

Моделирование регуляции
структуры ниши стволовых клеток
в апикальной меристеме побега
Arabidopsis thaliana

Николаев С.В.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических
наук

(математическая биология и биоинформатика)

научный руководитель:

д.б.н., проф., акад. РАН Колчанов Н.А.

Институт Цитологии и Генетики СО РАН

25 мая 2011 года

План доклада

- 1 Введение
 - Объект исследования и актуальность темы
 - Экспериментальные данные и эмпирические схемы
 - Известные модели

План доклада

1 Введение

- Объект исследования и актуальность темы
- Экспериментальные данные и эмпирические схемы
- Известные модели

2 Основные результаты работы и их новизна

- Модель регуляции структуры ниши стволовых клеток в АМП
- Устойчивое позиционирование ОЦ на продольной оси АМП при делении клеток
- Двумерная модель регуляции структуры ниши стволовых клеток
- Моделирование эксперимента с лазерным разрушением ниши стволовых клеток

План доклада

1 Введение

- Объект исследования и актуальность темы
- Экспериментальные данные и эмпирические схемы
- Известные модели

2 Основные результаты работы и их новизна

- Модель регуляции структуры ниши стволовых клеток в АМП
- Устойчивое позиционирование ОЦ на продольной оси АМП при делении клеток
- Двумерная модель регуляции структуры ниши стволовых клеток
- Моделирование эксперимента с лазерным разрушением ниши стволовых клеток

3 Выводы

План доклада

1 Введение

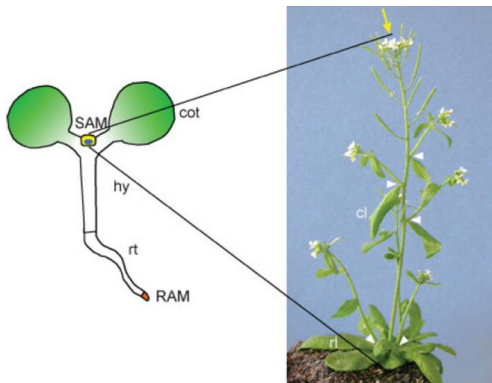
- Объект исследования и актуальность темы
- Экспериментальные данные и эмпирические схемы
- Известные модели

2 Основные результаты работы и их новизна

- Модель регуляции структуры ниши стволовых клеток в АМП
- Устойчивое позиционирование ОЦ на продольной оси АМП при делении клеток
- Двумерная модель регуляции структуры ниши стволовых клеток
- Моделирование эксперимента с лазерным разрушением ниши стволовых клеток

3 Выводы

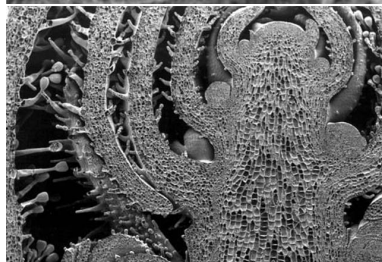
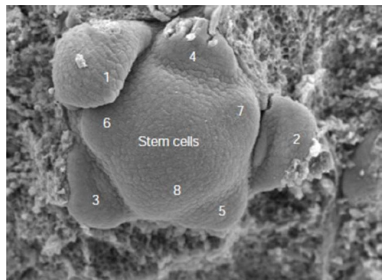
Апикальная меристема побега (АМП)



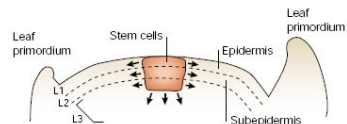
Все наземные органы взрослого растения развиваются из апикальной меристемы проростка.

Развитие побега *Arabidopsis*. Жёлтым показана АМП, синим — область экспрессии WUS. Baurle, 2003

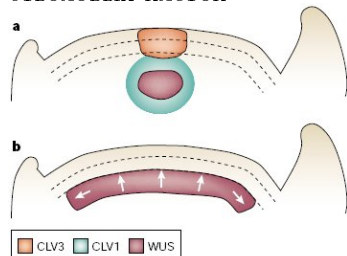
Ниша стволовых клеток в апикальной меристеме побега



Клеточные слои и клеточные деления



Регуляция структуры ниши стволовых клеток



Проблема

Несмотря на имеющиеся представления об отдельных деталях (подсистемах) молекулярно-генетической регуляции, общей модели системы такой регуляции до сих пор нет. Поэтому не ясно, какой механизм обеспечивает взаимную регуляцию экспрессии генов в клетках, находящихся в разных пространственных компартментах АМП так, что сохраняется нужная компартментная структура АМП, и длительное время поддерживается пул стволовых клеток (ЦЗ).

Цель работы:

Методами математического моделирования и компьютерных экспериментов исследовать возможный механизм поддержания структуры ниши стволовых клеток в апикальной меристеме побега растения.

Актуальность проблемы и её изучения методами моделирования

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

- Биологическая консервативность (структурно-функциональная универсальность) схем регуляции позволяет экстраполировать полученные знания на медицину и применять их в биоинженерии, биотехнологии и т.д.

АКТУАЛЬНОСТЬ ИЗУЧЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ МЕТОДАМИ МОДЕЛИРОВАНИЯ

- Мощные молекулярно-генетические методы позволяют детектировать биологически важные события, например, время и место экспрессии гена, при этом
- Моделирование позволяет дополнить картину явления его возможными механизмами и проверить согласованность представлений о процессе/явлении.

План доклада

1 Введение

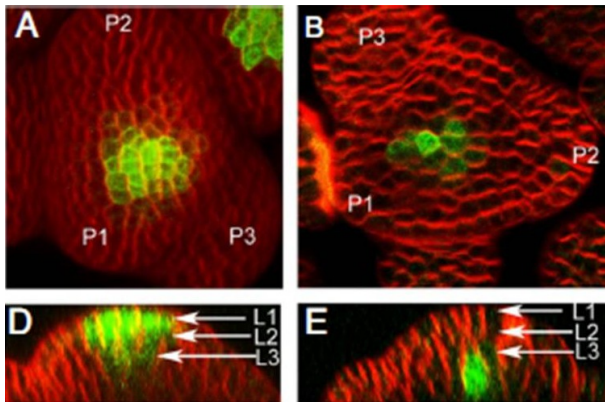
- Объект исследования и актуальность темы
- Экспериментальные данные и эмпирические схемы
- Известные модели

2 Основные результаты работы и их новизна

- Модель регуляции структуры ниши стволовых клеток в АМП
- Устойчивое позиционирование ОЦ на продольной оси АМП при делении клеток
- Двумерная модель регуляции структуры ниши стволовых клеток
- Моделирование эксперимента с лазерным разрушением ниши стволовых клеток

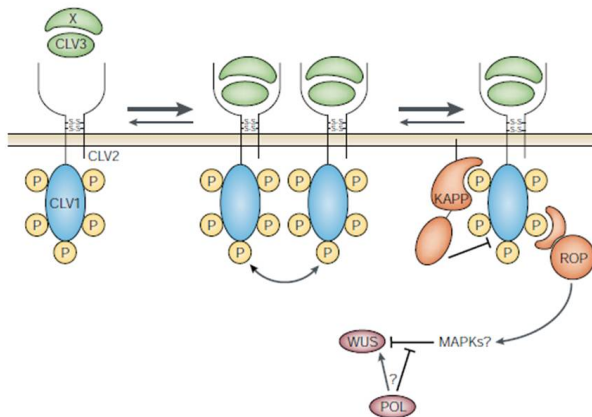
3 Выводы

Экспрессия генов *CLV3* и *WUS* в АМП



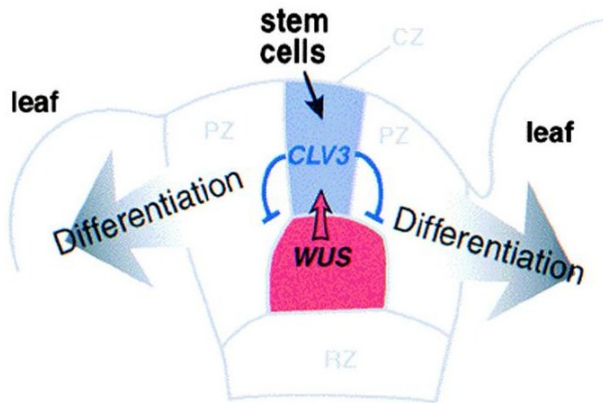
(Yadav, 2009)

Взаимодействие CLV3-пептида с CLV1/2-рецептором — запуск репрессии гена WUS



(Clark, 2001)

Эмпирическая схема взаимодействия генов *CLV3* и *WUS* в механизме регуляции ниши стволовых клеток АМП



План доклада

1 Введение

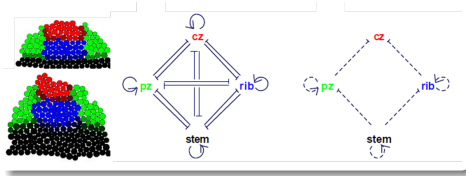
- Объект исследования и актуальность темы
- Экспериментальные данные и эмпирические схемы
- **Известные модели**

2 Основные результаты работы и их новизна

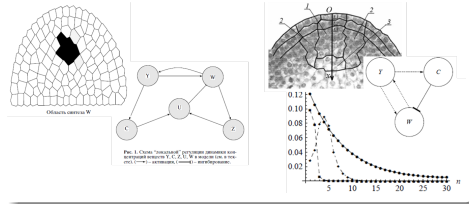
- Модель регуляции структуры ниши стволовых клеток в АМП
- Устойчивое позиционирование ОЦ на продольной оси АМП при делении клеток
- Двумерная модель регуляции структуры ниши стволовых клеток
- Моделирование эксперимента с лазерным разрушением ниши стволовых клеток

3 Выводы

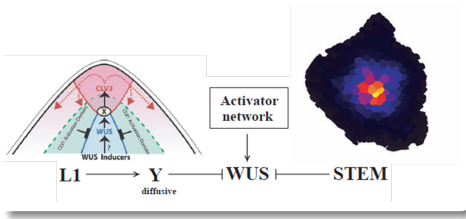
Jonsson et al., 2004



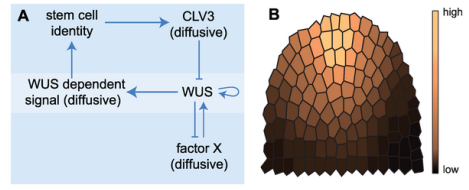
Николаев и др., 2007, 2010



Jonsson et al., 2005



Simon et al., 2010



План доклада

- 1 Введение
 - Объект исследования и актуальность темы
 - Экспериментальные данные и эмпирические схемы
 - Известные модели
- 2 Основные результаты работы и их новизна
 - **Модель регуляции структуры ниши стволовых клеток в АМП**
 - Устойчивое позиционирование ОЦ на продольной оси АМП при делении клеток
 - Двумерная модель регуляции структуры ниши стволовых клеток
 - Моделирование эксперимента с лазерным разрушением ниши стволовых клеток
- 3 Выводы

Требования, предъявляемые к модели

- Модель должна быть минимальной: введение генов помимо WUS и CLV1/2/3 должно быть продиктовано необходимостью.

Требования, предъявляемые к модели

- Модель должна быть минимальной: введение генов помимо WUS и CLV1/2/3 должно быть продиктовано необходимостью.
- Решением модели должно быть распределение экспрессии генов по области, представляющей срез АМП. Локализация экспрессии WUS и CLV3 в стационарном решении должна качественно совпадать с таковым на изображениях.

Требования, предъявляемые к модели

- Модель должна быть минимальной: введение генов помимо WUS и CLV1/2/3 должно быть продиктовано необходимостью.
- Решением модели должно быть распределение экспрессии генов по области, представляющей срез АМП. Локализация экспрессии WUS и CLV3 в стационарном решении должна качественно совпадать с таковой на изображениях.
- Стационарное решение модели должно быть устойчивым к ростовым деформациям области.

Требования, предъявляемые к модели

- Модель должна быть минимальной: введение генов помимо WUS и CLV1/2/3 должно быть продиктовано необходимостью.
- Решением модели должно быть распределение экспрессии генов по области, представляющей срез АМП. Локализация экспрессии WUS и CLV3 в стационарном решении должна качественно совпадать с таковой на изображениях.
- Стационарное решение модели должно быть устойчивым к ростовым деформациям области.
- Взаимодействие генов WUS и CLV3 в модели должно быть таким же как эмпирически сформулированное.

Основные положения (постулаты) модели

Основные положения (постулаты) модели

1. Сигнальные молекулы распространяются по ткани диффузией.

● Распад

$$\frac{dp_i}{dt} = \frac{\beta_p}{V_i} \sum_{j \in \varepsilon(i)} S_{ij} (p_j - p_i) + v_p g(h_p + T_{pq} q_i) - d_p \cdot p_i$$

- p, q — концентрации веществ P и Q,
- β_p — коэффициенты проницаемости межклеточных стенок для вещества p ,
- V_i — объём i -й клетки (двумерной), S_{ij} площадь границы (одномерной) между i -й и j -й клетками,
- v_p — максимальная скорость синтеза вещества p ,
- d_p — коэффициент распада вещества p .

- $g(x) = \frac{1}{2} \left(1 + \frac{x}{\sqrt{1+x^2}} \right)$

Основные положения (постулаты) модели

1. Сигнальные молекулы распространяются по ткани диффузией.

- Распад
- Синтез

$$\frac{dp_i}{dt} = \frac{\beta_p}{V_i} \sum_{j \in \varepsilon(i)} S_{ij}(p_j - p_i) + v_p g(h_p + T_{pq}q_i) - d_p \cdot p_i$$

- p, q — концентрации веществ P и Q,
- β_p — коэффициенты проницаемости межклеточных стенок для вещества p ,
- V_i — объём i -й клетки (двумерной), S_{ij} площадь границы (одномерной) между i -й и j -й клетками,
- v_p — максимальная скорость синтеза вещества p ,
- d_p — коэффициент распада вещества p .

- $g(x) = \frac{1}{2} \left(1 + \frac{x}{\sqrt{1+x^2}} \right)$

Основные положения (постулаты) модели

1. Сигнальные молекулы распространяются по ткани диффузией.

- Распад
- Синтез
- Диффузия

$$\frac{dp_i}{dt} = \frac{\beta_p}{V_i} \sum_{j \in \varepsilon(i)} S_{ij} (p_j - p_i) + v_p g(h_p + T_{pq} q_i) - d_p \cdot p_i$$

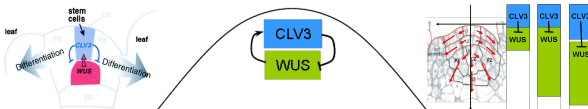
- p, q — концентрации веществ P и Q,
- β_p — коэффициенты проницаемости межклеточных стенок для вещества p ,
- V_i — объём i -й клетки (двумерной), S_{ij} площадь границы (одномерной) между i -й и j -й клетками,
- v_p — максимальная скорость синтеза вещества p ,
- d_p — коэффициент распада вещества p .

- $g(x) = \frac{1}{2} \left(1 + \frac{x}{\sqrt{1+x^2}} \right)$

Основные положения (постулаты) модели

2. Ген *Y* в L1 “удерживает” ЦЗ и ОЦ около верхушки АМП.

Проблема: уширение зон ЦЗ и ОЦ при регуляции $CLV3 \leftarrow WUS$



Решение: ген *Y*, экспрессирующийся в L1, активирует $CLV3$ и WUS

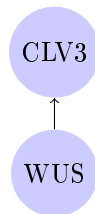
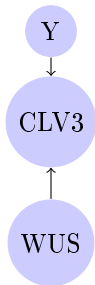
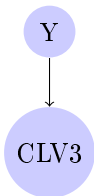
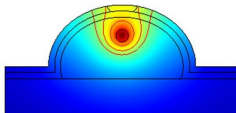
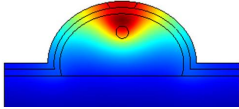
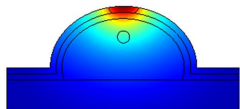
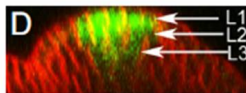
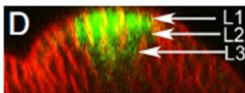
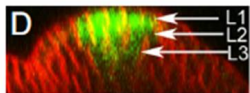


Схема регуляции с учетом факта $CLV3 \leftarrow WUS$



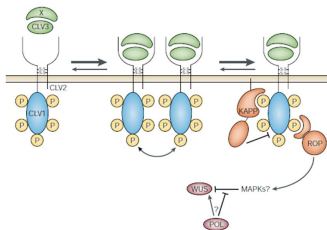
Основные положения (постулаты) модели

3. Сигнал активации экспрессии гена *CLV3* идет сверху



Основные положения (постулаты) модели

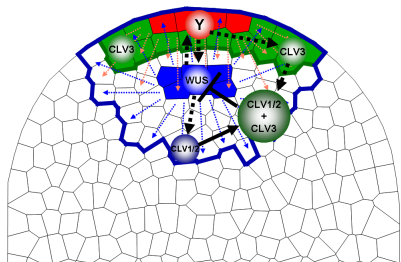
Взаимодействие CLV3-пептида с CLV1/2-рецептором — запуск репрессии гена WUS



(Clark, 2001)

- Ген WUS активирует экспрессию генов CLV1 и CLV2. Белки CLV1 и CLV2 образуют гетеродимерный комплекс на поверхности клеток, в которых они синтезируются. Этот комплекс является рецептором для пептида, производного от белка CLV3.
- Пептид CLV3 необратимо связывается с рецептором CLV1/CLV2 на поверхности клеток, и тем самым индуцирует подавление экспрессии WUS в этих клетках.
- Комплекс CLV1/CLV2+CLV3 поглощается клеткой и деградирует. В результате, по ходу диффузии концентрация пептида CLV3 уменьшается, и внутри меристемы возникает зона, свободная от пептида, где разрешена экспрессия гена WUS, и здесь, в случае действительной экспрессии WUS, локализуется ОЦ.

Схема и уравнения модели механизма регуляции



Область и клеточная структура геометрически подобны продольному срезу меристемы

$$\frac{dy_i}{dt} = \frac{\beta_y}{V_i} \sum_{j \in \varepsilon(i)} S_{ij} (y_j - y_i) + v_y I_Y^i g(h_y + T_{yw} w_i) - d_y \cdot y_i$$

$$\frac{dc_i}{dt} = \frac{\beta_c}{V_i} \sum_{j \in \varepsilon(i)} S_{ij} (c_j - c_i) + v_c g(h_c + T_{cy} y_i) - d_c \cdot c_i - \alpha \cdot c_i z_i + \beta u_i$$

$$\frac{dw_i}{dt} = \frac{\beta_w}{V_i} \sum_{j \in \varepsilon(i)} S_{ij} (w_j - w_i) + v_w g(h_w + T_{wy} y_i + T_{wu} u_i) - d_w \cdot w_i$$

$$\frac{dz_i}{dt} = v_z g(h_z + T_{zw} w_i) - d_z \cdot z_i - \alpha \cdot c_i z_i + \beta u_i$$

$$\frac{du_i}{dt} = \alpha \cdot c_i z_i - \beta u_i - \gamma u_i,$$

План доклада

1 Введение

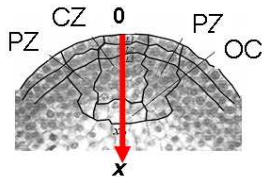
- Объект исследования и актуальность темы
- Экспериментальные данные и эмпирические схемы
- Известные модели

2 Основные результаты работы и их новизна

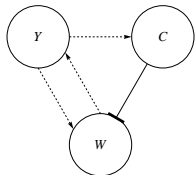
- Модель регуляции структуры ниши стволовых клеток в АМП
- Устойчивое позиционирование ОЦ на продольной оси АМП при делении клеток
- Двумерная модель регуляции структуры ниши стволовых клеток
- Моделирование эксперимента с лазерным разрушением ниши стволовых клеток

3 Выводы

Одномерный вариант модели обеспечивает стабильную структуру ниши стволовых клеток в растущей ткани

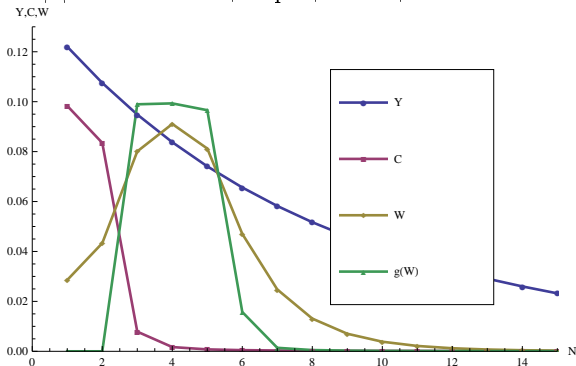


Продольный срез АМП,
 CZ — центральная зона,
 PZ — периферическая зона,
 OC — организационный центр

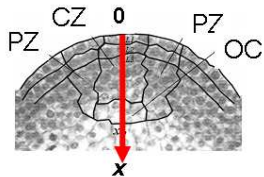


Взаимная регуляция
 синтеза веществ Y , C и W .

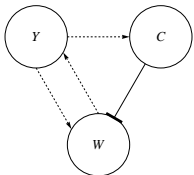
Динамика концентраций веществ в АМП



Одномерный вариант модели обеспечивает стабильную структуру ниши стволовых клеток в растущей ткани

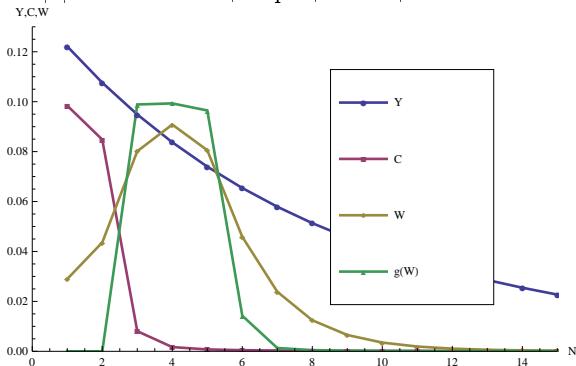


Продольный срез АМП,
 CZ — центральная зона,
 PZ — периферическая зона,
 OC — организационный центр

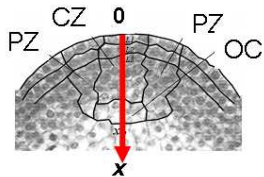


Взаимная регуляция
 синтеза веществ Y , C и W .

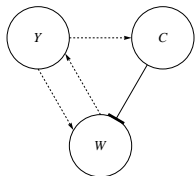
Динамика концентраций веществ в АМП



Одномерный вариант модели обеспечивает стабильную структуру ниши стволовых клеток в растущей ткани

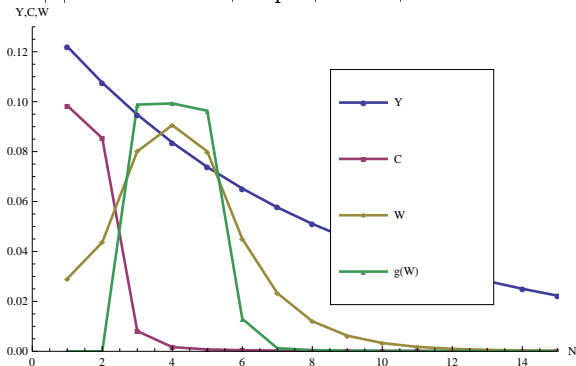


Продольный срез АМП,
 CZ — центральная зона,
 PZ — периферическая зона,
 OC — организационный центр

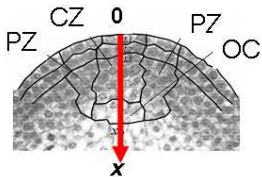


Взаимная регуляция
 синтеза веществ Y , C и W .

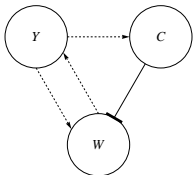
Динамика концентраций веществ в АМП



Одномерный вариант модели обеспечивает стабильную структуру ниши стволовых клеток в растущей ткани

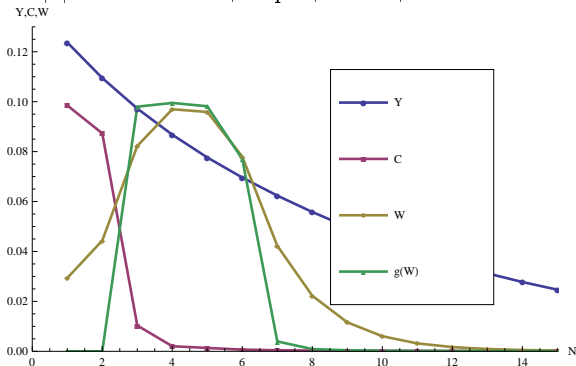


Продольный срез АМП,
 CZ — центральная зона,
 PZ — периферическая зона,
 OC — организационный центр

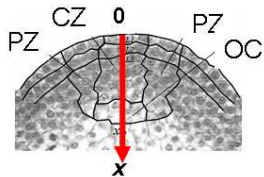


Взаимная регуляция
 синтеза веществ Y , C и W .

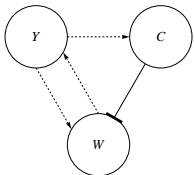
Динамика концентраций веществ в АМП



Одномерный вариант модели обеспечивает стабильную структуру ниши стволовых клеток в растущей ткани

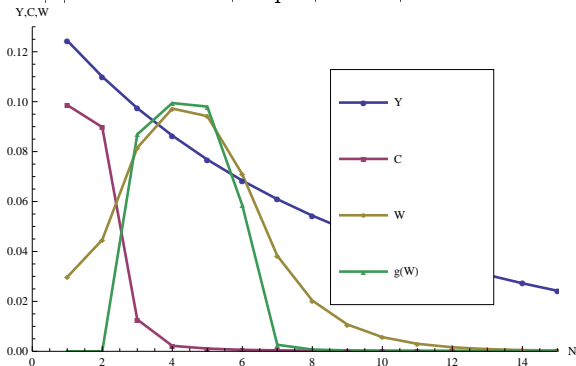


Продольный срез АМП,
 CZ — центральная зона,
 PZ — периферическая зона,
 OC — организационный центр

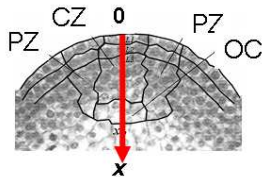


Взаимная регуляция
 синтеза веществ Y , C и W .

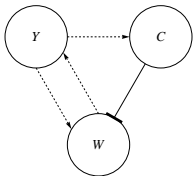
Динамика концентраций веществ в АМП



Одномерный вариант модели обеспечивает стабильную структуру ниши стволовых клеток в растущей ткани

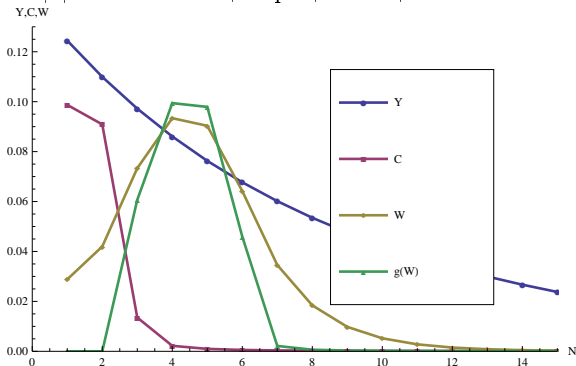


Продольный срез АМП,
 CZ — центральная зона,
 PZ — периферическая зона,
 OC — организационный центр

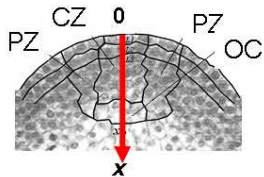


Взаимная регуляция
 синтеза веществ Y , C и W .

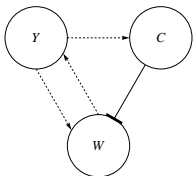
Динамика концентраций веществ в АМП



Одномерный вариант модели обеспечивает стабильную структуру ниши стволовых клеток в растущей ткани

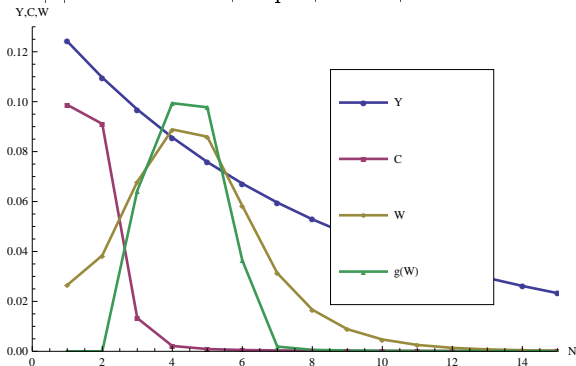


Продольный срез АМП,
 CZ — центральная зона,
 PZ — периферическая зона,
 OC — организационный центр

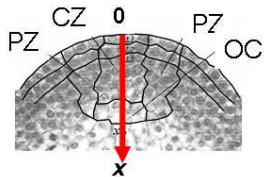


Взаимная регуляция
 синтеза веществ Y , C и W .

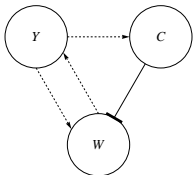
Динамика концентраций веществ в АМП



Одномерный вариант модели обеспечивает стабильную структуру ниши стволовых клеток в растущей ткани

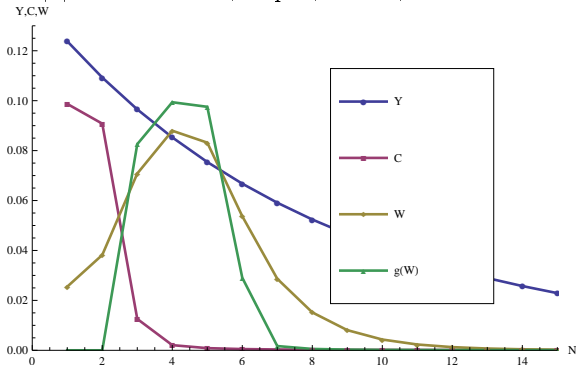


Продольный срез АМП,
 CZ — центральная зона,
 PZ — периферическая зона,
 OC — организационный центр

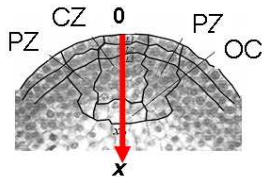


Взаимная регуляция
 синтеза веществ Y , C и W .

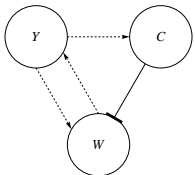
Динамика концентраций веществ в АМП



Одномерный вариант модели обеспечивает стабильную структуру ниши стволовых клеток в растущей ткани

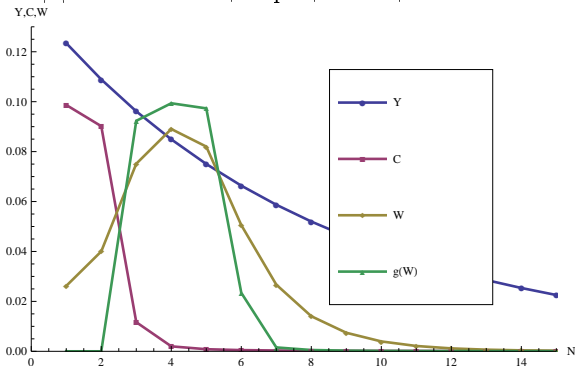


Продольный срез АМП,
 CZ — центральная зона,
 PZ — периферическая зона,
 OC — организационный центр

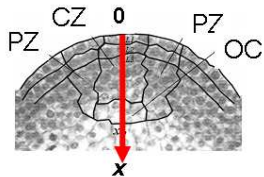


Взаимная регуляция
 синтеза веществ Y , C и W .

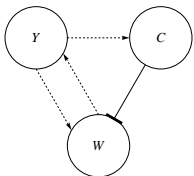
Динамика концентраций веществ в АМП



Одномерный вариант модели обеспечивает стабильную структуру ниши стволовых клеток в растущей ткани

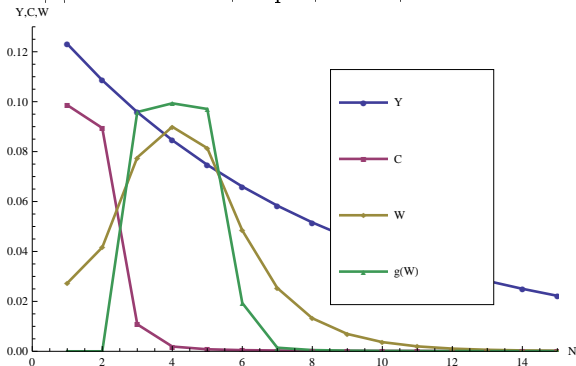


Продольный срез АМП,
 CZ — центральная зона,
 PZ — периферическая зона,
 OC — организационный центр

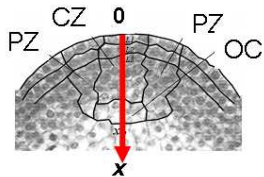


Взаимная регуляция
 синтеза веществ Y , C и W .

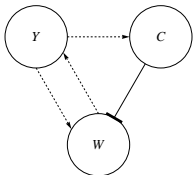
Динамика концентраций веществ в АМП



Одномерный вариант модели обеспечивает стабильную структуру ниши стволовых клеток в растущей ткани

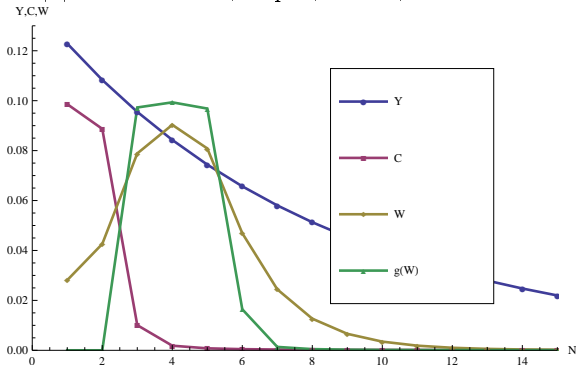


Продольный срез АМП,
 CZ — центральная зона,
 PZ — периферическая зона,
 OC — организационный центр

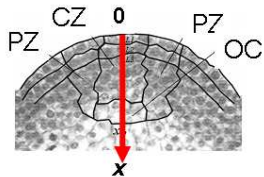


Взаимная регуляция
 синтеза веществ Y , C и W .

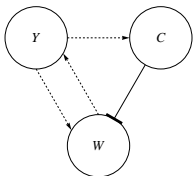
Динамика концентраций веществ в АМП



Одномерный вариант модели обеспечивает стабильную структуру ниши стволовых клеток в растущей ткани

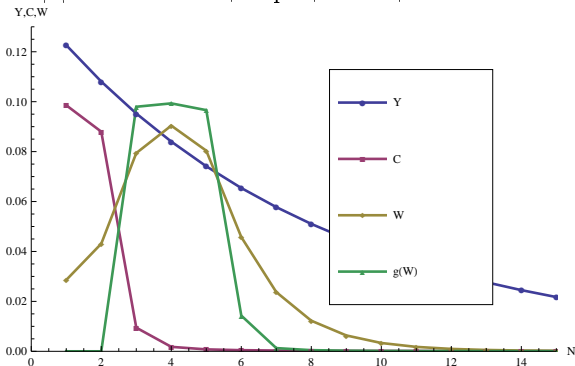


Продольный срез АМП,
 CZ — центральная зона,
 PZ — периферическая зона,
 OC — организационный центр

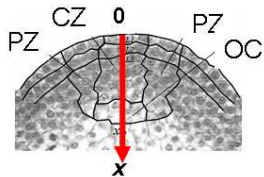


Взаимная регуляция
 синтеза веществ Y , C и W .

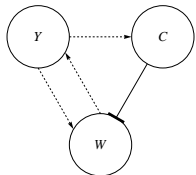
Динамика концентраций веществ в АМП



Одномерный вариант модели обеспечивает стабильную структуру ниши стволовых клеток в растущей ткани

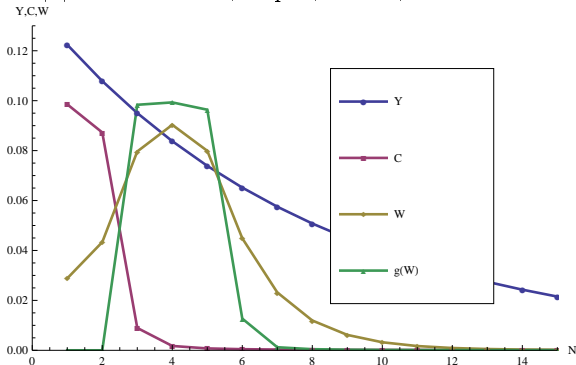


Продольный срез АМП,
 CZ — центральная зона,
 PZ — периферическая зона,
 OC — организационный центр

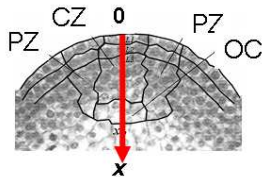


Взаимная регуляция
 синтеза веществ Y , C и W .

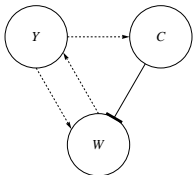
Динамика концентраций веществ в АМП



Одномерный вариант модели обеспечивает стабильную структуру ниши стволовых клеток в растущей ткани

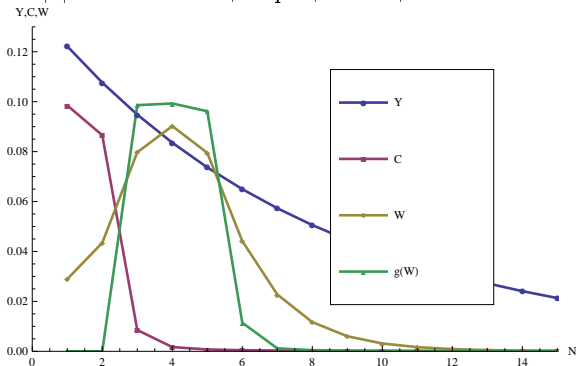


Продольный срез АМП,
 CZ — центральная зона,
 PZ — периферическая зона,
 OC — организационный центр

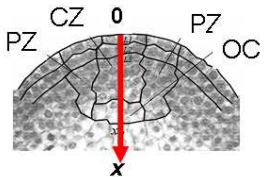


Взаимная регуляция
 синтеза веществ Y , C и W .

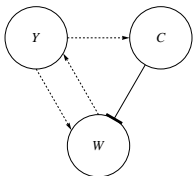
Динамика концентраций веществ в АМП



Одномерный вариант модели обеспечивает стабильную структуру ниши стволовых клеток в растущей ткани

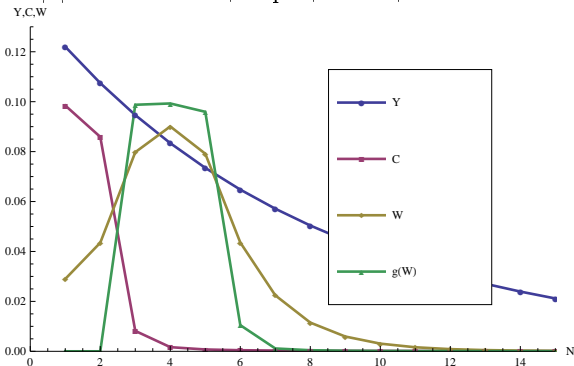


Продольный срез АМП,
 CZ — центральная зона,
 PZ — периферическая зона,
 OC — организационный центр

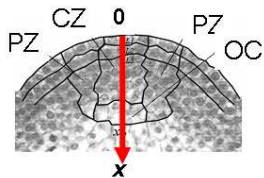


Взаимная регуляция
 синтеза веществ Y , C и W .

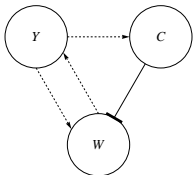
Динамика концентраций веществ в АМП



Одномерный вариант модели обеспечивает стабильную структуру ниши стволовых клеток в растущей ткани

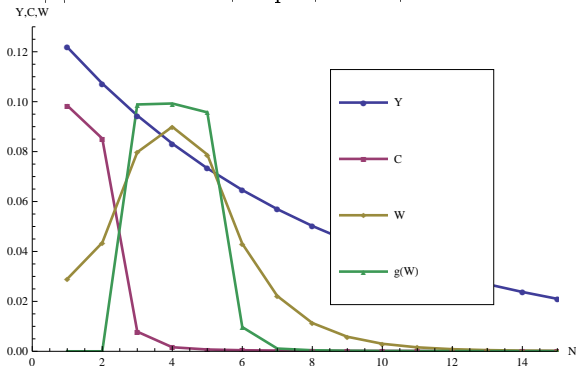


Продольный срез АМП,
 CZ — центральная зона,
 PZ — периферическая зона,
 OC — организационный центр

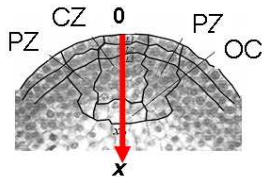


Взаимная регуляция
 синтеза веществ Y , C и W .

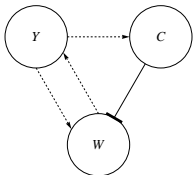
Динамика концентраций веществ в АМП



Одномерный вариант модели обеспечивает стабильную структуру ниши стволовых клеток в растущей ткани

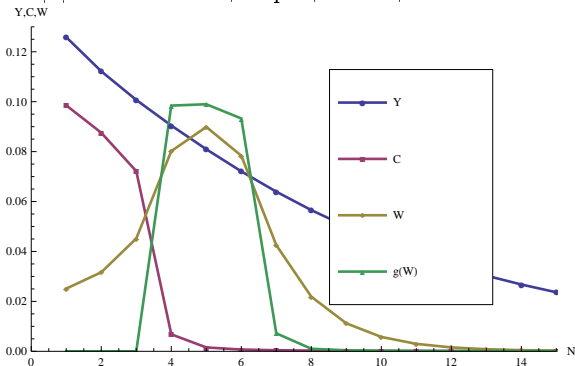


Продольный срез АМП,
 CZ — центральная зона,
 PZ — периферическая зона,
 OC — организационный центр

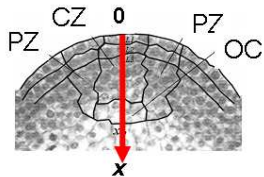


Взаимная регуляция
 синтеза веществ Y , C и W .

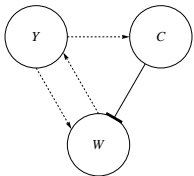
Динамика концентраций веществ в АМП



Одномерный вариант модели обеспечивает стабильную структуру ниши стволовых клеток в растущей ткани

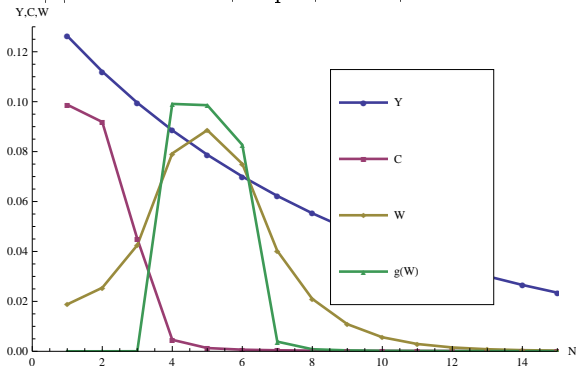


Продольный срез АМП,
 CZ — центральная зона,
 PZ — периферическая зона,
 OC — организационный центр

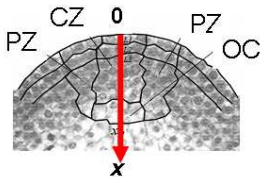


Взаимная регуляция
 синтеза веществ Y , C и W .

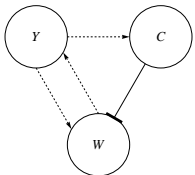
Динамика концентраций веществ в АМП



Одномерный вариант модели обеспечивает стабильную структуру ниши стволовых клеток в растущей ткани

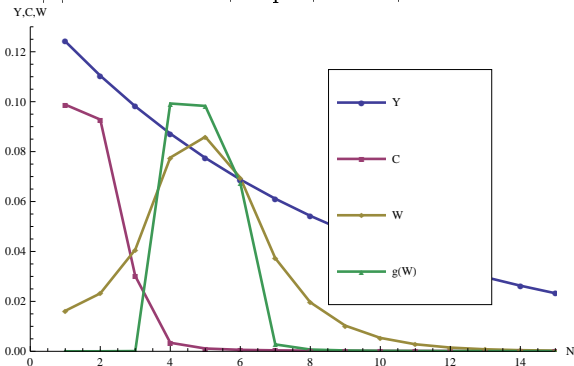


Продольный срез АМП,
 CZ — центральная зона,
 PZ — периферическая зона,
 OC — организационный центр

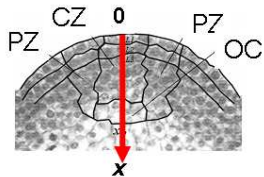


Взаимная регуляция
 синтеза веществ Y , C и W .

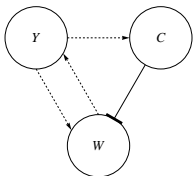
Динамика концентраций веществ в АМП



Одномерный вариант модели обеспечивает стабильную структуру ниши стволовых клеток в растущей ткани

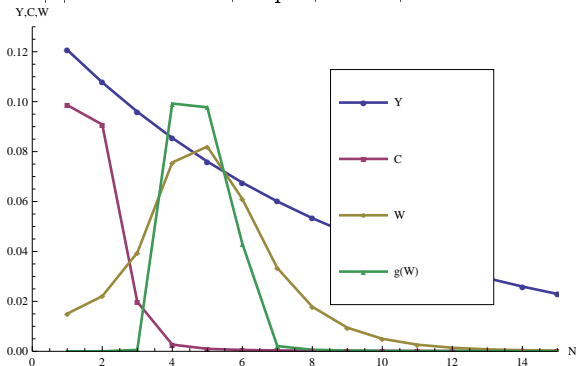


Продольный срез АМП,
 CZ — центральная зона,
 PZ — периферическая зона,
 OC — организационный центр

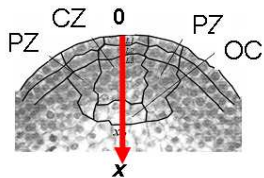


Взаимная регуляция
 синтеза веществ Y , C и W .

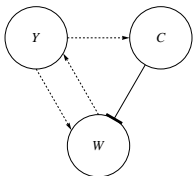
Динамика концентраций веществ в АМП



Одномерный вариант модели обеспечивает стабильную структуру ниши стволовых клеток в растущей ткани

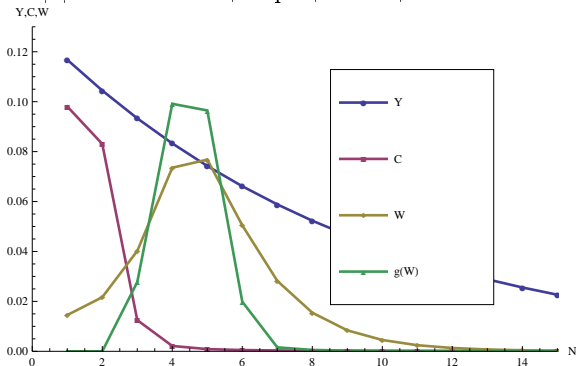


Продольный срез АМП,
 CZ — центральная зона,
 PZ — периферическая зона,
 OC — организационный центр



Взаимная регуляция
 синтеза веществ Y , C и W .

Динамика концентраций веществ в АМП

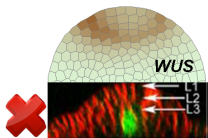


План доклада

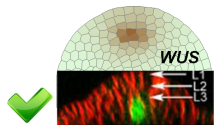
- 1 Введение
 - Объект исследования и актуальность темы
 - Экспериментальные данные и эмпирические схемы
 - Известные модели
- 2 Основные результаты работы и их новизна
 - Модель регуляции структуры ниши стволовых клеток в АМП
 - Устойчивое позиционирование ОЦ на продольной оси АМП при делении клеток
 - Двумерная модель регуляции структуры ниши стволовых клеток
 - Моделирование эксперимента с лазерным разрушением ниши стволовых клеток
- 3 Выводы

Двумерная модель

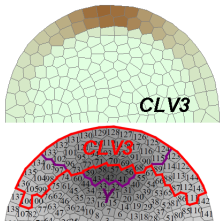
Однородная диффузия CLV3



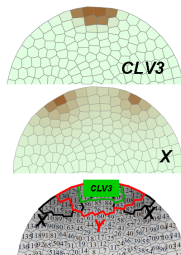
„Правильное“ решение



Неоднородная диффузия CLV3

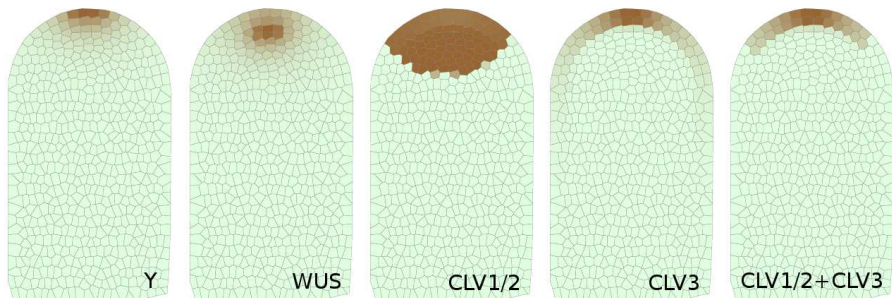


Дополнительный репрессор X



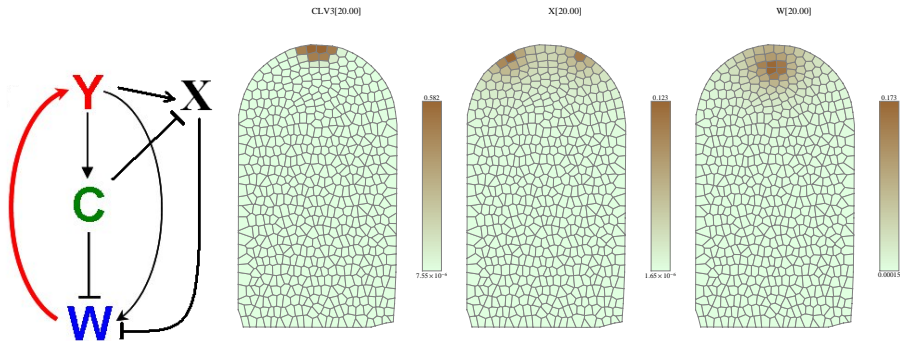
Быстрая диффузия CLV3 по тунике позволяет правильно позиционировать ОЦ

Стационарное решение модели



Дополнительный репрессор X для гена *WUS* как альтернатива неоднородной диффузии *CLV3*

Схема регуляций и стационарное решение модели



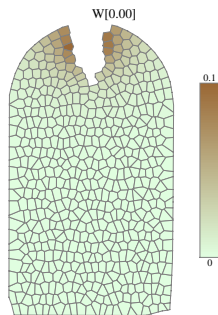
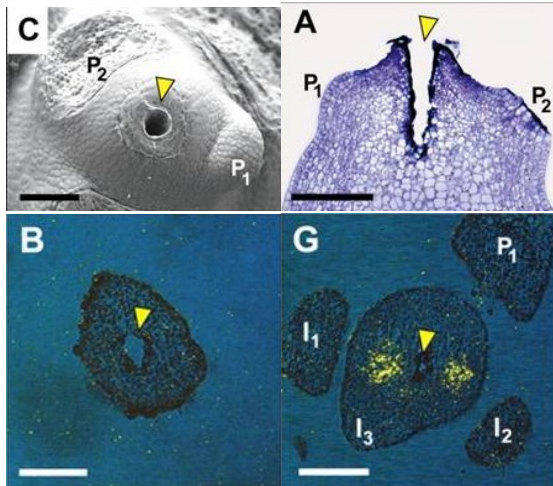
План доклада

- 1 Введение
 - Объект исследования и актуальность темы
 - Экспериментальные данные и эмпирические схемы
 - Известные модели
- 2 Основные результаты работы и их новизна
 - Модель регуляции структуры ниши стволовых клеток в АМП
 - Устойчивое позиционирование ОЦ на продольной оси АМП при делении клеток
 - Двумерная модель регуляции структуры ниши стволовых клеток
 - Моделирование эксперимента с лазерным разрушением ниши стволовых клеток
- 3 Выводы

Модель имитирует восстановление экспрессии гена WUS после лазерного разрушения ЦЗ и ОЦ

Экспериментальные данные (Reinhardt D et al. Development 2003;130:4073-4083)

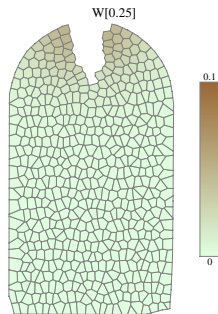
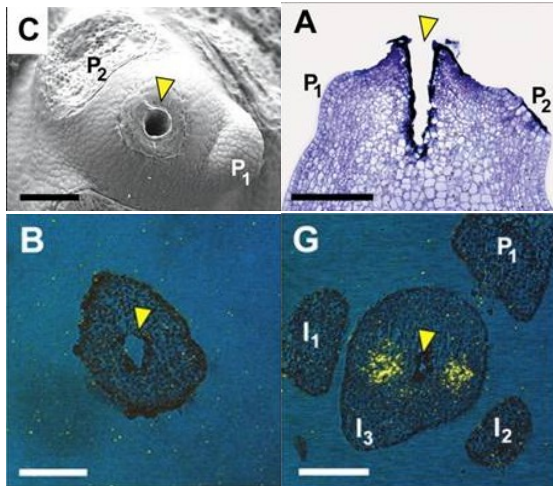
Результат вычислительного эксперимента



Модель имитирует восстановление экспрессии гена WUS после лазерного разрушения ЦЗ и ОЦ

Экспериментальные данные (Reinhardt D et al. Development 2003;130:4073-4083)

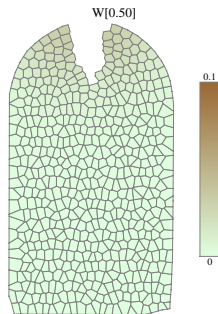
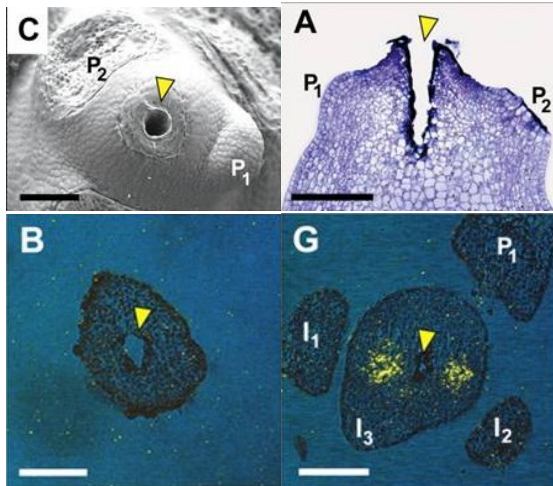
Результат вычислительного эксперимента



Модель имитирует восстановление экспрессии гена WUS после лазерного разрушения ЦЗ и ОЦ

Экспериментальные данные (Reinhardt D et al. Development 2003;130:4073-4083)

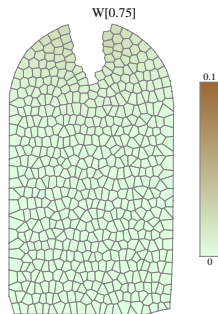
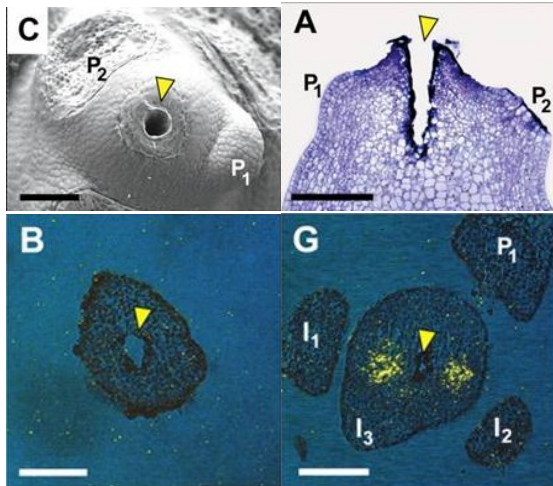
Результат вычислительного эксперимента



Модель имитирует восстановление экспрессии гена WUS после лазерного разрушения ЦЗ и ОЦ

Экспериментальные данные (Reinhardt D et al. Development 2003;130:4073-4083)

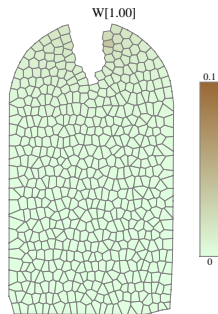
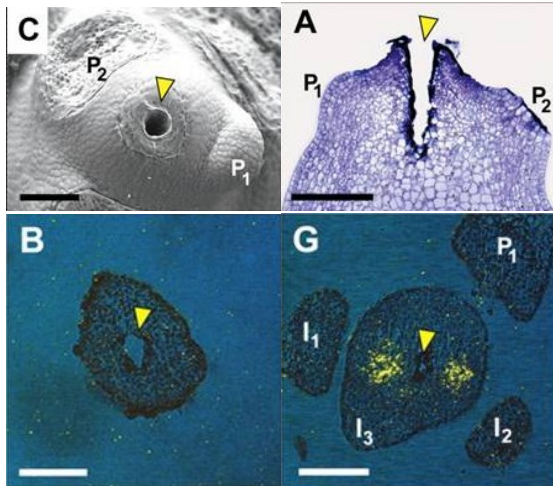
Результат вычислительного эксперимента



Модель имитирует восстановление экспрессии гена WUS после лазерного разрушения ЦЗ и ОЦ

Экспериментальные данные (Reinhardt D et al. Development 2003;130:4073-4083)

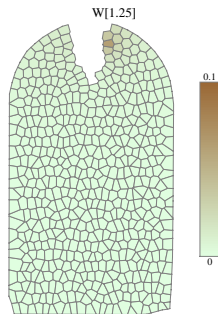
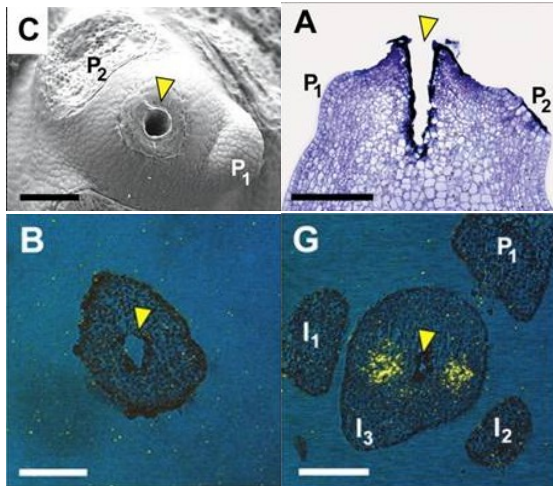
Результат вычислительного эксперимента



Модель имитирует восстановление экспрессии гена WUS после лазерного разрушения ЦЗ и ОЦ

Экспериментальные данные (Reinhardt D et al. Development 2003;130:4073-4083)

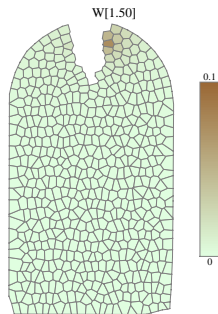
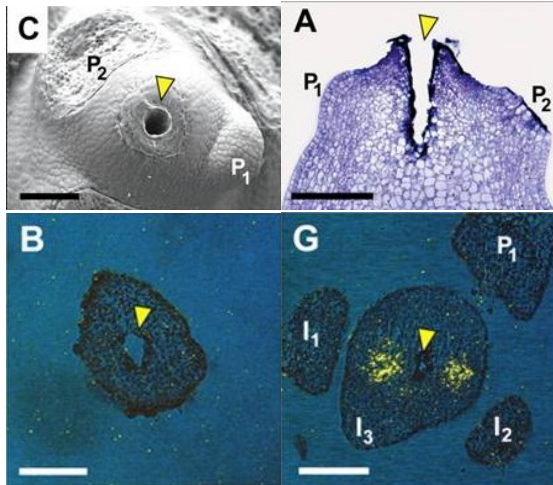
Результат вычислительного эксперимента



Модель имитирует восстановление экспрессии гена WUS после лазерного разрушения ЦЗ и ОЦ

Экспериментальные данные (Reinhardt D et al. Development 2003;130:4073-4083)

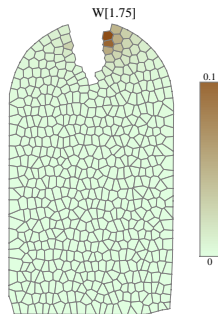
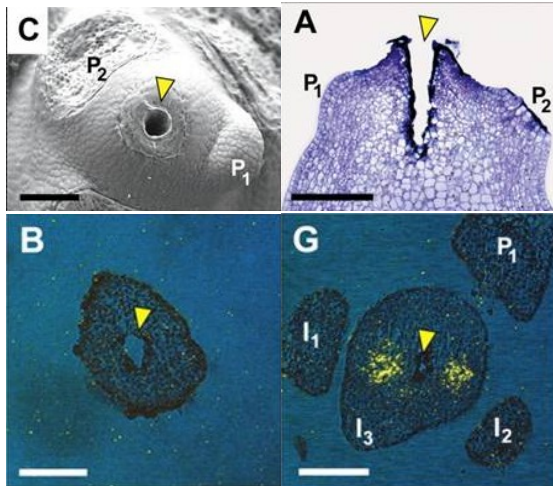
Результат вычислительного эксперимента



Модель имитирует восстановление экспрессии гена WUS после лазерного разрушения ЦЗ и ОЦ

Экспериментальные данные (Reinhardt D et al. Development 2003;130:4073-4083)

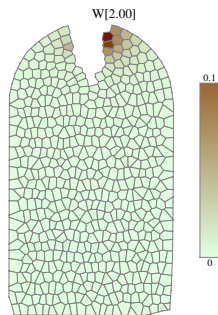
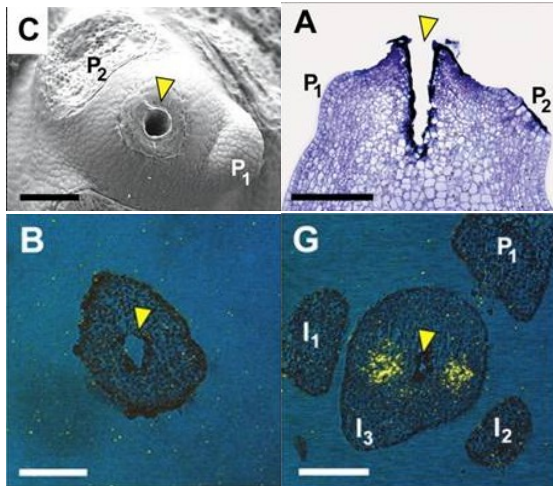
Результат вычислительного эксперимента



Модель имитирует восстановление экспрессии гена WUS после лазерного разрушения ЦЗ и ОЦ

Экспериментальные данные (Reinhardt D et al. Development 2003;130:4073-4083)

Результат вычислительного эксперимента



Выводы

- Разработана модель регуляции пространственной структуры ниши стволовых клеток в апикальной меристеме побега арабидопсиса, основанная на взаимодействии генов *CLV3* и *WUS*. Экспрессия этих генов происходит в разных клетках, а перенос молекул-регуляторов между клетками осуществляется диффузией. В вычислительных экспериментах показано, что модель имеет устойчивое решение, качественно согласующееся с экспериментальными наблюдениями.
- Показано, что для реализации предложенных в модели регуляторных отношений между клетками туники, центральной зоны и организационного центра в апикальной меристеме побега необходимо ввести гипотетический ген *Y*, экспрессия которого происходит на верхушке меристемы.
- В вычислительных экспериментах продемонстрировано, что форма и локализация области экспрессии гена *CLV3* в апикальной меристеме предопределяются активацией экспрессии сигналом, распространяющимся из центра слоя *L1*, а не из организационного центра, как это ранее предполагалось другими авторами.

Выводы

- Показано, что связывание CLV3 с CLV1/2 с последующей деградацией комплекса может быть механизмом, ограждающим организационный центр от проникновения туда CLV3. В результате в клетках организационного центра происходит экспрессия гена WUS.
- Для правильной локализации организационного центра в меристеме в рамках предлагаемой модели необходима репрессия гена WUS сигналом, который распространяется как из верхушки меристемы так и из её периферической зоны. Показано, что такой сигнал репрессии можно получить либо в случае более быстрой диффузии CLV3 в тунике меристемы, чем в корпусе, либо допустив наличие дополнительного диффундирующего репрессора X, синтез которого происходит вокруг центральной зоны во внешнем слое клеток.

Список тезисов конференций

Результаты работы докладывались и обсуждались на Российских и международных конференциях в 2006-2010 годах.

- Nikolaev S., Fadeev S., Kogay V., Mjolsness E., Kolchanov N. A one-dimensional model for the regulation of the size of the renewable zone in biological tissue // Proceedings of the 5-th international conference on bioinformatics of genome regulation and structure. V. 2. — 2006. — Pp. 213–217.
- Nikolaev S., Fadeev S., Mjolsness E., Kolchanov N. Significance of molecular mechanisms of morphogen detection for pattern formation modeling // Proceedings of the 3-rd Moscow Conference on Computational Molecular Biology. — 2007. — Pp. 226.
- Nikolaev S., Penenko A., Lavreha V., Smal P., Mjolsness E., Kolchanov N. Modeling of the Shoot Apical Meristem Structure Regulation Based on CLV1, CLV2, CLV3 and WUS Interactions // Proceedings of the 8-th International Conference On Systems Biology ICSB 2007, Long Beach, California, USA. — 2007. — Pp. 29.

Список тезисов конференций

- Nikolaev S. V., Penenko A. V., Lavreha V. V., Smal P. A., Mjolsness E. D., Kolchanov N. A. A model study of the role of proteins CLV1, CLV2, CLV3 and WUS in regulation of the structure of the shoot apical meristem // Proceedings of the 6-th International Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure. — 2008. — Pp. 172.
- Nikolaev S., Zubairova U., Mjolsness E., Smal P., Shapiro B., Kolchanov N. A Model of Shoot Apical Meristem Compartmentalization Based on CLV/WUS Interplay // Proceedings of the 7-th International Conference on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure Systems Biology — 2010. — Pp. 199.
- Nikolaev S., Zubairova U., Mjolsness E., Smal P., Shapiro B., Kolchanov N. A reaction-diffusion model of shoot apical meristem compartmentalization based on CLV/WUS interplay // Proceedings of the 3-rd International Conference on Mathematical Biology and Bioinformatics, Pushchino, Russia — 2010. — Pp. 226.

Список публикаций автора по теме диссертации

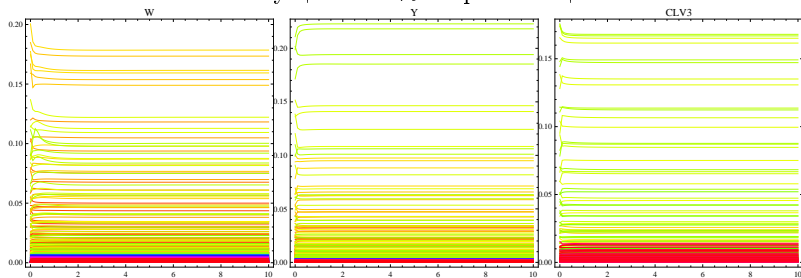
Основное содержание диссертации отражено в 4 статьях, опубликованных в журналах из списка ВАК РФ.

- Николаев С. В., Колчанов Н. А., Фадеев С. И., Когай В., Мйолснесс Э.
Исследование одномерной модели регуляции размеров возобновительной зоны в биологической ткани // Вычислительные технологии. — 2006. — Т. 11, №2. — С. 67–81.
- Николаев С. В., Пененко А. В., Лавреха В. В., Мелснесс Э., Колчанов Н. А.
Модельное изучение роли белков CLV1, CLV2, CLV3 и WUS в регуляции структуры апикальной меристемы побега // Онтогенез. — 2007. — Т. 38, № 6. — С. 457–462.
- Николаев С. В., Фадеев С. И., Пененко А. В., Лавреха В. В., Миронова В. В., Омельянчук Н. А., Мелснесс Е., Колчанов Н. А. Системный подход к исследованию морфогенеза *Arabidopsis thaliana*: ii. Моделирование регуляции структуры апикальной меристемы побега // Биофизика. — 2006. — Т. 51, — С. 83.
- Николаев С. В., Зубаирова У. С., Фадеев С. И., Мйолснесс Э., Колчанов Н. А.
Исследование одномерной модели регуляции размеров возобновительной зоны в биологической ткани с учётом деления клеток // Сибирский журнал индустриальной математики. — 2010. — Т. 13, № 4(44). — С. 70–82.

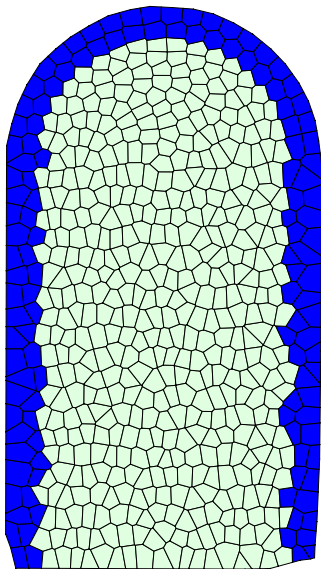
Спасибо за внимание!

Устойчивость стационарного решения

Возмущение 20% \rightarrow релаксация



Реализация модели в пакете Cellzilla (Mathematica)



Реакции в формате xCellerator

```

{Y ↦ W, GRN[vW, TWY, 1, hW, sigma]}
{W → ∅, dW}
{U ↦ W, GRN[vW, TWU, 1, hW, sigma]}
{W ↦ Y, GRN[L1[t] vY, TYW, 1, hY, sigma]}
{Y → ∅, dY}
{Y ↦ C, GRN[L1[t] vC, TCY, 1, hC, sigma]}
{C → ∅, dC}
{10.44 C + 13.22 Z ⇒ U, C[t] Z[t]}
{U → ∅, γ}
{W ↦ Z, GRN[vZ, TZW, 1, hZ, sigma]}
{Z → ∅, dZ}
{L1 → L1, 1}

```