

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ В ЭМБРИОНЕ МУХИ *DROSOPHILA* НА
ОСНОВЕ УРАВНЕНИЙ С ЗАПАЗДЫВАНИЕМ И МОБИЛЬНОСТЬЮ

Цель работы — построение и исследование новых моделей экспрессии генов на ранних стадиях развития эмбриона плодовой мушки.

Работа посвящена моделированию экспрессии двух семейств генов сегментации — материнских и *gap* генов — на этапе бластодермы. Вследствие определенных биологических фактов, паттерны в эмбрионе можно описывать взаимодействием набора транскрипционных факторов, белков, кодируемых генами сегментации [1-3]. В работе для описания динамики экспрессии генов были предложены модели, основанные на системе нелинейных уравнений с запаздыванием и мобильностью (УЗМ) [4-6] относительно концентраций транскрипционных факторов.

На этапе аналитического исследования было получено интегральное представление фундаментального решения УЗМ, которое в случае нулевой мобильности приводит к явной форме решения. Кроме того, удалось получить условия диффузионной неустойчивости для динамической системы УЗМ для двух генов. Диффузионная неустойчивость исследована вблизи однородного стационарного состояния, при этом сигмоидная функция, описывающая синтез белка, была заменена её кусочно-линейным приближением. Показано, что необходимыми условиями диффузионной неустойчивости являются такие соотношения параметров модели, при которых интенсивность синтеза белка одного гена должна превышать скорость распада, а для второго гена — наоборот, и при активации одним геном другого тот, в свою очередь, должен репрессировать первый. Показано, что в случае разных мобильностей неустойчивость возможна даже при одинаковых коэффициентах диффузии, в отличие от модели Тьюринга. Получено условие неустойчивости, связанное с запаздыванием. В этом случае при выполнении условий асимптотической устойчивости однородного стационарного состояния и наличии гена, интенсивность синтеза белка для которого сильнее распада, достаточно большое время задержки для этого гена приведет к неустойчивости. При этом отношение значений коэффициентов диффузии и отношение времен запаздывания для генов не должны совпадать, а значения мобильностей должны быть одинаковыми.

Проведено численное исследование модельных систем нелинейных УЗМ. Построена явная конечно-разностная схема второго порядка точности для системы из 6 генов в одномерной модели, получено условие устойчивости явной схемы для нелинейного УЗМ. Для систем нелинейных телеграфных уравнений (без мобильности) проведены расчеты, на основании которых можно утверждать, что величины параметров задержки для материнских генов меньше, чем для генов *gap*, что совпадает с биологическими наблюдениями. С помощью минимизации функционала (меры совпадения расчётных и экспериментальных данных) методом численного отжига Лама получены семейства параметров запаздывания, дающие при фиксированных остальных параметрах значительно меньшие значения функционала и паттерны, которые лучше описывают экспериментальные данные, чем паттерны, полученные на основе модели НРД. Это особенно заметно для отдельных генов и временных классов. Численное исследование систем УЗМ позволило найти такие соотношения мобильностей, при которых расчетные данные лучше приближают экспериментальные для конкретных генов, чем в случае модели нелинейной реакции диффузии. В двумерном случае проведены расчеты для системы нелинейных уравнений реакции диффузии. Полученные двумерные паттерны концентраций белков плохо

приближают экспериментальные данные, хотя для отдельных генов максимумы профилей качественно совпадают с максимумами данных.

Таким образом, проведенные исследования и расчеты позволяют сделать вывод о том, что новая модель описания экспрессии генов на основе нелинейных уравнений квазигиперболического типа с учётом запаздывания и мобильности приводит к качественно новым профилям концентраций белков, значительно лучше описывающим данные биологических экспериментов, нежели стандартная модель нелинейной реакции-диффузии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Самсонова М.Г., Гурский В.В., Козлов К.Н., Самсонов А.М. Науч.-тех. вед. СПбГПУ, 2006, 2, 222-234.
2. Jaeger J., Blagov M., Kosman D., Kozlov K.N., Manu, Myasnikova E., Surkova S., Vanario-Alonso C.E., Samsonova M., Sharp D.H., Reinitz J. 2004, *Genetics* 167, 1721-1737
3. Reinitz J., Sharp D.H. *Mechanisms of Development*, 1995, vol. 49, 133-158.
4. Кудрявцев И.К. Химические неустойчивости. М: МГУ, 1987.
5. Joseph D.D., Preziosi L. *Rev. Mod. Phys.* 1989, 61, 1.
6. Murray J.D. *Mathematical biology 1: Introduction*. Springer-Verlag, NY, 2002.