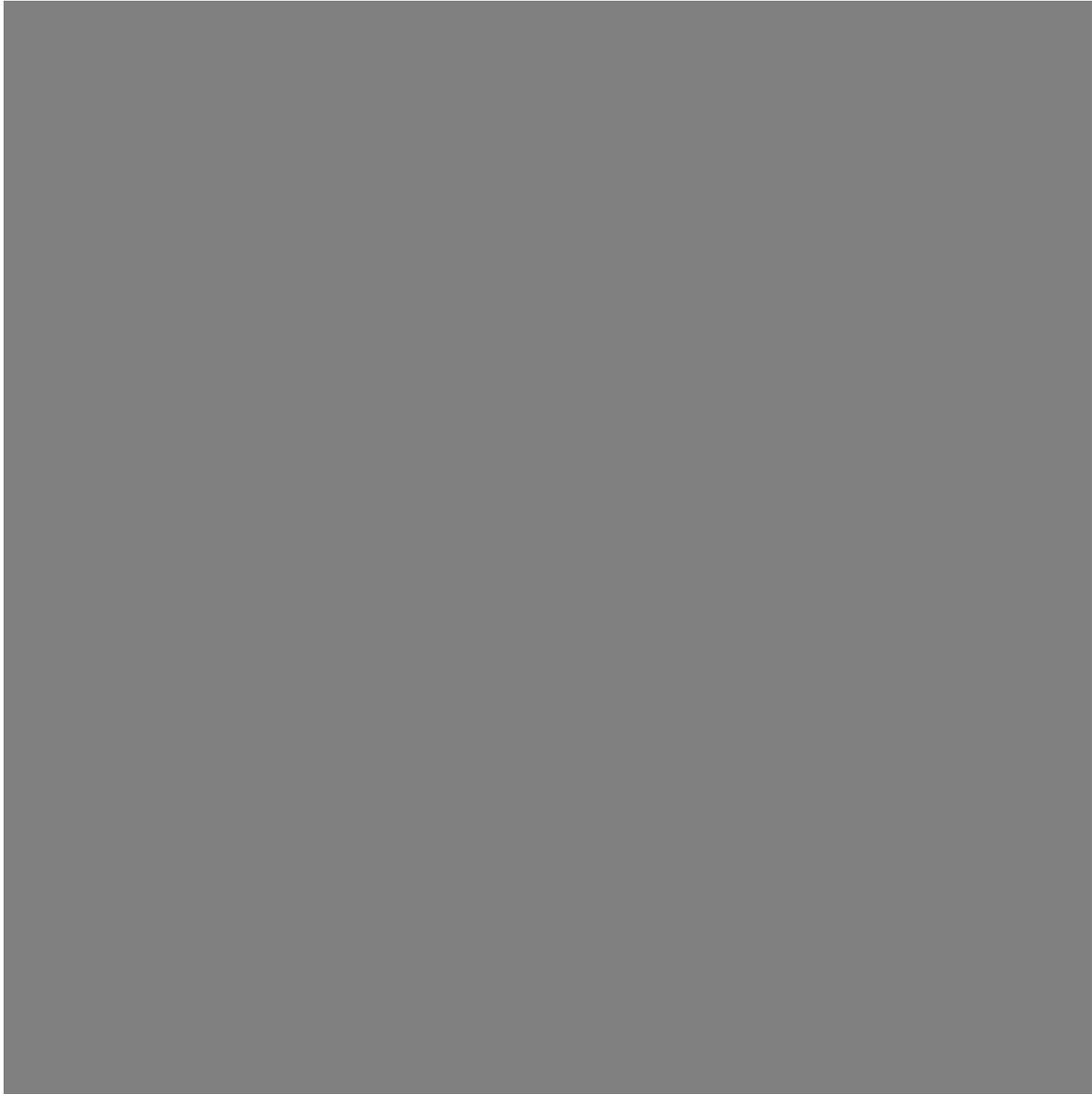


Математическое и компьютерное
моделирование морфогенеза

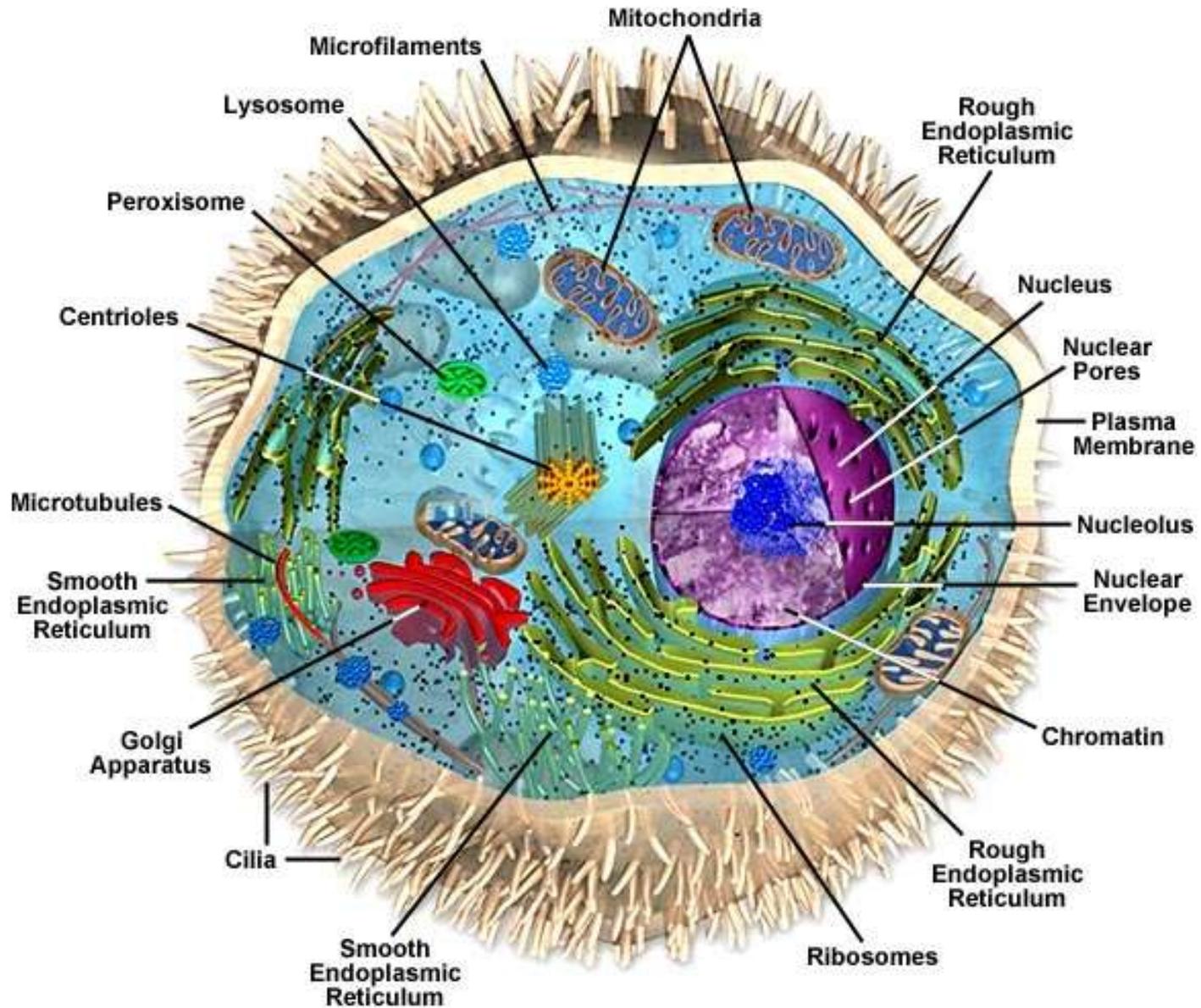
=

моделирование процесса развития

С. Гилберт. Биология развития. М. Мир, 1993

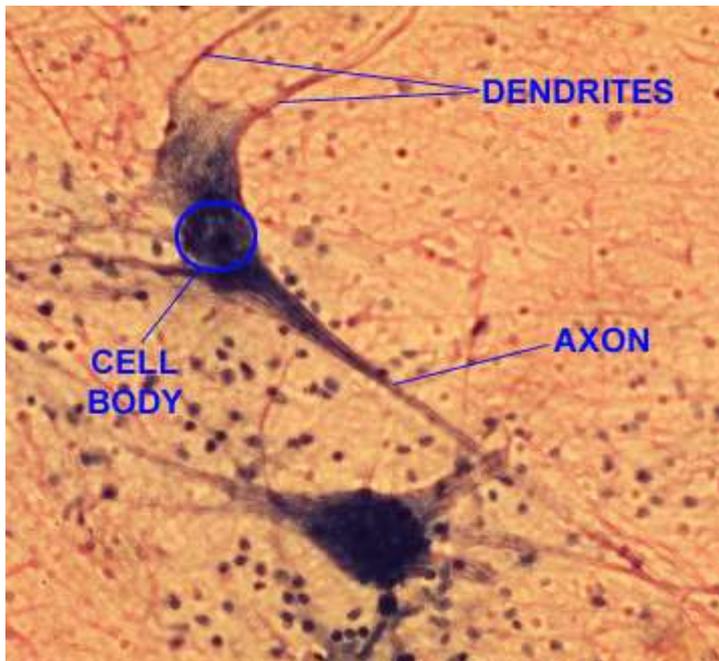


Обобщенная структура клетки



Нейроны – клетки мозга, специализирующиеся на обработке и передаче нервных импульсов

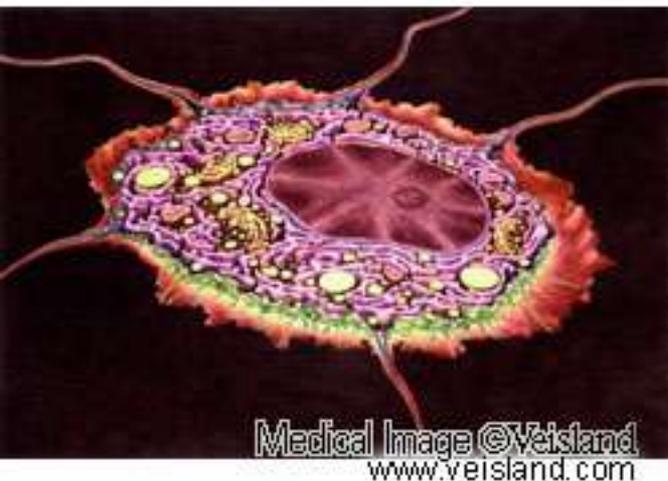
<http://probes.invitrogen.com/servlets/photo?fileid=g001482>



<http://www.horton.ednet.ns.ca/staff/selig/IDU/neuronanat.htm>

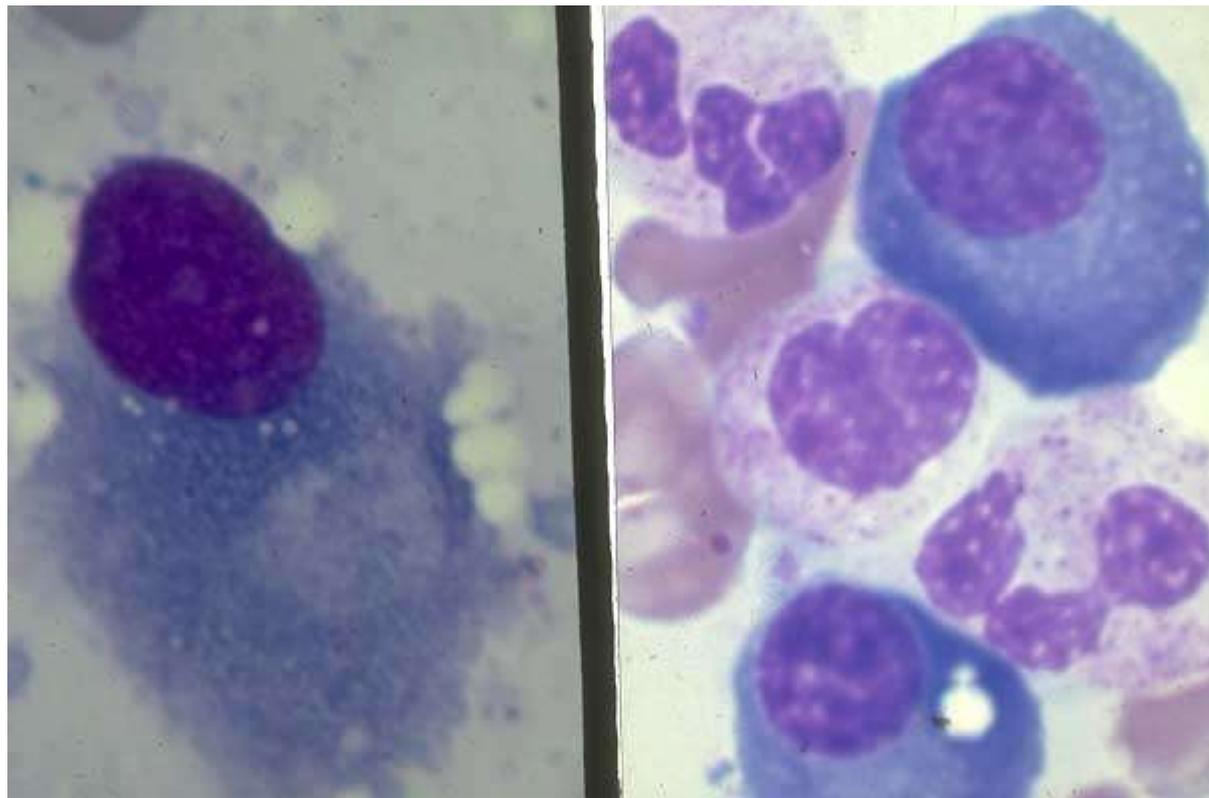
Остеоцит и остеобласт – клетки, обеспечивающие продукцию и поддержание
основного материала костной ткани

<http://www.veisland.com/ENG/exstract/capt05/c05i09.HTML>



ОСТЕОЦИТ

остеобласт



[http://image.bloodline.net/stories/storyReader\\$19](http://image.bloodline.net/stories/storyReader$19)

Стадии развития многоклеточного организма.

Стадии раннего развития многоклеточного организма.

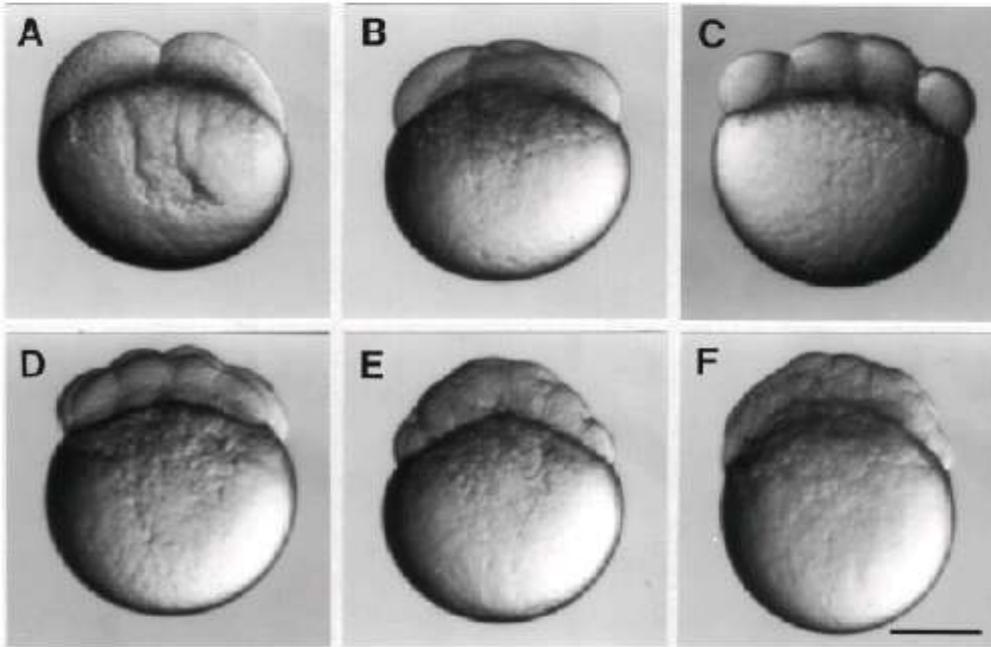


Figure 4

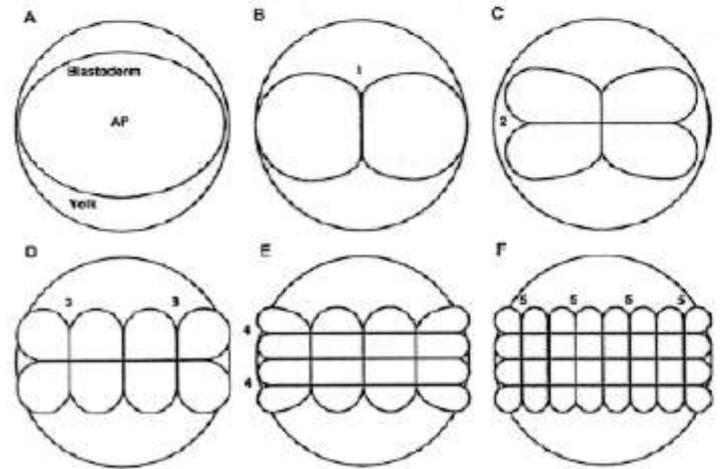
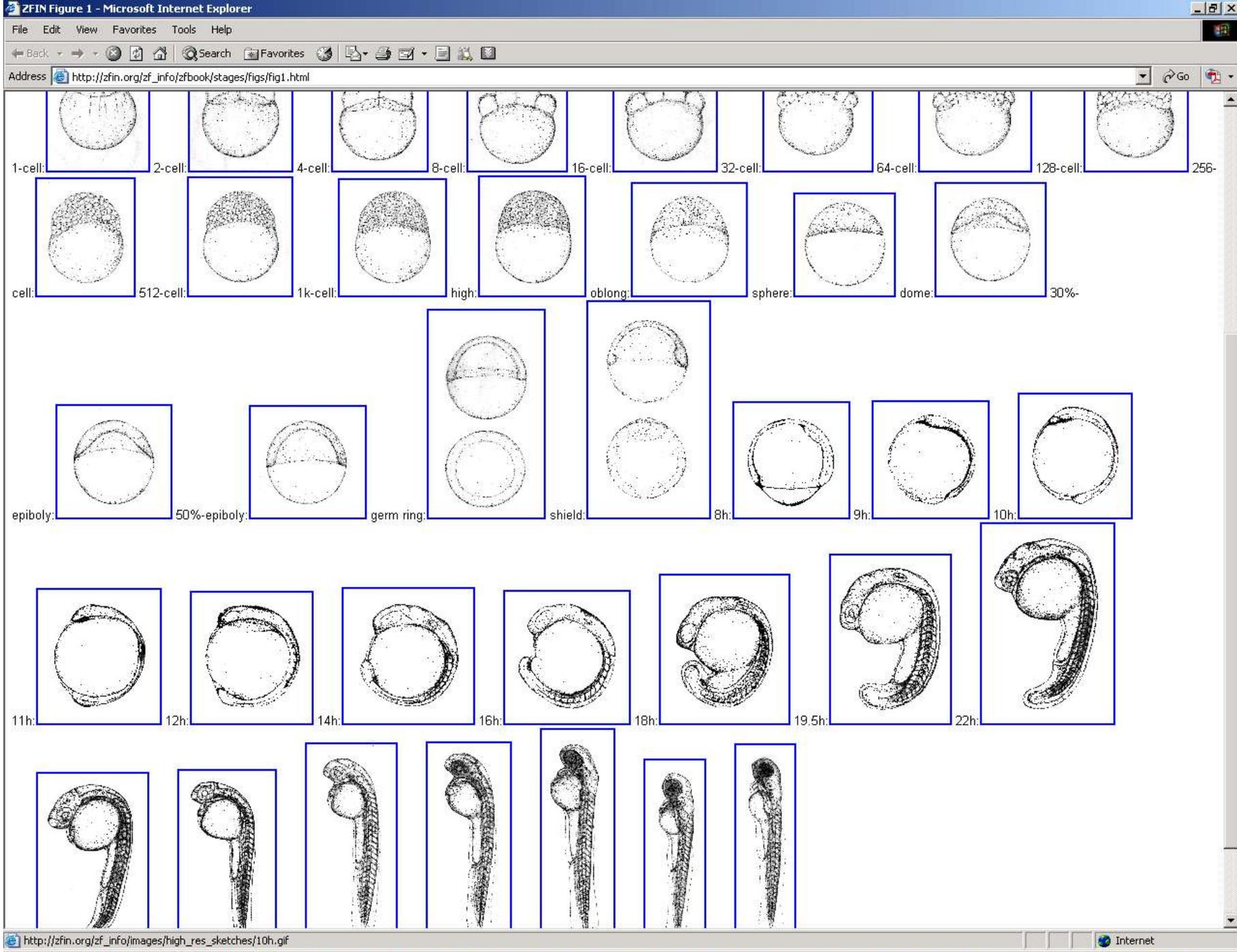


Figure 6

http://zfin.org/zf_info/zfbook/stages/figs/fig6.html

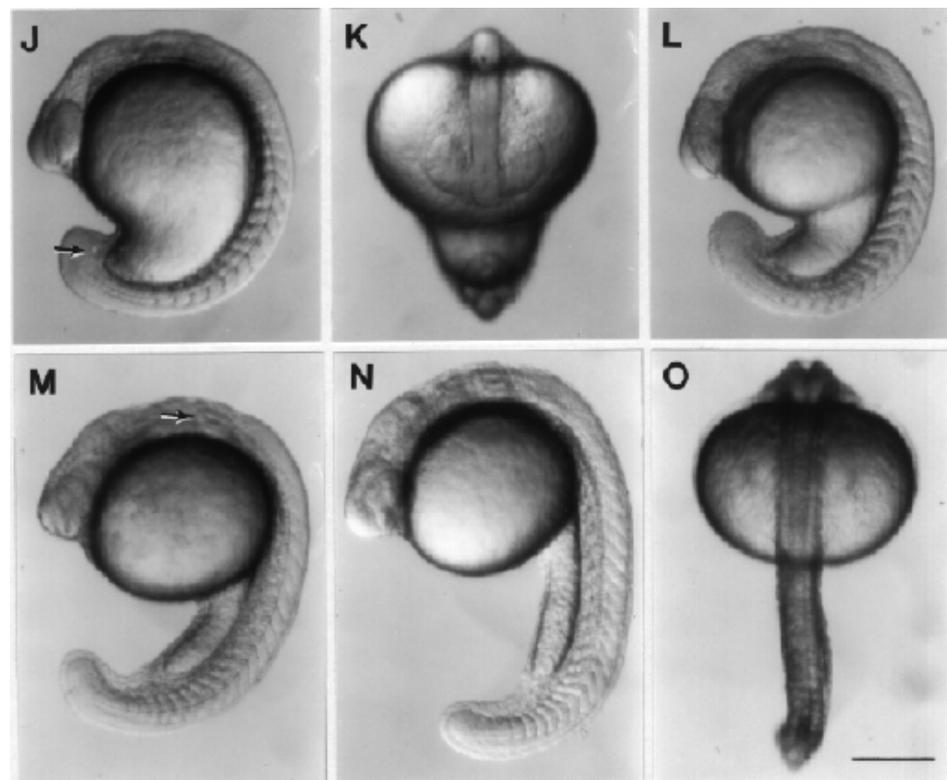
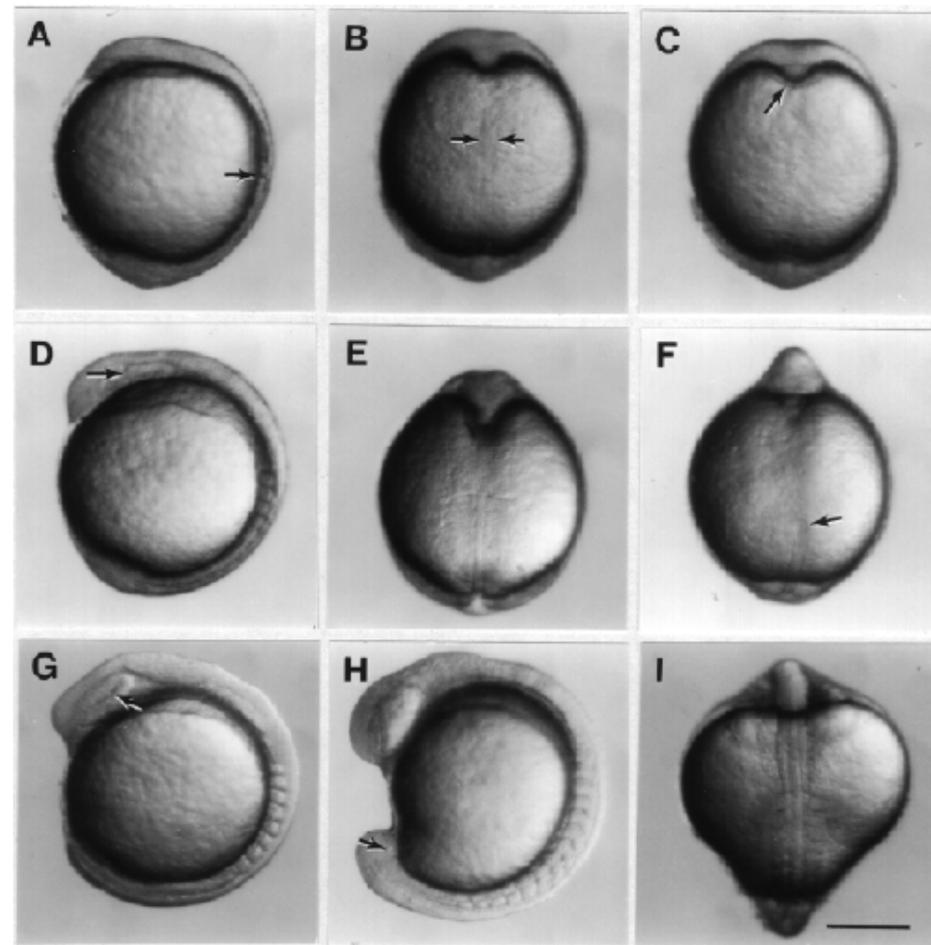
Стадии раннего развития многоклеточного организма.



http://zfin.org/zf_info/images/high_res_sketches/10h.gif

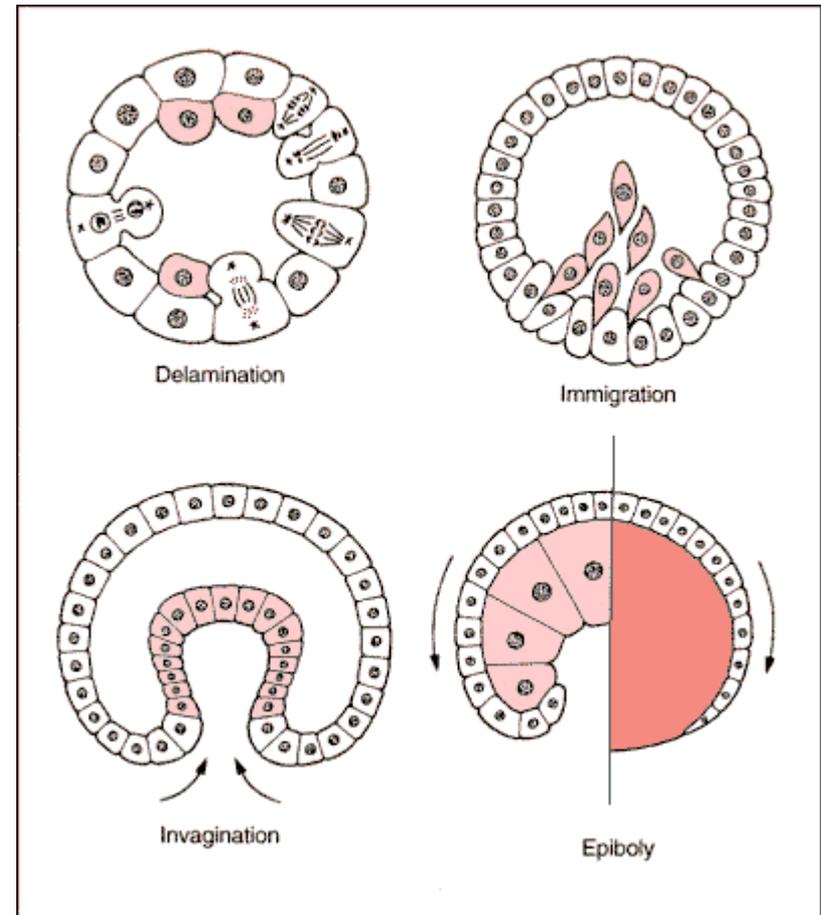
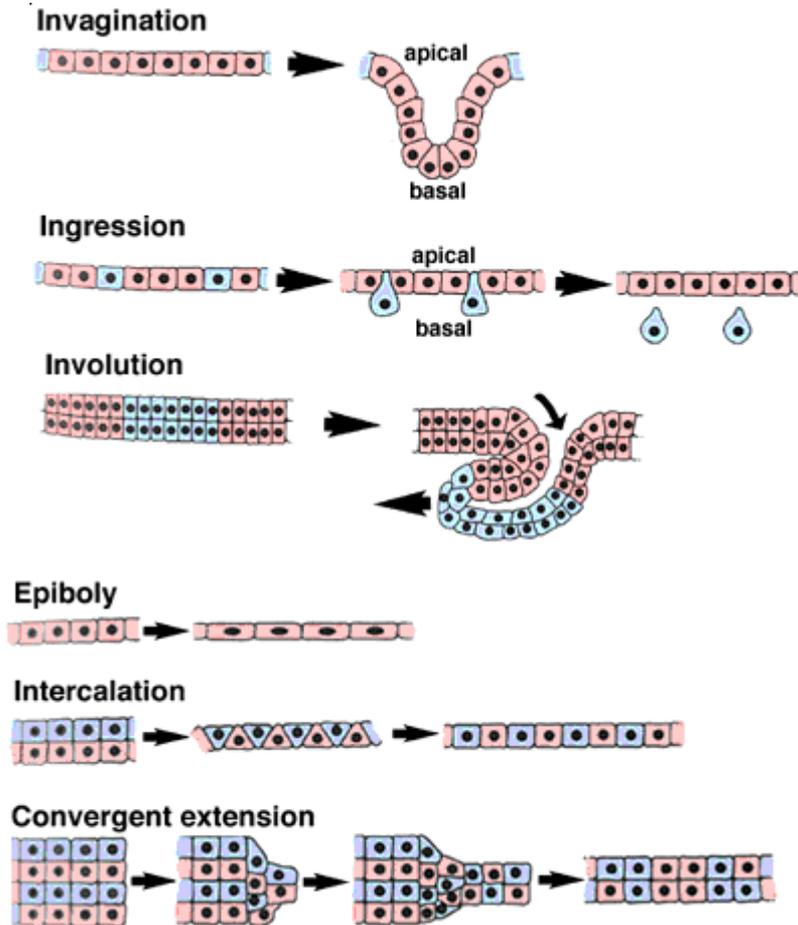
Internet

Стадии раннего развития многоклеточного организма.



На ранних стадиях развития организма происходит деление клеток, которое сопровождается их детерминацией и передвижением. В результате изменяется форма клеточного ансамбля.

Embryonic Cell Movements



Способы
пространственно-временной
регуляции развития

Мозаичное развитие (детерминационное) – на самых ранних стадиях клетки становятся «преддетерминированными» для развития определенных органов

С. Гилберт. Биология развития. М. Мир, 1993

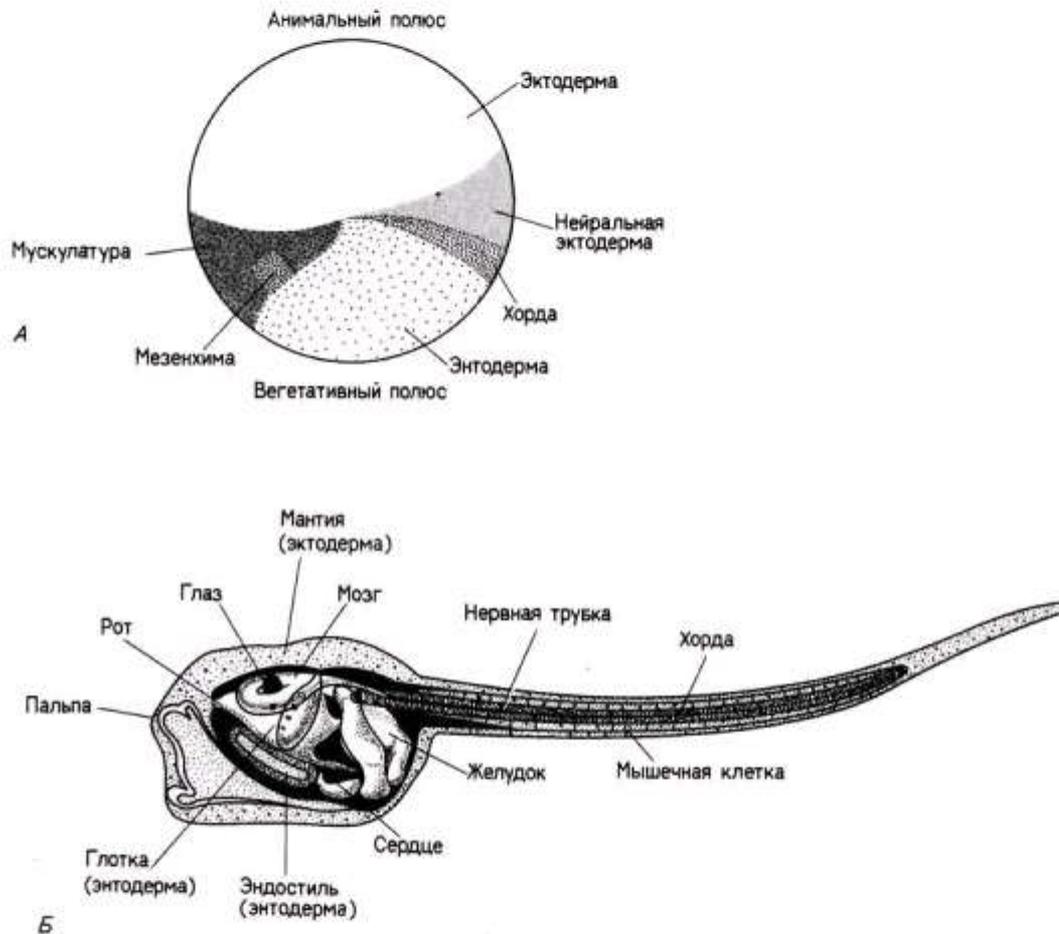


Рис. 7.1. Сегрегация цитоплазматических детерминантов в период оплодотворения. А. Различающиеся по окраске цитоплазматические области оплодотворенного яйца асидии (*Styela partita*) и их проспективное значение. Б. Строение личинки оболочников.

Мозаичное развитие (детерминационное) – на самых ранних стадиях клетки становятся «преддетерминированными» для развития определенных органов

С. Гилберт. Биология развития. М. Мир, 1993

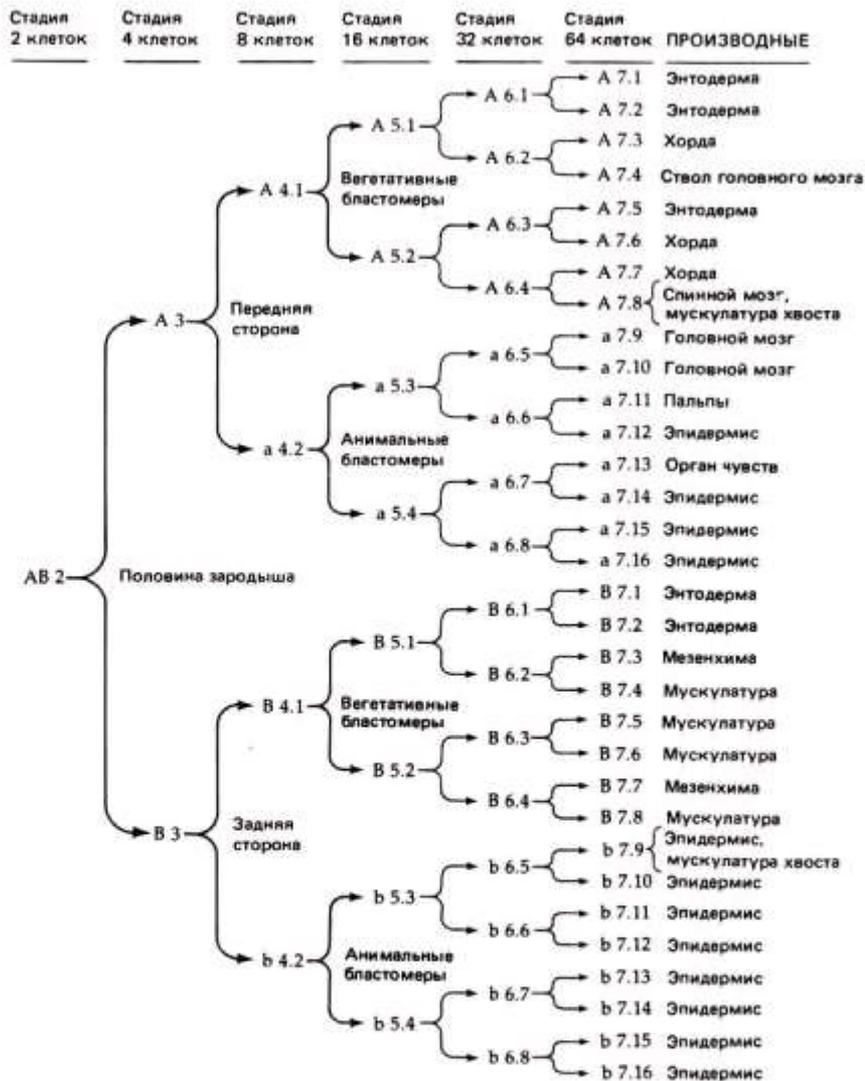


Рис. 7.3. Последовательность клеточных линий и их судьба в эмбриональном развитии оболочников. Поскольку правая и левая половины развиваются идентично, на рисунке представлена только одна половина. (По Whittaker, 1979; Meedel et al., 1987; Nishida, 1987.)

Регуляционное развитие – формирование типов клеток (и соответствующих тканей и органов) является результатом взаимодействия клеток в ансамбле.

С. Гилберт. Биология развития. М. Мир, 1993

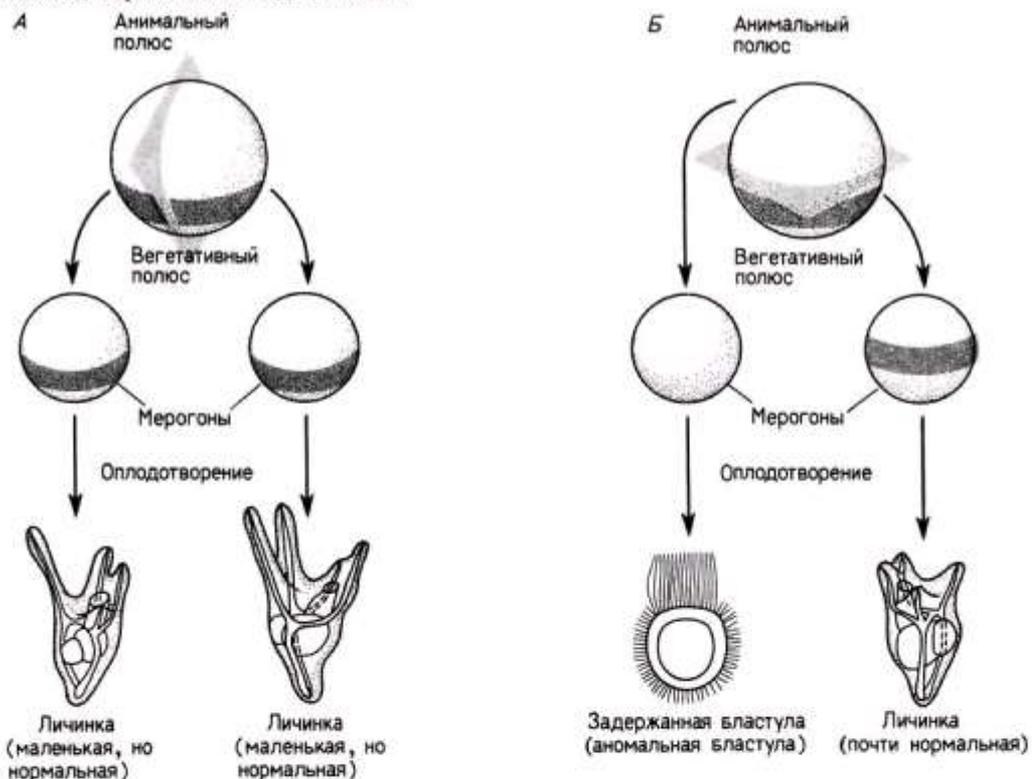


Рис. 8.6. Асимметрия в яйце морского ежа. *А.* Когда Гёрстадиус разделял яйцо морского ежа в меридиональной плоскости так, что обе половины (мерогоны) содержали анимальную и вегетативную цитоплазму, развивались мелкие, нормального вида плутеусы. *Б.* После того как яйцо морского ежа было разделено на анимальную и вегетативную половины и обе половины оплодотворены, из анимальной половины развивалась покрытая ресничками задержанная бластула, а из вегетативной – плутеус с расширенной кишкой.

Механизмы регуляционного
развития и их модели.

1. Морфогенетические поля.

Морфогены, морфогенетические поля - Концепции

«**Градиент морфогена** является важной концепцией в **биологии развития**, поскольку он описывает механизм, посредством которого эмиссия некоторого сигнала из одной части эмбриона может определять локализацию, дифференцировку и судьбу многих окружающих клеток...»

«**Морфогены** – это некоторые секретлируемые [одними клетками] **сигнальные молекулы**, которые организуют область окружающих клеток в определенные паттерны...Идея градиента морфогена тесно связана с концепцией **позиционной информации**...Действие морфогена имеет особую важность в понимании [процесса] развития...»

J. B. Gurdon, P.-Y. Bourillot. NATURE, 2001, v 413, 25 Oct.:797-803.

Морфогены, морфогенетические поля - Концепции

Основные представления обобщенной распределенной модели в биологии развития:

Клеточные области (поля) «погружены» в поля морфогенов.

Уровни (концентрации) морфогенов «интерпретируются» геномами клеток в виде дифференциальной активности генов.

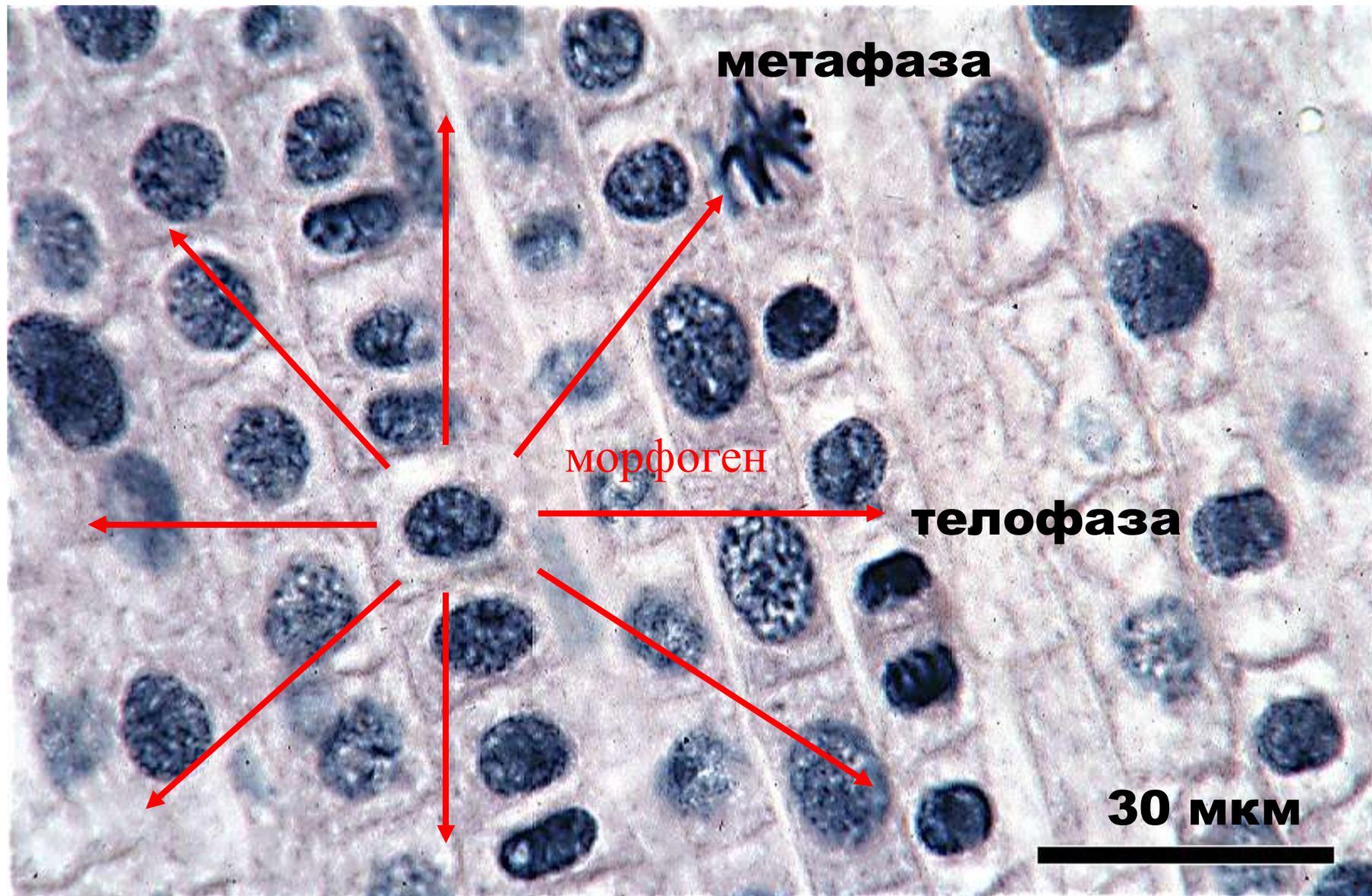
В свою очередь, ***поля дифференциальной активности генов (клеточные поля)*** определяют ***реакции*** (возникновения и исчезновения) и ***диффузионные процессы*** для морфогенов в ЭТИХ ПОЛЯХ, и ***таким образом клеточные поля формируют поля морфогенов.***

Градиенты морфогенов



Градиенты дифференцировки клеток (градиенты в клеточных полях)

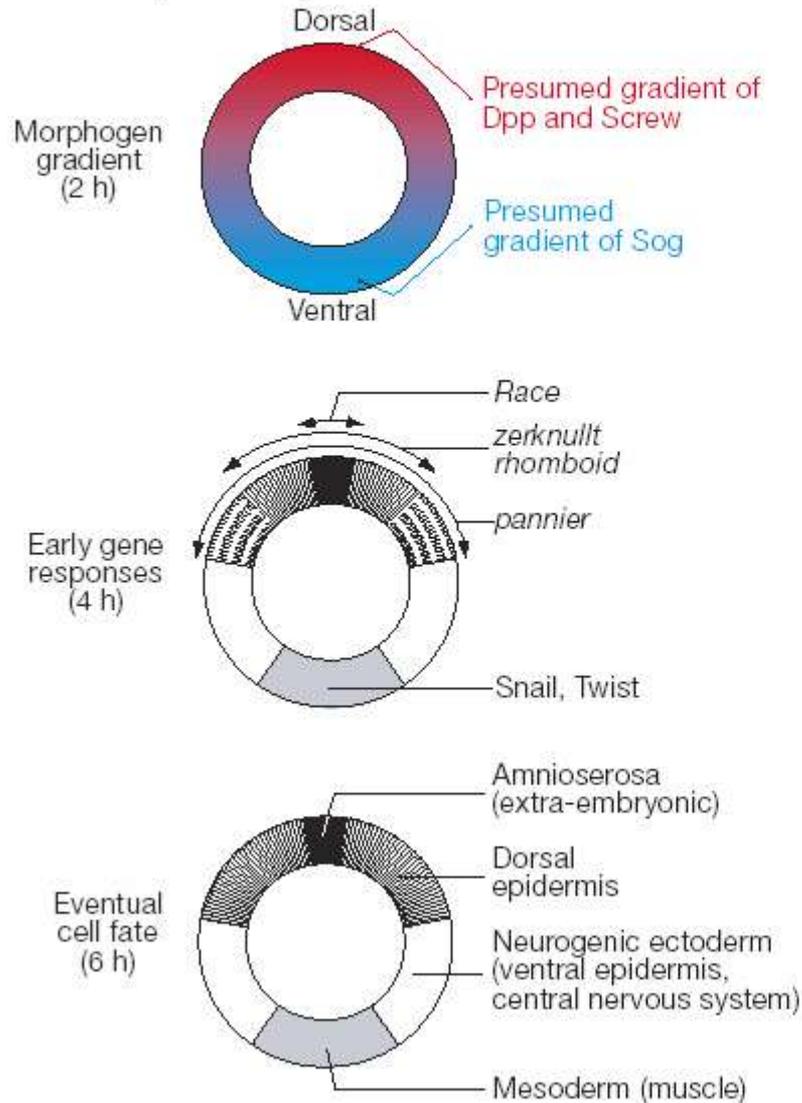
Морфогены, морфогенетические поля – Концепции.
Клеточное поле и распространяющийся морфоген (кариатура ☺)



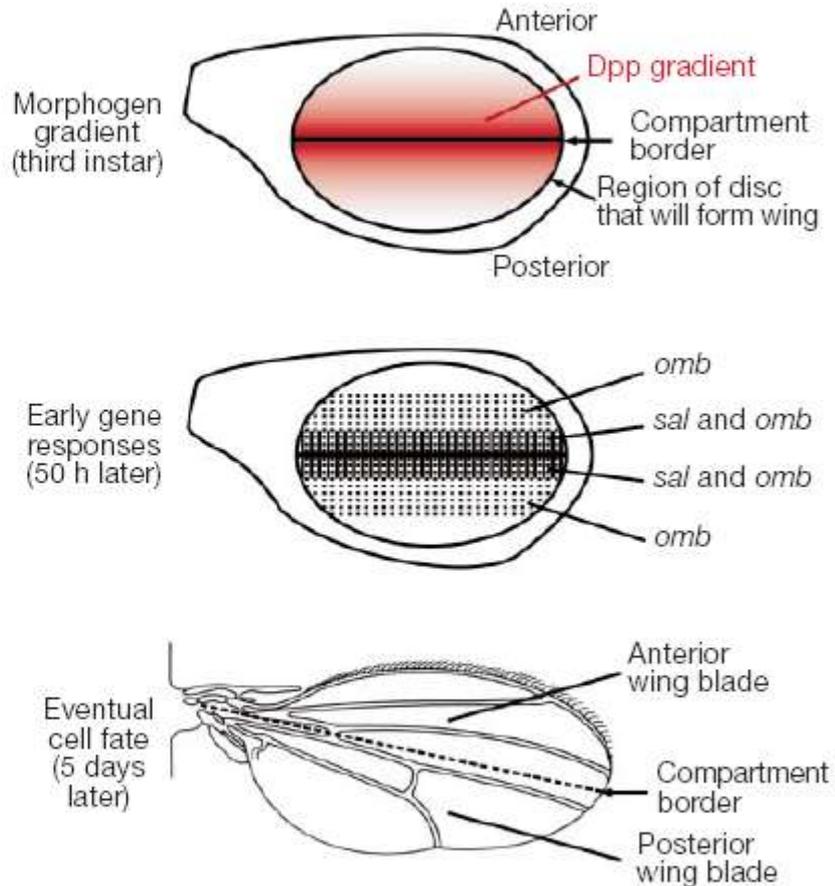
Морфогены, морфогенетические поля - Примеры морфогенов.

Примеры морфогенов.

a *Drosophila* embryo: dorsoventral axis



b *Drosophila* wing disc: anteroposterior axis



J. B. Gurdon, P.-Y. Bourillot. NATURE, 2001, v 413, 25 Oct.:797-803.

Морфогены, морфогенетические поля – Модель Тьюринга

Пионерская работа А.Тьюринга определила целое направление в моделировании возникновения устойчивой пространственной неоднородности **концентрации морфогена** в результате **реакций** возникновения/исчезновения **активатора (морфогена)** и **ингибитора** и их **диффузии** в среде.

Модель Тьюринга

Скорость образования активатора (реакция)

$$\frac{\partial a}{\partial t} = \frac{\rho a^2}{h} - \mu a + D_a \frac{\partial^2 a}{\partial x^2}$$

Скорость выхода активатора из «точки пространства» за счет разности концентраций в данной точке и соседними точками (диффузия)

Скорость распада активатора (реакция)

Скорость изменения активатора в точке пространства

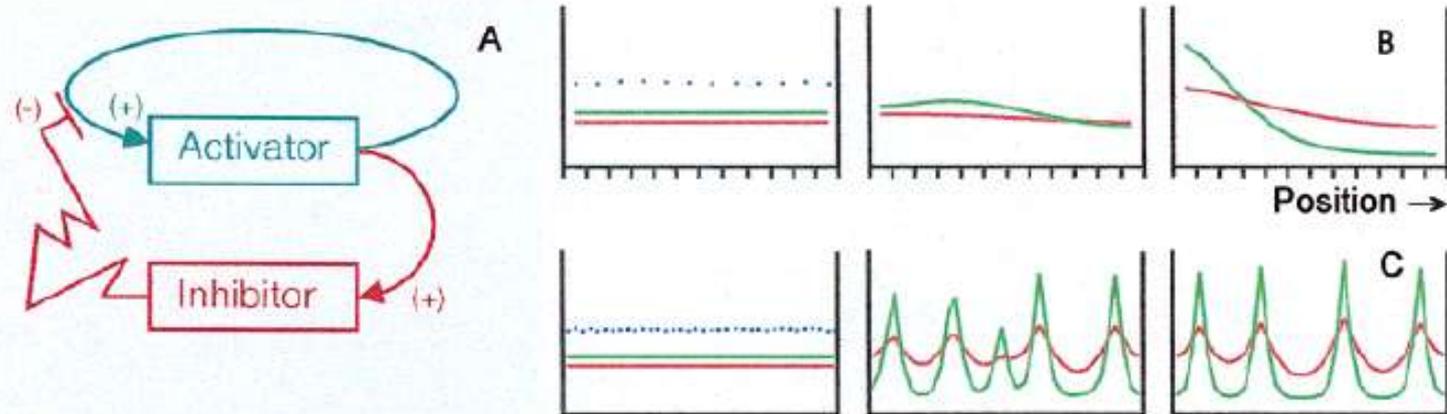
$$\frac{\partial h}{\partial t} = \rho' a^2 - \nu h + D_h \frac{\partial^2 h}{\partial x^2}$$

Аналогичное уравнение для ингибитора

К данной системе дифф. уравнений следует добавить граничные (*потоки компонентов на границе области*) и начальные (*распределение компонентов в начальный момент времени по области*) условия.

Морфогены, морфогенетические поля – Модель Тьюринга.

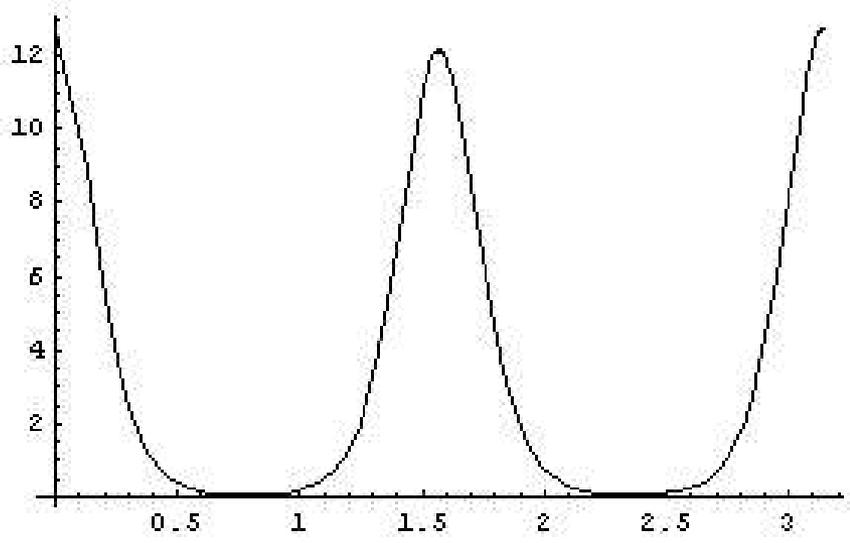
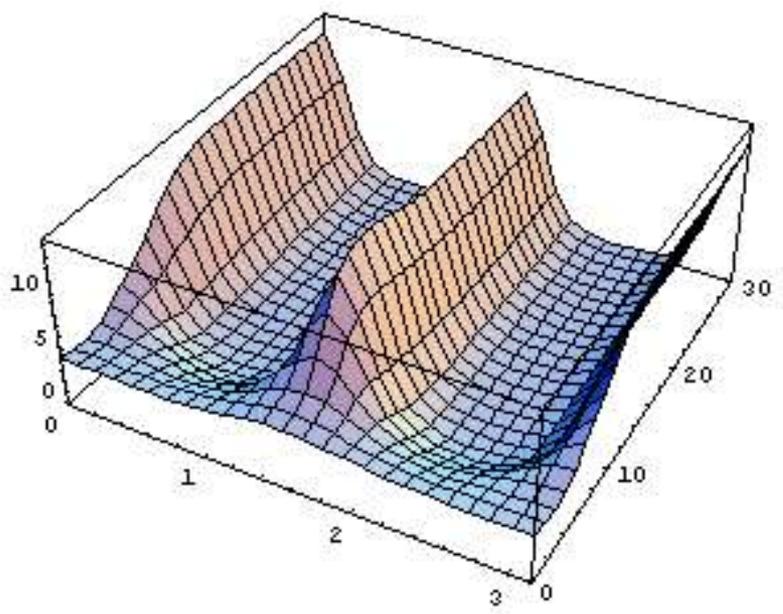
Автокатализ и дальнедействующий ингибитор – необходимые условия для возникновения пространственной неоднородности концентрации морфогена



Формирование пространственного паттерна в результате автокатализа и дальнедействующего ингибирования. **А:** Простейшая схема реакции: активатор (зеленым) катализирует продукцию самого себя и своего быстро диффундирующего антагониста (красным). **В,С:** компьютерное моделирование возникновения пространственного паттерна в одномерном поле клеток. Наличие случайных флуктуаций в способности клеток осуществлять эти реакции (синим цветом) является достаточным для инициации формирования паттерна. Показаны начальные, промежуточные и окончательные распределения концентраций. **В:** В поле размером несколько превышающем характерный размер распространения активатора, формируются только пологие распределения. **С:** В поле с размером превышающем характерный размер распространения ингибитора, возникает несколько максимумов.

Hans Meinhardt and Alfred Gierer, BioEssays 22:753±760, 2000.

```
In[263]:= ρ = 2; μ = 1; Da = .01; Dh = 1; ρ1 = 1; ν = 2; L = π; tt = 30;
solution = {a, h} /. First[NDSolve[
  D[a[t, x], t] == Da D[a[t, x], x, x] +  $\frac{\rho}{h[t, x]}$  a[t, x]^2 - μ a[t, x],
  D[h[t, x], t] == Dh D[h[t, x], x, x] + ρ1 a[t, x]^2 - ν h[t, x],
  a[0, x] == ρ/ρ1 ν/μ + (x/L (x/L - 1) 4)^10,
  h[0, x] == ρ/ρ1 ν/μ ρ/μ + (x/L (x/L - 1) 4)^10,
  Derivative[0, 1][a][t, 0] == 0,
  Derivative[0, 1][a][t, L] == 0,
  Derivative[0, 1][h][t, 0] == 0,
  Derivative[0, 1][h][t, L] == 0], {a, h}, {x, 0, L}, {t, 0, tt}];
Plot3D[solution[[1]][t, x], {x, 0, L}, {t, 0, tt}, PlotRange -> All];
Plot[solution[[1]][tt, x], {x, 0, L}, PlotRange -> All];
ContourPlot[solution[[1]][t, x], {x, 0, L}, {t, 0, tt}, PlotRange -> All];
```



In[278]:= $tt = 30; \rho = 2; \mu = 1; Da = 0.01; Dh = 1; \rho_1 = 1; \nu = 2; \epsilon = 0.001; L = 10;$

$solution = \{a, h\} /. First[NDSolve[$

$$D[a[t, x], t] == Da D[a[t, x], x, x] + \frac{\rho}{h[t, x]} a[t, x]^2 - \mu a[t, x],$$

$$D[h[t, x], t] == Dh D[h[t, x], x, x] + \rho_1 a[t, x]^2 - \nu h[t, x],$$

$$a[0, x] == \rho / \rho_1 \nu / \mu + (x / L (x / L - 1) 4)^{100},$$

$$h[0, x] == \rho / \rho_1 \nu / \mu \rho / \mu + (x / L (x / L - 1) 4)^{100},$$

$$Derivative[0, 1][a][t, 0] == 0,$$

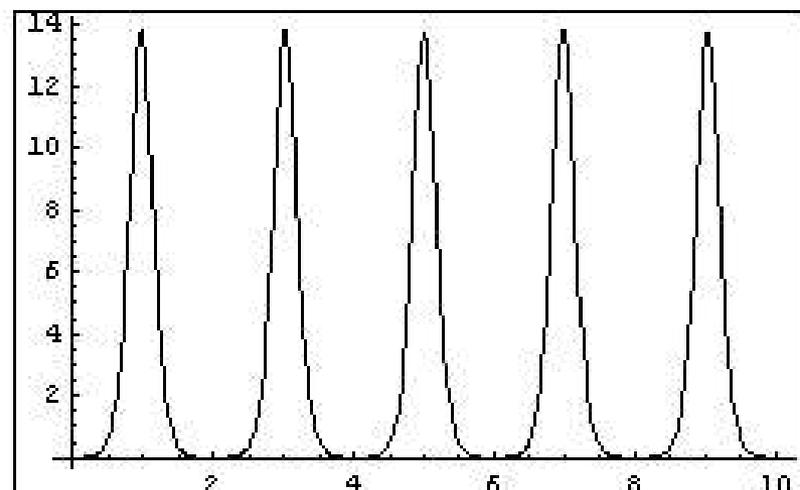
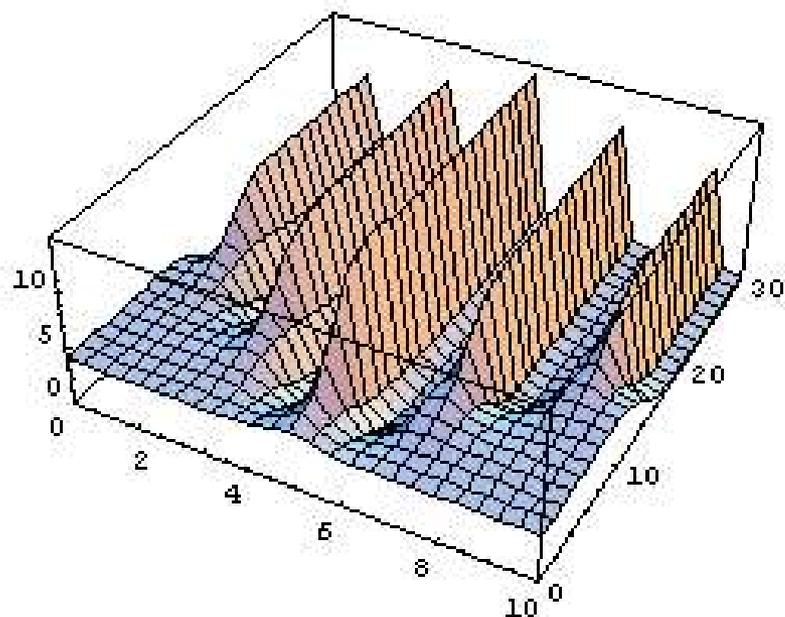
$$Derivative[0, 1][a][t, L] == 0,$$

$$Derivative[0, 1][h][t, 0] == 0,$$

$$Derivative[0, 1][h][t, L] == 0], \{a, h\}, \{x, 0, L\}, \{t, 0, tt\}]]];$$

$Plot3D[solution[[1]][t, x], \{x, 0, L\}, \{t, 0, tt\}, PlotRange \rightarrow All]; Plot[solution[[1]][tt, x], \{x, 0, L\}, PlotRange \rightarrow All];$

$ContourPlot[solution[[1]][t, x], \{x, 0, L\}, \{t, 0, tt\}, PlotRange \rightarrow All];$



```
In[121]:= da = .0025; dh = .25/8;  $\sigma$  = 1.9; tt = 4000;  $\epsilon$  = .001;
```

```
solution = {a, h} /. First[NDSolve[
```

$$D[a[t, x], t] == \frac{a[t, x]^2}{h[t, x]} - a[t, x] + da D[a[t, x], x, x] / 4^{(\epsilon t)},$$

$$D[h[t, x], t] == \sigma a[t, x]^2 - \sigma h[t, x] + dh D[h[t, x], x, x] / 4^{(\epsilon t)},$$

$$a[0, x] == 1 + (x(x-1)/4)^{10},$$

$$h[0, x] == 1 + (x(x-1)/4)^{10},$$

$$\text{Derivative}[0, 1][a][t, 0] == 0,$$

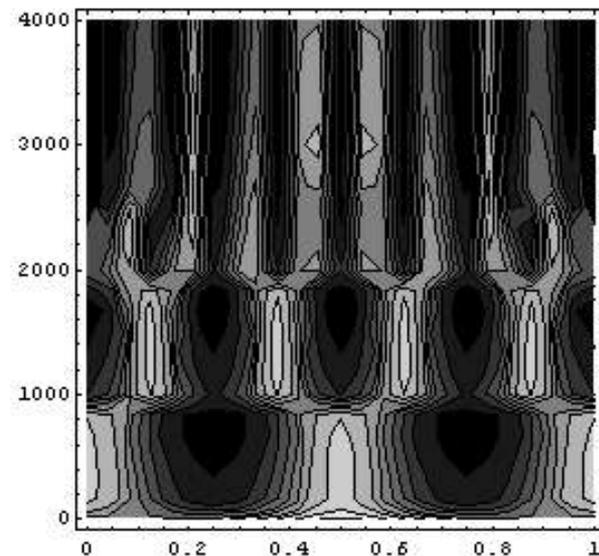
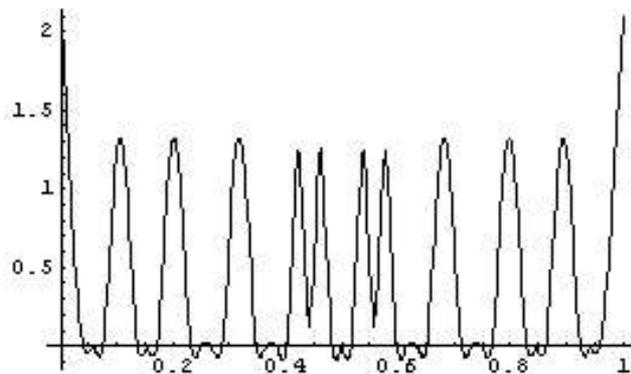
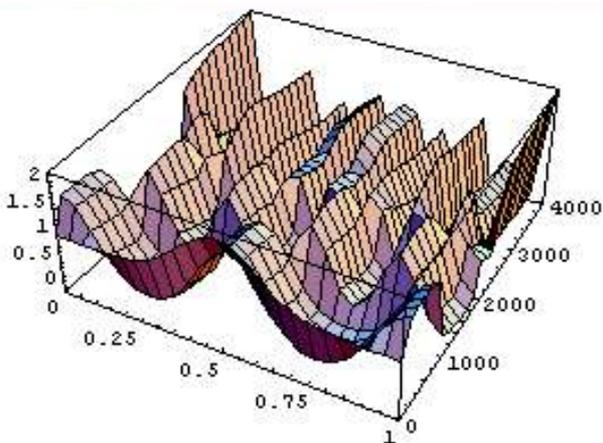
$$\text{Derivative}[0, 1][a][t, 1] == 0,$$

$$\text{Derivative}[0, 1][h][t, 0] == 0,$$

$$\text{Derivative}[0, 1][h][t, 1] == 0], \{a, h\}, \{x, 0, 1\}, \{t, 0, tt\}];$$

```
Plot3D[solution[[1]][t, x], {x, 0, 1}, {t, 0, tt}, PlotRange -> All]; Plot[solution[[1]][tt, x], {x, 0, 1}, PlotRange -> All];
```

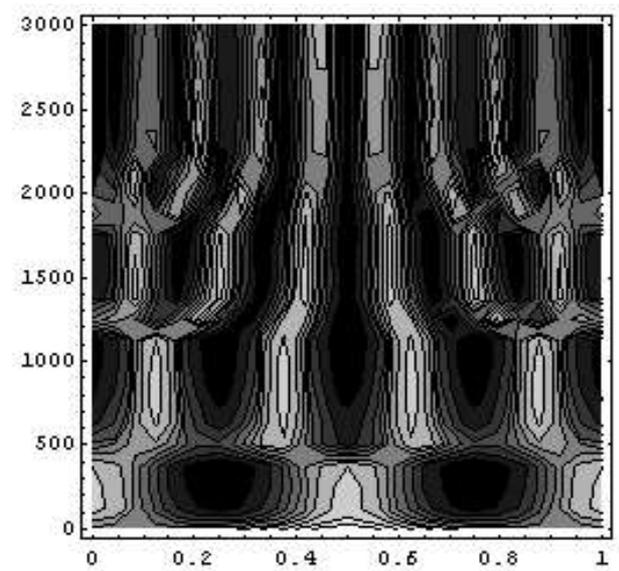
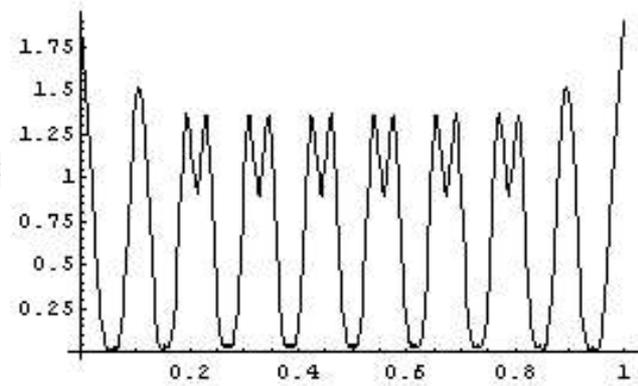
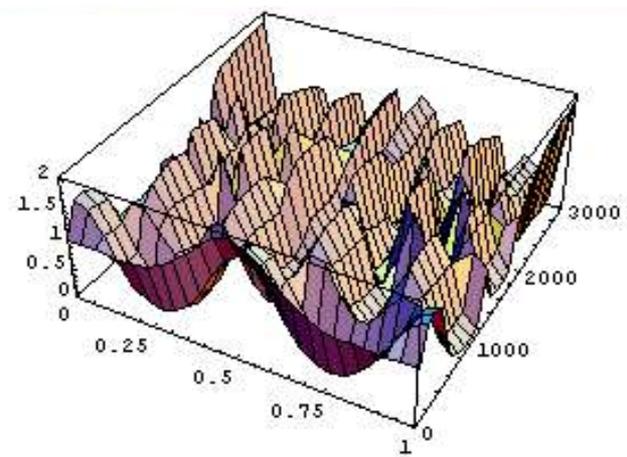
```
ContourPlot[solution[[1]][t, x], {x, 0, 1}, {t, 0, tt}, PlotRange -> All];
```



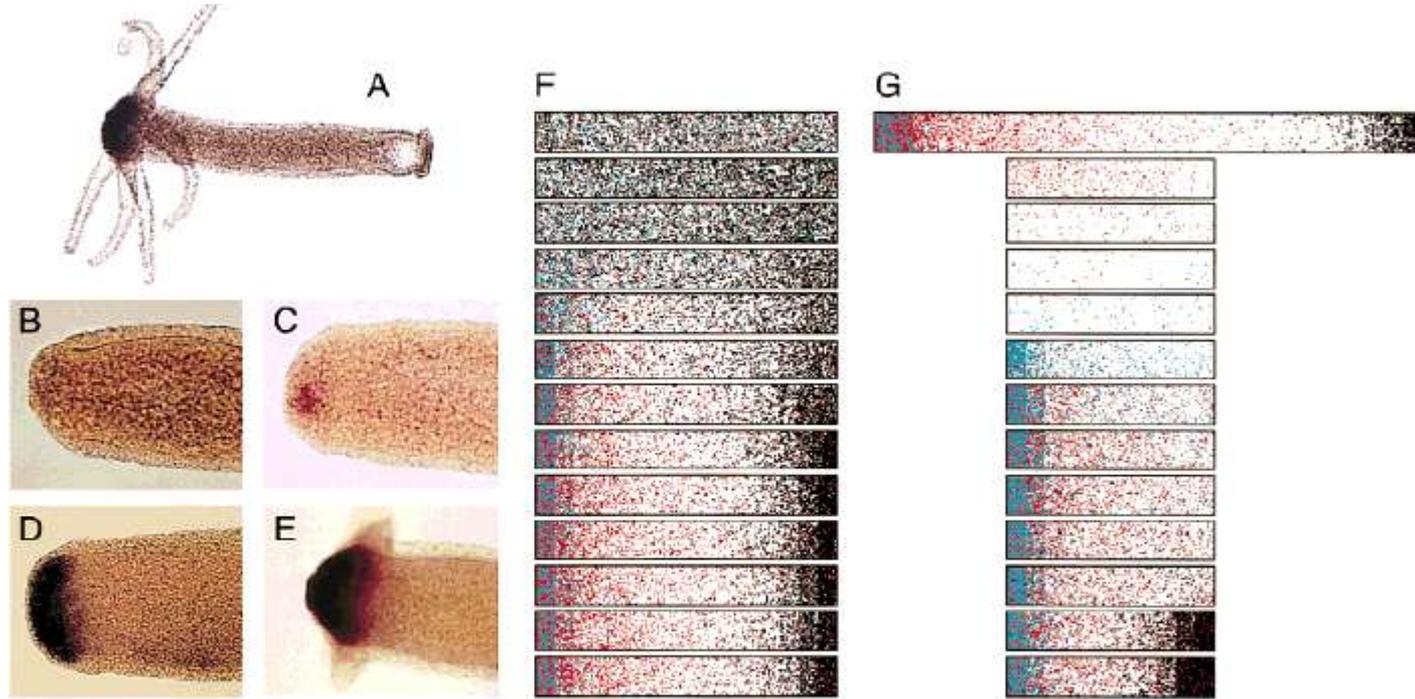
```
In[281]:= da = .0025; dh = .25/8; sigma = 2; tt = 3000; epsilon = .001;
```

```
solution = {a, h} /. First[NDSolve[{  
  D[a[t, x], t] ==  $\frac{a[t, x]^2}{h[t, x]} - a[t, x] + da D[a[t, x], x, x] / (1 + \epsilon t)^3,$   
  D[h[t, x], t] ==  $\sigma a[t, x]^2 - \sigma h[t, x] + dh D[h[t, x], x, x] / (1 + \epsilon t)^3,$   
  a[0, x] == 1 + (x (x - 1) 4)^10,  
  h[0, x] == 1 + (x (x - 1) 4)^10,  
  Derivative[0, 1][a][t, 0] == 0,  
  Derivative[0, 1][a][t, 1] == 0,  
  Derivative[0, 1][h][t, 0] == 0,  
  Derivative[0, 1][h][t, 1] == 0}, {a, h}, {x, 0, 1}, {t, 0, tt}]]];
```

```
Plot3D[solution[[1]][t, x], {x, 0, 1}, {t, 0, tt}, PlotRange -> All];  
Plot[solution[[1]][tt, x], {x, 0, 1}, PlotRange -> All];  
ContourPlot[solution[[1]][t, x], {x, 0, 1}, {t, 0, tt}, PlotRange -> All];
```

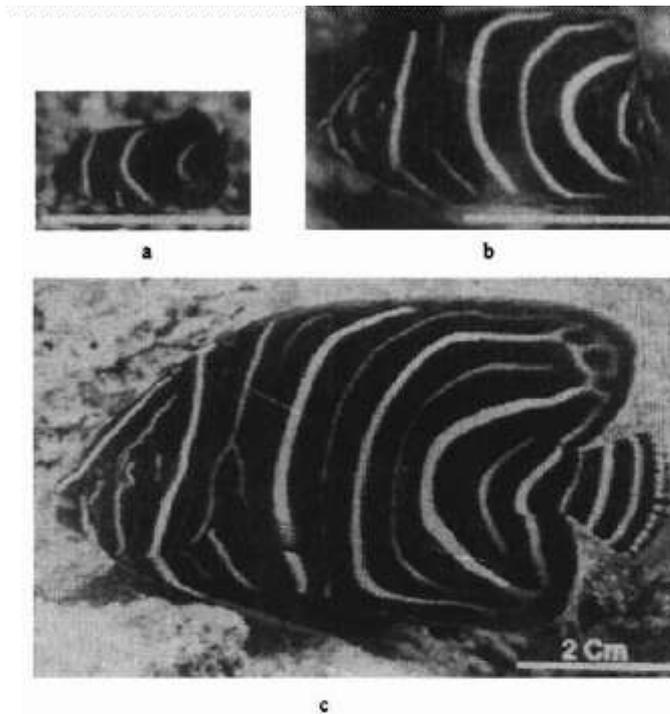


Морфогены, морфогенетические поля – Модель Тьюринга «в действии»



Сигнал генерации и регенерации головы у гидры. А: HyBra1 ассоциируется с сигналом формирования головы; В–Е: После удаления головы сигнал вновь появляется после 3ч. (С), полностью представлен к 4ч. (D), и через 48ч. щупальца становятся видными (Е). F,G: Компьютерное моделирование формирования паттерна из почти равномерного начального состояния и при регенерации. Плотность точек изображает локальные концентрации. Показаны последовательные моменты времени. Высокая концентрация «морфогена головы» (активатора, на рисунке – голубым) возникает на одной стороне (клеточного) поля и находится в динамическом равновесии с дальнедействующим ингибитором (красным). При соответствующих параметрах «морфоген ноги» (черным) появляется на противоположном конце поля. После удаления головы (G) вначале уменьшается уровень ингибитора в оставшемся фрагменте. При этом в результате автокатализа возрастает концентрация активатора, пик которого формируется на конце поля за счет оставшегося ингибитора. Спустя некоторое время восстанавливается на противоположном конце «морфоген ноги». *Hans Meinhardt, 1997, 2000*

Морфогены, морфогенетические поля – Модель Тьюринга «в действии»



Последовательность паттернов ювенильной окраски *Pomacanthus semicirculatus*. (a) 2 месяца; (b) 6 месяцев; и (c) 12 месяцев. *Nature* (376, 765–768). Для сравнения внизу приведена компьютерная картина паттерна для ювенильной окраски *P. imperator*, построенная на основе модели Тьюринга, дополненной моделью хемотаксиса хроматофорных клеток в поле морфогена. (K. J. Painter, et al., *PNAS*, 1999, v. 96: 5549–5554)

Критическое рассмотрение роли механизма «реакция/диффузия» в формировании и поддержании градиентов морфогена

Arthur D. Lander, et al.
 Do Morphogen Gradients Arise by Diffusion?
 Developmental Cell, Vol. 2, 785–796, June, 2002

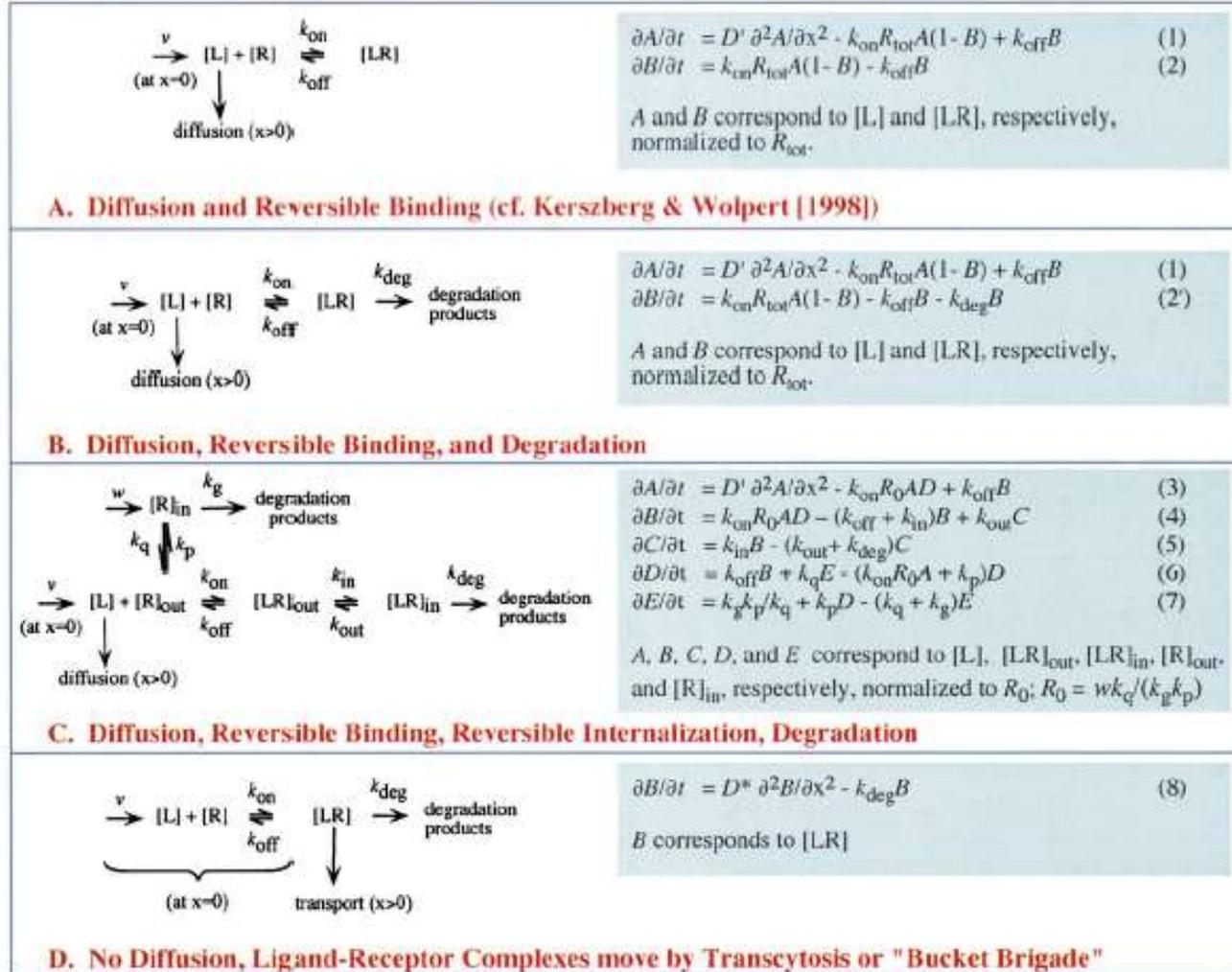
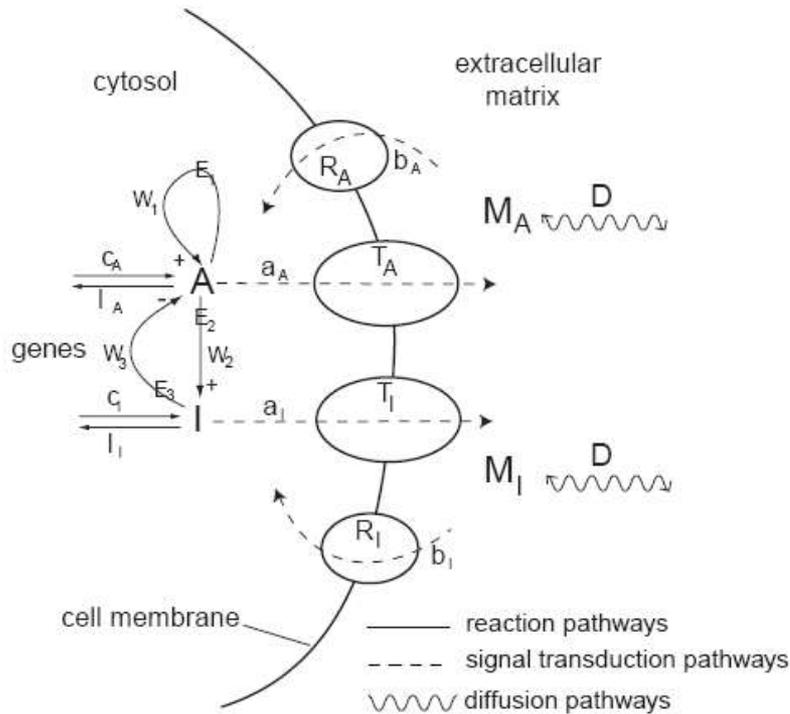


Figure 2. Potential Mechanisms of Morphogen Transport

Критическое рассмотрение роли механизма «реакция/диффузия» в формировании и поддержании градиентов морфогена

Erik M. Raucha, Mark M. Millonas. The role of trans-membrane signal transduction in turing-type cellular pattern formation. Journal of Theoretical Biology 226 (2004) 401–407



Коэффициенты диффузии активатора и ингибитора одинаковы. Эффективные скорости их распространения различаются за счет разных скоростей их внутриклеточной динамики.

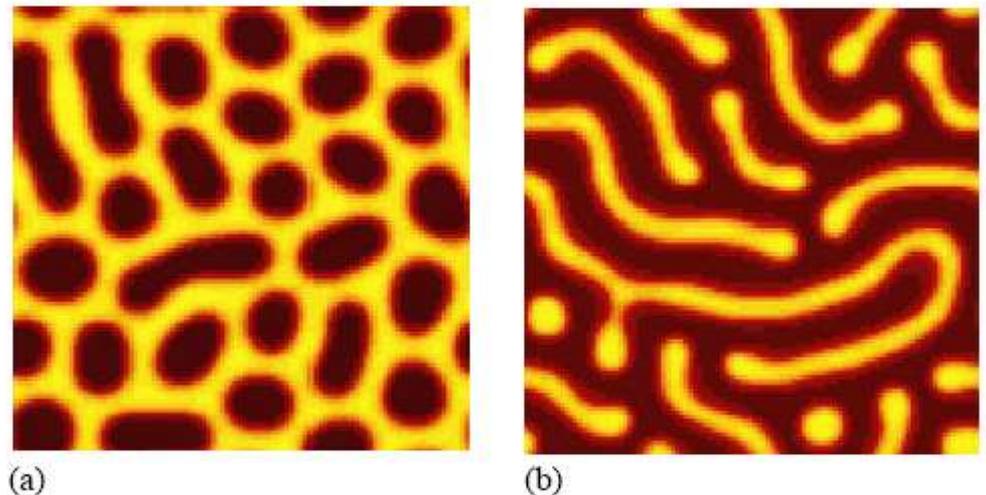


Fig. 1. General kinetic schematic for model. The three basic kinetic elements of our model are shown. The simplified reactions in the cytosol involve an activator substance A and inactivator I which are created at constant rates by the cell and likewise broken down at the rates λ_A and λ_I . In this case trans-membrane signal transduction takes the form of transformation of A and I in the cytosol (mediated by the membrane proteins T_A and T_I) into corresponding messenger molecules M_A and M_I in the extracellular matrix. Likewise R_A and R_I mediate the reverse transformation. Both of the messenger substances diffuse at rate D through the extracellular matrix.

Механизмы регуляционного
развития и их модели.

2. Межклеточные взаимодействия.

L-системы

Другое направление моделирования в биологии развития берет начало от работ А. Линденмайера по моделированию формообразования у растений (L-системы, L-systems).

В нашем контексте можно сказать, что L-системы «концентрируют внимание» на клеточном ансамбле.

Формально L-система представляет собой тройку $L = (V, P, \alpha)$

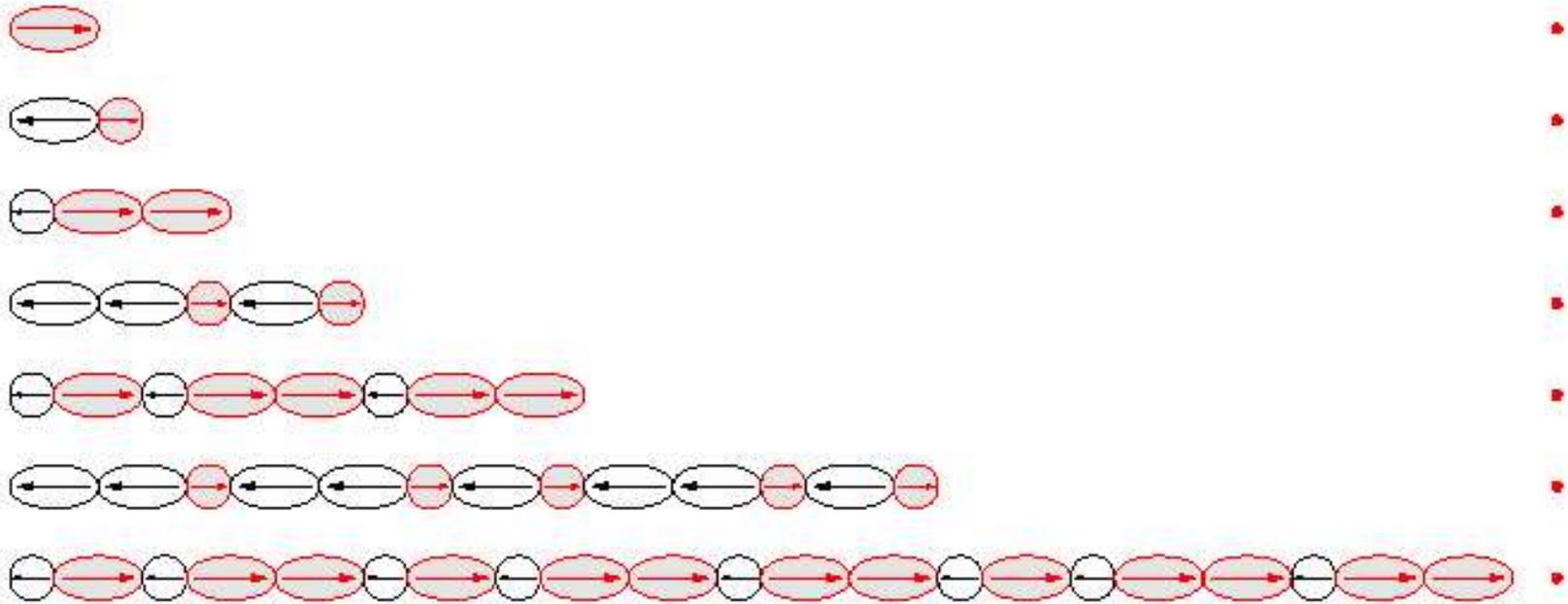
Алфавит V – конечное множество символов;

Аксиома α – строка символов из V , инициатор;

Правила продукции P (*правила переписывания*) – ставят в соответствие каждому символу из алфавита V некоторую строку из множества V^* , где V^* – множество строк над V , в том числе и «пустая» строка \emptyset .

В зависимости от интерпретации символов получают представление конкретной системы.

L-системы



Применение D0L-системы для имитации роста одномерного клеточного ансамбля (D0 означает детерминированную и без учета контекста)

Правила продукции:

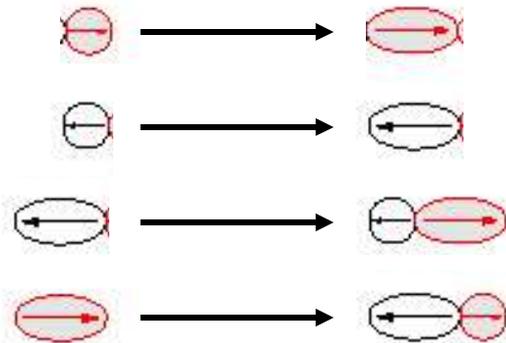
$$r \Rightarrow R,$$

$$w \Rightarrow W,$$

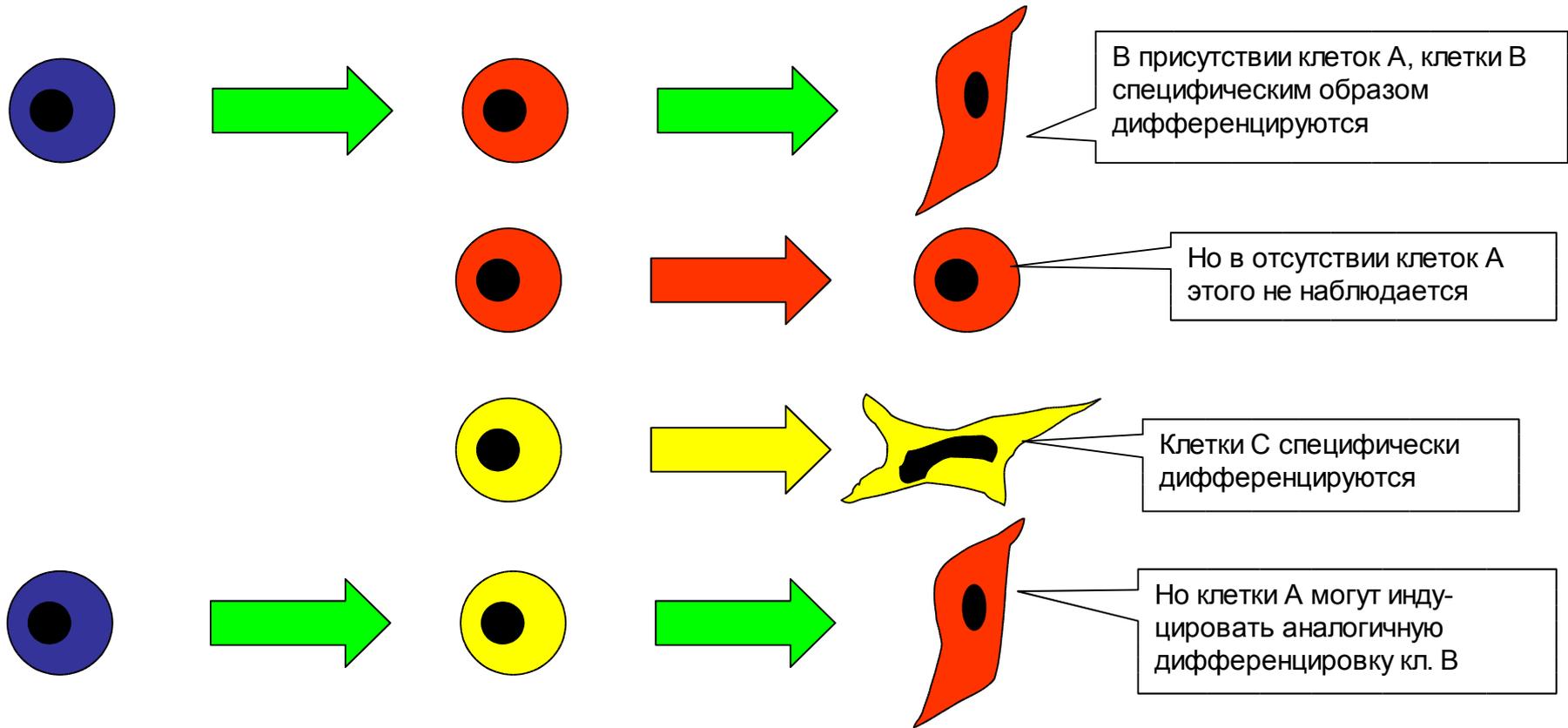
$$W \Rightarrow wR,$$

$$R \Rightarrow Wr,$$

Интерпретация:



Общие характеристики регуляции в генных сетях развития многоклеточных структур: инструктивные межклеточные взаимодействия



Пример контекстно-зависимой грамматики:

$AB \Rightarrow AB$, $*B \Rightarrow BB$, $*C \Rightarrow CC$, $AC \Rightarrow AB$

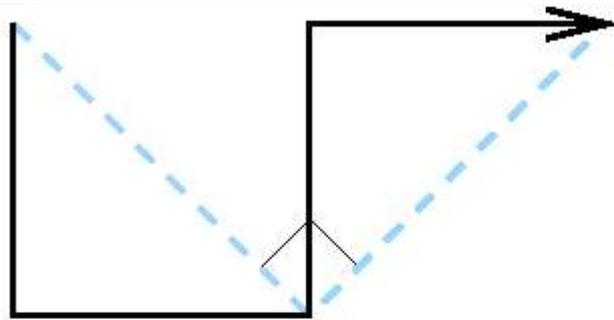
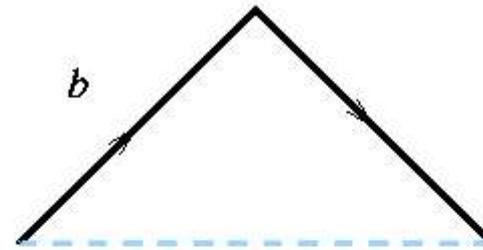
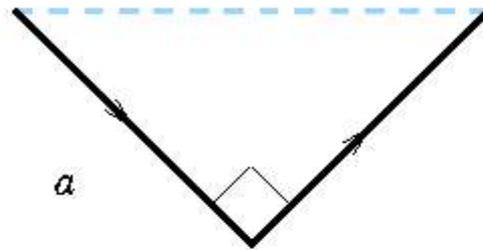
$$V = \{a, b\}$$

$$\omega = a$$

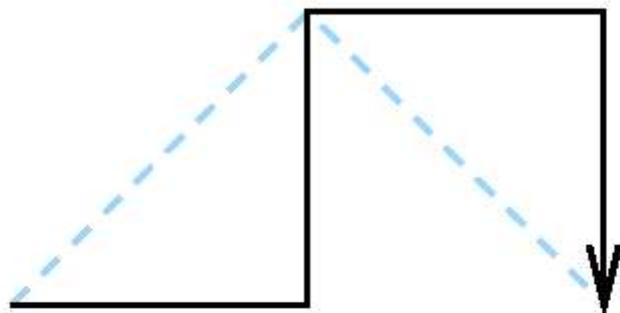
$$p_1 : a \rightarrow ab$$

$$p_2 : b \rightarrow ab$$

The generations simply double each time: $a, ab, abab, abababab$, etc. To a and b , we associate the shapes:



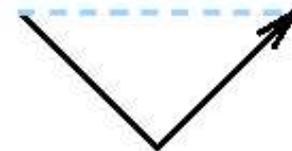
$a \rightarrow ab$



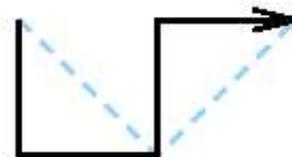
$b \rightarrow ab$

The first four generations of this L-system are displayed below, starting with the a triangle.

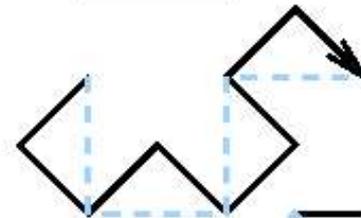
Gen. 1



Gen. 2



Gen. 3



Gen. 4

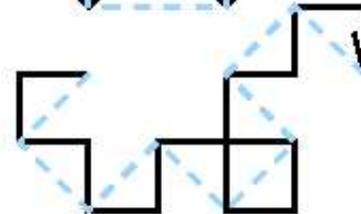


Figure 5: First Four Generations of Dragon Curve

«черепашья» графика – пример интерпретации L-системы

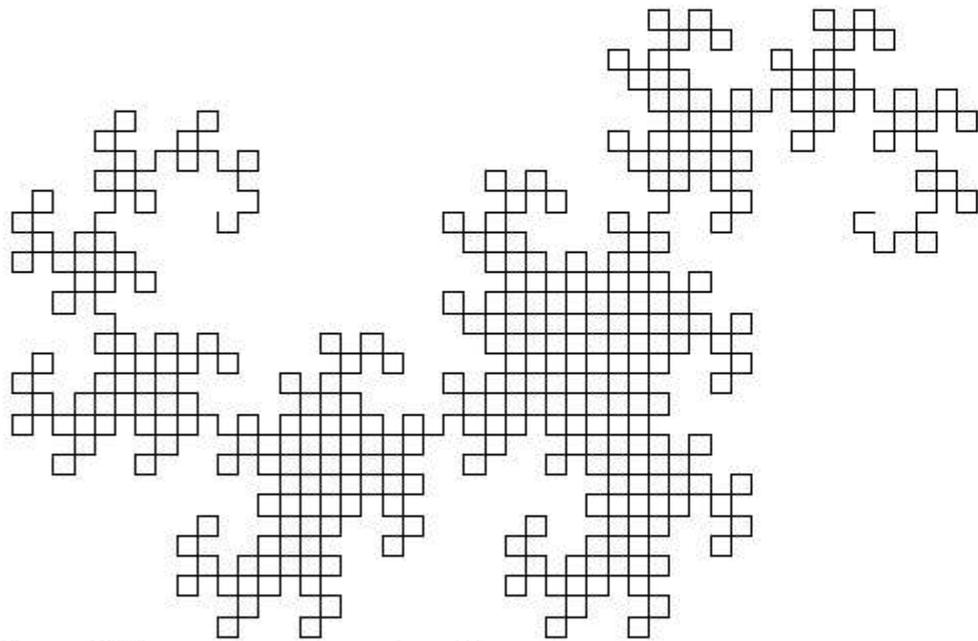


Figure 6: Dragon Curve Generation 10

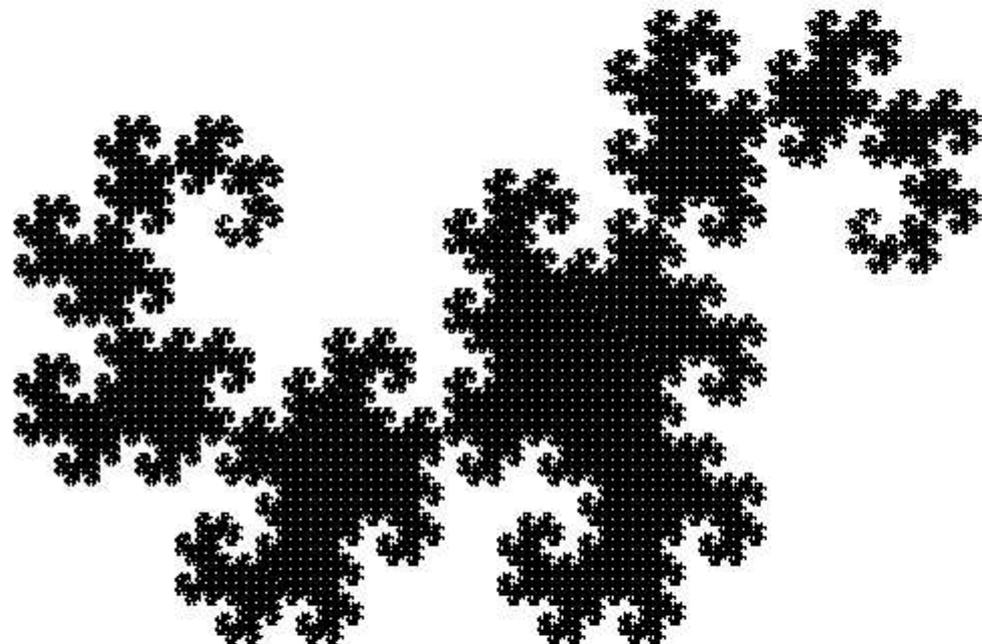


Figure 7: Dragon Fractal

Angle 10

Axiom F

$F = F [+F] F$

This can be viewed as replacing each straight edge by the following configuration:

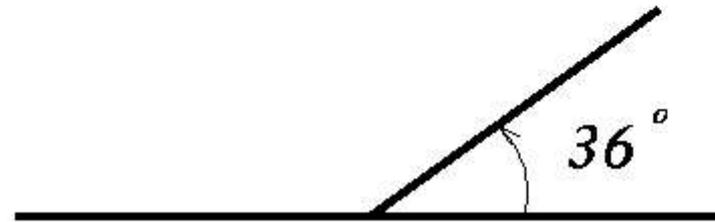


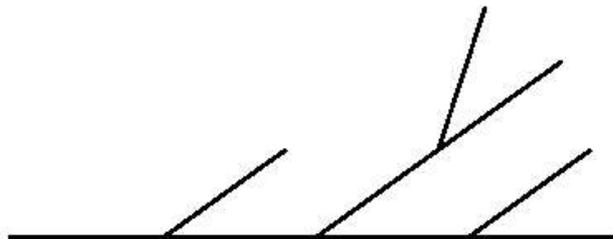
Figure 12: Simple branch

The change of angle and one step is taken with the pop and push operators. Scaling so that the main trunk remains the same size, we see the sequence of generations in [the figure below](#).

Gen. 1



Gen. 2



Gen. 3

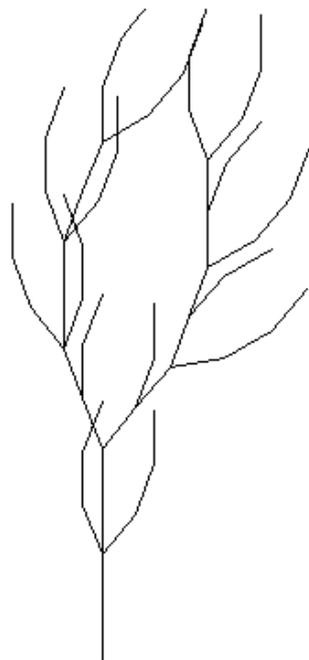


Gen. 8

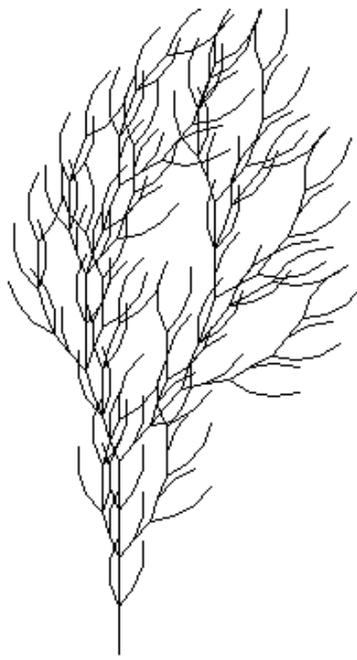


Figure 13: Generations of branching

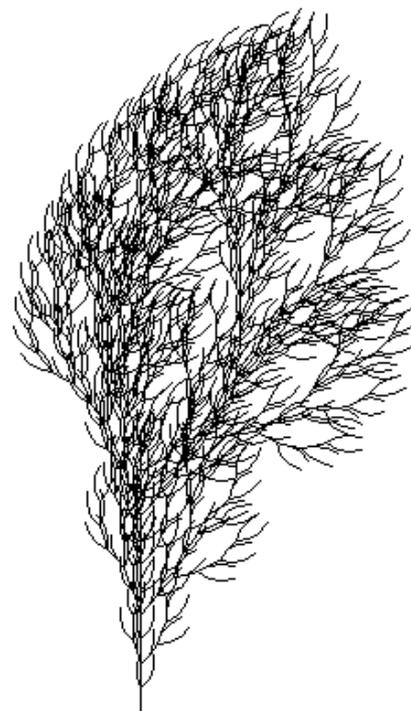
Рис.1 Последовательное применение правил переписывания и интерпретация полученного результата



**2-ой шаг применения системы
64 ветви**



**3-ий шаг применения системы
512 ветвей**

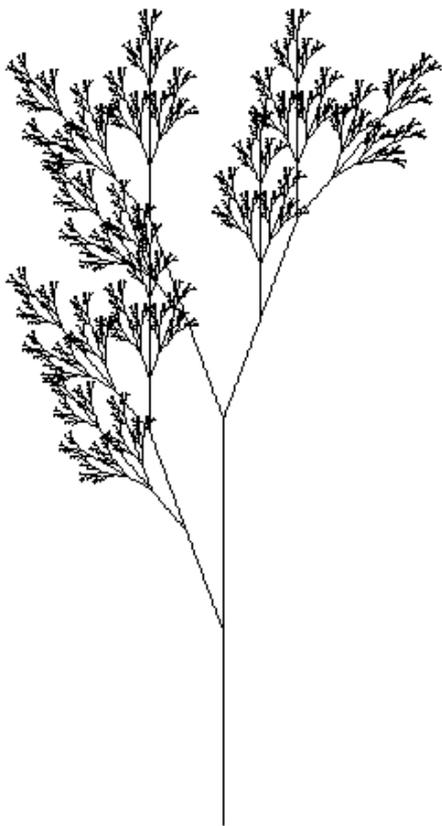


**4-ый шаг применения системы
4069 ветвей**

Аксиома: F

Правило: $F \rightarrow FF -[-F+F+F] + [+F-F-F]$

Рис.2 Стохастические L-системы

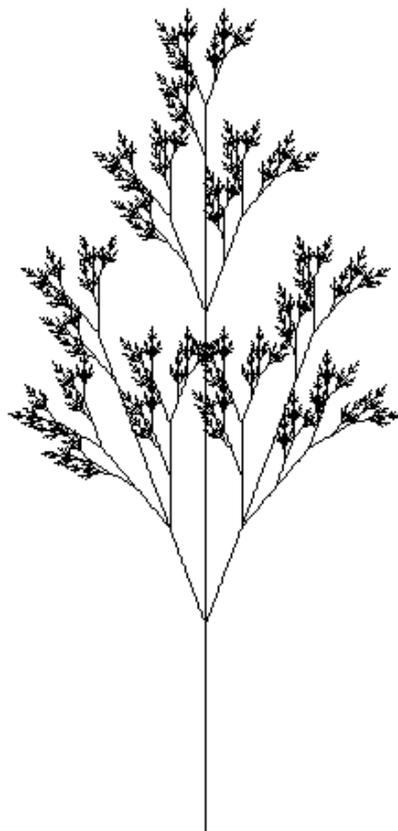


Первая с вероятностью 0.9,
вторая - с вероятностью 0.1

Первая L-система

Аксиома: X

Правила: $X \rightarrow F [+X] F [-X] +X$
 $F \rightarrow FF$

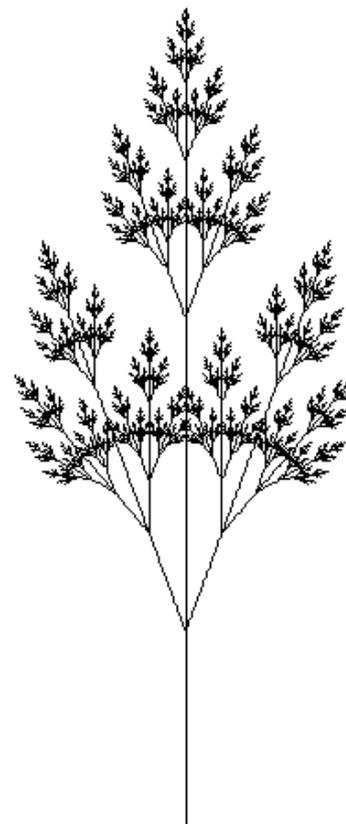


Первая с вероятностью 0.5,
вторая - с вероятностью 0.5

Вторая L-система

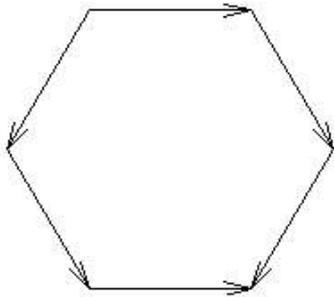
Аксиома: X

Правила: $X \rightarrow F [+X] [-X] FX$
 $F \rightarrow FF$



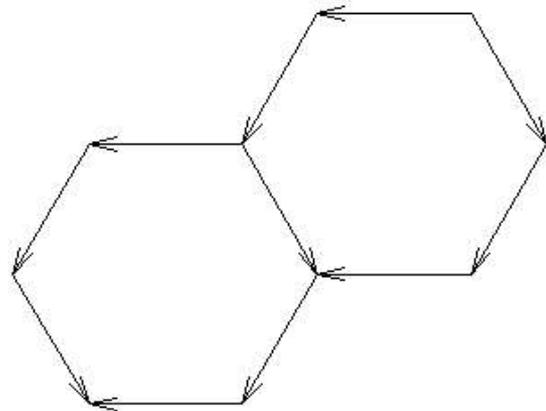
Первая с вероятностью 0.1,
вторая - с вероятностью 0.9

```
In[27]:= Show[{hex[{{0, 0}, 1]], DisplayFunction -> $DisplayFunction]
```



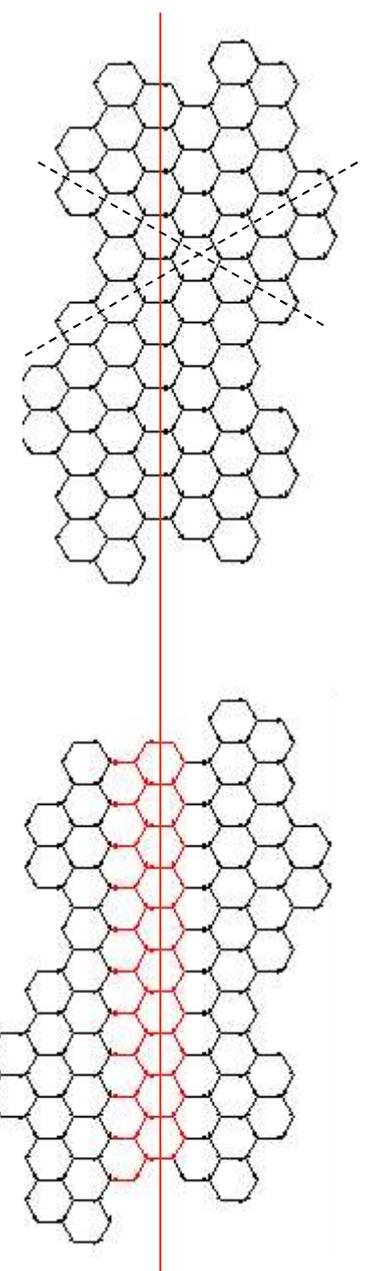
```
Out[27]= - Graphics -
```

```
In[28]:= vizualization[1]
```



```
Out[28]= - Graphics -
```

```
In[31]:= rule1 = a+ → {c-, b-, c-};  
rule2 = a- → {c+, b+, c+};  
rule3 = b- → a-;  
rule4 = b+ → a+;  
rule5 = c- → b-;  
rule6 = c+ → b+;  
Zamena[x_] := ReplaceAll[x, {rule1, rule2, rule3, rule4, rule5, rule6}];  
Z1[list_] := Flatten[Map[Zamena, list]]  
Map[Length, NestList[Z1, {a-}, 10]]  
Map[Length, NestList[Z1, {a+, b+, c+, a-, b-, c-}, 10]]
```



«Черепашья» графика имеет определенный философский смысл ☺

В ней кроется «намек» на иерархическое строение систем, в особенности – живых систем.

Это замечание можно распространить на все упомянутые ранее модели распределенных систем.

И сейчас перейдем к расшифровке этого «намёка» ☺ на примере моделирования поддержания структуры побеговой меристемы растения Арабидопсис

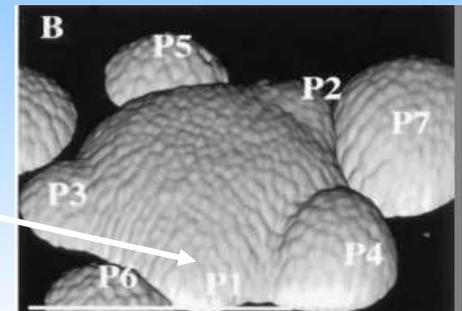
Объект исследования: Апикальная Побеговая Меристема (АПМ)

Преимущества Арабидопсиса, как модельного организма:

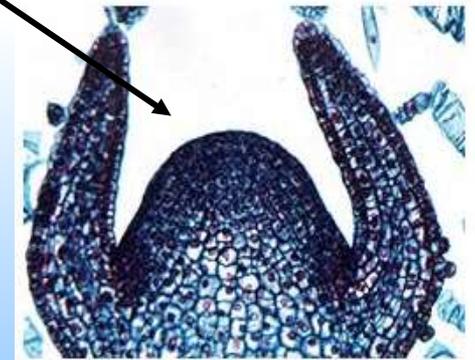
- 1) Самый маленький растительный геном (125 млн. пар оснований)
- 2) Всего 5 хромосом
- 3) Короткий жизненный цикл
- 4) Большое количество семян (до 5000 на растение)
- 5) неприхотлив, легко выращивается в лабораторных условиях, в том числе in vitro



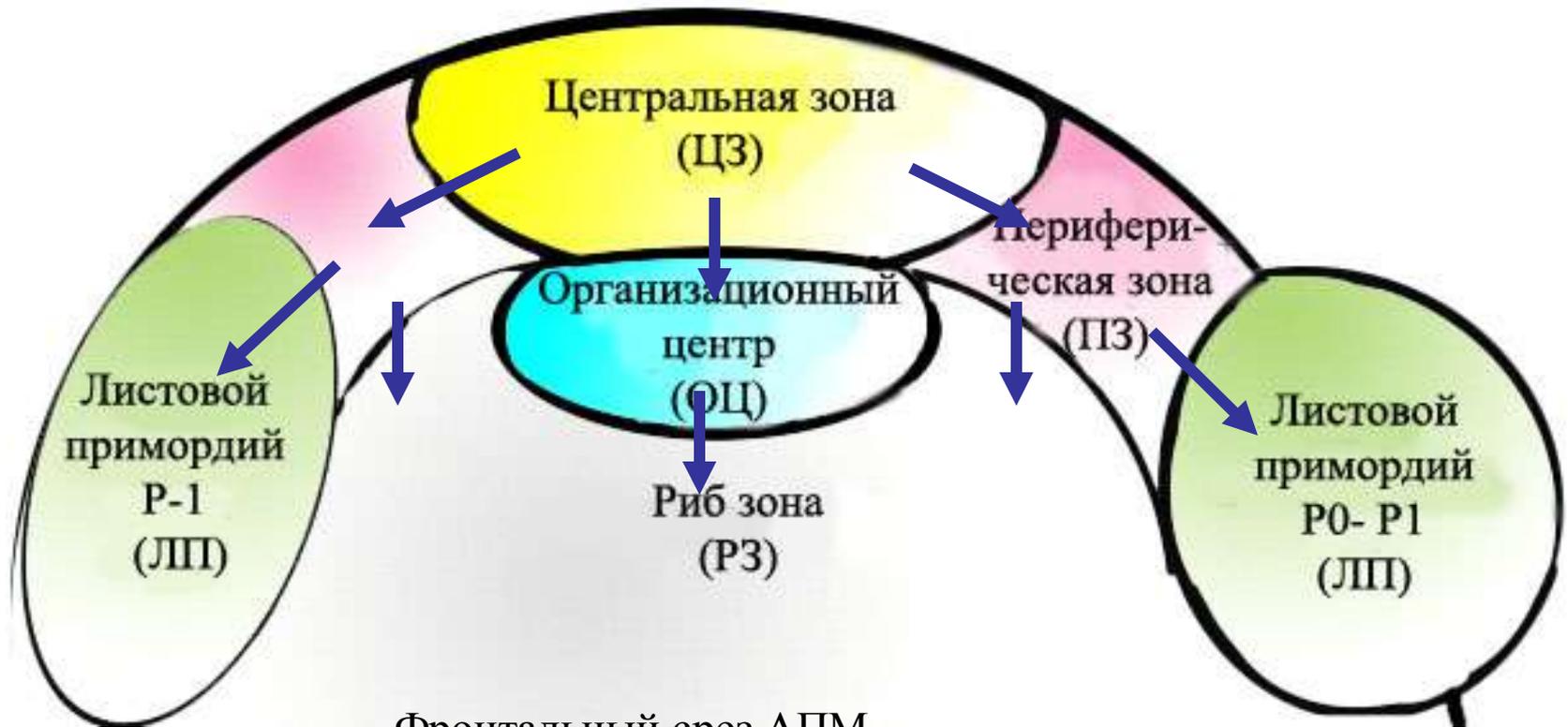
Arabidopsis thaliana



Побеговая меристема
растения с
формирующимися
листьями

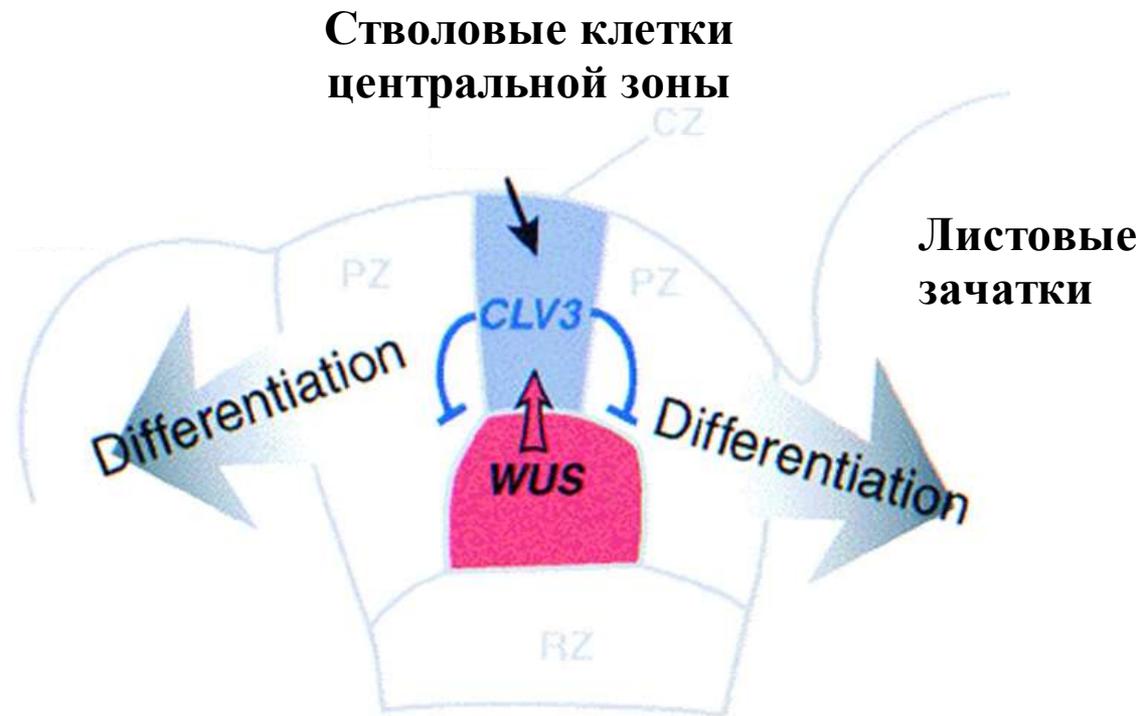


Строение Апикальной Побеговой Меристемы. Клеточные перемещения.



Фронтальный срез АПМ

Взаимодействие клеток двух зон меристемы



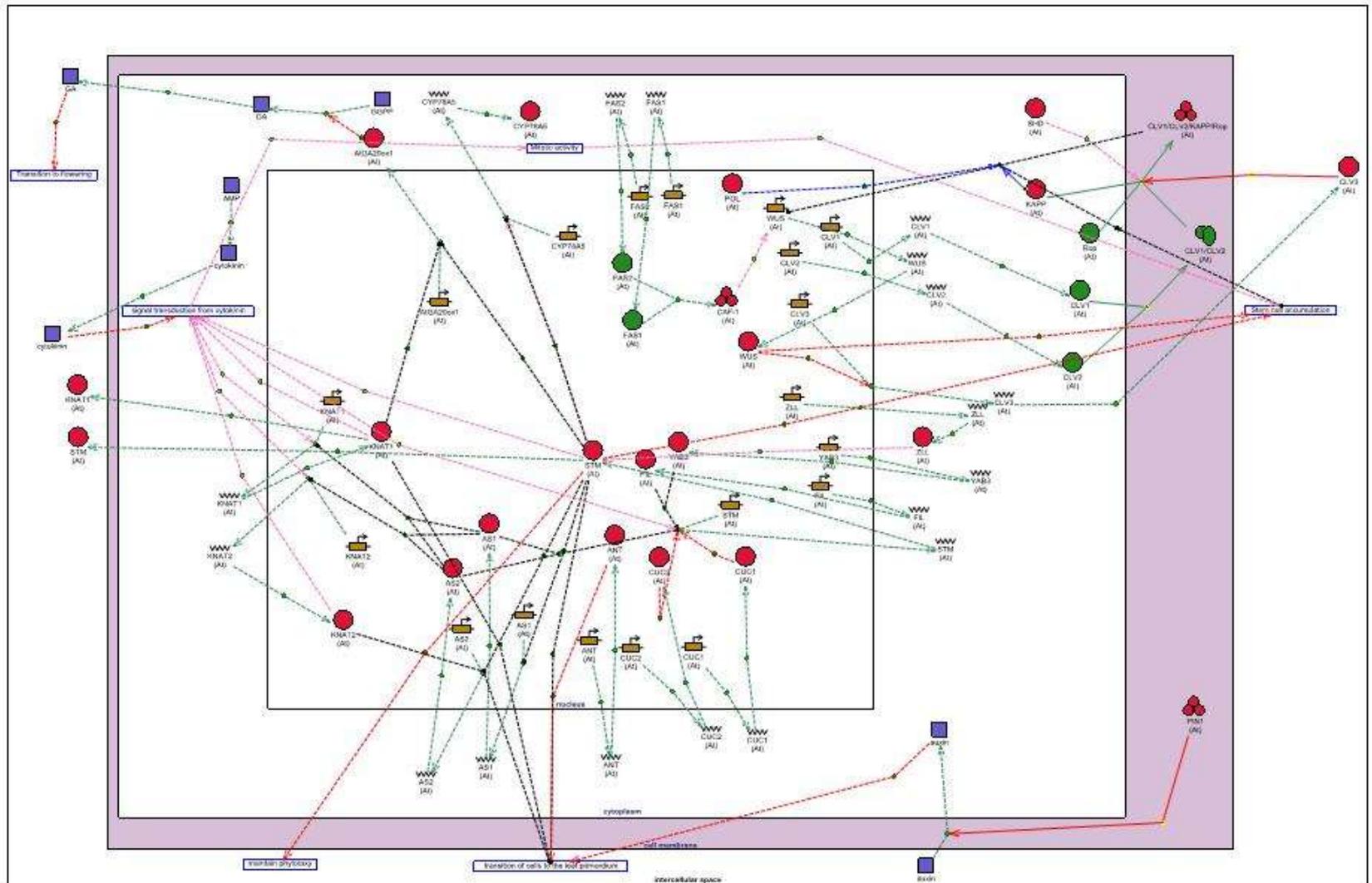
Уравнения моделирования регуляторного контура с локальной динамикой и диффузией.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial([WUS])}{\partial t} = f_1([CLV3];[CLV1]) \\ \frac{\partial([CLV3])}{\partial t} = f_2([WUS]) + D_{CLV3} \frac{\partial^2([CLV3])}{\partial x^2} \end{array} \right.$$

Остается понять что такое: $f_1([CLV3];[CLV1])$

и $f_2([WUS])$

Генная сеть развития побега Арабидопсиса



Специфика генной сети развития меристемы. Все взаимодействия непрямые.

Модель регуляторных взаимодействий в меристеме.

- History
- Tool box
 - Auxiliary
 - Create
 - View
 - Hierarchy
 - Net
 - Simulation
 - Statespace
 - Style
- Help
- Binders
- Options
- best12.cpn
 - Step: 68
 - Time: 0
 - Declarations
 - Standard de
 - globref p
 - globref q
 - fun f ()=
 - fun g2 ((),0)
 - globref b
 - globref incr
- New Page



И совсем кратко в заключение 😊

Где и когда еще происходят события развития и морфогенеза.
Какие еще поля (кроме поля концентрации вещества) управляют этими процессами



Wound Healing (Days 1-2)

Within 24 hours of amputation, a layer of epidermis migrates across the limb stump, closing the wound. This is a critical step for limb regeneration.

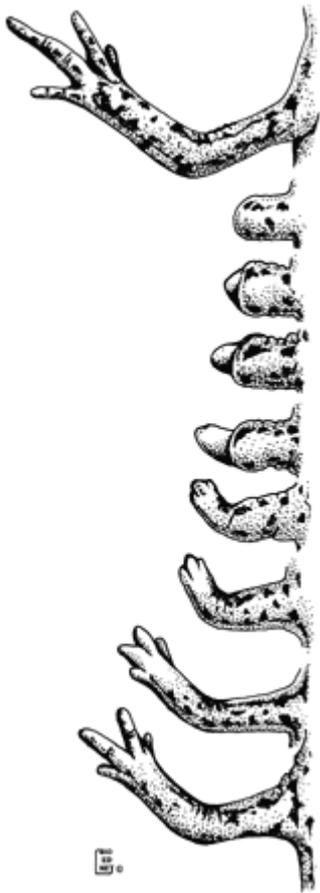
Dedifferentiation (Days 3-12)

After the wound is closed, the cells of the stump undergo a process of dedifferentiation.

Blastema formation (Days 13-21)

The dedifferentiated cells then begin to accumulate at the end of the stump beneath the epidermis to form the blastema. **Redifferentiation and Pattern Formation** (Days 22-40)

Once the cone begins to elongate, one can usually identify cells that are beginning to redifferentiate. Cartilage cells forming around the end of the amputated bone are the first to appear and later the other mature cell types reappear. As redifferentiation proceeds, the rudiments of all the bones distal to the amputation level are laid down, initially as condensations of precartilaginous cells. By about 6 weeks after amputation, the entire limb pattern has been restored. Subsequent growth of the regenerate will make it almost indistinguishable from the original limb by about 3 months post-amputation.



Электрическое поле может направлять рост аксонов нейронов, и влиять на заживление ран.

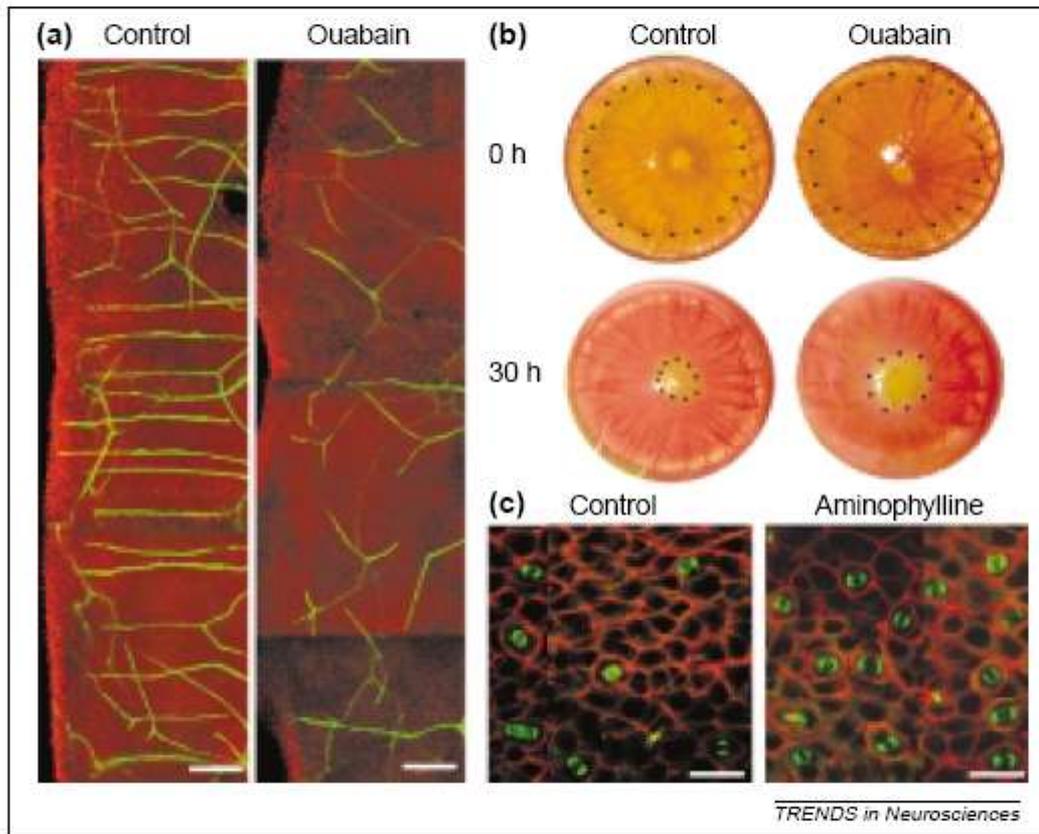


Fig. 4. Direction of nerve sprouting, wound healing and cell division by a wound-induced electric field (EF) in rat cornea. (a) Nerves (labelled green using an anti-GAP-43 antibody) are imaged against a background of nuclei (stained red using propidium iodide). Between 16 and 24 hours after wounding, a large number of stout nerve sprouts project directly towards the cut wound edge (the left-hand side) in a whole-mount rat cornea. Collapsing the trans-corneal potential difference (TCPD) with the Na^+/K^+ -ATPase inhibitor, ouabain, collapses the wound-induced lateral EF. As a consequence, nerve sprouting is much less marked, and is directed randomly with respect to the EF vector near to the

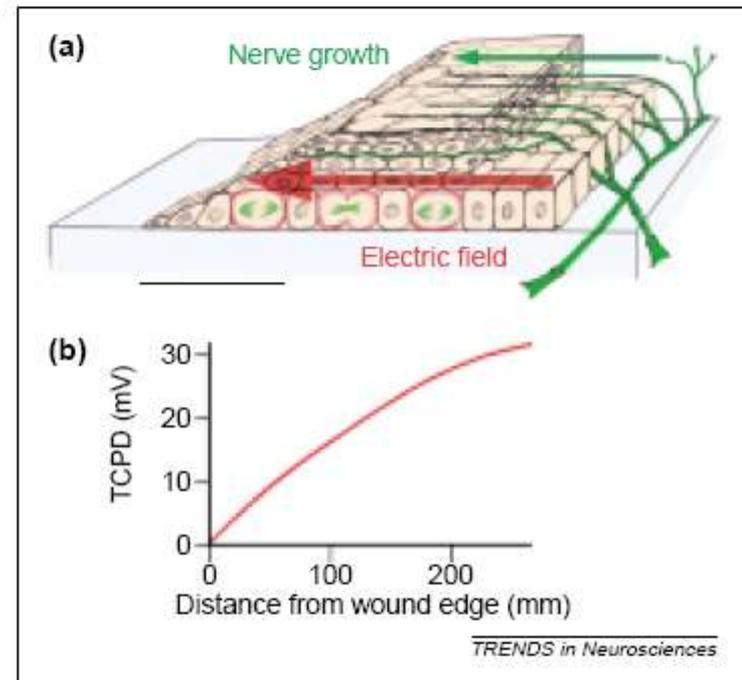


Fig. 5. A corneal wound edge and electrical control of multiple cell behaviours. (a) A wound-induced electric field (EF) in living rat cornea (endogenous EF vector shown in red) directed nerve sprouting (green) towards the wound edge (left). It also directed cell division (cell membranes in red, mitotic spindles in green) with the spindle axes lying along the EF vector, and directed cell migration towards the cathode (at left). Scale bar, 100 μm . (b) Profile of trans-corneal potential difference (TCPD) near a corneal wound [10]. The TCPD has collapsed to zero at the wound, but is already at 90% of its maximum $\sim 250 \mu\text{m}$ away from the wound edge and by 500 μm away has regained its normal value of $+35$ – $+40$ mV. This creates a steep lateral EF near the wound.

Градиенты температуры, pH и электрического потенциала могут влиять на возникновение асимметрии морфогенов

4.1. POLAR AND SYMMETRICAL STRUCTURES

27

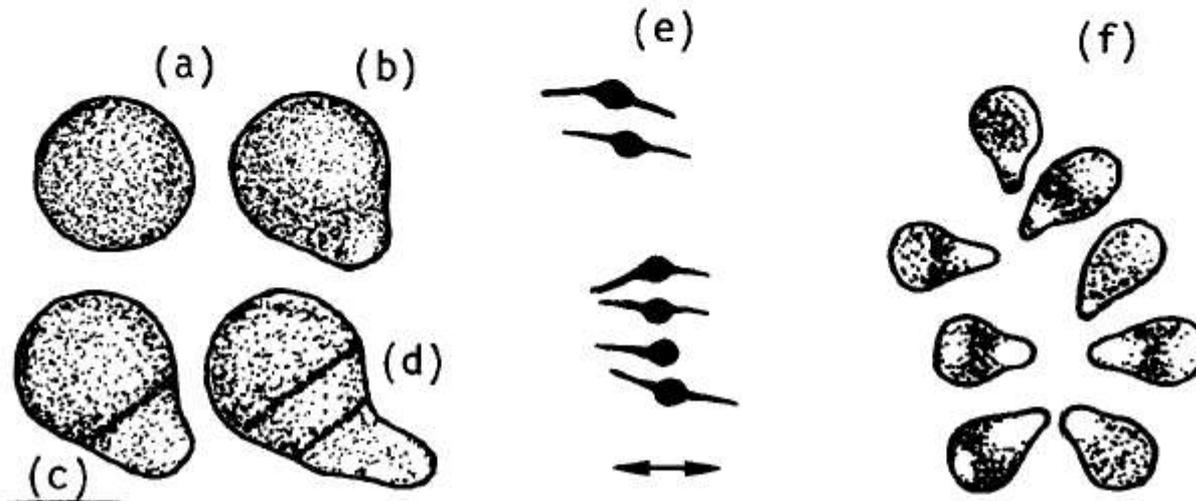


Figure 4.2: Outgrowth of the brown algae *Fucus*. As a rare case, the egg of the brown alga *Fucus* has almost no internal asymmetry. The normal outgrowth (a-d) can be oriented by differences of temperature, pH, light or electric potential. (e) Illumination of an egg with polarized light (the arrows indicates the plane of vibration of the electric vector) can lead to a symmetric outgrowth. (f) The influence from other eggs is sufficient to orient the outgrowth. Drawn after Jaffe (1968).

Градиенты механических напряжений в клеточном пласте могут влиять на возникновение асимметрии морфогенов

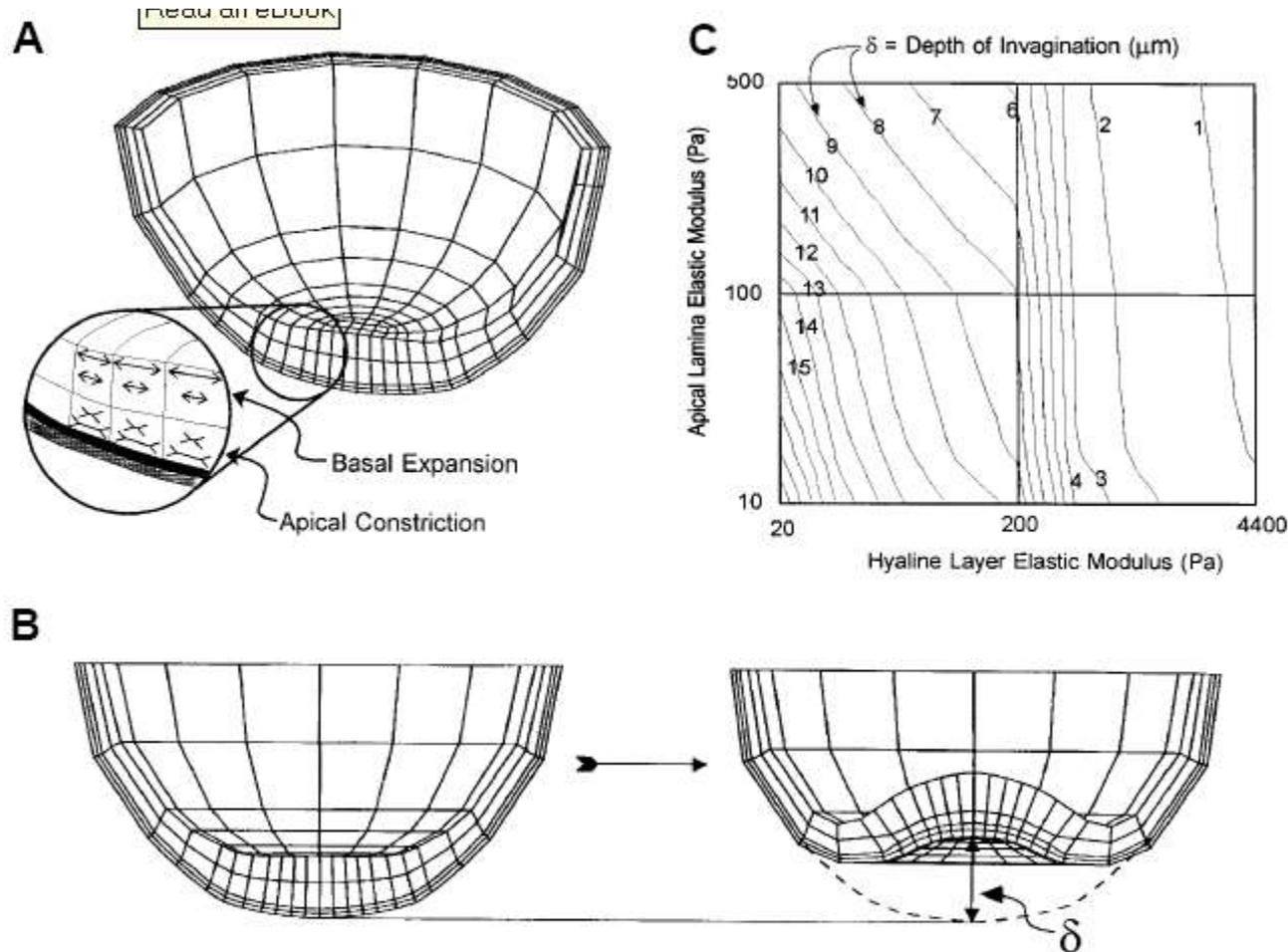


Fig. 3. The apical constriction model. (A) Schematic of the distribution of contractile forces assumed in the model simulations. The arrows indicate the degree of isotropic swelling (arrows directed against the cell membrane) and the degree of isotropic contraction (arrows directed inward from the cell membrane). (B) Initial geometry and final invaginated geometry from a single run of the apical constriction model. The depth of the invagination (δ in μm) used in C is defined as the change in position of the center of the vegetal plate. (C) Invagination (δ) occurring at different values of stiffness (E) of the apical lamina (vertical axis) and the hyaline layer (horizontal axis). The contour lines connect points in this elastic modulus parameter space which generate identical

depths (δ) of invagination. The parameter space shown here is a portion of a plane where the cell stiffness is 20 Pa (1 Pascal = $1 \text{ N/m}^2 = 1 \text{ pN}/\mu\text{m}^2$), the apical lamina stiffness varies from 10 to 500 Pa, and the hyaline layer stiffness varies from 20 to 4400 Pa. Note that while the scale of the elastic moduli axes are different in each quadrant of C, the material properties are continuous.

Благодарности

- Надежде Омелянчук, с.н.с. Лаб.теор.генегики, ИЦиГ
- Константину Гунбину, асп. Лаб.теор.генегики, ИЦиГ
- Михаилу Клишевичу, асп. ИМ
- Денису Еременко, студ. ММФ НГУ
- Максиму Ожогину, студ. ММФ НГУ
- Виктории Мироновой, студ. ФЕН НГУ