

Системный анализ в медицине и биологии

Системный анализ и моделирование иерархических регуляторных механизмов клеточного роста

В.Н. Крутько, В.И. Донцов

Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление»,
Российской академии наук, г. Москва, Россия

Аннотация. В работе представлен системный подход к моделированию многоуровневых регуляторных механизмов клеточного роста в многоклеточных организмах. Показано, что взаимодействие клеточных популяций формирует структуру, аналогичную гиперциклу, с обратными связями и адаптивными свойствами. Предложена математическая модель клеточного гиперцикла, демонстрирующая его способность к самоорганизации и восстановлению после внешних воздействий.

Ключевые слова: системный анализ, самоорганизация, гиперцикл, математическое моделирование, теория систем в биологии, клеточный рост.

DOI: 10.14357/20790279250311 **EDN:** DLBRJA

Введение

Системный анализ и моделирование в биологии занимает важное место. Диапазон задач включает как общие направления (морфогенез [1,2], изучение исторических форм многоклеточных организмов [3], выращивание искусственных тканей [4], моделирование роста клеток, часто на основе модели клеточных автоматов, в традициях фон Неймана, Цузе и Цетлина, а также используя родство с концепциями нейронных сетей и сетей Петри [5]) так и частные задачи: заживление ран, рост опухолей [6], моделирование иммунитета [7], моделирование регуляторных механизмов развития и старения [8,9].

Одной из важнейших, как для теории, так и для практики современной биологии и медицины,

является проблема регуляции клеточного деления и тканевого роста. Организм современного многоклеточного состоит из значительного числа клеток разного типа, большая часть которых делится или способна к делению. Система регуляции пролиферации тканей целостного организма и система регуляции роста организма может существовать лишь как кибернетическая иерархическая многоуровневая система [1-3, 8-14].

Естественным подходом здесь является системный анализ и моделирование последовательного усложнения систем регуляции клеточного роста в ходе эволюционного процесса развития многоклеточных организмов с формированием разнообразия соматических дифференцированных клеток и клеточных систем регуляции.

Целью исследования является системный анализ и моделирование процессов самоорганизации и иерархических уровней регуляции клеточного роста, формирующихся в процессе филогенеза многоклеточных организмов в целях поддержания структурной целостности и единства организма.

Главными методами исследования являются системный анализ и моделирование с помощью системы дифференциальных уравнений процессов взаимодействия пролиферирующих клеточных систем, в частности, с возможностью самоорганизации в «клеточный гиперцикл», с идентификацией по данным литературы регуляторной клеточной популяции у современных многоклеточных организмов, принимающей участие в росте и регенерации тканей целостного организма.

Важнейшим подходом к анализу при системном рассмотрении является учет иерархичности структур реальных сложных систем. При этом системный анализ требует рассмотрения принципов, характерных для каждого иерархического уровня. Такая иерархия рассмотрения при системном анализе отражает не вещественную структуру объекта (что изучают морфологические науки) а иерархию сущностных принципов, отражающих законы функционирования и связи внутри и между структурными уровнями рассматриваемого объекта, который выступает как сложная иерархическая динамическая система.

Другим важным элементом системного анализа является принцип эволюции системы во времени, последовательное формирование и динамика системы.

1. Иерархические уровни регуляции клеточной пролиферации

Для анализа регуляции сложных динамических систем, таких как процессы клеточного роста, ключевое значение имеют теории самоорганизации, разработанные в рамках синергетики и кибернетики [11–14]. Многоклеточный организм может быть представлен как многоуровневая иерархическая система, где каждый уровень обладает адаптивными свойствами. Поддержание гомеостаза требует строгого контроля численности и функциональности клеток, что достигается за счет многоуровневой регуляции, эволюционно формировавшейся в ходе филогенеза.

С позиций системного анализа регуляция клеточного роста реализуется через четыре уровня:

1. **Внутриклеточный:** переходы между фазами клеточного цикла (G_1/S , G_0/G_1), определяющие выбор между делением и дифференцировкой.

2. **Внутриклеточной:** отрицательные обратные связи через кейлоны – сигнальные молекулы, ограничивающие пролиферацию.

3. **Межклеточной:** кооперация и регуляторные взаимодействия между разнотипными клетками.

4. **Организменный:** глобальные механизмы управления развитием тканей и организма.

Эти уровни отражают эволюционное усложнение регуляторных систем: каждый новый этап филогенеза сопровождается надстройкой более сложных механизмов над существующими. Аналогичный принцип иерархии применим и к онтогенезу, где поэтапное формирование регуляторных систем обеспечивает целостность организма [1–3, 8–14].

Для моделирования процессов клеточного роста эффективно использование теории клеточных автоматов, где клетка описывается как дискретная единица с набором свойств:

- переходы между состояниями (G_0 , G_1 , S);
- влияние на соседние клетки через стимулирующие (G_p) и ингибирующие (G_i) сигналы;
- динамическое изменение типов клеток в системе.

Данный подход позволяет формализовать биологические процессы в виде алгоритмов, пригодных для анализа в контексте управления сложными системами.

2. Математическое моделирование регуляции роста клеток при кейлонной системе саморегуляции

Кейлоны – это тканеспецифичные биологически активные вещества, регулирующие деление клеток и поддерживающие гомеостаз клеточных популяций. Они представляют собой полипептиды или гликопротеиды, которые синтезируются клетками высших организмов и действуют по принципу обратной связи.

Неограниченное деление клеток, описываемое уравнением:

$$dG/dt = k \cdot G,$$

приводит к экспоненциальному росту популяции (рис. 1, ряд 1). Для предотвращения коллапса системы вводится отрицательная обратная связь, характерная для кейлонной регуляции:

$$dG/dt = k_1 \cdot G / (k_2 \cdot G + C), \quad (1)$$

где k_1 , k_2 – коэффициенты скорости, C – константа насыщения.

Такая модель демонстрирует стабилизацию роста (рис. 1, ряд 2), что соответствует биологическим данным о саморегуляции тканей. Эти рассуждения соответствуют представлениям о кейлонной

системе саморегуляции, работающей для одной клеточной популяции. При этом рост клеточной популяции оказывается ограниченным, а растущие клетки подавляют процесс входа в фазу роста покоящихся клеток.

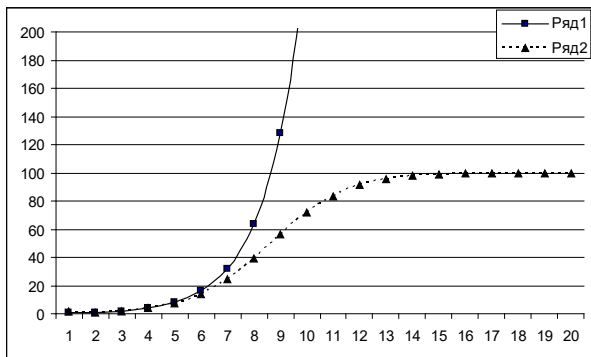


Рис. 1. Динамика роста клеточных популяций:
Ряд 1 – неограниченный экспоненциальный рост;
Ряд 2 – стабилизация при кейлонной регуляции

3. Клеточный гиперцикл как модель самоорганизующейся системы

Эволюция многоклеточных организмов потребовала формирования механизмов межклеточной регуляции, обеспечивающих интеграцию разнотипных клеток в единую систему. Такой механизм, согласно концепции М. Эйгена и П. Шустера, реализуется через **гиперцикл** – структуру, объединяющую самореплицирующиеся элементы в иерархическую систему с обратными связями [13]. В биологическом контексте гиперцикл представляет собой сеть взаимодействующих клеточных популяций, где регуляция роста осуществляется за счет баланса стимулирующих и ингибирующих сигналов.

Ключевая идея теории гиперциклов заключается в формировании функциональных связей между подсистемами более низкого порядка (например, популяциями клеток), что приводит к возникновению устойчивой саморегулирующейся надсистемы. В случае элементарного клеточного гиперцикла базовыми элементами являются:

1. *Соматические клетки* (Ga) – регулируемая популяция.
2. *Стимулирующие клетки* (Gh) – активируют пролиферацию Ga и Gi.
3. *Ингибирующие клетки* (Gi) – подавляют избыточный рост.

Структура этого гиперцикла представлена на рис. 2, а его динамика описывается нижеприведенной системой дифференциальных уравнений (2):

$$\begin{aligned} dGa/dt &= k_{ha} \cdot Gh / (k_{ia} \cdot Gi + C_a) - k_{la} \cdot Ga, \\ dGh/dt &= k_{ah} \cdot Ga / (k_{ih} \cdot Gi + C_h) - k_{lh} \cdot Gh, \\ dGi/dt &= k_{hi} \cdot Gh - k_{li} \cdot Gi. \end{aligned} \quad (2)$$

где $k_{..}$ – коэффициенты взаимодействия, k_{li} – коэффициенты гибели клеток, $C_{..}$ – константы насыщения.

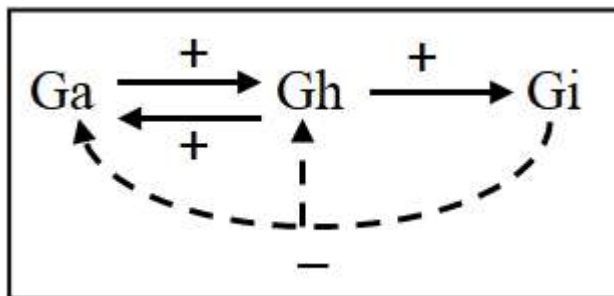


Рис. 2. Элементарный клеточный гиперцикл

Моделирование показывает, что эта система обладает следующими характеристиками:

- *Самоорганизация* – переход из произвольного начального состояния в стационарный режим (рис. 3).
- *Устойчивость* – быстрое восстановление после внешних воздействий (например, повреждения части популяции Ga).
- *Согласованность* – синхронизация всех компонентов системы.

Эти свойства аналогичны принципам работы распределенных ИТ-систем, таких как самонастраивающиеся сети или многоагентные платформы, где критически важны балансировка нагрузки и адаптация к изменениям.

Таким образом, биологическая модель гиперцикла служит примером эффективного решения для задач, требующих интеграции разнородных компонентов в единую управляемую систему.

4. Клеточный гиперцикл как объект системного анализа в биологии

Несмотря на концептуальную простоту и фундаментальную значимость для биологии, клеточный гиперцикл как регуляторный уровень клеточного роста остается недостаточно изученным с позиций системного подхода. Его анализ открывает новые перспективы для понимания сложных иерархических систем, что актуально для исследований в области информационных технологий и управления. Основные характеристики концепции гиперцикла включают:

- *Эволюционный механизм формирования многоклеточности*, обеспечивающий целостность

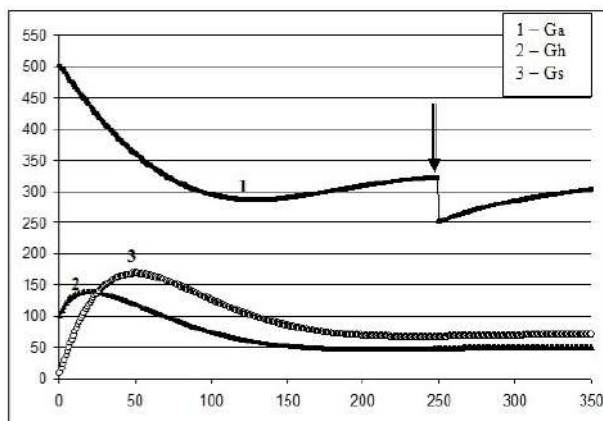


Рис. 3. Динамика самоорганизации гиперцикла: 1 – регенерация после повреждения (стрелка указывает момент воздействия); 2,3 – переход из случайного начального состояния в равновесие

организмов через сетевые взаимодействия клеточных популяций.

- *Новый уровень регуляции роста* (популяционный), формирующий основу для многоуровневых систем управления в биологии, что аналогично модульной архитектуре в ИТ-системах.
- *Процессы самоорганизации*, демонстрирующие свойства, характерные для сложных адаптивных систем: устойчивость, самовосстановление, выход в стационарное состояние.
- *Базис для нейрогуморальной регуляции*, где гиперцикл выступает нижним уровнем иерархии, взаимодействующим с высшими регуляторными системами (например, гипоталамусом).
- *Фундамент для специализированных систем*, включая иммунитет. Это позволяет объяснить сетевую теорию формирования иммунитета, где взаимодействия клонов лимфоцитов моделируются через призму регуляторных сетей.
- *Иммунную теорию старения*, объясняющую возрастное снижение пролиферативного контроля через дисфункцию регуляторных связей между уровнями (например, нарушение обратной связи между гуморальными факторами и клеточными популяциями).

5. Эволюция клеточного гиперцикла: системно-аналитический подход

С позиций системной биологии дальнейшее развитие гиперцикла может быть описано через принципы масштабирования и оптимизации, актуальные для ИТ-архитектур:

1. *Масштабирование системы*: увеличение числа клеточных популяций в гиперцикле, аналогичное добавлению узлов в распределенную сеть.

2. Специализация компонентов:

- Функциональная дифференциация: разделение на ткани (печень, кожа и др.) с уникальными ролями (Ga, Gb...Gn).
- Выделение регуляторной популяции клеток: формирование КРП-системы (клеточная регуляция пролиферации) с двумя типами клеток-агентов: активаторами (h) и ингибиторами (i).
- Усложнение внутренних связей: появление специфических регуляторных контуров, включая отрицательную обратную связь для стабилизации.

3. Интеграция с надсистемами: подключение к гуморальным и нейронным регуляторным центрам (например, гипоталамусу), что соответствует принципам иерархического управления.

С позиций теории регуляторных сетей, эволюция КРП-системы может быть смоделирована как процесс положительной селекции клонов (например, лимфоцитов) через идиотипорганные взаимодействия. Ключевым этапом филогенеза стало введение фазы покоя (G0) для функциональных клеток, что повысило устойчивость системы, но потребовало усложнения регуляторных алгоритмов (рис. 4).

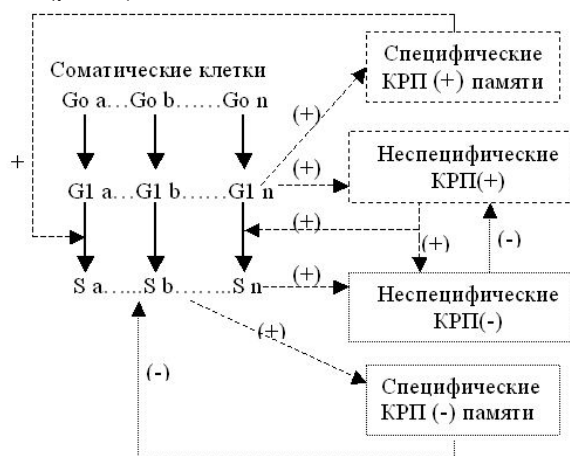


Рис. 4. Система клеточной регуляции пролиферации соматических клеток (КРП-система)

Системные свойства КРП-системы:

- *Самоорганизация и устойчивость*: способность возвращаться в стационарное состояние после возмущений, аналогичная fault tolerance в распределенных системах.
- *Целостность*: интеграция разнородных клеточных популяций в единый контур управления.
- *Иерархичность*: подчинение вышестоящим регуляторным системам (гуморальной, нервной), что отражает принцип многоуровневого контроля.

Таким образом, клеточный гиперцикл представляет собой эволюционно оптимизированную биологическую систему, имеющую ключевую роль в процессах эволюции, онтогенеза, регенерации и др. -

Заключение

Существование многоклеточных организмов требует надежных регуляторных систем координации и взаимосогласования процессов клеточного деления и тканевого роста. Важнейшим уровнем такой регуляции является система межклеточной регуляции клеточного роста разнотипных соматических тканей, основу которой составляет «клеточный гиперцикл». Предложены математическая модель гиперцикла в виде системы из трех дифференциальных уравнений и структурная модель клеточной регуляции пролиферации соматических клеток.

Теоретическое моделирование закономерностей самостановления и саморегуляции такой системы указывает на необходимость существования специализированных клеточных популяций, выполняющих функцию межклеточной регуляции роста соматических тканей – специальной клеточной системы регуляции и интеграции роста клеток соматических тканей.

Литература

1. *Xavier da Silveira Dos Santos A., Liberali P.* From single cells to tissue self-organization. *FEBS J.* 2019; 286(8):1495-1513. doi:10.1111/febs.14694
2. *Dilao R.* Mathematical models of morphogenesis. *ITM Web of Conferences.* 2015. 4 p. Art. 01001. doi:link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-42679-2_4
3. *Staps M., van Gestel J., Tarnita C.E.* Emergence of diverse life cycles and life histories at the origin of multicellularity. *Nat. Ecol. Evol.* 2019;3:1197-1205. doi:10.1038/s41559-019-0940-0
4. *Bratsun D.A., Krasnyakov I.V.* Modeling the cellular microenvironment near a tissue-liquid interface during cell growth in a porous scaffold. *Interfacial Phenom. Heat Transf.* 2022;10(3):P. 25–44. doi:10.1615/InterfacPhenomHeatTransfer.2022045694
5. *Salm M., Pismen L.M.* Chemical and mechanical signaling in epithelial spreading. *Phys. Biol.* 2012;9(2):026009–026023. doi:10.1088/1478-3975/9/2/026009
6. *Bellomo N., Li N.K., Main P.M.* On the foundations of cancer modelling: Selected topics, speculations, and perspectives. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences.* 2008;18(4):593–646. doi:10.1142/S0218202508002796
7. *Гребенников Д.С., Желткова В.В., Савинков П.С., Бочаров Г.А.* Математическая иммунология: процессы, модели и усвоение данных // Российский иммунологический журнал. 2023. Том 26. № 2. С. 145-152. doi:10.46235/1028-7221-1210-MIP
8. *Dontsov V.I., Krut'ko V.N.* Modeling the entire human mortality curve: a regulatory model of aging. *Biophysics.* 2020;65(1):172-174. doi:10.1134/S0006350920010054
9. *Krut'ko V.N., Dontsov V.I., Khalyavkin A.V., Markova A.N.* Natural aging as a sequential poly-systemic syndrome. *Frontiers in Bioscience, Landmark.* 2018;23:909-920. doi:10.2741/4624
10. *Achasova S.M.* Self-replicating structure as an artificial multicellular organism. *Cybernetics and systems analysis.* 2014;50(2):316-323. doi:10.1007/s10559-014-9619-3
11. *Донцов В.И.* Иммунобиология постнатального развития. М.: Наука. 1990. 158 с.
12. *Донцов В.И.* Структурные модели регуляции клеточного роста и новая иммунная теория старения // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2009. Том 8. № 1. С. 115-122. doi: elibrary.ru/item.asp?id=11899003
13. *Eigen M., Schuster P.* THE HYPERCYCLE. A Principle of Natural Self-Organization Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York. 1979.
14. *Nicolis J.S.* Dynamics of hierarchical systems. An evolutionary approach. Berlin-Heidelberg-N.Y.-Tokyo. Springer-Verlag. 1986.

Крутько Вячеслав Николаевич. Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, г. Москва. Заведующий отделом. Доктор технических наук, кандидат биологических наук, профессор. Область научных интересов: медицинская информатика и компьютерные системы для оценки и прогноза здоровья и старения. E-mail: krutkovn@mail.ru

Донцов Виталий Иванович. Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН, г. Москва. Ведущий научный сотрудник. Доктор медицинских наук. Область научных интересов: системный анализ и моделирование биологических систем, медицинская информатика и компьютерные системы для оценки и прогноза здоровья и старения. E-mail: dontsovi@mail.ru

System analysis and modeling of hierarchical regulatory mechanisms of cell growth

V. N. Krut'ko, V. I. Dontsov

Federal Research Center "Computer Science and Control" of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract. The paper presents a systematic approach to modeling multilevel regulatory mechanisms of cell growth in multicellular organisms. It has been shown that the interaction of cell populations forms a structure similar to a hypercycle, with feedback loops and adaptive properties. A mathematical model of a cellular hypercycle is proposed, demonstrating the ability of this system to self-organize and recover from external influences.

Keywords: *system analysis, self-organization, hypercycle, mathematical modeling, theory of systems in biology, cell growth.*

DOI: 10.14357/20790279250311 **EDN:** DLBRJA

References

1. *Xavier da Silveira Dos Santos A., Liberali P.* From single cells to tissue self-organization. *FEBS J.* 2019;286(8):1495-1513. doi:10.1111/febs.14694
2. *Dilao R.* Mathematical models of morphogenesis. *ITM Web of Conferences.* 2015. 4 p. Art. 01001. doi:link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-42679-2_4
3. *Staps M., van Gestel J., Tarnita C.E.* Emergence of diverse life cycles and life histories at the origin of multicellularity. *Nat. Ecol. Evol.* 2019;3:1197-1205. doi:10.1038/s41559-019-0940-0
4. *Bratsun D.A., Krasnyakov I.V.* Modeling the cellular microenvironment near a tissue-liquid interface during cell growth in a porous scaffold. *Interfacial Phenom. Heat Transf.* 2022;10(3):P. 25-44. doi:10.1615/InterfacPhenomHeatTransf.er.2022045694
5. *Salm M., Pismen L.M.* Chemical and mechanical signaling in epithelial spreading. *Phys. Biol.* 2012;9(2):026009-026023. doi:10.1088/1478-3975/9/2/026009
6. *Bellomo N., Li N.K., Main P.M.* On the foundations of cancer modelling: Selected topics, speculations, and perspectives. *Mathematical Models and Methods in Applied Sciences.* 2008;18(4):593-646. doi:10.1142/S0218202508002796
7. *Grebennikov D.S., Zheltkova V.V., Savinkov R.S., Bocharov G.A.* Mathematical Immunology: Processes, models, and data assimilation. *Rossiyskij immunologicheskij zhurnal.* 2023;26(2):145-152. (In Russ). doi:10.46235/1028-7221-1210-MIP
8. *Dontsov V.I., Krut'ko V.N.* Modeling the entire human mortality curve: a regulatory model of aging. *Biophysics.* 2020;65(1):172-174. doi:10.1134/S0006350920010054
9. *Krut'ko V.N., Dontsov V.I., Khalyavkin A.V., Markova A.N.* Natural aging as a sequential poly-systemic syndrome. *Frontiers in Bioscience, Landmark.* 2018;23:909-920. doi:10.2741/4624
10. *Achasova S.M.* Self-replicating structure as an artificial multicellular organism. *Cybernetics and systems analysis.* 2014;50(2):316-323 doi:10.1007/s10559-014-9619-3
11. *Dontsov V.I.* Immunobiology of postnatal development. Moscow: Nauka Publ. 1990. 158 p. (In Russ).
12. *Dontsov V.I.* Structural models of cell growth regulation and a new immune theory of aging. . *Sistemnyj analiz i upravlenie v biomedicinskih sistemah.* 2009;8(1):115-122. (In Russ). doi:elibrary.ru/item.asp?id=11899003
13. *Eigen M., Schuster P.* THE HYPERCYCLE. A Principle of Natural Self-Organization Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York. 1979.
14. *Nicolis J.S.* Dynamics of hierarchical systems. An evolutionary approach. Berlin-Heidelberg-N.Y.-Tokyo. Springer-Verlag. 1986.

Vyacheslav N. Krut'ko. Federal Research Center “Computer Science and Control” of Russian Academy of Sciences, Moscow. Head of the department. Doctor of Technical Sciences, Candidate of Biological Sciences, Professor. Research interests: medical informatics and computer systems for the assessment and prognosis of health and aging. E-mail: krutkovn@mail.ru

Vitaly I. Dontsov. Federal Research Center “Computer Science and Control” of Russian Academy of Sciences, Moscow. Doctor of medical sciences. Research interests: system analysis and modeling of biological systems, medical informatics and computer systems for the assessment and prognosis of health and aging E-mail: dontsovvi@mail.ru