

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ РАЗВИТИЯ И РЕГЕНЕРАЦИИ

В. А. Коган

К настоящему времени известен ряд математических моделей описывающих процессы развития и размножения, регенерации и регуляции. Ниже приводится краткий обзор, посвященный этим моделям. Все они рассматриваются для тех случаев, когда внутренние и внешние условия оптимальны для процессов развития и регенерации.

ЭМБРИОНАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ

Аптер [1970] предложил саморазвивающиеся машины, которыми удобно моделировать процессы развития и регуляции раннего эмбриона. Машины Аптера описываются и функционируют, как машины Тьюринга, поведение которых задается таблицей состояния. В верхней строке такой таблицы — сигналы, подаваемые на вход машины, а в левом столбце — состояния, в которых находится машина в дискретный момент времени t . На пересечении строк и столбцов указываются сигналы, появляющиеся на выходе машины, и ее состояния в момент времени $t + 1$. Выходом машины Аптера в момент времени $t + 1$ может являться и новая машина. Будем обозначать состояния символом s с индексами; сигналы, подаваемые на вход машины, — символом q с индексами, а воспроизведение — символом R .

В процессе своего функционирования машины Аптера образуют сеть машин своих потомков. Каждая машина сети имеет прямую связь хотя бы еще с одной машиной.

Сеть машин Аптера развивается по следующим правилам:

- 1) на вход родительской машины в каждый дискретный момент времени посылается сигнал s_1 ;
- 2) таблица состояний одна и та же для всех машин сети;
- 3) выходной сигнал каждой машины передается всем машинам — потомкам в первой генерации и к непосредственному родителю;
- 4) любая вновь созданная машина, в том числе и родительская, стартует в состоянии q_1 ;
- 5) операция воспроизведения, переход из одного состояния в другое и передача сигналов происходят за единицу дискретного времени.

Каждую машину сети можно интерпретировать как клетку развивающегося организма. Родительская машина — зигота. Сигнал s_1 , постоянно подающийся на вход зиготы, есть интегральный фактор, активирующий ее. Таблица состояний является генетической программой. Каждое состояние отражает компетенцию клетки к определенным биохимическим и физическим сигналам.

В соответствии с правилом 2 генетические программы всех клеток одного организма идентичны — факт, в настоящее время не вызывающий сомнения [Нейфах, Тимофеев, 1978].

Правило 3 означает взаимное влияние близкородственных клеток. Оно может осуществляться как через метаболиты, так и непосредственно контактным путем [Babloyantz, 1977; Волькенштейн, 1980].

Каким образом развивается сеть машин Аптера в соответствии с правилами 1—5? Продемонстрируем это на примере развития сети машин — прототипа сети, моделирующей развитие раннего зародыша морского ежа. Такая X-сеть состоит из родительской машины, воспроизводящей четыре подобных друг другу машины, которые сами себя не воспроизводят и общаются между собой только через машину-родителя. Таблица состояний выглядит следующим образом (табл. 9).

На рис. 52, А показано развитие X-сети во времени. В центральном прямоугольнике находится родительская машина, которая воспроизводит остальные четыре машины (на диаграмме операция воспроизведения показана двойной стрелкой). Сигнал от машины-родителя к машине-потомку обозначен одинарной стрелкой, а обратный сигнал — пунктирной стрелкой. Цифры с точкой обозначают дискретные моменты времени.

Чтобы использовать математический аппарат, предложенный Аптером, для моделирования раннего развития Висвадером [Visvader, 1977] были изменены правила, по которым развивается X-сеть.

1. Постоянный сигнал s_1 посылается на вход любой машины сети (а не только родительской) в каждый дискретный момент времени.

2. Операция воспроизведения R дифференцируется на воспроизведение горизонтальное R_h и вертикальное R_v , причем та и другая операция выполняются за единицу времени.

3. Удаление машин из сети не оказывает влияние на «фон» сигналов.

Правила 2—4, предложенные Аптером, сохраняют свою силу.

Развитие сети машин в соответствии с правилами Аптера—Висвадера продемонстрируем на примере развития сети, моделирующей ранний эмбриогенез морского ежа. В этом случае таблица состояний бластомера-машины может быть задана так (табл. 10).

Если сигнал поступает одновременно с i разных машин, то в таблице он обозначен символом s_i ($i = 1, 2, \dots, 7$). В случае появления сигналов s_4, s_5, s_6 поведение машины заносится в таблицу простой экстраполяцией.

Временная диаграмма развивающейся сети бластомеров-машин для пяти тактов показана на рис. 52, Б.

Убедимся, что генетическая программа управляет изнутри регуляцией эмбриональной клеточной системы морского ежа. Для этого нужно проверить адекватность сети бластомеров-машин классическим экспериментом по регуляции Дриша [Driesch, 1908].

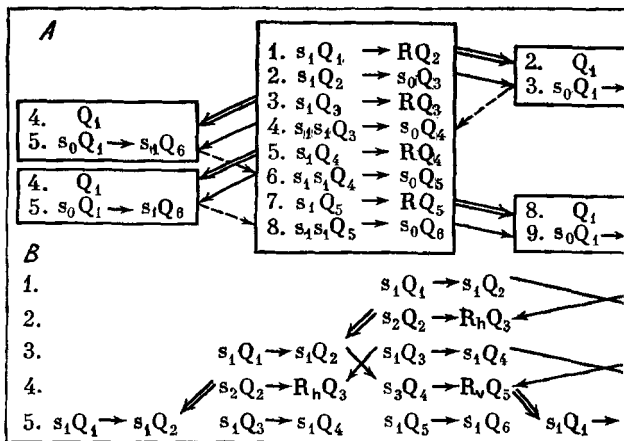


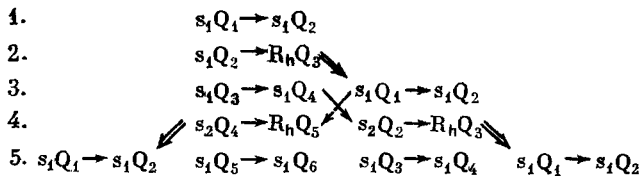
Рис. 52. Объяснение в тексте
Таблица 9

	s_0	s_1	$s_1 s_1$
q_1	$s_1 q_6$	Rq_2	
q_2		$s_0 q_3$	
q_3		Rq_3	$s_0 q_4$
q_4		Rq_4	$s_0 q_5$
q_5		Rq_5	$s_0 q_6$
q_6			

Примечание. q_0 — нерабочее, или конечное, состояние; $s_1 s_1$ — два символа s_1 , одновременно подаваемые на вход машины.

Б

$s_1 Q_6$



$s_1 Q_6$

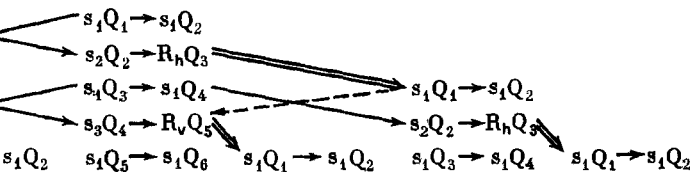


Таблица 10

	s_1	s_2	s_3	s_4	s_5	s_6	s_7
q_1	$s_1 q_2$						
q_2	$R_h q_3$	$R_h q_3$	$R_v q_3$				R_v
q_3	$s_1 q_4$						
q_4	q_1	$R_h q_5$	$R_v q_5$				R_v
q_5	$s_1 q_6$						
q_6	q_1		$R_v q_7$				R_v
q_7	$s_1 q_8$						
q_8	q_1						R_v

Из диаграммы видно, что если бластомер-машину отделить от развивающейся машины-родителя, то она бластулируется так же, как ее родительская машина. Таким образом, первые бластомеры-машины являются эквипотенциальными. Сокращение размера организма, моделируемого сетью изолированной бластомер-машины, достигается наличием команд возврата в исходное состояние q_1 . Выполняется и наблюдение Дриша об образовании нормального организма удвоенного размера двумя вместе содержащимися бластомерами (рис. 52, В).

РЕГУЛЯЦИЯ В ХОДЕ РЕГЕНЕРАЦИИ

Отличием такой регуляции от эмбриональной является то, что она происходит в условиях эпигенетических изменений клеток, тогда как ранние эмбриональные клетки омнипотентны. В процессе регуляции в ходе регенерации должны восстанавливаться исходные структуры. Иллюстрацией может служить так называемая проблема французского флага [Вольперт, 1970].

Рассмотрим одномерное морфогенетическое поле из l клеток, которые могут находиться в одном из трех состояний s_b, s_w, s_r , и допустим, что поле регулируется линейным градиентом концентрации морфогена M , изменяющимся вдоль оси x от источника — клетки a к стоку — клетки a' . Пусть позиционная информация такова, что первая треть клеток находится в состоянии s_b (голубая часть), вторая треть — в состоянии s_w (белая часть) и последняя треть — в состоянии s_r (красная часть). Именно такова расцветка французского флага (рис. 53).

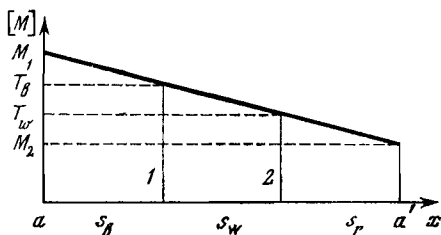


Рис. 53. Французский флаг — модель структуры зародышей морского ежа

Необходимо определить, какими свойствами должно обладать такое поле, чтобы после повреждения клеточная система регулировалась, т. е. чтобы при изменении размера системы структура системы оставалась трехцветной и упорядоченной с сохранением начальной пропорции цветов. Вертикальные линии 1 и 2 на рис. 53, делящие систему на три равные части, являются порогами, или кодами, интерпретирующими позиционную информацию.

По мнению Вольперта [Wolpert, 1971], регуляционный процесс не обязательно задает определенную упорядоченность клеток. Так что один и тот же градиент в организме морского ежа может производить структуру французского флага, а в другом организме — структуру какого-либо иного типа.

Регуляцию при восстановлении структур типа французского флага рассмотрим отдельно для морфаллаксиса и эпиморфоза.

Аптер [1970] предполагает наличие двух противоположно действующих морфогенов в одномерном поле из l клеток.

Основываясь на схеме регуляции дифференциальной активности генов у прокариот, разработанной Жакобом и Моно [1964], Аптер предложил возможный механизм, согласно которому клетки не только определяют свои позиции в поле в зависимости от его длины вдоль градиентов концентрации морфогенов, но и способны высчитывать дроби вида $k/(l + 1 - k)$, где k — номер клетки при прямой нумерации, а $l + 1 - k$ — номер клетки при обратной нумерации. Если теперь поставить задачу деления системы из l клеток на n равных частей так, чтобы все клетки, принадлежащие одной части, имели одинаковый фенотип (находились в одном состоянии), то пороги, определяющие принадлежность клетки к тому или иному фенотипу, могут быть следующими: $1/(n - 1), 2/(n - 2), \dots, j/(n - j), \dots, n - 1$.

Здесь для простоты предполагается, что l кратно n .

Клетка имеет фенотип, определяемый порогами $(j - 1)/(n - j + 1)$ и $j/(n - j)$, если ее дробь $k/(l + 1 - k)$ удовлетворяет неравенству $(j - 1)/(n - j + 1) \leq k/(l + 1 - k) < j/(n - j)$ ($j = 2, 3, \dots, n - 1$).

Например, если система из девяти клеток делится на три равные части (проблема французского флага), то пороги будут равны $1/2$ и 2 , т. е. все клетки, дробь для которых меньше $1/2$, будут находиться в состоянии s_b ; клетки, дробь для которых меньше 2 , — в состоянии s_w , а остальные — в состоянии s_r . Но система может делиться и на неравные части. В случае деления на три части пороги могут быть равными $5/11$ и 4 вместо $1/2$ и 2 — в этом случае позиционная информация интерпретируется по-разному в различных организмах.

После повреждения система клеток, функционирующая в соответствии с моделью, регулируется.

Пороги в модели Аптера не абсолютны — их величина зависит только от числа частей, на которые делится система, и не зависит от количества клеток и от максимального и минимального уровней градиента. Поэтому регуляция может осуществляться и в случае нелинейности градиента. Заметим, что схема регуляции экспрессии генов у прокариот и сейчас является хорошим модельным средством при исследовании эукариот, так как механизм экспрессии генов у последних пока не ясен [Газарян, Тарантул, 1980].

МОРФАЛЛАКСИС. МОДЕЛЬ ВОЛЬПЕРТА

Вольперт [1970] предложил модель регуляции поля, обладающего свойствами, обуславливающими линейность градиента. В этом случае в ходе морфаллаксиса недостающие части формируются путем реорганизации исходного градиента: сначала восстанавливаются

его начальные значения на краях регенерирующей структуры, после чего восстанавливаются все промежуточные значения [Wolpert, 1978].

Пусть профили концентрации морфогена M при разных l различны и $[M(a_l)] = [M(a_{l'})] = M_2$. Если $[M(a_r)] = [M(a_{r'})]$, то координаты r и r' клеток a_r и $a_{r'}$ связаны соотношением $r/r' = l/l'$. Следовательно, исходная система и регенерирующая система подобны. В этом случае, согласно идеи Вольперта, имеется механизм, по которому клетки регенерирующей системы могут высчитывать свое положение относительно высшего уровня градиента и фиксированных порогов и решать, в каком состоянии им находиться.

Состояние клетки $s(a)$ определяется по формуле:

$$s(a) = \begin{cases} s_b, & \text{если } [M(a)] > T_b, \\ s_w, & \text{если } T_b \geq [M(a)] > T_w, \\ s_r, & \text{если } [M(a)] \leq T_w, \end{cases}$$

где T_b и T_w — фиксированные пороги.

Обозначим высший и низший уровни градиента через M_1 и M_2 . Если $M_1 - T_b = T_b - T_w = T_w - M_2$, то система образует трехцветный флаг (см. рис 52).

В отличие от модели Аптера, в модели Вольперта фиксируются пороги и значения градиента на границах поля. После повреждения клеточная система регулируется.

Регуляции в ходе морфаллаксиса, описанные в моделях Аптера и Вольперта, вполне подчиняются закону Дриша об эмбриональных регуляциях — проспективное значение каждого элемента есть функция его положения в целом.

ЭПИМОРФОЗ

Слэк [Slack, 1980] предложил модель регуляторных процессов, которая базируется на так называемом принципе неэквивалентности. Согласно этому принципу, органы, способные к эпиморфической регенерации, суть мозаики областей в морфогенетическом поле. Каждая область характеризуется особой комбинацией (кодом) состояний активности определенных генов, которые контролируют путь ее развития. В дифференцированных тканях каждый такой включенный ген G_i продуцирует метаболит P_i , который активирует свое собственное образование, достигнув определенного порога [Lewis et al., 1977]. Предполагается, что межклеточных диффузий метаболитов P_i нет и, таким образом, уровень концентрации метаболитов в клетках стабилен и не зависит от концентраций веществ в других клетках. Причем величина установившегося уровня концентрации зависит от величины порога: чем ниже порог, тем выше уровень. Границы между i -й и $(i + 1)$ -й областью — линии, разделяющие области, где P_{i+1} соответственно присутствует и отсутствует. На рис. 54, А горизонтальные ли-

Рис. 54. Профиль концентрации метаболитов, продуцируемых генами разных областей дифференцированных тканей

А — стабильный уровень концентрации метаболитов P_i ; Б — метаболиты диффундируют, и поэтому уровень P_i зависит в зоне дедифференцировки от позиции клеток

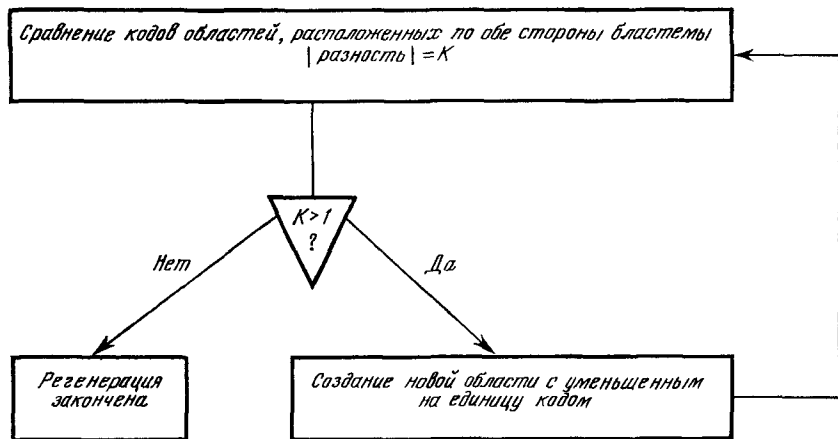
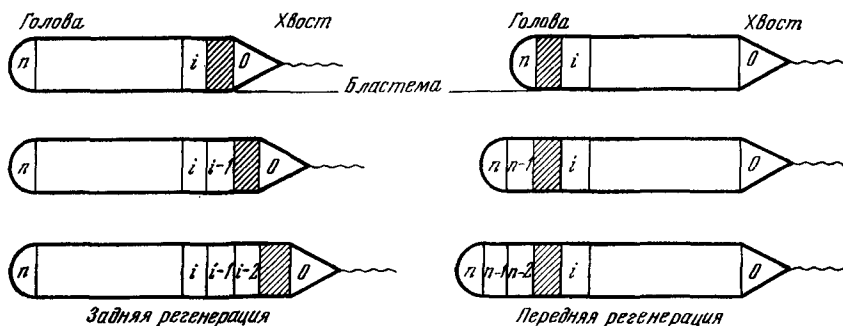
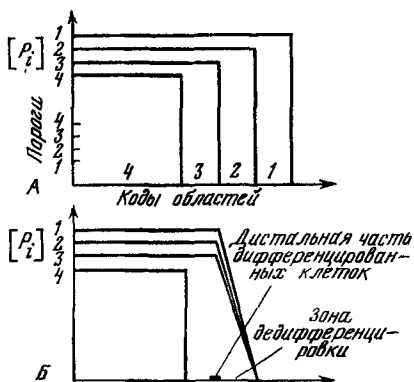


Рис. 55. Логическая схема процесса декрементации

нии — устойчивые уровни концентрации, вертикальные — границы, разделяющие области.

Фундаментальные события при эпиморфической регенерации зависят от локального сопоставления позиционных значений старых и новых областей. Процесс регенерации происходит в два этапа. На 1-м этапе устанавливается полярность бластемы. На 2-м этапе поляризованная бластема с помощью механизма декрементации закладывает новые области. Термин «декрементация» используется в связи с тем, что последовательность событий при регенерации терминальных структур всегда идет на спад.

Полярность бластемы определяется необластами из проксимальных тканей [Abeloos, 1951]. Процесс поляризации осуществляется путем сравнения кода ткани поверхности разреза (бластемы) с кодом необластов, который является кодом области — их источника. Если ткань бластемы имеет более высокий код, чем необласты, то дифференцируется голова, в противном случае дифференцируется хвост. Когда необласты входят в зону дедифференцировки, их метаболиты диффундируют, возможно, ввиду разрыва внеклеточного матрикса. Это приводит к тому, что профиль концентрации метаболитов после рассечения становится нестабильным (см. рис. 54, Б).

На 2-м этапе осуществляется формирование областей между поверхностью разреза и терминальной структурой — головой или хвостом. Многочисленные наблюдения показали, что процесс декрементации у животных, способных к двунаправленной регенерации, как при передней, так и при задней регенерации, происходит в направлении от головы к хвосту строго в переднезадней последовательности. У животных, способных только к однонаправленной регенерации, процессы поляризации, как правило, не осуществляются, поэтому на поверхности разреза после регенерации дистальных частей, сразу происходят декрементационные процессы. В этом случае движение на спад идет от проксимального к дистальному. В ходе декрементации происходит детерминация устойчивых уровней концентраций метаболитов с последующим ростом областей вплоть до восстановления их в старых границах.

Существенной особенностью декрементационного процесса у животных, способных к регенерации, является то, что новая область создается по коду разреза, и код постепенно убывает с шагом 1, так что при регенерации нет пробелов, и финиширует процесс на конечной структуре. Декрементационный процесс для всех животных, способных к эпиморфической регенерации, показан на рис. 55.