



С.В. Николаев*, У.С. Зубаирова*,
Э. Мёллснес⁸, Б. Шапиро⁹, А.В. Пененко*,
П.А. Смаль*, Н.А. Колчанов*

Мотивация. На конце каждой растущей ветви растения расположена апикальная меристема побега (АМП), где находится ниша стволовых клеток. На протяжении более 20 лет считается, что гены *CLV1/2/3* и *WUS* являются важными участниками в механизме регуляции пространственной структуры ниши стволовых клеток в АМП. В данной работе представлена модель такого механизма, которую можно рассматривать как модифицированную «модель трехцветного флага».

Материалы и методы

Модель и ее обоснование. На основании анализа опубликованных экспериментальных данных была построена концептуальная схема механизма:

1. Имеется некоторый ген *Y*, экспрессия которого разрешена только в слое L1 АМП. В норме его экспрессия локализуется на самой верхушке АМП, и продукт его экспрессии *Y* диффундирует по АМП с одновременным распадом. В результате устанавливается стационарное неоднородное распределение *Y*.

2. В зависимости от его концентрации *Y* активирует экспрессию генов *CLV3* и *WUS*, и мы предполагаем, что порог активации для *CLV3* выше, чем для *WUS*.

3. Продукт некоторого *WUS*-активируемого гена диффундирует от ОЦ к верхушке АМП, где активирует экспрессию гена *Y*. Кроме того, он активирует экспрессию генов *CLV1* и *CLV2*. *CLV1* и *CLV2* образуют гетеродимерный комплекс на поверхности клеток, в которых они синтезируются.

4. *CLV3* может диффундировать по симпласту и экспонироваться на поверхности клеток, где от него образуется его производный пептид, который, в свою очередь, может диффундировать по апопласту. Этот пептид необратимо связывается с рецептором *CLV1/CLV2* и индуцирует подавление экспрессии *WUS*.

5. Ради простоты модели мы не делаем различия между *CLV3* белком и производным от него пептидом. Далее мы будем говорить о молекуле *CLV3* и предполагаем, что скорость диффузии *CLV3* в слоях L1 и L2 выше, чем в корпусе АМП.

Модель регуляции структуры ниши стволовых клеток в апикальной меристеме побега, основанная на взаимодействии генов *CLV1/2/3* и *WUS*

6. После связывания *CLV3* с рецептором *CLV1/CLV2* этот комплекс поглощается клеткой и деградирует. В результате по ходу диффузии концентрация *CLV3* уменьшается и внутри АМП возникает зона, свободная от *CLV3*. В этом месте разрешена экспрессия *WUS* и локализуется организационный центр (ОЦ).

Формализация модели

$$\begin{aligned} \frac{dy_i}{dt} &= \frac{\beta_y}{V_i} \sum_{j \in \varepsilon(i)} S_{ij}(y_j - y_i) + v_y I_Y^i g(h_y + T_{yw} w_i) - d_y \cdot y_i \\ \frac{dc_i}{dt} &= \frac{\beta_c}{V_i} \sum_{j \in \varepsilon(i)} S_{ij}(c_j - c_i) + v_c g(h_c + T_{cu} u_i) - d_c \cdot c_i - \alpha \cdot c_i z_i + \beta u_i \\ \frac{dw_i}{dt} &= \frac{\beta_w}{V_i} \sum_{j \in \varepsilon(i)} S_{ij}(w_j - w_i) + v_w g(h_w + T_{wu} u_i) - d_w \cdot w_i \\ \frac{dz_i}{dt} &= v_z g(h_z + T_{zw} w_i) - d_z \cdot z_i - \alpha \cdot c_i z_i + \beta u_i \\ \frac{du_i}{dt} &= \alpha \cdot c_i z_i - \beta u_i - \gamma u_i, \end{aligned}$$

где y, c, w – концентрации веществ *Y*, *CLV3*, *WUS*; z и u соответственно представляют рецептор *CLV1/2* и комплекс (*CLV1/2+CLV3*); β_p – коэффициенты проницаемости межклеточных стенок для вещества p ; V_j – объем i -й клетки, S_{ij} – площадь границы между i -й и j -й клетками, v_p – максимальная скорость синтеза вещества p ; d_p – коэффициент распада вещества p , α – коэффициент скорости образования вещества u ; I_Y^i – индексная функция, равная единице для клеток, находящихся на границе клеточного ансамбля, и нулю для остальных клеток.

Экспрессия одного гена может зависеть от продуктов экспрессии других генов. В модели это представлено тем, что скорость синтеза молекул p является функцией $g(h_p + \sum_q T_{pq} q)$ с параметрами h_p и T_{pq} . В качестве такой функции мы используем сигмоидную функцию:

$$g(x) = \frac{1}{2} \left(1 + \frac{x}{\sqrt{1+x^2}} \right)$$

Расчеты по модели. Для проведения имитационных экспериментов с моделью она была реализована в пакете Cel-

Izilla в среде Mathematica 7.0. С учетом структуры модели была разработана процедура подбора параметров для получения стационарного решения модели, качественно совпадающего с экспериментальными данными по распределению экспрессии генов *CLV3* и *WUS*.

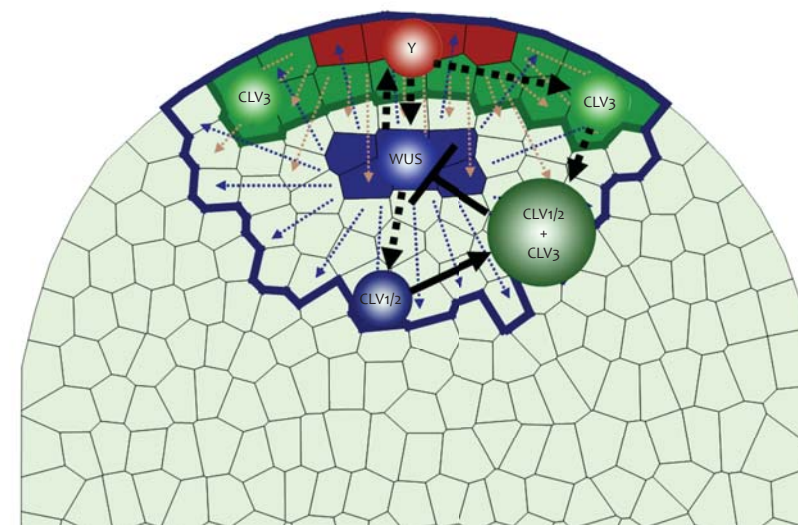
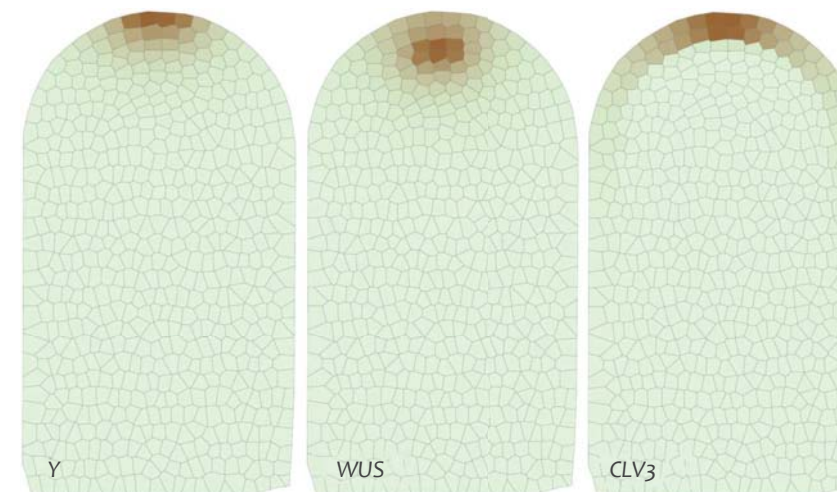


Рис. 1. Графическое представление данной концептуальной схемы механизма регуляции пространственной структуры ниши стволовых клеток в АМП. Для моделирования клеточной структуры АМП было использовано разбиение Вороного. Соотношение кривизны модели АМП и размеров клеток соответствует реальной картине. Расстояние от верха до низа модели АМП было выбрано таким, чтобы исключить влияние нижней границы на стационарное решение модели с подобранными параметрами.

Результаты

Рис. 2. Стационарное решение модели для переменных, соответствующих интенсивности экспрессии генов *Y*, *CLV3* и *WUS*. Видно, концентрация *WUS* максимальна в том месте, где на изображениях срезов локализуется организационный центр (ОЦ).



Заключение

Особая роль эпидермиса для функционирования АМП представлена в модели гипотетическим геном *Y*, экспрессия которого разрешена только в первом слое (L1). Распределение концентрации *Y* можно рассматривать как координатную систему для механизма позиционирования ОЦ в модели.

Показано, что комплекс *CLV1/2+CLV3* может подавлять экспрессию *WUS* в «нежелательной» области в АМП. Для этого необходимо принять следующие постулаты: *CLV3* син-

тезируется в слоях L1 и L2 и распространяется по симпласту, причем по слою L1/2 быстрее, чем по корпусу меристемы, в то время как пептид *CLV3* распространяется по апопласту АМП изотропно.

В результате образования комплекса пептида *CLV3* с рецептором *CLV1/2* концентрация *CLV3* снижается достаточно для того, чтобы клетки ОЦ оказались свободными от пептида *CLV3*, что разрешает экспрессию гена *WUS* в них.