

Математическое и компьютерное моделирование морфогенеза.

Морфогенез – формообразование.

Процессы морфогенеза играют в биологии многоклеточных организмов решающую роль.

В процессе развития организма из оплодотворенной яйцеклетки развивается организм определенной формы, который состоит из определенных частей тела и включает внутренние органы. Разные органы образуются из нескольких видов тканей, которые состоят из функционально и морфологически различных клеток. При этом, как считается, все клетки несут одинаковый набор генов, присущих данному организму. Однако, в процессе их специализации, протекающем одновременно с ростом организма, в функционально различных клетках включаются одни гены, и выключаются другие. Таким образом нервные клетки существенно отличаются от клеток, например, костной ткани. Этот процесс называется дифференцировкой клеток. Ясно, что для того, чтобы сформировался нормальный организм, дифференцировка клеток должна происходить в нужное время и в нужном месте. Выяснение механизмов, которые управляют пространственно-временной дифференцировкой клеток, является одной из интереснейших задач **биологии**. Биология развития является наукой, интегрирующей практически все разделы современной биологии – от молекулярной биологии клетки, включая молекулярную генетику, до физиологии и анатомии с морфологией, и использует самые разные методы изучения.

Конечно, в результате изучения отдельных процессов и их взаимодействий должно сложиться целостное представление о процессе развития. Как и всегда, в случае, когда мы имеем такую сложную систему, одним из полезных методов оказывается построение формализованных моделей явления. Такие модели должны помочь выяснить взаимную согласованность наших представлений об отдельных процессах, и их соответствии с экспериментальными данными.

Молекулярная самосборка

Основные представления.

Как упоминалось выше, основной структурно-функциональной единицей организма является клетка. Клетка – оболочка, мембрана, цитоплазма с органеллами, ядро с генами. В контексте дальнейшего разговора, гены можно подразделить на две группы – гены домашнего хозяйства и гены, определяющие дифференцированный тип клетки – селекторные гены. Ясно, что, так называемое, домашнее хозяйство коренным образом отличается, например, у нервной клетки - нейрона и у клетки костной клетки – остеócита. Основная функция нейрона – интеграция приходящих нервных импульсов, и генерация выходного импульса, в то время, как остеócит поддерживает метаболизм костной ткани. Хотя большое число генов домашнего хозяйства функционирует практически во всех клетках, это, например, гены основного метаболизма, хотя и они могут функционировать с разной интенсивностью. Поэтому мы можем предположить, что селекторные гены являются основными мишенями для регуляции процессов развития. А они, в свою очередь, определяют дифференциальный тип клетки путем регуляции специфических генов домашнего хозяйства.

Стадии развития многоклеточного организма.

Оплодотворенная яйцеклетка сначала несколько раз делится, образуя шаровидный ансамбль клеток. Затем начинается деформирование этого ансамбля, с одновременным его ростом и клеточной дифференцировкой. На уровне клеток это сопровождается клеточным перемещением и отмиранием клеток в нужных местах клеточного ансамбля. Такая дифференцировка и отмирание клеток управляются включением/выключением соответствующих генов.

Явному изменению в биохимии и функции клетки, которые делают клетку дифференцированной предшествует процесс, называемый детерминацией.

Что же определяет пространственно-временную специфику включения/выключения селекторных генов? К настоящему времени на основании всех наблюдаемых явлений развития организмов сложилось представление о двух принципиально различных способах осуществления такой пространственно-временную специфику включения/выключения селекторных генов: мозаичное развитие и морфогенетические поля с позиционной информацией (другие термины – это соответственно: детерминационный и регуляционный способы).

Мозичное развитие получило свое название из следующих экспериментов. У некоторых примитивных организмов маленькие группы клеток, взятые на самых ранних стадиях развития, способны в соответствующих условиях развиться в зачатки определенных органов. При этом группы клеток, взятые из разных мест шарообразного ансамбля клеток, развиваются в зачатки разных органов. Таким образом шарообразный клеточный ансамбль представляет собой мозаику из групп клеток, уже преддетерминированных к развитию определенного органа. Это происходит из-за неравномерного перераспределения содержимого цитоплазмы клетки между дочерними клетками, образовавшимися при её делении. Если у таких организмов пересадить группу клеток из одного места шаровидного ансамбля в другое, то эта группа клеток все равно разовьется в зачаток соответствующего ей органа, который окажется в неполюженном ему месте.

Другой способ – это пространственно-временная регуляция дифференцировки, которая осуществляется через взаимодействие частей развивающегося организма. Свидетельством такого способа могут быть эксперименты по разделению развивающегося клеточного ансамбля на ранних стадиях. В зависимости от ориентации плоскости деления могут образовываться или практически нормальные особи, или с тем или иным отклонением. Механизмом регуляции могут быть либо морфогенетические поля, либо непосредственные межклеточные взаимодействия.

Моделирование.

Конечно, кроме некоторых исключений, на современном этапе промоделировать весь процесс развития и соответственно морфогенеза – задача вряд ли реальная. Но так же как, например, в физике, понимание явления происходит на основании вычленения принципиальных процессов, их исследования, в том числе методами математического моделирования, и правильного распространения их на усложненные ситуации.

В биологии развития также существуют процессы и механизмы, которые проявляются в упрощенной форме у некоторых организмов или на некоторых стадиях развития, где их можно изучить и промоделировать. И эти же процессы в усложненной форме происходят в других ситуациях.

В дальнейшем разговоре мы сосредоточимся именно на подходах к моделированию пространственно-временной регуляции дифференциальной активности генов в процессе развития.

Первым примером будет рассмотрение моделей возникновения и поддержания пространственно неоднородных распределений концентраций определенных веществ в клеточном ансамбле. Эти вещества потенциально могут переключать селекторные гены в клетках, находящихся в определенной области концентрационного поля в зависимости от концентрации. Такие вещества называются морфогенами. В качестве примеров, где такие поля морфогенов играют роль:

Модель Тьюринга первоначально предназначалась для объяснения механизма возникновения неоднородного распределения из однородного в результате случайных локальных отклонений.

Открытые вопросы:

Модель Тьюринга предполагает разницу в коэффициентах диффузии на порядок, кроме того трудно представить эволюционный механизм возникновения молекул с такими различными коэф.

Более общие модели, так называемые модели типа реакция-диффузия, призваны объяснить поддержание градиентов концентрации уже в изначально несимметричной ситуации. Поддержание градиентов может осуществляться поглощением диффундирующего в-ва в клеточном пласте.

Другим механизмом регуляции пространственно-временной динамики дифференциальной активности генов в процессе развития являются межклеточные взаимодействия непосредственно между соседними клетками. В такой ситуации можно применить дискретные модели. Примерами таких дискретных моделей распределенных систем являются клеточные автоматы и системы Линденмайера (L-systems).

Динамика клеточных автоматов происходит на конечном множестве клеток. При развитии организма число клеток растет и такую ситуацию естественней моделировать с помощью L-systems.

В настоящее время хорошо развита теория одномерных L-systems.

Контекстно-свободные детерминированные L-systems могут моделировать мозаичный механизм развития.

При моделировании регуляции развития механизмом непосредственных межклеточных взаимодействий достаточно учитывать контекст глубиной в 1 символ.

В принципе, если использовать контекст глубиной более одного символа, то можно L-systems использовать для дискретного моделирования морфогенетических полей.

Другими направлениями развития L-systems является, во-первых, наличие множества правил переписывания для данной подстроки и заданным распределением вероятностей их применения, во-вторых - обустройство символов вектором параметров, динамика которых может быть как дискретной так и непрерывной (например, текущий возраст символа).

Такие параметры могут управлять применением правил переписывания. В результате такого развития формализма получаем параметризованные стохастические контекстно-зависимые L-systems.

При моделировании клеточных ансамблей более естественным было бы применение двумерных и трехмерных L-systems. Как нам известно, формализм таких систем развит значительно слабее, чем для одномерного случая. Сравнительно давно была построена модель порождения гексагональной мозаики. Однако, по существу, в данном случае также использовалась одномерная L-system. Кроме того в реальной ситуации при развитии клеточного ансамбля топология межклеточных контактов может варьировать, т.е. длина контекста может меняться. В настоящее время мы только приступили к рассмотрению построения таких моделей в сотрудничестве с Институтом математики.

Рассмотренные выше примеры описывали пространственно-распределенную систему, т.е. систему, состоящую из точек в некотором пространстве (непрерывном или дискретном), для которой задавались правила обмена информацией и правила, определяющие динамику состояния точек (в виде дифф. уравнений или правил переписывания). И такие модели позволяют описывать временную эволюцию состояний точек. Вспомним теперь, что точки – это клетки. И состояние каждой клетки определяется функционированием сложной молекулярно-генетической системой. Для более реалистического описания нам необходимо учитывать динамику этой молекулярно-генетической системы, которая, по сути и должна определять правила перехода каждой клетки между функциональными состояниями.

