

УДК 57.017.22

## КОММЕНТАРИЙ. ЕЩЕ ОДНА НЕРЕШАЕМАЯ ПРОБЛЕМА И АКСИОМА БИОЛОГИИ: НЕЛЬЗЯ ИЗ СВОЙСТВ ОТДЕЛЬНЫХ СОСТАВЛЯЮЩИХ КЛЕТОК ВЫВЕСТИ ИХ СВОЙСТВА В ОРГАНИЗМЕ

© 2024 г. Л. Г. Кондратьева<sup>1, 2, \*</sup>, Е. Д. Свердлов<sup>1, \*\*</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский центр “Курчатовский институт”, Москва, 123182 Россия

<sup>2</sup> Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова  
Российской академии наук, Москва, 117997 Россия

\*e-mail: liakondratyeva@yandex.ru

\*\*e-mail: edsverd@gmail.com

*“Книжные полки забиты томами, описывающими успехи разума и кремниевых чипов. Мы ожидаем, что наука скажет нам, что можно сделать, и что нужно сделать. Правительства надеются на ученых, что они улучшат качество жизни и защитят нас от прежних “улучшений”. Футурологи не видят предела человеческим исследованиям, а социологи не видят конца множеству проблем, которые они порождают. В размышлениях наших средств массовой информации о будущем науки преобладают ожидания великих вмешательств: взлома генетического кода человека, лечения всех наших болезней, манипулирования каждым атомом материальной вселенной и в конечном итоге создания интеллекта, превосходящего наш собственный. Человеческий прогресс все больше похож на гонку по манипулированию окружающим нас миром на всех уровнях”.*

John D. Barrow “Impossibility: The Limits of Science and the Science of Limits”, Oxford University Press, 1999

*“Технологии скачут впереди концепций. Мы отошли от изучения сложности организма; от процессов и организации к составным частям.”*

Джеймс Блэк — лауреат Нобелевской премии по медицине, 1988

Поступила в редакцию 13.02.2024 г.

После доработки 06.03.2024 г.

Принята к публикации 12.03.2024 г.

В рамках краткого комментария обсуждается проблема непредсказуемых (“эмерджентных”) свойств сложных биологических систем, возникающих в результате взаимодействий между их отдельными компонентами. Обращается внимание на принципиальную невозможность определения статуса клетки в составе организма на основании данных, полученных после ее отделения от многоклеточной системы. Кратко рассматриваются современное состояние исследований истории появления многоклеточности и той сложности, которую ее появление внесло в обсуждение эволюции жизни на Земле. Предлагается обобщение имеющихся данных в форме аксиомы, утверждающей, что в многоклеточных организмах на каждом уровне организации возникают свойства, непредсказуемые на основании свойств отдельных модулей и клеток. Нельзя из свойств отдельных составляющих клеток вывести их свойства в организме.

**Ключевые слова:** сложные биологические системы, эмерджентные свойства, многоклеточность, межклеточные взаимодействия, аксиома сложности.

**DOI:** 10.31857/S0016675824090017 **EDN:** AFBXCH

К написанию этого комментария побудили попытки (весьма активные) ученых установить свойства клеток в составе многоклеточного организма, используя блестящую технологию “Single-cell-sequencing” (секвенирование единичных клеток).

Таких работ очень много, упомянем несколько недавних [1–3]. “Мы полагаем, что вступили в эпоху науки, основанной на данных об отдельных клетках многоклеточных организмов” [4]. При этом нельзя сказать, что все ученые не понимают

теоретическую ущербность такой стратегии. Многие хорошо понимают: “Организация клеточных компартментов и макроструктур, а также межклеточных взаимодействий имеет фундаментальное значение для функционирования многоклеточных организмов. .... одноклеточные мультиомные методы требуют отделения клеток от их тканей и, таким образом, приводят к потере информации о физических взаимодействиях внутри и между клетками, несмотря на ... усилия, предпринимаемые для учета (эффектов) межклеточных взаимодействий” [1]; “Каждая клетка многоклеточного организма находится в постоянном взаимодействии со своим локальным микроокружением, которое содержит как клеточные, так и неклеточные компоненты, включая секретируемые факторы роста, внеклеточный матрикс, циркулирующие гормоны, питательные вещества и кислород. Протоколы выделения клеток радикально нарушают клеточное микроокружение и основаны на сочетании механической диссоциации и длительной ферментативной обработки, часто при 37 °C. В свете этих фактов гипотеза о том, что сам процесс изоляции клетки из ее ниши значительно меняет профиль экспрессии ее генов, кажется разумной” [5]. Характерно заключение этого последнего обзора: “... Целью этого обзора является предоставление дорожной карты по управлению искажениями в высокопроизводительных транскрипционных исследованиях. Далеко не идеальное, каждое экспериментальное вмешательство приносит свой собственный набор компромиссов, артефактов и осложнений. Поэтому необходим тщательный анализ преимуществ и рисков каждого метода для выбора для каждого проекта наиболее адаптированной процедуры, которая позволит получить наиболее точные карты транскрипции. Этот обзор служит предостережением относительно интерпретации данных о клетках, изолированных из окружающей их среды *in vivo*. Что еще более важно, он направлен на содействие разработке более подходящих методов для точного определения состояний отделенных клеток в том виде, в котором они существуют в их естественном тканевом контексте, а также на создание транскрипционных атласов второго поколения”.

Настоящий обзор является попыткой показать, что принципиально невозможно установить статус клетки в составе организма на основании данных, полученных после ее отделения от системы взаимодействующих партнеров; кроме того, он коснется нескольких связанных злободневных проблем. При этом мы полагаем целесообразным (хотя и необязательным в данном контексте) дать очень краткий скетч, касающийся исследований истории появления многоклеточности и той сложности, которую ее появление внесло в обсуждение эволюции жизни на Земле.

## ФЕНОМЕН МНОГОКЛЕТОЧНОСТИ: КЕМБРИЙСКИЙ ВЗРЫВ ИЛИ МНОГО РАНЬШЕ?

“Мультиклеточные эукариоты возрастом 1,63 млрд лет в формации Чуаньлингоу в Северном Китае” — статья с таким названием появилась 26 января 2024 г. в журнале “Science Advances” [6]. Практически одновременно в “Science” вышел популярный комментарий известной журналистки Элизабет Пенниси, работающей в этом журнале [7], он называется “Крошечные окаменелости перевернули хронологию многоклеточной жизни”. Остановимся на нем подробнее.

Это новое исследование, описывающее микроскопическую, похожую на водоросли окаменелость возрастом более 1,6 млрд лет, подтверждает идею о том, что одна из отличительных черт сложной жизни, которую мы видим вокруг нас, — многоклеточность — намного *старше*, чем считалось ранее. Вместе с другими недавними исследованиями находка окаменелости, о которой сообщается в Science Advances, предполагает, что линия (известная как эукариоты), которая состоит из клеток, разделенных на отдельные компартменты, стала многоклеточной примерно на 600 млн лет раньше, чем до сих пор полагали ученые.

Первыми на Земле появились *прокариоты* около 3,9 млрд лет назад; около 2 млрд лет назад появились гораздо более крупные одноклеточные — *эукариоты*, несущие ядра. На протяжении десятилетий исследователи считали, что эукариоты не образовывали многоклеточные структуры в течение одного миллиарда лет после их возникновения.

В 1989 г. исследователи описали *Qingshania magnifica* — микроскопическое ископаемое, которое, как они предположили, представляло собой примитивную зеленую водоросль, многоклеточный эукариот [8]. Никто не обратил особого внимания на это открытие, хотя оно произошло из формации Чуаньлингоу в Северном Китае, которая включает слои возрастом 1,6 млрд лет. Но с 2015 г. Маоянь Чжу (Maoyan Zhu) и Ланьюн Мiao (Lanyun Miao) — палеобиологи из Нанкинского института геологии и палеонтологии Китайской академии наук, не прекращали работу и в конечном итоге обнаружили 279 микроскопических окаменелостей, все из которых, кроме одного, принадлежат к *Q. magnifica*. В новой статье [6] они сообщают, что окаменелости состоят из цепочек до 20 цилиндрических клеток с прилегающими клеточными стенками, как у растений, видимыми под микроскопом в виде темных колец. У некоторых окаменелостей были споры с собственными клеточными стенками, что позволяет предположить, что нити имели специализированные репродуктивные структуры. Все указывает на то, что эукариоты к тому времени

были гораздо более разнообразными и сложными, чем предполагалось ранее.

Если простые, но разнообразные многоклеточные формы появились так рано, то для развития сложных многоклеточных форм потребовалось гораздо больше времени, чем думало большинство исследователей; первые существа с органами и клетками, не имевшими прямого доступа к внешней среде, появились менее одного млрд лет назад. “Если эти результаты подтвердятся, то они будут замечательными и преобразующими, хотя трудно сравнивать организм возрастом 1,6 млрд лет с существующими организмами” [7].

Проблеме Кембрийского взрыва посвящено огромное множество работ, трактующих его с разных точек зрения. Блестящий анализ ситуации в 2008 г. дал эколог Дж. Левинтон из Университета Стоуни-Брук, Нью-Йорк [9], в 2015 г. очень простой, но строгий анализ проблем опубликовал Д. Бриггс из Йельского университета [10]. Дж. Левинтон отметил, что внезапное появление огромного множества полнофункциональных форм жизни в слоях кембрийских горных пород не является результатом какого-либо известного эволюционного процесса, и признал, что принятое эволюционное время появления первой животной жизни сильно противоречит экстраполированным временам, полученным с помощью анализа “молекулярных часов”, основанного на предположении о примерном постоянстве скорости изменения последовательностей ДНК или белков между видами. Геологи-эволюционисты датировали кембрийские породы возрастом 542 млн лет назад. Что касается молекулярных часов: “Все основные исследования последовательно указывают на дату дивергенции [появления животной жизни]... значительно раньше начала кембрия” [9]. Оценки различий варьируют от 586 до более 1200 млн лет. Описанные выше данные китайских ученых сближают эти две категории данных.

Внезапное появление окаменелостей Кембрийского взрыва интересовало биологов со времен Ч. Дарвина. Дарвин высказывал мнение, что предковые формы “жили задолго до” первых ископаемых представителей, но не мог объяснить, почему нет окаменелостей этих более ранних форм. Он подчеркивал “бедность наших палеонтологических коллекций”, указывая, что “ни один полностью мягкий организм не может быть сохранен” [11]. К счастью, за последние 150 лет было обнаружено множество новых окаменелостей, позволяющих считать, что внезапное появление окаменелостей в кембрии (541–485 млн лет назад) вполне реально, а не является результатом несовершенной летописи окаменелостей [10].

Сложность возникших и проявившихся в Кембрийском взрыве систем порождает и такие

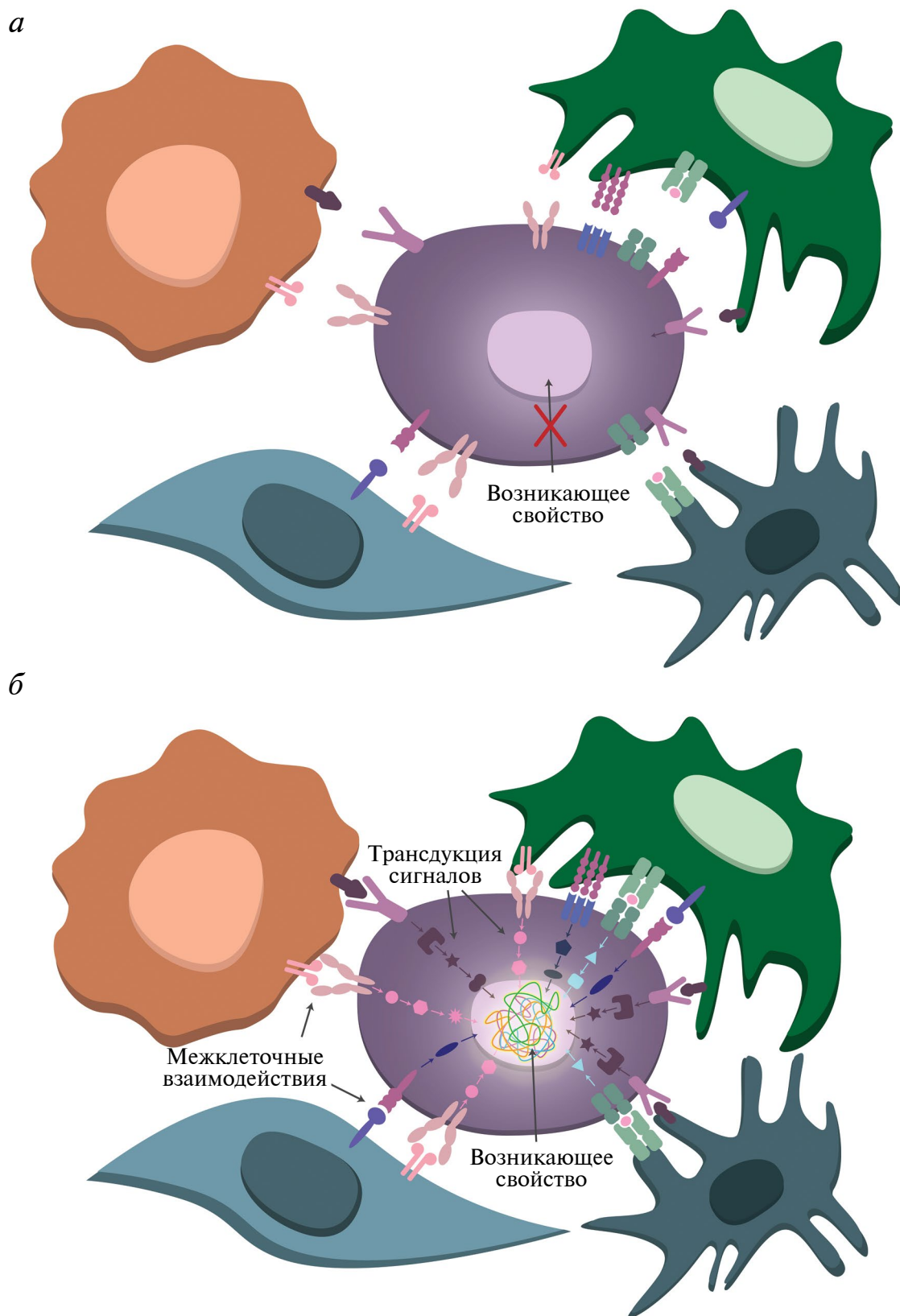
объяснения, как их космическое происхождение [12]. Нужно также упомянуть, что ученые-креационисты объясняют “внезапность” взрыва актом творения [13]. Модель сотворения в целом не испытывает потребности в “лучших доказательствах”. Тем не менее, кажущиеся простейшими, такие объяснения не так просты на самом деле, поскольку ставят вопрос о природе творца. В целом ясно, что перед учеными стоит сложнейшая задача найти наиболее рациональное объяснение величайшей эволюционной загадки: Кембрийского взрыва, приведшего к появлению предков большинства типов животных в летописи окаменелостей около 530 млн лет назад [14].

### ВОЗНИКАЮЩИЕ СВОЙСТВА. АКСИОМА СЛОЖНОСТИ

Вместе с многоклеточностью неизбежно появился эффект возникающих в результате межклеточных взаимодействий (“emergent”, эмерджентных) свойств. Они образуются всегда при взаимодействиях как молекул, так и клеток. Идея эмерджентных свойств давно дискутируется в философии и эволюционной биологии. Ей посвящены сотни публикаций и множество несогласующихся трактовок [15].

Свойства, возникающие в сложных системах в результате взаимодействия компонентов, непредсказуемы на основании свойств отдельных компонентов. Они так и называются — возникающие свойства (“emergent properties”), и не могут быть приписаны отдельным взаимодействующим субъектам — это свойства целой системы [16–19]. При этом система может состоять из иерархических уровней. Каждый из них имеет свои возникающие свойства, свойства нижнего уровня влияют на свойства следующего. На всех уровнях организации живых систем появляются возникающие свойства, а целый организм — это конечное возникающее свойство (рис. 1).

“Эмерджентные свойства” можно рассматривать как *непредсказуемое* поведение, возникающее в результате *взаимодействия* между компонентами системы и их средой. В результате система представляет собой нечто большее, чем просто сумму ее составных частей [15, 17, 20]. Идея эмерджентных свойств является старой в философии и науке, включая эволюционную биологию [21–23]. Детальная дискуссия потребовала бы обзора сотен публикаций и сопоставлений иногда противоположных точек зрения. Простейший парадигматический пример возникающего свойства: из свойств молекул водорода и кислорода невозможно предсказать все свойства воды — температуру ее кипения, поверхностное натяжение, свойство как растворителя, удельный вес, способность замерзать с образованием снежинок разнообразных форм и т. д. Это



**Рис. 1.** Возникающие свойства. *a* — не взаимодействующие клетки; *б* — взаимодействующие клетки порождают систему межклеточной сигнализации (стрелки) и непонятные возникающие свойства, условно обозначенные бесформенной разноцветной фигурой.

“фенотип” воды. Он возникает вследствие взаимодействия водорода и кислорода.

Сложность многоклеточных систем приводит к сложности трактовки их эволюции. В большой статье, вышедшей в журнале “Прогресс биофизики и молекулярной биологии” под названием “Неодарвинизм должен мутировать, чтобы выжить” [21], авторы, в частности, пишут: “Дарвиновская эволюция — это описательная концепция девятнадцатого века, которая сама по себе эволюционировала. Отбор путем выживания наиболее приспособленных был увлекательной идеей. Микроэволюция была биологически и эмпирически подтверждена открытием мутаций. ...отбор, основанный на выживании наиболее приспособленных, недостаточен для чего-либо, кроме микроэволюции”. Показано, что макроэволюция (необходимая для всех событий видообразования и усложнений, возникающих в результате Кембрийского взрыва) вероятностно крайне неправдоподобна (порядка  $10^{-50}$ ), если она основана на отборе путем выживания наиболее приспособленных”. Все проблемы трактовки макроэволюции упираются в сложности, связанные с возникающими признаками.

Сложность вносят не только те проблемы, о которых я сейчас говорил (то есть проблемы с определением строения клеток в составе многоклеточного организма), но и многие другие, стоящие перед исследователями. В общем виде мы сталкиваемся здесь с общепроцессуальной проблемой, которую А. Эйнштейн формулировал так: “Невозможно решить проблему на том же уровне, на котором она возникла. Необходимо подняться на уровень выше” (“No problem can be solved from the same level of consciousness that created it. You have to rise above it to the next level.”), рис. 2[24].

Эта формулировка согласуется со второй теоремой К. Гёделя о неполноте, которая показывает, что система не может продемонстрировать свою собственную непротиворечивость (“The system can not demonstrate its own consistency.”) [25]. Этот принцип неопределенности в применении к живым системам формулировал также Нильс Бор в замечательной книге “Атомная физика и человеческое познание” [26]: “...мы, без сомнения, убили бы животное, если бы попытались довести исследование его органов до того, чтобы можно было сказать, какую роль играют в его жизненных отправлениях отдельные атомы... Минимальная свобода, которую мы вынуждены предоставлять организму, как раз достаточна, чтобы позволить ему, так сказать, скрыть от нас свои последние тайны”.

Все это позволяет сформулировать биологическую аксиому:

*“В многоклеточных организмах на каждом уровне организации возникают свойства, непредсказуемые на основании свойств отдельных модулей и клеток.*

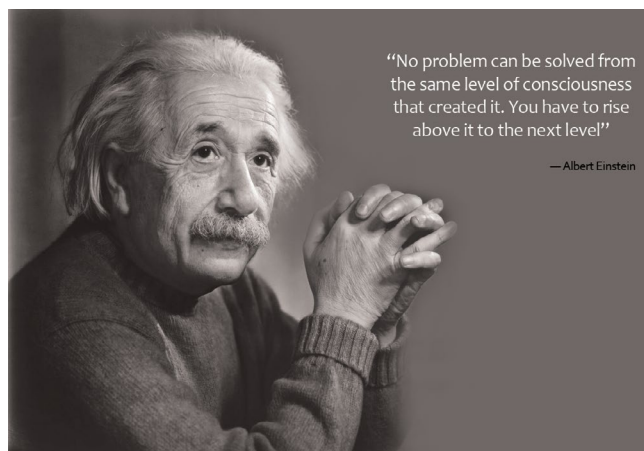


Рис. 2. А. Эйнштейн.

*Нельзя из свойств отдельных составляющих клеток вывести их свойства в организме”.*

Мы считаем, что возможным исключением является такое многоклеточное образование как раковая опухоль на поздних стадиях, когда множество клеток претерпевает эпителиально-мезенхимальный переход и межклеточные взаимодействия ослабевают.

Работа проведена в рамках Государственного задания НИЦ “Курчатовский институт”.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием в качестве объекта животных.

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием в качестве объекта людей.

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baysoy A., Bai Z., Satija R., Fan R. The technological landscape and applications of single-cell multi-omics // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2023. V. № P. 1–19.
2. Raredon M.S.B., Yang J., Kothapalli N. et al. Comprehensive visualization of cell-cell interactions in single-cell and spatial transcriptomics with NICHES // Bioinformatics. 2022. V. 39. № 1. doi: 10.1093/bioinformatics/btac775
3. Liu Z., Sun D., Wang C. Evaluation of cell-cell interaction methods by integrating single-cell RNA sequencing data with spatial information // Genome Biology. 2022. V. 23. № 1. P. 218. doi: 10.1186/s13059-022-02783-y
4. Lahnemann D., Koster J., Szczurek E. et al. Eleven grand challenges in single-cell data science // Genome Biol. 2020. V. 21. № 1. P. 31. doi: 10.1186/s13059-020-1926-6

5. *Machado L., Relaix F., Mourikis P.* Stress relief: Emerging methods to mitigate dissociation-induced artefacts // *Trends Cell Biol.* 2021. V. 31. № 11. P. 888–897. doi: 10.1016/j.tcb.2021.05.004
6. *Miao L., Yin Z., Knoll A.H. et al.* 1.63-billion-year-old multicellular eukaryotes from the Chuanlinggou Formation in North China // *Sci. Adv.* 2024. V. 10. № 4. doi: 10.1126/sciadv.adk3208
7. *Pennisi E.* Tiny fossils upend timeline of multicellular life // *Science.* 2024. V. 383. № 6681. P. 352–353. doi: 10.1126/science.ado2396
8. *Yan Y.* Shale facies algal filaments from Chuanlinggou Formation in Jixian County // *Bull. Tianjin Inst. Geol. and Mineral Resources.* 1989. V. 21. № P. 149–165.
9. *Levinton J.S.* The Cambrian explosion: How do we use the evidence // *BioScience.* 2008. V. 58. № 9. P. 855–864.
10. *Briggs D.E.* The cambrian explosion // *Curr. Biol.* 2015. V. 25. № 19. P. R864–R868. doi: 10.1016/j.cub.2015.04.047
11. *Darwin Ch.* On the origin of species // 1872. London: J. Murray, 502 p.
12. *Steele E.J., Al-Mufti S., Augustyn K.A. et al.* Cause of Cambrian explosion – terrestrial or cosmic? // *Progress in Biophys. and Mol. Biol.* 2018. V. 136. № P. 3–23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2018.03.004>
13. *Thomas B.* Cambrian clash: Fossils and molecular clocks disagree // *ICR News.* 2008. <https://www.icr.org/article/cambrian-clash-fossils-molecular-clocks-disagree>
14. *Lee M.S.Y., Dorey J.B.* Evolution: Dampening the Cambrian explosion // *Curr. Biol.* 2018. V. 28. № 23. P. r1353–r1355. doi: 10.1016/j.cub.2018.10.012
15. *West-Eberhard M.J.* Modularity as a universal emergent property of biological traits // *J. Exp. Zool. Mol. Dev. Evol.* 2019. V. 332. № 8. P. 356–364. doi: 10.1002/jez.b.22913
16. *Heng H.H.* The conflict between complex systems and reductionism // *Jama.* 2008. V. 300. № 13. P. 1580–1581.
17. *Johnson C.W.* What are emergent properties and how do they affect the engineering of complex systems? // *Reliability Engineering & System Safety.* 2006. V. 91. № 12. P. 1475–1481.
18. *Korn R.* The emergence principle in biological hierarchies // *Biol. and Philosophy.* 2005. V. 20. № 1. P. 137–151.
19. *Suki B., Bates J.H., Frey U.* Complexity and emergent phenomena // *Compr. Physiol.* 2011. V. 1. № 2. P. 995–1029.
20. *Vicente F.N., Diz-Muñoz A.* Order from chaos: How mechanics shape epithelia and promote self-organization // *Curr. Op. in Syst. Biol.* 2023. V. 32–33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coisb.2023.100446>
21. *Brown O.R., Hullender D.A.* Neo-darwinism must mutate to survive // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2022. V. 172. № P. 24–38. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2022.04.005
22. *Brown O.R., Hullender D.A.* Biological evolution requires an emergent, self-organizing principle // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2023. V. 182. P. 75–102. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2023.06.001
23. *Xavier da Silveira Dos Santos A., Liberali P.* From single cells to tissue self-organization // *Febs J.* 2019. V. 286. № 8. P. 1495–1513. doi: 10.1111/febs.14694
24. *Einstein A.* No problem can be solved from the same level of consciousness that created it. <https://www.azquotes.com/quote/87303> (accessed on 10-02-2024)
25. *Raatikainen P.* Gödel's incompleteness theorems // *Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Winter 2013). <http://plato.stanford.edu/entries/goedel-incompleteness/>
26. *Бор Н.* Атомная физика и человеческое познание // 1961. М.: Изд-во иностр. лит-ры, 152 с.

## Another Unsolvable Problem and Axiom of Biology: It is Impossible to Deduce the Properties of Cells in an Organism From the Properties of Individual Cells

L. G. Kondratyeva<sup>1,2, \*</sup>, E. D. Sverdlov<sup>1, \*\*</sup>

<sup>1</sup>*National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, 123182 Russia*

<sup>2</sup>*Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 117997 Russia*

*\*e-mail: liakondratyeva@yandex.ru*

*\*\*e-mail: edsverd@gmail.com*

Within a brief commentary, the problem of unpredictable “emergent” properties of complex biological systems arising from interactions between their individual components is discussed. We draw attention to the fundamental impossibility of determining the state of the cell within the organism based on the data obtained after its separation from the multicellular system. Briefly considered are the current state of research on the history of the emergence of multicellularity and the complexity it has introduced into the discussion of the evolution of life on Earth. An axiom is proposed summarizing existing data, asserting that properties of multicellular organisms emerge at each level of organization that are unpredictable based on the properties of individual modules and cells. It is not possible to derive from the properties of individual cell components their properties in the whole organism.

**Keywords:** complex systems, emergent properties, multicellular organisms, cell–cell communication, axiom of complexity.