

МОДЕЛЬ РЕГУЛЯЦИИ ХОРДОМЕЗОДЕРМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗМЕРОВ ЭМБРИОНА: ПРИМЕР АНТИСКЕЙЛИНГА

Нестеренко А.М., Орлов Е.Е., Паршина Е.А., Зарайский А.Г.

ИБХ им. М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН, НИИФХБ им. А.Н. Белозерского МГУ

Зародыши позвоночных животных обладают способностью к так называемой эмбриональной регуляции, когда размеры различных зародышевых структур формируются динамически, во время развития, исходя из размеров других структур. Особенно важную роль в развитии играет регуляция размеров *хорды* и, тем самым, осевого комплекса эмбриона. Хорда формируется из центральной области зачатка мезодермы. Считается, что изначальная индукция и разметка мезодермы осуществляется при помощи активации SMAD2-каскада активновыми факторами — мы учли эти факторы в модели как [CAF] (1). Дальнейшая разметка мезодермы осуществляется при помощи подавления SMAD1-каскада (3) от центра к периферии при помощи различных ингибиторов главного агониста Smad1-пути, белка BMP-4. В число таких ингибиторов входят белки Chordin, Noggin1/2, Follistatin. В эксперименте мы продемонстрировали, что Noggin2 ([N2]) экспрессируется в районе хордомезодермы, а также что его деградацию ускоряет размеро-зависимый белок MMP3 (1). Степень дифференцировки по хордомезодермальному пути мы описывали бистационарной переменной δ , чье равновесие зависит от двух других факторов. Все начальные концентрации и потоки на краях равны нулю. Начальное распределение δ отражает изначальную разметку хордомезодермы.

$$\begin{cases} \frac{\partial[CAF]}{\partial t} = D\Delta[CAF] + c_a H(\delta) - c_x [CAF] \\ \frac{\partial[N_2]}{\partial t} = D\Delta[N_2] + n_a H(\delta) - n_x (n_m \cdot [MMP_3] + 1) [N_2] \\ \frac{\partial\delta}{\partial t} = \nu \left(h\delta - \delta^3 + ([CAF]_{thr} - [CAF]) \cdot e^{-t^2/2\tau_c^2} + \right. \\ \left. ([pSMAD] - [pSMAD]_{thr}) \cdot e^{-(t-\mu_s)^2/\tau_s^2} \right) \end{cases} \quad (1)$$

$$[BMP]_{act} = \frac{[BMP] - [N_2] - K_d}{2} + \sqrt{\frac{([BMP] - [N_2] - K_d)^2}{4} + K_d[BMP]} \quad (2)$$

$$[pSMAD] = s_a \frac{([BMP]_{act}/s_b)^2}{1 + ([BMP]_{act}/s_b)^2}; \quad \delta(x, 0) = \begin{cases} -1.0 + x/\omega_{init} \\ +1.0, & x > 2\omega_{init} \end{cases}, \quad (3)$$

Данные моделирования фитированы на экспериментальные данные по измерению хорды в эмбрионах различного размера и эмбрионах с нокаутом по *Noggin2* и/или *Mmp3*.

Работа поддержана грантом РФФ №19-14-00098 (АГЗ, ЕЕО). Эксперименты по измерению зачатка хорды у различных эмбрионов поддержаны грантом РФФИ №18-34-00574 (АМН, ПЕА).