

Лекция 19

РАСПРЕДЕЛЕННЫЕ ТРИГГЕРЫ И МОРФОГЕНЕЗ. МОДЕЛИ РАСКРАСКИ ШКУР ЖИВОТНЫХ

Дифференциация и морфогенез. Модель генетического триггера с диффузией (Чернавский и др.). Исследование устойчивости гомогенного стационарного состояния. Генетический триггер с учетом диффузии субстратов. Модель гидры Гирера-Майнхардта. Моделирование раскраски шкур животных. Модели агрегации амёб

В процессе роста и развития организма происходит нарастание разнообразия как по метаболическим (процесс дифференцировки клеток) так и по геометрическим признакам (морфогенез). Это нарастание разнообразия связано со способностью клеток к переключению. Изменение формы организма и изменение метаболизма клеток тесно связаны друг с другом. Например, уже на стадии гастрюлы наряду с изменением формы клеточного ансамбля (образование внутренней полости) одновременно происходит и разделение клеток по функциям (образование энтодермы и мезодермы) – первый акт дифференциации.

Известно, что вся информация, на основании которой строится сложный многоклеточный организм, заключена в геноме каждой клетки этого организма. Воздействуя на определенные гены, которые ответственны за те или иные признаки, можно изменить, например, цвет глаз, расцветку крыльев насекомых или даже количество пальцев на руках. Однако современная генетика и молекулярная биология свидетельствуют, что непосредственной информации о форме и структуре организма геном не содержит. Эта информация генерируется по определенным законам в процессе развития организма. Математическое моделирование играет особую роль в выяснении этих законов, так как позволяет проверять гипотезы об элементарных взаимодействиях, положенных в основу законов самоорганизации.

Пространственная дифференцировка клеток зарождается в исходно гомогенных клеточных ансамблях. В процессе эволюции ансамбля клетки генерируется некое информационное «морфогенетическое поле». Это понятие было предложено российским ученым А.Г. Гурвичем еще в 1914 году (Гурвич, 1944).



Гурвич Александр Гаврилович (1874-1954) – русский советский биолог, автор трудов по цитологии, эмбриологии, биофизике, теоретической биологии. Впервые ввёл в эмбриологию понятие морфогенетического (биологического) поля, позднее разрабатывал его теорию с целью объяснить характер и направленность развития организмов. Открыл митогенетические лучи — сверхслабое ультрафиолетовое излучение живых тканей, стимулирующее деление клеток (митоз) посредством цепных химических реакций.

А.Г. Гурвич представлял морфогенез как каскад морфогенетических актов, в процессе которого единое морфогенетическое поле зародыша подразделяется на множество морфогенетических полей, соответствующих каждому типу дифференцированных клеток. Каждый из морфогенетических актов включает «пространственную разметку» области, т.е. генерацию пространственной информации, которая затем фиксируется в соответствующем акте дифференцировки клеток. В пользу идеи Гурвича послужили результаты экспериментов Г. Дриша (Дриш, 1915), который установил существование «эмбриональных регуляций». Он показал, что после экспериментального нарушения структуры зародыша в результате микрохирургического изъятия, добавления или перемещения его материала организм воссоздает свою структуру, несмотря на то, что путь развития соответствующих элементов зародыша изменяется по сравнению с судьбой тех же элементов в нормальном развитии.



Дриш Ханс (Driesch Hans Adolf Eduard, 1867-1941) - немецкий биолог, эмбриолог, философ. Разрабатывал новое направление витализма, духовную проблематику.

В лекции 16 мы обсуждали гипотезу А. Тьюринга о том, что «морфогенетическое поле» задает активная химическая среда (например, концентрации веществ активатора и ингибитора). Впоследствии стало ясным, что большую роль в пространственной самоорганизации при морфогенезе играют не только химические взаимодействия, но также механические контакты между клетками и сам факт изменения пространственных характеристик объема, где клетки расположены – геометрия области.

При теоретическом исследовании морфогенез и дифференциацию часто рассматривают отдельно. При дифференциации влияние клеток друг на друга играет важную роль, но основное свойство – способность к переключению – можно проследить на модели одной клетки (лекция 7). Морфогенез – это процесс образования пространственной структуры, в котором существенно как биохимическое, так и механическое влияние клеток друг на друга. В первой части лекции мы рассмотрим относительно простые модели морфогенеза, описывающие взаимодействие клеток,

способных к дифференциации. Построенные на сходных принципах модели позволяют описывать раскраску шкур животных, сложные формы морских звезд и раковин, другие процессы формообразования (Murray, 1993; Meinhardt, 1995, 2000; Мюррей, 2010).

В лекции 7 мы показали, что способностью к переключению обладают триггерные (мультистационарные) системы. Там же была рассмотрена модель генетического триггера, основанная на биохимической схеме регуляции белкового синтеза Жакоба и Моно. Эта модель в зависимости от параметров может иметь либо одно, либо два устойчивых стационарных состояния (третье – неустойчивое). Таким образом, в этой модели можно проследить переход от унистационарного к мультистационарному режиму. В лекции 16 мы видели, что модель «брюсселятор» может быть использована для описания процессов возникновения устойчивых неизменных во времени и неоднородных по пространству структур – морфогенеза. Однако точечная модель этой системы имеет лишь одно стационарное состояние. Поэтому для описания процессов дифференцировки она не пригодна.

Рассмотрим распределенную модель «генетического триггера», предложенную Д.С. Чернавским с сотрудниками (Романовский и др., 1984, 2004). Основой этой модели служит рассмотренная в лекции 7 модель генетического триггера Жакоба и Моно, описывающего регуляцию синтеза двух ферментов – продуктов реакций. Модель сводится к системе двух дифференциальных уравнений 7.19. переменными которых являются безразмерные концентрации продуктов. Посмотрим, как будет вести себя распределенная система, локальным элементом которой служит такой триггер, если между ними возможен перенос продуктов. С учетом диффузии уравнения 7.19 принимают вид:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= \frac{L_1}{1+x_2^m} - x_1 + D_1 \frac{\partial^2 x_1}{\partial r^2}, \\ \frac{dx_2}{dt} &= \frac{L_2}{1+x_1^m} - x_2 + D_2 \frac{\partial^2 x_2}{\partial r^2}. \end{aligned} \quad (19.1)$$

Здесь x_1, x_2 – безразмерные концентрации первой и второй систем синтеза, L_1, L_2 – эффективные параметры их производства.

При $m = 1$ фазовый портрет локальной системы имеет одну устойчивую особую точку и не может описывать процессов переключения в системе. При $m = 2$ и определенных значениях отношения $L_1/L_2 > \gamma$ система приобретает триггерные свойства. На фазовой плоскости такая система имеет две устойчивые особые точки, между которыми расположено седло (рис. 7.10). В распределенной системе (19.1) им соответствуют три пространственно – однородных стационарных решения:

$$(1) \quad \bar{x}_1 = \frac{L}{2} + \sqrt{\left(\frac{L}{2}\right)^2 - 1}; \quad \bar{x}_1 = \frac{L}{2} - \sqrt{\left(\frac{L}{2}\right)^2 - 1}; \quad (19.2)$$

$$(2) \quad \bar{x}_1 = \frac{L}{2} - \sqrt{\left(\frac{L}{2}\right)^2 - 1}; \quad \bar{x}_1 = \frac{L}{2} + \sqrt{\left(\frac{L}{2}\right)^2 - 1}; \quad (19.3)$$

$$(3) \quad \bar{x}_1 = \bar{x}_2 = \bar{x}_0 \quad (19.4)$$

Величина \bar{x}_0 в формуле (19.4) является положительным корнем уравнения:

$$\bar{x}_0^3 + \bar{x}_0 - L = 0 \quad (19.5)$$

Для исследования устойчивости гомогенных решений системы (19.1) при $m = 2$ используем методы, рассмотренные в лекции 16. Введем новые переменные, характеризующие отклонения переменных от стационарных состояний:

$$\xi(r, t) = x_1 - \bar{x}_1; \quad \eta(r, t) = x_2 - \bar{x}_2.$$

Линеаризованная система в новых переменных запишется в виде

$$\begin{aligned} \frac{\partial \xi}{\partial t} &= -\xi - \alpha \eta + D_1 \frac{\partial^2 \xi}{\partial r^2}, \\ \frac{\partial \eta}{\partial t} &= -\beta \xi - \eta + D_2 \frac{\partial^2 \eta}{\partial r^2}. \end{aligned} \quad (19.6)$$

$$\text{Здесь } \alpha = \frac{2L_1 \bar{x}_1}{1 + \bar{x}_2^2}, \quad \beta = \frac{2L_2 \bar{x}_2}{1 + \bar{x}_1^2}. \quad (19.7)$$

Решение, как и в лекции 16, ищем в виде: $\xi(t, r) = Ae^{pt} e^{ikr}$, $\eta(t, r) = Be^{pt} e^{ikr}$, где p – показатель экспоненты временного множителя, а k – волновое число, $k = 2\pi r / \lambda_n$, где n – номер гармоники при разложении решения в ряд Фурье, $n=1, 2, \dots$

Дисперсионное уравнение для системы (19.6) имеет вид:

$$(p + 1 - k^2 D_1)(p + 1 + k^2 D_2) - \alpha \beta = 0. \quad (19.8)$$

Его решение:

$$p_{1,2} = -1 - (D_1 + D_2) \frac{k^2}{2} \pm \sqrt{(D_1 - D_2)^2 \frac{k^4}{4} + \alpha \beta}. \quad (19.9)$$

Подстановка в (19.9) выражения: (19.2-19.4, 19.7) показывает, что в случае несимметричных корней (1), (2) – формулы 19.2, 19.3, – решения устойчивы к малым флуктуациям любой длины волны. Зависимость $\text{Re } p_{1,2}$ имеет характер, изображенный на рис. 16.1г.

Исследование на устойчивость симметричного решения (3) показывает, что это решение неустойчиво к возмущениям длины волны, превышающим некоторое

критическое значение (Романовский и др., 2004). Зависимость $\text{Re } p_{1,2}$ имеет характер, изображенный на рис. 16.1б. Выражение для критической длины волны имеет вид:

$$\Lambda_{кр} = \frac{2\pi^2 \left[-D_1 - D_2 + \sqrt{(D_1 - D_2)^2 + 4D_1D_2\alpha\beta} \right]}{1 - \alpha\beta} \quad (19.10)$$

При стремлении D_1, D_2 к нулю $\Lambda_{кр}$ также стремится к нулю, и симметричная система становится неустойчива к любым возмущениям. Мы имеем совокупность одинаковых клеток, симметричные состояния которых неустойчивы. При наличии диффузии обмен метаболитами затрудняет переключение отдельных клеток при малых флуктуациях, оказывается возможным переключение лишь целых областей, причем каждая клетка переключает соседнюю в свой режим. Исследование показывает, что в системе (19.1), где учтен лишь обмен клеток метаболитами, при граничных условиях замкнутости системы устойчивых периодических диссипативных структур, которые мы видели в системе «распределенный брюсселятор» (13.17), не возникает.

Модель, учитывающая обмен как продуктами, так и субстратами, ведет себя более сложным образом. Такая модель была рассмотрена в работе (Соляник и Чернавский, 1980). В ней предполагается, что параметр L для каждого из продуктов пропорционален концентрации соответствующего субстрата, в безразмерном виде обозначим их концентрации: y_1, y_2 . Таким образом, вопрос о том, в каком режиме будет работать каждая конкретная клетка, решается в результате конкуренции двух видов взаимодействий, которые мы рассмотрели в лекции 7, – специфического (через диффузию продуктов x_1, x_2) и неспецифического (через диффузию субстратов y_1, y_2). Напомним, что в лекции 7 мы ввели понятие специфического переключения триггера – путем изменения величин переменных, и неспецифического – путем изменения величин параметров системы, ведущего к изменению характера фазового портрета. В данной модели субстраты выступают в качестве параметров для уравнений, описывающих интересующие нас триггерные свойства продуктов. Однако для этих «параметров» – концентраций субстратов выписываются соответствующие уравнения. Из этого примера видно, что понятия переменных и параметров – относительные. Величины, которые были приняты параметрами (постоянными величинами) в одной модели, могут стать переменными в более детальной модели.

Для концентрации субстратов выписываются уравнения, учитывающие постоянный приток субстратов извне, их расходование в ходе ферментативной реакции, отток, пропорциональный концентрации субстрата, и диффузию:

$$\begin{aligned}\frac{\partial y_1}{\partial t} &= B_1 - \frac{A_1 y_1}{1 + x_2^2} - y_1 + D_{y_1} \frac{\partial^2 y_1}{\partial r^2}, \\ \frac{\partial y_2}{\partial t} &= B_2 - \frac{A_2 y_2}{1 + x_1^2} - y_2 + D_{y_2} \frac{\partial^2 y_2}{\partial r^2},\end{aligned}\tag{19.11}$$

Уравнения (19.11) для каждого из субстратов учитывают приток (B), потребление, пропорциональное концентрации субстрата и скорости прироста продукта, отток из сферы реакции ($-y$) и диффузию.

В уравнениях для концентраций продуктов учтем, что скорость прироста каждого продукта пропорциональна концентрации соответствующего субстрата. Тогда, в отличие от уравнений (19.1), уравнения концентрации продуктов x_1, x_2 принимают вид:

$$\begin{aligned}\frac{\partial x_1}{\partial t} &= \frac{1}{\tau_0} \left(\frac{A_1 y_1}{1 + x_2^2} - x_1 \right) + D_{x_1} \frac{\partial^2 x_1}{\partial r^2}, \\ \frac{\partial x_2}{\partial t} &= \frac{1}{\tau_0} \left(\frac{A_2 y_2}{1 + x_1^2} - x_2 \right) + D_{x_2} \frac{\partial^2 x_2}{\partial r^2}.\end{aligned}\tag{19.12}$$

Для упрощения исследования, будем считать, что $A_1 = A_2 = A$, $B_1 = B_2 = B$. Уравнения (19.12) приводятся к виду уравнений (19.1) при условии, что $L_1 = Ay_1$, $L_2 = Ay_2$. Кроме того, в уравнениях (19.12) предполагается, что характерные времена процессов, связанных с метаболизмом продуктов, существенно меньше времен процессов притока и оттока субстрата. При исследовании локальной системы, в соответствии с иерархией времен (лекция 6), уравнения для продуктов (19.11) могут быть заменены алгебраическими. В зависимости от параметров A, B система (19.11, 19.12) может иметь одно или три гомогенных стационарных состояния. При достаточно больших скоростях притока субстрата в системе имеется три стационарных состояния, одно из которых симметричное, а два других – несимметричные. В некоторой области параметров, ширина которой убывает при уменьшении τ_0 , симметричное состояние теряет устойчивость и система приобретает триггерный характер. Это соответствует приобретению клеткой способности к дифференциации.

В тканях, клетки которых компетентны к дифференциации, возможно возникновение морфологических диссипативных структур. Область параметров, при которых возможны неоднородные в пространстве постоянные во времени распределения концентраций – диссипативные структуры – зависит от соотношения коэффициентов диффузии основных метаболитов и соответствующих им субстратов и тем шире, чем меньше это отношение. При этом системы с более высоким уровнем метаболизма (большими значениями параметра A) в системе (19.11-19.12) обладают более

широкими в параметрическом смысле возможностями для образования неоднородных в пространстве структур.

Прохождение системы через бифуркацию седлового типа (см. лекцию 16) при переходе от одного к трем стационарным состояниям сопровождается возникновением неустойчивости в системе. Это соответствует тем моментам развития, когда система «выбирает» одну из возможностей, решающее значение здесь приобретает параметрическая регуляция, которая происходит под влиянием как генетической программы, так и условий внешней среды.

В морфогенезе характер конечной структуры определяется параметрами системы: интенсивностью метаболизма и соотношением коэффициентов диффузии основных метаболитов. Однако реализоваться структура может лишь при наличии малых (но конечных) неоднородностей в распределении метаболитов, при этом морфогенетические неоднородности возникают лишь в случае, когда имеет место глубокая дифференциация.

Раскраска шкур животных

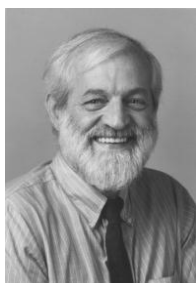
Модели, основанные на моделях типа реакция-диффузия, были успешно использованы для описания раскраски шкур животных (Bard, 1981; Murray, 1981; Young, 1984). Особенно много в этой области сделал один из крупнейших специалистов в области математической биологии 20 столетия Джеймс Мюррей. Результаты этих работ описаны как в оригинальных статьях, так и в книгах издательства Шпрингер (Murray, 1993, 2002, 2003).

Наблюдаемая раскраска шкуры животного, например, зебры или леопарда (рис. 19.1), определяется лежащими в основе распределениями химических веществ, которые закладываются на стадии эмбриогенеза в течение первых недель развития зародыша.



Рис. 19.1 . Раскраска шкур диких животных. *a* – леопард *Pantera pardus* с детенышами; *б* – зебры (*Eguus grevye*)

При этом генетически детерминированные клетки – меланобласты – мигрируют к поверхности эмбриона и превращаются в специализированные пигментные клетки – меланоциты, которые располагаются в базальных слоях эпидермиса. Расцветка волосяного покрова определяется меланоцитами, приносящими в волосяные фолликулы меланин, который затем поступает в волосы и определяет их цвет. Независимо от биохимических и клеточных деталей процесса, для моделирования важно, что характерный размер цветовых неоднородностей был значительно больше размера одной клетки. Например, известно, что размер паттерна эмбриона, соответствующего будущему пятну на шкуре леопарда, составляет около 0.5 мм в диаметре, что составляет около 100 клеток.



Мюррей Джеймс (Murray James D., род. 1931) – английский, американский ученый, математик, биолог, крупнейший специалист в области математической биологии. Автор классических книг по математической биологии (Murray, 1993, 2002, 2003; перевод: Мюррей, 2009, 2010).

Использованные Мюрреем (Murray 1981, 1993, 2000), Майнхардом (Meinhardt 1995; 2000) и другими авторами модели построены по сходному принципу. Это модели тьюринговского типа, описывающие химическое взаимодействие двух веществ (морфогенов), способных к диффузии, причем коэффициенты диффузии сильно отличаются. Начиная с классических работ Гирера и Майнхардта (Gierer and Meinhardt, 1972; Gierer, 1981; Meinhardt, 1982), предполагается, что распределение морфогенов обеспечивает «позиционную информацию», необходимую для протекания процессов морфогенеза. В частности, концентрация морфогенов предопределяет цвет, в который будет окрашена в данном месте шкура животного.

Общий вид системы:

$$\begin{aligned} \frac{\partial A}{\partial t} &= F(A, B) + D_A \nabla^2 A, \\ \frac{\partial B}{\partial t} &= G(A, B) + D_B \nabla^2 B, \end{aligned} \tag{19.13}$$

где $F(A, B)$, $G(A, B)$ – нелинейные функции, описывающие локальное взаимодействие компонентов системы: A и B , оператор Лапласа ∇^2 описывает диффузию, D_A, D_B – коэффициенты диффузии, причем $D_A < D_B$.

В одной из первых работ по моделированию морфогенеза Гирер и Майнхардт (Gierer and Meinhardt, 1972) использовали подобную систему при построении модели дифференцировки клеток гидры.



Рис. 19.2. Гидра

Гидра (*Hydra*) – простой хорошо изученный практически одномерный организм, представляющий собой цилиндр (туловище), с одной стороны которого находится подошва (нога), а с другой – голова со щупальцами (рис. 19.2). Процессы самоорганизации наблюдали в опытах по регенерации этого организма. Из сформировавшейся гидры вырезали морфологически однородные куски и помещали в питательную среду. Через двое суток из фрагментов регенерировали полноценные животные, причем у них воспроизводилась исходная ориентация от головы к подошве, что позволило говорить о позиционной дифференцировке клеток гидры. Были проделаны и более сложные опыты (Webster and Wolpert, 1966), которые указывали на наличие двух агентов – активатора образования «головы» и ингибитора, действующих противоположным образом в процессе формирования структуры. Ингибитор производится в той же области, что активатор, но диффундирует на значительно большие расстояния.

Функции $F(A, B)$, $G(A, B)$ системы (19.13) в модели Гирера-Майнхардта имели вид:

$$F(A, B) = k_1 - k_2 A + \frac{k_3 A^2}{B}, \quad (19.14)$$

$$G(A, B) = k_4 A^2 - k_5 B.$$

Функция $F(A, B)$ описывающая локальную динамику концентрации активатора, имеет автокаталитический характер относительно A и убывает с ростом B . Результаты численного исследования показали, что модель демонстрирует хорошее качественное соответствие эксперименту в случае, когда коэффициент диффузии ингибитора $D_B \gg D_A$ – коэффициента диффузии активатора. Впоследствии были найдены реальные биохимические факторы, которые активируют и подавляют формирование головы гидры. Но оказалось, что эти вещества не находятся в том химическом взаимодействии, которое диктуется моделью, а их коэффициенты диффузии близки по величине. Модель Гирера-Майнхардта не нашла прямого экспериментального подтверждения. Но сыграла огромную роль в развитии математической биологии и стимулировала детальное экспериментальное изучение процессов морфогенеза *Hydra*.

Дж. Мюррей в своих работах по моделированию раскраски шкур животных использовал систему, описывающую взаимодействие морфогенов, как ферментативную реакцию с субстратным ингибированием. Такой вид записи функций F, G был предложен Томасом (Thomas, 1975) для описания реакций в системе ферментативных реакций взаимодействия кислорода с ферментом уриказой. Выражения для функций, описывающих взаимодействие субстрата A и фермента B в модели Томаса следующие:

$$F(A, B) = k_1 - k_2 A - H(A, B),$$

$$G(A, B) = k_3 - k_4 B - H(A, B),$$

$$H(A, B) = \frac{k_5 AB}{k_6 + k_7 A + k_8 A^2}.$$

Функции $F(A, B)$ и $G(A, B)$ содержат члены, соответствующие постоянному притоку и оттоку из сферы реакции, скорость которого пропорциональна концентрации соответствующего реагента. Третье слагаемое описывает скорость образования фермент-субстратного комплекса, вид функции H отражает наличие субстратного ингибирования.

В дальнейшем такого типа функции использовались разными авторами для описания образования структур самой различной природы. Разумеется, для каждой конкретной реакции значения параметров будут различными – важно наличие нелинейной зависимости скорости от концентрации реагентов. Примеры большого числа таких моделей даны в книге (Murray, 1993).

В работах Мюррея по моделированию раскраски шкур животных использованы сходные уравнения. В качестве безразмерной системы дифференциальных уравнений использована система:

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= \gamma f(u, v) + \nabla^2 u, \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \gamma g(u, v) + d \nabla^2 v, \\ f(u, v) &= a - u - h(u, v), \\ g(u, v) &= \alpha (b - v) - h(u, v), \\ h(u, v) &= \frac{\rho uv}{1 + u + Ku^2}.\end{aligned}\tag{19.14}$$

Здесь u, v – безразмерные концентрации «морфогенов», a, b, α, ρ, K – положительные параметры. Коэффициент γ может быть истолкован с разной точки зрения (Murray 1993):

- 1) в одномерном случае $\gamma^{1/2}$ пропорционально линейным размерам области, где происходят реакции. В двумерном случае коэффициент γ пропорционален площади такой области;
- 2) γ отражает относительный вклад биохимической реакции в процессы изменения концентрации переменных (по сравнению с диффузией);
- 3) увеличение γ эквивалентно уменьшению отношения коэффициентов диффузии d .

На модели (19.14) были проведены многочисленные компьютерные эксперименты, которые позволили описать пятнистую и полосатую окраску животных. Предполагали, что шкура млекопитающего представляет собой замкнутую поверхность с периодическими граничными условиями. Начальные условия задавали как возмущения относительно значений, соответствующих гомогенному стационарному состоянию. Для системы на плоскости проводили серии компьютерных экспериментов для разных форм поверхности и значений параметров системы. При этом получали паттерны раскраски, очень похожие на наблюдаемые в природе (рис. 19.2, 19.3).

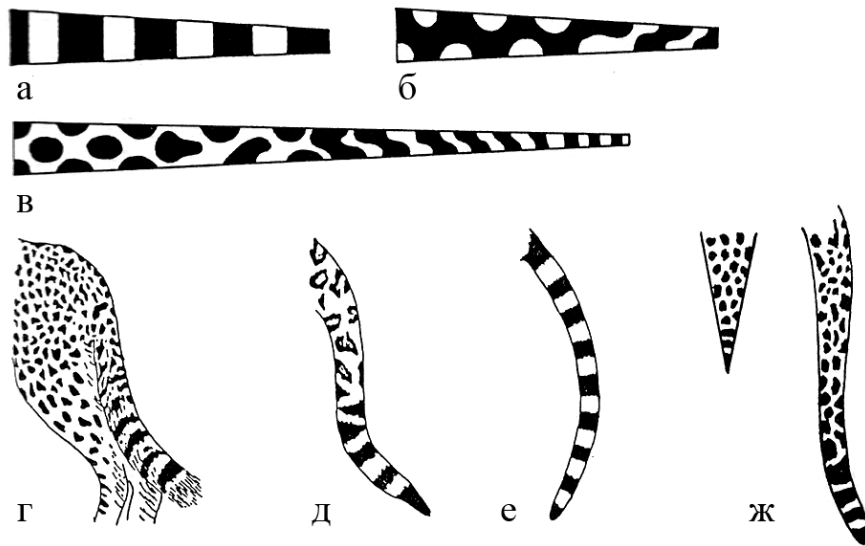


Рис. 19.2. Примеры моделирования раскраски хвоста леопарда. *a*, *б* – темная раскраска соответствует превышению концентрации морфогена u над стационарным значением. Значения параметров $a = 92$, $b = 64$, $\alpha = 1.5$; $\rho = 18.5$, $K = 0.1$. Стационарное состояние: $\bar{u} = 10$, $\bar{v} = 9$. Для одной и той же геометрии системы в случае $a - \gamma = 9$ – полосы; $b - \gamma = 15$ – пятна. *в* – $\gamma = 2.5$, рассмотрен более длинный домен, хорошо видно, как пятна переходят в полосы. Здесь темным пятнам соответствует $u < \bar{u}$. *г* – раскраска гепарда (*Acinonyx jubatis*); *д* – хвост ягуара (*Pantera onca*); *е* – хвосты взрослого леопарда; на кончике хвоста пятна переходят в полосы (Murray, 1993)



Рис. 19.3. *a* – формирование полос в основании ноги зебры; *б* – результаты моделирования (Murray, 1993)

В ходе компьютерных экспериментов с двумерной моделью было показано, что характер геометрии рассматриваемой области ограничивает типы возможных пространственных структур. Когда плоскость узкая, могут существовать только простые полосы, по существу структура одномерная. Для того чтобы возникли пятна, необходима область, имеющая достаточно большую длину и ширину (рис. 19.2). Модель позволяет воспроизвести структуры в области более сложной геометрии (сопряжение ноги и туловища) и выявить общие закономерности окраски. В книгах Дж. Мюррея (Murray, 1993, 2003; Мюррей, 2010) приведены теоретические обоснования и многочисленные примеры моделирования раскраски шкур различных животных, крыльев бабочек, а в

книге Майнхардта – примеры трехмерного моделирования форм ракушек (Meinhardt, 1995).

В последующие годы были разработаны модели, учитывающие механическую деформацию (растяжение) эпителиального пласта клеток (Белинцев и Белоусов, 1985), модели возникновения структур в ансамблях мезинхимальных клеток – формирование зачатков перьев у птиц, формирования скелета конечностей и др. (Oster et al., 1983; Murray, 1993, 2002).

Модели агрегации амёб. Роль хемотаксиса

Сложные пространственные структуры могут возникать в сообществах организмов, например, микроводорослей. Хорошо известно явление образования пятен фитопланктона в океане. В колониях бактерий и амёб могут формироваться весьма сложные правильные структуры. Было показано, что важным условием возникновения структур является наличие *хемотаксиса* – способности клеток выбирать направление своего движения в зависимости от градиентов химических веществ. Принципиальный механизм формирования таких структур заключается в том, что однородное распределение активных (делящихся и подвижных) клеток теряет устойчивость при достижении клетками некоторой пороговой плотности вследствие хемотаксиса по отношению к аттрактанту, выделяемому в среду самими клетками. Фронт растущей колонии начинает двигаться. Позади фронта клетки переходят в пассивное состояние из-за большой локальной плотности и малой концентрации субстрата.



Полежаёв Андрей Александрович – российский физик, биофизик, специалист в области математического моделирования процессов самоорганизации в физических, химических и биологических системах.

Классическим примером самоорганизующейся системы являются коллективные слизевики *Dictyostelium discoideum*. В условиях голодания популяции этих слизевиков агрегируют благодаря волнам цАМФ в среде, создаваемой самими клетками. В момент прохождения фронта волны мимо клетки, эта клетка перемещается по градиенту

концентрации цАМФ, т.е. в направлении, противоположном движению волны. В результате слизики собираются в компактный агрегат в центре, из которого исходят волны аттрактанта. Рассмотрим одну из моделей этого процесса (Polezhaev et al., 1998; Polezhaev et al., 2005). Модель содержит три переменных: концентрацию хемоаттрактанта цАМФ – v , концентрацию рецепторов g и концентрацию клеток u .

$$\begin{aligned} \frac{\partial v}{\partial t} &= \gamma u \left(g \frac{v^2 + A^2}{v^2 + 1} - \delta v \right) + D_v \Delta v, \\ \frac{\partial g}{\partial t} &= B - (1 + Hv)g, \\ \frac{\partial u}{\partial t} &= D_u \Delta u - \nabla \cdot (\chi (g - g_0)^4 u \nabla v). \end{aligned} \tag{19.15}$$

Первое уравнение модели описывает локальное изменение концентрации цАМФ, пропорциональное количеству клеток и нелинейной функции, состоящей из двух слагаемых. Первое слагаемое (прирост) нелинейно зависит от v и пропорционально числу цАМФ рецепторов g , второе слагаемое (отток) пропорционально v . Подробно формулировка модели изложена в работе (Polezhaev et al., 1998). Последний член этого уравнения описывает диффузию цАМФ.

Второе уравнение описывает эволюцию во времени доли активных рецепторов g на поверхности клетки в зависимости от концентрации цАМФ. Последнее уравнение описывает пространственное перераспределение слизики u и содержит два члена, соответствующие случайному блужданию клеток и их движению по градиенту цАМФ. Результат численного исследования модели (4) показан на рис. 19.4.

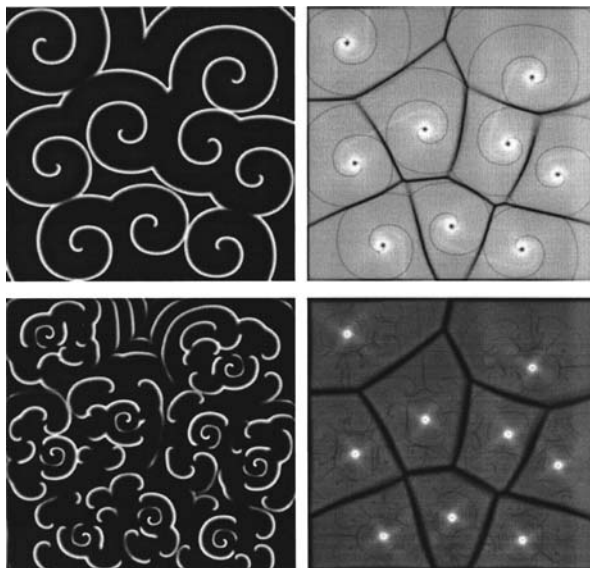


Рис. 19.4. Результаты численного счета для модели (19.15). Верхний ряд рисунков соответствует начальному, а нижний – конечному этапам агрегации. Слева показана концентрация цАМФ, а справа – плотность слизевиков (Полежаев, 2010)

Уравнения модели (19.15) можно условно разбить на две подсистемы. Первые два описывают химическую активную среду, в которой возникают автоволновые структуры, спиральные или кольцевые, в зависимости от величины и пространственного распределения плотности клеток, при этом плотность клеток, по сути, является управляющим параметром для химической подсистемы. В свою очередь волны цАМФ приводят к пространственному перераспределению слизевиков. Таким образом, имеется обратная связь между свойствами активной среды, определяемыми плотностью клеток, и возникающими в ней структурами.

Механизм агрегации амёб *D. Discoideum* отличается от классического тьюринговского механизма структурообразования, в соответствии с которым были построены предыдущие модели. В обоих случаях формируется активная химическая среда, описываемая уравнениями реакционно-диффузионного типа, однако в тьюринговских моделях в этой среде возникают стационарные диссипативные структуры, а во втором – спиральные или концентрические волны. В моделях Тьюринга химическая разметка среды приводит к дифференцировке клеток без их пространственного перемещения, а в случае амёб *D. Discoideum* – к направленному движению клеток вследствие хемотаксиса.

Литература

- Bard J.B. A model for generating aspects of zebra and other mammalian coat patterns. *J. Theor. Biol.* **93**(2): 363-385, 1981
- Gierer A. Generation of biological patterns and form: Some physical, mathematical and logical aspects. *Prog. Biophys. Molec. Biol.* **37**: 1-47, 1981
- Gierer A. and Meinhardt H. A theory of biological pattern formation. *Kybernetik* **12**(1): 30-39, 1972
- Meinhardt H. Models of biological pattern formation. London, Academic press, 1982
- Meinhardt H. The algorithmic beauty of sea shells. Berlin, Springer-Verlag, 1995
- Meinhardt H. Beyond spots and stripes: Generation of more complex patterns and modifications and additions of the basic reaction. In: Maini P.K., Othmer H.G., Santosa F., Keel M. (Eds.) *Mathematical models for biological pattern formation*, pp. 143-164. N.-Y., Springer, 2000
- Murray J.D. A pre-pattern formation mechanism for animal coat marking. *J. Theor. Biol.* **88**(1): 161-199, 1981
- Murray J.D. *Mathematical biology*. Berlin, Springer-Verlag, 1993
- Murray J.D. *Mathematical biology. I: Introduction*. N.-Y., Springer, 2002

- Murray J.D. Mathematical biology. II: Spatial models and biomedical applications. N.-Y., Springer, 2003
- Oster G.F., Murray J.D., Harris A.K. Mechanical aspects of mesenchymal morphogenesis. *J. Embryol. Exp. Morphol.* **78**: 83-125, 1983
- Polezhaev A.A., Hilgardt C., Mair T., Müller S.C. Transition from an excitable to an oscillatory state in *Dictyostelium discoideum*. *Syst. Biol. (Stevenage)* **152**(2), 75-79, 2005
- Polezhaev A.A., Pashkov R.A., Lobanov A.I., Petrov I.B. Spatial patterns formed by chemotactic bacteria *Escherichia coli*. *Int. J. Dev. Biol.* **50**(2-3): 309-314, 2006
- Polezhaev A.A., Zykov V.S., Müller S.C. Destabilization of cell aggregation under nonstationary conditions. *Phys. Rev. E* **58**(5): 6328-6332, 1998
- Thomas D. Artificial enzyme membranes, transport, memory, and oscillatory phenomena. In: Thomas D., Kernevez J.-P. (Eds.) Analysis and control of immobilized enzyme systems, pp. 115-150. Berlin, Springer-Verlag, 1975
- Turing A.M. The chemical basis of the morphogenesis. *Phil. Trans. R. Soc. London B* **237**: 37-71, 1952
- Webster G. and Wolpert L. Studies on pattern regulation in hydra. *J. Embryol. Exp. Morphol.* **16**(1): 91-104, 1966
- Young D.A. A local activator-inhibitor model of vertebrate skin patterns. *Math. Biosci.* **72**: 51-58, 1984
- Белинцев Б.Н. и Белоусов Л.В. Модель эпителиальных морфогенезов на основе упругих сил и контактной поляризации клеток. *Онтогенез* **16**(5): 437-449, 1985
- Гурвич А.Г. Теория биологического поля. М., Советская наука, 1944
- Дриш Г. Витализм, его история и система. М., Наука, 1915
- Мюррей Дж. Математическая биология. Том I: Введение. М.-Ижевск, ИКИ-РХД, 2009
- Мюррей Дж. Математическая биология. Том II: Пространственные модели и биомедицинские приложения. М.-Ижевск, ИКИ-РХД, 2010
- Полежаев А.А. Механизмы биологического морфогенеза. В: Ризниченко Г.Ю., Рубин А.Б. (Ред.) Динамические модели процессов в клетках и субклеточных наноструктурах, с. 337-355. М.-Ижевск, ИКИ-РХД, 2010
- Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. Математическая биофизика. М., Наука, 1984
- Романовский Ю.М., Степанова Н.В., Чернавский Д.С. Математическое моделирование в биофизике. Введение в теоретическую биофизику. М.-Ижевск, ИКИ-РХД, 2004
- Соляник Г.И. и Чернавский Д.С. Математические модели морфогенеза. *Препринт ФИАН* **8**, 1980