

Р. 5.18

<https://doi.org/10.3176/biol.1983.2.01>

УДК 591.134+581.143

Калеви КУЛЛЬ

ОГРАНИЧЕННОСТЬ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ЭКВИФИНАЛЬНОСТИ РОСТА

Представление о том, что растущая система может определять свои конечные размеры с помощью механизма отрицательной обратной связи, осуществляемой каким-либо ингибирующим рост веществом, дано в работах П. Вейса (Weiss, 1947, 1952). В дальнейшем существование подобного механизма саморегуляции размеров подтверждалось многими исследователями (Rose, 1952; Saetren, 1956; Osgood, 1957; Glinos, 1960; Goss, 1964; Bullough, 1965; Tsanev, Sendov, 1966; Iversen, 1965, 1976). Явление гомеостаза размеров получило название **метростаза** (Burch, 1966), что практически то же самое, что эквифинальность роста, по Л. Берталанфи (Bertalanffy, 1957; Мина, Клевезаль, 1976).

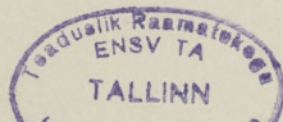
Математическая модель саморегуляции размеров через регуляторное вещество построена П. Вейсом и Дж. Л. Кавано (Weiss, Kavanau, 1957; Kavanau, 1960), а затем и другими исследователями (напр., Жаботинский, 1981). Несмотря на то что в названных работах авторы имели в виду животный организм, надо сказать, что такой же подход в ряде случаев справедлив и по отношению к растениям, в частности по отношению к проблемам регуляции размеров апикальных меристем (число клеток в которых определяет потенциалы роста растения). Механизмы метростаза наблюдаются также в случае отдельной клетки.

В данной работе исследуется целый класс моделей роста и рассматривается возможность метростаза у них. Доказывается, что метростаз всегда принципиально связан с морфологической структурой или пространственной неоднородностью системы.

Рассмотрим рост организма или его частей, состоящих из q типов клеток (или других структурных компонентов, определяющих в конечном счете объем системы) и регулирующих свой рост посредством r типов эндогенных регуляторов роста. Обозначим общую массу структурного компонента типа k через X_k , $k=1, \dots, q$, и общую массу регуляторного вещества типа j через X_j , $j=q+1, \dots, q+r$. Допустим, что регуляторы имеют достаточно гомогенное пространственное распределение в рассматриваемом объеме. Это равносильно тому, что регуляторные вещества распространяются только внутри системы и достаточно быстро в сравнении с процессами роста и дифференциации.

Пусть кинетика каждого отдельного процесса подчиняется закону действия масс. В таком случае естественно допустить, что все процессы, рассматриваемые в механизме роста системы, могут быть по своим кинетическим показателям разделены на два типа.

1. Процессы, скорость которых пропорциональна количеству структурного компонента (напр., клеток) типа k — X_k ($k=1, \dots, q$) или же количеству регуляторного вещества типа j — X_j ($j=q+1, \dots, q+r$).
2. Процессы, скорость которых пропорциональна произведению коли-



чества структурного компонента X_h и концентрации регуляторного вещества $[X_j]$. В последнем обозначении

$$[X_j] = X_j/V_j,$$

где V_j — объем, в котором распространяется (растворяется) вещество j . Допустим, что объемы V_j можно выразить как линейные комбинации количеств структурных компонентов:

$$V_j = \sum_{h=1}^q c_{jh} X_h, \quad (1)$$

где $c_{jh} \geq 0$ и, естественно, $V_j > 0$.

Таким образом, модели роста описанных систем представляют собой системы из $n = q + r$ дифференциальных уравнений, общий вид которых следующий:

$$dX_i/dt = \sum_{m=1}^n a_{im} X_m + \sum_{h=1}^q \sum_{j=q+1}^n b_{ijk} X_j X_h / V_j, \quad (2)$$

где $i = 1, \dots, n$; a_{im} и b_{ijk} — константы скорости процессов типа 1 и 2 соответственно.

Если общая масса системы равна M , то можем принять, что

$$M = \sum_{h=1}^q m_h X_h, \quad (3)$$

где $m_h > 0$. Метростаз, или эквифинальность роста, означает существование стабильного стационарного значения массы M . Последнее возможно лишь при существовании асимптотически устойчивой точки или специального предельного цикла в фазовом пространстве системы (2).

Приведем пример конкретной модели. Рассмотрим растущий организм с клетками двух типов — мультипликативными и дифференцированными, количество которых соответственно X_1 и X_2 . Первые делятся с интенсивностью $a_1 X_1$ и дифференцируются самопроизвольно с интенсивностью $a_2 X_1$. Ингибитор (количество которого X_3) продуцируется дифференцированными клетками с интенсивностью $a_4 X_2$. Влияние ингибитора на размножающиеся клетки вызывает их дополнительную дифференциацию с интенсивностью $b X_1 [X_3]^p$. Допустим, что участие ингибитора в последнем процессе практически не влияет на его количество. Дифференцированные клетки умирают (или выходят из системы) с интенсивностью $a_3 X_2$; ингибитор разлагается с интенсивностью $a_5 X_3$. Получаем систему уравнений:

$$\begin{aligned} dX_1/dt &= (a_1 - a_2) X_1 - b X_1 [X_3]^p, \\ dX_2/dt &= a_2 X_1 + b X_1 [X_3]^p - a_3 X_2, \\ dX_3/dt &= a_4 X_2 - a_5 X_3. \end{aligned} \quad (4)$$

При этом $[X_3] = X_3/V$, где $V = c_1 X_1 + c_2 X_2$ и $p = 1$. Таким образом, (4) является частным случаем (2).

В сущности мы получили модель П. Вейса и Дж. Л. Кавано (Weiss, Kavanau, 1957, с. 31). Степень p использована для того, чтобы показать основное различие моделей: у нас $p = 1$, а П. Вейс и Дж. Л. Кавано использовали значение p выше единицы, определяя его на основе близости кривой к экспериментальным данным.

В сущности, если p — натуральное число, то $p + 1$ можно интерпретировать как порядок реакции. Это означает возможность рассмотрения кроме кинетики первого и второго порядка (соответственно про-

цессов типа 1 и 2) также процессов высших порядков. В связи с этим вместо системы уравнений (2) можем написать более общее уравнение

$$dX_i/dt = \sum_{m=1}^n a_{im}X_m + \sum_{k=1}^q \sum_{j=q+1}^n b_{ijk}X_k[X_j]^{p(j, k)}, \quad i=1, \dots, n. \quad (5)$$

Существование метростаза предполагает существование асимптотически устойчивой точки равновесия или специального предельного цикла в пространстве $X=(X_1, \dots, X_n)$. Оказывается, что система (4) независимо от значения p при $V \neq 0$ такой точки не имеет. Это ясно из следующего общего утверждения (теоремы):

система уравнений (5) не имеет асимптотически устойчивых точек равновесия, а также предельных циклов, если $V_j > 0$ и при всех i будут найдены a_{im} или b_{ijk} , отличные от нуля.

Доказательство. Покажем, что среди решений системы уравнений (5) нет изолированных стационарных точек (кроме $X_i=0$ при всех i , но это исключается из рассмотрения благодаря условию $V_j > 0$). Для нахождения стационарных точек решаем систему уравнений (5) при условиях $dX_i/dt=0$, т. е.

$$\sum_{m=1}^n a_{im}X_m + \sum_{k=1}^q \sum_{j=q+1}^n b_{ijk}X_k(X_j/V_j)^{p(j, k)} = 0, \quad i=1, \dots, n. \quad (6)$$

Так как $V_j \neq 0$, то все уравнения (6) можем умножить на z , принимая

$$z = \prod_{h=1}^q \prod_{j=q+1}^n V_j^{p(j, h)}.$$

Затем, учитывая (1), во всех уравнениях получаем однородные функции, т. е. в каждой из них все члены оказываются в одной и той же степени. Следовательно, если решением системы служит $x=(x_1, \dots, x_n)$, то ее решением служит также tx , где t — произвольное число. Таким образом, если для системы уравнений (5) существуют стационарные решения, то они всегда образуют прямые, идущие к началу координат. Следовательно, предельные циклы невозможны и, так как нет изолированной особой точки, не может быть и асимптотически стабильных стационарных точек. Утверждение доказано.

Итак, в рассмотренном классе моделей метростаз принципиально невозможен. Это достаточно важный результат, так как интуитивно трудно к нему прийти.

П. Вейс и Дж. Л. Кавано, хотя и составили уравнения типа (4), в действительности ограничились в дальнейшем лишь одним частным случаем, а именно, они считали, что $V = \text{const}$. Это означает, что рассматривается взрослый организм и изучается только компенсационный рост его органа или ткани, при этом регуляторные вещества распространяются в определенном более или менее константном объеме. В таком случае, действительно, система уравнений (4) имеет асимптотически устойчивую стационарную точку с координатами $X_{1,0} = a_3 X_{2,0} / a_1$; $X_{2,0} = a_5 X_{3,0} / a_4$; $X_{3,0} = (a_1 - a_2) V / b$. Условием константности объема для регуляторного вещества (халона) пользуется в своей модели также А. М. Жаботинский (1981).

Целый ряд построенных к настоящему времени моделей саморегуляции роста (Weiss, Kavanau, 1957; DeLisi, Rescigno 1977; Albert и др., 1980; Жаботинский, 1981) является по сути дела аналогами модели В. Вольтерра (1976, с. 22), на что обратил внимание уже О. Х. Иверсен (Iversen, 1965, 1976). Это касается и модели (4), но только в частном случае $V = \text{const}$, т. е. при недействительном (1). Другими словами, в

этих моделях одна популяция клеток (обычно дифференцированных) рассматривается как аналог хищника, растущий за счет клеток другого (мультипликативного) типа — аналога жертвы. При этом изменение концентрации регуляторного вещества за счет роста объема системы не учитывается. Но, если кроме роста отдельного органа во взрослом организме нам захочется описать рост целого организма или самостоятельной его системы, то следует учитывать и изменения объема. Последнее — одно из важных различий между ростом организма и популяции.

Так как возможности эквивалентности роста организменных систем (как мы показали в случае моделей (5)) значительно сужены в сравнении с таковыми для популяции, то необходимо исследовать, когда вообще метростаз возможен.

Исходя из анализа допущений, сделанных при составлении моделей (5), можно выделить три разных условия получения метростатических систем: а) существование пространственной гетерогенности концентрации регуляторных веществ; б) содействие процессов, имеющих кинетику нулевого порядка; в) влияние механизмов совершенно иного типа, не основанных на действии регуляторных веществ. Разберем эти случаи несколько подробнее.

а. Пространственная неоднородность концентрации регуляторных веществ является, видимо, одной из важных предпосылок нормального морфогенеза. Но какое значение она имеет в определении конечных размеров системы, следует еще выяснить.

б. Входы динамической системы часто представляются как реакции нулевого порядка, а в случае растущей системы трудно представить, чтобы в ходе многократного изменения ее объема интенсивность входа не изменялась. В биологической системе входы в основном активные (т. е. их интенсивность зависит от системы); такие входы учтены уже в уравнениях (5) с процессами первого порядка. Исключение составляют случаи, когда интенсивность входа зависит от морфологии системы, а те морфологические структуры, которые определяют способность системы к поглощению входящих веществ, не растут вообще или растут медленнее, чем объем системы. Последний случай весьма обычный. Интенсивность поглощения веществ часто определяется величиной поверхности системы, и если при росте сохраняется геометрическое подобие формы, то поверхность увеличивается пропорционально $2/3$ объема. В этом случае в уравнение (5) надо добавить члены в соответствующей степени. Это может привести к равновесному состоянию, когда весь ассимилированный материал (или соответственно энергия) идет на нужды репарации, не оставляя ничего росту. Этот известный вариант метростаза описан уравнением роста Пюттера-Берталанфи (Bertalanffy, 1942). В таком случае наблюдается прямая зависимость конечных размеров от концентрации питательных веществ при входе. Отставание роста поверхностей системы от роста объема может лимитировать также интенсивность выходов системы. Это порождает в правой части уравнений (5) члены, степень которых ниже единицы, что может привести к метростазу.

в. Весьма вероятно, что иногда некоторую роль могут играть механизмы остановки роста, основанные на влиянии натяжения покровных тканей (Thompson, 1942; Charles-Edwards, 1979).

Описанные три случая получения метростатических систем так или иначе зависят от пространственной гетерогенности или формы системы (напр., соотношение ассимилирующей поверхности и объема определяется формой системы). Этот результат позволяет конкретизировать связь между ростом и морфологией, *resp.* пространственной неоднород-

ностью организменных систем (Белоусов, 1975): такая связь обязательна в случае эквифинального роста.

Стоит обратить внимание еще на два типа роста, которые достаточно близки к метростазу, но строго им не являются.

Это, во-первых, случай, когда в системе имеются некоторые нерастущие или очень быстро закончившие рост компоненты (напр., случай, когда при некотором $i=s$ все a_{sm} и b_{sjh} в уравнениях (5) равны нулю). При существовании такого компонента s имеет место равенство $X_s = x_s = \text{const}$, и при подстановке этого значения X_s в остальные уравнения системы (5) может нарушиться их гомогенность и появиться изолированная стационарная точка. Тем не менее она не является асимптотически стабильной, так как отклонения по координате X_s не могут быть восстановлены, хотя по другим координатам поведение системы может выглядеть метростатическим.

Во-вторых, возможны такие механизмы компенсационного роста или регенерации, которые не гарантируют точной эквифинальности. Тогда размеры после регенерации повреждения систематически больше или меньше первоначальных. В фазовом портрете системы это можно предсказать, например, как существование линии стабильных стационарных точек с направляющимися к ней траекториями. В таком случае асимптотическая устойчивость точек нарушена. Такие варианты возможны и для моделей (5), но появляются они там редко. Это означает, что их дальнейшее теоретическое исследование может оказаться продуктивным. Рассмотренные два случая, которые внешне весьма близки к метростазу, можно назвать квазиметростазом.

Таким образом, гомеостаз размеров, основывающийся лишь на независимых от формы процессах, или, другими словами, регуляция роста, основанная на изменении концентраций веществ как результате изменения объема системы, не может привести к метростазу.

Благодарю проф. Г. Вайникко и Т. Оя за полезные советы.

ЛИТЕРАТУРА

- Белоусов Л. В. Можно ли разделять процессы роста и морфогенеза. — В кн.: Количественные аспекты роста организмов. М., 1975, 170—176.
- Вольтерра В. Математическая теория борьбы за существование. М., 1976.
- Жаботинский А. М. Математическая модель клеточной популяции со стволовыми клетками. — Биофизика, 1981, 26, 329—332.
- Мина М. В., Клевезаль Г. А. Рост животных. М., 1976.
- Albert, A., Freedman, M., Perelson, A. S. Tumors and the immune system: the effects of a tumor growth modulator. — *Math. Biosci.*, 1980, 50, 25—58.
- Bertalanffy, L. *Theoretische Biologie*. Bd. II: Stoffwechsel, Wachstum. Berlin—Zehlendorf, 1942.
- Bertalanffy, L. Wachstum. — In: *Handbuch der Zoologie*. 1957, 8, 4(6), 1—68.
- Bullough, W. S. Mitotic and functional homeostasis: a speculative review. — *Cancer Res.*, 1965, 25, 1683—1727.
- Burch, P. R. J. Spontaneous auto-immunity: equations for age-specific prevalence and initiation rates. — *J. Theoret. Biol.*, 1966, 12, 397—409.
- Charles-Edwards, D. A. A model for leaf growth. — *Ann. Bot.*, 1979, 44, 523—535.
- DeLisi, C., Rescigno, A. Immune surveillance and neoplasia. I. A minimal mathematical model. — *Bull. Math. Biol.*, 1977, 39, 201—221.
- Glinos, A. D. Environmental feedback control of cell division. — *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1960, 90, 592—602.
- Goss, R. J. *Adaptive Growth*. London, 1964.
- Iversen, O. H. Cybernetic aspects of the cancer problem. — *Progress in Biocybernetics*, 1965, 2, 76—110.
- Iversen, O. H. The history of chalone. — In: *Chalones*. Amsterdam, 1976, 37—69.
- Kavanaugh, J. L. A model of growth and growth control in mathematical terms. II. Compensatory organ growth in the adult. — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1960, 46, 1658—1673.
- Osgood, E. E. A unifying concept of the etiology of the leukemias, lymphomas, and cancers. — *J. Nat. Cancer Inst.*, 1957, 18, 155—166.

- Rose, S. M. A hierarchy of self-limiting reactions as the basis of cellular differentiation and growth control. — Amer. Natur., 1952, 86, 337—354.
- Saetren, H. A principle of auto-regulation of growth. Production of organ specific mitose inhibitors in kidney and liver. — Exptl. Cell Res., 1956, 11, 229—232.
- Thompson, D'A. W. On Growth and Form. Cambridge, 1942.
- Tsanev, R., Sendov, B. A model of the regulatory mechanism of cellular multiplication. — J. Theor. Biol., 1966, 12, 327—341.
- Weiss, P. The problem of specificity in growth and development. — Yale J. Biol. Med., 1947, 19, 235—278.
- Weiss, P. Self-regulation of organ growth by its own products. — Sci., 1952, 115, 487—488.
- Weiss, P., Kavanau, J. L. A model of growth and growth control in mathematical terms. — J. Gen. Physiol., 1957, 41, 1—47.

Институт зоологии и ботаники
Академии наук Эстонской ССР

Поступила в редакцию
28/XII 1981

Kalevi KULL

KASVU EKVIFINAALSUSE VÕIMALUSTE PIIRATUS

Suur klass organismide kasvu mudeleid, milles arvestatakse endogeensete kasvuregulaatorite mõju, on kirjeldatavad diferentsiaalvõrrandite süsteemidega (5) või (2) eeldusel (1). Artiklis on tõestatud, et niisugustel süsteemidel pole mittetriviaalseid asümptootiliselt stabiilseid püsipunkte ega piirtsükleid, mis tähendab, et nende mudelitega kirjelduvad kasvumehhanismid ei võimalda püsivat isereguleeruvat lõppsuurust. Sellest tuleneb, et suuruse homöostaasi e. metrostaasi mehhanism sisaldab tingimata protsesse, mis sõltuvad kasvava süsteemi kujust või ruumilisest heterogeensusest.

Kalevi KULL

LIMITS OF POSSIBILITIES OF GROWTH EQUIFINALITY

A good self-regulation of the size of organisms or their parts is surprisingly rare, especially considering the great adaptive value of this quality. We have analyzed the class of growth models which may be written down as a system of differential equations (5) or (2), assuming (1). We have proved that these systems cannot have any asymptotically stable equilibrium point or limit cycle, if their volumes V_j for the growth hormone of type j , $V_j > 0$, and some of the constants a_{ij} or b_{ijh} are not equal to zero for every i . It is concluded that a homogeneous system cannot have homeostasis of size (or metrostasis, by Burch). Any mechanism of metrostasis must contain the processes which depend on the form or the spatial heterogeneity of the growing system.