

Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

## Центральный регуляторный контур генной сети морфогенеза механорецепторов дрозофилы: анализ *in silico*

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

<sup>1</sup> Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

<sup>3</sup> Институт математики им. С.Л. Соболева Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

✉ bukharina@bionet.nsc.ru

**Аннотация.** Выявление механизмов генетического контроля формирования пространственных структур остается одной из актуальных задач биологии развития. Для ее решения используются как экспериментальные, так и теоретические подходы и методы, в том числе методология генных сетей, а также методы математического и компьютерного моделирования. Реконструкция и анализ генных сетей, обеспечивающих становление признака, позволяют интегрировать существующие экспериментальные данные, выявить ключевые звенья и внутрисетевые связи, обеспечивающие функционирование сетей. Для получения динамических характеристик исследуемых систем, предсказания их состояния и поведения привлекаются методы математического и компьютерного моделирования. Одним из примеров пространственной морфологической структуры является щетиночный рисунок дрозофилы со строго определенным расположением на голове и теле мухи его составляющих – механорецепторов (внешних сенсорных органов). Механорецептор развивается из единственной родительской клетки (ПКСО), которая выделяется из клеток эктодермы имагинального диска. Ее отличает от окружения наибольшее содержание пронеуральных белков (ASC) – продуктов комплекса пронеуральных генов *achaete-scute* (AS-C). Статус ПКСО обеспечивается реконструированной нами ранее генной сетью, ключевым объектом которой является комплекс генов AS-C. Контроль активности комплекса осуществляется ее подсетью – центральным регуляторным контуром в составе семи генов (*AS-C*, *hairy*, *senseless* (*sens*), *charlatan* (*chn*), *scratch* (*scrt*), *phyllopod* (*phyl*), *extramacrochaete* (*emc*)) и одноименных белков. Кроме того, в состав центрального регуляторного контура входят вспомогательные белки Daughterless (DA), Groucho (GRO), Ubiquitin (UB) и Seven-in-absentia (SINA). В работе приведены результаты компьютерного моделирования различных режимов функционирования контура. Показано, что клетка детерминируется как ПКСО при повышении содержания ASC примерно в два с половиной раза относительно уровня в клетках окружения. Выявлена иерархия влияния мутаций в генах контура на динамику накопления белков ASC. Наиболее значимый компонент центрального регуляторного контура – AS-C. Мутации, снижающие содержание ASC более чем на 40 %, приводят к запрету выделения родительской клетки сенсорного органа. Ключевые слова: центральный регуляторный контур; генная сеть; математическая модель; компьютерное моделирование; дрозофила; *achaete-scute* комплекс; мутации.

**Для цитирования:** Бухарина Т.А., Голубятников В.П., Фурман Д.П. Центральный регуляторный контур генной сети морфогенеза механорецепторов дрозофилы: анализ *in silico*. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2023;27(7): 746-754. DOI 10.18699/VJGB-23-87

## The central regulatory circuit in the gene network controlling the morphogenesis of *Drosophila* mechanoreceptors: an *in silico* analysis

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

<sup>1</sup> Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup> Sobolev Institute of Mathematics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

✉ bukharina@bionet.nsc.ru

**Abstract.** Identification of the mechanisms underlying the genetic control of spatial structure formation is among the relevant tasks of developmental biology. Both experimental and theoretical approaches and methods are used for this purpose, including gene network methodology, as well as mathematical and computer modeling. Reconstruction and analysis of the gene networks that provide the formation of traits allow us to integrate the existing experimental data and to identify the key links and intra-network connections that ensure the function of networks. Mathematical and computer modeling is used to obtain the dynamic characteristics of the studied systems and to predict their state and behavior. An example of the spatial morphological structure is the *Drosophila* bristle pattern with a strictly defined arrangement of its components – mechanoreceptors (external sensory organs) – on the head and body. The mechanoreceptor develops from a single sensory organ parental cell (SOPC), which is isolated from the ectoderm cells of the

imaginal disk. It is distinguished from its surroundings by the highest content of proneural proteins (ASC), the products of the *achaete-scute* proneural gene complex (AS-C). The SOPC status is determined by the gene network we previously reconstructed and the AS-C is the key component of this network. AS-C activity is controlled by its subnetwork – the central regulatory circuit (CRC) comprising seven genes: AS-C, *hairy*, *senseless (sens)*, *charlatan (chn)*, *scratch (scrt)*, *phyllopod (phyl)*, and *extramacrochaete (emc)*, as well as their respective proteins. In addition, the CRC includes the accessory proteins Daughterless (DA), Groucho (GRO), Ubiquitin (UB), and Seven-in-absentia (SINA). The paper describes the results of computer modeling of different CRC operation modes. As is shown, a cell is determined as an SOPC when the ASC content increases approximately 2.5-fold relative to the level in the surrounding cells. The hierarchy of the effects of mutations in the CRC genes on the dynamics of ASC protein accumulation is clarified. AS-C as the main CRC component is the most significant. The mutations that decrease the ASC content by more than 40 % lead to the prohibition of SOPC segregation.

Key words: central regulatory circuit; gene network; mathematical model; computer modeling; drosophila; *achaete-scute* complex; mutations.

**For citation:** Bukharina T.A., Golubyatnikov V.P., Furman D.P. The central regulatory circuit in the gene network controlling the morphogenesis of *Drosophila* mechanoreceptors: an *in silico* analysis. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023;27(7):746-754. DOI 10.18699/VJGB-23-87

## Введение

Современные представления о контроле биологических процессов, в том числе дифференцировки клеток, роста и развития организмов, создание пространственных структур и др. объединены в концепции генных сетей. В соответствии с этой концепцией генные сети – это молекулярно-генетические системы, обеспечивающие формирование всех фенотипических характеристик организмов (молекулярных, биохимических, структурных, морфологических, этологических, физиологических, когнитивных и др.) на основе информации, закодированной в их геномах. Согласно определению, данному в работе (Колчанов и др., 2013), генные сети представляют собой группы координированно функционирующих генов, взаимодействующих друг с другом как через свои первичные продукты (РНК и белки), так и через разнообразные метаболиты и другие вторичные продукты функционирования генных сетей.

Реконструкция генных сетей осуществляется на основе анализа экспериментальных данных и дает наиболее полное и систематизированное описание рассматриваемой биологической системы или процесса (Schlitt et al., 2003; Zhu et al., 2007; Emmert-Streib, Glazko, 2011; Chasman et al., 2016). Важным атрибутом генных сетей являются регуляторные контуры, позволяющие обеспечивать правильное их функционирование и выполнение программы формирования фенотипического признака.

Для выяснения структурно-функциональной организации генных сетей, архитектуры внутрисетевых связей, выявления ключевых элементов и модулей, закономерностей динамики их функционирования и эволюции широко используют методы математического и компьютерного моделирования, позволяющие получить наиболее полное представление об устройстве и поведении сетей.

Одним из примеров генных сетей, отвечающих за развитие упорядоченных пространственных структур в ходе онтогенеза, являются реконструированные нами ранее генные сети Neurogenesis:prepattern, Neurogenesis:determination и Neurogenesis:asymmetric division, совместно обеспечивающие определенную композицию механорецепторов – органов периферической нервной системы – на голове и теле дрозофилы (Furman, Bukharina, 2022). Анализ сетей выявил важнейшее связующее звено, управляющее

их функционированием, – центральный регуляторный контур (ЦРК). От корректной работы ЦРК в рамках сети Neurogenesis:determination зависит реализация ключевого события морфогенеза каждого механорецептора, состоящего в определении единственной родительской клетки сенсорного органа (РКСО), которая обособляется в пределах proneurального кластера – группы эпидермальных клеток имагинального диска (Furman, Bukharina, 2022). Родительская клетка отличается от окружения содержанием proneurальных белков ASC, кодируемых одноименным генным комплексом (*achaete-scute complex*, AS-C) (Reeves, Posakony, 2005). Повышенное содержание ASC является фактором детерминации нейральной судьбы клетки. Именно регуляцию наработки этих белков до уровня, необходимого для приобретения клеткой статуса РКСО, и осуществляет ЦРК, обеспечивая как развитие отдельного механорецептора, так и формирование их совокупности – так называемого щетиночного рисунка (Furman, Bukharina, 2022).

К сожалению, несмотря на многолетнюю историю изучения, морфогенез механорецепторов все еще далек от исчерпывающего описания и в основном охарактеризован лишь качественно: известны участники процесса (гены и белки) и сформировано общее представление об их взаимодействии, тогда как большинство его количественных параметров, как и относительный вклад участвующих генов, экспериментально не установлены. Следует заметить, что с неполнотой данных исследователи биологических систем встречаются достаточно часто, и решить проблему их восполнения можно с помощью методов математического и компьютерного моделирования. Модель с правильно подобранными параметрами не только позволяет оценить текущее состояние системы или протекания процесса, но и обладает прогностической ценностью. Численные эксперименты, проводимые на основе математических моделей, дают возможность изучить режимы функционирования системы, а также составить прогноз ее будущих состояний и, изменяя параметры или добавляя новые допущения, предсказать ее новые функции. Во многих случаях моделирование становится единственным способом понять происходящие в системе процессы, характеристики которых невозможно измерить непосредственно в биологическом эксперименте.

Моделирование морфогенеза механорецепторов на этапе выделения РКСО из клеток пронеурального кластера предпринималось и ранее, однако при этом авторы ограничивались обобщенными характеристиками и общими схемами внутри- и межклеточных взаимодействий групп генов либо без детализации их состава и конкретизации вклада отдельных участников, либо с минимальным их уточнением (Marnellos, Mjolsness, 1998; Meir et al., 2002; Ghysen, Thomas, 2003; Hsu et al., 2006; Corson et al., 2017; Yasugi, Sato, 2022). До сих пор отсутствует целостное представление о механизмах внутриклеточных взаимодействий при формировании РКСО, не определены количественные характеристики для содержания белков ASC, критичные для детерминации нейральной судьбы клетки, и неясна степень влияния составляющих ЦПК элементов на экспрессию генов *AS-C*.

В задачу настоящей работы входило построение математической модели функционирования ЦПК с учетом роли входящих в него генов, определяющих динамику содержания белков ASC, детально описывающей внутриклеточные события в презумптивной РКСО, и проведение компьютерных экспериментов для проверки устойчивости модели и ее соответствия экспериментальным данным.

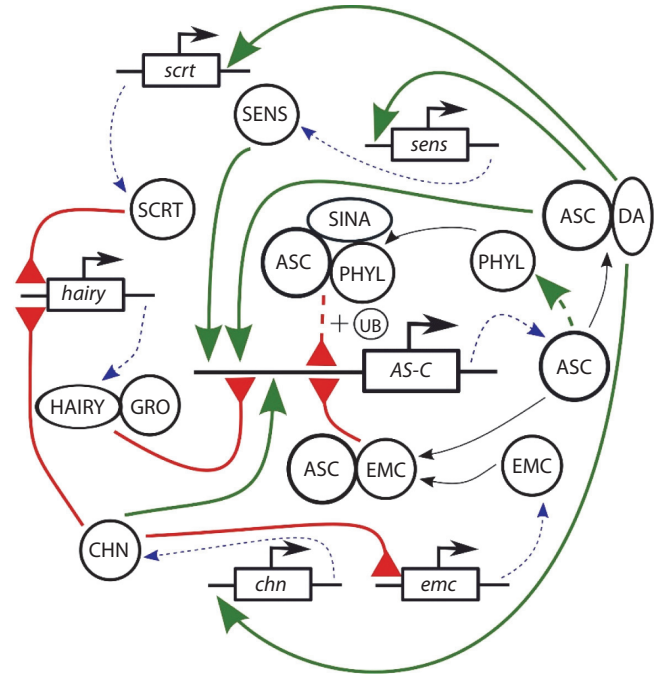
## Материал и методы

**Объектом моделирования** являлся ЦПК. Схема ЦПК представлена на рис. 1. В состав контура, помимо пронеуральных генов *AS-C* и кодируемых ими белков ASC, входят гены *hairy*, *senseless (sens)*, *charlatan (chn)*, *scratch (scrt)*, *phyllopod (phyl)*, *extramacrochaete (emc)* и соответствующие им белки. Кроме того, ЦПК включает белки Daughterless (DA), Groucho (GRO), Ubiquitin (UB) и Seven-in-absentia (SINA). Все компоненты связаны с *AS-C* отношениями активации–репрессии.

Содержание пронеуральных белков ASC в родительской клетке устанавливается через авто- и трансрегуляцию активности генов *AS-C*. Активирующая авторегуляция осуществляется гетеродимерами ASC/DA, а репрессорная – гетеродимерами ASC/EMC. Трансрегуляция генов комплекса с активирующим эффектом осуществляется белками Senseless и Charlatan, а с негативным эффектом – комплексами Hairy/GRO и ASC/EMC (Cabrera, Alonso, 1991; Van Doren et al., 1992, 1994; Cabrera et al., 1994; Vaessin et al., 1994; Nolo et al., 2000; Escudero et al., 2005) (см. рис. 1).

Существуют также дополнительные механизмы, позволяющие исключить репрессорное воздействие Hairy/GRO и ASC/EMC на *AS-C*. Так, активация гена *scratch* гетеродимерами ASC/DA влечет репрессию транскрипционной активности *hairy* (Roark et al., 1995) и, как следствие, усиление экспрессии *AS-C*. Активация гена *chn* приводит к репрессии транскрипции генов *hairy* и *emc* (Yamasaki et al., 2011) и к тому же эффекту – повышению экспрессии *AS-C* (см. рис. 1).

Экспрессия генов *sens*, *scrt* и *chn* и, соответственно, наработка одноименных белков регулируется гетеродимерами ASC/DA, инициирующими их транскрипцию (Cabrera, Alonso, 1991; Vaessin et al., 1994; Nolo et al., 2000; Escudero et al., 2005) (см. рис. 1).



**Рис. 1.** Схема центрального регуляторного контура генных сетей, поддерживающих развитие макрохет дрозофилы.

*AS-C* – комплекс генов *achaete-scute*, *ASC* – белки *achaete-scute* комплекса, *da* – daughterless, *gro* – groucho, *sens* – senseless, *emc* – extramacrochaete, *chn* – charlatan, *scrt* – scratch. Стрелками зеленого цвета показаны активаторные воздействия (сплошная линия – прямые, штриховая – опосредованные), стрелки красного цвета с обрубленными концами обозначают репрессорные воздействия (сплошная линия – прямые, штриховая – опосредованные). Ранее опубликованная схема (Golubyatnikov et al., 2015) была дополнена системой деградации белков ASC.

Для функционирования ЦПК необходимы и участники системы деградации белков – убиквитин (Ubiquitin – UB) и E3 убиквитин лигаза Seven-in-absentia (SINA), а также адапторный белок Phyllopod (PHYL) (Pi et al., 2001; Chang et al., 2008).

**Модель.** Разработанная динамическая модель регуляции активности комплекса *achaete-scute* представлена в виде системы обыкновенных дифференциальных уравнений кинетического типа (1) (Bukharina et al., 2020):

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

Функции в этой системе описывают содержание белков ЦПК в клетке:  $x(t)$  – содержание ASC,  $y(t)$  – Hairy,

$E(t)$  – Extramacrochaete,  $z(t)$  – Senseless,  $u(t)$  – Scratch,  $w(t)$  – Charlatan,  $p(t)$  – Phyllopod.

В последнем уравнении системы (1) сглаженная функция Хевисайда  $h(t - \tau)$  описывает процесс отложенного появления белка RHYL с временной задержкой  $\tau$ .

Для учета мутационных изменений генов, входящих в ЦРК, в модели задаются неотрицательные коэффициенты мутаций  $k_x, k_y, k_e$  и т.д., отражающие степень влияния мутации на наработку соответствующего белка. Значение каждого из них не может превосходить 1;  $k = 1$  соответствует нормальному функционированию гена, тогда как  $k = 0$  означает полную инактивацию гена и отсутствие кодируемого им белка.

Параметры  $x_0, y_0, z_0, u_0, w_0, p_0$  и  $E_0$  соответствуют содержанию белков ASC, Hairy, SENS, SCRT, CHN, RHYL и EMC соответственно в исходном состоянии моделируемого ЦРК, когда пронейральный кластер уже сформирован, во всех составляющих его клетках наблюдается экспрессия генов *AS-C*, и все они еще имеют равные нейральные потенциалы.

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. Постоянными предполагаются и параметры  $C_y$  и  $C_e, d_1, d_2, d_3$ .

Положительные коэффициенты  $m_x, m_y, m_e, m_z, m_u, m_w, m_p$  учитывают скорости деградации соответствующих белков.

Положительное слагаемое во втором уравнении системы (1) описывает отрицательные связи SCRT–Hairy и CHN–Hairy (см. рис. 1). Сигмоидные функции  $\sigma_l, l = 1, 4, 6$  в первом уравнении системы (1), и сигмоидные функции  $s_i, i = 4, 5, 6, 7$  в соответственно четвертом, пятом, шестом и седьмом уравнениях этой системы отражают положительные связи, изображенные на рис. 1 (зеленые стрелки):

$$\sigma_l(q) = \frac{a_l q^{n_l}}{b_l + q^{n_l}},$$

$$s_i(q) = \frac{\alpha_i q^{v_i}}{\beta_i + q^{v_i}}.$$

Здесь  $\alpha_i, \beta_i, v_i$  и  $a_i, b_i, n_i$  – положительные параметры,  $q \geq 0$  (Bukharina et al., 2015).

В модели предусмотрена возможность выбора временного интервала функционирования ЦРК ( $T$ ) и времени появления в клетке белка RHYL ( $\tau$ ). Функционирование ЦРК продолжается до деления клетки, поэтому время  $T$  напрямую зависит от  $\tau$ : чем позднее появляется RHYL, тем позднее клетка вступает в деление и тем дольше функционирует ЦРК. Начальное условие для уравнения с запаздыванием для функции  $p(t)$  ( $0 \leq \tau \leq t$ ).

**Программное обеспечение.** Для проведения численных экспериментов с рассматриваемой моделью ЦРК и визуализации результатов был разработан программный комплекс на основе пакета Shiny, предназначенного для создания на базе языка программирования R интерактивных веб-приложений с графическим интерфейсом пользо-

вателя (<https://shiny.rstudio.com/>), и пакета deSolve (<http://desolve.r-forge.r-project.org/>), включающего большое количество методов интегрирования дифференциальных уравнений, в том числе с запаздывающими аргументами, и метод lsoda, автоматически переключающийся между жесткими и нежесткими системами, что позволяет оптимально сочетать точность вычислений и общее время счета.

Разработанное веб-приложение (<https://gene-nets-simulation.shinyapps.io/crc-asc-modeler/>) позволяет исследовать режимы функционирования ЦРК при различных параметрах системы (1), выдавая результаты в виде графиков. Параметры системы задаются на основе существующих данных биологических экспериментов.

## Результаты и обсуждение

Рассмотрим результаты моделирования различных режимов функционирования ЦРК.

### Моделирование функционирования ЦРК в презумптивной родительской клетке механорецептора при отсутствии мутаций входящих в него генов

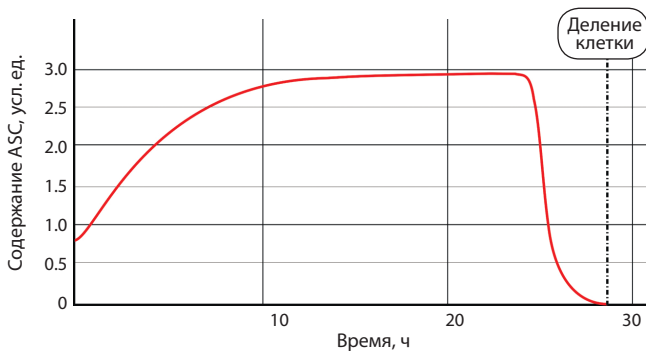
На рис. 2 представлен результат компьютерного моделирования функционирования ЦРК в будущей РКСО в норме (отсутствие мутаций во всех входящих в ЦРК генах). Параметры системы (1) подбирались с учетом имеющихся в литературе экспериментальных данных (Reeves, Posakony, 2005; Chang et al., 2008; Giri et al., 2022):

$$\begin{aligned} D &= 1.6; G = 1; m_x = 0.3; U = 1.1; S = 5.5; \\ a_1 &= 2.9; n_1 = 1; b_1 = 1; a_4 = 5.8; n_4 = 1; b_4 = 5.6; \\ a_6 &= 6; n_6 = 1; b_6 = 5.7; \\ C_y &= 14.1; d_1 = 4.1; d_2 = 4.7; m_y = 0.5; \\ C_e &= 2.9; d_3 = 7.5; m_e = 0.4; \\ \alpha_4 &= 3; v_4 = 1.9; \beta_4 = 1.2; m_z = 1.6; \\ \alpha_5 &= 14.8; v_5 = 1.1; \beta_5 = 14.8; m_u = 2.3; \\ \alpha_6 &= 2; v_6 = 1; \beta_6 = 1; m_w = 1; \\ \alpha_7 &= 4.5; v_7 = 3.1; \beta_7 = 0.5; m_p = 0.6; L = 1.1; \\ x_0 &= 0.8; y_0 = 1.6; E_0 = 1.1; z_0 = 0.4; u_0 = 0; w_0 = 0; p_0 = 0; \\ T &= 28; \tau = 12. \end{aligned} \quad (2)$$

Коэффициенты  $k$  во всех уравнениях системы (1) равны 1.

Известно, что детерминация РКСО для механорецепторов различной локализации занимает разное время (Cubas et al., 1991; Huang et al., 1991; Usui, Kimura, 1993). Временной отрезок  $T = 28$  ч выбран как близкий к максимальному интервал, необходимый для определения нейральной судьбы клетки (Huang et al., 1991). Предполагается, что функционирование центрального регуляторного контура начинается еще на стадии формирования пронейральных кластеров, за 35–40 ч до образования пупариума, когда в клетках имагинального диска впервые отмечается экспрессия генов *AS-C* (Cubas et al., 1991; Skeath, Carroll, 1991). За начало отсчета принимается момент, когда пронейральный кластер уже сформирован, во всех составляющих его клетках наблюдается экспрессия генов *AS-C*, и все они еще имеют равные нейральные потенциалы.

Характер изменения содержания белков ASC на графике (см. рис. 2) качественно соответствует картине, наблюдаемой в эксперименте (Reeves, Posakony, 2005; Chang et al., 2008). Известно, что содержание белков ASC, по-



**Рис. 2.** Динамика содержания белков ASC в презумптивной родительской клетке механорецептора в норме.

степенно нарастая, достигает некоторого критического уровня, после чего судьба клетки определяется однозначно – она становится РКСО. В приведенном численном эксперименте мы получили плавное увеличение содержания белков в течение приблизительно 10 ч до уровня, превышающего исходный примерно в 3.7 раза – от 0.8 до 2.95.

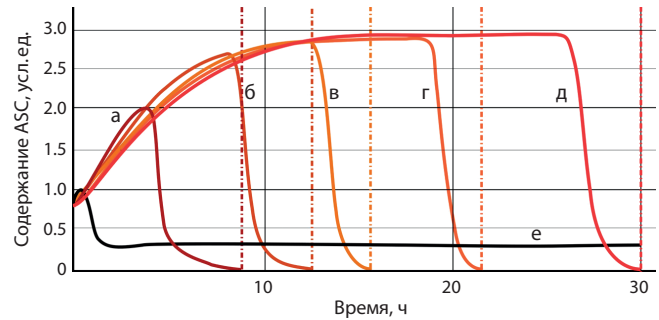
Достигнув максимума, содержание белков ASC через некоторое время начинает снижаться и к моменту начала деления РКСО падает практически до нуля. Этот процесс обусловлен запуском дополнительного механизма регуляции, связанного с деградацией белков ASC (Chang et al., 2008). При выбранных параметрах модель прогнозирует начало резкого снижения содержания ASC примерно через 15 ч с достижением нулевых значений в течение последующих приблизительно 3 ч.

Существенно, что на отрезке времени, ограниченном моментом деления клетки, модель исключает возможность возникновения циклических процессов: это означает, что детерминация нейтральной судьбы клетки является необратимой. Это также соответствует известным литературным данным (Reeves, Posakony, 2005; Chang et al., 2008).

Согласно (Huang et al., 1991; Audibert et al., 2005; Kawamori et al., 2013), выделение РКСО из пронеуральных кластеров для механорецепторов различной локализации в норме занимает от 9–12 до 28–30 ч. При этом деление РКСО всех механорецепторов происходит более или менее синхронно и приходится на 0–3 ч после окукливания (Huang et al., 1991; Ayeni et al., 2016).

С целью проверки устойчивости модели к изменению временных отрезков, на протяжении которых в клетках пронеурального кластера происходит накопление белков ASC, необходимое для достижения статуса РКСО и ее перехода к делению (от 9 до 30 ч), была проведена серия дополнительных численных экспериментов. При этом значение параметра  $\tau$  (время появления белка PHYL, критичное для перехода клетки к делению) изменялось таким образом, чтобы значения параметра  $T$  (время перехода РКСО к делению) находились в промежутке от 9 до 30 ч:

- а)  $T = 9$ ;  $\tau = 2.1$ ;
- б)  $T = 18$ ;  $\tau = 4$ ;
- в)  $T = 18$ ;  $\tau = 6$ ;
- г)  $T = 22$ ;  $\tau = 9$ ;
- д)  $T = 28$ ;  $\tau = 12$ .



**Рис. 3.** Динамика содержания белков ASC в презумптивной родительской клетке механорецептора для различных временных параметров.

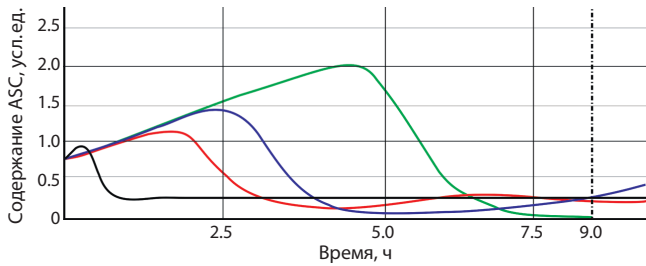
Значения параметров для графиков а–д приведены в тексте. Для графика е  $\tau = 0$ ,  $T = 30$  ч. Вертикальными штриховыми линиями обозначены моменты деления клеток.

Дополнительно были проведены эксперименты, в которых значение  $\tau$  принималось равным 0 (т. е. белок PHYL появлялся одновременно с белками ASC), а параметр  $T$  выбирался произвольно и был равен или превышал 30 ч. Прочие параметры модели в экспериментах сохранялись неизменными и соответствовали набору параметров (2).

Графики, иллюстрирующие динамику содержания белков в родительской клетке механорецептора при выбранных временных параметрах, приведены на рис. 3. Видно, что профили графиков а–д (кривые различных оттенков красного цвета) сходны между собой и с графиком на рис. 2. Различаются кривые только продолжительностью фазы, при которой содержание белка ASC находится на максимальном уровне. Существенно, что характер кривой сохраняется в выбранном диапазоне значений  $\tau$  и соответствующих значений  $T$ , что свидетельствует об устойчивости предложенной модели функционирования ЦРК. Для случая  $\tau = 0$ , имитирующего эффект отсутствия задержки появления PHYL – участника деградации белков ASC, вид графика (кривая е черного цвета на рис. 3) значительно отличается от остальных. Вначале наблюдается небольшой рост содержания ASC (всего в пределах 16–17 % от первоначального уровня), а затем падение (примерно в половину первоначального значения) с выходом на плато на низком уровне, хотя и отличном от 0, но явно недостаточном для детерминации клетки как РКСО.

Полученный результат косвенно подтверждает выдвинутое ранее предположение, что именно отсроченное появление белка PHYL является необходимым условием детерминации родительской клетки (Furman, Bukharina, 2022).

Рассматриваемая модель позволяет получить представление о динамике содержания ASC в презумптивной РКСО. Манипулируя параметром  $\tau$ , можно оценить минимальное превышение содержания в ней белков ASC относительно уровня в окружающих клетках, необходимое и достаточное для приобретения нейтрального статуса. При этом необходимо учитывать экспериментально установленный факт, что на этот процесс отводится не менее 9 ч (Huang et al., 1991; Audibert et al., 2005; Kawamori et al., 2013). На рис. 4 приведены графики, отображающие



**Рис. 4.** Оценка минимального уровня содержания белка ASC в презумптивной РКСО, достаточного для приобретения клеткой нейрального статуса.

Значения временных параметров для графиков приведены в тексте.

результат моделирования для значений  $\tau$ , равных 0 ч (кривая черного цвета), 0.5 ч (красная кривая), 1 ч (синяя), 2.1 ч (зеленая кривая).

Значение  $\tau = 2.1$  ч – первое, при котором выполняются два условия перехода клетки к делению: 1) произошло падение содержания белков ASC до нулевой отметки и 2) время  $T$  составило примерно 9 ч. Таким образом, можно предполагать, что повышения содержания ASC в клетке примерно в два с половиной раза от исходного уровня уже достаточно, чтобы клетка пошла по пути нейральной дифференцировки.

Приведенные данные были получены для описания функционирования ЦПК в норме. Но модель позволяет также оценить относительный вклад генов ЦПК в его функционирование через учет мутаций в каждом из них.

### Моделирование функционирования ЦПК в родительской клетке механорецептора при наличии мутаций в генах *AS-C*

Из экспериментальных данных известно, что мутации генов *achaete-scute* выражаются в отсутствии части, а в ряде случаев даже всех механорецепторов стандартного набора (Agol, 1931; Dubinin, 1932; Cabrera et al., 1994; Roark et al., 1995; Pi et al., 2001; Escudero et al., 2005; Acar et al., 2006; Usui et al., 2008; Garcia-Bellido, de Celis, 2009).

Для оценки влияния мутаций генов *AS-C* на функционирование ЦПК был проведен ряд численных экспериментов, в которых использовались следующие значения параметров системы (1):

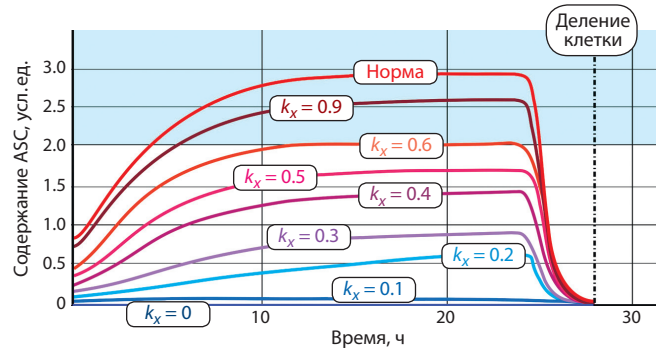
$$\begin{aligned} D &= 1.6; G = 1; m_x = 0.3; U = 1.1; S = 5.5; \\ a_1 &= 2.9; n_1 = 1; b_1 = 1; a_4 = 5.8; n_4 = 1; b_4 = 5.6; \\ a_6 &= 6; n_6 = 1; b_6 = 5.7; \\ C_y &= 14.1; d_1 = 4.1; d_2 = 4.7; m_y = 0.5; \\ C_e &= 2.9; d_3 = 7.5; m_e = 0.4; \\ \alpha_4 &= 3; v_4 = 1.9; \beta_4 = 1.2; m_z = 1.6; \\ \alpha_5 &= 14.8; v_5 = 1.1; \beta_5 = 14.8; m_u = 2.3; \\ \alpha_6 &= 2; v_6 = 1; \beta_6 = 1; m_w = 1; \\ \alpha_7 &= 4.5; v_7 = 3.1; \beta_7 = 0.5; m_p = 0.6; L = 1.1; \\ y_0 &= 1.6; E_0 = 1.1; z_0 = 0.4; u_0 = 0; w_0 = 0; p_0 = 0; \\ T &= 28; \tau = 12. \end{aligned}$$

Коэффициенты  $k$  во всех уравнениях системы (1), кроме первого, принимались равными 1.

Значения  $k_{xi}$  и  $x_{0i}$  приведены в табл. 1. Значение параметра  $k_{xi}$  меняется от 0 (полное отсутствие белка) до 1 (содержание белка в норме) и с биологической точки зрения

**Таблица 1.** Значения параметров  $k_{xi}$  и  $x_{0i}$  при моделировании влияния мутаций в *AS-C* на содержание одноименных белков в презумптивной РКСО

Параметры	Номер эксперимента								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	(норма)								
$k_{xi}$	1	0.9	0.6	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1	0
$x_{0i}$	0.8	0.72	0.48	0.4	0.32	0.24	0.16	0.08	0



**Рис. 5.** Динамика содержания белков ASC в презумптивной родительской клетке механорецептора при наличии мутаций в комплексе генов *achaete-scute*.

Цветом показана область, где содержание белка ASC достаточно для детерминации РКСО.

отражает степень влияния мутации в *AS-C* на содержание белков ASC. Чем меньше значение  $k_{xi}$ , тем меньше содержание белка в клетке. Параметр  $x_{0i}$  задает начальное содержание белков ASC. В численных экспериментах принятое значение для  $x_{01}$  составляет 0.8, что соответствует норме ( $k_{x1} = 1$ ) (см. рис. 2). Коэффициенты  $k_{xi}$  задают пропорциональное снижение значений содержания белков  $x_{0i}$  по формуле  $x_{0i} = x_{01} \cdot k_{xi}$ .

Результаты численных экспериментов представлены на рис. 5. Согласно приведенным выше данным, при отсутствии мутаций в генах ЦПК детерминация клетки как РКСО становится возможной при увеличении содержания ASC не менее чем в ~2.5 раза относительно начального значения (см. рис. 4). Исходя из этого можно оценить минимальное значение  $k_{xi}$ , при котором выполняется указанное условие. На рис. 5 область значений для содержания белков ASC, допускающих детерминацию РКСО, показана бирюзовым цветом. Кривые содержания белков ASC, попадающие в эту область, соответствуют значениям  $k_{xi}$ , при которых сохраняется возможность детерминации клетки как РКСО.

Необходимый уровень содержания белков ASC достигается при значениях  $k_{xi} \geq 0.6$ . Значение параметра  $k_{x3} = 0.6$  соответствует снижению содержания белка ASC на 40 % относительно начальных значений для нормы. С биологической точки зрения это означает, что снижение содержания в клетке белков ASC более чем на 40 % запрещает ее дифференцировку по нейральному пути развития и, следовательно, влечет отсутствие механорецептора.

### Моделирование функционирования ЦРК в презумптивной РКСО при наличии мутаций входящих в его состав генов

Компоненты ЦРК объединены внутриклеточной системой прямых и обратных связей (см. рис. 1), строго регламентирующей наработку и деградацию белков ASC. Следовательно, мутации в каждом из них должны влиять на содержание этих белков в клетке и иметь определенный фенотипический эффект. Действительно, экспериментально было показано, что мутации в генах ЦРК проявляются в отклонениях от канонической архитектуры щетиночного рисунка – изменениях числа и/или позиционирования механорецепторов. Рассматриваемая модель с учетом мутационных изменений генов ЦРК позволяет оценить степень и характер их влияния на динамику содержания белков ASC. Были проведены численные эксперименты, в которых коэффициенты  $k_y$  (для *hairy*),  $k_e$  (для *emc*),  $k_z$  (для *sens*),  $k_u$  (для *scrt*),  $k_w$  (для *chn*),  $k_p$  (для *phyl*) полагались равными 0, что соответствует ситуации полного отсутствия соответствующих белков.

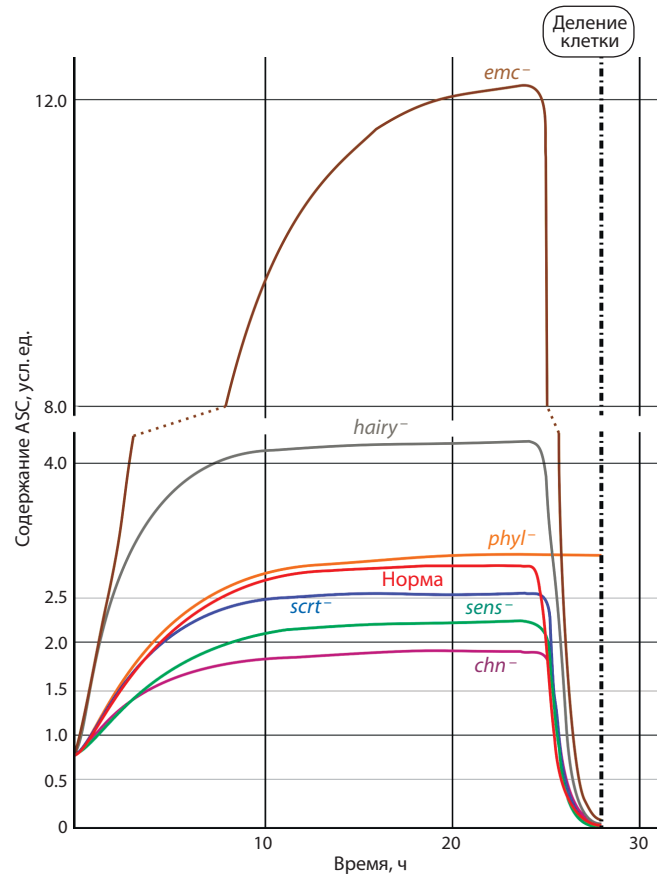
Ряд параметров сохранялся неизменным:

$$\begin{aligned}
 D &= 1.6; G = 1; m_x = 0.3; U = 1.1; S = 5.5; \\
 a_1 &= 2.9; n_1 = 1; b_1 = 1; a_4 = 5.8; n_4 = 1; b_4 = 5.6; \\
 a_6 &= 6; n_6 = 1; b_6 = 5.7; \\
 C_y &= 14.1; d_1 = 4.1; d_2 = 4.7; m_y = 0.5; \\
 C_e &= 2.9; d_3 = 7.5; m_e = 0.4; \\
 \alpha_4 &= 3; \nu_4 = 1.9; \beta_4 = 1.2; m_z = 1.6; \\
 \alpha_5 &= 14.8; \nu_5 = 1.1; \beta_5 = 14.8; m_u = 2.3; \\
 \alpha_6 &= 2; \nu_6 = 1; \beta_6 = 1; m_w = 1; \\
 \alpha_7 &= 4.5; \nu_7 = 3.1; \beta_7 = 0.5; m_p = 0.6; L = 1.1; \\
 T &= 28; \tau = 12; \\
 k_x &= 1; x_0 = 0.8.
 \end{aligned}$$

Переменные параметры представлены в табл. 2, где значения  $k$ , равные 0 или 1, означают наличие или отсутствие мутации в гене, а параметры  $y_0, z_0, u_0, w_0, p_0$  и  $E_0$  задают начальное содержание белков Hairy, SENS, SCRT, CHN, PHYL и EMC соответственно.

Результаты проведенных численных экспериментов представлены на рис. 6. Сравнение профилей кривых на рис. 6 выявляет некую иерархию генов ЦРК по влиянию на содержание белков ASC, что отражается в размахе отклонений от кривой, характеризующей динамику этих белков в норме, т. е. при отсутствии мутаций во всех генах, входящих в ЦРК. Влияние определенного гена тем сильнее, чем больше это отклонение.

Наиболее сильное влияние оказывают гены *emc* и *hairy*, поскольку мутации в них значительно отклоняют



**Рис. 6.** Динамика содержания белков ASC в презумптивной родительской клетке механорецептора при наличии мутаций в генах ЦРК. Знак «-» после названий генов означает наличие мутаций в этих генах.

уровень ASC относительно его нормальных показателей в большую сторону. Это биологически оправданный результат, так как EMC и Hairy репрессируют *AS-C* (Moscato del Prado, Garcia-Bellido, 1984), и снятие этой репрессии должно проявляться увеличением содержания ASC. Фенотипическое проявление мутаций состоит в развитии дополнительных механорецепторов (Ingham et al., 1985; de Celis et al., 1991). Возможно, одновременное резкое и быстрое нарастание ASC в клетках пронеурального кластера приводит к рассогласованию межклеточных взаимодействий, опосредованных сигнальными путями, и формированию в пронеуральном кластере не одной, как в норме, а нескольких родительских клеток.

**Таблица 2.** Значения изменяющихся параметров при моделировании влияния мутаций в генах ЦРК на содержание белков ASC

Мутация в гене	$k_y$	$k_e$	$k_z$	$k_u$	$k_w$	$k_p$	$y_0$	$E_0$	$z_0$	$u_0$	$w_0$	$p_0$
<i>hairy</i> <sup>-</sup>	0	1	1	1	1	1	0	1.1	0.4	0	0	0
<i>emc</i> <sup>-</sup>	1	0	1	1	1	1	1.6	0	0.4	0	0	0
<i>sens</i> <sup>-</sup>	1	1	0	1	1	1	1.6	1.1	0	0	0	0
<i>scrt</i> <sup>-</sup>	1	1	1	0	1	1	1.6	1.1	0.4	0	0	0
<i>chn</i> <sup>-</sup>	1	1	1	1	0	1	1.6	1.1	0.4	0	0	0
<i>phyl</i> <sup>-</sup>	1	1	1	1	1	0	1.6	1.1	0.4	0	0	0

Мутация в *chn* проявляется в заметном снижении уровня ASC (соответствующая кривая лежит ниже кривой для нормы). Эффект связан с тем, что мутация в гене *chn* приводит к отсутствию одноименного белка, напрямую активирующего гены *AS-C* и репрессирующего гены *emc* и *hairy* (Escudero et al., 2005; Yamasaki et al., 2011). При этом наработка белков ASC не может достигнуть требуемых значений.

Менее выраженное снижение уровня белков вызывают мутации в генах *sens* и *scrt*, что также согласуется с известными данными о функциях этих генов в системе ЦРК и проявлениях мутаций в этих генах: белок SENS известен как коактиватор активности *AS-C*, следовательно, мутация приведет к некоторому снижению наработки ASC. Белок SCRT репрессирует ген *hairy*, вследствие чего возможно увеличение уровня ASC, которое, тем не менее, не достигает нормальных значений из-за действия других прямых репрессоров активности генов *AS-C* (см. рис. 1) (Roark et al., 1995; Nolo et al., 2000).

При мутации гена *phyl* уровень ASC ожидаемо остается на достигнутом плато, поскольку в этом случае не нарабатывается белок PHYL, ответственный за его деградацию (Chang et al., 2008). РКСО не может перейти к делению, и фенотипически эффект должен проявиться в отсутствии механорецептора в положенной позиции. Этот вывод подтверждается экспериментальными данными (Pi et al., 2001).

## Заключение

За десятилетия изучения системы формирования щетиночного узора на голове и теле дрозофилы накоплен огромный фактологический материал и выявлены отдельные механизмы, лежащие в основе ее функционирования. Между тем конкретные детали морфогенеза механорецепторов до конца не ясны до сих пор.

Ранее нами было показано, что развитие отдельного механорецептора и становление рисунка в целом регламентируются центральным регуляторным контуром, определяющим экспрессию генов *AS-C* и наработку одноименных белков в родительской клетке. С учетом всех выявленных компонентов ЦРК и характера связей между ними была разработана математическая модель его функционирования, позволившая отойти от чисто качественного описания системы контроля содержания белков ASC и выявить ее новые количественные характеристики.

В частности, из проведенных численных экспериментов в рамках принятой математической модели следует, что клетка детерминируется как РКСО при повышении содержания ASC примерно в два с половиной раза относительно уровня в клетках пронеурального кластера. Показано, что разные элементы контура по-разному влияют на содержание белков ASC в презумптивной клетке механорецептора. Наиболее значимое влияние оказывает главный компонент ЦРК – комплекс *AS-C*, и мутации, снижающие содержание ASC более чем на 40 %, приводят к запрету выделения РКСО. Мутации в остальных генах контура в разной степени изменяют уровень белков ASC. Наиболее выраженный эффект наблюдается при мутациях в генах *emc* и *hairy*.

Таким образом, модель показывает, что ЦРК как система чувствителен к изменению внутренних взаимодействий и его полноценное функционирование, результатом которого становится определенная динамика изменения в уровне белков ASC, возможно лишь при согласованной работе всех составляющих регуляторного контура.

## Список литературы / References

- Колчанов Н.А., Игнатиева Е.В., Подколдная О.А., Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г. Генные сети. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2013;17(4/2):833-850  
[Kolchanov N.A., Ignatieva E.V., Podkolodnaya O.A., Likhoshvai V.A., Matushkin Y.G. Gene networks. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2013;17(4/2):833-850 (in Russian)]
- Acar M., Jafar-Nejad H., Giagtzoglu 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;133(10):1979-1989. DOI 10.1242/dev.02372
- Agol I.J. Step allelomorphism in *D. melanogaster*. *Genetics*. 1931; 16(3):254-266. DOI 10.1093/genetics/16.3.254
- Audibert A., Simon F., Gho M. Cell cycle diversity involves differential regulation of Cyclin E activity in the *Drosophila* bristle cell lineage. *Development*. 2005;132(10):2287-2297. DOI 10.1242/dev.01797
- Ayeni J.O., Audibert A., Fichelson P., Srayko M., Gho M., Campbell S.D. G2 phase arrest prevents bristle progenitor self-renewal and synchronizes cell division with cell fate differentiation. *Development*. 2016;143(7):1160-1169. DOI 10.1242/dev.134270
- Bukharina T.A., Akinshin A.A., Golubyatnikov V.P., Furman D.P. Mathematical and numerical models of the central regulatory circuit of the morphogenesis system of *Drosophila*. *J. Appl. Ind. Math*. 2020;14(2):249-255. DOI 10.1134/S1990478920020040
- Cabrera C.V., Alonso M.C. Transcriptional activation by heterodimers of the *achaete-scute* and *daughterless* gene products of *Drosophila*. *EMBO J*. 1991;10(10):2965-2973. DOI 10.1002/j.1460-2075.1991.tb07847.x
- Cabrera C.V., Alonso M.C., Huikeshoven H. Regulation of *scute* function by *extramacrochaete* *in vitro* and *in vivo*. *Development*. 1994; 120(12):3595-3603. DOI 10.1242/dev.120.12.3595
- 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;135(18):3021-3030. DOI 10.1242/dev.021923
- Chasman D., Fotuhi Siahpirani A., Roy S. Network-based approaches for analysis of complex biological systems. *Curr. Opin. Biotechnol*. 2016;39:157-166. DOI 10.1016/j.copbio.2016.04.007
- Corson F., Couturier L., Rouault H., Mazouni K., Schweisguth F. Self-organized Notch dynamics generate stereotyped sensory organ patterns in *Drosophila*. *Science*. 2017;356(6337):eaai7407. DOI 10.1126/science.aai7407
- Cubas P., de Celis J.F., Campuzano S., Modolell J. Proneural clusters of *achaete-scute* expression and the generation of sensory organs in the *Drosophila* imaginal wing disc. *Genes Dev*. 1991;5(6):996-1008. DOI 10.1101/gad.5.6.996
- de Celis J.F., Mari-Beffa M., Garcia-Bellido A. Function of trans-acting genes of the *achaete-scute* complex in sensory organ patterning in the mesonotum of *Drosophila*. *Roux Arch. Dev. Biol*. 1991;200(2): 64-76. DOI 10.1007/BF00637186
- Dubin N.P. Step-allelomorphism in *D. melanogaster*. The allelomorphs *achaete2-scute10*, *achaete1-scute11* and *achaete3-scute13*. *J. Genet*. 1932;25(2):163-181. DOI 10.1007/BF02983250
- Emmert-Streib F., Glazko G.V. Network biology: a direct approach to study biological function. *Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med*. 2011;3(4):379-391. DOI 10.1002/wsbm.134
- 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;132(6):1211-1222. DOI 10.1242/dev.01691
- Furman D.P., Bukharina T.A. Genetic regulation of morphogenesis of *Drosophila melanogaster* mechanoreceptors. *Russ. J. Dev. Biol.* 2022;53(4):239-251. DOI 10.1134/S1062360422040038
- 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;182(3):631-639. DOI 10.1534/genetics.109.104083
- Ghysen A., Thomas R. The formation of sense organs in *Drosophila*: a logical approach. *Bioessays*. 2003;25(8):802-807. DOI 10.1002/bies.10311
- Giri R., Brady S., Papadopoulos D.K., Carthew R.W. Single-cell Senseless protein analysis reveals metastable states during the transition to a sensory organ fate. *iScience*. 2022;25(10):105097. DOI 10.1016/j.isci.2022.105097
- Golubyatnikov V.P., Bukharina T.A., Furman D.P. A model study of the morphogenesis of *D. melanogaster* mechanoreceptors: the central regulatory circuit. *J. Bioinform. Comput. Biol.* 2015;13(1):1540006. DOI 10.1142/S0219720015400065
- Hsu C.P., Lee P.H., Chang C.W., Lee C.T. Constructing quantitative models from qualitative mutant phenotypes: preferences in selecting sensory organ precursors. *Bioinformatics*. 2006;22(11):1375-1382. DOI 10.1093/bioinformatics/btl082
- Huang F., Dambly-Chaudière C., Ghysen A. The emergence of sense organs in the wing disc of *Drosophila*. *Development*. 1991;111(4):1087-1095. DOI 10.1242/dev.111.4.1087
- Ingham P.W., Pinchin S.M., Howard K.R., Ish-Horowicz D. Genetic analysis of the hairy locus in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*. 1985;111(3):463-486. DOI 10.1093/genetics/111.3.463
- Kawamori A., Shimaji K., Yamaguchi M. Temporal and spatial pattern of *dref* expression during *Drosophila* bristle development. *Cell Struct. Funct.* 2013;38(2):169-181. DOI 10.1247/csf.13004
- Marnellos G., Mjolsness E. A gene network approach to modeling early neurogenesis in *Drosophila*. In: Pacific Symposium on Biocomputing '98, January 4-9, 1998, in Hawaii. World Scientific Pub Co Inc., 1998;30-41
- Meir E., von Dassow G., Munro E., Odell G.M. Robustness, flexibility, and the role of lateral inhibition in the neurogenic network. *Curr. Biol.* 2002;12(10):778-786. DOI 10.1016/S0960-9822(02)00839-4
- Moscoso del Prado J., García-Bellido A. Genetic regulation of the *achaete-scute* complex of *Drosophila melanogaster*. *Wilehm Roux Arch. Dev. Biol.* 1984;193(4):242-245. DOI 10.1007/BF01260345
- 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;102(3):349-362. DOI 10.1016/S0092-8674(00)00040-4
- 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;128(14):2699-2710. DOI 10.1242/dev.128.14.2699
- Reeves N., Posakony J.W. Genetic programs activated by proneural proteins in the developing *Drosophila* PNS. *Dev. Cell*. 2005;8(3):413-425. DOI 10.1016/j.devcel.2005.01.020
- 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;9(19):2384-2398. DOI 10.1101/gad.9.19.2384
- Schlitt T., Palin K., Rung J., Dietmann S., Lappe M., Ukkonen E., Brazma A. From gene networks to gene function. *Genome Res.* 2003;13(12):2568-2576. DOI 10.1101/gr.1111403
- Skeath J.B., Carroll S.B. Regulation of *achaete-scute* gene expression and sensory organ pattern formation in the *Drosophila* wing. *Genes Dev.* 1991;5(6):984-995. DOI 10.1101/gad.5.6.984
- Usui K., Kimura K.I. Sequential emergence of the evenly spaced microchaetes on the notum of *Drosophila*. *Roux Arch. Dev. Biol.* 1993;203(3):151-158. DOI 10.1007/BF00365054
- Usui K., Goldstone C., Gibert J.M., Simpson P. Redundant mechanisms mediate bristle patterning on the *Drosophila* thorax. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008;105(51):20112-20117. DOI 10.1073/pnas.0804282105
- Vaessin H., Brand M., Jan L.Y., Jan Y.N. *daughterless* is essential for neuronal precursor differentiation but not for initiation of neuronal precursor formation in *Drosophila* embryo. *Development*. 1994;120(4):935-945. DOI 10.1242/dev.120.4.935
- Van Doren M., Powell P.A., Pasternak D., Singson A., Posakony J.W. Spatial regulation of proneural gene activity: auto- and cross-activation of *achaete* is antagonized by *extramacrochaetae*. *Genes Dev.* 1992;6(12B):2592-2605. DOI 10.1101/gad.6.12b.2592
- Van Doren M., Bailey A.M., Esnayra J., Ede K., Posakony J.W. Negative regulation of proneural gene activity: *hairy* is a direct transcriptional repressor of *achaete*. *Genes Dev.* 1994;8(22):2729-2749. DOI 10.1101/gad.8.22.2729
- 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;16(8):896-909. DOI 10.1111/j.1365-2443.2011.01537.x
- Yasugi T., Sato M. Mathematical modeling of Notch dynamics in *Drosophila* neural development. *Fly (Austin)*. 2022;16(1):24-36. DOI 10.1080/19336934.2021.1953363
- Zhu X., Gerstein M., Snyder M. Getting connected: analysis and principles of biological networks. *Genes Dev.* 2007;21(9):1010-1024. DOI 10.1101/gad.1528707

#### ORCID ID

T.A. Bukharina orcid.org/0000-0002-9011-4196  
V.P. Golubyatnikov orcid.org/0000-0002-9758-3833

**Благодарности.** Авторы выражают искреннюю благодарность А.А. Акиньшину за полезные советы и критические замечания. Работа поддержана бюджетными проектами FWNR-2022-0020 (ИЦиГ СО РАН, для Т.А.Б. и Д.П.Ф.) и FWNF-2022-0009 (ИМ СО РАН, для В.П.Г.).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 18.07.2023. После доработки 20.09.2023. Принята к публикации 25.09.2023.