

21-2802

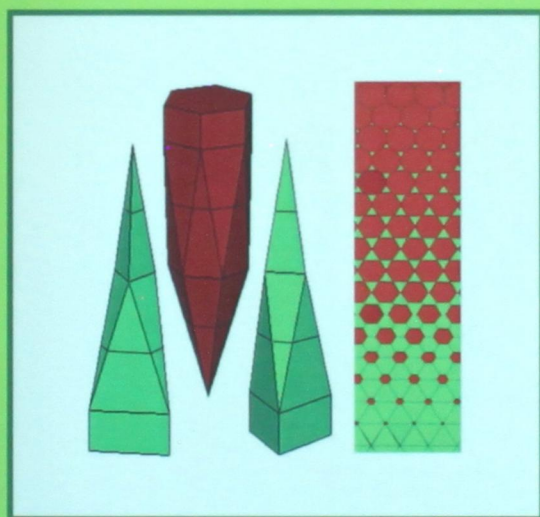
НА ДОМ НЕ ВЫДАЕТСЯ

Г. А. САВОСТЬЯНОВ

СТРУКТУРНЫЕ ОСНОВЫ БИОЛОГИИ РАЗВИТИЯ И ТРЕХМЕРНОЙ ГИСТОЛОГИИ

НОВЫЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ
КАНЦЕРОГЕНЕЗА

21-02802



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ · 2020

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова
Российской академии наук (ИЭФБ РАН)

Г. А. Савостьянов

**СТРУКТУРНЫЕ ОСНОВЫ БИОЛОГИИ
РАЗВИТИЯ И ТРЕХМЕРНОЙ ГИСТОЛОГИИ.
НОВЫЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ
КАНЦЕРОГЕНЕЗА**

Санкт Петербург
2020

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

ББК 28.02+28.03+28.066

C13

Рецензенты:

научный консультант Санкт-Петербургского научно-исследовательского
института фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения РФ,

доктор мед. наук, профессор *Б. М. Ариэль*;

доктор биологических наук, главный научный сотрудник,

зав. лабораторией моделирования эволюции

Института эволюционной физиологии

и биохимии им. И.М. Сеченова РАН *В. Ф. Левченко*

Научный редактор

канд. физ.-мат. наук *О. Ф. Луцкая*

Савостьянов Г. А.

**Структурные основы биологии развития и трехмерной гистологии.
Новый подход к изучению канцерогенеза. — СПб.: Лема, 2020. — 832 с.:
ил.**

ISBN 978-5-00105-548-8

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

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

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

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	13
Список принятых сокращений.....	16
Введение	17

ГЛАВА 1. СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ МНОГОКЛЕТОЧНЫХ ОРГАНИЗМОВ НА ОСНОВЕ РАЗДЕЛЕНИЯ ТРУДА МЕЖДУ КЛЕТКАМИ. ТЕОРИЯ ГИСТИОНОВ — ЭЛЕМЕНТАРНЫХ ЕДИНИЦ МНОГОКЛЕТОЧНОСТИ 29

1.1. Идея подхода. Качественное описание процессов разделения функций	29
1.1.1. Формулировка проблемы.....	29
1.1.2. Суть и общая феноменологическая характеристика развития	31
1.1.3. Тенденции и закономерности развития	33
1.1.4. Многообразие многоклеточности и его систематика	35
1.1.5. Чего недостает для решения стоящей задачи.....	37
1.1.6. В чем причина сложившегося положения	40
1.2. Элементы языка, пригодного для адекватного описания процессов специализации и интеграции.....	46
1.2.1. Основные понятия и определения.....	46
1.2.2. Элементарные акты развития	51
1.2.3. Измерение числа различных потенций в развитии гистиона.....	77
1.2.4. Закон сохранения потенций гистиона	82
1.2.5. Предварительное рассмотрение происхождения стволовых клеток	84
1.2.6. Интегральная мера N прогрессивного развития гистиона.....	85
1.2.7. Символика	87
1.2.8. Последовательность (алгоритм) осуществления актов развития	88
1.2.9. Постулаты (законы) развития	89
1.3. Результаты развития элементарных единиц многоклеточности — гистионов.....	93
1.3.1. Периодический закон прогрессивного развития гистионов.....	94
1.3.2. Двухмерная периодическая таблица, отражающая прогрессивное развитие гистионов.....	96
1.3.3. Переход к трехмерной форме таблицы.....	101
1.3.4. Девиантное развитие и его измерение	107
1.3.5. Основные свойства периодической таблицы.....	110
1.3.6. Главный выигрыш, достигаемый гистионами в результате разделения функций	117
1.3.7. Возникновение стволовости как неизбежный результат разделения функций	118
1.3.8. Предварительные итоги.....	121
1.3.9. Модификации постулатов. Другие формы периодических таблиц.....	124
1.3.10. Дальнейшая модификация постулатов. Сообщества без доверия	129
1.3.11. Организмы с «общей кассой»	153
1.3.12. Генеалогические аспекты	161
1.3.13. Итоги теоретического раздела	177

1.4. Проверка теоретических результатов	186
1.4.1. Сопоставление таблицы с известными закономерностями филогенеза.....	186
1.4.2. Сопоставление таблицы с некоторыми закономерностями онтогенеза.....	213
1.4.3. Сопоставление состава и структуры мономеров с пространственной организацией дробления	219
1.4.4. Сопоставление состава и структуры гистионов с пространственной организацией других клеточных комплексов	225
1.4.5. Примеры использования периодической таблицы для оценки прогрессивного развития	228
1.5. Итоги теории мономерных гистионов	242
ГЛАВА 2. ТКАНИ КАК РЕГУЛЯРНЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ СЕТИ. ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ОДНОСЛОЙНЫХ ЭПИТЕЛИЕВ	250
2.1. Современное состояние проблемы	251
2.1.1. Понятие о тканях как о вычислимом семействе клеточных сетей (решеток).....	253
2.1.2. Понятие о метрике и топологии пространственной организации тканей	257
2.1.3. Современное состояние формализованной теории строения тканей	265
2.2. Новая теория организации монослойных клеточных пластов.....	268
2.2.1. Качественное описание предпосылок для построения теоретической предсказательной гистологии эпителиев	269
2.2.2. Основные понятия и определения	275
2.2.3. Общие замечания о росте и морфогенезе клеточных пластов	281
2.2.4. Одномерные модели клеточных сетей	282
2.2.5. Правила полимеризации гистионов при формировании двухмерных моделей первичных клеточных пластов	283
2.2.6. Топологические и геометрические результаты полимеризации. Двухмерные модели первичных клеточных пластов.....	285
2.2.7. Смягчение постулатов. Семейство из одиннадцати двухмерных тканевых моделей	288
2.2.8. Смягчение хроматических правил полимеризации	294
2.2.9. Хроматические результаты полимеризации. Семейство полихромных моделей специализированных клеточных пластов.....	295
2.2.10. Ориентационный порядок моделей.....	302
2.2.11. Геометрическая вариабельность мозаик	308
2.2.12. Существование разнотипных мозаик.....	310
2.2.13. Итоги теоретического раздела	311

2.3. Проверка двумерных тканевых моделей	314
2.3.1. Примеры реализации простых двумерных мозаик эпителиев по данным литературы.....	314
2.3.2. Примеры реализации сложных двумерных мозаик эпителиев по данным литературы.....	319
2.3.3. Оценка совпадений моделей и мозаик реальных тканей.....	325
2.3.4. Качественное и количественное изучение клеточных мозаик эпидермиса зародыша лягушки.....	331
2.4. Итоги теории пространственной организации однослойных эпителиев	341

ГЛАВА 3. ТКАНИ КАК РЕГУЛЯРНЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ СЕТИ. ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ МНОГОРЯДНЫХ И МНОГОСЛОЙНЫХ ЭПИТЕЛИЕВ..... 345

3.1. Теория пространственной организации многорядных и многослойных эпителиев	346
3.1.1. Существующее положение с изучением трехмерного строения клеточных пластов	346
3.1.2. Возможность расширения семейства трехмерных тканевых моделей.....	349
3.1.3. Основное различие двумерных и трехмерных тканевых моделей.....	350
3.1.4. О геометрических и топологических превращениях мозаик как основе подхода к синтезу трехмерных тканевых моделей.....	352
3.1.5. Правила преобразования двумерных мозаик.....	357
3.1.6. Суть подхода к синтезу трехмерных тканевых моделей.....	359
3.1.7. Использование компьютерных программ «гистоарх» и «гисторед»	363
3.1.8. Идея нового подхода к реконструкции трехмерной структуры реальных многорядных и многослойных клеточных пластов.....	365
3.2. Основные результаты. Построение различных семейств трехмерных тканевых моделей.....	366
3.2.1. Семейство моделей, построенных путем внедрения новых клеток в вершины треугольной мозаики	368
3.2.2. Трехмерные модели, построенные на базе треугольной мозаики с внедрением новых клеток в ее щели	387
3.2.3. Трехмерные модели, построенные на базе трехугольной мозаики с одновременным внедрением новых клеток в ее вершины и щели.....	393
3.2.4. Трехмерные модели, построенные на базе хроматических треугольных мозаик путем вытеснения из них части клеток	396
3.3. Построение трехмерных тканевых моделей на базе квадратной мозаики	402
3.3.1. Построение трехмерных тканевых моделей, построенных путем внедрения новых клеток в вершины исходной мозаики.....	402
3.3.2. Трехмерные тканевые модели, построенные путем внедрения клеток в щели исходной квадратной мозаики.....	410

3.3.3. Построение трехмерных тканевых моделей, построенных путем одновременного внедрения новых клеток в ее вершины и щели.....	414
3.3.4. Трехмерные модели, построенные на базе квадратных хроматических мозаик путем вытеснения из них части исходных клеток	416
3.4. Построение трехмерных тканевых моделей на базе гексагональной мозаики	419
3.4.1. Семейство моделей, построенных путем внедрения новых клеток в вершины гексагональной мозаики	419
3.4.2. Семейство моделей, построенных путем внедрения новых клеток в щели гексагональной мозаики.....	436
3.4.3. Трехмерные модели, построенные на базе гексагональной мозаики с одновременным внедрением новых клеток в ее вершины и щели.....	450
3.4.4. Трехмерные модели, построенные на базе различных хроматических вариантов гексагональной мозаики	452
3.4.5. Трехмерные модели, в которых не все клетки контактируют друг с другом	457
3.5. Примеры трехмерных моделей, построенных на основе некоторых сложных мозаик	460
3.6. Геометрические модификации	461
3.7. Комбинации слайсов.....	465
3.8. Многорядные варианты гистоархитектур	470
3.8.1. Семейство простейших моделей многорядности	470
3.8.2. Семейство сложных моделей многорядности.....	471
3.9. Некоторые варианты моделей многослойности	473
3.9.1. Нейтральные (простые) модели многослойности	473
3.9.2. Простые модели нормальной многослойности	479
3.9.3. Сложные модели нормальной многослойности	489
3.9.4. Модели тканей, реализующихся на искривленных поверхностях.....	493
3.10. Новые понятия для характеристики пространственной организации моделей.....	497
3.10.1. Понятия, общие для всех моделей	498
3.10.2. Понятия, общие только для многорядных и многослойных (т.е. трехмерных) моделей	499
3.11. Комплекс признаков для характеристики топологии клеточных пластов	504
3.12. Некоторые итоги по развитию теории трехмерных тканевых моделей	507
3.13. Экспериментальное изучение трехмерной организации клеточных пластов с помощью моделей. Сопоставление моделей с реальными тканями	513
3.13.1. Общие замечания о моделях и реальности.....	513
3.13.2. Предварительная проверка моделей	518
3.13.3. Проверка моделей состава АВ.....	519

3.13.4. Проверка модели состава ABCDE на базе квадратной мозаики.....	528
3.13.5. Проверка модели состава AB_2 на базе гексагональной мозаики.....	536
3.13.6. Использование модели состава AB_3 на базе гексагональной мозаики для изучения пространственной организации слухового рецепторного эпителия внутреннего уха птиц	551
3.13.7. Проверка модели состава AB_2C_3 на примере изучения пространственной организации слухового рецепторного эпителия внутреннего уха птиц в верхне-проксимальной части улитки.....	558
3.13.8. Проверка моделей сетчатки насекомых состава AB_2C_3	560
3.13.9. Проверка моделей с репрезентативным гистионом состава AB_6C_2	567
3.13.10. Проверка модели многорядности с репрезентативным гистионом состава ABC (на примере многорядного эпителия трахеи)	572
3.13.11. Компиляционная проверка модели с репрезентативным гистионом состава AB_2C	577
3.13.12. Компиляционная проверка модели с репрезентативным гистионом состава AB_6	580
3.13.13. Итоги исследования пространственной организации сенсорных эпителиев	581
3.13.14. Общие замечания о многослойности.....	582
3.13.15. Нейтральная многослойность.....	583
3.13.16. Нормальная многослойность	586
3.13.17. Комбинированная многослойность	594
3.13.18. Применимость моделей для исследования других тканей	596
3.13.19. Строение печени.....	599
3.13.20. Замечания о тканевой инженерии и печати органов	606
3.13.21. Общая оценка результатов использования моделей для изучения пространственной организации реальных тканей	607
3.13.22. Программа дальнейшего исследования пространственной организации тканей человека и животных.....	610
3.14. Заключение.....	611
 ГЛАВА 4. ДЕФЕКТЫ ТКАНЕВОЙ СТРУКТУРЫ.....	618
4.1. Определение понятия тканевых дефектов и суть подхода к синтезу их моделей.....	618
4.2. Виды дефектов тканевой структуры и их модели	619
4.2.1. Модели точечных дефектов клеточных мозаик.....	619
4.2.2. Модели линейных дефектов клеточных мозаик.....	621
4.2.3. Плоскостные и объемные дефекты.....	623
4.2.4. Примеры комбинации дефектов	624
4.2.5. Понятие о концентрации дефектов	625
4.3. Иллюстрации дефектов клеточных мозаик в реальных тканях	626
4.3.1. Точечные дефекты	626
4.3.2. Протяженные дефекты	628
4.3.3. Плоскостные и объемные дефекты.....	630

4.3.4. Комбинация дефектов.....	630
4.3.5. Методы наблюдения особых (дефектозависимых) свойств клеток.....	631
4.3.6. Дефекты на ультраструктурном уровне	631
4.3.7. Интегральная характеристика зашумленности ткани дефектами	631
4.4. Обсуждение.....	632
4.5. Заключение.....	636
 ГЛАВА 5. ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ ТКАНЕЙ В РАЗВИТИИ И ПАТОЛОГИИ.....	637
5.1. Определение понятия «развитие тканей».....	638
5.2. Основные виды тканевых изменений в индивидуальном развитии.....	643
5.3. Простейшие изменения тканей, связанные с изменением полноты реализации моделей.....	644
5.3.1. Простейшие изменения тканей, связанные с изменением полноты реализации всех составляющих модель клеток.....	645
5.3.2. Изменения тканей, связанные с изменением полноты реализации отдельных клеток модели	647
5.4. Изменения топологии тканей, связанные с набуханием части их клеток.....	651
5.4.1. Модификация исходных моделей с возникновением дополнительных клеточных граней	651
5.4.2. Модификация исходных моделей с уменьшением числа клеточных граней.....	654
5.5. Модификации моделей с изменением топологии.....	655
5.5.1. Модификация модели состава AB_2	655
5.5.2. Модификации модели состава AB_6C_2	657
5.5.3. Трансформации, связанные с передифференцировкой клеток и изменением состава моделей.....	658
5.6. Трансформации многослойных тканей.....	662
5.6.1. Трансформации нейтрального пласта	662
5.6.2. Трансформации, связанные с изменениями численных соотношений клеток в слоях пласта	663
5.7. Тотальные модификации топологии тканей.....	664
5.7.1. Трансформации, вызываемые изменением клеточной смежности	664
5.7.2. Изменение ориентационного порядка исходных мозаик	665
5.7.3. Трансформации, вызываемые сдвигами клеточных слоев	666
5.8. Трансформации, при которых смена ориентационного порядка приводит к изменению численных соотношений клеток в результате их деления, гибели (апоптоза) или перехода к дифференцировке	668
5.8.1. Трансформации мозаик, связанные с размножением и гибелью клеток	668
5.8.2. Трансформации, связанные с трансдифференцировкой клеток.....	670

5.9. Заключение по моделированию нормального развития тканей.....	671
5.10. Модели тканевой патологии	673
5.10.1. Изменение хроматической структуры мозаик и гистионов.....	675
5.10.2. Модели изменения структуры многослойных тканей.....	676
5.10.3. Изменения структуры гистиона, затрагивающие потенции составляющих его клеток. Модель канцерогенеза.....	677
5.10.4. Патология организмов с общей кассой.....	692
5.10.5. Возможные механизмы защиты организма от патологии	695
5.11. Заключение по моделированию патологии.....	696
5.12. Сопоставление изменений моделей тканевых коннектомов с развитием реальных тканей.....	698
5.12.1. Возникновение и нормальное развитие двухмерных клеточных мозаик	698
5.12.2. Становление трехмерной организации тканей.....	703
5.12.3. Фазовые переходы в реальных тканях.....	707
5.13. Экспериментальное изучение изменения организации тканей в патологии	716
5.13.1. Виды тканевых изменений в патологии	716
5.13.2. Трансформация тканей в канцерогенезе.....	718
5.13.3. Патология эктодермы зародыша травяной лягушки	721
5.13.4. Патологические явления в организмах с «общей кассой»	725
5.13.5. Заключение	726
5.14. Закономерности перестройки клеточной ультраструктуры в связи с изменениями топологии ткани в норме и патологии	727
5.15. Общее заключение.....	734
 ГЛАВА 6. О ДВИЖУЩИХ СИЛАХ СТАНОВЛЕНИЯ И РАЗВИТИЯ МНОГОКЛЕТОЧНОСТИ	739
6.1. Формулировка проблемы	740
6.2. Макроскопические параметры гистиона многоклеточного организма	741
6.3. Теоретико-игровое представление развития.....	742
6.4. Факторы, вызывающие движение по столбцам периодической таблицы, или движущие силы ароморфозов.....	744
6.5. Факторы, вызывающие движение по строкам периодической таблицы, или движущие силы специализации и интеграции (идиоадаптаций).....	747
6.6. Девиантное развитие	751
6.7. Движущие силы полимеризации и коммуникации	752
6.8. Фазовый портрет многоклеточности	753
6.8.1. Области существования простейших однокомпонентных организмов.....	753
6.8.2. Возникновение двухкомпонентных организмов.....	755

6.9. Гипотеза об управлении развитием.....	756
6.10. Заключение.....	758
 ГЛАВА 7. ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ИТОГИ РАЗВИТИЯ.....	 760
7.1. Экономический аспект жизнедеятельности. Основные звенья метаболизма.....	 761
7.2. Экономические результаты развития.....	762
7.2.1. Оценка производства метаболитов	762
7.2.2. Оценка изменений потребностей клеток в развитии организма.....	765
7.2.3. Дефицитность метаболитов.....	767
7.3. Распределение метаболитов	769
7.3.1. Экономическая оправданность неравномерности распределения метаболитов	 769
7.3.2. Поддержание неравномерности распределения.....	774
7.3.3. Возникновение систем управления и их разделение.....	775
7.3.4. Направление самопроизвольно текущих процессов.....	777
7.4. Экономические аспекты злокачественного роста	778
7.4.1. Объяснение парадокса Пето.....	778
7.4.2. Основная задача, решаемая раковыми клетками — получение бесконтрольного доступа к метаболитам.....	 779
7.4.3. Некоторые принципы лечения	782
7.5. Заключение.....	784
 8. ОСНОВНЫЕ ИТОГИ	 785
 9. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	 800
 ЛИТЕРАТУРА	 804