

ЗАКОН ДРИША

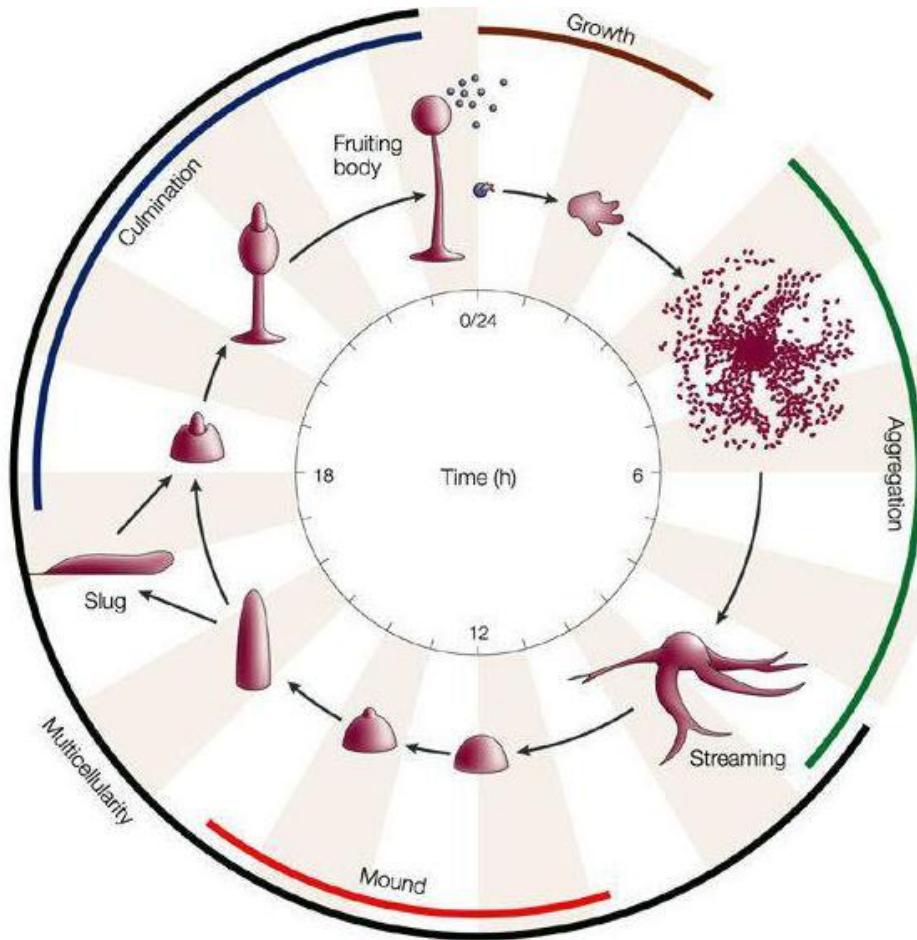
Перспективные потенциалы области зародыша: множество
возможных вариантов судьбы области (динамис по
Аристотелю)

**Перспективное (презюмтивное) значение области
зародыша:** судьба данной области при нормальном ходе
развития (энтелехия по Аристотелю)

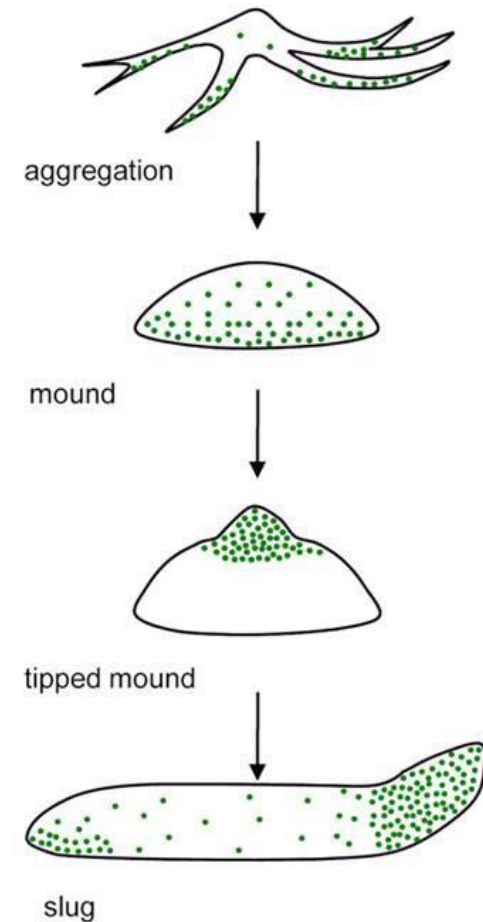
ЗАКОН ДРИША: перспективные потенциалы области шире
ее перспективного значения. Это эмбриональные регуляции при
изменении условий развития, а в неизменных условиях – изменчивость
нормального развития

ЭКВИПОТЕНЦИАЛЬНОСТЬ ПО ДРИШУ: каждая часть
развивающейся системы равнозначна системе как целому. Это
возможно только при равенстве начальных условий развития
(*Dyctiostelium*)

ОБРАЗОВАНИЕ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ПЛАЗМОДИЯ У *Dicystostelium*

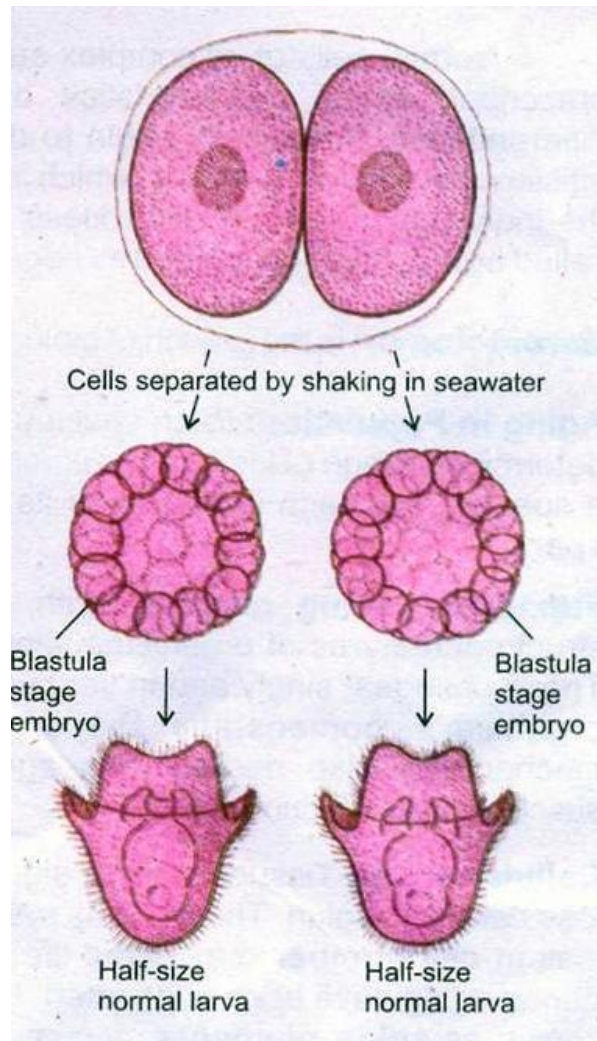


Жизненный состоит из чередования одноклеточной (одионые амебы) и многоклеточной (плазмодий, образующий плодовое тело) фазы

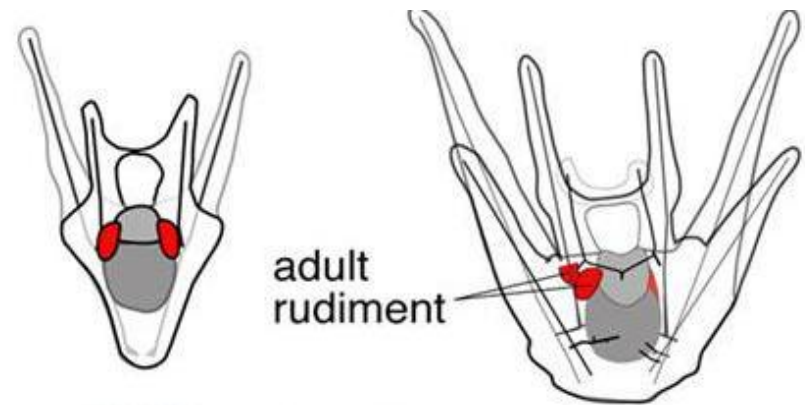


При равномерном распределении агрегирующих клеток любая из них с равной вероятностью может стать стеблевой или споровой клеткой

**Классический опыт Дриша – изоляция
бластомеров зародышей морского ежа
после первого деления дробления с
полной регуляцией развития**



**Результат (полная регуляция) не
тривиален, так как у зрелого плютеуса
восстанавливается *LR* асимметрия
целомов, намеченная
дифференциальной экспрессией
генов *Nodal* еще в ходе гастрюляции**



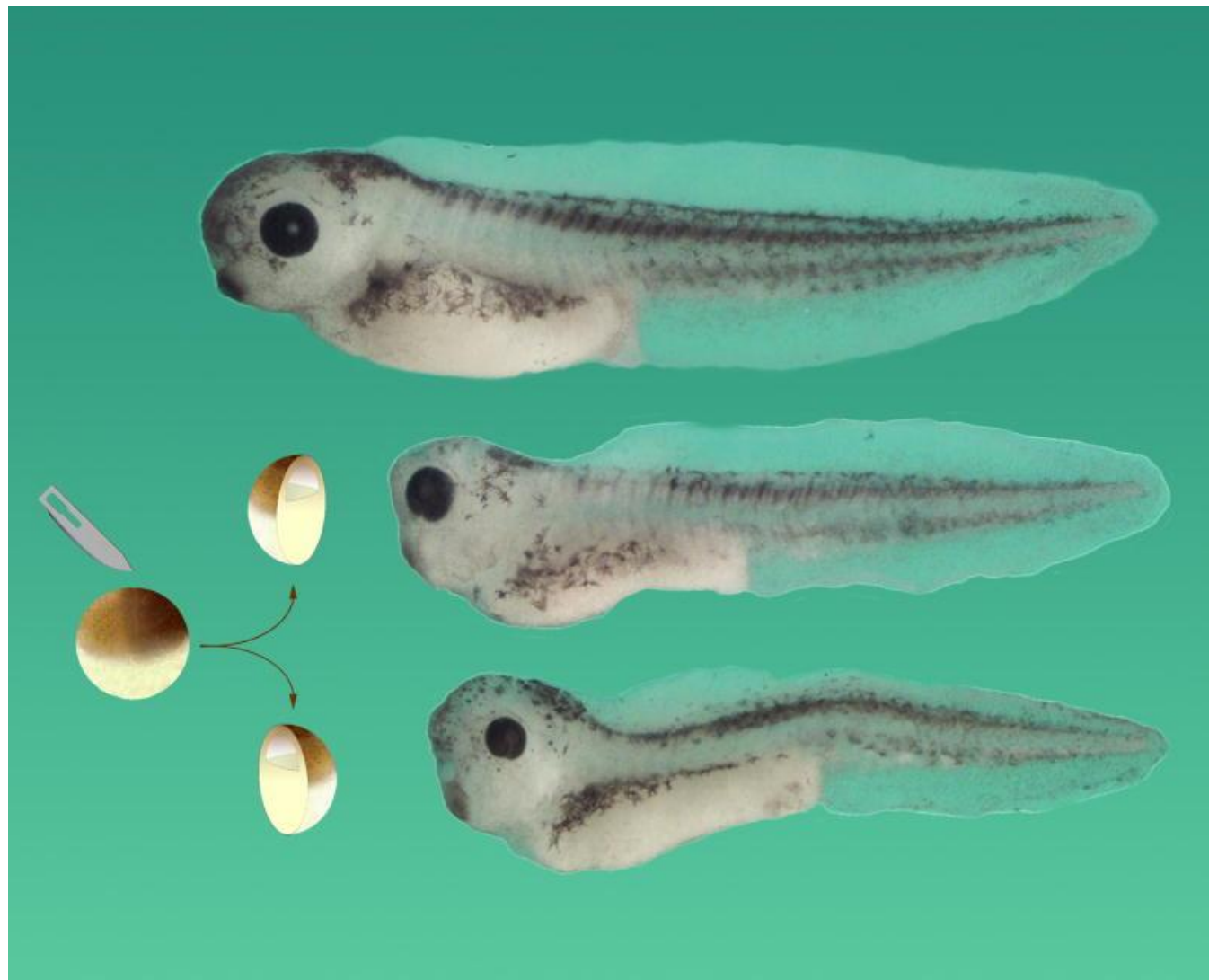
**После метаморфоза вторичная
полость тела ежа развивается из
левого переднего целома, а его
правый гомолог редуцируется**

**У иглокожих с прямым развитием
судьба двух изолированных
бластомеров оказывается различной!**

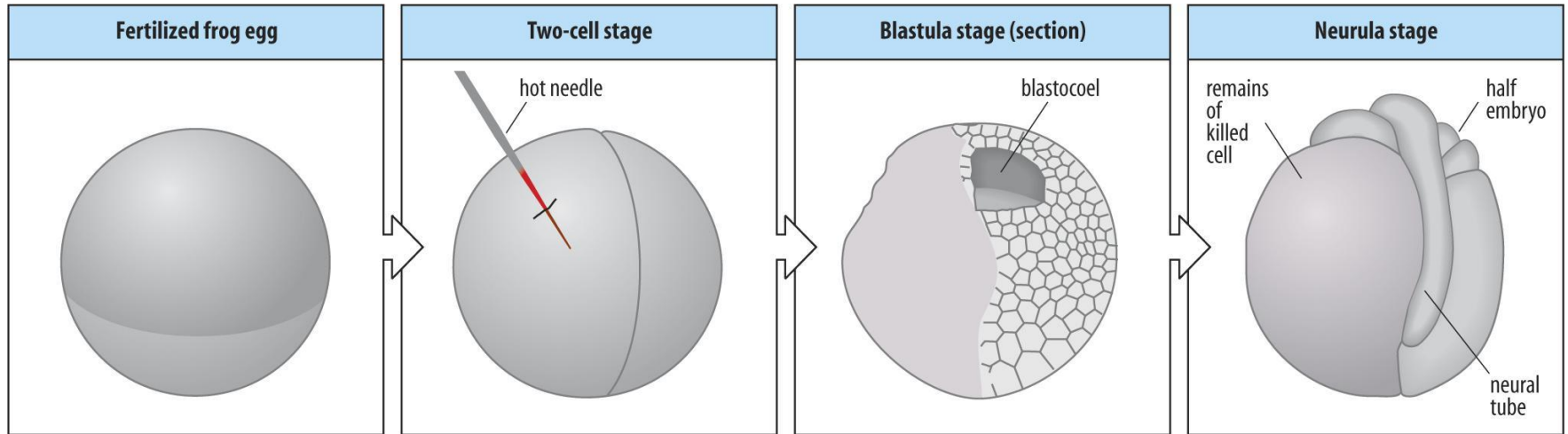
Из каждой сагиттальной половины бластулы *Xenopus* развивается нормальный пропорционально уменьшенный головастик с более высокой внутри-индивидуальной изменчивостью, не коррелирующей с индивидуальными различиями

Как и у морского ежа, в обеих половинах бластулы должна, как минимум, восстановиться LR асимметрия экспрессии генов *nodal*

До сих пор никто не смотрел, как именно продолжается дробление и как начинается и идет гастрюляция у зародышей, развивающихся из сагиттальных половин бластулы



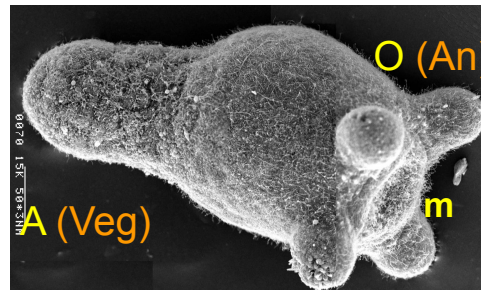
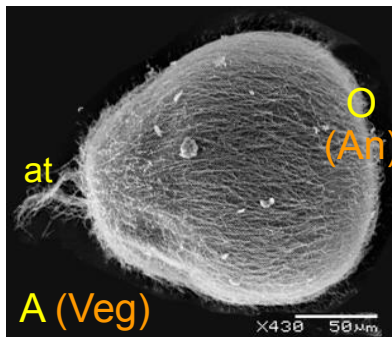
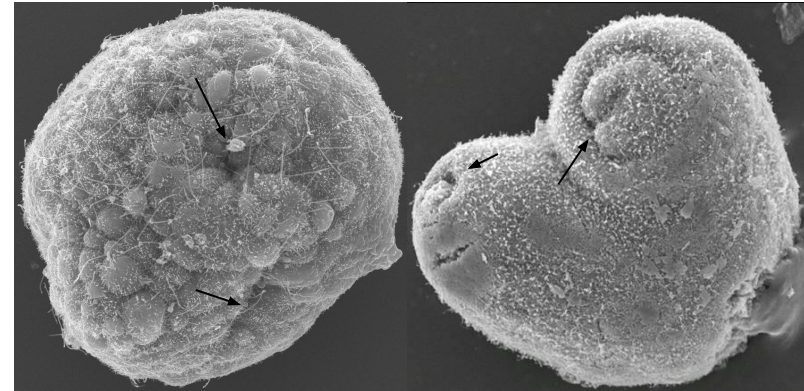
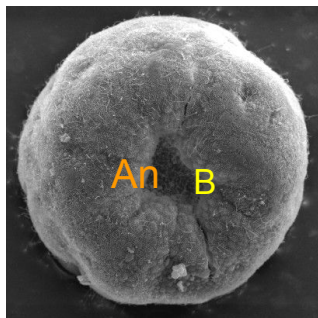
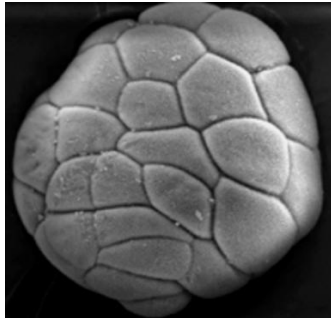
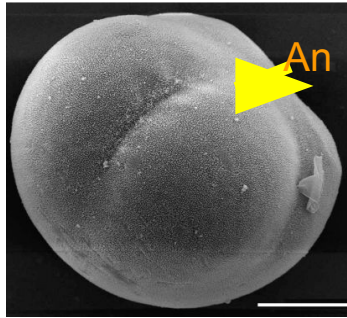
ОПЫТ ВИЛЬГЕЛЬМА РУ



Обычно считается, что из живого бластомера развивается половина зародыша. Это неверно: живая половина развивается так, как если бы мертвая половина тоже была живой

Если сразу после укола повернуть бластомеры анимальным полюсом вниз, то после перетекания анимальной и вегетативной цитоплазмы к новому положению равновесия в поле силы тяжести, из живого бластомера может развиваться целый пропорционально уменьшенный зародыш, как это бывает при изоляции бластомера Развитие начинается заново хотя бы потому, что возникает новый серый серп

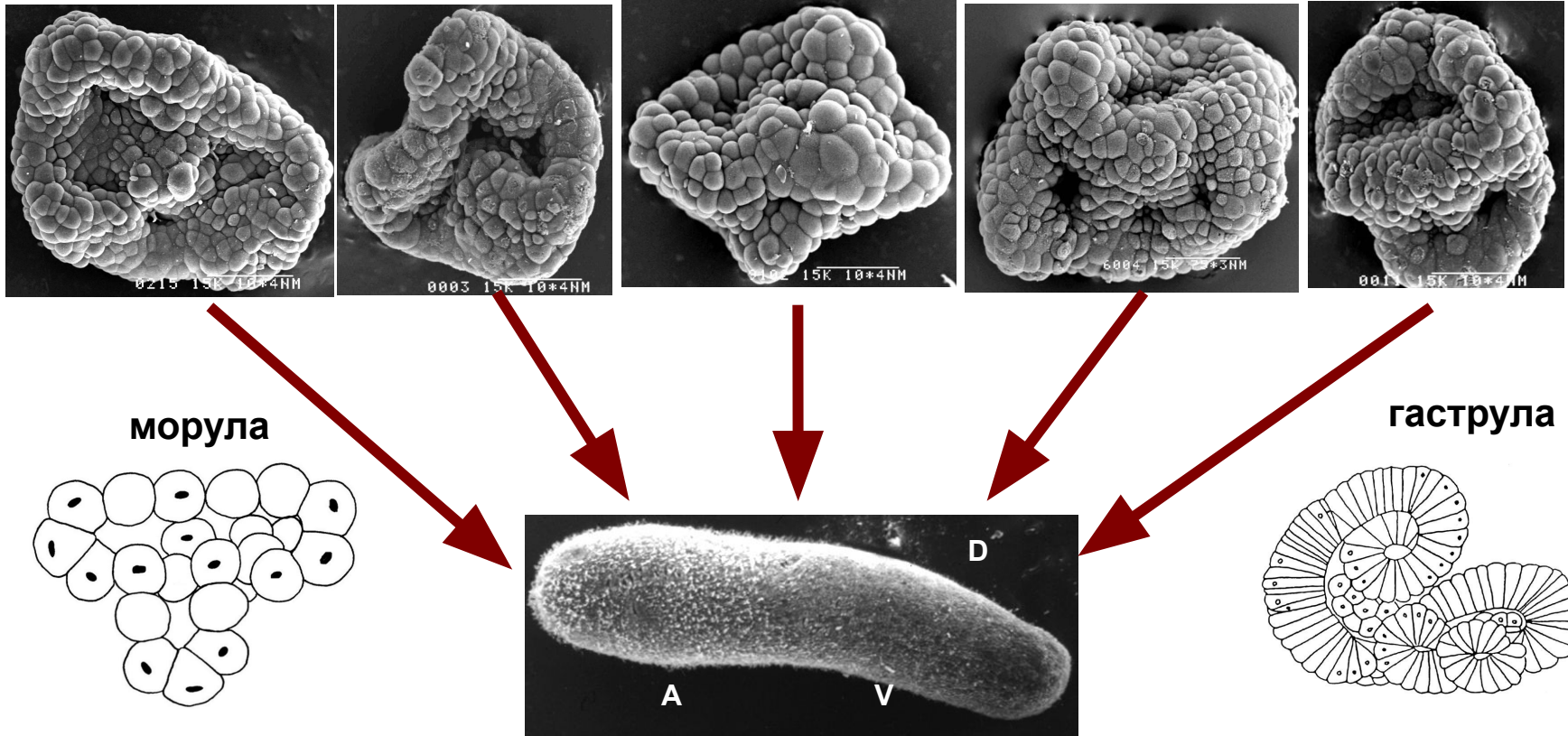
Считается, что закон Дриша относится к явлениям эмбриональной регуляции. В действительности же между регуляцией и изменчивостью существует полный ряд непрерывных переходов



У книдарий с полярной гастрულიей (*Nematostella*) бластопор (будущее ротовое отверстие) всегда образуется на **анимальном** полюсе яйца (изменчивости нет из-за упорядоченности дробления)

В опытах с диссоциацией-реагрегацией клеток бластулы дробление утрачивает упорядоченность и может сформироваться один или несколько **совершенно нормальных бластопоров** (стрелки) без всякой связи с анимально-вегетативной полярностью яйца

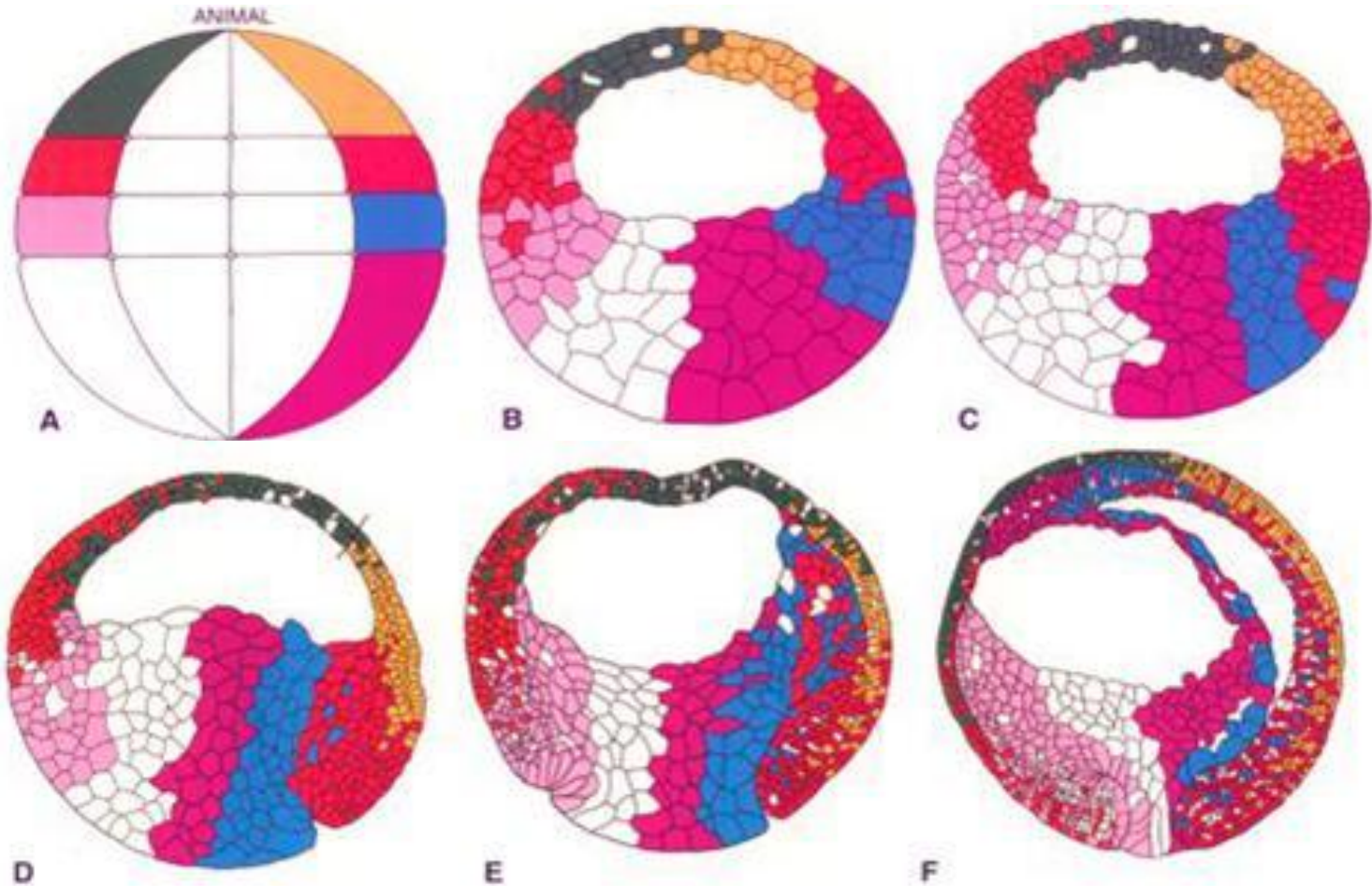
У гидроида *Dynatena* дробление не упорядочено, **нет бластулы**, и **AP** полярность планулы возникает независимо от **AV** полярности яйца



При нормальном ходе развития возникает такая же изменчивость, как у *Nematostella* после диссоциации-реагрегации клеток

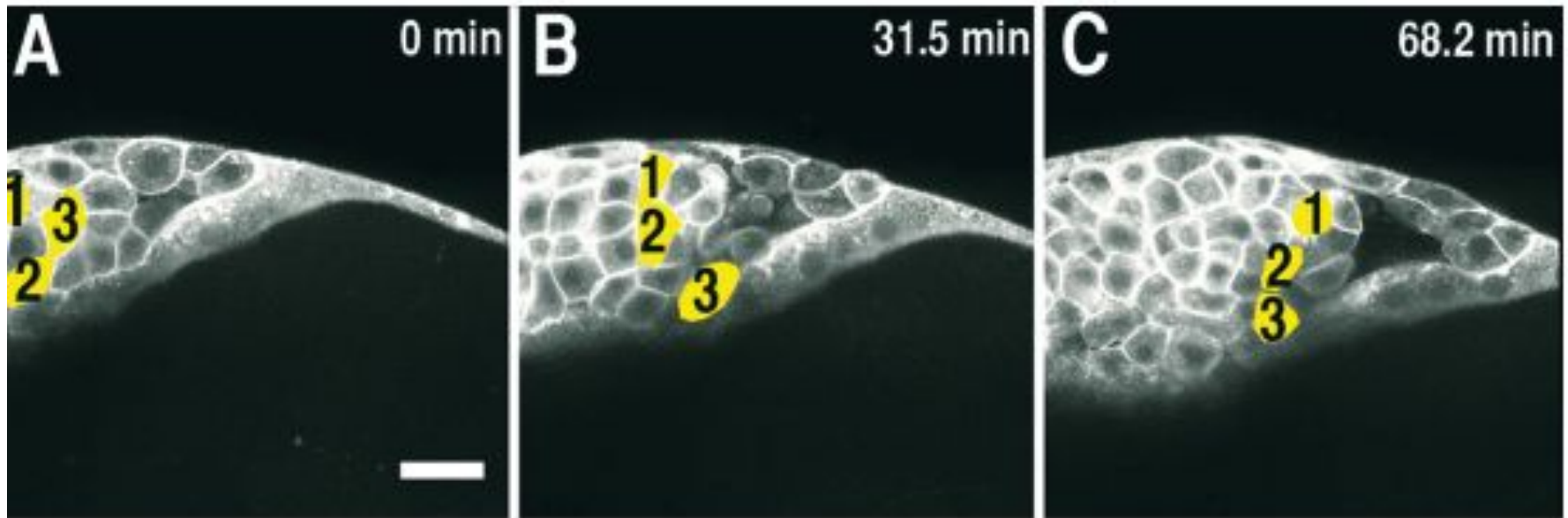
Изменчивость **эквивифинальна**, если исход развития (полярность и строение планулы) не зависит от ведущего к нему пути. **Это и есть так называемый «детерминированный хаос»** – отсутствие корреляции между индивидуальными и внутрииндивидуальными различиями

**В НОРМАЛЬНОЙ ГАСТРУЛЕ *XENOPUS* ОБЛАСТИ С ЕДИНЫМ ПРОСПЕКТИВНЫМ
ЗНАЧЕНИЕМ «СМЕШИВАЮТСЯ» ИЗ КЛЕТОК РАЗНЫХ ЗОН БЛАСТУЛЫ**



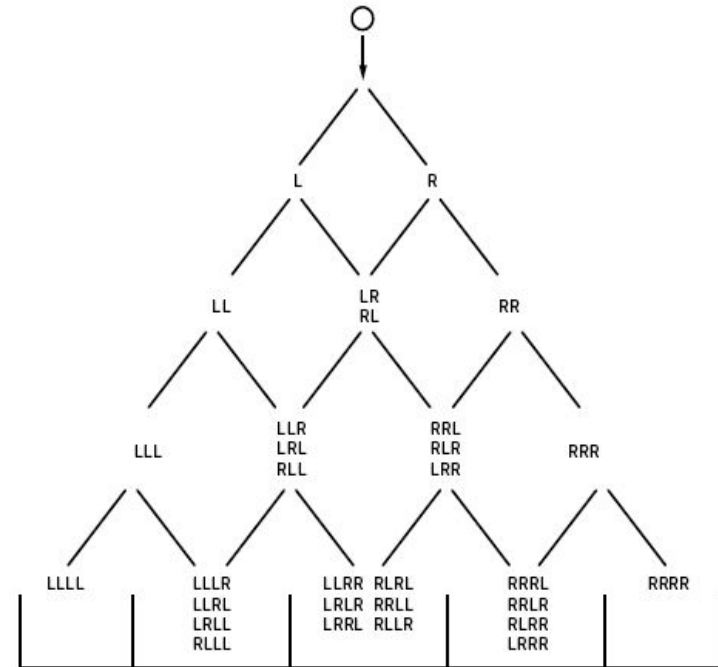
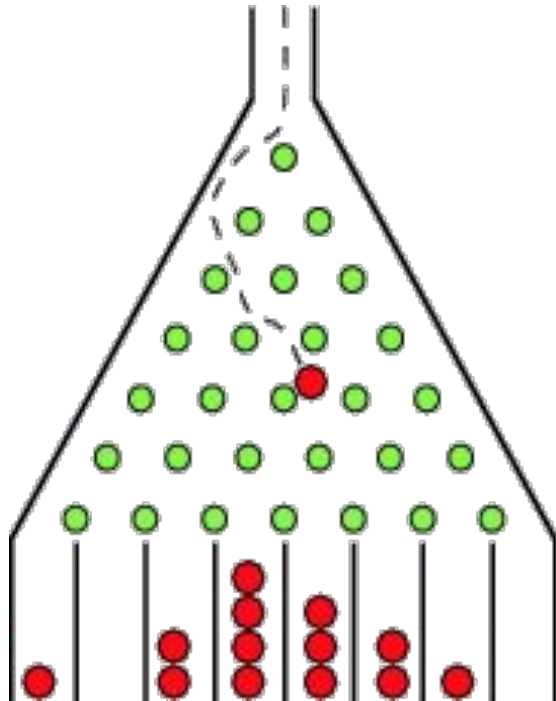
К началу гастрюляции клетки группируются соответственно своей клональной принадлежности, но с началом коллективных клеточных движений клетки постепенно забывают о своем происхождении и ведут себя соответственно движению областей, в составе которых они оказались

Обычные карты презумптивных закладок достоверны только при условии, что клетки, окружающие меченый участок, движутся точно так же, как меченые клетки



Поток клеток зародышевого щитка (ЗЩ) *zebrafish* упирается в край бластодермы, так что краевые клетки **«выталкиваются»** в глубину ЗЩ, образуя хордомезодерму. Так как число слоев ЗЩ сначала растет, а потом падает, связь между клеткой и слоем, в котором окажется клетка после завершения гаструляции, может быть только статистической, как **ПРИ ФОРМИРОВАНИИ НОРМАЛЬНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ПРИЗНАКОВ**

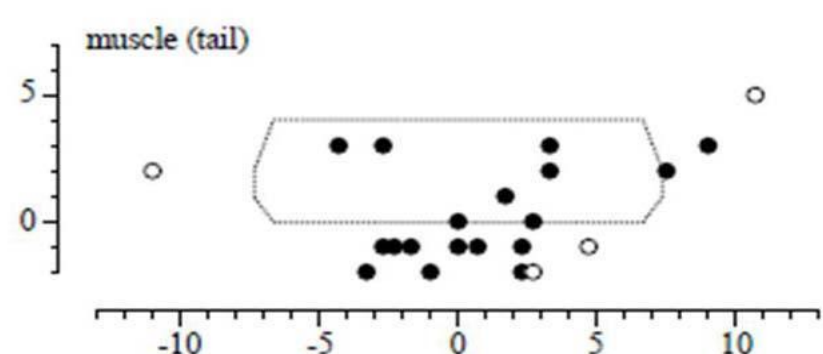
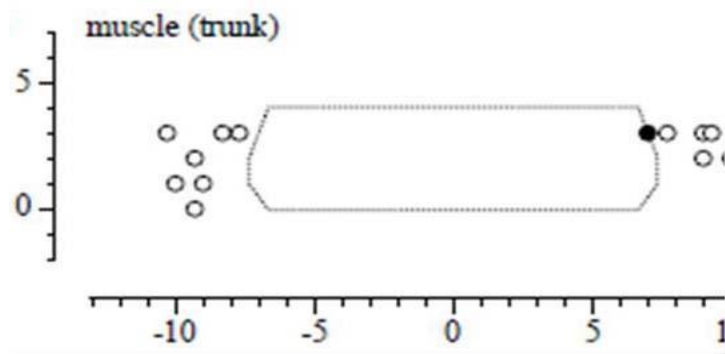
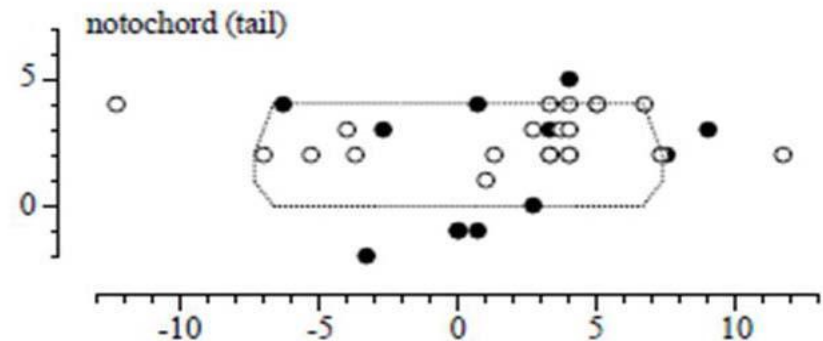
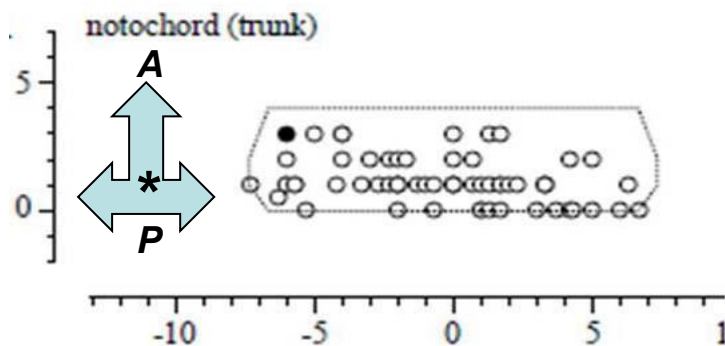
Биллиард Гальтона (Galton's board): модель, показывающая как формируется нормальное распределение: *«детерминированный хаос»*



Для возникновения изменчивости достаточно статистической (не каузальной) связи между судьбой области и происхождением ее клеток. При малых случайных вариациях близкородственные клетки могут (с **разной вероятностью**) попасть в состав областей с разной судьбой; и наоборот, дальнородственные клетки могут оказаться в составе одной области. Нормальность распределения – критерий отсутствия **каузальной** связи между происхождением и судьбой

СТАТИСТИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ ПРОИСХОЖДЕНИЯ И СУДЬБЫ КЛЕТОК

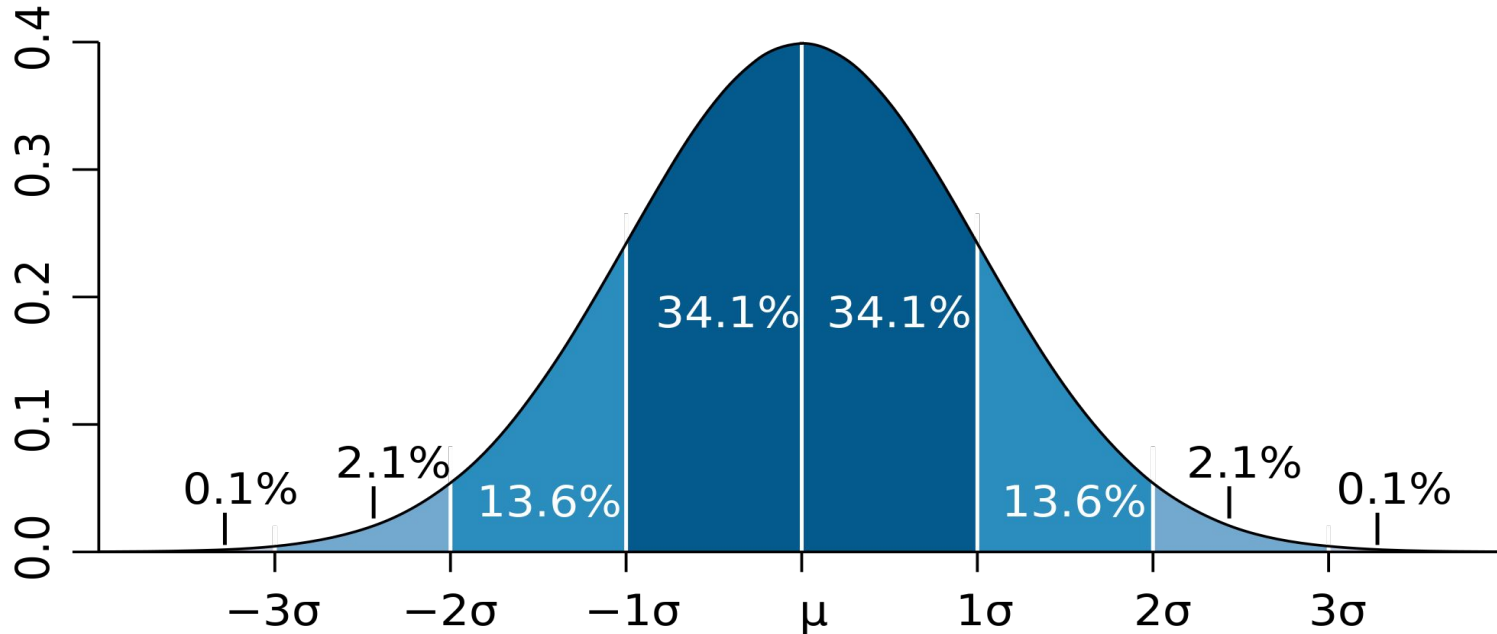
Судьба индивидуальных клеток зародышевого щитка у *zebrafish*: пунктир – границы щитка (*A* – передний, *P* – задний конец, звездочка – центр). Пустые окружности – клетка из одного и того же положения попадает только в одну закладку (хорда или сомиты), зачерненные окружности – в любую из закладок



К моменту мечения туловищная область щитка изменяет свою форму как **замкнутая область** с очерченными границами. Будущая хвостовая область щитка в это время изменяет свою форму как **открытая область**, замыкающаяся с вовлечением в свое движение окружающих клеток

НОРМАЛЬНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

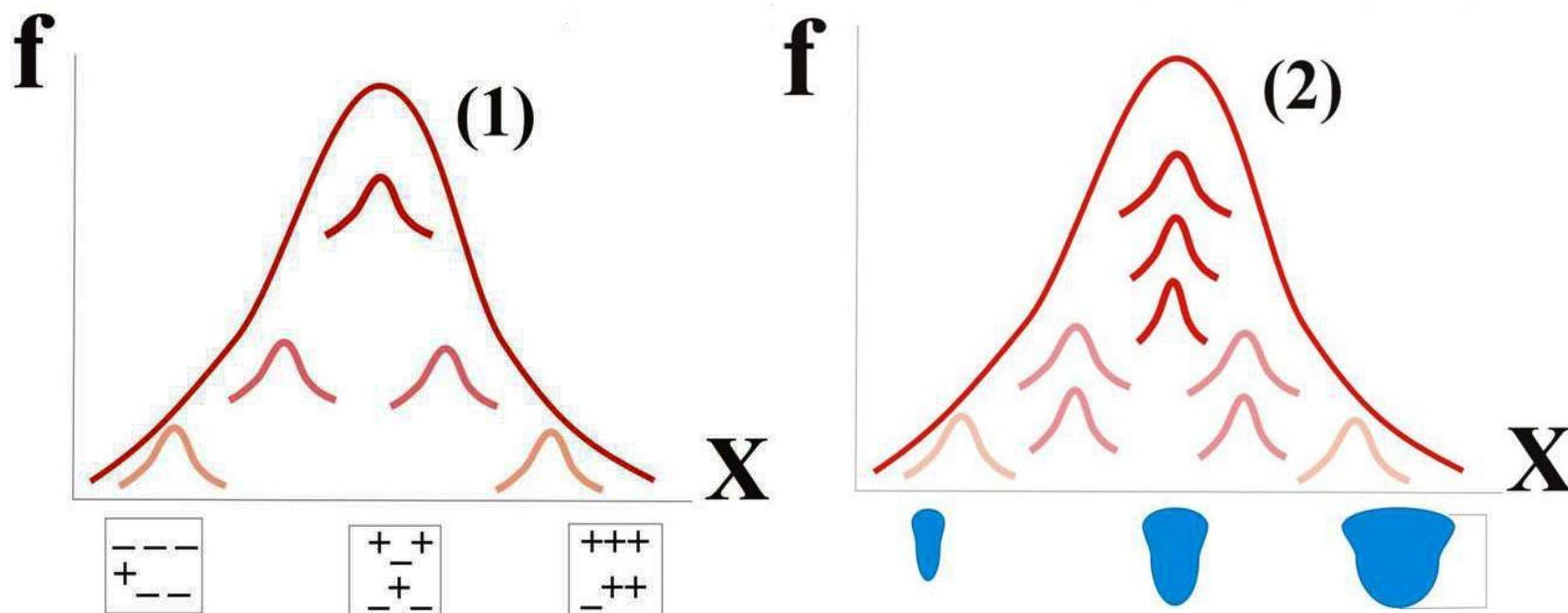
$$f(x, \mu, \sigma) = \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}$$



Распределение молекул по скоростям (микросостояния) в
покоящемся газе (макросостояние)

$$f_v(v_i) = \sqrt{\frac{m}{2\pi kT}} \exp \left[\frac{-mv_i^2}{2kT} \right]$$

МОДА ЧАСТОТНОГО РАСПРЕДЕЛЕНИЯ – МАКРОСОСТОЯНИЕ С НАИБОЛЬШИМ СТАТИСТИЧЕСКИМ ВЕСОМ

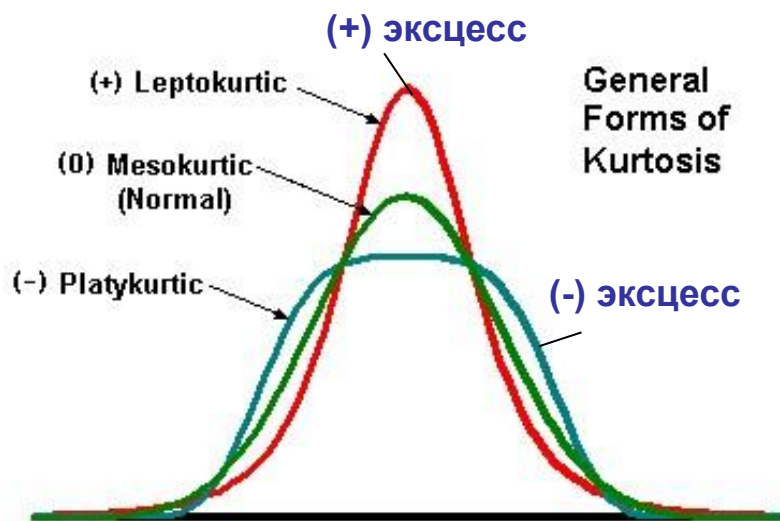


Нормальное распределение макроскопического признака (размер особи) не зависит от механизма формирования микросостояний.

(1) – одинаковая норма реакции генотипов, мода – наиболее вероятное сочетание (+) и (-) генов. (2) – «модальные» и «маргинальные» особи различаются шириной нормы реакции генотипов и (как следствие) **буферной емкостью** онтогенеза

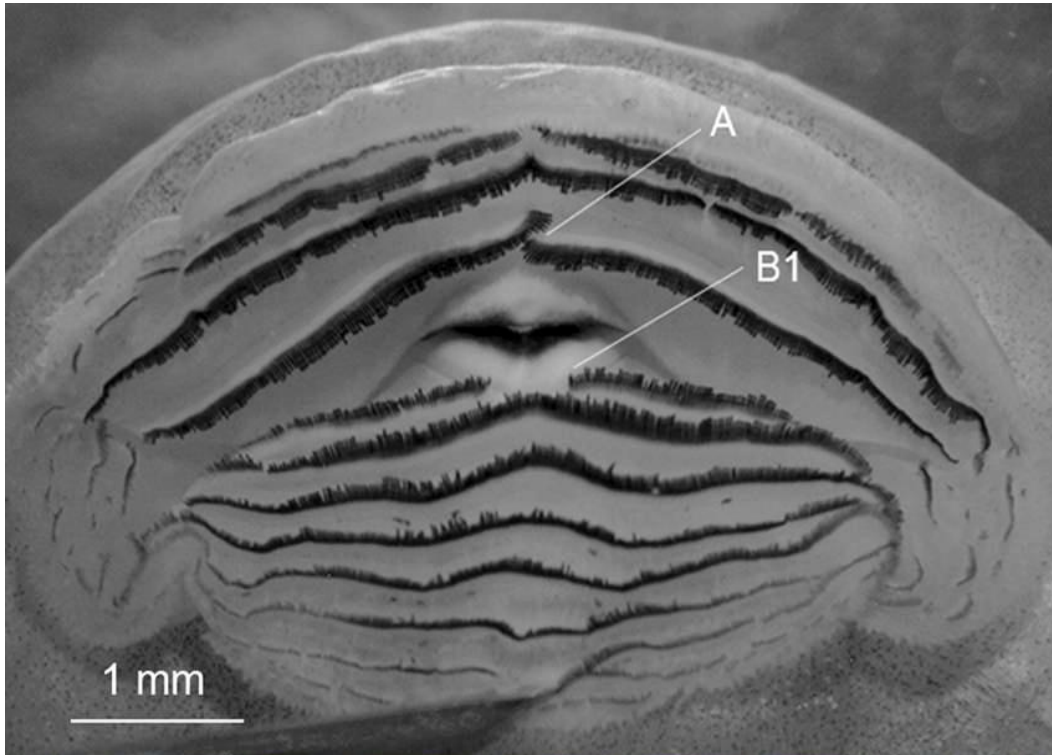
ОТКЛОНЕНИЕ ОТ НОРМАЛЬНОСТИ ОЗНАЧАЕТ КАУЗАЛЬНУЮ СВЯЗЬ МАКРО И МИКРОСОСТОЯНИЙ

(+) эксцесс означает положительную (стабилизирующую), **(-) эксцесс** – отрицательную (дестабилизирующую) обратную связь между центром и краями распределения; **асимметрия** (несовпадение моды и среднего) означает, что **(+)** и **(-)** отклонения от среднего значения имеют разный статистический вес



Отклонение от нормальности означает, что изменчивость имеет структуру

ФЛЮКТУИРУЮЩАЯ АСИММЕТРИЯ БИЛАТЕРАЛЬНО СИММЕТРИЧНЫХ СТРУКТУР



Ротовой диск головоастиков состоит из билатерально симметричных рядов роговых зубчиков (например, ряд *B1*)

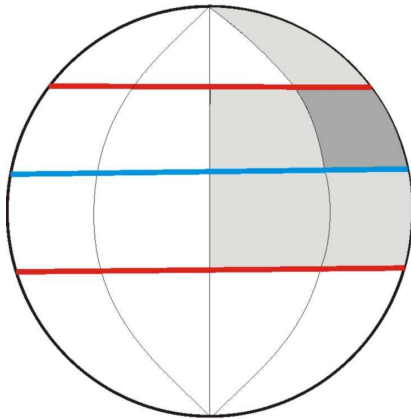
При подсчете разности числа зубчиков в левой и правой половине ряда ($L - R$) получается **нормальное частотное распределение** с нулевой модой. При **ухудшении условий среды дисперсия** растет

Если для любого зубчика отмечать положение относительно плоскости симметрии ряда и следить за изменениями его положения на последовательных стадиях развития, то сдвиги к центру и от центра будут перемежаться так же, как на бильярде Гальтона.

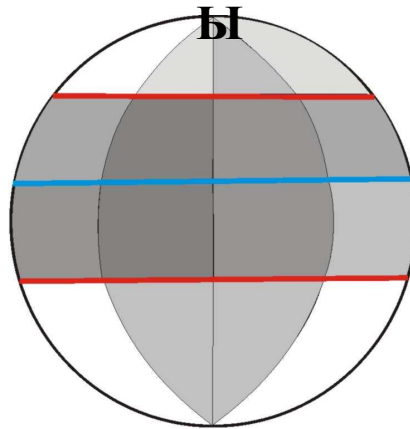
Это статистический аналог эквипотенциальности: любой зубчик может происходить из любой части формирующегося ряда

Закон Дриша в нормальном развитии – это нормальная изменчивость, вытекающая из относительной **независимости судьбы от происхождения (будущего от прошлого)**

ХОРДА



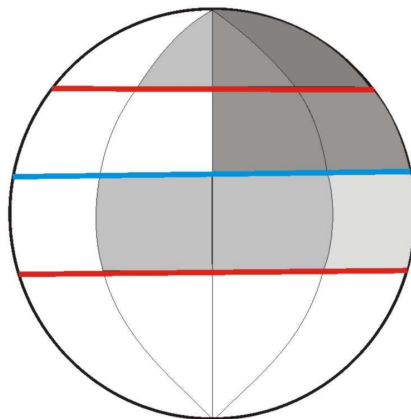
СОМИТ



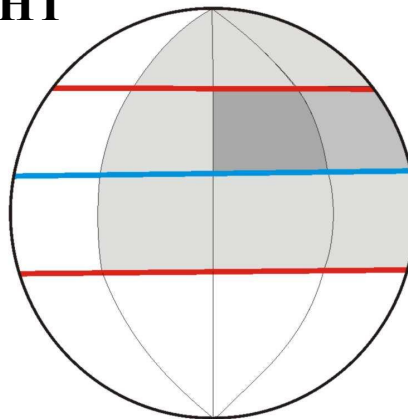
Средняя доля потомков первых 16 бластомеров в составе эмбриональных закладок на стадии хвостовой почки



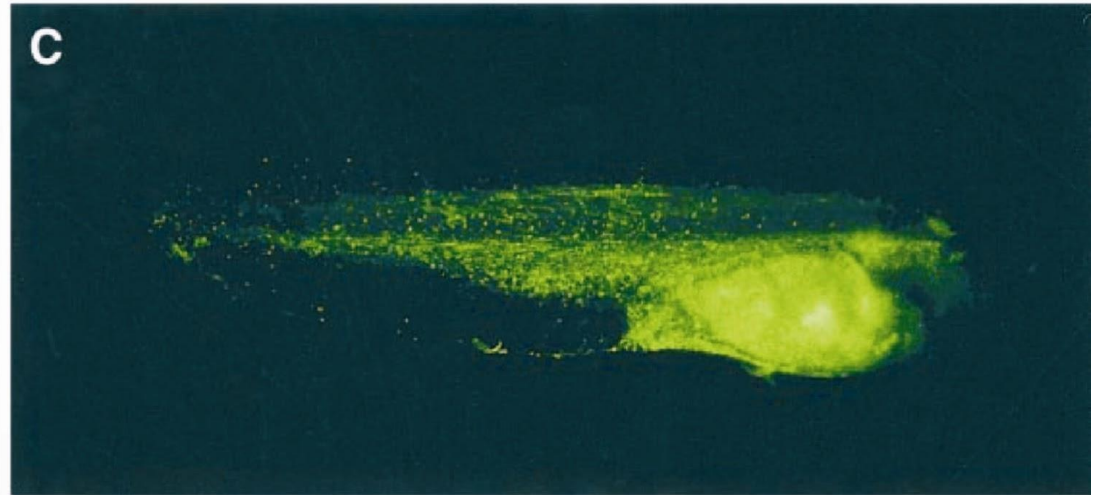
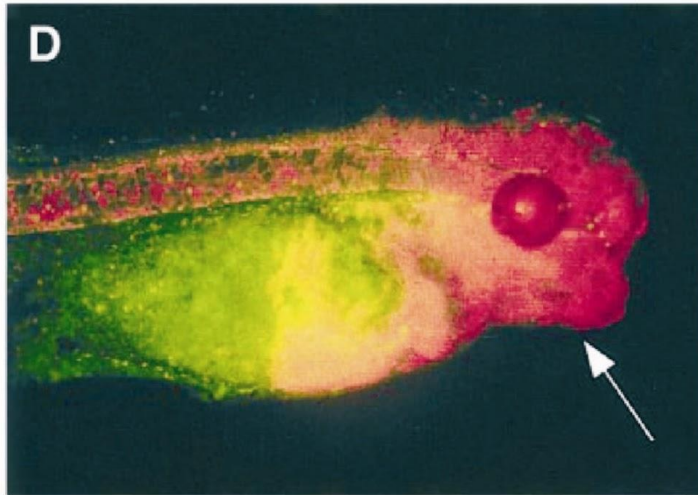
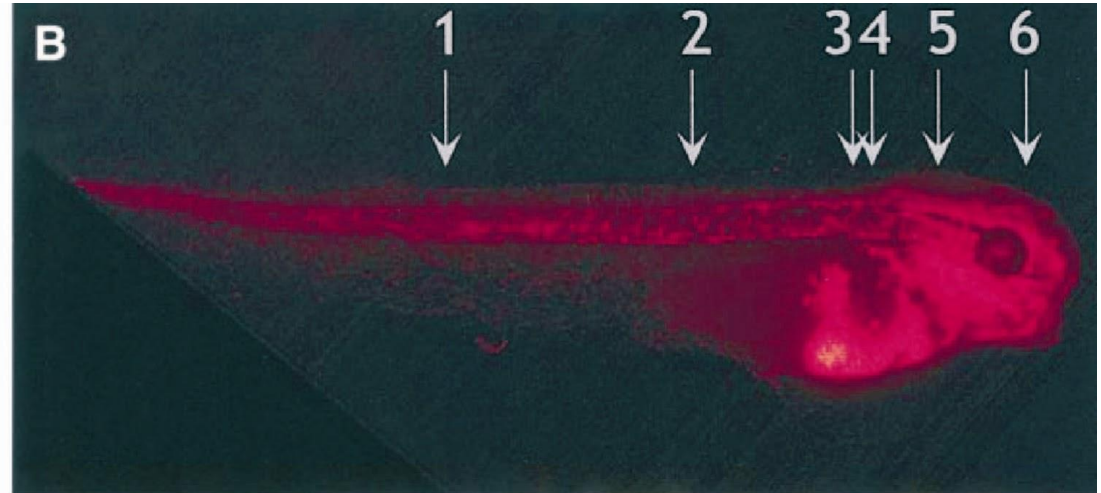
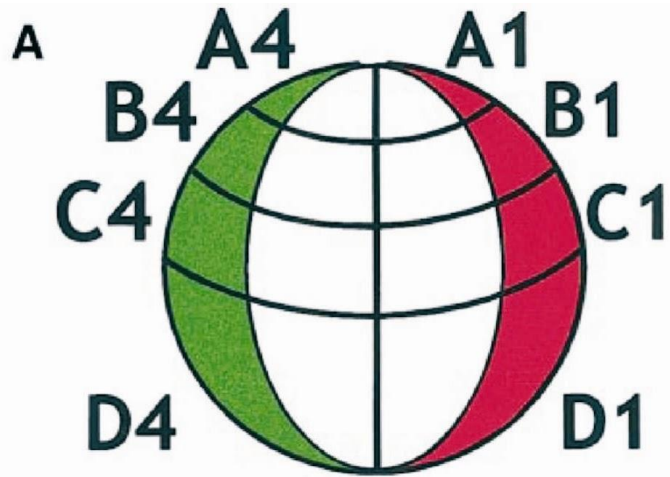
ГОЛОВНАЯ НТ



ТУЛОВИЩНАЯ НТ



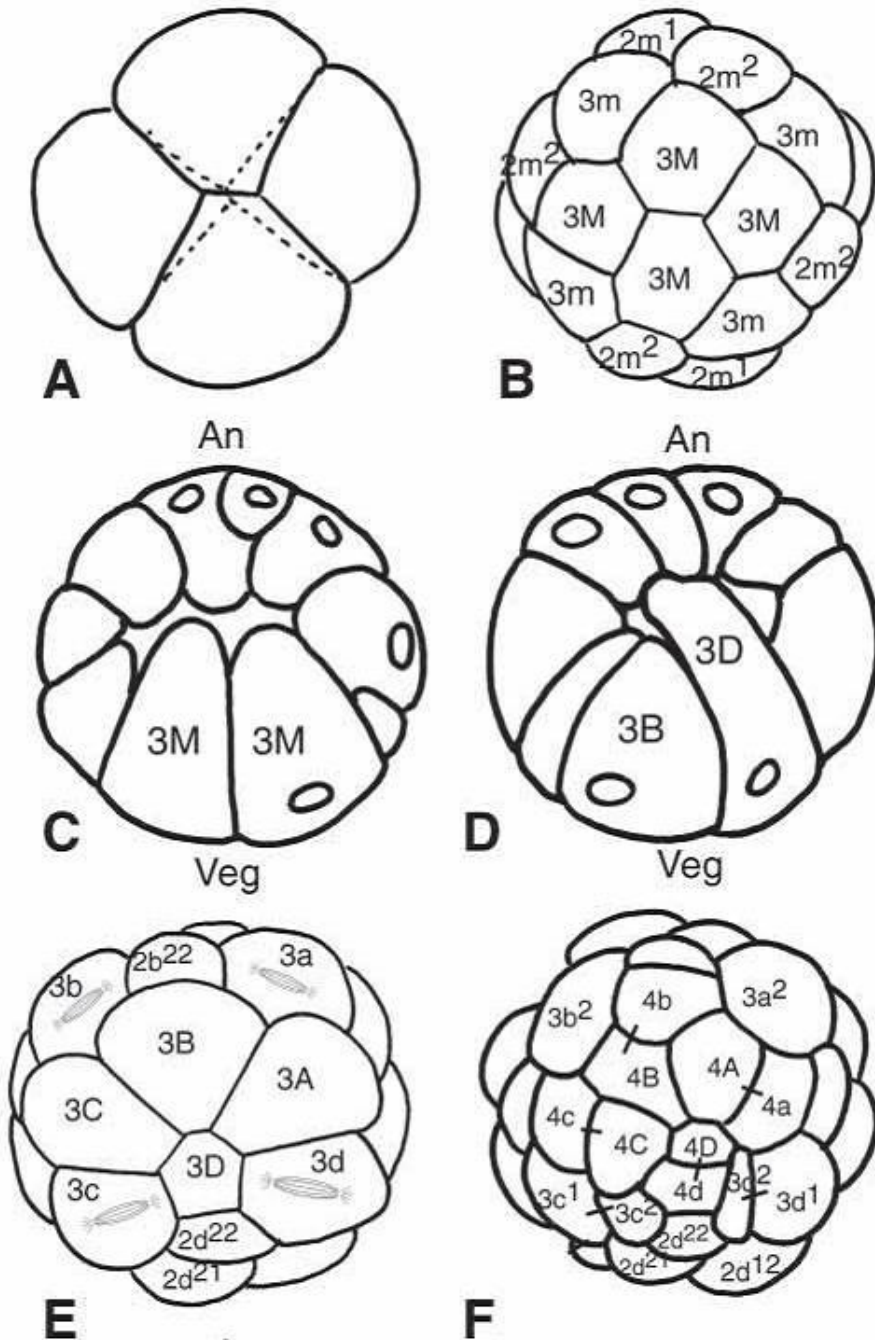
Закон Дриша выполняется и при наличии, и при отсутствии клонирования клеток. Если клонирования нет, то каждая закладка – это смесь клеток разного происхождения (**поликлон**)



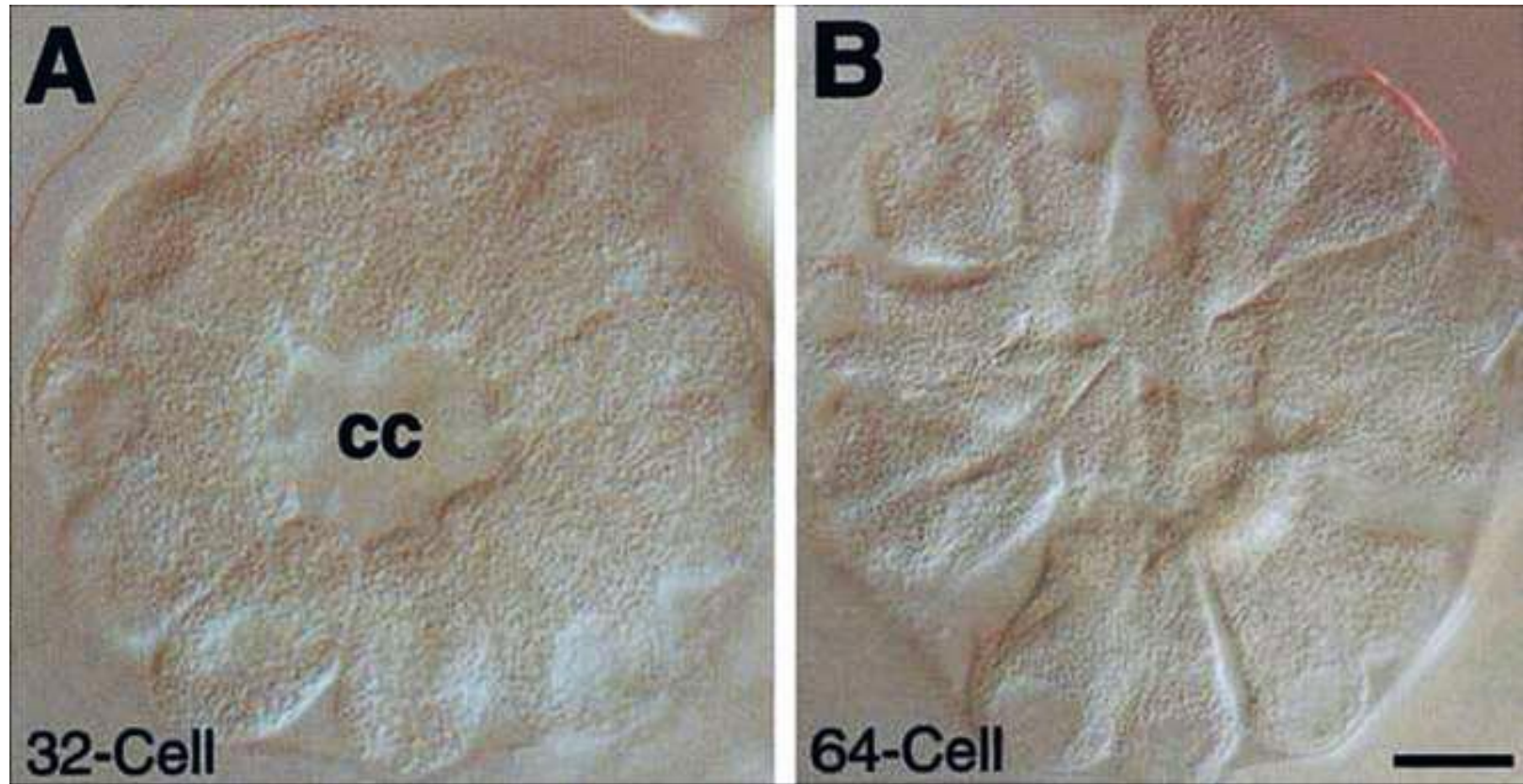
Клонирование – это когда границы первичных эмбриональных закладок совпадают с границами бластомеров. У разных зародышей клон с данной судьбой может происходить от разных бластомеров

У моллюсков с гомоквадрантным дроблением осевая мезодерма может быть клоном любого из макромеров, образующих кроссинг на вегетативном полюсе зародыша

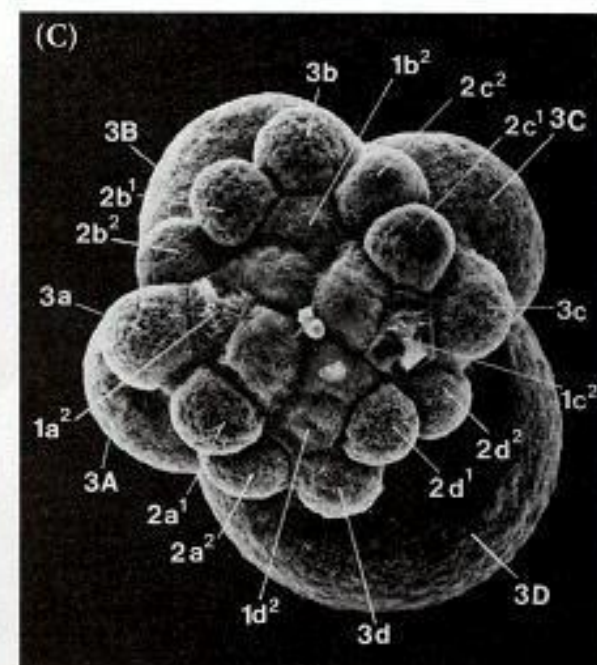
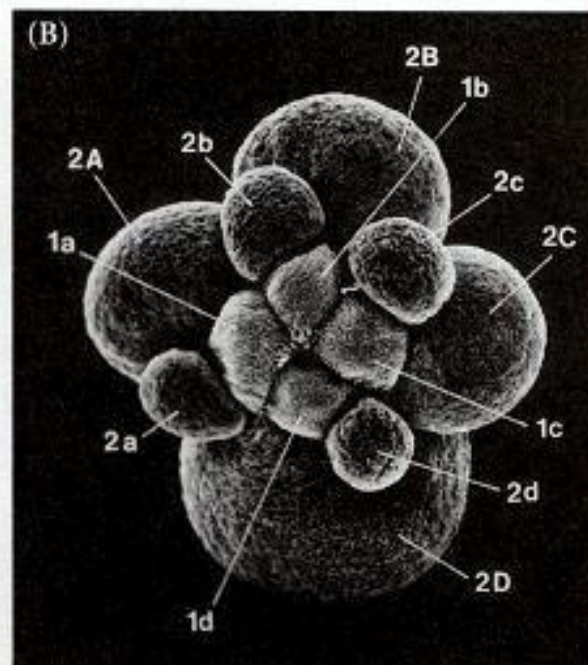
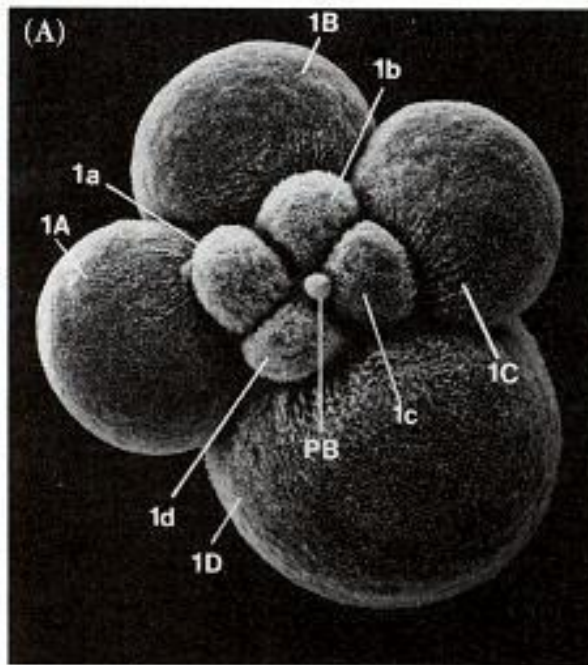
Родоначальником клона становится макромер, который вползает в бластоцель и вступает в контакт с потомками микромеров



Анимальные и вегетативные бластомеры приходят в контакт из-за редукции бластоцеля: изменчивость резко возрастает из-за конкуренции макромеров за контакт с микромерами, **бластула становится гастролой еще до выделения макромера 3D и до выделения клона осевой мезодермы**



При гетероквадрантном спиральном дроблении мезодермальным становится самый крупный макромер, так как он, из-за своих размеров, смещен к центру вегетативного полушария, оттесняя остальные макромеры на периферию

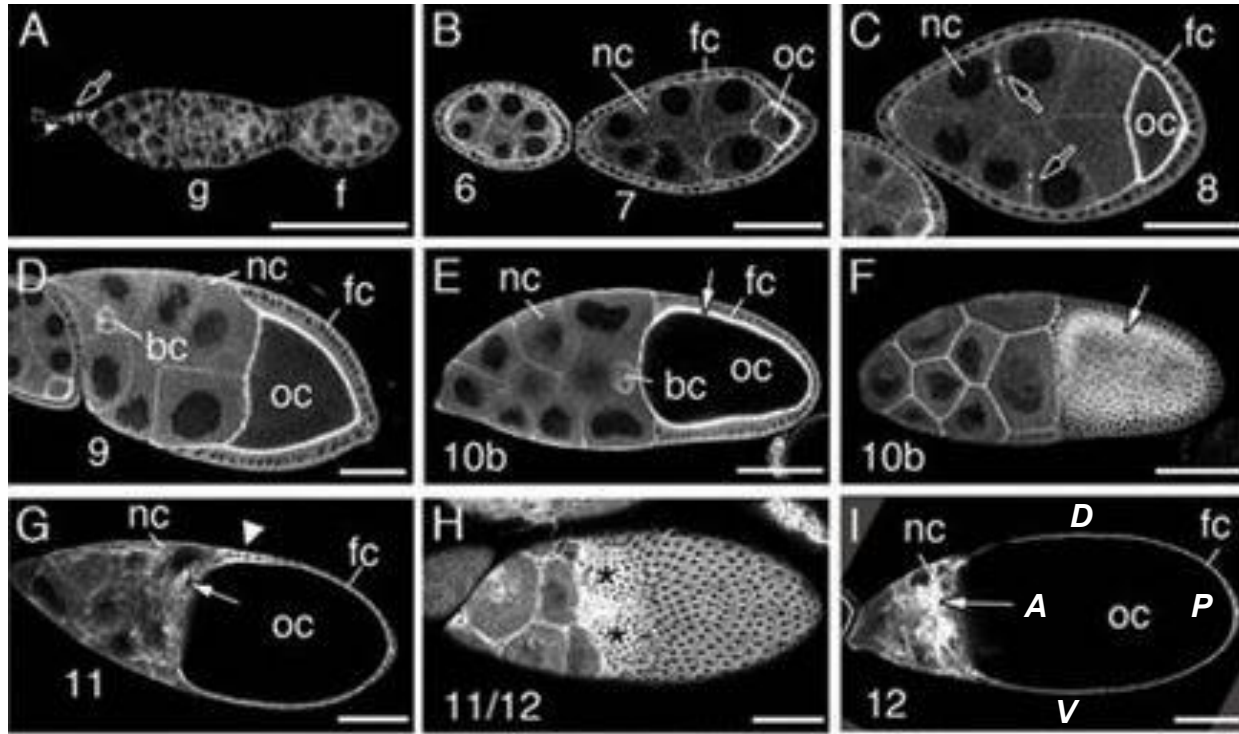


Квартет макромеров уже билатерально симметричен. Гетероквадрантное дробление – эволюционно более позднее состояние, возникающее путем изменения ранних стадий онтогенеза в сторону сходства с более поздними стадиями

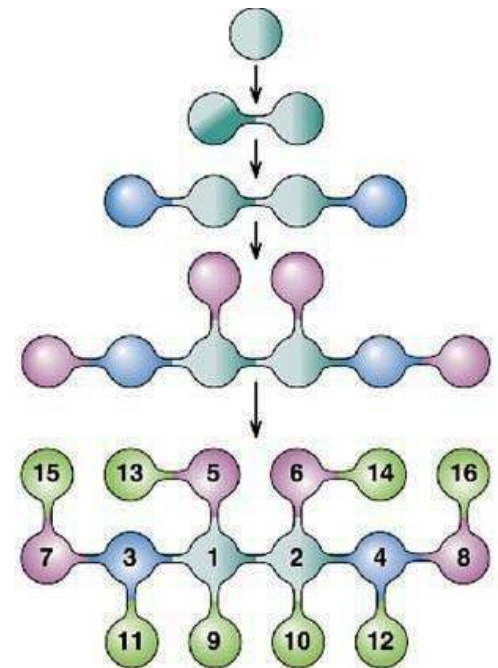
Эмбриональное развитие дрозифилы (ядра помечены флуоресцентной меткой)



У высших насекомых (дрозофила), развитие которых считается детерминированным, **случайный выбор** смещается из эмбриогенеза в оогенез – это выбор *P*-полюса и дорсальной стороны яйца



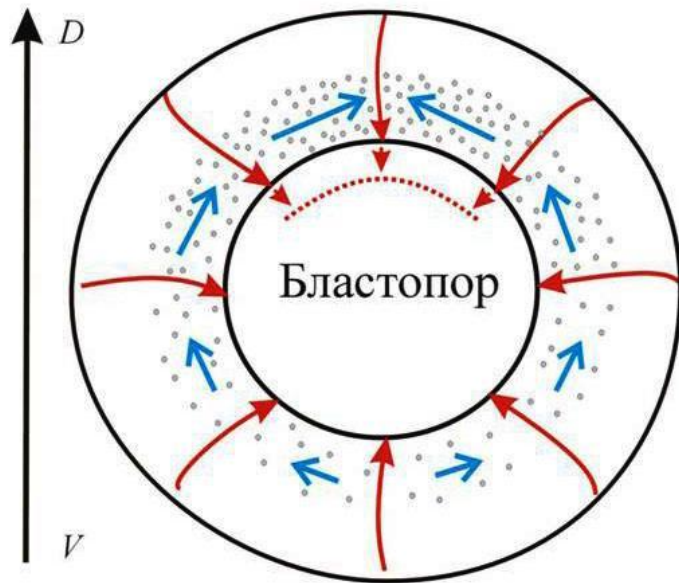
Ооцит растет, съедая питательные клетки, *P* – полюс – самая старая, *A* – полюс – самая молодая часть ооцита, *AP* различия – развертка последовательных стадий роста ооцита, *DV* различия возникают из-за различия формы фолликулярных клеток на двух сторонах ооцита



Будущий ооцит
случайно выбирается
из клеток с наибольшим
числом соседей,
которых клетка может
съесть

Два подхода к описанию развития: **координатный** (позициональная информация) и **геометрический** (геометрия движения клеток)

Позициональная информация
(выделенная система координат)



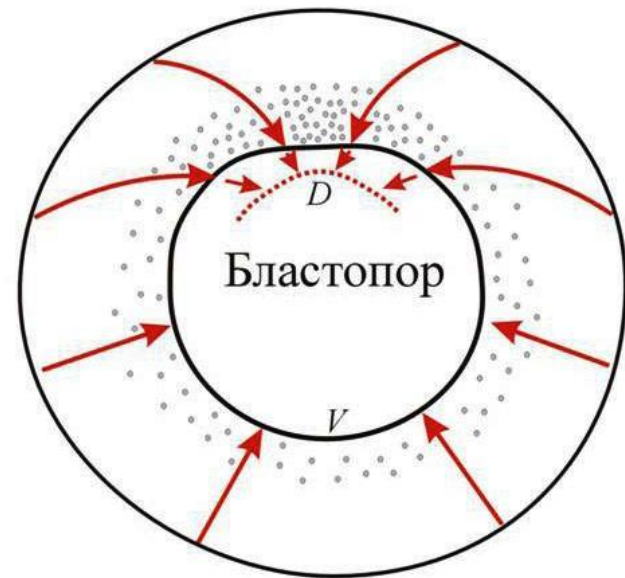
Движение = изменение положения

↓
Судьба области
зависит от ее
положения

↓
Главные оси
тела = оси
координат

VS

Геометрия движения клеток
(не зависящая от выбора
системы координат)



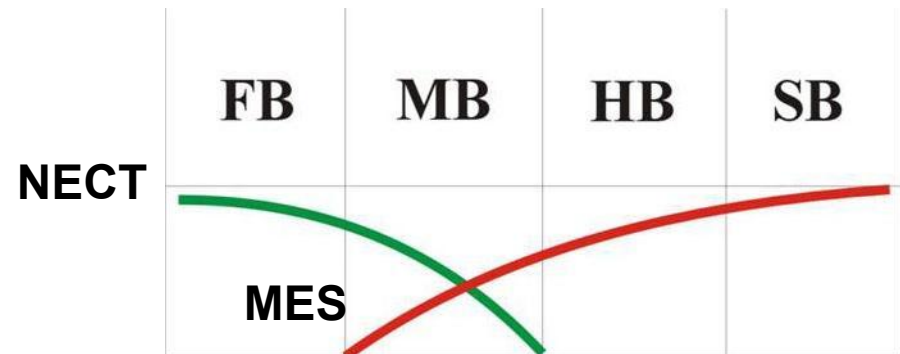
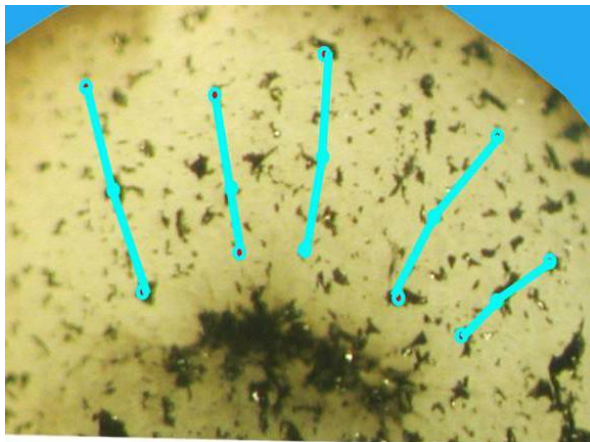
Движение = изменение формы

↓
Судьба области
зависит от ее
формы

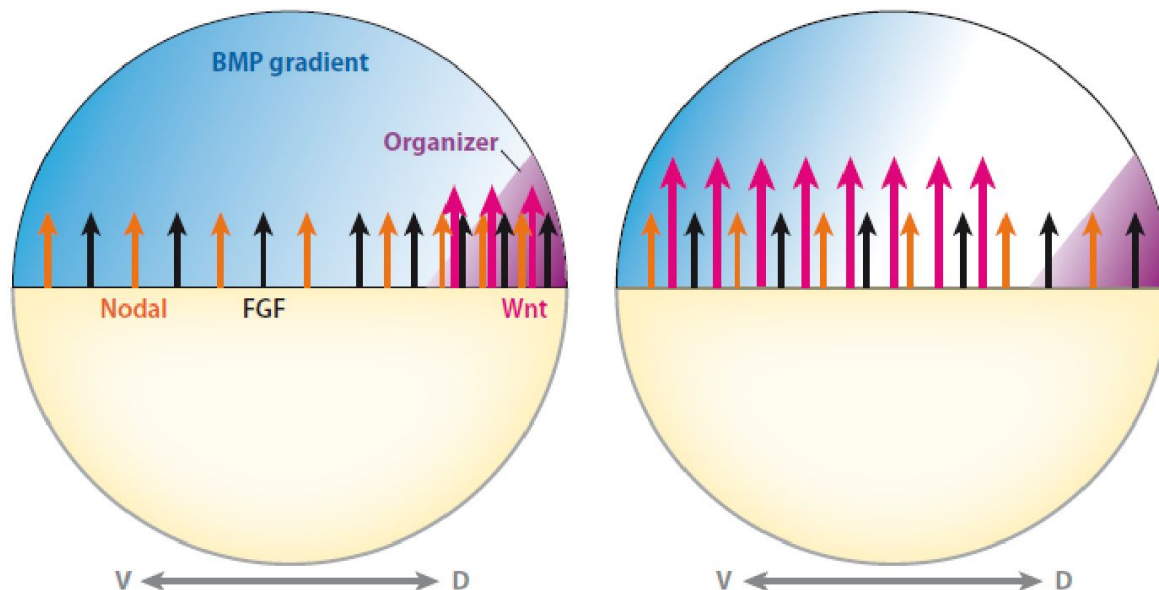
↓
Главные оси
тела = векторы
движения

Форма реальной дорсальной губы бластопора (ДГБ) изменяется в процессе движения ее клеток и возникает временный градиент клеточной плотности **вытекающий из самого морфогенеза независимо от внешних градиентов**

Позициональная информация дает объяснение дифференцировки осевых структур с помощью градиентов экспрессии генов в заранее заданной системе координат **независимо от морфогенеза ДГБ**. Гораздо ближе к реальности модель «активации – трансформации» (Ньюкуп), учитывающая морфогенез



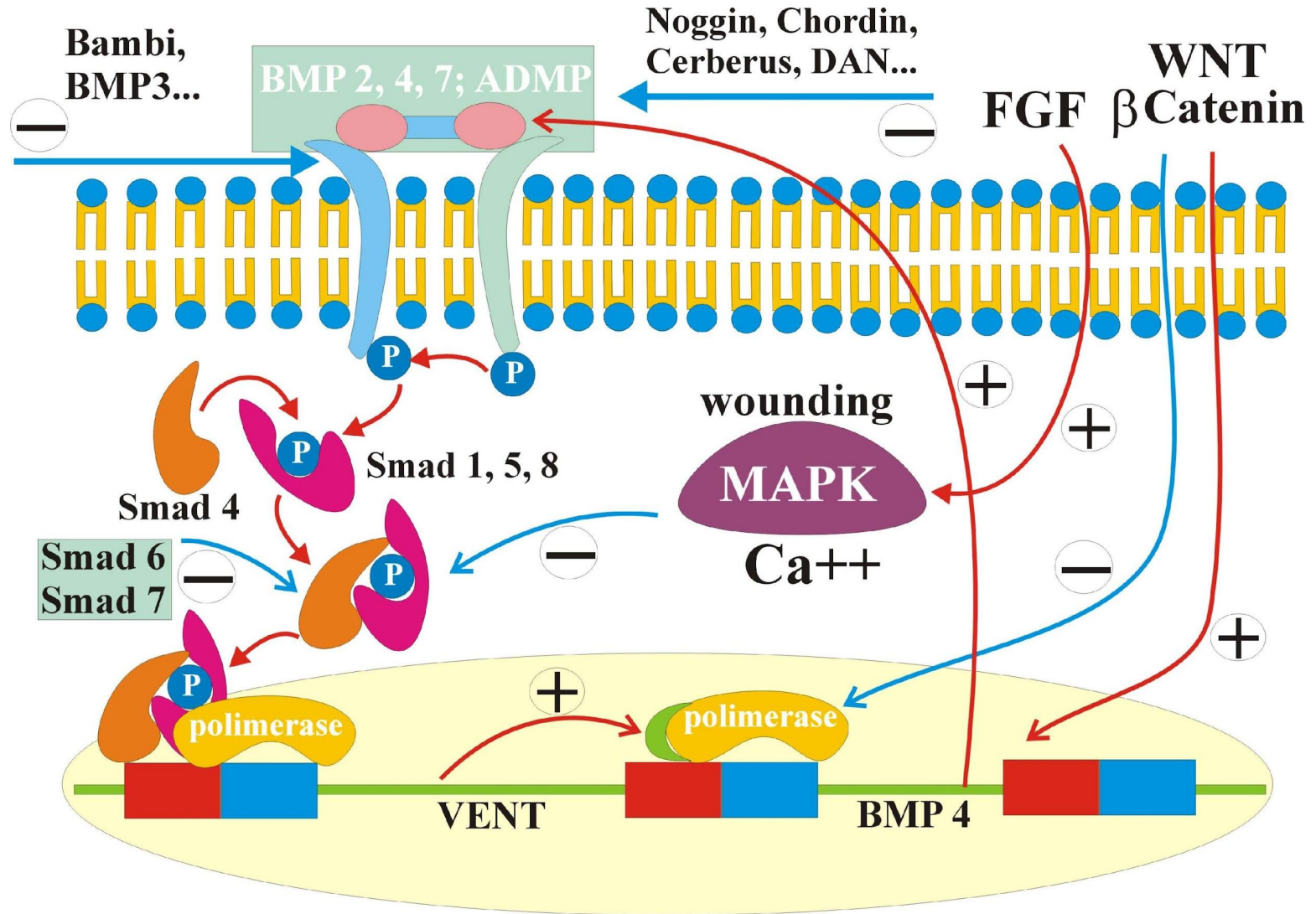
Хотя термин «позициональная информация» продолжают использовать, «градиенты» концентрации «морфогенов» оказались иллюзией



BMP – белки, поддерживающие «вентральное» состояние клеток бластодермы, *Nodal* – белки семейства *TGF*, регуляторы транскрипции, *FGF* – белки, стимулирующие движение и агрегацию клеток. Гены, действующие в «организаторе» (зародышевый щиток костистых рыб или дорсальная губа бластопора амфибий), ингибируют действие *BMP*, отчего и получается иллюзия его градиента

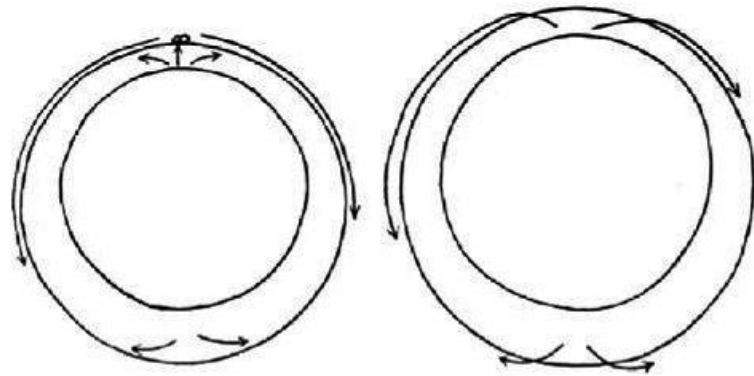
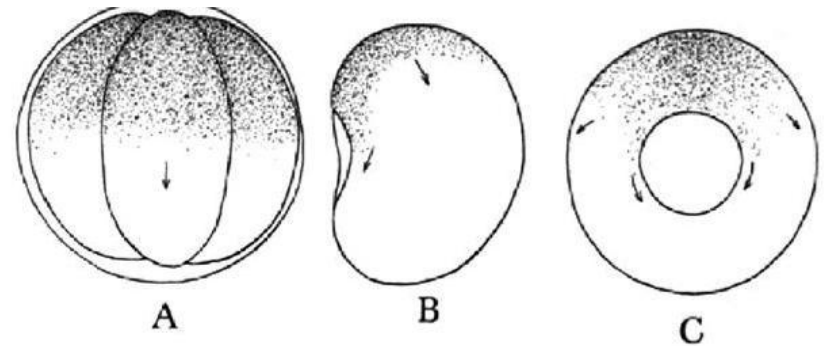
Состояния до и после появления организатора различаются не генами, а **макроскопической сегрегацией** их экспрессии

«Вентральное» состояние эктодермы (эпидермис + мезенхима) не просто существует, а активно поддерживается за счет замкнутой петли обратной связи между рецепцией BMP4 и образованием лиганда для этого рецептора. «Индукция по умолчанию» означает просто разрыв этой петли

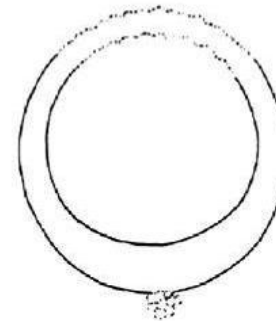


Вместо «градиентов морфогенов» - **ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ГРАДИЕНТЫ**
Чайлда, **НЕ** являющиеся градиентами каких-либо полей. Это
параметрические градиенты, делающими развивающуюся систему
гетерогенной и гетерохронной

Градиенты скорости обесцвечивания
(восстановления) витального красителя
(стрелки) в дроблении (А) и гастрюляции
(В, С) асцидий: максимумы
метаболической активности находятся в
анимальной области и в области ДГБ
(«организатора»)



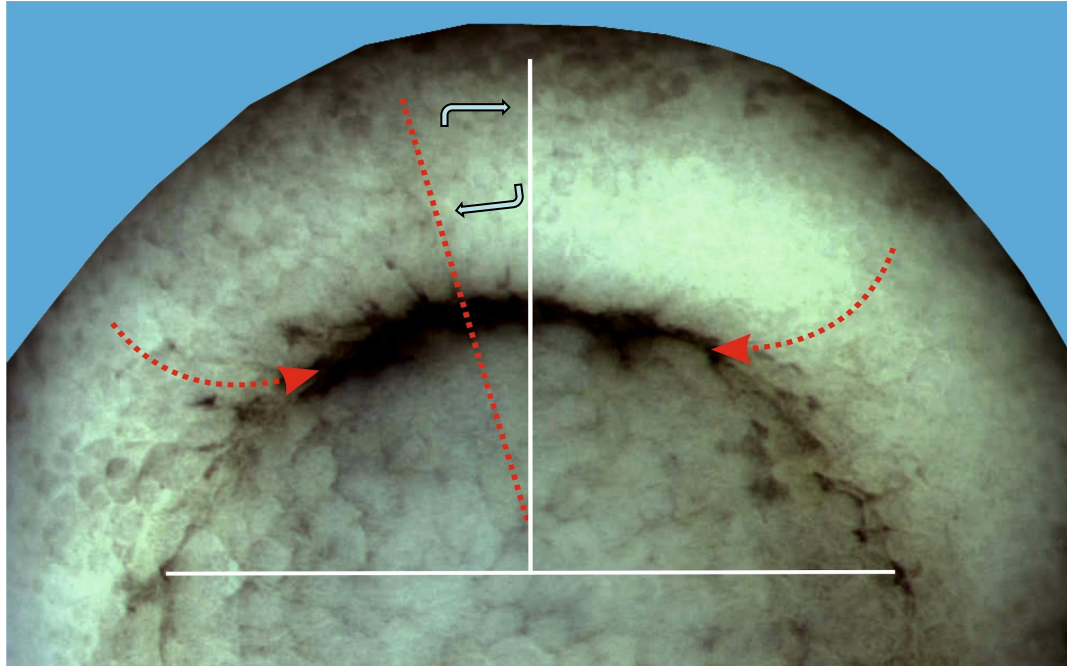
В бластуле морского ежа один максимум
метаболической активности на
анимальном, другой – на вегетативном
полюсе бластулы



Зоны доминирования
совпадают с зонами
максимальной
чувствительности к
метаболическим ядам

Зоны физиологического
доминирования – это зоны
максимальной зависимости
судьбы от окружения
(возможно, максимально
неоднородные)

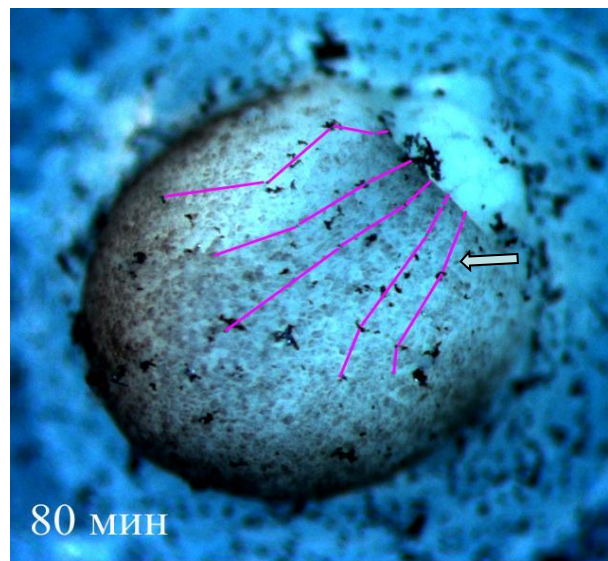
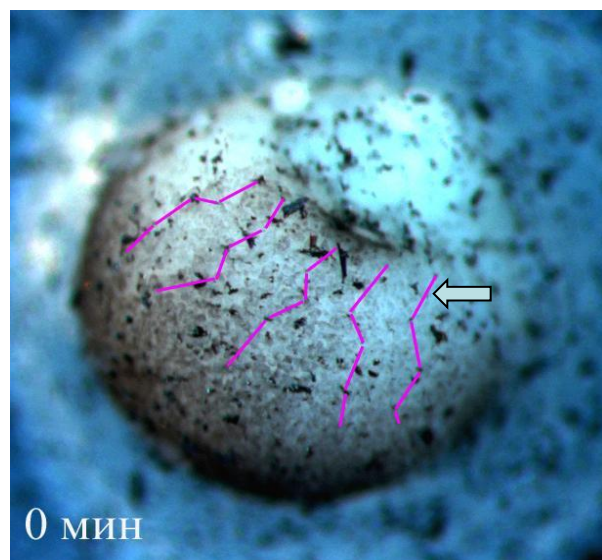
Отсутствие фиксированной системы координат – основная причина изменчивости морфогенеза. Из-за этого формула «судьба области зависит от ее положения» некорректна



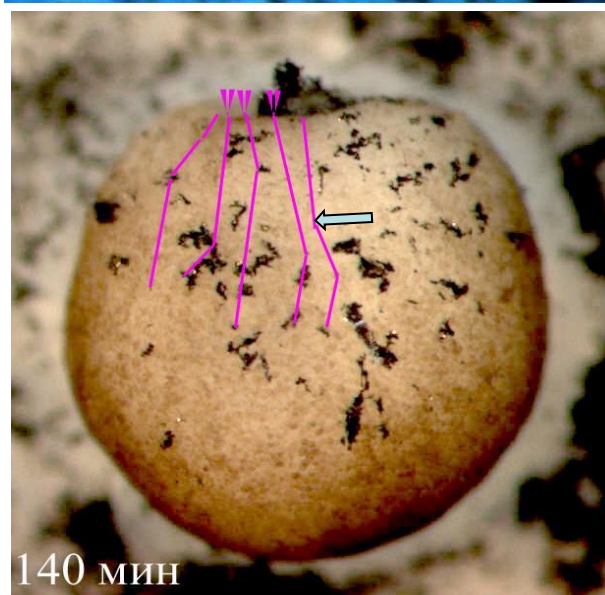
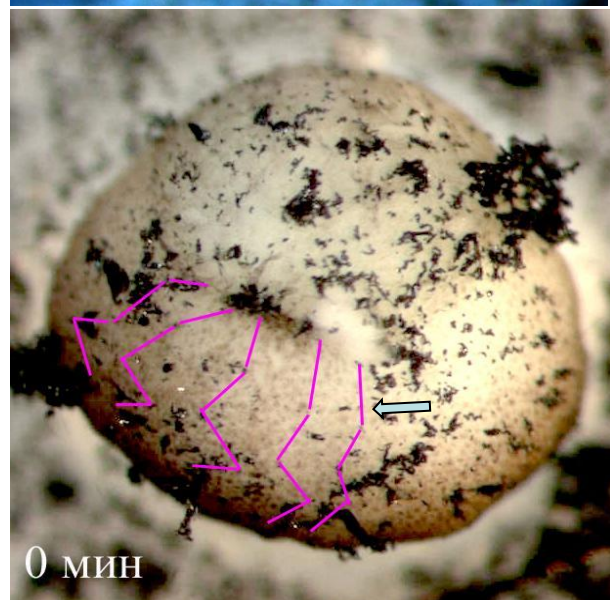
В нормальном развитии один и тот же элемент организации может подстроиться к окружению, или подстроить его под себя. Плоскость симметрии ДГБ (красный пунктир) можно «подогнать» под плоскость симметрии желточного полушария (белая вертикаль) – тогда «прошлое управляет будущим», либо сделать ее новой плоскостью симметрии зародыша – тогда «будущее управляет прошлым»

Меченый участок, занимающий латеральное положение, может сохранить его (А), или же оказаться в медианной зоне (Б)

А

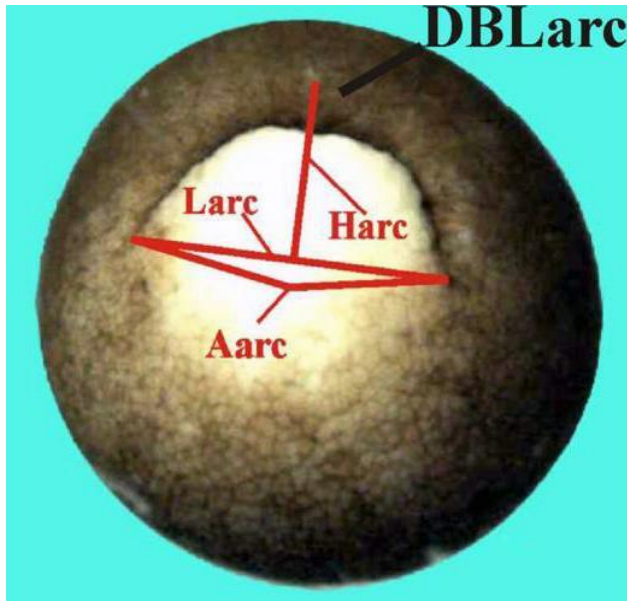


Б

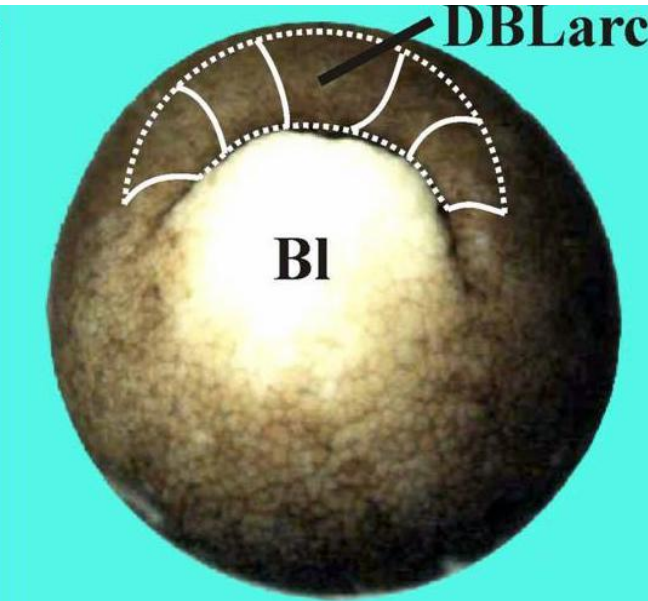


Линиями соединены угольные частицы, нанесенные на поверхность зародыша *Xenopus*. Стрелки – латеральная линия, у одного зародыша остающаяся латеральной (А), а у другого (Б) оказывающаяся в медианной зоне

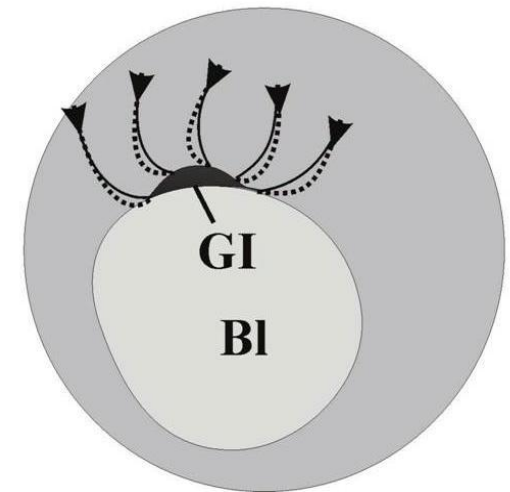
Морфометрия, топология и морфогенез дорсальной губы бластопора гастролы (ДГБ или *DBL*), образующей арку над желточной энтодермой



Основные метрические признаки, которые можно измерить снаружи после оформления ДГБ: *Harc* – высота (кривизна), *Larc* – линейная длина, *Aarc* – угловая длина ДГБ

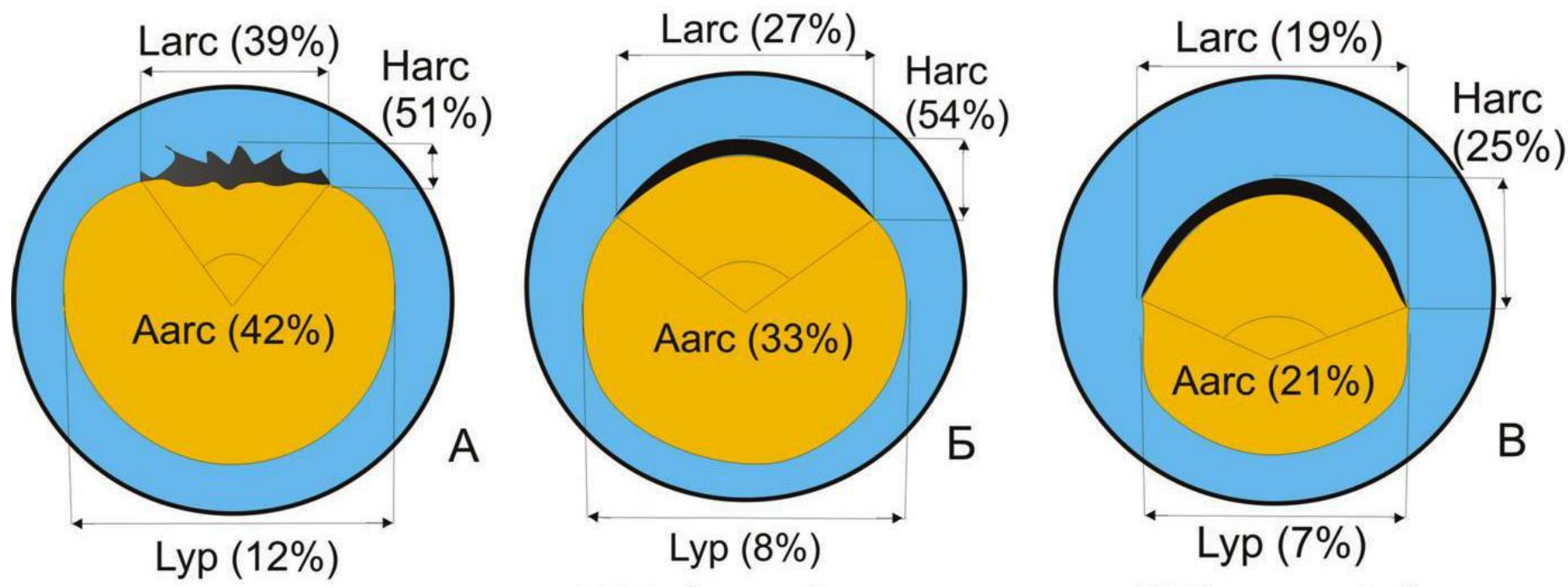


По своей топологии арка ДГБ является **фрагментом тора**, «дырой» которого является желточная пробка гастролы: сплошные линии – долготы, пунктирные линии – широты тора



В ходе морфогенеза ДГБ клетки движутся в гастральное впячивание по траекториям, **форма которых изменяется в процессе движения клеток** (*GI* – гастральное впячивание)

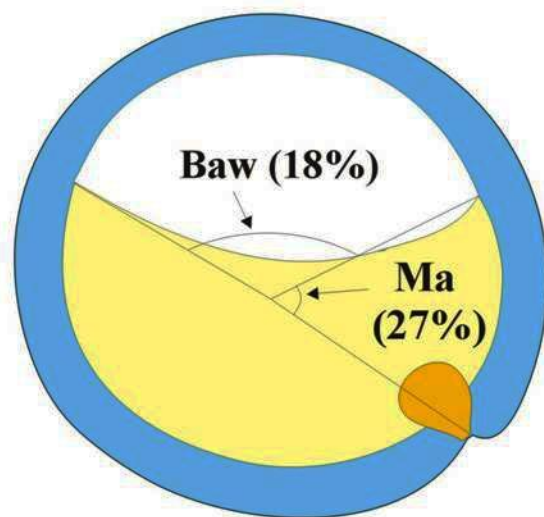
При количественной оценке изменчивость формы и размеров **арки** ДГБ (значения коэффициентов вариации количественных морфологических признаков) всегда выше, чем изменчивость дефинитивных признаков – всегда больше 10-15% **в генетически однородной выборке и оптимальных внешних условиях**



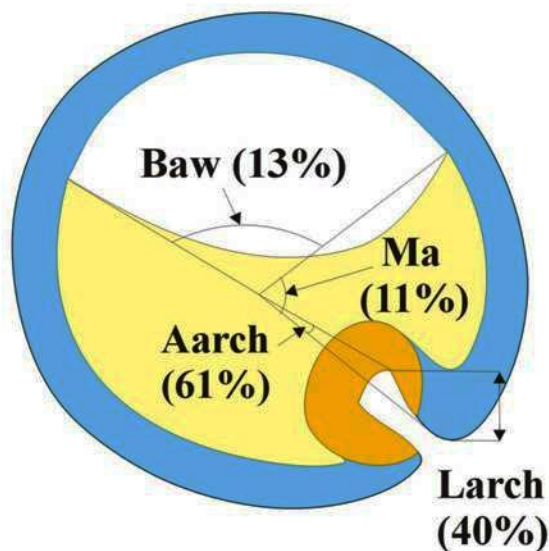
«Старые» и медленно изменяющиеся признаки (Lyp, диаметр желточной пробки) более изменчивы, чем «новые» быстро изменяющиеся признаки (Harc, Larc, Aarc)

ИЗМЕНЧИВОСТЬ ВНУТРЕННЕГО СТРОЕНИЯ ГАСТРУЛЫ ЛЯГУШКИ НА ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫХ СТАДИЯХ ГАСТРУЛЯЦИИ

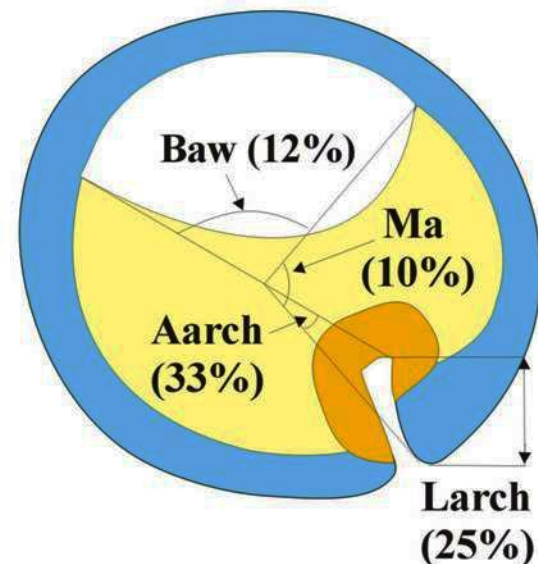
Larch - линейный, **Aarch** - угловой размер архентерона, **Ma** - угловой размер краевой зоны, **Baw** - угловой размер бластоцеля. В скобках - значения *CV*.



Инициация
N = 100



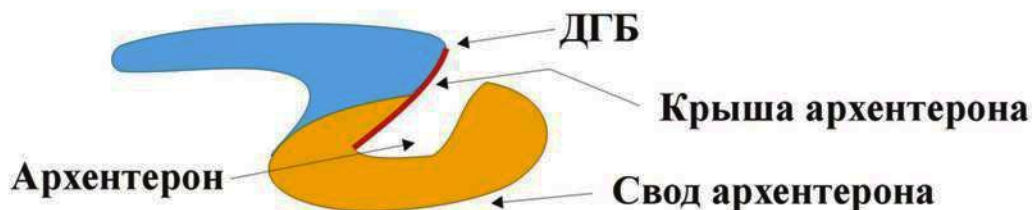
Серповидный бластопор
N = 100



Полукруглый бластопор
N = 100

Данные анализа синхронных выборок зародышей одной и той же кладки.

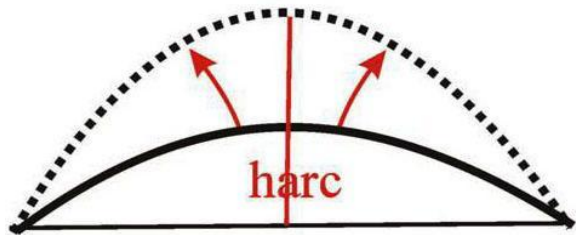
Геометрия дорсальной губы бластопора (ДГБ)



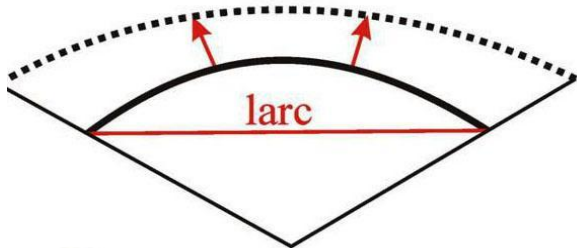
Масштабы изменчивости развития в генетически однородной выборке зародышей, развивающихся в оптимальных условиях, показывают широту его нормы реакции (пластичность). Это объясняет, почему возможны эмбриональные регуляции, но два принципиальных вопроса остаются открытыми:

- (1) Может ли изменчивость нормального развития давать материал для естественного отбора?**
- (2) Имеет ли эта изменчивость значение для самого морфогенеза?**

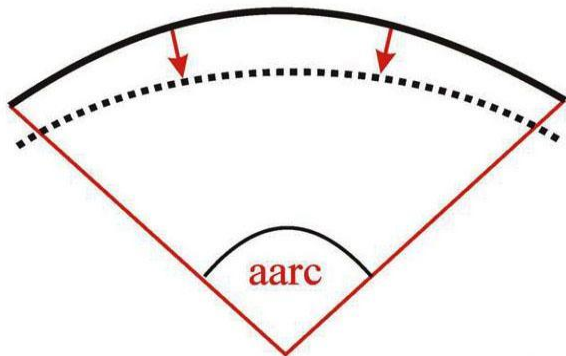
Компоненты коллективного движения наружного слоя клеток в гастрляции лягушки, доступные для измерения (I -III):



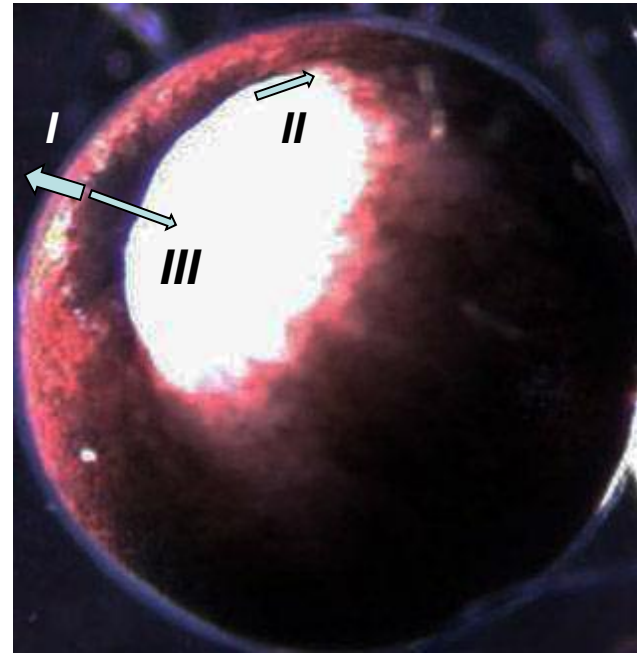
I: изменение формы арки ДГБ при вворачивании в нее клеток



II: латеральное распространение арки

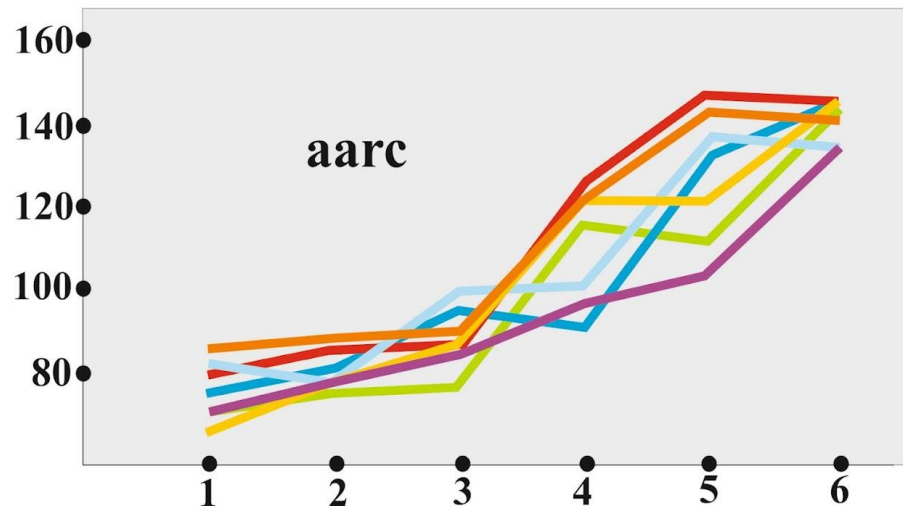
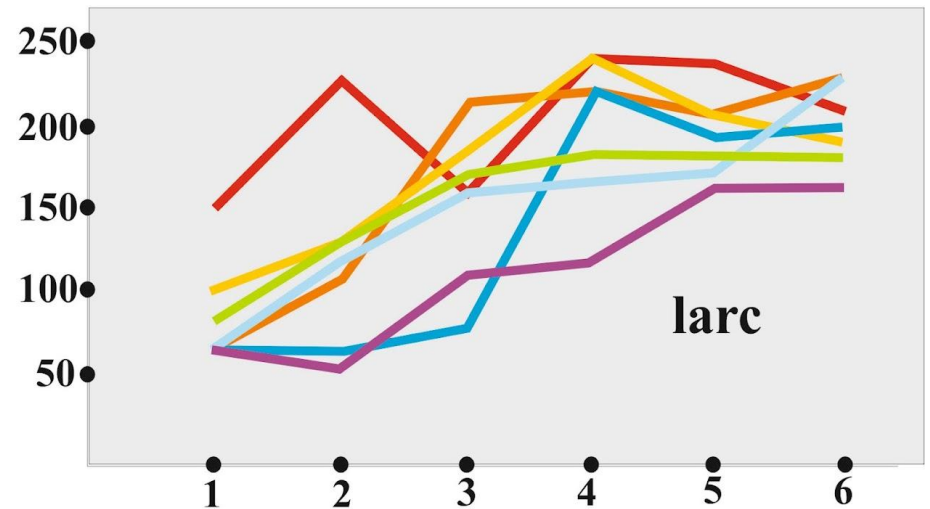
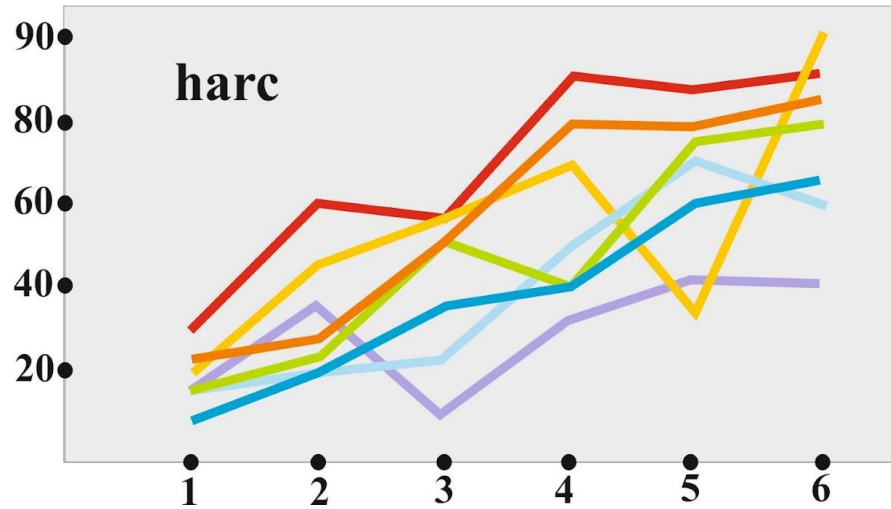


III: эпиболия ДГБ

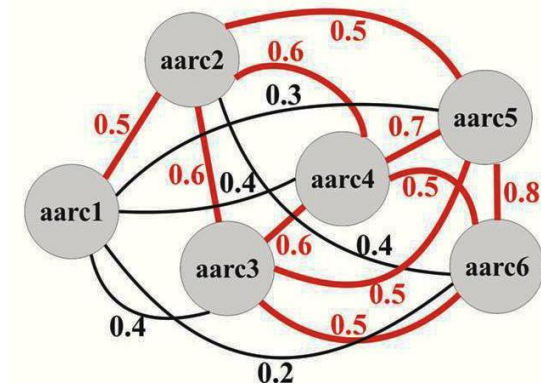
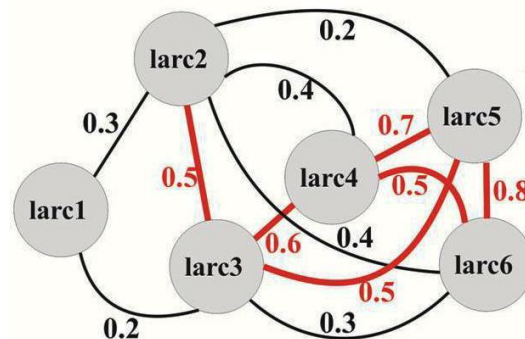
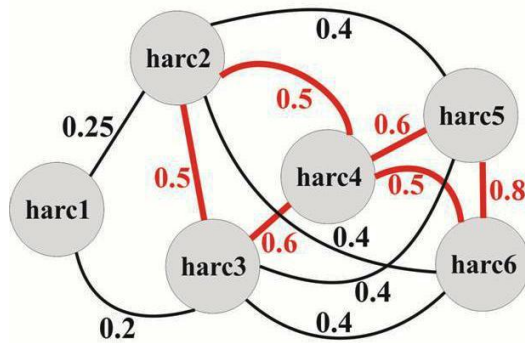


Компоненты I-III геометрически независимы. Вворачивание увеличивает, латеральное распространение уменьшает планарную кривизну арки ДГБ, а эпиболия компенсирует переход клеток из арки во внутренние слои ДГБ

Индивидуальные траектории гаструляции лягушки (траектории изменения признака у отдельных зародышей) образуют **«детерминированный хаос»**: анализировать можно только средние характеристики и их дисперсию



Графы корреляций между последовательными измерениями признаков ДГБ у индивидуальных зародышей

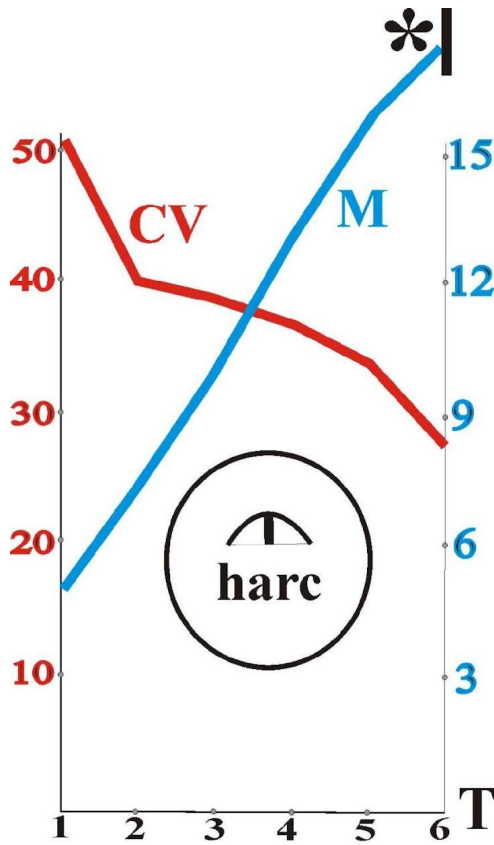


Индивидуальные траектории развития неустойчивы (отсутствуют) в начале формирования ДГБ по признакам *Harc* и *Larc*, а затем стабилизируются

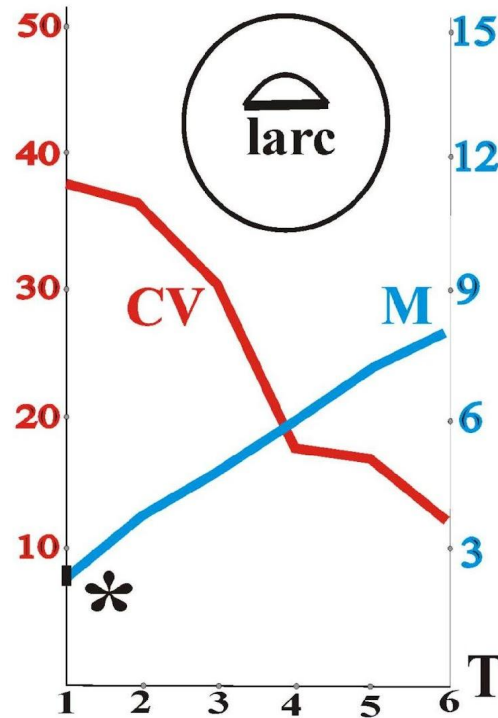
В ОТСУТСТВИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ТРАЕКТОРИЙ РАЗВИТИЯ СТРУКТУРЫ СЕЛЕКЦИОННОЕ ИЗМЕНЕНИЕ ЕЕ ХАРАКТЕРИСТИК НЕВОЗМОЖНО

Наиболее устойчивы индивидуальные траектории изменения признака *Aarc*, характеризующего эпиболию. Это признак, характеризующий не только ДГБ, но и всю экваториальную зону зародыша не только во время, но и до начала гастрюляции. Значит, если способ гастрюляции вообще имеет какую-то адаптивную ценность, то с помощью отбора будет изменяться ход эпиболии, остальные же компоненты будут приспособляться к новой динамике *aarc* в пределах своей (более широкой, чем у эпиболии) нормы реакции. **Чем «скучнее» признак для эмбриолога, тем эффективнее отбор**

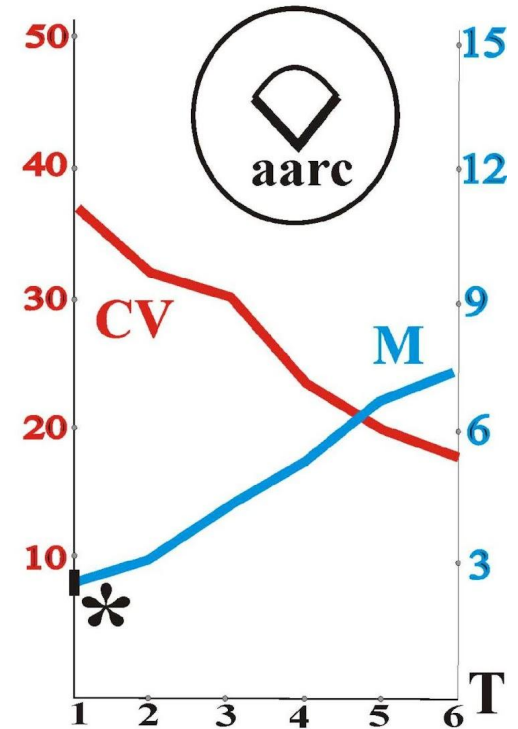
Основная закономерность: изменчивость признаков
максимальна в начале образования структуры и уменьшается
по мере ее формирования (по данным анализа
индивидуальных траекторий развития)



A

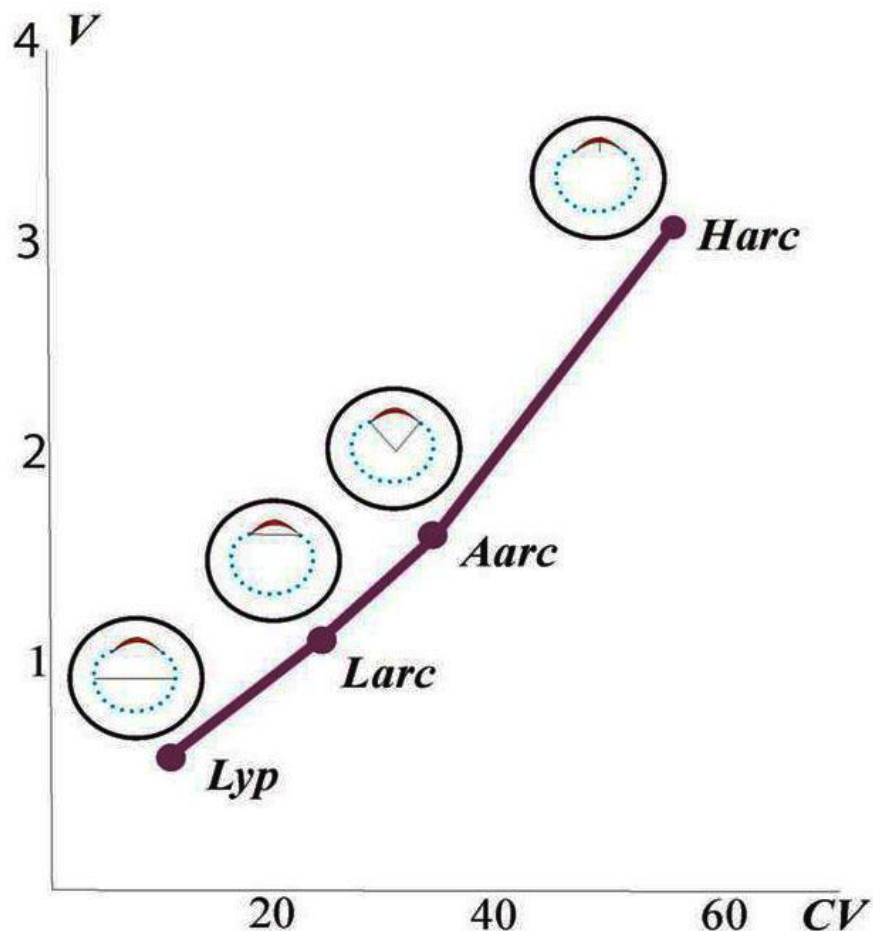


B



C

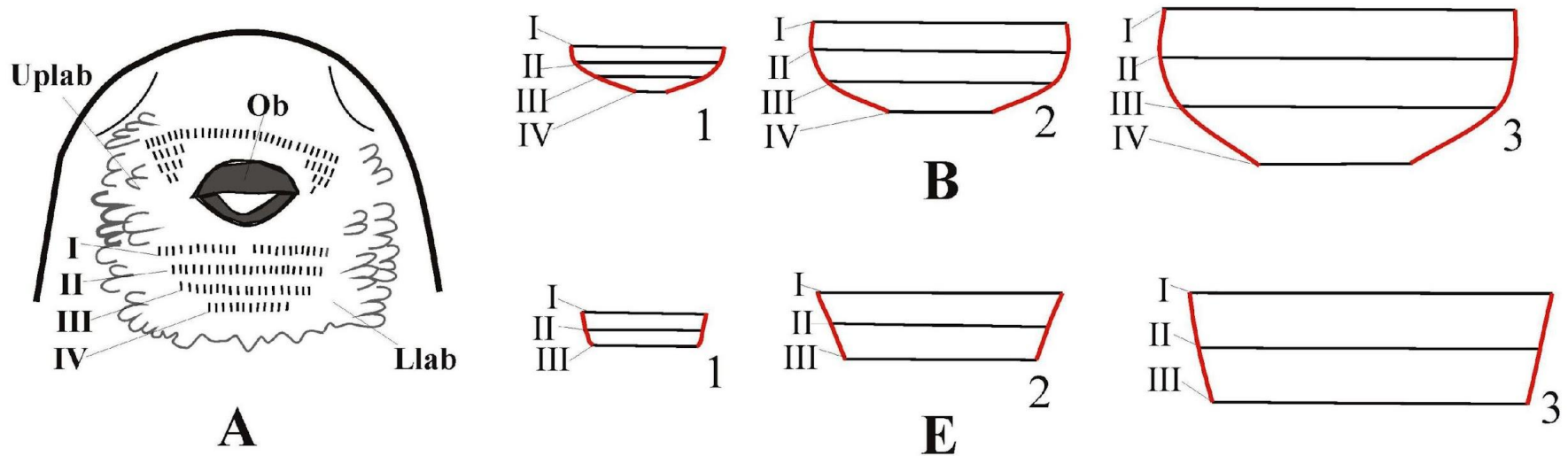
Второе правило: скорость направленного изменения признаков положительно связана с величиной их изменчивости (положительная связь удельной скорости изменения с величиной коэффициента вариации)



V – удельная скорость изменения, CV – величина коэффициента вариации

Наименьшая изменчивость и наименьшая скорость изменения у величины диаметра краевой зоны гастролы (*Lyp*) – «старого» признака, возникающего еще до начала гастрюляции. Наибольшая изменчивость и скорость изменения у признака *Harc* – самого «молодого» признака ДГБ

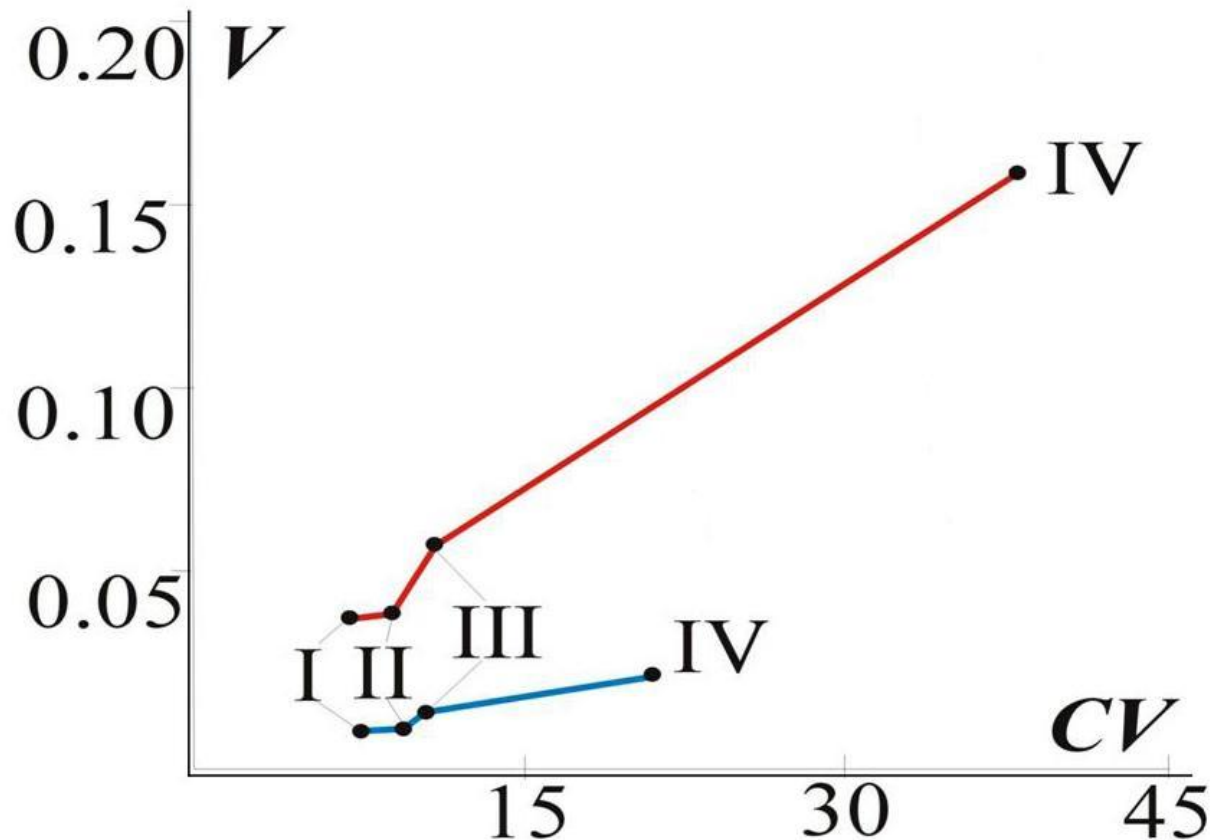
Такие же правила соблюдаются и в морфогенезе сериально
гомологичных (повторяющихся) структур



А – ротовой диск головастика (семейство *Ranidae*), I – IV – ряды зубчиков (ороговевших клеток) нижней губы (Llab). Справа – схема расположения рядов у *Rana temporaria* (B) и *Rana arvalis* (E)

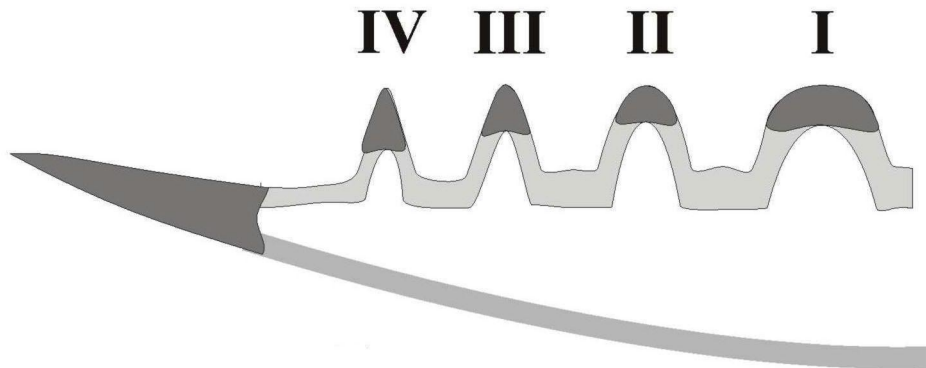
Ряд IV нижней губы – самый «старый» в развитии
головастика, и самый «молодой» в развитии ротового
диска

Связь между удельной скоростью роста и изменчивостью для последовательных рядов зубчиков в ранней (красный цвет) и поздней (синий цвет) выборке головастиков: ряд IV наиболее изменчив и быстрее всех растет



Динамика роста описывается логистическим уравнением, где «ресурсом среды» является разница в ширине между последующим рядом в момент его появления и предыдущим рядом

Гистологический анализ показывает, что дополнительный ряд, онтогенетически самый поздний, развивается так, как должны были развиваться эволюционно более ранние ряды, а первые (онтогенетически более ранние) ряды имеют вторично измененную историю развития



Серый цвет – эпителий, черный цвет – зоны максимальной плотности и, как следствие, ороговения клеток

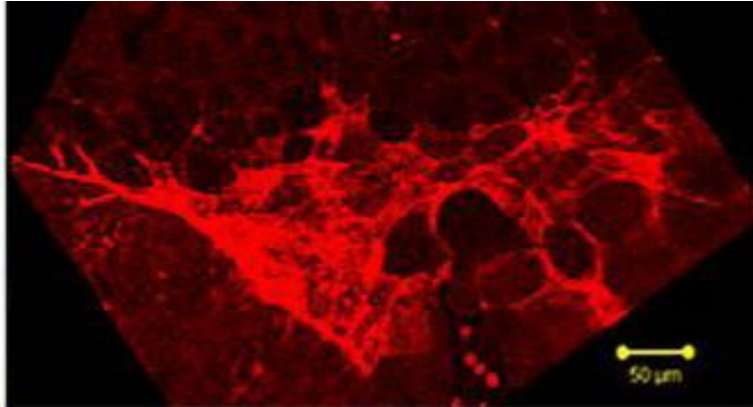
Первые ряды сначала образуют эпителиальные валики и превращаются в заостренные гребни на более поздних стадиях развития, а последние ряды сразу образуются в виде заостренных гребней

Можно предположить, что эволюция начиналась с образования отдельных роговых клеток, а ряды формировались на более поздних этапах эволюции

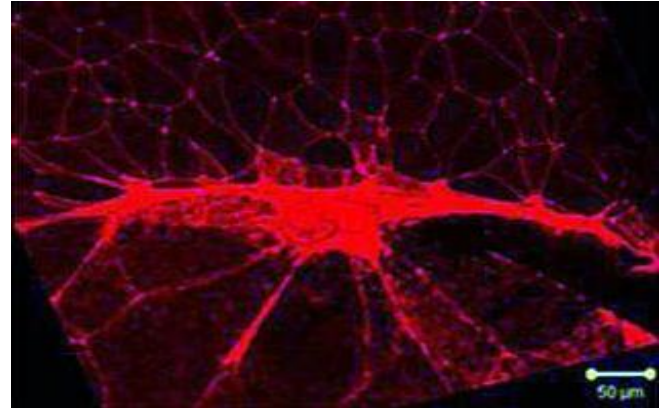
ФОРМА ВОЗНИКАЕТ ИЗ «ДЕТЕРМИНИРОВАННОГО ХАОСА»

Беспорядочное распределение фаллоидина (А) упорядочивается по мере формирования борозды гастрального впячивания (Б)

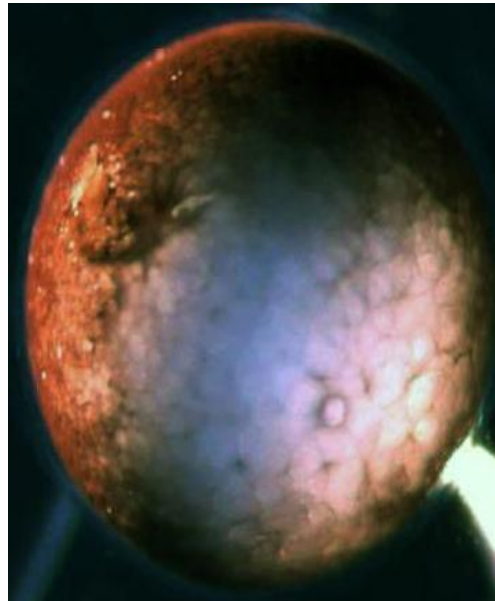
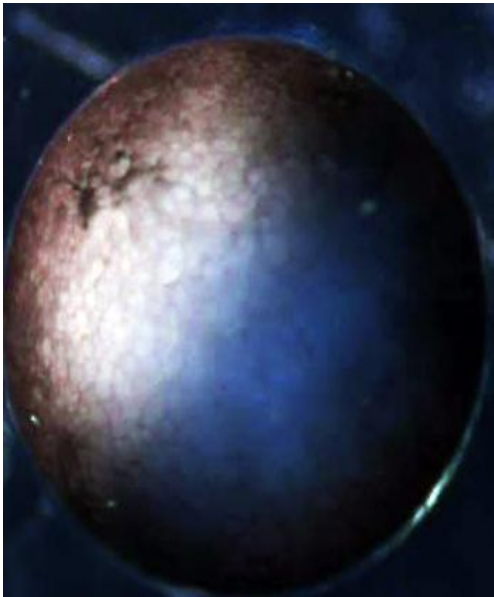
А



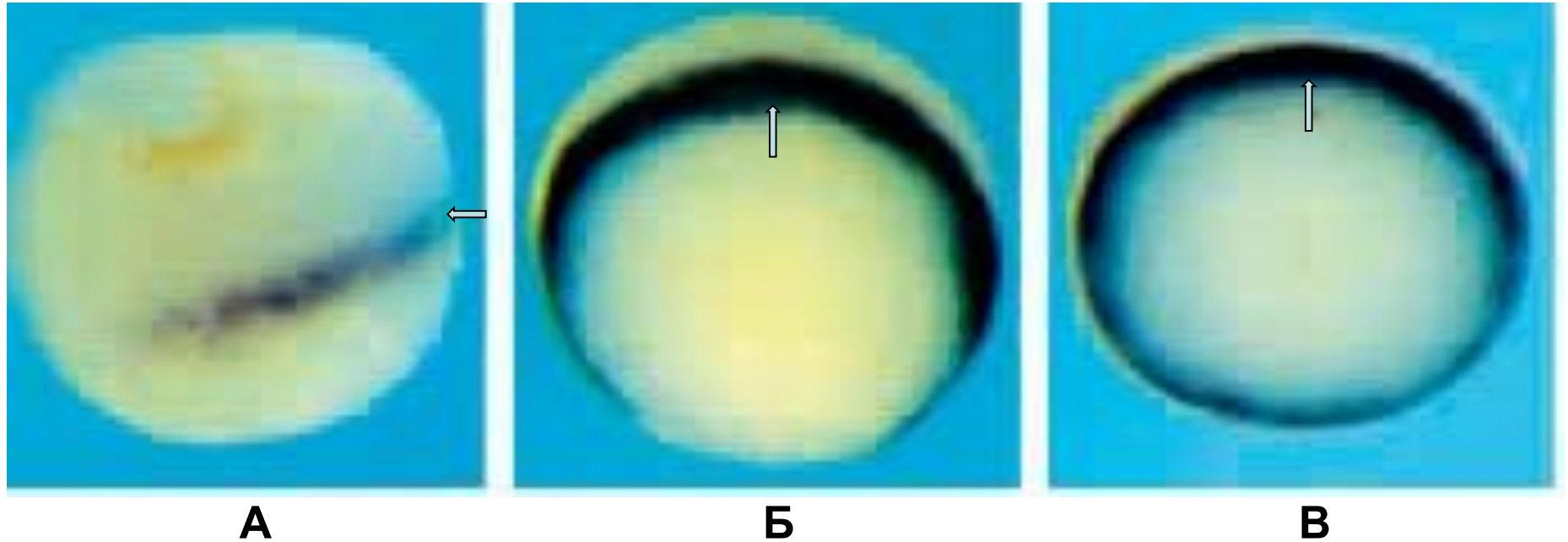
Б



То же самое видно в распределении пигмента



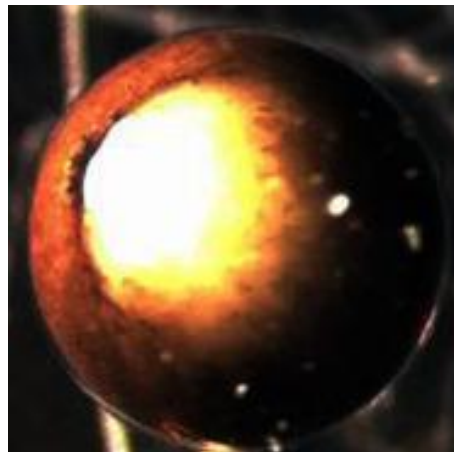
Аналогичным образом формируются зоны экспрессии генов, например, гена *brachyury*



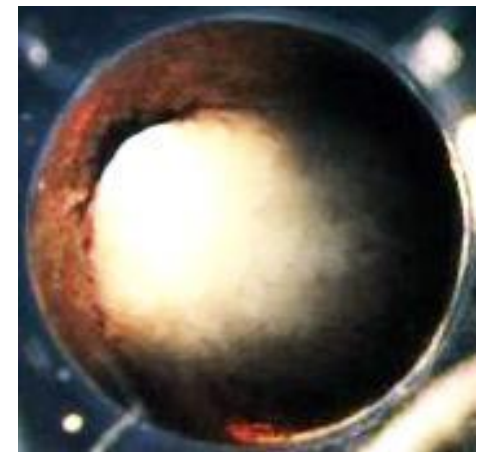
Стрелка – дорсальный полюс краевой зоны, А-В – последовательные стадии гаструляции. Перед началом гаструляции зона активности промотора *brachyury* может распространяться почти на всю анимальную половину бластулы

Изменчивость связана с **гетерохрониями** между эпиболией и изменением формы дорсальной губы бластопора (ДГБ): при эпиболии ДГБ расходует запас вовлечшихся в ДГБ клеток, и когда запас исчерпан, движение останавливается, пока в ДГБ не вольются новые клетки, изменяя форму (кривизну) арки ДГБ. Значит, **эпиболия ДГБ то опережает, то отстает от изменения формы ДГБ, и возникают осцилляции**

А: арка ДГБ широкая, но ее толщина (кривизна) слишком мала, поэтому следующий шаг – это рост кривизны арки за счет уменьшения ширины ДГБ и «обратной эпиболии» дорсального края бластопора



А
⇒



Б: эпиболии ДГБ мешает равномерная толщина арки, поэтому следующий шаг – дорсальная конвергенция клеток с одновременным ростом кривизны арки в центральной зоне ДГБ и усилением эпиболии



Б
⇒



Гетерохрония между движением клетки и вовлечением в него соседних клеток является базовой гетерохронией морфогенеза, **создающей вместе с самой формой ее изменчивость**

Пунктирные стрелки – вход и выход клеток из **переходной зоны ДГБ**,
наконечник – движение дорсального края бластопора (эпиболия)

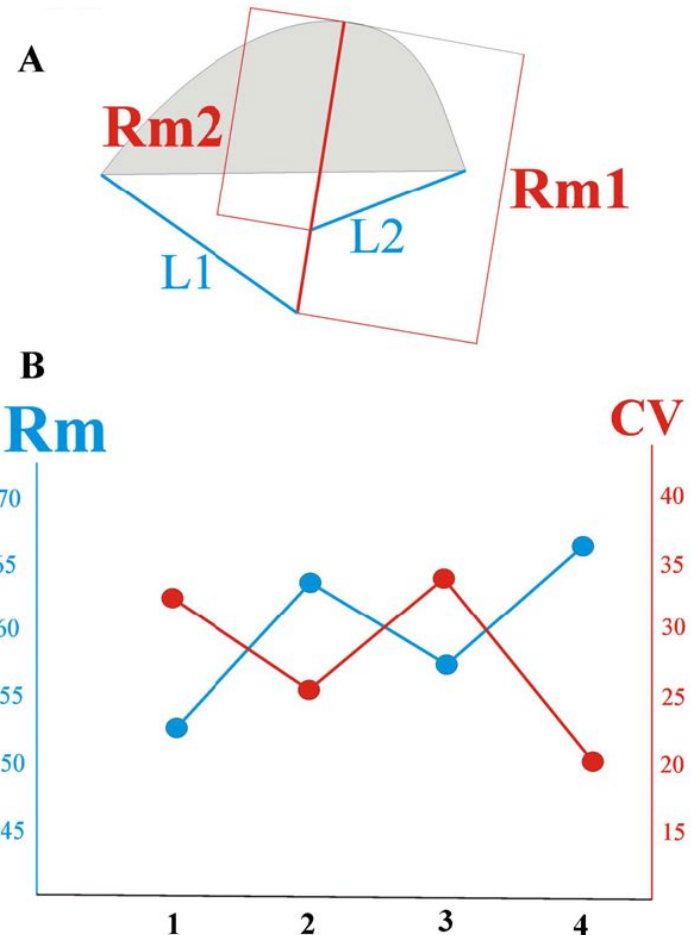
При стационарном движении разница между входом и выходом должна уравниваться эпиболией. Гетерохронии нарушают равновесие, и тогда вовлечение клеток в переходную зону ДГБ либо опережает, либо отстает от меридионального движения самой переходной зоны.

Механические напряжения и осцилляции возникают из-за гетерохроний

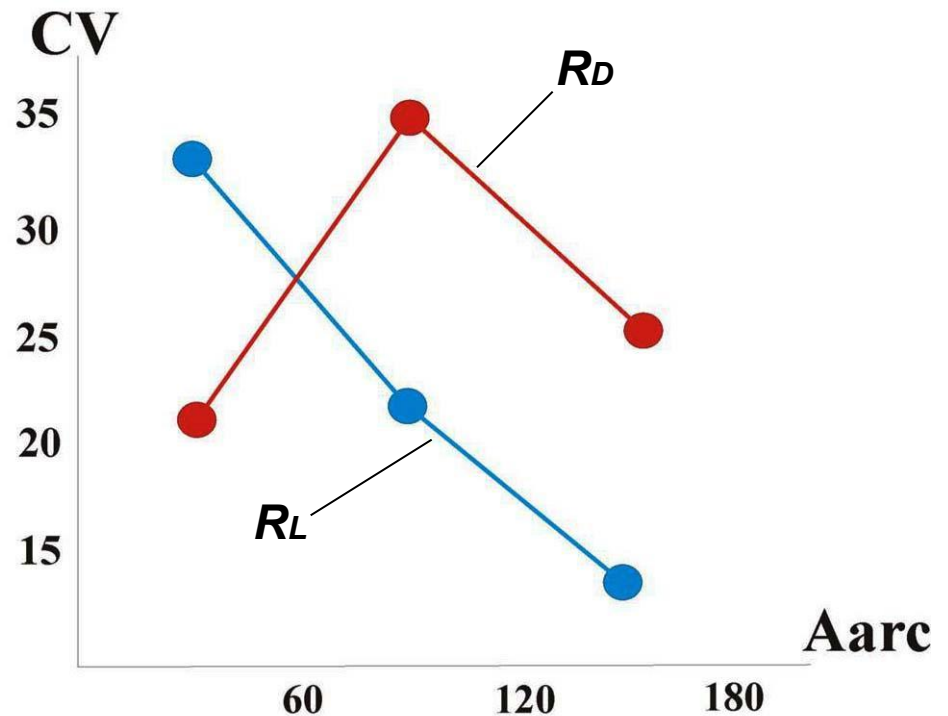
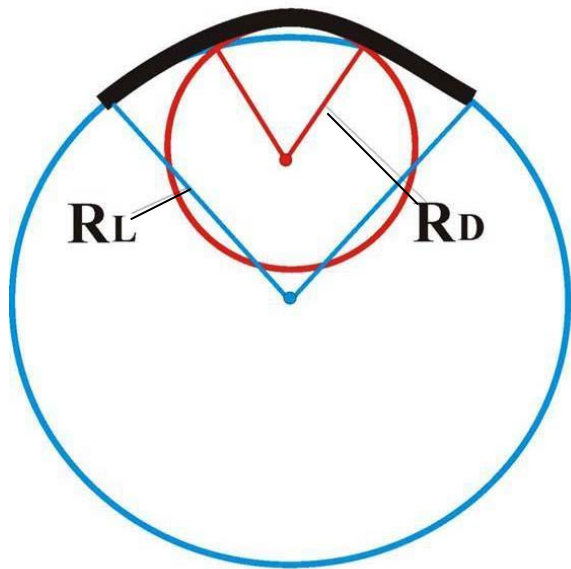


Осцилляции средних значений и дисперсии кривизны арки ДГБ в гастрюляции лягушки достоверны в начальной фазе образования арки: осцилляции – источник изменчивости и, одновременно, источник информации об изменении формы

Rm – среднее значение радиуса кривизны в центре арки ДГБ (среднее радиусов $Rm1$ и $Rm2$). На графике – противофазные осцилляции кривизны и дисперсии (коэффициента вариации). Физически это означает чередование «сгибания» арки (роста кривизны) за счет дорсальной конвергенции клеток с «разгибанием» (уменьшением кривизны) арки при ее латеральном распространении. Осцилляции исчезают, когда латеральное распространение перестает разгибать арку



Динамика и причины региональных различий в масштабах изменчивости



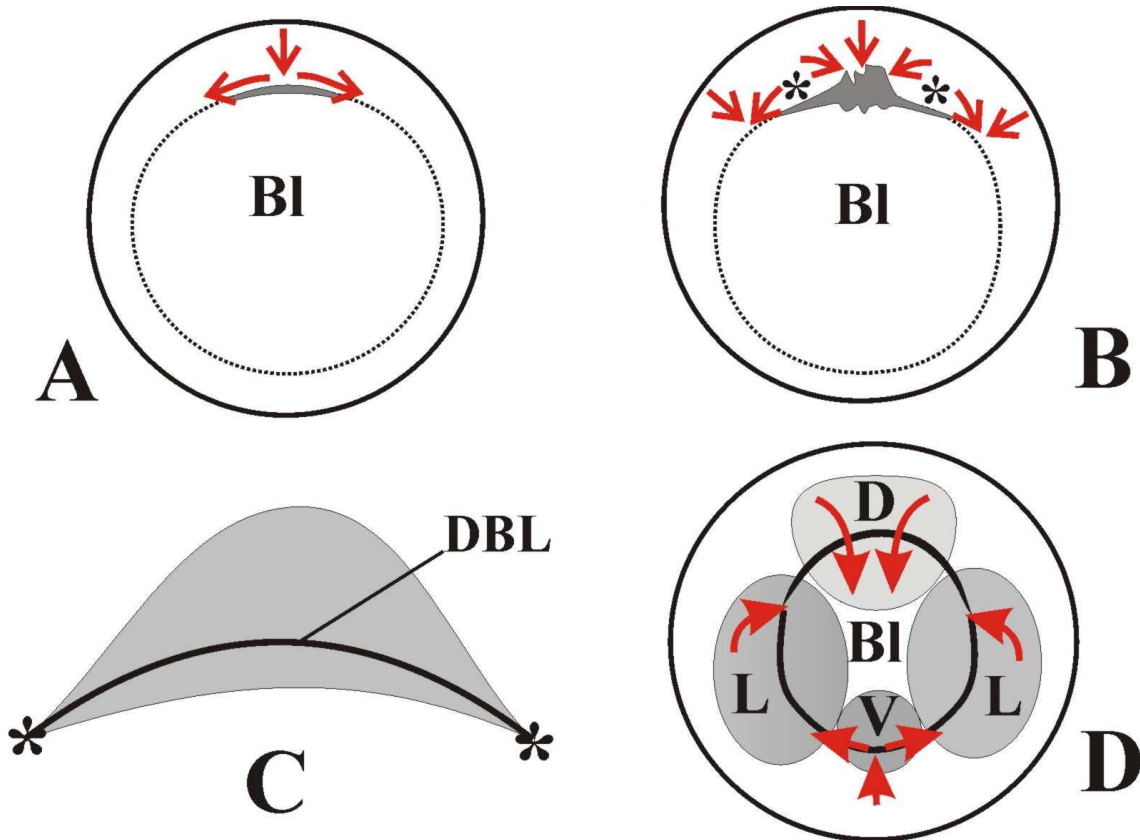
Изменчивость радиуса более «молодого» латерального края ДГБ максимальна, когда он сам пытается стать центром губы.

Изменчивость снижается по мере того, как латеральное распространение становится продолжением и темп лимитирующим (самым медленным) звеном морфогенеза ДГБ

Анализ изменчивости позволяет построить модель формирования
бластопора амфибий, основанную на переходе взаимодействия
частей ДГБ (центра и краев) **от конкуренции к кооперации**

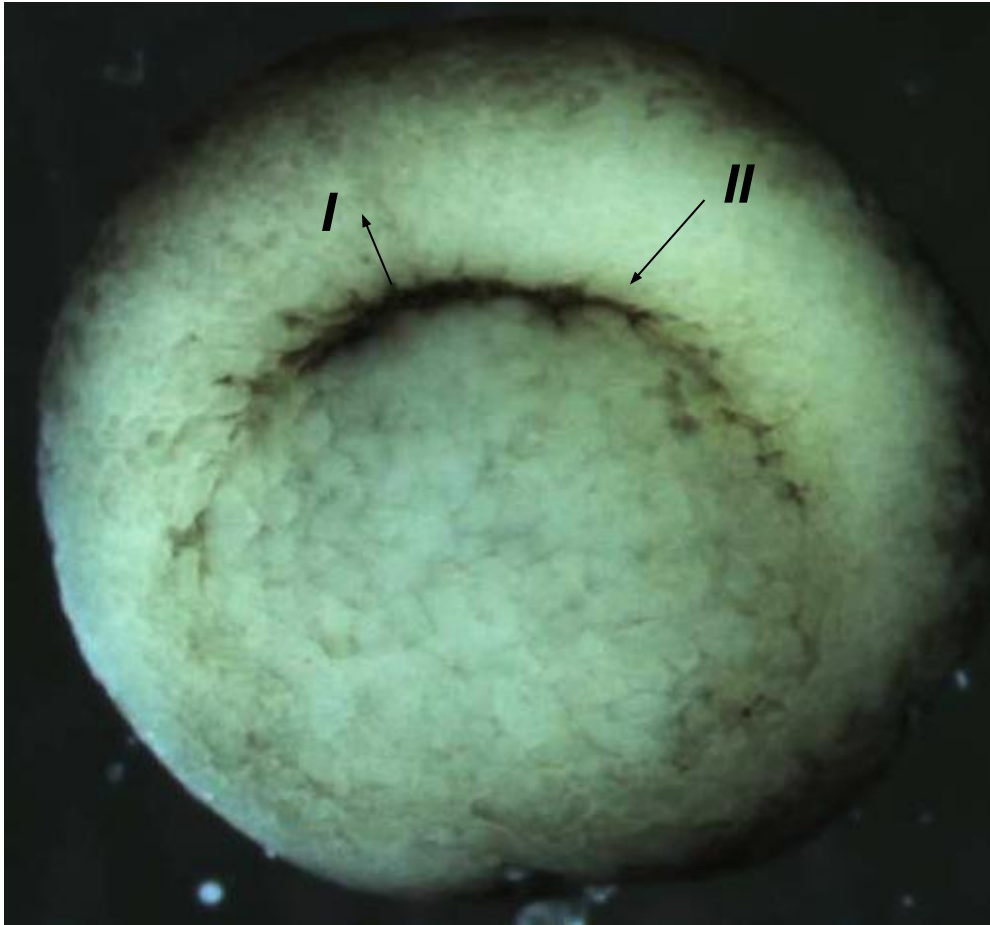
Конкуренция центра и краев
губы (B) устраняется после
превращения краев губы в
«точки сборки» (C)

Латеральное
распространение борозды
от центра активирует, а
латеральный поток клеток
к центру ингибирует
вворачивание клеток в
боковые губы бластопора,
отсюда –
последовательность
стадий редукции развития
губы в *DV* направлении



Латеральный край ДГБ и ВГБ не формируют главную ось тела только из-за того, что клетки краевой зоны уходят к центру ДГБ

СХОДСТВО ДИНАМИКИ ИЗМЕНЧИВОСТИ С ОТБОРОМ: при нормальном ходе гастрюляции ДГБ состоит из фрагментов разной кривизны и разнонаправленными векторами ее изменения (стрелки). К концу гастрюляции все фрагменты должны вписываться в единую окружность

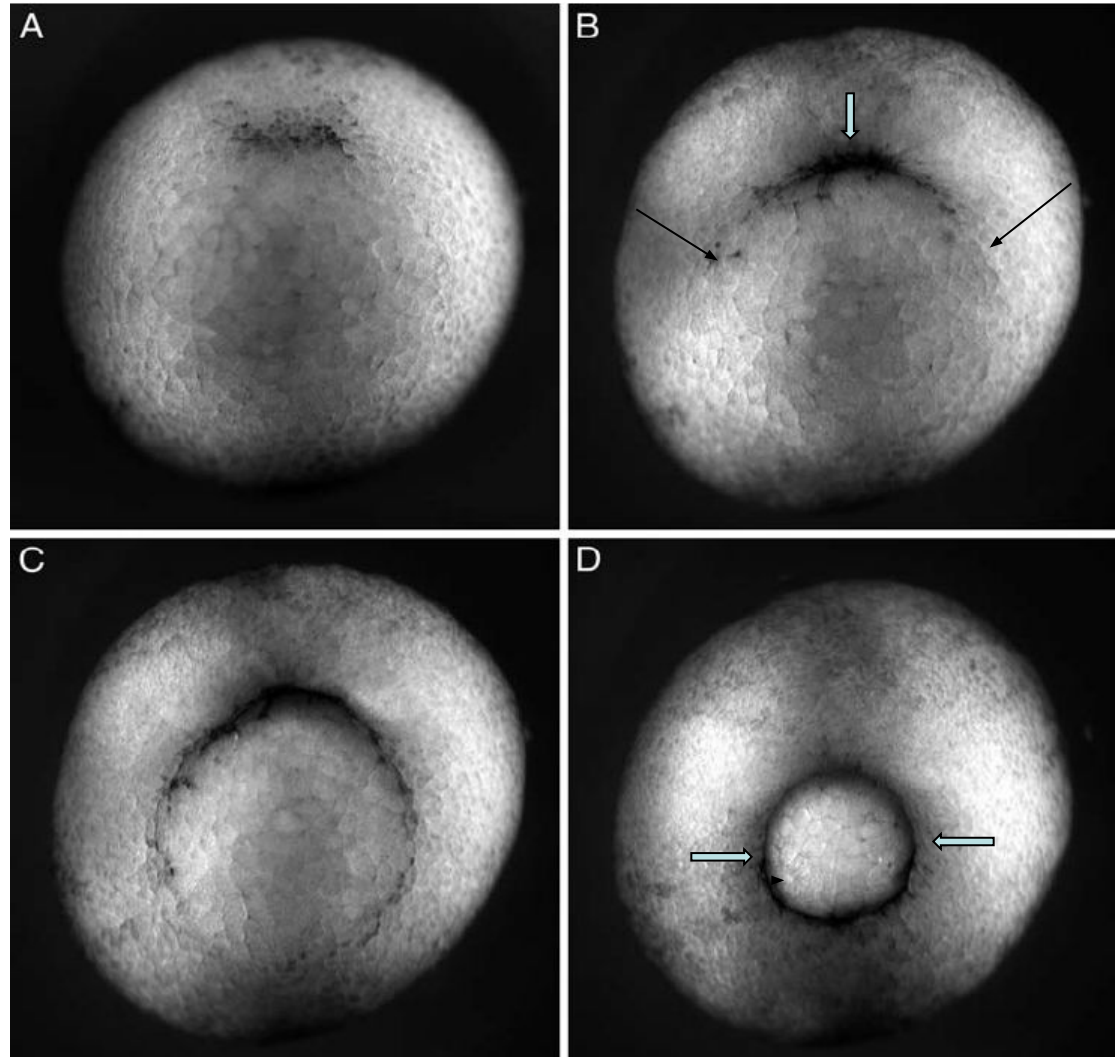


В точке / рост локальной кривизны ДГБ тормозится, стимулируя рост локальной кривизны ДГБ в точке // и выравнивая кривизну ДГБ

Значит, движение области зависит от средней кривизны губы и пространственной дисперсии ее кривизны

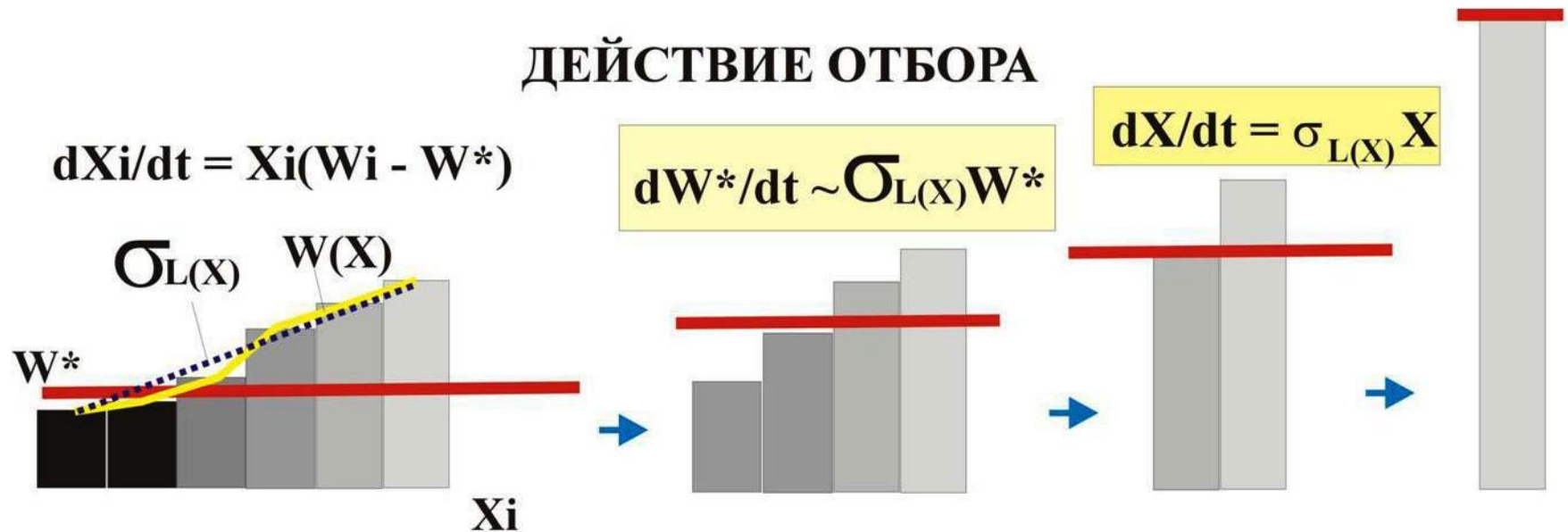
Кривизна губы бластопора (утолщенная стрелка) вытесняет исходную кривизну окружности краевой зоны (тонкие стрелки) подобно тому, как один фенотип вытесняет другой

**Математический
аналог
приспособленности –
ассимиляция
клетками своего
окружения, т. е.,
вовлечение
окружающих клеток в
свое собственное
движение. Две
кривизны – кривизна
зачатка ДГБ и
борозды
гастрального
впячивания –
конкурируют за
вовлечение клеток**



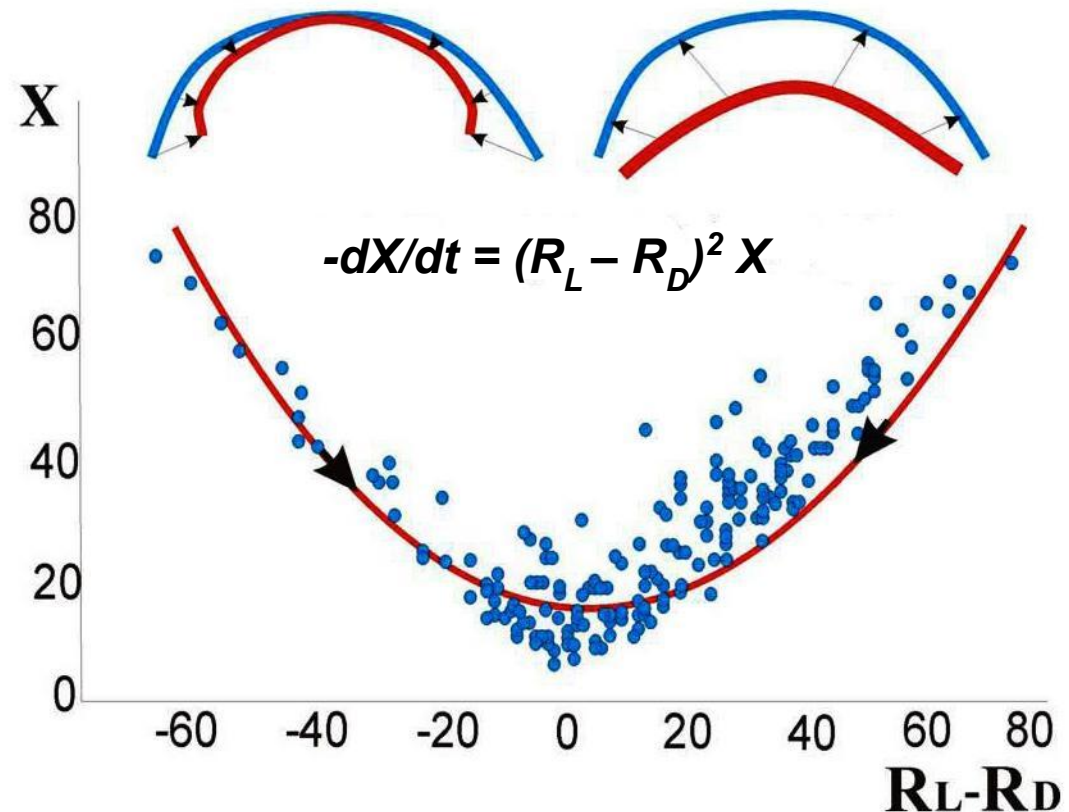
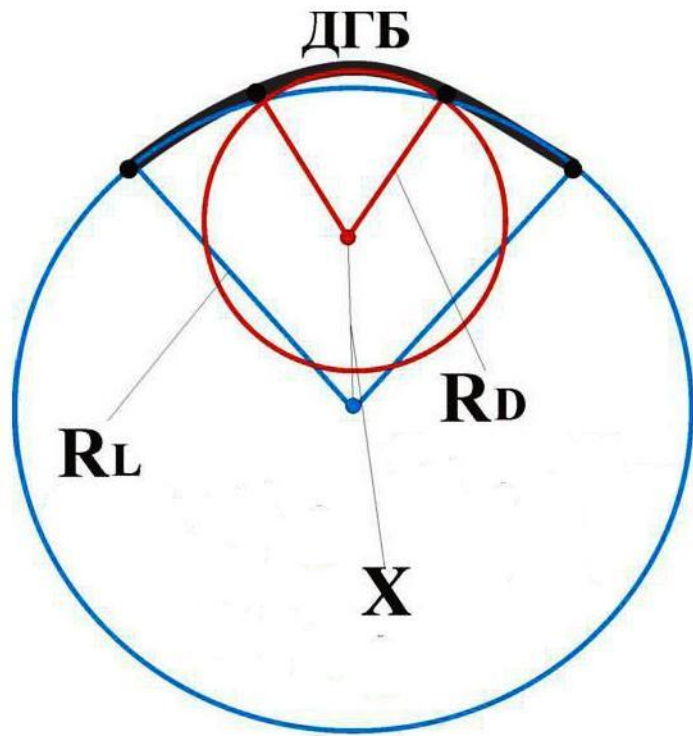
ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ТЕОРЕМА ЕСТЕСТВЕННОГО ОТБОРА (ТЕОРЕМА ФИШЕРА): простейшая (гаплоидная) модель

Отбор максимизирует среднюю приспособленность W^* со скоростью, пропорциональной дисперсии W^* : $dw^*/dt \sim \sigma^2 w^*$

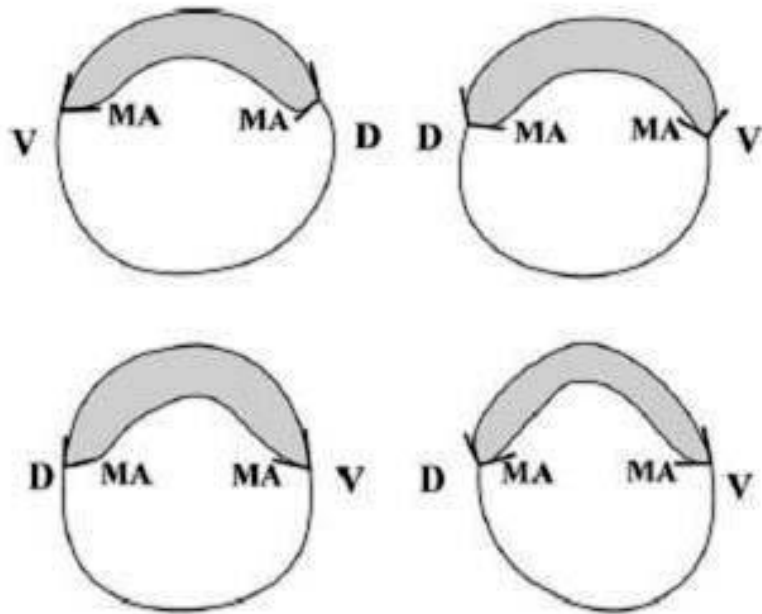


Появление более приспособленных форм, концентрация которых ниже концентрации менее приспособленных форм, создает неустойчивое стационарное состояние с максимальной скоростью производства энтропии. Скорость производства энтропии минимизируется за счет роста концентрации более приспособленных форм – в этом суть отбора

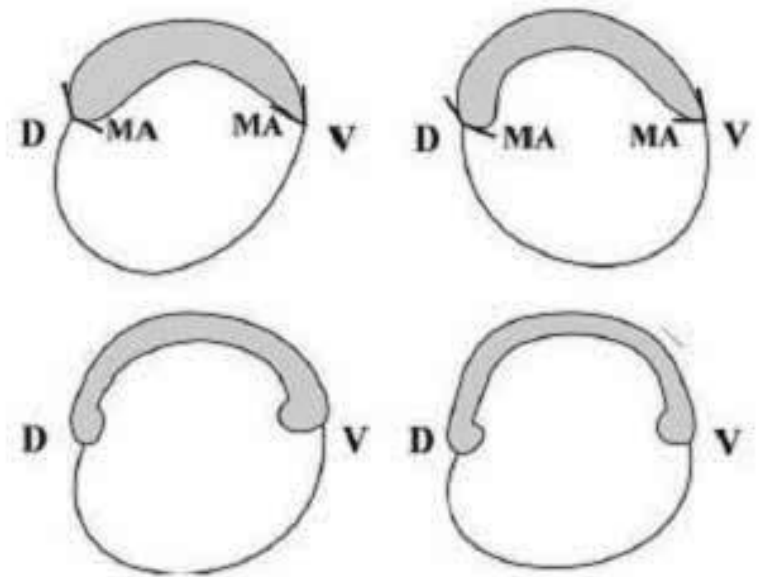
Центры двух окружностей с радиусами R_L и R_D сближаются со скоростью, равной величине их дисперсии $(R_L - R_D)^2$ - **аналог фундаментальной теоремы отбора**. Радиусы выравниваются потому, что чем они ближе, тем легче ДГБ вовлекать окружающие клетки в свое собственное изменение формы. У фрагментов двух окружностей появляется общий центр, *то есть, они становятся фрагментами одной окружности*: связь между движением и изменением формы ДГБ становится однозначной



Нормальная изменчивость хода эпиболии вьюна в синхронной фиксации зародышей одной кладки икры с сильной десинхронизацией развития: *МА* – краевой угол

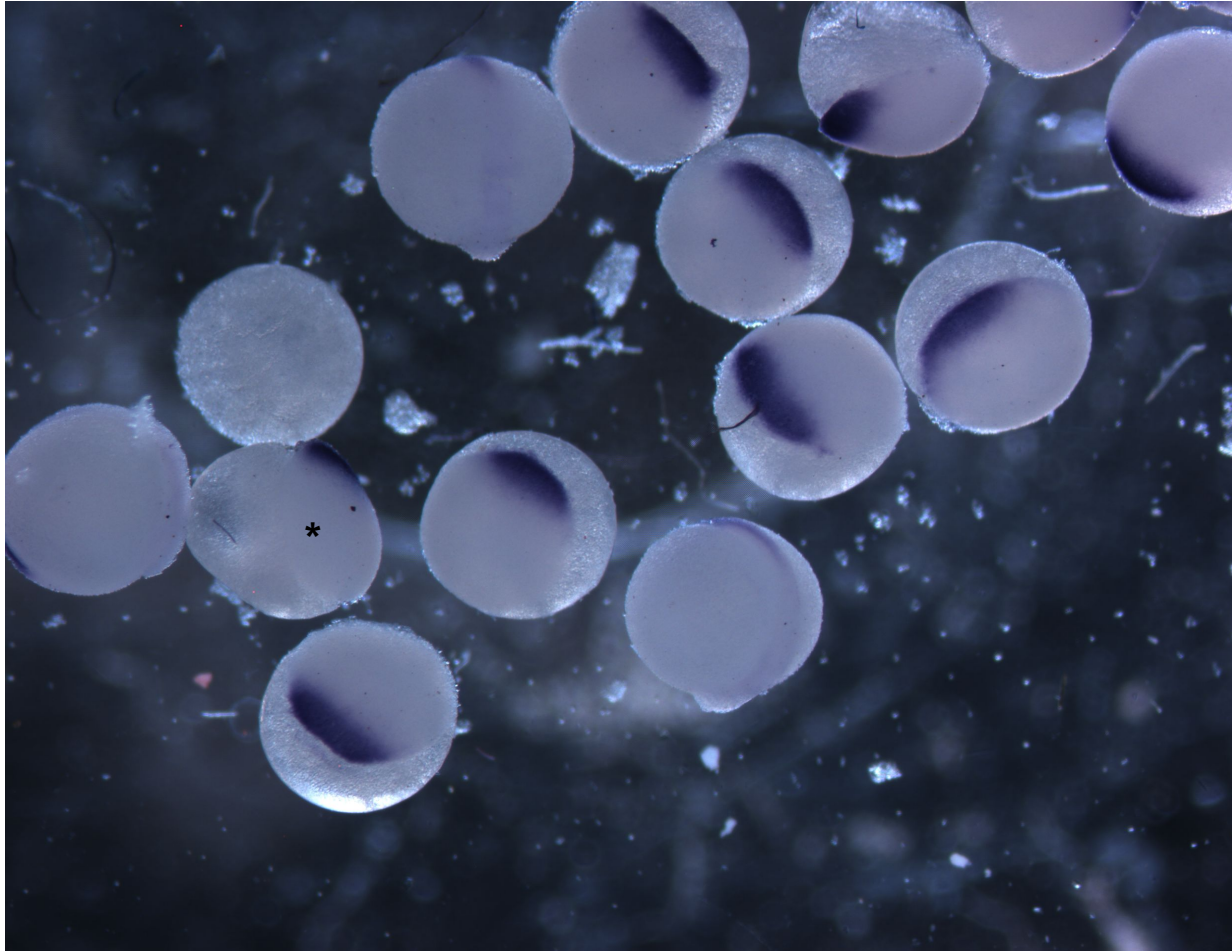


Изменчивость формы бластодермы зависит от гетерохроний между темпами оформления зародышевого кольца (ЗК) и темпами эпиболии (гетерохронии определяют соотношение активных и пассивных натяжений поверхности раздела бластодермы с желтком)



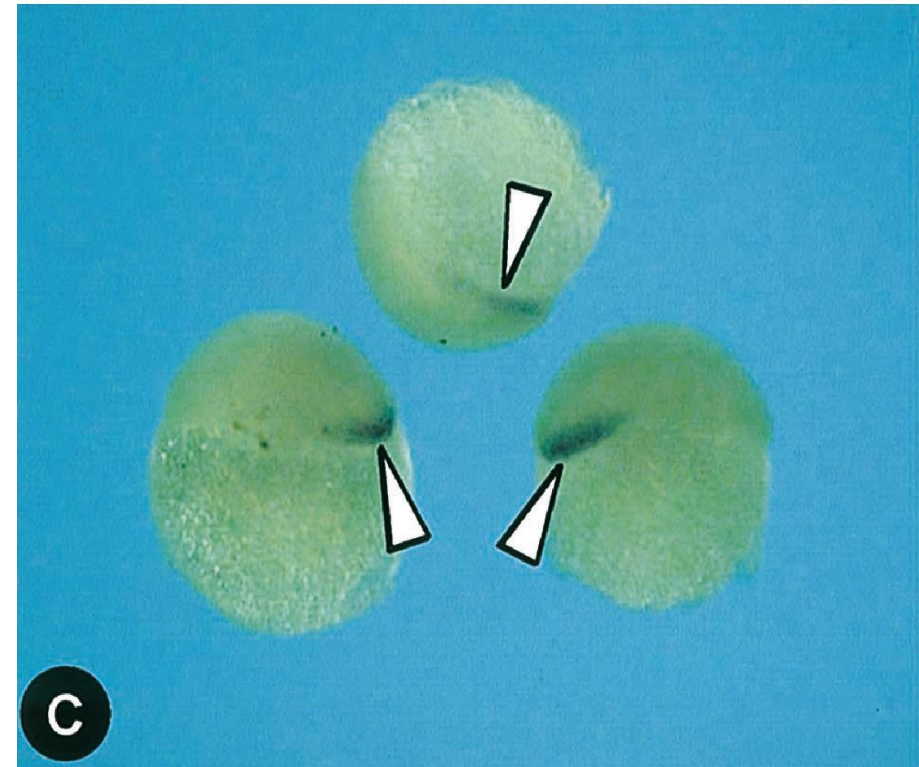
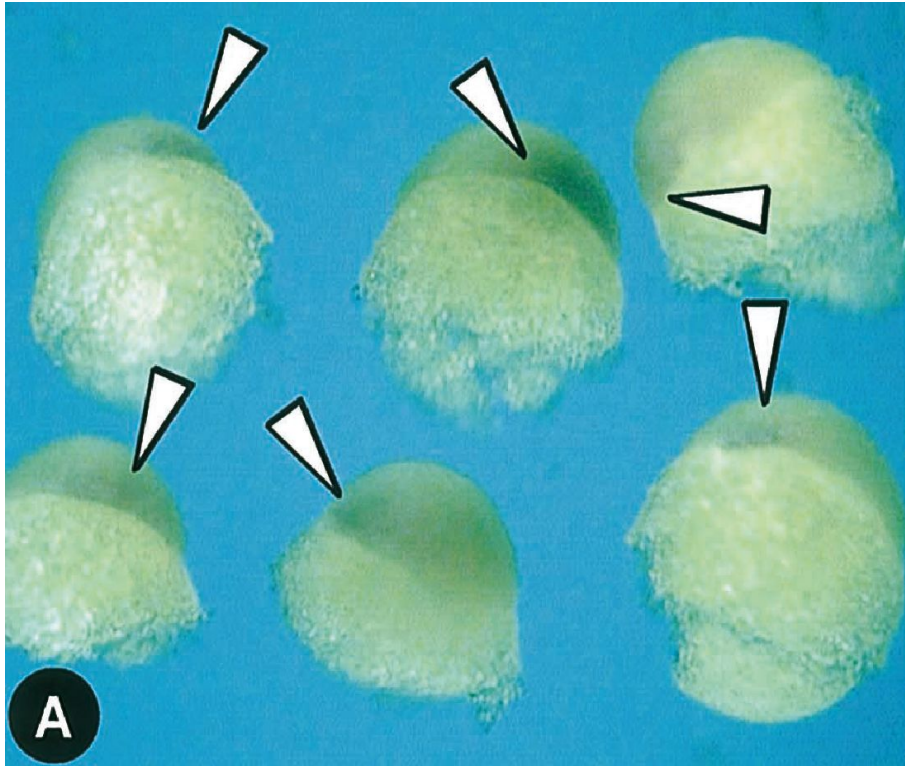
Изменчивость *DV* асимметрии сохраняется вплоть до образования зародышевого щитка (ЗЩ): ЗЩ возникает при разной степени эпиболии, варьирующей от $1/3$ до $1/2$ диаметра яйца

В раннем морфогенезе выюна зоны экспрессии генов (размер, форма, расположение) изменчивы не меньше, чем морфология



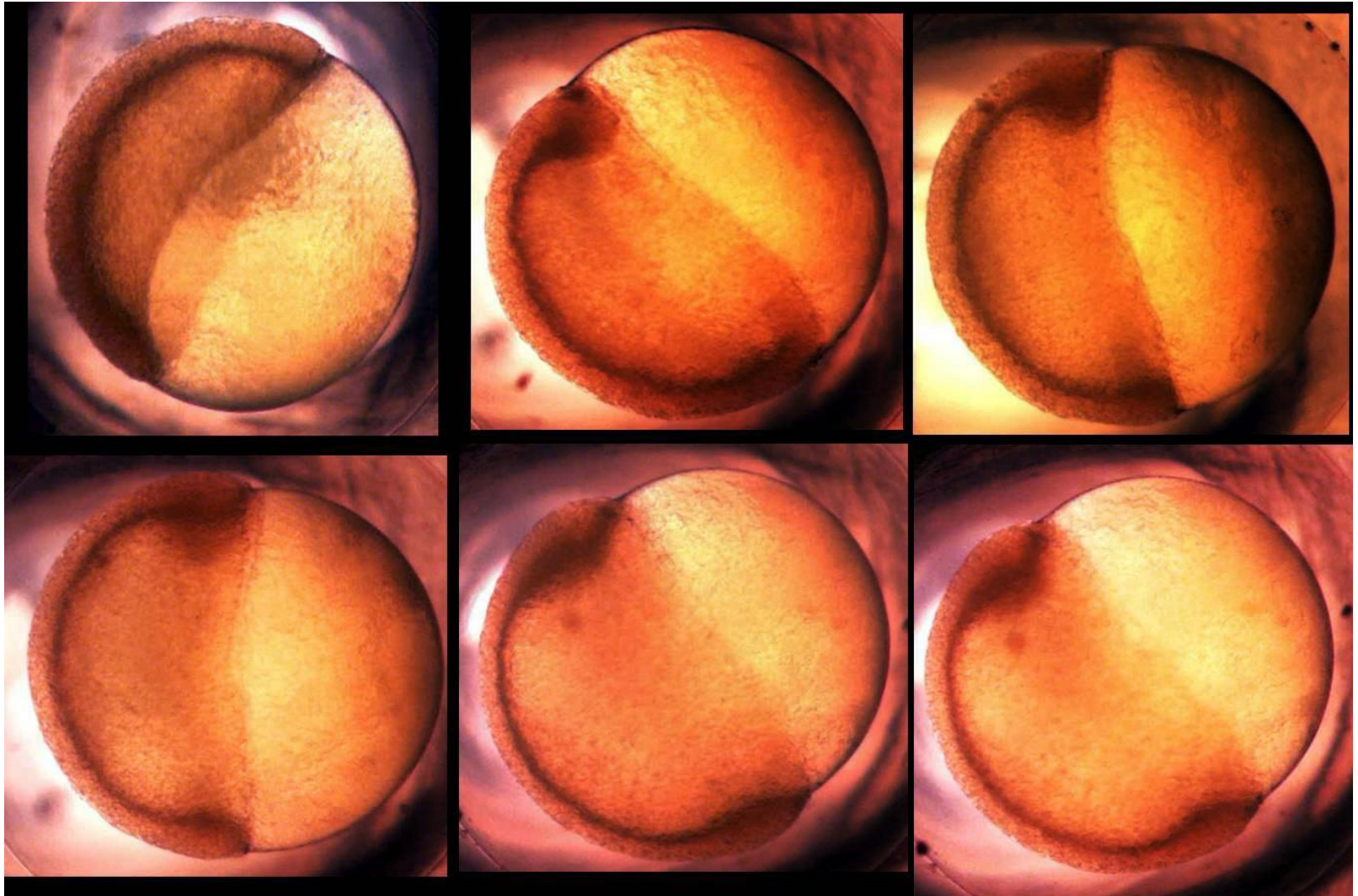
Изменчивость экспрессии гена *chordin* в дорсальном секторе бластодермы. Звездочка – зародыш со слабой экспрессией *chordin* на вентральном полюсе, в дополнение к дорсальной экспрессии

Изменчивость зональной экспрессии генов подчиняется основному правилу – она максимальна при появлении зоны экспрессии данного гена и уменьшается по мере ее оформления

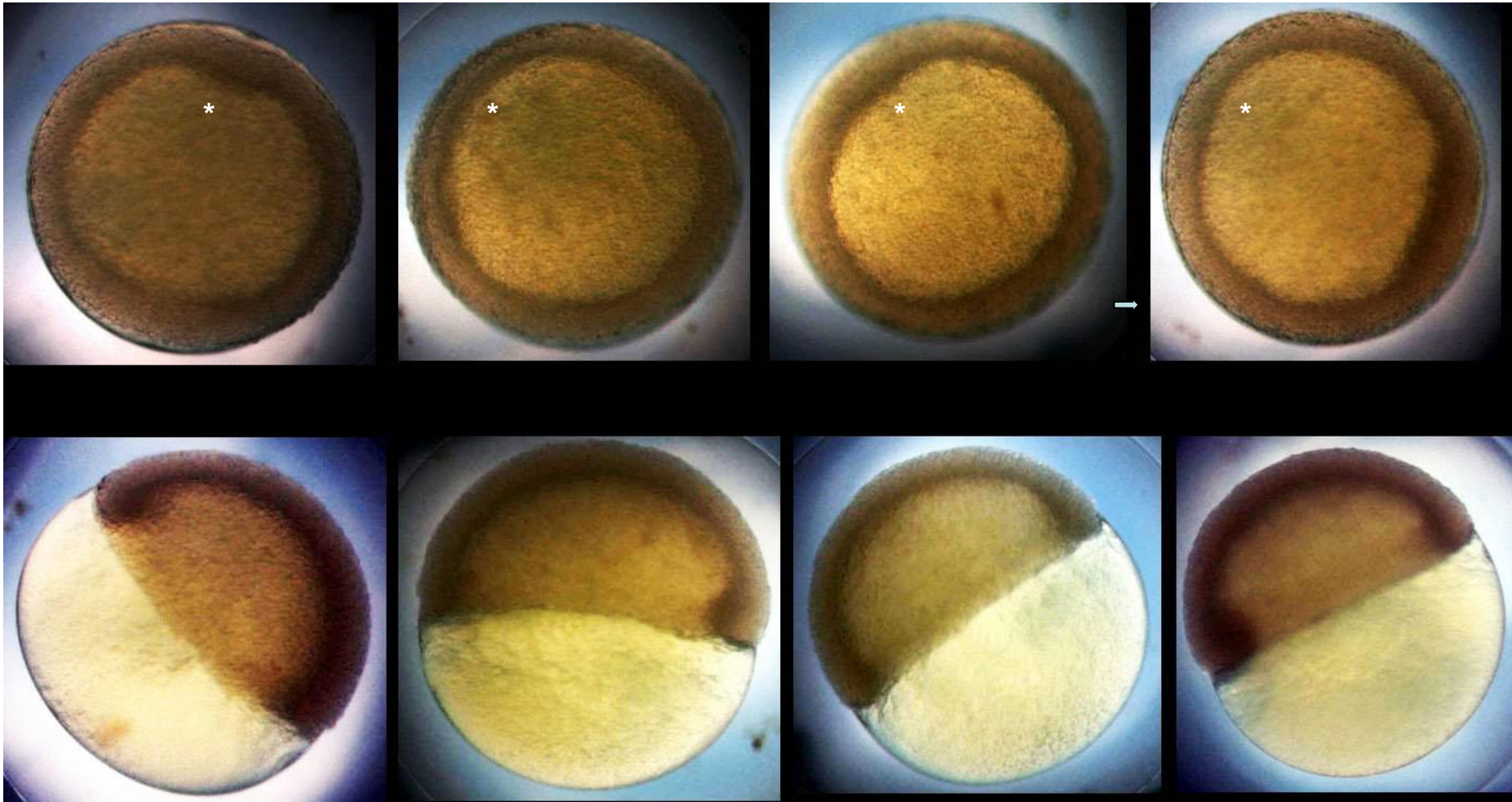


Экспрессия гена *goosecoid* (*gsc*) появляется с началом эпиболии (А), но локализация и интенсивность экспрессии стабилизируется по мере оформления морфологической DV полярности бластодермы (С)

Последовательные стадии гастрюляции вьюна: **осцилляции**, основанные на чередовании входа и выхода клеток из ЗК в области зародышевого щитка (ЗЩ) с переходом во внутренний слой зародыша: вход – увеличение, выход – уменьшение краевого угла на границе раздела желтка с бластодермой

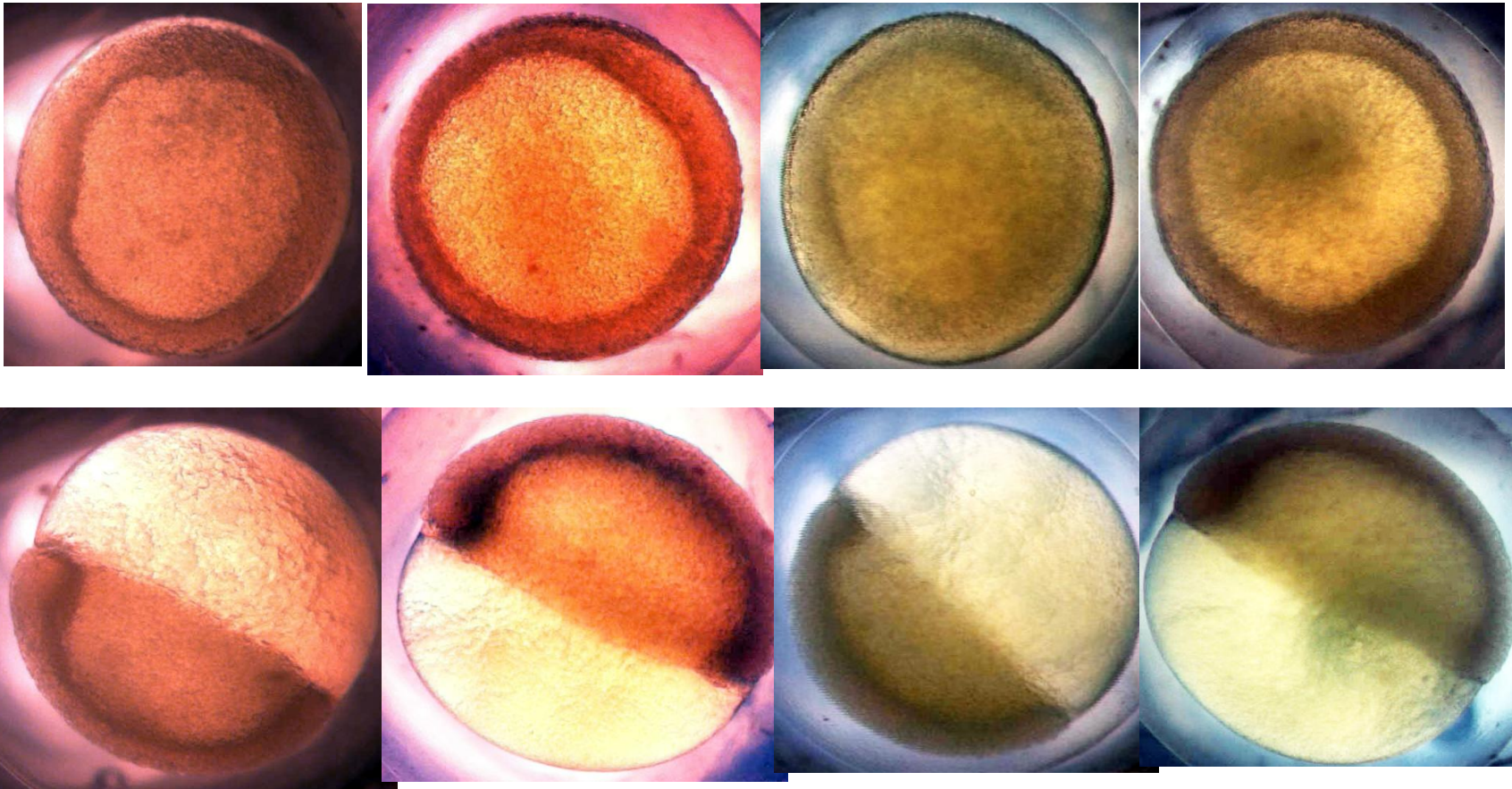


НОРМАЛЬНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ НАЧАЛА ГАСТРУЛЯЦИИ (ОДНА КЛАДКА)



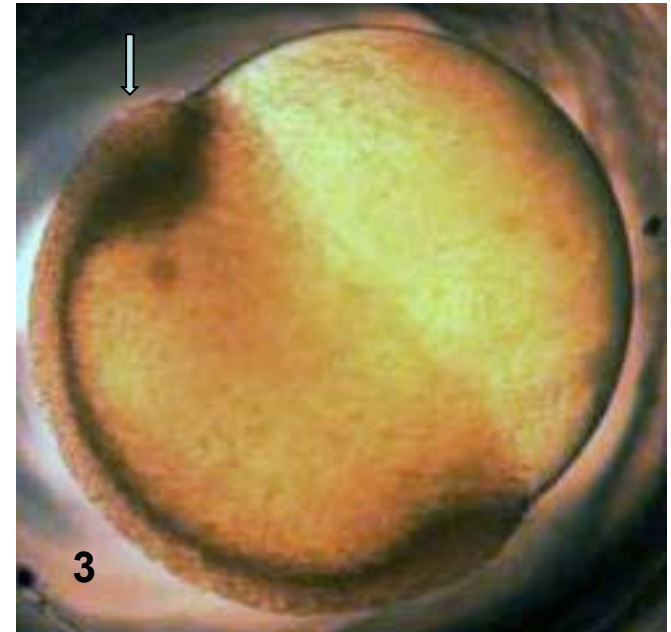
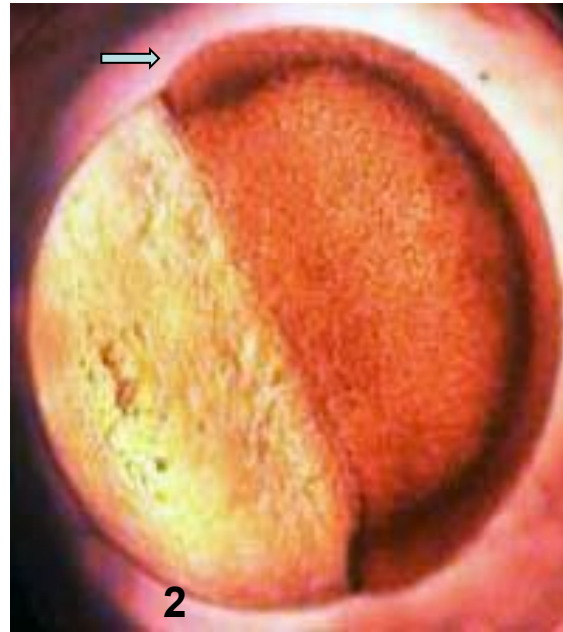
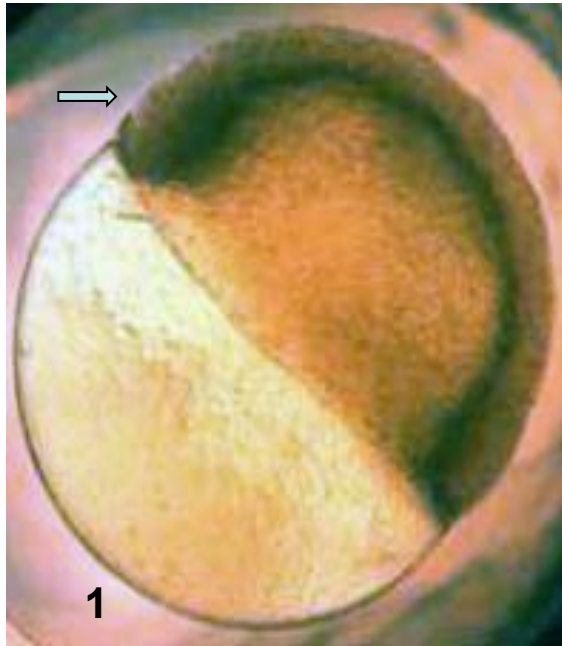
Зона формирования ЗЩ может соответствовать утолщенной или более плотной части ЗК. В первом случае ЗЩ формируется на более ранней, во втором случае – на более поздней стадии эпиболии. В обоих случаях различия дорсального и вентрального секторов вытекают из различия величины активного натяжения окружности бластодермы

НОРМАЛЬНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ НАЧАЛА ГАСТРУЛЯЦИИ (ЗАРОДЫШИ РАЗНЫХ КЛАДОК)



Гетерохронии между входом и выходом клеток из краевого валика ЗЩ: переход клеток ЗЩ внутрь – темп лимитирующее звено эпиболии всей бластодермы (чтобы не перекосилась), поэтому, в ожидании следующего шага эпиболии, клетки выселяются внутрь за пределами ЗЩ, и не обязательно из краевой зоны бластодермы

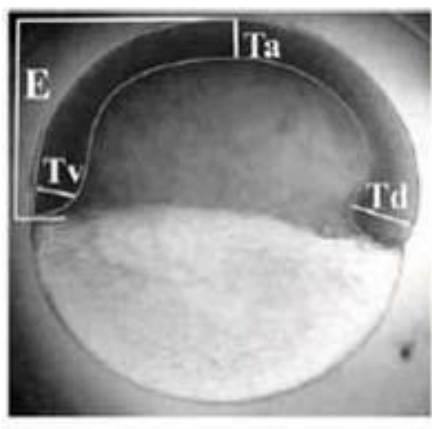
ГЕТЕРОХРОНИИ ПОСЛЕ ПРОХОЖДЕНИЯ ЭКВАТОРА ЯЙЦА УГАСАЮТ: при том же наборе морфогенетических движений изменчивость сокращается из-за уменьшения вклада их независимых вариаций (стрелки – ЗЩ)



Толщина бластодермы варьирует равномерно во всех секторах

ПРИ ЭПИБОЛИИ ДОРСАЛЬНЫЙ КРАЙ ДВИЖЕТСЯ ПО ОБРАЗУЮЩЕЙ ЦИЛИНДРА, ВЕНТРАЛЬНЫЙ КРАЙ – ПО МЕРИАДИАНУ СФЕРИЧЕСКОЙ ПОВЕРХНОСТИ. ЭТО ПОЗВОЛЯЕТ ЭПИБОЛИИ ИДТИ РАВНОМЕРНО, НЕСМОТРЯ НА ЭКВАТОРИАЛЬНУЮ КОНВЕРГЕНЦИЮ КЛЕТОК К ЗЩ. ЭПИБОЛИЯ БЛАСТОДЕРМЫ И РАЗВИТИЕ ЗЩ УЖЕ НЕ МЕШАЮТ, А ПОМОГАЮТ ДРУГ ДРУГУ

При факторном анализе нормальной изменчивости практически вся дисперсия количественных признаков распределяется между небольшим числом (не более трех) факторов, представляющих векторы коллективного движения клеток. Это доказывает, что гетерохронии разделяют макроскопические компоненты клеточных движений с разной динамической геометрией



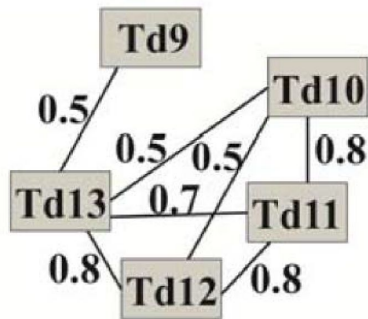
Признак	Фактор I (серии 9-10)	Фактор II (серии 9-10)	Фактор I (серии 12-13)	Фактор II (серии 12-13)
<i>Td</i>	0.9	0.0	-0.1	0.9
<i>Tv</i>	0.9	0.0	0.8	0.2
<i>Ta</i>	0.0	0.8	0.9	0.0
<i>E</i>	0.1	-0.8	-0.2	-0.8

Положительная связь *Td* и *Tv* означает аккумуляцию клеток в области ЗК, а отрицательная связь *Ta* и *E* – эпоболию, идущую за счет радиальной интеркаляции клеток бластодермы в ее центральной зоне

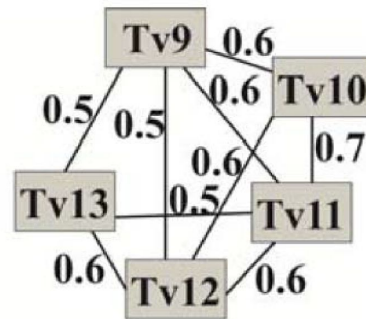
Положительная связь *Tv* и *Ta* и отрицательная связь *Td* и *E* означают, что на дорсальной стороне темп лимитирующим звеном эпоболии является избыток, а на вентральной стороне – недостаток клеток в области ЗК

Корреляционные графы, связывающие значения количественных признаков на индивидуальных траекториях развития (в сериях последовательных измерений живых зародышей), и факторный анализ

Толщина дорсального края



Толщина вентрального края

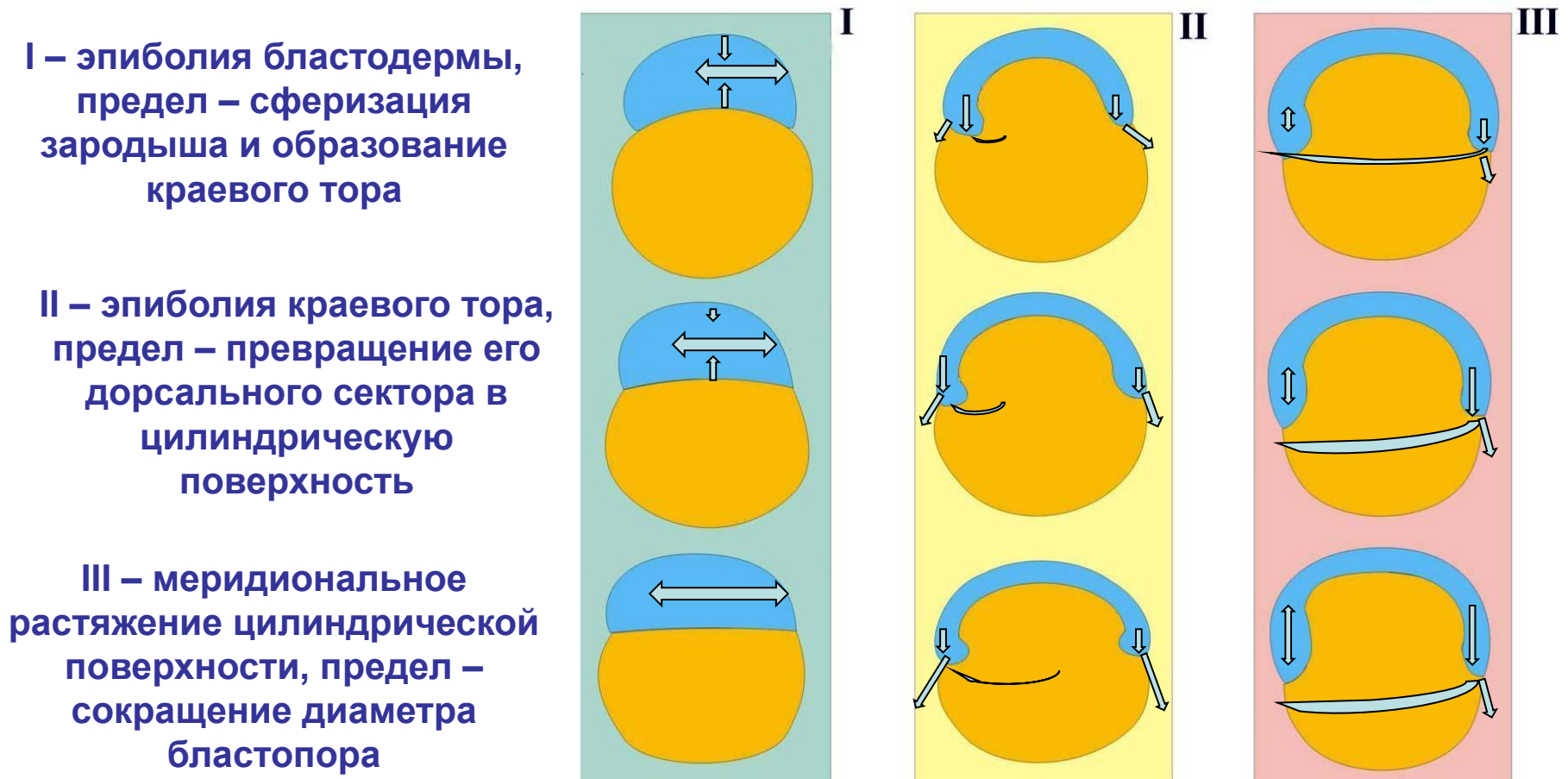


Факторный анализ

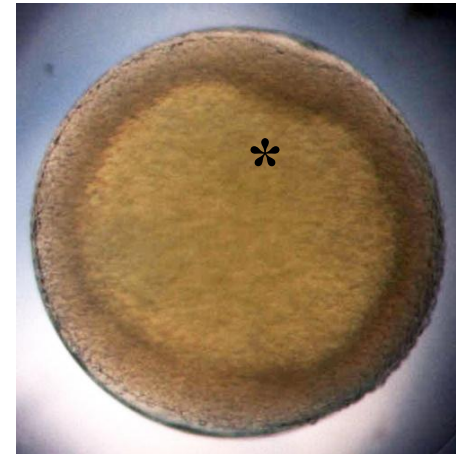
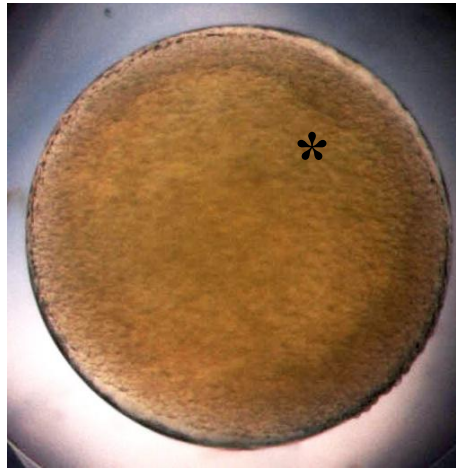
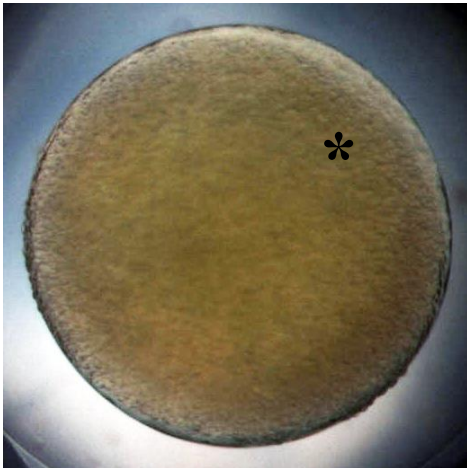
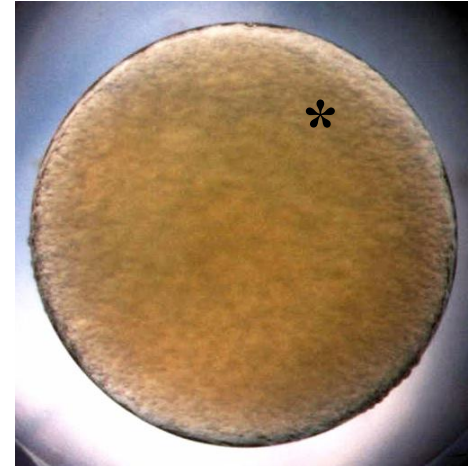
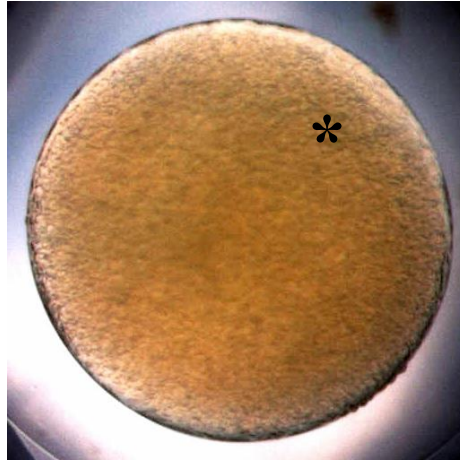
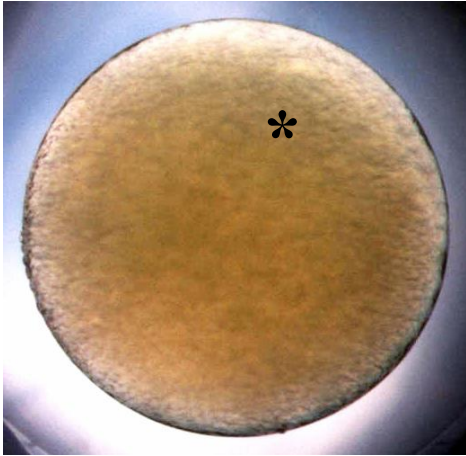
Факторные нагрузки <i>Td</i> (один фактор)		Факторные нагрузки <i>Tv</i> (один фактор)	
<i>Td9</i>	0.4	<i>Tv9</i>	0.7
<i>Td10</i>	0.8	<i>Tv10</i>	0.9
<i>Td11</i>	0.9	<i>Tv11</i>	0.9
<i>Td12</i>	0.9	<i>Tv12</i>	0.9
<i>Td13</i>	0.9	<i>Tv13</i>	0.9

В процессе закладки ЗЩ его толщина выпадает из корреляционного графа, в отличие от толщины вентрального края бластодермы. Для обоих краев факторный анализ выделяет один фактор изменчивости, из которой выпадает дорсальный край, варьирующий независимо до начала вытяжения ЗЩ. Вентральный край не выпадает, так как не является центром конвергенции клеток краевой зоны

Морфогенетические корреляции (МК) – это прямая и обратная связь формы с организацией ее изменчивости на данном отрезке развития. При исчерпании МК путь развития дестабилизируется с возникновением детерминированного хаоса, и начинается новый отрезок с новой системой МК вплоть до их собственного исчерпания, и так далее

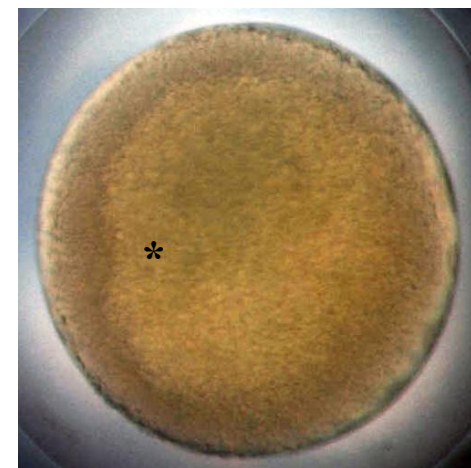
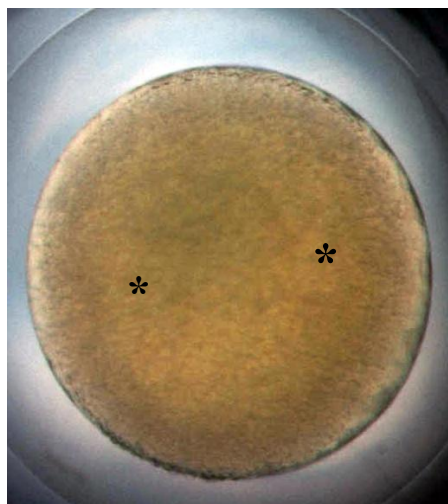
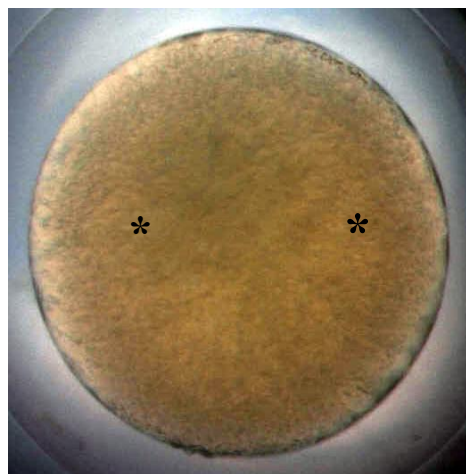
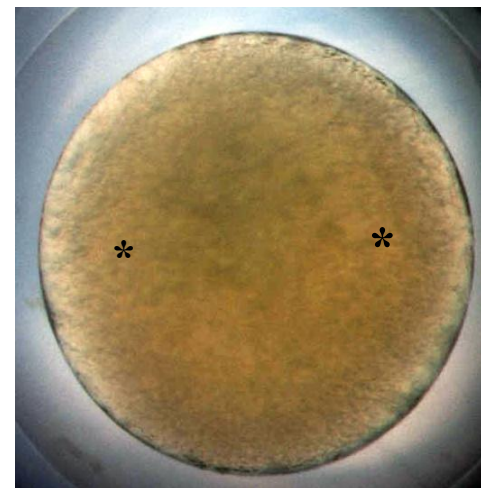
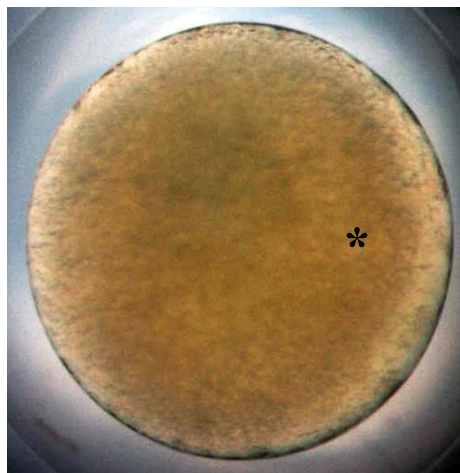
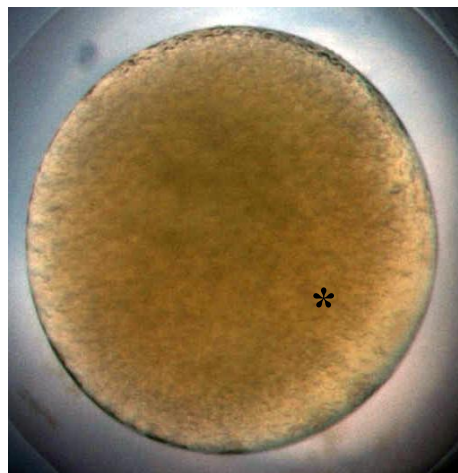


Развитие – детерминированный процесс, если (и только если) новые МК возникают на последовательных стадиях развития в одной и той же зоне



У вьюна так развивается 90% зародышей: истощение МК действует как возмущение с малой, но конечной амплитудой, запускающее новые МК

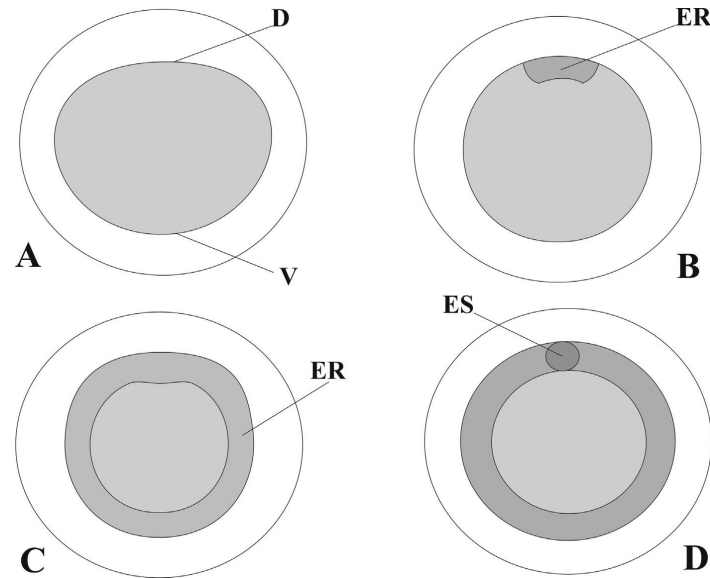
У 10% зародышей вьюна 3Щ возникает в точке замыкания ЗК: это тоже возмущение конечной амплитуды (триггер конвергенции), **но без** преемственности с предшествующими по времени стадиями развития



Звездочки – исходное и новое положение дорсального сектора бластодермы

ОНТОГЕНЕЗ ОТЛИЧАЕТСЯ ОТ МОРФОГЕНЕЗА ПОЯВЛЕНИЕМ ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННЫХ КООРДИНАТ РАЗВИТИЯ

Светлая заливка –
бластодерма, темная заливка
(более плотное
расположение клеток) –
зародышевое кольцо (*ER*) и
зародышевый щиток (*ES*)



ОНТОГЕНЕЗ подразумевает, что последовательность форм $A \rightarrow D$ **оптимальна в отношении приспособленности**, а для ее соблюдения нужно, чтобы область с одними и теми же отличиями **появлялась последовательно на одном и том же месте**. Местом притяжения и концентрации клеток должен быть один и тот же (дорсальный) сектор краевой зоны бластодермы

Для МОРФОГЕНЕЗА не существует связи между областью и местом или временем ее появления, и последовательность форм $A \rightarrow D$ сводится к **чередованию фаз морфогенетического цикла**. Устойчиво воспроизводится только различие между «стоком» и «источником» поверхностной энергии – **внутри-индивидуальное различие, не коррелирующее с индивидуальной приспособленностью**

Сходная динамика изменчивости описана для эмбрионального взаимодействия генов в раннем развитии дрозифилы



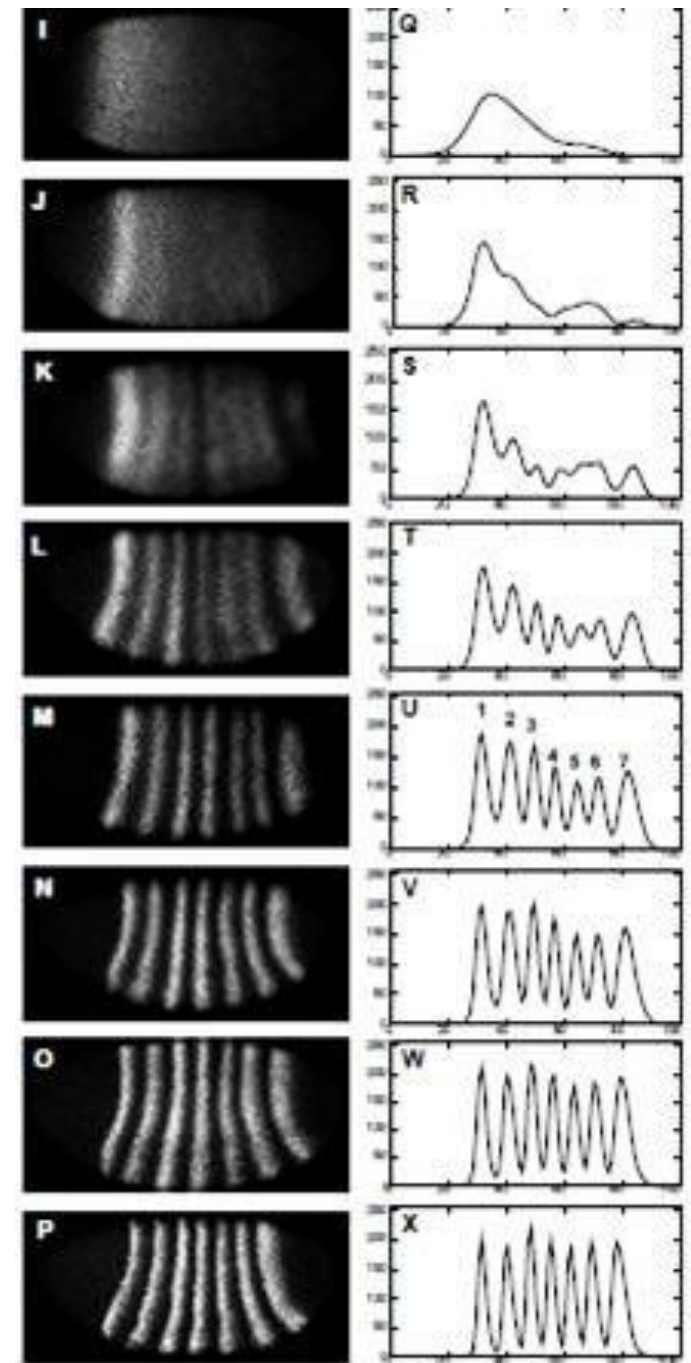
Нормальное развитие: *AP* – антеропостериорная ось зародыша, двухсторонняя стрелка – зона экспрессии гена *Kruppel*

На рисунке – зоны экспрессии
(интенсивность флюоресценции мРНК)
гена *eve*, маркирующего переднюю
половину каждого сегмента, на
последовательных стадиях развития

Зоны экспрессии генов представляют
собой серию гармоник с постоянно
уменьшающейся длиной волны

По мере приближения зон экспрессии к их
окончательной локализации возрастает
пространственная упорядоченность их
распределения, а их границы становятся
все более четкими

При изучении индивидуальной
изменчивости экспрессии
оказывается, что рост
упорядоченности и обострение
границ коррелируют с
сокращением изменчивости
расположения зон экспрессии



Границы зоны экспрессии обостряются и занимают окончательное положение из-за возникновения положительного эксцесса в распределении транскрипционной активности внутри зоны: **индивидуальная изменчивость сокращается за счет сокращения ее внутри-индивидуальной компоненты**

Экспрессия гена Kruppel

