментация имагинального диска крыла дрозофилы. На рис. 5 схематически представлена полученная на основе этих данных карта компартментов, где номера рядом с линиями границ соответствуют порядку возникновения границы. Кауфман и соавторы ⁴⁵ предложили интерпретировать картину, представленную на рис. 5, как проявление химических диссипативных структур. Их аргументация основана на очевидном сходстве формы линий границ компартментов с узловыми линиями собственных функций диффузионного оператора ∇^2 в плоской области с эллиптической границей. Приближение реального имагинального диска плоским эллипсом — довольно грубая модель. Тем не менее расчет на ее основе оказывается в хорошем соответствии с данными эксперимента.

Рассмотрим вслед за авторами работы ⁴⁵, каким образом может происходить пространственная самоорганизация реакционно-диффузионной системы в плоской области с эллиптической границей. При этом, как и выше, мы отводим реакционно-диффузионной системе роль организации пространственной дифференцировки клеток данного морфогенетического поля. На рассматриваемой стадии формируется распределение концентрации морфогена, задающее позиционную информацию. Наблюдаемое в опытах⁴⁴ распределение клеток по дискретным компартментам результат трансляции этой позиционной информации. Трансляция предполагает использование определенного кода. В случае компартментации имагинального диска крыла оказывается достаточным простейший вариант бинарного кода⁴⁶. А именно: клетка в данной точке морфогенетического поля специализируется по типу «I», если локальная концентрация морфогена превышает определенное пороговое значение x_0 , и по типу «II» в противном случае. При принятой схеме линии уровня концентрации x_0 должны соответствовать границам компартментов. Таким образом может быть сопоставлен результат расчета — распределение концентрации в химической диссипативной структуре — с находимым из эксперимента расположением границ компартментов.

Обратимся опять к полученной выше форме кинетического уравнения для реакционно-диффузионной системы вблизи порога диссипативной тьюринговой неустойчивости (11). Будем считать, что уровень концентрации морфогена в исходном гомогенном состоянии реакционно-диффузионной системы соответствует пороговому значению x_0 . Нас будут интересовать типы пространственной упорядоченности, складывающейся при потере устойчивости данного гомогенного состояния. Линейное уравнение движения вблизи порога неустойчивости (достаточное для исследования геометрии возникающих диссипативных структур и порядка их возникновения) в двумерной области Ω имеет вид

$$w_t = \alpha w - \gamma \int \exp\left(-\frac{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|}{R}\right) w(\mathbf{r}', t) \frac{d\mathbf{r}'}{R} + D_{\vartheta \phi \phi} \nabla^2 w, \qquad (15)$$

являющийся естественным обобщением уравнения (11). Имагинальный диск крыла отделен от окружающих тканей специальной мембраной. Мы будем считать (вслед за авторами работы ⁴⁵) ее непроницаемой для морфогена. Это означает, что условия на эллиптической границе *C* соответствуют нулевым потокам:

$$(\mathbf{n}\boldsymbol{\nabla}\boldsymbol{w})\mid_{\mathbf{r}\in\mathcal{C}}=\boldsymbol{0}.\tag{16}$$

Единственным очевидным параметром развития, изменение которого индуцирует переход от исходного гомогенного состояния x_0 (w = 0 в уравнении (15)) к состоянию с пониженной пространственной симметрией, является размер области Ω. Последний растет в ходе онтогенеза вследствие клеточных делений. Изменение размера имагинального диска, вызванное ростом Зародыша, происходит значительно медленнее эволюции концентрации морфогена вследствие сравнительно простых химических превращений и диффузии. Поэтому размер считаем неэволюционирующим параметром. Когда он достаточно мал (меньше области диффузионного перемешивания), единственным стабильным состоянием для системы является тривиальное w = 0. С ростом зародыша, когда размер имагинального лиска превысит размер области диффузионного перемешивания, начинает проявляться второй характерный масштаб — масштаб дальнодействующего «латерального» ингибирования. При этом гомогенное состояние x₂ может становиться неустойчивым. Пространственная форма новых негомогенных состояний определяется геометрией неустойчивых мод, разрушающих стабильность исходного состояния. Введем в качестве системы координат естественные координаты эллипса $\mathbf{r} = (\xi, \eta)$ (см. рис. 6). Разделяя. как обычно, пространственную и временную зависимости, найдем, что эволюция пространственного распределения w (ξ , η , t) представляется в виде линейной суперпозиции нормальных мод вида

$$e^{\lambda_{nj}t}\Psi_{nj}(\mathbf{r}) = \exp \lambda_{nj}t \operatorname{Ce}_{n}(\xi, s_{nj}) \operatorname{ce}_{n}(\eta, s_{nj}),$$

$$e^{\lambda_{nj}t}\Psi_{nj}(\mathbf{r}) = \exp \lambda_{nj}t \operatorname{Se}_{n}(\xi, s_{nj}) \operatorname{se}_{n}(\eta, s_{nj}),$$
(17)

где се_n (η , s_{nj}) и se_n (η , s_{nj}) — периодические косинус и синус эллиптические функции Матье целого порядка, а Се_n (ξ , s_{nj}) и Se_n (ξ , s_{nj}) — соответ-



функции ⁴⁷. В (17) $s_{nj} = h^2 k_{nj}^2$, где h — половина межфо-

ствующие присоединенные



Рис. 6. Эллиптические координаты на плоскости.



кального расстояния эллипса, а k_{nj} — аналог волнового числа. Ряд значений k_{nj} определяется из граничного условия

$$\frac{\partial \operatorname{Ce}_{n}(\xi, s_{nj})}{\partial \xi}\Big|_{\xi_{0}} = 0 \quad \text{или} \quad \frac{\partial \operatorname{Se}_{n}(\xi, s_{nj})}{\partial \xi}\Big|_{\xi_{0}} = 0 \tag{18}$$

(j — число нулей производных $\partial/\partial \xi$ в интервале $(0, \xi_0)$). Функции $\operatorname{Ce}_n \operatorname{ce}_n$ и $\operatorname{Se}_n \operatorname{se}_n$ возникли как собственные функции оператора

$$\hat{L}w = \int \exp\left(-\frac{|\mathbf{r}-\mathbf{r}'|}{R}\right) w \,\mathrm{d}\mathbf{r}' + D_{\partial \phi \phi} \nabla^2 w,$$

удовлетворяющие заданным условиям (16) на эллиптической границе. Для временного декремента λ_{п j}моды {nj} подстановкой (17) в уравнение (16) получается выражение

$$\lambda_{nj} = \alpha + \hat{L}^* (k_{nj}^2),$$

$$\hat{L}^* (k^2) = \int \exp\left(-\frac{|\rho|}{R}\right) \Psi(\rho) \, d\rho - D_{\partial \Phi \phi} k^2.$$
(19)

Характер зависимости λ (k^2) такой, как на рис. 7. Мы будем считать $\alpha > -\hat{L}^*$ (k^2_{\max}). Тогда вершина кривой λ (k) оказывается в области положительных значений λ .

Для каждой из мод ряда (17) граничное условие (18) фиксирует определенное значение параметра s_{nj} , зависящее от эксцентриситета эллипса. Следовательно, соответствующие волновые числа k_{nj} убывают по мере роста как 1/h. При размерах до определенного критического волновые числа k_{nj} попадают на спадающий участок кривой λ (k). Поэтому с увеличением размера h для всех нормальных мод (17) декремент λ растет. Условие возбуждения (прохождение значения λ через нуль) для всех мод имеет общий вид

$$\lambda = \alpha + \hat{L}^* (k_{\rm KD}^2) = 0. \tag{20}$$

Однако для каждой моды соответствующее значение размера h индивидуально в силу соотношения $s_{nj} = h_{nj}^2 k_{\rm kp}^2$. На рис. 8 показана возможная траектория роста (луч со стрелкой), при котором эксцентриситет эллипса



Рис. 8. Зависимость параметра S_n от эксцентриситета эллипса є для некоторых собственных функций оператора \hat{L} в эллип-

тических координатах ⁴⁵.

Стрелка соответствует траектории роста при сохранении формы имагинального диска. Точки α, β, γ и т. д. определяют критические размеры, при которых от пространственно однородного состояния ответвляются соответствующие негомогенные стационарные решения.

остается неизменным. Такая траектория качественно соответствует опыту. В этом случае, как видно из рис. 8, порядок возбуждения мод таков ⁴⁵:

 $Ce_{11}ce_{11}$, $Se_{11}se_{11}$, $Ce_{21}ce_{21}$, $Se_{21}se_{21}$, $Ce_{31}ce_{31}$, $Ce_{01}ce_{01}$.

На рис. 9 изображены узловые линии этих функций. Как было предположено выше, узловые линии возбуждающейся концентрационной структуры являются линиями порогового уровня морфогена. Клетки, морфогенетического поля осуществляют выбор одного из двух возможных



Рис. 9. Узловые линии нескольких первых собственных функций оператора \hat{L} в том порядке, в котором соответствующие стационарные распределения ответвляются от гомогепного состояния (см. предыдущий рисунок).

При получении суперпозиции на рис. 9, ж опущены моды Se₁₁se₁₁ и Se₂₁se₂₁ (см. ⁴⁵).

направлений дальнейшей специализации в зависимости от того, выше или ниже порогового уровня локальная концентрация морфогена. Если к тому же клетки запоминают всю последовательность актов детерминации, тогда каждый из терминальных доменов одинаково специализированных клеток (компартменов) может быть определен уникальной комбинацией состояний из небольшого числа сопряженных пар. В этом случае окончательное разбиение имагинального диска на компартменты получается наложением рис. 9, *а* — *е*. Соответствие возникающей картины (рис. 9, *ж*) полученной опытным путем (см. рис. 5) очевидно. Конечно, начертанная схема процесса компартментации далека от полной завершенности. К примеру, нерешенным остается вопрос о том, охватываются ли все стадии процесса единственным морфогеном, или при каждом акте формирования новой компартментационной границы выступает новый морфоген. Дело последующего эксперимента прояснить ситуацию. Однако то, что получено, уже немало. Столь успешное предсказание геометрии границ компартментов и последовательности их возникновения придает большой вес главной физической посылке предлагаемого объяснения происхождения пространственной организации в данном морфогенстическом поле. Ведущая роль при этом отводится реакционно-диффузионной системе, испытывающей спонтанное нарушение пространственной симметрии вследствие тьюринговской неустойчивости.

Заметим, что для сопоставления с экспериментом таких характеристик, как симметрия пространственной организации и очередность сменяющих друг друга структур, не требуется никаких предположений относительно конкретных механизмов химических превращений. Лишь общая симметрия области и изотропный характер межклеточных взаимодействий, обусловленных диффузионной связью (близкодействующей для активирующих агентов и относительно дальнодействующей для ингибирующих), создают полученную картину. Поэтому проведенное сопоставление в сущности является тестом для гипотезы о химических диссипативных структурах как источнике пространственной упорядоченности процессов в многоклеточных ансамблях.

4. СОСТОЯНИЯ ЗА ПОРОГОМ НЕУСТОЙЧИВОСТИ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКОЙ ВЕТВИ

При переходе в закритическую область гомогенное состояние уже нестабильно. Из линейного приближения мы знаем, что разрушение этого состояния вызывается возбуждением вполне определенной степени свободы. Для реакций в конечном объеме с дискретным набором нормальных мод (собственных функций диффузионного оператора) одна из них $\Psi_{\rm kp}$ и является этой выделенной степенью свободы. Линейное приближение дает для нее очень медленную релаксацию (декремент λ_{kn} стремится к нулю вблизи порога неустойчивости) в близкой докритической области и усиление с малым инкрементом в близкой закритической области. В случае невырожденной неустойчивости для всех остальных мод характеристические числа λ остаются конечными, что означает быструю (по сравнению с $\Psi_{\kappa p}$) релаксацию. Как видно, здесь складывается ситуация такая же, как вблизи равновесного фазового перехода второго рода, где медленно релаксирующей степенью свободы является параметр порядка *). Хакен, изучавший неравновесные коллективные явления при генерации лазерного излучения, первый обратил внимание на эту аналогию⁴⁹.

Благодаря указанной медленности критической динамики удается построить замкнутые уравнения движения выделенной критической степени свободы. В рамках такого сокращенного описания могут быть исследованы и нелинейные эффекты. Последние только и могут обеспечить стабилизацию нового состояния, сменяющего термодинамическую ветвь в закритической области. Но, кроме того, нелинейные вклады способны

^{*)} Продолжая эту аналогию, можно обнаружить, что с медленностью критической релаксации связаны крупномасштабные корреляции флуктуаций и еще ряд характерных для равновесных переходов второго рода флуктуационных эффектов. В настоящей работе мы их касаться не будем (см. ⁴⁸).

существенно обогатить систему новыми типами коллективных эффектов. Среди них такие, как появление множественных стабильных диссипативных структур и переходы между ними, вторичные неустойчивости уже неоднородных стационарных распределений концентраций и изменение пространственной симметрии при этом. Чтобы обнаружить и исследовать это разнообразие черт «нелинейного» поведения, не требуется даже скольконибудь усложнять макроскопическую динамику системы.

Мы начнем с уравнения движения модели «активатор-ингибитор» в форме (13) и попытаемся упростить его, выделив медленную критическую динамику. В компактной записи это уравнение выглядит так:

$$a_t = \hat{\Lambda}^{\kappa p} a + \mu a + N(a), \qquad (21)$$

где линейный оператор $\hat{\Lambda}^{\mathrm{кр}}$ имеет вид

$$\hat{\Lambda}^{\text{KP}}a = \alpha^{\text{KP}}a + \int \exp\left(-\frac{|x-x'|}{R}\right)a(x')\frac{\mathrm{d}x'}{R} + Da_{xx}.$$
 (22)

Функция N (a) включает в себя все нелинейные вклады в кинетику. Параметр μ задает отклонение от порога неустойчивости таким образом, что $\mu > 0$ соответствует закритической ситуации, а $\mu < 0$ — докритической. Определенная малость этой величины будет предполагаться (и уточняться) ниже. Для простоты мы считаем параметр μ единственным варьируемым в системе.

Ограничимся рассмотрением только состояний, возникающих в результате «мягкой» бифуркации термодинамической ветви. Тогда амплитуда отклонения от исходного состояния $\overline{a} = 0$ мала в меру малости удаления от точки бифуркации (напомним, что исходное гомогенное состояние, лежащее на термодинамической ветви, отвечает решению a = 0 уравнения (21)). Это позволяет принять в расчет только низшие степени a в разложении функции N(a) в ряд Тейлора вблизи a = 0. Для стабилизации структур в закритической области оказывается достаточным учет членов не старше a^3 . Поэтому примем для N(a)

$$N(a) = -\beta a^3. \tag{23}$$

Опущенный в (23) квадратичный член при отсутствии вырождения декрементов в линейной задаче приводит лишь к формальным усложнениям, не меняя ничего принципиально.

Далее воспользуемся разложением по полному набору нормальных мод Ψ_{I} (собственных функций оператора $\hat{\Lambda}^{\mathrm{кp}}$) в виде

$$a(x_{\bullet}, t) = \sum_{l=0}^{\infty} b_l(t) \Psi_l(x).$$
(24)

Для граничных условий типа отсутствующих потоков совокупность { Ψ_l } представляет собой

$$\Psi_l = \cos k_l x$$
, $k_l = \frac{l\pi}{L}$, $l = 1, 2, ..., \Psi_0 = \frac{1}{2}$,

а соответствующие собственные значения оператора $\hat{\Lambda}^{\rm kp}$ (спектр его фурье-преобразования) таковы:

$$\Lambda_{\mathbf{l}_{\mathbf{K}\mathbf{p}}} = 0_{\mathbf{0}} \quad \Lambda_{\boldsymbol{l}\neq\boldsymbol{l}_{\mathbf{K}\mathbf{p}}} < 0.$$
⁽²⁵⁾

Индекс $l_{\rm kp}$ обозначает критическую моду — нейтрально устойчивую на пороге $\mu = 0$. При переходе к базису из нормальных мод кинетическое уравнение (21) преобразуется к бесконечной системе обыкновенных

дифференциальных уравнений относительно амплитуд b_l (см. ³³). После этого следует сделать самосогласованное предположение ¹⁷

$$|b_{l_{\mathrm{RD}}}| \gg |b_l|.$$

Оно оправдано близостью к порогу неустойчивости, благодаря чему все моды, кроме критической, быстро релаксируют. Если ограничиться малыми отклонениями от порога неустойчивости — такими, что

$$\mu \ll |\Lambda_{l \neq l_{\rm up}}|, \tag{26}$$

то на временах $t \sim 1/\mu$ число эволюционирующих степеней свободы резко сокращается. Исходная бесконечная система уравнений относительно амплитуд b_1 укорачивается до следующей:

$$\dot{b}_{\rm Kp} = \mu b_{\rm Kp} - \frac{3}{4} \beta b_{\rm Kp}^{3} + \frac{3}{16} \frac{\beta^2 b_{\rm Kp}^{5}}{\Lambda_{3l_{\rm Kp}}}; \qquad (27)$$
$$b_{3l_{\rm Kp}} \approx \frac{\beta}{4\Lambda_{3l_{\rm Kp}}} b_{\rm Kp}^{3}, \quad b_{l \neq l_{\rm Kp}, \ 3l_{\rm Kp}} = 0 \ (b_{\rm pk}^{3})$$

(см. ³³). Отсюда ясно, что при $\beta < 0$ нетривиальное решение $\overline{b}_{\rm kp} = \pm \sqrt[3]{4\mu/3\beta}$ существует до достижения порога неустойчивости тривиального решения $\overline{b}_l \equiv 0$, соответствующего исходному состоянию. Однако, как видно из уравнений движения (27), стационарные решения $\overline{b}_{\rm kp}$ неустойчивы. Таким образом, при докритической бифуркации гомогенного состояния не получается стабильных негомогенных состояний.

Если же $\beta > 0$, то в точке $\mu = 0$ от тривиального решения $\overline{b}_l \equiv 0$ непрерывным образом ответвляется пара новых нетривиальных $\overline{b}_{xp} = \pm \sqrt{4\mu/3\beta}$, теперь уже в результате закритической бифуркации. Обе новых ветви в этом случае стабильны ³³. Вид пространственного распределения $\overline{a}(x)$, сменяющего гомогенное состояние, определяется выражением

$$\overline{a}(x) = \pm \overline{b}_{\mathrm{KP}} \left[\left(1 + \frac{\mu}{3\Lambda_{3l_{\mathrm{KP}}}} \right) \Psi_{l_{\mathrm{KP}}} - \frac{\beta}{4\Lambda_{3l_{\mathrm{KP}}}} \overline{b}_{\mathrm{KP}}^2 \Psi_{3l_{\mathrm{KP}}} \right].$$
(28)

Вблизи порога возникновения (малые значения μ) неоднородные состояния имеют форму синусоидальной волны $\Psi_{l_{\rm KP}}$. С увеличением μ эта форма плавно искажается, становясь более прямоугольной из-за вклада нечетных гармоник $\Psi_{3l_{\rm KP}}$, $\Psi_{5l_{\rm KP}}$ и т. д. (см. ³³).

С ростом µ теперь уже неустойчивая термодинамическая ветвь испытывает новые бифуркации при $\mu_l = \Lambda_l$. Возникающие при этом новые ветви стационарных решений, по крайней мере вблизи точки своего появления, все неустойчивы. Однако такое положение не сохраняется по мере продвижения в закритическую область. Оказывается, что новые неустойчивые ветви претерпевают бифуркации, при которых порождаются еще пары неустойчивых состояний, но сама исходная ветвь в результате становится устойчивой (рис. 10). Этот факт обнаруживается при анализе уравнений движения для двух неустойчивых мод ³³.

Пусть l_1 — мода, которая первая вслед за критической приобрела положительный инкремент. Это произошло при $\mu = \Lambda_{l_1}$. Положим, что для всех остальных мод $\Psi_{l \neq l_{\rm KP}, l_1}$ порог возбуждения еще не достигнут, т. е. $\mu < |\Lambda_{l \neq l_{\rm KP}, l_1}|$. В этом случае линейный анализ предсказывает релаксацию гармоник с $l \neq l_{\rm KP}, l_1$, тогда как обе последние могут усиливаться. Теперь посмотрим, что дают нелинейные члены в предположении

 $|\,b_{l_{\rm KP}},\,b_{l_1}|\gg|\,b_l\,|.$ Уравнения движения для двух «немалых» амплитуд $b_{l_{\rm KP}},\,b_{l_1}$ представляют собой 33

$$\dot{b}_{l_{\rm KP}} = \mu b_{l_{\rm KP}} - \frac{3\beta}{4} b^3_{l_{\rm KP}} - \frac{3\beta}{2} b_{l_{\rm KP}} b^3_{l_1}, \qquad (29)$$

$$\dot{b}_{l_1} = (\mu - \Lambda_{l_1}) b_{l_1} - \frac{3\beta}{4} b_{l_1}^3 - \frac{3\beta}{2} b_{l_1} b_{l_{KP}}^2$$

Их нетрудно исследовать на предмет стационарных решений и характера устойчивости этих решений. Результат такого анализа приведен на диаграмме рис. 10. Как видно из рисунка, в области $\mu > 2 \Lambda_{l_1}$ мы сталкиваемся с фактом неоднозначности устойчивых решений системы (29),

т. е. макроскопических состояний реакционно-диффузионной системы. Такими состояниями могут быть, например, полярное и симметричное, биполярное распределения, как на рис. 10. Они не получаются одно из другого в результате потери устойчивости, но могут оба проявиться при одних и тех же условиях. Если система, эволюционируя от гомогенного состояния, оказалась в одном из них, то попасть в другое она может лишь в результате «жесткого» возбуждения извне. Источником такого возбуждения для морфогенетических систем могут послужить экспериментальные манипуляции над развивающимся зародышем. В следующем параграфе мы попытаемся придать конкретное содержание этим пока абстрактным возможностям.

Не меньший интерес представляет смена макроскопического режима, происходящая спонтанно, без внешнего возбуждения. Чтобы это произошло, нужно попасть к порогу неустойчивости состояния, возникшего и стабилизировавшегося в результате бифуркации термодинамической ветви. Достаточ-



Рис. 10. Стационарная диаграмма для кинетической системы (29) — зависимость амплитуд гармонических стационарных решений от бифуркационного парамета µ. Сплошные линии соответствуют устойчивым стационарным решениям системы (29), штриховые неустойчивым. В рамках приведены пространственные зависимости стационарных решений уравнения (21), соответствующе устойчивым ветвям.

ные (а возможно, и необходимые) условия для такой бифуркации формируются, когда первичная бифуркация оказывается в определенном смысле вырожденной. Более определенно, рассмотрим случай, когда критическая мода $\Psi_{l_{\rm KP}}$ представляет собой гармоническую полуволну, т. е. $l_{\rm KP} = 1$. Положим далее, что две соседние моды с l = 0 и l = 2имеют близкие декременты Λ_0 , Λ_2 , тогда как все прочие — существенно большие:

$$|\Lambda_0, \Lambda_2| \ll |\Lambda_l|, \quad l \ge 3. \tag{30}$$

Такая ситуация изображена на рис. 11. При $\mu > |\Lambda_0, \Lambda_2|$ положительный инкремент по линейному приближению имеют моды Ψ_0, Ψ_1, Ψ_2 . Эти моды могут быть возбуждены и должны приниматься в расчет. Остальные же, имеющие большой декремент затухания, подавлены *). Динамика трех возбужденных степеней свободы b_0, b_1, b_2 описывается системой, подобной (29) (см. ³³). Вся содержащаяся в этой системе информация о характере стационарных состояний отражена на диаграмме рис. 12.

^{*)} За счет нелинейных вкладов осуществляется взаимодействие мод.

Б. Н. БЕЛИНЦЕВ

Новым элементом по сравнению с рис. 10 здесь является бифуркация устойчивой негомогенной ветви в точке A. В этой точке система испытывает спонтанный переход, сопровождающийся изменением пространствен-

ной организации, как это видно из рис. 12. Следует заметить, что для возможности такого перехода не является необходимой близость декрементов именно



Рис. 11. Зависимость временно́го декремента λ от волнового числа при условии выполнения неравенств (30) (три квазивырожденные неустойчивые моды).





мод Ψ_0 , Ψ_1 , Ψ_2 . Тот же результат (диаграмма рис. 12) был бы получен, если бы условие относительной близости декрементов (30) выполнялось для мод Ψ_0 , Ψ_l , Ψ_{2l} ⁵⁰.

Все приведенные стационарные диаграммы симметричны относительно исходной термодинамической ветви: для всякого решения $\overline{a}(x)$ суще-



Рис. 13. Характер бифуркации гомогенного состояния при наличии квадратичного члена в функции N(a) и вырождения в линейной задаче по модам Ψ_l и Ψ_{2l} ⁵¹.

Верхняя устойчивая ветвь соответствует смешанным состояниям. ствует отраженное — a(x) (из экономии места на рис. 12 показана лишь половина всех стационарных ветвей). Эта симметрия не является обязательной к ней привело отсутствие квадратичного члена в принятом виде нелинейной функции N(a). Если в линейной задаче (21) нет вырождения (оператор $\hat{\Lambda}^{\rm кр}$ обладает невырожденным спектром), то добавление квадратичного члена лишь снимет указанную симметрию. В остальном характер бифуркации гомогенного состояния не изменится.

При наличии вырождения в линейной задаче картина меняется качественно. На рис. 13 показан характер бифуркации гомогенного состояния $\overline{a} \equiv 0$, когда моды Ψ_l и Ψ_{2l} обладают одинаковыми инкрементами по линейной задаче и в разложении нелинейной функции N (a) присутствует квадратичный член a^2 . Здесь характерно то, что возбуждение стабильной структуры происходит жестким образом — «со скачком состояния» ⁵¹.

Сильно вырождения бифуркация. При малой степени вырождения, когда не больше трех мод с кратными волновыми числами обладают близкими инкрементами, их взаимодействие не представляет труда исследовать на базе кинетической системы типа (29). В случае сильного вырождения проанализировать кинетическую систему для амплитуд без помощи ЭВМ не удается. Именно такая ситуация возникает для двухкомпонентных реакционно-диффузионных систем с резкой диспропорцией характерных диффузионных длин:

$$R_{a} \ll R_{h}$$

В этом случае, как нетрудно убедиться, кривая зависимости λ (k) оказывается очень широкой в окрестности своей вершины (см. формулу (10)). В результате даже вблизи тьюринговой бифуркации интервал неустойчивых мод может включать, помимо основной, также гармоники с кратными волновыми числами. Главный эффект, к которому это приводит, состоит в том, что диссипативные структуры перестают быть гармоническими или квазигармоническими. На пространственном распределении динамических

Рис. 14. Фрагмент контрастной диссипативной структуры (по ⁵²). Жирная линия — пространственное распределение для «короткодействующей» компоненты, тонкая — для «дальнодействующей».



переменных протяженные участки ($\sim R_h$) плавных изменений разделены узкими зонами ($\sim R_a$), в которых «близкодействующая» компонента испытывает значительные изменения. Это так называемые контрастные диссипативные структуры (рис. 14). Благодаря указанной диспропорции пространственных масштабов контрастные структуры можно исследовать качественными методами в духе теории нелинейных колебаний (см. серию работ Кернера и Осипова ⁵²).

Оказывается, что стационарная задача имеет в качестве решений *множество* контрастных структур — среди них целые континуумы структур с одинаковым пространственным периодом, а также вовсе непериодические структуры ⁵².

Материал, представленный в данном параграфе, показывает, что за порогом неустойчивости гомогенного состояния может стабилизироваться не уникальная диссипативная структура, но в принципе целый спектр таковых. Эта множественность приводит к сужению «интервала» начальных возмущений, попадающего в область притяжения определенного макросостояния. Возникает проблема воспроизводимости процесса структурообразования.

В области высоких волновых чисел k велика относительная плотность мод, а с ней и возможных макросостояний. Для того чтобы реализовалось какое-то одно из них, требуется более высокая «прицельность» начального возмущения. Поэтому попадание именно в данное состояние из гомогенного при естественном процессе формообразования может быть затруднено. Выход из этого затруднения — в рекурсивном методе построения структуры. Именно так формируется регулярное расположение листьев на растущем стебле ⁵³.

Б. Н. БЕЛИНЦЕВ

5. МНОЖЕСТВЕННЫЕ ДИССИПАТИВНЫЕ СТРУКТУРЫ В БИОЛОГИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В предыдущей главе мы видели, что при достаточном удалении от порога неустойчивости термодинамической ветви можно ожидать появления нескольких альтернативных устойчивых макроскопически упорядоченных состояний (рис. 10). В приложении к морфогенетическим полям этот результат следует трактовать как неоднозначное определение позиционной информации. Следовательно, может оказаться, что в одном и том же морфогенетическом поле реализуется не единственная морфогенетическая структура. Бывает ли такое в действительности? Эксперименты, цитируемые ниже, отвечают на этот вопрос утвердительно.

Начиная примерно с 20-х годов нашего столетия, ставились специальные опыты, направленные на поиск механизмов, контролирующих процесс



Рис. 15. Установление позиционной информации о сегментарной структуре личинок в опытах по перетягиванию зародыша на стадии бластодермы.

Внизу — линейная разметка бластодермы вдоль длинной оси яйца (по работе ³⁶). Рис. 16. Линейная разметка бластодермы; соответствующая симметричным (двубрюшным) личинкам, после локального УФ облучения (а) и прокола (б) в области будущей головы (детали см. в тексте).

формообразования. Результаты множества экспериментов обнаружили влияние на морфогенетические процессы таких простых манипуляций, как перетягивание тела зародыша ⁵⁴, ультрафиолетовое облучение ⁵⁵, центрифугирование ⁵⁶ и др. (см. в качестве обзора ⁵⁷). Наиболее убедительные результаты, к которым мы и будем обращаться, получены в экспериментах на зародышах насекомых.

В работах⁵⁴ яйца насекомого *Smittia* на стадии бластодермы перетягивались поперек длинной оси в разных местах. В результате в сегментарной структуре личинки (см. схему развития насекомых на рис. 4) оказывается недостающим лишь один сегмент, разный в зависимости от места перетяжки. На рис. 15 дана схема этого опыта и полученный результат. Числа вверху определяют положение перетяжки (в процентах от длины яйца, считая от полюса, в зоне которого разовьется брюшко на стадии личинки — «брюшного» полюса), внутренний ряд цифр относится к номерам сегментов, присутствующих в структуре личинки. Очевидно, в этом случае перетягивание препятствует развитию именно того сегмента, который нормально развивается из области бластодермы, расположенной в месте перетяжки. На основе подобных данных была построена линейная разметка яйца на стадии бластодермы, на которой обозначены зоны, ответственные за будущие сегменты личинки ⁵⁸ (рис. 15).

Если локальное воздействие на стадии бластодермы дает также локальный эффект (затрагивает лишь один сегмент) в структуре личинки, то экспериментальные манипуляции с зародышем на более ранней стадии дробления, как оказывается, приводят к дальнодействующим эффектам. На рис. 16 представлен результат локального облучения ультрафиолетовым светом области яйца, прилегающей к полюсу будущей головы ⁵⁵. Обнаруживается два довольно ярких эффекта: во-первых, на облученном полюсе вместо головы нормального зародыша возникает брюшко, т. е. структура, нормально развивающаяся на противоположном конце зародыша. Во-вторых, в средней области личинки вместо нормального пятого сегмента (см. рис. 4) оказывается сегмент № 9, обычно формирующийся в брюшной области эмбриона. При этом некоторые сегменты нормального зародыша (от H до № 8) вовсе не обнаруживаются. Интересно, что совершенно подобная структура в брюшной области — сегменты от 9-го до 16-го — получаются при перетягивании яйца посередине на стадии дробления ⁵⁴.

Другой опытный факт, также полученный в цитированных работах, состоит в том, что эффект формирования симметричной «двубрюшной» личинки исчезает, если воздействию облучением подвергался не «головпой» край яйца, а любой участок на расстоянии, меньшем 75% длины от брюшного полюса. В этом случае облученный зародыш проходит стадию совершенно нормальной личинки со всеми 16 сегментами в положенном порядке.

Следует добавить, что нарушение нормального развития, приводящее к формированию симметричных двубрюшных структур личинки, может вызываться весьма неспецифическими экспериментальными воздействиями. Кроме упомянутого УФ облучения, это — прокол яйца в зоне будущей головы на стадии дробления ⁵⁹, центрифугирование зародыша на той же стадии ⁵⁸. Обнаружены определенные генетические изменения, которые также индуцируют спонтанное развитие двубрюшных личинок ⁶⁰. Такой широкий диапазон стимулов, трансформирующих головную зону, свидетельствует об определенной неустойчивости позиционной информации, «нормально» формирующейся в этой области. Кроме того, из перечисленных опытных данных мы должны заключить, что формирование ПИ о пространственной организации личинки происходит на стадии дробления. Именно на этой стадии локальные воздействия приводят к глобальным преобразованиям пространственной организации зародыша.

К интерпретации приведенных экспериментальных данных будем подходить с позиции модели химического градиента как источника позиционной информации. Следуя этой идее, принимаем, что пространственный контроль за клеточной дифференцировкой осуществляет динамическая реакционно-диффузионная система. ПИ задается пространственным распределением концентрации химического реагента. Такое распределение устанавливается как устойчивый стационарный режим уравнений движения реакционно-диффузионной системы. В качестве формы представления ПИ будем пользоваться линейной разметкой яйца на зоны, ответственные за будущие сегменты личинки (см. рис. 15).

Рассмотрим реакционно-диффузионную систему, в которой два компонента связаны следующими взаимодействиями. Один из них *a* автокаталитически активирует собственный синтез и синтез второго — h, который в свою очередь ингибирует синтез первого. Помимо того, агенты диффундируют в одномерном пространстве, причем ингибитор h обладает большей диффузионной подвижностью, чем активатор *a*. Конкретный пример кинетической системы с перечисленными свойствами, рассмотренный Гирером и Майнхардтом ^{37, 39} для интерпретации обсуждавшихся экспериментов, имеет вид

$$a_{t} = \frac{ca^{2}}{h} - \mu a + \rho_{0} + D_{a}a_{xx},$$

$$h_{t} = ca^{2} - vh + \rho_{1} + D_{h}h_{xx}.$$
(31)

6 УФН, т. 141, вып. 1

Как мы видели в разделе 2, данный тип взаимодействий предполагает возможность спонтанного возникновения пространственной упорядоченности. Для реализации этой возможности необходимо, чтобы: а) кинетические параметры уравнений движения c, μ , v и т. д. попали в область тьюринговой неустойчивости гомогенного состояния. При этом набор мод возмущения гомогенного состояния в интервале значений волнового числа Δk приобретает положительный инкремент; б) размеры пространственной области L были таковы, чтобы в интервале Δk оказалась хотя бы



Рис. 17. Фазовый портрет «точечной» системы Майнхардта ³⁹. Стрелки обозначают отдельную фазовую траекторию после устранения h в начальный момент времени.



Рис. 18. Результат численного расчета стационарной задачи (31).

Криван 1 — до возмущения, 2 — после возмущения: $h(x, t_0) = 0, x > 0.75$. Внизу приведена позиционная информация в этих двух случаях ³⁹.

одна мода, удовлетворяющая условиям на границах. Если принять за краевые условия нулевые потоки через границы, то требование б) удовлетворяется, когда $k_I = l\pi/L$ принадлежит интервалу Δk .

Очевидно, при увеличении размера (росте) гомогенного морфогенетического поля первой удовлетворит условию б) мода с l = 1, т. е. гармоническая полуволна. Предположим, что формирующаяся при этом «полярная» диссипативная структура задает позиционную информацию при установлении нормальной организации яйца в виде последовательности зон с индивидуальной посттрансляционной судьбой.

Имея стационарное распределение морфогена из расчета теоретической модели (31) *) и экспериментально построенную разметку яйца по зонам будущих шестнадцати сегментов, можно проградуировать шкалу концентрации h. При этом каждому сегменту ставится в соответствие определенный интервал Δh (рис. 18). Так построенной градуировкой можно пользоваться и при интерпретации «ненормальных» распределений h(x), моделируя эффекты экспериментальных воздействий. Остается лишь выяснить, как моделировать возмущения, вносимые этими воздействиями. Естественно, что перетягивание яйца в экспериментах работы ⁵⁴

Естественно, что перетягивание яица в экспериментах рассты имеет в качестве главного эффекта прекращение диффузии агентов а и h

^{*)} Взаимодействие типа «активация — ингибирование» двух компонент необходимо лишь для возникновения и поддержания пространственной упорядоченности. Что касается трансляции ПИ, то к ней может иметь отношение лишь один из двух агентов, скажем h. Тогда h и является морфогеном.

через перетянутую область. Это приводит к условию нулевых диффузионных потоков $a_x = h_x = 0$ ($x = x_0$). Прокол эмбриона ⁵⁹ открывает для реагентов *a* и *h* канал стока во внешнюю среду. В результате понижается концентрация *a* и *h* в окрестности места, где произведен прокол. Для ингибитора это. понижение более значительно, поскольку он обладает большей диффузионной подвижностью.

Наименее очевидно возмущение при облучении ультрафиолетом. Едва ли при этом существенно затрагивается клеточный аппарат биосинтеза. В этом случае проявились бы изменения в структурах личинки независимо от локализации облучаемой области, что не наблюдается в эксперименте. Скорее всего наблюдаемый эффект УФ облучения происходит от непосредственного воздействия на агенты a и h. Майнхардт ³⁹ считает, что при облучении агент h модифицируется настолько, что выпадает из взаимодействий, описываемых кинетической системой (31). Это предположение подкрепляется тем фактом, что эффект УФ облучения зоны головы идентичен эффекту прямого вывода из реакционного объема агентов, происходящего при проколе в этой же зоне (см. рис. 16).

Итак мы считаем, что нормальным ходом развития эмбриональная система приобретает полярную организацию, т. е. соответствующая реакционно-диффузионная система (31) оказывается в состоянии типа «полуволны». Симметричные двубрюшные структуры, получающиеся при экспериментальных воздействиях, указывают на существование альтернативных биполярных состояний зародыша. Такие состояния могут складываться в результате перехода в новое макросостояние реакционно-диффузионной системы. В предыдущем параграфе на основании общего анализа мы уже пришли к выводу о существовании множественных стабильных диссипативных структур и возможных переходах между ними. Теперь, обращаясь к конкретной динамической системе (31), попытаемся смоделировать тип реализующего переход возмущения.

При анализе уравнений движения (31) у нас нет оснований предполагать близость к порогу самоорганизации. Поэтому мы не можем воспользоваться методом редукции предыдущего параграфа. Остается рассчитывать лишь на качественные и численные методы исследования. Полезную качественную информацию дает анализ фазового портрета «точечной» системы (включающей лишь локальную динамику без диффузионных членов). На фазовой плоскости рис. 17 показаны нульизоклины кинетической системы:

 $\dot{a} = \frac{ca^2}{h} - \mu a + \rho_0,$ $\dot{h} = ca^2 - vh + \rho_1.$

Допустим, что в начальный момент система находится в нижнем устойчивом состоянии (точка A). В результате внешнего воздействия, устраняющего из реакций ингибитор h, система оказывается вблизи оси абсцисс. В силу уравнений при малых концентрациях ингибитора скорость автокаталитического производства активатора велика. Быстрый прирост концентрации a переводит систему в область притяжения верхней устойчивой точки B. Дальнейшая эволюция сопровождается ростом концентраций a и h, прекращающимся при накоплении ингибитора в точке B. Характерной чертой здесь является то, что, возвращаясь к стабильному состоянию, система обходит ближайшую устойчивую точку, понадая сразу в зону притяжения более далекой.

Этого анализа достаточно, чтобы качественно понять эксперименты по УФ облучению зоны головы зародыша. В этой области, как видно из рис. 18, стационарный профиль концентрации h(x) имеет пологий ход, 6* а поэтому диффузионные эффекты мало сказываются по крайней мере на начальных этапах эволюции возмущения. По этой же причине события в зоне головы не затрагивают состояния брюшной области. В результате роста концентраций h на «небрюшной» половине складывается позиционная информация «брюшных» сегментов, а в целом зародыш становится симметричным, двубрюшным. Точный профиль стационарного распределения $\overline{h}(x)$, полученный численным решением кинетической системы (31) в работе ³⁹, представлен на рис. 18. Из рисунка видно, что в центральной области нового распределения концентрация h оказывается повышенной по сравнению с нормальным уровнем. В соответствии с градуировкой шкалы hздесь должен развиться сегмент № 9 (вместо № 5), как это и оказывается на опыте.

Обнаруживаемое в эксперименте отличие поведения при облучении участков яйца, находящихся ближе к брюшному полюсу,— в этом случае, как отмечалось, облучение никак не изменяет строения личинки — также объясняется на основании динамической модели (31). Эти участки расположены в области большего градиента h на «нормальном» распределении \overline{h} (x) (см. рис. 18). При устранении ингибитора в этой зоне оказывается существенным диффузионный приток его из брюшной половины. В результате концентрация h в зоне облучения восстанавливается быстрее, чем сказывается эффект локальной динамики. Переключение динамической системы в новое макросостояние не происходит. Приведенные качественные соображения полностью подтверждаются численным анализом уравнений движения (31) ³⁹.

6. УНИВЕРСАЛЬНЫЕ УРАВНЕНИЯ ДВИЖЕНИЯ ВБЛИЗИ ПОРОГА САМООРГАНИЗАЦИИ

реакционно-диффузионные системы Тьюринга Двухкомпонентные представляют собой удобную для теоретического анализа «базовую» модель. До настоящего времени почти все общие, принципиальные вопросы, относящиеся к самоорганизации в системах с химическими взаимодействиями и диффузией, рассматривались на этой модели. В то же время ясно, что двухкомпонентные системы — довольно специальный случай. Многообразие химических механизмов, конечно, не исчерпывается такими системами. Напротив, мы знаем, что реальные химические взаимодействия в клетках, как правило, много сложнее. Тем не менее существенные медленные движения в окрестности порога самоорганизации оказываются нечувствительными к этой сложности. Детали молекулярных механизмов не проявляются в критической динамике. Это означает, что если из опыта мы узнали, что система находится вблизи порога самоорганизации, то, даже не зная химизма протекающих процессов, мы можем предсказать ее поведение.

Остановимся очень кратко на некоторых чертах современной теории критических явлений. Это небольшое отступление оправдано тем, что основной предмет настоящего обзора — самоорганизация в неравновесных химических и биологических системах — проявляет много черт сходства с фазовыми переходами в условиях термодинамического равновесия.

За исключением небольшого числа точно решаемых моделей в теории равновесных фазовых переходов второго рода не удается осуществить корректный переход от микроскопической формулировки модели (предполагающей знание полного гамильтониана) к макроскопическому уравнению состояния. Вместе с тем ряд экспериментальных данных определенно указывает на то, что многие специфические детали микроскопической картины перестают быть существенными, если интересоваться термодинамическими свойствами системы в окрестности критической точки ⁶¹. Достаточно вспомнить закон соответственных состояний для критической точки перехода жидкость — пар или универсальные соотношения между критическими показателями. Такая схожесть критического поведения весьма различных с микроскопической точки зрения систем стимулировала интерес к общим эвристическим подходам в теории.

В современной трактовке явления основной акцент делается на глобальных характеристиках объекта, таких, как симметрия и размерность пространства, и игнорируются многие тонкие детали взаимодействия. Обоснование того, что так можно поступать, дает построение Каданова (см. ⁶¹). Вблизи критической точки когерентное поведение проявляется на расстояниях, превосходящих все микроскопические масштабы в системе. Когда целые макроскопические области ведут себя, как единый элемент, тонкие детали взаимодействия между частицами таких областей не сказываются на поведении последних. В такой ситуации макроскопические свойства чувствительны только к глобальным характеристикам системы.

Другой отличительной особенностью критической динамики является медленная релаксация крупномасштабных флуктуаций параметра порядка. Именно благодаря этому обстоятельству все особенности критического поведения удается заключить в одно или несколько уравнений движения, доступное для теоретического исследования. Таким образом, две существенные черты — макроскопические масштабы когерентности и медленная динамика выделенных степеней свободы — делают возможным общий анализ термодинамических свойств в окрестности критической точки для систем весьма различной микроскопической природы.

С подобной же ситуацией, как будет показано, мы сталкиваемся при рассмотрении далеких от термодинамического равновесия физических, химических и биологических систем вблизи порога самоорганизации. Здесь также возникновение макроскопической упорядоченности (во времени или пространстве) оказывается сопряженным с медленными крупномасштабными движениями выделенных мод. Благодаря этой медленности сложную многокомпонентную кинетическую систему удается редуцировать до уравнения движения одной или нескольких существенных степеней свободы — аналог макроскопического описания критических явлений на языке параметра порядка.

Настоящий параграф будет посвящен выводу редуцированных уравнений движения для переходов с возникновением пространственной упорядоченности в реакционно-диффузионных системах. Совершенно подобные уравнения были получены для описания неравновесных коллективных явлений в системах иной природы. Это сделано Хакеном и Вундерлином ⁶² для генерации когерентного излучения в лазере и Ньюелом и Уайтхедом ⁶³ для возникновения конвективных структур в жидкости при неустойчивости Бенара. В названных работах анализировался случай пространственной размерности d = 1. Ницан и Ортолева ⁶⁴ рассмотрели пространственную самоорганизацию реакционно-диффузионных систем в более общем случае размерности пространства d > 1. В работе ⁶⁵ получено редуцированное описание также для переходов с возникновением временной организации в неравновесных химических системах.

Во всех перечисленных работах использовался идейно общий метод, основанный на разложении по малому параметру — степени близости к порогу неустойчивости. Этот метод часто применяется при анализе бифуркаций в нелинейных кинетических системах. Поэтому нам кажется целесообразным провести вывод интересующего нас редуцированного описания с некоторыми деталями.

В. Н. БЕЛИНЦЕВ

Макроскопические уравнения движения в многокомпонентных реакционно-диффузионных системах (см. уравнение (1)) в векторной форме имеют вид

$$\frac{\partial \mathbf{C}}{\partial t} = \mathbf{f}(\mathbf{C}) + \hat{D} \nabla^2 \mathbf{C}.$$
(32)

Диффузионные коэффициенты вместе с кинетическими параметрами функции f (C) (резервуарные концентрации, константы скоростей) составляют параметрическое пространство системы $\{\Gamma_j\}$. Мы считаем, что в некоторой области этого пространства стабильным состоянием является однородное по объему распределение концентраций $C_{\text{равн}}$, являющееся асимптотически устойчивым, стационарным решением кинетической системы (32). Тем самым подразумевается, что

$$\mathbf{f}\left(\mathbf{C}_{\mathsf{равн}}\right) = \mathbf{0}.\tag{33}$$

Вводя вместо С вектор отклонений от стационарного состояния

$$\mathbf{c} (\mathbf{r}, t) = \mathbf{C} (\mathbf{r}, t) - \mathbf{C}_{\text{равн}}$$
(34)

и линеаризуя исходное кинетическое уравнение по малым отклонениям *с*, получим

$$\frac{\partial \mathbf{c}}{\partial t} = \hat{L} \mathbf{c} + \hat{D} \nabla^2 \mathbf{c}, \qquad (35)$$

где

$$L_{ih} = \frac{\partial f_i}{\partial C_h} \Big|_{\mathbf{C}_{\mathrm{paBH}}}$$

Произвольное решение линейной задачи (35) может быть построено в виде суперпозиции векторов $q^n(\mathbf{k}) \exp(\lambda^n t + i\mathbf{k}r)$ со всеми возможными \mathbf{k} . При этом $q^n(\mathbf{k})$ и λ^n — собственные векторы, и собственные значения матрицы $\hat{L} - \hat{D}k^2$. Временной декремент λ связан с волновым числом (k) дисперсионным соотношением, следующим из характеристического уравнения

$$\operatorname{Det}\left(\lambda \hat{I} - \hat{L} + \hat{D}k^2\right) = 0. \tag{36}$$

Пространственно однородное стационарное решение $C_{\text{равн}}$ является асимптотическим (при $t \to \infty$) состоянием системы, если выполняется условие

Re
$$\lambda^n(k) < 0$$
 для всех $n, k.$ (37)

При изменении внешних параметров в области параметрического пространства, где условие (37) удовлетворяется, состояние С_{равн} не претерпевает качественных изменений — изменяется гладко. Система может приобрести «новые» качества в результате прохождения через точку структурной неустойчивости, в которой ⁶⁶

$$\operatorname{Re}\lambda^{0}\left(k_{\mathrm{KD}}\right)=0. \tag{38}$$

Если при этом кратность собственного числа λ^0 нечетна, то исходная ветвь состояний С_{равн} претерпевает бифуркацию — рождаются новые ветви стационарных состояний ⁶⁶. Бифуркации Тьюринга отвечает ситуация, когда кратность равна единице, $k_{\rm Kp} \neq 0$ и Re $\lambda^n(k) < 0$ для всех значений волнового числа $k \neq k_{\rm Kp}$. В этом случае собственное значение λ^0 в окрестности критического волнового числа $k_{\rm Kp}$ действительно и, кроме

того,
$$\lambda^0(k_{\rm KD})$$
 является максимумом зависимости $\lambda^0(k)$:

$$\frac{\mathrm{d}\lambda^0}{\mathrm{d}k}\Big|_{k_{\mathrm{KP}}} = 0. \tag{39}$$

Сказанное относится и к области параметров, близкой к точке тьюринговой бифуркации.

Для простоты и совершенно не ограничивая общности, будем рассматривать возникновение структурной неустойчивости при изменении лишь одного параметра из набора $\{\Gamma_j\}$. При этом значения всех остальных соответствуют критической точке.

Описание динамики вблизи критической точки получим, используя разложение по малому параметру $\gamma = \Gamma_1 - \Gamma_1^{\text{кр}}$. Начать следует с выяснения масштабных факторов для пространственной и временной зависимостей величин. Это может быть сделано на основании характеристического уравнения (36). Пусть для определенности от параметра γ зависит только матрица \hat{L} . Эту зависимость можно считать аналитической, что эквивалентно предположению о гладкой зависимости самого гомогенного состояния $\overline{C}_{\text{равн}}$ от γ :

$$\hat{L}(\gamma) = \hat{L}^0 + \hat{L}^1 \gamma + \hat{L}^2 \gamma^2.$$
(40)

Как уже отмечалось в гл. 2, вблизи порога диссипативной неустойчивости, кроме параметра у, малы также $\Delta k = k - k_{\rm kp}$ и λ^0 . На основании этой малости, а также условия (39) характеристическое уравнение (36) запишется приближенно в виде

$$a\lambda^{0}(k, \gamma) + b \ (\Delta k)^{2} + c\gamma = 0. \tag{41}$$

Порядки величин Δk и λ^0 определяют соответственно пространственный и временной масштабы критической динамики. Пусть для начала все слагаемые в (41) одного порядка малости, а именно O (γ). Удобно ввести малое число ε такое, что $\gamma = q\varepsilon^2$, q = O (1) ⁶⁴. Тогда должно быть

$$\Delta k = O(\varepsilon), \quad \lambda^0 = O(\varepsilon^2). \tag{42}$$

Это позволяет описывать критическую динамику в терминах новых «скэйлинговых» переменных T и R^{64} :

$$T = \varepsilon^2 t, \quad R = \varepsilon r. \tag{43}$$

Величина $1/\varepsilon$ характеризует масштаб расстояний, на которых заметно отклонение возмущения от формы чистой гармоники exp $(i\mathbf{k}_{\rm Kp}\mathbf{r})$, $1/\varepsilon^2$ задает масштаб времени эволюции такого отклонения. Далее, имея ввиду малость амплитуды с*) вблизи порога неустойчивости, представим решение **с** (**r**, *t*) уравнения (32) в виде разложения по малому параметру ε :

$$\mathbf{c} (\mathbf{r}, t) = \sum_{n=1}^{\infty} \varepsilon^n \mathbf{c}_n (\mathbf{r}, t).$$
(44)

Наличие двух пространственных масштабов $r \sim 1/k_{\rm kp}$ и $R \sim (\Delta k)^{-1} \sim 1/\epsilon$ подсказывает вид функций c_n^{64} :

$$\mathbf{c}_{n}\left(\mathbf{r},\,t\right) \sim W_{n}\left(\mathbf{R},\,t\right)c_{n}\left(\mathbf{r},\,t\right)\mathbf{q}_{n}.\tag{45}$$

Соответственно операции ∇ и $\partial/\partial t$ могут быть заменены на

$$\nabla_{\mathbf{r}} + \varepsilon \nabla_{\mathbf{R}} \quad \mathbf{n} \quad \varepsilon^2 \frac{\partial}{\partial T} \,. \tag{46}$$

^{*)} Весь анализ данного раздела пригоден для случая «мягкого» ответвления диссипативных структур от гомогенного состояния.

Б. Н. БЕЛИНЦЕВ

Теперь следует (44) — (46) подставить в уравнение (32) и рассмотреть условия баланса в разных порядках є.

В работе ⁶⁴ приведены промежуточные этапы расчета. Окончательные результаты следующие:

1) Размерность пространства d = 1. Общий вид решения с (x, t) с точностью до $O(\varepsilon)$ есть

$$\mathbf{c}_{1}(x, t) = \mathbf{q}^{0}(W(R, T) e^{iR_{\mathrm{K}}p^{x}} + \mathrm{K.c.}), \qquad (47)$$

где q^0 — собственный вектор матрицы $\hat{L}^0 - \hat{D}k^2$. В выражении (47) нейтрально устойчивая (имеющая нулевой декремент) в критической точке $\gamma = 0$ мода $e^{ik_{\rm K}px}$ модулируется амплитудой W, медленно меняющейся во времени и пространстве. Динамика W(R, T) описывается уравнением ⁶⁴

$$\frac{\partial W}{\partial T} = a_1 W - a_2 |W|^2 W + a_3 \frac{\partial^2 W}{\partial R^2}, \qquad (48)$$

где коэффициенты a_1 , a_2 , a_3 выражаются через параметры исходной кинетической системы (см. ⁶⁴). Обратим внимание на то, что изменением масштабов величин W, R, T уравнение (48), содержащее три параметра, приводится к универсальному, независящему от значений параметров виду ⁶⁴:

$$\frac{\partial W}{\partial T} = \pm W - |W|^2 W + \frac{\partial^2 W}{\partial R^2}.$$
(49)

Здесь знак плюс относится к закритической области $\gamma > 0$, минус — к докритической $\gamma < 0$.

Полученный универсальный вид уравнения движения не содержит никакой информации ни о числе динамических переменных (реакционных компонент) в исходной формулировке (32), ни о характере их взаимодействия. Эта информация и не нужна при описании медленной крупномасштабной критической динамики. Столь универсальная форма уравнения движения может быть сопоставлена с законом соответственных состояний для окрестности критической точки ван-дер-ваальсова перехода или с законами подобия в теории равновесных фазовых переходов второго рода.

В уравнении для стационарной амплитуды (получающемся, если в (49) положить $\partial W/\partial T = 0$) нетрудно узнать феноменологическое уравнение Гинзбурга — Ландау из теории сверхпроводимости⁴. Очевидно, что в переходе от гомогенного состояния к диссипативной структуре амплитуда W играет такую же роль, как конденсатная волновая функция в уравнении Гинзбурга — Ландау при переходе к сверхпроводимости. Вместе с тем обращаем внимание на их отличия. Уравнение (49) получено и справедливо для одномерного пространства. Его обобщение на случай d > 1 не сводится к замене операции $\partial^2/\partial R^2$ на многомерный лапласиан, как это имеет место для уравнения Гинзбурга — Ландау.

Исследуем стационарные решения уравнения (49). Прежде всего находим вещественное однородное решение $|\overline{W}| = 1$, существующее и стабильное в закритической области. Из выражения (47) заключаем, что ему соответствует стационарное распределение $c_1(x)$, совпадающее по форме с критической модой. Стационарное решение $\overline{W} = 0$, отвечающее исходной гомогенной ветви, существует по обе стороны от критической точки, но стабильно лишь в докритической области. Если вернуться к начальным переменным R, T, W, то станет очевидно, что распределение $c_1(x)$ непрерывно («мягко») ответвляется от гомогенной ветви, причем его амплитуда растет по мере удаления от точки возникновения как $\sqrt{\gamma}$. Интересно, что $|\overline{W}| = 1$ — не единственное устойчивое решение в закритической области. Множество (континуум) других комплексных решений также удовлетворяет стационарной задаче. Действительно, представляя W(R) в виде $W = \rho e^{i\varphi}$, находим непосредственно из (49) уравнения для $\rho(R, T)$ и $\varphi(R, T)$:

$$\rho_{T} = \rho - \rho^{3} + \rho_{RR} - \rho (\varphi_{R})^{2},$$

$$\rho \varphi_{T} = 2\rho_{R} \varphi_{R} + \rho \varphi_{RR}.$$
(50)

Любое решение вида

$$\overline{\rho} = \operatorname{const} \leqslant 1, \quad (\overline{\varphi}_R)^2 = 1 - \overline{\rho}^2 \tag{51}$$

тоже является стационарным состоянием. Область, где такие решения реализуются в качестве асимптотических состояний, находится, как всегда, из анализа эволюции малых отклонений от $\overline{\rho}$, $\overline{\phi}$ в рамках линейного приближения. Соответствующий анализ проводится без особых затруднений и дает следующий результат. Асимптотически устойчивым из множества решений (51) являются таковые с $\overline{\rho^2} > 2/3$.

Легко понять, что это за дополнительные состояния с отличным от нуля градиентом фазы. Подставив комплексное $\overline{W}(R)$ в выражение (47), убедимся, что соответствующее распределение $c_1(x)$ представляет собой гармоническую диссипативную структуру с волновым числом, отличным от критического $k_{\rm Kp}$. Таким образом, множество решений (51) приводит к континууму структур $c_1(x)$, различающихся пространственным периодом. Соответствующие волновые числа занимают полосу Δk вокруг $k_{\rm Kp}$, расширяющуюся по мере удаления от порога самоорганизации ⁶⁷ $\Delta k \sim \gamma^{1/2}$.

Этот континуум возможных структур, связанный с самим возникновением макроскопической упорядоченности, хотя и удивителен, но все же не неожидан. Здесь ситуация вполне подобна таковой в сверхтекучей жидкости или в сверхпроводнике, где вместе с появлением конденсатной волновой функции возникает целый континуум возможных макроскопических состояний. Мы имеем в виду бездиссипативные макроскопические движения — поток сверхтекучей компоненты в жидком гелии, сверхпроводящий электрический ток в металле, могущие установиться ниже λ -точки. Как и в нашем случае, эти состояния различаются градиентом фазы комплексного параметра порядка. Реализуется всегда какое-нибудь одно из набора возможных макроскопических состояний. Выбор такого состояния полностью определяется заданием начального значения тока или скорости.

В нашем случае концентрационных диссипативных структур градиент фазы гармонического распределения концентраций также определяет макроскопический поток — диффузионный ток вещества. Однако существенная разница в том, что этот поток теперь не однороден, но периодически меняется вдоль длины. Стабильное существование диффузионного потока, в отличие от упомянутых макроскопических движений, непременно сопровождается диссипацией свободной энергии и потому нуждается в постоянном притоке энергии извне. Тот факт, что все из указанного набора макроскопически различимых состояний могут реализоваться при одних и тех же значениях внешних параметров, говорит лишь о том, что для их возникновения не требуется никаких специальных дополнительных притоков вещества или энергии. Достаточно лишь должным образом возбудить систему в начальный момент времени.

2) Размерность пространства d > 1. При d > 1имеются принципиальные отличия по сравнению с одномерным случаем.

Б. Н. БЕЛИНЦЕВ

Они возникают из-за ориентационной вырожденности критических мод. Действительно, условие критичности, определяемое как λ^0 ($k_{\rm kp}$) = 0, задает лишь модуль критического волнового вектора (см. (36)), тогда как направление его остается произвольным. Теперь общий вид решения уравнения (34) с точностью до членов порядка C (ε) будет

$$\mathbf{c}_{\mathbf{i}}\left(\mathbf{r}, t\right) = \sum_{I} W_{I}\left(R, T\right) e^{i\mathbf{k}^{I}\mathbf{r}}, \quad \mathbf{k}^{-I} = -\mathbf{k}^{I}; \quad W_{-I} = W_{I}^{*}, \quad (52)$$

где суммирование всдется по всевозможным ориентациям критического волнового вектора \mathbf{k}^{I} : $|\mathbf{k}^{I}| = k_{\rm KP}$. За счет суперпозиции нескольких одномерных гармонических распределений с различными по направлению волновыми векторами должна возникать ячеистая пространственная организация. В работе ⁶⁴ показано, что существуют жесткие правила отбора возможных направлений I в суперпозиции (52). А именно: могут быть включены три направления I_1 , I_2 , I_3 , причем векторы \mathbf{k}^{I_1} , \mathbf{k}^{I_2} , \mathbf{k}^{I_3} должны образовывать правильный треугольник. Это означает, что форма ячейки должна быть гексагональной.

Характер ответвления ячеистых диссипативных структур от гомогенного состояния отличен от такового для одномерных распределений. Он выясняется из уравнения движения для медленно меняющихся амплитуд W_I (R, T). Идея вывода этих уравнений остается той же, что и для одномерного случая, но в деталях имеются отличия. В частности, иначе вводятся «скэйлинговые» переменные R и T (см. ⁶⁴). Окончательно уравнения имеют вид

$$\frac{\partial W_I}{\partial T} = \omega_1 W_I + \omega_2 \sum_J W_J W_{J(I)}, \quad \mathbf{k}_J + \mathbf{k}_{J(I)} = \mathbf{k}_I.$$
(53)

Заметим, что здесь, как и в одномерном случае, можно ввести новые масштабы для переменных T и W_I :

$$\widetilde{T} = \omega_1 T, \quad \widetilde{W}_I = W_I \frac{\omega_2}{\omega_1}, \qquad (54)$$

благодаря чему система (53) приобретает универсальную, не зависящую от параметров форму

$$\frac{\partial \widetilde{W}_{I}}{\partial \widetilde{T}} = \widetilde{W}_{I} + \sum \widetilde{W}_{J} \widetilde{W}_{J(I)}.$$
(55)

Не представляет труда найти стационарные значения трех отличных от нуля амплитуд W_{I_1} , W_{I_2} , W_{I_3} . Полный набор решений получается из всевозможных перестановок двух комбинаций (1, 1, -1) и (-1, -1, 1)⁶⁴.

Обращаем внимание на то, что найденные нетривиальные решения существуют по обе стороны от порога неустойчивости гомогенного решения $(W_I = 0)$. В данном случае ветвь нетривиальных решений пересекает исходную ветвь $W_I = 0$ в критической точке $\gamma_1 = 0$ не под прямым углом, как для одномерных распределений. Однако состояния, отвечающие нетривиальным решениям системы, неустойчивы по обе стороны от критической точки. Этот вывод относится только к состояниям, непрерывно ответвляющимся от гомогенной ветви ($\overline{W}_I = 0$), а не к ячеистым структурам вообще. Стабильная ячеистая пространственная организация может возникать, но при переходе типа первого рода, т. е. со скачком состояния. Для описания таких переходов использованная выше процедура редукции непригодна, так как отклонение от гомогенной ветви уже нельзя считать малым.

Не только суперпозиции, но и чистые одномерные периодические распределения могут возникать при тьюринговой неустойчивости в *d*-мерном пространстве. Ориентация в пространстве такой одномерной диссипативной структуры произвольна, а период задан самим условием тьюринговой неустойчивости и характеристическим уравнением (36). Одномерные структуры конкурируют с ячеистыми, поскольку условия их возбуждения в динамическом (не статистическом) описании выполняются при одних и тех же значениях параметров, когда λ^0 ($k_{\rm Rp}$) = 0. В связи с этим представляется интересной проблема выбора, до сих пор не исследованная до конца (см. ⁶⁸).

Затронутые вопросы, по-видимому, имеют наибольшее значение в связи с возникновением макроскопической упорядоченности в гидродинамике ⁶⁹. В реакционно-диффузионных системах до сих пор удавалось наблюдать только одномерные стационарные диссипативные структуры (см. ¹⁴). Для формообразования в биологии характерна ситуация, когда размеры самоорганизующегося объема невелики по сравнению с характерными пространственными периодами структур. В таком случае условия на гранипе снимают ориентационную вырожденность критических мод. Например, в случае эллиптической границы, рассмотренном в разделе 3, тип пространственной организации за порогом тьюринговой неустойчивости определен однозначно. Снятие вырождения происходит из-за сужения группы симметрии задачи при добавлении краевых условий. В связи с этим представляется интересным общий, групповой подход, разрабатываемый в работе ⁶⁸. При этом универсальные редуцированные уравнения движения в окрестности порога самоорганизации строятся на основании неприводимых представлений группы симметрии задачи.

В сущности, полученное в данном параграфе сокращенное описание динамики в окрестности порога самоорганизации можно расценивать как реализацию в конкретном случае общей идеи Боголюбова. Содержание ее, как известно, таково: если в системе со многими степенями свободы можно выделить ряд переменных (секулярные переменные), временные масштабы изменения которых велики по сравнению с временами релаксапии прочих степеней свободы, то эта медленная релаксация должна подчиняться замкнутому — «макроскопическому» описанию. В случае гидродинамического описания такими медленными (по сравнению с молекулярными переменными) параметрами являются пять макроскопических переменных — плотность, компоненты средней скорости и средняя тепловая энергия. В нашем случае вблизи порога неустойчивости, нарушающей симметрию гомогенного состояния, секулярным параметром является амплитуда критической моды или набор амплитуд в случае вырождения. Эти параметры оказываются подчиненными замкнутому описанию, передающему «макроскопическое» поведение на больших временных интервалах. Переходя от макроскопических параметров состояния — концентраций — к коллективным переменным — амплитудам мод, мы резко сокращаем информацию, необходимую для описания динамики становления пространственной организации. Так, например, в уравнении (53) содержится лишь два параметра, характеризующих химические взаимодействия в исходной реакционно-диффузионной системе, причем это число не зависит от степени сложности последней. Конечно, редуцированное описание критической динамики не позволяет предсказывать ни самую точку спонтанного возникновения пространственного порядка, ни вообще потенциальную возможность самоорганизации в конкретных реакционно-диффузионных системах. В сколь-нибудь сложной химической системе эта

Б. Н. БЕЛИНЦЕВ

информация может быть извлечена только из эксперимента. Располагая ею, мы можем с помощью редуцированных уравнений движения судить о геометрии формирующегося пространственного порядка и о том, как во времени протекает этот процесс.

7. РАЗМЕРНАЯ ИНВАРИАНТНОСТЬ МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИХ СТРУКТУР

В эмбриологии известен широкий класс систем, проявляющих способность к регуляции структур, в соответствии с полными размерами. При нормальном росте эта регуляция выражается в поддержании неизменными пропорций структур — так называемая размерная инвариантность. В экспериментах способность к регуляции обнаруживает себя при регенерации структур после удаления их частей ³⁴, ⁷¹. В разделе 2 мы уже ссылались на подобные опыты на гидре (см. рис. 3, *a*). Отдельные сегменты, вырезанные из туловища гидры и не имеющие в исходном состоянии никаких морфологических особенностей, со временем регенерируют полное животное со всеми присущими элементами организации. Такая регенерация не сопровождается ростом. В итоге получаются карликовые организмы, у которых, однако, «все на своем месте». В широком диапазоне размеров регенерирующего участка относительные размеры частей развивающегося организма — «голова», щупальцы, пищеварительная зона, подошва остаются постоянными. Таким образом, организм способен не только регенерировать свои части, но и соразмерять их пропорции.

Как принимается везде в данном обзоре, пространственная организация морфогенетического поля контролируется реакционно-диффузионной системой. Однако нетрудно видеть, что только пассивной диффузии недостаточно для обоснования свойства размерной инвариантности структур. В реакционно-диффузионной системе общего вида (1) характерные пространственные масштабы диссипативных структур определяются кинетическими параметрами химических взаимодействий и диффузионными коэффициентами. Это молекулярные параметры, не содержащие информацию о полных размерах системы*).

Для того чтобы в реакционно-диффузионной системе выполнялось условие размерной инвариантности, пространственная координата и размер должны входить в уравнения движения только в виде безразмерной комбинации $\xi = x/L$. Если сделать соответствующую замену переменной $x \to \xi$, то кинетические уравнения (1) примут вид

$$\frac{\partial C^{j}}{\partial t} = f^{j}\left(\{C\}\right) + \frac{D^{j}}{L^{2}} \frac{\partial^{2}C^{j}}{\partial \xi^{2}} .$$

Как видно, зависимость от размера L присутствует в явной форме. Требуемая размерная инвариантность решений будет иметь место только в случае, если $D^{j} \sim L^{2}$.

Связь нужного вида транспортного коэффициента D^{j} с полным размером может возникнуть как следствие специального механизма транспорта компонент реакционной смеси, отличного от пассивной диффузии.

Как известно (см., например, ⁷⁰), транспорт химических агентов через клеточную мембрану может осуществляться по одному из трех механиямов: 1) Пассивная диффузия — она возможна благодаря наличию специальных диффузионных каналов во внешней клеточной мембране ²⁷. 2) Облегченная диффузия, когда в переносе участвуют специальные молекулы переносчиков, синтезируемые клеткой. Как и пассивная, облегченная диффузия

92

^{*)} Впрочем, такие системы все же проявляют ограниченную размерную инвариантность в малом диапазоне изменения размеров ⁷², ⁷⁵.

направлена в сторону, противоположную градиенту концентрации реагентов. 3) Активный транспорт. При этом за счет сопряженных реакций поток вещества оказывается направленным по его градиенту.

Остановимся на механизме облегченной диффузии. Примем молекулярную схему транспорта реагента C^{j} через клеточную мембрану с участием переносчика P^{j} , предложенную в работе ⁷⁴:

$$C_{i-1}^{j} + P_{i}^{j} \underset{k}{\overset{h}{\longrightarrow}} C_{i}^{j} + P_{i}^{j} \underset{k}{\overset{k}{\longrightarrow}} C_{i+1}^{j} + P_{i}^{j}.$$
(56)

Здесь индекс *i* относится к номеру клетки в одномерном ансамбле. Если предположить, что размеры отдельных клеток малы по сравнению с характерными масштабами изменения концентраций C^j и P^j и перейти, как обычно, от дискретного индекса *i* к непрерывной пространственной координате $x = id_{\rm кл}$, то для концентрации C^j получится кинетическое уравнение

$$\frac{\partial C^{j}}{\partial t} = 2d_{\mathrm{KJ}}^{2}k \,\frac{\partial}{\partial x} \left(P^{j} \,\frac{\partial C^{j}}{\partial x}\right) \,. \tag{57}$$

Оно имеет вид диффузионного с коэффициентом диффузии

$$D^{j} = 2d_{\mathrm{KJ}}^{2}kP^{j}(x).$$

Добавив в кинетическое уравнение (57) «реакционный» член общего вида, получим

$$\frac{\partial C^{j}}{\partial t} = f^{j}\left(\{C\}\right) + \frac{\partial}{\partial x}\left(D^{j}\left(x\right)\frac{\partial C^{j}}{\partial x}\right).$$
(58)

Именно в зависимости коэффициента диффузии от локальной концентрации $P^{j}(x)$ может быть источник связи D^{j} с полным размером L. Для этого достаточно, чтобы на характерных временах изменения концентрации C^{j} молекулы P^{j} успевали продиффундировать по всему объему, на границах которого наложены определенные условия на P^{j} .

Отмер и Пэйт ⁷³ получили нужный вид зависимости $P^j \sim L^2$, предположив, что динамика распределения P^j подчиняется замкнутому уравнению движения

$$\frac{\partial P^{j}}{\partial t} = \varkappa + D_{p} \frac{\partial^{2} P^{j}}{\partial x^{2}}$$
(58)

и протекает быстро по сравнению с эволюцией C^{j} . При наличии быстрого оттока P^{j} во внешний резервуар границы реакционного объема можно считать поглощающими, т. е. $P^{j} = 0$. В результате установится стационарный профиль концентрации P^{j} :

Здесь уже введена безразмерная координата $\xi = x/L$. Таким образом, коэффициенты диффузии в кинетической системе оказываются пропорциональными квадрату линейного размера, что и дает размерную инвариантность всех решений $C^{j}(x, t)$. Что касается возможности спонтанного возникновения диссипативных структур, то от появления в реакционно-диффузионной системе пространственно зависимого коэффициента диффузии таковая не устраняется ⁷³.

Интересно, что долгое время после выхода работы Тьюринга предложенный им механизм возникновения морфогенетических структур оспаривался биологами на том основании, что он не способен объяснить свойства размерной инвариантности (см., например, очень умную книгу Уодингтона ⁷⁶). Как видно из данного раздела, на самом деле эти возражения легко снимаются.

8. САМООРГАНИЗАЦИЯ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Нигде выше мы не интересовались пространственными перемещениями клеток. Наше рассмотрение было ограничено только процессом возникновения расслоения клеточного ансамбля по типам специализации клеток (позиционная дифференцировка). Как показывают разобранные в гл. 3—5 конкретные примеры, в подобных случаях нет надобности привлекать клеточные движения. Однако ясно, что процессами позиционной дифференцировки не исчерпывается все многообразие формообразовательных процессов в развитии многоклеточных организмов. Объемные формы органов



Рис. 19. Фазы жизненного цикла слизевого гриба Dictyostellium discoideum. а) Одиночные делящиеся амебы; б) начальная стадия агрегации (виден характерный спиральный фронт движущихся к центру агрегации клеток, этот фронт совпадает с фронтом распространяющейся от центра волны цАМФ⁸⁴); е) поздняя стадия агрегации (на рис. а) — е) относительные масштабы не соблюдены); е) полусферическая горка раннего агрегата; д) мигрирующий слизевик; е) плодовое тело (вверху мешочек со спорами).

зародыша не могут складываться без участия движения как одиночных клеток, так и целых клеточных групп.

Феноменология морфогенетических движений чрезвычайно разнообразна. Несмотря на то, что макроскопическая картина этих движений описана в деталях для многих эмбриональных систем, движущие силы и механизмы остаются в большинстве случаев невыясненными.

В данном разделе мы представим трактовку морфогенеза в системе, где он принимает, возможно, простейший вид. Эта система — слизевой гриб (Dictyostelium discoideum (Dd)). Благодаря наличию типичных черт многоклеточных организмов при относительной простоте организации данный объект превратился в последние годы в один из самых популярных объектов биологии развития. Для биофизики он представляет уникальную модель, в которой можно получить ответы не только на вопросы «как и куда движутся клетки?», но и «почему именно так и туда?».

Полный жизненный цикл *Dd* представлен схематически на рис. 19. Выделяются три характерные квазистационарные фазы.

I. Одиночные невзаимодействующие амебы. Эта одноклеточная фаза сопровождается активными клеточными делениями и продолжается, пока среда богата пищей. Коллективная форма существования амеб наступает при истощении питания. При этом отдельные (случайные) клетки становятся центрами агрегации, собирая с окружающей территории (~1 см²) примерно по 10⁵ клеток на каждый центр ⁷¹.

II. Квазистационарная уже многоклеточная форма существования м и г р и р у ю щ и й с л и з е в и к. Слизевик обладает характерной гильзоподобной формой и некоторыми чертами поведения, совершенно не свойственными изолированным амебам. Например, он способен перемещаться как целое в направлении источника света. Данная фаза жизненного цикла Dd может продолжаться до нескольких суток. Ее сменяет

III стационарное состояние, называемое плодовым телом. Формирование плодового тела завершает жизненный цикл Dd. Здесь заканчивается начавшееся ранее расслоение клеток на два типа — генеративные (споры) и вегетативные (стебель). Более детальную информацию о развитии Dd можно найти в ⁷¹.

К, двум многоклеточным фазам — слизевик и плодовое тело — приводят два переходных формообразовательных процесса. Нас будет интересовать первый. Этот процесс включает в себя полусферическую горку



Рис. 20. Последовательные этапы преобразования пространственной формы агрегата от полусферической горки до мигрирующего слизевика.

в качестве начального состояния и гильзоподобный слизевик в качестве конечного (рис. 20).

Для качественного понимания процесса необходимо выяснить происхождение движущих сил для отдельных клеток и причину направленных согласованных перемещений в клеточной массе.

а) О движении

В данном случае тип движения тот же, что и для многих движущихся бактерий, а именно — *хемотаксис*. Хемотаксис — направленное движение клеток, индуцируемое градиентом концентрации определенного вещества (аттрактанта) во внешней среде. Для клеток Dd аттрактантом является известное соединение цАМФ, которое уже упоминалось в гл. 1 в связи с межклеточными коммуникациями. Если перепад концентрации цАМФ на диаметрально противоположных сторонах клетки превышает известное пороговое значение ⁷⁷, то клетка начинает «течь» в направлении возрастания концентрации. Такое движение можно описывать, вводя «хемотактическую» силу ⁷⁸, ⁷⁹

$$F_{\rm ch} = \mu_{\nabla} C, \tag{61}$$

где *С* — концентрация цАМФ вне клетки. Таким образом, чтобы обосновать перемещения клеток *Dd* при преобразованиях формы агрегата, необходимо уметь проследить за распределением цАМФ в нем.

б) Распределение аттрактанта

В агрегате *Dd* распределение цАМФ устанавливается под воздействием:

1) локального синтеза; цАМФ вырабатывается в ферментативном процессе, включенном в нескольких пространственно сближенных клетках⁸⁰;

2) диффузии по объему агрегата; для коэффициента диффузии обычно используется оценка $D \sim 10^{-5}$ см²/с⁷⁹;

3) линейного распада; распад, какисинтез дАМФ, вызван активностью определенного фермента. Характерное время для этого процесса составляет $\tau \sim 10$ с⁸¹.

Из приведенных значений параметров D и т следует оценка характерного масштаба длины

$$r_{\rm ch} \sim \sqrt{D\tau} \approx 100$$
 мк.

На таких масштабах заметно присутствие аттрактанта, производимого в локализованном источнике.

Представленному словесному описанию отвечает кинетическое уравнение для эволюции распределения концентрации $C(\mathbf{r}, t)^{82}$

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -kC + D\nabla^2 C + Q\delta \left(\mathbf{r} - \mathbf{r}_A\right); \tag{62}$$

здесь r_A — радиус-вектор клетки-источника (в дальнейшем для краткости А-клетки).

Граничные условия для *С* естественно вытекают из физической постановки задачи. Поток цАМФ через границу раздела arperat — воздух должен быть нулевым, поскольку цАМФ нелетуч. Следовательно, на этой поверхности

$$\frac{\partial C}{\partial n}\Big|_{\Omega_1} = 0. \tag{63}$$

Напротив, на поверхности соприкосновения агрегата с подложкой выполняется условие поглощения

$$C\mid_{\Omega_2}=0,\tag{64}$$

соответствующее оттоку и разбавлению цАМФ в подложке.

Характерный масштаб времени преобразования формы агрегата составляет часы ⁷¹. Это намного превышает характерное время эволюции распределения C (**r**, t), составляющее, как указывалось, 10 с. Поэтому можно ограничиться рассмотрением квазистационарной формы распределения C (**r**).

в) Движение А-клетки

Очевидно, в любой точке в пределах агрегата градиент концентрации ∇C имеет неотрицательную составляющую в направлении А-клетки. Следовательно, не слишком удаленные (в пределах радиуса $r_{\rm ch}$) частицы агрегата испытывают притяжение к А-клетке. Если последняя закреплена, то следует ожидать формы агрегата, близкой к сферической. Именно способность А-клетки к хемотаксису и определенная асимметрия распределения C (r), обусловленная граничными условиями, вызывают направленные перемещения А-клетки, а с ней и остальных ⁸².

Для того чтобы продемонстрировать эффект границ, рассмотрим две упрощенные ситуации ⁸². Пусть задача о диффузии поставлена в полупространстве, ограниченном плоскостью Σ . На плоскости Σ зададим для концентрации C граничные условия: а) отсутствие потока $\partial C/\partial n |_{\Sigma} = 0$ и б) поглощения $C |_{\Sigma} = 0$.

Стационарное решение задачи (62) в данных граничных условиях легко находится с помощью метода изображений. Помещаем в точке r_A^* , зеркально симметричной исходной, источник-изображение. В первом случае интенсивность изображения должна быть такой же, как оригинального источника, — именно в этом случае выполнится условие нулевого потока через плоскость Σ . Во втором случае для удовлетворения условию $C|_{\Sigma} = 0$ надо положить интенсивность изображения равной по величине и противоположной по знаку интенсивности оригинального источника. В результате распределения C в обоих случаях будут

$$C = \frac{Q}{\varkappa} \left[\frac{e^{-\varkappa |\mathbf{r} - \mathbf{r}_{\mathrm{A}}|}}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_{\mathrm{A}}|} + \frac{e^{-\varkappa |\mathbf{r} - \mathbf{r}_{\mathrm{A}}^{*}|}}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_{\mathrm{A}}^{*}|} \right],$$

$$C = \frac{Q}{\varkappa} \left[\frac{e^{-\varkappa |\mathbf{r} - \mathbf{r}_{\mathrm{A}}|}}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_{\mathrm{A}}|} - \frac{e^{-\varkappa |\mathbf{r} - \mathbf{r}_{\mathrm{A}}^{*}|}}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_{\mathrm{A}}^{*}|} \right], \qquad \varkappa^{2} = (D/k)^{-1}.$$
(65)

Первое слагаемое, одинаковое в обоих выражениях, представляет «собственное поле» источника — именно таким является распределение C(r) для уединенного источника. Второе слагаемое — это «поле» изображения, учитывающее эффект границы.

Очевидно, собственное поле не может заставить А-клетку двигаться, ибо оно сферически симметрично. Поле изображения нарушает эту симметрию. Наличие градиента концентрации *С* в точке нахождения оригинального источника обусловлено источником-изображением. Вектор градиента направлен по нормали к плоскости при условии нулевого потока через нее, и от плоскости при условии поглощения ⁸². Соответственно А-клетка испытывает притяжение к непроницаемой для аттрактанта поверхности и отталкивание от поглощающей поверхности. Вспоминая теперь условия на границе агрегата *Dd*, приходим к выводу, что А-клетка должна всплывать на вершину полусферы независимо от своего начального положения. Реально это всплытие обнаруживает себя в движениях прочих клеток агрегата, направленных к его вершине ⁸³. Описанные перемещения А-клетки создают необходимую и достаточную предпосылку для последующих преобразований формы агрегата.

r) Коллективные движения в агрегате

Видимые преобразования формы клеточного агрегата Dd протекают в две стадии. Сначала на вершине полусферы формируется бугорок (см. рис. 20). Его характерные размеры составляют 100 мкм, а время формирования T < 1 час. На следующей стадии происходит элонгация — вытягивание в вертикальном направлении при неизменном объеме агрегата. При этом характерно, что вытягивание и соответственно утоньшение происходит не равномерно по всему объему, но в каждый промежуточный момент времени сосуществуют два крайних состояния, как на рис. 20.

Характерный размер бугорка, совпадающий с характерным масштабом длины для распределения концентрации цАМФ, указывает на ответственность хемотаксиса за эту фазу пространственных преобразований агрегата. Именно в области с характерным размером $r_{\rm ch}$, окружающей источник цАМФ, градиент концентрации *С* (хемотактическая сила) еще заметен.

Следующая за формированием бугорка сталия пространственных преобразований — элонгация — охватывает уже весь агрегат, включая те

7 УФН, т. 141, вып. 1

области, где хемотаксис не может быть движущей силой (удаленные от источника $qAM\Phi$ на расстояния r > 100 мкм).

Интерпретация данного процесса не встречает трудностей, если ограничиться «минимальной» физической моделью, трактующей клеточный агрегат как сплошную среду с гидростатическим давлением и поверхностным натяжением ⁷⁹, ⁸².

Кривизна поверхности в области бугорка определяет гидростатическое давление:

$$p_{\rm t}=p_{\rm 0}+\frac{2\sigma}{R_{\rm t}},$$

где p_0 — атмосферное давление, σ — коэффициент поверхностного натяжения и R_t — радиус кривизны. Распределение давления в остальной массе агрегата определяется из условия равновесия. В сравнительно узкой (по отношению к максимальному линейному размеру агрегата) переходной области, в которой градиент концентрации цАМФ отличен от нуля, хемотактическая сила F_{ch} должна уравновешиваться градиентом давления,

$$\mu \nabla C = \nabla p$$

Отсюда находим давление в той части агрегата, где концентрация аттрактанта равна нулю:

$$p_{\rm b} = p_{\rm t} - \mu C_{\rm t};$$

здесь C_t — уровень концентрации C в области бугорка. Данное давление однозначно определяет кривизну поверхности, ограничивающей эту область

$$p_{\mathbf{b}} - p_{\mathbf{0}} = \sigma K.$$

Наконец, имея в виду определенный полный объем агрегата, выясняем его форму. Очевидно, двум условиям: заданный объем и постоянный радиус кривизны (1/K) — отвечает форма поверхности, близкая к цилиндрической (это верно при $K^{-3} \ll V$), каковой она и является в действительности (см. рис. 20).

В проведенном рассмотрении процесс формообразования представляется как результат «взаимодействия механических и химических» степеней свободы. Очертания границ клеточной массы через граничные условия сказываются на форме распределения цАМФ. В свою очередь распределение цАМФ задает поле хемотактических сил, которые изменяют очертания границ агрегата. Составляющие фазы этого процесса — миграция А-клетки из объема к поверхности агрегата, формирование бугорка и элонгация представляют собой не что иное, как последовательные этапы эволюции системы к равновесию.

В общем, как оказывается, простой модели, трактующей клеточную массу как «физический» континуум с той лишь спецификой, что механические движения сопряжены через хемотаксис с определенной «химической» системой, достаточно для интерпретации процесса самоорганизации пространственной формы.

9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Главная идея, которую имел целью донести настоящий обзор, может быть выражена следующим образом. Сложность и уникальность биологических структур есть результат «сложного» отклика на «простые» управляющие факторы.

«Сложный» отклик означает то, что существенны как генетическая конституция клеток данного ансамбля, так и пройденный ими в эмбрио-

генезе путь развития. «Прост» пространственный план или разметка для формирующейся структуры. Этот план задан неоднородным распределением физических параметров (таких, как концентрации определенных молекул), влияющих на динамику внутриклеточных процессов, т. е. на физиологическое состояние клеток.

Важно, что пространственный план упорядочения клеточных ансамблей, во-первых, нечувствителен к природе и индивидуальным особенностям клеток. Правила его установления близки в очень разных системах. Именно в этом отношении он «прост» и поэтому доступен для физико-химической трактовки. Во-вторых, пространственный план морфогенетической структуры ни в каком виде не содержится и не закодирован в отдельных клетках. Он именно возникает как продукт коллективного процесса самоорганизации, выражающегося в спонтанном возникновении диссипативных структур.

За последние несколько лет значительно углубились и расширились наши знания о диссипативных структурах. Далеко не в такой же мере ощутим прогресс в области биологического формообразования. Причина имеющегося отставания — в отсутствии надежной информации о коде, ставящем в соответствие «физико-химической» пространственной разметке клеточного ансамбля морфогенетическую структуру.

На основе лишь таких общих физических характеристик, как геометрия области и граничные условия, мы можем предсказать форму диссипативной структуры (разметки). Но в опыте нам представлена уже структура, в которой на разметку наложена клеточная реакция. Без знания соответствующего кода ни наблюдаемая морфогенетическая структура ничего не говорит о разметке, ни разметка не определяет структуры.

Среди вариантов кода считывания разметки следует выделить так называемый комбинаторный код (о нем шла речь гл. 3 настоящей статьи). Для него, помимо убедительной логической аргументации, в последнее время получены веские аргументы со стороны эксперимента (см. ⁸⁵).

Настоящий обзор не претендовал на полный охват теории диссипативных структур и ее приложений к биологии. Некоторые не затронутые стороны проблемы освещены в специальном выпуске, посвященном этим вопросам 86.

Автор выражает свою глубокую признательность М. В. Волькенштейну и М. А. Лившицу за интерес к работе и плодотворные обсуждения.

Институт молекулярной биологии AH CCCP

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- 1. Маркин В. С., Пастушенко В. Ф., Чизмаджев Ю. А. УФН. 1977, т. 123, с. 289.
- 2. Франк-Каменецкий М. Д., Вологодский А. В. УФН, 1981, т. 134, с. 641.
- 3. Кизель В. А. УФН, 1980, т. 131, с. 209.
- 4. Лифшиц Е. М., Питаевский Л. П. Статистическая физика. Ч. 2. М.: Наука, 1978. 5. Гёрдон Дж. Регуляция функции генов в развитии животных. — М.: Мир,
- 1977.
- 6. Волькенштейн М. В. Общая биофизика. М.: Наука, 1978. 7. Волькенштейн М. В., Чернавский Д. С. Изв. АН СССР. Сер.
- биол. 1979, с. 531.
- 8. Белоусов Л. В. Проблемы биологического формообразования. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1971.
- Mote, J. a. (1971)
 S. S. P. and H., S. C. hotte O. Naturwissenschaften, 1933, Bd. 20, S. 463W. O. I. pert L. J. Theor, Biol., 1969, v. 25, p. 1.
 L. avenda B. H. Quart. Rev. Biophys., 1972, v. 5, p. 429.

7*

- 12. Robertson A., Cohen M. Ann. Rev. Biophys. and Bioeng., 1972, v. 1, p. 409. Turing A.— Phil. Trans. Roy. Soc. London, Ser. B, 1952, v. 237, p. 32.
- 13.
- 14. Жаботинский А. М. Концентрационные автоколебания. М.: Наука, 1974.
- 15. Prigogine I., Lefever R. J. Chem. Phys., 1968, v. 48, p. 1695.
- ггідодіне І., Lегеvет К.— J. Спет. Рпуз., 1968, v. 48, р. 1695.
 Гленсдорф П., Пригожин И. Термодинамическая теория структуры устойчивости и флуктуаций. М.: Мир, 1973.
 Накеп Н.— Rev. Mod. Phys., 1975, v. 47, р. 67.
 Пригожин И., Николис Г.— УФН, 1973, т. 109, с. 517.
 Васильев В. А., Романовский Ю. М., Яхно В. Г.— УФН, 1979, т. 128, с. 625.

- т. 128, с. 625. 20. Walgraff D., Dewel D., Borcmans P.— Adv. Chem. Phys., 1982,
- у. 49. 21. Хакен Г. Синергетика. М.: Мир, 1980. 22. Николис Г., Пригожин И. Самоорганизация в неравновесных систе-
- мах. М.: Мир, 1979.
- 23. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С., Математическое моделирование в биофизике. М.: Наука, 1975.
- 24. Эбелинг В. Образование структур при необратимых процессах М.: Мир, 1979.
- 25. Synergetics A Workshop/Ed. by H. Haken Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 1977, 1980. Synergetics far from Equilibrium/Ed. by A. Pacaylt, C. Vidal-Berlin; Heidelberg; New York; Springer-Verlag, 1979. 26. Crick F.— Nature, 1970, v. 225, p. 420. 27. Lowenstein W. R.— Devel Biol., 1967, v. 15, p. 503. Lowenstein W. R., Kanno Y.— J. Cell Biol., 1967, v. 33, p. 225.

- B i t e n s k y M. W., G o r m a n R. E. In: Progress in Biophysics and Molecular Biology, 1973, v. 26, p. 411.
 C h i l d C. M. Patterns and Problems of Development. Chicago: Univers. Press,
- 1941.
- 30. Пригожин И. Введение в термодинамику необратимых процессов. М.: ИЛ, 1961.
- 31. Chafee N.- J. Different. Equations, 1975, v. 18, p. 111.
- 32. Белинцев Б. Н., Лившиц М. А., Волькенштейн М. В.— ДАН СССР, 1981, т. 257, с. 487. 33. Belintsev B. N., Livshits M. A., Volkenstein M. V.— Zs.
- Phys. Ser. B, 1981, v. 44, p. 345; Phys. Lett. Ser. A, 1981, v. 82, p. 375; Биофизика,
- 1978. т. 23, с. 1056.
 34. Бодемер Ч. Современная эмбриология. М.: Мир, 1971.
 35. Gierer A., Berking S., Bode H., David C. N., Flick K., Hansman G., Schaller H., Trenkner E. Nature, 1972, v. 239, - 98.
- 36. Webster G., Wolpert L. J. Embryol. and Exp. Morphol., 1966, v. 16, p. 91.
- 37. Gierer A., Meinhardt H. Kybernetik, 1972, Bd. 12, S. 30. 38. Meinhardt H., Gierer A. J. Cell. Sci., 1974, v. 15, p. 321. 39. Meinhardt H. Ibid., 1977, v. 23, p. 117.

- 40. Gierer A. Naturwissenschaften, 1981, Bd. 5, S. 245. 41. Schaller H., Bodenmuller H. Ibid., S. 252.

- 42. Garcia-Belido A. Ciba Found Symp., 1975, v. 29, p. 161. 43. Crick F., Lowrence P. A; Science, 1975, v. 189, p. 340. 44. Garcia-Belido A., Rippol P., Morata G. Devel. Biol., 1976, v. 48, p. 132. 45. Kauffman S. A., Shymko R. M., Trabert K. -- Science, 1978, v. 199,
- p. 259.
- 46. Kauffman S. A.- Science, 1973, v. 181, p. 310; Ciba Found. Symp., 1975, v. 29, p. 201.
- 47. Маделунг Э. Математический аппарат физики. М.: Физматгиз, 1960. 48. Nitzan A., Ortoleva P., Deutch J., Ross J. J. Chem. Phys.,
- 1974, v. 61, p. 1056. 49. Graham R., Haken H.— Zs. Phys., 1968, Bd. 213, S. 420; 1970, v. 237, p. 31.

- 50. Веlintsev В. N.— Phys. Lett. Ser. A, 1981, v. 84, p. 462.
 51. Лившиц М. А.— Биофизика, 1983, т. 28, № 5.
 52. Кернер Б. С., Осинов В. В.— ЖЭТФ, 1978, т. 74, с. 1675; т. 79, с. 2218; Биофизика, 1982, т. 27, с. 137.
 53. Gierer A.— Phil. Trans. Roy. Soc. London, Ser. B, 1981, v. 295, p. 429.
 54. S. a. dear K. Litt Battering Sumagaium № 20. Amstandam (1075, p. 244)
- 54. Sander K.— In: Cell Patterning Symposium № 29.— Amsterdam, 1975. p. 241.

- 55. Kalthoff K., Sander K. W. -- Roux Arch. Entwick. Organ, 1968, v. 161. p. 129.

- 56. Kalthoff K. Zool. Anz. Suppl., 1971, Bd. 34, S. 61. Brown E., Schubiger G. Devel. Biol., 1977, v. 55, p. 170.
 57. Counce S. In: Devel. Systems: Insects v. 2, p. 1, Lnd.; N.Y., Academic Press, 1973.
- 58. Yajima H. J. Embryol. and. Exp. Morphol., 1960, v. 8, p. 198.
 59. Schmidt O., Zissler D., Sander K., Kalthoff K. Devel. Biol. 1975, v. 46, p. 216.
 60. Bull A. L. J. Exp. Zool., 1966, v. 161, p. 221.

- 60. В ШТГА. С. J. ЕХР. 2001., 1900, V. 101, р. 221. 61. Ма Ш. Современная теория критических явлений. М.: Мир, 1980. 62. W underlin A., Haken H. Zs. Phys. Ser. B, 1975, Ed. 21, S. 393. 63. Newel A. C., Whitehead J. A. J. Fluid Mech., 1969, v. 38, p. 279. 64. Nitzan A., Ortoleva P. Phys. Rev. Ser. A, 1981, v. 21, p. 1735. 65. Kuramoto Y., Tsuzuki Y. Progr. Theor. Phys., 1975, v. 54, p. 687. 66. Андронов А. А., Витт А. А., Хайкин С. Э. Теория колебаний. М.:
- Физматгиз, 1959.
- 67. Кузнецов Е. А. Спектор М. Д.— ПМТФ, 1980, т. 2, с. 76.
 68. Sattinger D. H.— In: Lecture Notes in Mathematics № 762. Berlin; Heidelberg; New York: Springer-Verlag, 1979.

- berg; New York: Springer-Verlag, 1979.
 69. Джозеф Д. Устойчивость движения жидкостп. М.: Мир, 1981.
 70. Лайтфут Э. Явления переноса в живых системах. М.: Мир, 1977.
 71. Зуссман М. Биология развития. М.: Мир, 1977.
 72. Lacalli T. G., Harrison L. G. J. Theor. Biol., 1978, v. 70, p. 273.
 73. Othmer H. G., Pate E. Proc. Nat. Acad. Sci., 1980, v. 77, p. 4180.
 74. Ваbloyantz А., Ніегпацх Ј. Іbid., 1974, v. 71, p. 1530.
 75. Васильев В. А. Вкн. Термодинамика биологических процессов. Под ред. А. И. Зотина. М.: Наука, 1976.
 Васильев В. А. В ск. черверский Ю. М. Черналский П. С. Васильев В. А. Валананана Ск. И. Варилов. Ск. В. С. М. Церналеский П. С. Васильев В. А. Валанананана Ск. И. Варилов. Ск. В. С. М. Церналеский П. С. Васильев В. А. Васильев В. А. Валананана Ск. В. С. М. Церналеский П. С. Васильев В. А. Валанананана Ск. И. Варилов. Под ред. А. И. Зотина. М.: Наука, 1976. Васильев В. А., Романовский Ю. М., Чернавский Д. С. — В кн. Математическая биология развития/Под ред. А. И. Зотина, Е. В. Пресно-
- В кн. Математическая биология развития/Под ред. А. И. Зотина, Е. В. Преснова, М.: Наука, 1982.
 76. Уодингтон К. Морфогенез и генетика. М.: Мир, 1964.
 77. Мато J. М., Копіјп Т. М. In: Development and Differentiation in the Cellular Slime Moulds/Ed. by Cappuccinelli and Ashworth Amsterdam: Elsevier; North-Holland, Biomedical Press, 1977, P. 93.
 78. Keller E. F., Segel L. A. J. Theor. Biol., 1970, v. 26, p. 399.
 79. Rubinow S. I., Segel L. A., Ebel W. Ibid., 1981, v. 91, p. 99.
 80. Cohen M. S. Ibid., 1977, v. 69, p. 57.
 81. Hagan P. S., Cohen M. S. Ibid., 1981, v. 93, p. 881.
 82. Belintsev B. N. J. Theor. Biol. (to be published).
 83. Durston A. J., Vork F. J. Cell. Sci., 1979, v. 36, p. 261.
 84. Tomchik K. J., Devreotes P. N. Science, 1981, v. 212, p. 443.
 85. Kauffman S. A. Phil. Trans. R. Soc. London, Ser. B, 1981, v. 295, № 1078.

- 86. Ibid.
- 87. Зельдович Я. Б. ЖФХ, 1938, т. 11, с. 685.