

ВВЕДЕНИЕ В ИНФОРМАЦИОННУЮ БИОЛОГИЮ

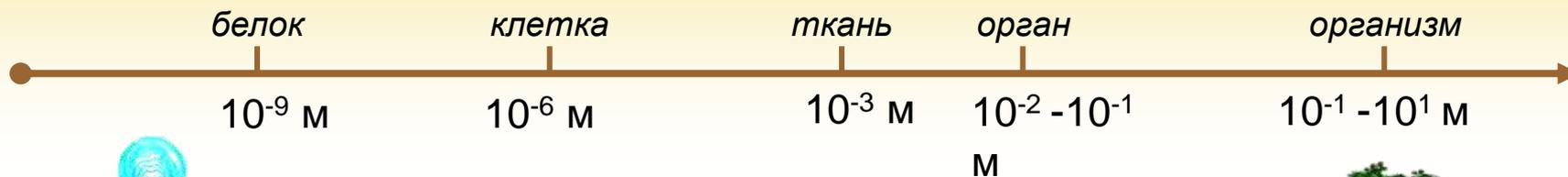
Н.А. Колчанов, С.А. Лашин

Электронно-лекционный курс
разработан в рамках реализации Программы развития НИУ-НГУ
2012 год



Лекция 8
**Математическое моделирование
динамики функционирования живых
систем на различных иерархических
уровнях их организации**

Различия между иерархическими уровнями в живых системах по характерным размерам объектов – 10 порядков

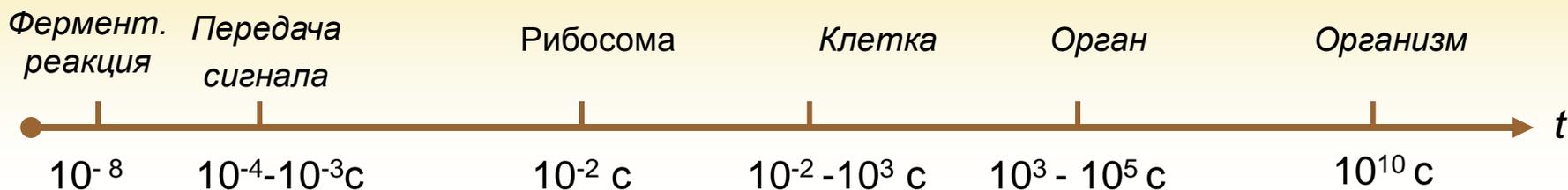


Организмы



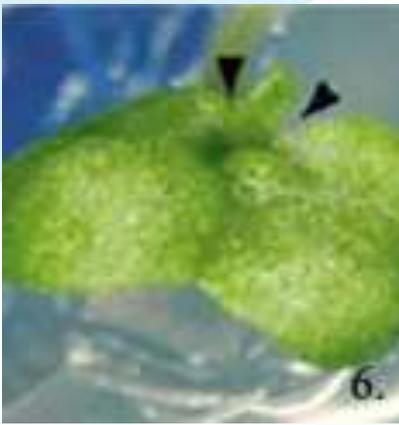
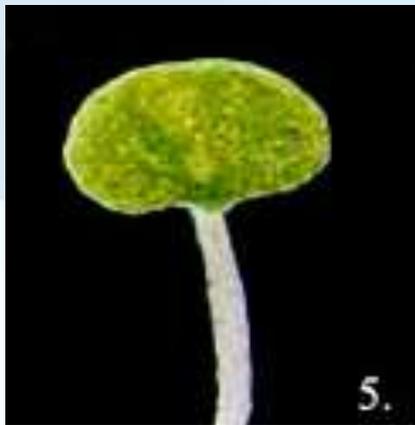
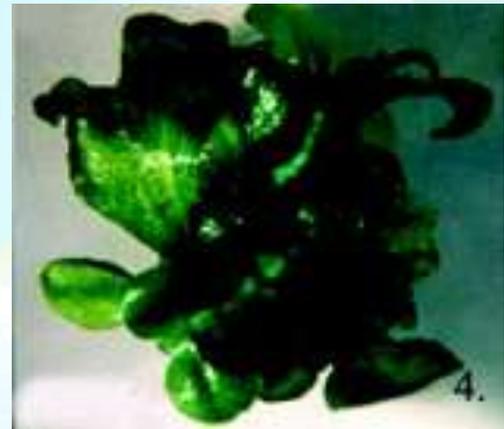
Характерный размер: 0.01 м – 4.0 м;
Характерное время процесса: 1 час -100 лет

Различия между иерархическими уровнями в живых системах по характерным временам процессов – 18 порядков



**Уникальная особенность живых систем -
минимальные изменения на низележащих иерархических
уровнях могут вызывать глобальные изменения на более высоких
уровнях организации**

Норма

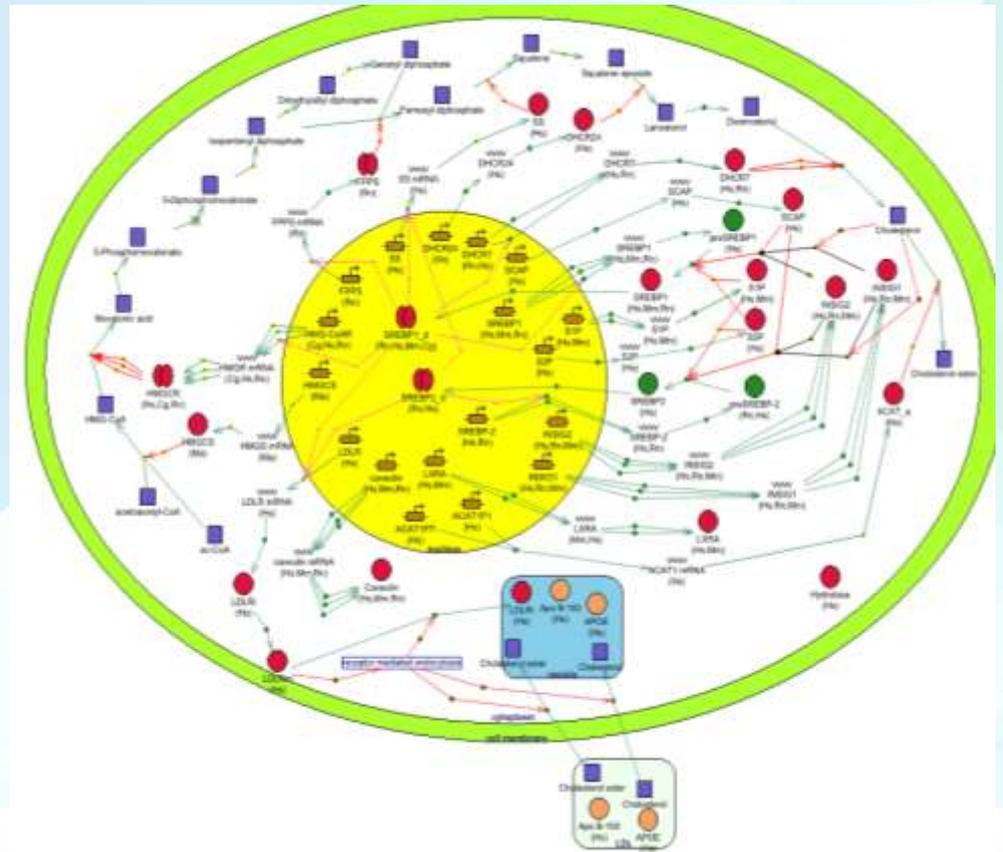


**Влияние мутаций в геноме *Arabidopsis thaliana* на фенотип
взрослого растения**

Генные сети – ключевой объект исследований в системной биологии



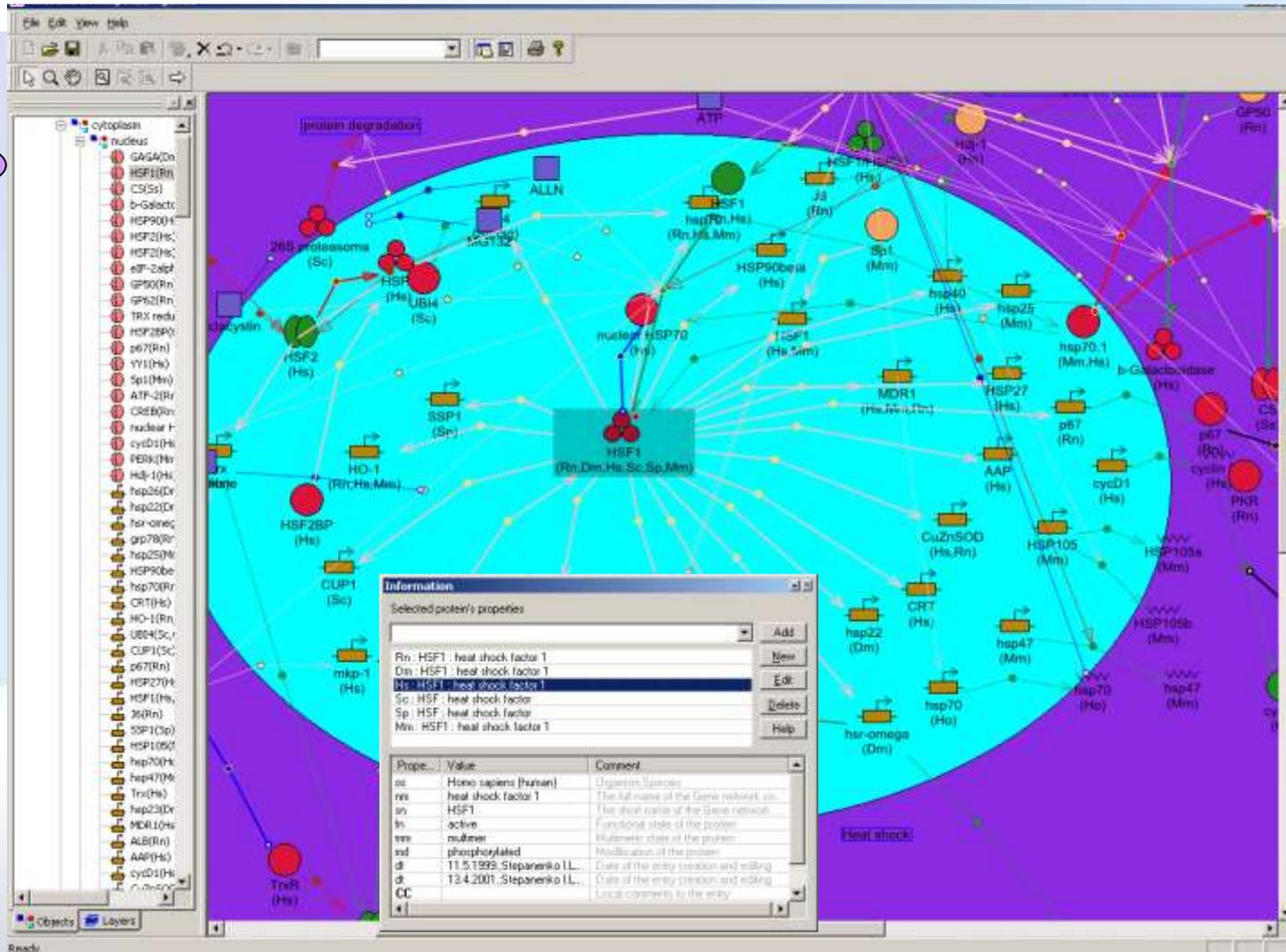
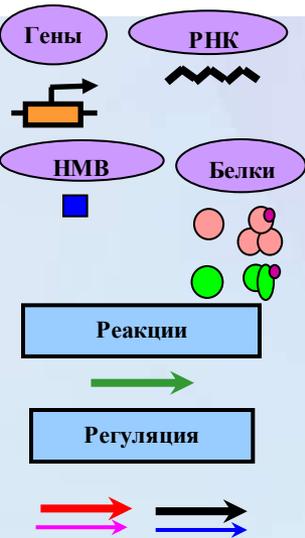
Одной из центральных проблем системной биологии и постгеномной молекулярной биологии является изучение принципов и законов организации, функционирования и эволюции генных сетей – сложных молекулярно-генетических систем, ответственных за формирование фенотипических характеристик живых организмов на основе информации, закодированной в их геноме.



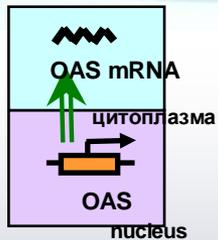
Генная сеть регуляции внутриклеточного уровня холестерина в гепатоцитах

Компьютерная технология формализованного описания, реконструкции и визуализации генных сетей: GeneNet

(Ananko et al., NAR, 2005)



Пример
элементарной
подсистемы



Транскрипция

Методы и подходы:

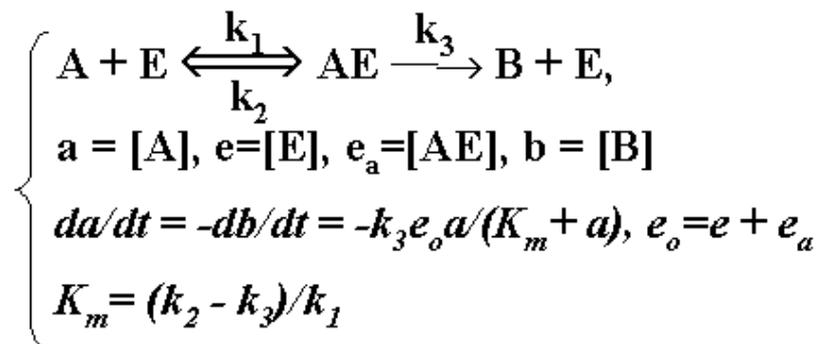
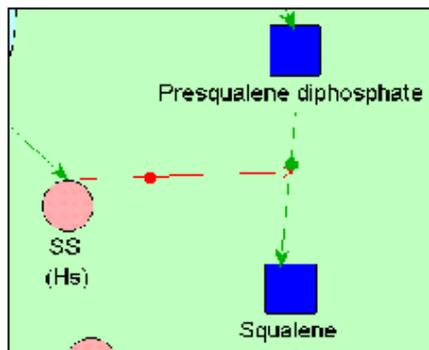
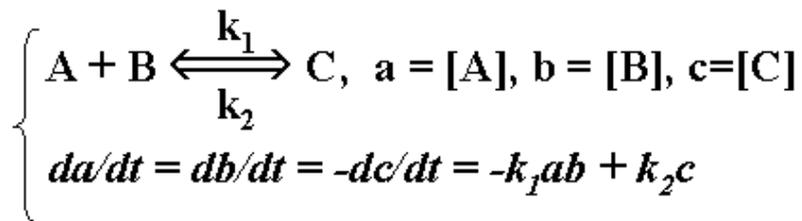
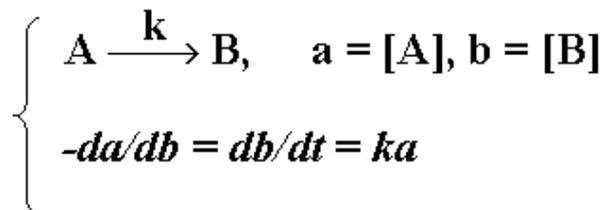
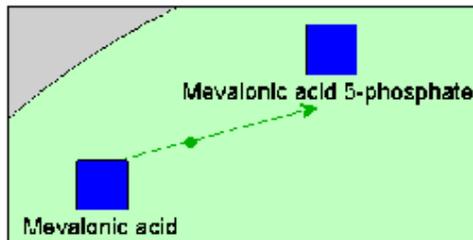
Обобщенный химико-кинетический подход математического моделирования (ОХКММ) используется для моделирования динамики функционирования генных сетей (Likhoshvai et al., Mol. biol., 2001)

В рамках ОХКММ создан MGSmodeller, в котором возможно моделирование динамики функционирования генной сети с учетом специфики ее структурно-функциональной организации:

- Цис- и транс-эффекты;
- Взаимная выравнивание и ориентация генов и их регуляторных сайтов;
- Полиаллельность;
- Рекомбинация;
- Мутации;
- Многокомпарментная организация;



Обобщенный химико-кинетический подход моделирования:



Методы и подходы:

Обобщенные функции Хилла (Likhoshvai and Ratushny, JBCB, 2007)



Определение обобщенных функций Хилла с постоянными коэффициентами:

$$h(x_1, \dots, x_k) = \frac{\sum_{\alpha_1 \dots \alpha_k} C_{\alpha_1 \dots \alpha_k} x_1^{g_{\alpha_1}} \dots x_k^{g_{\alpha_k}}}{\sum_{\beta_1 \dots \beta_k} B_{\beta_1 \dots \beta_k} x_1^{g_{\beta_1}} \dots x_k^{g_{\beta_k}}}, \text{ where } C_{\alpha_1 \dots \alpha_k}, B_{\beta_1 \dots \beta_k}, g_{\alpha_i} \geq 0$$

Определение обобщенных функций Хилла с переменными коэффициентами:

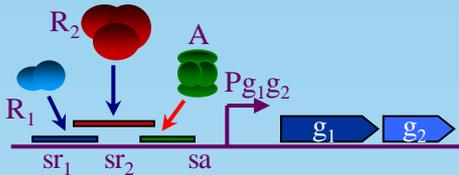
$$H(x_1, \dots, x_k) = \frac{\sum_{\alpha_1 \dots \alpha_k} L_{\alpha_1 \dots \alpha_k} x_1^{h_{\alpha_1}(x_1, \dots, x_k)} \dots x_k^{h_{\alpha_k}(x_1, \dots, x_k)}}{\sum_{\beta_1 \dots \beta_k} K_{\beta_1 \dots \beta_k} x_1^{h_{\beta_1}(x_1, \dots, x_k)} \dots x_k^{h_{\beta_k}(x_1, \dots, x_k)}}, \text{ where } L_{\alpha_1 \dots \alpha_k}, K_{\beta_1 \dots \beta_k} \geq 0$$



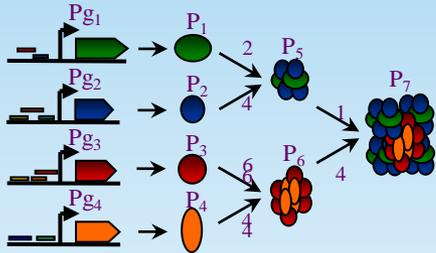
**«Электронная клетка»:
Математическое моделирование
метаболизма *E.coli* с учетом
генетической регуляции**

Реконструкция обобщенной модели метаболизма *E. coli* с учетом генетической регуляции

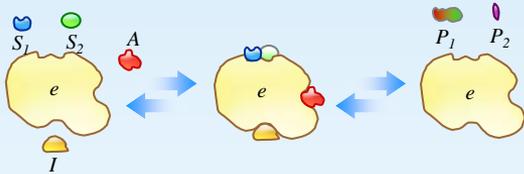
Модели регуляции экспрессии генов



Модели регуляции формирования активных ферментативных комплексов

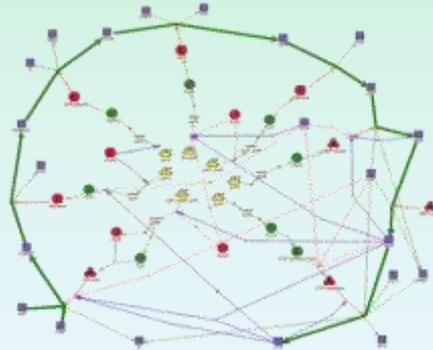
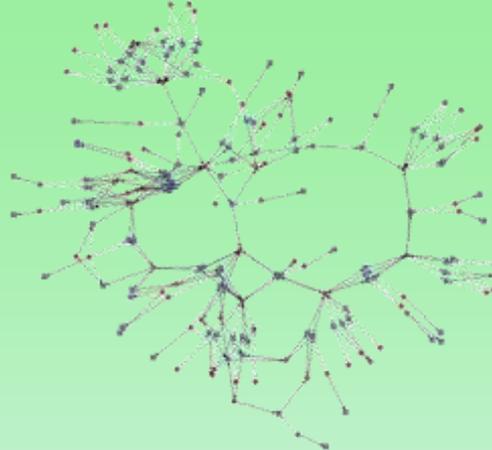


Модели регуляции ферментативных реакций



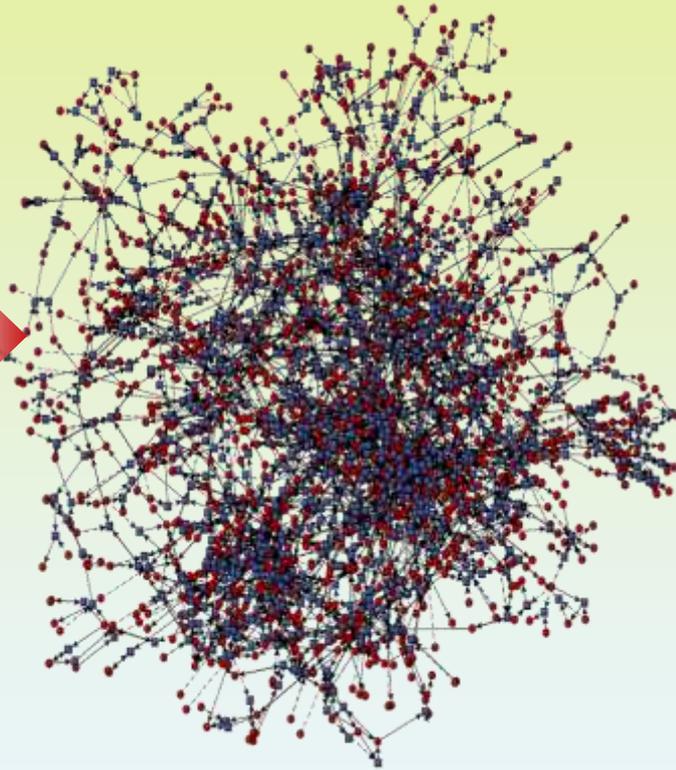
Верификация моделей элементарных подсистем

Математические модели генных сетей



Верификация моделей генных сетей

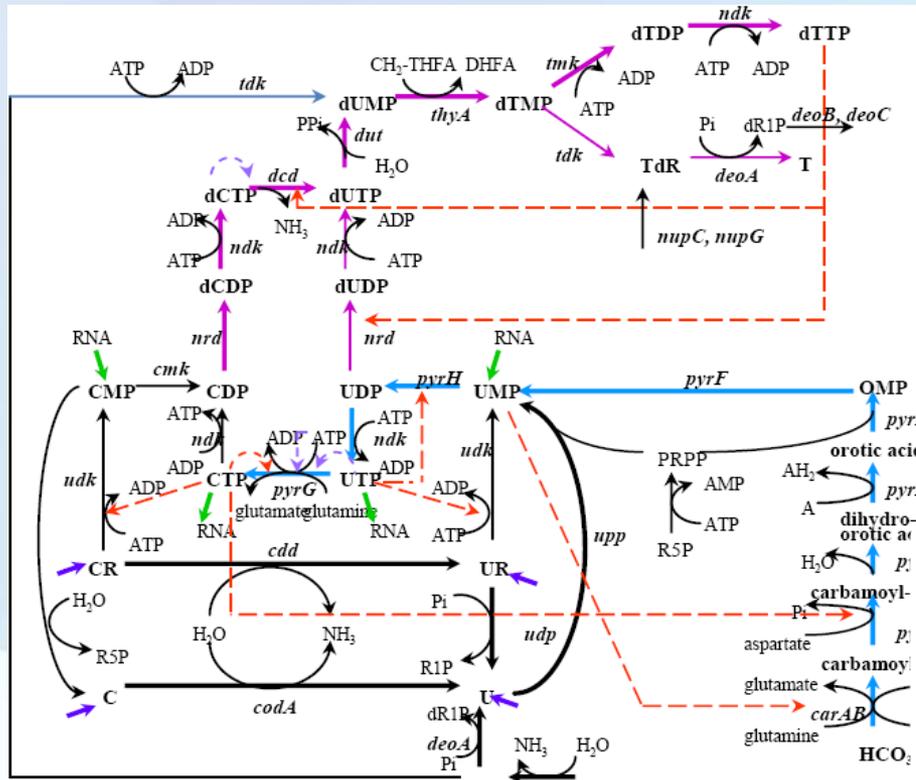
«Электронная клетка»
(интегральная модель генетической регуляции метаболизма бактериальной клетки)



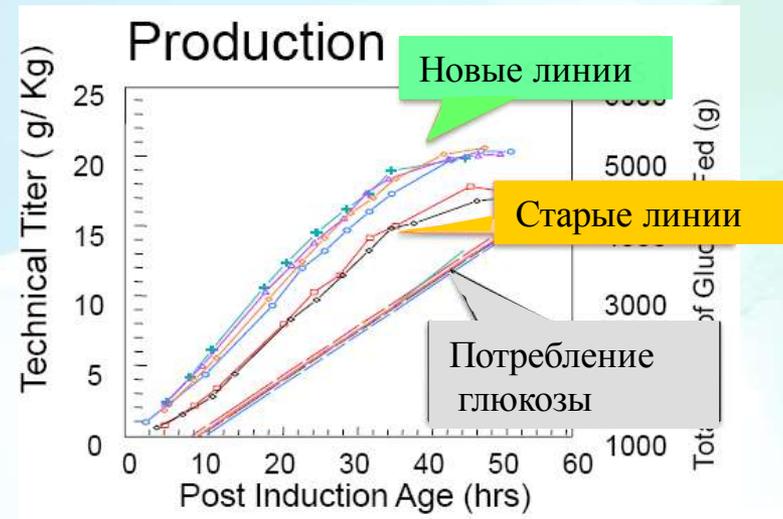
Верификация обобщенной модели

Использование математического моделирования для создания новых промышленных штаммов-продуцентов *E.coli*

Задача: увеличить продуктивность промышленного штамма *Escherichia coli*, настроенного на повышенное производство тимидина

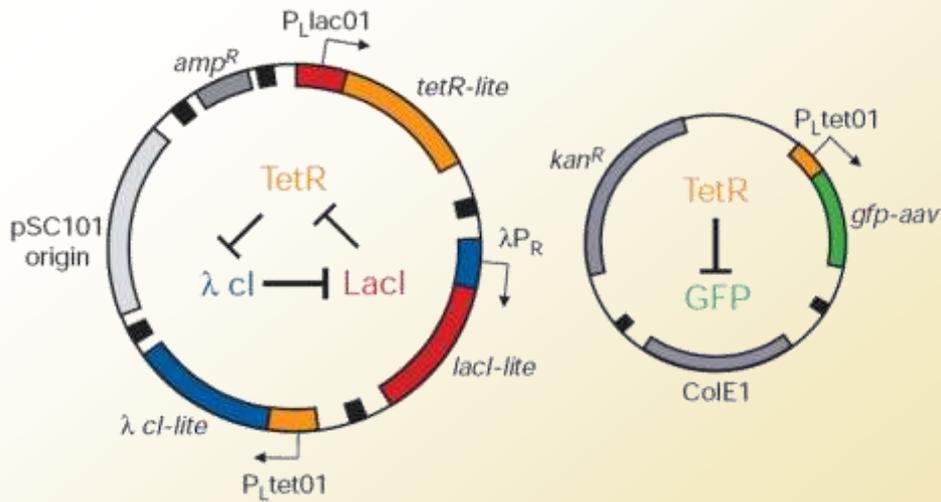


Была построена кинетическая модель путей биосинтеза тимидина в клетках *E. coli*. Данная модель была верифицирована различными типами экспериментальных данных.



На основе анализа поведения модели была предложена программа (набор генетических модификаций и изменения условий культивирования) по увеличению производительности штамма-продуцента. Экспериментальная реализация данной программы позволила увеличить продуктивность индустриального штамма на 23%.

Репрессиллятор: искусственная молекулярно-генетическая система с циклической динамикой



Молекулярно-генетическая структура репрессилатора

A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators

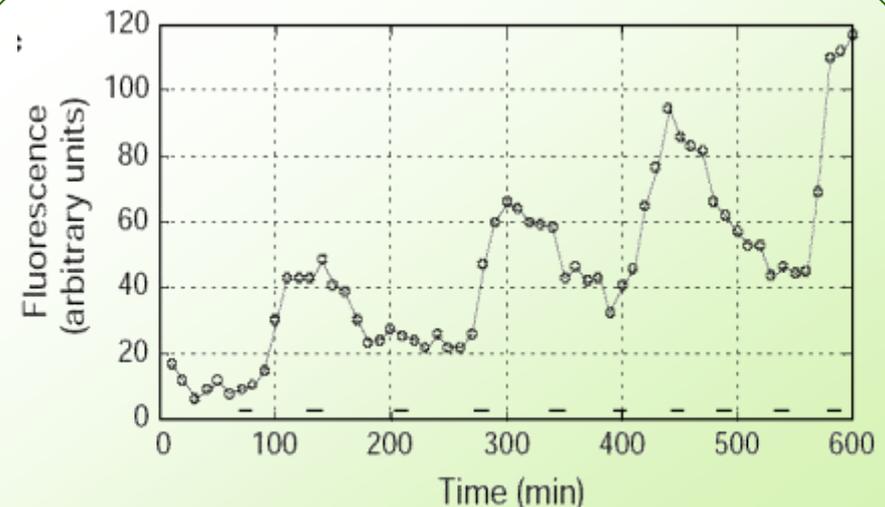
M.B. Elowitz, S. Leibler

Nature, **403**: 335-338 (2000)

$$\frac{dm_i}{dt} = -m_i + \frac{\alpha}{(1 + p_j^n)} + \alpha_0$$

$$\frac{dp_i}{dt} = -\beta(p_i - m_i) \quad \begin{cases} i = lacI, tetR, cI \\ j = cI, lacI, tetR \end{cases}$$

Уравнения, описывающие динамику молекулярно-генетической системы



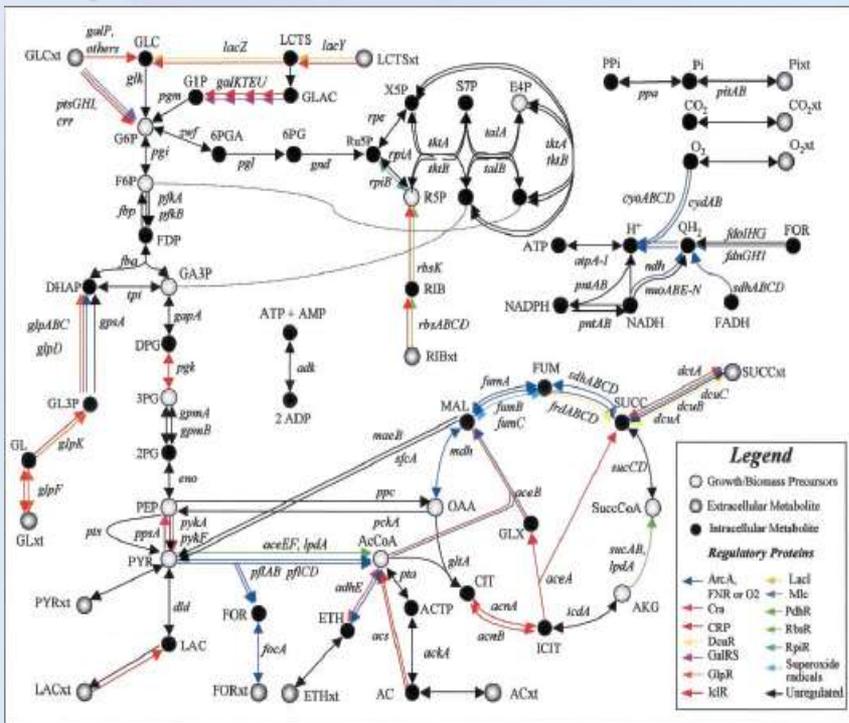
Экспериментальные наблюдения:
измерения свечения GFP во времени

Потоковое моделирование центрального метаболизма *E.coli* с учетом генетической регуляции

Объединенная регуляторная-метаболическая сеть центрального метаболизма *E.coli*

Экспериментальная проверка теоретических предсказаний: исследование мутантных линий (представлена частично)

(in vivo/FBA/rFBA)



	glc	gl	suc	ac	glc (O2)	Dual Substrates		glc	gl	suc	ac	nb	glc (O2)	Dual Substrates
<i>aceA</i>	+++		+++	+-	+++		<i>pfl</i>						+++	
<i>aceB</i>				+-			<i>pgi</i>	+++	+-	+-				
<i>aceEF</i>	+		+	+++	+++	(glc-ac) +++	<i>pgi</i> + <i>gnd</i>	+-						
<i>ackA</i>				+++			<i>pgi</i> + <i>zwf</i>	+-						
<i>ackA</i> + <i>pta</i> +				+-			<i>pgk</i>	+-	+-	+-				(gl-suc) +++
<i>acs</i>							<i>pfl</i>	+++						
<i>ackA</i>	+++	+++	+++	+++	+++									

- FBA – потоковая модель метаболической сети
- rFBA – потоковая модель метаболической сети с учетом генетической регуляции
- Красный – несовпадение эксперимента с предсказаниями обеих моделей
- Зеленый - отличия FBA и r FBA моделей

Математическая модель с учетом генетической регуляции включает:

149 генов, кодирующих:
73 фермента
16 регуляторных белков

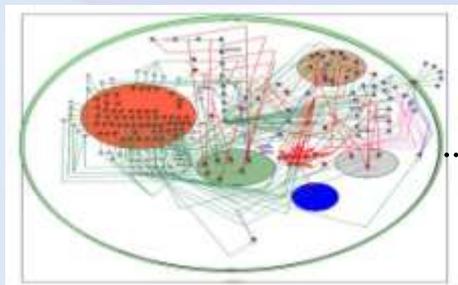
113 реакций, из которых:
45 с учетом генетической регуляции

Рассмотрено 116 мутантных линий, из них:

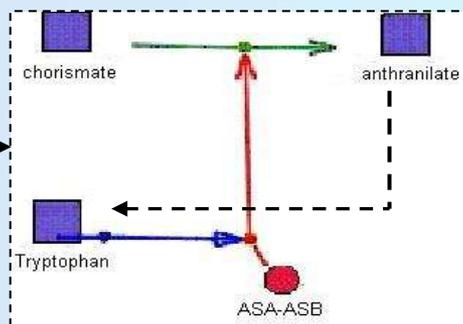
- FBA модель правильно предсказывает 97 (точность – 83.6%)
- rFBA модель правильно предсказывает 106 (точность – 91.4%)

Вывод: учет генетической регуляции в модели позволил увеличить предсказание ~10%

Технология автоматического создания моделей генных сетей (ИЦиГ СО РАН):



GeneNetstudio
(ИЦиГ СО РАН)



Элементарная подсистема – ферментативная реакция



MGSgenerator
(ИЦиГ СО РАН)

Шаблонная модель

$$V = \frac{k_{s,0} \cdot r \cdot \frac{S}{k_{mS}} - k_{p,0} \cdot r \cdot \frac{P}{k_{mP}}}{1 + \frac{S}{k_{mS}} + \frac{P}{k_{mP}}} \cdot \frac{k_{ba}}{1 + \sum_i \left(\frac{trp}{k_{2,trp}} \right)^{h_{trp}}}$$

SBML системы

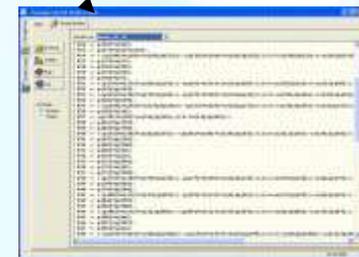


MGSmModelsDB (ИЦиГ СО РАН)

<http://modelsgroup.bionet.nsc.ru/MGSmModelsDB/>



MGSmodeller
(ИЦиГ СО РАН)



STEP+
(ИМ СО РАН)

MGModelsDB - новая интернет-доступная база математических моделей элементарных подсистем клетки:

<http://modelsgroup.bionet.nsc.ru/MGModelsDB/>

The screenshot shows the MGModelsDB website interface. On the left, there is a search bar and a list of models. The selected model is "succinate + a quinone <=> fumarate + a quinol". The main content area displays the chemical reaction and its mathematical model. A table below the equation lists the parameters of the model.

Chemical Reaction: succinate + a quinone <=> fumarate + a quinol

Model consists of:

Alias	Short name	Function	SID
s1	succinate	substrate	SS0000191
s2	a quinone	substrate	SS0000146
p1	fumarate	product	SS0000180
p2	a quinol	product	SS0000147
r1	Succinate dehydrogenase	enzyme	SS0000327
r2	malonate	inhibitor	SS0000328

Mathematical model:

$$\frac{(r1 \cdot ((kcatf \cdot \frac{s1}{kmSUC} \cdot \frac{s2}{kmQ}) - (kcatr \cdot \frac{p1}{kmFUM} \cdot \frac{p2}{kmQH2})))}{((1 + \frac{s1}{kmSUC} + \frac{p1}{kmFUM} + \frac{r2}{kMAL}) \cdot (1 + \frac{s2}{kmQ} + \frac{p2}{kmQH2}))}$$

Parameters table:

Name	Value	Units	Description
kcatf	86	1/s	Catalytic constant for forward reaction
kmSUC	2	mM	Michaelis constant for succinate
kmQ	4.17	mM	Michaelis constant for quinone
kcatr	1	1/s	Catalytic constant for reverse reaction
kmFUM	1	mM	Michaelis constant for fumarate
kmQH2	1	mM	Michaelis constant for quinol
kMAL	7.3	mM	Inhibition constant for malonate

Описание структурной модели

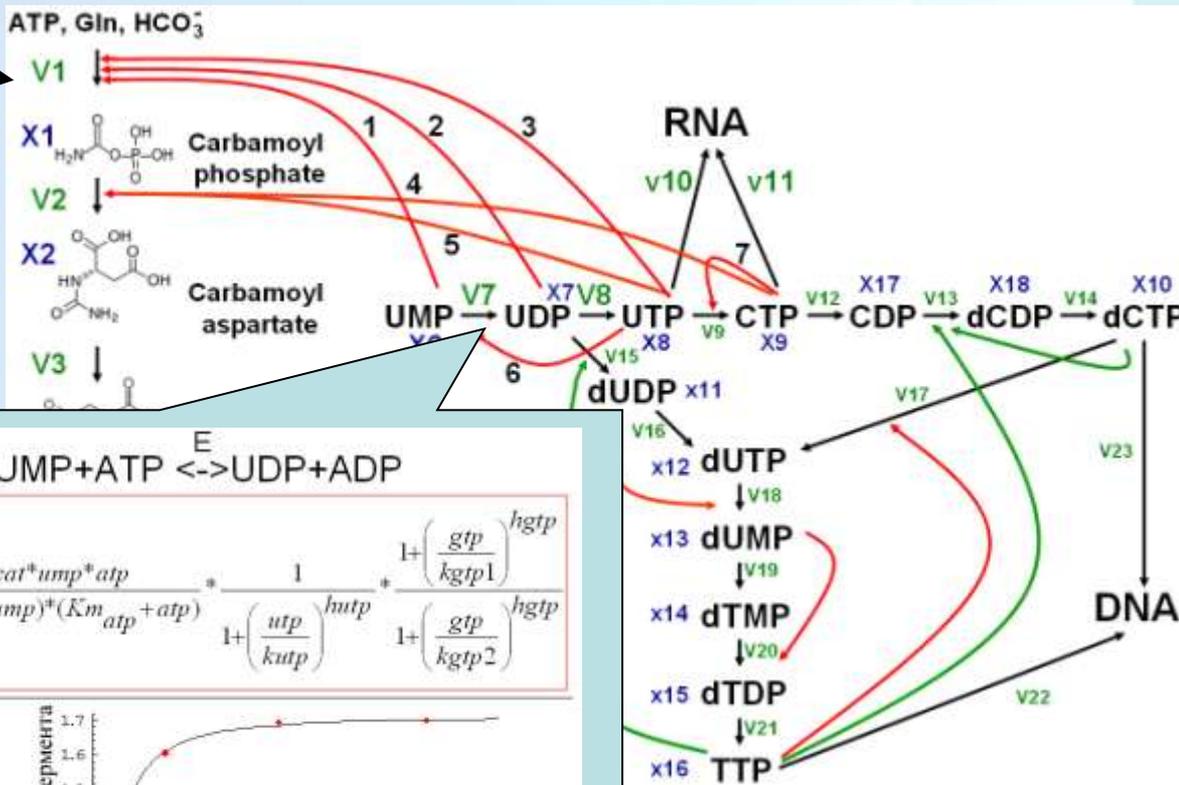
Описание математической модели

Значения параметров модели

В базе представлены модели ферментативных реакций и процессов регуляции эффективности экспрессии генов систем метаболизма нуклеотидов *de novo* и анаэробного дыхания клетки *E.coli*. База содержит 110 элементарных моделей, каждая из которых представляет функцию, описывающую скорость соответствующего процесса. Параметры моделей получены из литературных источников или подобраны при построении моделей. Разработанный инструмент и интерфейс базы позволяют осуществлять поиск, отбор элементарных моделей и автоматическую генерацию из них более сложных моделей в формате SBML.

Математическая модель биосинтеза пиримидиновых нуклеотидов de novo

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= V_1 - V_2 \\ \frac{dx_2}{dt} &= V_2 - V_3 \\ \frac{dx_3}{dt} &= V_3 - V_4 \\ \frac{dx_4}{dt} &= V_4 - V_5 \\ \frac{dx_5}{dt} &= V_5 - V_6 \\ \frac{dx_6}{dt} &= V_6 - V_7 \\ \frac{dx_7}{dt} &= V_7 - V_8 - V_1 \\ \frac{dx_8}{dt} &= V_8 - V_9 - V_1 \\ \frac{dx_9}{dt} &= V_9 - V_{11} - V_1 \\ \frac{dx_{10}}{dt} &= V_{14} - V_{17} \\ \frac{dx_{11}}{dt} &= V_{15} - V_{16} \\ \frac{dx_{12}}{dt} &= V_{16} + V_{17} \\ \frac{dx_{13}}{dt} &= V_{18} - V_{19} \\ \frac{dx_{14}}{dt} &= V_{19} - V_{20} \\ \frac{dx_{15}}{dt} &= V_{20} - V_{21} \\ \frac{dx_{16}}{dt} &= V_{21} - V_{22} \\ \frac{dx_{17}}{dt} &= V_{12} - V_{13} \\ \frac{dx_{18}}{dt} &= V_{13} - V_{14} \end{aligned}$$



E – Uridylate kinase
 $K_{mump} = 0.05$ [mM]
 $K_{matp} = 0.12$ [mM]
 $k_{utp} = 0.54$ [mM]
 $h_{utp} = 2.4$
 $k_{gtp1} = 0.05$ [mM]
 $k_{gtp2} = 0.07$ [mM]
 $h_{gtp} = 1.6$

$$V_7 = \frac{E \cdot k_{cat} \cdot ump \cdot atp}{(K_{mump} + ump) \cdot (K_{matp} + atp)} \cdot \frac{1}{1 + \left(\frac{gtp}{k_{gtp1}}\right)^{h_{gtp}}} + \frac{1}{1 + \left(\frac{utp}{k_{utp}}\right)^{h_{utp}}}$$

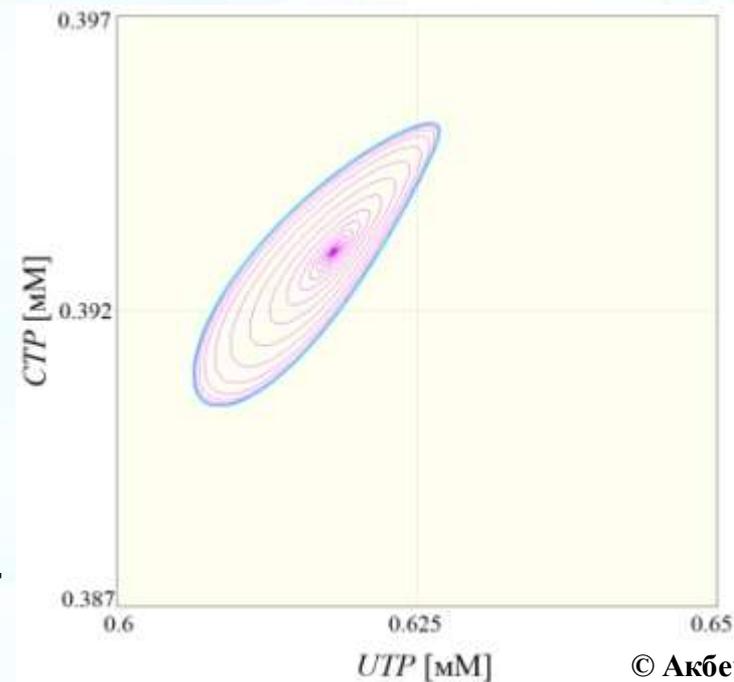
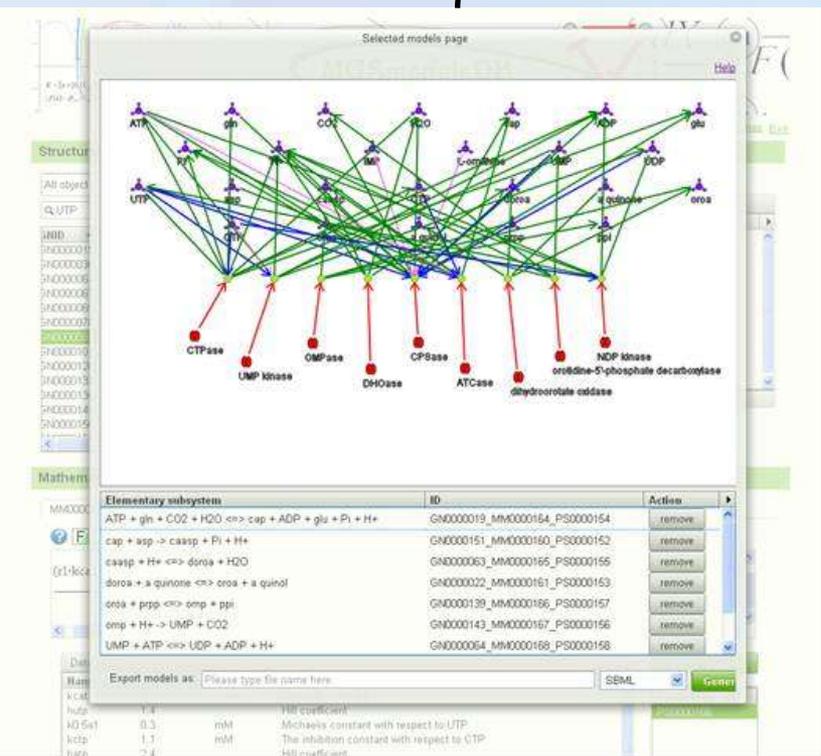
Элементарная модель описывающая скорость фосфорилирования UMP, зависящая от концентрации UTP и GTP. Параметры отмеченные красным цветом из литературы, синим - подобраны к кинетическим кривым [Serina 1995].

- Ферментативные реакции
- Процесс активации
- Процесс ингибирования

териментальным данным.

Математическая модель биосинтеза пиридиновых нуклеотидов *de novo*

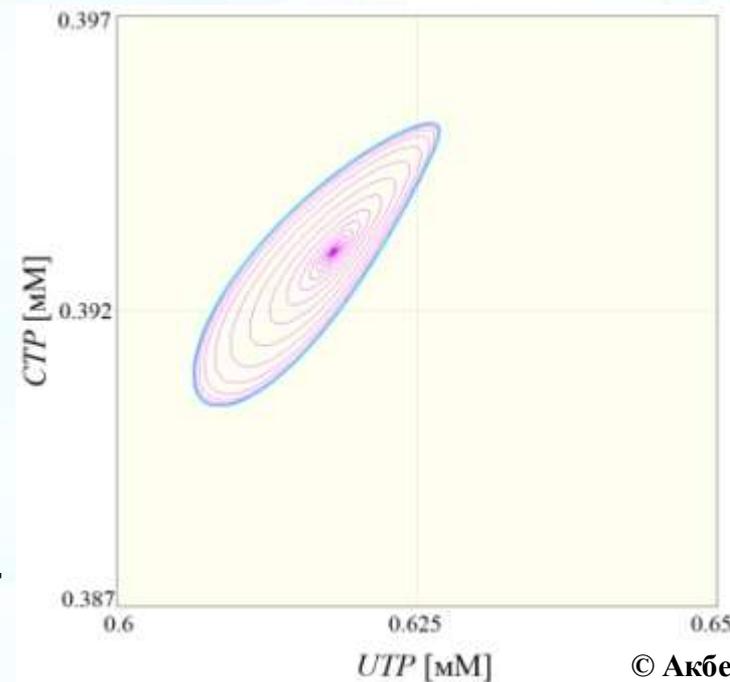
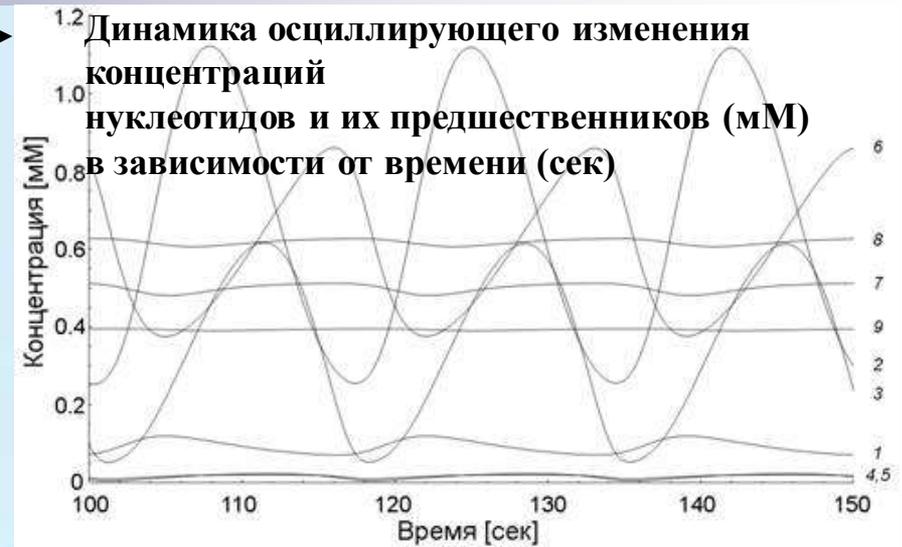
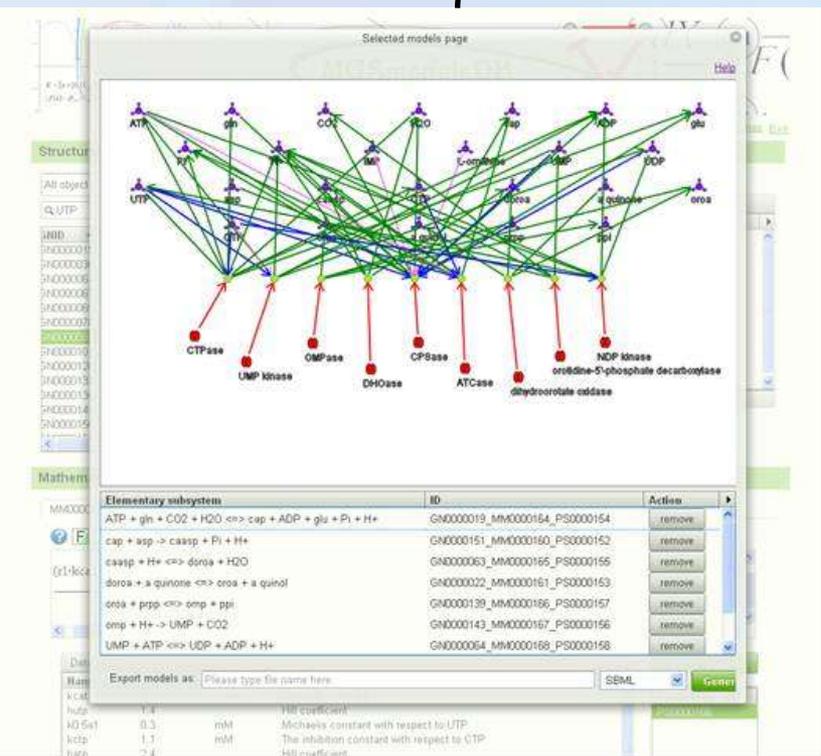
Графическое представление генной сети метаболизма пиридинов в базе MGSmodelsDB



Фазовые портреты поведения модели биосинтеза пиридиновых рибонуклеотидов

Математическая модель биосинтеза пиридиновых нуклеотидов *de novo*

Графическое представление генной сети метаболизма пиридинов в базе MGSmodelsDB



Фазовые портреты поведения модели биосинтеза пиридиновых рибонуклеотидов

Эмбриональное развитие растения:



- Клетки промеристемы



- Дифференцированные клетки



- Клетки суспензора



- Клетки эпидермиса

Объект исследования: *Arabidopsis thaliana*



Arabidopsis thaliana

Преимущества

Арабидопсиса, как

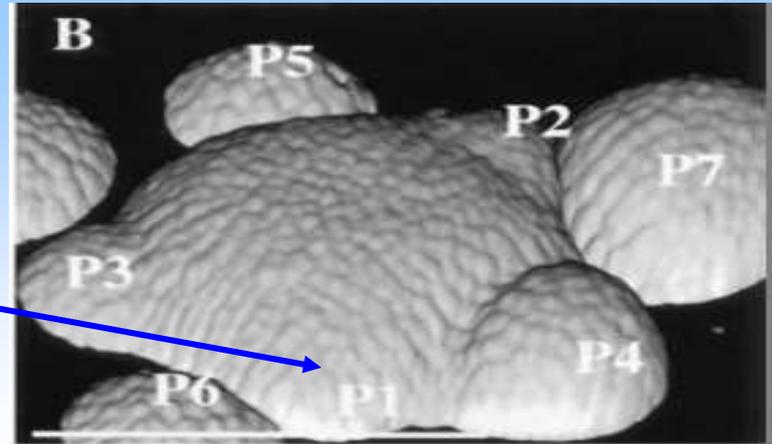
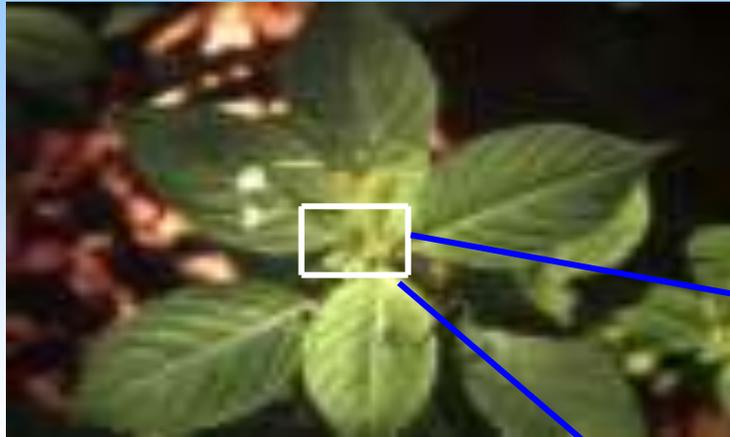
модельного организма:

- 1) Один из самых маленьких известных геномов у высших растений (125 млн. пар оснований)
- 2) Всего 5 хромосом
- 3) Короткий жизненный цикл (~35 дней)
- 4) Большое количество семян (до 5000 на растение)
- 5) Неприхотлив, легко выращивается в лабораторных условиях, в том числе *in vitro*

Arabidopsis был первым растением, геном которого был полностью секвенирован. Планируется определение функции всех генов этого растения к 2012 году.



Меристема побега Arabidopsis thaliana:



**Апикальная меристема побега
с формирующимися листовыми зачатками**



Объект исследования: Меристема побега *Arabidopsis thaliana*

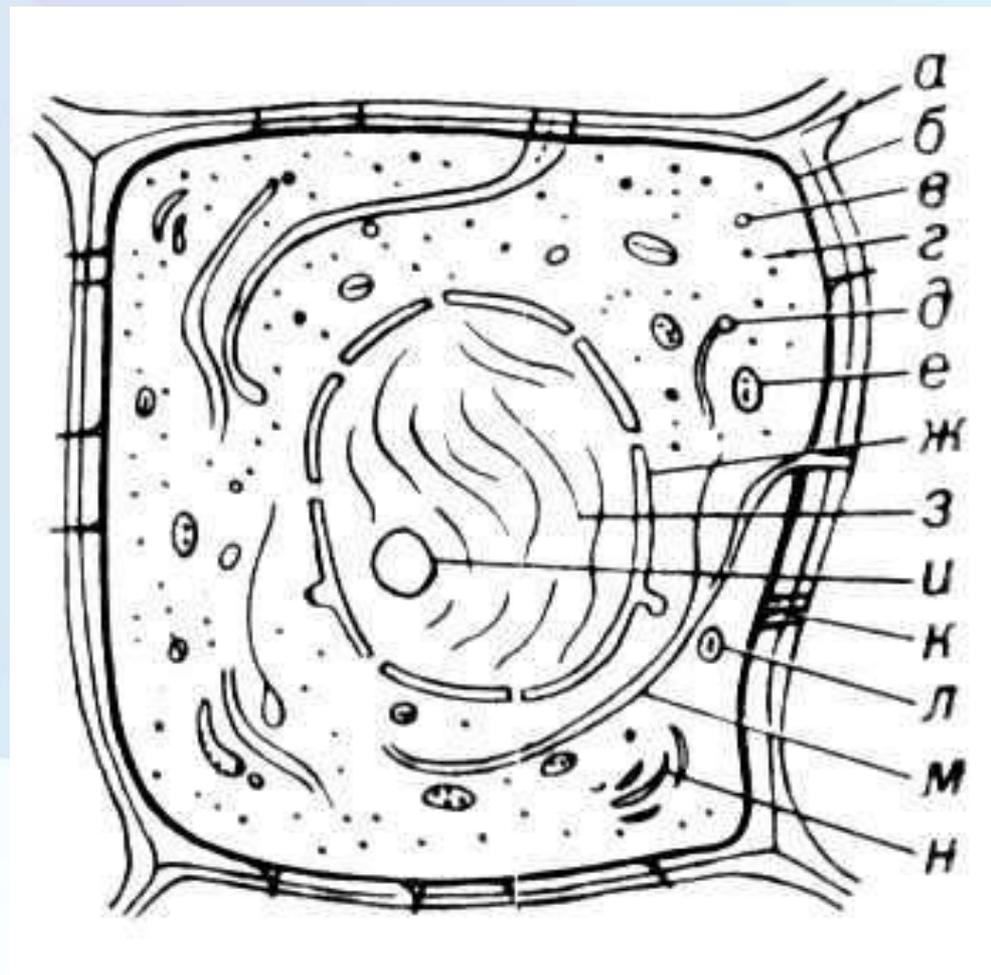
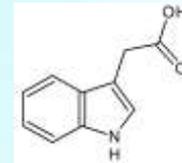


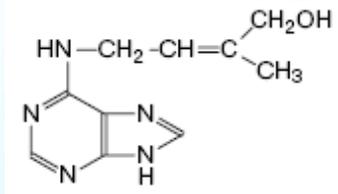
Схема меристематической клетки в кончике корня:

- а — первичная оболочка клетки,
- б — плазмалемма цитоплазмы,
- в — рибосома,
- г — гиалоплазма,
- д — пузырёк вакуоли,
- е — митохондрия,
- ж — оболочка ядра,
- з — ядро,
- и — ядрышко,
- к — плазмодесмы,
- л — протопластида,
- м — эндоплазматическая сеть,
- н — диктиосомы.

Основные гормоны, регулирующие рост и развитие растений:

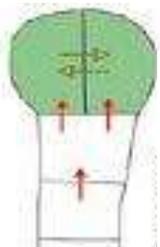


1. **Ауксин** – основной гормон растений, который регулирует деление клеток и является фактором дифференцировки. Основной природный ауксин – индолилуксусная кислота (ИУК или гетероауксин).
2. **Цитокинин** - растительный гормон, производный 6-аминопурина; Основной природный цитокинин – зеатин (его синтетический аналог – кинетин); отвечает за поддержание ниши стволовых клеток.



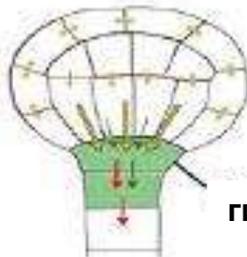
Накопление и транспорт ауксина:

апикальная

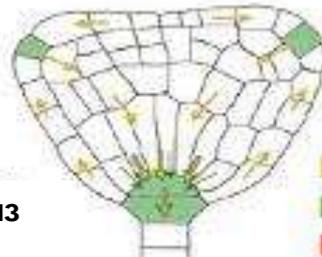


базальная

суспензор



гипофиз

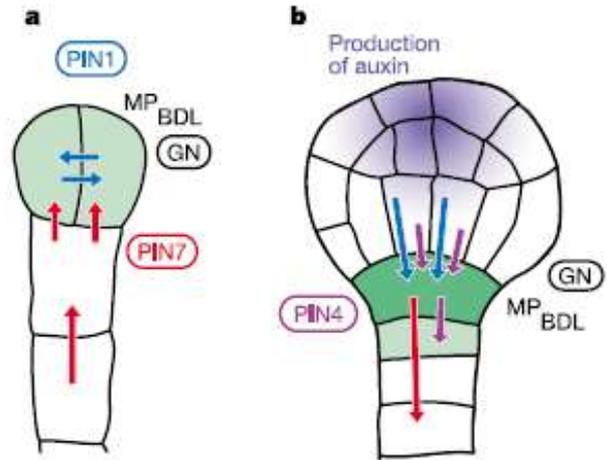


■ PIN1
■ PIN4
■ PIN7
■ Auxin

2- клеточная стадия

глобулярная

сердцевидная



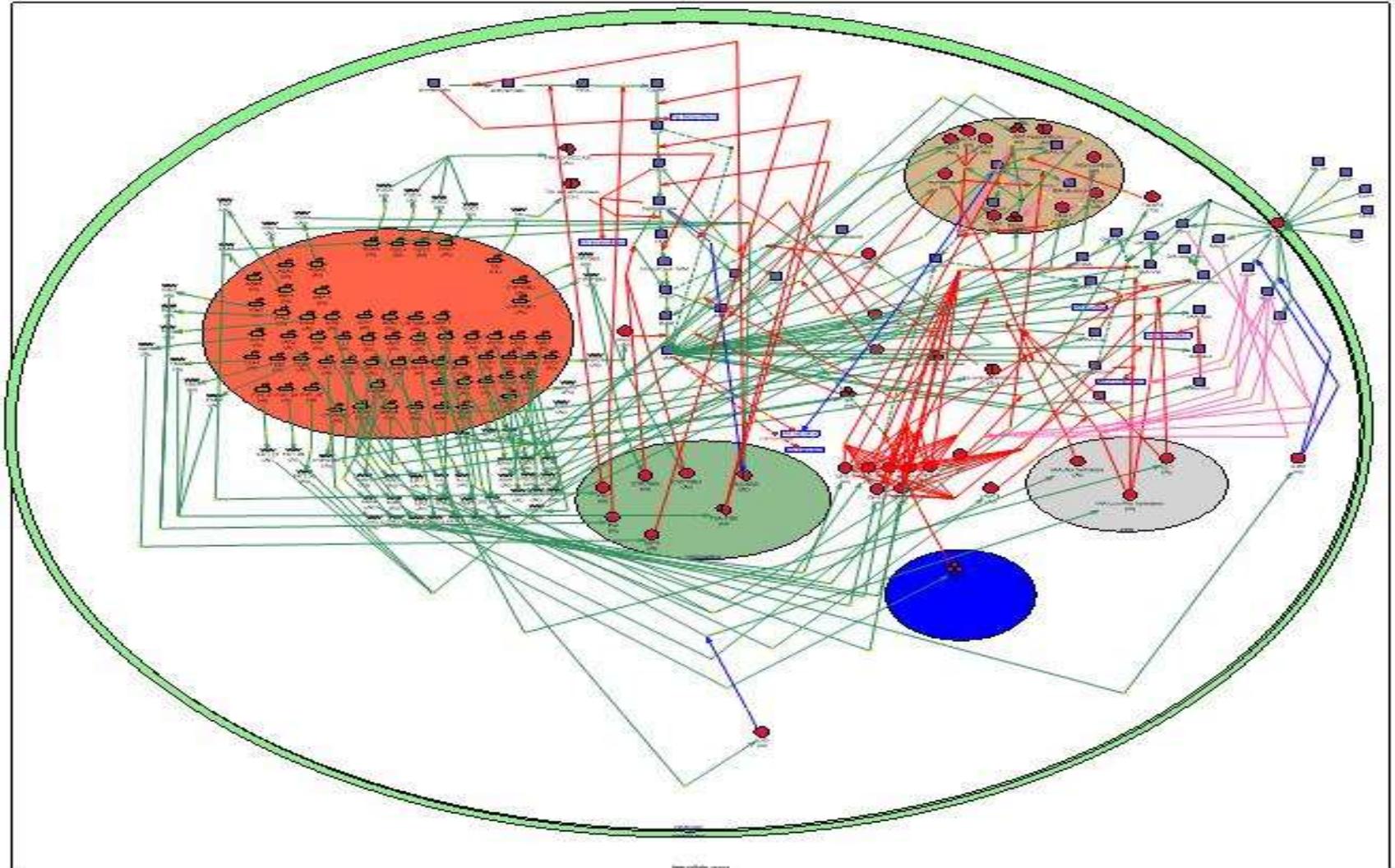
Модель роли ауксина в эмбриогенезе.

Паттерны распределения и накопления ауксина в зародыше.

Зеленым обозначены места накопления ауксина.

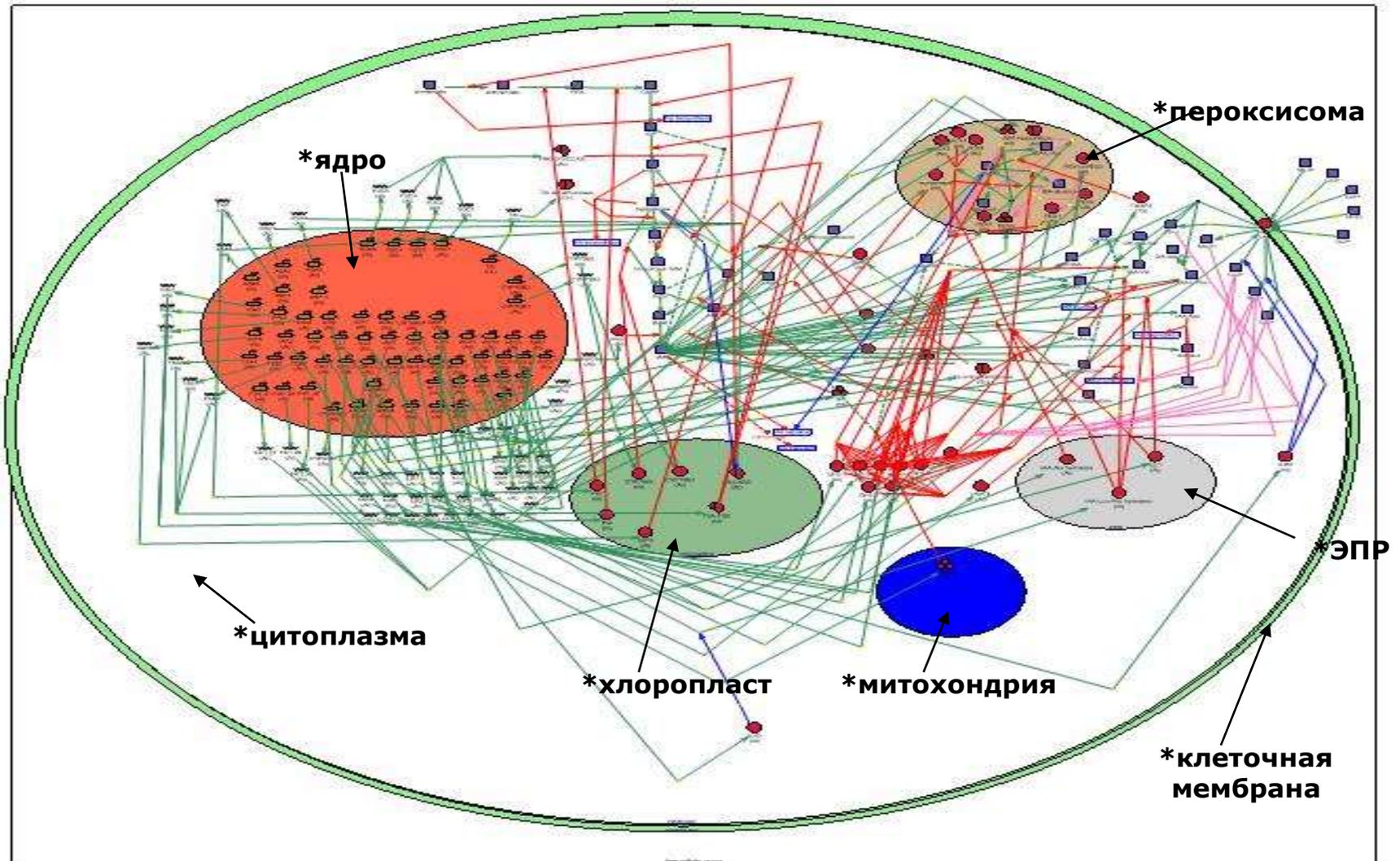
Зеленым цветом обозначены места накопления ауксина и ауксинового ответа.

Реконструкция строения генной сети метаболизма ауксина:

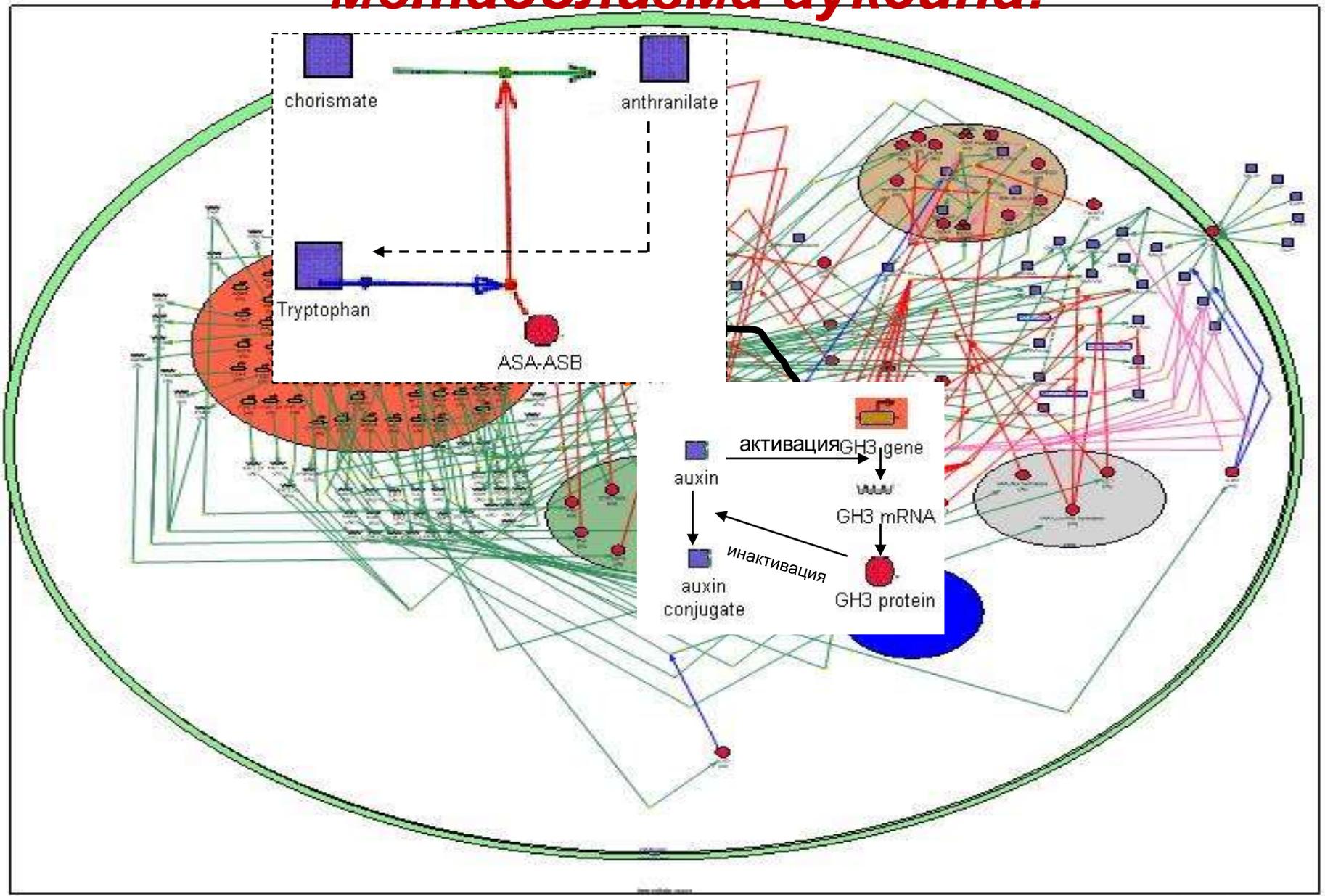


Акбердин и др., Инф.Вестник ВОГиС, 2009

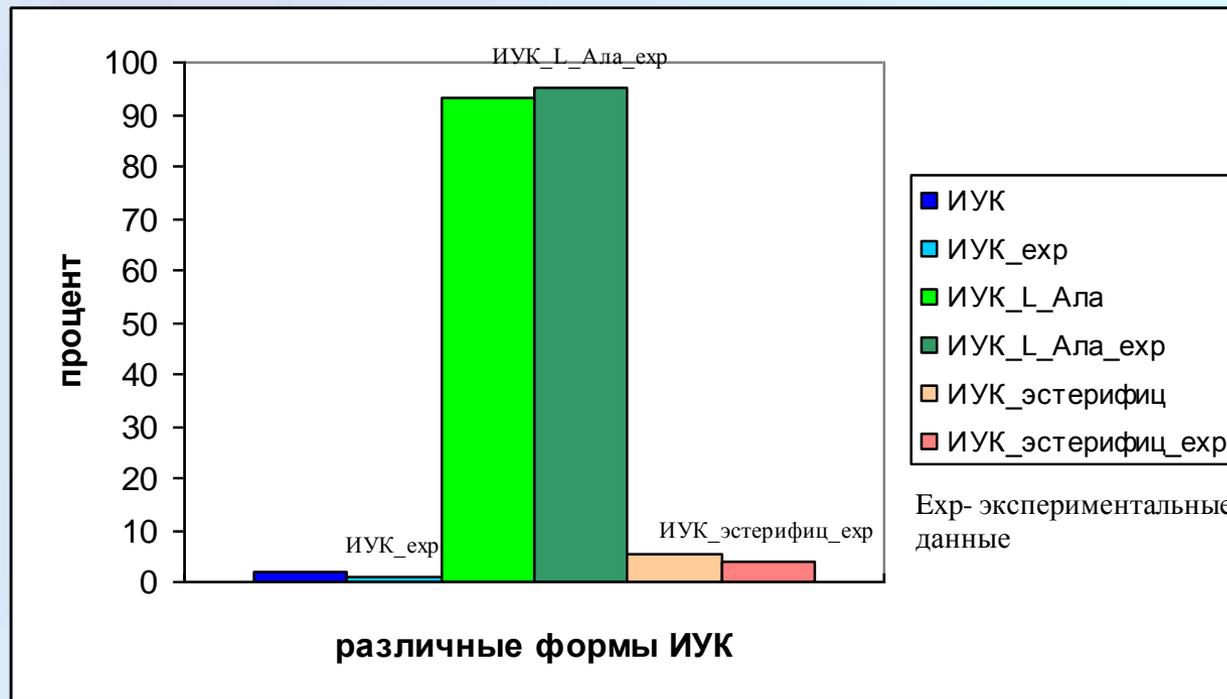
Реконструкция строения генной сети метаболизма ауксина:



Реконструкция строения генной сети метаболизма ауксина:



Процентное содержания различных форм ауксина в клетке меристемы побега:



Расчёты модели:

Процентное содержание различных форм ауксина (ИУК) в клетке:

По оси y-проценты

По оси x-форма ИУК

Ехр- экспериментальные данные

В клетках побега Арабидопсиса, свободная форма ауксина и его эстерифицированная форма составляют только <1% и 4% от общего пула ауксина, соответственно. Оставшийся пул ауксина (95%) составляют амидные формы ауксина (Park et al., 2001).

Karin Ljung, 2002

Динамика изменения концентрации GH3 белка в клетке *in silico* при подавлении скорости биосинтеза ауксина:



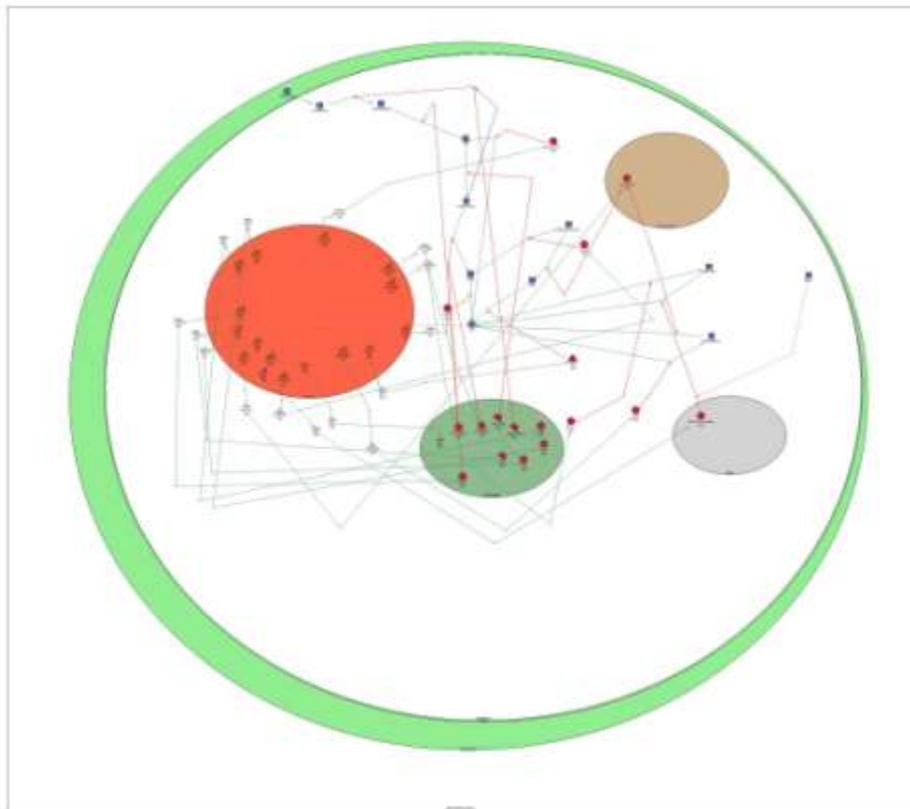
По оси абсцисс отложено время расчёта

По оси ординат отложены:
Кривая (1) - концентрация белка GH3

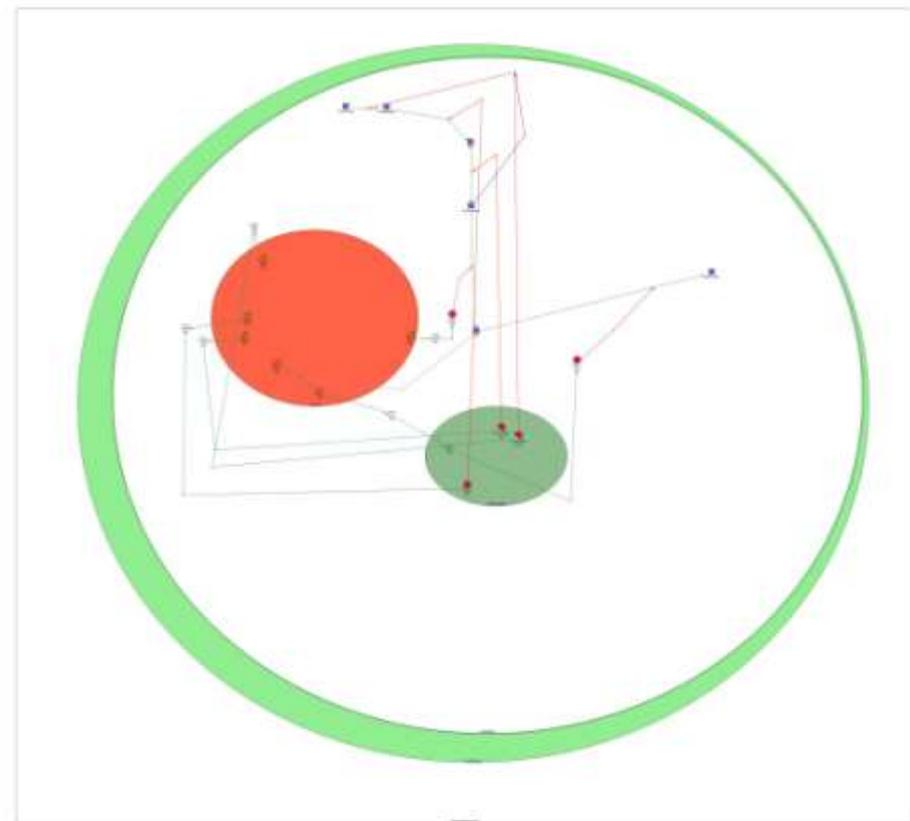
Кривая (2) - концентрация ИУК

Процедура эксперимента *in silico*. В интервале времени T от 0 до 100 отн.ед. генетическая система находится в стационарном режиме функционирования. В момент времени $T=100$ скорость биосинтеза ауксина в клетке меристемы побега резко ингибировали путем обнуления константы синтеза прямой реакции, после чего продолжали расчет математической модели. Как видно из рисунка, сначала происходит быстрое уменьшение концентрации белка GH3 в клетке *in silico*. Однако уже через 2-3 отн.ед. времени следует быстрое повышение концентрации белка GH3. В свою очередь, это опосредует аналогичный отклик кривой изменения концентрации ауксина. Данный эксперимент *in silico* качественно согласуется с экспериментами *in vivo* [Staswick et al., 2005]

Сравнительный анализ генных сетей метаболизма ауксина у высших и низших видов растений:



**ГС метаболизма ауксина у высших
видов растений**



**ГС метаболизма ауксина у низших
видов растений**

Результаты моделирования. Динамика изменения концентраций метаболитов и белков в модели высших видов растений:

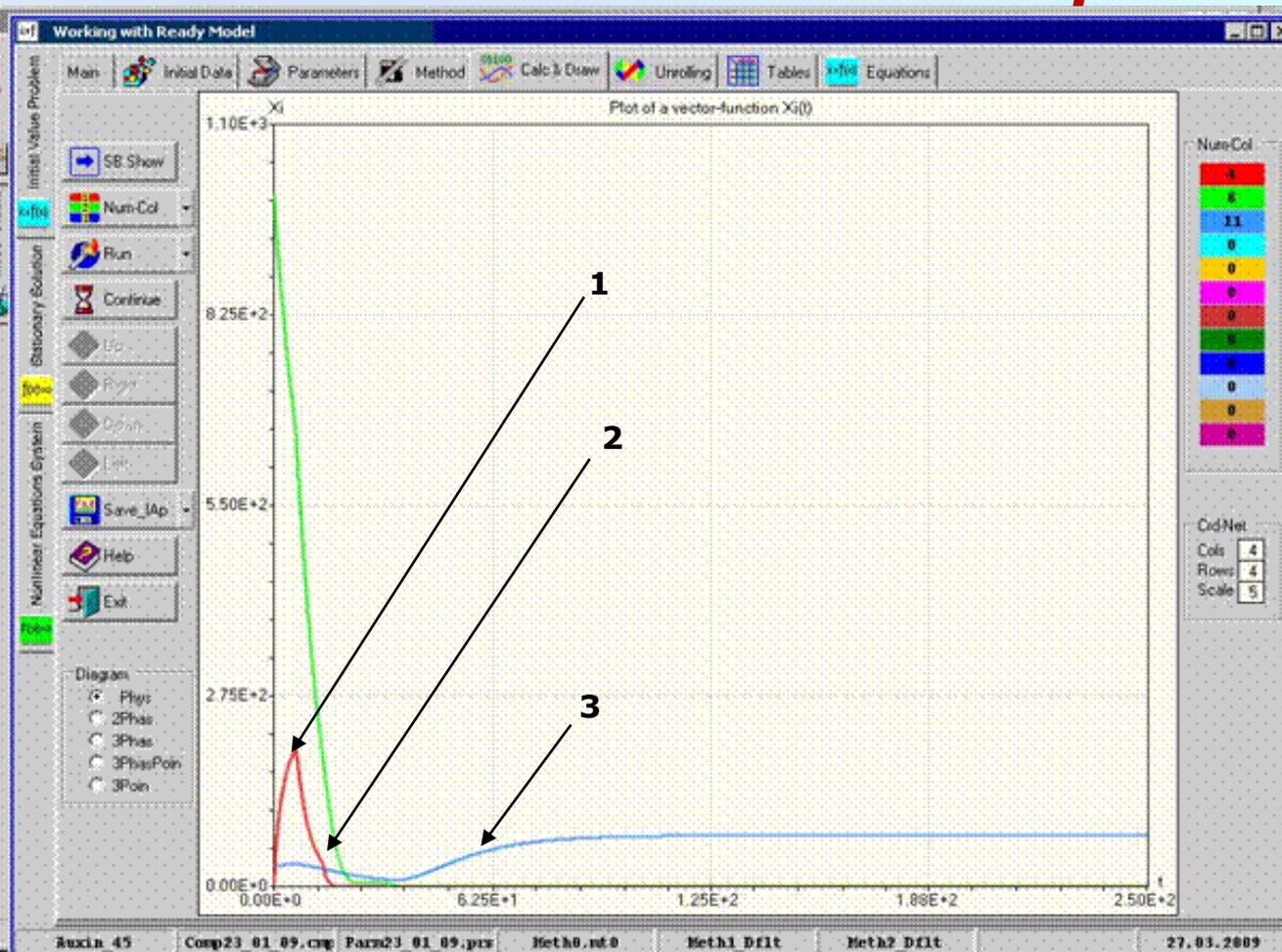
Расчет модели
количественно
совпадает с
экспериментальными
данными:

[Sztejn E. et al., 2000]

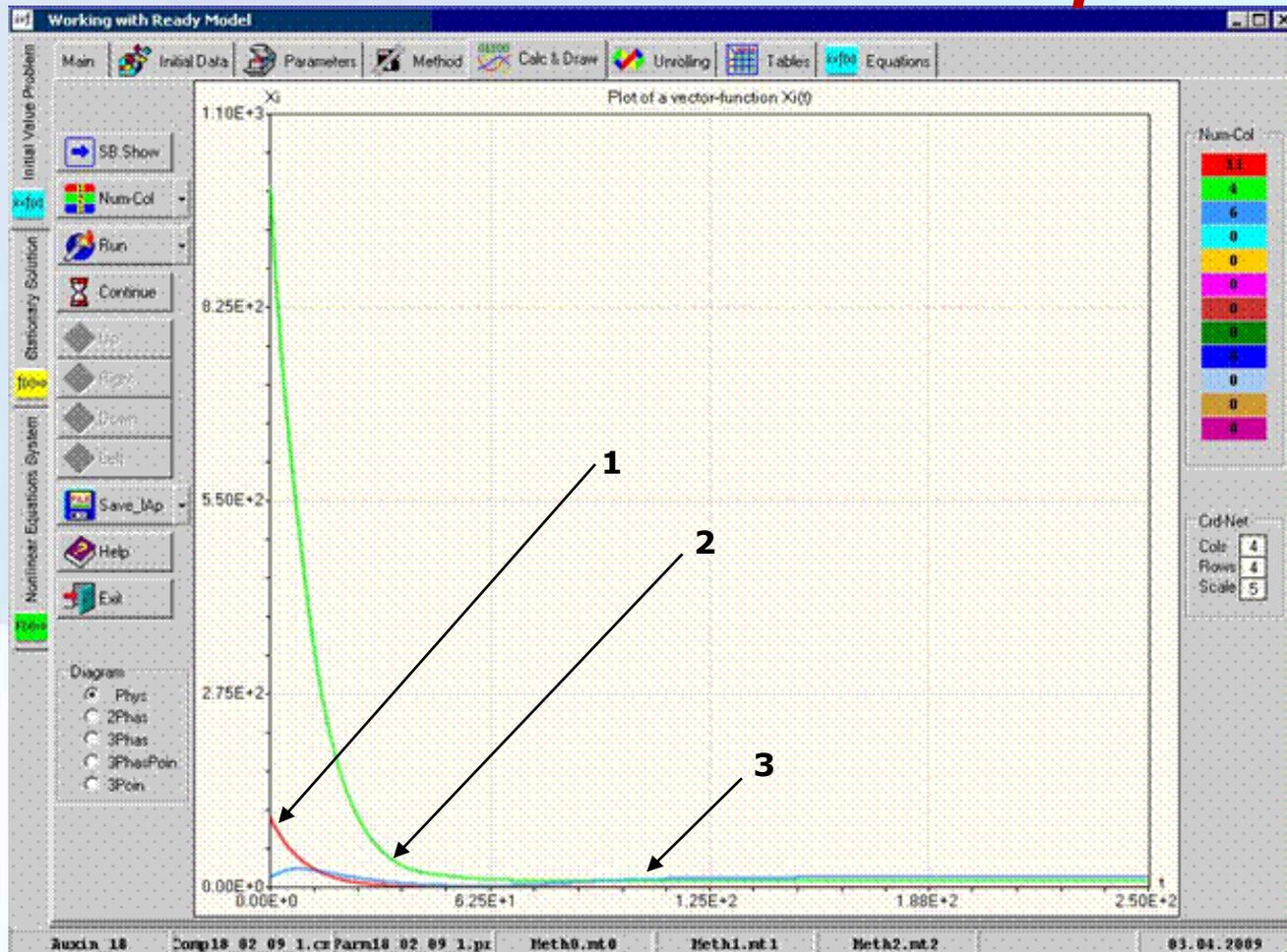
- 1) ауксин (0.00992 mM);
- 2) триптофан;
- 3) ГНЗ белка.

Ось y - концентрация (mM)

Ось x – время расчета (сек)



Результаты моделирования. Динамика изменения концентраций метаболитов и белков в модели низших видов растений:



Расчет модели
количественно
совпадает с
экспериментальными
данными:

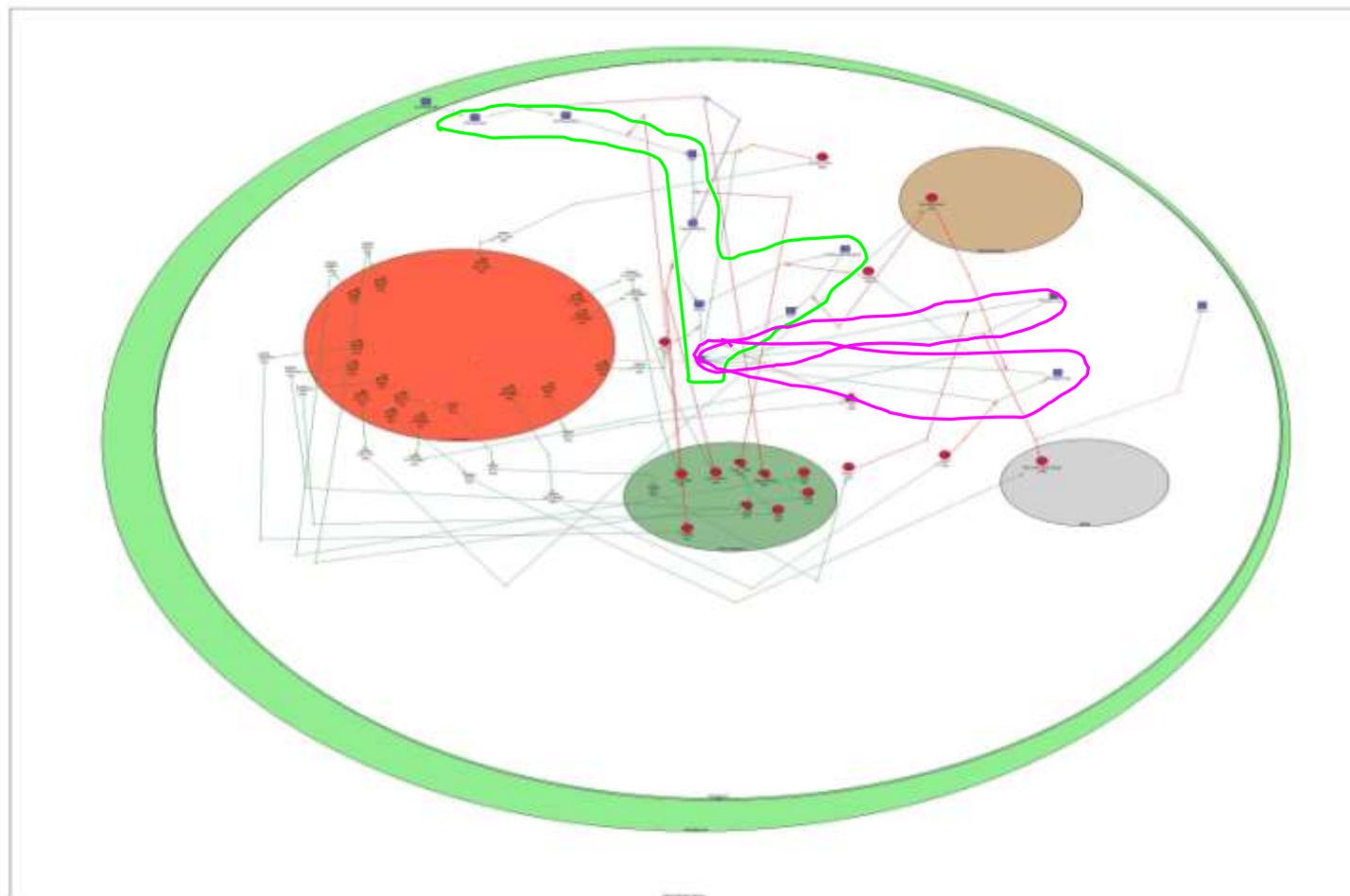
[Sztein E. et al., 2000]

- 1) ауксин (0.1446 mM);
- 2) триптофан;
- 3) ГНЗ белка.

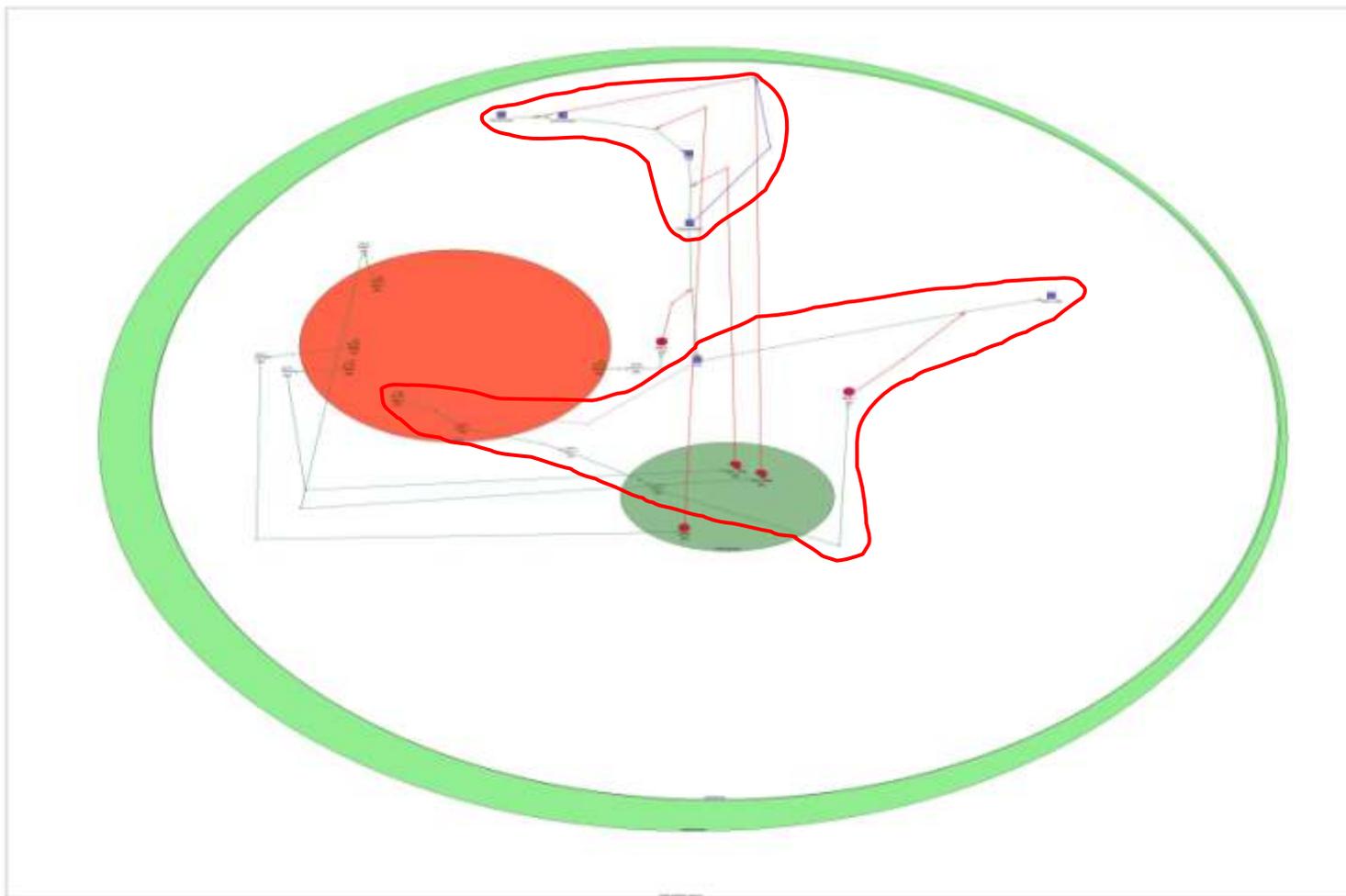
Ось y - концентрация (mM)

Ось x - время расчета (сек)

Анализ чувствительности модели метаболизма ауксина у высших видов растений:



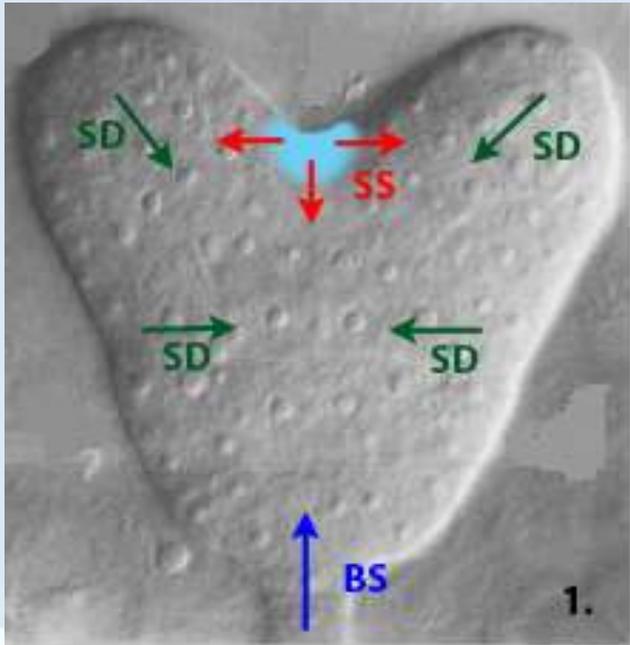
Анализ чувствительности модели метаболизма ауксина у высших видов растений:



Разработка пространственно – распределённой модели:

Основные принципы:

- Клетки в модели могут обмениваться химическими сигналами. Было выбрана 3 типа сигналов имеющих биологический смысл:
 - стволовой сигнал (SS);
 - сигнал дифференцировки (SD);
 - базальный сигнал (BS);
- Все клетки разделены на несколько типов в зависимости от типа продуцируемого ими сигнала, причем клетки могут менять свой тип;
- Тип клетки и продолжительность клеточного цикла зависят от локальной концентрации сигналов;
- Направления деления зависят от градиентов распределения сигналов.



Сердцевидная
стадия развития
зародыша
(Friml et al., 2003)

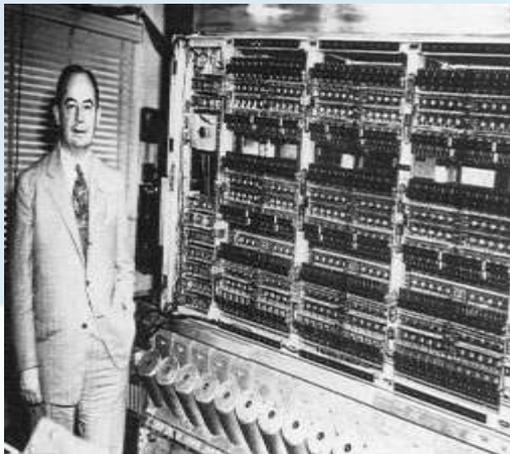
Что такое клеточный автомат ?

Клеточные автоматы являются дискретными динамическими системами, поведение которых полностью определяется в терминах локальных зависимостей. В значительной степени также обстоит дело для большого класса непрерывных динамических систем, определенных уравнениями в частных производных. В этом смысле клеточные автоматы в информатике являются аналогом физического понятия «поля»... клеточный автомат может мыслиться как стилизованный мир. Пространство представлено равномерной сеткой, каждая ячейка или клетка которой содержит несколько битов данных; время идет вперед дискретными шагами, а законы мира выражаются единственным набором правил, скажем, небольшой справочной таблицей, по которой любая клетка на каждом шаге вычисляет своё новое состояние по состояниям её близких соседей. Таким образом, законы системы являются локальными и повсюду одинаковыми. «Локальный» означает, что для того, чтобы узнать, что произойдет здесь мгновение спустя, достаточно посмотреть на состояние ближайшего окружения. «Одинаковость» означает, что законы везде одни и те же: я могу отличить одно место от другого только по форме ландшафта, а не по какой-то разнице в законах.

*Тоффоли Т., Марголюс Н. Машины клеточных автоматов.
М.: Мир, 1991. 280 с.*

Исторический аспект теории клеточных автоматов

Впервые, идея таких автоматов отмечена в работах Неймана в 1940-х годах, когда он работал над идеей саморепродуцирующихся машин. Вплоть до конца 60-х идея клеточных автоматов была забыта и лишь в 1970 Джон Конвей, математик Кембриджского университета, описал ныне широко известный двумерный клеточный автомат, названный "Игра жизни" ("Game of life").



Джон фон Нейман

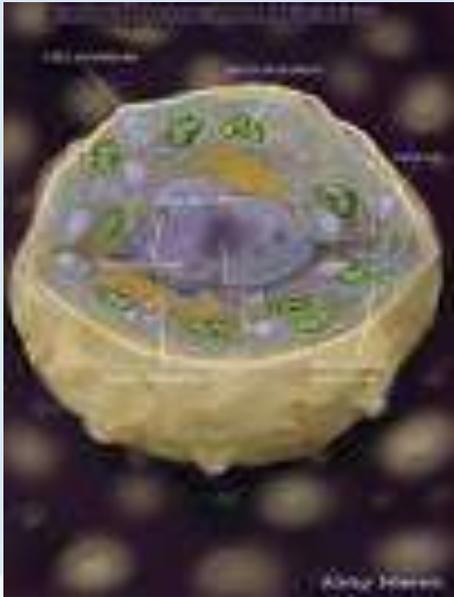


Джон Хортон Конвей

Типы «клеток»:

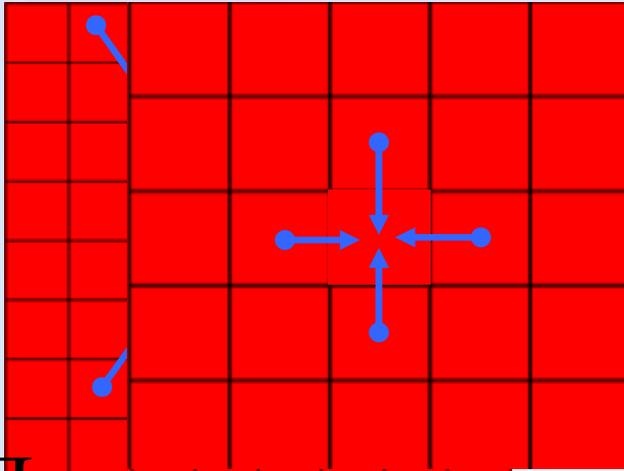
- **Промеристем** - клетки меристемы зародыша. Эти клетки продуцируют SS и находятся в верхней части зародыша. В процессе развития эти клетки переходят в клетки типа Л2меристемы и Л3меристем.
- **Л2меристем** - клетки меристемы, находящиеся во втором слое (считая от эпидермального слоя) верхней части зародыша. Эти клетки продуцируют SS.
- **Л3меристем** - клетки, находящиеся на слой ниже клеток типа Л2меристем. Так же продуцируют SS.
- **Транзитные** - клетки, находящиеся вблизи меристемы. Они так же продуцируют низкий SD, но имеют самый высокий темп деления.
- **Латеральные** - клетки этого типа имитируют «дифференцированные» клетки, которые продуцируют SD.
- **Суспензорные** - клетки суспензора. Эти клетки продуцируют BS и располагаются в нижней части зародыша. В модели их всегда две.

Внутренние параметры «клетки» модели:



- *Type* – тип клетки
- *BS0*, *SS0*, *SD0* – значения сигналов продуцируемых данной клеткой.
- *BS*, *SS*, *SD* – значения сигналов с учетом влияния всей ткани.
- *K* – отношение стволового сигнала к сигналу дифференцировки,
 $K=SS/SD$.
- *T* – продолжительность клеточного цикла, $T=T(K)$.
- *Tr* – возраст клетки считая от последнего деления.

Взаимодействие «клеток» модели:



Для каждой клетки i -ой клетки
 рассчитывается следующая система
 ОДУ:

$$\begin{cases} \frac{d}{dt} SS_i = SS_0 + \alpha \sum_j^S (SS_j - SS_i) e^{-\frac{R_S}{n} |j-i|} - \alpha SS_i \\ \frac{d}{dt} SD_i = SD_0 + \alpha \sum_j^D (SD_j - SD_i) e^{-\frac{R_D}{n} |j-i|} - \alpha SD_i \\ \frac{d}{dt} BS_i = BS_0 + \alpha \sum_j^B (BS_j - BS_i) e^{-\frac{R_B}{n} |j-i|} - \alpha BS_i \end{cases}$$

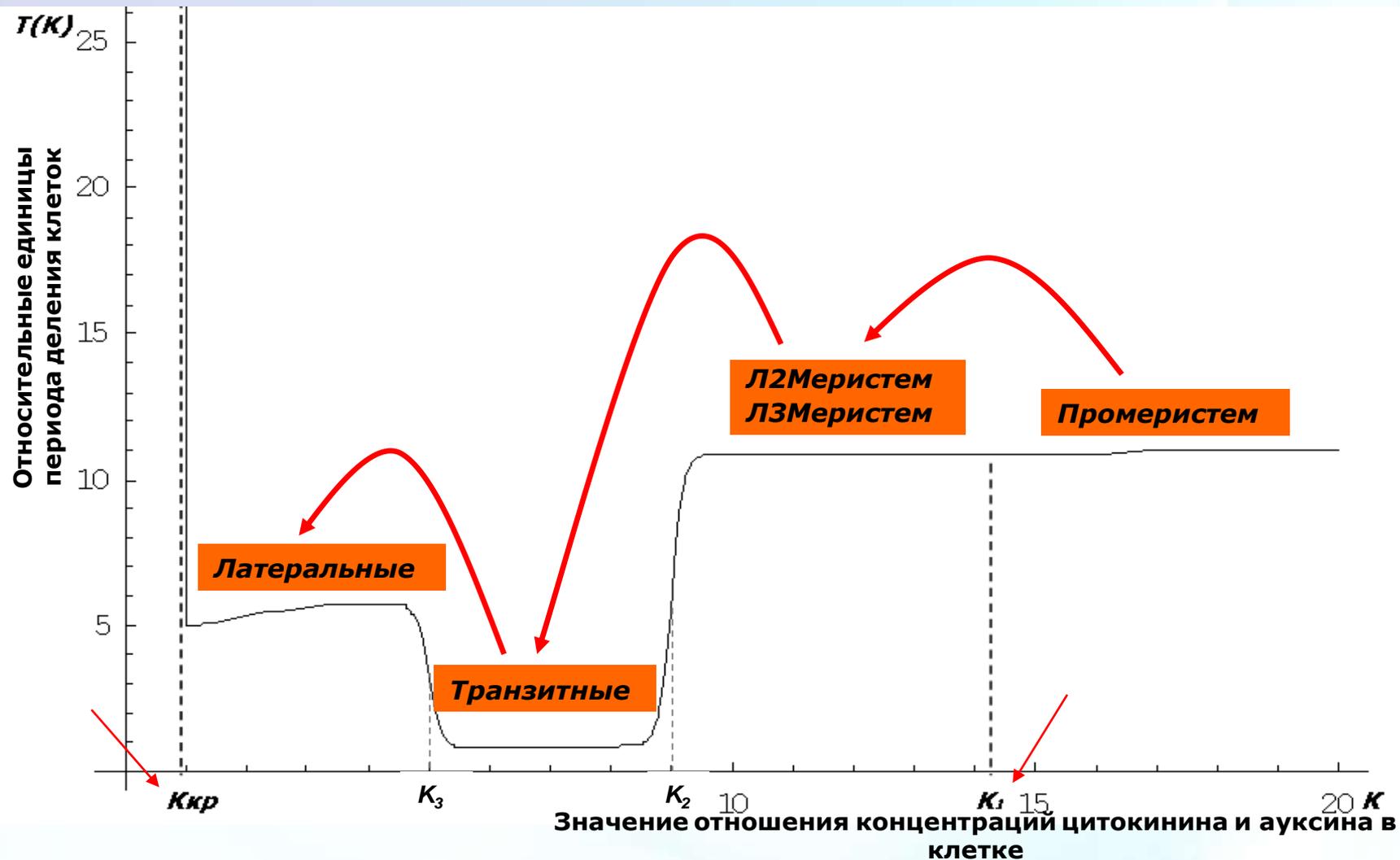
- Локальное взаимодействие
- Глобальное взаимодействие

■ Для всех сигналов: нулевые начальные и граничные условия.

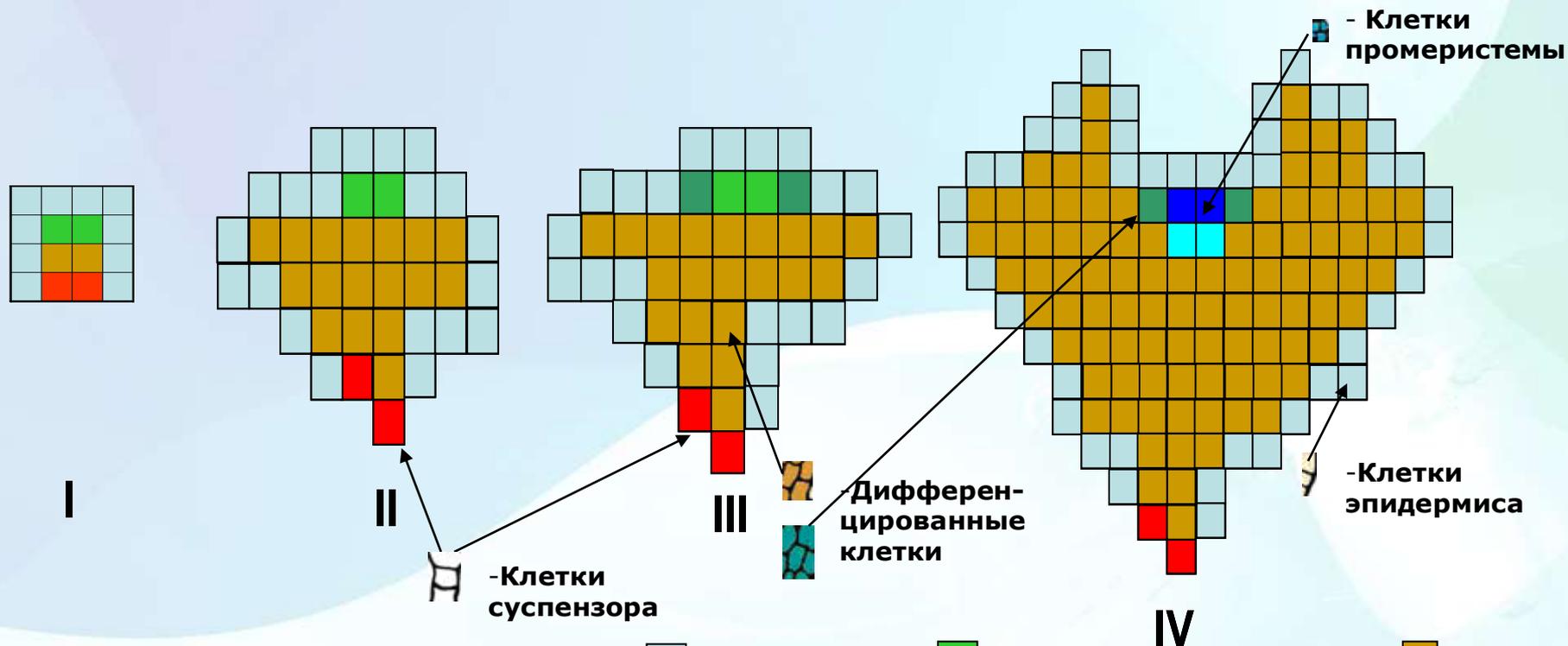
Суммарное влияние на клетку с координатой (i, j) есть сумма

- D - константы диффузии, сигналов по всем клеткам ткани с весами экспоненциально убывающими от расстояния между клетками.
- α - константа деградации,
- SS_0, SD_0, BS_0 - константы конститутивного синтеза в зависимости от типа клетки (0, либо >0).

Темпы делений клеток меристемы побега:



Результаты моделирования. Нормальное развитие зародыша:



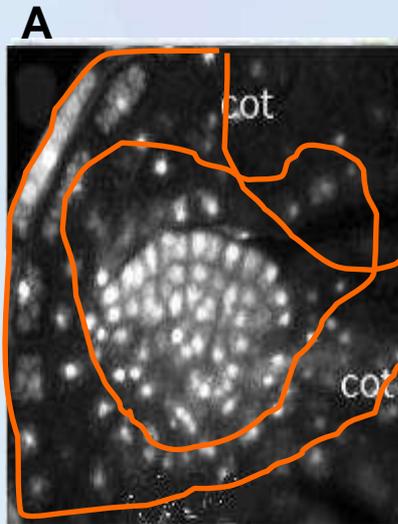
I-16 клеточный эмбрион (□ - Эпид., ■ - Промеристем, ■ - Латерал., ■ - Суспенз.); II-глобулярная стадия (нет новых клеточных типов), III-сердечковидная стадия (■ - Транз.), IV-стадия торпедо (■ -Л2Меристем, ■ - Л3Меристем);

Результаты моделирования. Мутантное развитие зародыша:

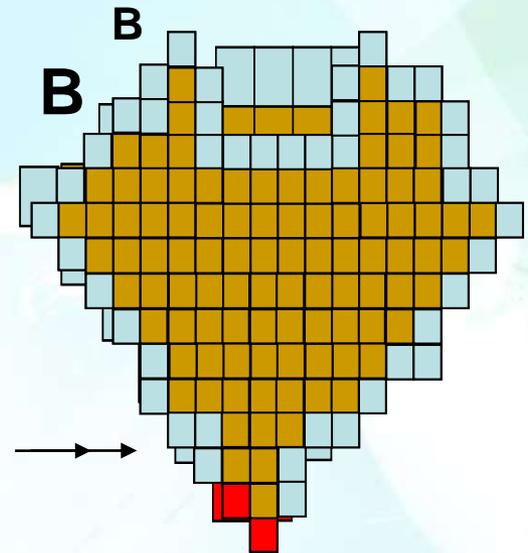
мутация I видам:

Модель: пороговые значения параметров как Signal of Differentiation (меньше), чувствительность L2, L3 к Stem Signal (меньше)

Организм: *wus-1 cuc1 cuc2*



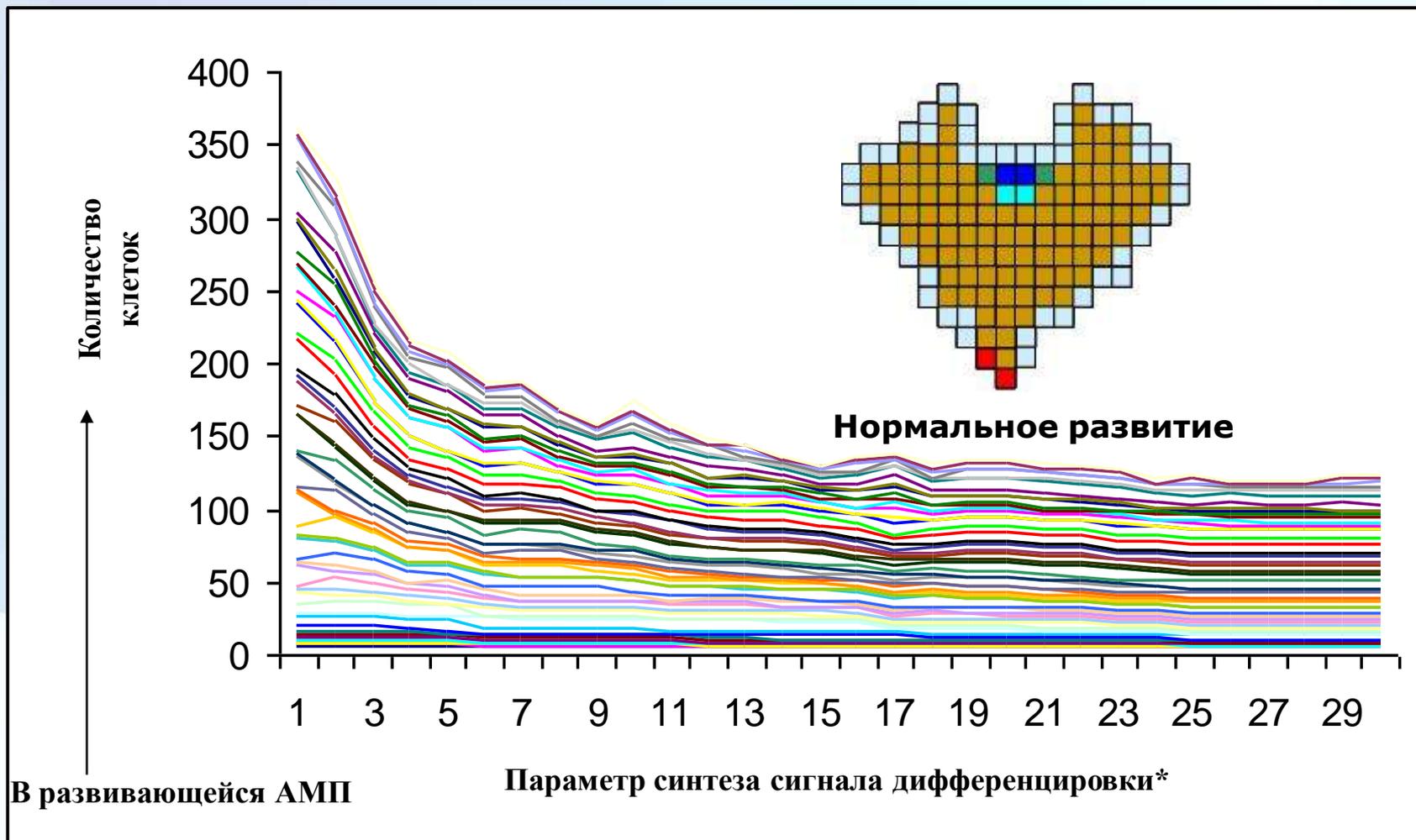
← Из эксперимента
← Из эксперимента



Расчёт делений →

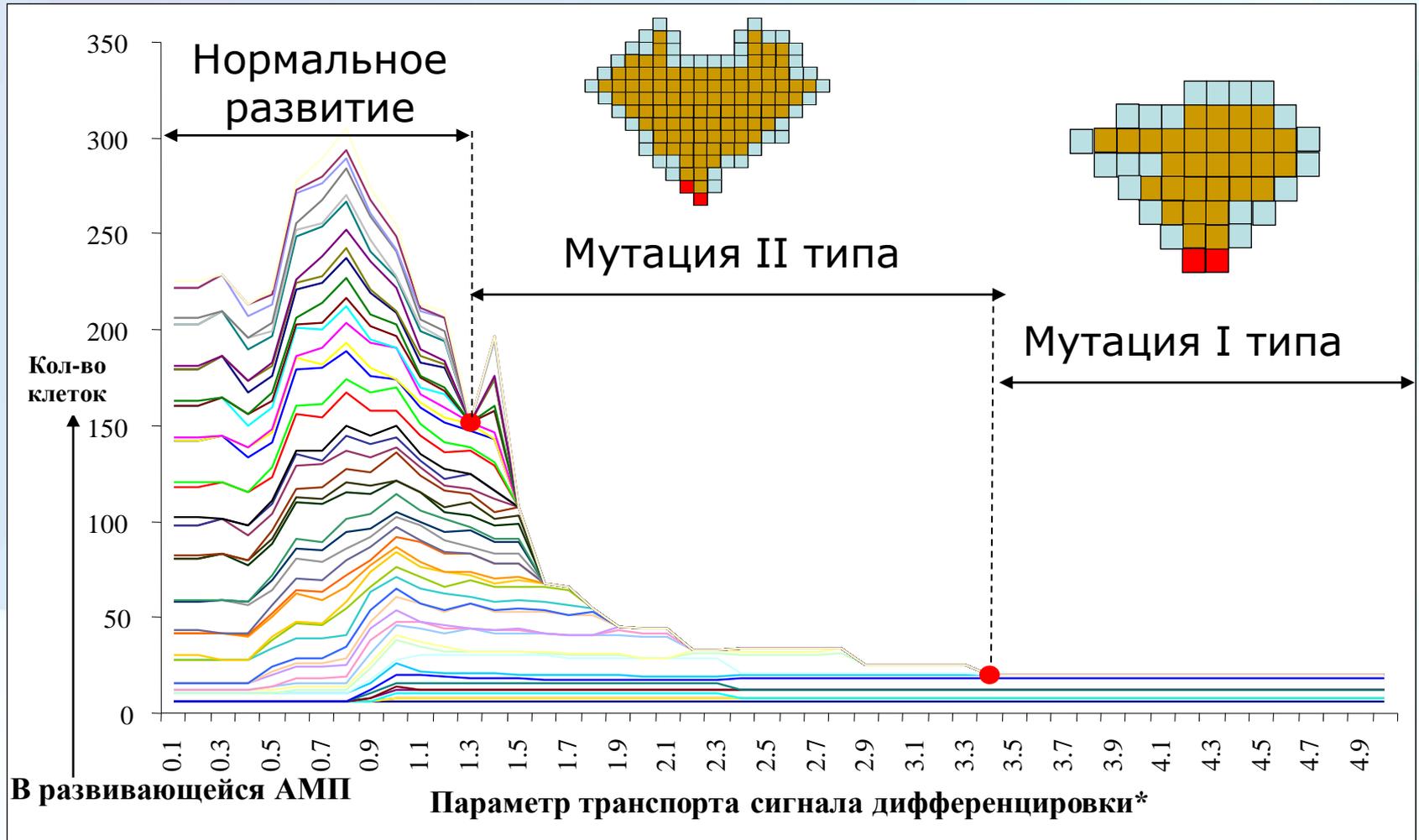
I-16 клеточный эмбрион (□ - Эпид., □ - Промеристем, □ - Латерал., □ - Суспенз.); II-глобулярная стадия (нет новых клеточных типов), III-сердечковидная стадия (□ - Транз.), IV-стадия торпедо (□ - L2 Меристем, □ - L3 Меристем);

Анализ чувствительности модели к параметру синтеза сигнала дифференцировки:



Влияние параметра синтеза SD (differentiation signal) на эволюцию клеточного автомата (* - значения параметра в относительных единицах)

Анализ чувствительности модели к параметру транспорта сигнала дифференцировки:



Влияние параметра транспорта SD (differentiation signal) на эволюцию клеточного автомата (* - значения параметра в относительных единицах).