

Шумы Эловица, репродукция и продолжительность жизни

Новосельцев В.Н.

Институт проблем управления
Российская Академия Наук
Профсоюзная, 65, г. Москва
Россия
novoselc@yandex.ru

Новосельцева Ж.А.

Институт проблем управления
Российская Академия Наук
Профсоюзная, 65, г. Москва
Россия
novoselc@ipu.ru

Аннотация

Клеточные популяции обладают существенной фенотипической гетерогенностью, которая гипотетически может быть объяснена генетической вариабельностью. После того, как в 2002 г. Эловиц опубликовал статью в журнале “Science”, генетическая вариабельность связывается с внутренними и внешними генетическими шумами. Целый ряд работ посвящен их анализу на “низких” уровнях организации, таких как отдельные клетки. В настоящем исследовании рассматривается действие генетических шумов на уровне целостного организма. Генетические шумы представлены в математической модели организма дрозофилы источниками параметрических шумов, расположенных в жизненно важных локусах. Показывается, что такой подход позволяет адекватно представлять популяцию дрозофил в отношении фенотипического распределения репродукции и продолжительности жизни.

1 Введение

Популяции клеток демонстрируют существенные вариации фенотипов. Такая гетерогенность происходит из-за стохастичности в экспрессии генов (Elowitz et al. 2002). Сегодня ряд исследований посвящен анализу такой гетерогенности на “низких” уровнях, таких как процессы в единичной клетке. В настоящем исследовании мы рассматриваем влияние таких шумов на биодемографические характеристики организмов. Мы сначала моделируем, а затем исследуем организм фруктовой мухи *D. melanogaster*, включая репродуктивный и соматический контуры распределения энергии. Генетические шумы представлены параметрическими шумами в витальных локусах в репродуктивной и соматической частях модели. Каждый жизненный локус соответствует одной из жизненно важных переменных (Эшби 1962).

Ранее для плодовых мушек *Ceratitis Capitata* было показано, что модель популяции можно создать методом Монте-Карло, многократно повторяя “репрезентативный” организм посредством включения шума (Novoseltsev et al. 2000, Новосельцев и др. 2007). В таком случае кривая дожития в компьютерной популяции близка к экспериментальной. Кроме того, оказалось, что популяция самок *Drosophila* имеет выраженную структуру распределения ресурсов, связанную с репродуктивными фенотипами (Новосельцев и др. 2009). В настоящей работе мы демонстрируем, что включение параметрических шумов в жизненные локусы репродуктивной и соматической частей индивидуальной модели позволяет получить популяцию с характеристиками, качественно и количественно близкими к экспериментальным.

2 Распределение энергетических ресурсов при онтогенезе

В процессе развития организма распределение ресурсов происходит в различных узлах так называемого Y-дерева (van Noordwijk, de Jong 1986). Фенотипические вариации распределения ресурсов в организме зависят от внешних и внутренних генетических “шумов” (Elowitz et al. 2002), а динамика процесса дифференцировки зависит как от архитектуры и количественных параметров, так и от шумов в соответствующих генетических узлах (Gurol et al. 2007).

Хотя схемы Y-дерева недостаточно хорошо отражают биологическую сущность процессов, понятно, что величина энергетического ресурса организма и его распределение на выполнение различных физиологических функций широко варьирует. Энергетические ресурсы представлены здесь единицами мощности (ед. энергии / ед. времени).

Концепция индивидуальной репродукции состоит в том, что плодовые мухи генетически предназначены для откладывания яиц в максимально возможном темпе RC (RC – репродуктивная способность от англ. *reproductive capacity*). Этот темп поддерживается время вплоть до начала старения индивидуального организма, которое характеризуется экспоненциальным уменьшением скорости репродукции.

В зависимости от распределения ресурсов популяция делится на z -, s -, m - и l - фенотипы. Мухи z - фенотипа (z от англ. *zero*) бесплодны, s -мухи живут мало (s от *short* – короткий), умирая в разгар яйценосения, а l -мухи (*long* – длинный) доживают до старости и умирают, исчерпав репродуктивный потенциал. Основную часть популяции составляют m -мухи со сбалансированным распределением ресурса. Распределение экспериментальной популяции (Arking 1987) по фенотипам проводили эвристически, причем алгоритм имел следующий вид: z -мухи, если $RS=0$; s -мухи, если $RS>0$ и $LS - t_0 - T \leq 3$; l -мухи, если $RS>0$, и $LS - t_{end} - T > 12$. При разделении популяций на фенотипы отсутствие репродуктивного “хвоста” служило основанием для того, чтобы отнести мушку к s -фенотипу. При наличии длительного пострепродуктивного периода мушка относилась к l -фенотипу. Остальные мухи относились к классу m -мух. В этих выражениях RS означает число яиц, снесенных за время жизни, LS – продолжительность жизни, t_0 – день начала, а t_{end} – конца откладки яиц.

3 Моделирование генетических шумов

Генетические шумы действуют на ранних стадиях развития организма дрозофилы до ее вылупления, участвуя в распределении энергии между репродуктивным и соматическим ресурсами. Для моделирования шумы представлены параметрически в витальных локусах модели. Среди этих локусов представлена последовательность узлов N_0 , N_1 и N_{2r} , отражающая части ресурса, выделяемые на общее функционирование организма, затем на его репродуктивное функционирование, а затем на количество овариол. Первый источник шума находится в локусе N_0 , так что ресурсы N_0 , N_1 и N_{2r} сильно коррелированы, что может означать сильную корреляцию параметров S_S , S_r и RC в организме. Здесь S_S и S_r – начальные значения гомеостатической способности в соматической и в репродуктивной системах, RC – репродуктивная способность. При моделировании в эти узлы добавлялся один и тот же шум ξ_1 , реализуя гетерогенность по линии “слабые мухи – сильные мухи”.

Два источника шума добавлялось в параметры соматической и репродуктивной кислородной уязвимости β_S и β_r , и еще два – в параметр W_r (скорость поступления яйцеклеток из гермария в овариолы) и W_S (соматический расход кислорода).

Источники шумов представляли собой мультипликативные связи вида $Z_\xi = Z \cdot \xi$, где Z_ξ – зашумленный параметр в гетерогенной популяции, Z – параметр в модели организма репрезентативной мухи, ξ – гауссовский шум. Дисперсии гауссовских источников шума подбирались эвристически, причем начальные значения определялись разбросами соответствующих параметров в экспериментальной популяции. В окончательном варианте были выбраны следующие дисперсии источников шума: $\sigma_W = 0.1$, $\sigma_{W_1} = 0.33$, $\sigma_\beta = 0.05$, $\sigma_\tau = 0.33$. Шумы по параметрам RC , S и S_1 были одинаковыми с $\sigma = 0.25$.

4 Результаты

Включение источников генетического шума приводит к случайному набору параметров репродуктивного паттерна T , RC , t_{onset} , τ_{tail} , RS , LS , так что популяция по этим параметрам (в частности, по времени жизни LS) гетерогенна. Кривые дожития в экспериментальной и компьютерной популяции совпали достаточно хорошо.

Распределение компьютерной популяции по z -, s -, m - и l - фенотипам производилась следующим образом. К z -фенотипу относились бесплодные мухи, к s -фенотипу – мухи, умершие на “плато” индивидуального репродуктивного паттерна. Что касается мух l -фенотипа, то в модели пострепродуктивный период отсутствует. Поэтому их доля определялась числом мух, оставшихся в живых после снижения кривой откладки яиц до уровня 1 % от начального значения. Остальные мухи относились к m - фенотипу. Компьютерная популяция обладала характеристиками, близкими к экспериментальным.

Распределение организмов по фенотипам в эксперименте было следующим: $z - 0.4\%$, $s - 12.2\%$, $m - 85.2\%$ и l -фенотип $- 2.2\%$. В компьютерной популяции ($N = 10000$) это распределение выглядело следующим образом: $z - 0.3\%$, $s - 17\%$, $m - 75,8\%$ и l -фенотип $- 6,9\%$. По-прежнему m -мухи составляли основную часть популяции, однако количество мух s -фенотипа было несколько увеличено.

В обеих популяциях, экспериментальной и компьютерной, кластеры s -, m - и l -мух резко делились по продолжительности жизни, причем соответствующие распределения располагались на оси возрастов в правильном порядке. Сначала, хорошо совпадая, идут кривые дожития s -, затем m -, и, наконец, l -фенотипов. Этот факт нетривиален, поскольку алгоритм распределения мух по кластерам основан исключительно на данных о репродукции, а возрастные характеристики в нем учитывались лишь косвенно.

Наибольшие трудности вызывает настройка шумов. Анализ Y-деревьев распределения ресурсов показывает, что переход от количества распределяемого ресурса к непосредственному значению рассматриваемого параметра “делает неясными ковариацию и паттерн частичной корреляции” (de Jong 1993, p. 75). В модели первого приближения четыре источника шума были независимыми, а три оставшихся были заменены единым источником. Такой упрощенный подход, тем не менее, привел к положительному результату: компьютерный паттерн яйценосения в популяции стал близок к экспериментальному. Среднее значение RS в экспериментальной популяции было равно 1240, $\sigma = 523$, среднее значение $RS = 1057$, $\sigma = 424$ в компьютерной.

Таким образом, предложенный подход даже в первом приближении может адекватно представлять концепцию генетических шумов. Рассмотренная стохастическая модель объясняет фенотипическую гетерогенность, наблюдаемую в популяциях фруктовых мух, как результат действия генетических шумов на ранних стадиях развития организма.

Список литературы

- [1] Arking, R. (1987). Successful selection for increased longevity in *D. melanogaster*: analysis of the survival data and presentation of a hypothesis on the genetic regulation of longevity. *Experimental Gerontology* 22, 199–220.
- [2] de Jong, G. (1993). Covariances between traits deriving from successive allocations of a resource. *Functional Ecology* 7, 75–83.
- [3] Elowitz, M.B., Levine, A.J., Siggia, E.G. et al. (2002). Stochastic gene expression in a single cell. *Science* 297, 1183–1186.
- [4] Gurol, M.S., Kulkarni, R.P., Dworkin, J. et al. (2007). Tunability and noise dependence in differentiation dynamics. *Science* 315, 1716–1719.
- [5] Novoseltsev, V.N., Carey, J., Liedo, P., Novoseltseva, J.A., Yashin, A.I. (2000). Anticipation of oxidative damage decelerates aging in virgin female medflies: a hypothesis tested by statistical modeling. *Experimental Gerontology* 35, 971–987.
- [6] Novoseltsev, V.N., Novoseltseva, J.A., Yashin, A.I. (2003). What does a fly’s individual fecundity pattern look like? The dynamics of resource allocation in reproduction and ageing. *Mechanisms of Ageing and Development* 124, 605–617.
- [7] van Noordwijk, A.J., de Jong, G. (1986). Acquisition and allocation of resources: their influence on variation in life history tactics. *American Naturalist* 128, 137–142.
- [8] Новосельцев, В.Н. (2007). Математические модели в биологии и феномен старения. In Г.И. Марчук, В.Н. Анисимов, А.А. Романюха и А.И. Яшин. (Ред.), Геронтология *in Silico*: становление новой дисциплины, pp. 80–113. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний.
- [9] Новосельцев, В.Н., Вайсерман А.М., Новосельцева, Ж.А., Аркинг, Р. (2009). Репродуктивные перегрузки у самок *D. melanogaster*: связь с продолжительностью жизни *Онтогенез*, (в печати).
- [10] Эшби, У.Р. (1962). *Конструкция мозга*. М.: Мир.