

МОДЕЛЬ ЦЕНТРАЛЬНОГО РЕГУЛЯТОРНОГО КОНТУРА ОДНОЙ МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ ГЕННОЙ СЕТИ

В.П. Голубятников^{1,3*}, Т.А. Бухарина², Д.П. Фурман^{2,3}

¹ *Институт математики им. С.Л. Соболева СО РАН, Новосибирск, пр. ак. Коптюга 4*

² *Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, пр. Лаврентьева 10*

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

Abstract. Using approach described in [1,3], we give a qualitative analysis of phase portrait of a nonlinear dynamical system as models of some particular gene network responsible for regulation of the *achaete-scute* genes, which control synthesis of the AS-C protein in drosophila sensory organ precursor cell.

В состав периферической нервной системы дрозофилы входят макрохеты, выполняющие функцию механорецепторов. Каждый механорецептор состоит из четырех клеток, происходящих путем серии делений единственной родительской клетки. Обособление родительской клетки из массы эктодермальных клеток крылового имагинального диска является ключевым событием формирования механорецептора и поддерживается многокомпонентной генной сетью. Характеристический признак родительской клетки – максимальное относительно окружающих клеток содержание белков AS-C, кодируемых одноименным генным комплексом. Совокупность молекулярно-генетических факторов, определяющих экспрессию генов комплекса и их взаимодействия, объединяются в центральный регуляторный контур генной сети (ЦРК) (Рисунок 1). Нарботка белков AS-C определяется как авторегуляторными процессами (положительная регуляция гетеродимерами AS-C/Daughterless, негативная – гетеродимерами AS-C/Extramacrochaete), так и активностью генов *senseless*, *charlatan* и *scratch* (положительная регуляция) и *hairy* (негативная регуляция). Деградация белков AS-C происходит с участием белка Phyllopod, синтез которого инициируется гетеродимерами AS-C/Daughterless. Присоединение Phyllopod к белкам AS-C определяет возможность их утилизации в соответствующей ферментной системе. Происходящее при этом падение концентрации белков AS-C в родительской клетке служит сигналом к ее делению с последующим формированием механорецептора.

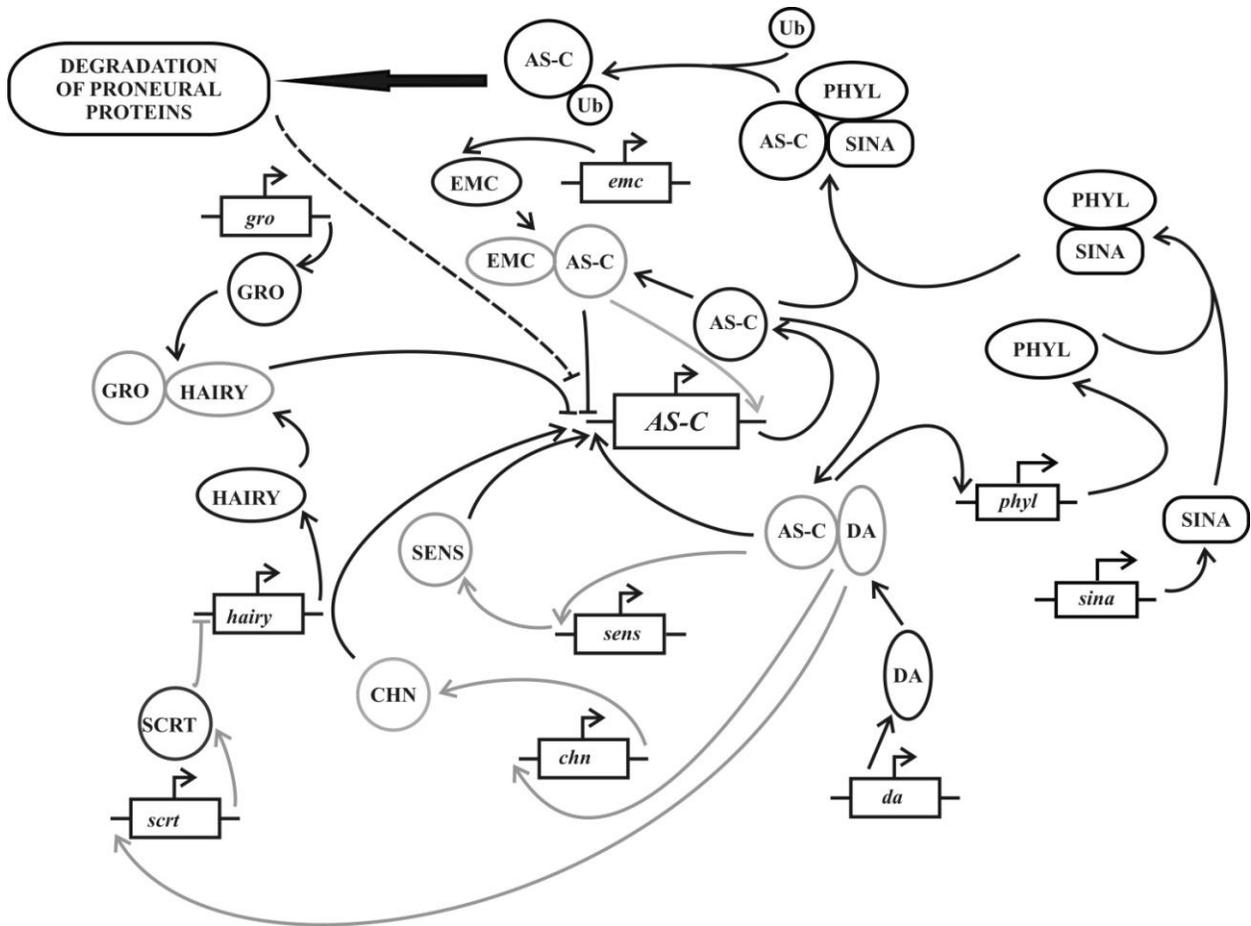


Рис. 1. Схема центрального регуляторного контура генной сети, поддерживающей развитие механорецепторов дрозофилы.

При моделировании генных сетей положительные и отрицательные обратные связи описываются обычно сигмоидными функциями $S(x) = \frac{a \cdot (x+b)^n}{1+(x+c)^n}$ и, соответственно,

функциями Хилла $h(y) = \frac{d}{1+(k+y)^m}$; здесь $a, d > 0$; m, n – целые, b, c, k – вещественные, см.

[1]. В безразмерной форме рассматриваемый ЦРК как составляющая часть генной сети описывается нелинейной динамической системой

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= F_1(x, y, z, w) - x = \frac{\sigma_1(D \cdot x) + \sigma_3(z) + \sigma_5(w)}{(1 + G \cdot y)(1 + E \cdot x)} - x(1 + p \cdot \Sigma \cdot U); \\ \frac{dy}{dt} &= F_2(u) - y = \frac{B}{1+u} - y; \quad \frac{dz}{dt} = S_3(D \cdot x) - z; \quad \frac{du}{dt} = S_4(D \cdot x) - u; \end{aligned} \quad (1)$$

$$\frac{dw}{dt} = S_5(D \cdot x) - w; \quad \frac{dp}{dt} = S_6(D \cdot x) - p.$$

Здесь $B > 0$ – положительный параметр, переменные x, y, z, u, w, p обозначают концентрации белков AS-C, Hairy, Senseless (SENS), Scratch (SCRT), Charlatan (CHN), Phyllopod (PHYL) соответственно, см. [3]. Параметры U, Σ, D, G и E обозначают концентрации белков Ubiquitin (Ub), Seven in absentia (SINA), Daughterless (DA), Groucho (GRO) и Extramacrochaete (EMC). Определение величин указанных параметров по результатам биологических и численных экспериментов составляет важную обратную задачу, которая обычно решается с помощью метода наименьших квадратов.

Сигмоидные функции $S_i(D \cdot x) > 0, i = 3, 4, 5, 6$ и $\sigma_j > 0, j = 1, 3, 5$ моделируют положительные обратные связи и отмечены стрелками на рисунке 1, здесь $S_i(0) > 0, \sigma_j(0) > 0$; произведения Dx, Gy и Ex отвечают димерам DA–(AS-C), GRO–HAIRY и EMC–(AS-C), а произведение $p \cdot \Sigma \cdot U$ соответствует тримеру (AC-S)–PHYL–SINA. Отрицательные обратные связи обозначены на рисунке «стрелками с обрубленными концами» –|.

Обозначим через $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$, соответственно, супремумы ограниченных функций $F_1, F_2, S_i, i = 3, 4, 5, 6$, и пусть $\Pi = [0, C_1] \times [0, C_2] \times [0, C_3] \times [0, C_4] \times [0, C_5] \times [0, C_6]$. На всех гранях этого параллелепипеда траектории шестимерной динамической системы (1) направлены вовнутрь этого параллелепипеда, и все траектории этой системы со временем попадают вовнутрь Π . Поэтому сумма индексов векторного поля скоростей системы (1) по всем её стационарным точкам равна +1. Эти рассуждения о топологических характеристиках векторных полей использовались нами в [2] при описании аналогичных генных сетей.

Стационарные точки динамической системы (1) находятся из системы уравнений

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

которое сводится к одному уравнению

$$x(1 + S_6(D \cdot x) \cdot \Sigma \cdot U) = F_1(x, F_2(S_4(D \cdot x)), S_3(D \cdot x), S_5(D \cdot x)). \quad (3)$$

Решения этого уравнения соответствуют точкам пересечения графиков двух функций: $f=x$ и

$$f = R(x) := \frac{F_1(x, F_2(S_4(D \cdot x)), S_3(D \cdot x), S_5(D \cdot x))}{1 + S_6(D \cdot x) \cdot \Sigma \cdot U}, \quad \text{как на Рисунке 2. Поскольку числитель}$$

правой части первого из уравнений системы (1) представлен суммой трёх сигмоидных функций, график функции $f = R(x)$ в типичных ситуациях имеет не более чем «трёхступенчатый» вид, см. Рисунок 2. Найдя из уравнения (3) координату x_0 стационарной точки, мы определяем остальные её координаты из системы (2): $y_0 = F_2(S_4(D \cdot x_0)); z_0 = S_3(D \cdot x_0);$ и т.д.

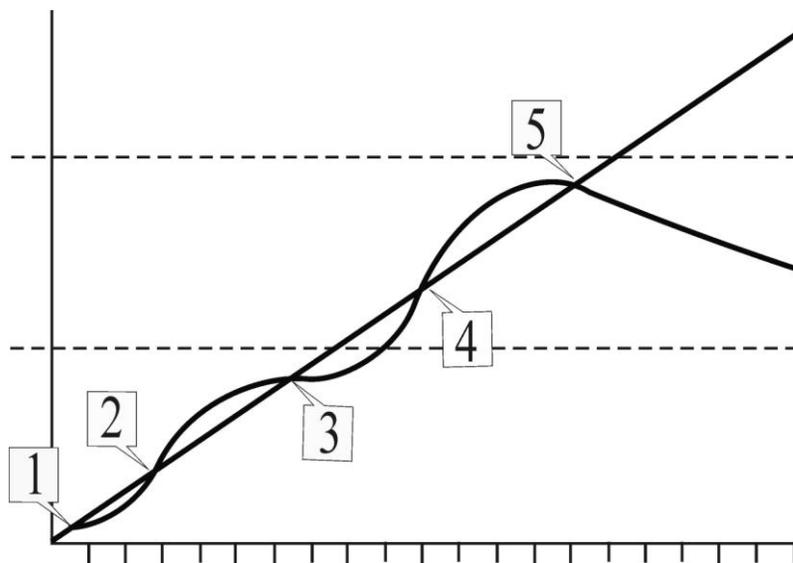


Рис. 2. Стационарные точки системы (1).

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. Мы рассматриваем здесь только случаи трансверсальных пересечений.

Перенумеруем эти точки пересечения слева направо. Тогда в точках с чётными номерами производная функции $f=R(x)$ больше единицы, а в точках с нечетными номерами эта производная меньше единицы.

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

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

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 $\sigma_3, \sigma_5, S_3, S_4, S_5, S_6$.

Отрицательные величины $-q_{12} = \frac{\partial F_1}{\partial y}, -q_{24} = \frac{\partial F_2}{\partial u}$ описывают отрицательные обратные связи

{GRO-HAIRY-|AS-C}, {SCRT-|HAIRY}. Все производные вычисляются в стационарной точке.

Пусть $q_{135} := q_{31} \cdot q_{13} + q_{51} \cdot q_{15}$ и $q_{124} := q_{12} \cdot q_{24} \cdot q_{42}$. Характеристический многочлен матрицы M линеаризации системы (1) имеет вид $\Phi(\lambda) = (1 + \lambda)^3 \cdot \Psi(\lambda)$, где

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

Значит в любой 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 $\Psi(\lambda) = 0$.

В случае $q_{135} - q_{61} \cdot x \cdot \Sigma \cdot U > 0$ два корня этого уравнения λ_4, λ_5 либо вещественны и отрицательны, либо имеют отрицательные вещественные части, а знак оставшегося (обязательно вещественного) собственного числа λ_6 определяет поведение траекторий динамической системы (1) в окрестности стационарной точки следующим образом:

Если $\frac{dR}{dx} \equiv q_{11} + D \cdot (q_{135} - q_{61} \cdot x \cdot \Sigma \cdot U) + D \cdot q_{124} > 1$ (точки с чётными номерами на Рисунке 2),

то $\lambda_6 > 0$, в таком случае соответствующая стационарная точка неустойчива, и индекс

векторного поля скоростей в этой точке равен -1 . Если же $\frac{dR}{dx} < 1$ (в точках с нечётными

номерами на Рисунке 2), то $\lambda_6 < 0$, т.е. у такой стационарной точки все собственные числа отрицательны. Значит, эта точка устойчива, индекс векторного поля в такой стационарной точке равен $+1$, и каждая такая точка имеет свою область притяжения.

Случай $q_{135} - q_{61} \cdot x \cdot \Sigma \cdot U < 0$ рассматривается аналогично.

Трехступенчатость кривых, представленных на рисунке 2, определяется наличием трех последовательно включающихся прямых активирующих воздействий на гены комплекса *achaete-scute*: через авторегуляцию гетеродимерами AS-C/Daughterless, а также через белковые продукты генов *senseless* и *charlatan*. «Высота» ступеней отражает скорость изменения концентрации белков AS-C при переходе на следующую ступень, зависящую, в

том числе, и от влияния гена *scratch*, влияющего на изменение концентрации белков AS-C опосредованным образом – через выключение активности гена *hairy*. Число стационарных точек определяется числом ступеней и их высотой, но в рамках рассматриваемой модели не может превышать пяти.

Существенно, что предложенная математическая модель исключает возможность возникновения в ЦРК циклических процессов. С биологической точки зрения это означает, что функционирование ЦРК обеспечивает только направленное нарастание содержания белков AS-C до значений, критичных для установления статуса клетки как родительской. Происходящая затем активация гена *phyllopod*, служащего связующим звеном между системами синтеза и деградации белков AS-C в родительской клетке, приводит к падению концентрации белков AS-C.

При соответствующем подборе параметров модель адекватно описывает процесс выделения родительской клетки и изменение содержания белков AS-C. Нахождение этих параметров и составляет предмет указанной выше обратной задачи. В настоящее время решение этой задачи осуществляется вручную.

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

Литература:

1. Системная компьютерная биология. Под ред. Н.А. Колчанова и С.С. Гончарова. Интеграционные проекты, вып.14. Новосибирск, СО РАН 2008.
2. Голубятников В.П., Голубятников И.В. О периодических траекториях нелинейных динамических систем специального вида. Вестник НГУ, 2010, т.10, №3, с. 3-16.
3. D.P. Furman, T.A. Bukharina. The gene network determining development of *Drosophila melanogaster* mechanoreceptors. Comput. Biol. Chem. 2009, V. 33, №3, p. 231-234.