

УДК: 577.213:576.362:579.23

О типах законов роста бактерий

Лихошвай В.А.^{**1,2}, Хлебодарова Т.М.^{*1}

¹*Институт цитологии и генетики, Сибирское отделение Российской академии наук,
Новосибирск, 630090, Россия*

²*Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,
Новосибирск, 630090, Россия*

Аннотация. Объем/масса/площадь оболочки бактерии являются важными характеристиками ее развития в процессе одиночного цикла. Исследования, проведенные нами ранее, показали, что клетки могут сталкиваться в процессе одиночного цикла с проблемой неограниченного роста собственного размера. Мы выявили два основных типа законов роста, которые были названы «экспоненциальным» и «линейным». Для клеток, растущих по закону экспоненциального типа, при определенных условиях возникает проблема неограниченного роста размера клеток, а по линейному – нет [1]. В настоящей работе мы показываем, что законы роста размера бактерий относятся исключительно к линейному типу. Мы показываем, что данное свойство является следствием универсального генетического принципа хранения и передачи информации, присущего всем живым организмам. Законы роста экспоненциального типа могли существовать только на самых ранних этапах эволюции клеток, на которых генетический механизм еще не был сформирован в современном виде.

Ключевые слова: моделирование, прокариоты, клеточный цикл, экспоненциальный и линейный типы законов роста клетки.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема согласования развития различных клеточных структур в одиночном цикле прокариот имеет длительную историю, начиная с пионерских работ Pritchard с соавторами [2], Donachie [3] и Cooper&Helmsteter [4]. Одно из первых теоретических решений проблемы согласования темпов роста объема клетки и темпов репликации дано в работе Pritchard et al. [2]. В ней была представлена модель клеточного цикла, в которой инициация репликации геномной ДНК контролируется репрессором. В модели интенсивность синтеза репрессора была пропорциональна числу копий его структурного гена, а эффективность функционирования определялась концентрацией функциональной формы репрессора, что и обеспечивало достижение необходимого согласования процессов роста и репликации.

В работе Donachie [3] были приведены экспериментальные данные о постоянстве отношения в момент инициации репликации геномной ДНК массы/объема клетки к числу сайтов инициации репликации. Данное отношение, названное «инициаторной массой», также позволяет согласовывать процессы роста и репликации между собой.

Cooper&Helmsteter в 1968 году [4] предположили, что клеточный цикл контролируется темпами репликации. Постулировав постоянство времени репликации (С период) и времени между терминацией репликации и началом деления клетки (D период) они разработали модель согласованного роста, деления и репликации клетки.

**likho@bionet.nsc.ru

*tamara@bionet.nsc.ru

Позднее было показано, что постоянство С и D периодов справедливо лишь для клеток *Escherichia coli* с длительностью клеточного цикла менее одного часа [5].

Так как в клетке *E. coli* до сих пор не открыт глобальный репрессор инициации репликации (см. обзоры [6, 7]), то модель Pritchard et al. [2] не получила дальнейшего развития, а идеи Cooper&Helmsteter [4] и Donachi [3] до сих пор являются основой для разработки современных моделей клеточного цикла *E. coli* [8–10].

Обращает на себя внимание, что в рассмотренных работах, наличие проблемы согласования роста и репликации принимается как само собой разумеющийся факт. В более поздних исследованиях, несмотря на то, что существование данной проблемы отражено в заголовках публикаций последних лет [10–13], ее решения до сих пор нет даже для такого изученного в генетическом плане организма как *E. coli*. Не рассматриваются и общие теоретические вопросы проблемы согласования.

Например, нам не удалось найти ответы на такие вопросы, как: всегда ли у клетки существует проблема согласования развития между собой процессов роста и репликации? Могут ли существовать условия, при которых данной проблемы просто не существует? Чтобы найти ответы на эти вопросы мы провели собственный теоретический анализ проблемы согласования роста клетки и репликации ДНК [1, 14].

Мы обнаружили, что, если в моделях клеточного цикла принять гипотезу Cooper&Helmsteter [4], т.е., поставить длительность клеточного цикла в зависимость от темпов инициации репликации, то для процесса инициации репликации проблемы согласования не возникает. Данный результат был ожидаем, и причина этого была ясна: по условию гипотезы Cooper&Helmsteter [4] репликация является ведущим процессом клеточного цикла и по нему определяется его продолжительность, что и гарантирует автоматическое согласование в модели процесса репликации с длительностью одиночного цикла. Но при этом оказалось, что в условиях действия гипотезы Cooper&Helmsteter [4] и при описании роста объема клетки некоторой феноменологической функцией с фиксированными параметрами, для модельной клетки возникает проблема согласования темпа роста объема с темпами репликации. Проведенный в работе [1] анализ показал, что, наличие/отсутствие проблемы напрямую определяется принятым в модели феноменологическим законом роста. Например, если рост объема описывался функциями $V(t) = V_0 \exp(kt)$ или $V(t) = V_0(1 + kt)$, то перед «клеткой» вставала проблема неограниченного роста объема. Напротив, законы $V(t) = V_0 + kV_1t$ и $V(t) = V_0 + V_1(\exp(kt) - 1)$ такой проблемы не порождали [1]. Таким образом, было выяснено, что проблема согласования в моделях не только зависит от закона роста, но и проявляется в форме тенденции к неограниченному росту объема потомков клетки. На основе проведенных в работе [1] исследований, мы выделили два типа законов роста клетки: «экспоненциальный» и «линейный». К законам экспоненциального типа мы отнесли все законы роста, которые порождают проблему неограниченного роста, а к законам линейного типа – все законы роста, для которых такой проблемы не возникает. Названия типам законов роста мы дали по их типичным представителям: феноменологическому экспоненциальному закону $V(t) = V_0 \exp(kt)$ и феноменологическому линейному закону $V(t) = V_0 + V_1kt$, соответственно [1, 14].

Таким образом, оказалось, что проблема согласования темпов роста размера клетки с длительностью ее одиночного цикла, напрямую зависит от типа закона роста. Существующие экспериментальные данные, относительно динамики изменения длины/массы/объема бактерий в течение клеточного цикла, как на популяционном уровне, так и на уровне индивидуальных клеток, часто аппроксимируют и экспоненциальными, и линейными, и билинейными, и даже трилинейными функциями [15–26], принадлежащими и к линейному, и к экспоненциальному типам. Так как, по сути, получаемые приближения являются феноменологическими функциями, то на их

основе нельзя решить вопрос об истинном типе законов роста, которые реализуются природными одноклеточными организмами.

Существенную информацию для определения типа закона, управляющего ростом бактерий в течение клеточного цикла, может дать только анализ молекулярных механизмов этих процессов. В недавних исследованиях некоторых аспектов проблемы согласования роста и деления клетки подчеркивается необходимость поиска новых теоретических подходов для ее решения [27].

В настоящей работе мы рассматриваем экспоненциальный механизм роста площади клетки и исследуем условия, при которых клетка реализует законы роста экспоненциального и линейного типа. Мы доказываем, что из фундаментальных принципов хранения и передачи генетической информации, на основе которых функционируют все известные живые организмы, следует, что все законы роста клеток относятся только к одному типу – линейному. Это свойство клетки, как самовоспроизводящейся системы, не зависит от конкретных механизмов контроля роста объема/площади оболочки клетки, которые у разных видов могут различаться. Т.е. законов роста экспоненциального типа в современных бактериях *не существует*. Законы роста экспоненциального типа (в том числе и классический экспоненциальный закон $F(t) = F_0 \exp(kt)$) могли существовать на самых ранних (догенетических и раннегенетических) этапах эволюции клетки, как самовоспроизводящейся структуры. Однако появление молекулярно-генетической машины современного типа привело к тому, что экспоненциальные законы роста были либо элиминированы, либо преобразованы в законы роста линейного типа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Формулировка проблемы неограниченного роста

Будем рассматривать типичную бактерию, у которой клеточный цикл протекает по классическому сценарию: ... → {рождение клетки в процессе деления клетки предыдущего поколения → рост клетки → деление клетки на две клетки следующего поколения} → Началом клеточного цикла индивидуальной бактерии является момент ее рождения, а концом – момент ее деления. В промежуток времени, который лежит между началом и концом клеточного цикла, бактерия активно потребляет питательные ресурсы и за счет них синтезирует вещества в количестве достаточном для создания в конце клеточного цикла двух новых, дочерних клеток. Некоторые структурные компоненты клетки представлены достаточно крупными макросистемами. Такой, например, является оболочка клетки, рост которой – сложный молекулярный процесс. Если принять гипотезу симметричного деления, то площадь оболочки в момент деления распределяется между дочерними клетками поровну. Т.е. площадь оболочки дочерней клетки в момент рождения будет в два раза меньше площади оболочки материнской клетки в момент деления. В непрерывном ряду сменяющих друг друга потомков, процесс роста оболочки клетки представляет циклически повторяемую последовательность событий: ... → {рост площади в течение клеточного цикла → уменьшение площади вдвое в момент деления} →

Тогда, если обозначить через $S(t)$ площадь бактерии в текущий момент клеточного цикла, то можем выписать последовательность значений площади клеток, последовательно происходящих друг от друга

$$S|_1(0) = S_0, S|_2(0) = \frac{1}{2} S|_1(T_D|_1), \dots, S|_{l+1}(0) = \frac{1}{2} S|_l(T_D|_l), \dots \quad (1)$$

Здесь l – номер клеточного цикла, в результате которого рождается дочерняя клетка $(l+1)$ -го поколения (рассматриваем только одну клетку, так как дочерние клетки являются идентичными по предположению о симметричности деления), $T_D|_l$ –

длительность l -го клеточного цикла, S_l – функция роста площади оболочки l -й клетки, $S_l(0)$ – площадь оболочки в момент рождения l -й клетки, $S_l(T_D|l)$ – площадь оболочки в момент деления l -й клетки.

Если наблюдать за поведением ряда (1), порождаемого в реальном эксперименте, то мы увидим, что значение площади будет всегда ограничено сверху. Т.е., в реальной системе будет наблюдаться согласованность роста клетки с длительностью клеточного цикла, но при этом возникает вопрос о природе поддержания данной согласованности.

A priori существует две возможности. Во-первых, клетка может удерживать размер от безудержного роста с помощью какого-нибудь специального молекулярного механизма. Тогда, если разрушить данный механизм, клетки потеряют способность к согласованию темпов роста с длительностью клеточного цикла и потенциально будут способны вырастать до максимально больших размеров. В этом случае ограничителем размера будет служить предельно большой размер, превышение которого будет вести к потере жизнеспособности.

Примерами феноменологических законов роста, которые обладают этими свойствами, служат экспоненциальный

$$Z(t) = Z_0 \exp(kt) \quad (2)$$

и линейный

$$Z(t) = Z_0(1 + kt) \quad (3)$$

законы [1]. Существует достаточно много свидетельств, что они хорошо аппроксимируют кинетику роста клеток [15–26]. Следуя [1], кратко изложим свойства, которыми обладает ряд (1), после подстановки в него экспоненциальной функции (2). После несложных преобразований получаем ряд

$$Z|_1 = \frac{1}{2} Z_0 \exp(k T_D|_1), Z|_2 = Z_0 \left(\frac{1}{2} \exp(k \frac{T_D|_1 + T_D|_2}{2}) \right)^2, \dots, Z|_l = Z_0 \left(\frac{1}{2} \exp(k \frac{T_D|_1 + \dots + T_D|_l}{l}) \right)^l, \dots \quad (4)$$

Тогда, если $\lim_{l \rightarrow \infty} \frac{T_D|_1 + \dots + T_D|_l}{l} > \frac{\ln 2}{k}$, то ряд (4) неограничен сверху, а если

$\lim_{l \rightarrow \infty} \frac{T_D|_1 + \dots + T_D|_l}{l} < \frac{\ln 2}{k}$, то неограниченно близок к нулю. Существует только одно

значение предела, $\lim_{l \rightarrow \infty} \frac{T_D|_1 + \dots + T_D|_l}{l} = \frac{\ln 2}{k}$, при котором ряд (4) можно удерживать в

конечных пределах. Но, чтобы удерживать площадь оболочки в рамках некоторых границ, клетке, как самовоспроизводящейся системе, необходимо иметь для этого механизм контроля. Такие законы, которые демонстрируют потенциал неограниченного роста размера клетки, мы ранее предложили называть законами экспоненциального типа [1].

Но нельзя исключить вариант, что рост оболочки бактерии осуществляется по механизму, которому *имманентно* присуще свойство ограниченности площади. В этом случае у клетки нет необходимости обязательно иметь механизм удержания клетки от неуправляемого роста, поскольку такового просто не может быть. Таким свойством, например, обладают линейный

$$Z(t) = Z_0 + kZ_c t \quad (5)$$

и экспоненциальный

$$Z(t) = Z_0 + Z_c (\exp(kt) - 1) \quad (6)$$

законы. Если теперь их подставить в ряд (1), мы получим ограниченные сверху ряды (доказательство приведено в работе [1]). Эти законы мы назвали законами линейного типа.

Возникает вопрос, при каких условиях могут реализовываться законы экспоненциального типа. Представляется достаточно очевидным, что в условиях неограниченного ресурса роста стенки и при отсутствии других лимитирующих факторов все законы роста (2), (3), (5), (6) можно реализовать на основе реалистичных предположений о молекулярных механизмах построения бактериальной оболочки.

Например, предположим, что количество элементов, на которых осуществляются процессы роста оболочки клетки, пропорционально площади оболочки, и каждый вновь построенный элемент оболочки является независимым элементом роста. Тогда скорость роста можно описать дифференциальным уравнением

$$\frac{dS}{dt} = k_{GR} S, \quad S(0) = S_0. \quad (7)$$

В (7) k_{GR} – константа скорости роста площади оболочки клетки, S_0 – площадь оболочки клетки в момент ее рождения. Уравнение (7) имеет очевидное аналитическое решение (2). Т.е. получили экспоненциальный закон экспоненциального типа.

Предположим, что для всех клеток, растущих в одинаковых условиях, количество элементов роста в момент рождения одинаково и не зависит от площади оболочки в момент рождения, но все вновь построенные элементы оболочки являются площадками роста. Тогда скорость роста описывается уравнением

$$\frac{dS}{dt} = k_{GR}(S + S_1 - S_0), \quad S(0) = S_0. \quad (8)$$

В (8) k_{GR} и S_0 имеют тот же смысл, что и аналогичные параметры в (7), S_1 – площадь оболочки в момент рождения клетки, которая способна расти. В этом случае приходим к уравнению (6), которое описывает экспоненциальный закон линейного типа.

Законы (3) и (5) реализуются на основе следующих предположений. Закон (3) получаем, предполагая, что в момент рождения количество строительных элементов пропорционально площади оболочки, и в течение клеточного цикла число их остается постоянным. Для того чтобы придти к закону (5) предполагаем, что все клетки, растущие в одинаковых условиях, независимо от размера, имеют одинаковые количества элементов роста в течение всего клеточного цикла.

Таким образом, в условиях наличия неограниченного ресурса различные молекулярные механизмы ведут к законам роста и экспоненциального, и линейного типа. Основой для данного результата является упрощающее предположение о неограниченности ресурса и отсутствии других лимитирующих факторов. Т.е., на данном уровне упрощения не проявляется каких-либо запретов на существование бактерий, реализующих разные типы законов роста. При этом одни молекулярные механизмы порождают законы экспоненциального типа, а другие – линейного. Тем не менее представляется важным, что существуют молекулярные механизмы, которые уже на данном уровне детализации описания процессов роста оболочки клетки приводят в итоге к законам линейного типа. Представляется достаточно очевидным, что усложнение описания механизма роста уже не является существенным для этих механизмов, так как дополнительные детали позволяют уточнить вид закона, но не способны поменять его тип с линейного на экспоненциальный. Исходя из этого, в связи с проблемой согласования, особый интерес представляет анализ механизмов роста (2) и (3) с учетом в модели большего количества деталей, присущих современным клеткам. В следующем разделе мы проводим анализ экспоненциального механизма роста клетки (2). Результаты анализа молекулярного механизма (3) мы опускаем, так как он проводится аналогично и результат качественно является тем же самым.

2. Модель экспоненциального механизма роста оболочки, находящегося под генетическим контролем

Усложним модель (2) предположив, что рост оболочки клетки находится под контролем функционального белка, который синтезируется с гена, входящего в состав генома. В результате модель роста площади клеточной оболочки запишется в следующем виде

$$\begin{cases} \frac{dP}{dt} = k_{g,p} g - k_{d,p} P \\ \frac{dS}{dt} = k_{GR} \frac{P}{V} S. \end{cases} \quad (9)$$

Здесь g – внутриклеточное количество активных копий гена, P – внутриклеточное количество белка, S – площадь клеточной оболочки, V – объем клетки, функция g описывает динамику изменения количества активных копий гена в течение клеточного цикла.

Считаем, что функции g и V для каждого клеточного цикла известны, а темпы удвоения генома в ряду поколений согласованы с длительностью клеточного цикла. Т.е. к моменту окончания каждого клеточного цикла в клетке непосредственно перед делением находится не меньше двух полных геномов и, в среднем, количество полных геномов в ряду поколений остается глобально ограниченным. Т.е., функции $g|_i$ по совокупности всех клеточных циклов ограничены сверху одним конечным числом.

Изучим тип закона роста площади оболочки S . Отметим как очевидное, что из глобальной ограниченности сверху функции $g(t)$ сразу следует глобальная ограниченность сверху функции $P(t)$ по всем клеточным циклам:

$$\exists B > 0: P(t)|_i \leq B, i = 1, \dots \quad (10)$$

Рассмотрим теперь второе уравнение системы (9). Его правая часть представляет произведение $k_{GR} P \frac{S}{V}$. Ограниченность функции P мы только что установили.

Рассмотрим теперь отношение площади оболочки клетки к ее объему. Исходя из общих принципов строения бактерий, представляется практически безальтернативным постулат, что отношение площади к объему является величиной, которая глобально ограничена сверху. Действительно, трудно представить клетку, у которой в процессе жизненного цикла отношение площади к объему может неограниченно расти. Итак, имеем, что для некоторого конечного числа R для всех клеточных циклов выполняется неравенство

$$\left. \frac{S(t)}{V(t)} \right|_i \leq R. \quad (11)$$

Примем ограничения (10) и (11). Тогда решение $S(t)|_l$ системы (9) для l -го потомка мажорируется функцией $\bar{S}_l(t) = S(0)|_l + BRt$. В точках деления имеем

$$S(T_{D,1})|_1 \leq S_0 + BRT_{D,1} \Rightarrow S_1 = \frac{1}{2} S(T_{D,1})|_1 \leq \bar{S}_1 = \frac{S_0 + BRT_{D,1}}{2},$$

$$S(T_{D,2})|_2 \leq \bar{S}_1 + BRT_{D,2} \Rightarrow S_2 = \frac{1}{2} S(T_{D,2})|_2 \leq \bar{S}_2 = \frac{\bar{S}_1 + BRT_{D,2}}{2} = \frac{S_0}{2^2} + \frac{BRT_{D,1}}{2^2} + \frac{BRT_{D,2}}{2},$$

...

$$S(T_{D,l+1})|_{l+1} \leq \bar{S}_l + BRT_{D,l+1} \Rightarrow S_{l+1} = \frac{1}{2} S(T_{D,l+1})|_{l+1} \leq \bar{S}_{l+1} = \frac{\bar{S}_l + BRT_{D,l+1}}{2} = \frac{S_0}{2^{l+1}} + BR \sum_{i=1}^{l+1} \frac{T_{D,i}}{2^{l+1-i}}.$$

Обозначим через T_D максимальную длительность клеточного цикла в ряду последовательных потомков. Из биологической целесообразности можем считать, что

$$T_D \leq \infty. \quad (12)$$

Отсюда получаем глобальную ограниченность сверху площадей оболочек всех клеток в ряду поколений (1): $\forall l : S(t)|_l \leq \frac{S_0}{2} + BRT_D$. Т.е., приходим к выводу, что закон роста площади поверхности клетки, реализуемый в модели (9), относится к линейному типу.

Завершая этот раздел, отметим, что ключевым моментом, который привел к получению данного результата, явился учет в модели в явном виде генетического принципа кодирования функциональных молекул. Тот факт, что в модели (9) рассмотрен только один функциональный элемент, не является принципиальным. Нет никаких оснований считать, что вывод качественно изменится, если рассмотреть модель, в которой будет учтено как можно больше деталей (в идеале, абсолютно все) молекулярно-генетических и метаболических процессов, протекающих в клетке в течение ее жизненного цикла. Также отметим, что, на наш взгляд, условия (10–12) выполняются для подавляющего большинства, если не для всех, клеток прокариот. Трудно представить клетки с бесконечным набором геномов и клетки, живущие и растущие неограниченно долго и не делящиеся при этом. Легко также указать примеры выполнения условия (12). Например, такими являются цилиндрические и сферические клетки. Отсюда заключаем, что для живых систем, в которых реализуется современный генетический принцип хранения и передачи информации, единственным типом закона роста площади оболочки клетки является линейный тип.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранее нами было показано, что само существование проблемы согласования темпа роста клетки с темпом инициации репликации генома зависит от типа закона роста – экспоненциального или линейного, каждый из которых может описываться и экспоненциальными, и линейными зависимостями [1].

В настоящей работе мы провели теоретический анализ условий формирования данных типов законов роста клетки прокариот и обнаружили, что если в моделях не рассматривать генетический уровень контроля процесса роста клетки, то можно указать молекулярные механизмы роста оболочки, которые будут породить законы роста и экспоненциального, и линейного типа.

Мы также провели анализ модели, в которой при описании экспоненциального на молекулярном уровне механизма роста клетки, был учтен генетический уровень кодирования функциональных молекул и установили, что закон роста площади оболочки клетки в ряду сменяющих друг друга, растущих и делящихся клеток, с необходимостью относится к линейному типу. То есть, введение генетического контроля процесса роста площади оболочки, автоматически обеспечило принадлежность закона роста площади оболочки клетки к линейному типу.

Исходя из этого, можно полагать, что линейный тип закона роста является фундаментальным, универсальным свойством клетки, как самовоспроизводящейся системы. Это свойство возникло, в эволюционном аспекте, как следствие выработки живыми системами молекулярно-генетических принципов хранения и передачи информации в процессе их размножения.

Из полученных теоретических данных также следует, что экспоненциальный тип роста клетки если и существовал в природе, то исключительно на ранних этапах эволюции жизни, в эпоху, предшествующую выработке современных принципов хранения и передачи информации.

Следует отметить, что проблема согласования темпов роста клетки и темпов репликации в процессе клеточного цикла существует не как самостоятельная проблема, а как композиция двух проблем: согласование темпов роста клетки и темпов инициации репликации, как отдельных макропроцессов, с длительностью клеточного цикла.

В настоящей работе мы показали, что у современных бактерий рост размера клетки не может неограниченно расти ни при каких условиях. Однако относительно процесса репликации нельзя утверждать того же, поскольку по своей сути система репликации является системой экспоненциального типа: один геном порождает два генома, два генома порождают четыре и т.д. Поэтому потенциально проблема согласования темпа инициации репликации с длительностью клеточного цикла может возникнуть. Решить вопрос о ее наличии можно только исходя из знаний о механизме контроля длительности клеточного цикла. На этот счет имеются разные точки зрения. Так, согласно «sizer» гипотезе, длительность клеточного цикла определяется темпом роста бактерии [28]. Для таких клеток возникает проблема неограниченного роста числа геномов, т.е., возникает проблема согласования темпов репликации с длительностью клеточного цикла.

Другая точка зрения, высказанная Cooper&Helmsteter еще в 1968 году, состоит в том, что деление клетки инициируется после терминации репликации и темп инициации репликации фактически определяет длительность клеточного цикла [4]. Очевидно, что в этом случае проблемы согласования темпов инициации репликации, с длительностью клеточного цикла не возникает.

В настоящее время пока нет полного понимания, какие механизмы контроля длительности клеточного цикла могут реализовываться в природных бактериях. Однако разумно предположить, что в общем случае, длительность клеточного цикла может определяться не только темпами роста или инициации репликации, но также и другими факторами. К этому предположению приходим, если принять во внимание концепцию лимитирующего звена.

Предположим, что материнская клетка может разделиться на две дочерние только в том случае, если показатели ряда макросистем M_i превышают некоторые минимальные критические значения $Z_{i,c}$. В этом случае длительность жизненного цикла клетки T_D не может быть меньше значения $T_{D,min} = \max(T_{D,c}, T(Z_{1,c}), \dots, T(Z_{n,c}))$, где $T_{D,c}$ - минимально возможное время клеточного цикла, $T(Z_{i,c})$ - время достижения минимального критического значения $Z_{i,c}$ для макросистемы M_i .

Если в ряду $T_{D,1}, \dots, T_{D,l}, \dots$ длительностей клеточного цикла последовательных по рождению потомков принять, исходя из вышесказанного, что $T_{D,l} \geq T_{D,min}$, то в разные моменты лимитирующими могут являться разные факторы.

Полученные в настоящей работе результаты показывают, что независимо от природы лимитирующих факторов, для клетки не существует проблемы неограниченного роста размера клетки. И напротив, если длительность клеточного цикла лимитируется любым фактором, кроме темпа инициации репликации, то темп инициации репликации нужно согласовывать с длительностью клеточного цикла.

В заключение необходимо отметить, что представленные результаты не исключают того, что кривые роста клеток *E. coli*, а возможно и других видов бактерий, могут наиболее точно описываться именно экспоненциальными функциями [24–26, 29]. Однако из наших исследований следует, что реальные законы роста, которые эти функции аппроксимируют, относятся к законам линейного типа, которые, в свою очередь, являются следствием приобретения клеткой генетического уровня организации.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант №13-01-00344) и проекта фундаментальных исследований СО РАН VI.61.1.2. Авторы благодарны Татьяне Лихошвай (Max Planck Institute for Heart and Lung Research, Bad Nauheim, Germany) за информационную поддержку работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Likhoshvai V.A., Khlebodarova T.M. Mathematical modeling of bacterial cell cycle: The problem of coordinating genome replication with cell growth. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2014. V. 12. № 3. P. 1450009.
2. Pritchard R.H., Barth P.T., Collins J. Control of DNA synthesis in bacteria. In: *Microbial Growth, Symposium of Society of General Microbiology*. 1969. V. 19. P. 263–297.
3. Donachie W.D. Relationship between cell size and time of initiation of DNA replication. *Nature*. 1968. V. 219. № 5158. P. 1077–1079.
4. Cooper S., Helmstetter C.E. Chromosome Replication and the Division Cycle of *Escherichia coli* B/r. *J. Mol. Biol.* 1968. V. 31. P. 519–540.
5. Kaguni J.M. DnaA: controlling the initiation of bacterial DNA replication and more. *Annu. Rev. Microbiol.* 2006. V. 60. P. 351–375.
6. Khlebodarova T.M., Likhoshvai V.A. New evidence of an old problem: the coupling of genome replication to cell growth in bacteria. *Russ. J. Genet.* 2014. V. 50. № 9. P. 891–901.
7. Michelsen O., Teixeira de Mattos M.J., Jensen P.R., Hansen F.G. Precise determinations of C and D periods by flow cytometry in *Escherichia coli* K-12 and B/r. *Microbiology*. 2003. V. 149. P. 1001–1010.
8. Zaritsky A., Vischer N., Rabinovitch A. Changes of initiation mass and cell dimensions by the 'eclipse'. *Mol. Microbiol.* 2007. V. 63. P. 15–21.
9. Zaritsky A., Wang P., Vischer N.O. Instructive simulation of the bacterial cell division cycle. *Microbiology*. 2011. V. 157. P. 1876–1885.
10. Grant M.A., Saggiaro C., Ferrari U., Bassetti B., Sclavi B., Cosentino Lagomarsino M. DnaA and the timing of chromosome replication in *Escherichia coli* as a function of growth rate. *BMC Syst. Biol.* 2011. V. 5. P. 201.
11. Donachie W.D., Blakely G.W. Coupling the initiation of chromosome replication to cell size in *Escherichia coli*. *Curr. Opin. Microbiol.* 2003. V. 6. P. 146–150.
12. Hill N.S., Kadoya R., Chatteraj D.K., Levin P.A. Cell size and the initiation of DNA replication in bacteria. *PLoS Genet.* 2012. V. 8. P. e1002549.
13. Zhang Q., Shi H. Coupling chromosomal replication to cell growth by the initiator protein DnaA in *Escherichia coli*. *J. Theor. Biol.* 2012. V. 314. P. 164–172.
14. Лихошвай В.А., Хлебодарова Т.М. Согласование темпов роста объема клетки и репликации ДНК: математическая модель. *Матем. биология и биоинформ.* 2013. Т. 8. № 1. С. 66–92.
15. Hoffman H., Frank M.E. Time-lapse photomicrography of cell growth and division in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 1965. V. 89. P. 212–216.
16. Ecker R.E., Kokaisl G. Synthesis of protein, ribonucleic acid, and ribosomes by individual bacterial cells in balanced growth. *J. Bacteriol.* 1969. V. 98. P. 1219–1226.

17. Ward C.B., Glaser D.A. Correlation between rate of cell growth and rate of DNA synthesis in *Escherichia coli* B-r. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1971. V. 68. P. 1061–1064.
18. Cullum J., Vicente M. Cell growth and length distribution in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 1978. V. 134. P. 330–337.
19. Kubitschek H.E. Increase in cell mass during the division cycle of *Escherichia coli* B/rA. *J. Bacteriol.* 1986. V. 168. P. 613–618.
20. Kubitschek H.E. Bilinear cell growth of *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 1981. V. 148. P. 730–733.
21. Cooper S. Leucine uptake and protein synthesis are exponential during the division cycle of *Escherichia coli* B/r. *J. Bacteriol.* 1988. V. 170. P. 436–438.
22. Grover N.B., Woldringh C.L. Dimensional regulation of cell-cycle events in *Escherichia coli* during steady-state growth. *Microbiology*. 2001. V. 147. P. 171–181.
23. Reshes G., Vanounou S., Fishov I., Feingold M. Cell shape dynamics in *Escherichia coli*. *Biophys. J.* 2008. V. 94. P. 251–264.
24. Godin M., Delgado F.F., Son S., Grover W.H., Bryan A.K., Tzur A., Jorgensen P., Payer K., Grossman A.D., Kirschner M.W., Manalis S.R. Using buoyant mass to measure the growth of single cells. *Nat. Methods*. 2010. V. 7. P. 387–390.
25. Mir M., Wang Z., Shen Z., Bednarz M., Bashir R., Golding I., Prasanth S.G., Popescu G. Optical measurement of cycle-dependent cell growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. V. 108. P. 13124–13129.
26. Campos M., Surovtsev I.V., Kato S., Paintdakhi A., Beltran B., Ebmeier S.E., Jacobs-Wagner C. A constant size extension drives bacterial cell size homeostasis. *Cell*. 2014. V. 159. P. 1433–1446.
27. Osella M., Nugent E., Cosentino Lagomarsino M. Concerted control of *Escherichia coli* cell division. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014. V. 111. P. 3431–3435.
28. Robert L., Hoffmann M., Krell N., Aymerich S., Robert J., Doumic M. Division in *Escherichia coli* is triggered by a size-sensing rather than a timing mechanism. *BMC Biol.* 2014. V. 12. P. 17.
29. Cooper S. Distinguishing between linear and exponential cell growth during the division cycle: Single-cell studies, cell-culture studies, and the object of cell-cycle research. *Theor. Biol. Med. Model.* 2006. V. 3. P. 10.

Материал поступил в редакцию 25.02.2015, опубликован 09.04.2015.