

УДК 573.2:57.017.64

МОДЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОГО РЕГУЛЯТОРНОГО КОНТУРА ГЕННОЙ СЕТИ МОРФОГЕНЕЗА МАКРОХЕТ *D. melanogaster*

© 2012 г. Т. А. Бухарина¹, В. П. Голубятников^{2,3}, И. В. Голубятников², Д. П. Фурман^{1,3*}¹Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090 Новосибирск, пр. Лаврентьева 10²Институт математики им. С.Л. Соболева СО РАН, 630090 Новосибирск, пр. ак. Коптюга 4³Новосибирский государственный университет, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова 2

E-mail: furman@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 28.12.10 г.

Окончательный вариант получен 09.06.11 г.

Морфогенез макрохет дрозофилы, осуществляющих функцию механорецепторов, состоит из нескольких этапов, каждый из которых имеет собственное генетическое обеспечение, описываемое в терминах генных сетей. Механорецептор развивается из одной родительской клетки (далее РКСО – Родительская Клетка Сенсорного Органа), детерминации которой в развитии макрохет принадлежит определяющая роль. Для РКСО характерно самое высокое, по отношению к окружающим клеткам, содержание пронеуральных белков AS-C, инициирующее нейральную сеть развития клетки и, тем самым, морфогенез механорецептора. Ключевой объект генной сети, поддерживающей детерминацию РКСО, представлен комплексом генов *achaete-scute* (AS-C). Активность этого комплекса контролируется центральным регуляторным контуром (ЦРК). В состав ЦРК, помимо AS-C, входят гены *hairy*, *senseless (sens)*, *charlatan (chn)*, *scratch (scrt)*, *daughterless (da)*, *extramacrochaete (emc)*, *groucho (gro)*. Через кодируемые ими белки реализуется система прямых и обратных связей, и осуществляются отношения индукции-репрессии между компонентами ЦРК. В работе рассмотрена математическая модель функционирования ЦРК как регулятора содержания в РКСО пронеуральных белков AS-C, определяющего успешное прохождение основного этапа морфогенеза механорецептора *D. melanogaster*.

Ключевые слова: дрозофила, *achaete-scute* комплекс, генные сети, математическая модель, нелинейные динамические системы, стационарные точки.

ВВЕДЕНИЕ

Большие щетинки (макрохеты) входят в состав периферической нервной системы дрозофилы и выполняют функции механорецепторов (Campanano, Modolell, 1992; Simpson, Marcellini, 2006). Механорецептор состоит из четырех клеток: трихогена (щетинковой клетки), тормогена (гнездовой клетки), нейрона и текогена (клетки оболочки нерва). Родоначальницей всех этих компонентов является единственная родительская клетка (РКСО – Родительская Клетка Сенсорного Органа). Морфогенез макрохет – это трехстадийный процесс, ключевым событием которого, определяющим самую возможность формирования механорецептора, является обособление родительской клетки из массы эктодермальных клеток крылового имагинального диска. От правильного позиционирования родительских клеток зависит структура расположения 26 макрохет на поверхности головы и тела мухи – т.н. щетиночный рисунок (Фурман, Бухарина, 2008; Furman, Bukharina, 2008).

РКСО отличается от окружающих ее клеток максимальным содержанием белков AS-C, кодируемых одноименным генным комплексом (*achaete-scute complex – AS-C*) (Reeves, Posakony, 2005). Именно это обстоятельство является критическим фактором, предопределяющим нейральную судьбу клеток и специфицирующим нейральную детерминацию РКСО.

Процесс наработки и утилизации белков комплекса находится под строгим контролем набора генов (и кодируемых ими белков), функционально объединенных в генную сеть (Furman, Bukharina, 2009). Ядро генной сети представлено центральным регуляторным контуром (ЦРК), ответственным за необходимый уровень экспрессии AS-C – главного элемента всей генетической системы, обеспечивающей морфогенез макрохет. Именно содержание белков AS-C является инициирующим фактором этого процесса.

Формализованное представление динамики накопления в РКСО требуемого содержания белков AS-C возможно в рамках математической мо-

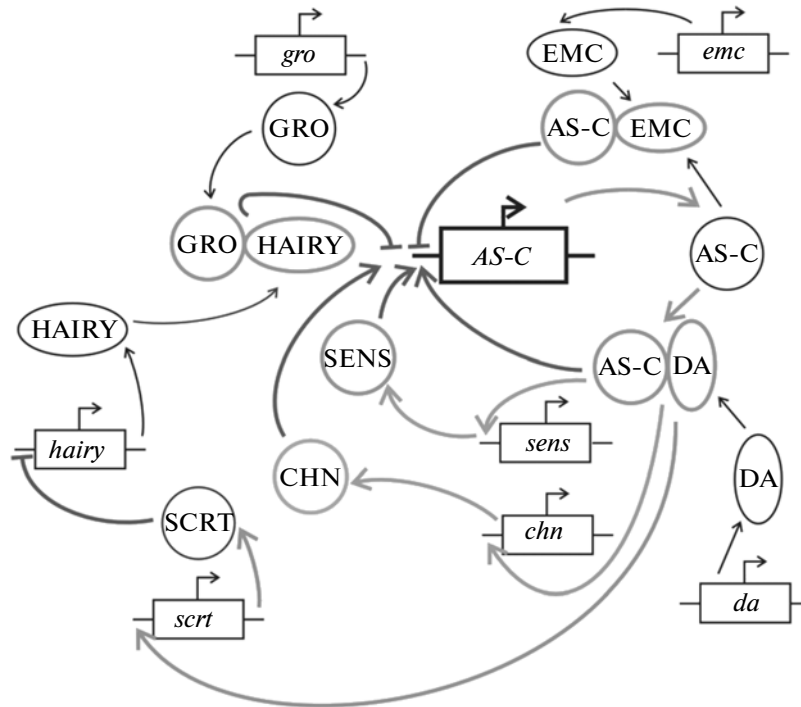


Рис. 1. Схема центрального регуляторного контура генных сетей, поддерживающих развитие макрохет дрозофилы (Furman, Bukharina, 2009). AS-C – achaete-scute комплекс, da – daughterless, gro – groucho, sens – senseless, emc – extramacrochaete, chn – charlatan, scrt – scratch. Стрелками показаны активаторные воздействия, стрелки с обрубленными концами обозначают репрессорные воздействия.

дели, описывающей функционирование ЦРК как динамической системы с наличием положительных и отрицательных обратных связей между его компонентами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Генная сеть, поддерживающая детерминацию РКСО, реконструирована на основе созданной нами базы данных, включающей результаты экспериментальных исследований морфогенеза макрохет, взятых из доступных литературных источников.

Объект моделирования: Логический анализ генной сети выявил центральный регуляторный контур (ЦРК), определяющий функционирование комплекса генов *achaete-scute (AS-C)* и морфогенез макрохет в целом (Фурман, Бухарина, 2007; Бухарина, Фурман, 2009; Furman, Bukharina, 2009). Помимо *AS-C* – ключевого элемента ЦРК, в его состав входят гены, оказывающие через одноименные белки непосредственное воздействие на экспрессию *AS-C*: *hairy*, *senseless (sens)*, *charlatan (chn)*, *scratch (scrt)* (рис. 1). Названные компоненты связаны с *AS-C* взаимными отношениями индукции-репрессии через систему прямых и обратных связей. Участие генов *daughterless (da)*, *extramacrochaete (emc)*, *groucho (gro)* в регуляции активности *AS-C* опосредуется

через формирование комплексов *AS-C/DA*, *AS-C/EMC* и *HAIRY/GRO*.

Качественное описание функционирования ЦРК сводится к следующему: контроль содержания пронеуральных белков *AS-C* в РКСО осуществляется путем авто- и трансрегуляции экспрессии генов комплекса *AS-C*. Известно, что эффективная позитивная авторегуляция (активация транскрипции) осуществляется гетеродимерами *AS-C/DA*, тогда как негативная (репрессия транскрипции) – гетеродимерами *AS-C/EMC*. Трансрегуляция экспрессии (активация или репрессия транскрипции) происходит, соответственно, через взаимодействие с регуляторной зоной белков-активаторов или репрессоров. В качестве активаторов выступают *Senseless* и *Charlatan*, репрессоры представлены комплексом состава *Hairy/GRO*. “Активаторные” гены *sens* и *chn*, свою очередь, регулируются гетеродимерами *AS-C/DA*, инициирующими их транскрипцию (Cabrera, Alonso, 1991; Van Doren et al., 1992; Cabrera et al., 1994; Vaessin et al., 1994; Van Doren et al., 1994; Nolo et al., 2000; Smith, Cronmiller, 2001; Escudero et al., 2005).

Существует также механизм, позволяющий выключить трансрегуляторное репрессорное воздействие *Hairy/GRO* на *AS-C*. Механизм опосредуется активацией экспрессии гена *scratch* гетеродимерами *AS-C/DA* с последующей репрессией

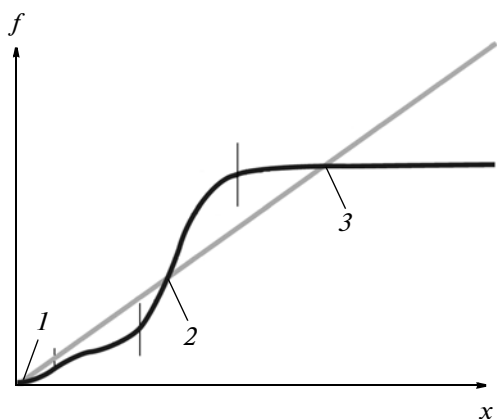


Рис. 2. Стационарные точки в системе (1). S-образная кривая представляет график функции $f = R(x)$, прямая линия представляет график функции $f = x$. Отрезки S-образной кривой между вертикальными линиями соответствуют трем ступеням приращения концентрации белков AS-C.

транскрипционной активности *hairy* (Roark et al., 1995) (рис. 1).

Модель: Регуляция активности комплекса *achaete-scute* может быть описана следующей нелинейной динамической системой:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= F_1(x, y, z, w) - x = \\ &= \frac{\sigma_1(D \cdot x) + \sigma_3(w) + \sigma_5(w)}{(1 + Gy)(1 + Ex)} - x; \\ \frac{dy}{dt} &= F_2(u) - y = \frac{C}{1 + u} - y; \\ \frac{dz}{dt} &= S_3(D \cdot x) - z, \quad \frac{du}{dt} = S_4(D \cdot x) - u. \\ \frac{dw}{dt} &= S_5(D \cdot x) - w. \end{aligned} \quad (1)$$

Переменные x, y, z, u, w обозначают соответственно концентрации белков AS-C, Hairy, Senseless, Scratch, Charlatan, кодируемых генами, входящими в состав ЦРК. Эти компоненты ЦРК обеспечивают прямые позитивные и негативные воздействия на регуляторную зону AS-C.

Параметр C учитывает отрицательную обратную связь Scratch –| Hairy.

Параметры D, G и E обозначают концентрации белков-кофакторов Daughterless, Groucho и Extramacrochaete, которые участвуют в регуляции активности AS-C, формируя гетеродимеры с белками-компонентами ЦРК, упомянутыми выше.

Воздействие на активность AS-C через положительные обратные связи описывается сигмоидными функциями $\sigma_j, j = 1, 3, 5$ и $S_i(D \cdot x), i = 3, 4, 5$. При этом сигмоидные функции σ_j соответ-

ствуют активаторным воздействиям на AS-C белков гетеродимера AS-C/DA (σ_1), Sens (σ_3) и Chn (σ_5), а сигмоидные функции $S_i(D \cdot x)$ соответствуют активаторным воздействиям AS-C/DA на гены *senseless* (S_3), *scrt* (S_4) и *chn* (S_5) (рис. 1). Здесь $S_i(0) > 0, \sigma_j(0) > 0$; произведения $(D \cdot x), (G \cdot y)$ и $(E \cdot x)$ соответствуют димерам AS-C/DA, HAIRY/GRO и AS-C/EMC.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Поскольку в правых частях всех уравнений системы (1) все функции $F_1, F_2, S_i(D \cdot x), i = 3, 4, 5$ непрерывны и ограничены, все решения системы (1) также должны быть ограничены и попадать в ограниченную область положительного октанта $x \geq 0, y \geq 0, z \geq 0, w \geq 0$. Отметим, что это свойство характерно не только для рассматриваемого ЦРК как фрагмента генной сети морфогенеза макрочет, но и для некоторых других генных сетей, функционирование которых регулируется либо отрицательными обратными связями (Голубятников и др., 2010), либо простейшими комбинациями положительных и отрицательных обратных связей (Гайдов и др., 2010).

Стационарные точки динамической системы (1): Стационарные точки динамической системы (1), то есть точки ее равновесия (устойчивого и неустойчивого) находятся из системы уравнений

$$\begin{aligned} x &= F_1(x, y, z, w), \quad y = F_2(u); \quad z = S_3(D \cdot x); \\ u &= S_4(D \cdot x); \quad w = S_5(D \cdot x), \end{aligned} \quad (2)$$

которая сводится к одному уравнению

$$x = F_1(x, F_2(S_4(D \cdot x)), S_3(D \cdot x), S_5(D \cdot x)). \quad (3)$$

Решения этого уравнения соответствуют точкам пересечения графиков двух функций: $f = x$ и $f = R(x) = F_1(x, F_2(S_4(D \cdot x)), S_3(D \cdot x), S_5(D \cdot x))$ – левой и правой частей уравнения (3). Поскольку числитель правой части первого из уравнений системы (1) состоит из суммы трех сигмоидных функций, график функции $f = R(x)$ в типичных ситуациях имеет следующий, не более чем трехступенчатый, вид (рис. 2). Найдя из уравнения (3) координату x_0 стационарной точки, мы определяем остальные координаты этой точки из системы уравнений (2):

$$\begin{aligned} y_0 &= F_2(S_4(D \cdot x_0)); \quad z_0 = S_3(D \cdot x_0); \\ u_0 &= S_4(D \cdot x_0); \quad w_0 = S_5(D \cdot x_0). \end{aligned}$$

При изменении параметров DA, GRO и EMC форма графика функции $f = R(x)$, конечно же, изменяется, и количество точек его пересечений с прямой $f = x$ при этом также может изменяться. Мы рассматриваем здесь только случаи трансверсальных (некасательных) пересечений этих графиков.

Перенумеровав точки пересечения этих графиков, можно видеть, что в точке с номером 2 производная функции $f = R(x)$ больше единицы, а в точках 1 и 3 эта производная меньше единицы.

Матрица линеаризации системы (1) в каждой из полученных таким образом стационарных точек имеет вид

$$M = \begin{pmatrix} P_{11} - 1 & -P_{12} & P_{13} & 0 & P_{15} \\ 0 & -1 & 0 & -P_{24} & 0 \\ D \cdot P_{31} & 0 & -1 & 0 & 0 \\ D \cdot P_{41} & 0 & 0 & -1 & 0 \\ D \cdot P_{51} & 0 & 0 & 0 & -1 \end{pmatrix}.$$

Здесь положительные величины P_{13} , P_{15} , P_{31} , P_{41} , P_{51} описывают производные монотонно возрастающих сигмоидных функций σ_3 , σ_5 , S_3 , S_4 , S_5 соответственно; отрицательные величины $-P_{12}$, $-P_{24}$ соответствуют отрицательным обратным связям между элементами ЦПК {HAIRY/GRO-|AS-C} и {SCRT-|HAIRY}, знак величины P_{11} зависит от того, на какой части графика функции $f = R(x)$, возрастающей или убывающей, расположена точка его пересечения с прямой $f = x$.

Вычисление характеристического многочлена этой матрицы M показывает, что два его собственных значения λ_1 , λ_2 кратны и отрицательны: $\lambda_1 = \lambda_2 = -1$. Оставшиеся три собственных значения λ_3 , λ_4 , λ_5 матрицы M находятся из уравнения $\Psi(\lambda) = (1 + \lambda)^3 - P_{11} \cdot (1 + \lambda)^2 - D \cdot (P_{31} \cdot P_{13} + P_{51} \cdot P_{15}) \cdot (1 + \lambda) - D \cdot P_{41} \cdot P_{12} \cdot P_{24} = 0$, у которого два корня λ_3 , λ_4 либо вещественны и отрицательны, либо имеют отрицательные вещественные части. Знак оставшегося (обязательно вещественного) собственного числа λ_5 определяет поведение решений динамической системы (1) в окрестности стационарной точки, что описывается величиной производной $\frac{dR(x)}{dx}$: если $\frac{dR}{dx} = P_{11} + D \cdot (P_{31} \cdot P_{13} + P_{51} \cdot P_{15}) + D \cdot P_{41} \cdot P_{12} \cdot P_{24} > 1$ (точка 2 на рис. 2), то $\lambda_5 > 0$, в таком случае соответствующая стационарная точка неустойчива;

если же $\frac{dR}{dx} < 1$ (в точках 1 и 3 на рис. 2), то $\lambda_5 < 0$, т.е. у такой стационарной точки вещественные части всех собственных чисел отрицательны, значит, эта точка устойчива.

В проведенных численных экспериментах использовались следующие стандартные сигмоидные функции:

$$\sigma_j(v) = d_j \frac{v^2}{1 + v^2}, \quad j = 1, 3, 5;$$

$$S_i(D \cdot x) = B_i \frac{\exp(k_i(D \cdot x - A_i))}{1 + \exp(k_i(D \cdot x - A_i))}, \quad i = 3, 4, 5.$$

Здесь d_1 , d_3 , d_5 – величины, характеризующие максимально возможные приращения значений ступенчатых функций σ_1 , σ_2 , σ_3 , т.е. высоты этих функций;

B_3 , B_4 , B_5 – высоты ступенчатых функций S_3 , S_4 , S_5 ;

k_3 , k_4 , k_5 – параметры, характеризующие максимальную скорость роста ступенчатых функций S_3 , S_4 , S_5 .

A_3 , A_4 , A_5 – параметры, показывающие величины сдвигов ступенчатых функций $S_3(D \cdot x)$, $S_4(D \cdot x)$, $S_5(D \cdot x)$ по оси $0x$.

Подбор значений параметров осуществлялся, исходя из экспериментальных данных о функционировании ЦПК. На рис. 2 представлен график функции $f = R(x)$, качественно отражающий поведение системы (1) при следующих значениях параметров (S-образная кривая):

$$d_1 = 5.0; \quad d_3 = 6.0; \quad d_5 = 7.0; \quad A_3 = 1.0;$$

$$A_4 = 2.0; \quad A_5 = 1.0; \quad k_3 = 3.0; \quad k_4 = 4.5; \quad k_5 = 4.0$$

$$C = 12.0; \quad D = 1.5; \quad E = 0.5; \quad G = 3.0;$$

$$B_3 = 6.0; \quad B_4 = 5.2; \quad B_5 = 9.0.$$

Параметр C (второе уравнение системы (1)) показывает амплитуду отрицательной обратной связи Scratch-|Hairu.

Прямая линия на рис. 2 является графиком функции $f = x$ и отражает теоретически ожидаемое нарастание скорости синтеза белков AS-C, если исходить из предположения о ее прямой зависимости от концентрации этих белков.

В соответствии с допущениями модели, точки пересечения графиков соответствуют стационарным точкам-координатам x положений равновесия динамической системы (1). Можно видеть, что поведение системы при этих условиях характеризуется наличием трех стационарных точек.

Таким образом, анализ построенной модели позволяет сделать несколько выводов: при любых наборах параметров система не выходит в режим бесконечного увеличения содержания белков AS-C в клетке; нарастание содержания белков AS-C происходит ступенчато; функционирование ЦПК не может носить циклического характера.

ОБСУЖДЕНИЕ

Попытки представить формализованное описание функционирования молекулярно-генети-

ческой системы, детерминирующей морфогенез макрохет, ранее ограничивались либо общей логической схемой взаимодействия групп генов на протяжении всего процесса, без ее детализации (Ghysen, Thomas, 2003), либо моделированием межклеточных взаимодействий, происходящих при выделении РКСО из массы эктодермальных клеток имагинального диска (Marnellos, Mjølness, 1998; Meir et al., 2002). В задачу нашего исследования входило рассмотрение внутриклеточных регуляторных событий, направленных на достижение критической концентрации белков AS-C и в финале приводящих к детерминации клетки как РКСО.

Динамика указанных внутриклеточных событий контролируется центральным регуляторным контуром молекулярно-генетической системы обеспечения морфогенеза макрохет. Функционирование AS-C как центрального элемента ЦРК описывается системой из пяти дифференциальных уравнений, соответствующих числу регуляторных воздействий на этот комплекс-трех активирующих и двух репрессирующих (рис. 1).

Характер изменения концентрации белков AS-C в нейтрально преддетерминированной клетке на графике рис. 2, иллюстрирующем результат, полученный на основе решения этой системы уравнений, качественно соответствует картине, наблюдаемой в эксперименте (Reeves, Posakony, 2005). Известно, что содержание белков AS-C в такой клетке, постепенно нарастая, достигает некоторого критического уровня, после чего ее судьба определяется однозначно — она становится РКСО. На графике это соответствует выходу кривой на плато на уровне максимального достигнутого значения. Фактором, ограничивающим содержание белков AS-C в преддетерминированной клетке достигнутым уровнем, является негативная авто- и трансрегуляция активности комплекса гетеродимерами AS-C/EMC и HAIRY/GRO, соответственно.

Трехступенчатость кривой на рис. 2 определяется наличием трех последовательно включающихся прямых активирующих воздействий на гены комплекса *achaete-scute* через AS-C/DA, SENS, CHN. Высота ступеней, зависящая от параметров d_j и B_j , отражает скорость изменения концентрации белков AS-C при переходе процесса на следующую ступень.

Стационарные точки соответствуют состоянию системы, в котором она на некоторое время “зависает” перед тем, как появится новый стимул в виде активирующего воздействия одного из факторов к дальнейшему изменению концентрации AS-C и переходу на следующую ступень. Такими стимулами могут быть, в частности, наработки новых порций белков AS-C/DA, SENS, CHN, инициирующих экспрессию AS-C. Число

стационарных точек определяется числом ступеней и их высотой, но в любом случае не может превышать пяти.

Предложенная математическая модель исключает возможность возникновения циклических процессов, что не противоречит всем известным литературным данным о регуляции экспрессии генного комплекса *achaete-scute* и о характере изменения содержания белков этого комплекса в родительской клетке сенсорного органа.

На графике рис. 2 кривые выходят на плато. Из экспериментальных данных, однако, известно, что содержание белков, достигнув максимума, через какое-то время начинает снижаться и к моменту начала деления РКСО падает практически до нуля (Chang et al., 2008). По-видимому, этот процесс обусловлен наличием дополнительного механизма регуляции содержания белков AS-C, связанного с их деградацией, который не учтен в рассматриваемой динамической модели и реализуется через воздействия, лежащие за пределами рассматриваемого ЦРК.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке Междисциплинарного интеграционного проекта СО РАН №119, Проекта Программы фундаментальных исследований Президиума РАН А.П.6, грантов РФФИ 09-01-00070 и РФФИ 09-04-12209-ofi_m, проекта № 2.1.1/3707 программы АВЦП “Развитие научного потенциала Высшей школы”, Госконтракта с ФАНИ №02.512.11.2332.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бухарина Т.А., Фурман Д.П. Генетический контроль развития механорецепторов у *Drosophila melanogaster* — описание в базе данных “NEUROGENESIS” // Информационный вестник ВОГиС. 2009. Т. 13. С. 186–193.
- Гайдов Ю.А., Голубятников В.П., Лихошвай В.А. О некоторых нелинейных динамических системах, моделирующих несимметричные генные сети. 2 // Вестник НГУ. 2010. Т. 10. № 1. С. 18–28.
- Голубятников В.П., Голубятников И.В., Лихошвай В.А. О существовании и устойчивости циклов в пятимерных моделях генных сетей // Сибирский журнал вычислительной математики. 2010. Т. 13. № 4. С. 403–411.
- Фурман Д.П., Бухарина Т.А. Генетический контроль формирования шетиночного рисунка у *Drosophila melanogaster* // ДАН. 2007. Т. 417. № 6. С. 484–486.
- Фурман Д.П., Бухарина Т.А. Генетический контроль развития макрохет у *Drosophila melanogaster* // Онтогенез. 2008. Т. 39. № 4. С. 245–258.
- Cabrera C.V., Alonso M.C. Transcriptional activation by heterodimers of the *achaete-scute* and *daughterless* gene products of *Drosophila* // EMBO J. 1991. V. 10. P. 2965–2973.
- Cabrera C.V., Alonso M.C., Huikeshoven H. Regulation of *scute* function by *extramacrochaete* *in vitro* and *in vivo* // Development. 1994. V. 120. P. 3595–3603.

- Campuzano S., Modolell J.* Patterning of the *Drosophila* nervous system: the *achaete-scute* gene complex // Trends Genet. 1992. V. 8. P. 202–206.
- Chang P.J., Hsiao Y.L., Tien A.C. et al.* Negative-feedback regulation of proneural proteins controls the timing of neural precursor division // Development. 2008. M. 135. P. 3021–3030.
- Escudero L.M., Caminero E., Schulze K.L. et al.* 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.
- Furman D.P., Bukharina T.A.* How *Drosophila melanogaster* forms its mechanoreceptors // Current Genomics. 2008. V. 8. P. 312–323.
- Furman D.P., Bukharina T.A.* The gene network determining development of *Drosophila melanogaster* mechanoreceptors // Comp. Biol. Chem. 2009. V. 33. P. 231–234.
- Ghysen A., Thomas R.* The formation of sense organs in *Drosophila*: a logical approach // Bioessays. 2003. V. 25. P. 802–807.
- Marnellos G., Mjolsness E.* A gene network approach to modeling early neurogenesis in *Drosophila* // Pac. Symp. Biocomput. 1998. P. 30–41.
- Meir E., von Dassow G., Munro E. et al.* Robustness, flexibility, and the role of lateral inhibition in the neurogenic network // Curr. Biol. 2002. V. 12. P. 247–349.
- 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. P. 349–362.
- Reeves N., Posakony J.W.* Genetic programs activated by proneural proteins in the developing *Drosophila* PNS // Dev. Cell. 2005. V. 8. P. 413–425.
- Roark M., Sturtevant M.A., Emery J. et al.* *scratch*, a pan-neural gene encoding a zinc finger protein related to *snail*, promotes neuronal development // Genes Dev. 1995. V. 9. P. 2384–2398.
- Simpson P., Marcellini S.* The origin and evolution of stereotyped patterns of macrochaetes on the nota of cyclorhaphous *Diptera* // Heredity. 2006. V. 97. P. 148–156.
- Smith J.E. 3rd, Cronmiller C.* The *Drosophila* *daughterless* gene autoregulates and is controlled by both positive and negative cis regulation // Development. 2001. V. 128. P. 4705–4714.
- Vaessin H., Brand M., Jan L.Y. et al.* *daughterless* is essential for neuronal precursor differentiation but not for initiation of neuronal precursor formation in *Drosophila* embryo // Development. 1994. V. 120. P. 935–945.
- Van Doren M., Bailey A.M., Esnayra J. et al.* Negative regulation of proneural gene activity: *hairy* is a direct transcriptional repressor of *achaete* // Genes Dev. 1994. V. 8. P. 2729–2749.
- Van Doren M., Powell P.A., Pasternak D. et al.* Spatial regulation of proneural gene activity: auto- and cross-activation of *achaete* is antagonized by *extramacrochaetae* // Genes Dev. 1992. V. 6. P. 2592–2605.

Model Investigation of Central Regulatory Contour of Gene Net of *D. melanogaster* Macrochaete Morphogenesis

T. A. Bukharina^a, V. P. Golubyatnikov^{b,c}, I. V. Golubyatnikov^b, and D. P. Furman^{a,c}

^a Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, pr. Lavrent'eva 10, Novosibirsk, 630090 Russia

^b Sobolev Institute of Mathematics, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, pr. akademika Koptyuga 4, Novosibirsk, 630090 Russia

^c Novosibirsk State University, ul. Pirogova 2, Novosibirsk, 630090 Russia

e-mail: furman@bionet.nsc.ru

Abstract—Morphogenesis of *drosophila* macrochaete functioning as mechanoreceptors includes several steps, each of which has their own genetic support described in terms of gene nets. Mechanoreceptor develops from one parental cell (Parental Cell of Sensor Organ—PCSO), the determination of which has a critical role in macrochaete development. The highest content of AS-C proneural proteins with respect to surrounding cells that initiate a neural way of cellular development and by means of it mechanoreceptor morphogenesis is typical for PCSO. The key object of gene net providing PCSO determination consists of gene complex *achaete-scute* (AS-C). This complex activity is controlled by central regulatory contour (CRC). Besides AS-C, CRC includes the following genes: *hairy*, *senseless* (*sens*), *charlatan* (*chn*), *scratch* (*scr*), *daughterless* (*da*), *extramacrochaete* (*emc*), and *groucho* (*gro*). The system of direct relation and feedback and induction and repression relations between CRC components are realized via the coding by these genes proteins. A mathematical model of CRC functioning as a regulator of proneural AS-C protein content in PCSO determining successful passing of the main phase of morphogenesis of *D. melanogaster* mechanoreceptor is discussed.

Keywords: *drosophila*, *achaete-scute* complex, gene nets, mathematical model, nonlinear dynamic systems, stationary points