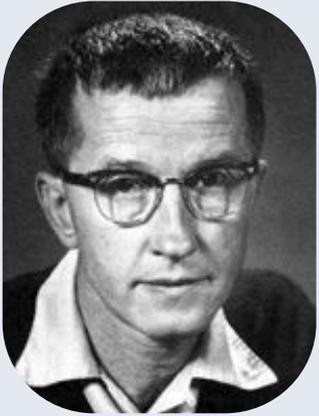


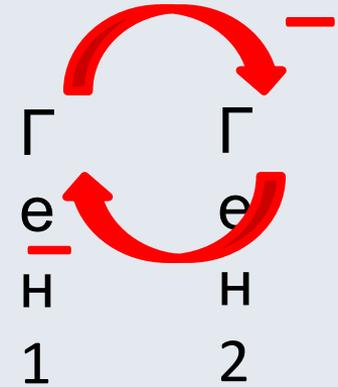
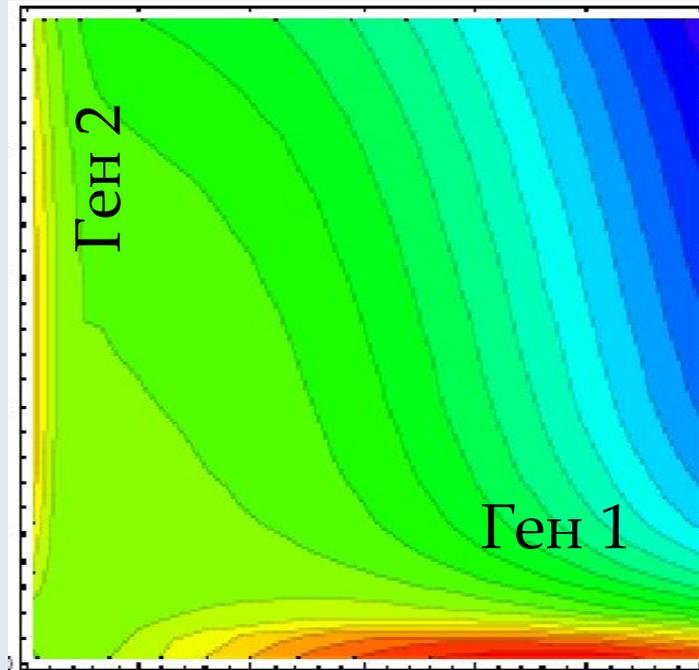
Генетический триггер
Жакоба-Моно
Системы с взаимным
ингибированием

Генетический триггер

Взаимное ингибирование двух генов



Max Delbrück
(1906—1981)



Два **стабильных** состояния:

активен ген 1 или **активен ген 2**

Промежуточные **нестабильны**

Генетический триггер

Взаимное ингибирование двух генов



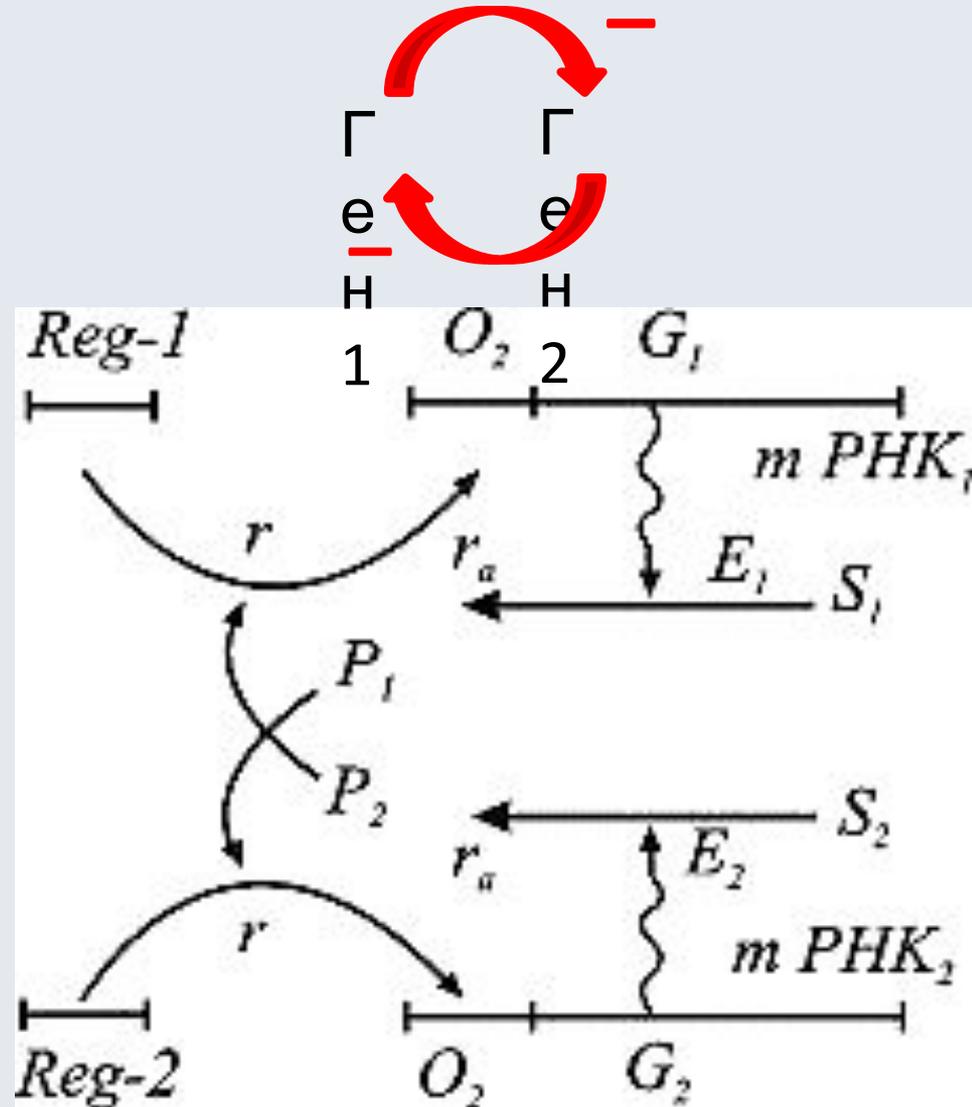
François Jacob
(1920—2013)



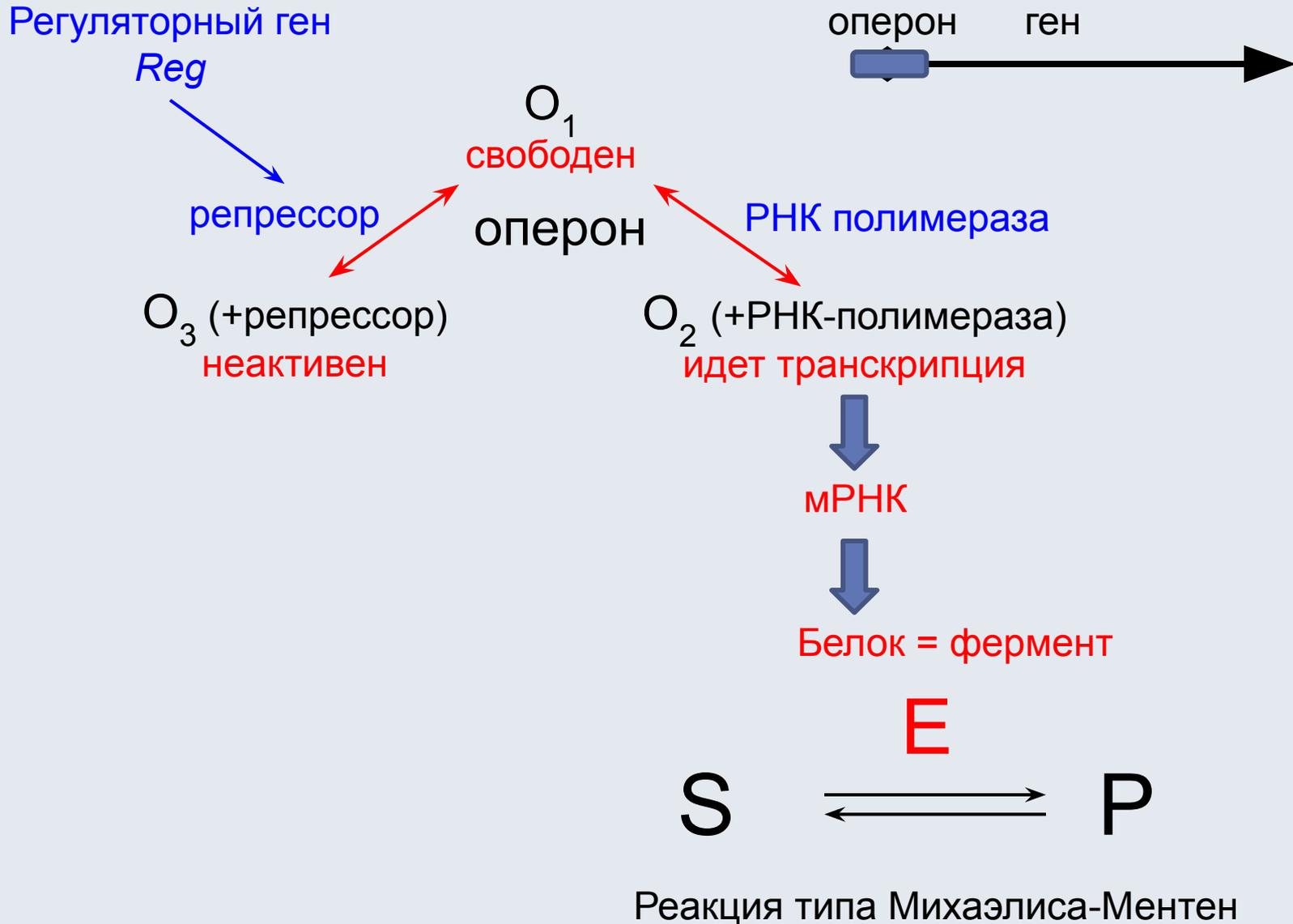
Jacques Monod
(1910—1976)



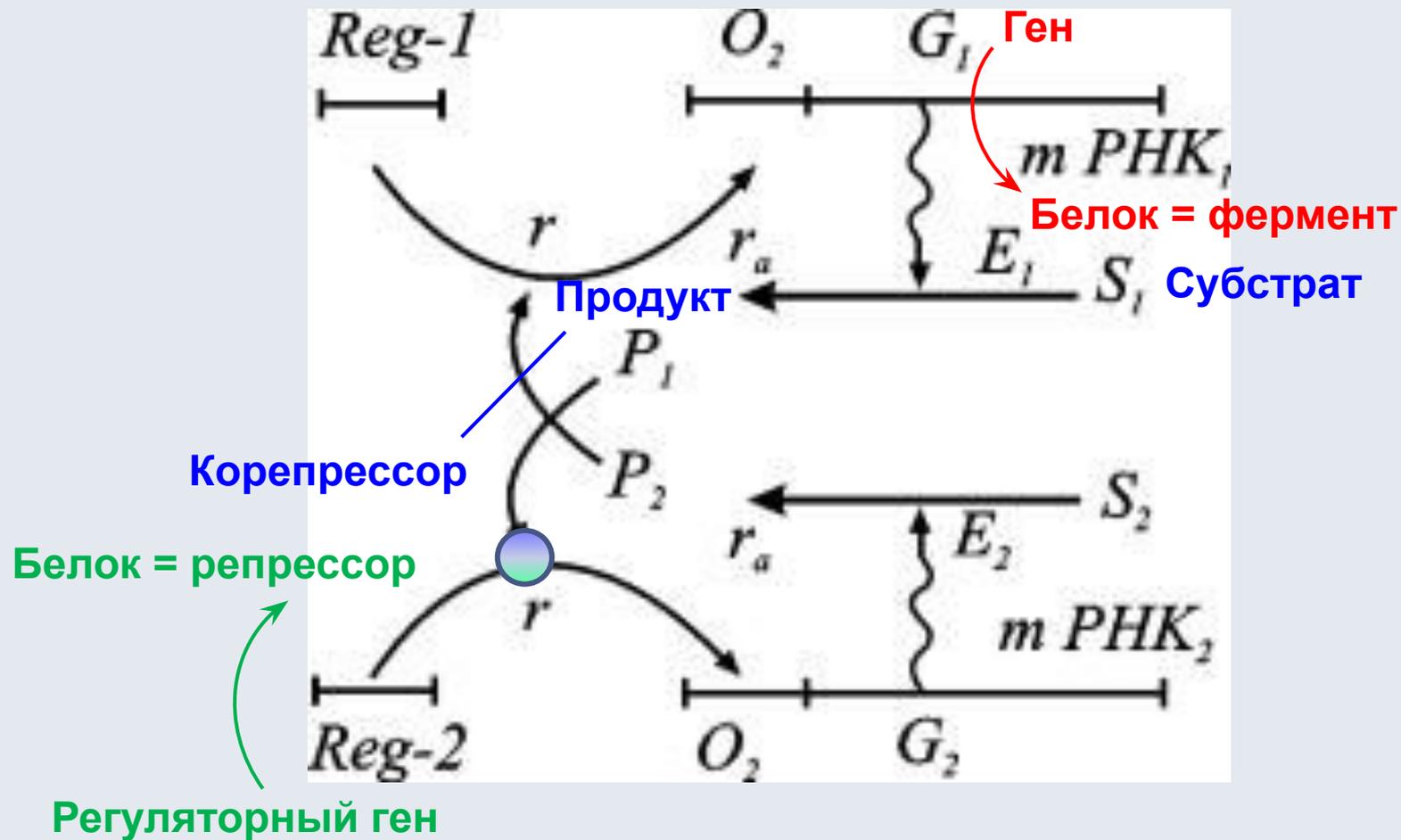
Дмитрий Сергеевич
Чернавский
(1926—2016)



Работа одного гена



ГЕНОВ



Работа одного гена

Динамика состояний оперона.

Синтез мРНК.

$$\frac{dI}{dt} = \frac{1}{\tau_0} O_2 - \frac{1}{\tau_1} I,$$

$$\frac{dO_1}{dt} = -a_2 O_1 + \frac{1}{\tau_0} O_2 - f(r) O_1 + a_3 O_3,$$

$$\frac{dO_2}{dt} = a_2 O_1 - \frac{1}{\tau_0} O_2,$$

$$\frac{dO_3}{dt} = -a_3 O_3 + f(r) O_1.$$

Реакция Михаэлиса-Ментен

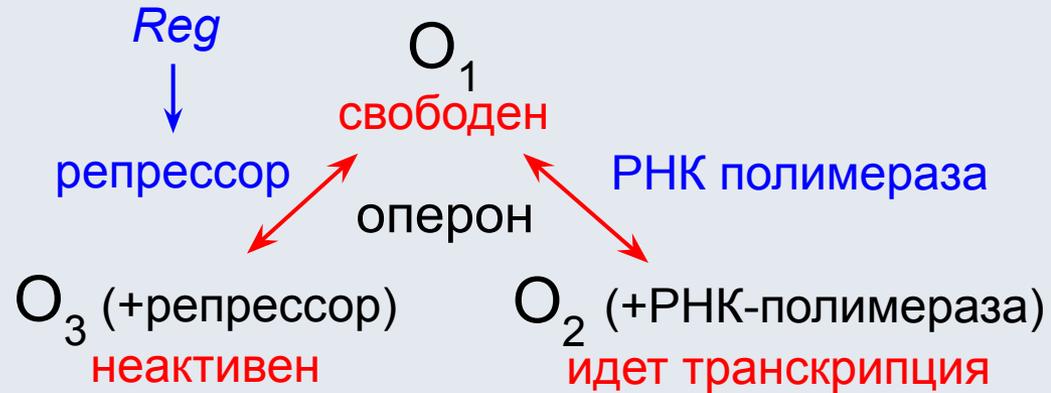
Ферментативный синтез.

$$\frac{dE}{dt} = \frac{1}{\tau_E} I - \frac{1}{\tau_2} E,$$

$$\frac{dP}{dt} = E \frac{k_{+2} S}{K_S + S} - qP,$$

$$\frac{dI}{dt} = Q(r) - \frac{1}{\tau_1} I.$$

Регуляторный ген



I – мРНК

E – Белок = фермент



Результат: динамика концентрации продукта

$$\frac{dP}{dt} = \frac{k_{+2} S}{K_S + S} \frac{\tau_1 \tau_2}{\tau_E} \frac{a_2 a_3}{\tau_0 a_2 a_3 + a_3 + k_0 R^m} - qP.$$

Схема взаимного ингибирования двух генов

Динамика концентрации продукта одного гена

$$\frac{dP}{dt} = \frac{k_{+2}S}{K_S + S} \frac{\tau_1\tau_2}{\tau_E} \frac{a_2a_3}{\tau_0a_2a_3 + a_3 + k_0R^m} - qP$$

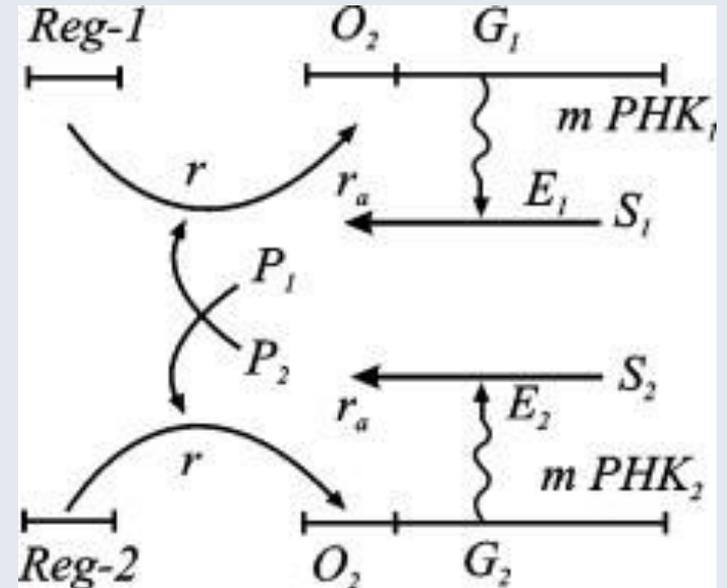
Взаимная репрессия генов

$$R_2 = P_1, \quad P_1 = R_2$$

Динамика концентраций обоих продуктов

$$\frac{dP_1}{dt} = \frac{A_1}{B_1 + P_2^m} - q_1P_1,$$

$$\frac{dP_2}{dt} = \frac{A_2}{B_2 + P_1^m} - q_2P_2.$$

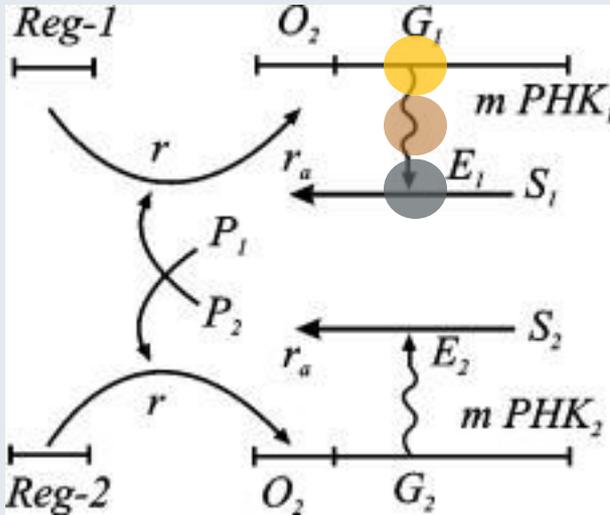


Параметры

$$A = \frac{k_{+2}a_2a_3\tau_1\tau_2S}{(K_S + S)\tau_0\tau_E},$$

$$B = \frac{\tau_0a_2a_3 + a_3}{k_0}.$$

Значение параметров



k_{+2} – активность фермента

Фермент E – белок гена 1

a_2 – сродство РНК полимеразы к гену

a_3 – скорость дерепрессии гена

T_1 – время жизни мРНК

T_2 – время жизни фермента

T_0 – время СИНТЕЗА мРНК

T_E – время СИНТЕЗА фермента

$$\frac{dP_1}{dt} = \frac{A_1}{B_1 + P_2^m} - q_1 P_1,$$

$$\frac{dP_2}{dt} = \frac{A_2}{B_2 + P_1^m} - q_2 P_2.$$

$$A = \frac{k_{+2} S}{(K_S + S)} \cdot \frac{a_2 a_3 \tau_1 \tau_2}{\tau_0 \tau_E}$$

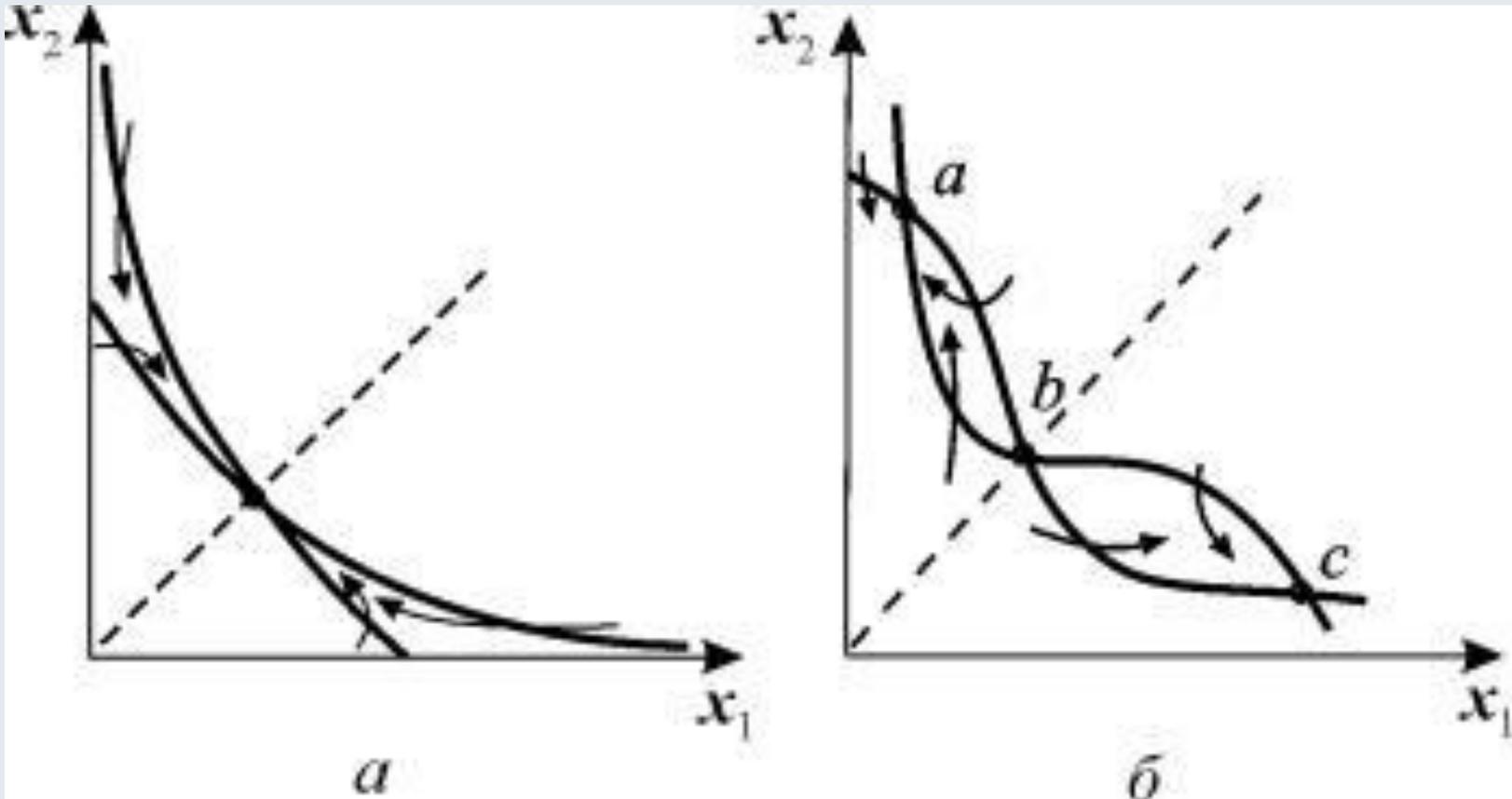
$S \xrightleftharpoons{E} P$

A – «общая интенсивность метаболизма»

Фазовый портрет

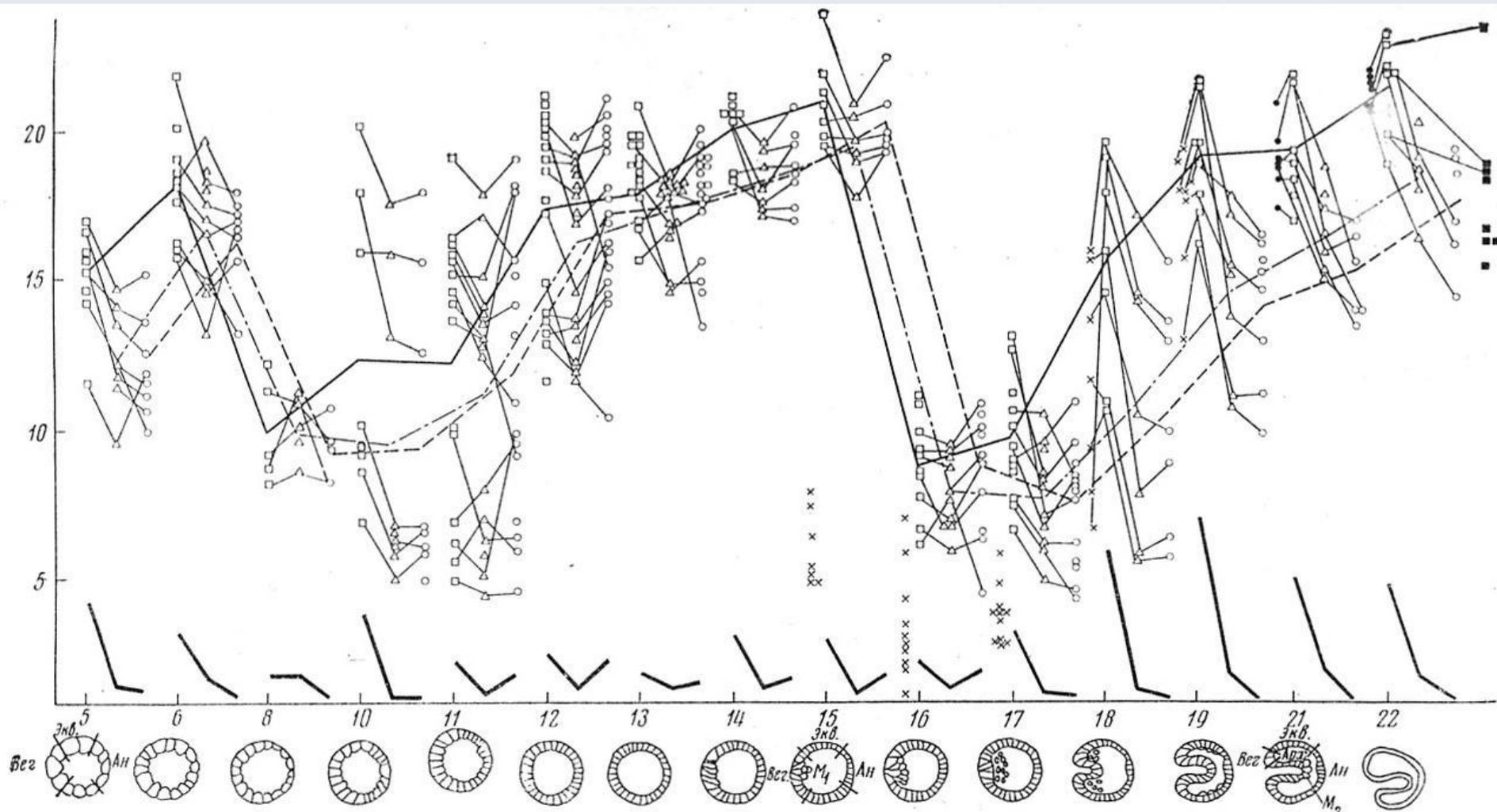
$A < 2$

$A > 2$

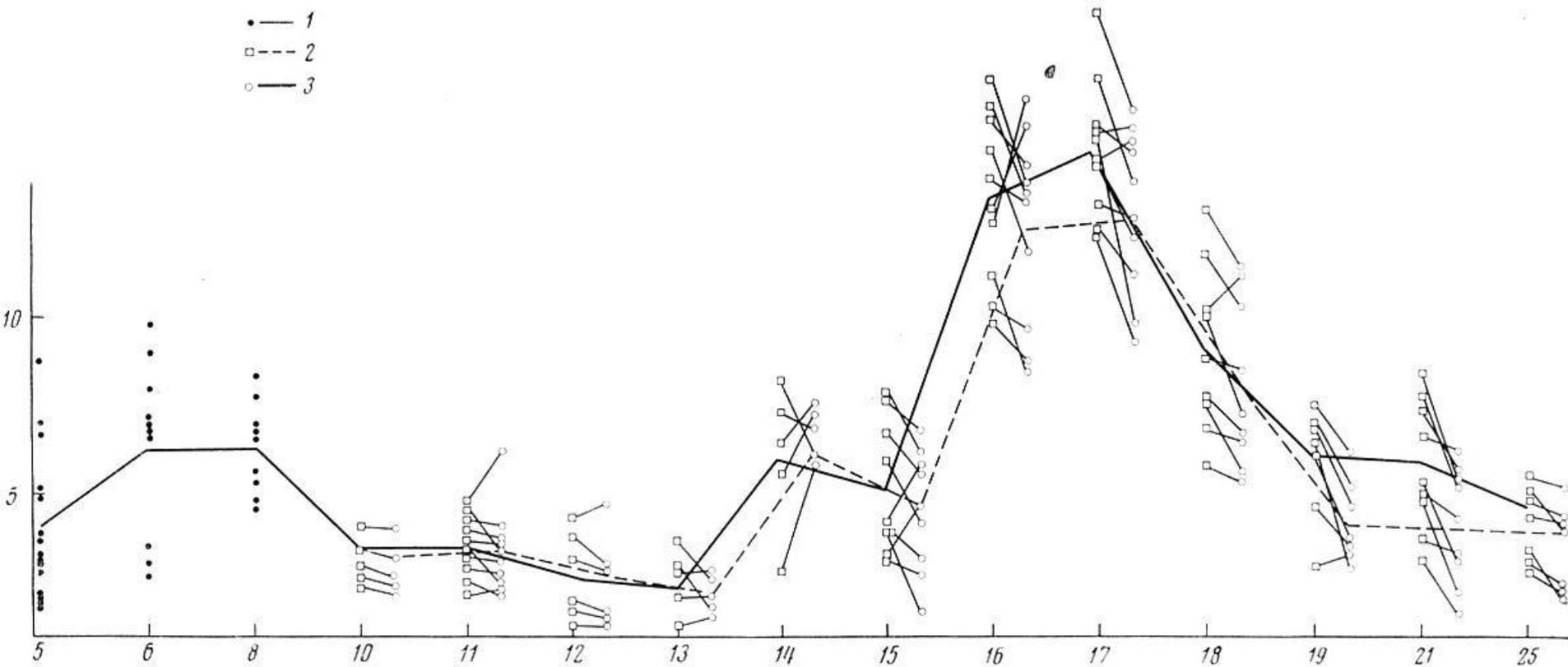


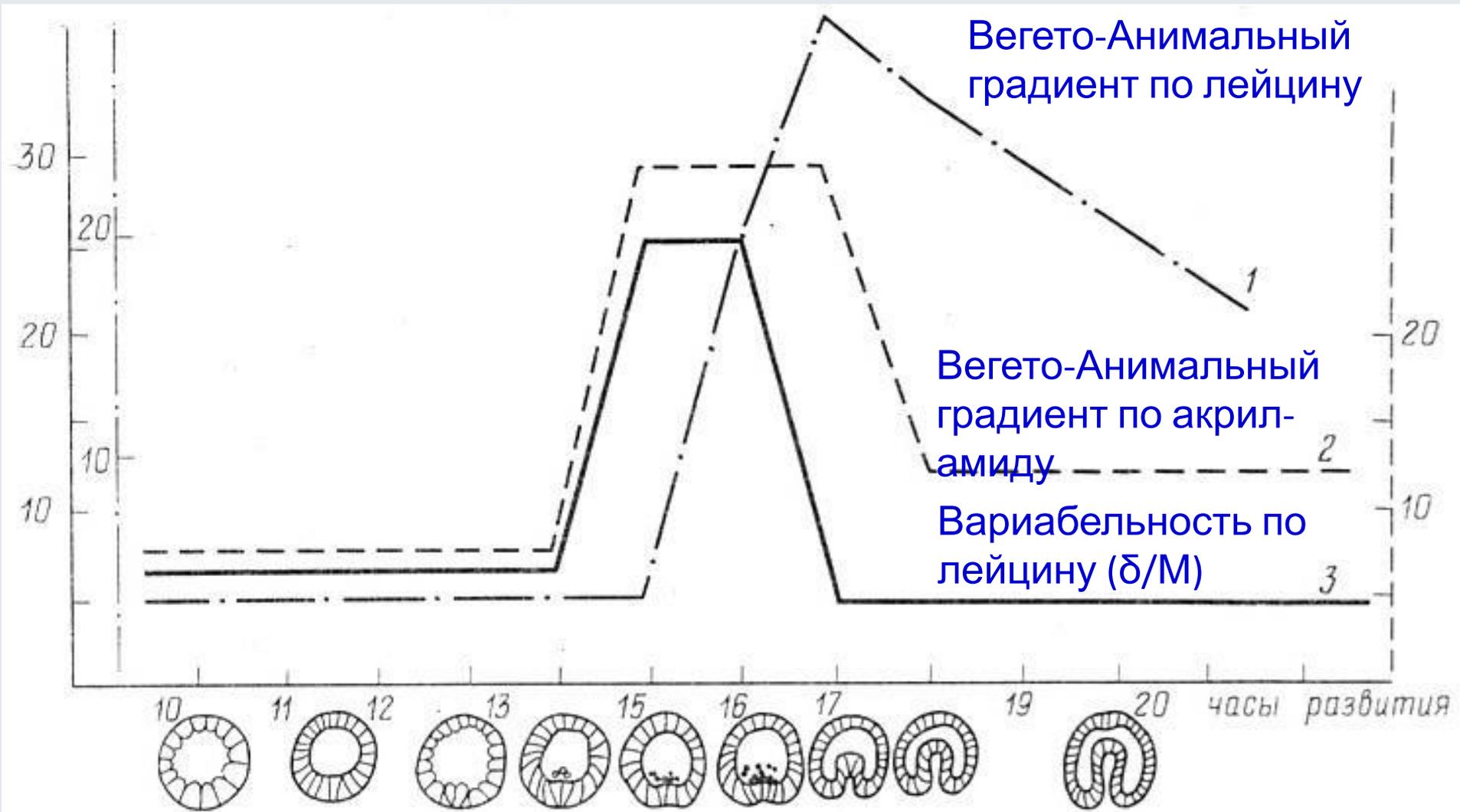
Для дифференцировки необходимо
повышение общей интенсивности метаболизма

Вегето-анимальные градиенты по Н³ лейцину – интенсивность синтеза белка



Вегето-анимальные градиенты по H^3 акриламиду – уровень АФК





Гастрюляция у амфибий

Карта презумптивных зачатков

Эктодерма

- 1 – покровная
- 2 – нейтральная

Мезодерма

- 3 – хорда
- 4 – сомиты
- 5 – вентральная

Энтодерма

- 6 – Энтодерма
- 7 – бластоцель
- 8 – дорсальное впячивание

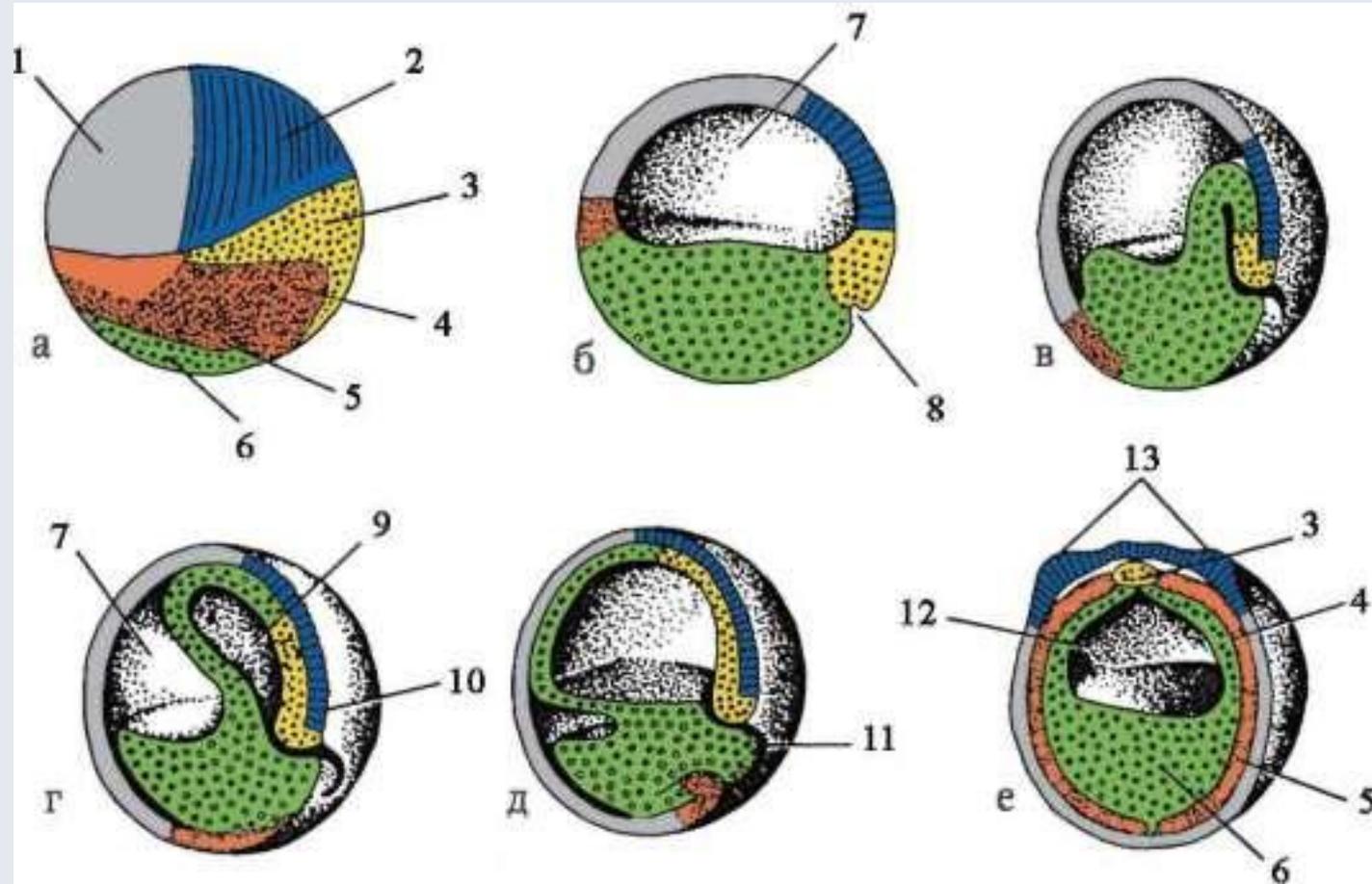
9 – гастроцель

10 – дорсальная губа бластопора

11 – желточная пробка

12 – полость вторичной кишки

■ 13 – нервные валики



Гастрюляция у амфибий

Вариабельность презумптивных зачатков

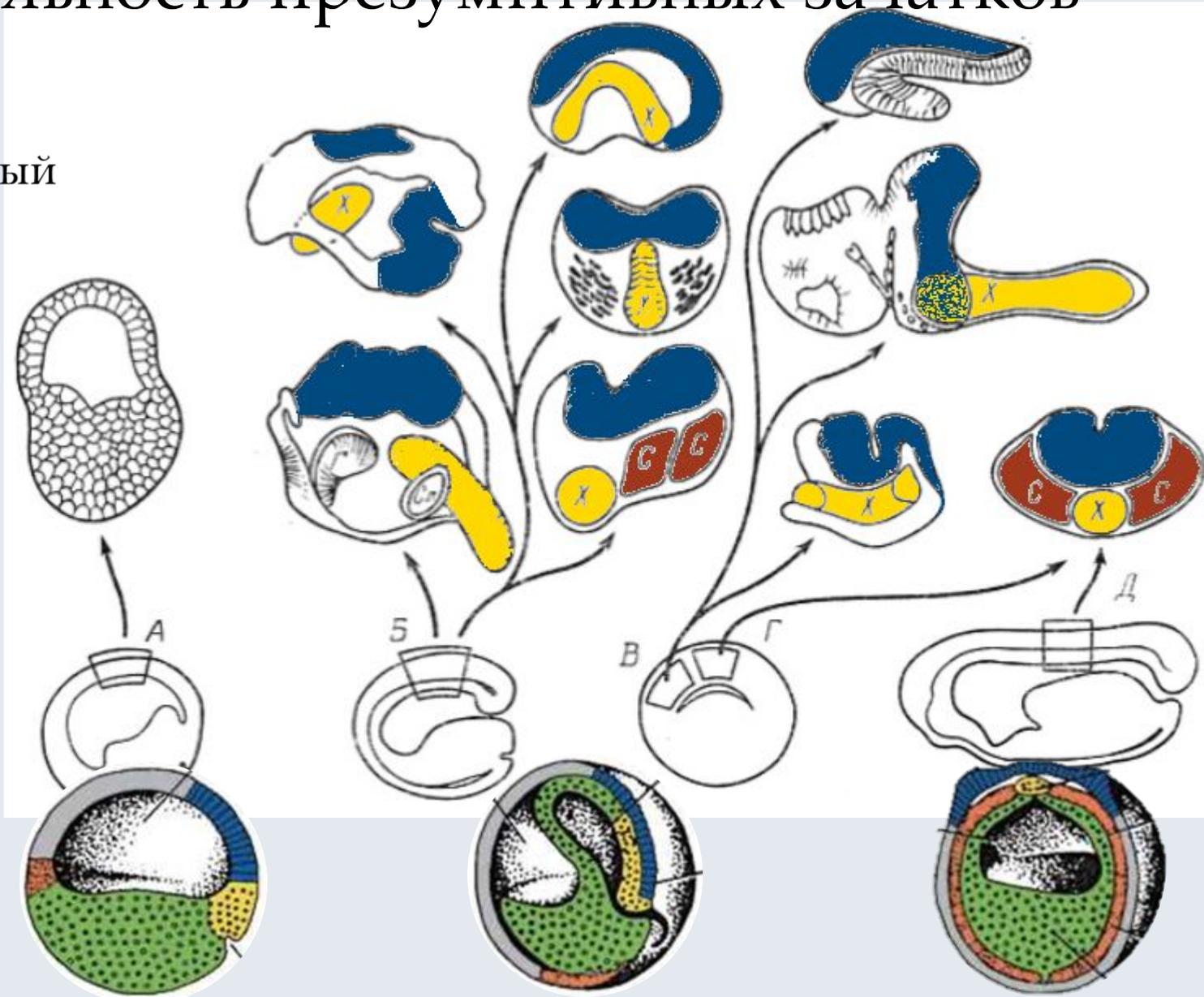
Эктодерма

■ Н – нейральный зачаток

Мезодерма

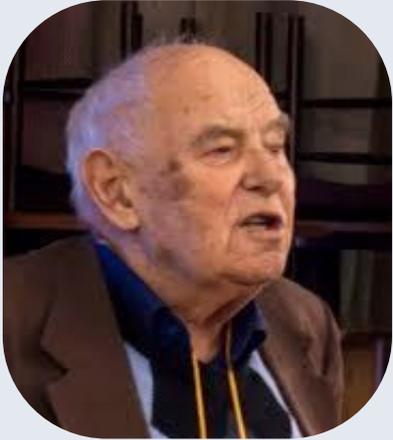
■ Х – хорда

■ С – сомиты

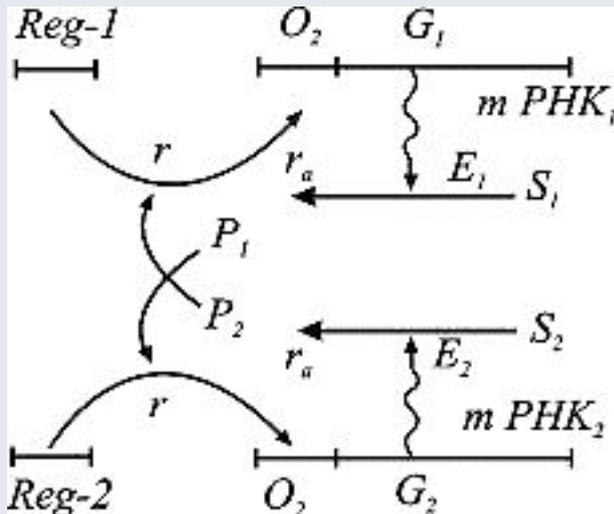
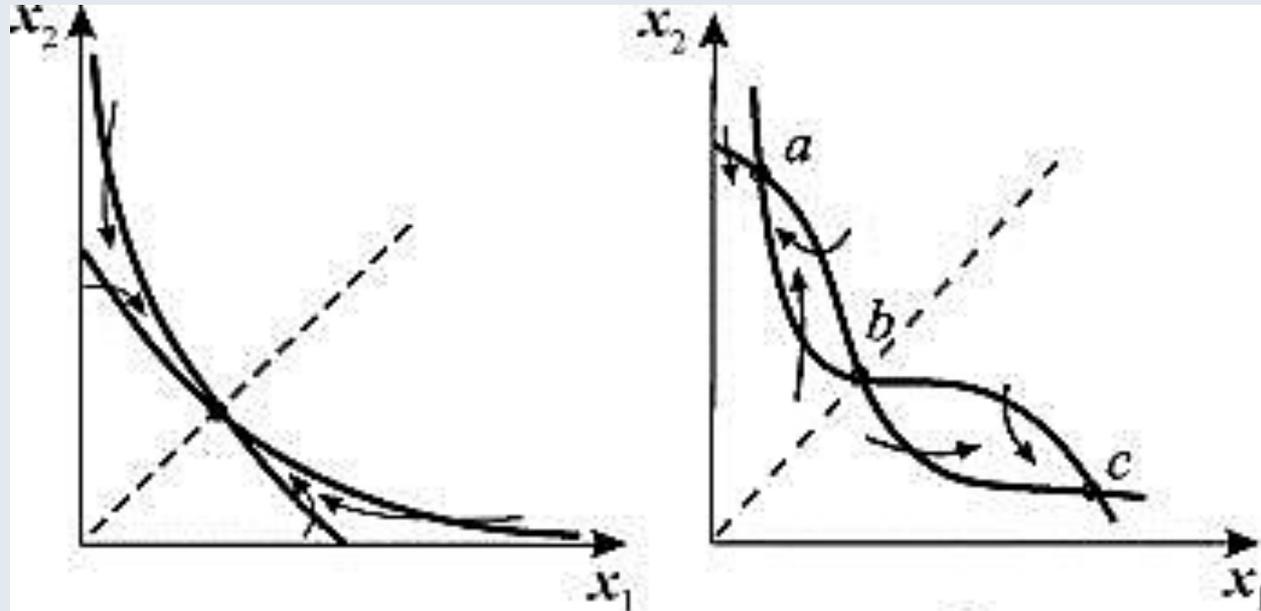


Генетический триггер

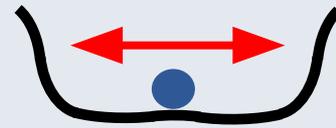
Взаимное ингибирование двух генов



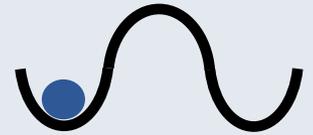
Дмитрий Сергеевич
Чернавский
(1926—2016)



Одно
устойчивое
состояние



Бифуркация
Область
вариабельно
сти



Два
возможных
устойчивых
состояния

Морфологическая вариабельность в ходе гастрюляции

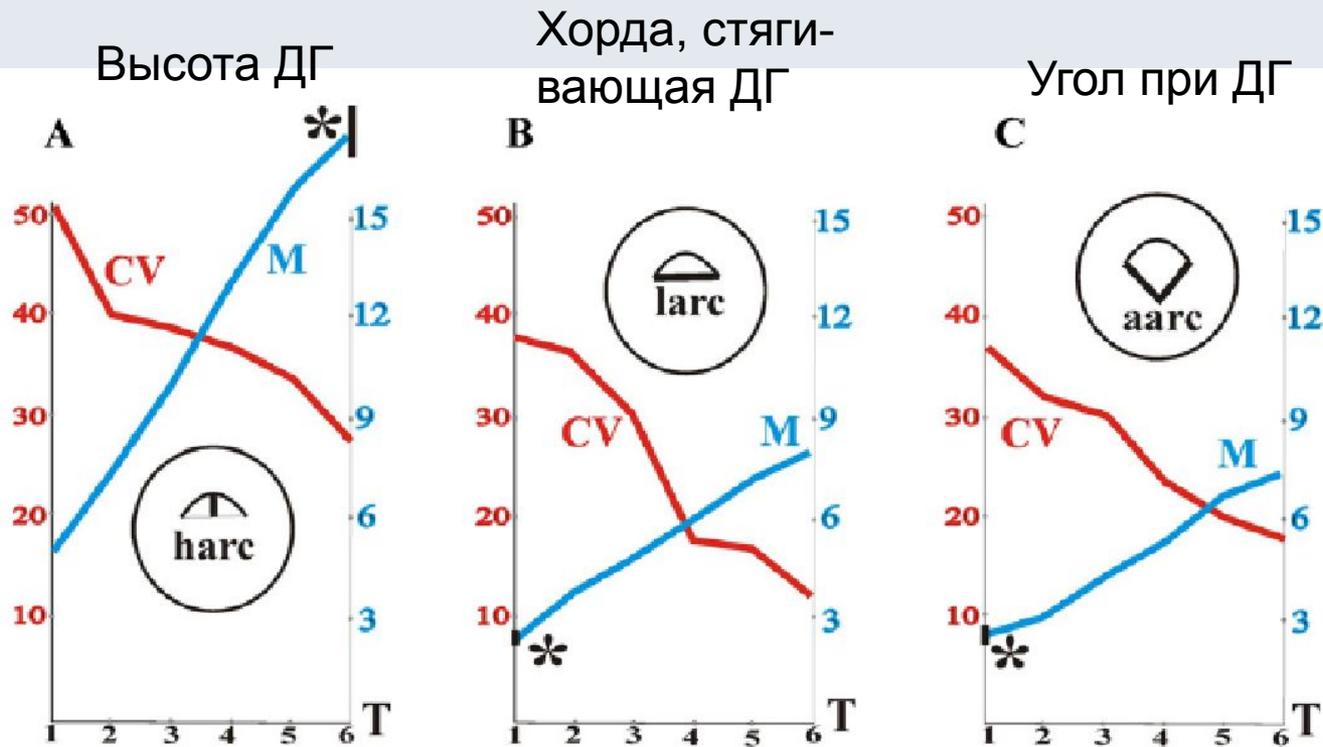
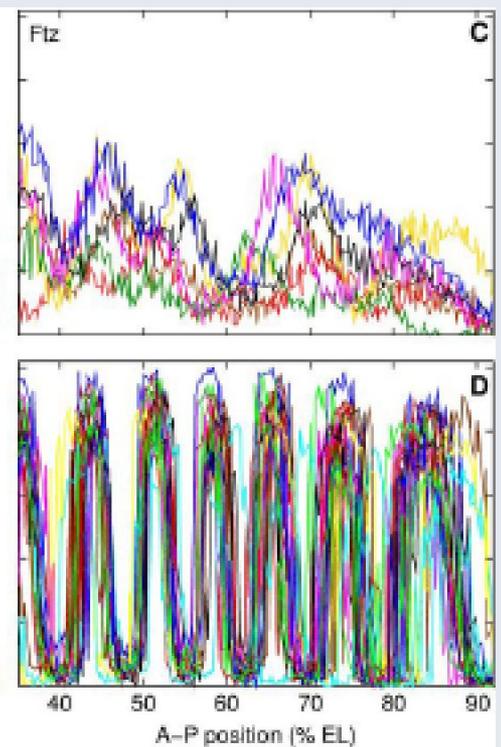
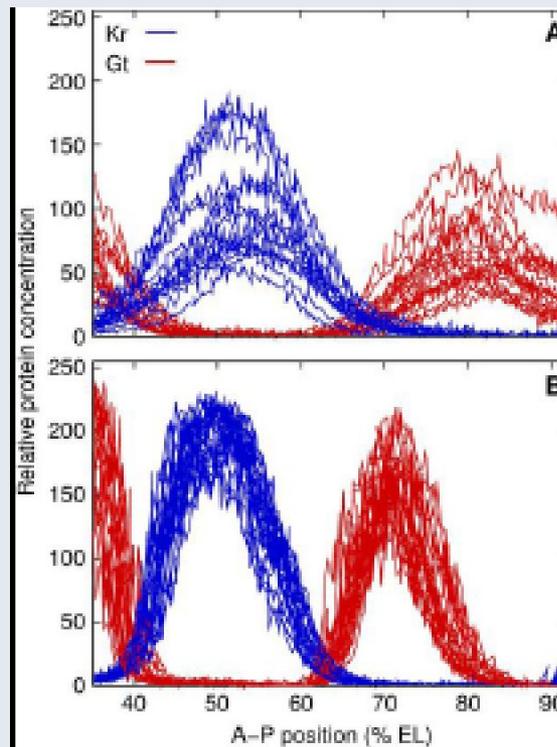
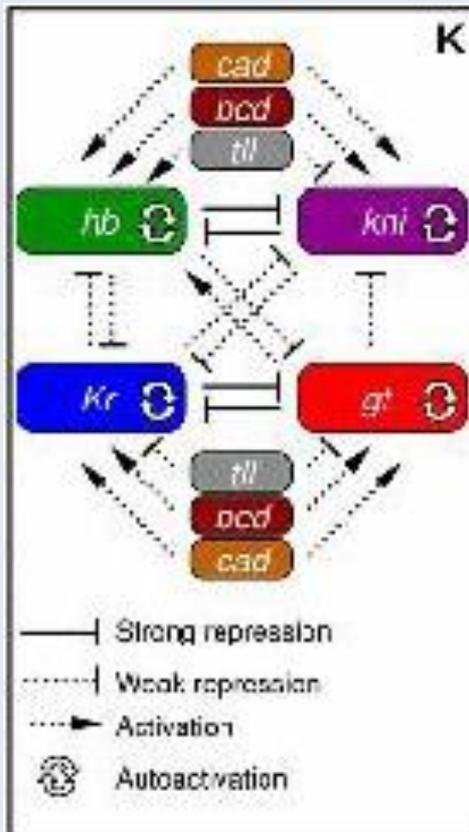
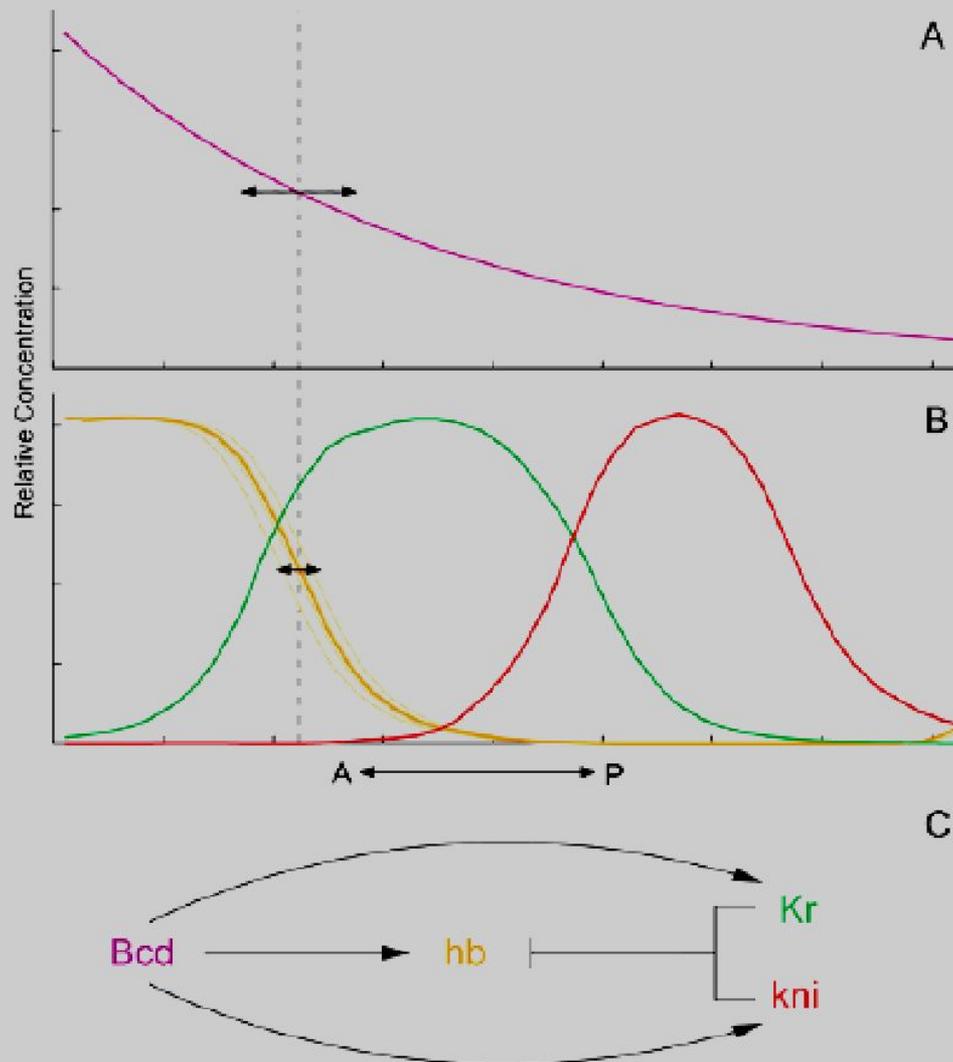


Fig. 3. The dynamics of means against the variation dynamics. The temporal dynamics of the mean values (M) and coefficients of variation (CV) in *R. temporaria* gastrulation for the *harc* (A), *larc* (B) and *aarc* (C). The ordinates – M and CV values, abscissa (T) – numbers of the successive series of measurements of the embryos, asterisks – confidence intervals. For other explanations, see text.

CV – коэффициент вариации признака
M – среднее значение признака





doi:10.1371/journal.pbio.1000081.g002

Figure 2. Quantified Expression Data and Mathematical Modelling Reveal Additional Interactions Required for *hb* Precision

Spatial profiles of (A) *Bcd* (magenta) as well as (B) *Hb* (orange), *Kr* (green), and *Kni* (red) are shown. Light-coloured profiles and double-headed arrows indicate embryo-to-embryo variability in *Bcd* and *Hb*. (C) Network diagram representing regulatory interactions required for *hb* precision. The gray circle highlights additional gap repressors.

Словарь «биология — математика»

Параллели в ключевых понятиях

- **Компетенция** – способность клетки (ткани) развиваться в нескольких направлениях
- **Бифуркация** – появление новых состояний в потенциальном рельефе системы
- **Детерминация** – определение судьбы клетки (ткани)
- **Переход в бассейн притяжения** одного из новых состояний
- **Дифференцировка** – реализация генетической программы, определяющей специфический фенотип клетки
- **Достижение** нового устойчивого состояния



Самоорганизация в развитии эмбриона

Усложнение через бифуркации



Условие –
обратные связи



Бифуркация – область variability

