

УДК 517.958:539.3

## ЦЕНТРАЛЬНЫЙ РЕГУЛЯТОРНЫЙ КОНТУР СИСТЕМЫ МОРФОГЕНЕЗА МЕХАНОРЕЦЕПТОРОВ ДРОЗОФИЛЫ: ЭФФЕКТЫ МУТАЦИЙ

© 2023 Д. П. Фурман<sup>1,3</sup>, Т. А. Бухарина<sup>1,3</sup>, В. П. Голубятников<sup>2c</sup>

<sup>1</sup>Федеральный научно-исследовательский центр  
Институт цитологии и генетики СО РАН,  
просп. Лаврентьева, 10, г. Новосибирск 630090, Россия,  
<sup>2</sup>Институт математики им. С. Л. Соболева СО РАН,  
просп. Акад. Коптюга, 4, г. Новосибирск 630090, Россия,  
<sup>3</sup>Новосибирский государственный университет,  
ул. Пирогова, 1, г. Новосибирск 630090, Россия

E-mails: <sup>a</sup>furman@bionet.nsc.ru, <sup>b</sup>bukharina@bionet.nsc.ru,  
<sup>c</sup>vladimir.golubyatnikov1@fulbrightmail.org

Поступила в редакцию 09.02.2023 г.; после доработки 29.03.2023 г.;  
принята к публикации 27.04.2023 г.

Описана математическая модель функционирования центрального регуляторного контура генных сетей морфогенеза механорецепторов дрозофилы с учётом мутаций входящих в него генов. Проведены вычислительные эксперименты, показывающие наличие иерархии эффектов мутаций генов ЦРК на продукцию белков ASC.

**Ключевые слова:** центральный регуляторный контур, генная сеть, математическая модель, идентификация параметров, компьютерное моделирование, дрозофила, *achaete-scute* комплекс, мутации.

DOI: 10.33048/SIBJIM.2023.26.311

### ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям контроль широчайшего спектра биологических процессов, в том числе дифференцировку клеток, рост, развитие и жизнедеятельность организмов, их способность реагировать на сигналы окружающей среды, осуществляют генные сети. Генные сети представляют собой визуализацию сложных взаимосвязей как между входящими в них генами, так и другими компонентами биологических систем, в функционировании которых они участвуют. Реконструкция генных сетей осуществляется на основе анализа и обобщения разнохарактерных экспериментальных данных и даёт наиболее полное и систематизированное феноменологическое описание рассматриваемой биологической системы или процесса.

Концепция генных сетей создаёт возможность формализованного представления и моделирования динамического состояния биологических систем разного уровня сложности — от клетки до организма (см. [1–5]). Сети демонстрируют сложное динамическое поведение, что позволяет системам оперативно реагировать на различные внешние и/или внутренние стимулы. Существенным атрибутом структуры сетей являются регуляторные контуры с положительными и отрицательными связями, позволяющие обеспечивать тонкую автоподстройку

сетей и их корректное функционирование, направленное на реализацию соответствующей генетической программы формирования того или иного фенотипического признака.

Примером такого регуляторного контура является центральный регуляторный контур (ЦРК) — центральное звено трёх генных сетей, обеспечивающих развитие как отдельных органов периферической нервной системы (механорецепторов) дрозофилы, так и формирование их совокупности, так называемого щетиночного рисунка [6–8]. Основной этап этого процесса заключается в формировании родительской клетки механорецептора. Родительская клетка характеризуется определённым уровнем белков — продуктов экспрессии генного комплекса *achaete-scute* (*AS-C*). Их наработку и контролирует ЦРК, модулирующий активность комплекса.

Наряду с генами *AS-C* — основного элемента ЦРК, в его состав входит ещё ряд генов, объединённых положительными и отрицательными связями, и белков, опосредующих эти связи. Анализ построенной нами ранее модели функционирования ЦРК при отсутствии мутаций входящих в него генов показал, что при биологически оправданных параметрах система функционирует без осцилляций. Нарботка белков *ASC* продолжается до достижения уровня, необходимого для детерминации клетки как родительской клетки механорецептора, а затем падает до базового уровня, позволяющего ей перейти к делению (см. [7, 9]).

Однако хорошо известно, что гены подвержены мутациям и гены ЦРК не составляют исключения. В результате возникают отклонения от стереотипной структуры щетиночного рисунка. В зависимости от характера мутаций в главном компоненте ЦРК — генах *AS-C* — наблюдается исчезновение тех или иных механорецепторов, а в наиболее радикальных случаях — отсутствие подавляющего большинства составляющих щетиночного рисунка. Результаты математического моделирования функционирования ЦРК с учётом мутаций генов комплекса *achaete-scute* рассмотрены в работе [9].

Предметом настоящей статьи является построение и анализ математической модели функционирования ЦРК при мутациях входящих в него генов-регуляторов активности комплекса *AS-C*. Для вычислительных экспериментов с такой моделью использовано специально разработанное программное обеспечение.

Здесь и далее наименования генов обозначены курсивом, а названия белков — прямым шрифтом.

## 1. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ЦРК

Центральный регуляторный контур — главный управляющий модуль трёх генных сетей морфогенеза механорецепторов. Компоненты контура представлены семьёю генами и десятью белками. Гены *AS-C*, *hairy* (*h*), *extramacrochaeta* (*emc*), *senseless* (*sens*), *charlatan* (*chn*), *scratch* (*scrt*), *phyllopod* (*phyl*) объединены системой активирующих и репрессирующих взаимодействий через одноимённые белки, кодируемые названными генами, или их комплексы. Белки *ASC* могут образовывать комплексы с белками *Daughterless* (*DA*) и *Extramacrochaeta* (*EMC*). В зависимости от того, с каким из них (*DA* или *EMC*) формируется комплекс, белки *ASC* либо усиливают, либо ослабляют активность собственных генов. Белки *ASC* напрямую активируют экспрессию генов *chn*, *sens*, *scrt*, *phyl*. Белок *SCRT* репрессирует ген *hairy*, а *CHN* репрессирует как *hairy*, так и *emc*. Для полноценного функционирования ЦРК необходимы ещё три «вспомогательных» белка, не принимающих непосредственного участия в межгенных взаимодействиях — это белки системы деградации белков *ASC-UB* (*Ubiquitin*, убиквитин) и *SINA* (*Seven in absentia*), а также *GRO* (*Groucho*) — кофактор *Hairy* (см. [10, 11]). Схема контура показана на рис. 1.

Согласно экспериментальным данным белок *ASC* критически важен для определения статуса родительской клетки механорецептора [12, 13]. Только при условии накопления этого белка до некоторого порогового уровня создаётся возможность безальтернативного перехода клетки к нейральному пути развития. Моделирование поведения ЦРК с учётом мутаций

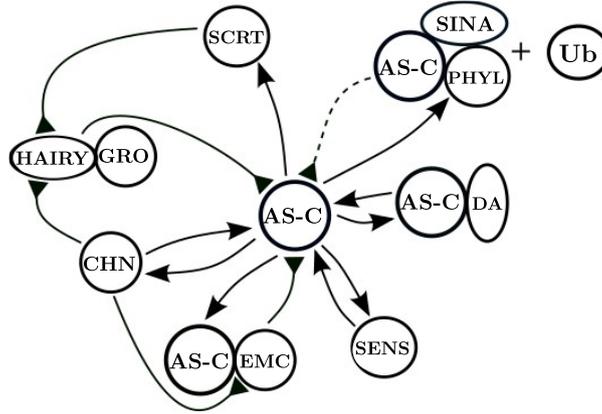


Рис. 1. Схема связей в ЦРК генных сетей системы морфогенеза механорецепторов дрозофилы.

Стрелками с заострёнными концами показаны прямые активирующие воздействия, стрелками с тупыми концами — прямые репрессорные воздействия на целевые гены. Пунктирная линия обозначает не прямое репрессорное воздействие на *AS-C*

в генах *AS-C* было проведено нами ранее и показало, что снижение содержания ASC до 40 % от нормального уровня налагает запрет на детерминацию родительской клетки и последующее формирование механорецептора [9]. Поскольку контур функционирует как единая система, очевидно, что мутации всех входящих в него генов могут оказывать большее или меньшее влияние на наработку белков ASC. Рассмотрим относительные эффекты мутаций этих генов на уровень и характер экспрессии ASC.

## 2. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ЦРК

С целью качественного описания мутационных изменений в функционировании рассматриваемого регуляторного контура для всех его компонент в модели задаются неотрицательные, не превосходящие единицы коэффициенты  $k_x, k_y, k_e$  и т. д., отражающие влияние мутаций в генах регуляторного контура на уровни кодируемых ими белков. Значение коэффициента 1 соответствует норме функционирования гена, тогда как значение коэффициента 0 означает полную его инактивацию и отсутствие соответствующего белка. Изменение концентраций компонент ЦРК моделируется динамической системой размерности семь:

$$\begin{aligned}
 \frac{dx}{dt} &= k_x \frac{\sigma_1(Dx) + \sigma_4(z) + \sigma_6(w)}{(1 + Gy)(1 + Ex)} - [1 + p(t - \tau)US]m_x x, \\
 \frac{dy}{dt} &= k_y \frac{C_y}{(d_1 + u)(d_2 + w)} - m_y y, & \frac{dE}{dt} &= k_e \frac{C_e}{(d_3 + w)} - m_e E, \\
 \frac{dz}{dt} &= k_z s_4(Dx) - m_z z, & \frac{du}{dt} &= k_u s_5(Dx) - m_u u, \\
 \frac{dw}{dt} &= k_w s_6(Dx) - m_w w, & \frac{dp}{dt} &= k_p \frac{s_7(Dx)h(t - \tau)(t - \tau)^2}{L + h(t - \tau)(t - \tau)^2} - m_p p,
 \end{aligned} \tag{1}$$

составленной согласно общим схемам построения подобных систем уравнений кинетического типа (см. [9, 14]). Здесь  $C_y = \text{const}$ ,  $C_e = \text{const}$ ; также постоянными предполагаются и параметры  $d_1, d_2, d_3$ . Искомые функции в этой системе пропорциональны содержанию белков в ЦРК:  $x(t)$  пропорциональна содержанию ASC,  $y(t)$  — содержанию Hairy,  $E(t)$  — содержанию Extramacrochaete,  $z(t)$  — содержанию Senseless,  $u(t)$  — содержанию Scratch,  $w(t)$  — содержанию Charlatan,  $p(t)$  — содержанию Phyllopod.

По сравнению с предыдущими моделями ЦРК, рассмотренными в [7, 9], здесь учитываются ещё две отрицательные связи (см. [11]):

$$CHN \rightsquigarrow \blacktriangleleft HAIRY \quad \text{и} \quad CHN \rightsquigarrow \blacktriangleleft EMC. \quad (2)$$

Так же, как и в [14], будем полагать, что их воздействия описываются во втором и в третьем уравнениях системы (1) сомножителями в знаменателях:

$$d_2 + w, \quad \text{соответственно} \quad d_3 + w.$$

Значения параметров  $D, G, S, U$  в системе (1) предполагаются постоянными, поскольку концентрации описываемых ими белков Daughterless (DA), Groucho (GRO), Seven in absentia (SINA) и Ubiquitin (Ub) практически не меняются в процессе формирования родительской клетки. Положительные коэффициенты  $m_x, m_y, m_e, m_z, m_u, m_w, m_p$  описывают скорости разложения соответствующих белков.

Положительное слагаемое во втором уравнении системы (1) описывает отрицательные связи SCRT  $\rightsquigarrow \blacktriangleleft$  HAIRY, и CHN  $\rightsquigarrow \blacktriangleleft$  HAIRY, представленные в верхней левой части рис. 1. Сигмоидные функции  $\sigma_\ell, \ell = 1, 4, 6$ , в первом уравнении системы (1) и сигмоидные функции  $s_i, i = 4, 5, 6, 7$ , в соответственно четвёртом, пятом, шестом и седьмом уравнениях этой системы описывают положительные связи, изображённые на рис. 1:

$$\sigma_\ell(q) = \frac{a_\ell q^{n_\ell}}{b_\ell + q^{n_\ell}}; \quad s_i(q) = \frac{\alpha_i q^{\nu_i}}{\beta_i + q^{\nu_i}}$$

(см. [7]). Здесь  $\alpha_i, \beta_i, \nu_i$  и  $a_\ell, b_\ell, n_\ell$  — положительные параметры,  $q \geq 0$ . Указанные выше значения индекса  $\ell$  означают, что функция  $z(t)$  описывается в четвёртом уравнении системы, а  $w(t)$  — в шестом.

Последнее уравнение динамической системы (1) посредством функции Хевисайда  $h(t - \tau)$  описывает запаздывание динамики синтеза Phyllopod на время  $\tau$ . Ранее это уравнение было использовано нами в в шестимерной модели функционирования рассматриваемого ЦРК, которая не учитывала отрицательные связи (2) (см. [9]).

Построение модели осуществлялось для временного интервала 32 часа, соответствующего максимальной продолжительности функционирования ЦРК в родительской клетке механорецептора.

### 3. РЕЗУЛЬТАТЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ

Специально для проведения вычислительных экспериментов с рассматриваемой моделью ЦРК на базе языка R и пакета Shiny (описание доступно в <https://www.r-project.org/> и <https://shiny.rstudio.com/>) был разработан программный комплекс, позволяющий решать систему дифференциальных уравнений (1) с помощью клиент-серверного приложения. Все параметры уравнений системы (1), а также начальные условия для этих уравнений задаются в «клиентской» части разработанного облачного Веб-сервиса в соответствии с литературными данными биологических экспериментов.

Результаты численных экспериментов с системой (1) доступны в веб-браузере

<https://gene-nets-simulation.shinyapps.io/crc-asc-modeler/>

и представлены в виде графиков решений системы (1), а также таблиц используемых параметров и начальных данных.

Аналогичные программные средства были специально созданы для нашей предыдущей публикации [9], где конструировалась и изучалась более простая модель рассматриваемого ЦРК, не учитывавшая связи (2), и для более ранней работы [15], в которой не предусматривалась возможность мутаций в генах ЦРК. Подобные облачные программные комплексы

и Веб-сервисы были разработаны также для численного моделирования ряда других генных сетей и описаны в [16, 17].

На рис. 2 приведён график, отражающий динамику изменения содержания ASC в условиях отсутствия мутаций всех входящих в ЦПК генов с учётом не рассмотренного ранее в [9] регуляторного воздействия СНН на гены *AS-C* через репрессию *hairy* и *etm* (рис. 1). Параметры для моделирования подобраны на основе экспериментальных данных по динамике изменения белков ASC, согласно которым к моменту деления клетки (32-й час) содержание этого белка снижается до нуля [18].

Использовались следующие значения параметров:

$$\begin{aligned}
 D &= 1.6; & G &= 1; & m_x &= 0.3; & U &= 1.1; & S &= 5.5; \\
 a_1 &= 2.9; & n_1 &= 1; & b_1 &= 1; & a_4 &= 5.8; & n_4 &= 1; & b_4 &= 5.6; \\
 & & a_6 &= 6; & n_6 &= 1; & b_6 &= 5.7; \\
 C_y &= 14.1; & d_1 &= 4.1; & d_2 &= 4.7; & m_y &= 0.5; \\
 C_e &= 2.9; & d_3 &= 7.5; & m_e &= 0.4; \\
 \alpha_4 &= 1.4; & \nu_4 &= 1.9; & \beta_4 &= 1.2; & m_z &= 3; \\
 \alpha_5 &= 14.8; & \nu_5 &= 1.1; & \beta_5 &= 14.8; & m_u &= 2.3; \\
 \alpha_6 &= 2; & \nu_6 &= 1; & \beta_6 &= 1; & m_w &= 1; \\
 \alpha_7 &= 3; & \nu_7 &= 1; & \beta_7 &= 1; & m_p &= 1; & L &= 1.
 \end{aligned} \tag{3}$$

При выборе значений параметров использовались также и методы их идентификации, описанные в [19]. Характер полученной кривой полностью отвечает имеющимся литературным данным. Таким образом, рассматриваемая здесь модель более реалистична, чем полученная в [9].

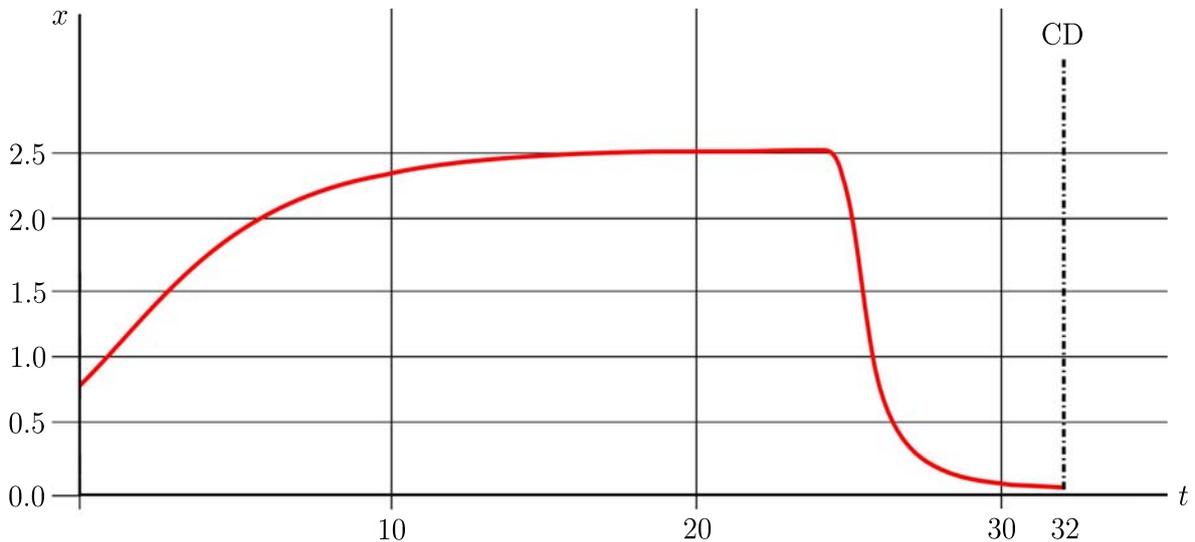


Рис. 2. Динамика изменения содержания белка ASC в норме.  
 Ось  $x$  — содержание белка ASC в клетке (в условных единицах);  
 ось  $t$  — время в часах;  $CD$  — начало деления родительской клетки

Целью настоящей работы является оценка относительного влияния мутаций генов, входящих в ЦПК, на содержание белка ASC. Было проведено семь численных экспериментов — по числу генов, взаимодействующих с *AS-C*, мутации которых влияют на уровень ASC. В каждом из экспериментов параметры соответствовали (3), а значения коэффициентов мутации  $k$

для каждого гена принимались равными нулю, что с биологической точки зрения означает полную его инактивацию вследствие мутации, влекущую отсутствие соответствующего белка.

Начальные данные в каждом из экспериментов выбирались следующим образом:

при  $k_x = 0$  (мутация в *AS-C*)

$$x_0 = 0; y_0 = 1.6; E_0 = 1.1; z_0 = 0.2; u_0 = 0; w_0 = 0; p_0 = 0;$$

при  $k_y = 0$  (мутация в *hairy*)

$$x_0 = 0.8; y_0 = 0; E_0 = 1.1; z_0 = 0.2; u_0 = 0; w_0 = 0; p_0 = 0;$$

при  $k_e = 0$  (мутация в *emc*)

$$x_0 = 0.8; y_0 = 1.6; E_0 = 0; z_0 = 0.2; u_0 = 0; w_0 = 0; p_0 = 0;$$

при  $k_z = 0$  (мутация в *sens*)

$$x_0 = 0.8; y_0 = 1.6; E_0 = 1.1; z_0 = 0; u_0 = 0; w_0 = 0; p_0 = 0;$$

при  $k_u = 0$  (мутация в *scrt*)

$$x_0 = 0.8; y_0 = 1.6; E_0 = 1.1; z_0 = 0.2; u_0 = 0; w_0 = 0; p_0 = 0;$$

при  $k_w = 0$  (мутация в *chn*)

$$x_0 = 0.8; y_0 = 1.6; E_0 = 1.1; z_0 = 0.2; u_0 = 0; w_0 = 0; p_0 = 0;$$

при  $k_p = 0$  (мутация в *phyl*)

$$x_0 = 0.8; y_0 = 1.6; E_0 = 1.1; z_0 = 0.2; u_0 = 0; w_0 = 0; p_0 = 0.$$

Соответствующие графики показаны на рис. 3.

Как и следовало ожидать, график для ASC при мутации в *AS-C* ( $k_x = 0$ ) не выходит из нулевых значений, что соответствует полному отсутствию белка.

При мутировании *phyl* ( $k_p = 0$ ) уровень ASC ожидаемо остаётся на достигнутом плато, поскольку в этом случае отсутствует белок PHYL, ответственный за его деградацию (см. [18]).

Сравнение профилей кривых на рис. 3 показывает, что существует некая иерархия эффектов мутаций в различных генах ЦПК на уровень белков ASC, что отражается в размахе отклонений от кривой, характеризующей динамику этих белков в норме, т. е. в отсутствие мутаций. Наиболее сильное влияние оказывают мутации в *emc* ( $k_e = 0$ ) и *hairy* ( $k_y = 0$ ), значительно отклоняющие уровень ASC относительно его нормальных показателей в большую сторону. Это биологически оправданный результат, поскольку EMC и HAIRY репрессируют *AS-C* (см. [20]), так что снятие этой репрессии должно проявляться увеличением содержания ASC.

Мутация в *chn* ( $k_w = 0$ ), напротив, приводит к заметному снижению уровня ASC (кривая лежит ниже уровня, соответствующего норме). Эффект обусловлен тем, что мутация приводит к отсутствию белка CHN, который напрямую активирует гены *AS-C* и репрессирует гены *emc* и *hairy*. При этом наработка белков ASC не может достигнуть уровня нормы [11, 21].

Менее выраженное снижение уровня белков ASC вызывают мутации в генах *sens* ( $k_u = 0$ ) и *scrt* ( $k_z = 0$ ), что также согласуется с известными данными о функциях этих генов в системе ЦПК и проявлениях мутаций в этих генах: белок SENS известен как коактиватор активности *AS-C*; следовательно, мутация приведёт к некоторому снижению наработки ASC. Белок SCRT репрессирует *hairy*, так что в результате возможно некоторое увеличение уровня ASC, которое, тем не менее, не достигает нормальных значений из-за действия прямых репрессоров активности генов *AS-C* (рис. 1) [22, 23].

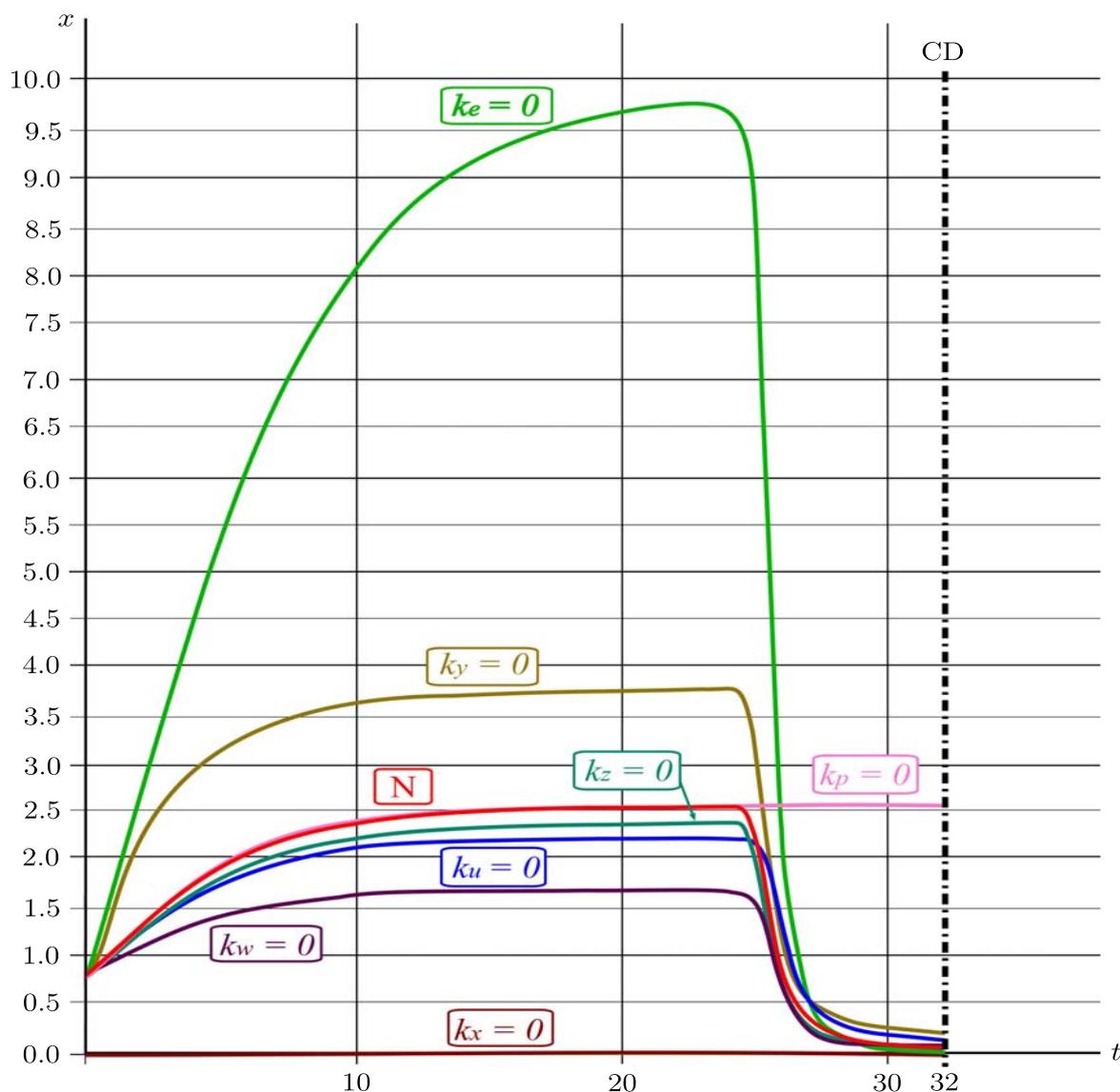


Рис. 3. Относительный вклад мутаций генов ЦПК в динамику уровня белков ASC.

Кривая  $N$  получена для случая отсутствия мутаций в генах ЦПК.

Ось  $x$  — содержание белка ASC в клетке (в условных единицах);  
ось  $t$  — время (в часах);  $CD$  — начало деления родительской клетки

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Формирование полноценного щетиночного рисунка, состоящего из строго определённого числа (двадцати шести) механорецепторов, занимающих строго определённые позиции на голове и теле дрозофилы, возможно лишь при отсутствии мутаций в генах ЦПК. Экспериментально показано, что мутации проявляются в отклонениях от канонической структуры щетиночного рисунка — изменению числа и/или позиционирования механорецепторов. Наиболее серьёзные последствия имеют некоторые мутации главного компонента ЦПК — генов  $AS-C$ , приводящие к отсутствию подавляющего большинства или даже всех механорецепторов стандартного набора (см. [21], а также [23–31]).

Полученные результаты свидетельствуют, что мутации в генах комплекса в разной степени сказываются на уровне белков ASC. Анализ предложенной модели показывает, что ЦРК как система чувствителен к изменению внутренних межгенных взаимодействий и его полноценное функционирование, результатом которого становится определённая динамика изменения в уровне белков ASC, возможно лишь при согласованной работе всех составляющих компонентов.

Авторы выражают искреннюю благодарность А. А. Акиньшину за полезные советы и критические замечания.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Chasman D., Fotuhi Siahpirani A., Roy S. Network-based approaches for analysis of complex biological systems // *Curr. Opin. Biotechnol.* 2016. V. 39. P. 157–166; DOI: 10.1016/j.copbio.2016.04.007
2. Emmert-Streib F., Dehmer M. Networks for systems biology: conceptual connection of data and function // *IET Syst. Biol.* 2011. V. 5, N 3. P. 185–207; DOI: 10.1049/iet-syb.2010.0025
3. Emmert-Streib F., Glazko G.V. Network biology: a direct approach to study biological function // *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.* 2011. V. 3, N 4. P. 379–91; DOI: 10.1002/wsbm.134
4. Schlitt T., Palin K., Rung J., Dietmann S., Lappe M., Ukkonen E., Brazma A. From gene networks to gene function // *Genome Res.* 2003. V. 13, N 12. P. 2568–2576; DOI: 10.1101/gr.1111403
5. Zhu X., Gerstein M., Snyder M. Getting connected: analysis and principles of biological networks // *Genes Dev.* 2007. V. 21, N 9. P. 1010–1024. DOI: 10.1101/gad.1528707
6. Акиньшин А.А., Бухарина Т.А., Голубятников В.П., Фурман Д.П. Математическое моделирование взаимодействия двух клеток в пронейральном кластере крылового имагинального диска *D.melanogaster* // *Сиб. журн. чист. и прикл. математики.* 2014. Т. 14, № 4. С. 3–10.
7. Bukharina T.A., Furman D.P., Golubyatnikov V.P. A model study of the morphogenesis of *D. melanogaster* mechanoreceptors: The central regulatory circuit // *J. Bioinformat. Comput. Biology.* 2015. V. 13, N 01. P. 1540006-1–1540006-15; DOI: 10.1142/S0219720015400065
8. Аюпова Н.Б., Голубятников В.П. Трёхклеточная модель ранней стадии развития одного пронейрального кластера // *Сиб. журн. индустр. математики.* 2017. Т. 20, № 2. С. 15–20; DOI: 10.17377/sibjim.2017.20.202
9. Бухарина Т.А., Акиньшин А.А., Голубятников В.П., Фурман Д.П. Математическая и численная модели центрального регуляторного контура системы морфогенеза механорецепторов дрозофилы // *Сиб. журн. индустр. математики.* 2020. Т. 23, № 2. С. 41–50; DOI: 10.33048/SIBJIM.2020.23.203
10. Бухарина Т.А., Голубятников В.П., Фурман Д.П. Центральный регуляторный контур генной сети морфогенеза макрохет *D. melanogaster*: расширенная модель // *Онтогенез.* 2016. Т. 47, № 5. С. 307–313; DOI: 10.7868/S0475145016050049
11. Yamasaki Y., Lim Y.M., Niwa N., Hayashi S., Tsuda L. Robust specification of sensory neurons by dual functions of charlatan, a Drosophila NRSF/REST-like repressor of extramacrochaetae and hairy // *Genes Cells.* 2011. V. 16, N 8. P. 896–909; DOI: 10.1111/j.1365-2443.2011.01537.x
12. 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; <https://doi.org/10.1534/genetics.109.104083>
13. 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
14. Системная компьютерная биология. Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2008.
15. Golubyatnikov V.P., Kazantsev M.V., Kirillova N.E., Bukharina T.A., Furman D.P. Mathematical and numerical models of two asymmetric gene networks // *Sib. Electron. Math. Reports.* 2018. V. 15. P. 1271–1283; DOI: 10.17377/semi.2018.15.103
16. Akinshin A.A., Ayupova N.B., Golubyatnikov V.P., Kirillova N.E., Podkolodnaya O.A., Podkolodnyy N.L. On a numerical model of a circadian oscillator // *Numer. Anal. Appl.* 2022. V. 15, N 3. P. 187–196; DOI: 10.1134/S199542392203001

17. Golubyatnikov V.P., Akinshin A.A., Ayupova N.B., Minushkina L.S. Stratifications and foliations in phase portraits of gene network models // Vavilov J. Genetics and Breeding. 2022. V. 26, N 8. P. 758–764; DOI: 10.18699/VJGB-22-91
18. 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. 302–3030; DOI: 10.1242/dev.021923
19. Anikonov Yu.E., Göolgeleyen İ., Yildiz M. Identification problems for systems of nonlinear evolution equations and functional equations // Adv. Differ. Equ. 2016. V. 1, Article 152; DOI: 10.1186/s13662-016-0877-4
20. Moscoso del Prado J., García-Bellido A. Genetic regulation of the achaete-scute complex of *Drosophila melanogaster* // Wilhelm Roux Arch. Dev. Biology. 1984. V. 193, N 4. P. 242–245; DOI: 10.1007/BF01260345
21. 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, N 6. P. 1211–1222; DOI: 10.1242/dev.01691
22. Nolo R., Abbott L.A., Bellen H.J. Senseless, a Zn finger transcription factor, is necessary and sufficient for sensory organ development in *Drosophila* // Cell. 2000. V. 102, N 3. P. 349–362; DOI: 10.1016/s0092-8674(00)00040-4
23. Roark M., Sturtevant M.A., 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 Dev. 1995. V. 9, N 19. P. 2384–2398; DOI: 10.1101/gad.9.19.2384
24. Agol I.J. Step Allelomorphism in *D. melanogaster* // Genetics. 1931. V. 16, N 3. P. 254–266.
25. Dubinin N.P. Step-allelomorphism in *D. melanogaster*. The allelomorphs *achaete2-scute10*, *achaete1-scute11* and *achaete3-scute13* // J. Genet. 1932. V. 25, N 2. P. 163–181; <https://doi.org/10.1007/BF02983250>
26. 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; <https://doi.org/10.1534/genetics.109.104083>
27. Ghysen A., Dambly-Chaudière C. From DNA to form: the *achaete-scute* complex // Genes Dev. 1988. V. 2, N 5. P. 495–501; DOI: 10.1101/gad.2.5.495
28. Usui K., Goldstone C., Gibert J.M., Simpson P. Redundant mechanisms mediate bristle patterning on the *Drosophila thorax* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008. V. 105, N 51. P. 20112–20117; DOI: 10.1073/pnas.0804282105
29. Cabrera C.V., Alonso M.C., Huikeshoven H. Regulation of *scute* function by extramacrochaete in vitro and in vivo // Development. 1994. V. 120, N 12. P. 3595–603; DOI: 10.1242/dev.120.12.3595
30. Acar M., Jafar-Nejad H., Giagtzoglou N., Yallampalli S., David G., He Y., Delidakis C., Bellen H.J. Senseless physically interacts with proneural proteins and functions as a transcriptional co-activator // Development. 2006. V. 133, N 10. P. 1979–1989; DOI: 10.1242/dev.02372
31. Pi H., Wu H.J., Chien C.T. A dual function of phyllopod in *Drosophila* external sensory organ development: cell fate specification of sensory organ precursor and its progeny // Development. 2001. V. 128, N 14. P. 2699–2710; DOI: 10.1242/dev.128.14.2699
32. Ramat A., Audibert A., Louvet-Vallée S., Simon F., Fichelson P., Gho M. Escargot and Scratch regulate neural commitment by antagonizing Notch activity in *Drosophila* sensory organs // Development. 2016. V. 143, N 16. P. 3024–3034; DOI: 10.1242/dev.134387

UDC 517.958:539.3

## THE CENTRAL REGULATORY CIRCUIT OF THE MORPHOGENESIS SYSTEM DROSOPHILA MECHANORECEPTORS: MUTATION EFFECTS

© 2023 D. P. Furman<sup>1,3</sup>, T. A. Bukharina<sup>1,3</sup>, V. P. Golubyatnikov<sup>2c</sup>

<sup>1</sup>Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS,  
pr. Lavrentieva 10, Novosibirsk 630090, Russia,

<sup>2</sup>Institute of Mathematics named after S. L. Sobolev SB RAS,  
pr. Acad. Koptyuga 4, Novosibirsk 630090, Russia,

<sup>3</sup>Novosibirsk State University,  
ul. Pirogova 1, Novosibirsk 630090, Russia

E-mails: <sup>a</sup>furman@bionet.nsc.ru, <sup>b</sup>bukharina@bionet.nsc.ru,  
<sup>c</sup>vladimir.golubyatnikov1@fulbrightmail.org

Received 09.02.2023, revised 29.03.2023, accepted 27.04.2023

**Abstract.** A mathematical model of the functioning of the central regulatory circuit of gene networks of morphogenesis of drosophila mechanoreceptors is described, taking into account mutations of its genes. Computational experiments have been carried out showing the presence of a hierarchy of effects of CRK gene mutations on the production of ASC proteins.

**Keywords:** central regulatory circuit, gene network, mathematical model, parameter identification, computer modeling, fruit fly, *achaete-scute* complex, mutations.

DOI: 10.33048/SIBJIM.2023.26.311

### REFERENCES

1. Chasman D., Fotuhi Siahpirani A., Roy S. Network-based approaches for analysis of complex biological systems. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 2016. Vol. 39, pp. 157–166; DOI: 10.1016/j.copbio.2016.04.007
2. Emmert-Streib F., Dehmer M. Networks for systems biology: conceptual connection of data and function. *IET Syst. Biol.*, 2011, Vol. 5, No. 3, pp. 185–207; DOI: 10.1049/iet-syb.2010.0025
3. Emmert-Streib F., Glazko G.V. Network biology: a direct approach to study biological function. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med.*, 2011, Vol. 3, No. 4, pp. 379–91; DOI: 10.1002/wsbm.134
4. Schlitt T., Palin K., Rung J., Dietmann S., Lappe M., Ukkonen E., Brazma A. From gene networks to gene function. *Genome Res.*, 2003, Vol. 13, No. 12, pp. 2568–2576; DOI: 10.1101/gr.1111403
5. Zhu X., Gerstein M., Snyder M. Getting connected: analysis and principles of biological networks. *Genes Dev.*, 2007, Vol. 21, No. 9, pp. 1010–1024. DOI: 10.1101/gad.1528707
6. Akinshin A.A., Bukharina T.A., Golubyatnikov V.P., Furman D.P. Mathematical modeling of the interaction of two cells in the proneural cluster of the wing imaginal disk *D.melanogaster* [Matematicheskoe modelirovanie vzaimozheistviya dvukh kletok v proneiral'nom klasterere krylovogo imaginal'nogo diska *D.melanogaster*]. *Sib. Zh. Chist. Prikl. Mat.*, 2014, Vol. 14, No. 4, pp. 3–10 (in Russian).
7. Bukharina T.A., Furman D.P., Golubyatnikov V.P. A model study of the morphogenesis of *D. melanogaster* mechanoreceptors: The central regulatory circuit. *J. Bioinform. Comput. Biology*, 2015, Vol. 13, No. 1, pp. 1540006-1–1540006-15; DOI: 10.1142/S0219720015400065

8. Ayupova N.B., Golubyatnikov V.P. A Three-cell Model of the Initial Stage of Development of a Proneural Cluster. *J. Appl. Ind. Math.*, 2017. Vol. 11, No. 2, pp. 168–173; DOI: 10.1134/S1990478917020028
9. Bukharina T.A., Akin'shin A.A., Golubjatnikov V.P., Furman D.P. Matematicheskaya i chislennaya modeli central'nogo reguljatornogo kontura sistemy morfogeneza mekhanoreceptorov drozofily. [Mathematical and numerical models of the Central Regulatory Circuit of the mechanoreceptors morphogenesis system of *Drosophila*]. *Sib. Zhurn. Indust. Mat.*, 2020, Vol. 23, No. 2, pp. 41–50 (in Russian); DOI: 10.33048/SIBJIM.2020.23.203
10. Bukharina T.A., Golubyatnikov V.P., Furman D.P. Gene Network Controlling the Morphogenesis of *D. melanogaster* Macrochaetes: An Expanded Model of the Central Regulatory Circuit. *Russian Journal of Developmental Biology*, 2016, Vol. 47, No. 5, pp. 288–293; DOI: 10.1134/S1062360416050040
11. Yamasaki Y., Lim Y.M., Niwa N., Hayashi S., Tsuda L. Robust specification of sensory neurons by dual functions of charlatan, a *Drosophila* NRSF/REST-like repressor of extramacrochaetae and hairy. *Genes Cells*, 2011, Vol. 16, No. 8, pp. 896–909; DOI: 10.1111/j.1365-2443.2011.01537.x
12. 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; <https://doi.org/10.1534/genetics.109.104083>
13. 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
14. Sistemnaja komp'juternaja biologija [System computer biology]. Novosibirsk: Izd-vo SB RAN, 2008 (in Russian).
15. Golubyatnikov V.P., Kazantsev M.V., Kirillova N.E., Bukharina T.A., Furman D.P. Mathematical and numerical models of two asymmetric gene networks. *Sib. Electron. Math. Reports*, 2018, Vol. 15, pp. 1271–1283; DOI: 10.17377/semi.2018.15.103
16. Akinshin A.A., Ayupova N.B., Golubyatnikov V.P., Kirillova N.E., Podkolodnaya O.A., Podkolodnyy N.L. On a numerical model of a circadian oscillator. *Numer. Anal. Appl.*, 2022, Vol. 15, No. 3, pp. 187–196; DOI: 10.1134/S199542392203001
17. Golubyatnikov V.P., Akinshin A.A., Ayupova N.B., Minushkina L.S. Stratifications and foliations in phase portraits of gene network models. *Vavilov J. Genetics and Breeding*, 2022, Vol. 26, No. 8, pp. 758–764; DOI: 10.18699/VJGB-22-91
18. 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. 302–3030; DOI: 10.1242/dev.021923
19. Anikonov Yu.E., Gölgeleyen İ., Yildiz M. Identification problems for systems of nonlinear evolution equations and functional equations. *Adv. Differ. Equ.*, 2016, Vol. 1, article 152; DOI: 10.1186/s13662-016-0877-4
20. Moscoso del Prado J., García-Bellido A. Genetic regulation of the achaete-scute complex of *Drosophila melanogaster*. *Wilehm Roux Arch. Dev. Biology*, 1984, Vol. 193, No. 4, pp. 242–245; DOI: 10.1007/BF01260345
21. 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, Vol. 132, No. 6, pp. 1211–1222; DOI: 10.1242/dev.01691
22. Nolo R., Abbott L.A., Bellen H.J. Senseless, a Zn finger transcription factor, is necessary and sufficient for sensory organ development in *Drosophila*. *Cell*, 2000, Vol. 102, No. 3, pp.349–362; DOI: 10.1016/S0092-8674(00)00040-4
23. Roark M., Sturtevant M.A., 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 Dev.*, 1995, Vol. 9, No. 19, pp. 2384–2398; DOI: 10.1101/gad.9.19.2384
24. Agol I.J. Step Allelomorphism in *D. melanogaster*. *Genetics*, 1931, Vol. 16, No. 3, pp. 254–266.
25. Dubinin N.P. Step-allelomorphism in *D. melanogaster*. The allelomorphs *achaete2-scute10*, *achaete1-scute11* and *achaete3-scute13*. *J. Genet.*, 1932, Vol. 25, No. 2, pp. 163–181; <https://doi.org/10.1007/BF02983250>

26. 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; <https://doi.org/10.1534/genetics.109.104083>
27. Ghysen A., Dambly-Chaudière C. From DNA to form: the *achaete-scute* complex. *Genes Dev.*, 1988, Vol. 2, No. 5, pp. 495–501; DOI: 10.1101/gad.2.5.495
28. Usui K., Goldstone C., Gibert J.M., Simpson P. Redundant mechanisms mediate bristle patterning on the *Drosophila* thorax. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2008, Vol. 105, No. 51, pp. 20112–20117; DOI: 10.1073/pnas.0804282105
29. Cabrera C.V., Alonso M.C., Huikeshoven H. Regulation of *scute* function by extramacrochaete in vitro and in vivo. *Development*, 1994, Vol. 120, No. 12, pp. 3595–603; DOI: 10.1242/dev.120.12.3595
30. Acar M., Jafar-Nejad H., Giagtzoglou N., Yallampalli S., David G., He Y., Delidakis C., Bellen H.J. Senseless physically interacts with proneural proteins and functions as a transcriptional co-activator. *Development*, 2006, Vol. 133, No. 10, pp. 1979–1989; DOI: 10.1242/dev.02372
31. Pi H., Wu H.J., Chien C.T. A dual function of phyllopod in *Drosophila* external sensory organ development: cell fate specification of sensory organ precursor and its progeny. *Development*, 2001, Vol. 128, No. 14, pp. 2699–2710; DOI: 10.1242/dev.128.14.2699
32. Ramat A., Audibert A., Louvet-Vallée S., Simon F., Fichelson P., Gho M. Escargot and Scratch regulate neural commitment by antagonizing Notch activity in *Drosophila* sensory organs. *Development*, 2016, Vol. 143, No. 16, pp. 3024–3034; DOI: 10.1242/dev.134387