Math-Net.Ru

All Russian mathematical portal

T. A. Bukharina, A. A. Akinshin, V. P. Golubyatnikov, D. P. Furman, Mathematical and numerical models of the central regulatory circuit of the morphogenesis system of *Drosophila*, *Sib. Zh. Ind. Mat.*, 2020, Volume 23, Number 2, 41–50

DOI: <https://doi.org/10.33048/SIBJIM.2020.23.203>

Use of the all-Russian mathematical portal Math-Net.Ru implies that you have read and agreed to these terms of use

<http://www.mathnet.ru/eng/agreement>

Download details:

IP: 54.162.127.20

April 26, 2023, 17:51:57

УДК 514.745.82

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ И ЧИСЛЕННАЯ МОДЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОГО РЕГУЛЯТОРНОГО КОНТУРА СИСТЕМЫ МОРФОГЕНЕЗА МЕХАНОРЕЦЕПТОРОВ ДРОЗОФИЛЫ

© 2020 Т. А. Бухарина^{1a}, А. А. Акиншин^{2b}, В. П. Голубятников^{2,3c},
Д. П. Фурман^{1,3d}

¹Федеральный научно-исследовательский центр Институт цитологии и генетики
СО РАН,

просп. Лаврентьева, 10, г. Новосибирск 630090, Россия,

²Институт математики им. С. Л. Соболева СО РАН,
просп. Акад. Коптюга, 4, г. Новосибирск 630090, Россия,

³Новосибирский государственный университет,
ул. Пирогова, 1, г. Новосибирск 630090, Россия

E-mails: ^abukharina@bionet.nsc.ru, ^bandrey.akinshin@gmail.com,
^cvladimir.golubyatnikov1@fulbrightmail.org, ^dfurman@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 02.12.2019 г.; после доработки 15.01.2020 г.;
принята к публикации 09.04.2020 г.

Представлены результаты математического и компьютерного моделирования функционирования центрального регуляторного контура (ЦРК) — системного интегратора генных сетей морфогенеза механорецепторов дрозофилы. Основным элементом ЦРК представлен комплексом генов *achaete-scute* (*AS-C*) — главных генов морфогенеза механорецепторов. Уровень содержания белков, кодируемых генами *AS-C*, является определяющим фактором для инициации развития механорецептора. Проведено сравнительное изучение поведения ЦРК в норме и при наличии мутационных изменений в комплексе *achaete-scute*. Результаты моделирования адекватны имеющимся экспериментальным данным.

Ключевые слова: нелинейные динамические системы, математическая модель, компьютерное моделирование, дрозофила, центральный регуляторный контур, генные сети, механорецептор, *achaete-scute* комплекс, мутации.

DOI: 10.33048/SIBJIM.2020.23.203

ВВЕДЕНИЕ

Периферическая нервная система дрозофилы представлена внешними сенсорными органами (механорецепторами), расположенными на голове и теле насекомого строго упорядоченным образом. Их совокупность создаёт так называемый щетиночный рисунок. Эта структура практически неизменна у всех представителей вида и является поэтому таксономическим признаком. Морфогенез (развитие) щетиночного рисунка рассматривается как адекватная модель для решения одной из важнейших задач биологии развития — выяснения механизмов становления стереотипных пространственных структур многоклеточных.

Систематизация экспериментальных данных, касающихся исследования закономерностей развития отдельных механорецепторов как составной части щетиночного рисунка и структуры

Работа выполнена при финансовой поддержке Комплексной программы фундаментальных исследований СО РАН (проекты 0324-2018-0021, 0314-2018-0011) и Российского фонда фундаментальных исследований (проект 18-01-00057).

в целом, позволила нам реконструировать три генных сети, связанных с тремя этапами этого процесса и отражающих иерархическую организацию молекулярно-генетической системы обеспечения морфогенеза щетиночного рисунка [1–3].

Анализ состава и взаимоотношения сетей показал, что основным элементом, от которого зависит формирование механорецепторов и на котором фокусируется действие системы обеспечения морфогенеза, является комплекс генов *AS-C*. Начало каждому механорецептору даёт одна клетка, и залогом инициации процесса является достижение в этой клетке некоторого порогового уровня содержания кодируемых комплексом одноимённых белков ASC.

Здесь и далее курсивом набраны названия генов, прямым шрифтом — названия белков.

Мутации генов комплекса проявляются нарушением щетиночного рисунка — отсутствием механорецепторов в определённых позициях на теле дрозофилы. *AS-C* входит как главный структурообразующий компонент в состав центрального регуляторного контура (ЦРК), интегрирующего и координирующего функционирование соподчинённых генных сетей.

Действие всей молекулярно-генетической системы, визуализацией которой являются генные сети и ЦРК, направлено на оптимизацию условий для наработки необходимого уровня белков ASC. Следует заметить, что несмотря на достаточно широкий круг литературных данных, качественно описывающих феноменологию мутирования генов *AS-C* начиная с тридцатых годов прошлого века [4–8], попыток формализованного описания и аналитического исследования поведения ЦРК с учётом мутационных изменений в *AS-C* с привлечением методов математического и компьютерного моделирования до сих пор не предпринималось.

Предметом рассмотрения в работе является моделирование таких изменений в *AS-C*, использующее специально разработанное для этой цели программное обеспечение.

1. ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕНТРАЛЬНОГО РЕГУЛЯТОРНОГО КОНТУРА

Рассматриваемый центральный регуляторный контур (ЦРК) представляет собой управляющий модуль молекулярно-генетической системы морфогенеза механорецепторов (см. рис. 1). Основным элементом контура — комплекс генов *AS-C*. Именно от содержания в исходной клетке-родоначальнице кодируемых комплексом белков зависит формирование каждого из механорецепторов и полноценного щетиночного рисунка. Схема контура показана на рис. 1.

Рис. 1. Центральный регуляторный контур генных сетей системы морфогенеза механорецепторов дрозофилы

Обозначения генов и соответствующих белков: ASC — Achaete-Scute, DA — Daughterless, GRO — Groucho, SENS — Senseless, EMC — Extramacrochaete, CHN — Charlatan, SCRT — Scratch, Ub — Ubiquitin, PHYL — Phyllopod, SINA — Seven in absentia. Стрелки с заострёнными концами показывают активирующее, а стрелки с тупыми концами — репрессирующее воздействие на экспрессию генов.

Наряду с *AS-C* в состав ЦПК входит ещё пять генов: *hairy*, *senseless* (*sens*), *charlatan* (*chn*), *scratch* (*scrt*), *phyllopod* (*phyl*). В единую систему их объединяют прямые и обратные связи через взаимодействие с белками и/или белковыми комплексами, осуществляющими активацию или репрессию своих целевых генов.

Для правильного функционирования ЦПК важны не только все белки, кодируемые перечисленными генами, но и участники системы деградации белков — Ub и SINA.

За исключением гена *hairy* белки ASC контролируют все гены, входящие в ЦПК, прямым образом. В регуляции экспрессии этого гена ASC участвуют через белок SCRT, репрессирующий активность *hairy* (рис. 1).

Белки ASC осуществляют и функцию авторегуляции собственных генов, инициируя или подавляя их активность в зависимости от кофактора, с которым они образуют белковый комплекс — DA или EMC соответственно (рис. 1).

Экспериментальные данные показывают, что содержание белков ASC в исходной клетке механорецептора меняется от низких начальных значений до максимальных, достигаемых приблизительно через 12 часов, и падения до нулевых в следующие несколько часов. Падение сопряжено с началом экспрессии гена *phyl* и появлением одноимённого белка, участвующего в деградации белков ASC [9, 10]. Таким образом в функционировании ЦПК можно выделить два временных интервала, различающихся содержанием PHYL. Исчезновение ASC служит для клетки сигналом к делению и переходу к следующим этапам развития механорецептора.

Поскольку только описанная выше динамика уровня белков ASC может обеспечить развитие полноценного механорецептора и щетиночного рисунка, а мутации одноимённых генов ведут к полной утрате механорецептора, представляет интерес анализ эффектов возмущений, которые вносят в поведение ЦПК мутации в генах *AS-C*.

2. МОДЕЛЬ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЦПК С УЧЁТОМ МУТАЦИЙ В *AS-C*

Чтобы моделировать качественный характер функционирования ЦПК с учётом мутационных изменений, для каждого из участвующих в системе генов были введены неотрицательные коэффициенты мутации k_x , k_y и т. д., которые не превосходят единицы; значение коэффициента 0 соответствует полному отсутствию соответствующего белка, 1 — отсутствию мутаций в соответствующем гене. Следуя изложенным в [11] общим принципам построения таких моделей, мы будем моделировать развитие механорецепторов с помощью следующей нелинейной динамической системы:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= k_x \frac{\sigma_1(Dx) + \sigma_3(z) + \sigma_5(w)}{(1 + Gy)(1 + Ex)} - (1 + p(t - \tau)US)m_x x; \\ \frac{dy}{dt} &= k_y \frac{C}{d_1 + u^{m_7}} - m_y y; \quad \frac{dz}{dt} = k_z s_3(Dx) - m_z z; \quad \frac{du}{dt} = k_u s_4(Dx) - m_u u; \\ \frac{dw}{dt} &= k_w s_5(Dx) - m_w w; \quad \frac{dp}{dt} = k_p \frac{s_6(Dx)h(t - \tau)(t - \tau)^2}{L + h(t - \tau)(t - \tau)^2} - m_p p. \end{aligned} \quad (1)$$

Обезразмеренные переменные системы (1) пропорциональны содержанию белков, участвующих в моделируемом ЦПК: $x(t)$ пропорциональна содержанию ASC, $y(t)$ — содержанию Hairy, $z(t)$ — содержанию Senseless, $u(t)$ — содержанию Scratch, $w(t)$ — содержанию Charlatan и $p(t)$ — содержанию Phyllopod.

Так как содержание белков DA, EMC, GRO, SINA и Ub почти не изменяется в моделируемом процессе, будем предполагать, что соответствующие им параметры системы (1) D, E, G, S, U не зависят от времени.

В последнем уравнении системы $h(t)$ — функция Хевисайда, описывающая разложение процесса на два этапа, с задержкой $\tau = 12$, указанной в (1). Положительные коэффициенты $m_x, m_y, m_z, m_u, m_w, m_p$ характеризуют скорости деградации соответствующих белков.

Поскольку моделируется функционирование ЦПК с мутированием генов *AS-C*, то в наших рассуждениях все коэффициенты k за исключением k_x принимаются равными единице. Полному отсутствию белка ASC соответствует $k_x = 0$, при нормальном содержании этого белка полагаем $k_x = 1$.

Положительное слагаемое во втором уравнении системы (1) описывает отрицательную обратную связь SCRT $\rightsquigarrow$ HAIRY, представленную в верхней части рис. 1.

Сигмоидные функции σ_l , $l = 1, 3, 5$, и $s_i > 0$, $i = 3, 4, 5, 6$, положительны и описывают положительные обратные связи, изображённые на рис. 1:

$$\sigma_l(q) = \frac{d_l q^{n_l}}{1 + q^{n_l}}; \quad s_i(q) = a_i \exp\left(\frac{q - b_i}{c_i}\right) / \left(1 + \exp\left(\frac{q - b_i}{c_i}\right)\right)$$

(см. [12]). Здесь a_i, b_i, c_i, d_l, n_l — положительные параметры.

Следует подчеркнуть, что разрывная функция h в системе (1) используется следующим образом: при $t < 12$ эта функция обращается в нуль. При $t = 12$ берём значения $x(12), y(12), \dots, p(12)$ в качестве начальных данных задачи Коши системы (1) для $t \geq 12$. Кроме того, функция $h(t - \tau)(t - \tau)^2$ непрерывна при $t = \tau$, степень 2 здесь выбрана в соответствии со схемой построения уравнений, моделирующих динамику процессов в генных сетях [11].

3. ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Для моделирования рассматриваемого центрального регуляторного контура нами был разработан программный комплекс, который позволяет численно моделировать динамические системы, подобные описанной выше. Был использован язык программирования R (<https://www.r-project.org/>) вместе с пакетом Shiny (<https://shiny.rstudio.com/>) для развёртки клиент-серверного приложения: все вычисления выполняются на облачном сервисе, а презентация результатов доступна в веб-браузере по адресу https://andreyakinshin.shinyapps.io/as-c_with_delays/; исходный код доступен в репозитории на веб-сервисе для хостинга кода GitHub: https://github.com/AndreyAkinshin/AS-C_with_delays.

Для визуализации графических результатов использована библиотека ggplot (<https://ggplot2.tidyverse.org/>), позволяющая задать форму представления с использованием грамматики графиков [13].

Разработанный интерфейс позволяет пользователю задать 50 параметров, определяющих вид системы дифференциальных уравнений. Результаты вычислений представлены в виде графиков, иллюстрирующих фрагменты фазового портрета рассматриваемой динамической системы, и текстовых отчётов с описанием моделируемых уравнений и используемых параметров, включая начальные условия, коэффициенты уравнений и величины запаздываний. Для численного моделирования использован пакет deSolve (<http://desolve.r-forge.r-project.org/>), который содержит множество различных методов интегрирования, использовавшихся ранее при численном моделировании других генных сетей при помощи дифференциальных уравнений с запаздывающими аргументами [14, 15]. Так как в модели используются уравнения с запаздывающим аргументом, был использован метод dede, который является фасадом различных алгоритмов для решения дифференциальных уравнений с запаздыванием.

В качестве конкретного интегратора был выбран метод lsoda из семейства интеграторов Livermore family, разработанных в Ливерморской национальной лаборатории на языке

FORTRAN [16, 17]. Данный метод характерен тем, что он автоматически переключается между жёсткими и нежёсткими системами. Для моделирования нежёстких систем используется метод Адамса (предиктор-корректор), а в случае жёстких — метод Backward Differentiation Formula (BDF, он же метод Гира). Такой подход позволяет достичь оптимального баланса между точностью вычислений и общим временем моделирования. Необходимость в анализе жёсткости отсутствует: алгоритм начинает свою работу с предположением о нежёсткой системе, адаптивно корректируя используемые методы и параметры с учётом накопленных данных. Для корректной оценки запаздывающих значений с учётом переменного шага используется интерполяция на основе кубических сплайнов Эрмита.

4. РЕЗУЛЬТАТЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ЦРК

На рис. 2 и 3 показаны результаты численных экспериментов для построенной модели ЦРК с использованием описанного в разд. 3 программного обеспечения.

Рис. 2. Графики функций $x(t)$, $y(t)$, $z(t)$ при $k_x = 1$ (а), $k_x = 0,645$ (б), $k_x = 0,66$ (в), $k_x = 0,6$ (г)

На рис. 2, а и 3, а показаны графики решения системы (1), моделирующей ЦРК при отсутствии мутаций в *AS-C*. В соответствии с имеющимися экспериментальными данными о характере изменений в содержании белков ЦРК (см. [18], а также <http://flyatlas.gla.ac.uk/FlyAtlas2/index.html?search=gene&gene=scute&idtype=symbol#mobileTargetG>) для такого случая выбраны следующие значения параметров системы (1):

$$G = 1; \quad E = 1; \quad D = 2,05; \quad L = 1; \quad U = 1,17; \quad S = 5,6; \quad C = 1;$$

$$\begin{aligned}
n_1 &= 2; \quad n_3 = 2; \quad n_5 = 2; \\
m_x &= 1,77; \quad m_y = 1; \quad m_z = 1; \quad m_u = 1; \quad m_w = 1; \quad m_p = 1; \quad m_7 = 1; \\
k_x &= 1; \quad k_y = 1; \quad k_z = 1; \quad k_u = 1; \quad k_w = 1; \quad k_p = 1; \\
a_3 &= 3,61; \quad b_3 = 4,96; \quad c_3 = 1,35; \quad a_4 = 4,43; \quad b_4 = 6,09; \quad c_4 = 1,66; \\
a_5 &= 8,09; \quad b_5 = 11,13; \quad c_5 = 3,03; \quad a_6 = 2,67; \quad b_6 = 3,67; \quad c_6 = 1; \\
d_1 &= 7,46; \quad d_3 = 2,77; \quad d_5 = 1,24; \\
x_0 &= 0,56; \quad y_0 = 1,59; \quad z_0 = 0,15; \quad u_0 = 0; \quad w_0 = 0; \quad p_0 = 0.
\end{aligned}$$

На рис. 2, б, в, г (а также на рис. 3, б, в, г) приведены результаты аналогичных экспериментов с этой моделью ЦРК, учитывающей мутации в *AS-C*. Параметр, описывающий уровень такой мутации, принимает значения $k_x = 0,66$, $k_x = 0,645$, $k_x = 0,6$ соответственно. Все остальные параметры системы (1) остаются теми же, что и для рис. 2, а и 3, а.

Рис. 3. Графики функций $u(t)$, $w(t)$, $p(t)$ при $k_x = 1$ (а), $k_x = 0,645$ (б), $k_x = 0,66$ (в), $k_x = 0,6$ (г)

Графики, представленные на рис. 2, а и 3, а, соответствуют имеющимся экспериментальным данным, согласно которым в норме содержание белка ASC нарастает до момента появления в клетке белка RHYL, а затем быстро снижается, причём достигнутого уровня белка ASC достаточно для начала дифференцировки клетки в механорецептор [9].

Более обширную подборку описаний и результатов наших численных экспериментов с решениями системы (1) можно найти в следующих источниках:

<https://gist.github.com/AndreyAkinshin/fb2cae36b89838ad5dcac706b1d232a1>

<https://gist.github.com/AndreyAkinshin/a7450a9d234da67fee8e67ab6f4364f8>

<https://gist.github.com/AndreyAkinshin/3f2c3c49a954a2c938c5355c1263f554>

Сравнение графиков на рис. 2 и 3 при значениях $k_x = 0,66$, $k_x = 0,645$ и $k_x = 0,6$ позволяет сделать следующие выводы.

1. Вид кривой для белка ASC повторяет кривую для нормы, хотя и на более низких значениях при $k_x = 0,66$, $k_x = 0,645$, однако уже при $k_x = 0,6$, что соответствует снижению содержания белка ASC на 40 % относительно нормы, вид графика меняется, отражая постепенное падение $x(t)$. С биологической точки зрения это означает запрет на формирование механорецептора, поскольку, согласно экспериментальным данным для этого необходимо достижение некоторого порогового уровня белков ASC [19].

2. Одновременно существенно изменяются относительно картины, представленной на рис. 2, *a* и 3, *a*, и другие кривые, характеризующие SENS, CHN, SCRT, PHYL. Наблюдаемый эффект не противоречит известным литературным данным [20–22].

3. Исключение составляет кривая $y(t)$ (HAIRY). Качественно она в основном повторяет соответствующую кривую на рис. 2, *a*, но с несколько более высокими численными значениями. Этот результат также биологически оправдан, поскольку у мутантов *AS-C* в предлагаемых условиях должен быть снижен уровень белка-репрессора SCRT, подавляющего экспрессию гена *hairy* (см. рис. 1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В [12] в качестве модели ЦПК, описанной в разд. 2, рассматривались упрощённые аналоги динамической системы (1), в которых не учитывались явления запаздывания и возможности мутационных изменений генов, входящих в этот регуляторный контур.

В настоящей работе представлена усовершенствованная модель функционирования изучаемого ЦПК; численные эксперименты проводились с помощью размещённого в открытом доступе более производительного программного обеспечения, позволившего описывать решения уравнений с запаздывающими аргументами на основе подхода, описанного в [11].

Параметры системы (1) выбирались в соответствии с известными результатами биологических экспериментов (см., в частности, <https://flybase.org/>).

Сравнение графиков, представленных на рис. 2, 3, показывает, что результаты моделирования качественно хорошо согласуются с известными литературными данными.

Таким образом, построенная модель системы адекватно отражает закономерности функционирования ЦПК и позволяет получить представление не только о характере изменения содержания белков ASC при наличии мутационных изменений в кодирующем их гене, но и влиянии этих изменений на содержание других белковых компонентов ЦПК.

Авторы выражают искреннюю благодарность рецензенту за критические замечания, способствовавшие значительному улучшению текста работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бухарина Т. А., Фурман Д. П. Генетический контроль развития механорецепторов у *Drosophila melanogaster* — описание в базе данных «NEUROGENESIS» // Вестн. ВОГиС. 2009. Т. 13, № 1. Р. 186–193.
2. Фурман Д. П., Бухарина Т. А. Анализ генной сети «NEUROGENESIS: PREPATTERN», контролирующей первый этап формирования щетиночного узора у *Drosophila melanogaster* // Вавиловский журн. генетики и селекции. 2016. Т. 20, № 6. С. 832–839; DOI:10.18699/VJ16.199
3. Furman D. P., Bukharina T. A. The gene network determining development of *Drosophila melanogaster* mechanoreceptors // Comp. Biol. Chem. 2009. V. 33. P. 231–234; DOI: 10.1016/j.compbiolchem.2009.04.001
4. Серебровский А. С., Дубинин Н. П. Искусственное получение мутаций и проблема гена // Успехи эксперимент. биологии. 1929. Т. 4. С. 235–247.

5. Agol I. J. Step allelomorphism in *Drosophila melanogaster* // Genetics. 1931. V. 16, N 3. P. 254–66.
6. Dubinin N. P. Step-allelomorphism in *Drosophila melanogaster*. The allelomorphs achaete2-scute10, achaete1-scute11, and achaete3-scute13 // J. Genetics. 1932. V. 25, N 2. P. 163–181; <https://doi.org/10.1007/BF02983250>
7. García-Bellido A., de Celis J. F. The complex tale of the achaete-scute complex: a paradigmatic case in the analysis of gene organization and function during development // Genetics. 2009. V. 182, N 3. P. 631–639; DOI: 10.1534/genetics.109.104083
8. Modolell J., Campuzano S. The achaete-scute complex as an integrating device // Int. J. Dev. Biol. 1998. V. 42, N 3. P. 275–282.
9. Chang P. J., Hsiao Y. L., Tien A. C., Li Y. C., Pi H. Negative-feedback regulation of proneural proteins controls the timing of neural precursor division // Development. 2008. V. 135, N 18. P. 3021–3030; DOI: 10.1242/dev.021923
10. Pi H., Huang S. K., Tang C. Y., Sun Y. H., Chien C. T. Phyllopod is a target gene of proneural proteins in *Drosophila* external sensory organ development // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 2004. V. 101, N 22. P. 8378–8383; DOI: 10.1073/pnas.0306010101
11. Лихошвай В. А., Голубятников В. П., Демиденко Г. В., Евдокимов А. А., Фадеев С. И. Теория генных сетей // Системная компьютерная биология. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2008.
12. Bukharina T. A., Furman D. P., Golubyatnikov V. P. A model study of the morphogenesis of *D. melanogaster* mechanoreceptors: The central regulatory circuit // J. Bioinformatics and Computational Biology. 2015. V. 13, N 01. P. 1540006-1–1540006-15; DOI: 10.1142/S0219720015400065
13. Wilkinson L. The Grammar of Graphics. N. Y.: Springer-Verl., 2005.
14. Kazantsev M. V. Программное обеспечение для моделирования ранних стадий некоторых биологических процессов // Вестн. НГУ. Сер. Вычислительные технологии. 2016. Т. 14, № 3. С. 25–33.
15. Акиншин А. А., Голубятников В. П., Казанцев М. В. Сравнительный анализ некоторых численных методов моделирования генных сетей с использованием языка R // Избранные труды междунар. конф. «Ломоносовские чтения на Алтае: Фундаментальные проблемы науки и образования». Барнаул: изд. Алтайского гос. ун-та, 2014. С. 548–554.
16. Soetaert K., Petzoldt T., Setzer R. W. Solving differential equations in R: package deSolve // J. Statistical Software. 2010. V. 33, N 9. P. 1–25; <http://www.jstatsoft.org/v33/i09>
17. Hindmarsh A. C. ODEPACK, A systematized collection of ODE solvers // Scientific Computing. Amsterdam, 1983. P. 55–64.
18. Reeves N., Posakony J. W. Genetic programs activated by proneural proteins in the developing *Drosophila* PNS // Developmental Cell. 2005. V. 8. P. 413–425; DOI:10.1016/j.devcel.2005.01.020
19. Ghysen A., Thomas R. The formation of sense organs in *Drosophila*: a logical approach // BioEssays. 2003. V. 25. P. 802–807; DOI: 10.1002/bies.10311
20. Roark M., Sturtevant M. F., Emery J., Vaessin H., Grell E., Bier E. Scratch, a pan-neural gene encoding a zinc finger protein related to snail, promotes neuronal development // Genes & Development. 1995. V. 9. P. 2384–2398; DOI: 10.1101/gad.9.19.2384
21. Jafar-Nejad H., Acar M., Nolo R., Lacin H., Pan H., Parkhurst S. M., Bellen H. J. Senseless acts as a binary switch during sensory organ precursor selection // Genes & Development. 2003. V. 17. P. 2966–2978.
22. Escudero L. M., Caminero E., Schulze K. L., Bellen H. J., Modolell J. Charlatan, a Zn-finger transcription factor, establishes a novel level of regulation of the proneural achaete/scute genes of *Drosophila* // Development. 2005. V. 132. P. 1211–1222; DOI: 10.1242/dev.01691

UDC 514.745.82

MATHEMATICAL AND NUMERICAL MODELS OF THE CENTRAL REGULATORY CIRCUIT OF THE MORPHOGENESIS SYSTEM OF DROSOPHILA

© 2020 T. A. Bukharina^{1a}, A. A. Akinshin^{2b}, V. P. Golubyatnikov^{2,3c},
D. P. Furman^{1,3d}

¹ Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS,
pr. Akad. Lavrentieva 10, Novosibirsk 630090, Russia,

² Sobolev Institute of Mathematics SB RAS,

pr. Akad. Koptyuga 4, Novosibirsk 630090, Russia,

³ Novosibirsk State University, ul. Pirogova 1, Novosibirsk 630090, Russia

E-mails: ^abukharina@bionet.nsc.ru, ^bandrey.akinshin@gmail.com,
^cvladimir.golubyatnikov1@fulbrightmail.org, ^dfurman@bionet.nsc.ru

Received 02.12.2019, revised 15.01.2020, accepted 09.04.2020

Abstract. The results are presented of mathematical and computer simulation of the functioning of the central regulatory circuit (CRC) which is the system integrator of gene networks of morphogenesis of *Drosophila* mechanoreceptors. The main element of the CRC is represented by the complex of *achaete-scute* (*AS-C*) genes, the main genes of the mechanoreceptor morphogenesis. The content level of the proteins encoded by the *AS-C* genes is a determining factor for initiating the development of a mechanoreceptor. We carried out a comparative study of the CRC behavior under normal conditions and in the presence of mutational changes in the *achaete-scute* complex. The results of simulation are in good accord with the available biological data.

Keywords: nonlinear dynamical system, mathematical model, numerical simulation, gene network, *Drosophila*, central regulatory circuit, mechanoreceptor, *achaete-scute* complex, mutation.

DOI: 10.33048/SIBJIM.2020.23.203

REFERENCES

1. Bukharina T.A., Furman D.P. Geneticheskii kontrol' razvitiya mekhanoretseptorov u *Drosophila melanogaster* — opisanie v baze dannykh "NEUROGENESIS" [Genetic Control of Mechanoreceptors Formation in *D. melanogaster* — The Description in Database "NEUROGENESIS"]. *Inform. Vestn. VOGiS.*, 2009, Vol. 13, No. 1, pp. 186–193 (in Russian).
2. Furman D.P., Bukharina T.A. Analiz gennoi seti "NEUROGENESIS: PREPATTERN", kontroliruyushchei pervyi etap formirovaniya shchetinochnogo uzora u *Drosophila melanogaster* [Prepattern gene network controlling the first stage in *Drosophila melanogaster* bristle pattern development]. *Vavilovskii zhurn. genetiki i seleksii* [Vavilov J. Genet. Breed.], 2016, Vol. 20, No. 6, pp. 832–839 (in Russian); DOI:10.18699/VJ16.199
3. Furman D.P., Bukharina T.A. The gene network determining development of *Drosophila melanogaster* mechanoreceptors. *Comp. Biol. Chem.*, 2009, Vol. 33, pp. 231–234; DOI: 10.1016/j.compbiolchem.2009.04.001

4. Serebrovskii A.S., Dubinin N.P. Iskusstvennoe poluchenie mutatsii i problema gena [Artificial Production of Mutations and Gene Problem]. *Uspekhi Eksperim. Biol.*, 1929, Vol. 4, pp. 235–247 (in Russian).
5. Agol I.J. Step allelomorphism in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, 1931, Vol. 16, No. 3, pp. 254–66.
6. Dubinin N.P. Step-allelomorphism in *Drosophila melanogaster*. The allelomorphs achaete2-scute10, achaete1-scute11, and achaete3-scute13. *J. Genetics*, 1932, Vol. 25, No. 2, pp. 163–181; <https://doi.org/10.1007/BF02983250>
7. García-Bellido A., de Celis J.F. The complex tale of the achaete-scute complex: a paradigmatic case in the analysis of gene organization and function during development. *Genetics*, 2009, Vol. 182, No. 3, pp. 631–639; DOI: 10.1534/genetics.109.104083
8. Modolell J., Campuzano S. The achaete-scute complex as an integrating device. *Int. J. Dev. Biol.*, 1998, Vol. 42, No. 3, pp. 275–282.
9. Chang P.J., Hsiao Y.L., Tien A.C., Li Y.C., Pi H. Negative-feedback regulation of proneural proteins controls the timing of neural precursor division. *Development*, 2008, Vol. 135, No. 18, pp. 3021–3030; DOI: 10.1242/dev.021923
10. Pi H., Huang S.K., Tang C.Y., Sun Y.H., Chien C.T. Phyllopod is a target gene of proneural proteins in *Drosophila* external sensory organ development. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2004, Vol. 101, No. 22, pp. 8378–8383; DOI: 10.1073/pnas.0306010101
11. Likhoshvai V.A., Golubyatnikov V.P., Demidenko G.V., Evdokimov A.A., Fadeev S.I. Teoriya gennykh setei [Theory of Gene Networks]. In Kolchanov N.A. (ed.) *Systemic computer biology*. Novosibirsk: Izd. Sibir. Otdel. Ross. Akad. Nauk. 2008 (in Russian).
12. Bukharina T.A., Furman D.P., Golubyatnikov V.P. A model study of the morphogenesis of *D. melanogaster* mechanoreceptors: The central regulatory circuit. *J. Bioinformatics and Computational Biology*, 2015, Vol. 13, No. 01, pp. 1540006-1–1540006-15; DOI: 10.1142/S0219720015400065
13. Wilkinson L. *The Grammar of Graphics*. N. Y.: Springer-Verl., 2005.
14. Kazantsev M.V. Programmnoe obespechenie dlya modelirovaniya rannikh stadii nekotorykh biologicheskikh protsessov [Software for Modeling Early Stages of Some Biological Processes]. *Vestnik NGU. Ser. vychisl. tekhnol.*, 2016, Vol. 14, No. 3, pp. 25–33 (in Russian).
15. Akin'shin A.A., Golubyatnikov V.P., Kazantsev M.V. Sravnitel'nyi analiz nekotorykh chislennykh metodov modelirovaniya gennykh setei s ispol'zovaniem yazyka R [Comparative Analysis of Some Numerical Methods for Modeling the Gene Networks with Application of Language R]. *Izbrannye trudy Mezhdunar. konf. "Lomonosovskie chteniya na Altae: Fundamental'nye problemy nauki i obrazovaniya"* [Selected Papers of International Conference "Lomonosov readings in Altai: Fundamental Problems of Science and Education"]. Barnaul: Izd. Altai. Gos. Univ., 2014, pp. 548–554 (in Russian).
16. Soetaert K., Petzoldt T., Setzer R.W. Solving differential equations in R: package deSolve. *J. Statistical Software*, 2010, Vol. 33, No. 9, pp. 1–25; <http://www.jstatsoft.org/v33/i09>
17. Hindmarsh A.C. ODEPACK, A systematized collection of ODE solvers. *Scientific Computing*. Amsterdam, 1983, pp. 55–64.
18. Reeves N., Posakony J.W. Genetic programs activated by proneural proteins in the developing *Drosophila* PNS. *Developmental Cell*, 2005, Vol. 8, pp. 413–425; DOI:10.1016/j.devcel.2005.01.020
19. Ghysen A., Thomas R. The formation of sense organs in *Drosophila*: a logical approach. *BioEssays*, 2003, Vol. 25, pp. 802–807; DOI: 10.1002/bies.10311
20. Roark M., Sturtevant M. F., Emery J., Vaessin H., Grell E., Bier E. Scratch, a pan-neural gene encoding a zinc finger protein related to snail, promotes neuronal development. *Genes & Development*, 1995, Vol. 9, pp. 2384–2398; DOI: 10.1101/gad.9.19.2384
21. Jafar-Nejad H., Acar M., Nolo R., Lacin H., Pan H., Parkhurst S. M., Bellen H. J. Senseless acts as a binary switch during sensory organ precursor selection. *Genes & Development*, 2003, Vol. 17, pp. 2966–2978.
22. Escudérol L. M., Caminero E., Schulze K. L., Bellen H. J., Modolell J. Charlatan, a Zn-finger transcription factor, establishes a novel level of regulation of the proneural achaete/scute genes of *Drosophila*. *Development*, 2005, Vol. 132, pp. 1211–1222; DOI: 10.1242/dev.01691