

ВВЕДЕНИЕ В ИНФОРМАЦИОННУЮ БИОЛОГИЮ

Н.А. Колчанов, С.А. Лашин

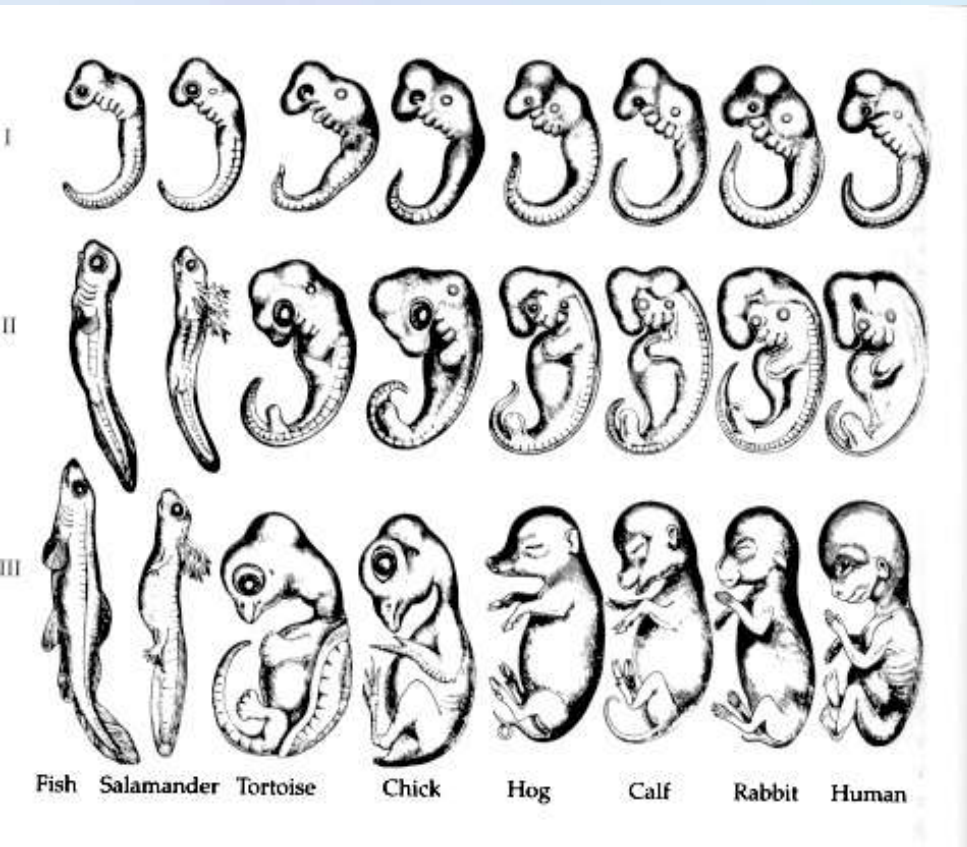
Электронно-лекционный курс
разработан в рамках реализации Программы развития НИУ-НГУ
2012 год

The background of the slide features a faint, light blue profile of a human head facing right. Overlaid on this profile are several semi-transparent anatomical diagrams. These include a sagittal section of the brain and facial structures, a diagram of the vocal tract and larynx, and a diagram of the ear and auditory system. The overall aesthetic is clean and academic, typical of a medical or scientific presentation.

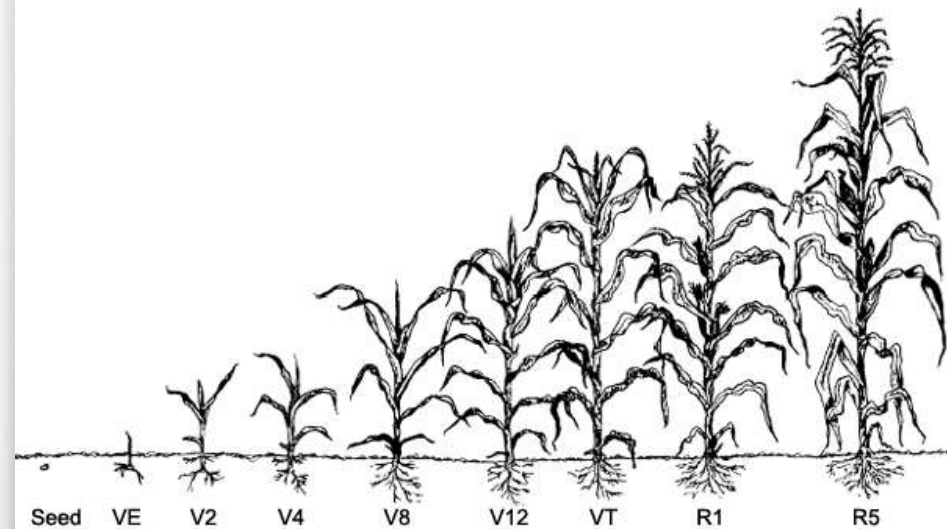
Лекция 9
Основы теории
морфогенеза

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

Биологический энциклопедический словарь



животные



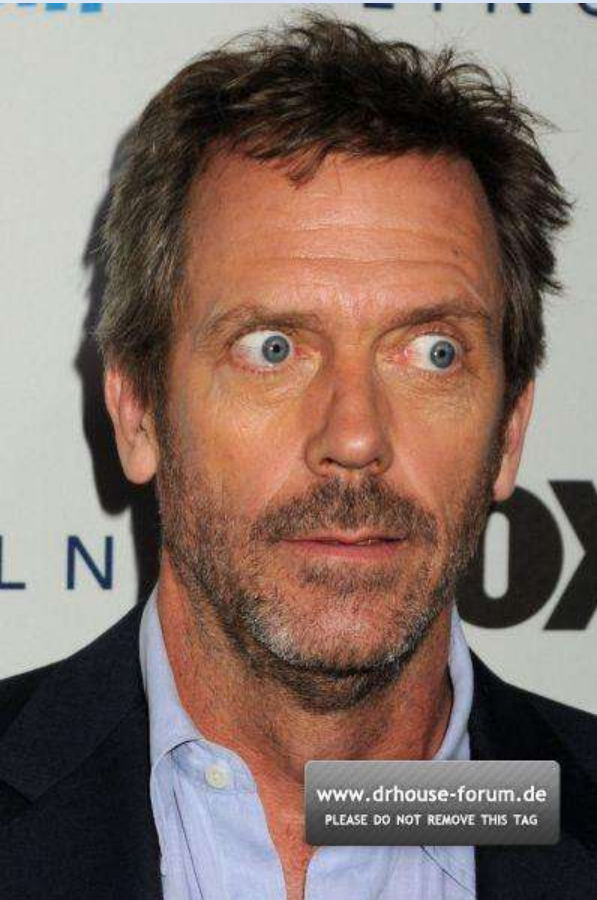
растения

Формирование паттерна в индивидуальном развитии



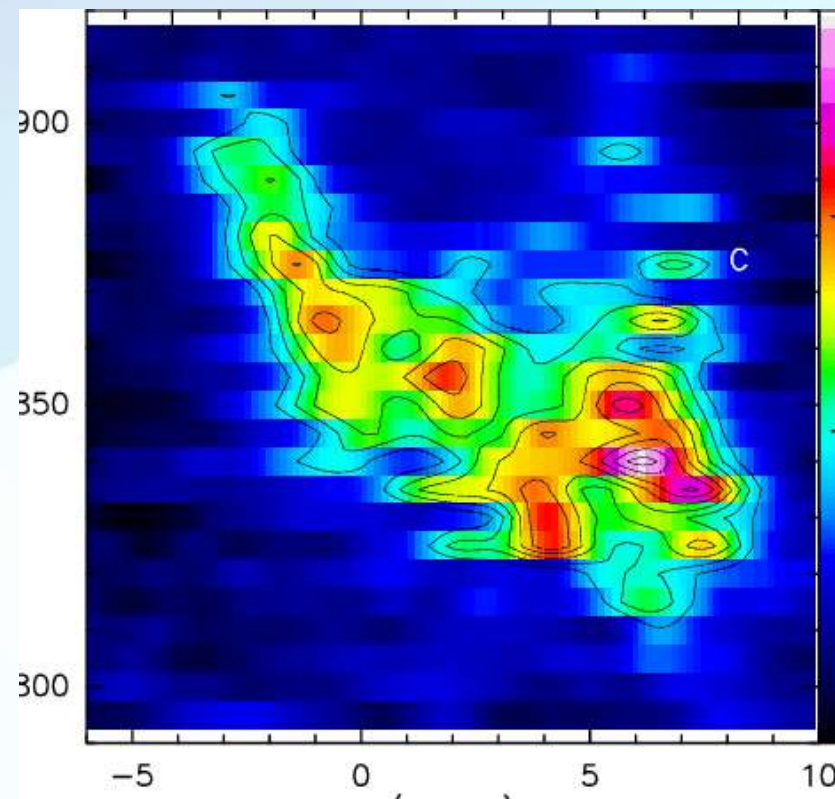
Биологический Паттерн – особенность анатомической структуры или морфологии ткани, органа или организма

Формирование паттерна в развитии организмов одного таксона

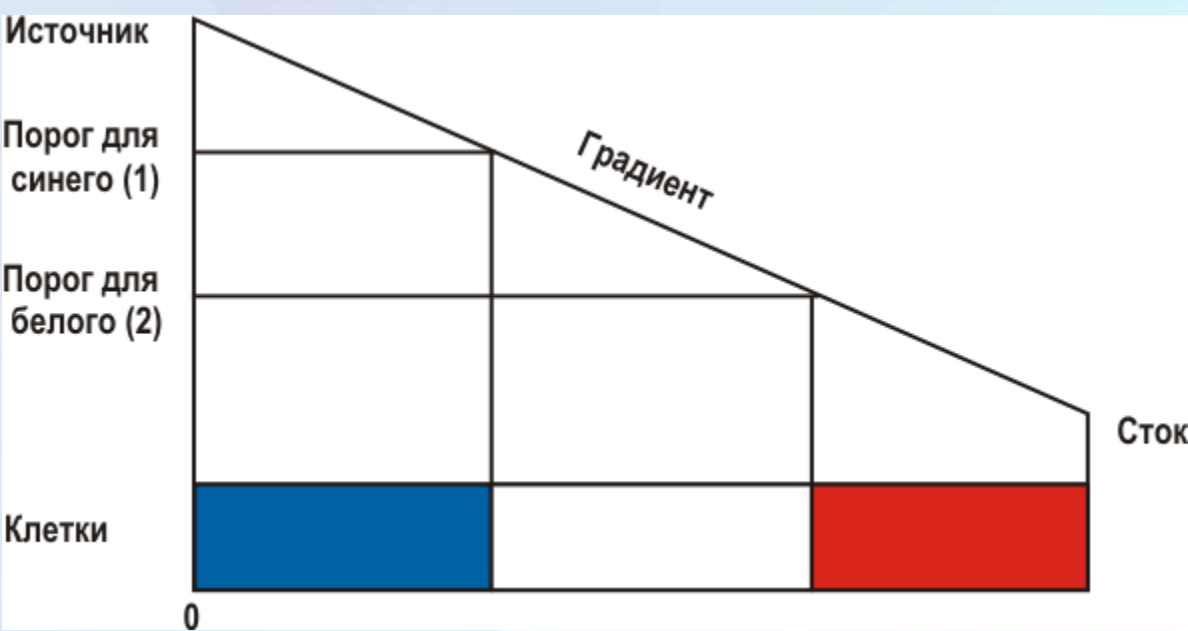


Концепция позиционной информации

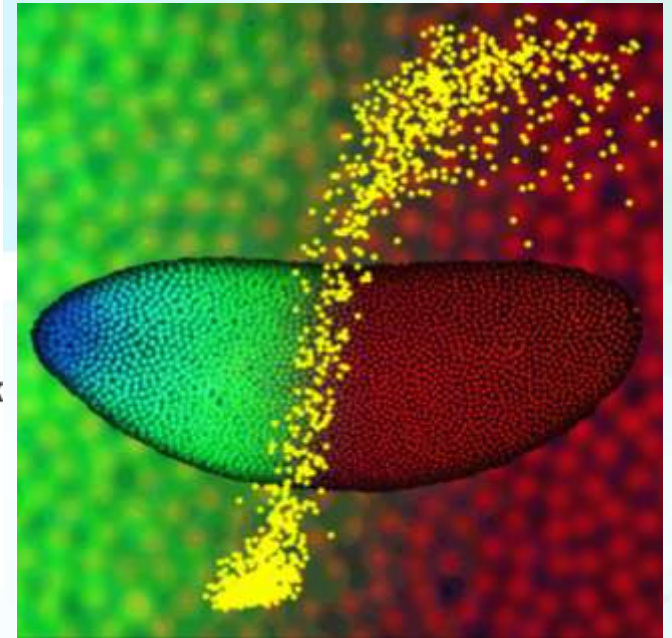
- Клетки приобретают пространственную идентичность в ткани как в системе координат и затем интерпретируют свое положение как инструкцию для дифференцировки в определенном направлении (Wolpert, 1969; Wolpert, 1994; Wolpert, 2011).



Модель французского флага для механизма сегментации зародыша дрозофилы



Модель трехцветного флага (Wolpert, 1969)



Gregor et al., 2007

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,

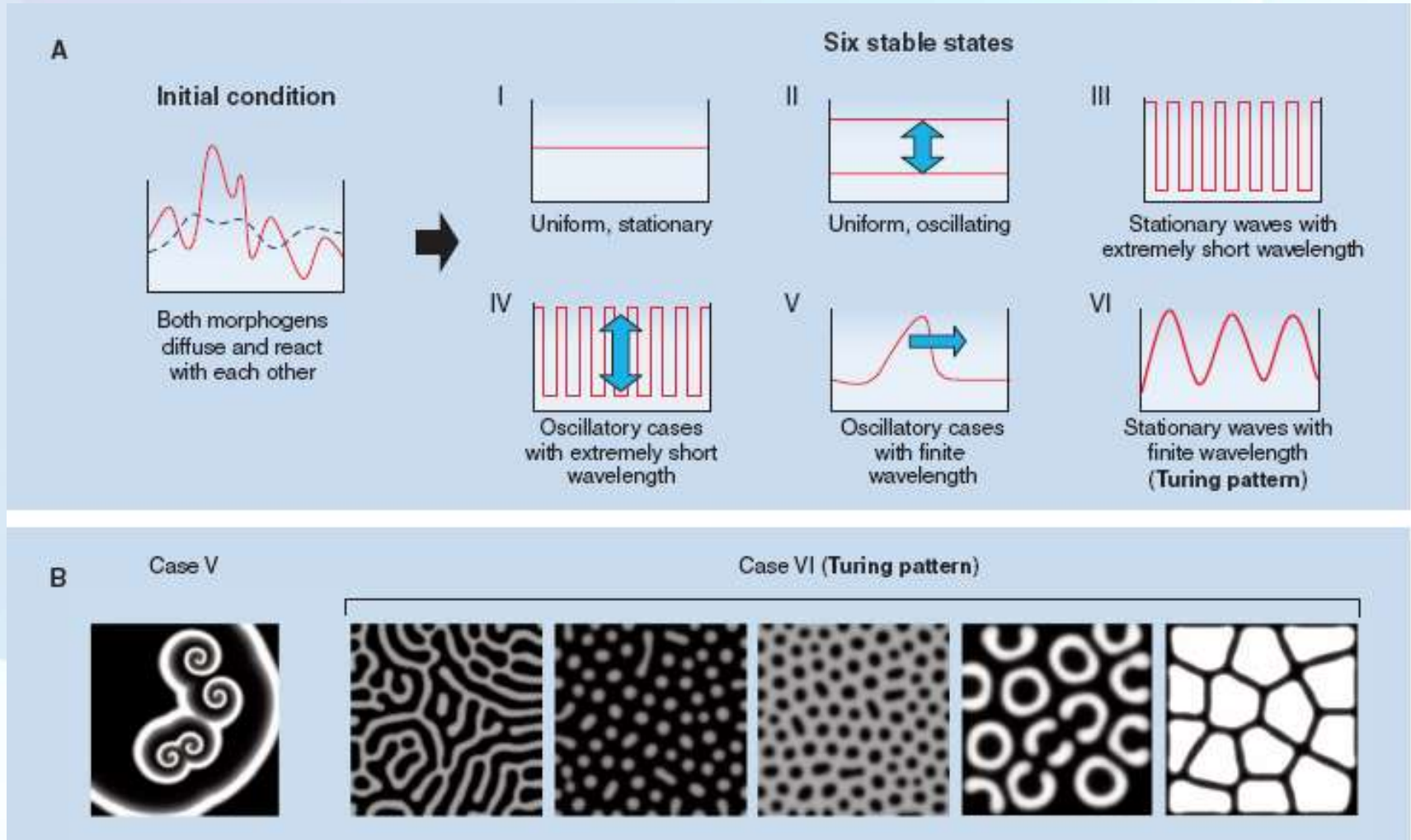
K_a, K_h – коэффициенты скорости деградации,

q_a, q_h – коэффициенты синтеза,

l – расстояние.

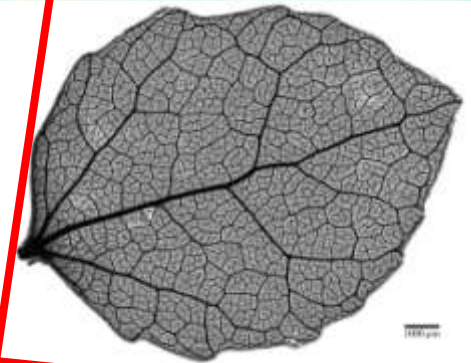
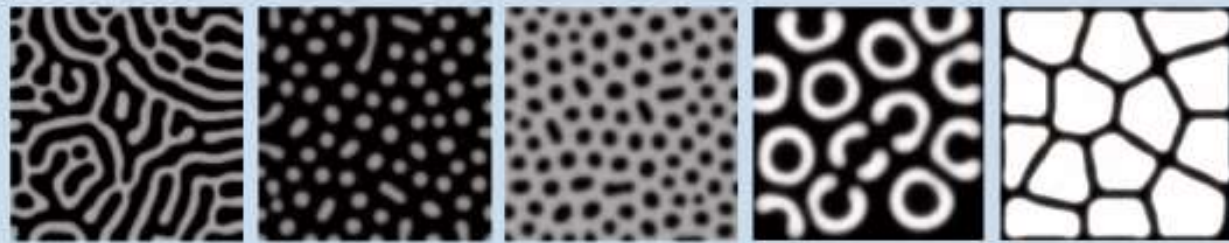


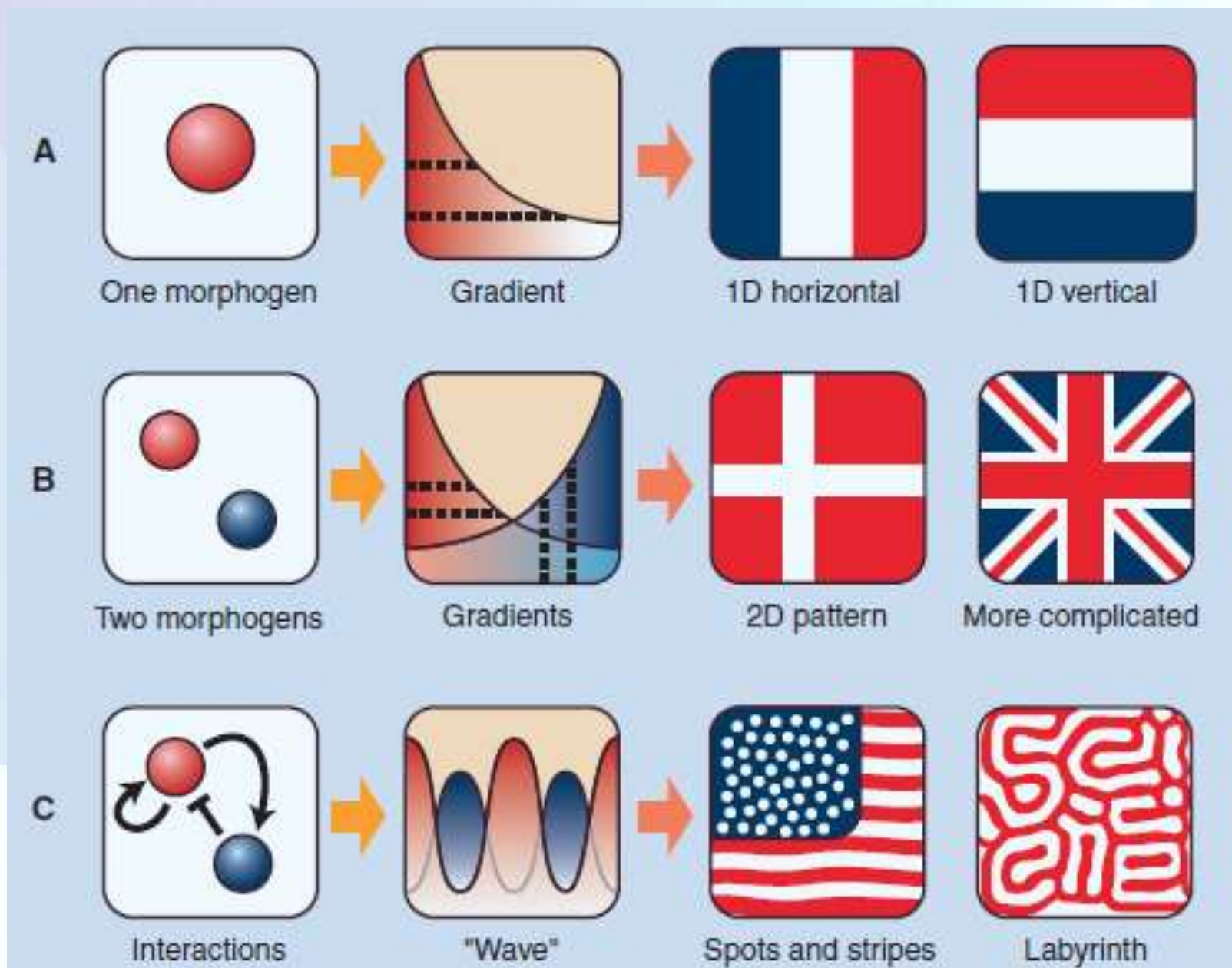
Решение модели Тьюринга



Решения моделей типа реакция-диффузия

Case VI (Turing pattern)





Формула морфогенеза

- Морфоген
- Распределение сигнала
- Реакция
- Начальные данные

паттерн

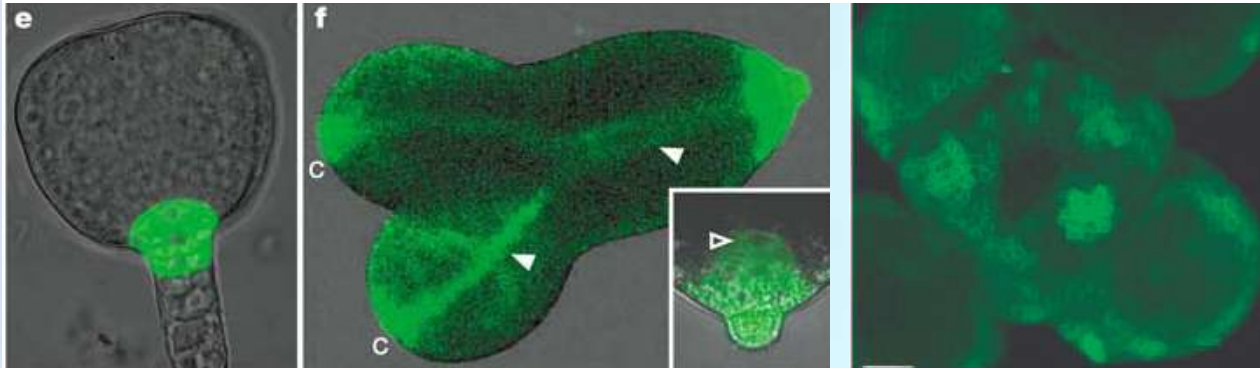
A system of chemical substances, called morphogens reacting together and diffusing through a tissue, is adequate to account for the main phenomena of morphogenesis [Turing, 1952].

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

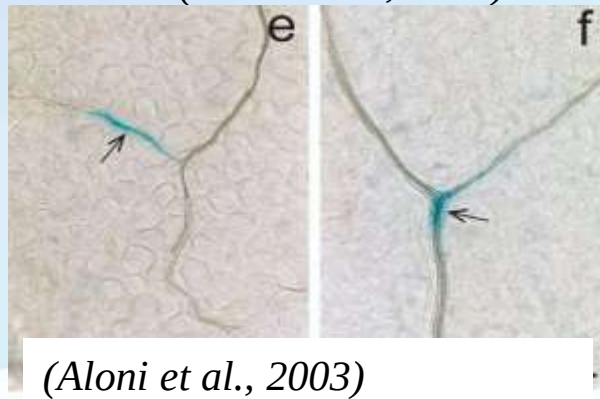
Ауксин - морфоген растений

1. Ауксин формирует в тканях градиенты и максимумы концентрации



(Friml et al., 2003)

(de Reuille et al., 2006)



(Aloni et al., 2003)

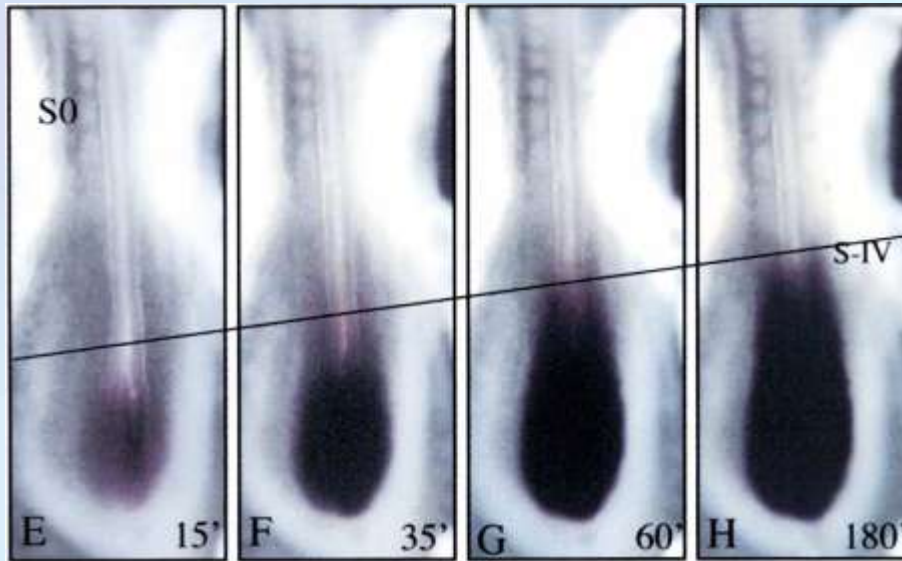


(Sabatini et al., 1999)

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*, *ОСТ4*, ...)
 - Короткие секреторные белки (*CLE*, *BMP*, *FGF*...)

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

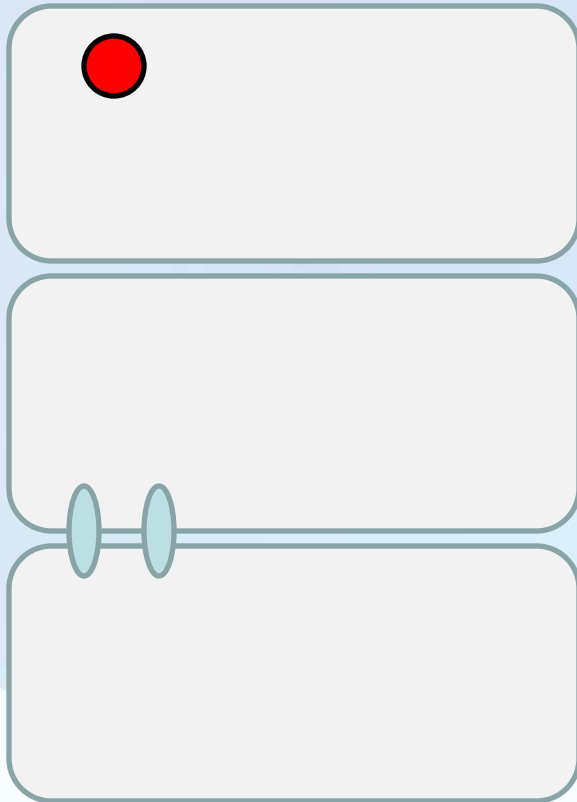
(Inui et al., Current Opinion in Biology, 2011)

Формула морфогенеза

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

паттерн

Распределение сигнала



Диффузия в пространстве

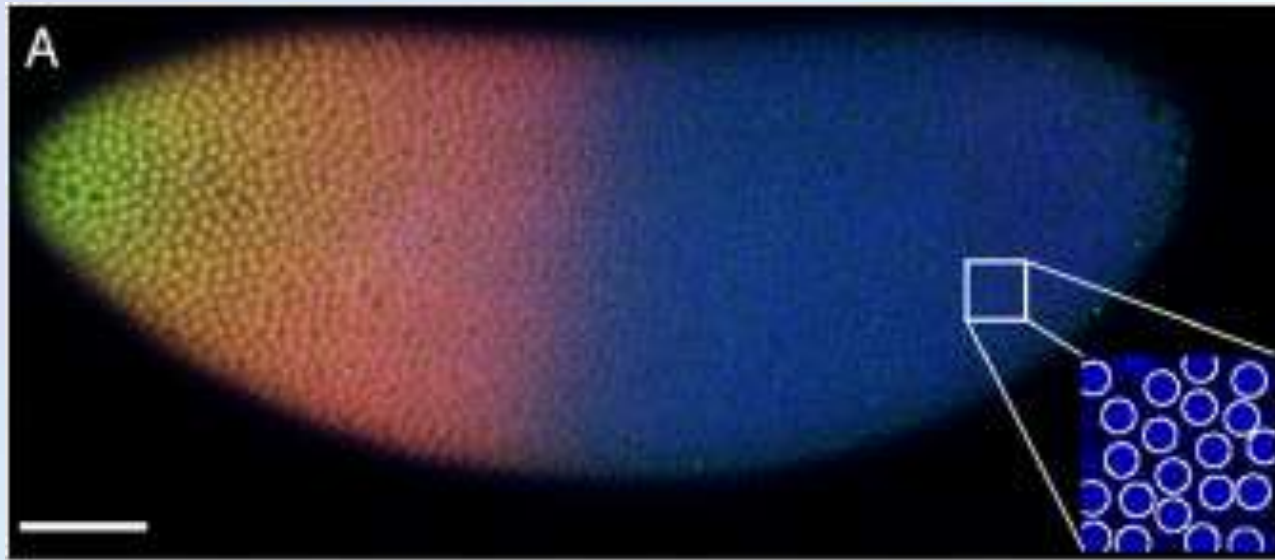
Диффузия через
клеточную мембрану

Облегченная диффузия/
активный транспорт

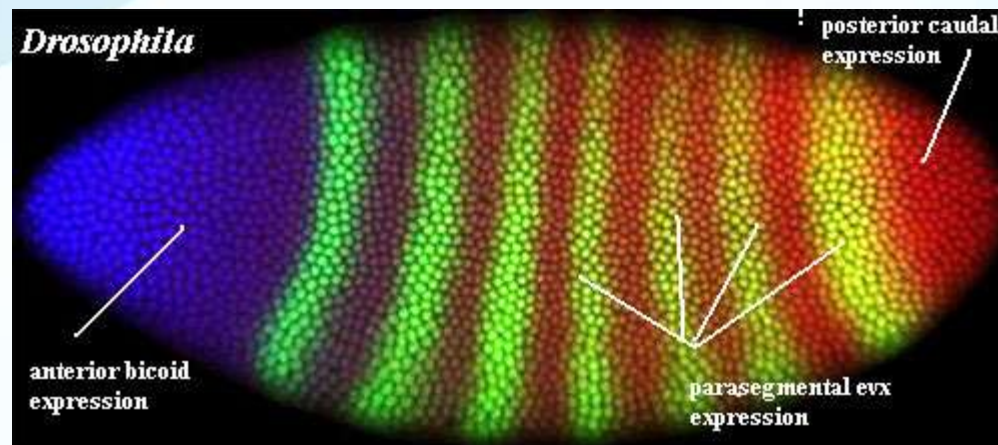
Транспорт по сосудам

Механическое и электрическое
взаимодействие

Роль диффузии в развитии дрозofilы



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



Облегченная диффузия и активный транспорт в развитии растений

Межклеточное пространство

ЦИТОЗОЛЬ

рН 7

рН 5

диффузия

диффузия

АUX

PIN

Ассиметрично локализованные на мембране транспортеры ауксина

$\text{IAA}^- + \text{H}^+$

$\text{IAA}^- + \text{H}^+$

H^+

IAAH

IAAH

CH_2COOH

indole-3-acetic acid (IAAH)

© Миронова В.В.

Облегченная диффузия и активный транспорт в развитии растений

Межклеточное пространство

ЦИТОЗОЛЬ

рН 7

рН 5

диффузия

диффузия

АUX

PIN

Ассиметрично локализованные на мембране транспортеры ауксина

$\text{IAA}^- + \text{H}^+$

$\text{IAA}^- + \text{H}^+$

H^+

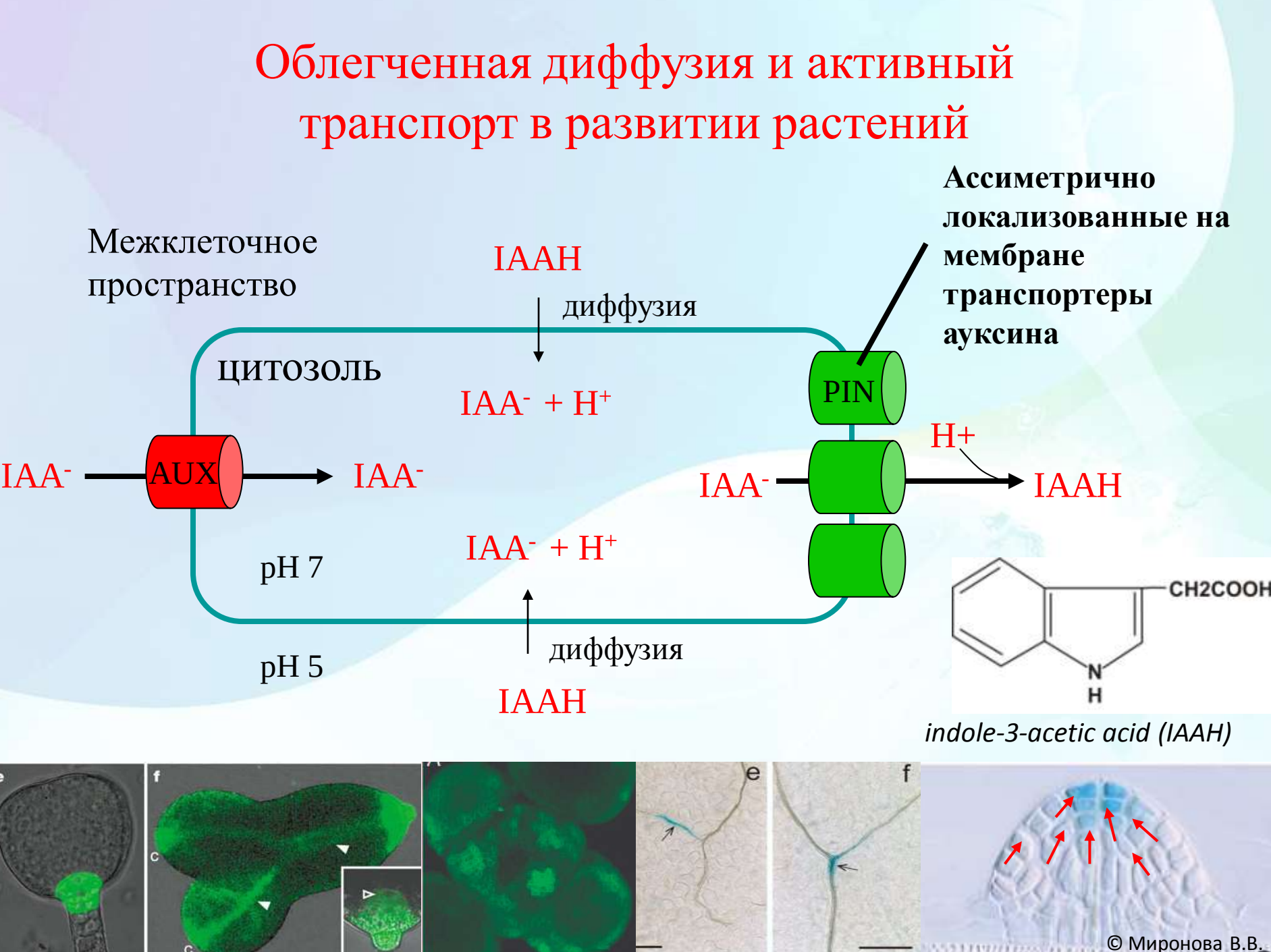
IAAH

IAAH

CH_2COOH

indole-3-acetic acid (IAAH)

© Миронова В.В.



Облегченная диффузия и активный транспорт в развитии растений

Межклеточное пространство

ЦИТОЗОЛЬ

рН 7

рН 5

диффузия

диффузия

АUX

PIN

Ассиметрично локализованные на мембране транспортеры ауксина

$\text{IAA}^- + \text{H}^+$

$\text{IAA}^- + \text{H}^+$

H^+

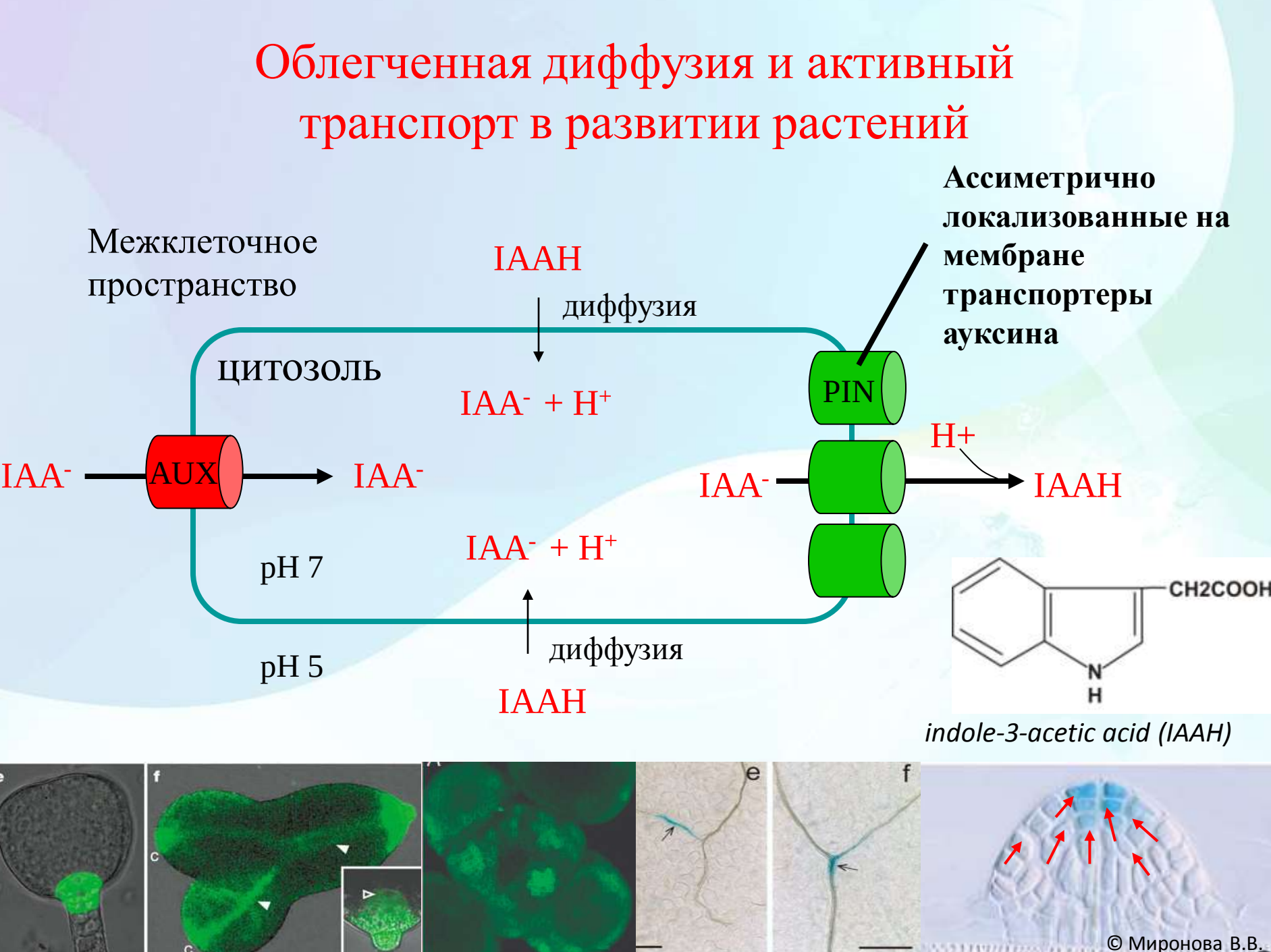
IAAH

IAAH

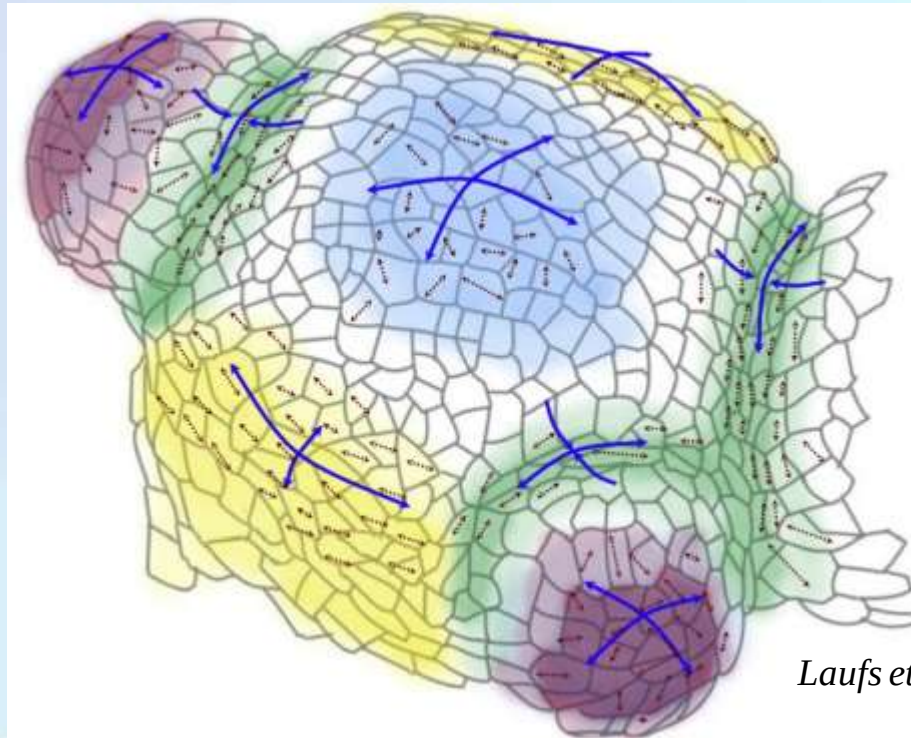
CH_2COOH

indole-3-acetic acid (IAAH)

© Миронова В.В.



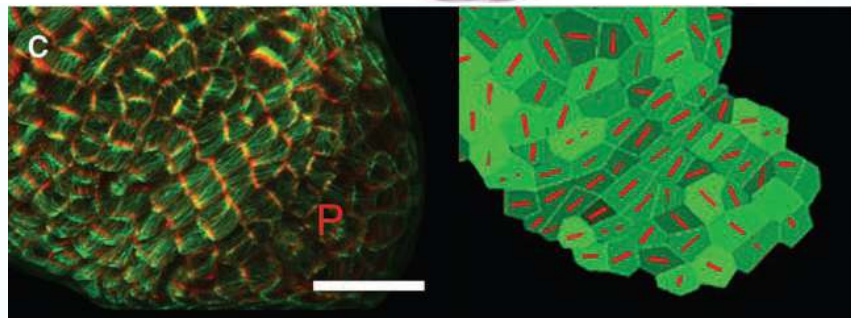
Роль механических напряжений в развитии надземных органов растения



Laufs et al., 2009



Меристема побега



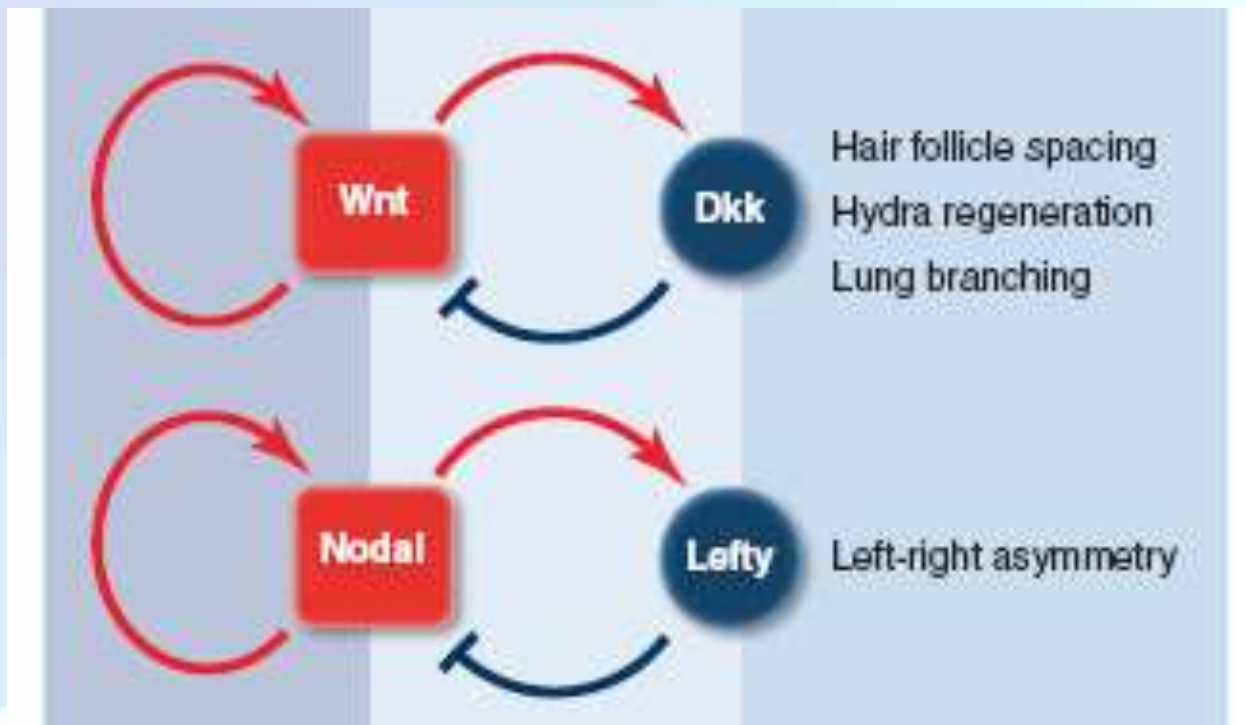
Hamant et al., 2010

Формула морфогенеза

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

паттерн

Примеры «реакции» по Тьюрингу



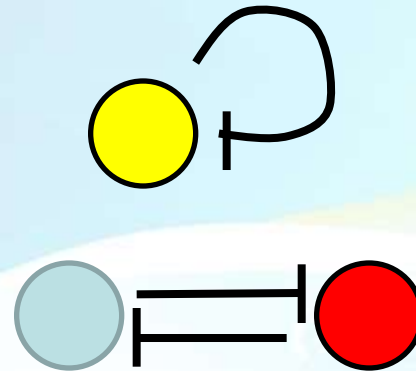
Kondo and Miura, 2010

Роль положительных и отрицательных обратных связей в формировании паттерна

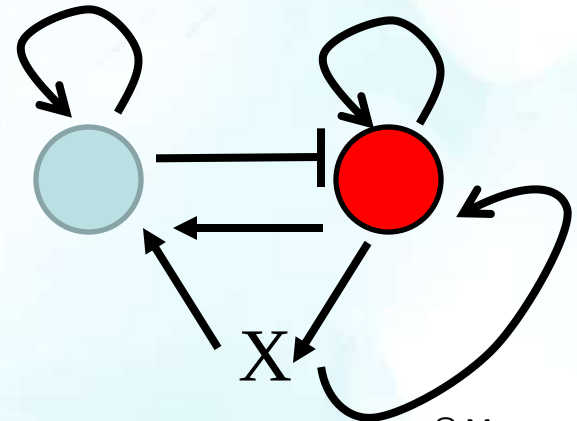
Реакция в модели
реакция-диффузия:



Простейшие молекулярные триггеры:

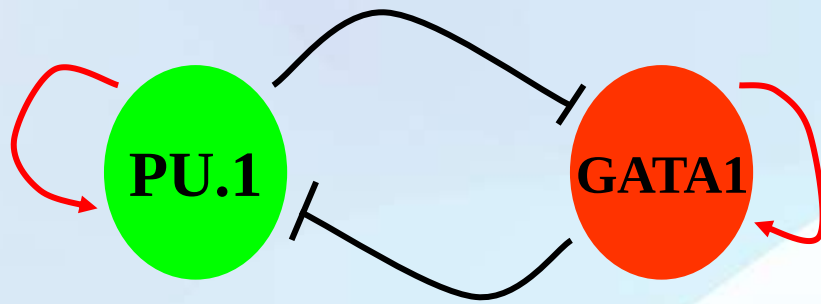


Больше посредников!
Больше связей!

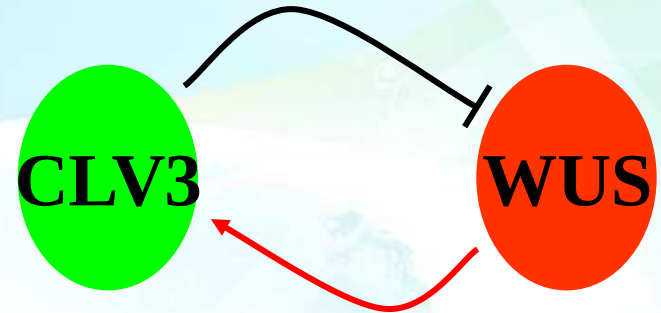


Обратные связи в регуляции поддержания и дифференцировки стволовых клеток

Гемопoэтическая
стволовая клетка



Ниша стволовых
клеток меристемы
побега

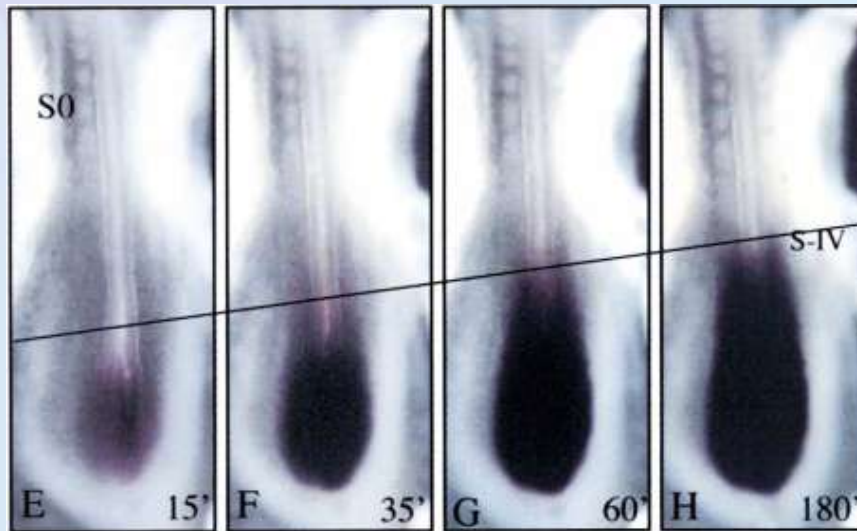


Liew GW, 2006
Chickarmane et al., PLOS Comp Biol, 2009;

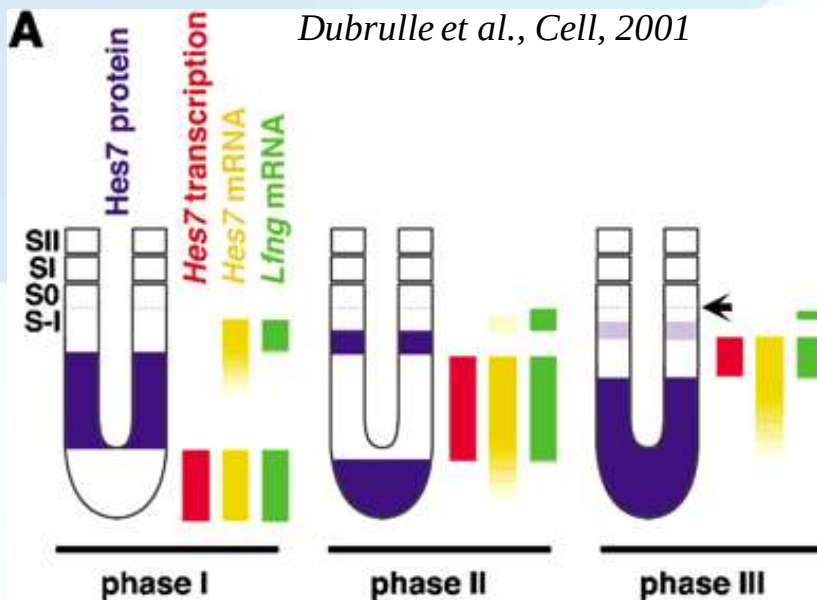
Николаев и др., Онтогенез, 2007;
Jadav et al., 2011

Роль автоингибирования в формировании осцилляций

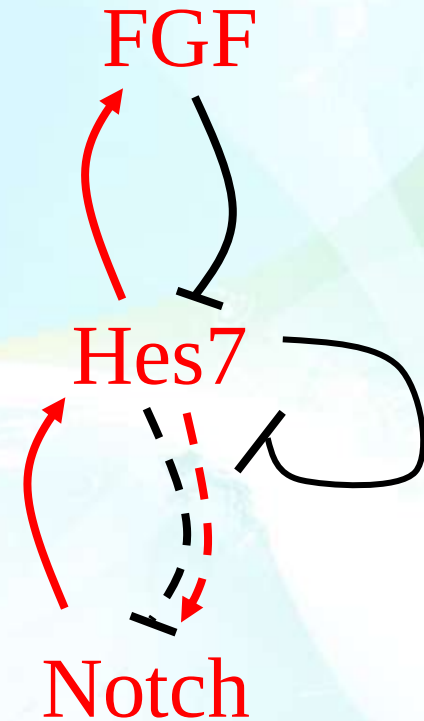
FGF8



A *Dubrulle et al., Cell, 2001*

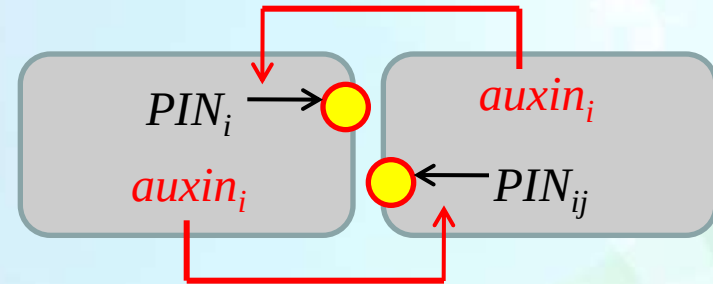
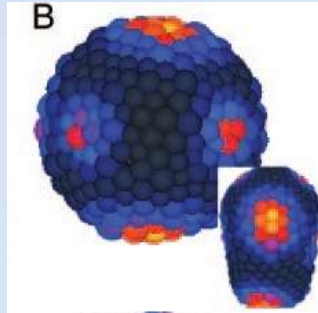


Bessho et al., 2003

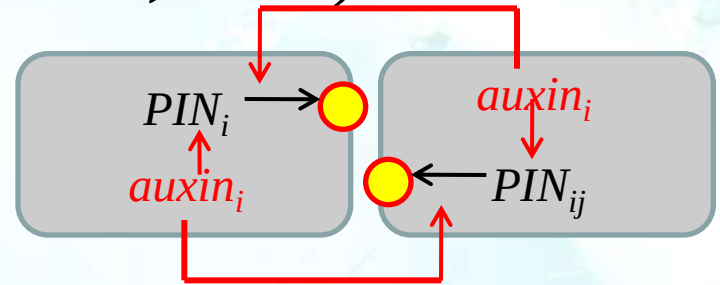
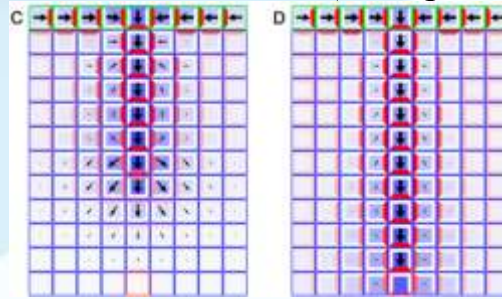
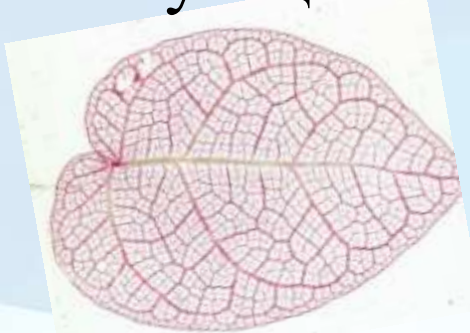


Минимальные различия регуляции изменяют паттерн

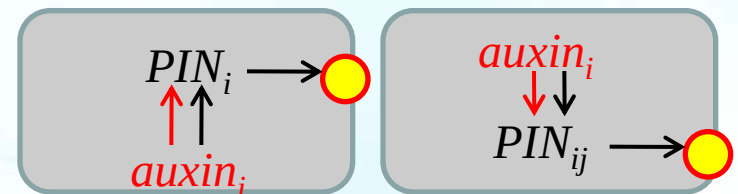
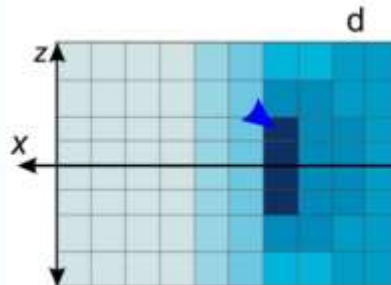
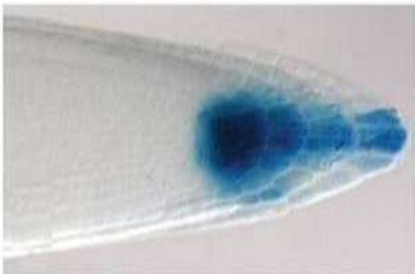
- Регуляция филлотаксиса (Jonsson et al., 2006)



- Регуляция жилкования (Bayer et al., 2009)

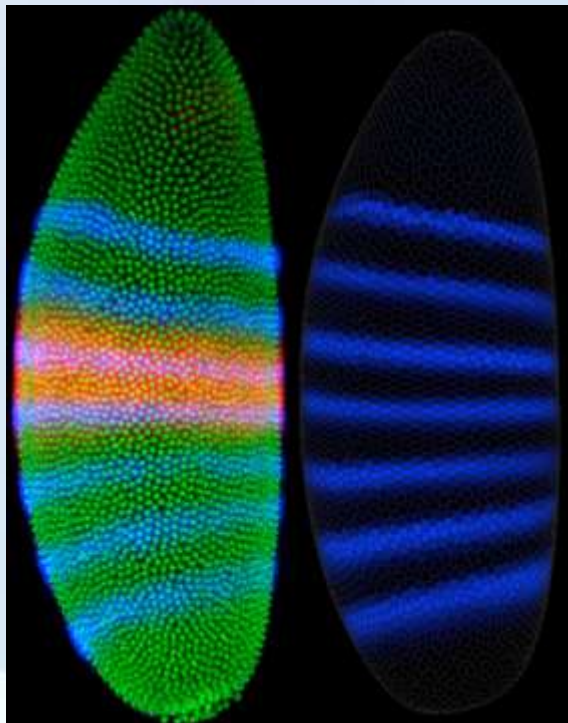


- Формирование меристемы корня (Mironova et al., 2010)

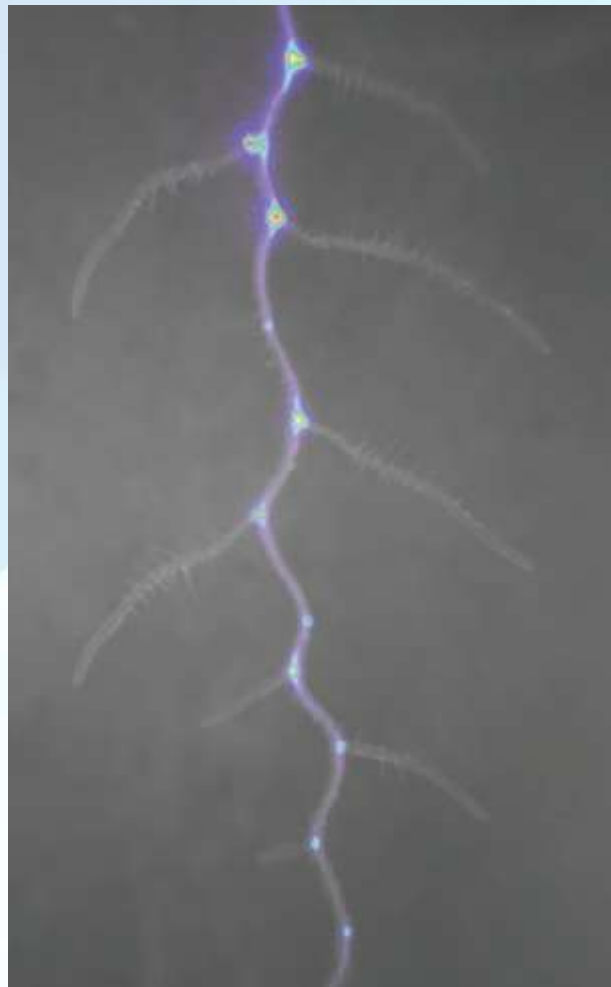


Сегментация

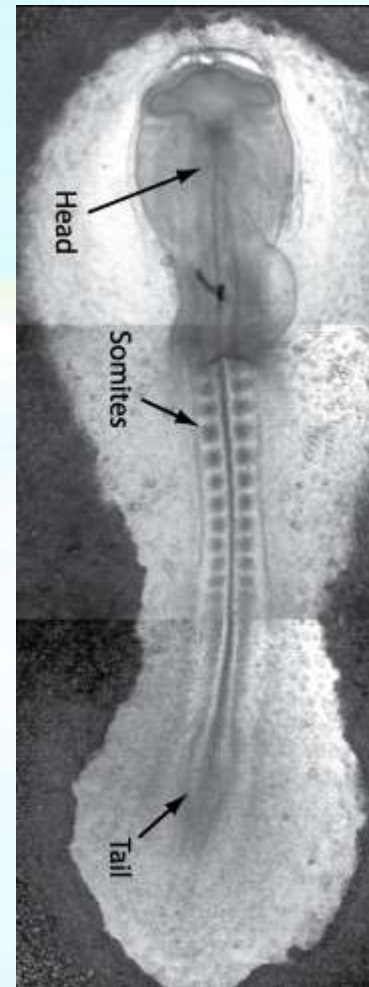
Насекомое



Растение

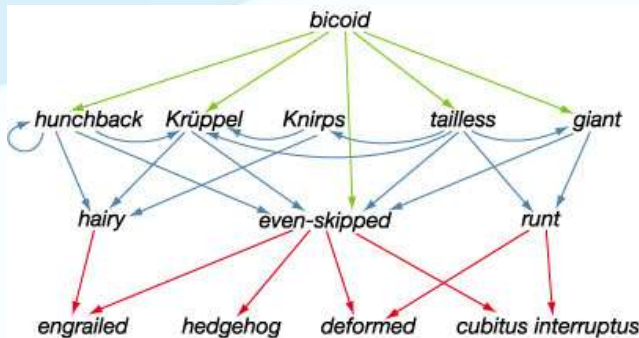


Позвоночные

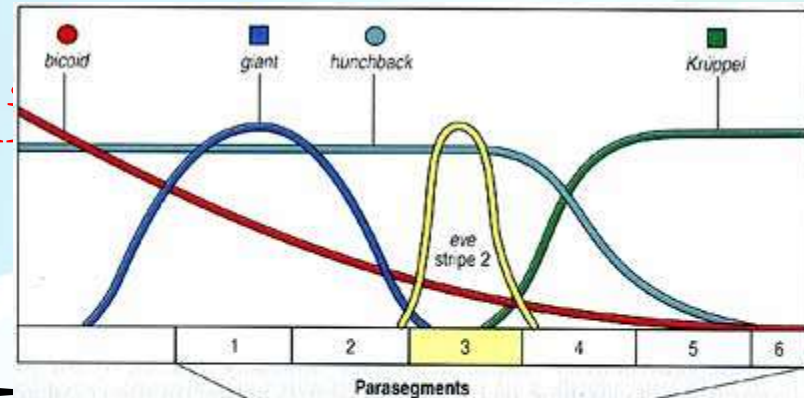


Сегментация зародыша дрозofilы

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



Scott Freeman. Biological Science

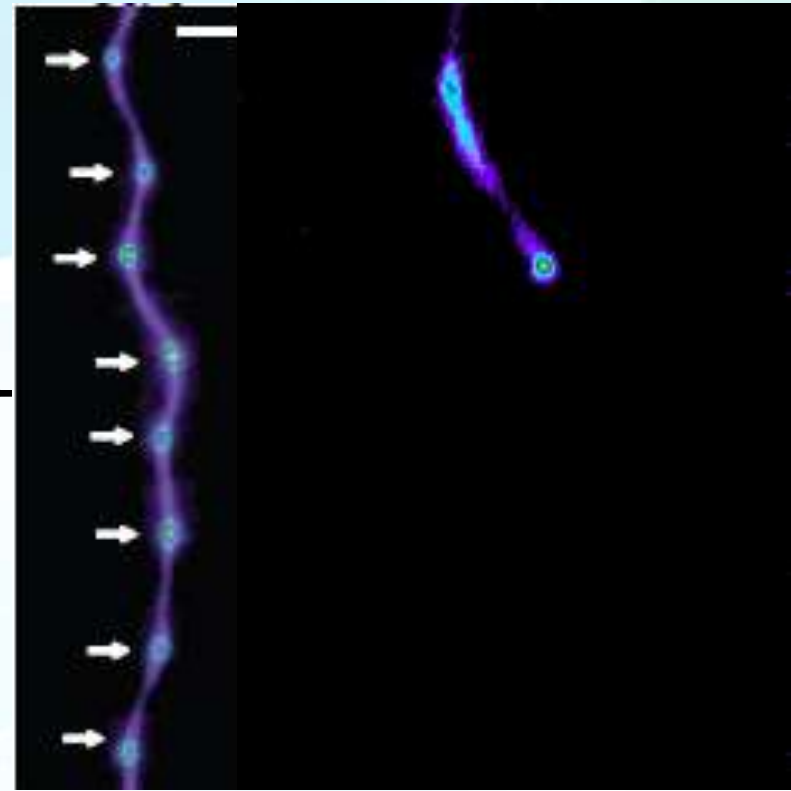


Wolpert et al.
Principles of development. 2002

Формирование боковых корней растения

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

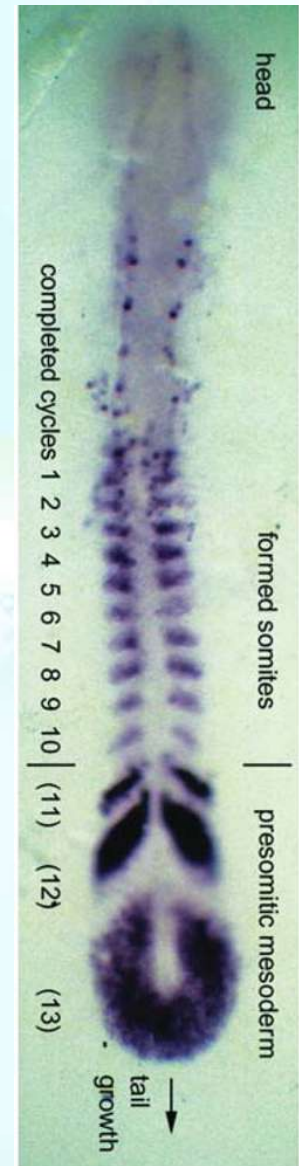
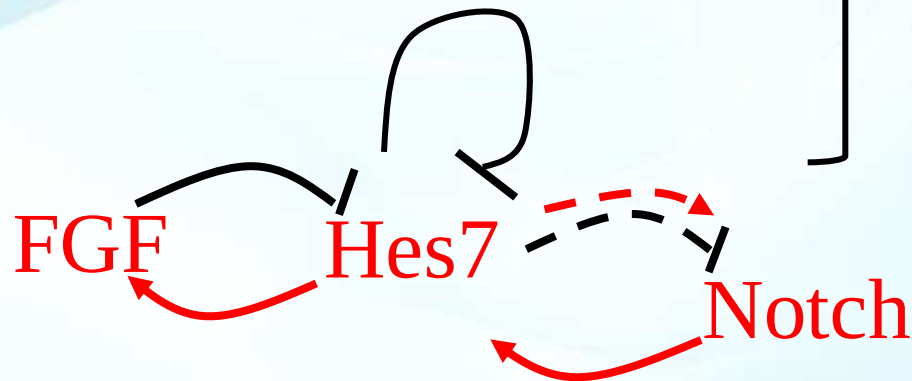
ауксин $\xRightarrow{\quad}$ PIN1



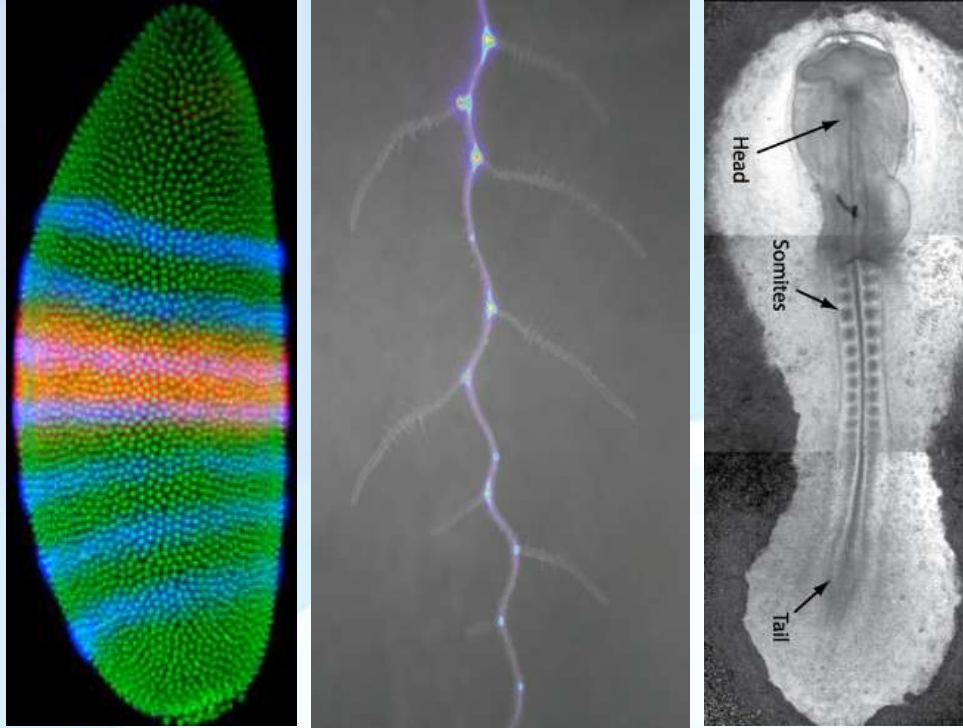
Moreno-Risueno et al., 2010

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