

В. А. Кордюм

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, 03680 Киев

КЛЕТКА И ОРГАНИЗМ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ ПОНЯТИЯ “МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ” (попытка интегрального анализа)

Молекулярная биология вышла на новый уровень познания жизни, на котором биологическая составляющая этой науки стала соизмеримой с молекулярной составляющей. Обнаружены принципиально новые процессы и явления прямого соединения клеток разной дифференциации при помощи особых каналов — нанотрубок. Через них из одной клетки в другую переносятся не только макромолекулы, но и клеточные органеллы. Кроме передачи новых свойств через прямые контакты открыто массовое образование специализированных микровезикул, содержащих почти весь набор клеточных информационных, сигнальных, структурных и иных макромолекул. Поглощение таких микровезикул передает клеткам новые свойства. Стало понятным, что клетка в организме и та же клетка, выделенная из него и растущая в культуре, фундаментально различаются. Это поставило вопрос о необходимости пересмотра статуса клетки в организме. Этой проблеме и посвящена настоящая статья.

Ключевые слова: клетка, межклеточные коммуникации, нанотрубки, микровезикулы, симпласт.

Формулировка проблемы

Становление, первые этапы молекулярной биологии, ее появление и начало были очень непростыми, с крутыми перегибами, “головокружениями от успехов”, открывающейся бездной новых проблем и т. д. Именно тогда появился знаменитый лозунг: “от ложного знания — к истинному незнанию”. Под этим лозунгом сметались старые представления и отрицалось в борьбе с “псевдонаукой” то, что (как тогда казалось) не соответствовало новому. Борьба велась “на уничтожение”. И противники молекулярной биологии, в свою очередь, считали ее “лженаукой”. Это была смена парадигм. От единого целого, живого “как такового”, переходили к его молекулярным, абсолютно “неживым”, очень сложным, но уже тогда доступным для детального изучения составляющим: макромолекулам, их топологии, химико-физическим (физико-химическим) свойствам, взаимодействи-

ям между собой и с мелкими молекулами. Живое по молекулам (которые в свою очередь анализировали по атомам, связям, конформациям и пр.) разбирали на неживое (из которого оно состояло) с тем, чтобы “потом” все можно было собрать опять в живое. На уровне отдельных молекул все принципиально было понятно. И, казалось, “еще немного, еще чуть-чуть” и золотой ключик жизни будет “в наших руках”. Тогда было в моде, как казалось абсолютно правильное, положение — “что правильно для *E. coli*, то правильно и для слона”.

Экспериментальные данные накапливались в огромных количествах. Но по мере их накопления жизнь как некое целое становилась все более “размытой”, концептуально неопределенной в реальности своего существования. Стало понятно, что в таком “составе” жизни, в прямолинейном, чисто молекулярном виде впереди глухой тупик. Очень тяжело, медленно, пока еще не называя реальные

процессы своими именами, но уже безальтернативно, началась новая (очередная) смена парадигмы. Общий смысл перехода к новому пониманию живого заключается в том, что молекулярная биология развилась настолько, что ее биологическая составляющая становится соизмеримой с составляющей молекулярной. И наступает наконец тот этап, когда можно уже в достаточно полной мере начинать составлять полноразмерную картину живого.

Цель настоящего аналитического обзора проблемы — показать, насколько сегодня биологическая составляющая молекулярной биологии отличается от канонических представлений, а также попытаться объединить в цельную концепцию ту сумму новых экспериментальных данных, которые описываются как самостоятельные процессы, события, явления. Они ни в коей мере не отрицают традиционное. Но оно, традиционное, все более и более превращается в частные и, во многом, замкнутые в самих себе представления. Начинается классическая пробуксовка — изучение ради изучения. А жизнь не “вообще” многогранна, она, жизнь, едина. И “границы” ее “многогранности” — это наша проблема восприятия, стремление все вычленивать, разделить и фракционировать. Только теперь это уже понимают и воспринимают. А первым этапом новых представлений становится воссоздание целостной картины реальной жизни. В виде первых попыток ее совмещения (хотя бы там, где уже возможно) с молекулярной составляющей (т. е. с уже накопленной молекулярной биологией гигантской базой экспериментальных и теоретических данных о биологических макромолекулах и их взаимодействии между собой и с мелкими молекулами). Причем совмещение не в виде “состава”, а в виде реализации молекулярного “состава” в те совмещенные триединные структуры, процессы и функции, которые уже и есть “живое”.

Канонические представления

Каждый исследователь работает, как правило, в узкой области биологии. И говоря “современная биология...”, мы произносим некую ритуальную фразу. Если же каждый сам для себя попытается представить себе, что же это такое применительно к организму, то у него получится очень смутная картина, да и то в самом общем виде. И выглядеть она будет примерно так.

Организм — это, конечно же, единая система. Его состав — органы, ткани, некая жидкая фаза. Все это состоит из клеток и чего-то неклеточного (матрикс, лимфа, плазма). Клетки закреплены на матриксе и соединены между собой, чтобы не рассыпаться. Омываются они общей жидкой фазой, циркулирующей между клетками и по сосудам. А

чтобы быть уже “до конца” единым, все объединено нервной системой, сигнальными молекулами (гормонами, цитокинами, лимфокинами и пр.). Ну, а клетки, естественно, разные, для разных органов свои. Состоят они из макро- и микромолекул, имея некий общий структурный консенсус, управляясь всепроникающим сигналингом, сонмом дополнительных микроРНК, репрессоров, активаторов и др. Это все очень сложно, но оно изучается шаг за шагом на всех уровнях, всем арсеналом геномики, протеомики, биоинформатики, регуломики, метаболомики и еще чего-то, для чего пока даже не придумали нового умного термина. И чтобы понять как все происходит в деталях, надо изучить все живое в полном объеме, воссоздать его, управлять им и т. д. Надо все знать на уровне макромолекул, их структуры, индивидуальных взаимодействий, все это объединить вместе и наступит светлое будущее всеобщего познания живого. Принципиально такое “общее” представление безусловно оправдано, т. к. позволяет спокойно работать с полной уверенностью в своей правоте — “мы знаем, что счастье нас ждет впереди”.

На уровне отдельных, в основном “чистых” или гомогенных систем идентификации, наличия, локализации, распределения в клетке отдельных макромолекул все так и есть “на самом деле”. На уровне отдельных макромолекул, коротких цепей процессов, реального введения в клетку генов, белков, РНК все действительно имеет место с адекватной реакцией, воспроизводимо, реализуется на практике. Вся биотехнология сегодня на этом основана. Но это только на уровне отдельных молекул и процессов. Почему-то никогда даже не упоминают о том, что все рекомбинантные молекулы, все регуляторы, микроРНК и тому подобное (и неподобное тоже) вводится в полностью готовую и работающую Систему — клетку, организм. Готовую и функционирующую. Хороший (и очень яркий) поясняющий пример: величайшее свершение — полный химический синтез генома микоплазмы, его введение в резидентную микоплазму реципиента и получение нового организма. Это действительно этапное событие. Только вот синтезированный полноразмерный геном ввели в микоплазму уже полностью “готовую” — живую, заменив в ней только нуклеотиды, т. е. ее резидентный геном, на внесенный извне, тот самый, химически синтезированный, такой же (!) с несколькими дополнительными маркерными генами [10]. На уровне же реальной жизни клетки или организма наши молекулярные познания — это все пока “нарисованная биология”, компьютерное моделирование по программам с очень красивыми и эффектными изображениями. А реальной жизни, согласно су-

ществующим представлениям, это все не соответствует [17]. Почему не соответствует?

Что в канонических представлениях "не так"?

Для ответа на этот вопрос (т. е. для объяснения почему "не соответствует") необходимо начать с первоосновы живого — с клетки. Сама биология как наука (а не разрозненные сведения) сформировалась благодаря созданию клеточной теории. С нее сегодня начинается новый виток развития биологии. А центральным пунктом такого нового является начало понимания и восприятия того, что клетка в составе организма и вне его (в культуре) — это концептуально "разные вещи".

Клетка вне организма — полноразмерный, самостоятельный организм, а в организме она уже "не организм", а только его составляющая. Это то, пока непостижимое явление, на создание которого ушло основное время эволюции. Жизнь на Земле появилась практически сразу (через "каких-то" 200-300 миллионов лет) после формирования Земли как небесного тела и его остывания до температуры, допускающей нахождение воды в жидкой фазе. По разным оценкам, возраст жизни колеблется от 3,5 до 4 млрд лет, т. е. по времени он соизмерим со временем существования всего нашего Мира, Вселенной (≈ 12 млрд лет). И первые ≈ 3 млрд лет одноклеточная форма жизни эволюционировала именно как одноклеточная. Эти 3 млрд лет потребовались для того, чтобы одноклеточная форма жизни смогла создать, дойти, доэволюционировать до появления формы жизни в виде многоклеточного организма — некоей принципиально новой формы жизни в виде Системы. Так было создано непостижимое Нечто (организм), состоящее из клеток. В клетке — любой и любого организма (мышь, слона, человека и т. д.) — исходно присутствует полный геном со всем его адаптивным потенциалом. Исключения, конечно же, есть, но они вторичны! Они возникли эволюционно из полноценных (эти исключения будут приведены ниже).

В клетке вне организма сняты все ограничения, которые есть в организме. Клетка вне организма ведет себя как самостоятельная, автономная единица жизни — так же, как если бы это было 3 млрд лет тому назад. Вне организма самостоятельная и автономная клетка сразу входит в зону действия законов биологии для организмов, ведущей силой которой является Дарвиновская эволюция, селектогенез по А. А. Любищеву, с мгновенной реакцией на новые условия при этом не только адаптивной (функциональной), но и генетической "подгонкой" себя к условиям "свободной жизни" ("подгонкой" в поколениях с масштабным изменением генома, ибо каждое деление клетки это ее последующее поколение).

Законы биологии можно отменять только виртуально, а в реальности они неизбежны. Вне организма — клетка свободна! Вне организма она живет в популяции, со всех сторон контактирует со средой (объем которой в тысячи раз больше всех находящихся в ней клеток вместе взятых), с набором "необходимых" ингредиентов, с постоянным и равномерным для всей популяции их составом, с отсутствием почти всей номенклатуры лигандов (внеклеточных сигнальных молекул), совершенно иным включением (вернее, отсутствием включения вследствие отсутствия лигандов) цепей и каскадов внутриклеточного сигналинга и всего остального, что отличает человека как Систему, состоящую из клеток, от суммы всех этих клеток в колбах, флаконах, плашках и т. д., в которых все эти клетки человека растут как популяция. Или не растут, если условия "не подходят", как и любые организмы Биосферы, если для их роста нет "подходящих условий".

В организме клетка иная. В организме она — часть Системы. И ситуация в такой Системе как организм настолько необычная, что ее (эту ситуацию) предпочитают вообще не видеть и не обсуждать. В каждой ткани каждого органа каждая клетка имеет свой полный геном, способный как реализоваться в любой тип клеток, так и для существования "на свободе", популяционно. Органы и ткани состоят из разных (расположенных рядом и тем не менее разных) типов клеток. Все они объединены в единое функционально-структурное и очень сложное целое. Такое целое, в котором каждой дифференцированной (нужным образом для организма) клетке, ей, как потенциально самодостаточному организму, это все категорически не надо. Целое! Не сумма клеток, а целое. И в этом целом все клетки имеют нужную только целому узконаправленную, специализированную структуру, функцию, поведение и судьбу, по всем позициям противоречащим заложенной в каждой такой клетке возможности "свободной жизни", принадлежать "самой себе" и вести себя как самостоятельная, свободная в своем поведении единица жизни. Более того, каждую ткань составляют клетки разных типов, которые, тем не менее, как "типы" клеток функционально соответствуют данной ткани. И все это при том, что каждая клетка организма имеет в полной мере весь потенциал как для любой передифференцировки, так и для жизни "на свободе", вне организма, как самостоятельная единица жизни. Более того — этот полный потенциал, реально способен дать начало полноразмерному "полноспособному" организму — всей цельной Системе, состоящей из всех типов дифференцированных клеток. Это показано, доказано, экономически реализуемо технологией клониро-

вания (овец, мышей, коров и т. д.). Но именно для организма это абсолютно неприемлемо.

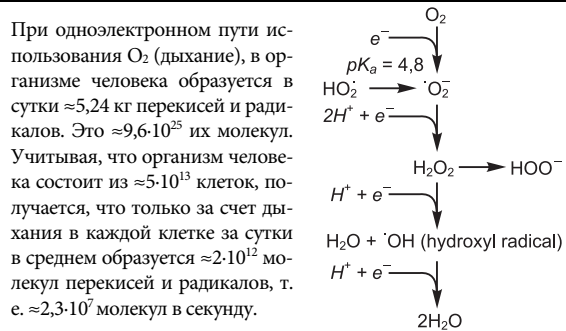
В организме задача Системы, все ее функционирование направлено на то, чтобы в каждой клетке из ее полного потенциала реализовалось только то, что нужно организму в каждой точке Системы (органах, тканях) для абсолютно конкретной задачи и в необходимой Системе динамике. И никакой свободы, никакой эволюции. За попытку неповиновения Системе — апоптоз на месте.

В организме абсолютно иная архитектура клеточного расположения. В организме клетки расположены трехмерно и весьма плотно прилегают одна к другой — расстояние между соседними клетками ~2 нм. По имеющимся (общепринятым, общеподтвержденным) данным, жизнь клеток в обычной ткани возможна при расстоянии всего 100-150 мкм от капилляра. В капилляре находятся необходимые компоненты питания для клеток и кислород. Концентрация всего этого перпендикулярно стенке капилляра градиентно падает и через 100-150 мкм доходит до нуля. Поэтому все ограничено расстоянием между двумя капиллярами, (в среднем!) 200-300 мкм. Это (опять очень в среднем) 15-20 слоев клеток, которые не делятся (Системе это не надо и она такое не допускает), градиентно получают нужное для жизни и функции, градиентно удаляют ненужное (неизбежно образующее при любом метаболизме). Это все — непостижимость даже статическая, т. е. на уровне “мгновенного временного среза”. Но жизнь-то протекает в динамике. Динамика жизни не менее необычна и реализуется во всех клеточных процессах и на всех уровнях структурной и функциональной организации.

Принципиальная особенность всего живого — это самосохранение в условиях его (живого) непрерывного разрушения собственным, абсолютно нормальным метаболизмом. Степень такого разрушительного потенциала и его разрушительную реализацию вообще никогда не рассматривают. Все выстраивают (рисуют, программируют, моделируют) так, как будто разрушения не существует. В действительности же все иначе. В среднем только за счет дыхания в каждой клетке за сутки в среднем образуется $2 \cdot 10^{12}$ молекул перекисей и радикалов, т. е. $2,3 \cdot 10^7$ в секунду.

Следует особо отметить, что в клетке, в организме все происходит в динамике, по циклам метаболизма, в круговороте, образуясь и с такой же скоростью (обязательно синхронно, последовательно и эквивалентно), реализуясь, превращаясь, разрушаясь, преобразовываясь в последующие продукты. А то, что мы изображаем, — это мгновенный срез такой динамики. Получаемые же цифры от умножения такого мгновенного среза на выбранный временной интервал не более чем некая

демонстрация потенциала процесса. Ибо если его абсолютизировать, то получится бессмыслица — образующаяся масса продукта превысит массу клетки, но превысит тоже в виде мгновенного среза. А в реальности все такое количество (т. е. абсолютно жизненно имеющий место массообмен) в общей сумме всех мгновенных срезов, может превысить (и действительно превышает) массу и клетки, и тканей, и организма в целом.



У человека (по скромным подсчетам) в среднем на 1 г массы тела в сутки образуется 3 г АТФ. Поскольку это не накопление, а круговорот, то столько же и распадается, т. е. динамика только одного АТФ составляет 6 г на 1 г массы тела (в сутки, в среднем). Если вычесть внеклеточную массу тела (скелет, сухожилия, межклеточную жидкость и пр.), то останется менее половины массы тела, т. е. на клеточную массу (и соответственно, в среднем на каждую клетку) один только круговорот АТФ составит более 12 масс клеток (для отдельной клетки, в среднем ее двенадцатикратную массу). А общий круговорот метаболитов (в расчете на условную реакционную группу — перекись водорода) по своей массе превысит массу клетки (и соответственно их сумму, составляющую человека) примерно в 500 раз. Такое, казалось бы на первый взгляд, неправдоподобное превышение является результатом непрерывного круговорота (распада \leftrightarrow ресинтеза молекул всех видов) в ферментных цепях.

Учитывая, что в клетке в среднем 10^9 молекул ферментов, а средняя скорость реакций составляет 100 оборотов в секунду, можно рассчитать скорость образования промежуточных метаболитов в клетке: $10^9 \cdot 10^2 = 10^{11}$ молекул в секунду. И почти все они высоко реакционны.

Если принять массу реакционных групп метаболитов за массу H_2O_2 (молекулярная масса 34), а массу клетки за 1 нг, что при ее удельной массе $\approx 1,0$ г/см³ составит 1 мкм³, то в динамике (!) в каждой клетке в сутки образуется: 34 (молекулярная масса условной реакционной группы) $\times 10^{11}$ (количество промежуточных метаболитов в 1 секунду) $\times 1,66 \cdot 10^{-24}$ (единица молекулярной массы в граммах) $\times 8,64 \cdot 10^4$ (количество секунд в сутках) = $\approx 487 \cdot 10^{-9}$ г, т. е. ≈ 487 нг — почти в 500 раз больше массы средней клетки.

Интересно хотя бы очень приблизительно количественно оценить такие процессы полномасштабно. Для нормальной жизни человеку достаточно ~0,5 кг пищи, в пересчете на сухую массу. Это при 75 % влажности (1 часть сухого веса и 3 части влаги) составит 2 кг, т. е. уж никак не менее "обычного" рациона. В пересчете на стандартную массу тела (70 кг) это будет всего одна стосороковая его массы, беря за основу сухой вес пищи, или одна тридцать пятая — если брать за основу сырую массу. Принимая (это обосновывалось выше), что только половина массы человека приходится непосредственно на клетки, условно оценим отношение поступающая пища/масса клеток как одну семидесятую. Это соотношение динамики (т. е. непрерывно идущего процесса поступления извне — переработка внутри). Одна семидесятая — это масштаб ежесуточного круговорота поступающего извне, а то, что "перерабатывает" (клетки организма) по своей массе в 70 раз больше того, что поступает. Клетки в своем круговороте пропускают через себя (т. е. выполняют рециркуляцию) внутреннюю массу метаболизируемого в них "своего" вещества в 500 раз больше самих себя. Это значит, что клетки человека (в сумме, в общей массе, для каждой клетки — в среднем) в сутки получают извне (с пищей) одну семидесятую своей массы, которую вместе с собственным содержимым еще ~500 раз рециркулируют. И теперь если учесть весь объем массопревращений, то получается, что клетки человека (в организме) всего на одну тридцатипятипятисотую живут за счет поступления извне (по отношению к собственной массе), а весь "свой" массообмен клетка обеспечивает, организует и реализует за счет круговорота внутри себя (круговорота как "собственного" содержимого, так и поступающего извне). Только в результате такой динамики клетки обеспечивают свои потребности и потребности Системы (как за счет самосуществования, так и за счет всех вариантов экзоцитоза). Только таким путем исключительной экономии и совершенства использования самой себя и поступающего извне Система обеспечивает себя как целое.

Полный цикл метаболизма

При расчете на среднюю массу тела человека 70 кг, учитывая, что масса клеток составляет $\approx 1/2$ массы тела, т. е. 35 кг и приняв, что масса внутриклеточного рециклинга в сутки примерно в 500 раз больше "самых себя", получим, массу молекул, образуемых в процессе внутриклеточного рециклинга в сутки: $35 \text{ кг} \times 500 = 17500 \text{ кг}$.

Поскольку сухая масса пищи, потребляемая человеком в сутки, составляет $\approx 0,5 \text{ кг}$, можем рассчитать отношение массы молекул, образуемых внутриклеточным рециклингом, к массе, потребляемой извне: $17500 \text{ кг} / 0,5 \text{ кг} = 35000$. То есть за счет внутреннего круговорота человек производит продуктов, необходимых для своей жизнедеятельности, в 35 000 раз больше, чем за счет потребления в виде пищи или при расчете на сырую массу пищи — "всего" в 8750 раз больше.

Приведенные расчеты конечно же весьма условны. А естественная динамика жизни перекрывает все в широком диапазоне. Но эти расчеты (при всей их условности) наглядно показывают что такое динамика живого и что только в такой динамике (а не нарисованной статике) живое может существовать (и существует "на самом деле"). Если же представить себе масштабы внутриклеточных процессов в пространстве объема клеток, во времени их протекания и необходимой прецизионности перемещения, то становится абсолютно очевидным, что даже качественно это невозможно не только промоделировать на компьютерах, но даже определить принципы прецизионности организации таких процессов, что никогда и нигде не учитывается в нарисованной биологии. Но это — для клетки "как таковой". Если же рассматривать (с учетом вышеизложенного) клетку в ее реальности, т. е. клетку, растущую вне организма, и клетку в организме, то ситуация становится еще более сложной.

Необходимые условия протекания внутриклеточных процессов

- Каждая молекула каждого субстрата для каждой индивидуальной реакции должна найти активный центр своего фермента.
- Каждый участник каждого этапа каждой цепи сигналинга должен найти свою киназу и своих партнеров.
- Каждая молекула вновь синтезированного белка должна найти свое место в своей цепи, структуре, а каждая молекула белка подлежащая деградации — свое место освободить и найти утилизирующую ее структуру.
- Каждый макроэрг должен найти свою цель, чтобы отдать ей энергию и найти энергвосстанавливающую позицию (несколько атомов активного центра соответствующего фермента).

И все это одновременно и за доли секунды (для очень медленных событий за целые секунды), во всеобщем пуле молекул (одномоментно — сотни миллиардов), в объеме клетки, в которой расстояния между структурами на порядок превышает диаметр реагирующих молекул, с учетом того, что тепловое (Броуновское) движение хаотично.

Вне организма, "на свободе", в культуре клетка сама решает свои проблемы самосохранения и самоорганизации для жизни в популяции. У нее вне организма вообще нет никаких функций, кроме самосохранения и мультипликации. Она делится, при этом скорость деления и метаболизм организмом не лимитированы. Она омывается все время свежей средой (в которой "все есть" для жизни в популяции), сбрасывая туда все лишнее. Популяция замещает любую гибель клеток (по законам популяции).

В организме клетки не делятся, от функций уйти не могут, напряженность метаболизма или его направленность изменить им недопустимо. Для клеток организма иначе быть и не может. А в

культуре — полная свобода. Конечно же все цепи метаболизма, которые нужны для жизни (и только для нее), функционируют в клетке и “на свободе”. Но каждая клетка имеет полное “по потребности” насыщение всем необходимым и свободный сброс всех отходов. Не нужна ни жесткая экономия, ни подчинение системе, никаких бы то ни было функций, процессов, кроме самосохранения “в чистом виде” и мультипликации. Строго говоря, в культуре нужны только экспрессия генов “домашнего хозяйства”, а весь остальной геном “на свободе” является только ненужным балластом. Он и преобразовывается соответственно в пассажирах. Продолжительность жизни индивидуальной клетки в неделящемся (т. е. в естественном для организма) состоянии в тканях и органах несоизмеримо дольше, чем в культуре, например в сомкнутом монослое при “физиологических условиях” (т. е. в питательной среде при 37 °С, но в неделящемся состоянии). Вот такая она, жизнь “на самом деле”.

Неканонические представления.

Первый уровень организации

Уже из общего анализа ясно, что в организме должно быть “что-то такое” особое, которое из той же самой суммы клеток, являющейся вне организма популяцией “на свободе”, будет радикально, по всем составляющим, создавать нечто, не имеющее с популяцией ничего общего, но обеспечивающее столетнее (видовое) существование Системы, организма в виде человека, а не “быстро текущей” популяции клеток.

Следует сразу отметить, что уже на заре биологии как науки было абсолютно строго, точно, многократно и на всех изучаемых объектах показано, вошло в учебники, но, несмотря на хрестоматийность, тем не менее принципиально, концептуально, фундаментально и т. д. не могло быть воспринято и не воспринималось. Это положение о межклеточных контактах. Их описано несколько типов. Для всех, кроме одного, “все понятно”. Но один тип клеточных контактов не вписывался в то “что надо”: у млекопитающих — это щелевые контакты [11, 22], а у растений — плазмодесмы [20].

Этот тип контактов организован в виде каналов пространственно-непрерывно соединяющих содержимое соседствующих клеток. Из этого с неизбежностью следовало то, что принципиально не воспринимается, а именно — организм это динамический симпласт. И даже еще сложнее — система симпластов, т. к. индивидуальный симпласт это только одна из многих внутренне единая, объединенная множеством каналов система. Между отдельными симпластами, в тканях часто расположены различные “перегородки”. У млекопитаю-

щих это фасции — плотные непроницаемые коллагеновые пленки. В таком контексте организации ткань, орган, организм являются системами симпластов. Абсолютная невосприимчивость такого очевидного связана с тем, что симпласты делают невозможным использовать как единицу биологического измерения (изучения, воздействия и т. д.) базовое положение (на котором основана вся биология, медицина и биотехнология), согласно которому клетка — это последняя самодостаточная неделимая единица живого, некий “квант жизни”. В случае симпласта клетка, как единица, уступает место единицы живого симпласту, в который она погружена в виде его пространственной (!) составляющей и лишена самодостаточности.

Симпласт в организме является последним неделимым “нечто”, не имеющим аналога вне организма. Он, симпласт, неделим только в контексте структурно-функциональной единицы Системы. Его, симпласт, можно разделить на отдельные клетки, но тогда все вместе (но разделенные!) они не смогут выполнять требуемого организму. Требуемое организму выполняет только симпласт — последнее неделимое Системы, в котором клетки подчинены, организованы, “выстроены” не для себя, а для Системы. Вот почему единицей многоклеточных должен быть признан симпласт, что требует пересмотра всего. Это концептуально неприемлемо. И в довершении неприемлемости симпласт невозможно создать, смоделировать, вырастить и изучить в искусственных условиях (“в пробирке”). Такая концептуальная неприемчивость симпласта была все время. Но в последнее десятилетие мучительно тяжело, еще прямо не называя вещи своими именами, начала публиковаться новая феноменология, фактически (пока еще только очень робко и только феноменологически) меняющая всю парадигму организма. Такие публикации идут круто по нарастающей. Для более логически последовательной картины изложение удобнее проводить не в хронологическом порядке (согласно появлению описанному в литературе экспериментальному материалу).

Первое, что привело к необходимости исподволь, в неявной и приемлемой для восприятия форме развить работы в направлении смены парадигмы, это изучение взаимовлияния клеток при их сокультивировании. Его обнаружили давно и ничего удивительного вначале в этом не видели. То что метаболиты одних клеток влияют на другие, в общем-то очевидно и ожидаемо. Но постепенно начали накапливаться данные о том, что все сводится не только к одним метаболитам. Необходимы еще и прямые клеточные контакты. Сокультивируемые клетки только при контактах, хоть в ка-

кой-то мере и недолго, все же выполняют элементы своих функций, имеющих место в организме. Сами же такие взаимные (или односторонние) контактные влияния описывались все более и более необычные. Как пример необычности можно привести данные о том, как “неспецифические” (стромальные) клетки обеспечивают синтез целевых продуктов в высокоспециализированных клетках (альбумина в гепатоцитах). Альбумин — продукт индивидуально гепатоцитовый, но в культуре гепатоциты его производят только при непосредственных контактах (хотя бы временных) со стромальными клетками печени [14].

Механизмы таких взаимовлияний во всех отношениях оказались необычными. Было установлено, что между клетками формируются каналы, которые по размерам расстояний между клетками в тканях могут иметь (и реально имеют) любую длину и допускающий любые межклеточные перемещения. Их диаметр — от нескольких десятков до нескольких сотен нанометров. Через эти каналы между клетками передается (фактически любое) содержимое партнеров [12]. С самого начала их обнаружения с ними связывали многие сложные функциональные процессы в организме. Это, безусловно, очень важно, но представляет собой только малую часть некоего фундаментально-всеобщего.

**Межклеточные каналы
(туннельные нанотрубки, мембранные нанотрубки)
описаны везде, где их искали:**

- Между всеми типами ткани.
- Между ксеногенными клетками (включая мышь ↔ человек).
- Во все периоды онтогенеза — от эмбриональных тканей до тканей индивидуумов предельного возраста.
- Между здоровыми и патологически измененными клетками.

Такие каналы — туннели из “нанотрубок” — обеспечивают межклеточные коммуникации в самых различных (по-видимому, всех) типах клеток организма. В результате происходит перенос клеточного материала, сопровождающийся сигнальными, компенсаторными, метаболическими и энергетическими воздействиями. Так, в почках между резидентными клетками и введенными мезенхимальными стромальными клетками (МСК) происходит массоперенос содержимого, приводящий к дифференцировке МСК в специализированные клетки ткани почек [28]. Очень интересны такие переносы в случае органелл с хорошо известными функциями и адекватно ожидаемыми потребностями. Так, в тканях с особой энергетической нагрузкой показано межклеточное переме-

щение митохондрий. Перемещение митохондрий между клетками обеспечивает также защиту тканей от летальных повреждений, что было показано при сильных повреждениях легкого [15]. Было также показано, что между кардиомиоцитами и кардиофибробластами, как в культуре (при сокультивировании), так и непосредственно в ткани сердца, а также между кардиомиоцитами и мезенхимальными клетками происходит обмен “по полной программе” специфическими белками и структурами [29]. Но пока это все в обобщенном виде ни в каких работах не фигурирует, а термин “симпласт” предпочитают вообще не употреблять. Но описанный перенос уже готовых структур и функциональных белков — это только часть задач, выполняемых симпластом. Его основополагающей особенностью как единицы Системы является структурно-функциональное, пространственно-необходимое для организма расположение клеток различных типов (нервных, мышечных, эндотелиальных, железистых и др.) и обеспечение их специализированного функционирования. Если оценить все происходящее в симпласте в целом, то вырисовывается принципиально иная, чем обычно считается, структура организма.

Как пространственно-обобщенная непрерывная структура симпласт состоит (именно состоит) из различных типов высокодифференцированных, а также относительно недифференцированных клеток, которые называют “стромальными” (а присутствуют они во всех тканях организма), отводя им как основную функцию быть “стромой”, т. е. тем, что механически поддерживает и пространственно помогает обеспечивать структуру тканей и органов, в которой расположены высокодифференцируемые специализированные клетки, собственно и выполняющие нужные организму функции.

Анализ структуры симпласта позволяет предположить, что главная задача находящихся в нем стромальных клеток — “принуждение”. Они в своих симпластах обеспечивают (заставляют, принуждают, направляют и т. д.) выполнение дифференцированными клетками абсолютно не нужного им (“как самим себе” потенциально свободным и самодостаточным) того, что надо Системе — организму. Они же способствуют превращению в такое “самим себе” не нужное (дифференцированное) состояние стволовых клеток, поступивших в симпласт.

Следует отметить, что симпласт по масштабам отдельной клетки очень уж большой объект. А клеточные контакты обеспечивают прямые связи только между соседними клетками. Требуется еще что-то “обобщающее” — такое, что дополняло бы

прямые контакты, но обеспечивало бы это дистанционно, так чтобы местоположение клетки в симпласте (для такого обеспечения) не имело бы решающего значения. Судя по многочисленным публикациям, кроме уже описанных выше межклеточных или, фактически, внутрисимпластных непосредственно контактных взаимодействиях, в тканях организма в полной мере выполняются также необходимые для существования симпласта особые дистанционные взаимодействия. И осуществляется это (кроме общепринятых представлениях о растворенных в межклеточной жидкости сигнальных, трофических, ферментоспособных и иных макро- и не макромолекул) особыми структурными образованиями, специально (и массово) формируемыми клетками — внеклеточными везикулами различного происхождения и разных наименований. Их обнаружение и изучение развивались не быстро, а начиналось не в тканях, а в кровотоке.

В настоящее время установлено, что почти все (а может быть, вообще все без исключения) клетки выделяют различные неклеточные структурные образования [26]. Это высокогетерогенная, различная по природе и источнику происхождения, размерам, функциональным предназначениям и т. д. категория образований, пока не имеющая ни надежной классификации, ни общепринятого наименования (микровезикулы, нановезикулы, наночастицы, мембранные везикулы и др.). По механизму образования микровезикулы составляют две большие группы. Одни везикулы образуются путем инвагинации цитоплазмической мембраны [25], другие — формируются внутри клетки, окружаются (тоже внутри клетки) мембраной и уже в “готовом виде” выходят из клетки [27]. По старой терминологии (хотя она часто употребляется и сегодня), это экзосомы. Хотя и происхождения, и состав, и механизм образования микровезикул этих двух групп изучены достаточно детально, они настолько различны по своему составу, функциям, источникам (от разных типов клеток), локализации и прочим особенностям, что в организме (и даже вне его, в смешанных культурах клеток) их для “идентификации” фракционируют по размерам, и проходят они (фактически, не по происхождению, а по размерам) под одним общим наименованием (которое у разных авторов различается). Диапазон их размеров колеблется от десятков нанометров до микрона. Часто указывают на то, что микровезикулы инвагинального происхождения более мелкие (до 0,5 мкм), а экзосомного — более крупные (0,5-1 мкм). Но такие границы не абсолютны, а диапазоны размеров и перекрывание их пока точно не установлены. Более того, и раз-

мер, и количество микровезикул зависит от способа их получения [26]. Самым сложным является их получение строго из конкретного симпласта (участка ткани, ограниченного фасциями). Именно в симпласте они, насыщая его, уравнивают, кондиционируют через внутрисимпластное пространство, составляющие симпласт клетки. Пока получение таких строго внутрисимпластных везикул методически не осуществлялось. При используемых в настоящее время условиях выделения изучаемые микровезикулы “гетеросимпластны”.

Лучше всего изучены везикулы, полученные из крови (методически это наиболее доступно). Главное же у микровезикул — их биологические функции, т. е. те эффекты, ради которых они и образуются клетками. Но изучение функций идет очень постепенно, вследствие уж очень больших методических трудностей. А опережающими были исследования по составу микровезикул из тех источников, откуда их легче выделить. Оказалось, что в микровезикулах есть “все” (да еще в разных составах, количествах и соотношениях): мембранные белки разного назначения (в том числе и рецепторы), составляющие внутриклеточных сигнальных цепей и каскадов; готовая для трансляции, уже процессированная информационная РНК для различных как собственно клеточных (“домашнего хозяйства”), так и специализированных, функций, а также микро РНК, белки широкого ассортимента, липиды и прочее [9, 21, 23, 24, 31]. При контакте с клетками (ради чего все это изобилие и продуцируется) передача и функционирование передаваемого подтверждается всеми вариантами регистрации, вплоть до визуальной. Соответственно и биологические диапазоны реакций от поглощения таких микровезикул настолько велики, что предопределяют многое и локально в симпласте, и системно в организме. Так, дистанционно передаются (и появляются “где надо”) новые сигнальные цепи и каскады. Появляются не в результате собственного синтеза, а за счет получения “в готовом виде”, после чего уже включается свое, а если не включается, то тогда эффект только транзитный — пока поступают извне готовые рецепторы, включаемые ими сигналинги работают. Перестали поступать — все прекратилось. Поступает извне и РНК — идет синтез соответствующих белков и выполняется определяемая ими функция. Прекратилось поступление — функция исчезла и т. д.

В симпласте существует особая “эпидинамика” — дистанционное общесимпластовое обеспечение и поддержание функции симпласта по всему его объему. Так меняются взаимоотношения клеток, их взаимоузнавание, их дифференциация как таковая, направление дифференциации и т. д. В

общем виде все это способно многопланово менять функции, поддерживать их на требуемом уровне (или менять его), переключать клеточные программы и т. д. [2, 3, 30, 37]. Но похоже, что эффекты еще глубже и пока во многом непонятны принципиально. На это указывает особый состав микровезикул [34] и реконструкция находящегося в них фрагмента сигналинга, который похож на некое совмещение чего-то с чем-то, т. е. разнесенного между клетками. А в самих везикулах находится то, что это разнесенное совмещает [35]. Это дает основание предполагать, что в организме функциональные взаимосовмещаемые состояния симпластов в целом (и разных типов клеток, входящих в каждый симпласт) обеспечивают по всему объему симпласта микровезикулы. Они это выполняют совместно с клеточными контактами, которые (при всей их значимости) хотя и охватывают "в общем" весь симпласт, но непосредственно соединяют только соседние клетки. При сбоях Системы (каких-то пока даже на уровне предположений непонятных механизмах нарушений) микровезикулы становятся агентами патологии [25].

Существует еще один класс взаимодействий, которому пока не находят место во внутриорганизменных процессах. Это — внеклеточная ДНК. Проще всего (что обычно и делают) списать ее на непрерывное внутриорганизменное клеточное обновление, при котором клетки гибнут, подвергаются апоптозу и обнаруживаемая ДНК — это не более чем отходы вроде мочи и тому подобного. Клеточное замещение, конечно же постоянный процесс. И апоптоза в организме тоже хватает. Но вот насчет "отходов" возникает очень уж много нестыковок. Начнем с того, что уже более 50 лет известно и постоянно появляются новые публикации о том, что клетки в норме (как в культуре, так и в организме) выделяют внеклеточную ДНК без разрушений собственного генома (как предполагают за счет амплификации). В крови человека ДНК постоянно присутствует во внеклеточной фазе, в диапазоне от десятых нанограмма до сотен нанограмм в мл. Но это результирующая некоего равновесного состояния. Кровь проходит через фильтрующие органы и быстро от всего, что в ней есть, очищается. Для внеклеточной ДНК, находящейся в крови, клиренс составляет примерно 10 минут. Здесь следует отметить, что в самой крови ДНК не образуется, она поступает в нее из тканей. Однако динамика внеклеточной ДНК внутри симпласта не определялась. В нем она иная, чем в крови. В симпласте ДНК из клеток может поступать либо через межклеточные контакты непосредственно из одной клетки в другую (что пока не описано), либо в межклеточное пространство. В

межклеточном пространстве симпласта ДНК может как частично деградировать, так и частично поглощаться другими клетками. На это указывает наличие на наружной поверхности клеточных мембран рецепторов, аффинных к ДНК [8]. Фенотипически это проявляется в том, что при контактах маркированных клеток между ними в высоком проценте регистрируется перенос генетического материала [6, 18, 19]. И только то, что от всего этого осталось, постепенно, каким-то образом перемещаясь между клетками, доходит до лимфатических сосудов и, в конце концов, поступает в кровь, где и определяется в фактически неких остаточных количествах.

Особо следует остановиться на апоптозе. По общепринятым представлениям, при апоптозе содержимое клетки, предварительно деградировав, поступает в кровь и далее полностью разрушается в печени — быстро и надежно. Но так можно только нарисовать, а в исключительных случаях в условиях специально организованного эксперимента и подтвердить (что и было сделано). В организме же ситуация совсем иная.

Ткань (любая!) — это (как описывалось выше) плотная структура, состоящая из клеток, соединенных между капиллярами "самими с собой" и с межклеточным матриксом. От капилляра до капилляра 20-30 слоев клеток. А расстояния между клетками ≈ 2 нм. Сами капилляры также организованы своим слоем клеток, лежащих на своем матриксе. И структурированные (!) продукты апоптоза (апоптозные тела микронных размеров) пройти через все это изнутри, согласно известным механизмам, не смогут. Лишь очень небольшая их часть в виде свободной (или мелкоструктурированной) ДНК способна проникать в кровотоки, что и регистрируется ее прямыми определениями. Следовательно, апоптозные тела могут только поглощаться соседними клетками. Это детально изучено в культуре клеток и описано в литературе [7, 13, 36]. Поглотившись, такой материал может этим очень сильно поддержать жизнеспособность и функционирование соседних клеток.

Апоптоз возникает при нарушениях функционально критичных процессов. Но по меркам всего клеточного метаболизма (или состояния клеточного генома) такие нарушения (за исключением опухолевых клеток) крайне малы. Кроме такого нарушения (одного-двух генов структурно, двух-трех регуляторных цепей и активностей нескольких белков) в клетке, подвергшейся апоптозу, все остальное "хорошее", которое поступая соседям, их усилит, восстановит, поддержит и т. д. Выполняя функции самоконтроля (уничтожая подозрительное, опасное, выходящее из под влияния организ-

ма), апоптоз организован так, что он консервирует геном в виде апоптотических телец, являясь средством, механизмом, транспортером информационной межклеточной коммуникации, одним из механизмов кондиционирования генома клеток в симпласте. Любая экзогенная ДНК, поглощаясь клеткой, проходит в ней жесткий отбор. Это выработано всем живым за миллиарды лет эволюции. Основная часть деградирует и используется как элемент круговорота, а часть в какой-то мере рекомбинирует с резидентной ДНК.

В экологических сообществах в природе (не говоря уже об эволюции) место экзогенной ДНК нашли. Там горизонтальный перенос генетического материала идет массово и интенсивно. А вот внутри организмов, при том, что в них потоки ДНК на порядки мощнее, найти им место, кроме как “отбросов” никак не могут.

Заклучение

Все эти сигнально-информационные каналы, “межклеточные коммуникации”, “кондиционирование” настолько объемны, разнообразны и непривычны (в плане общепринятых представлений), что при рассмотрении их в виде отдельных событий создают впечатление какого-то скрытого хаоса. Но если их всех объединить в единую систему, то возникает стройное, хотя и необычное видение живого. Здесь следует провести дополнительный анализ.

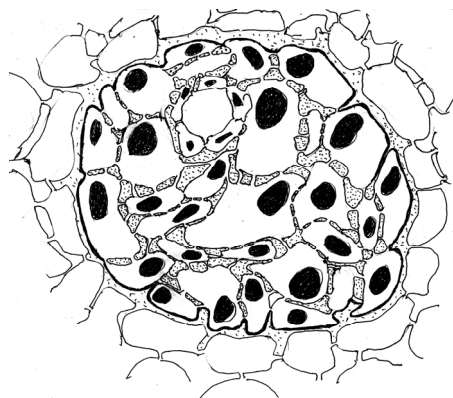
В настоящее время имеется удивительная ситуация в ключевой, базовой основе биологии — клеточной теории. С одной стороны, клеточная теория — основа биологии, что сомнений не вызывает и вызывать не может. С другой стороны, так же уже не вызывает никаких сомнений то, что клетки многоклеточных, составляя организм, представляют нечто иное, чем это следует из классической концепции. Особо надо отметить, что такое несоответствие незыблемому общепринятому представлению и столь же неопровержимым приводимым противоречащим незыблемости экспериментальным данным невероятным образом сосуществует все время. В 1838 г. Матиас Шлейден (для растений), а год спустя Теодор Шванн (для животных) сформулировали концепцию, согласно которой клетки — это основа, из набора которых состоят все многоклеточные организмы — как растения, так и животные. 20 лет спустя Рудольф Вирхов ввел основополагающее дополнение — *Omnis cellula e cellula* (всякая клетка происходит только от клетки). И биология из разрозненных наблюдений превратилась в единую стройную науку, объединенную общностью — клеточной теорией. Но уже тогда, в 1853 г. Томас Генри Хаксли

(весьма крупная величина в науке о жизни) выступил с экспериментальными доказательствами того, что в сформулированном как базовое положение Клеточная теория не соответствует действительности [32]. А суть несоответствия состояла в том, что в организме “клетки не являются анатомически независимыми; они (в организме) соединены между собой в суперклеточные (надклеточные) сборки”, и поэтому в организме они не являются “единицами жизни”. Возражения против такой исходной основы клеточной теории с тех пор появляются все время [5]. Тем не менее, при всей экспериментально неопровергаемой очевидности эти возражения не воспринимаются и даже не обсуждаются, чему есть достаточно весомые причины. Главная из них — это базовость клеточной теории для биологии. Любые изменения в ней чреваты необходимостью менять очень многое. Но с другой стороны, сегодня в биологии, со времен Шлейдена и Шванна, несколько раз менялись все устои. И их очередная смена происходит в наши дни, а клеточная теория остается не то что неизменной, а вообще вне дискуссии.

Второй причиной является то, что, критикуя клеточную теорию, те, кто это делают, взамен предлагают либо настолько непроработанное и разрозненное, что оно “таки да” не воспринимается, либо сводят все к уже хорошо известному, воспринимаемому, но абсолютно не соответствующему тому, на что претендуют. Меж- и надклеточные структуры пытаются втиснуть в занятые понятия, в один из вариантов клеточных слияний.

Из всего изложенного (а оно уже во многом экспериментально разработано до тонких механизмов) следует абсолютно очевидная и столь же абсолютно не воспринимаемая пока структура многоклеточных организмов (детально изученная пока только у млекопитающих). Единицей их организации является динамичный симпласт — построение из мультиканально объединенных клеток с системой внутреннего кондиционирования (рисунк). Он, симпласт, пространственно (или структурно) отграничен от других симпластов (у млекопитающих очень часто это выполняется фасциями) и взаимодействует с другими симпластами через единую для всего организма кровеносную систему, которая является не только “системой снабжения”, но и общей системой коммуникации, управления и поддержания межфасциальных взаимодействий. Переход от представлений о клеточной структуре организма к симпластовой уже начался, но пока он происходит очень тяжело и не быстро. Уж очень многое придется менять — и концептуально-теоретически, и методически, и технологически. Поэтому еще раз в сжатом виде (и

более широко общебиологически) рассмотрим проблему.



Схематическое изображение структуры симпласта, показывающее принцип его организации.

Симпласт — единица измерения органов и тканей. В симпласте клетка приобретает особый статус. Она становится частью единого целого. Ее, клетки, автономность и самодостаточность в симпласте становится только потенциальными. В симпласте клетка не автономна (и не самодостаточна!), а управляема, направляема и поддерживается совокупным процессом деятельности всего состава

клеток "своего" симпласта, в котором особую роль "принуждения" выполняют клетки стромы. В симпласте клетки разные. Их поддержание в дифференцированном состоянии обеспечивают клетки стромы. Это было отмечено уже довольно давно — в смешанной культуре при прямых контактах клетки сохраняют (приобретают) свой дифференцированный статус только при наличии и под воздействием стромальных клеток [33]. При выходе из состава симпласта потенциальная автономность и самодостаточность клетки реализуются в самостоятельность, превращая клетку, согласно клеточной теории, в ту самую последнюю неделимую единицу жизни (и в этой части все остается традиционно). В этом свободном статусе существования последняя и уже неделимая единица живого — клетка — может быть и есть на "самом деле" автономная и самодостаточная единица жизни. Почему-то не учитывают, что сами понятия "автономность" и "неделимость", как единицы живого, таковыми могут быть, уже по самому определению, только "на свободе, т. е. в условиях, когда клетка может реализовать автономию, при которой становится осмысленными понятия "автономность", "неделимость" и "самодостаточность". Различия клетки в симпласте и "на свободе" схематически представлены в таблицах 1-2.

Таблица 1

КЛЕТКА В ОРГАНИЗМЕ существование только в симпласте

- Межклеточные внутрисимпластовые электромагнитные поля и потоки.
- Жесткое ограничение потребляемого извне (кислорода, питательных инградиентов) как количественно, так и качественно (только абсолютно необходимое).
- Максимально реализуемое самообеспечение за счет циклического превращения всего содержимого.
- В полном объеме задействован мембрано-рецепторно-лигандный сигналинг, но качественно он ограничен и определяем сигнальными молекулами симпласта и общеорганизменными.
- Перемещение и обмен генетическим материалом.
- Под тесным контролем и во взаимодействии с иммунной системой — как гуморальной, так и клеточной.
- Каналы между разными типами клеток.
- В симпласте объединены клетки разных типов, разной дифференциации и разных функций; при этом такая специализация (организация?) надежно контролируется и поддерживается.
- Все процессы протекают в быстрой динамике: внутриклеточной, межклеточной, внутрисимпластовой.
- Микровезикулы внутрисимпластовые (согласованно-разномежклеточные) и общеорганизменные.
- Каждая клетка окружена соседними клетками и лигандно-рецепторно взаимодействует с межклеточным матриксом.
- Межклеточный матрикс за счет аффинного взаимодействия с лигандами (цитокинами, пептидными гормонами и др.) их депонирует и демферирует.
- Каждая клетка в симпласте находится в системе многоуровневого контроля: через клеточные контакты с клетками-соседями, через микровезикулы от всего симпласта с системных, от всего объема лигандно-рецепторного сигналинга и т. д.

Таблица 2

КЛЕТКА ВНЕ ОРГАНИЗМА существование в популяции

- Электрическое поле унифицировано и определяется не клетками, а материалом сосуда, в котором клетки растут (стекло, тип пластика).
- Сигнальные и информационные потоки только однородно-популяционные.
- Самообеспечение за счет круговорота, ограничено только за счет метаболических циклов, т. к. все остальное, необходимое для роста в популяции, имеется в питательной среде в "неограниченном количестве".
- Потребление извне неограниченное, оно идет "по потребностям"; и только то (и в таком неограниченном количестве) сколько надо для роста в популяции.
- Задействованы только необходимые для роста в свободной популяции рецепторы и, соответственно, запускаемые ими сигнальные цепи (некие "хауз-кипинг" рецепторы и цепи).
- Все контакты "гомоклеточные".
- Полностью отсутствует влияние иммунной системы и взаимодействие с ней.
- Все процессы протекают только во внутриклеточном пространстве и в динамике "свободы".
- Микровезикулы "популяционно гомогенны".
- Все клетки находятся на неприродном субстрате (стекло, пластик), на котором нет никаких рецепторных доменов.
- Отсутствует депонирование лигандов, т. к. отсутствует межклеточный матрикс.
- Клеточный контроль существует только в конfluентном состоянии и он однотипен.
- Вместо специализации и "гетерогенизации" по тканям, органам, месту положения имеет место однотипная адаптация всей популяции к конкретным условиям культивирования.

Системы (организмы) могут быть разными. У ряда организмов в составе Системы автономия многих клеток исключается даже потенциально. Это — явление диминуции хроматина, при котором в процессе эмбриогенеза полный геном сохраняется только в клетках зародышевой линии, а в соматических он частично элиминирует; остается только то, что от данной ткани нужно Системе. Казалось бы, это вроде бы очень прогрессивно в своей надежности. При диминуции клетка уже ни при каких условиях не выйдет за рамки Системы. Но в реальности диминуция — это эволюционный тупик, деградация. И никакой “автономности” у клетки не остается даже потенциально. А полная диминуция — редкое исключение. У млекопитающих (и человека в том числе) диминуция имеет место только на уровне эритропоэза — зрелые эритроциты полностью лишены ядра. А у всех остальных клеток у человека потенциал “свободы” сохранен. Но это всегда (и в случае млекопитающих лучше всего изучено) только потенциал. И обеспечивается это миллиарднолетней эволюцией, приводящей к симпласту.

Симпласт усредняет, компенсирует, стабилизирует, удерживает в нужном состоянии себя и все свои составляющие. Вообще-то эволюционно такое очень даже понятно. Согласно уже устоявшимся представлениям, клетка эукариот возникла вначале как некий прототип симпласта — из различных вначале автономных клеток. Именно так возникли ядро, митохондрии, хлоропласты. Так построены “доорганизменные”, но уже очень сложно организованные формы, существующие сейчас, — лишайники. Так функционируют симбиотические системы разной сложности [1]. Это все уже “устоялось”, вошло в общепринятые представления, стало привычным, общепринятым, а симпласт как структурно-функциональная единица многоклеточных (то, из чего состоят ткани) не воспринимается. Может быть, это происходит еще и потому, что структура симпласта высокодинамична, а его части — клетки, потенциально автономны и потенциально самодостаточны.

Однако симпласт не только структурно-функциональная единица, он еще сигнально-информационная единица, т. к. обеспечивает функциональное самоподдержание, — как за счет внутренне-непрерывной, так и дистанционной внутрисимпластной структуры и организации. Симпласт — это та сигнально-информационная самообразуемая и самопотребляемая система, которая обеспе-

чивает то, что уже давно получило название “паракринная регуляция”. Ее, как состав симпласта, “в чистом виде” обеспечивают все виды межклеточных каналов, а также внутрисимпластных микровезикул, наночастиц, растворимые фракции цитокинов, хемокинов, гормоны, внеклеточная ДНК и др. На уровне отдельных, не связанных между собой клеток, менять их состояние, переводить из одного в другое во многом уже умеют, но симпласт — это едино-многоклеточное образование, единица устойчивого состояния. Поэтому так сложно изменить паракринную регуляцию, перевести ее с одного уровня на другой.

Вообще, проблема самосохранения клеток длительное время в неделящемся состоянии, характерном в организме почти для всех тканей и их клеток, да еще и в сочетании с клеточной специализацией, почему-то вообще не рассматривается. Такое может решаться только в режиме очень жесткого и в то же время очень совершенного управления и сохранения клеток. Возможно, именно поэтому (и для этого) эволюционно и возник симпласт — как наиболее совершенная и удобная (надклеточно-клеточно-объединенная) форма организации, решающая такие проблемы. В последние годы техника эксперимента позволила проводить анализ индивидуальной клетки (“одной штуки”). Оказалось, что в ткани вследствие ряда фундаментально обусловленных причин соседние клетки очень сильно различаются по уровню синтеза своих белков, в том числе и продуктов генов “домашнего хозяйства” [4, 16]. А клетки при этом (и несмотря на это) вполне нормально живут, а ткани полноценно функционируют. В симпласте это все происходит, как теперь уже понятно, за счет объединения клеток в единую систему, взаимокompенсирующую любые временные изменения в индивидуальных клетках. И общее управление в организме идет через выравнивающее и унифицирующее управление в симпластах.

Концептуально это пусть, пока еще и в неявном виде, пусть, очень медленно и тяжело, но начинают понимать. Остается еще проблема — биотехнологическая. Биотехнология человека развивается (хотя тоже медленнее, чем ожидалось), и ей тоже предстоит переходить на симпластовые технологии. А об этом пока даже намеков не существует. Здесь все будет еще сложнее. “Симпластные технологии”, “Симпластная инженерия”, “Симпластная терапия”... Пока это даже “несерьезным” не назовешь. Но...

Список использованной литературы

1. *Маргелус Л.* Роль симбиоза в эволюции клетки. — М.: Мир, 1983. — 351 с.
2. *Aliotta J. M., Sanchez-Guijo F. M., Dooner G. J.* et al. Alteration of marrow cell gene expression, protein production, and engraftment into lung by lung-derived microvesicles: a novel mechanism for phenotype modulation // *Stem Cells.* — 2007. — **25**, № 9. — P. 2245-2256.
3. *Angelillo-Scherrer A.* Leukocyte-derived microparticles in vascular homeostasis // *Circulat. Res.* — 2012. — **110**, № 2. — P. 356-69.
4. *Bahar R., Hartmann C. H., Rodriguez K. A.* et al. Increased cell-to-cell variation in gene expression in ageing mouse heart // *Nature.* — 2006. — **441**, № 7096. — P. 1011-1014.
5. *Baluska F., Volkmann D., Barlow P. W.* Eukaryotic cells and their cell bodies: Cell Theory revised // *Ann. Botany.* — 2004. — **94**. — P. 9-32.
6. *Bergsmeth A., Szeles A., Spetz A. L., Holmgren L.* Loss of the p21(Cip1/Waf1) cyclin kinase inhibitor results in propagation of horizontally transferred DNA // *Cancer Res.* — 2002. — **62**, № 2. — P. 575-579.
7. *Bergsmeth A., Szeles A., Henriksson M.* et al. Horizontal transfer of oncogenes by uptake of apoptotic bodies // *Proc. Natl Acad. Sci. U. S. A.* — 2001. — **98**, № 11. — P. 6407-6411.
8. *Chelobanov B. P., Laktionov P. P., Vlasov V. V.* Proteins involved in binding and cellular uptake of nucleic acids // *Biochemistry (Mosc).* — 2006. — **71**, № 6. — P. 583-596.
9. *Deregibus M. C., Cantaluppi V., Calogero R.* et al. Endothelial progenitor cell derived microvesicles activate an angiogenic program in endothelial cells by a horizontal transfer of mRNA // *Blood.* — 2007. — **110**, № 7. — P. 2440-2448.
10. *Gibson D. G., Glass J. I., Lartigue C.* et al. Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome // *Science.* — 2010. — **329**, № 5987. — P. 52-56.
11. *Goodenough D. A., Paul D. L.* Gap junctions // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* — 2009. — **1**, № 1. — P. 1-19.
12. *Gurke S., Barroso J. F., Gerdes H. H.* The art of cellular communication: tunneling nanotubes bridge the divide // *Histochem. Cell Biol.* — 2008. — **129**, № 5. — P. 539-550.
13. *Holmgren L., Szeles A., Rajnavölgyi E.* et al. Horizontal transfer of DNA by the uptake of apoptotic bodies // *Blood.* — 1999. — **93**, № 11. — P. 3956-3963.
14. *Hui E. E., Bhatia S. N.* Micromechanical control of cell-cell interactions // *Proc. Natl Acad. Sci. U. S. A.* — 2007. — **104**, № 14. — P. 5722-5726.
15. *Islam M. N., Das S. R., Emin M. T.* et al. Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury // *Nat Med.* — 2012. — **18**, № 5. — P. 759-765.
16. *Kaern M., Elston T. C., Blake W. J., Collins J. J.* Stochasticity in gene expression: from theories to phenotypes // *Nat. Revs. Genetics.* — 2005. — **6**, № 6. — P. 451-464.
17. *Kordium V. A., Andrienko V. I., Maslova O. A.* et al. Fundamental gap of fundamental biology // *Biopolym. Cell.* — 2011. — **27**, № 3. — P. 235-245.
18. *Kordium V. A., Shpylova P. S., Ruban T. A.* et al. Avtotransformatsiya mammalian cells // *Biopolym. Cell.* — 2005. — **21**. — P. 120-126.
19. *Kordium V. A., Shpylova P. S., Ruban T. A.* et al. Transfer of genetic information in an organism // *Cell Biol. Int.* — 2005. — **29**, № 1. — P. 95-97.
20. *Lucas W. J., Ding B., Van der Schoot C.* Plasmodesmata and the supracellular nature of plants // *New Phytologist.* — 1993. — **125**, № 3. — P. 435-476.
21. *Mack M., Kleinschmidt A., Brühl H.* et al. Transfer of the chemokine receptor CCR5 between cells by membrane-derived microparticles: a mechanism for cellular human immunodeficiency virus 1 infection // *Nat. Med.* — 2000. — **6**, № 7. — P. 769-775.
22. *Mathias R. T., White T. W., Gong X.* Lens gap junctions in growth, differentiation, and homeostasis // *Physiol. Rev.* — 2010. — **90**, № 1. — P. 179-206.
23. *Mathivanan S., Simpson R. J.* ExoCarta: A compendium of exosomal proteins and RNA // *Proteomics.* — 2009. — **9**, № 21. — P. 4997-5000.
24. *Mathivanan S., Ji H., Simpson R. J.* Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication // *J. Proteomics.* — 2010. — **73**, № 10. — P. 1907-1920.
25. *Martinez M. C., Tual-Chalot S., Leonetti D., Andriantsitohaina R.* Microparticles: targets and tools in cardiovascular disease // *Trends Pharmacol. Sci.* — 2011. — **32**, № 11. — P. 659-665.
26. *Momen-Heravi F., Balaj L., Alian S.* et al. Impact of biofluid viscosity on size and sedimentation efficiency of the isolated microvesicles // *Front. Physiol.* — 2012. — **3**, № 162. — P. 1-6.
27. *Pap E.* The role of microvesicles in malignancies // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2011. — **714**. — P. 183-199.
28. *Plotnikov E. Y., Khryapenkova T. G., Galkina S. I.* et al. Cytoplasm and organelle transfer between mesenchymal-multipotent stromal cells and renal tubular cells in co-culture // *Exp. Cell Res.* — 2010. — **316**, № 15. — P. 2447-2455.
29. *Plotnikov E. Y., Khryapenkova T. G., Vasileva A. K.* Cell-to-cell cross-talk between mesenchymal stem cells and cardiomyocytes in co-culture // *J. Cell. Mol. Med.* — 2008. — **12**. — P. 1622-1631.
30. *Ratajczak J., Miekus K., Kucia M.* et al. Embryonic stem cell-derived microvesicles reprogram hematopoietic progenitors: evidence for horizontal transfer of mRNA and protein delivery // *Leukemia.* — 2006. — **20**, № 5. — P. 847-856.
31. *Ratajczak J., Wysoczynski M., Hayek F.* et al. Membrane-derived microvesicles: important and underappreciated mediators of cell-to-cell communication // *Leukemia.* — 2006. — **20**, № 9. — P. 1487-1495.
32. *Richmond M. L.* Thomas Henry Huxley's developmental view of the cell // *Nat. Revs. Mol. Cell Biol.* — 2002. — **3**. — P. 61-65.
33. *Sakakura T., Nishizuka Y., Dawe C. J.* Mesenchyme-dependent morphogenesis and epithelium-specific cyto-differentiation in mouse mammary gland // *Science.* — 1976. — **194**, № 4272. — P. 1439-1441.
34. *Schorey J. S., Bhatnagar S.* Exosome function: From tumor immunology to pathogen biology // *Traffic.* — 2008. — **9**, № 6. — P. 871-881.
35. *Valadi H., Ekström K., Bossios A.* et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism

- of genetic exchange between cells // *Natio Cell Biol.* — 2007. — 9, № 6. — P. 654-659.
36. *Waterhouse M., Themeli M., Bertz H. et al.* Horizontal DNA transfer from donor to host cells as an alternative mechanism of epithelial chimerism after allogeneic hematopoietic cell transplantation // *Biol. Blood Marrow Transplant.* — 2011. — 17, № 3. — P. 319-329.
37. *Wysoczynski M., Ratajczak M. Z.* Lung cancer secreted microvesicles: underappreciated modulators of microenvironment in expanding tumors // *Int. J. Cancer.* — 2009. — 125, № 7. — P. 1595-1603.

Получено 28.04.2013

КЛІТИНА ТА ОРГАНІЗМ: СУЧАСНИЙ СТАН БІОЛОГІЧНОЇ СКЛАДОВОЇ ПОНЯТТЯ “МОЛЕКУЛЯРНА БІОЛОГІЯ” (спроба інтегрального аналізу)

В. А. Кордюм

Інститут молекулярної біології та генетики НАН України, 03680 Київ

Молекулярна біологія вийшла на новий рівень пізнання життя, на якому біологічна складова цієї науки стала співмірною з молекулярною складовою. Виявлені принципово нові процеси і явища прямого з'єднання клітин з різною диференціацією за допомогою особливих каналів — нанотрубок. Через них з однієї клітини в іншу переносяться не тільки макромолекули, але й клітинні органели. Окрім передачі нових властивостей через прямі контакти відкрито масове утворення спеціалізованих мікровезикул, які містять майже весь набір клітинних інформаційних, сигнальних, структурних та інших макромолекул. Поглинання таких мікровезикул передає клітинам нові властивості. Стало зрозумілим, що клітина в організмі і та ж клітина, що виділена з нього та росте в культурі, фундаментально відрізняються. Це поставило питання про необхідність перегляду статусу клітини в організмі. Цій проблемі й присвячена ця стаття.

THE CELL AND THE ORGANISM: CURRENT STATE OF THE BIOLOGICAL CONSTITUENT OF THE CONCEPT OF “MOLECULAR BIOLOGY” (attempt of integral analysis)

V. A. Kordium

Institute of Molecular Biology and Genetics NAS Ukraine, 03680 Kyiv

Molecular biology has reached a new level of knowledge of life in which the biological component of the science became commensurable with the molecular component. The fundamentally new processes and phenomena of direct connection of cell with different differentiation by special channels — nanotubes have been discovered. Not only macromolecules but cellular organelles are transferred by the channels from one cell to another. Aside from the transfer of new properties through the direct contacts, the phenomenon of massive generation of specialized microvesicles that contain almost the entire set of informational, signal, structural and other macromolecules has been discovered. The engulfment of these microvesicles transfers new properties to the cells. It became clear that the cell inside the body and the same cell isolated from it and growing in a culture are fundamentally different. These facts raised the need in reviewing of the status of the cells in the body. This problem is the focus of the article.