

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ РЕГУЛЯТОРНЫЙ КОНТУР ГЕННОЙ СЕТИ
МОРФОГЕНЕЗА МАКРОХЕТ *D. melanogaster*:
РАСШИРЕННАЯ МОДЕЛЬ

© 2016 г. Т. А. Бухарина^{1,*}, В. П. Голубятников^{2,3}, Д. П. Фурман^{1,3}

¹Институт цитологии и генетики СО РАН
630090 Новосибирск, пр. Лаврентьева, д. 10

²Институт математики им. С.Л. Соболева СО РАН
630090 Новосибирск, пр. акад. Коптюга, д. 4

³Новосибирский государственный университет
630090 Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2

*E-mail: bukharina@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 03.12.2015 г.

Окончательный вариант получен 28.03.2016 г.

Макрохеты дрозофилы выполняют роль механорецепторов — сенсорных органов периферической нервной системы. Каждый механорецептор состоит из четырех специализированных клеток: щетинковой, гнездовой, нейроном и клеткой оболочки нерва. Все они происходят из единственной клетки, именуемой родительской клеткой сенсорного органа (РКСО). Обособление РКСО от окружающих ее клеток имагинального диска инициирует многостадийный процесс формирования сенсорного органа. Характерной особенностью родительской клетки является самое высокое по отношению к окружающим клеткам содержание пронеуральных белков Achaete и Scute (ASC). Динамика изменения содержания пронеуральных белков в РКСО обеспечивается генной сетью, ключевой компонент которой представлен комплексом генов *achaete-scute* (*AS-C*). Активность комплекса контролируется центральным регуляторным контуром (ЦПК). В состав ЦПК входят гены *hairy*, *senseless* (*sens*), *charlatan* (*chn*), *scratch* (*scrt*), *daughterless* (*da*), *extramacrochaete* (*emc*), *groucho* (*gro*), кодирующие транскрипционные факторы, через которые реализуется система прямых и обратных связей, и осуществляются отношения активации-репрессии между компонентами ЦПК, а также ген *phyllopod* (*phyl*), кодирующий белок-адаптор, регулирующий деградацию белков ASC. В работе предложена математическая модель функционирования в родительской клетке сенсорного органа ЦПК как регулятора содержания пронеуральных белков ASC.

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

DOI: 10.7868/S0475145016050049

ВВЕДЕНИЕ

Большие щетинки (макрохеты) выполняют функции механорецепторов и являются элементами периферической нервной системы дрозофилы (Campuzano, Modolell, 1992; Simpson, Marcellini, 2006). Дефинитивный механорецептор состоит из четырех специализированных клеток: щетинковой и гнездовой, клетки оболочки нерва и нейрона. Все они происходят из одной единственной родительской клетки.

Морфогенез макрохет — это многостадийный процесс, основополагающим событием которого является обособление родительской клетки из массы эктодермальных клеток крылового имагинального диска. Основное отличие родительской

клетки от окружающих ее клеток состоит в максимальном содержании белков Achaete и Scute (ASC), кодируемых одноименным генным комплексом (*achaete-scute* complex — *AS-C*). Именно определенный уровень белков ASC является критическим фактором, предопределяющим детерминацию родительской клетки (Reeves, Posakony, 2005).

Контроль за наработкой белков комплекса в клетке осуществляется набором генов и кодируемых ими белков, функционально объединенных в центральный регуляторный контур (ЦПК) (Бухарина, Фурман, 2009; Furman, Bukharina, 2009). Функционирование ЦПК обеспечивает экспрессию *AS-C* — главного элемента всей генетической

системы морфогенеза макрохет. В рамках ЦРК контроль экспрессии комплекса *achaete-scute* и, соответственно, наработки пронеуральных белков осуществляется путем позитивной и негативной регуляции. В позитивной регуляции *AS-C* участвуют его собственные белки в комплексе с белком *Daughterless* и *Charlatan*. Негативная регуляция экспрессии осуществляется гетеродимерами *ASC/Extramacrochaete* и белковым комплексом *Hairy/Groucho*. Белок *Senseless* способен выполнять роль как репрессора, так и активатора транскрипции *AS-C*. Формализованное представление динамики изменения содержания белков *ASC* в родительской клетке возможно в рамках математической модели, описывающей функционирование ЦРК как динамической системы с наличием положительных и отрицательных обратных связей между его компонентами.

Ранее мы разработали модель функционирования, описанного выше ЦРК (Бухарина и др., 2012; Bukharina et al., 2012). Модель предсказывала, что содержание белков *ASC* в родительской клетке повышается и выходит на плато на уровне некоторого максимального значения. Из экспериментальных данных, однако, известно, что содержание белков, достигнув максимума, через какое-то время начинает снижаться и к моменту начала деления родительской клетки падает практически до нуля (Chang et al., 2008). Следовательно, существует дополнительный механизм регуляции содержания белков *ASC*, связанный, как мы считаем, с их деградацией, который не был учтен в рассмотренной ранее модели.

Для процесса деградации белков необходимо формирование убиквитинизирующего комплекса, в состав которого входит адапторный белок и убиквитин лигаза. Этот комплекс опознает белок, предназначенный для деградации, и присоединяет к нему одну или несколько молекул убиквитина, служащего идентификатором готовности белков к стандартному процессу утилизации в протеасомах. Функцию адаптора для *ASC* белков выполняет *PHYL*, а функцию убиквитин лигазы – *Seven-in-absentia (SINA)*. Присоединение *PHYL* к белкам *ASC* делает последние доступными для ферментов, осуществляющих деградацию. Время жизни пронеуральных белков обусловлено скоростью накопления *PHYL* (Chang et al., 2008). Экспрессия гена *phyllopod*, в свою очередь, зависит от белков *ASC*, которые, будучи транскрипционными факторами, иницируют его транскрипцию (Pi et al., 2004). Существующая авторегуляторная петля, действующая по принципу обратной связи, обеспечивает координацию экспрессии участвующих генов и сбалансированность содержания соответствующих белков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект моделирования: объектом моделирования является расширенный центральный регуляторный контур (ЦРК) генной сети “Нейрогенез: Детерминация”, обеспечивающей выделение родительской клетки сенсорного органа из пула клеток пронеурального кластера.

Генная сеть “Нейрогенез: Детерминация” реконструирована путем аннотирования доступных на сегодня литературных источников и содержит информацию о 72 генах, 7 РНК и 95 белках. Выделение ЦРК базировалось на принципе наличия взаимных регуляторных отношений между его компонентами.

В ЦРК были включены следующие компоненты:

– гены *AS-C*, белки *ASC* и белковые комплексы, сформированные с их участием;

– белки – регуляторы активности комплекса *achaete-scute*, которые действуют на этапе детерминации родительской клетки, и кодирующие их гены: *hairy*, *senseless (sens)*, *charlatan (chn)*, *daughterless (da)*, *extramacrochaete (emc)*, *groucho (gro)*, *scratch (scrt)*, *phyllopod (phyl)* и *seven-in-absentia (sina)* (рис. 1).

Качественно функционирование ЦРК можно описать следующим образом: содержания пронеуральных белков *ASC* в родительской клетке контролируется само- и трансрегуляцией экспрессии генов комплекса *AS-C*. Эффективная позитивная саморегуляция осуществляется гетеродимерами *ASC/DA*, тогда как негативная – гетеродимерами *ASC/EMC*. Трансрегуляция экспрессии *AS-C* (позитивная и негативная) происходит через взаимодействие с его регуляторной зоной белков-активаторов или репрессоров соответственно. В качестве активаторов выступают *Senseless* и *Charlatan*, репрессоры представлены белковым комплексом состава *Hairy/GRO*. “Активаторные” гены *sens* и *chn*, в свою очередь, регулируются гетеродимерами *ASC/DA*, иницирующими их транскрипцию (Cabrera, Alonso, 1991; Van Doren et al., 1992, 1994; Cabrera et al., 1994; Vaessin et al., 1994; Nolo et al., 2000; Smith, Cronmiller, 2001; Escudero et al., 2005).

Транскрипция *AS-C* может быть запущена не только через воздействие активаторов, но и при снятии трансрегуляторного репрессорного действия *Hairy/GRO*. Это влияние обусловлено активацией экспрессии гена *scratch* гетеродимерами *ASC/DA* с последующей репрессией белком *Scratch* транскрипционной активности гена *hairy* (Roark et al., 1995).

Существенным в рамках модели является динамика изменения содержания адапторного белка *PHYL*, поскольку только этот белок непосредственно связан с функционированием рассматриваемого ЦРК.

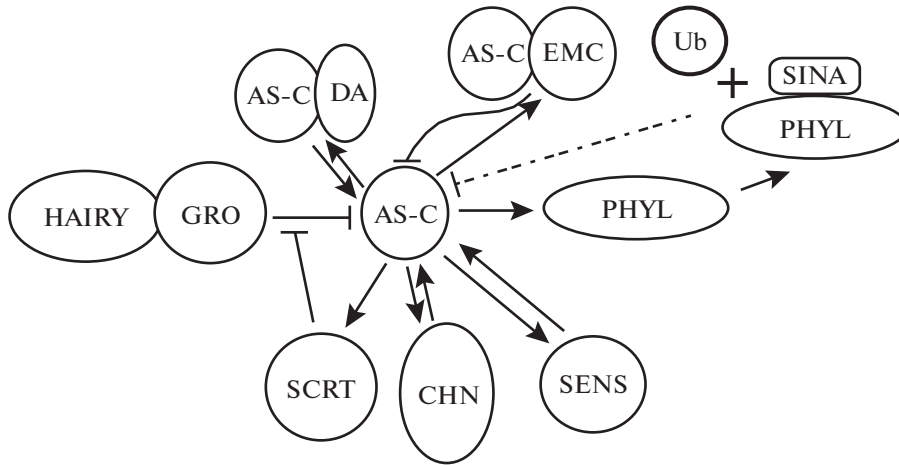


Рис. 1. Расширенная и уточненная схема центрального регуляторного контура, функционирующего в родительской клетке сенсорного органа крылового имагинального диска дрозифилы. AS-C – белки *achaete-scute* комплекса, DA – Daughterless, GRO – Groucho, SENS – Senseless, EMC – Extramacrochaete, CHN – Charlatan, SCRT – Scratch, Ub – Ubiquitin, PHYL – Phyllopod, SINA – Seven in absentia. Стрелками показаны активаторные воздействия, стрелки с тупыми концами обозначают репрессорные воздействия.

Модель: При моделировании генных сетей положительные и отрицательные обратные связи обычно описываются сигмоидными функциями

$$S(x) = \frac{a(x + b)^n}{1 + (x + c)^n} \text{ и, соответственно, функциями}$$

Хилла $h(y) = \frac{d}{1 + (k + y)^m}$; где $a, d > 0$; m, n – целые, b, c, k – вещественные (Лихошвай и др., 2008).

Для качественного анализа модели ЦРК будем рассматривать нелинейную шестимерную динамическую систему (1) в безразмерной форме:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= F_1(x, y, z, w) - x(1 + p\Sigma U) = \\ &= \frac{S_1(Dx) + S_2(z) + S_7(w)}{(1 + Gy)(1 + Ex)} - x(1 + p\Sigma U); \\ \frac{dy}{dt} &= F_2(u) - y = \frac{B}{1 + u} - y; \quad \frac{dz}{dt} = S_3(Dx) - z; \quad (1) \\ \frac{du}{dt} &= S_4(Dx) - u; \quad \frac{dw}{dt} = S_5(Dx) - w; \\ \frac{dp}{dt} &= S_6(Dx) - p. \end{aligned}$$

Переменные x, y, z, w обозначают соответственно концентрации белков AS-C, Hairy, Senseless, Charlatan, кодируемых одноименными генами, входящими в состав ЦРК. Эти белки или их комплексы с белками-кофакторами непосредственно воздействуют на регуляторную зону AS-C, обеспечивая позитивные (активация транскрипции) или негативные (подавление транскрипции) эффекты.

Переменной u обозначена концентрация белка Scratch, участвующего в регуляции экспрессии AS-C непрямым образом.

Переменная p обозначает концентрацию белка Phyllopod (PHYL).

Параметры D, G и E в первом уравнении системы (1) обозначают концентрации белков-кофакторов Daughterless, Groucho и Extramacrochaete, участвующих в регуляции активности AS-C через формирование гетеродимеров ASC/DA, ASC/EMC и Hairy/GRO. Параметр $B > 0$ во втором уравнении системы (1) учитывает отрицательную обратную связь Scratch –| Hairy, а параметры U и Σ обозначают концентрации белков Ubiquitin (Ub) и Seven in absentia (SINA).

Сигмоидные функции $S_i(Dx) > 0$ моделируют положительные обратные связи и отмечены стрелками на рис. 1. Произведения Dx, Gy и Ex отвечают димерам DA/ASC, GRO/HAIRY и EMC/ASC, а произведение $pU\Sigma$ соответствует тримеру ACS/PHYL/SINA.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Прежде чем приступить к анализу математической модели функционирования ЦРК в родительской клетке щетиночного органа дрозифилы, остановимся на рассмотрении роли Senseless в регуляции активности генов AS-C. Как уже отмечалось выше, SENS может выступать как в роли активатора, так и в роли репрессора. Строго говоря, схема ЦРК должна выглядеть следующим образом (рис. 2).

Направление влияния Senseless на транскрипцию AS-C зависит от его собственного содержа-

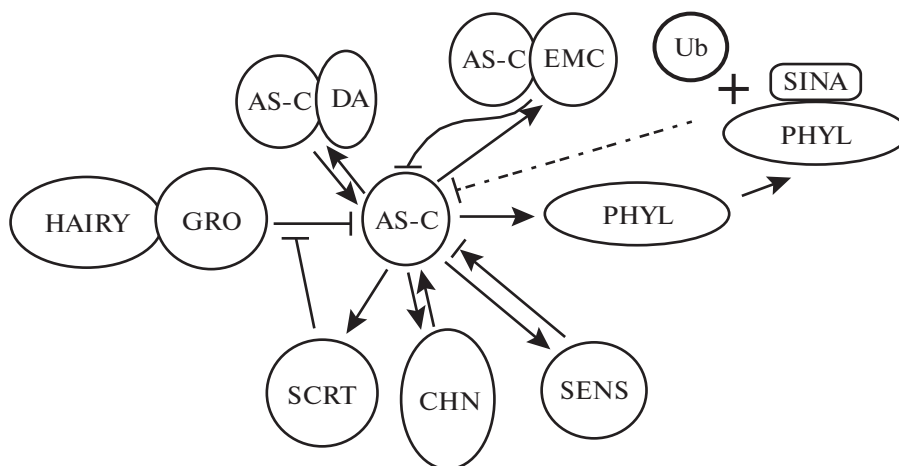


Рис. 2. Обобщенная схема ЦПК.

ния в клетке. При низком содержании в клетке SENS выступает как репрессор активности пронейральных генов, а при высоком содержании SENS выступает активатором их экспрессии. В литературе предпринималось много попыток объяснить столь необычное поведение Senseless. В настоящее время наиболее вероятным считается следующее объяснение такого поведения SENS (Nolo et al., 2000, Jafar-Nejad et al., 2003, 2006; Acar et al., 2006). Транскрипционный фактор Senseless способен связываться как с ДНК, так и с пронейральными белками. Аффинность Senseless к ДНК выше, чем к пронейральным белкам, поэтому при небольшом количестве SENS в клетке происходит преимущественное связывание этого транскрипционного фактора со специфическими сайтами связывания в энхансерных районах *AS-C* – S-боксами, что ведет к репрессии активности генов комплекса. По мере того, как содержание белков ASC и SENS в клетке возрастает, происходит насыщение сай-

тов связывания Senseless и свободный белок связывается с комплексом пронейральных белков ASC/DA. В этом варианте SENS выступает в роли коактиватора и усиливает экспрессию генов комплекса *achaete-scute*. Акар с сотр. выдвинули гипотезу, объясняющую переключение между двумя противоположными воздействиями Senseless на транскрипцию *AS-C*, переходом между двумя различными конформационными состояниями белка. Связываясь с комплексом пронейральных белков, Senseless меняет свою конформацию, что позволяет ему усиливать действие других ко-активаторов и /или делает комплекс ASC/DA доступным для связывания с иными факторами, усиливающих его активирующее воздействие (Acar et al., 2006).

Кроме того, переключение “репрессор-активатор” зависит от уровня содержания белков E(SPL) в клетке. Присутствие последних усиливает репрессорную функцию Senseless (Acar et al., 2006). Поскольку в родительской клетке отсутствуют белки E(spl) (Nolo et al., 2000, Jafar-Nejad et al., 2003, 2006; Acar et al., 2006), можно пренебречь репрессорной функцией SENS и считать, что в РКСО ЦПК функционирует в виде, представленном на рис. 1.

Функционирование *AS-C* в ЦПК (рис. 1) описано динамической системой из шести дифференциальных уравнений (1), соответствующих числу регуляторных воздействий на этот комплекс – трех активирующих и трех репрессирующих (рис. 1).

На рис. 3 представлен график, иллюстрирующий результат поиска стационарной точки динамической системы (1).

Стационарные точки (точки равновесия) динамической системы (1) находятся из системы уравнений

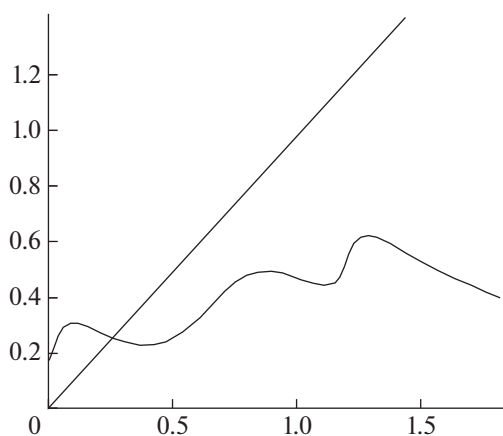


Рис. 3. Стационарная точка системы (1).

$$\begin{aligned} x(1 + p\Sigma U) &= F_1(x, y, z, w), \quad y = F_2(u); \\ z &= S_3(Dx); \quad u = S_4(Dx); \quad w = S_5(Dx), \\ p &= S_6(Dx), \end{aligned} \quad (2)$$

которое сводится к одному уравнению

$$\begin{aligned} x(1 + S_6(Dx)\Sigma U) &= \\ &= F_1(x, F_2(S_4(Dx)), S_3(Dx), S_5(Dx)). \end{aligned} \quad (3)$$

Решения этого уравнения соответствуют точкам пересечения графиков двух функций: $f = x$ и $f = R(x) = \frac{F_1(x, F_2(S_4(Dx)), S_3(Dx), S_5(Dx))}{1 + S_6(Dx)\Sigma U}$

(рис. 3). Поскольку числитель правой части первого из уравнений системы (1) представлен суммой трех сигмоидных функций, график функции $f = R(x)$ в типичных ситуациях имеет не более чем “трехступенчатый” вид (рис. 3). Найдя из уравнения (3) координату x_0 стационарной точки, мы определяем остальные ее координаты из системы (2): $y_0 = F_2 \times (S_4(Dx_0))$; $z_0 = S_3(Dx_0)$ и т.д., см., например, Gaidov, Golubyatnikov, 2011. При изменении параметров U, Σ, D, G и E форма графика функции $f = R(x)$ изменяется, и количество точек его пересечений с прямой $f = x$ при этом также может изменяться. Заметим, что мы рассматриваем здесь только трансверсальные (некасательные) пересечения графиков.

Матрица линеаризации системы (1) в стационарной точке имеет вид

$$M = \begin{pmatrix} q_{11} - (1 + p\Sigma U) & -q_{12} & q_{13} & 0 & q_{15} & -x\Sigma U \\ 0 & -1 & 0 & -q_{24} & 0 & 0 \\ Dq_{31} & 0 & -1 & 0 & 0 & 0 \\ Dq_{41} & 0 & 0 & -1 & 0 & 0 \\ Dq_{51} & 0 & 0 & 0 & -1 & 0 \\ Dq_{61} & 0 & 0 & 0 & 0 & -1 \end{pmatrix}.$$

Здесь $q_{11} = \frac{\partial F_1}{\partial x}$, и положительные величины

$q_{13}, q_{15}, q_{31}, q_{41}, q_{51}, q_{61}$ равны, соответственно, производным возрастающих сигмоидных функций $S_1, S_2, S_3, S_4, S_5, S_6$. Отрицательные величины $-q_{12} = \frac{\partial F_1}{\partial y}, -q_{24} = \frac{\partial F_2}{\partial u}$ описывают отрицательные обратные связи {GRO–HAIRY–|ASC}, {SCRT–|HAIRY}. Все производные вычисляются в стационарной точке.

Пусть $q_{135} := q_{31}q_{13} + q_{51}q_{15}$ и $q_{124} := q_{12}q_{24}q_{42}$. Характеристический многочлен матрицы M линеаризации системы (1) имеет вид

$$\Phi(\lambda) = (1 + \lambda)^3 \Psi(\lambda), \text{ где}$$

$$\begin{aligned} \Psi(\lambda) &= (1 + \lambda)^3 - (q_{11} - p\Sigma U)(1 + \lambda)^2 - \\ &- D(q_{135} - q_{61}x\Sigma U)(1 + \lambda) - Dq_{124}. \end{aligned}$$

Значит в стационарной точке системы (1) три собственных числа матрицы M кратны и отрицательны: $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3 = -1$. Оставшиеся три собственных значения $\lambda_4, \lambda_5, \lambda_6$ этой матрицы M находятся из уравнения $\Psi(\lambda) = 0$. Вещественные части этих собственных значений также отрицательны, значит, стационарная точка устойчива.

До сих пор при моделировании нейрогенеза у дрозофилы эмпирические данные, видимо, в силу сложности молекулярно-генетической системы, обеспечивающей этот процесс, огрублялись.

Исторически одной из первых была предложена математическая модель ранних стадий нейрогенеза у дрозофилы с двумя условными “генами”: один определял proneйральное состояние клетки, а второй – эпителиальное. При этом каждый такой “ген” объединял целый набор реальных генов (Marnellos, Mjolsness, 1998).

В другой модели формирование сенсорных органов рассматривалось как результат взаимодействия четырех групп генов, объединенных по сходству их роли в этом процессе (“гены предструктуры”, “нейрогенные гены”, “гены клеточного цикла” и “proneйральные гены”), и анализировалась логическая схема их взаимодействия (Ghysen, Thomas, 2003).

Наконец, выделение родительской клетки из массы эпителиальных клеток имагинального диска было описано в рамках моделей латерального ингибирования (Meir et al., 2002; Hsu et al., 2006; Varad et al., 2011). Наиболее реалистичной представляется модель, учитывающая роль как генов *AS-C*, так и некоторых генов, участвующих в Notch сигнальном пути (Meir et al., 2002).

Следует отметить, что в перечисленных моделях акцент делался на межклеточные взаимодействия. При этом не учитывались процессы, происходящие в самой родительской клетке, ведущие к накоплению белков ASC и тем самым к детерминации ее нейральной судьбы.

Мы же сосредоточили свое внимание как раз на рассмотрении внутриклеточных процессов, происходящих в будущей родительской клетке. В задачу нашей работы входило создание математической модели, описывающей изменения содержания белков ASC в этой клетке под контролем ЦПК.

Из эксперимента известно, что содержание белков ASC в такой клетке, постепенно нарастает, достигает некоторого критического уровня, а затем падает почти до нуля (Reeves, Posakony, 2005; Chang et al., 2008). Ступенчатость кривой на рис. 3 определяется сложностью системы регуляции экспрессии генов комплекса *achaete-scute*, а именно наличием трех последовательно включаемых прямых активирующих воздействий на гены комплекса *achaete-scute* через SENS, CHN, а также непрямого активирующего воздействия че-

рез SCRT. Это гарантирует развитие щетиночного органа в случае “выключения” одного из них, например, в результате мутации. Достижение системой каждой из ступеней повышает вероятность развития щетинки. Косвенным подтверждением такого предположения может служить тот факт, что у большинства мутантов по генам, входящим в ЦПК и отвечающим за усиление экспрессии генов *AS-C*, элиминации всех макрохет нотума не происходит.

Таким образом, анализ построенной модели позволяет сделать несколько выводов: как и в нашей предыдущей модели (Бухарина и др., 2012) нарастание содержания белков *ASC* происходит ступенчато; функционирование ЦПК не носит циклического характера. Но в расширенной модели при любых наборах параметров система не выходит ни в режим бесконечного увеличения содержания белков *ASC* в клетке, ни в режим поддержания в ней некоторого уровня этих белков. Как и в эксперименте, концентрация белков *ASC* падает после достижения своего максимального значения. Все это позволяет говорить о том, что наша модель адекватно описывает динамику накопления и деградации белков *ASC* в родительской клетке.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке проекта 0324-2015-0003 “Генетические основы молекулярной генетики, клеточной биологии, биоинформатики и биотехнологии” и грантом РФФИ 15-01-00745.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бухарина Т.А., Голубятников В.П., Голубятников И.В. и др. Модельное исследование центрального регуляторного контура геной сети морфогенеза макрохет *D. melanogaster* // Онтогенез. 2012. Т. 43. № 1. С. 54–59.
- 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.
- Лихошвай В.А., Голубятников В.П., Демиденко Г.В. и др. Теория генных сетей // Системная компьютерная биология. Новосибирск: Изд. СО РАН, 2008. С. 397–480.
- Acar M., Jafar-Nejad H., Giagtzoglou N. et al. Senseless physically interacts with proneural proteins and functions as a transcriptional co-activator // Development. 2006. V. 130. P. 1979–1989.
- Barad O., Hornstein E., Barkai N. Robust selection of sensory organ precursors by the Notch-Delta pathway // Curr. Opin. Cell Biol. 2011. V. 23. P. 663–667.
- Bukharina T.A., Golubyatnikov V.P., Golubyatnikov I.V., Furman D.P. Mathematical modeling of the first phase of morphogenesis of mechanoreceptors in *D. melanogaster* // J. Appl. Ind. Math. 2012. V. 6. № 2. P. 145–149.
- 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. V. 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. The gene network determining development of *Drosophila melanogaster* mechanoreceptors // Comp. Biol. Chem. 2009. V. 33. P. 231–234.
- Gaidov Yu.A., Golubyatnikov V.P. On the existence and stability of cycles in gene networks with variable feedbacks // Contemporary Mathematics. 2011. V. 553. P. 61–74.
- Ghysen A., Thomas R. The formation of sense organs in *Drosophila*: a logical approach // Bioessays. 2003. V. 25. P. 802–807.
- Hsu C.-P., Lee P.-H., Chang C.-W. et al. Constructing quantitative models from qualitative mutant phenotypes preferences in selecting sensory organ precursors // Bioinformatics. 2006. V. 22. P. 1375–1382.
- Jafar-Nejad H., Acar M., Nolo R. et al. Senseless acts as a binary switch during sensory organ precursor selection // Genes Dev. 2003. V. 17. P. 2966–2978.
- Jafar-Nejad H., Tien A.C., Acar M. et al. Senseless and Daughterless confer neuronal identity to epithelial cells in the *Drosophila* wing margin // Development. 2006. V. 133. P. 1683–1692.
- 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.
- Pi H., Huang S.K., Tang C.Y. et al. *phyllopod* is a target gene of proneural proteins in *Drosophila* external sensory organ development // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2004. V. 101. P. 8378–8383.
- 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., III, 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.

Gene Network Controlling the Morphogenesis of *D. melanogaster* Macrochaetes: An Expanded Model of the Central Regulatory Circuit

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

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

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

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

*e-mail: bukharina@bionet.nsc.ru

Received December 3, 2015; in final form, March 28, 2016

The *drosophila* macrochaetes act as mechanoreceptors, the sensory organs of the peripheral nervous system. Each mechanoreceptor consists of four specialized cells, namely, the shaft, socket, neuron, and sheath. All these cells develop from a single cell referred to as the sensory organ precursor (SOP) cell. The SOP cell segregates from the surrounding cells of imaginal disc, thereby launching multistage sensory organ development. A characteristic feature of the SOP cell is the highest content of the proneural proteins Achaete and Scute (ASC) as compared with the surrounding cells. The pattern of changes in the content of proneural proteins in the SOP cell is determined by a gene network with the *achaete-scute* (*AS-C*) gene complex as its key component. The activity of this complex is controlled by the central regulatory circuit (CRC), containing the genes *hairy*, *senseless* (*sens*), *charlatan* (*chn*), *scratch* (*scrt*), *daughterless* (*da*), *extramacrochaete* (*emc*), and *groucho* (*gro*), encoding the transcription factors involved in the system of feedforwards and feedbacks and implementing the activation–repression of CRC components, as well as the gene *phyllopod* (*phyl*), an adaptor protein that controls the degradation of ASC proteins. A mathematical model describing the CRC functioning in the SOP cell as a regulator of the content of ASC proneural proteins is proposed.

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