



Генные сети индивидуального развития

к.б.н. Константин Владимирович Гунбин



Введение



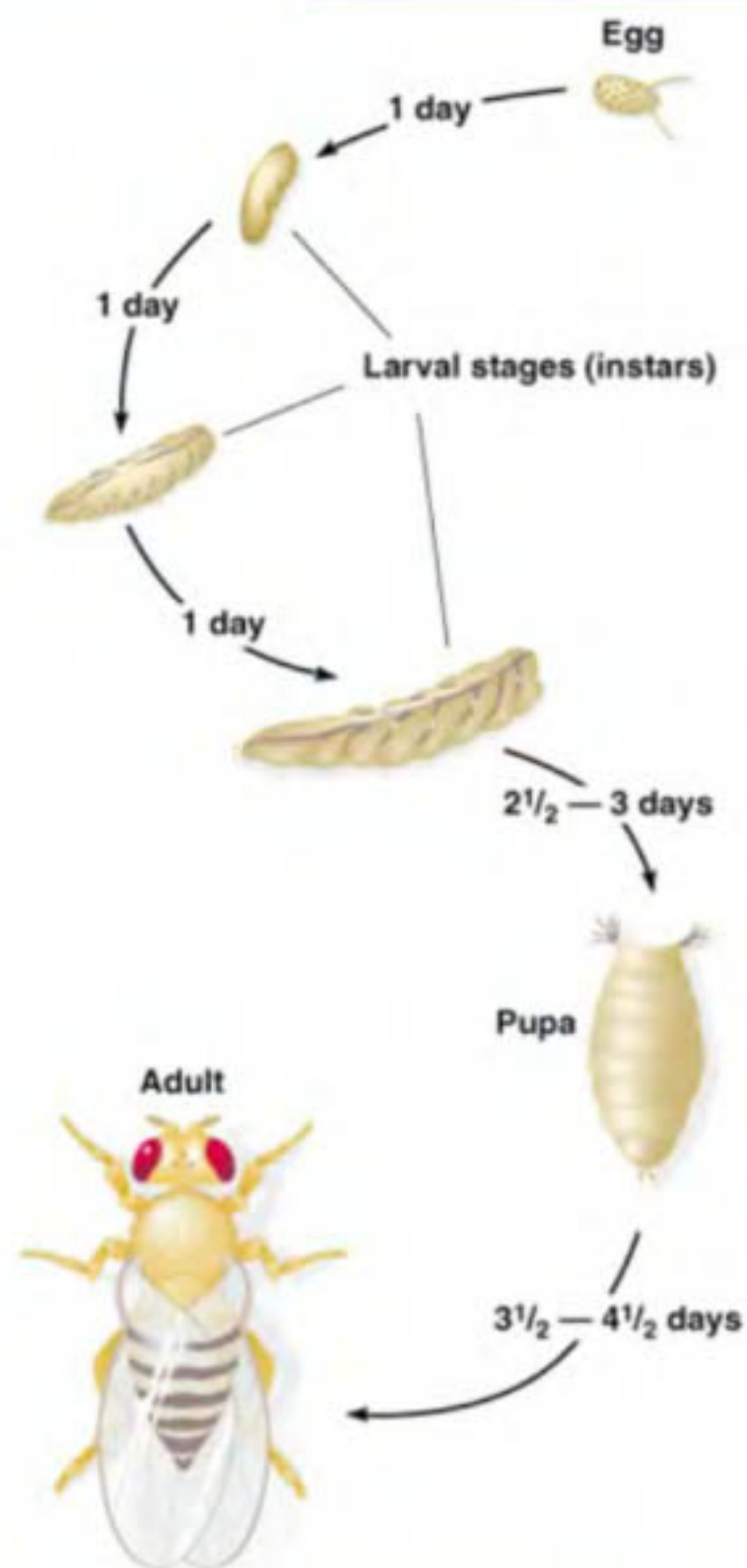
Онтогенез (индивидуальное развитие организма) - совокупность последовательных морфологических, физиологических и биохимических преобразований организма от момента его зарождения до конца жизни.

Жизненный цикл - совокупность фаз развития от момента его зарождения до стадии репродуктивной зрелости.

Эмбриогенез (эмбриональное развитие) – этап онтогенеза (фаза развития), отмеченный резкими изменениями в организации тела – от одной клетки зиготы до тела личинки или взрослой особи.



Жизненный цикл *Drosophila melanogaster*



Жизненный цикл (10-12 дней)





Основные блоки генных сетей онто- и эмбриогенеза (Содержание лекции)

- (I) Образование градиентов веществ организующих развитие (морфогенов)**

- (II) Реагирование клеток на морфогены изменением их внутреннего состояния (дифференцировка)**

- (III) Поддержание дифференцированного состояния клеток (эпигенетическое наследование)**



(I) Концепция морфогена



Градиент морфогена – ключевая концепция в **биологии развития**, описывающая молекулярные механизмы, посредством которых эмиссия молекул-морфогенов из определенных областей эмбрионов может определять дифференцировку окружающих клеток.

Морфогены – это секретируемые клетками **сигнальные молекулы**, организующие окружающие клетки в паттерны формируя **позиционную информацию**.



Гипотеза позиционной информации

Каждая клетка имеет потенциал к развитию в клетку ткани А, В или С. Положение каждой клетки определяется концентрацией морфогена.

Позиционная информация (градиент концентрации морфогена) интерпретируется дифференцирующимися клетками.

Wolpert L. (1969). *J. Theor. Biol.* **25**, 1-47.

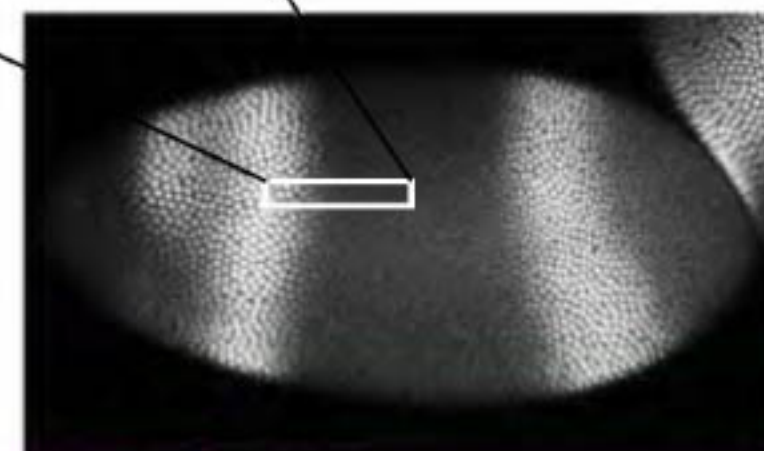
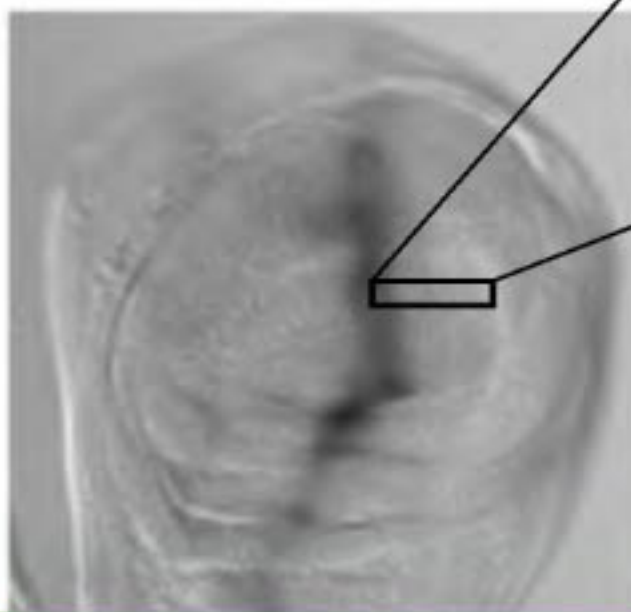
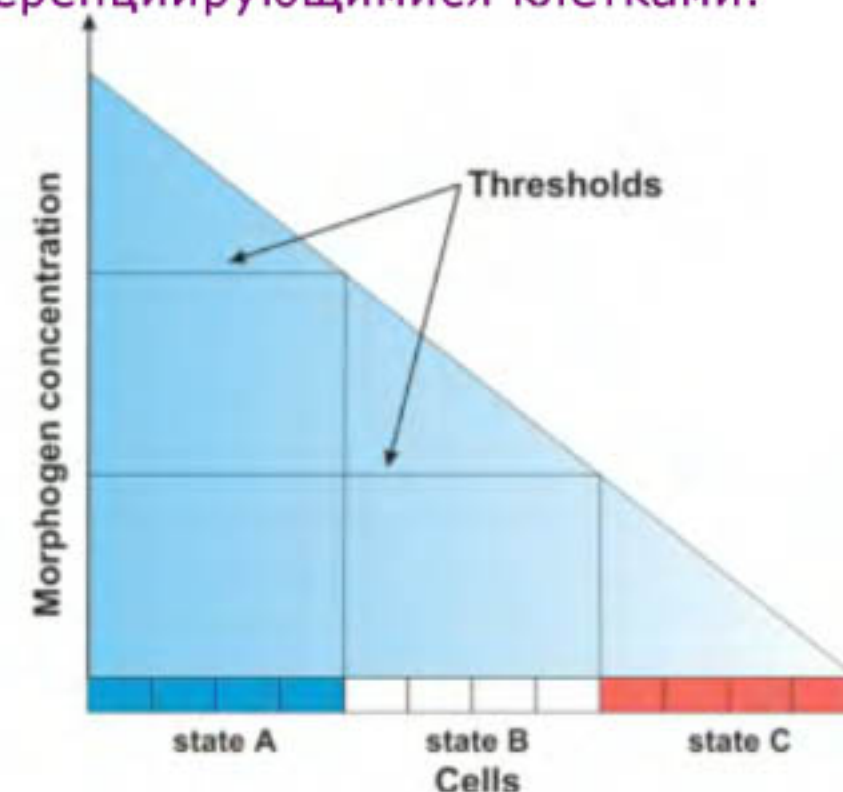
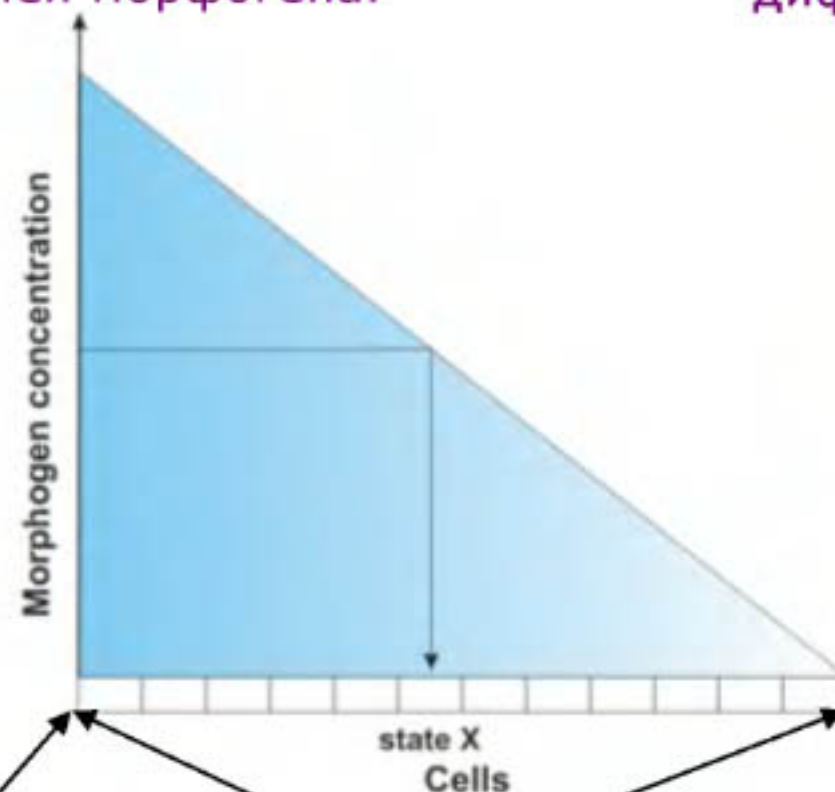
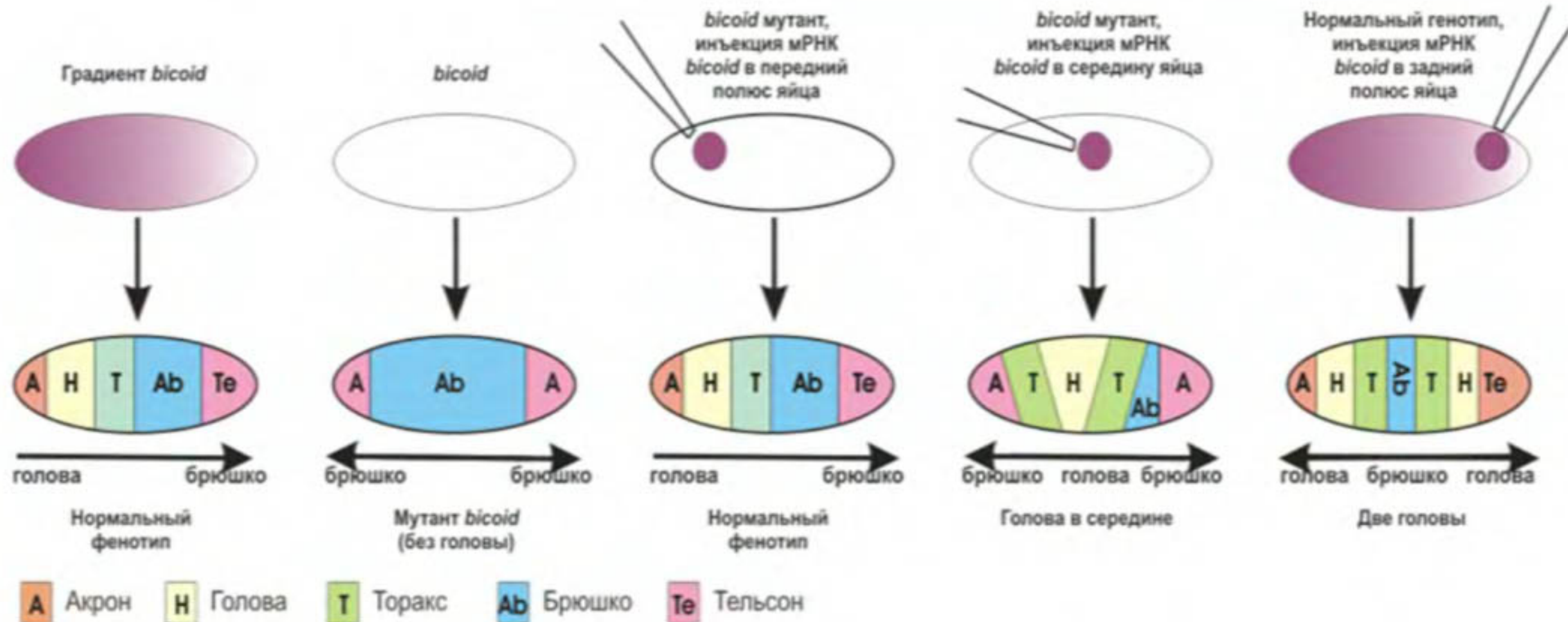




Иллюстрация гипотезы позиционной информации на примере развития организма *D. melanogaster*

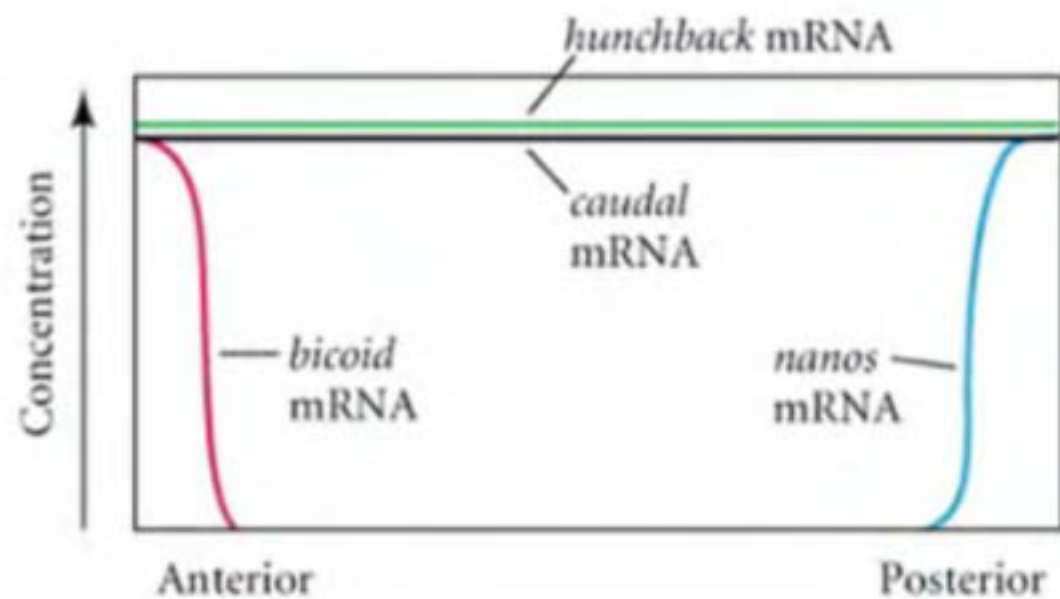


Development (1990). 109, 811-820.

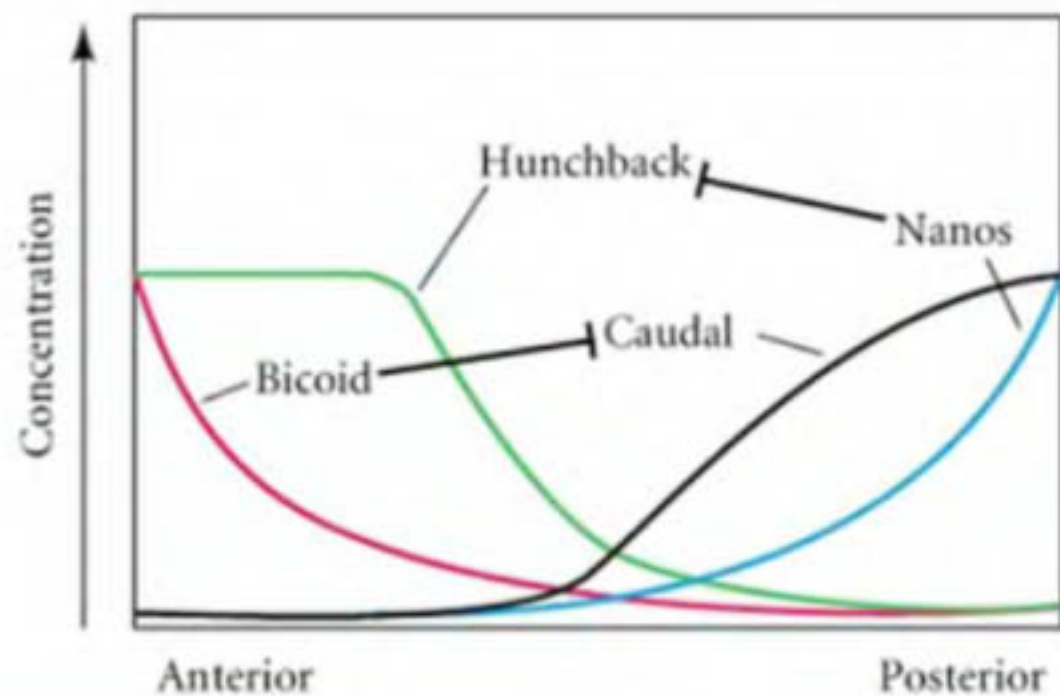
Схематическое изображение классических экспериментов, демонстрирующих, что ген *bicoid* кодирует морфоген, ответственный за формирование структур головы у дрозофилы.



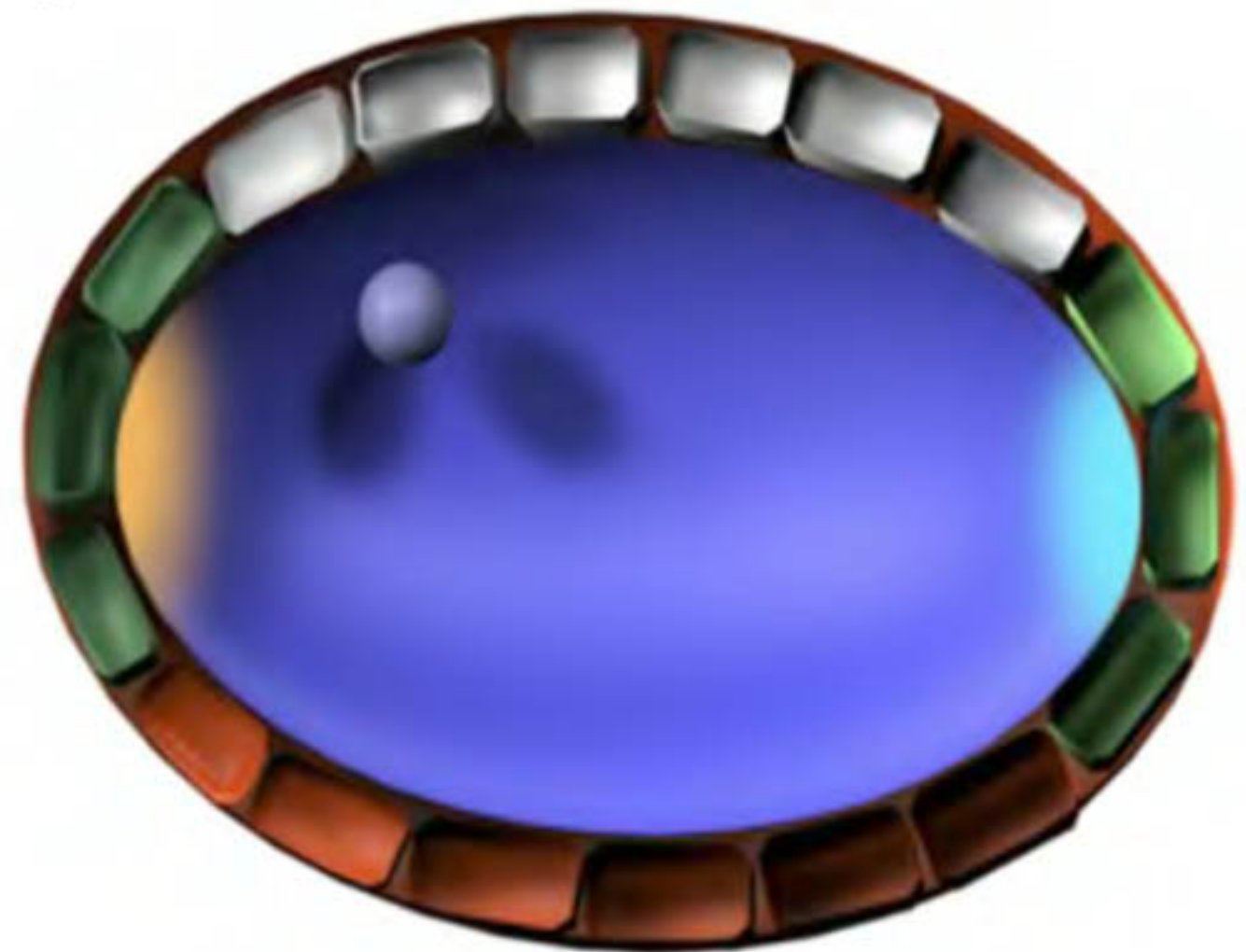
Гены материнского эффекта: градиенты морфогенов в ооците *D. melanogaster*



распределение мРНК
вдоль антерио-
постериорной оси **овоцита**



распределение белков вдоль
антерио-постериорной оси
эмбриона на ранних стадиях
дробления

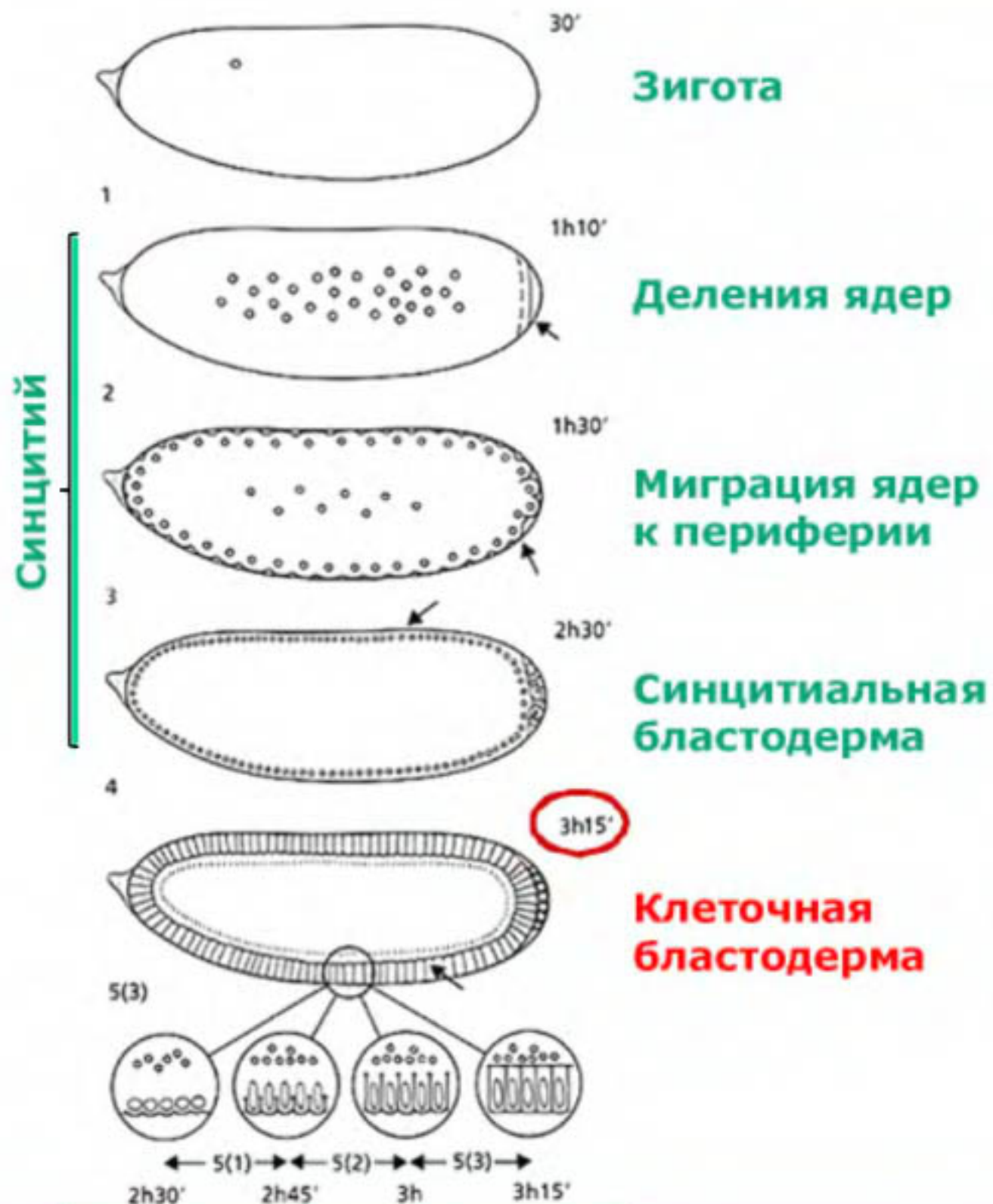




**(II) Модельный объект изучения
механизма реагирования на морфогены:
генные сети раннего эмбриогенеза *D.
melanogaster***



Характерные особенности раннего эмбрионального развития *D. Melanogaster*

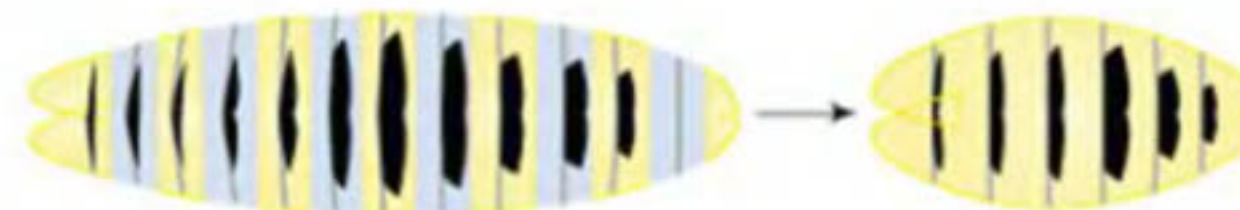


Нормальная личинка (цветом обозначены структуры отсутствующие или замененные у мутанта) Мутантная личинка

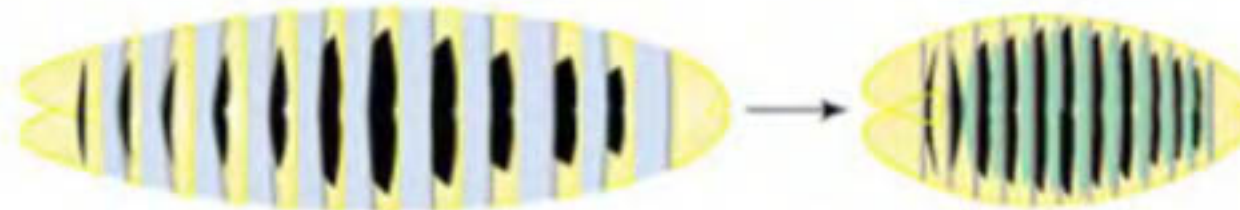
Gap



Pair-rule

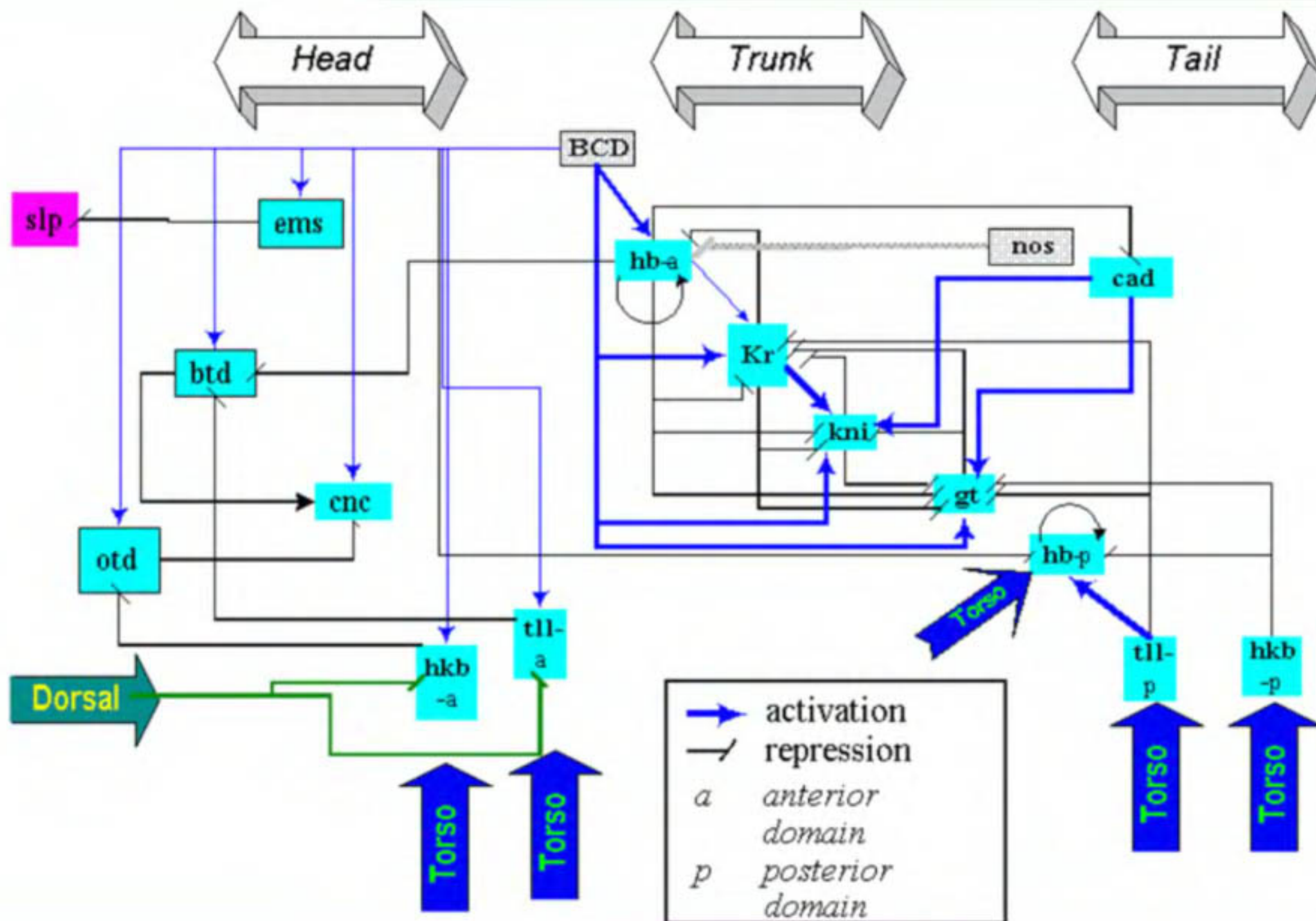


Segment polarity



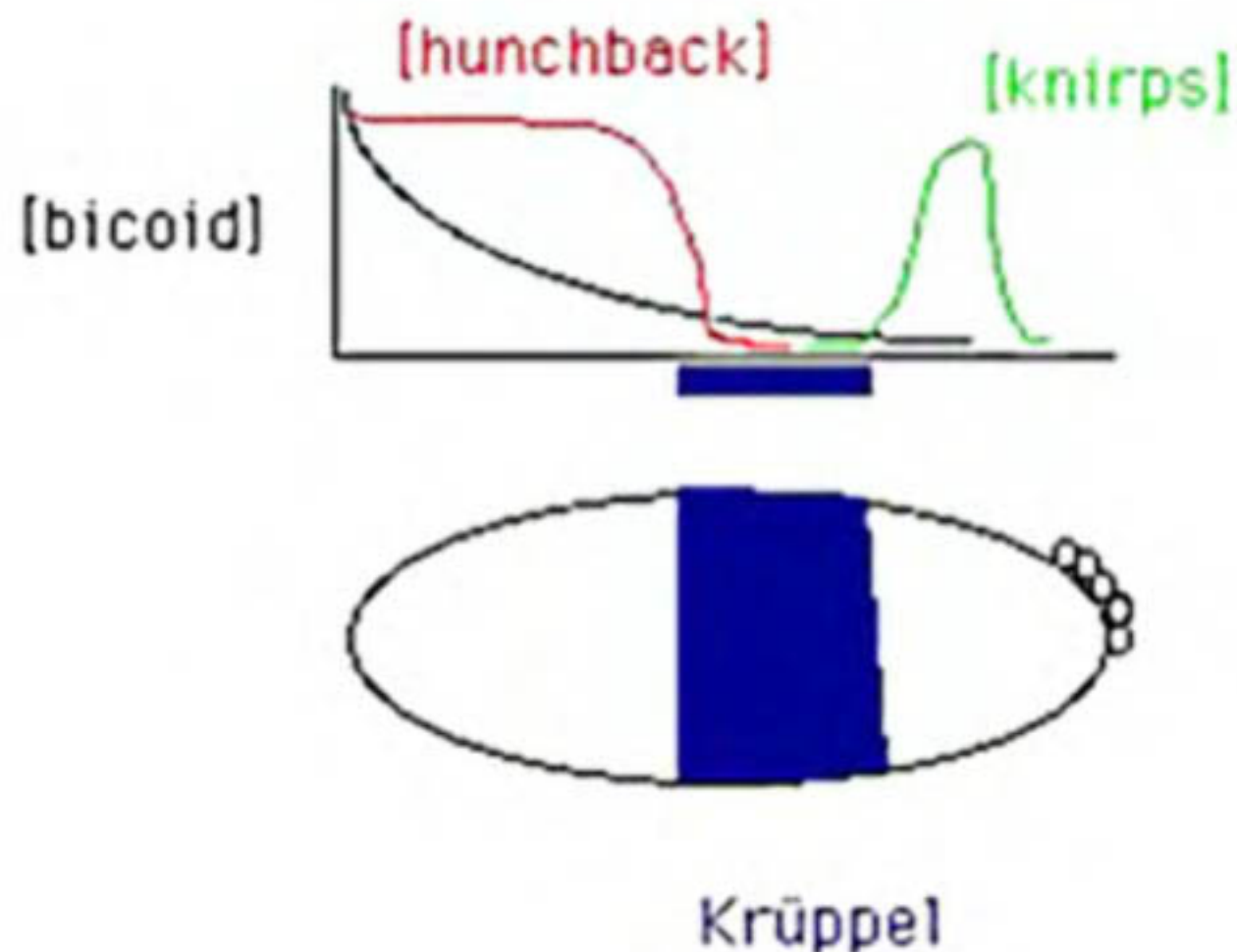


Генная сеть сегментации: иерархичность (Gap-гены)





Молекулярная основа иерархичности ГС сегментации: регуляция экспрессии гена *Kr*

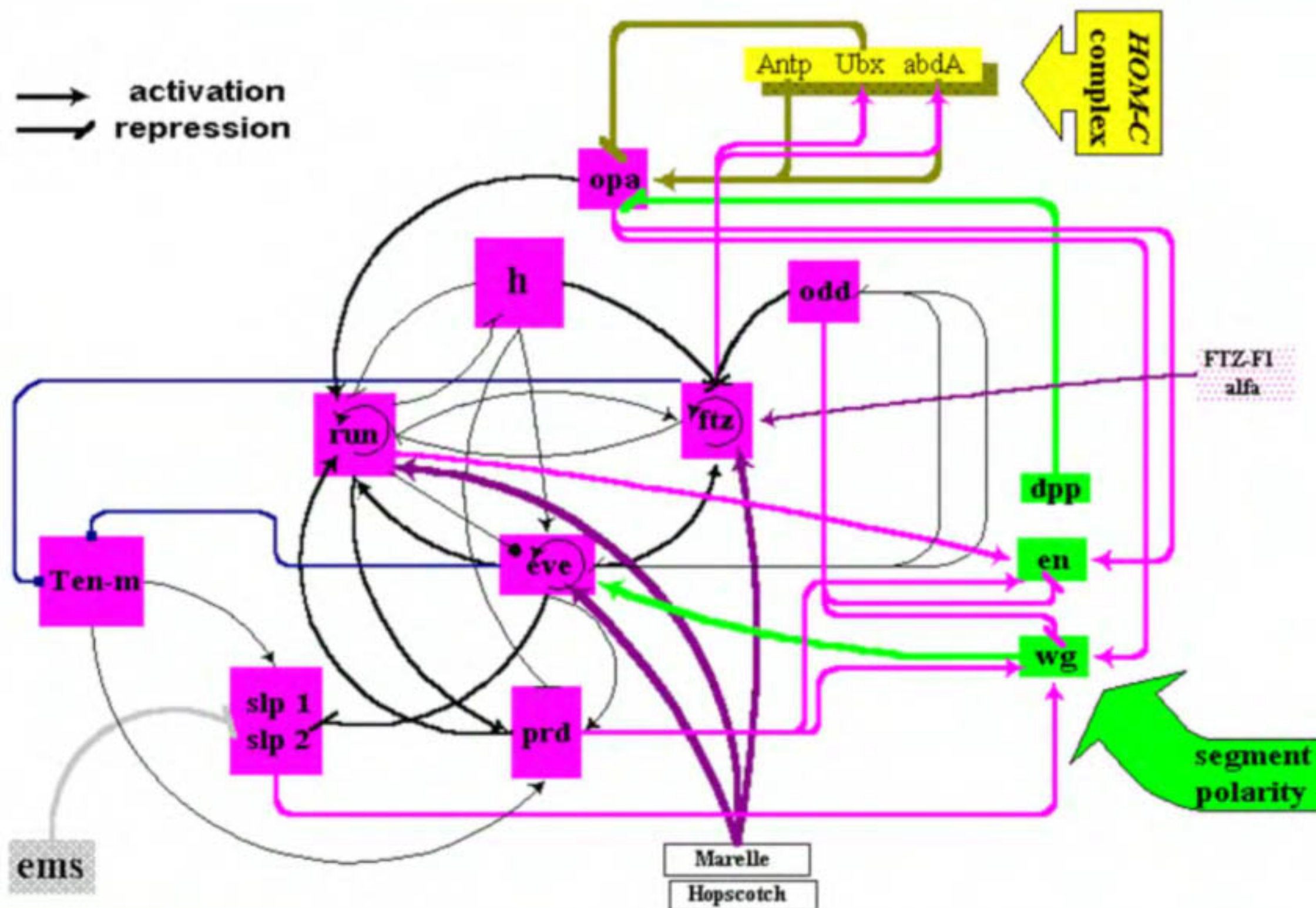


Регуляция паттерна экспрессии гена *Krüppel* осуществляется на уровне транскрипции в общей цитоплазме яйца (до формирования клеток):

- *bicoid* активирет *Krüppel*;
- *hunchback* активирет *Krüppel* при низких концентрациях и репрессирует *Krüppel* при высоких концентрациях
- *knirps* репрессирует *Krüppel*

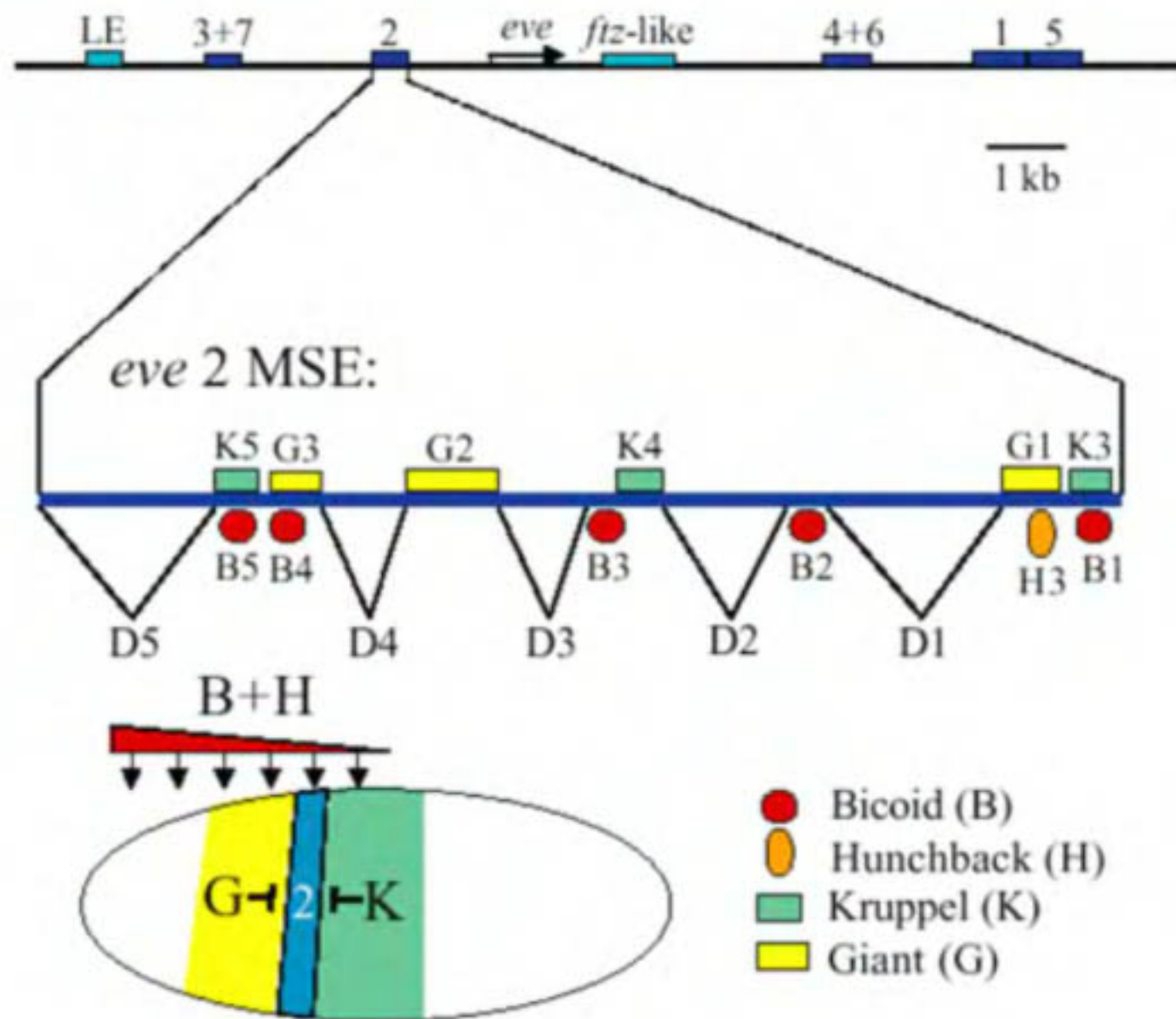


Генная сеть сегментации: блочность и иерархичность (гены парного правила)

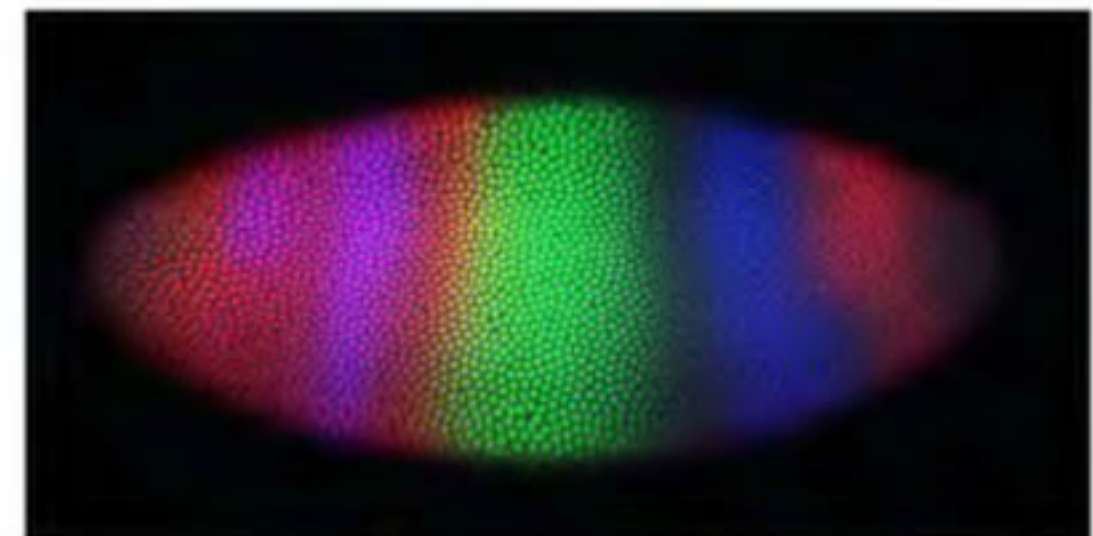
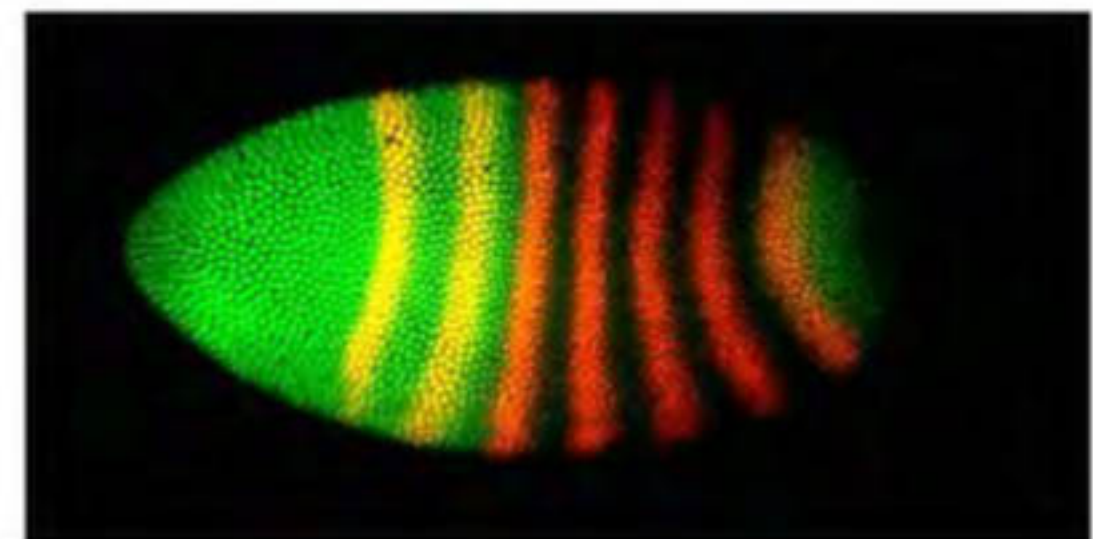




Молекулярная основа блочности и иерархичности ГС сегментации: регуляция экспрессии гена *eve*



Hunchback, Even-skipped



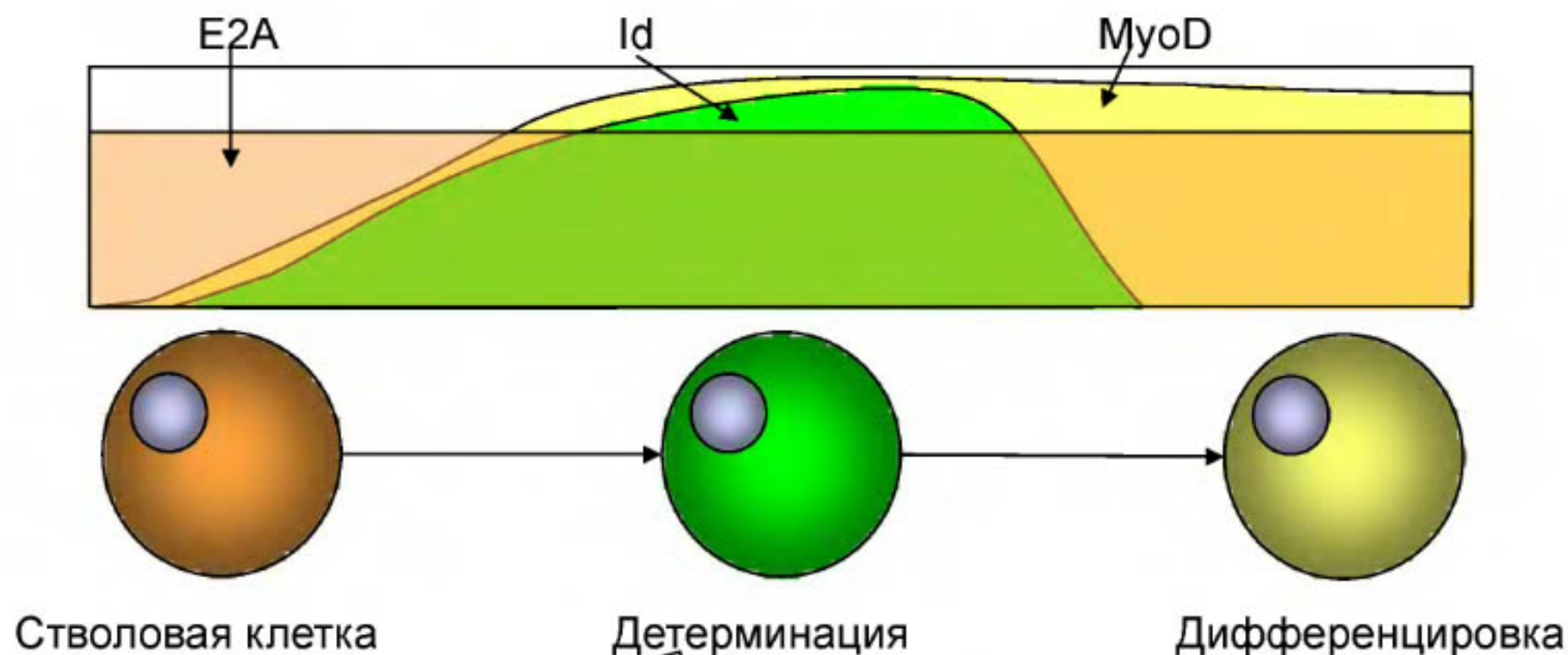
Hunchback, Krüppel, Giant

Регуляция паттерна экспрессии гена *Even-skipped* осуществляется на уровне транскрипции также в общей цитоплазме яйца (до формирования клеток)



Генные сети развития многоклеточных структур: дифференцировка и детерминация

Детерминация – наследуемые (в клеточной терминологии) изменения
Дифференцировка – экспрессия ранее детерминированного фенотипа
Компетентность – способность клеток отвечать на специфический индуктивный сигнал

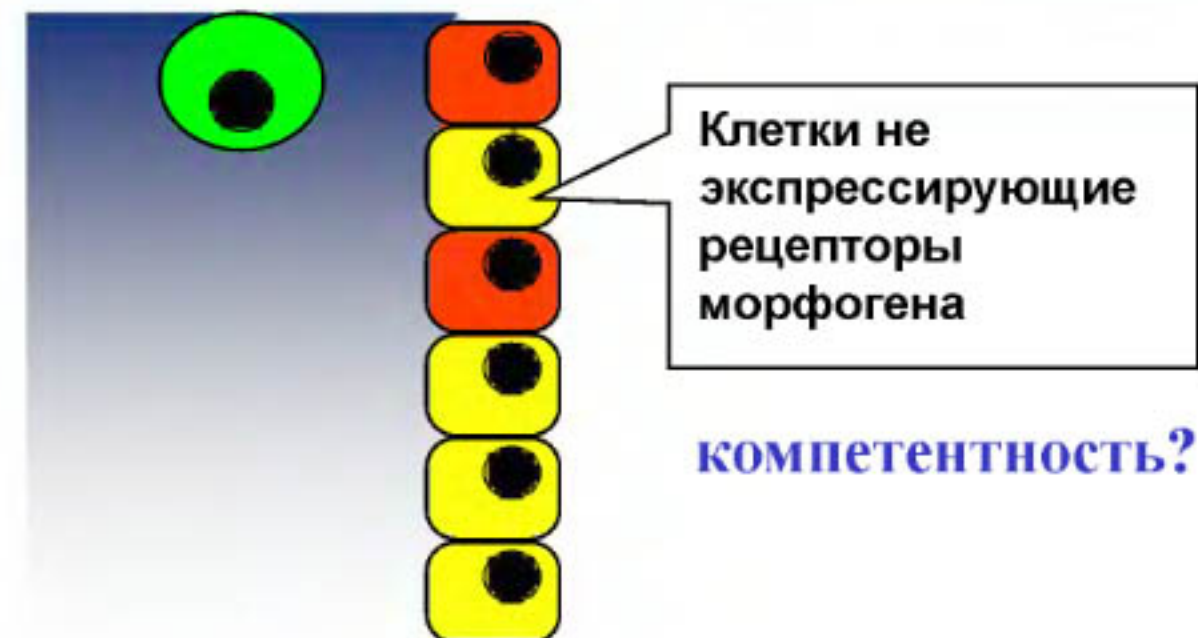
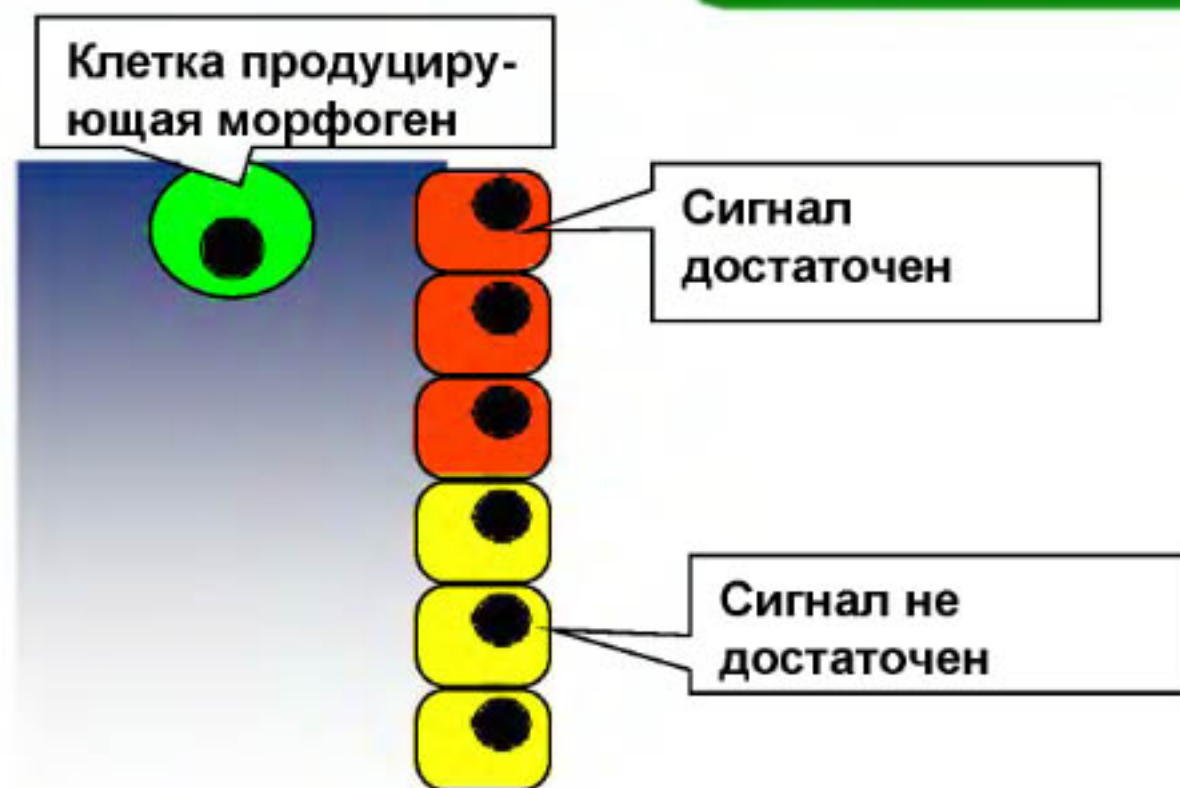


Хотя экспрессия MyoD является детерминацией, одновременная индукция экспрессии гена Id не допускает мгновенной дифференцировки – димеры E2A-Id транскрипционно неактивны

Репрессия Id способствует образованию транскрипционно активного димера MyoD-E2A – теперь клетки претерпели дифференцировку

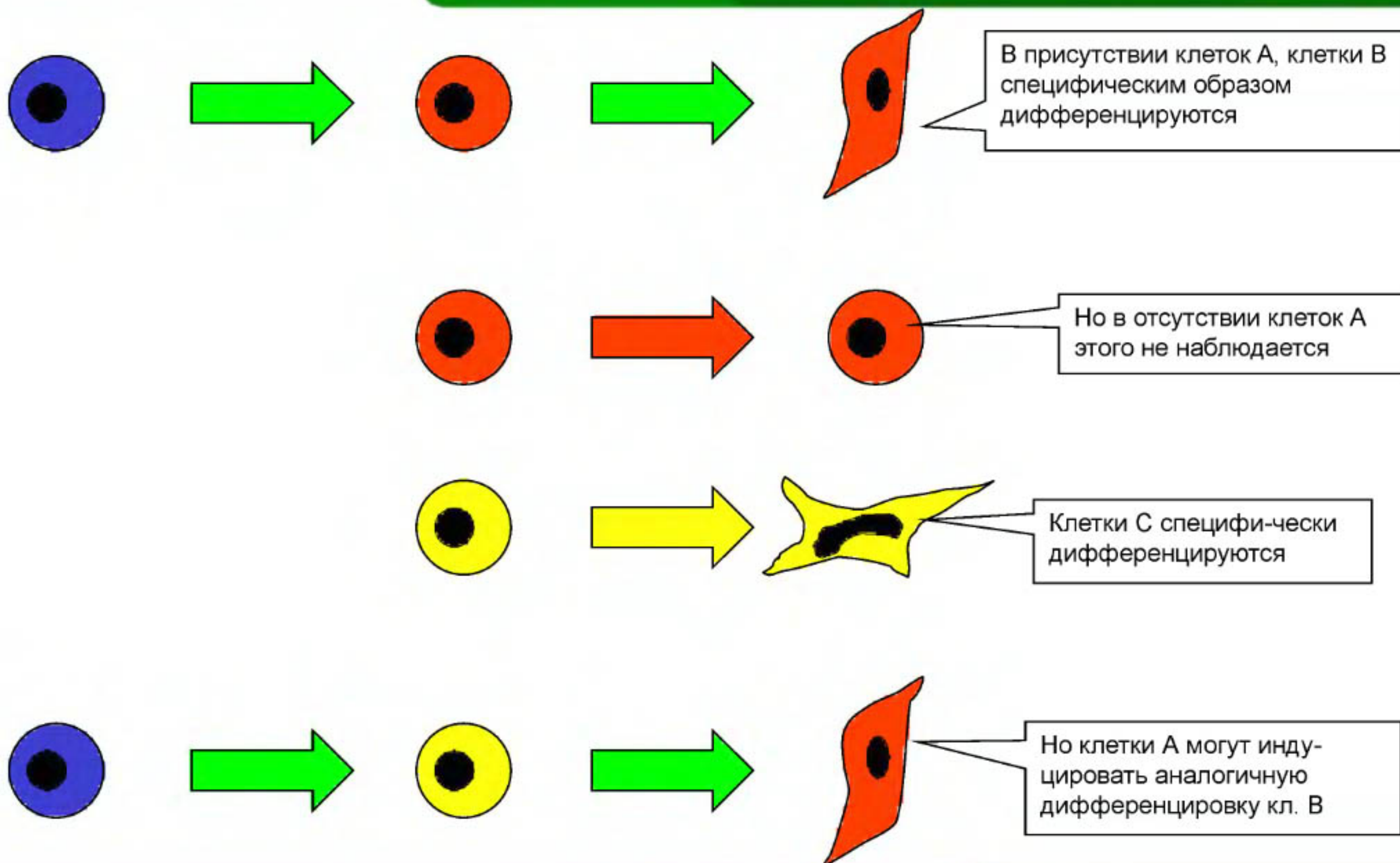


Генные сети развития многоклеточных структур: градиенты морфогенов и компетентность клеток





Генные сети развития многоклеточных структур: инструктивные межклеточные взаимодействия

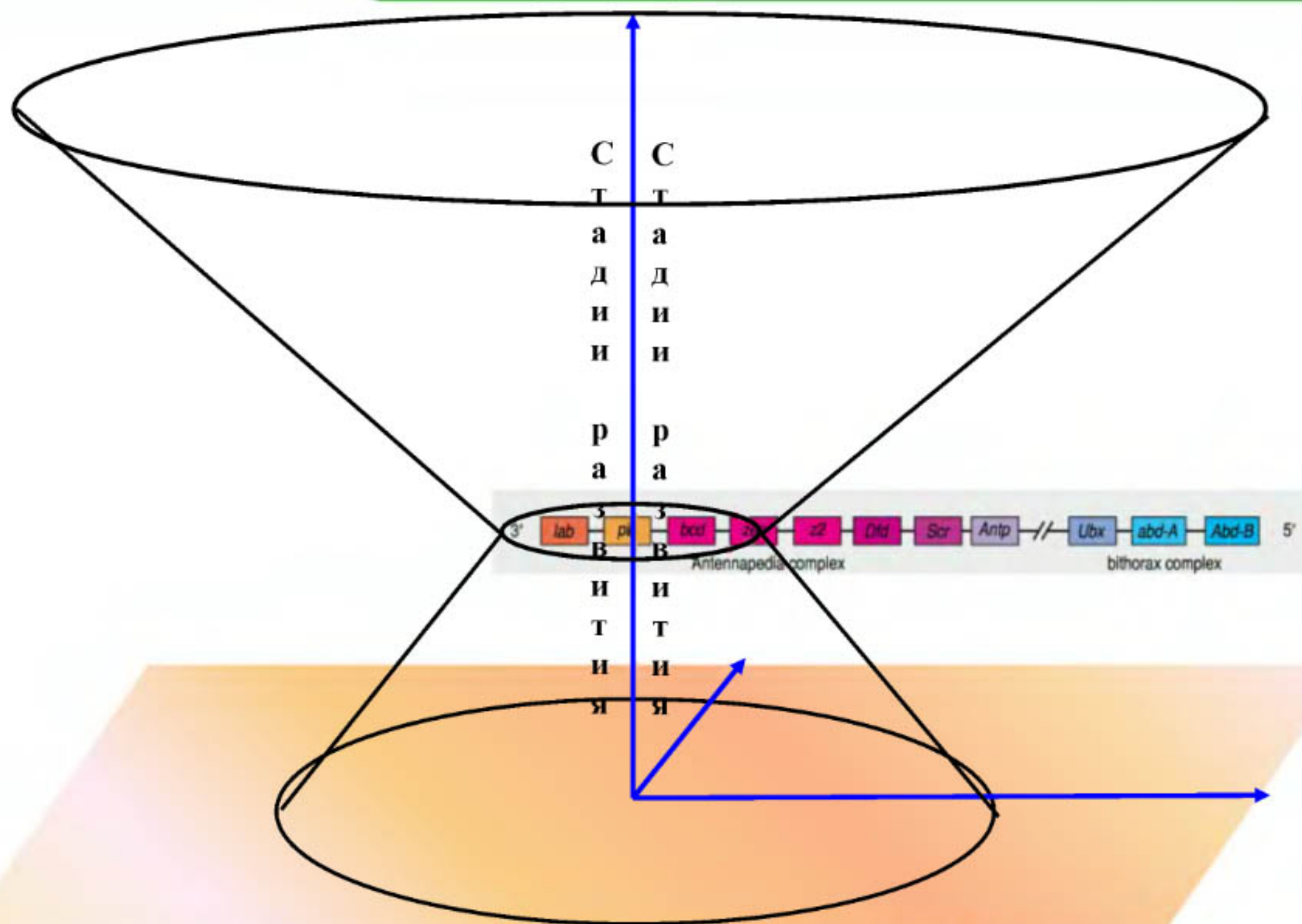




(III) Поддержание дифференцированного состояния клеток: общность генных сетей позднего эмбриогенеза многоклеточных ЖИВОТНЫХ



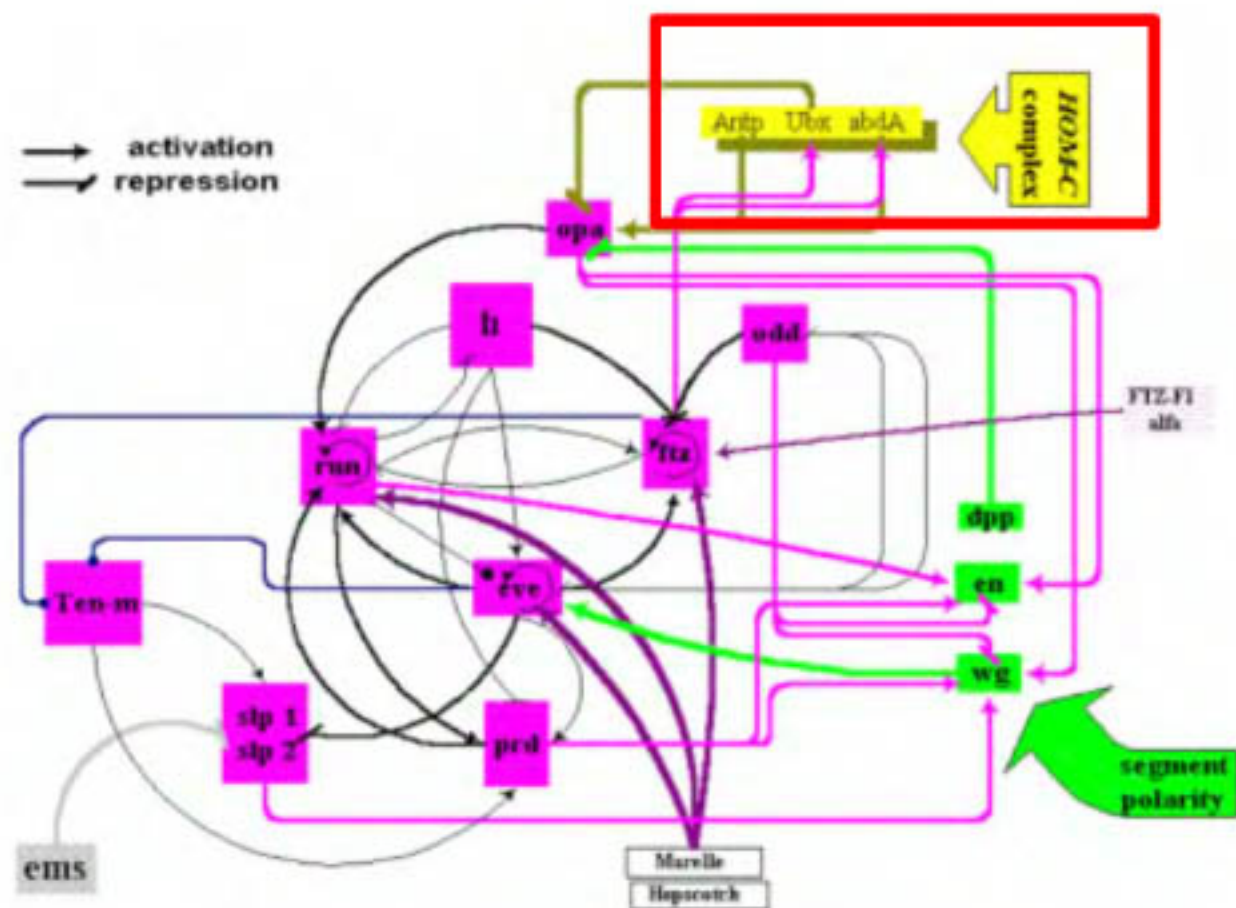
Изменчивость различных стадий развития многоклеточных организмов напоминают фигуру песочных часов: наиболее консервативными оказываются средние стадии эмбриогенеза



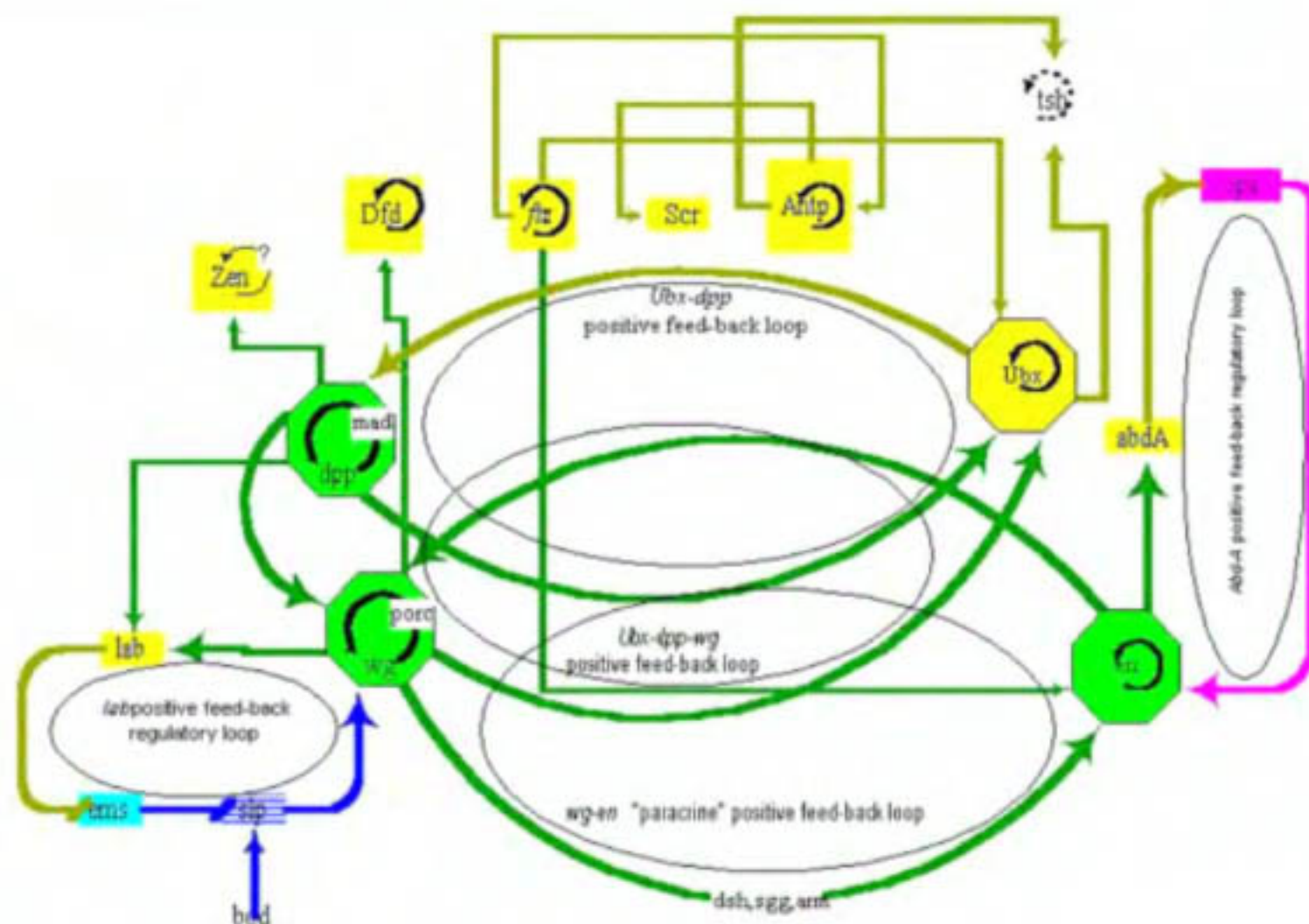
Пространство различий (биохимические, морфологические ...)



Свойства генных сетей сегментации и функциональной специализации: конвергентность и дивергентность



Конвергенция генных сетей раннего развития на ключевые гены (Hox) генных сетей функциональной специализации.



Дивергенция сигнала в генных сетях функциональной специализации с Hox-генов.

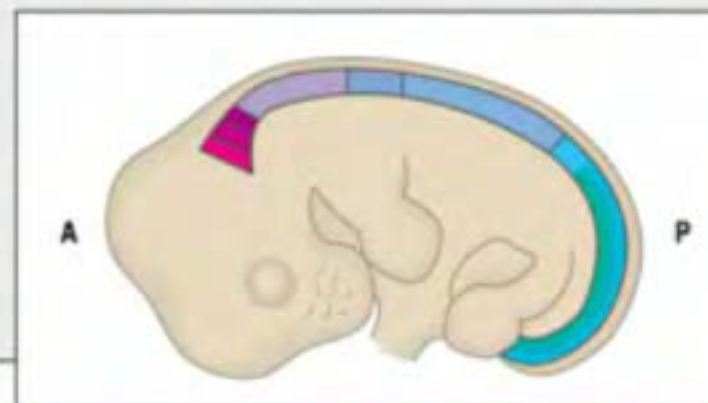
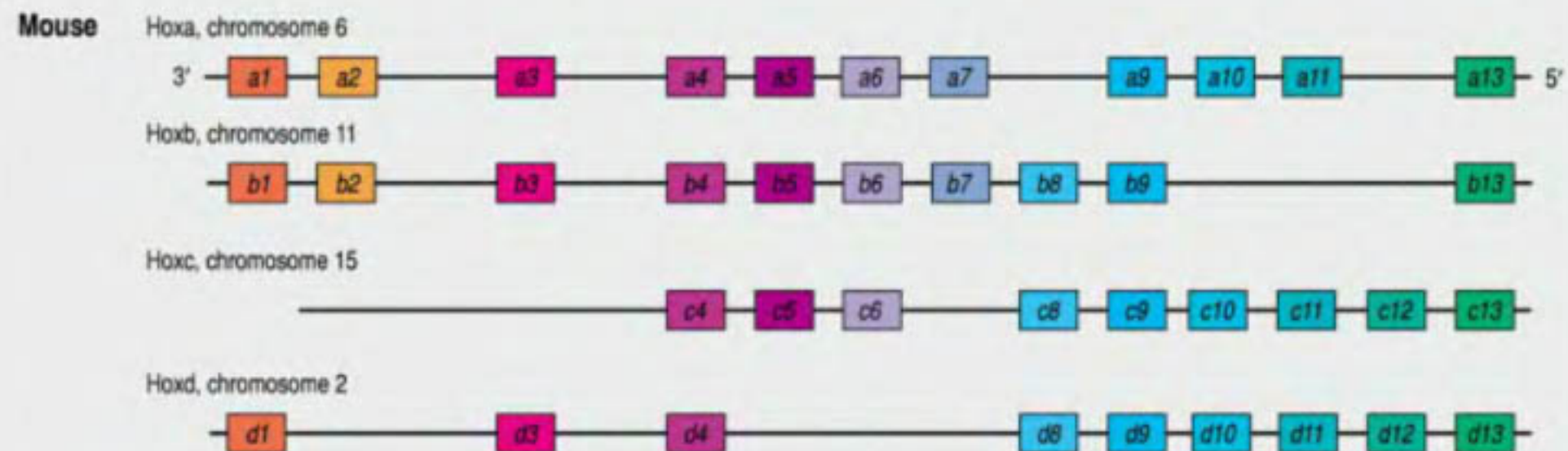
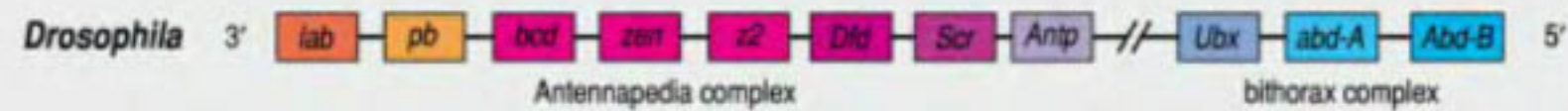
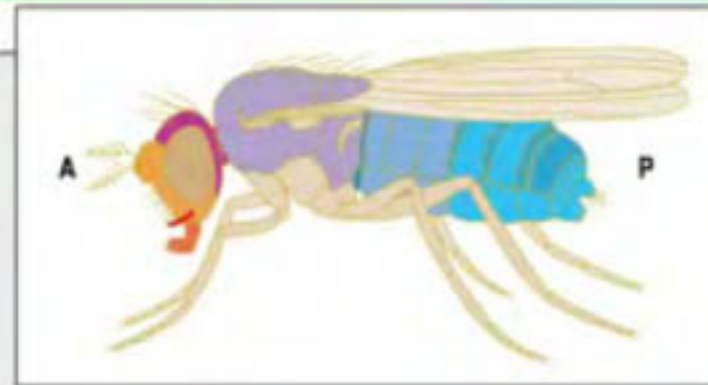


Гомеозисные гены (центральные интеграторы)

- Гомеозисные гены определяют морфологию частей тела которые разовьются на каждом сегменте (специфицируют сегменты тела).
- Гомеозисные мутанты имеют аномальное строение и/или части тела на определенных сегментах.
- Практически все группы гомеозисных генов имеют консервативный домен ~180 н.п. называемый *гомеобоксом*.
- Продукты гомеозисных генов являются регуляторами транскрипции.
- Одна из наиболее известных групп гомеозисных генов - Нох-генов организована в кластер.
- Порядок экспрессии генов Нох-кластера совпадает с порядком расположении генов в кластере.
- *Гомеобокс*-содержащие гены найдены у растений и животных.



Нох-кластер гомеозисных генов





Нох-кластер гомеозисных генов

В – предок билатерий;

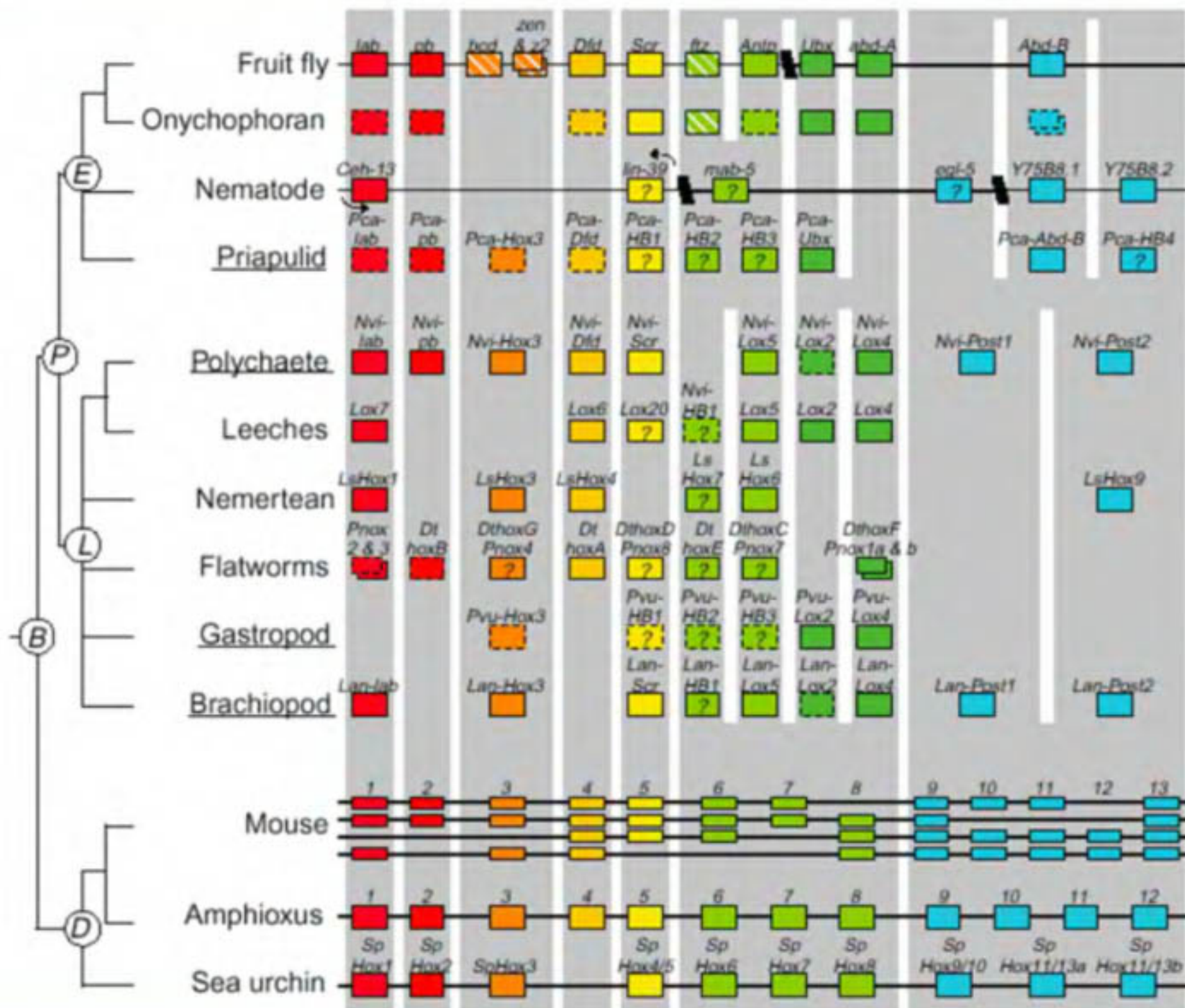
D – предок вторичноротых;

E - ветвь Ecdysozoa;

L - ветвь Lophotrochozoa;

P – предок первичноротых.

Вертикальные белые линии ограничивают ортологичные группы генов (проблематичная ортология обозначена знаками вопроса).

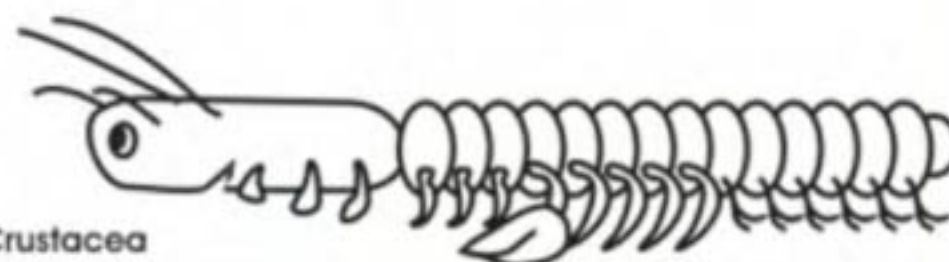




Экспрессия Нох-генов у различных групп Arthropoda.



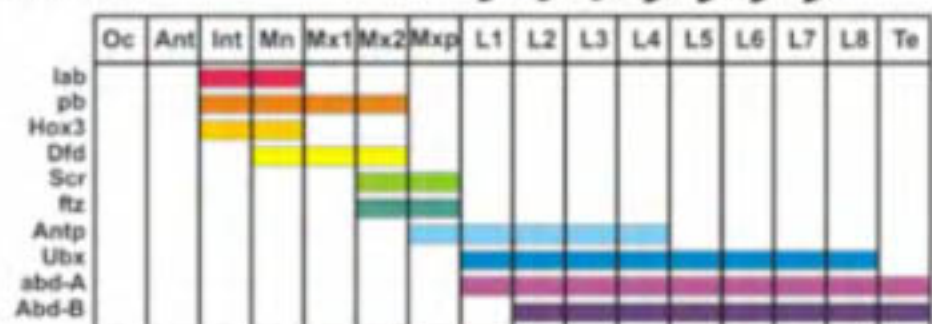
Insecta



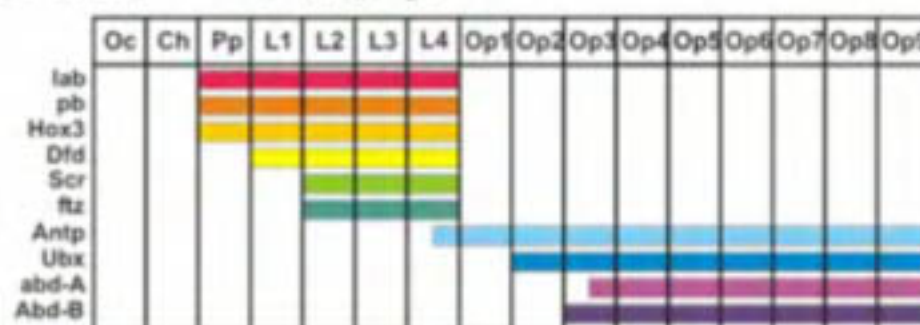
Crustacea



Myriapoda



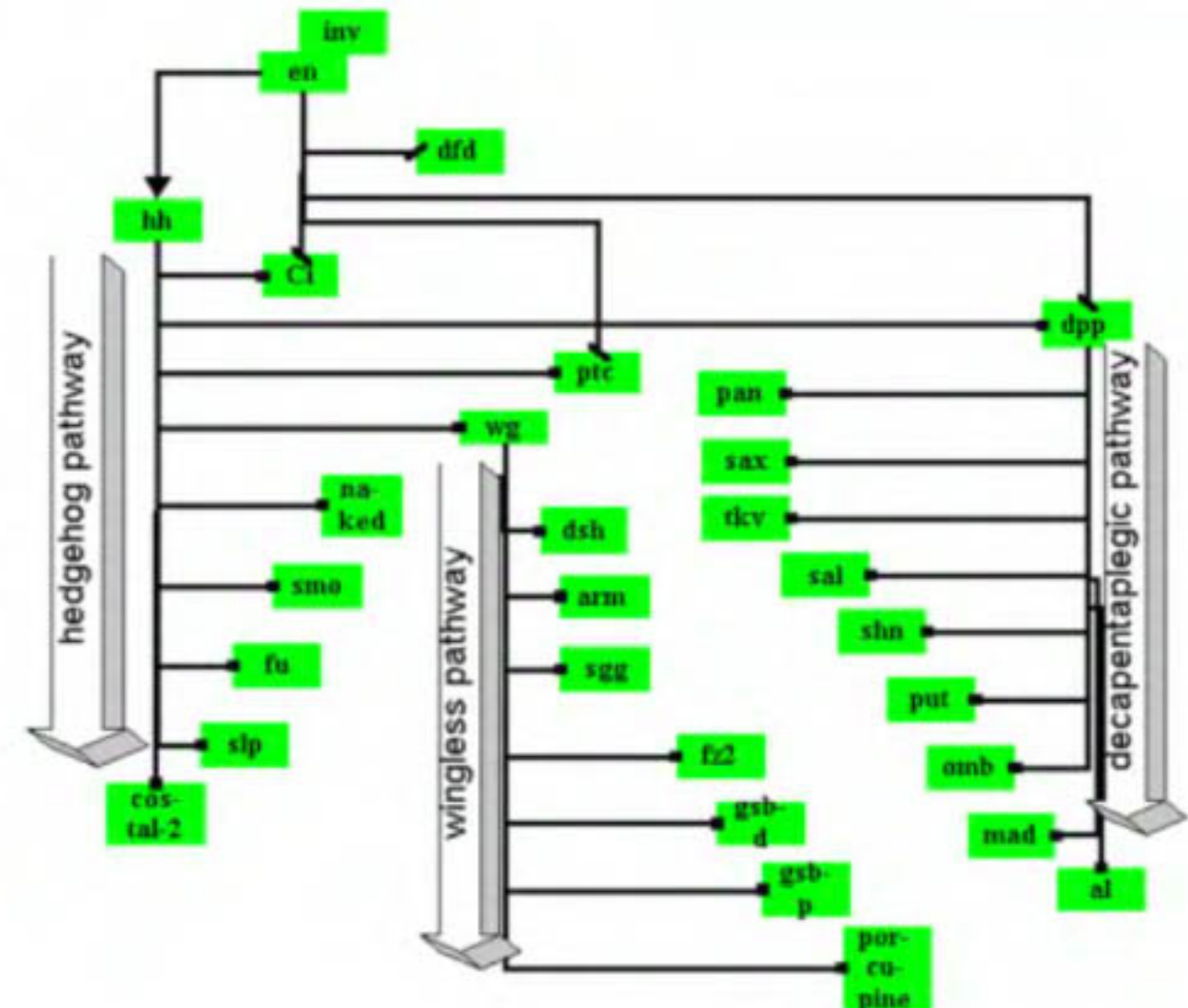
Chelicerata



Паттерны экспрессии *Нох*-генов, отвечающих за дифференцировку сегментов тела, варьируют у разных групп артропод. Наблюдается тренд сужения паттернов экспрессии генов *lab*, *pb*, *Dfd* и *Scr* в головных сегментах тела от паукообразных к ракообразным и насекомым и корреляции перекрывания экспрессии генов *Antp*, *Ubx*, *AbdA* с образованием специфических тагм. Кроме того, разделение ролей *Нох*-генов в развитии определенных тканей внутри сегмента также возрастает по мере эволюции.



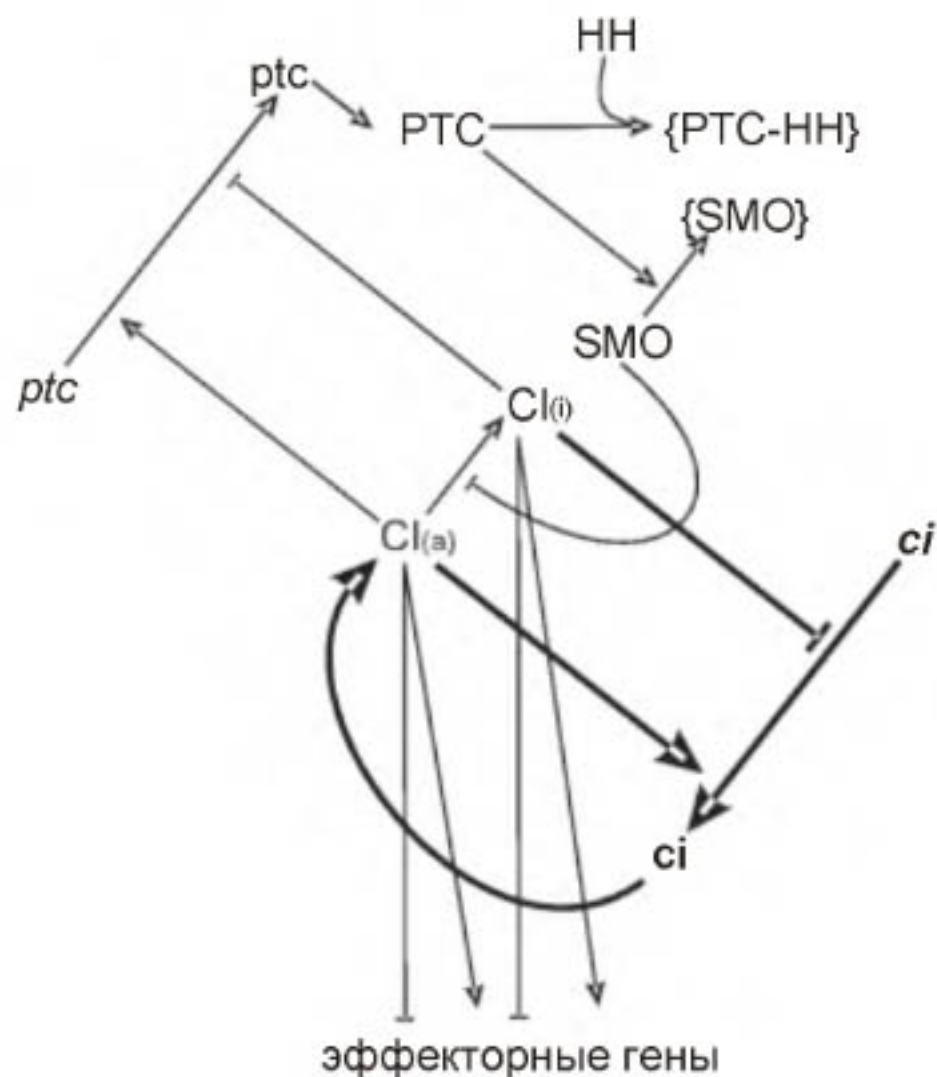
(III) Поддержание дифференцированного состояния клеток: общность генных сетей позднего эмбриогенеза многоклеточных ЖИВОТНЫХ



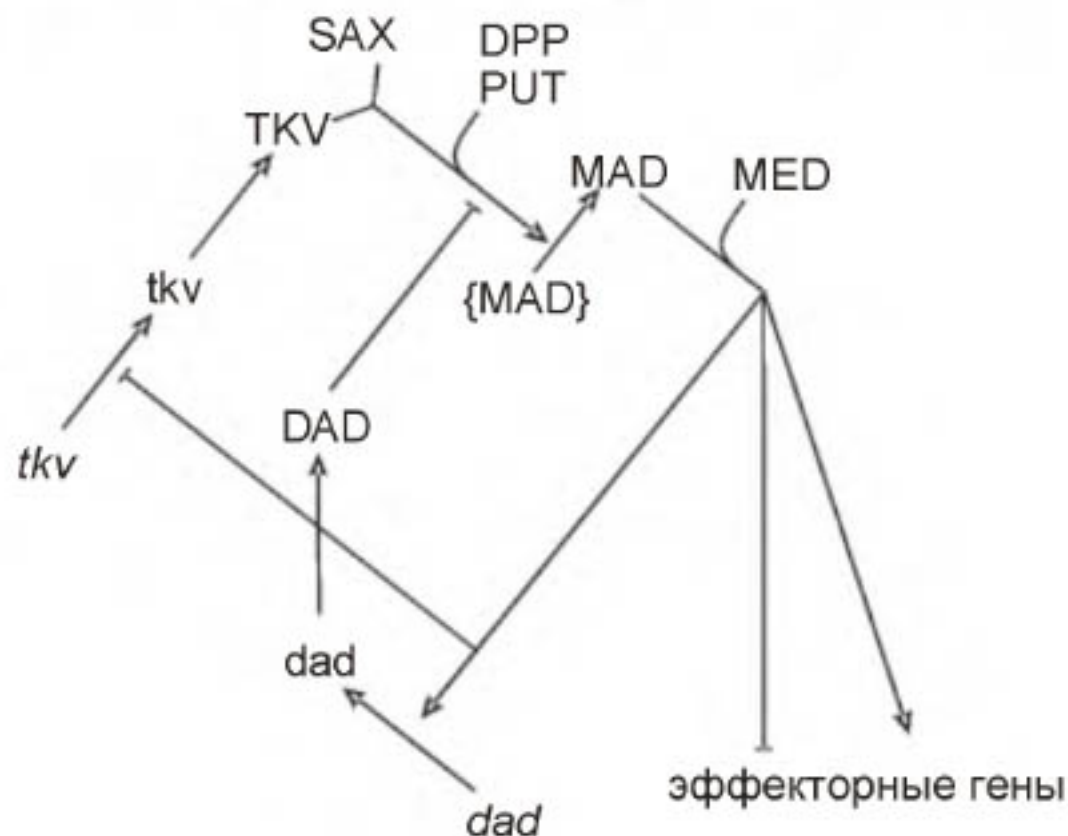
Дивергенция генных сетей wg dpp и hh каскадов сигналов во время функциональной специализации тканей сегментов.

Каскады передачи сигналов: их общие свойства

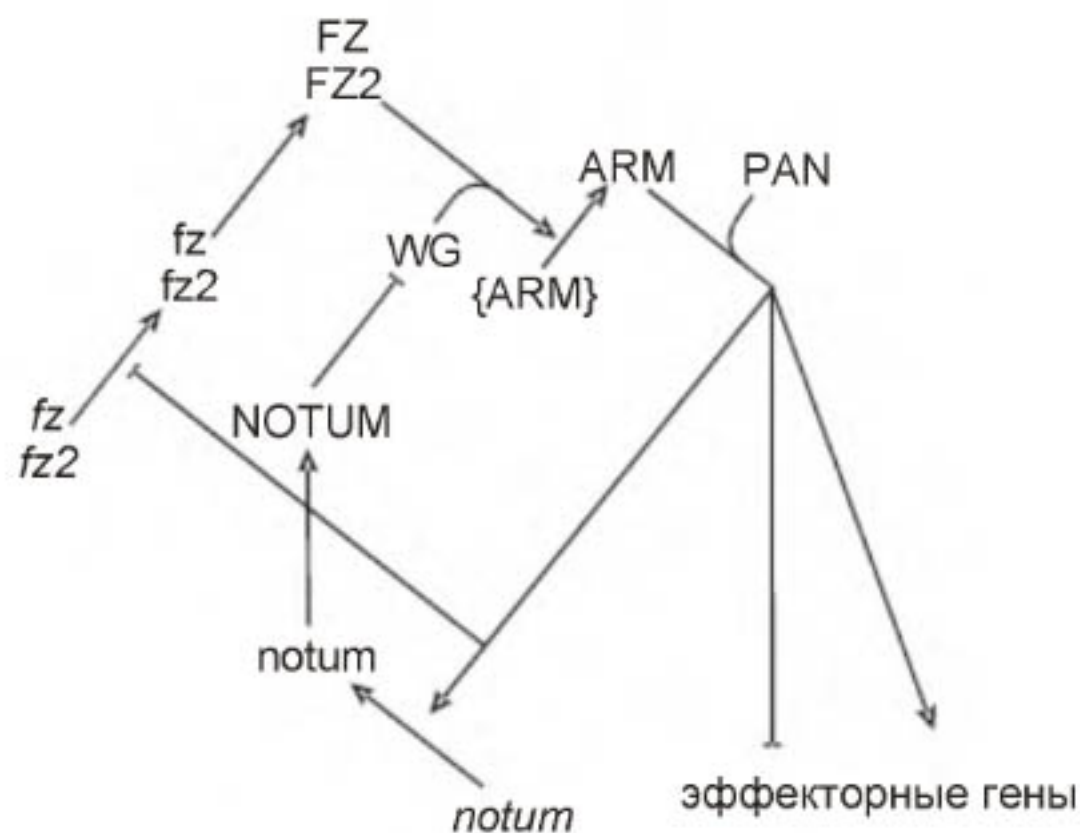
Hedgehog-каскад



Decapentaplegic-каскад

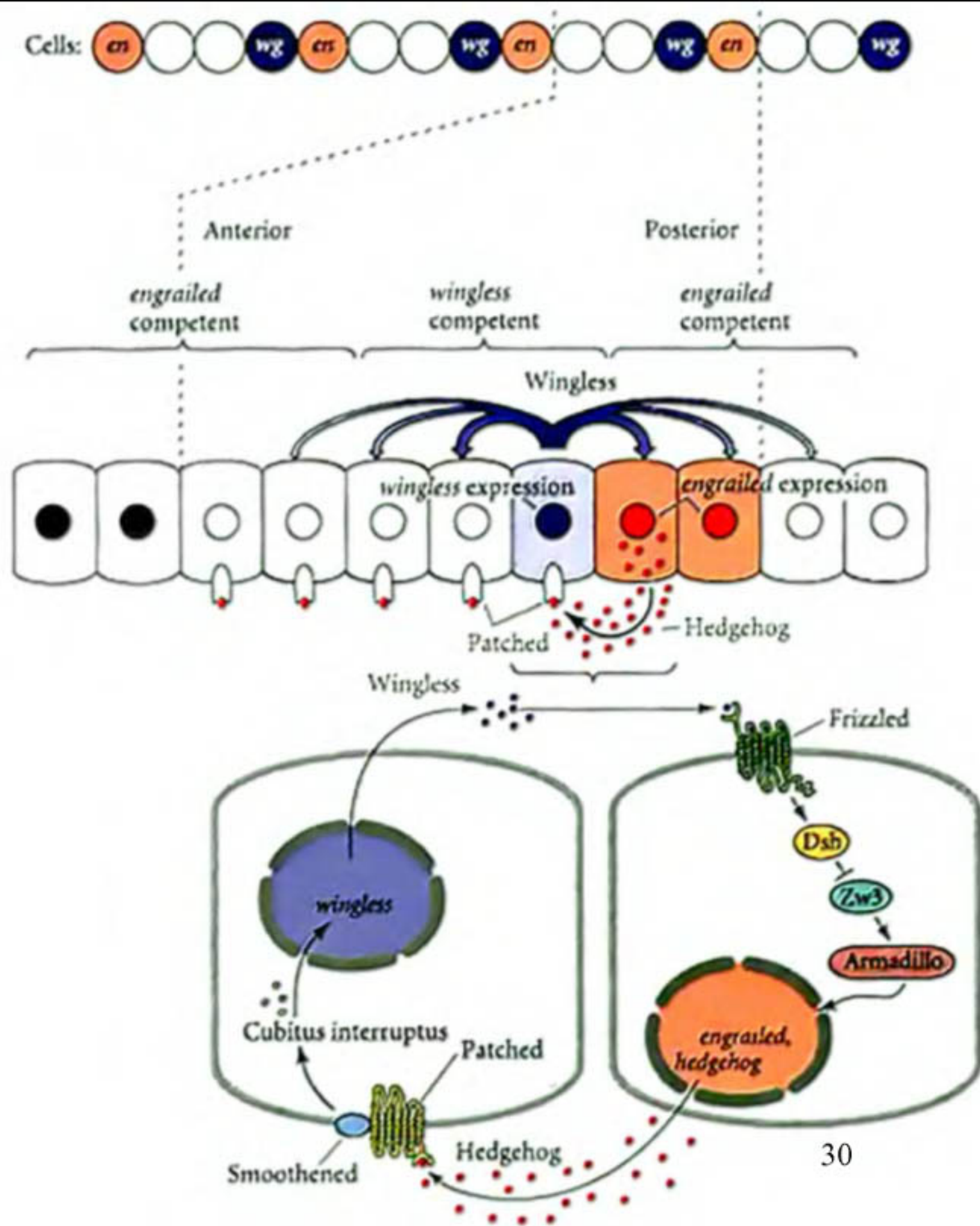


Wingless-каскад



**Особенности
регуляции в генной
сети сегментации:
гены сегментной
полярности и каскад
градиентов
морфогенов**

Наследование паттернов
экспрессии генов за счет
установления контуров
положительных
обратных связей на
уровне межклеточных
взаимодействий.

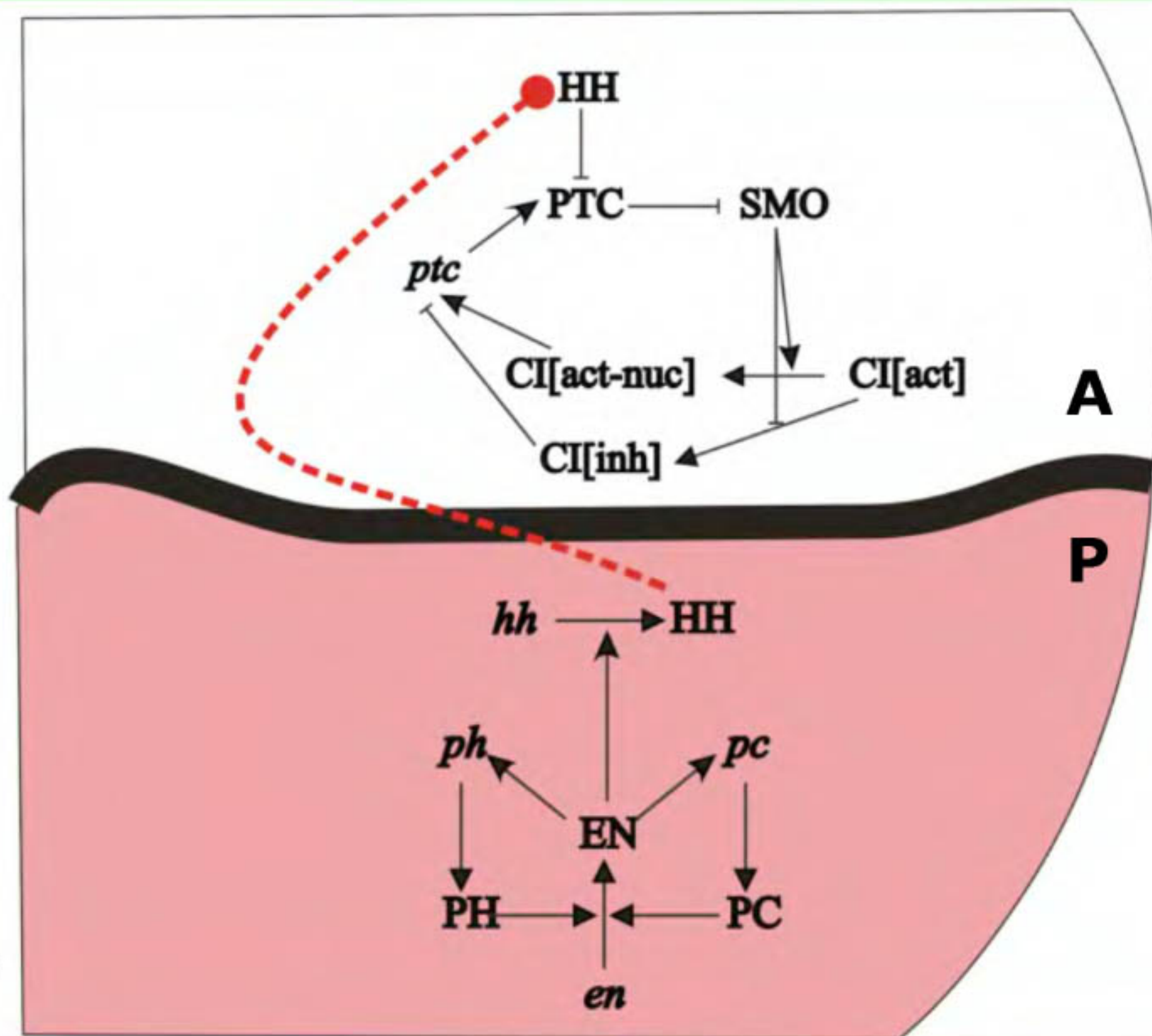


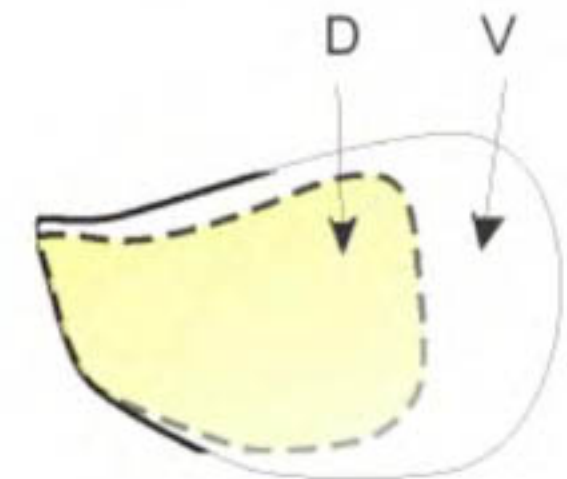


Генная сеть формирования антерио-постериорной границы крылового имагинального диска *D. melanogaster*



Обозначения:
→ — активация;
—|— ингибирование;
[act] — активаторная форма белка;
[act-nuc] — активаторная форма белка, ядерная фракция;
[inh] — ингибиторная форма белка.

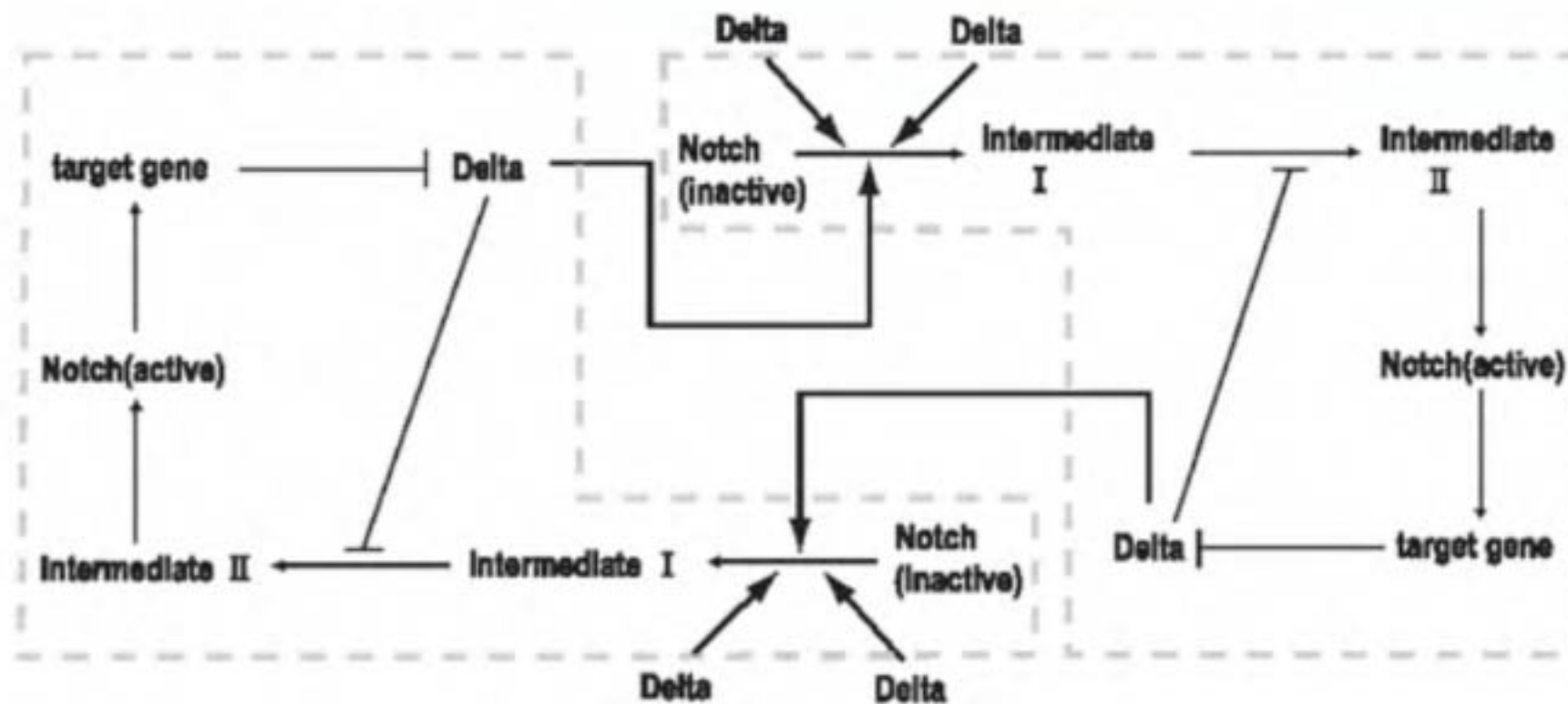




→ - активация;
 —| - ингибирование;
 [act] - активаторная форма белка;
 ct-nuc] - активаторная форма белка, ядерная фракция;
 [inh] - ингибиторная форма белка.

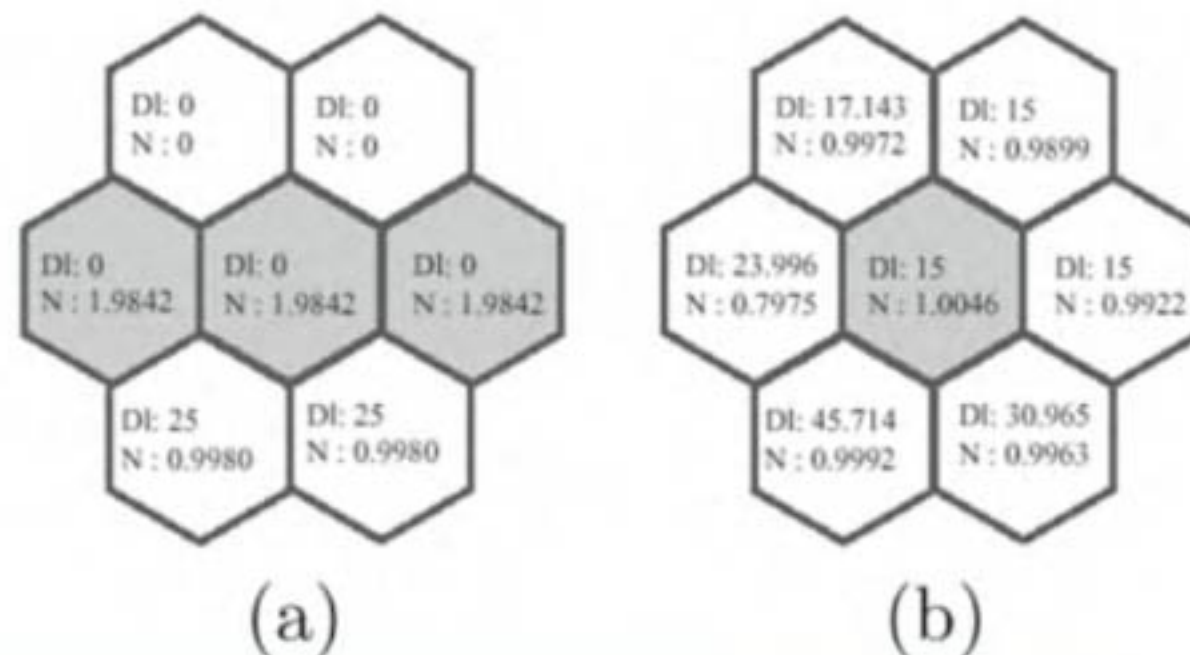


Латеральное ингибирование: выбор клетки из группы клеток



Notch – рецептор.
Лиганды Notch – трансмембранные белки Delta, Serrate.

Лиганд Delta, воспринимается рецепторами Notch окружающих клеток. Молекула Notch вследствие контакта с лигандом, подвергается расщеплению. Внутриклеточный домен Notch транспортируется в ядро и образует транскрипционный фактор - репрессор дифференцировки по нейральному пути.



Каждая клетка пронеурального кластера синтезирует рецептор Notch и лиганд Delta и способна ингибировать и быть ингибируемой. Флюктуации концентраций этих белков внутри клеток усиливаются по контуру с положительными обратными связями. В итоге клетки с высокой активностью Delta окружаются клетками с высокой активностью Notch.

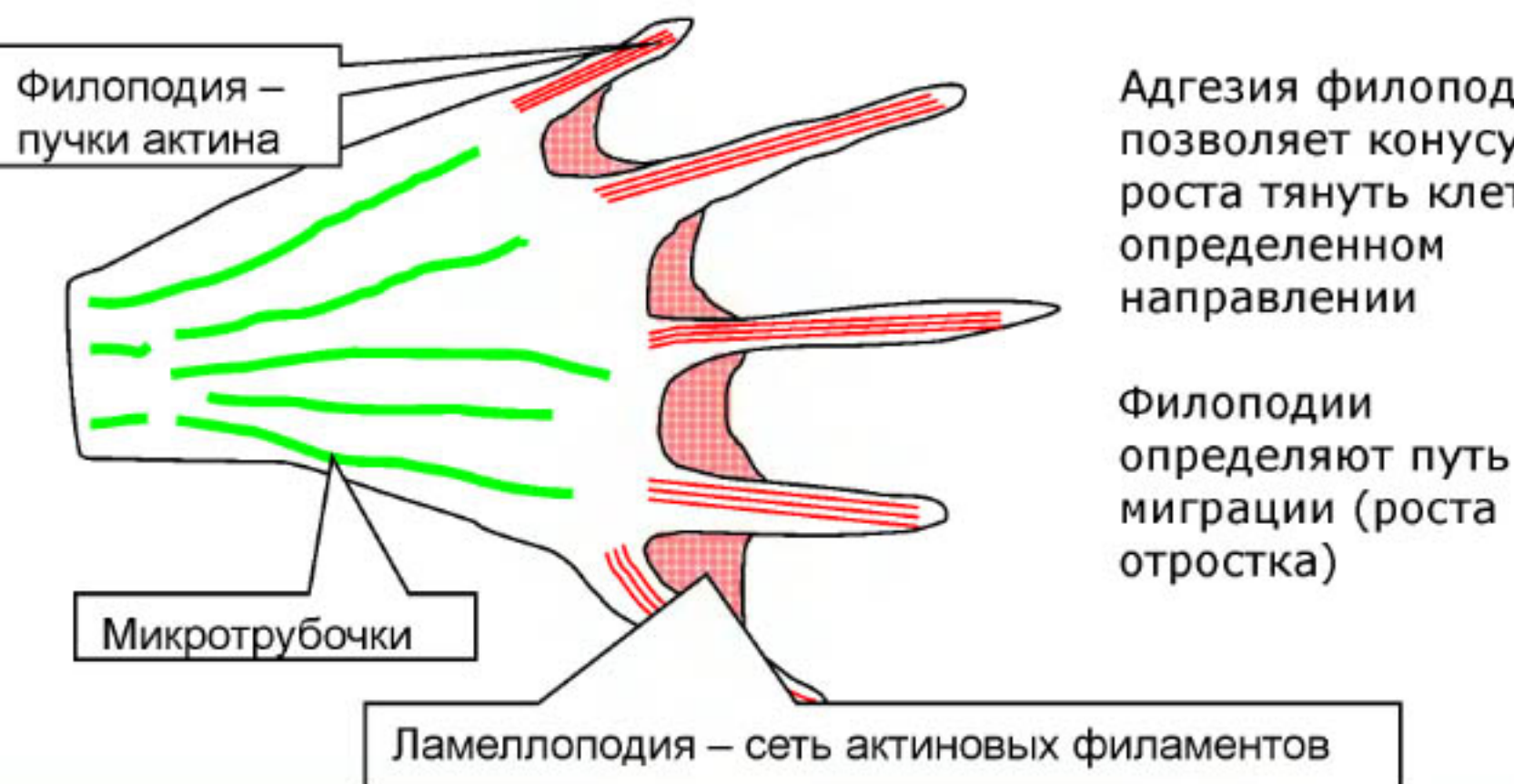
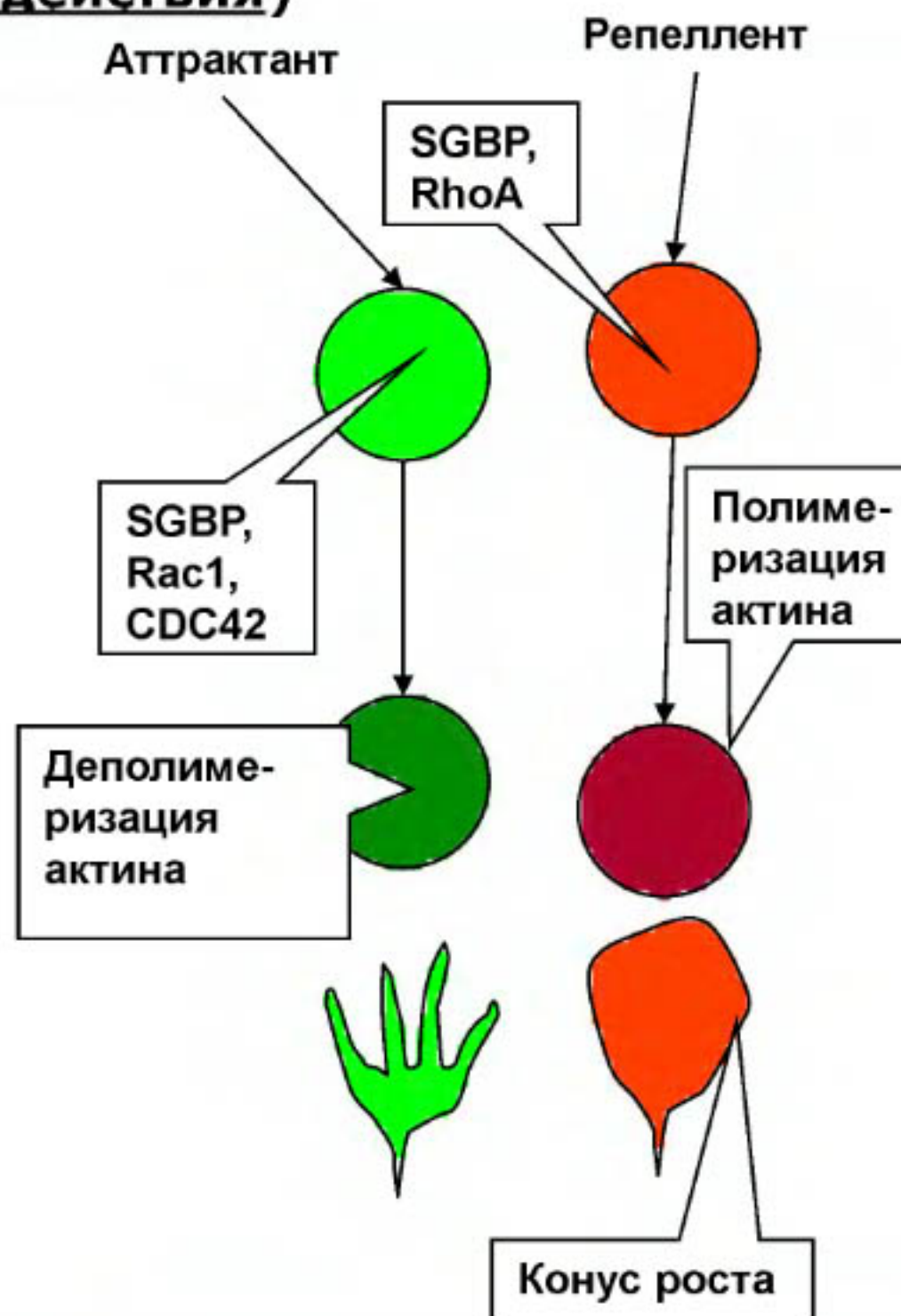
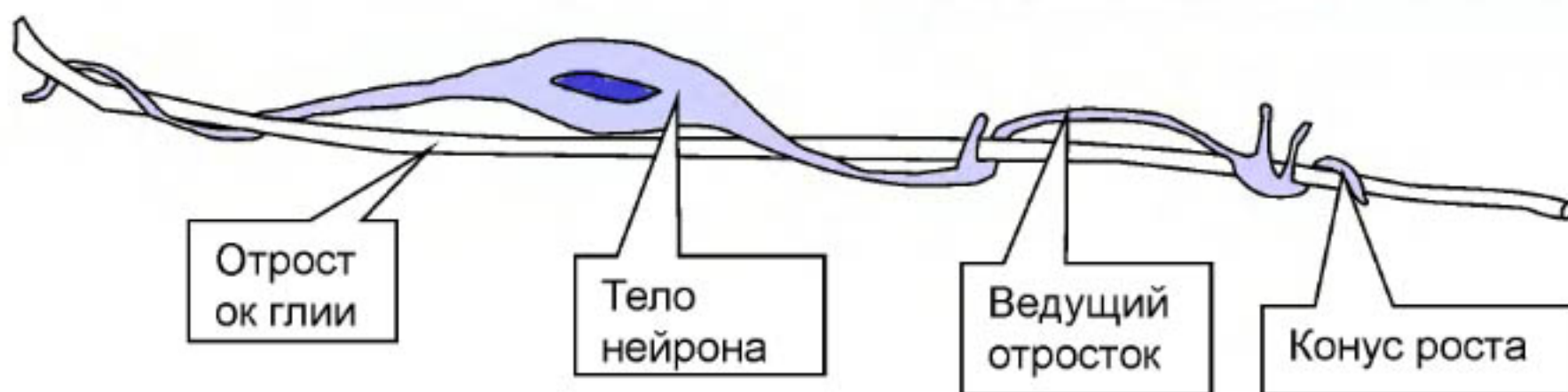


Генные сети формирования систем органов животных на примере формирования нервной ткани; что такое генные сети-интеграторы



Миграция клеток в нервной системе

Нейроны используют отростки глиальных клеток как направление для миграции, также важны белки адгезии (инструктивные взаимодействия)



Направление роста аксонов

Физические сигналы – продукты морфогенеза тканей

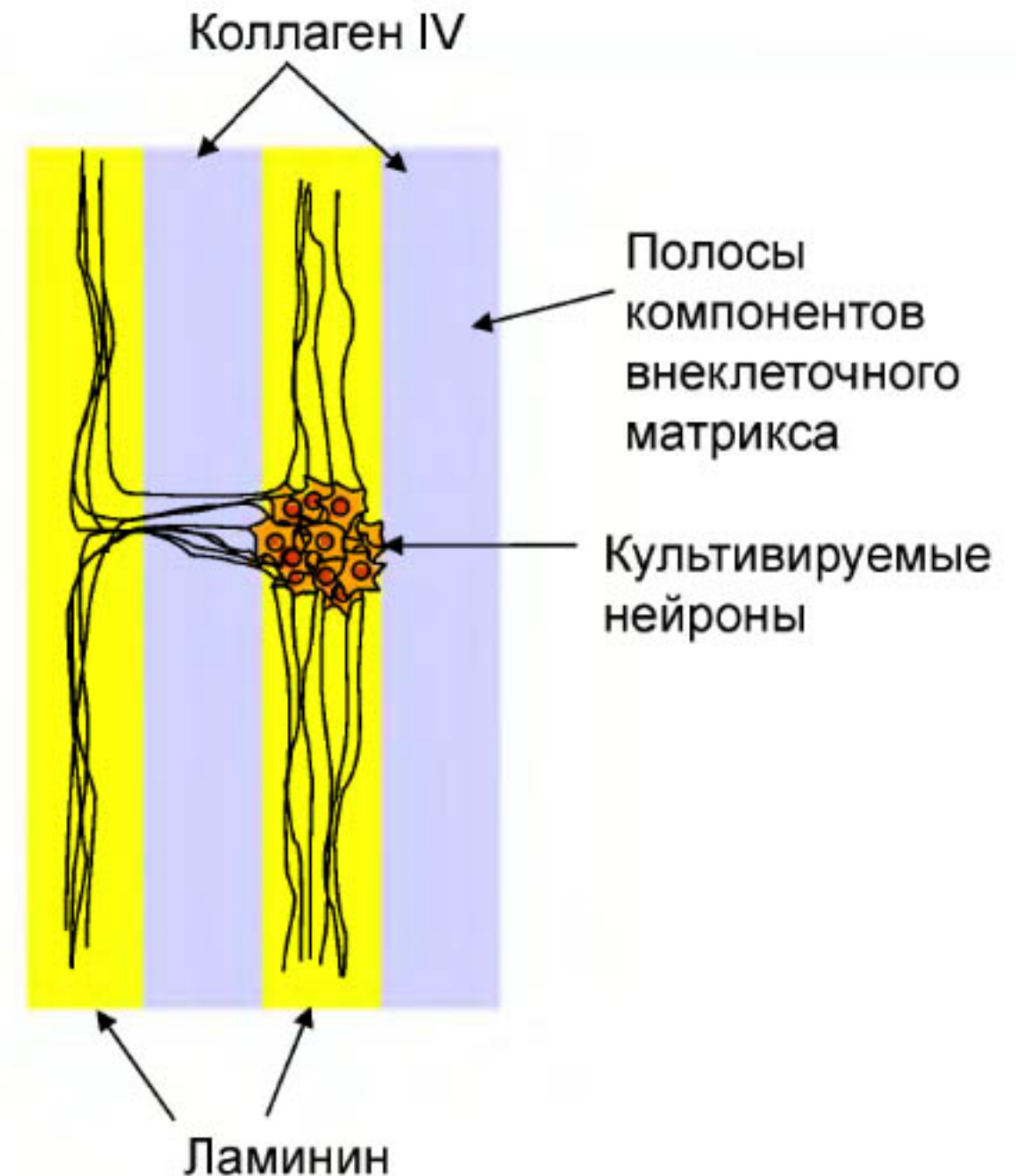
(стереотропизм):

- (i) желобки
- (ii) отверстия
- (iii) полые трубки и т.д.

Адгезивные градиенты – продукты дифференцировки клеток

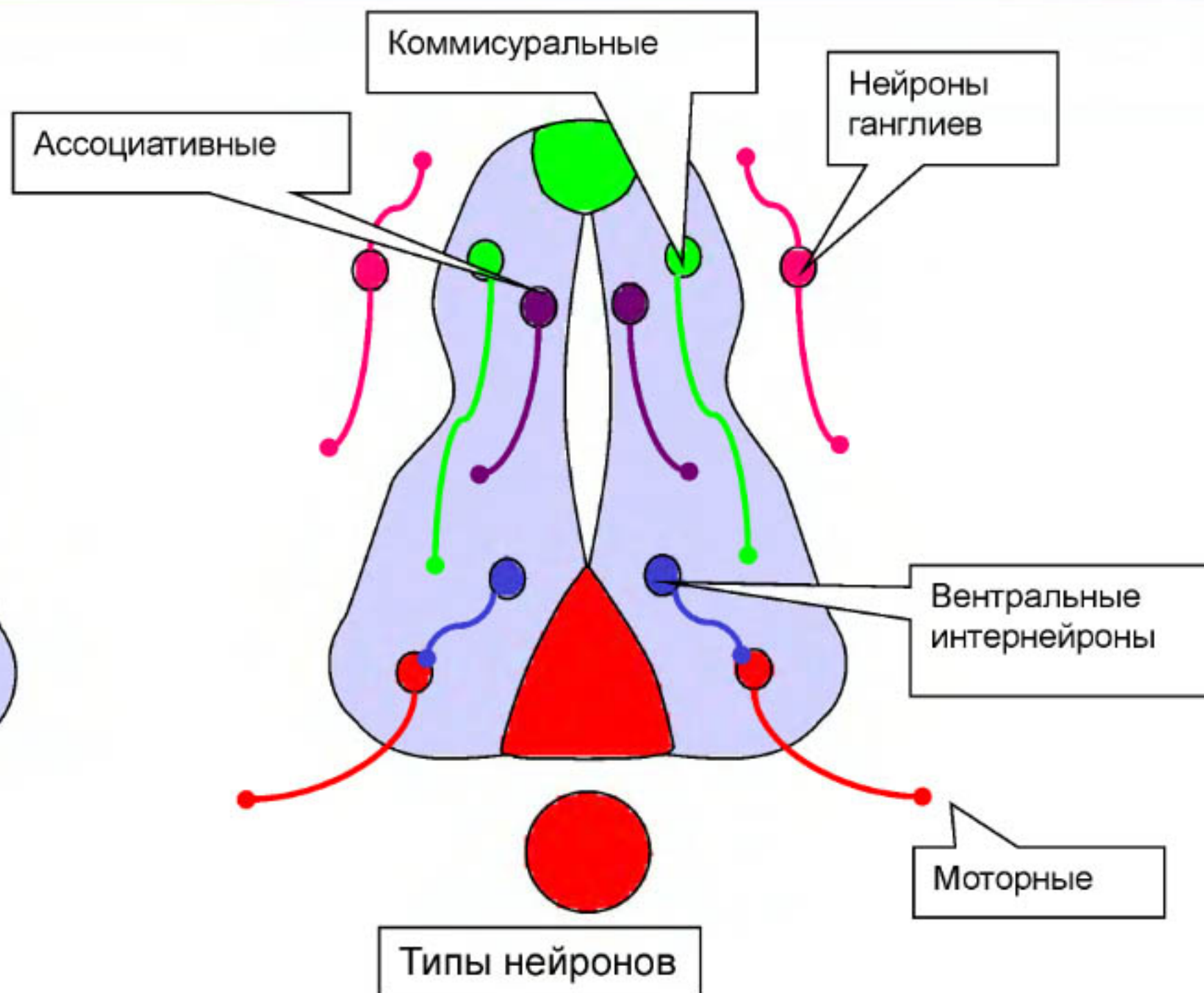
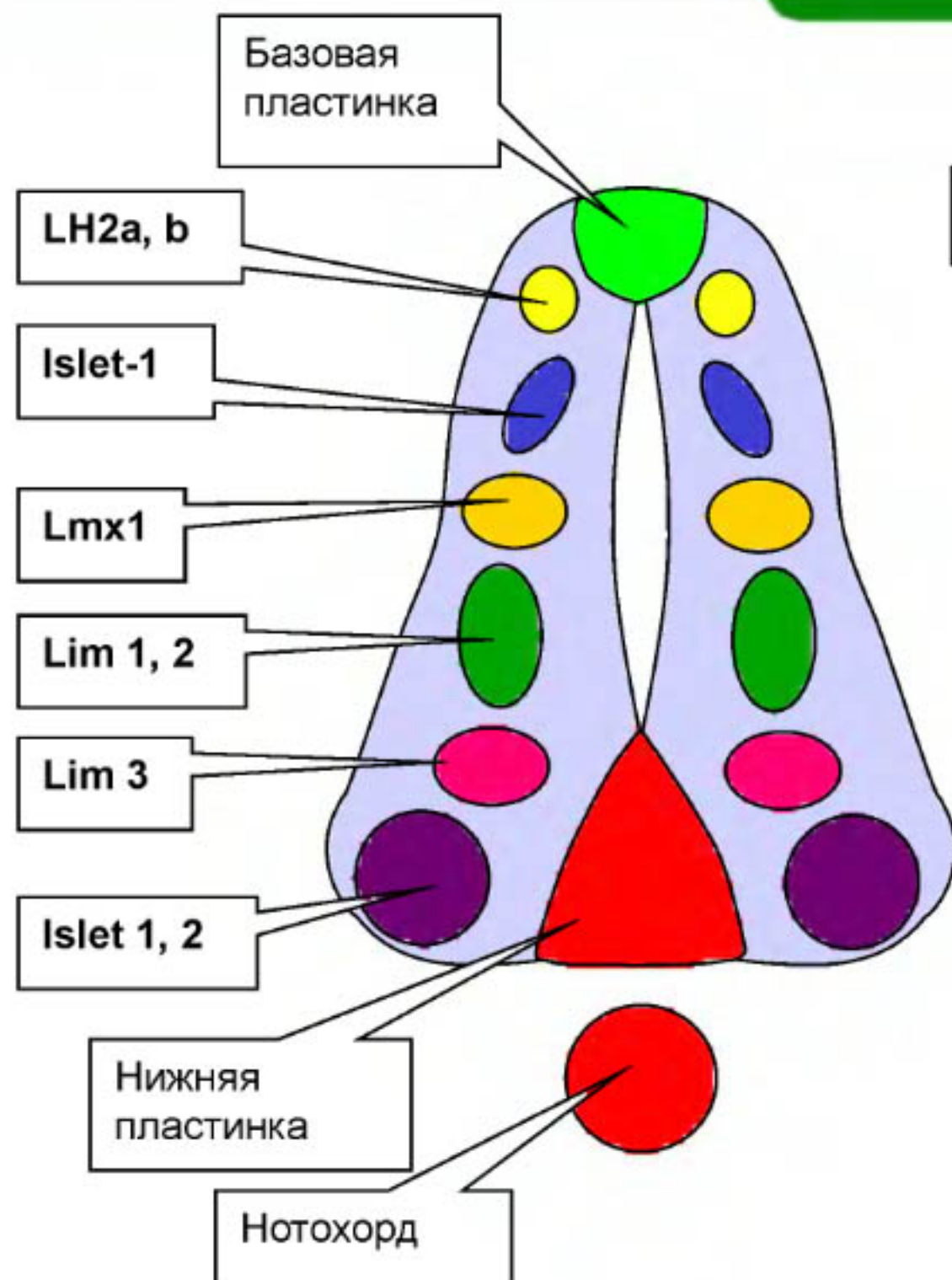
(гаптотаксис):

- (i) неровное распределение ламинина фибронектина (стимулируют рост) или GAG (ингибируют рост)
- (ii) дифференциальная адгезивность различных нейронов к различным компонентам внеклеточного матрикса





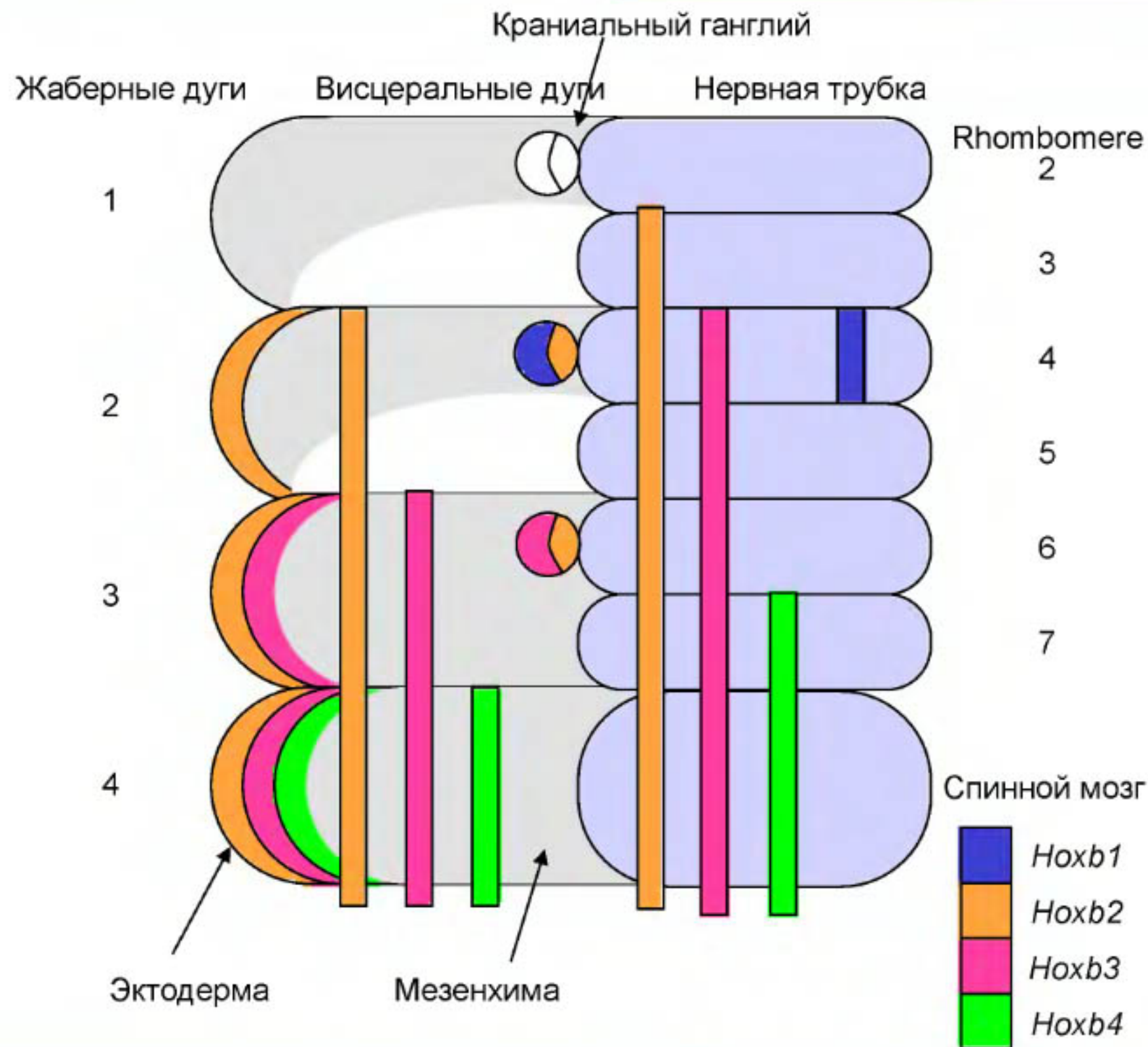
Типы нейронов и нервная трубка



Домены экспрессии определенных генов в нервной трубке детерминируют группы аксонов (градиенты морфогенов)



Специфика иннервации и Нох-гены



Краниальные нейроны образуются из мигрирующих клеток нервного гребня.

Клетки нервного гребня наследуют паттерн экспрессии *Hoxb* нервной трубки.

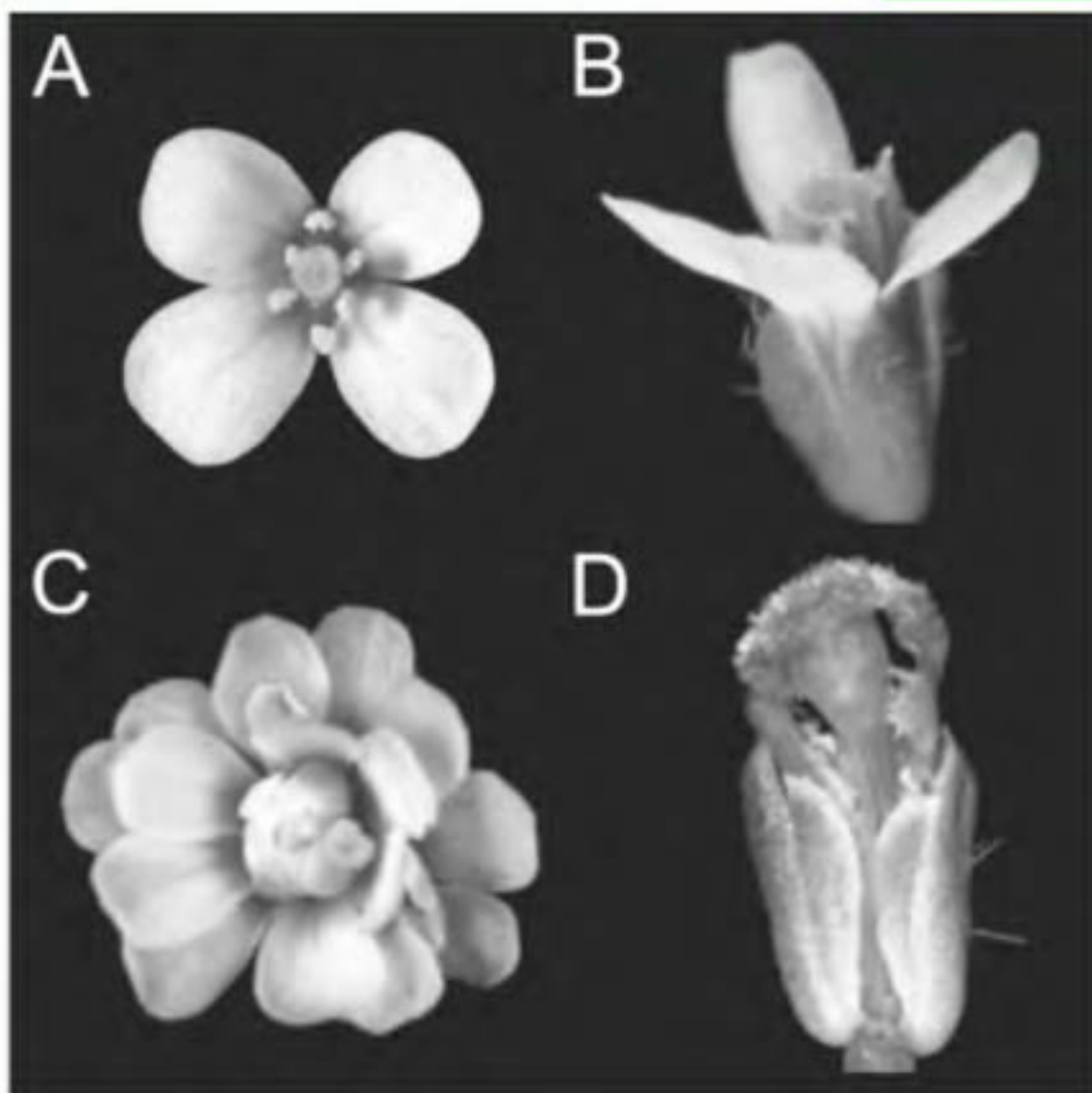
Паттерн экспрессии *Hoxb* устанавливает границы иннервируемых дуг.

Мигрирующие клетки нервного гребня индуцируют сходный паттерн экспрессии *Hoxb* в эктодерме.

Глобальные генные сети развития *D. melanogaster* и *Arabidopsis thaliana*



Гомеозисные мутации

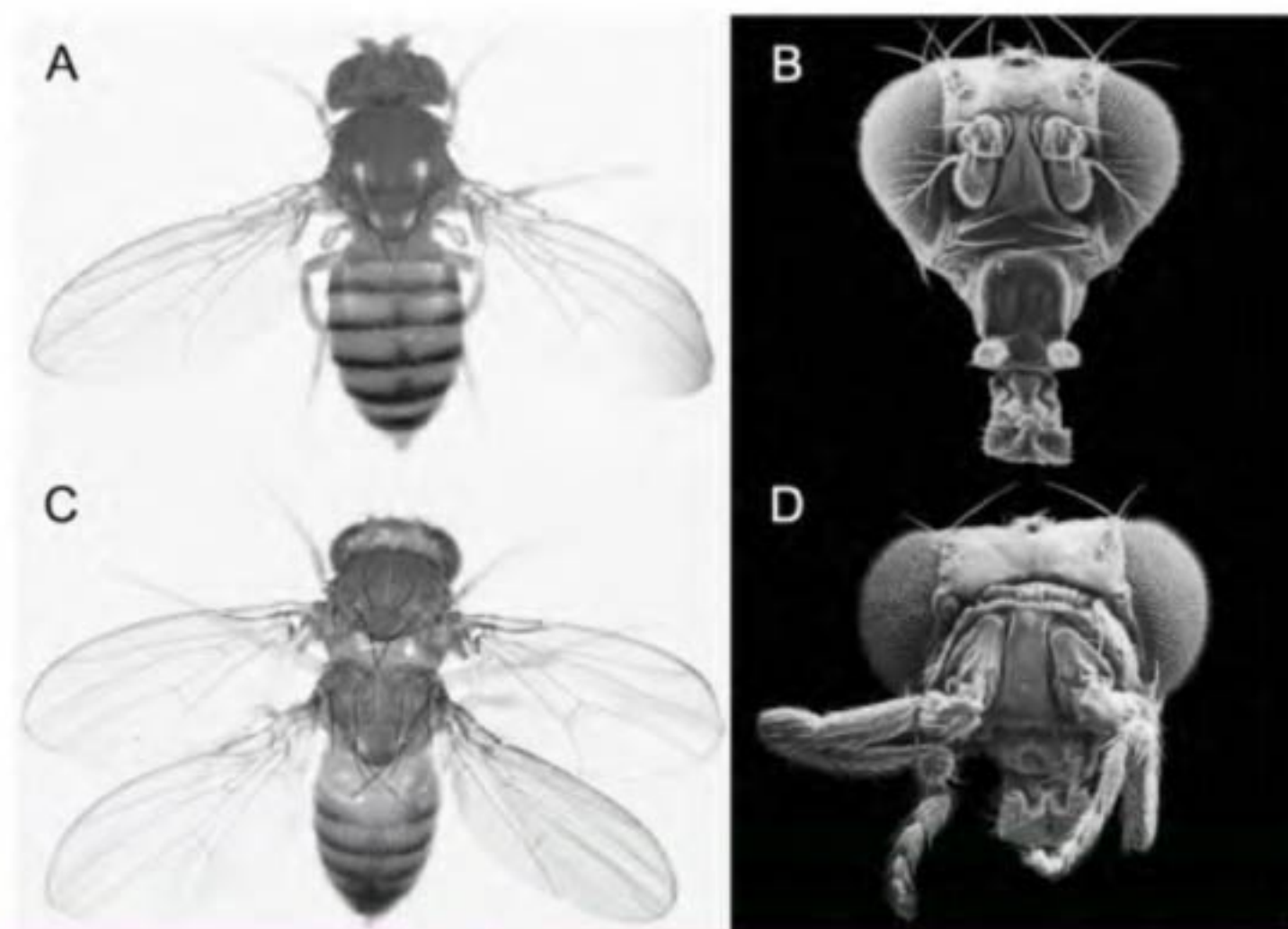


Гомеозисные мутации *Arabidopsis thaliana*

- A - норма (вид сверху),
C - мутация гена AGAMOUS.
B - норма (вид сбоку),
D - мутация гена PISTILLATA.

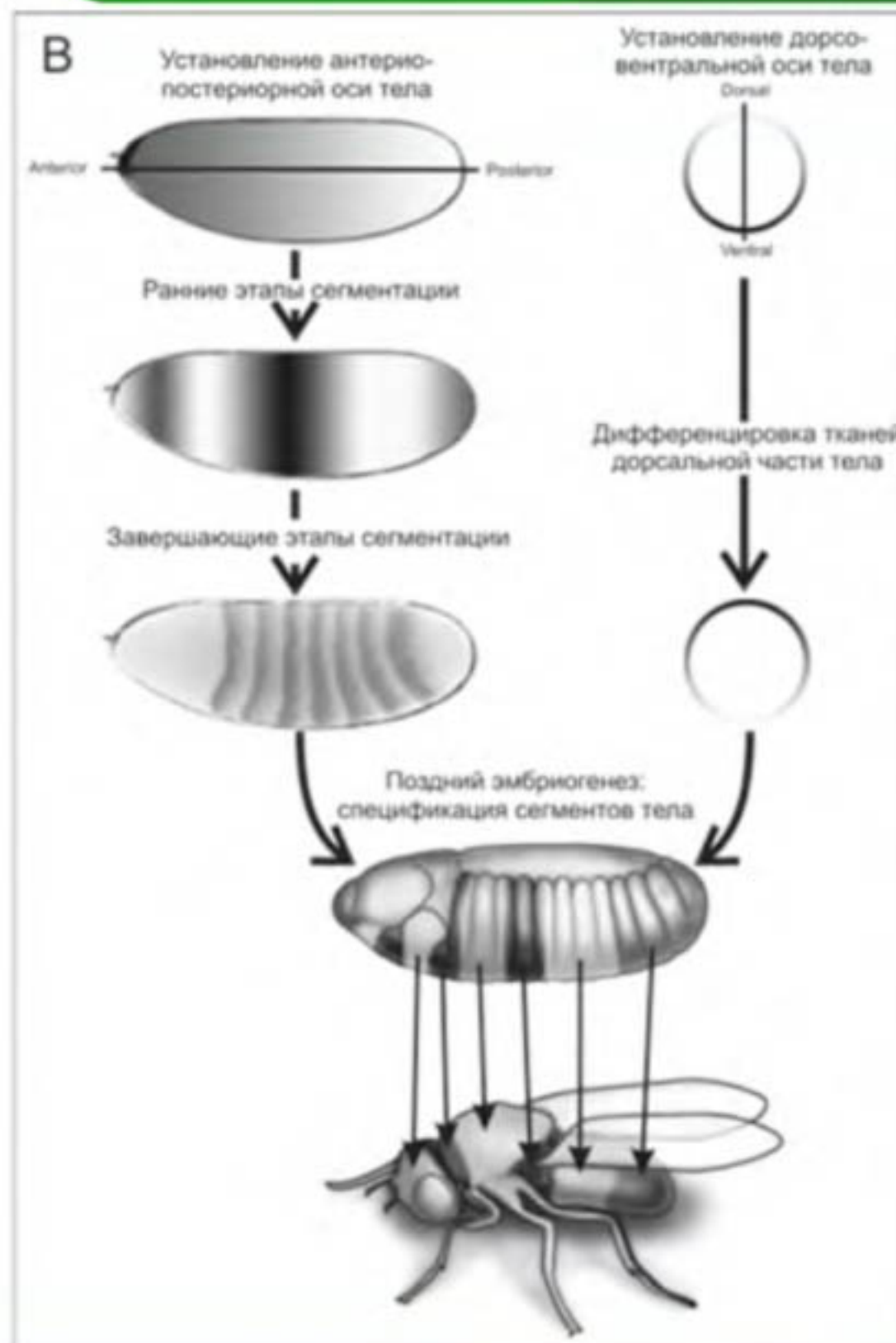
Гомеозисные мутации *Drosophila melanogaster*

- A - норма (вид с дорсальной стороны),
C - мутация гена Ultrabithorax.
B - норма (фотография головы),
D - мутация гена Antennapedia.



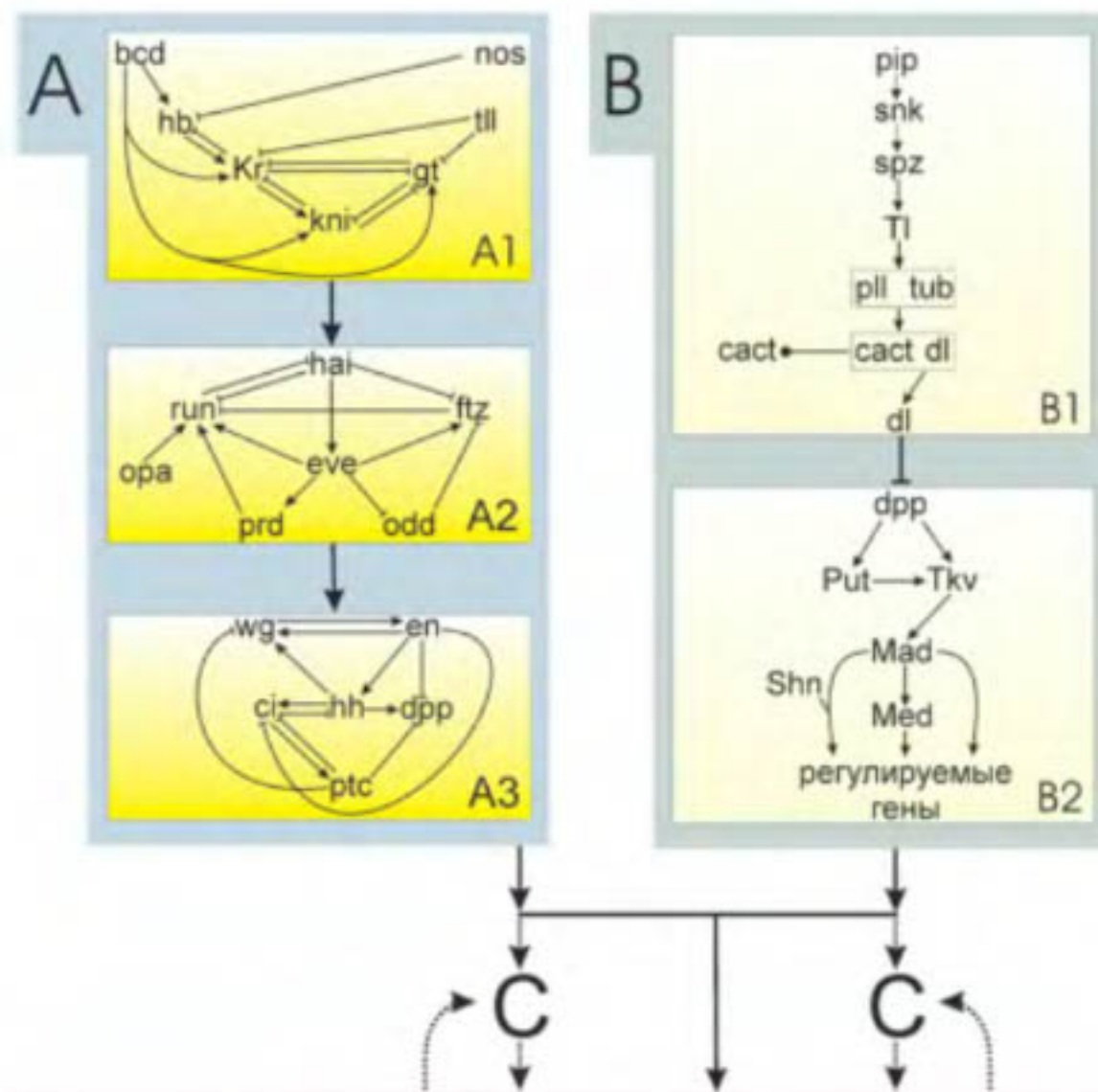


Аналогия развития *D. melanogaster* и *Arabidopsis thaliana*



А - схема основных этапов развития цветка *A. thaliana*.

В - схема основных этапов эмбрионального развития *D. melanogaster*.

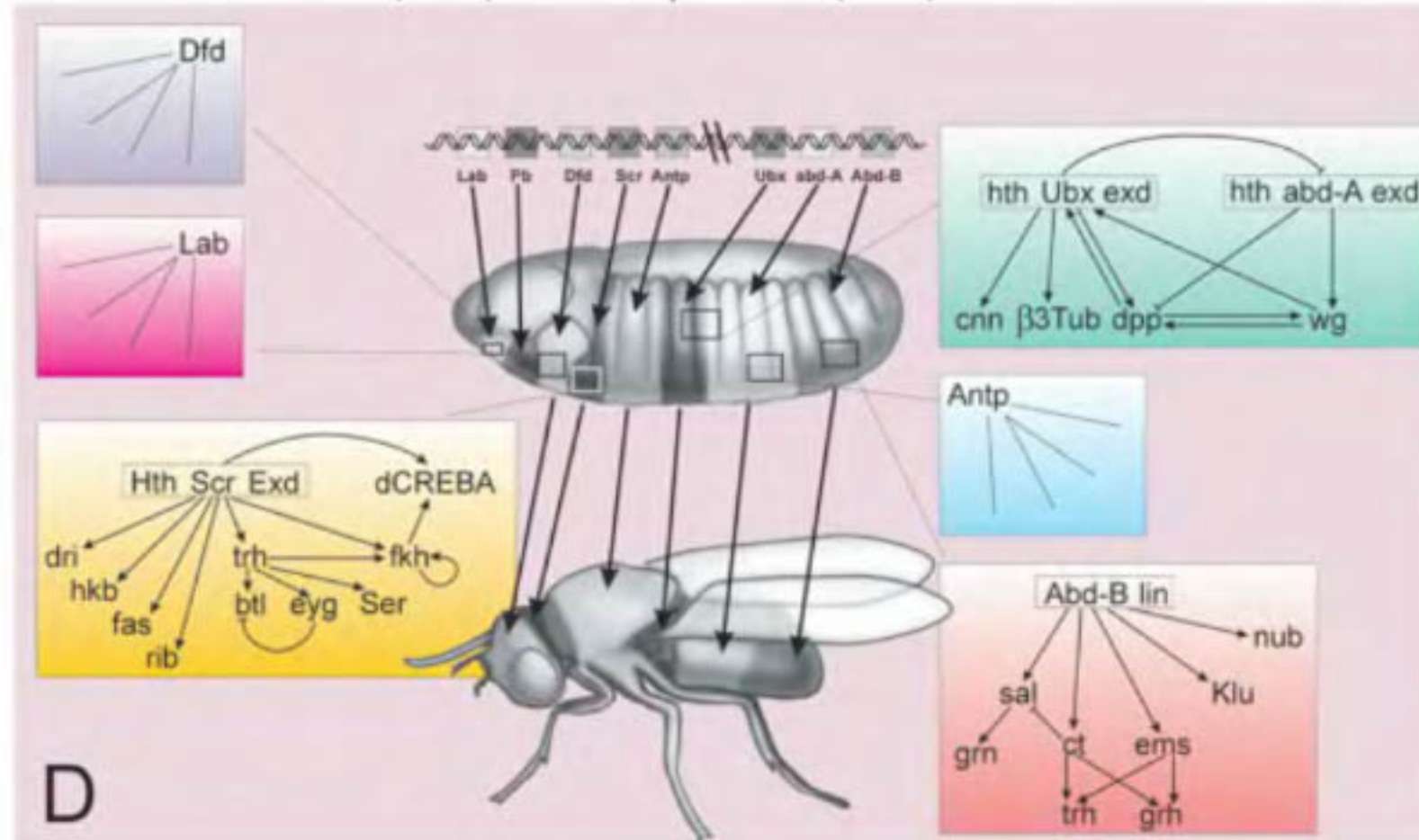


Общая схема генной сети эмбриогенеза *D. melanogaster* (блочность и иерархичность)

Пунктирными стрелками обозначены влияния, опосредованные промежуточными факторами.

Пунктиром без стрелки обозначены влияния Нох-генов на генные сети локальных

процессов дифференцировки и морфогенеза.



А - подсеть установления антерио-постериорной оси тела и ее спецификации.

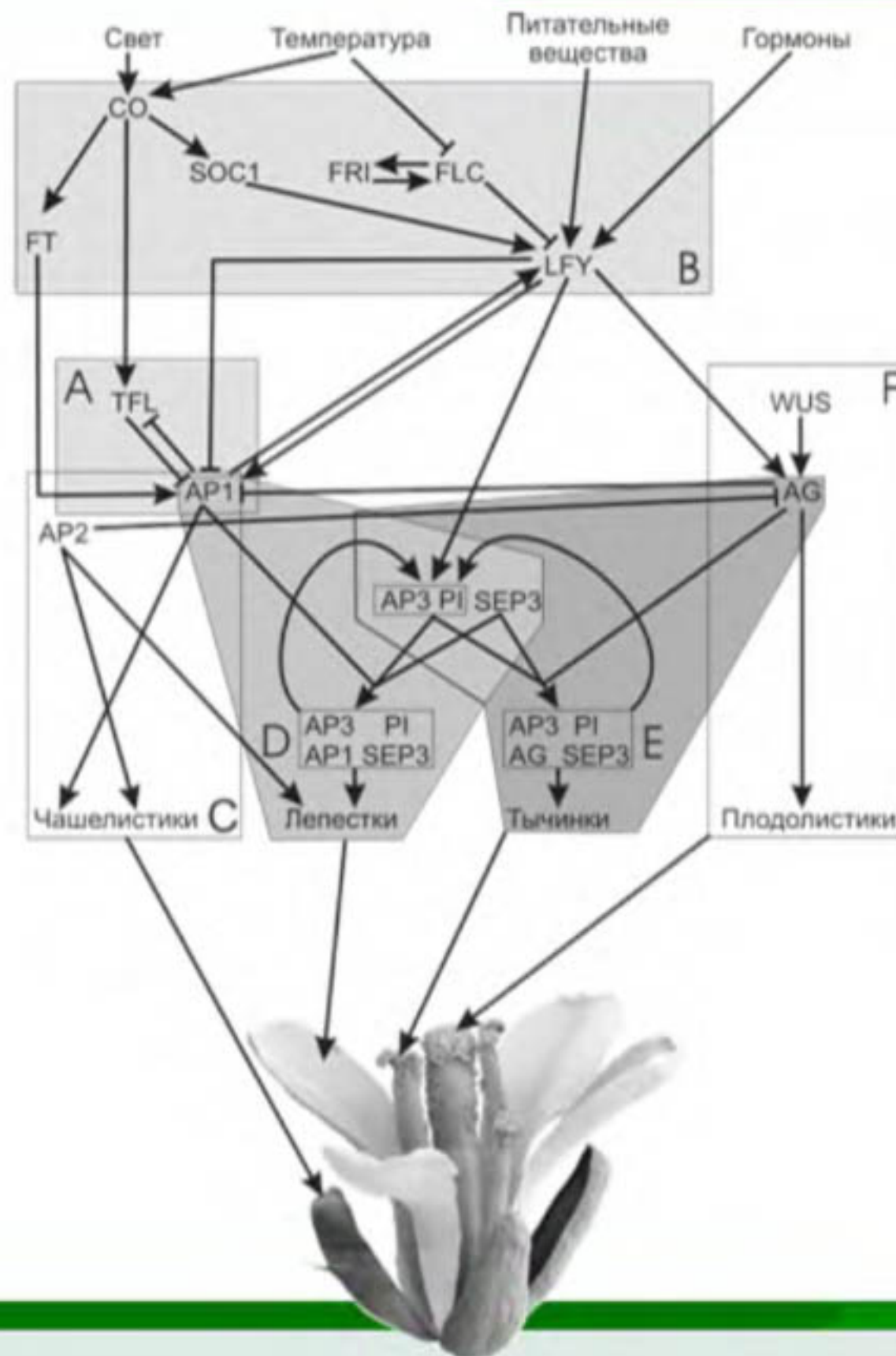
В - подсеть установления и спецификации дорсо-вентральной оси.

С - группа подсетей, контролирующих миграцию клеток.

Д - группа подсетей морфофункциональной спецификации сегментов тела.



Общая схема генной сети развития цветка *Arabidopsis thaliana* (блочность и иерархичность)



Общая схема генной сети развития цветка *Arabidopsis thaliana*

Стрелками с острым окончанием обозначены активирующие влияния, стрелками с тупым окончанием - ингибирующие влияния. В рамочку заключены гены, продукты которых образуют мультимеры.

А - подсеть контроля вегетативного состояния меристемы побега.

В - подсеть индукции цветения.

С - подсеть развития чашелистиков.

Д - подсеть развития лепестков.

Е - подсеть развития тычинок.

Ф - подсеть развития плодолистиков.



(I) Эволюция молекулярных механизмов развития: появление блочной иерархии генных сетей развития и их комбинаторики

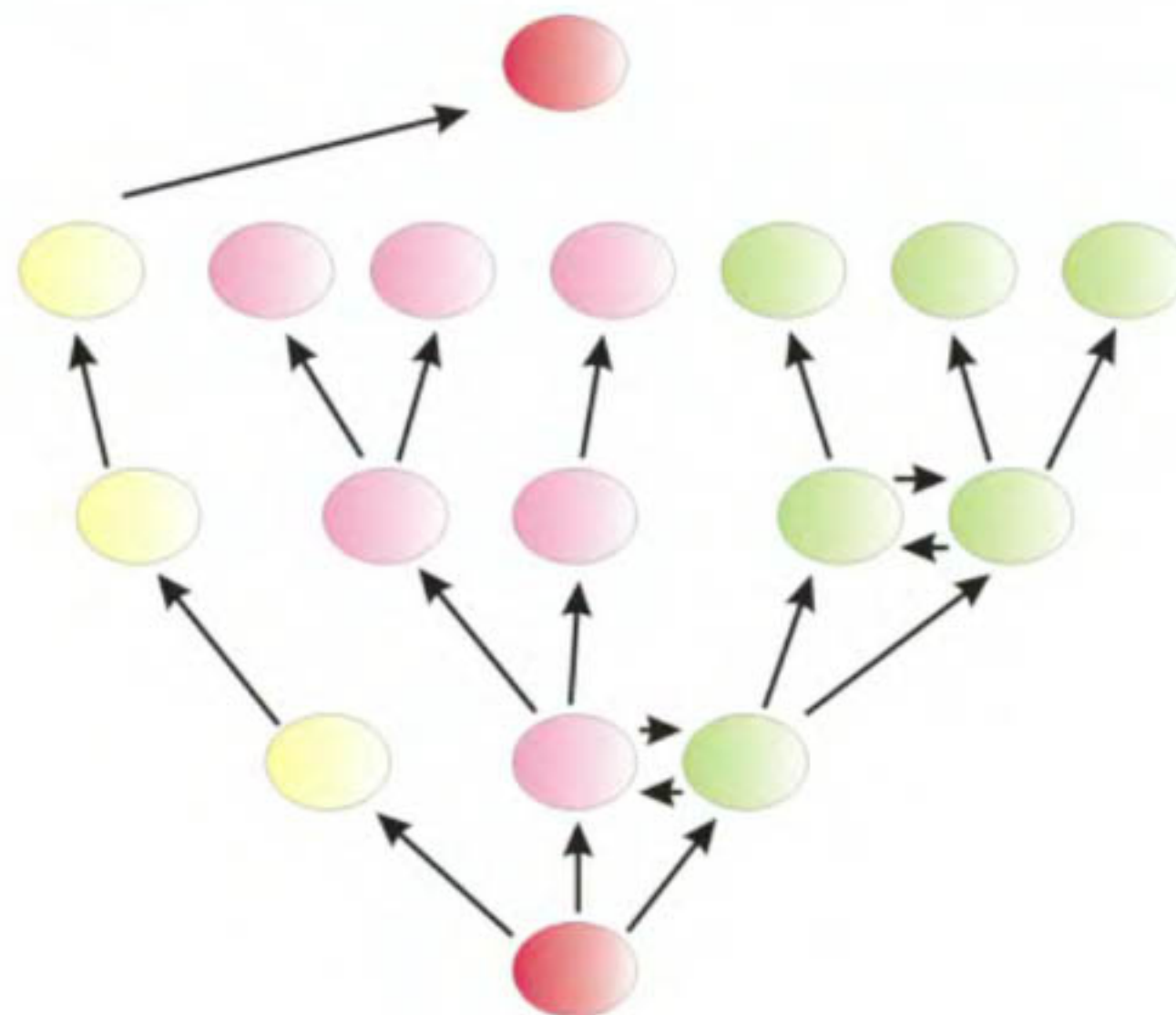


Фактические данные: одни и те же гены развития участвуют во многих процессах развития *D. melanogaster*

Ген	Функция гена
<i>delta</i>	определение дорзовентральной оси тела, развитие эктодермы, миграция клеток зародышевого пути, развитие эмбрионального сердца, развитие мезодермы, развитие центральной нервной системы
<i>Kruppel</i>	ранний эмбриогенез, развитие Мальпигиевых трубок, развитие эмбриональной мышечной системы, развитие центральной нервной системы, развитие амниосерозы, развитие глаза
<i>shaggy</i>	детерминация сегментной полярности, морфогенез щетинок, развитие сердца, морфогенез крыла
<i>cubitus interruptus</i>	ранний эмбриогенез, развитие имагинальных дисков, развитие аксонов сетчатки, развитие фолликулярных клеток
<i>runt</i>	ранний эмбриогенез, развитие центральной нервной системы, развитие периферической нервной системы
<i>dishevelled</i>	развитие женских гонад, овогенез, развитие крыла



Фактические данные: вероятность фиксации мутаций в локальных генных сетях развития



Чем больше взаимосвязей в развитии отдельной морфологической структуры с иными структурами тем меньше вероятность фиксации мутации затрагивающей развитие этой структуры.



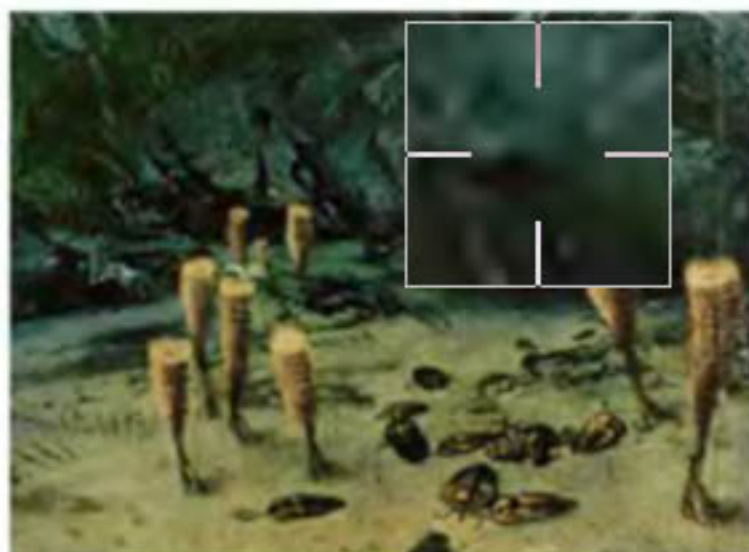
Фактические данные: гомологичные ряды изменчивости по Николаю Ивановичу Вавилову (на пшеницах и ячмене)

	остистая	коротко остистая	инфлятная	безостая
Мягкие пшеницы <i>Triticum vulgare</i> (42 хромосомы)				
Твердые пшеницы <i>Triticum durum</i> (28 хромосом)				
Ячмень обыкновенный <i>Hordeum vulgare</i>				





Фактические данные: ряды изменчивости у семейств самых примитивных многоклеточных животных – археоциат (по Алексею Юрьевичу Розанову)



Вид	Простые стенки	Тумулы простые	Тумулы бугорчатые	Козырьки	Дополнительная оболочка претриподитусового типа	Дополнительная оболочка ербоциатусового типа
Monocyathina	<i>Monocyathus polaris</i> (Vol.)	<i>Tumuliolynthus tubexter-nus</i> (Vol.)	<i>Sajanolynthus Kashina</i>	<i>Propriolynthus vologdini</i> (Jak.)	<i>Raddocyathella baylei</i> (Vol.)	
Capsulocyathina	<i>Capsulocyathus irregularis</i> Zhur.	<i>Fransuasaecyathus subtu-mulatus</i> (Zhur.)	<i>Fransuasaecyathus</i> sp.		<i>Uralocyathella bula-ta</i> Zhur.	
Dokidocyathina	<i>Dokidocyathus regu-laris</i> Zhur.	<i>Kaltatocyathus kaschinae</i> Roz.	<i>Papillocyathus vacu-us</i> Roz.	<i>Soanicyathus admi-randus</i> Roz.	<i>Kidjassocyathus uralensis</i> Roz.	
Ajacyathina	<i>Aldanocyathus sun-nuginicus</i> (Zhur.)	<i>Tumulocyathus pustulatus</i> (Vol.)	<i>Rewardocyathus</i> Roz., gen. nov.	<i>Porocyathus mirabi-lis</i> Zhur.	<i>Prefiosocyathus sub-tillus</i> Roz.	<i>Tegerocyathus abo-kanensis</i> (Vol.)
Nochorocyathina	<i>Nochorocyathus mi-rabilis</i> Zhur.	<i>Kotuyicyathus kotuyikensis</i> Roz.	<i>Lenacyathus lenaicus</i> Zhur.	<i>Fansycyathus ler-monovae</i> Korsh. et Roz.	<i>Kordecyathus spino-sus</i> Miss.	
Coscinocyathina	<i>Coscinocyathus roj-kovi</i> Vol.	<i>Tumulocoscinus atdabanen-sis</i> Zhur.	<i>Alataucyathus jaro-shevitchi</i> Zhur.	<i>Muchattacyathus</i> Roz., gen. nov.	<i>Tomocyathus opero-sus</i> Roz.	? <i>Anaptyctocyathus cribripora</i> (Bedf.)

* В таблице приведены названия только наиболее типичных родов и видов.



Фактические данные: типы филэмбриогенеза (изменений эмбриогенеза) по Алексею Николаевичу Северцову

**Анаболии – надставки
конечных стадий развития
(развитие челюстей у саргана)**

**Девииации – изменение пути
развития (развитие чешуи у
акуловых рыб и рептилий)**

**Архаллакис – изменение
первичных зачатков**





Фактические данные: принцип компенсации функции и мозаичная эволюция многоклеточных по Николаю Николаевичу Воронцову

Принцип компенсации функции – специализация одних органов (функций) в связи с новыми требованиями среды компенсирует длительное отставание темпов эволюции других органов (функций)

Неравномерность темпов

эволюционного

преобразования признаков

одной системы и ПКФ

обеспечивает:

(1) быструю и экономичную

приспосабливаемость;

(2) пути для деспециализации вида.

Чем важнее признак (функция) для выживания организма в конкретной среде тем меньше изменчивость этой функции (органа).



E.Zholnerovskaya, M.Vorontsova, N.Vorontsov,
Novosibirsk, Akademgorodok, RUSSIA, 1972



Теория: эволюционные возможности морфодинамических и морфостатических процессов эмбриогенеза

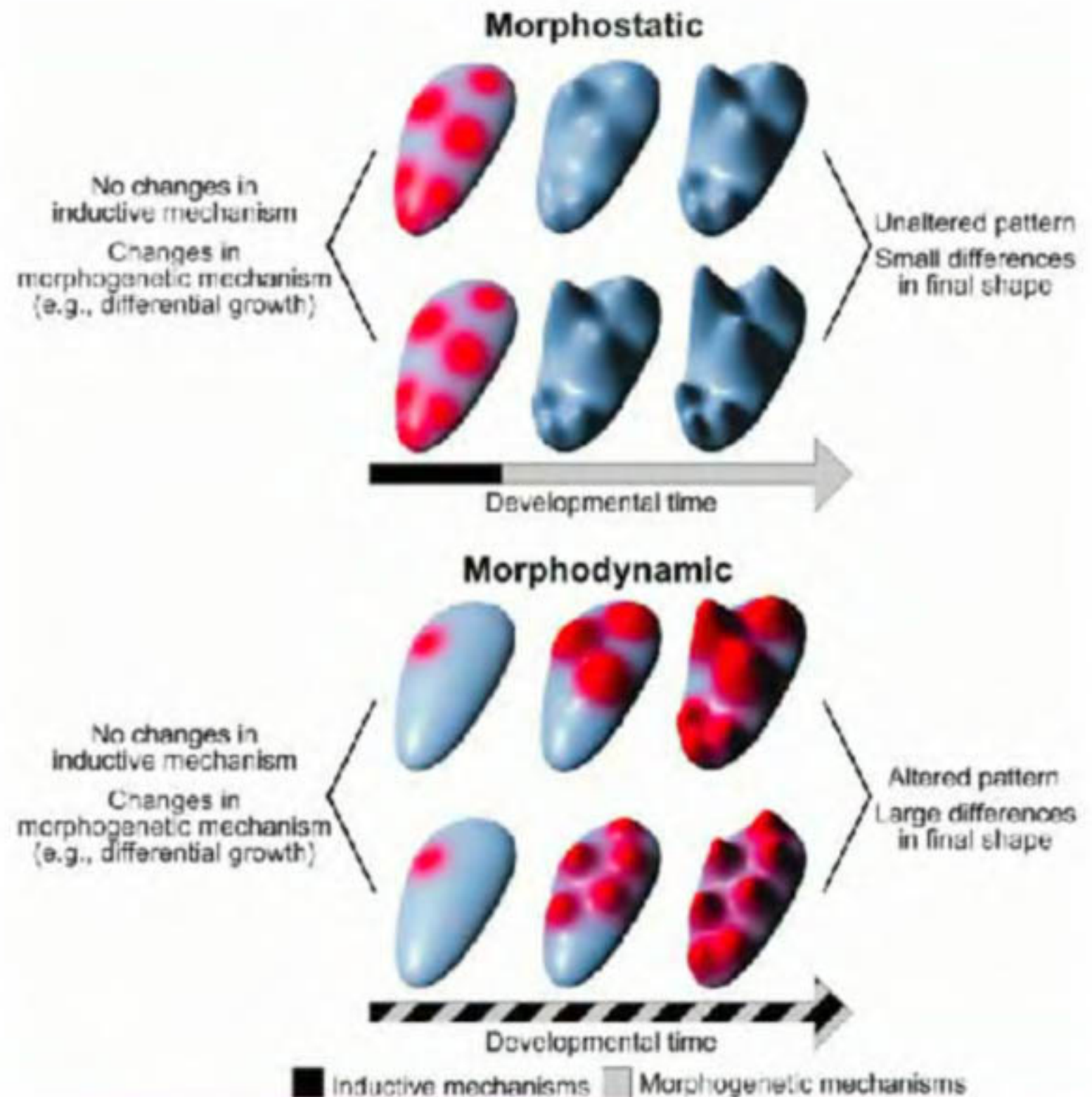
В эмбриональном развитии процессы индукции могут предшествовать процессам морфогенеза.

Напротив, морфодинамические процессы развития образованы сложно переплетающейся сетью процессов эмбриональной индукции и дифференцировки.

Простое изменение параметров роста ткани при морфостатическом процессе практически не влияет на процессы индукции и формирования паттернов морфогенов.

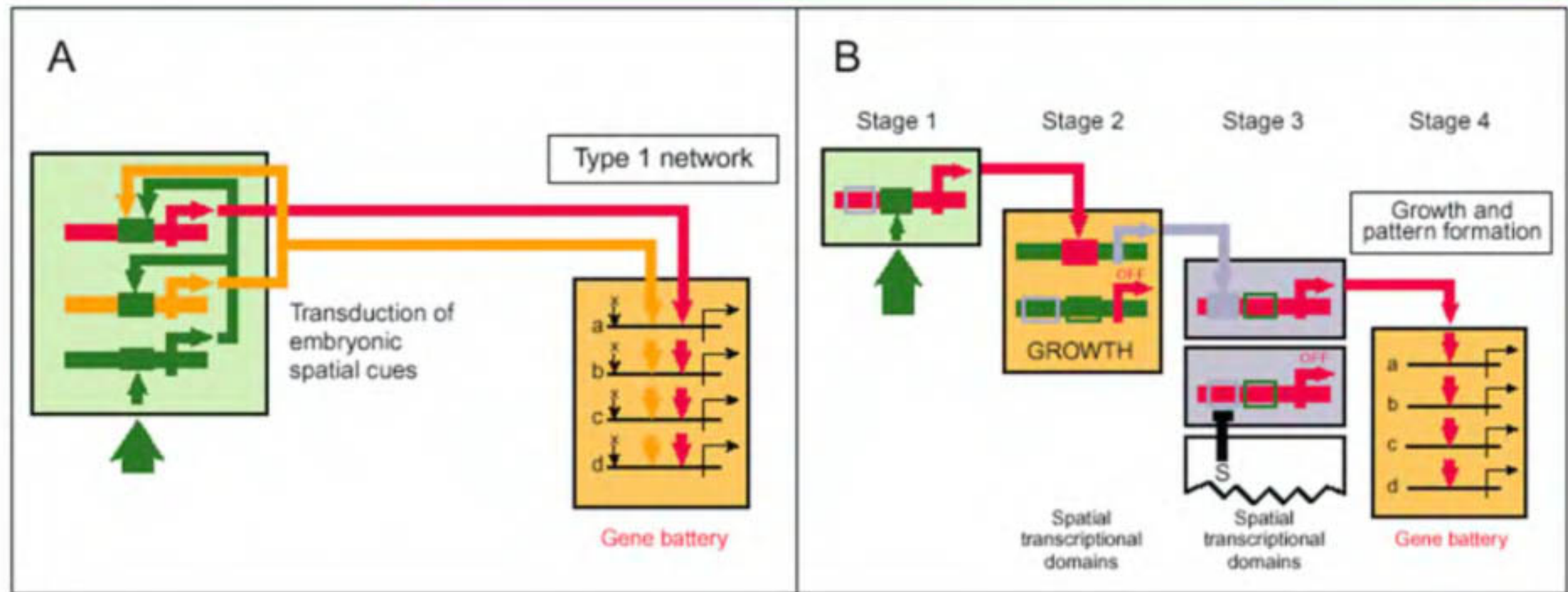
В морфодинамическом процессе малые изменения параметров роста могут приводить к индукции роста новых территорий и полному изменению паттернов морфогенов (гиперманифестации признаков).

Эволюционно морфодинамические процессы развития способны к генерации значительно большего разнообразия форм.





Теория: качественный скачок в эволюции генных сетей развития в период возникновения билатерий.

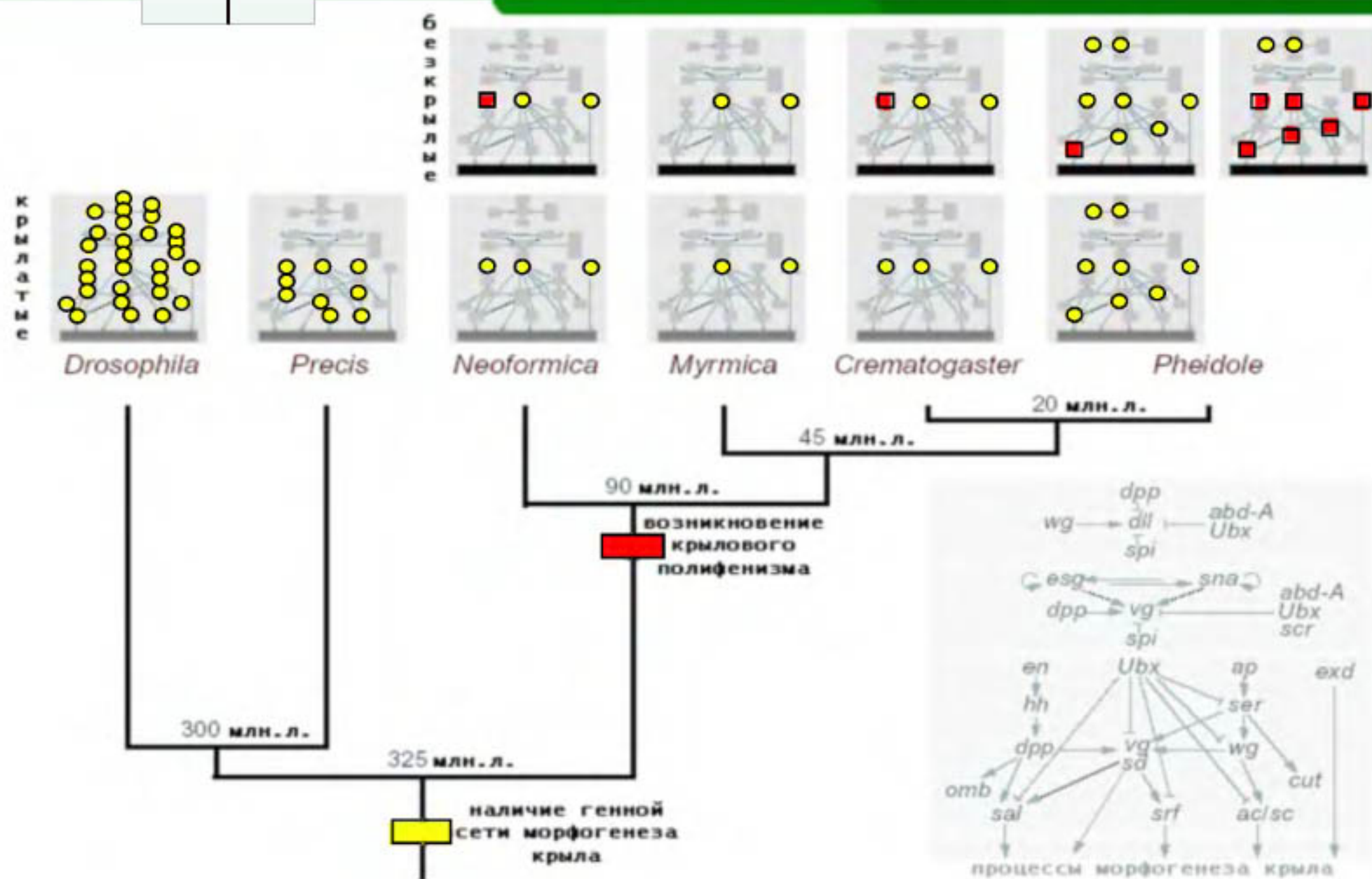


Цветные прямоугольники – энхансеры; состояние транскрипции гена зависит от наличия ТФ (регуляция экспрессии гена через определенный энхансер показана цветом)

- (A) Начальный паттерн морфогенов предполагается качественно схожим с паттерном морфогенов обуславливающим примитивный эмбриогенез. Продукты генов обозначенных зеленым в клетке слева отвечают на пространственный градиент морфогенов активируя в свою очередь другие гены кодирующие транскрипционные факторы (обозначены красным и оранжевым). Гены регулируемые вторичными транскрипционными факторами образуют кассеты (показаны в прямоугольнике справа).
- (B) Кассета клеточных дифференцировок. Множество прямоугольников (стадия 3) указывают на наличие пространственных доменов экспрессии. Появляются новые регуляторные связи: межклеточные индукционные взаимодействия на поздних стадиях развития; контуры контролирующие рост и клеточную пролиферацию.



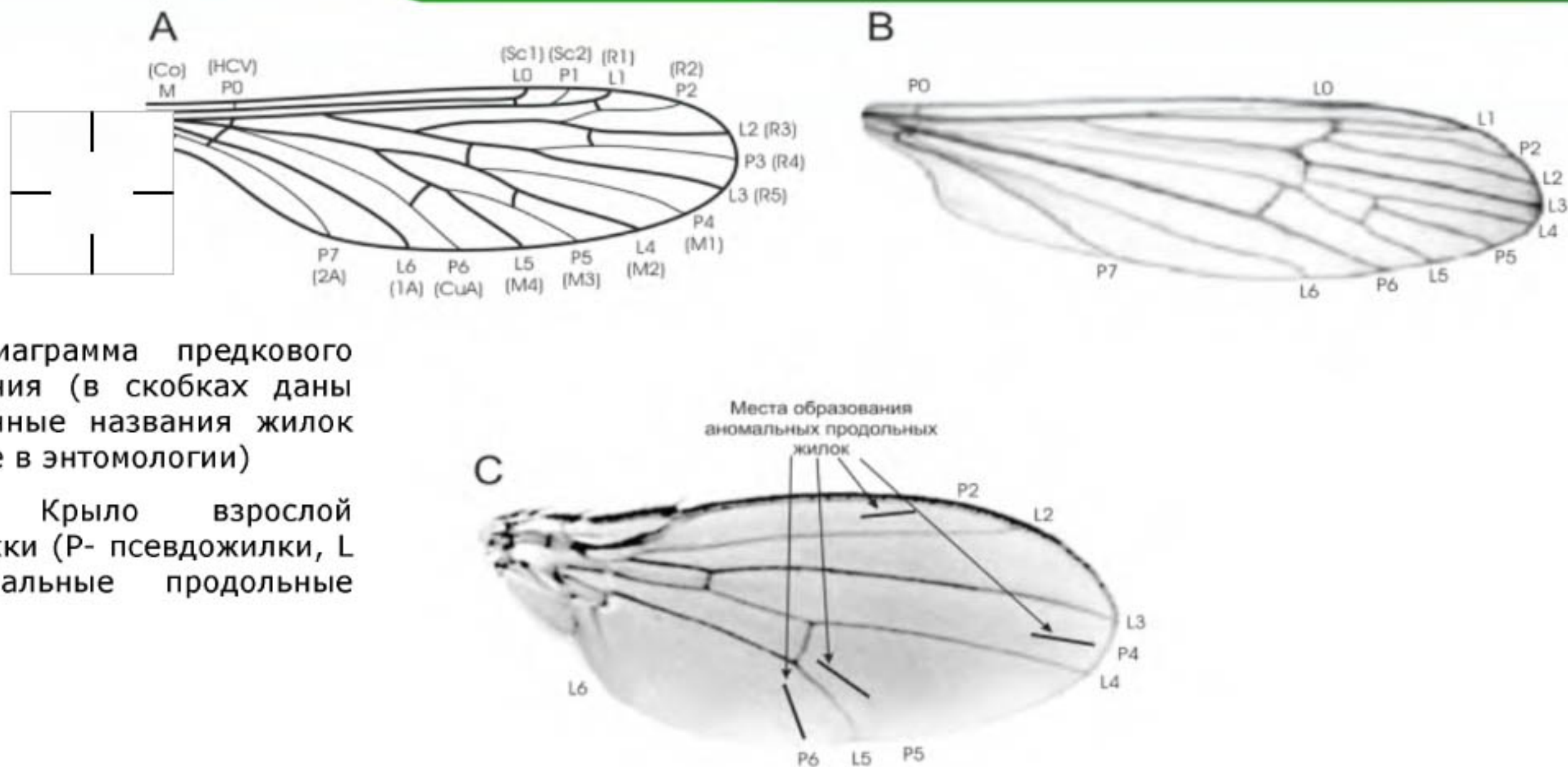
Регрессивная эволюция крыльев муравьев.



Крыловой полифенизм появился ~ 125 млн.л. назад (**красная полоса** на древе). Генная сеть образования крыла консервативна у насекомых в течение 325 млн.л. (**желтая полоса**). Генные сети образования крыльев рабочих и репродуктивных каст муравьев показаны соответственно в верхнем и нижнем ряду диаграмм (изученные гены - желтые кружки, красные квадраты – гены, экспрессия которых у рабочих каст отсутствует).



Регрессивная эволюция крыльев двукрылых



А – Диаграмма предкового жилкования (в скобках даны сокращенные названия жилок принятые в энтомологии)

В – Крыло взрослой долгоножки (Р- псевдожилки, L – нормальные продольные жилки)

С - На крыле *Drosophila melanogaster* можно наблюдать четыре "горячих точки" образования псевдожилков (P2, P4, P5 и P6). P4 располагается между жилками L3 и L4 и имеет место у fused-мутантов. У pet-мутантов псевдожилка P2 обнаруживается между краем крыла и L2, между L5 и L6 - P6. P5 располагается между L4 и L5 на постериорной границе экспрессии гена *spalt*.



(II) Эволюция молекулярных механизмов развития: появление разнообразия режимов функционирования генных сетей развития



Математическое моделирование взаимодействий клеток в развитии: ограниченное число элементарных топологий генных сетей и конечных паттернов

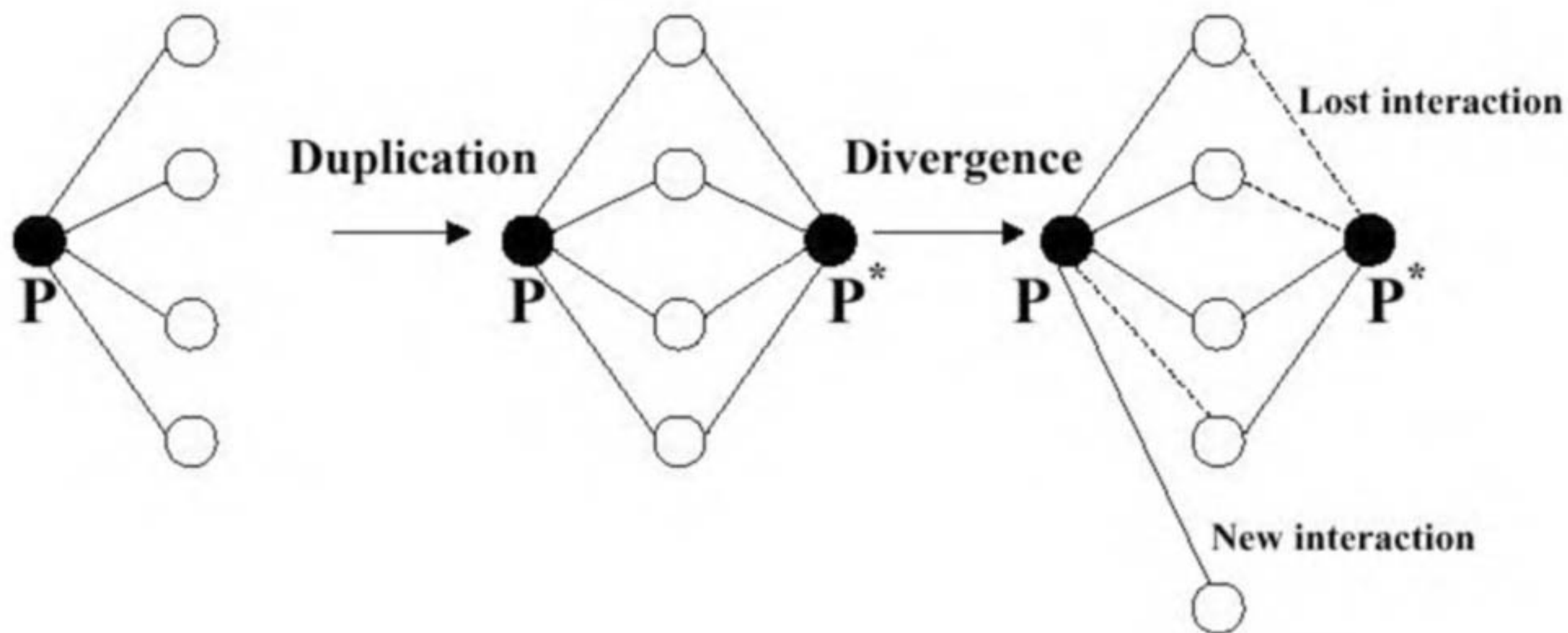


Квадратами обозначены простейшие генетические элементы – гены и их белковые продукты, цифрами – различные генетические элементы.

Стрелки с острым окончанием символизируют процесс активации какой-либо реакции или поток, с тупым – процесс ингибирования.



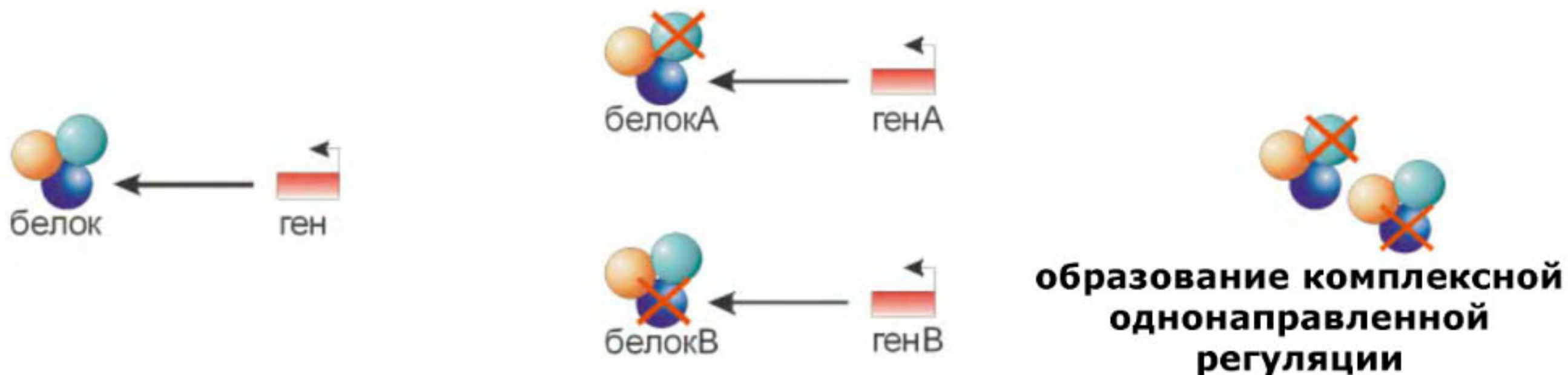
Эффект дупликации генов на их продукты: функциональная дифференциация молекулярных механизмов развития



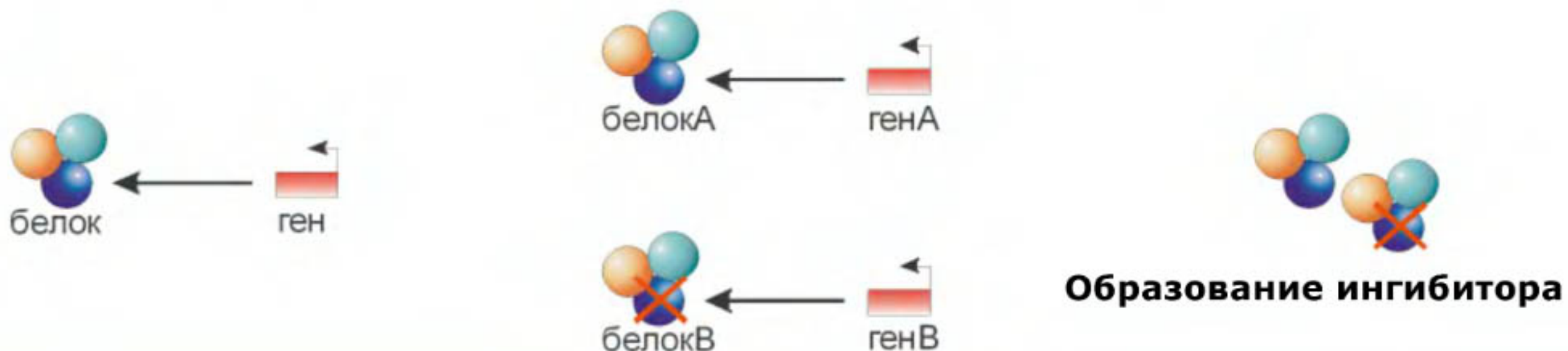


Различные гипотезы последствий дупликации генов

Дупликация – деградация – комплементация



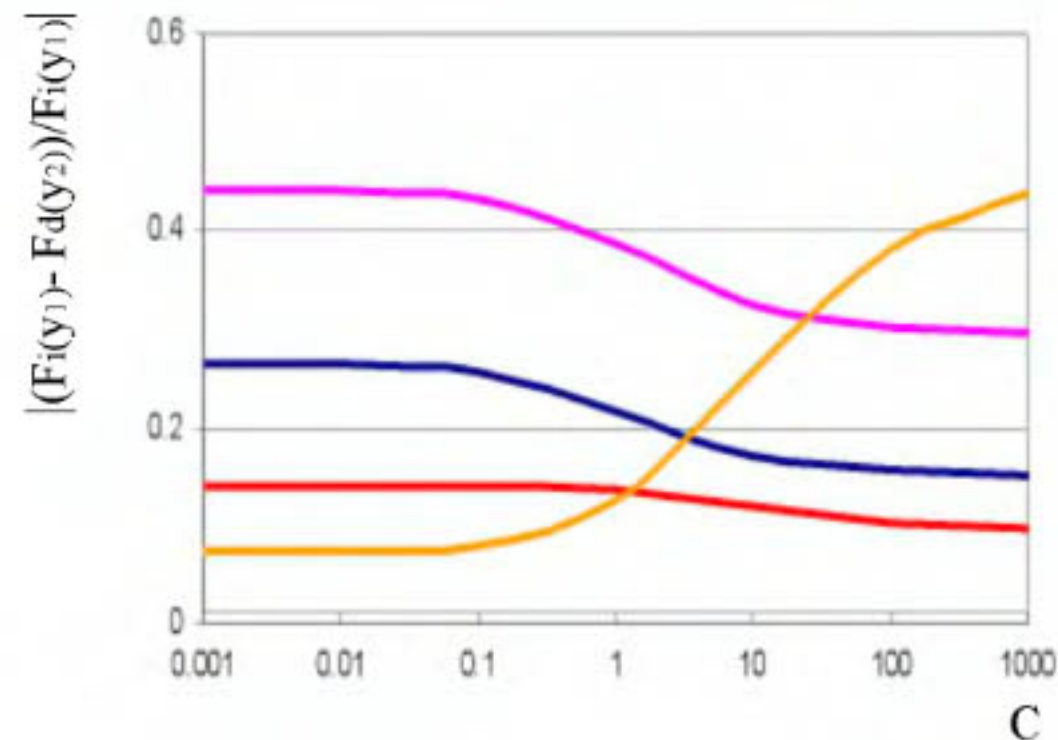
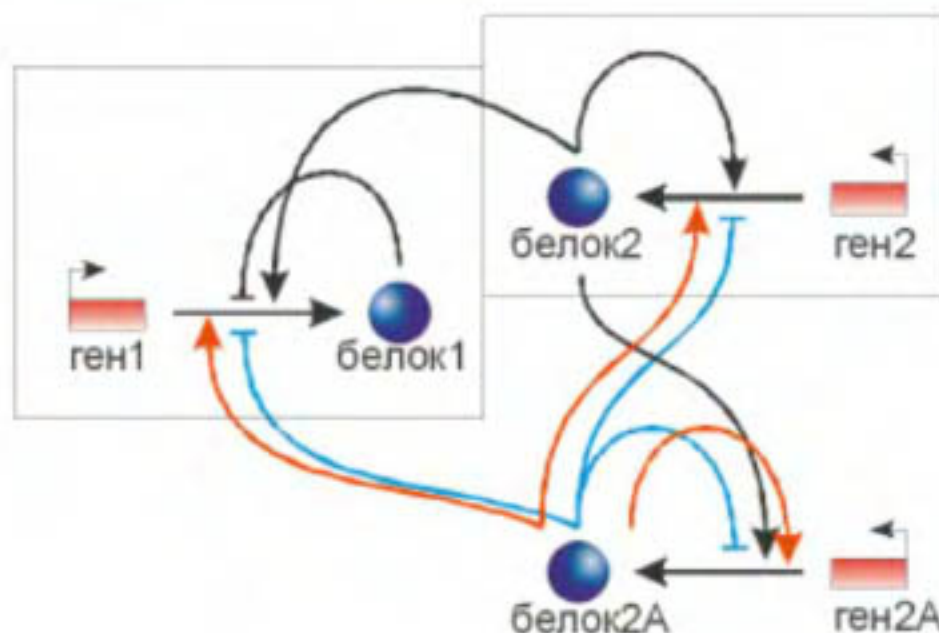
Дупликация – деградация – аттенуация





Дубликации генов контролирующей контуры отрицательных обратных связей (конкур. ингибирование) и изменение силы отр. обр. связей (C)

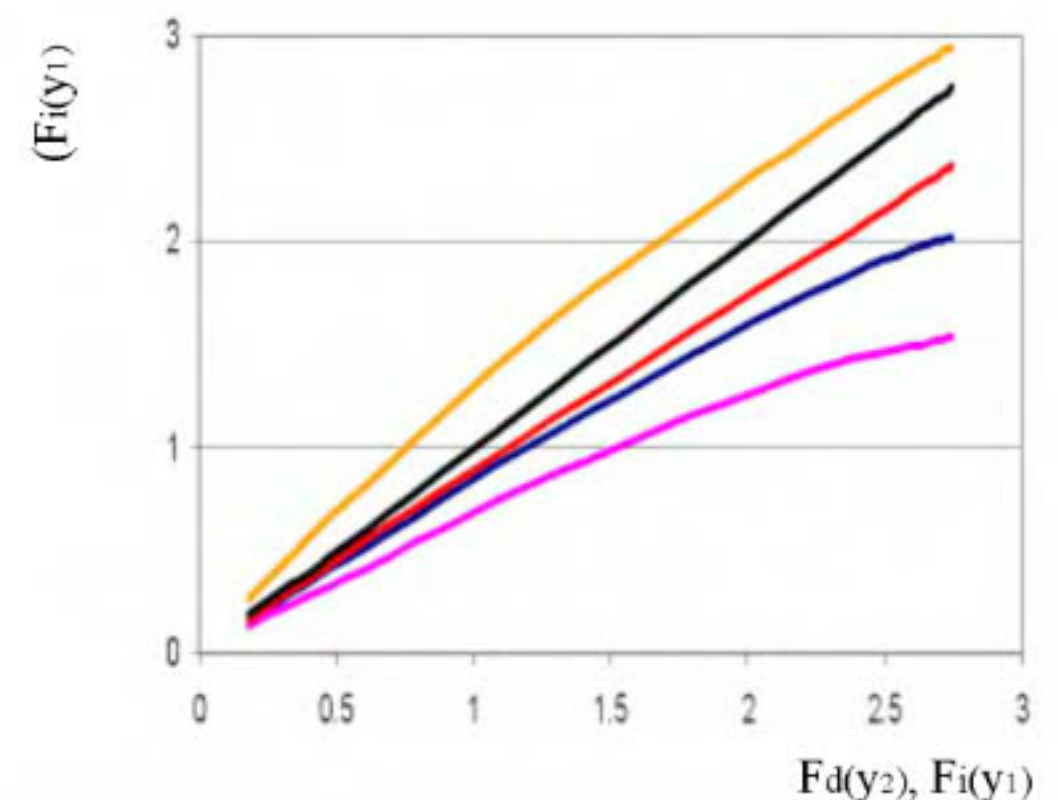
$$Fi(t,y) := \begin{pmatrix} \frac{y_2 \cdot y_0 \cdot A}{1 + y_2 \cdot y_0} - y_0 \\ \frac{y_2 \cdot y_0 \cdot A}{1 + C \cdot y_1 + y_2 \cdot y_0} - y_1 \\ 5 \cdot y_2 - y_2 \cdot y_3 \\ y_2 \cdot y_3 - y_3 \end{pmatrix}$$



разнонаправленная рег. однонаправленная рег.

$$Fd(t,y) := \begin{pmatrix} \frac{y_3 \cdot y_0 \cdot A}{1 + y_1 + y_3 \cdot y_0} - y_0 \\ \frac{y_3 \cdot y_0 \cdot A}{1 + y_1 + y_3 \cdot y_0} - y_1 \\ \frac{y_3 \cdot y_0 \cdot A}{1 + C \cdot y_2 + y_1 + y_3 \cdot y_0} - y_2 \\ 5 \cdot y_3 - y_3 \cdot y_4 \\ y_3 \cdot y_4 - y_4 \end{pmatrix}$$

$$Fd(t,y) := \begin{pmatrix} \frac{y_3 \cdot y_0 \cdot y_1 \cdot A}{1 + y_3 \cdot y_0 \cdot y_1} - y_0 \\ \frac{y_3 \cdot y_0 \cdot y_1 \cdot A}{1 + y_3 \cdot y_0 \cdot y_1} - y_1 \\ \frac{y_3 \cdot y_0 \cdot y_1 \cdot A}{1 + C \cdot y_2 + y_3 \cdot y_0 \cdot y_1} - y_2 \\ 5 \cdot y_3 - y_3 \cdot y_4 \\ y_3 \cdot y_4 - y_4 \end{pmatrix}$$

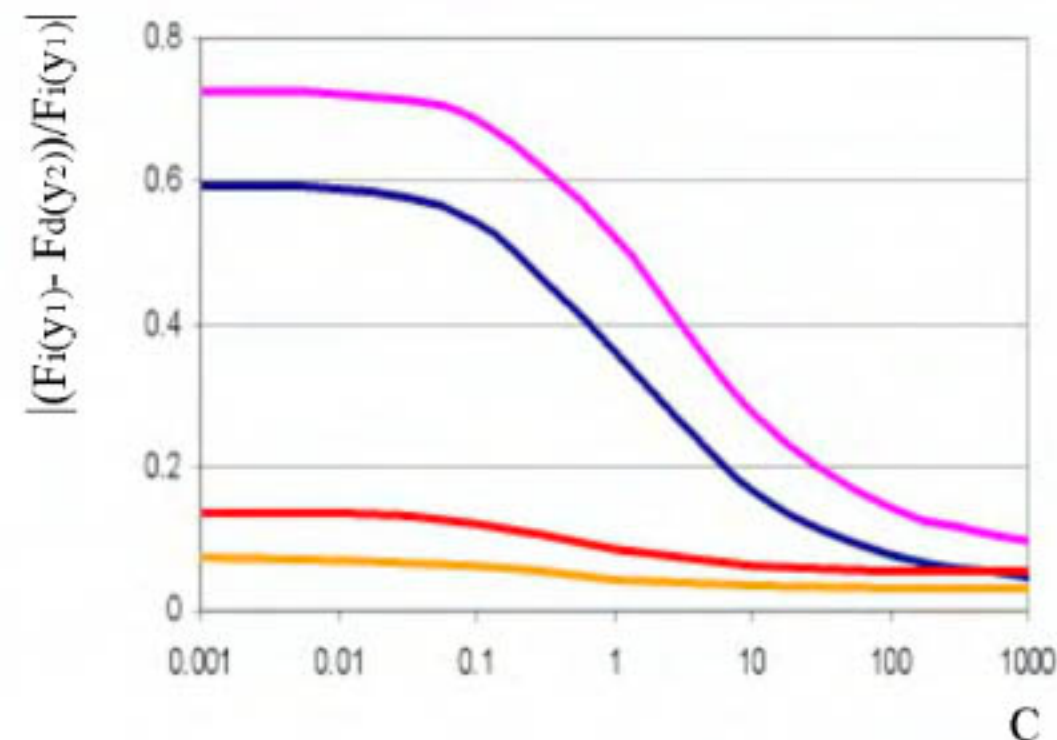
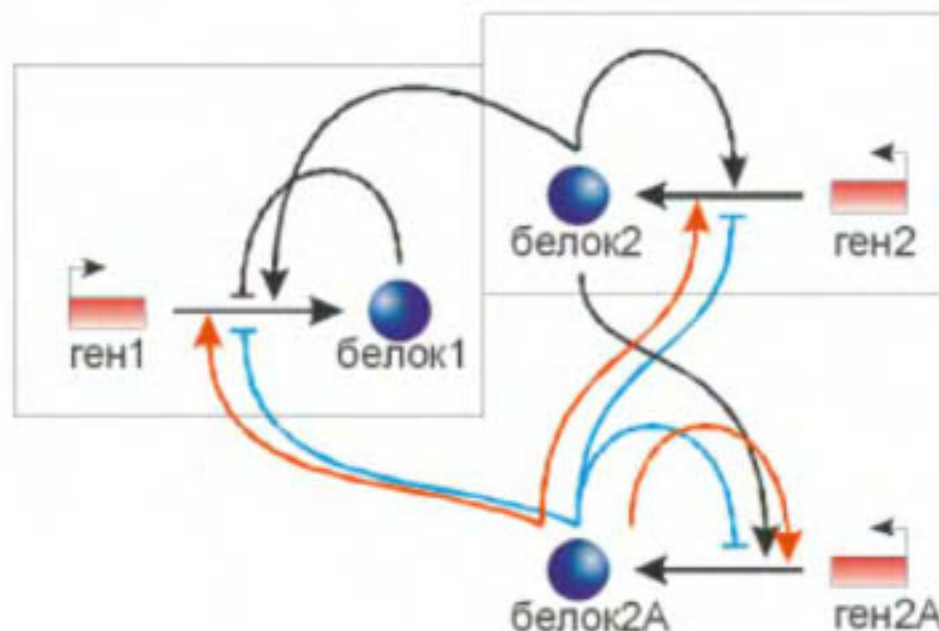


Разная окраска свидетельствует о разной точности копирования гена y_1 по регуляторным районам



Дупликации генов контролирующих контуры отрицательных обратных связей (неконкур. ингибирование) и изменение силы отр. обр. связей (C)

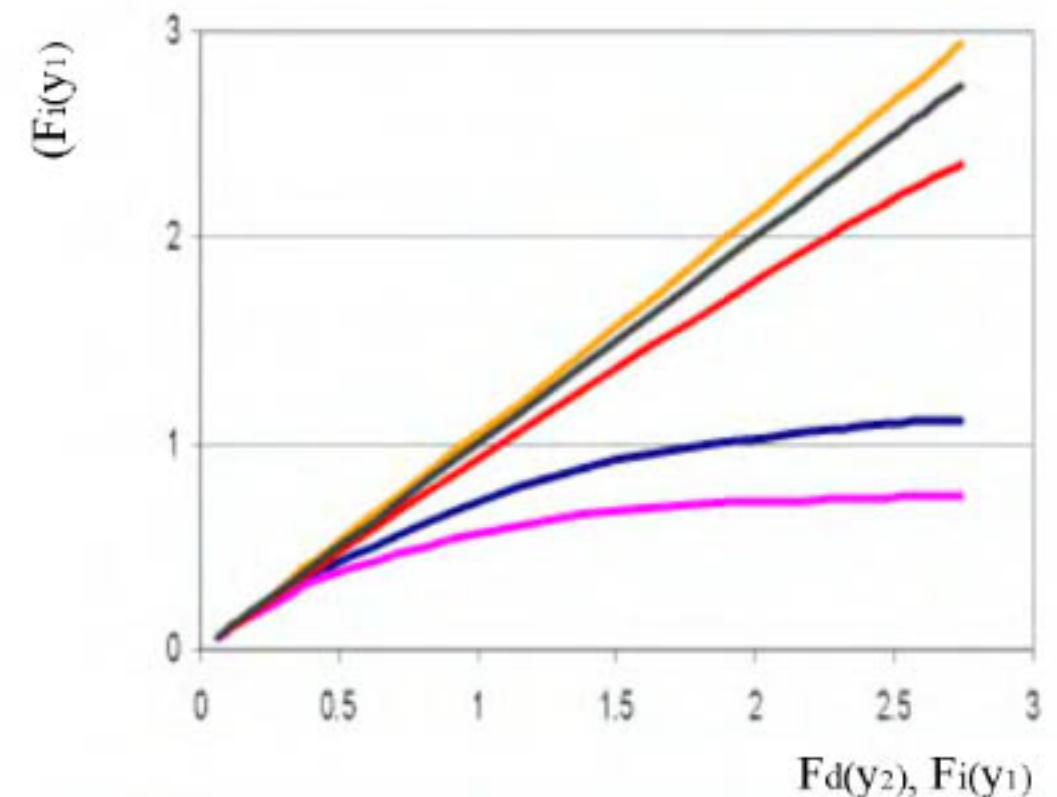
$$F(t,y) := \begin{pmatrix} \frac{y_2 \cdot y_0 \cdot A}{1 + y_2 \cdot y_0} - y_0 \\ \frac{y_2 \cdot y_0 \cdot A}{1 + C y_1 + C y_1 \cdot y_2 \cdot y_0 + y_2 \cdot y_0} - y_1 \\ 5 y_2 - y_2 \cdot y_3 \\ y_2 \cdot y_3 - y_3 \end{pmatrix}$$



разнонаправленная рег. однонаправленная рег.

$$Fd(t,y) := \begin{pmatrix} \frac{y_3 \cdot y_0 \cdot A}{1 + y_1 + y_3 \cdot y_0} - y_0 \\ \frac{y_3 \cdot y_0 \cdot A}{1 + y_1 + y_3 \cdot y_0} - y_1 \\ \frac{y_3 \cdot y_0 \cdot A}{1 + C y_2 + y_1 + C y_2 \cdot y_3 \cdot y_0 + y_1 \cdot y_3 \cdot y_0 + y_3 \cdot y_0} - y_2 \\ 5 y_3 - y_3 \cdot y_4 \\ y_3 \cdot y_4 - y_4 \end{pmatrix}$$

$$Fd(t,y) := \begin{pmatrix} \frac{y_3 \cdot y_0 \cdot y_1 \cdot A}{1 + y_3 \cdot y_0 \cdot y_1} - y_0 \\ \frac{y_3 \cdot y_0 \cdot y_1 \cdot A}{1 + y_3 \cdot y_0 \cdot y_1} - y_1 \\ \frac{y_3 \cdot y_0 \cdot y_1 \cdot A}{1 + C y_2 + C y_2 \cdot y_1 \cdot y_3 \cdot y_0 + y_3 \cdot y_0 \cdot y_1} - y_2 \\ 5 y_3 - y_3 \cdot y_4 \\ y_3 \cdot y_4 - y_4 \end{pmatrix}$$

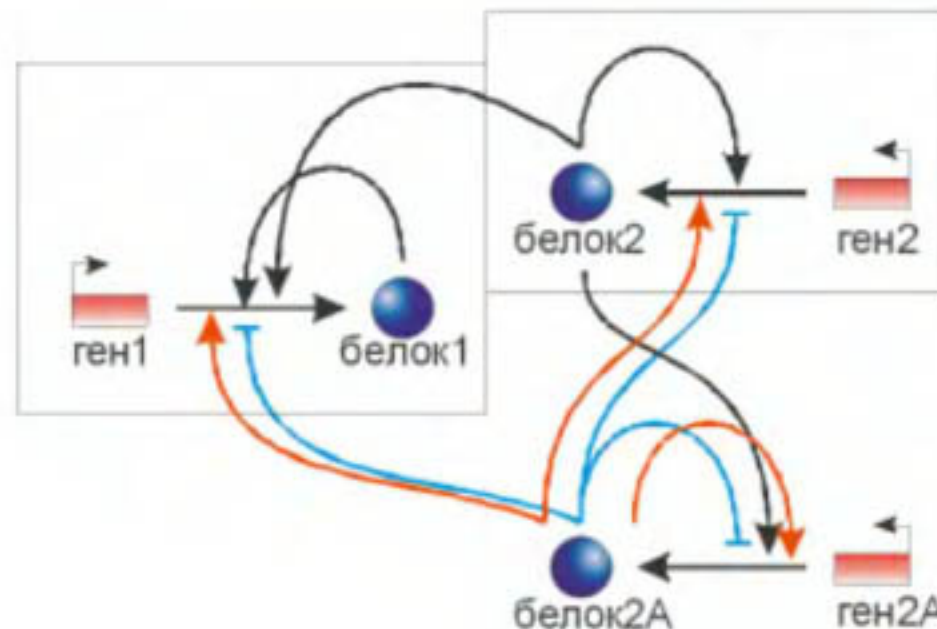


Разная окраска свидетельствует о разной точности копирования гена y_1 по регуляторным районам



Дубликации генов контролирующих контуры положительных обратных связей

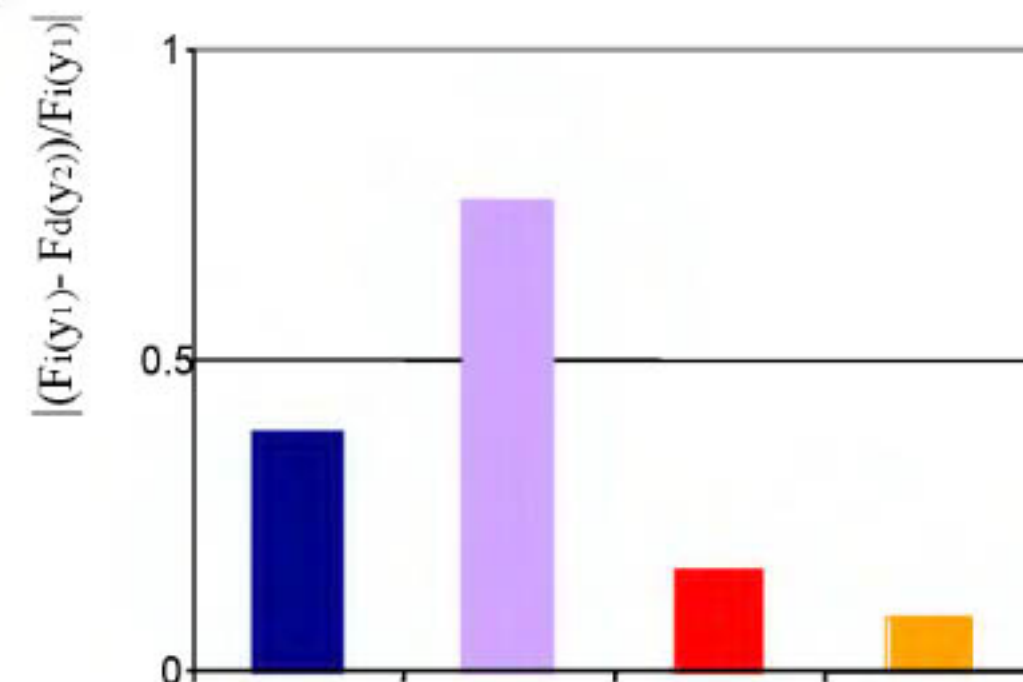
$$Fi(t,y) := \begin{pmatrix} \frac{y_2 \cdot y_0 \cdot A}{1 + y_2 \cdot y_0} - y_0 \\ \frac{y_2 \cdot y_1 \cdot y_0 \cdot A}{1 + y_2 \cdot y_1 \cdot y_0} - y_1 \\ 5 \cdot y_2 - y_2 \cdot y_3 \\ y_2 \cdot y_3 - y_3 \end{pmatrix}$$



разнонаправленная рег. однонаправленная рег.

$$Fd(t,y) := \begin{pmatrix} \frac{y_3 \cdot y_0 \cdot A}{1 + y_1 + y_3 \cdot y_0} - y_0 \\ \frac{y_3 \cdot y_0 \cdot A}{1 + y_1 + y_3 \cdot y_0} - y_1 \\ \frac{y_3 \cdot y_0 \cdot y_2 \cdot A}{1 + y_1 + y_3 \cdot y_0 \cdot y_2} - y_2 \\ 5 \cdot y_3 - y_3 \cdot y_4 \\ y_3 \cdot y_4 - y_4 \end{pmatrix}$$

$$Fd(t,y) := \begin{pmatrix} \frac{y_3 \cdot y_1 \cdot y_0 \cdot A}{1 + y_3 \cdot y_1 \cdot y_0} - y_0 \\ \frac{y_3 \cdot y_1 \cdot y_0 \cdot A}{1 + y_3 \cdot y_1 \cdot y_0} - y_1 \\ \frac{y_3 \cdot y_1 \cdot y_0 \cdot y_2 \cdot A}{1 + y_3 \cdot y_1 \cdot y_0 \cdot y_2} - y_2 \\ 5 \cdot y_3 - y_3 \cdot y_4 \\ y_3 \cdot y_4 - y_4 \end{pmatrix}$$



Разная окраска свидетельствует о разной точности копирования гена y_1 по регуляторным районам



Комбинаторика Нох-генов

В – предок билатерий;

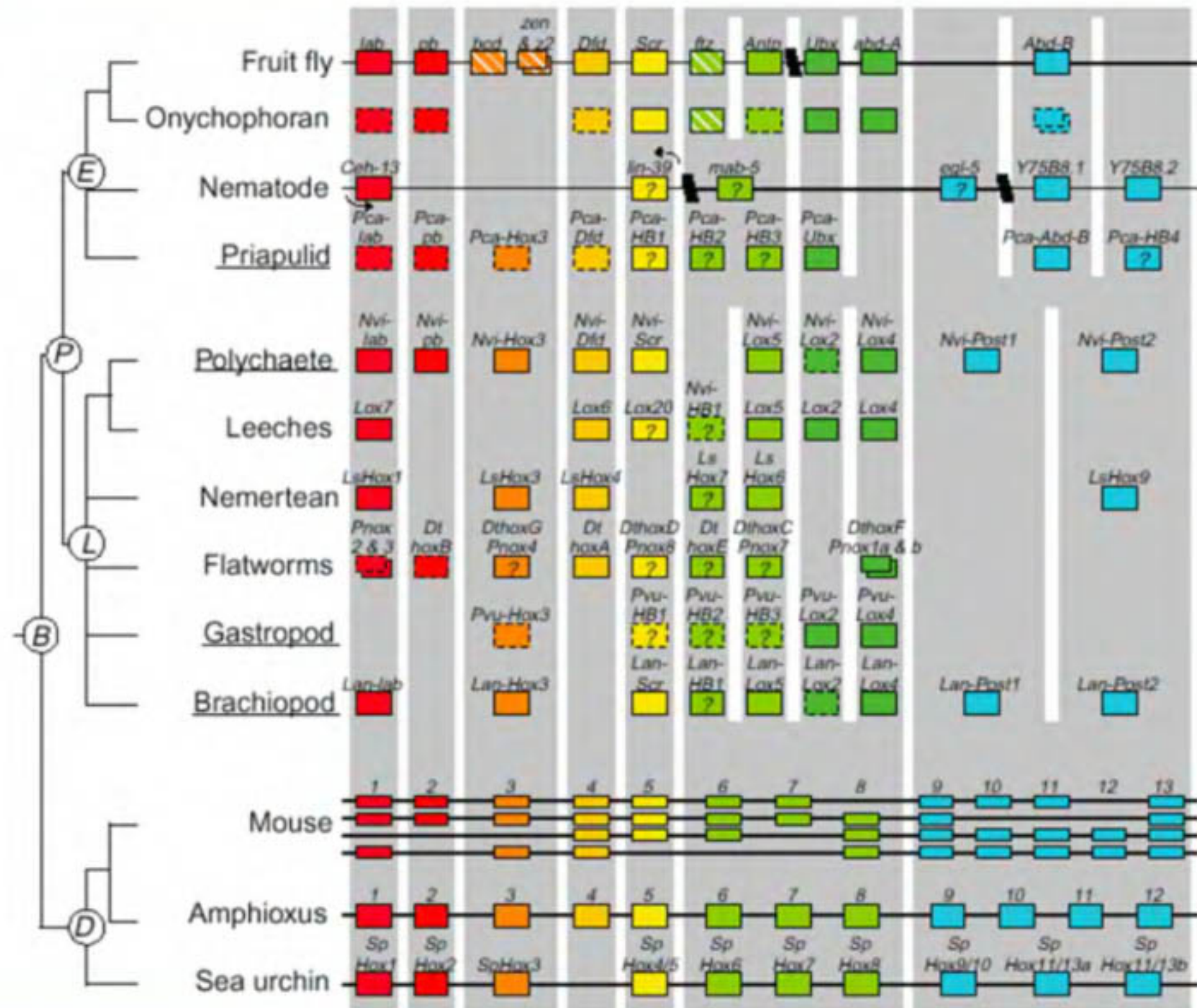
D – предок вторичноротых;

E - ветвь Ecdysozoa;

L - ветвь Lophotrochozoa;

P – предок первичноротых.

Вертикальные белые линии ограничивают ортологичные группы генов (проблематичная ортология обозначена знаками вопроса).





Комбинаторика мембранных рецепторов и лигандов

Сигнальные молекулы	Виды организмов			
	H. sapiens	D. melanogaster	C. elegans	S. cerevisiae
Лиганды				
RTK	48	3	4	0
TGF- β	29	6	4	0
Wnt	18	7	5	0
Notch	3	2	2	0
STAT	7	1	1	0
Рецепторы				
RTK	25	6	1	0
Wnt	12	6	5	0
NHR	59	25	270	1



Основные идеи лекции

Генные сети эмбриогенеза и онтогенеза являются **генными сетями-интеграторами**

Генные сети онтогенеза и эмбриогенеза характеризуются (эволюционируют):

- (1) **Блочностью**
- (2) **Иерархичностью**
- (3) **Разнесенностью во времени и в пространстве**
- (4) **Конвергентностью и дивергентностью сигнальных путей**



Дополнительные материалы

http://hpc.bionet.nsc.ru/~genkvg/for_study/

<http://hpc.bionet.nsc.ru/~genkvg/books/>

<http://www.macroevolution.narod.ru/>