

МОДЕЛИРОВАНИЕ РЕГУЛЯЦИИ АУКСИНОМ ИНИЦИАЦИИ ЛАТЕРАЛЬНЫХ ОРГАНОВ У *ARABIDOPSIS THALIANA* L.

В.А. Лихошвай^{1,2}, Н.А. Омелянчук¹, В.В. Миронова¹, Ф.В. Казанцев¹,
И.Р. Акбердин¹, В.К. Королев³, С.И. Фадеев^{2,3}, Н.А. Колчанов^{1,2}

¹ Учреждение Российской академии наук Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, Новосибирск, Россия, e-mail: likho@bionet.nsc.ru; ² Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия; ³ Институт математики СО РАН, Новосибирск, Россия

В работе представлена математическая модель распределения ауксина в линейных и кольцевых многокомпарментных структурах растения, состоящих из чередующихся клеток и компарментов апопласта. В линейной незамкнутой в кольцо конфигурации модель соответствует структуре корня, расположенной вдоль его центральной оси. Модель воспроизводит максимум концентрации ауксина, соответствующий максимуму в кончике корня растения, наблюдаемому в экспериментах. Также модель имеет стационарные распределения, содержащие внутренние максимумы концентраций ауксина, которые объясняют случайное месторасположение придаточных корней. В кольцевой конфигурации модель соответствует клеточному ансамблю, располагающемуся в субэпидермальном слое на горизонтальном срезе меристемы побега в районе закладывающихся примордиев листьев. Модель последовательно воспроизводит 0, 1, 2 или 4 стационарных максимума концентрации ауксина при увеличении интенсивности потока ауксина в кольцо извне. Полученные результаты показывают, что четыре основных подсистемы: поступление ауксина в клетки извне, диссипация/деградация ауксина, пассивный и активный транспорт ауксина с учетом конфигурации клеток – достаточны для описания качественных особенностей распределения ауксина вдоль центральной оси корня и в субэпидермальном слое меристемы побега.

Ключевые слова: арабидопсис, математическое моделирование, активный транспорт ауксина, корень, меристема, примордии листьев.

Введение

Формирование локальных максимумов гормона растений ауксина является событием, предeterminирующим закладку латеральных органов в меристемах побега и корня (Reinhardt *et al.*, 2003, De Smet *et al.*, 2007). Можно предполагать, что основную роль в создании локальных максимумов ауксина играет активный вынос ауксина из клетки с помощью белков-транспортёров семейства PIN. Мутанты по гену *PIN1* не образуют цветков (Okada *et al.*, 1991). В мутантах по гену *PIN1* и генам биосинтеза ауксина *YUC1* и *YUC4* не образуются ни листья, ни цветки (Cheng *et al.*, 2007). Микрокапли ауксина, помещенные на апекс побега ниже апикальной меристемы побега (АМП) у *pin1* мутантов, вызывают образование при-

мордиев цветка строго выше точки нанесения и всегда на точно фиксированном расстоянии от меристемы побега (Reinhardt *et al.*, 2003). В случае если микрокапля ауксина наносится у *pin1* мутанта на верхнюю точку меристемы, то равномерно диффундирующий вниз ауксин вызывает формирование кольцевого примордия, опоясывающего АМП (Reinhardt *et al.*, 2003). Это позволяет предполагать наличие определенной кольцевой зоны в меристеме побега, в которой повышение уровня ауксина, локальное в первом случае и общее по кольцу во втором, вызывает образование примордиев.

Верхняя точка меристемы – это зона стволовых клеток, называемая центральной зоной. Центральная зона окружена кольцом периферической зоны меристемы (ПЗ), где клетки делятся быстрее и происходит инициация

примордиев (Laufs *et al.*, 1998, Reinhardt *et al.*, 2003). Клеточные деления и изменения в ориентации клеточных делений в субэпидермальном слое АМП (L2) предшествуют инициации листовых примордиев (Medford *et al.*, 1992). У арабидопсиса инициация первых (ювенильных) листьев происходит в эмбриогенезе, а развитие примордиев этих листьев – в апексе проростка. Примордии первых двух листьев располагаются напротив друг друга. Примордий первого листа немного более развит, что позволяет предполагать, что инициация двух первых примордиев листа является не одновременной, а поочередной. Примордий третьего листа располагается перпендикулярно линии между двумя первыми листьями. Примордий четвертого листа появляется противоположно примордию третьего листа (угол между ними близок к 180°). Инициация пятого и последующих листьев, называемых взрослыми листьями, идет уже в меристеме проростка, угол между примордиями этих листьев составляет 137° (спиральный филлотаксис).

Ранее нами была разработана модель распределения ауксина в клетках, расположенных вдоль центральной оси корня, на которой была продемонстрирована роль активного транспорта ауксина из клетки в образовании локальных максимумов ауксина, предeterminирующих формирование латеральных органов корня (боковых и придаточных корней) (Лихошвай и др., 2007). В то же время моделирование распределения ауксина в меристеме побега показало, что для формирования наблюдаемых максимумов необходимо преобладание скорости поступления ауксина в клетку над процессом его транспорта из клетки (Jonsson *et al.*, 2006). В результате в опубликованных моделях максимумы в корне и меристеме побега формируются на основе противоположных по знаку суммарных потоков ауксина из клетки. В корне он положительный, а в меристеме – отрицательный. В результате возникла проблема описания динамики распределения ауксина в корне и в меристеме побега на основе единой системы элементарных подсистем, управляющих движением ауксина. В настоящей работе мы представляем такую модель. Она описывает движение ауксина в одномерных линейных цепочках компартментов, замкну-

тых и не замкнутых в кольцо. Компартменты соответствуют клеткам и межклеточным пространствам апопласта. В модели движение ауксина описывается четырьмя процессами: поступлением ауксина в клетки извне, диссипацией/деградацией ауксина, пассивным и активным транспортом ауксина. Эти процессы считаются универсальными, протекающими по одним законам как в корне, так и в ядре. Поэтому формулы и значения параметров, описывающие данные процессы, являются одинаковыми для всех возможных конфигураций модели. Различия конфигураций клеточных ансамблей в корневой и побеговой системах моделируются на уровне формирования соответствующей структуры клеточного ансамбля в модели.

В работе продемонстрировано, что модель в линейной конфигурации воспроизводит закономерности распределения ауксина, которые соответствуют закономерностям, наблюдаемым вдоль центральной оси корня. В кольцевой конфигурации модель воспроизводит локальные максимумы концентрации ауксина, предeterminирующие инициацию латеральных органов в меристеме побега. Разработанная модель показывает, что предeterminация инициации латеральных органов в корне и побеге может быть объяснена на основе одних и тех же молекулярных механизмов распределения ауксина между клетками: диффузии, деградации/диссипации, пассивного и активного транспорта ауксина и различий в конфигурации клеточных ансамблей и локализации на мембранах клеток транспортной системы ауксина, опосредованной PIN1 белком.

Материалы и методы

Модель, представленная в настоящей работе, разработана на основе элементарных моделей четырех подсистем, рассмотренных в работе (Лихошвай и др., 2007). К ним относятся:

Подсистема 1 (Поступление ауксина в компартмент). Скорость поступления описывается уравнением

$$V_a(a) = \alpha, \quad (1)$$

α – интенсивность поступления ауксина.

Подсистема 2 (диссипация/деградация ауксина). Скорость диссипации/деградации описывается уравнением

$$V_d(a, K_d) = K_d a, \quad (2)$$

K_d – константа скорости диссипации/деградации.

Подсистема 3 (пассивный транспорт ауксина). Скорость пассивного транспорта описывается уравнением

$$V_t(a, K_t) = K_t a, \quad (3)$$

K_t – константа скорости пассивного транспорта.

Подсистема 4 (активный транспорт ауксина). Скорость активного транспорта описывается уравнением

$$V_a(a, K_o, f(b)) = K_o f(b) a, \quad (4)$$

K_o – константа скорости активного транспорта. Авторегуляция ауксином собственного активного транспорта, опосредованного PIN1-системой, описана обобщенной функцией Хилла

$$f(b) = \frac{\left(\frac{b}{q_{11}}\right)^{p_1}}{1 + \left(\frac{b}{q_{12}}\right)^{p_1}} \cdot \frac{1}{1 + \left(\frac{b}{q_2}\right)^{p_2}}. \quad (5)$$

В ней учтены активация транспорта низкими концентрациями ауксина в клетке и подавление высокими (Vieten *et al.*, 2005; Sauer *et al.*, 2006). Во всех формулах (1)–(5), через a и b обозначена концентрация ауксина в компартменте, которым в настоящей работе может быть клетка или межклеточный объем апопласта (компаратмент апопласта). В работе В.А. Лихошвай с соавт. (2007) в качестве компартмента выступает только клетка.

Для конструирования и расчета модели использовалась компьютерная система MGSmodeller (Likhoshvai *et al.*, 2008). Численное интегрирование проводилось методом Гира (Gear, 1971). При анализе модели использовалась система STEP+ (Fadeev *et al.*, 2006).

Результаты и обсуждение

Ранее нами была опубликована математическая модель, описывающая распределение ауксина в клетках, расположенных вдоль центральной оси корня (Лихошвай и др., 2007). Для краткости обозначим данную модель как ИМ (исходная модель). ИМ позволила объяснить механизм формирования максимума концентрации ауксина в кончике корня, а также случай-

ность позиций закладки придаточных корней (Лихошвай и др., 2007).

Известно, что в меристеме побега закладка листовых примордиев также предетерминруется формированием концентрационных пиков ауксина. Возникает естественный вопрос о возможности описания процессов распределения ауксина в корне и побеге на основе одних и тех же процессов. В ИМ рассмотрено 4 типа процессов (1)–(4), ответственных за поступление ауксина извне, его диссипацию/деградацию, пассивный и активный транспорт. Авторегуляция активного транспорта описана формулой (5). ИМ в соответствии со строением корня вдоль центральной оси имеет линейную конфигурацию (Лихошвай и др., 2007). Очевидно, данная конфигурация не подходит для моделирования распределения ауксина в меристеме побега. Простейшей конфигурацией, пригодной для моделирования закономерностей распределения ауксина в меристеме побега, является одномерное кольцо клеток, расположенное на поверхности меристемы побега вокруг ее центральной оси (Jonsson *et al.*, 2006). Однако преобразование исходной модели в кольцевую конфигурацию с сохранением формул (1)–(5) не позволяет получить качественное согласование ее поведения с экспериментом (данные не приводятся). В то же время в ранее опубликованной модели максимумы концентраций ауксина были получены при использовании прямой зависимости скорости поступления ауксина в клетку от его концентрации в ней (Jonsson *et al.*, 2006). В исходной модели наблюдается прямо противоположный эффект: скорость транспорта ауксина из клетки преобладает над скоростью его поступления в клетку. Это объясняет невозможность получения на основе ИМ закономерностей распределения ауксина в меристеме побега. Действительно, в ИМ в качестве компартментов рассматриваются только клетки, а апопласт не рассматривается. Поэтому в ИМ потоки ауксина из клетки в клетку не могут быть структурно отделены один от другого. В результате переход к кольцевой конфигурации ИМ не меняет знака интенсивности потока, что и не позволяет получить требуемый результат. Необходимо структурно отделить процессы поступления ауксина в клетку от процесса его транспорта из клетки. Это можно легко сделать,

расширив исходную модель добавлением в нее второго типа компартментов, соответствующих межклеточным промежуткам апопласта – компартментам апопласта. В расширенной модели ауксин из клетки поступает в примыкающие компартменты апопласта, а из апопласта ауксин поступает в примыкающие клетки. В расширенной модели клетки непосредственно ауксином не обмениваются, что более адекватно отражает строение ткани растения.

Добавление компартментов апопласта в модель позволяет описать наблюдаемые закономерности распределения ауксина и в корне, и в меристеме побега на основе одних и тех же эле-

ментарных блоков (1)–(5), описанных в разделе «Материалы и методы». В расширенной модели в линейной конфигурации автоматически устанавливается преобладание интенсивности потока ауксина из клетки над его потоком в клетку, а в кольцевой – автоматически устанавливается преобладание скорости поступления потока ауксина в клетку над его потоком из клетки. В результате модель оказывается способной описывать распределение ауксина и в корне, и в меристеме побега.

Первый этап в обосновании адекватности расширенной модели состоит в изучении ее свойств в линейной конфигурации (РМЛК):

$$\begin{aligned} \frac{da_{c,N}}{dt} &= V_{\alpha}(\alpha) + V_t(a_{p,N-1}, P_{p,t}) - V_D(a_{c,N}, K_{c,d}) - V_t(a_{c,N}, P_{c,t}) - V_{Pim1}(a_{c,N}, K_{c,o}, f(a_{c,N})), \\ \frac{da_{c,i}}{dt} &= V_t(a_{p,i}, P_{p,t}) + V_t(a_{p,i-1}, P_{p,t}) - 2V_t(a_{c,i}, P_{c,t}) - V_D(a_{c,i}, K_{c,d}) - V_{Pim1}(a_{c,i}, K_{c,o}, f(a_{c,i})), \quad i = \overline{N-1, 2}, \\ \frac{da_{p,i}}{dt} &= V_t(a_{c,i}, P_{c,t}) + V_t(a_{c,i+1}, P_{c,t}) + V_{Pim1}(a_{c,i+1}, K_{c,o}, f(a_{c,i+1})) - 2V_t(a_{p,i}, P_{p,t}) - V_D(a_{p,i}, K_{p,d}), \quad i = \overline{N-1, 2}, \\ \frac{da_{p,1}}{dt} &= V_t(a_{c,2}, P_{c,t}) + V_t(a_{c,1}, P_{c,t}) + V_{Pim1}(a_{c,2}, K_{c,o}, f(a_{c,2})) - 2V_t(a_{p,1}, P_{p,t}) - V_D(a_{p,1}, K_{p,d}), \\ \frac{da_{c,1}}{dt} &= V_t(a_{p,1}, P_{p,t}) - V_t(a_{c,1}, P_{c,t}) - V_D(a_{c,1}, K_{c,d}). \end{aligned} \quad (6)$$

РМЛК (6) так же, как и ИМ, соответствует конфигурации корня вдоль его центральной оси. Но в отличие от ИМ РМЛК содержит (2N-1) переменных, которые соответствуют концентрациям ауксина в клетках и межклеточных компартментах апопласта. N равно количеству клеток. Количество компартментов апопласта равно (N-1). Они расположены между клетками. Нумерация клеток и компартментов апопласта ведется в направлении от кончика корня к его началу. Далее следует компартмент апопласта с номером (N-1), лежащий между клетками N и N-1. Затем располагается клетка с номером N-1, компартмент апопласта с номером (N-2) и так далее вплоть до клетки № 1, находящейся на самом кончике корня. Концентрация ауксина в i-й клетке обозначается как $a_{c,i}$, $a_{p,i}$ обозначена концентрация ауксина в межклеточном компартменте за номером i, $K_{c,d}$, $K_{p,d}$ – константы скорости диссипации/деградации ауксина в клетке и апопласте, соответственно $P_{c,t}$, $P_{p,t}$ – константы скорости транспорта ауксина из клетки, $K_{c,o}$ – константа скорости активного транспорта ауксина через клетки в апопласт,

α – интенсивность поступления ауксина в N-ю клетку из побега. Аналогично модели ИМ в РМЛК ауксин поступает только в клетку, имеющую номер N, что имитирует поступление ауксина из побега в корень. Так же, как и в ИМ, пассивный транспорт в каждом компартменте РМЛК является бинаправленным, т. е. может происходить как вправо, так и влево. А активный транспорт может происходить только в направлении из клетки в сторону соседнего компартмента апопласта, расположенного по направлению к кончику корня.

РМЛК (6) с параметрами из табл. 1 воспроизводит экспериментально наблюдаемый пик концентрации ауксина в кончике корня и внутренние пики (данные не приводятся). Все основные закономерности ИМ наблюдаются и в линейной конфигурации расширенной модели (6). В частности, РМЛК объясняет механизм поддержания ниши ствольных клеток в меристеме корня и случайное расположение придаточных корней.

Рассмотрим теперь расширенную модель в конфигурации, которая соответствует L2 –

Таблица 1

Значения параметров модели (6), при которых распределение ауксина вдоль вертикальной оси корня, рассчитанное *in silico*, качественно воспроизводит градиент ауксина, выявленный экспериментально

Наименование параметра	Обозначение	Размерность параметра ^c	Значение параметра в модели (1)
Константа интенсивности поступления ауксина в N-ю клетку	α	cu/tu	1
Константа диффузии ауксина из клетки в клетку ^a	P_t	cu/tu	
Константа диффузии ауксина из апопласта в клетку ^b	P_{pt}	l/tu	1
Константа диффузии ауксина из клетки в апопласт ^b	P^{ct}	l/tu	0,08
Коэффициент диссипации	K_d	l/tu	0,0045
Константа скорости активного транспорта	K_o	l/tu	0,21
Константа порога активации ауксин-зависимого транспорта	q_{11}	cu	1
Константа порога насыщения процесса активации ауксин-зависимого транспорта	q_{12}	cu	10
Константа порога ингибирования ауксин-зависимого транспорта	q_2	cu	3
Коэффициент нелинейности механизмов активации	p_1	dl	2
Коэффициент нелинейности механизмов ингибирования	p_2	dl	10

^a – только для ИМ, ^b – только для РМЛК, ^c – значения параметров даются в условных единицах: cu – условная единица концентрации, tu – условная единица времени.

слою периферической зоны меристемы побега, в которой находится область инициации листовых примордиев. Эта область может быть представлена в виде одномерного кольца клеток, опоясывающего домен экспрессии маркера центральной зоны гена *CLV3* (Medford *et al.*, 1992; Laufs *et al.*, 1998; Brand *et al.*, 2002; Reinhardt *et al.*, 2003). Известно, что в нем ак-

тивный транспорт ауксина может происходить через обе стенки клетки, ориентированные в обе стороны кольца. В нем наблюдается повышение концентрации ауксина в отдельных клетках, что вызывает инициацию примордиев (Reinhardt *et al.*, 2003). Для того чтобы численно исследовать данный вопрос, построим кольцевую конфигурацию расширенной модели (РМКК):

$$\begin{aligned} \frac{da_{p,N}}{dt} &= P_{c,t}(a_{c,1} + a_{c,N}) + K_{c,o}a_{c,1}f(a_{c,1}) + K_{c,o}a_{c,N}f(a_{c,N}) - (2P_{p,t} + K_{p,d})a_{p,N}, \\ \frac{da_{p,i}}{dt} &= P_{c,t}(a_{c,i+1} + a_{c,i}) + K_{c,o}a_{c,i+1}f(a_{c,i+1}) + K_{c,o}a_{c,i}f(a_{c,i}) - (2P_{p,t} + K_{p,d})a_{p,i}, \quad i = \overline{N-1, 1}, \\ \frac{da_{c,i}}{dt} &= \alpha_i + P_{p,t}(a_{p,i} + a_{p,i-1}) - (2P_{c,t} + K_{c,d} + 2K_{c,o}f(a_{c,i}))a_{c,i}, \quad i = \overline{N, 2}, \\ \frac{da_{c,1}}{dt} &= \alpha_1 + P_{p,t}a_{p,1} + P_{p,t}a_{p,N} - (2P_{c,t} + K_{c,d} + 2K_{c,o}f(a_{c,1}))a_{c,1}. \end{aligned} \quad (7)$$

РМКК конструируется из подсистем (1)–(5) так же, как и РМЛК. Структурные отличия между РМКК и РМЛК определяются отличиями в строении зон моделирования в корне и меристеме побега.

При исследовании РМКК будем использовать набор параметров из табл. 1, при которых РМЛК адекватно описывает распределение ауксина в корне. Данное ограничение вытекает из основной цели работы: построение модели,

описывающей распределение ауксина в корне и меристеме побега на основе одних и тех же молекулярных процессов.

Стационары РМКК

В апикальной меристеме побега зародыша кольцо периферической зоны в L2 слое состоит примерно из 12 клеток (Barton, Poethig, 1993; Brand *et al.*, 2002), поэтому поведение РМКК мы будем изучать при $N = 12$. Цель эксперимента *in silico* состоит в исследовании стационарных распределений концентраций ауксина в клетках и апопласте, которые реализуются при разных значениях параметра α и разных начальных данных. Так как РМКК (7) является симметричной по строению, то у нее существует симметричный стационар, реализующийся из нулевых начальных данных. Данный стационар удовлетворяет условиям равенства концентраций ауксина в клетках и компартментах апопласта: $a_{c,i} = a_{c,j}$, $a_{p,i} = a_{p,j}$, $i, j = 1, \dots, N$. Симметричный стационар при очень малой интенсивности потока ауксина извне является единственным и устойчивым (выкладки не приводятся), т. е. при низкой интенсивности поступления ауксина в кольцо клеток устанавливается равномерное распределение концентрации ауксина в клетках, в котором не имеется концентрационных пиков. Данная ситуация соответствует апикальной меристеме побега зародыша до инициации листовых примордиев.

Повышение интенсивности потока ауксина в клетки моделируемого кольца имитируется в РМКК увеличением значения α . При этом появляются стационары, отличные от симметричного. Среди стационаров выявляются такие, которые имеют 1, 2 и 4 пика концентраций ауксина (рис. 1).

Эволюция стационарного распределения концентрации ауксина, реализуемого в РМКК из нулевых начальных данных

Как уже отмечалось выше, при малых значениях параметра α стационарное распределение концентрации ауксина, реализуемое в модели (7) из нулевых начальных данных, является устойчивым. Далее для краткости назовем его 0-стационаром. При значении $\alpha = 0$, 0-стационар является единственным и глобально устойчивым. В результате из любого начального распределения концентраций ауксина формируется 0-стационар. Однако при повышении значения $\alpha > 0$ число разнообразных стационаров возрастает, и некоторые из них являются стабильными. Поэтому при повышении значения α область устойчивости 0-стационара становится локальной. Анализ, проведенный методом продолжения по параметру (Fadeev *et al.*, 2006), выявляет наличие области неустойчивости 0-стационара (рис. 2).

Левая граница неустойчивости соответствует значению $\alpha = 0,0262$. При переходе через

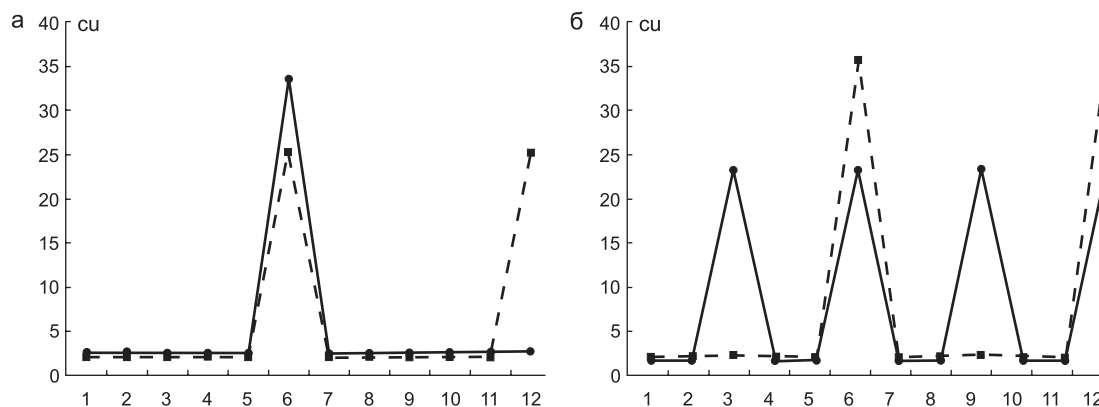


Рис. 1. Распределение концентраций ауксина в решениях модели.

а – с одним (жирная линия, $\alpha = 0,02622$) и двумя (пунктир, $\alpha = 0,03655$) максимумами; б – с двумя (пунктир, $\alpha = 0,05025$) и четырьмя (жирная линия, $\alpha = 0,05026$) максимумами. По оси абсцисс указаны номера клеток.

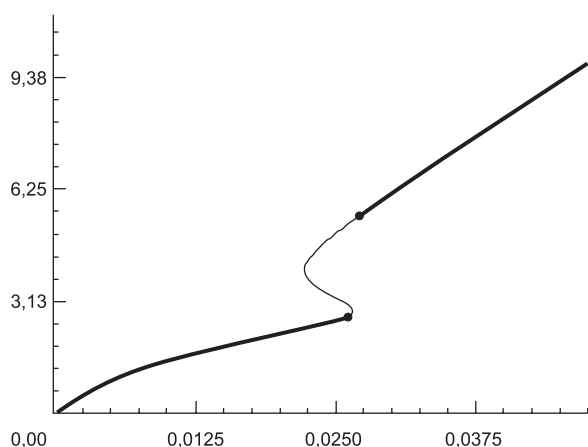


Рис. 2. Диаграмма устойчивости симметричного 0-стационара в зависимости от значения параметра α .

Жирным выделены устойчивые ветки стационара, тонкой линией – неустойчивые. По оси абсцисс отложено значение α , по оси ординат – значение стационарной концентрации ауксина в шестой клетке.

данную границу 0-стационар теряет устойчивость. В результате любое начальное сколь угодно малое отклонение концентрации ауксина в клетке приводит к выходу на не 0-стационар. Численные расчеты показали, что преимущественно реализуется стационар, содержащий единственный максимум (рис. 1, а).

Назовем данный стационар 1-стационаром. Следует отметить, что и при более низких значениях параметра α в модели (7) имеются 1-стационары, например, при $\alpha = 0,0125$. Однако при $\alpha < 0,0262$ 0-стационар является устойчивым и чтобы перейти из него в 1-стационар, необходимо преодолеть некий порог устойчивости. В точке $\alpha = 0,02621$ происходит потеря устойчивости 0-стационара и самопроизвольный переход из него в 1-стационар. Мы интерпретируем данное численное наблюдение как формирование пика концентрации ауксина, предeterminирующего инициацию первого листа побега в АМП зародыша, что согласуется с экспериментальными наблюдениями (Medford *et al.*, 1992). Таким образом, РМКК объясняет механизм формирования первого пика концентрации ауксина в индивидуальной клетке увеличением притока ауксина извне до величин, при которых 0-симметричное распределение теряет устойчивость. После достижения данного порога даже незначительное увеличение интенсивности внешнего

притока ауксина приводит к переходу системы из 0-стационара (концентрация ауксина одинакова в клетках и компартментах апопласта) в новый стабильный стационар, который является 1-стационаром, характеризующимся наличием максимума концентрации ауксина в единственной клетке. Следует отметить, что на основании проведенного анализа объясняется только механизм возникновения 1-стационара, но не его позиция, которая в силу симметричности модели (7) определяется случайными процессами.

Стационары РМКК, реализующиеся из начального 1-стационара

Проанализируем теперь стационары, которые реализуются в модели (7) из 1-стационара, полученного в расчете при $\alpha = 0,02622$ и взятого в качестве начальных данных при увеличении значения параметра α . Логическим основанием для проведения данного эксперимента *in silico* является экспериментальное наблюдение: примордий второго листа развивается в апексе побега напротив примордия первого листа (Medford *et al.*, 1992). В таком случае второй максимум концентрации ауксина должен формироваться в модели в клетке, расположенной напротив клетки, в которой сформировался первый максимум. На рис. 3 показана рассчитанная диаграмма стабильности 1-стационара при увеличении значения параметра α .

1-стационар существует в интервале между $\alpha \in [0,0097, 0,03654]$ (рис. 3). Согласно расчетам, в данном интервале существует несколько стабильных и неустойчивых 1-стационаров. Эксперименты *in silico* показали, что из 1-стационара, полученного при $\alpha = 0,02622$ и взятого в качестве начальных значений при $\alpha \in [0,0097, 0,03654]$, реализующийся стационар также имеет только один максимум, который не меняет позиции (рис. 1, а). При $\alpha > 0,03654$ 1-стационары исчезают. В результате происходит качественная перестройка реализующегося стационара: напротив первого максимума, который не меняет позицию, появляется второй максимум, идентичный первому (рис. 1, а, $\alpha = 0,03655$). Возникает 2-стационар с двумя пиками концентрации ауксина. Перестройка 1-стационара в 2-стационар, имеющий два

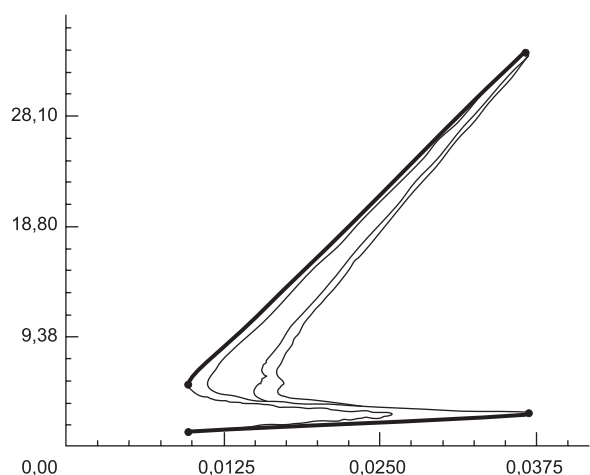


Рис. 3. Диаграмма устойчивости симметричного 1-стационара в зависимости от значения параметра α .

Жирным выделены устойчивые ветки стационара, тонкой линией – неустойчивые. По оси абсцисс отложено значение α , по оси ординат – значение стационарной концентрации ауксина в шестой клетке.

максимума концентраций ауксина в клетках, расположенных друг напротив друга, является ответом системы на рост притока ауксина извне. Таким образом, модель объясняет механизм возникновения второго локального максимума напротив первого максимума в кольце клеток периферической зоны меристемы. Согласно проведенному анализу, установление второго локального максимума следует после формирования первого максимума и является результатом усиления потока ауксина извне. Последовательность событий и расположение «примордиев» друг напротив друга полностью соответствуют экспериментальным наблюдениям (Medford *et al.*, 1992).

Стационары РМКК, реализующиеся из начальных данных с двумя максимумами

Проанализируем теперь стационары, которые реализуются в модели (7) из 2-стационара, полученного в расчете при $\alpha = 0,03655$ и взятого в качестве начальных данных, при увеличении значения параметра α .

Необходимость проведения данного эксперимента *in silico* вытекает из экспериментального наблюдения, что примордии третьего и

четвертого листа располагаются перпендикулярно линии между двумя первыми листьями, напротив друг друга (Medford *et al.*, 1992). Это указывает на то, что локальные максимумы ауксина, инициирующие эти примордии, также должны формироваться в клетках, расположенных перпендикулярно линии между двумя первыми максимумами напротив друг друга. Применяя метод гомотопии, устанавливаем, что при $\alpha \in [0,01115, 0,05024]$ 2-стационар является устойчивым (Fadeev *et al.*, 2006). Также численно устанавливаем, что задача Коши, решаемая с начальными данными, соответствующими начальному 2-стационару, полученному при $\alpha = 0,03655$, сходится к 2-стационару, если значение α берется из интервала $[0,01115, 0,05024]$. Однако правее точки $\alpha = 0,05024$ начальный 2-стационар исчезает, и новый стационар уже имеет 4 максимума, т. е. формируется 4-стационар. При этом позиции максимумов, которые присутствовали в начальном 2-стационаре, по-прежнему сохраняют позиции, хотя концентрации ауксина в них незначительно снижаются в итоговом 4-стационаре. Позиция двух дополнительных максимумов соответствует положению третьего и четвертого листа в апексе побега, один из максимумов (третий) располагается перпендикулярно линии между двумя первыми максимумами, четвертый максимум располагается напротив третьего (Medford *et al.*, 1992).

Таким образом, модель (7) воспроизводит последовательность формирования локальных максимумов ауксина в периферической зоне меристемы в ответ на увеличение притока ауксина.

Заключение

Проведенный в работе численный анализ позволяет сделать вывод, что наблюдаемые в экспериментах закономерности формирования концентрационных пиков в корне и меристеме побега на ранних стадиях развития растения могут быть воспроизведены на основе одних и тех же молекулярных и генетических процессов: поступления ауксина извне, процессов диссипации/деградации ауксина, пассивного и активного транспорта ауксина. Наблюдаемые в корне и меристеме побега индивидуальные особенности распределения ауксина определя-

ются различными конфигурациями клеточных структур. Это позволяет предположить, что локальные максимумы ауксина, предeterminирующие инициацию латеральных органов в корне и первых четырех листьев в меристеме побега, формируются на основе единого механизма распределения ауксина, основанного на диффузии и ауксин-регулируемом активном транспорте. Индивидуальные особенности в корне и меристеме побега проявляются на уровне позиционирования транспортных систем в клетках корня и меристемы, что, собственно, и определяет в них индивидуальную структуру клеточных ансамблей.

Благодарности

Настоящая работа была поддержана грантом РФФИ 08-04-01214а, Междисциплинарным интеграционным проектом СО РАН № 115, проектом № 10.7 «Компьютерное моделирование и экспериментальное конструирование генных сетей» по программе РАН «Молекулярная и клеточная биология», проектом № 18.13 «Эволюция молекулярно-генетических систем: компьютерный анализ и моделирование» по программе РАН «Происхождение и эволюция биосферы», Госконтрактом № 10104-37/П-18/110-327/180608/015 от 18.06.2008 с ПИН РАН на выполнение НИиОКР по теме «Экосистемно-биоценотические и генетические механизмы биологической эволюции и корреляция биологических событий» по подпрограмме 2 программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Происхождение и эволюция биосферы», грантом НШ-2447.2008.4. Научная школа Н.А. Колчанова «Биоинформатика и системная компьютерная биология».

Литература

- Лихошвай В.А., Омелянчук Н.А., Миронова В.В. и др. Математическая модель распределения ауксина в корне растения // *Онтогенез*. 2007. Т. 38. Вып. 6. С. 446–456.
- Лихошвай В.А., Казанцев Ф.В., Акбердин И.Р. и др. Компьютерная система для конструирования, расчета и анализа моделей молекулярно-генетических систем (МГСмоделлер) / A computer system for reconstruction, calculation and analysis mathematical models of molecular genetic system (MGSmodeller), Свидетельство № 2008612820, июнь 2008.
- Barton M.K., Poethig R.S. Formation of the shoot apical meristem in *Arabidopsis thaliana*: an analysis of development in the wild type and in the *shoot meristemless* mutant // *Development*. 1993. V. 119. № 3. P. 821–831.
- Brand U., Grünewald M., Hobe M., Simon R. Regulation of CLV3 expression by two homeobox genes in *Arabidopsis* // *Plant Physiol*. 2002. V. 129. № 2. P. 565–575.
- Cheng Y., Dai X., Zhao Y. Auxin synthesized by the YUCCA flavin monooxygenases is essential for embryogenesis and leaf formation in *Arabidopsis* // *Plant Cell*. 2007. V. 19. № 8. P. 2430–2439.
- De Smet I., Tetsumura T., De Rybel B. *et al.* Auxin-dependent regulation of lateral root positioning in the basal meristem of *Arabidopsis* // *Development*. 2007. V. 134. № 4. P. 681–690.
- Gear C.W. The automatic integration of ordinary differential equations // *Communs. ACM*. 1971. V. 14. № 1. P. 176–190.
- Fadeev S.I., Korolev V.K., Gainova I.A., Medvedev A.E. The package Step+ for numerical study of autonomous systems arising when modeling dynamics of genetic-molecular systems // *Proc. of the 6th Intern. Conf. on Bioinformatics of Genome Regulation and Structure (BGRS'2006)*. Novosibirsk, 16–22 July 2006. Novosibirsk: Inst. Cytol. Genet., 2006. V. 2. P. 118–120.
- Jonsson H., Heisler M.G., Shapiro B.E. *et al.* An auxin-driven polarized transport model for phyllotaxis // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2006. V. 103. № 5. P. 1633–1638.
- Laufs P., Grandjean O., Jonak C. *et al.* Cellular parameters of the shoot apical meristem in *Arabidopsis* // *Plant Cell*. 1998. V. 10. № 8. P. 1375–1390.
- Medford J.I., Behringer F.J., Callos J.D., Feldmann K.A. Normal and abnormal development in the *Arabidopsis* vegetative shoot apex // *Plant Cell*. 1992. V. 4. № 6. P. 631–643.
- Okada K., Ueda J., Komaki M.K. *et al.* Requirement of the auxin polar transport system in early stages of *Arabidopsis* floral bud formation // *Plant Cell*. 1991. V. 3. № 7. P. 677–684.
- Reinhardt D., Pesce E.R., Stieger P. *et al.* Regulation of phyllotaxis by polar auxin transport // *Nature*. 2003. V. 426. № 6964. P. 255–260.
- Sauer M., Balla J., Luschnig C. *et al.* Canalization of auxin flow by Aux/IAA-ARF-dependent feedback regulation of PIN polarity // *Genes Dev*. 2006. V. 20. № 20. P. 2902–2911.
- Vieten A., Vanneste S., Wisniewska J. *et al.* Functional redundancy of PIN proteins is accompanied by auxin-dependent cross-regulation of PIN expression // *Development*. 2005. V. 132. P. 4521–4531.

**MODELING OF AUXIN REGULATED LATERAL ORGAN INITIATION
IN *ARABIDOPSIS THALIANA* L.**

**V.A. Likhoshvai^{1,2}, N.A. Omelyanchuk¹, V.V. Mironova¹, F.V. Kazantsev¹, I.R. Akberdin¹,
V.K. Korolev³, S.I. Fadeev^{2,3}, N.A. Kolchanov^{1,2}**

¹Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia, e-mail: likho@bionet.nsc.ru;

²Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia;³Institute of Mathematics, SB RAS,
Novosibirsk, Russia

Summary

The mathematical model of auxin distribution in root and shoot apical meristem considering diffusion and active efflux by PIN1 protein is presented. The model reproduces formation of local auxin maxima predetermining initiation of the lateral organs primordia in both root apical meristem and the peripheral zone of shoot apical meristem.