



100 лет
Тьюрингу

Nature, V482

Основы теории морфогенеза

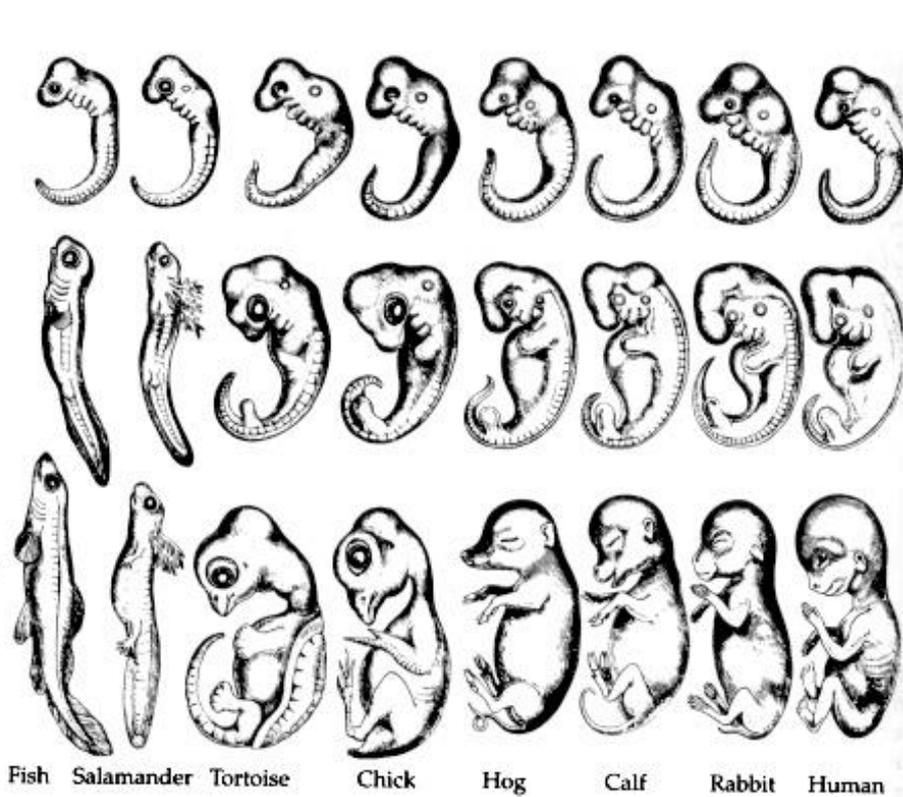
Миронова Виктория, к.б.н., н.с.

Лаборатория молекулярно-генетических систем

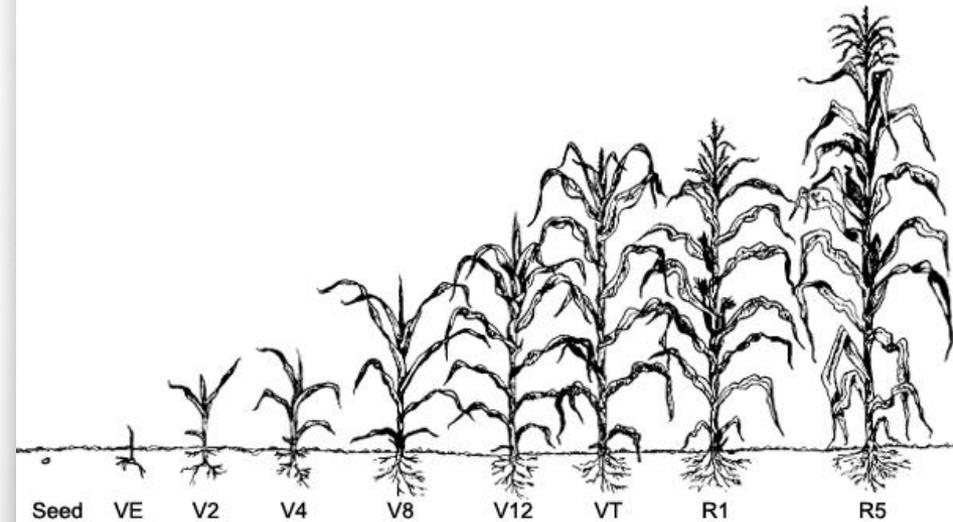
Морфогенез – формирование,

возникновение новых форм и структур как в онтогенезе, так и в филогенезе организмов.

Биологический энциклопедический словарь

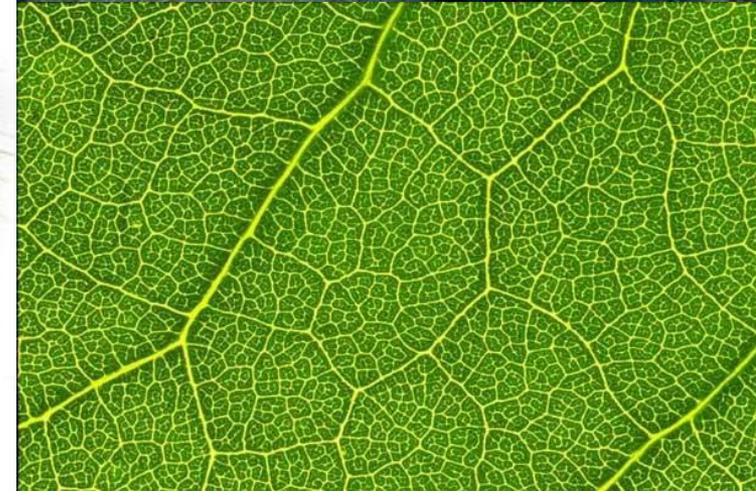


ЖИВОТНЫЕ



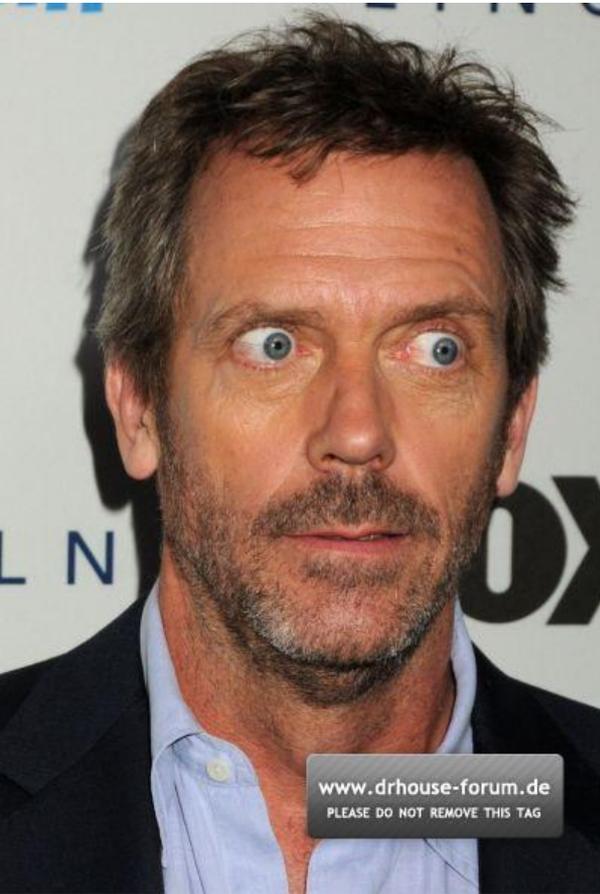
растения

Формирование паттерна в индивидуальном развитии



Биологический Паттерн – особенность анатомической структуры или морфологии ткани, органа или организма

Формирование паттерна в развитии организмов одного таксона



SIM-732770 [RM] © www.visualphotos.com

Вопросы кандидатского экзамена по специальности

03.02.07 «Генетика»

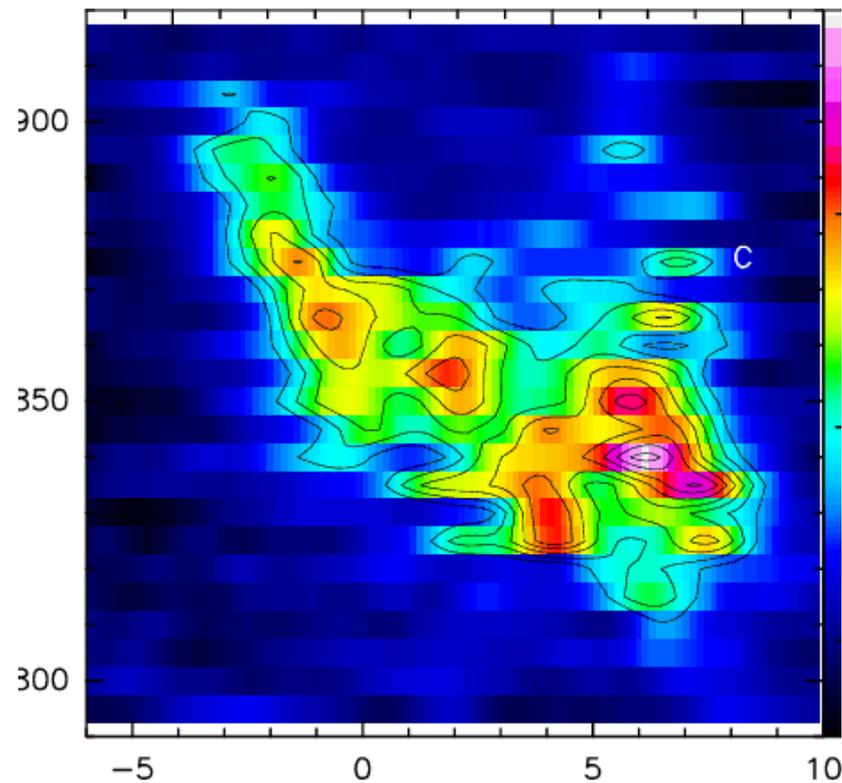
- Дифференциальная активность генов в ходе индивидуального развития. Первичная дифференцировка цитоплазмы, действие генов в раннем эмбриогенезе, амплификация генов.
- Онтогенез как реализация наследственно детерминированной программы развития.
- Действие генов в раннем эмбриогенезе. Позиционная информация, морфогены.

03.00.28 «Биоинформатика»

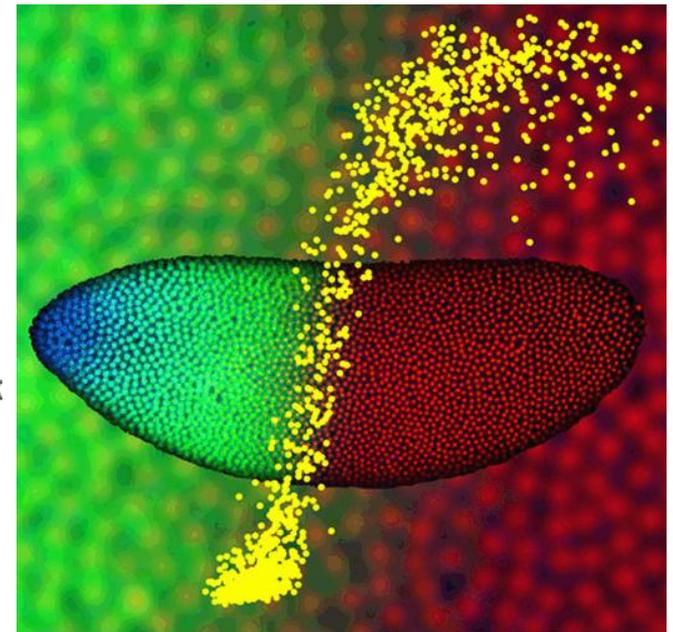
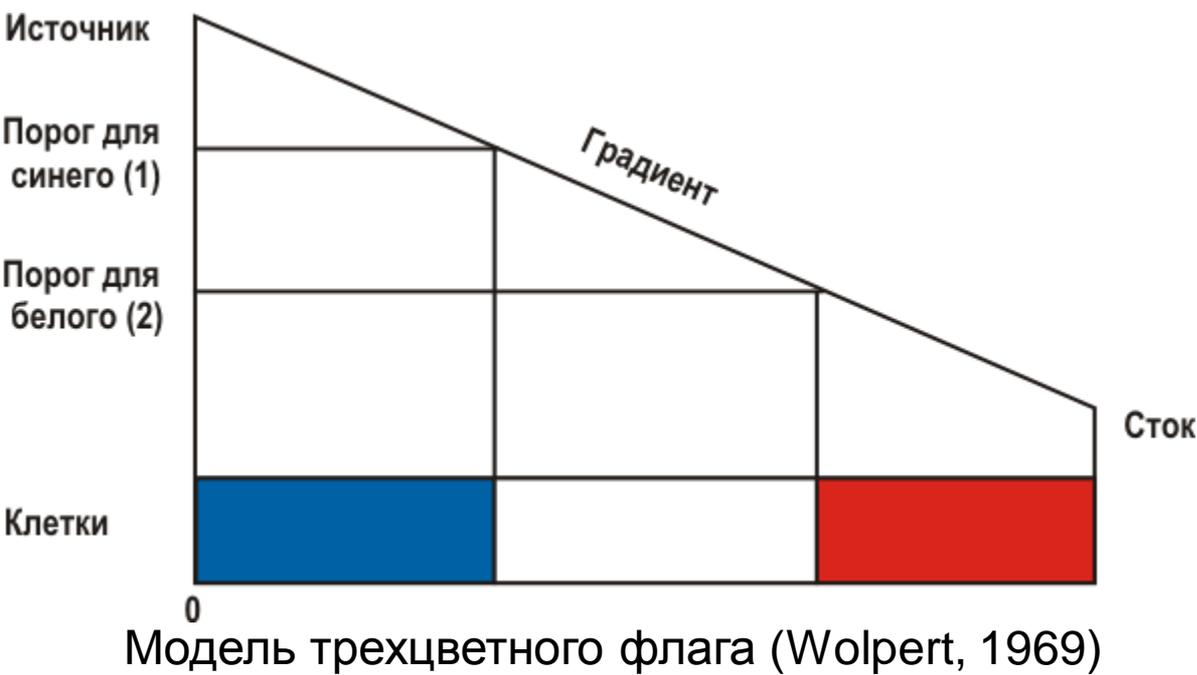
- 1.12. **Моделирование реальных систем, процессов и явлений.** Математические модели. Имитационные модели; моделирование по времени и по событиям. Теоретические модели больших систем (алгебраические, теоретико-множественные, логические, сетевые, графовые и т.д.). Текстовые модели представления знаний и данных.
Примеры моделей живых систем.
- Биологическое узнавание. **Межклеточные коммуникации.** Хемотаксисы. Сверхслабые излучения клеток и тканей. Межклеточная адгезия. Межклеточные соединения (плотные соединения, щелевые контакты).
- 5.14. **Индивидуальное развитие организмов. Дифференцировка и специализация клеток.** Запрограммированная гибель клеток (апоптоз). **Органогенез.** Биогенетический закон.
- **Функциональные системы растительных организмов. Регуляторные** и адаптационные механизмы. Автотрофное питание. Фотосинтез, дыхание. Экскреция азотистых веществ, осморегуляция. **Рост и развитие.** Иммуниетет.

Концепция позиционной информации

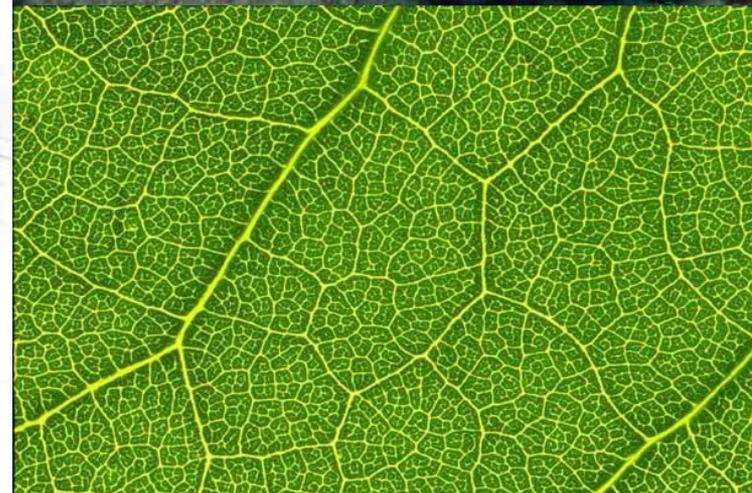
- Клетки приобретают пространственную идентичность в ткани как в системе координат и затем интерпретируют свое положение как инструкцию для дифференцировки в определенном направлении (Wolpert, 1969; Wolpert, 1994; Wolpert, 2011).



Модель французского флага для механизма сегментации зародыша дрозофилы



Примеры паттернов



Модель Тьюринга "Реакция-диффузия"



- ***The Chemical Basis of Morphogenesis***
Alan Turing 1952

“Alan Turing’s 1952 paper solved an intellectual problem that had seemed so hopeless that it caused a great developmental biologist, Hans Driesch, to give up science and turn to the philosophy of vitalism”

Reinitz, Nature, 2012

Модель Тьюринга "Реакция-диффузия"



- ***The Chemical Basis of Morphogenesis*** Alan Turing 1952

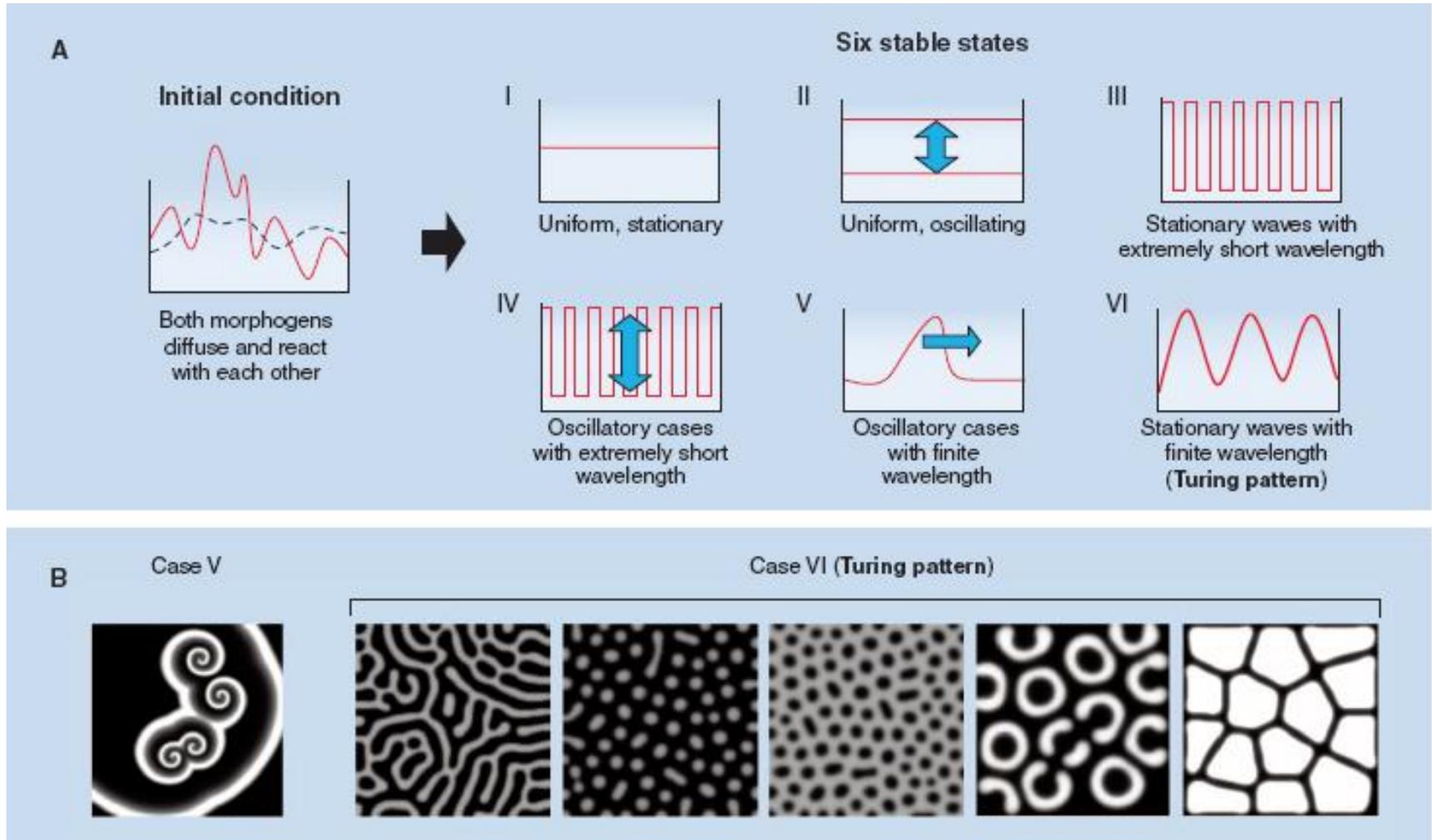
$$\frac{\partial a}{\partial t} = \frac{p_a a^2}{h} - K_a a + D_a \frac{\partial^2 a}{\partial l^2}$$

$$\frac{\partial h}{\partial t} = p_h a^2 - K_h h + D_h \frac{\partial^2 h}{\partial l^2}$$

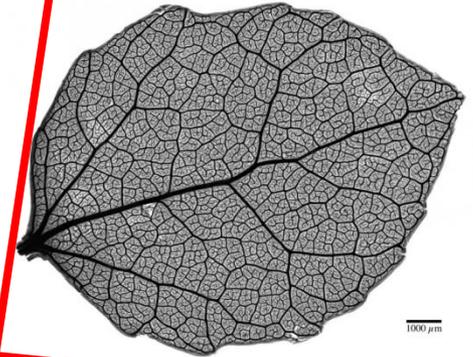
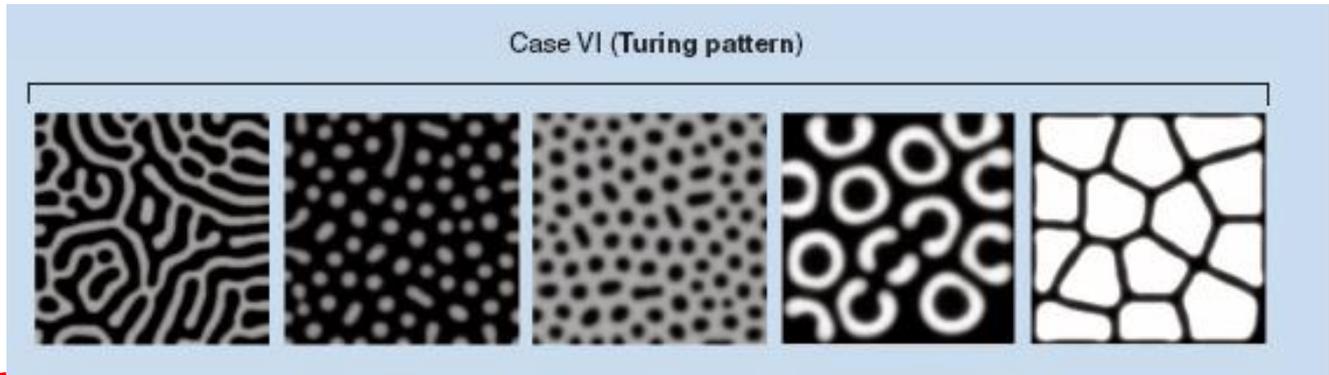
a – концентрация активатора,
 h – концентрация ингибитора,
 D_a, D_h – коэффициенты скорости диффузии,
 K_a, K_h – коэффициенты скорости деградации,
 q_a, q_h – коэффициенты синтеза,
 l – расстояние.

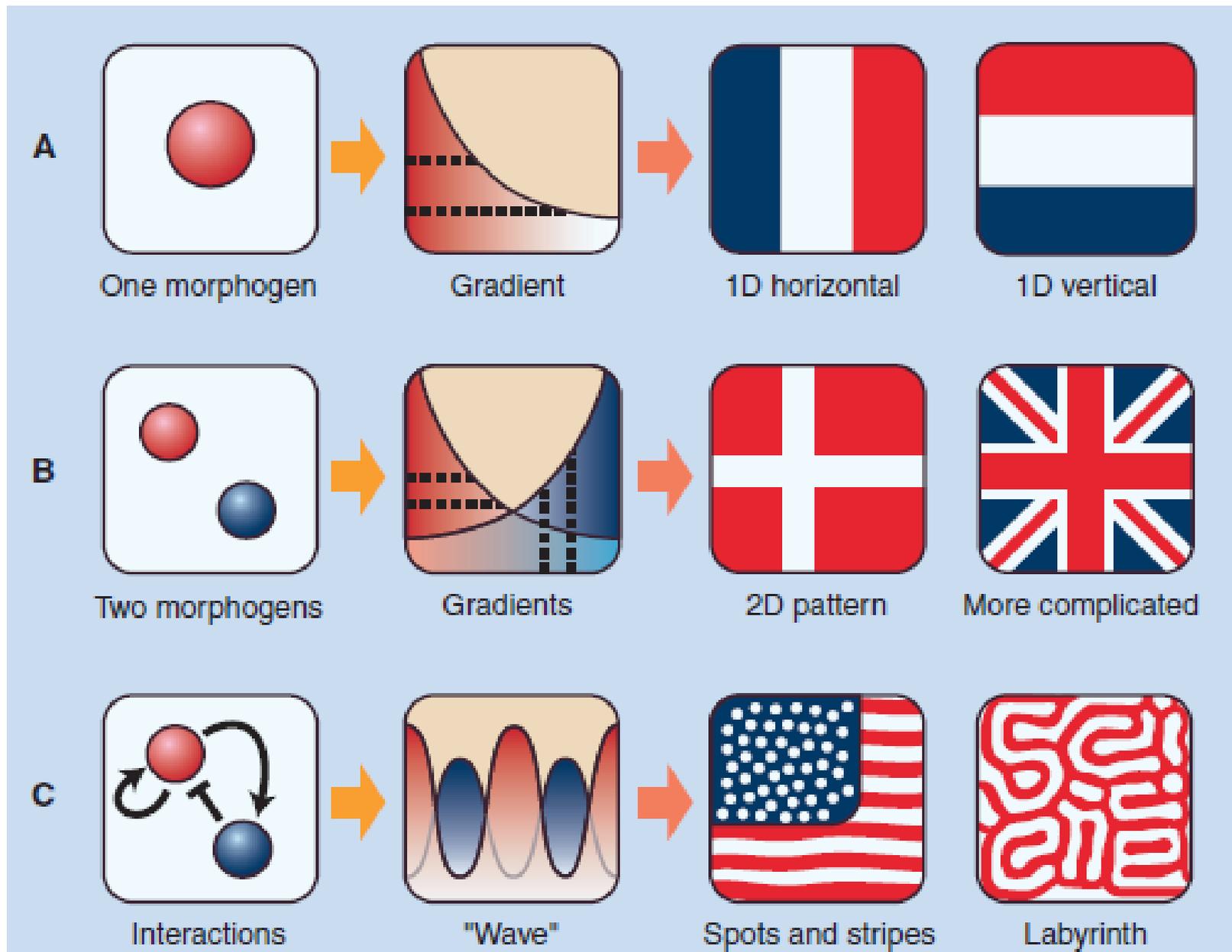


Решение модели Тьюринга



Решения моделей типа реакция-диффузия





Формула морфогенеза

- Морфоген
- Распределение сигнала
- Реакция
- Начальные данные



паттерн

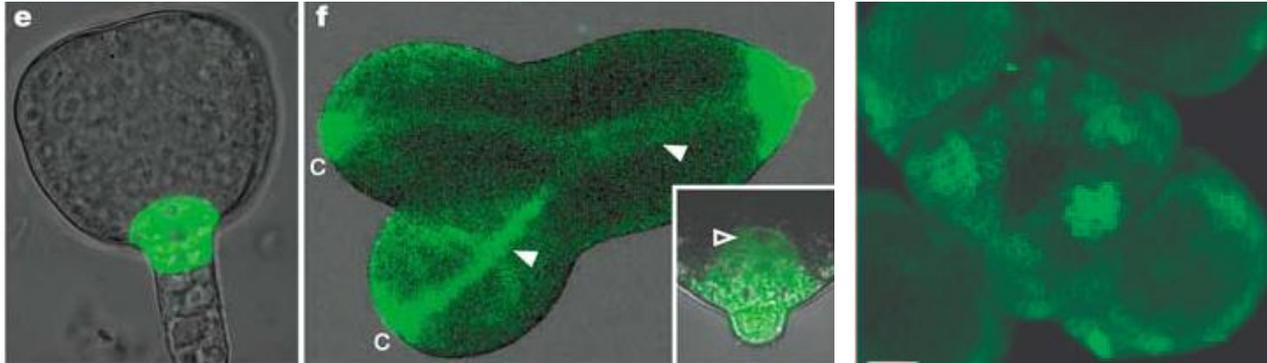
A system of chemical substances, called morphogens reacting together and diffusing through a tissue, is adequate to account for the main phenomena of morphogenesis [Turing, 1952].

Три признака морфогена (Wolpert, 1994):

1. Субстанция должна быть распределена определенным образом, чтобы генерировать паттерн
2. Изменение распределения морфогена должно изменять паттерн ожидаемым образом
3. Ингибирование взаимодействия морфогена с клеткой предотвращает формирование паттерна
4. Регенерации ткани/органа предшествует восстановлению паттерна морфогена

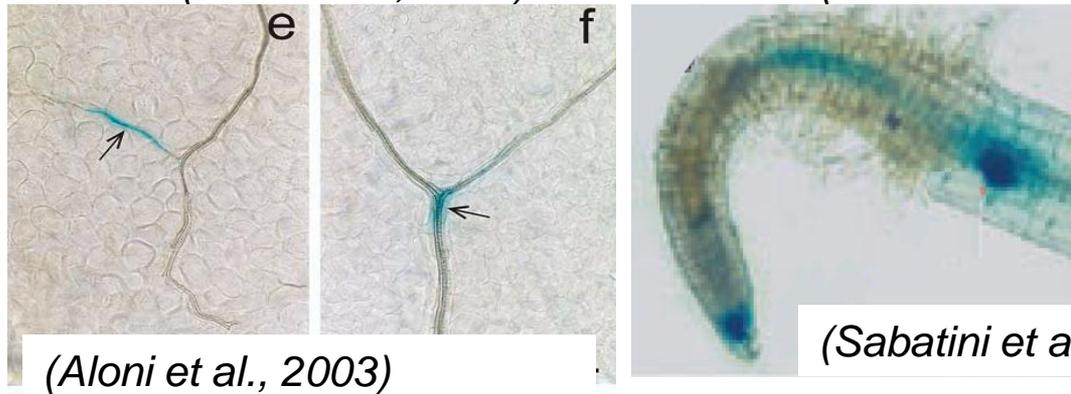
Ауксин - морфоген растений

1. Ауксин формирует в тканях градиенты и максимумы концентрации



(Friml et al., 2003)

(de Reuille et al., 2006)



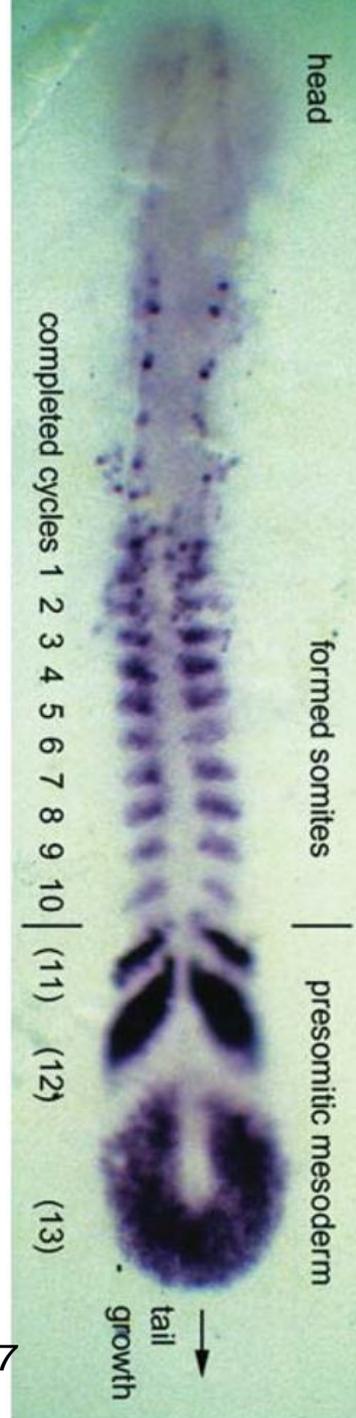
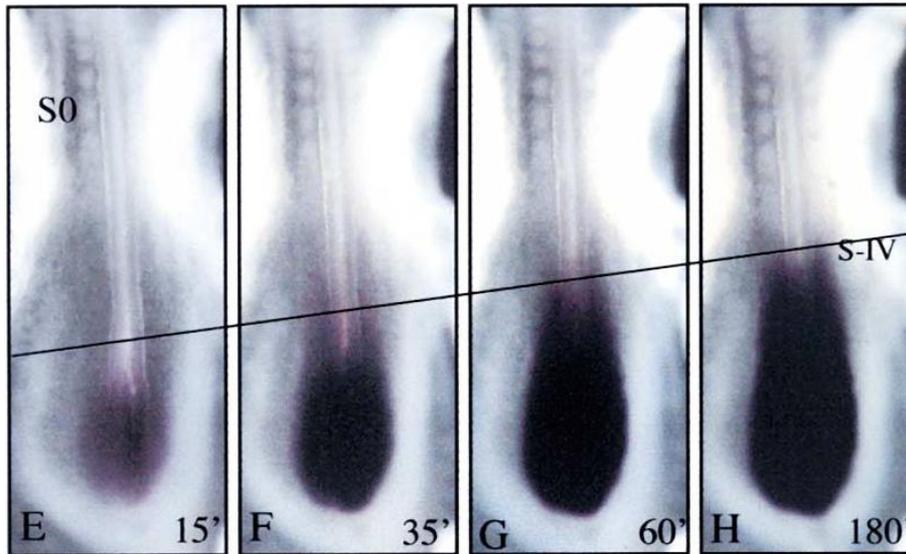
(Aloni et al., 2003)

(Sabatini et al., 1999)

2. Обработка растения экзогенным ауксином изменяет анатомию и морфологию тканей растения
3. Обработка растения ингибитором транспорта ауксина изменяет паттерн развития
4. Восстановление максимума концентрации предшествует регенерации меристемы корня

FGF (Fibroblast growth factors) – морфогены животных

- 1) FGF8 осциллирует в зоне присомитной мезодермы, обеспечивая итеративную закладку сомитов во времени (*Dubrulle et al., Cell, 2001*).



2. Оверэкспрессия Fgf8 нарушает сомитогенез; а обработка fgf8 уменьшает сомиты;
3. Блокировка FGF сигнала (SU5402) увеличивает размер сомитов;
4. FGF8 предетерминирует регенерацию тканей мозга, сердца, глаза и других.

Wahl et al., Development, 2007
Murray et al., JTB, 2011

Что может быть морфогеном?

- Низкомолекулярные вещества
 - Ионы (H^+ , Ca^{2+} , ...)
 - Производные нуклеиновых и аминокислот (*ауксин, цитокинин, ретинол, ...*)
- РНК (*миРНК, нкРНК*)
- Белки
 - Транскрипционные факторы (*НОХ-гены, HES7, OCT4, ...*)
 - Короткие секреторные белки (*CLE, BMP, FGF...*)

(McCaig et al., Journal of cell science, 2009)

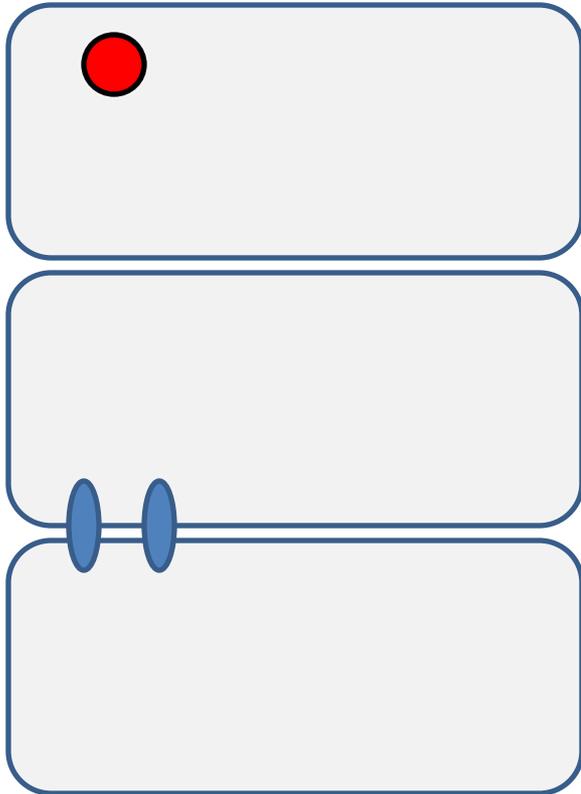
(Inui et al., Current Opinion in Biology, 2011)

Формула морфогенеза

- Морфоген
- **Распределение сигнала**
- Реакция
- Начальные данные

} паттерн

Распределение сигнала



Диффузия в пространстве

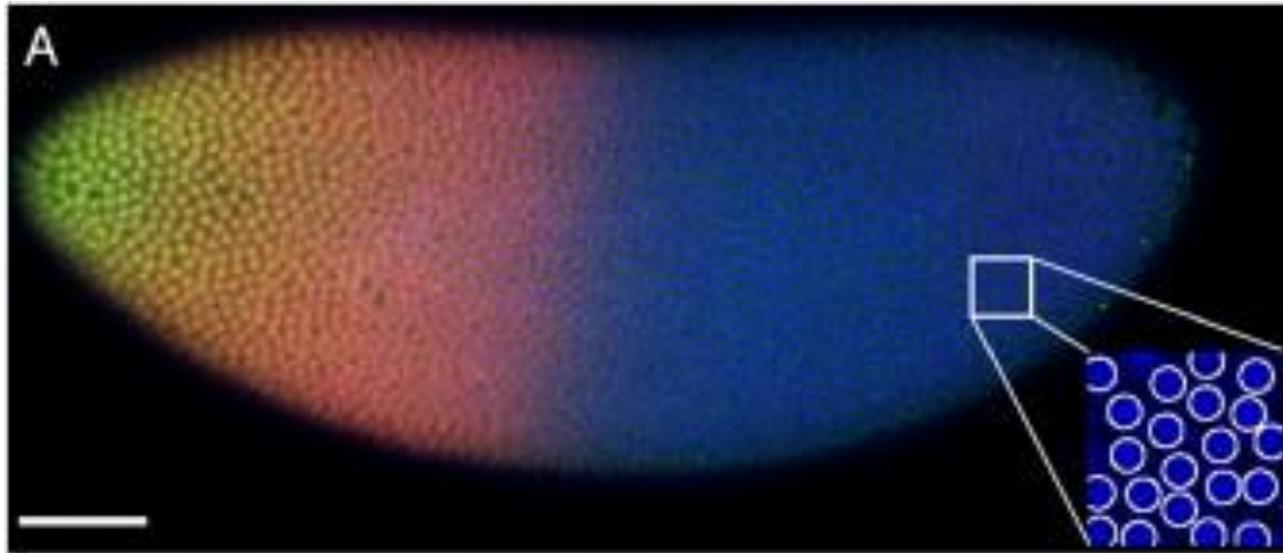
Диффузия через
клеточную мембрану

Облегченная диффузия/
активный транспорт

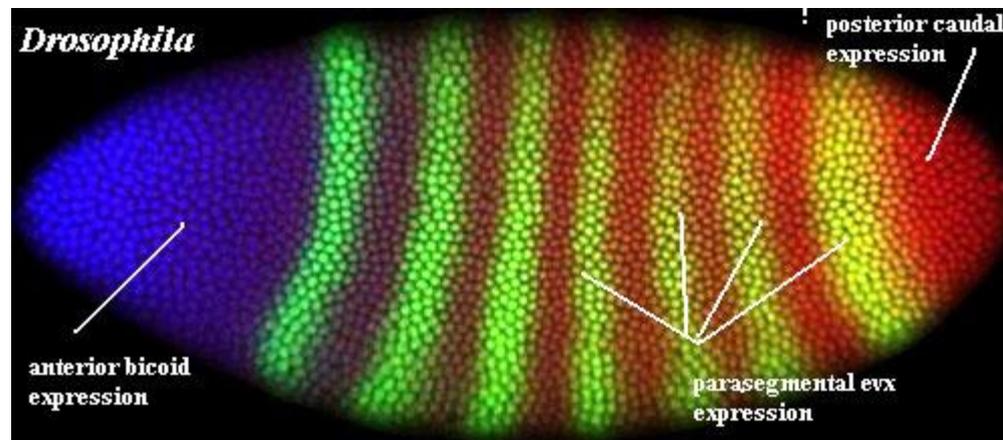
Транспорт по сосудам

Механическое и электрическое
взаимодействие

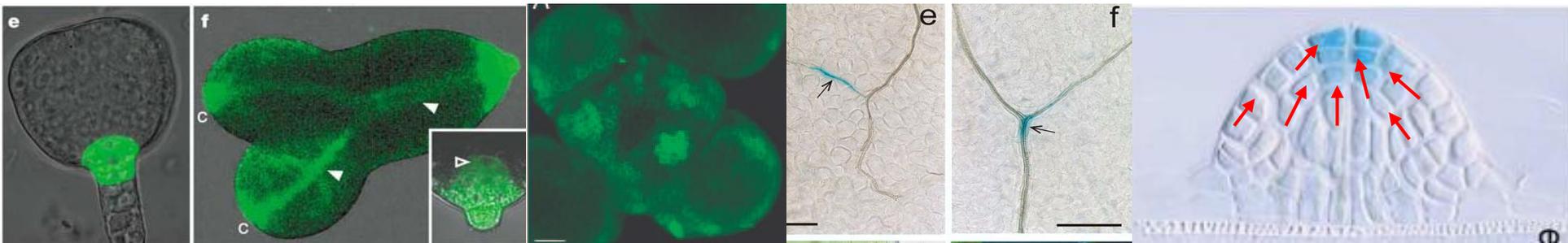
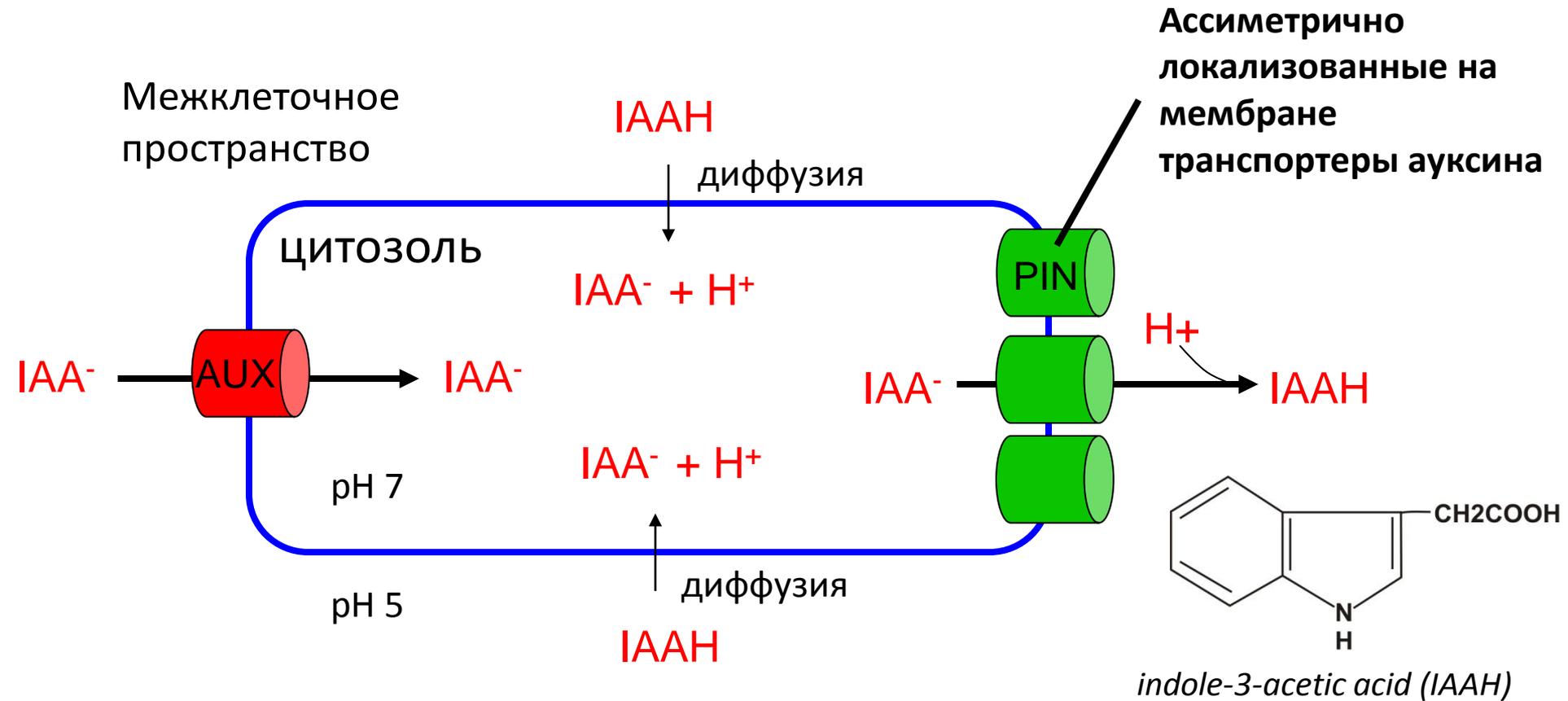
Роль диффузии в развитии дрозифилы



Градиент концентрации Bicoid (зеленый) и Hunchback (красный)
(Gregor et al., 2007)



Облегченная диффузия и активный транспорт в развитии растений

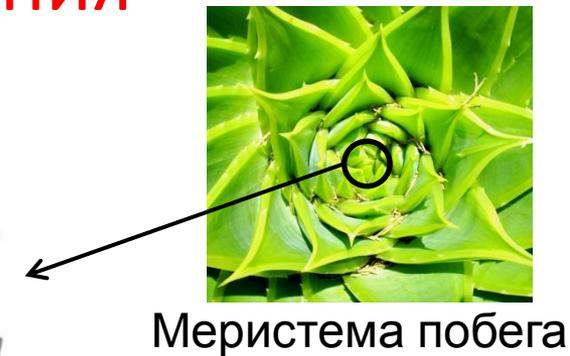
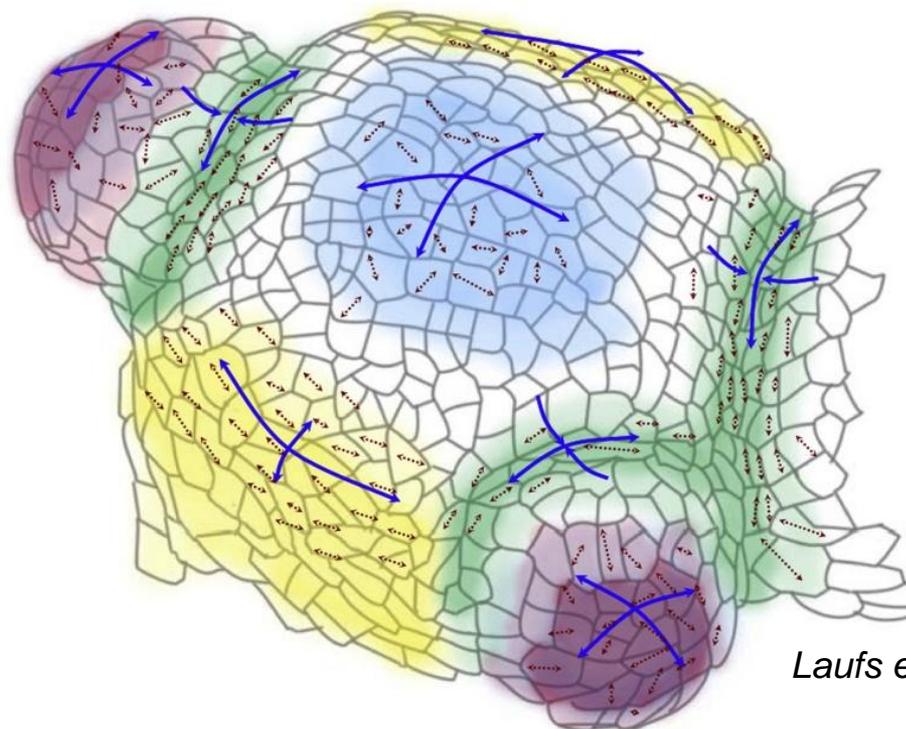


Роль механические напряжения в развитии млекопитающих

Здесь было видео

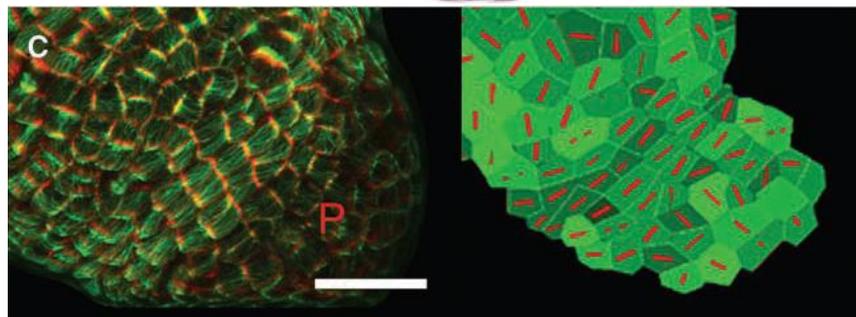
<http://www.youtube.com/watch?v=qisrNX3QjUg>

Роль механических напряжений в развитии надземных органов растения



Меристема побега

Laufs et al., 2009



Hamant et al., 2010

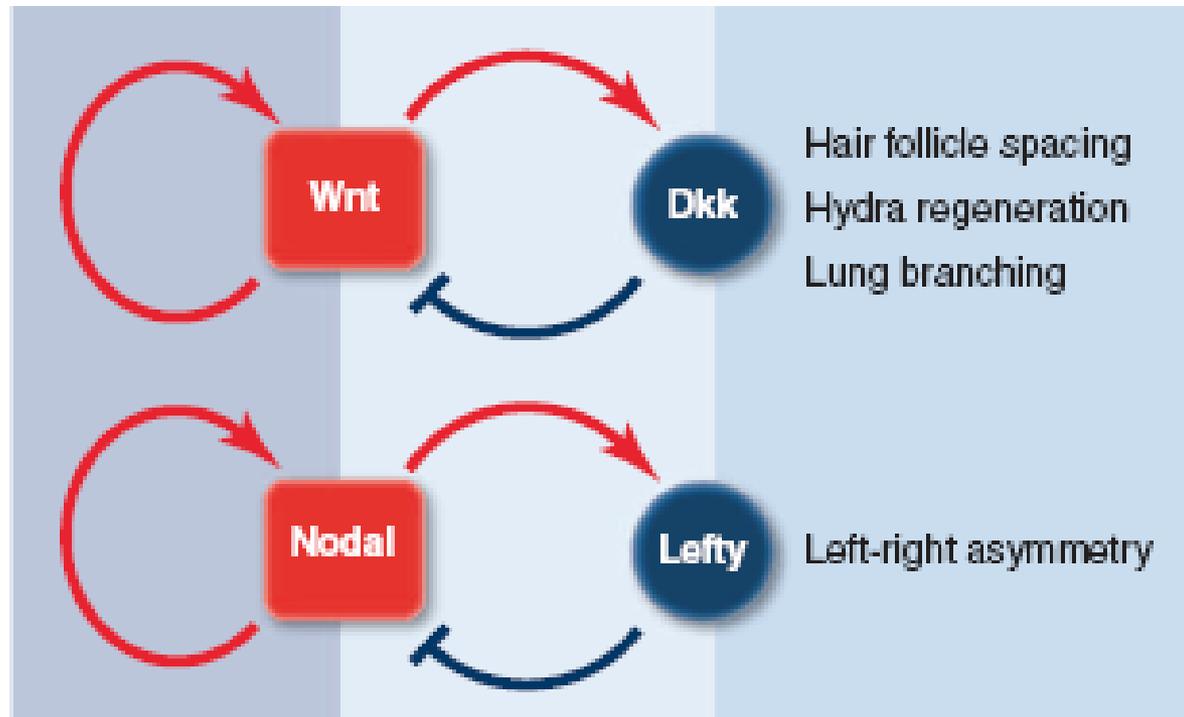
Формула морфогенеза

- Морфоген
- Распределение сигнала
- «Реакция»
- Начальные данные



паттерн

Примеры «реакции» по Тьюрингу



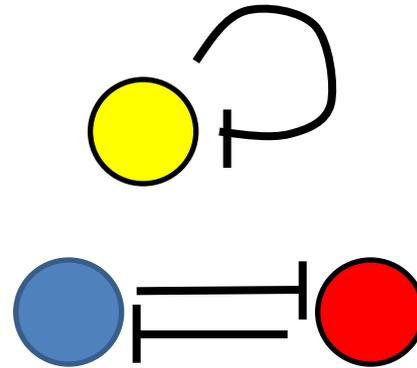
Kondo and Miura, 2010

Роль положительных и отрицательных обратных связей в формировании паттерна

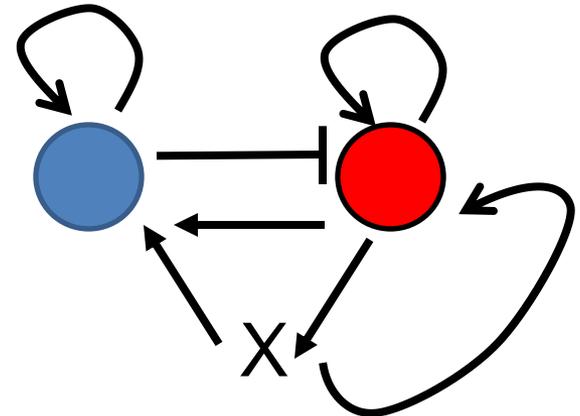
Реакция в модели
реакция-диффузия:



Простейшие молекулярные триггеры:

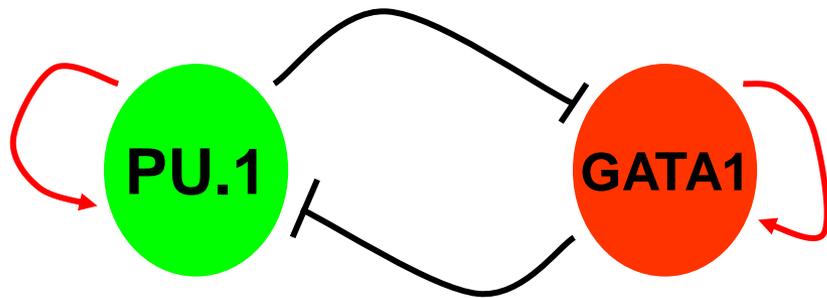


Больше посредников!
Больше связей!

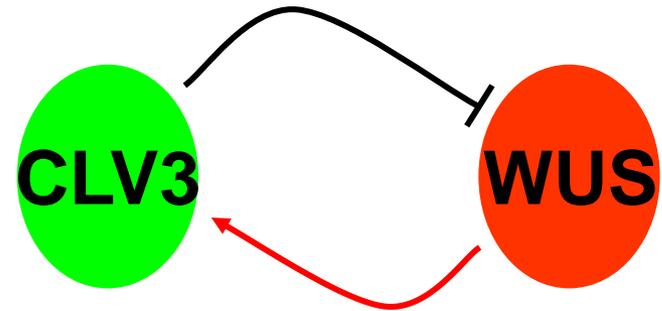


Обратные связи в регуляции поддержания и дифференцировки стволовых клеток

Гемопозитическая
стволовая клетка



Ниша стволовых
клеток меристемы
побега

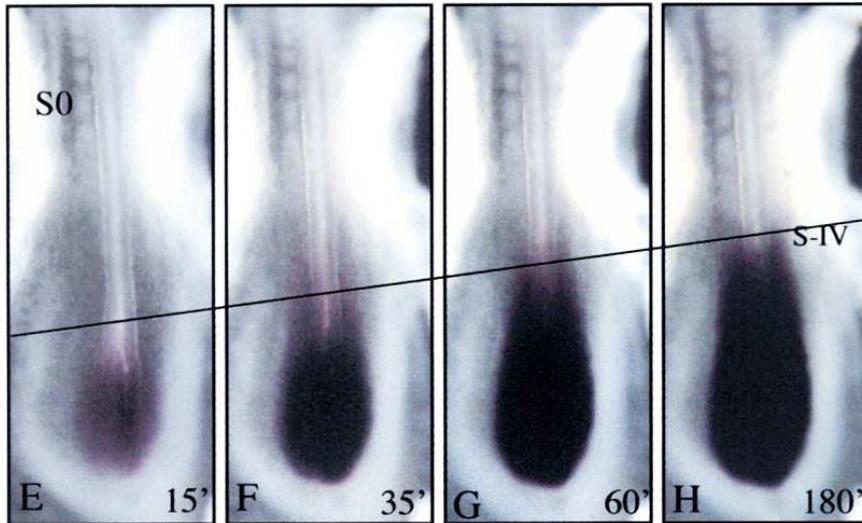


Liew GW, 2006
Chickarmane et al., PLOS Comp Biol, 2009;

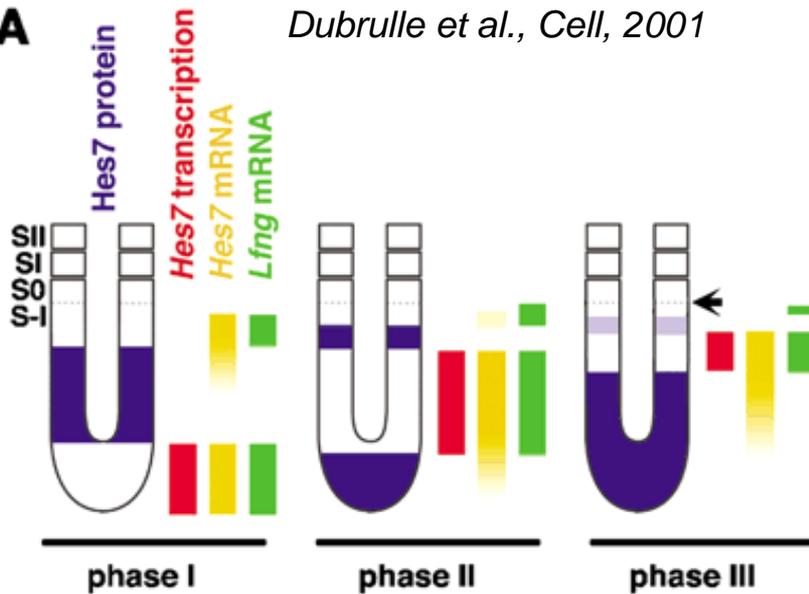
Николаев и др., Онтогенез, 2007;
Jadav et al., 2011

Роль аутоингибирования в формировании осцилляций

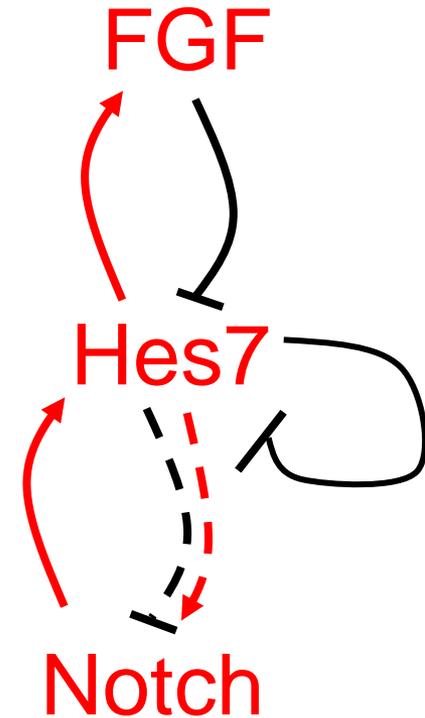
FGF8



A *Dubrulle et al., Cell, 2001*

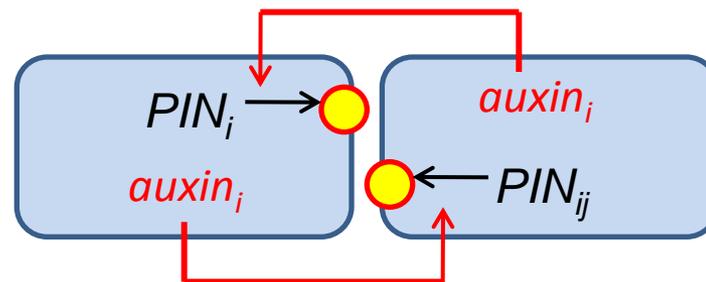
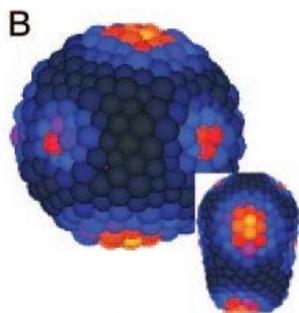


Bessho et al., 2003

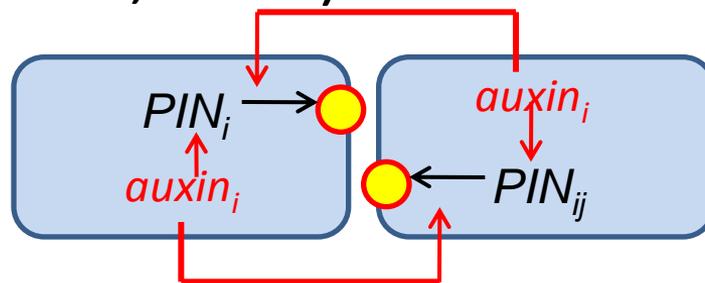
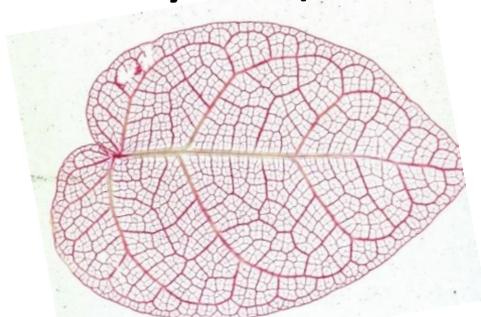


Минимальные различия регуляции изменяют паттерн

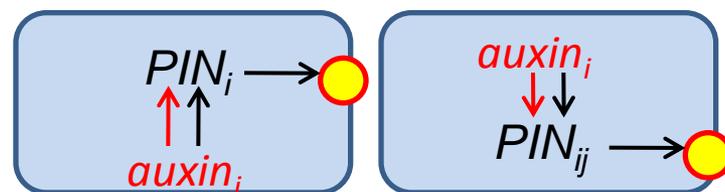
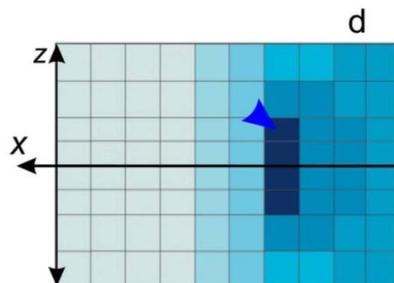
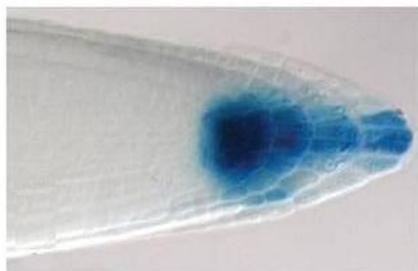
- Регуляция филлотаксиса (Jonsson et al., 2006)



- Регуляция жилкования (Bayer et al., 2009)

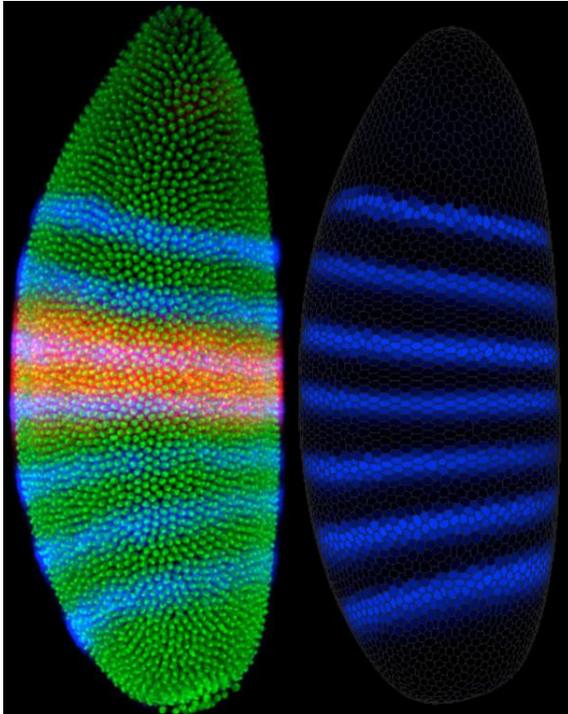


- Формирование меристемы корня (Mironova et al., 2010)

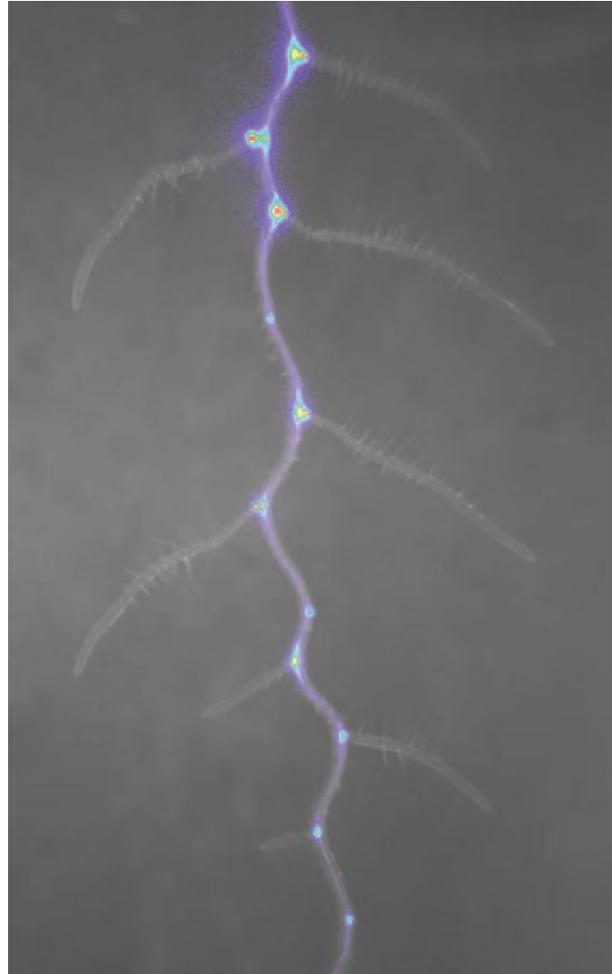


Сегментация

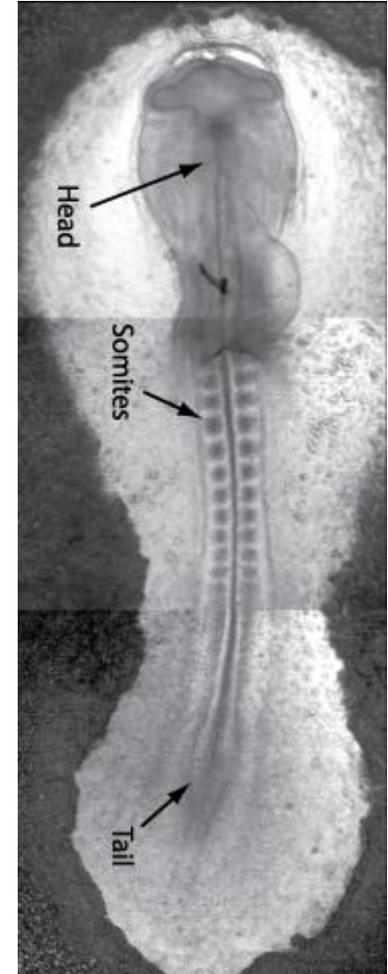
Насекомое



Растение

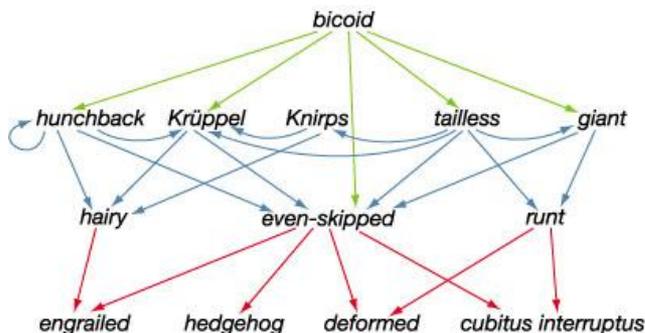


Позвоночные

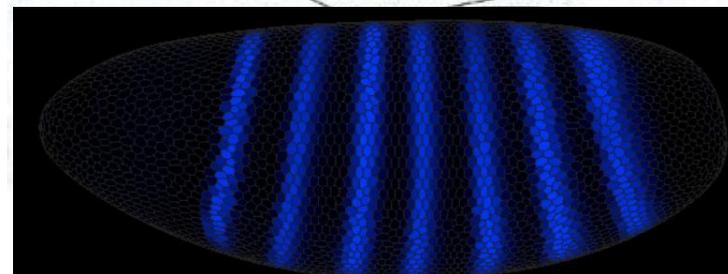
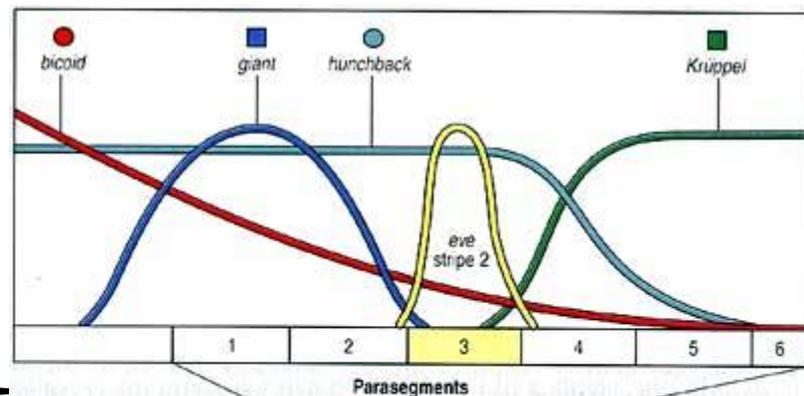


Сегментация зародыша дрозофилы

- Морфогены
 - Bicoid, Gt, Kr, Eve, Kni
- Распределение сигнала
 - диффузия
- Реакция



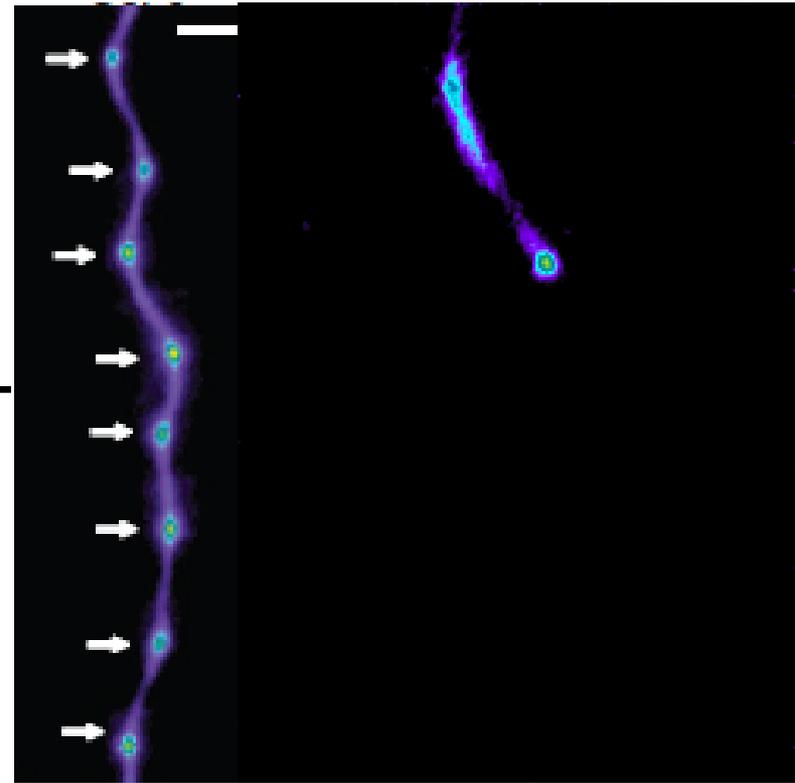
Scott Freeman. *Biological Science*



Wolpert et al.
Principles of development. 2002

Формирование боковых корней растения

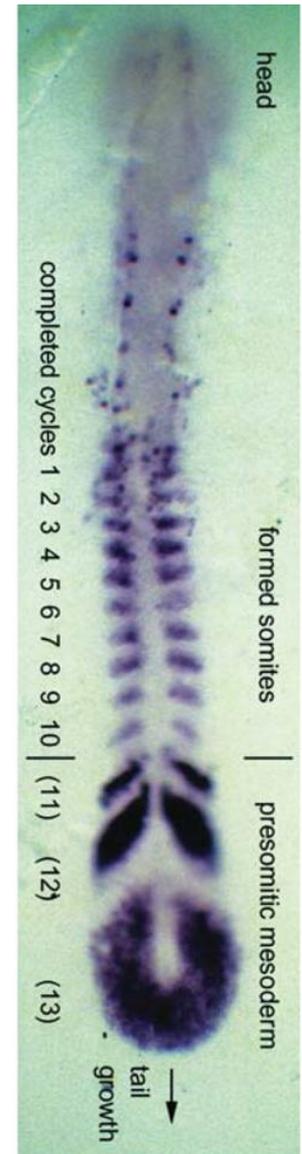
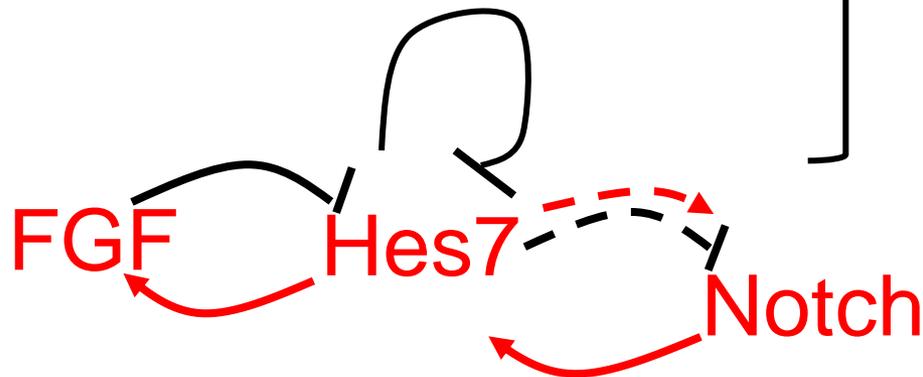
- Морфоген
 - ауксин
- Распределение сигнала
 - Активный транспорт
- Реакция



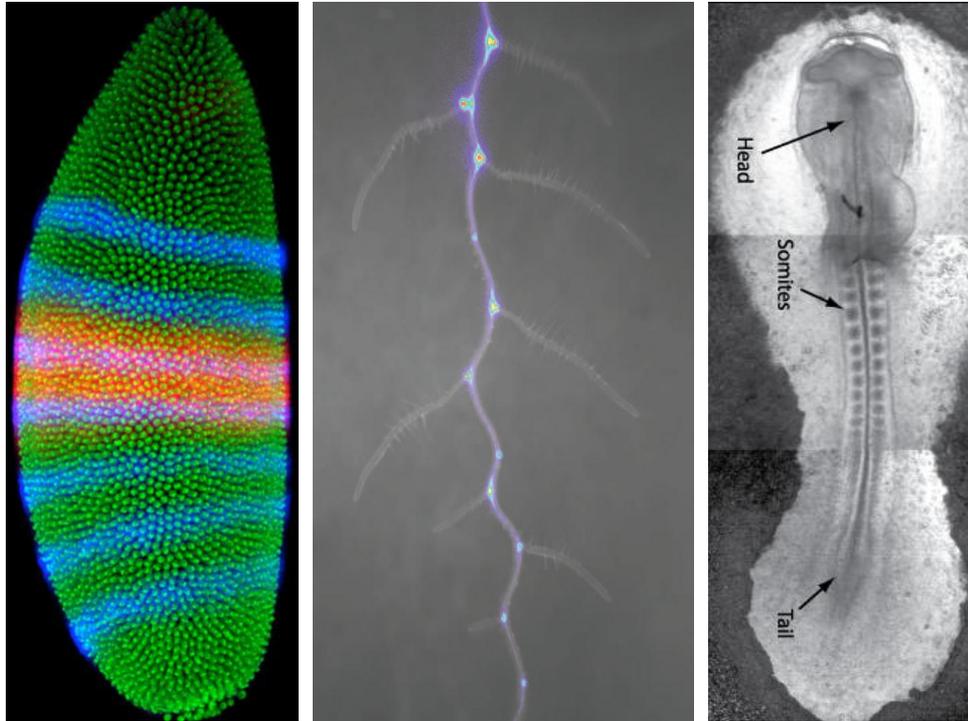
Moreno-Risueno et al., 2010

Сомитогенез животных

- Морфогены
 - FGF, Wnt, Notch/Delta, Hes7, ...
- Распределение сигнала
 - Физические контакты
 - Диффузия Notch-Delta, FGF, Wnt сигналов
- Реакция



Механизмы самоорганизации многоклеточных организмов универсальны



Морфоген

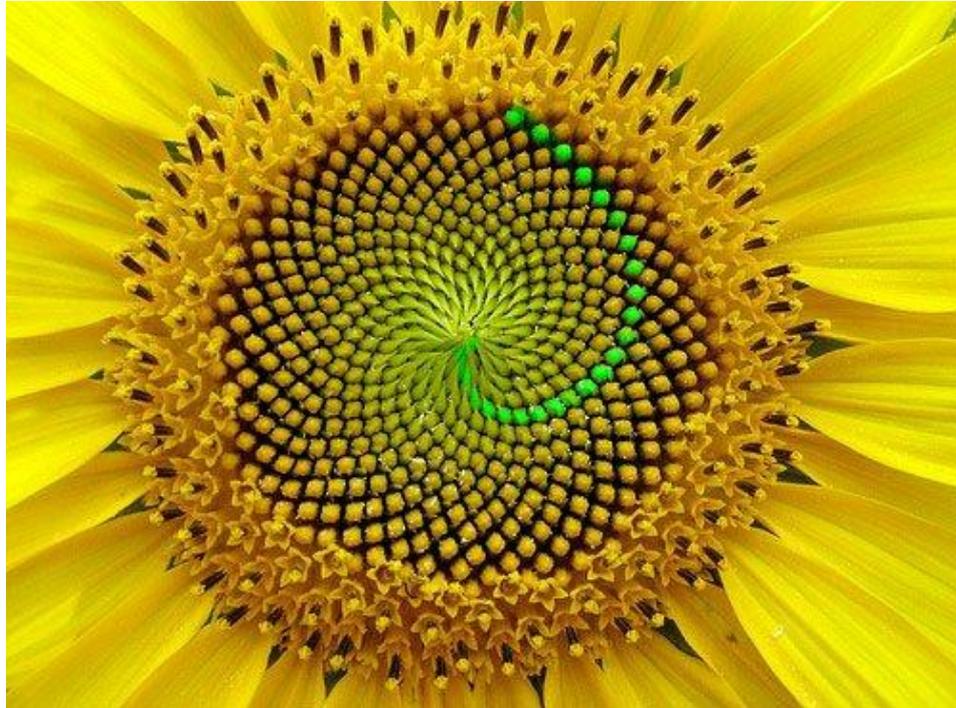


Распределение сигнала



Реакция

Вопросы?



kviki@bionet.nsc.ru