

УДК 574.3

## Моделирование физико-химических явлений и процессов, происходящих в ходе эволюции одноклеточных организмов

А. С. Смирнов, С. Ю. Смирнов, С. А. Смирнова

*Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»  
Каширское ш., 31, г. Москва, 115409, Россия*

На основе ранее предложенного способа математического моделирования функционирования живых систем рассчитаны вероятности существования генетически устойчивых биологических видов живых объектов. Показаны возможные причины дискретности вероятностей видообразования одноклеточных организмов с различными размерами геномов, адаптированных к разным внешним условиям (температура и агрессивность). Представлены доказательства большей целесообразности симбиотического присутствия митохондрий в клетках эукариот по сравнению с другими источниками энергии, например, полифосфатами. Выявлена генетическая причина эволюционной успешности полового размножения над бесполом. Подтверждена догма Вейсмана о большей эволюционной устойчивости геномов половых клеток, чем соматических. Расчёты проведены в предположении эволюционной консервативности систем поддержания генетической стабильности современных клеток: репарации и апоптоза.

**Ключевые слова:** живая клетка, моделирование, эволюция, размножение, митохондрии, АФК, температура, эгоистичная ДНК.

### 1. Введение

Используя предложенный ранее [1] физико-химический способ моделирования системы поддержания генетической стабильности (ГС) живой клетки, получены кинетические, «дозовые» и температурные зависимости для вероятности клетки выжить с дефектным геномом. Считается общепринятым, что именно такая клетка, будучи носителем мутаций, способна в будущем (иногда — через несколько лет) стать причиной «отдалённых» патологий на уровне организма. В радиобиологии их называют отдалёнными последствиями (ОП) облучения. К ним относят канцерогенез, нарушения развития у плода, ускоренное старение и ряд других.

ОП могут быть индуцированы повреждающими факторами (ПФ) разной природы или быть спонтанными, если установлена причинно-следственная связь между индукцией эффекта и его проявлением, но не выявлен носитель повреждения. Поскольку мы оперировали биологическими процессами, наделили биологическим смыслом все коэффициенты и параметры модели, а также добились того, что их можно интерпретировать в категориях механизмов индуцирования эффектов, предложенный нами способ является теоретическим.

Работу любой функциональной системы в живой клетке можно представить сложной сетью отдельных, кинетически согласованных, биохимических процессов. Причём процессы в модельной системе должны находиться в тех же отношениях, что и в реальной. Поэтому моделирование системы поддержания ГС осуществляли на основе представлений о структуре и взаимоотношениях её частей — процессов репарации и апоптоза.

Каждый из этих биохимических процессов состоит из многих реакций. При моделировании учёт всех реакций невозможен и не нужен, так как опыт из других областей науки свидетельствует о необходимости минимизировать количество объектов моделирования и максимально упростить их взаимоотношения. Каждый процесс с помощью 1–2 «качественных» биохимических реакций представили в виде простой субмодели.

Выбор реакций был обусловлен тем, что они придают необратимость процессу в целом. Так, репарацию моделировали 1 реакцией: взаимодействием между первично повреждённой ДНК и белками, «узнающими» повреждённые ДНК-сайты. Апоптоз моделировали сложнее: через реакцию между активными каспазами и нативными эндонуклеазами. В итоге образуется инструмент апоптоза — активные каспазозависимые эндонуклеазы. Этой итоговой реакции предшествуют 2 противоположно направленные реакции между ПФ и белками двух типов: неактивными каспазами и нативными эндонуклеазами. Если первые при взаимодействии с ПФ активируются и, следовательно, концентрация активных белков со временем растёт, то нативные эндонуклеазы повреждаются и, значит, их концентрация со временем падает.

Результаты моделирования первичного повреждения нуклеотидных и белковых пулов сначала получали в терминах концентраций, а затем каждую переводили в отнормированную вероятность соответствующего процесса. Так, максимальной концентрации дефектного генома соответствует равная 1 вероятность, что геном клетки будет полностью повреждён. Благодаря этому подходу субмодели объединили в одну и получили зависимости вероятностей разных событий/состояний от времени и мощности воздействия, а также от размера генома.

Кинетическая согласованность биохимических процессов подразумевает, что у каждой реакции процесса своя скорость. Константа скорости любой химической реакции зависит от температуры. Так были получены зависимости результатов моделирования от температуры.

## 2. Результаты моделирования

Полученное семейство кинетических кривых для вероятности ОП стало основой для построения сложной кривой «доза-эффект» при хроническом воздействии (рис. 1). На кривой видны два минимума эффекта: в области 0 и при некоем «среднем» значении дозы. Мы предположили, что 2-й минимум соответствует 0 дозы, в условиях которого нормально функционируют специализированные клетки человека. Достаточно долго эти генетически стабильные клетки нормально живут в нефизиологических условиях (действует внутренний ПФ) с частично повреждённым геномом, а затем погибают от апоптоза.

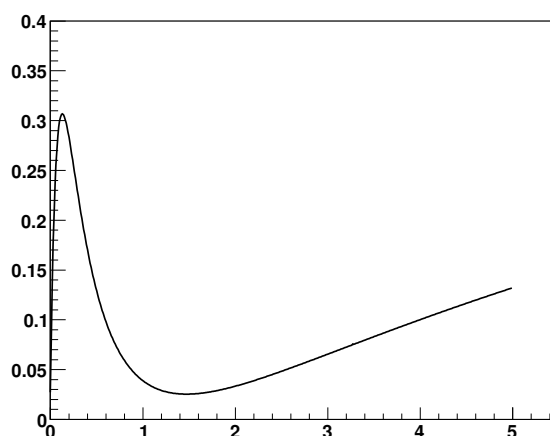


Рис. 1. Кривая «доза-эффект» при хроническом действии ПФ — зависимость вероятности отдалённых последствий повреждения от дозы (усл.ед.)

Такое представление отличается от общепринятого, согласно которому нормальная жизнь клетки возможна исключительно в физиологических условиях,

т.е. в условиях 1-го минимума эффекта. В этих условиях дефекты генома постепенно накапливаются клеткой в течение всего клеточного цикла, но на выходе из него она способна к делению. Это поведение любой делящейся клетки. Таким образом, минимумам функции «доза-эффект» соответствуют условия жизни клеток двух типов: делящихся и специализированных, причём условия жизни последних формирует внутриклеточный ПФ. Чем он может быть? Мы полагаем, что это активные формы кислорода (АФК), являющиеся побочным продуктом митохондриального (Мт) дыхания. Известно, что эволюция и Мт-дыхание шли параллельными курсами. Проанализировав достоинства симбиоза клетки и Мт, мы пришли к выводу, что для клетки он невыгоден: все, что клетка получает от такого союза, она могла бы получить иначе и за меньшую цену. Возникла идея о том, что клетке нужны АФК. Зачем? Наша версия свелась к тому, что случайный захват Мт делящейся клеткой привёл к эволюционно значимому событию: рождению клеток нового типа, а именно специализированных. Предположение можно подтвердить мнением некоторых молекулярных эволюционистов о том, что симбиоз клетки и Мт случился в не столь отдалённый период времени, как полагали ранее. Это событие, с нашей точки зрения, должно быть приурочено к появлению у клетки специализации.

С помощью этой версии легко объяснить принципиально разные формы «доза-эффект», получаемые разными авторами для канцерогенеза. Так, делящиеся клетки (с небольшим количеством Мт или вообще без них), например, лимфоциты, должны демонстрировать всю кривую с двумя минимумами, тогда как специализированные клетки (с большим количеством Мт) — урезанную, т.е. только ту часть кривой, которая расположена справа от второго минимума.

С нашей точки зрения, требование ГС клетки чрезвычайно важно с эволюционной точки зрения. Это необходимое условие видообразования, но не всегда выполнимое. Считается, что в ходе эволюции клетка приобретала новые гены и, следовательно, преимущества при естественном отборе. Но до конца неясно, в чем заключаются преимущества клетки с 15-ю генами по сравнению с тремя? Вообще, по какому принципу действует естественный отбор? По какому критерию он отбирает один вид и бракует другой?

Мы полагаем, что главным критерием является ГС: клетки должны быть настолько долгоживущими, чтобы организм дожид, по крайней мере, до репродуктивного периода и оставил потомство. Общеизвестно, по разным причинам размер генома может измениться, например, в «старый» клеточный геном может встроиться вирусный. Новая клетка с более длинной ДНК должна быть ГС, иначе срок жизни её и потомства может оказаться настолько малым, что на фоне других эволюционно значимых событий существование клетки нового типа останется незамеченным. Так и происходит: в большинстве случаев новая клетка не является ГС. Дело в эволюционной консервативности механизма репарации: он был рассчитан на меньший размер генома и не может справиться с новой нагрузкой. Таким образом требование ГС клетки — это запрет на эволюционное закрепление вновь возникших мутаций.

С этим связаны трудности образования новых видов в современных условиях жизни. Так, считается, что образование нового вида закладывается с мутации в геноме гамет. Геном зиготы состоит из элементов старого генома одной гаметы и нового — другой. Этот геном унаследуют все соматические клетки организма нового вида и, на первый взгляд, ничто не препятствует видообразованию, так как абсолютно подавить мутационный процесс невозможно. Новому организму надо лишь сбалансировать свой метаболизм, и он закрепится в природе.

Однако этого явно недостаточно для эволюционной успешности, так как не принято во внимание требование ГС для всех вновь образованных клеток организма: соматических и половых. При моделировании видообразования оказалось, что рождение нового эволюционно успешного вида — чрезвычайно редкое событие. Так, в 3-мерном пространстве (температура, «доза» и размер генома) точками отмечали значения вероятности ОП, если она  $\leq 5\%$ . Положение ГС диплоидной клетки в этом пространстве проявляется в виде одного или двух кластеров близко расположенных точек, а половой — одного и меньшего размера. Чем больше размеры кластера, тем больше вероятность того, что многоклеточный организм, состоящий из таких клеток, окажется эволюционно успешным. Размер кластера

отражает, во-первых, степень устойчивости клеток, которые должны быть адаптированы к широким интервалам температуры и «дозы», и, во-вторых, пластичность генома, чей размер снижается при старении. Из пластичности генома родилась гипотеза о важности роли эгоистичной ДНК. Так, если бы геном состоял только из генов, то уменьшение размера ДНК при старении приводило бы к их утрате и, следовательно, к потере клеточных функций. Но поскольку большую часть генома составляет эгоистичная ДНК, то снижение размера генома может происходить за счёт некодирующих областей генома, что продлевает период нормального функционирования клетки. Более того, благодаря эгоистичной ДНК ускоряется видообразование, так как для образования клетки с геномом нового размера может происходить не за счёт операций с генами, а с любыми ДНК-фрагментами, даже бессмысленными. Главное, чтобы новые клетки оказались ГС. Это возможно лишь при вполне определённых размерах ДНК, что обусловлено согласованностью процесса её первичного повреждения и работы системы поддержания ГС.

С этих позиций образование нового вида — это «скачок» из одного кластера в другой или сдвиг из одного «подкластера» в соседний. Причём эти передвижения должны одновременно совершить га- и диплоидные клетки. Анализ показал, что эволюция клеток с геномом небольшого размера (меньше гаплоидного для человека) может быть как плавной, так и прерывистой, а большого (сравнимого с человеческим) — только прерывистой.

Вообще оказалось, что общий размер генома — чрезвычайно важный эволюционный параметр. Благодаря ему можно объяснить многие общеприродные загадки. Одной из них является, почему половое размножение при всей его очевидной невыгодности доминирует над бесполом? Нами показано, что ГС гамет заметно ниже соматических клеток, но у blastomeres она очень высока (выше соматических). Это обусловлено особенностями первых — очень быстрых — митозов. В результате ГС потомства гамет выше потомства соматических клеток.

## Литература

1. *Смирнова С. А., Смирнов С. Ю.* Физико-химическая концепция возникновения эффектов от воздействия повреждающих факторов разной природы на единичную клетку. — М.: МИФИ, 2005. — <http://db.inforeg.ru/deposit/Catalog/mat.asp?id=2239>. — Электронное издание, гос. рег. 0320401852.

UDC 574.3

### Simulation of Physical and Chemical Phenomena and Processes in the Course of Evolution of Unicellular Organisms

A. S. Smirnov, S. Yu. Smirnov, S. A. Smirnova

*National Research Nuclear University "MEPhI"  
Kashirskoe sh., 31, 115409, Moscow, Russia*

Based on the developed simulation technique of the functioning of animate systems the probabilities of the existence of genetically steady biological kinds of live objects are calculated. The possible reasons for probability discontinuous behaviour of speciation of unicells with the various genome sizes, adapted for different environmental conditions (temperature and aggression) are shown. Evidence for larger expediency of symbiotic presence of mitochondrions in eukaryote cells in comparison with other energy sources, for example, polyphosphates is produced. The genetic reason of evolutionary success of syngensis over agamic reproduction is revealed. A. Weismann dogma about larger evolutionary stability of gametal cells genome, than somatic is confirmed. The calculations are carried out under the assumption of evolutionary conservatism of genetic stability systems of modern cells: reparations and apoptosis.

**Key words and phrases:** living cell, simulation, evolution, mitochondrions, reparations, temperature, ROS, selfish DNA.