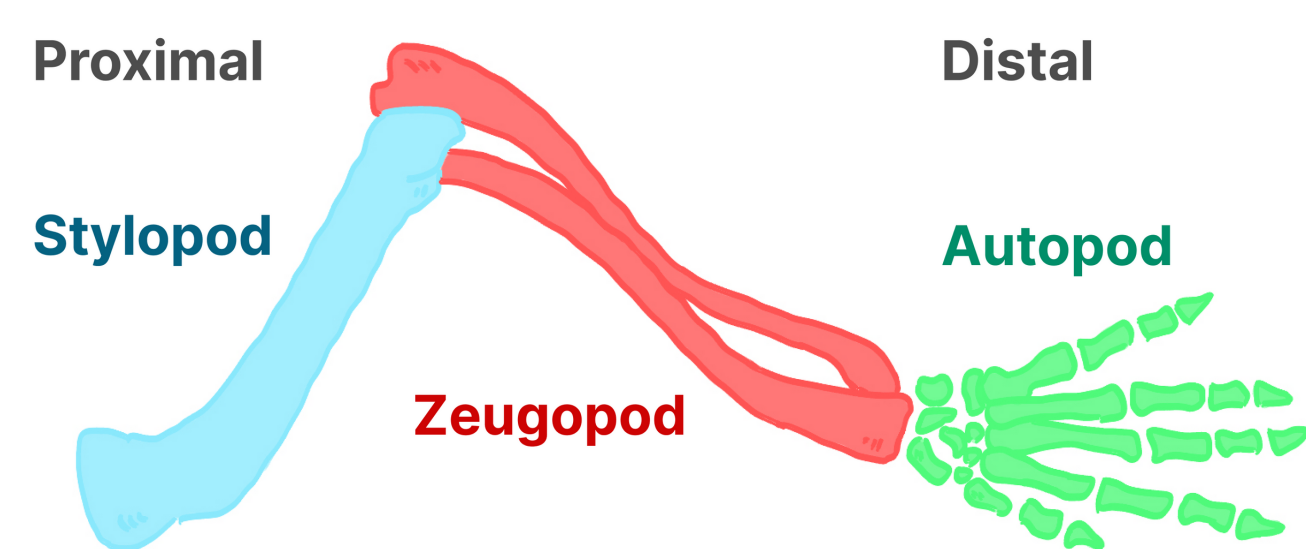


Abstract

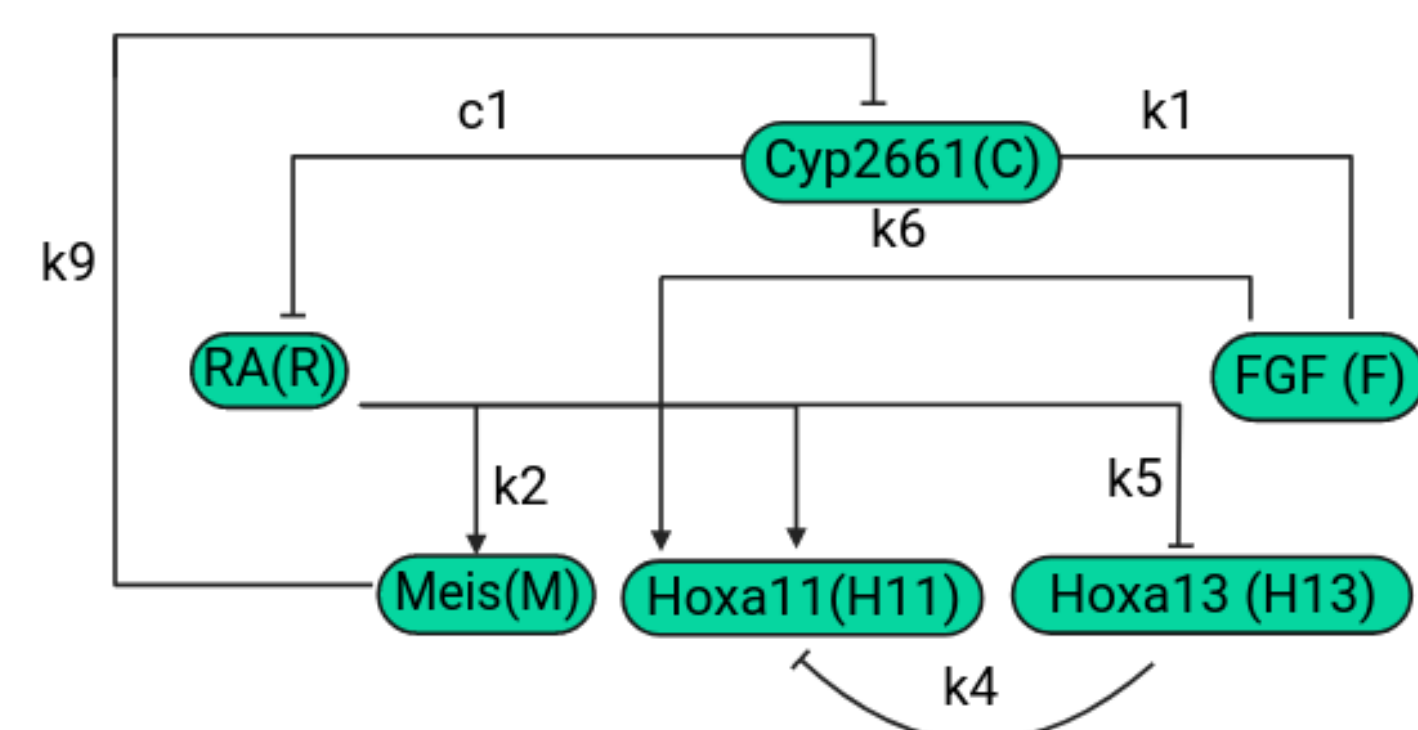
При традиционном подходе в исследовании развития конечностей морфогенез и формирование паттернов экспрессии генов обычно разделяются, в то время как в действительности эти процессы неразрывно связаны и должны изучаться вместе. Это отчасти связано с тем, что у млекопитающих *in vivo* невозможно наблюдать изменение экспрессии тех или иных генов в отдельных клетках, а также соединять паттерны экспрессии генов с передвижением клеток. Чтобы решить эту проблему, мы использовали симуляцию развития передней конечности мыши и Марковские цепи Монте-Карло (MCMC) с целью вычисления неизвестных параметров в системе дифференциальных уравнений, которые описывают влияние друг на друга ретиноевой кислоты (RA), факторов роста фибробластов (FGF) и маркеров (Meis, Hoxa11, Hoxa13).

Introduction

За развитие каждой части скелета конечности отвечают специфичные маркеры: Meis1 и Meis2 для стилопода, Hoxa11 для зигопода и Hoxa13 для автопода.

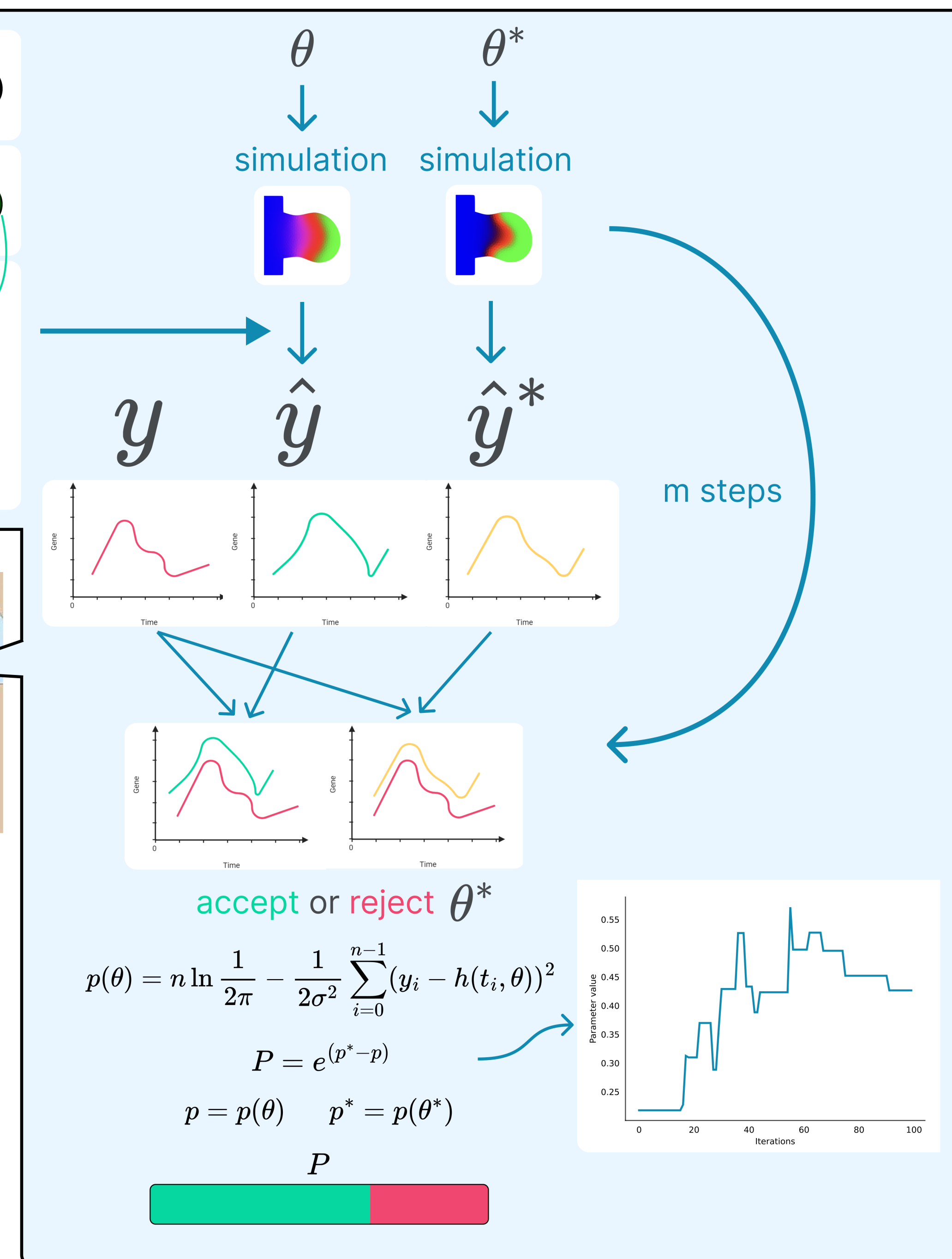
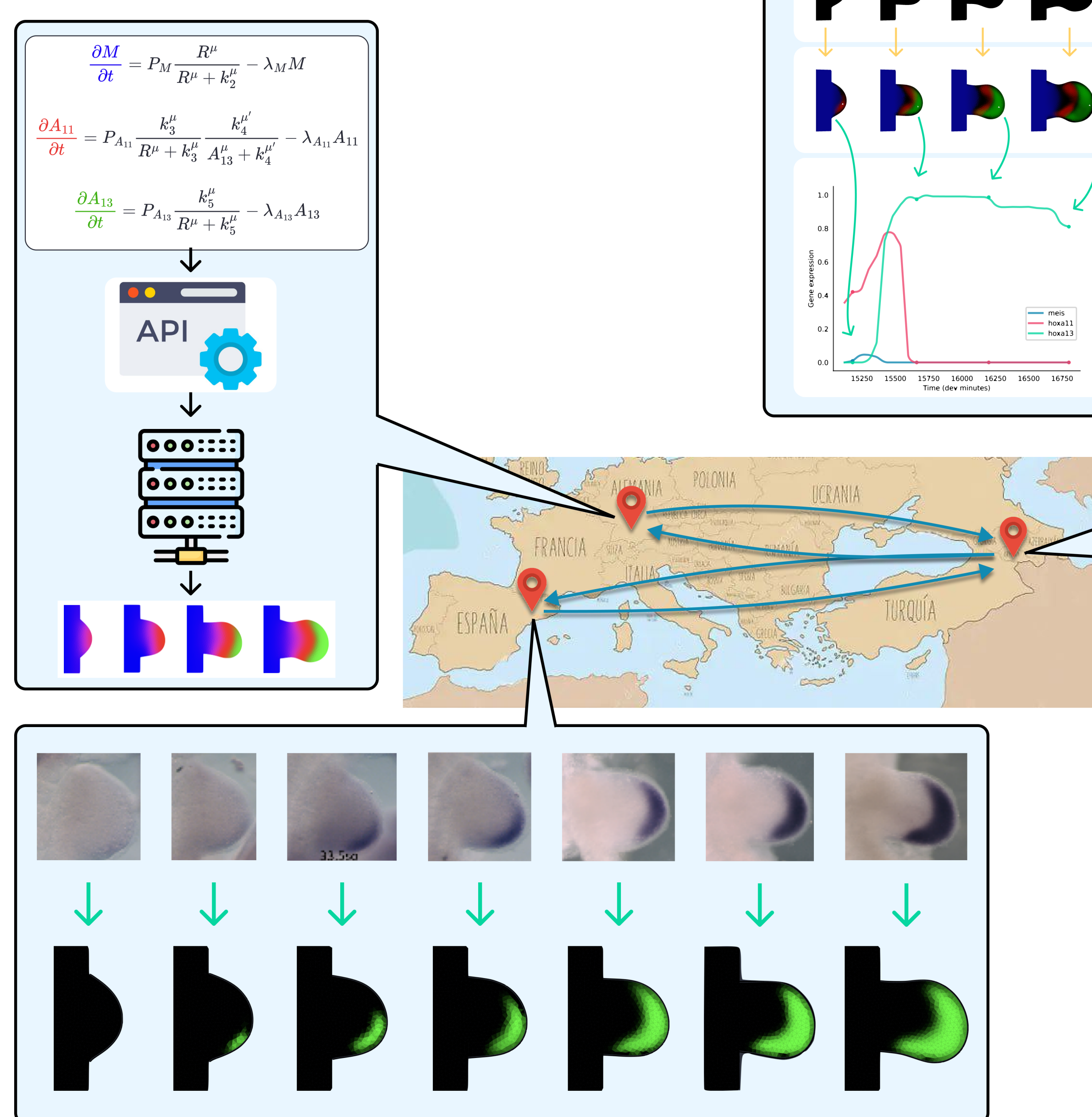


Ретиноевая кислота (RA) и факторы роста фибробластов (FGF) – морфогены, регулирующие экспрессию проксимодистальных паттерных генов, но их влияние на экспрессию не изучено до конца.



Это наша текущая гипотеза, опубликованная в <https://doi.org/10.15252/msb.20145882>

Methods



Results

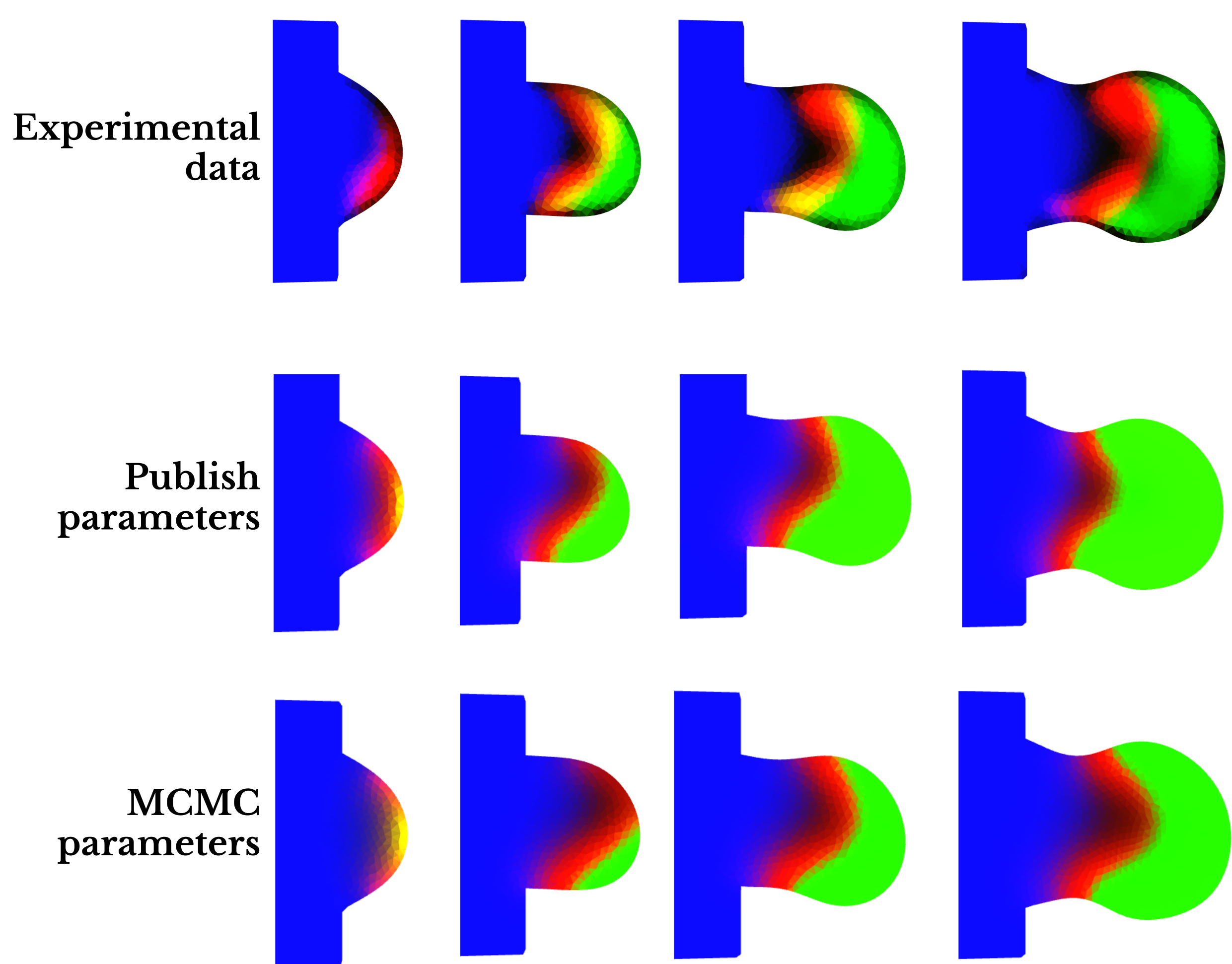


FIG.1. Здесь показано моделирование, основанное на экспериментальных данных, опубликованных параметрах и наших параметрах соответственно.

Discussion

В этом проекте мы использовали MCMC, чтобы попытаться улучшить оптимизацию параметров уже опубликованной модели. Мы выбрали именно этот метод, так как он позволяет нам брать во внимание движение ткани и рассматривать конечность полностью (что позволяет избежать перефиттинга). Насколько мы знаем, мы первые, кто это сделал на модели млекопитающего. Как можно увидеть в результатах, наши параметры в целом подходят лучше. Более того, мы знаем, что Meis тяжелее оптимизировать, чем Hoxa11 и Hoxa13. С другой стороны, нам необходимо симулировать конечность полностью для учета диффузии, что на данный момент сильно замедляет работу кода. Кроме того, MCMC требует больше повторов, но, так как у нас недостаточно вычислительной мощности, мы остановились на 100 итерациях. В будущем можно увеличить это число и посмотреть другие характеристики системы. Также можно использовать новые модели или изменять уже существующие. Больше время симуляции дает улучшенный результат.

Для того, чтобы удостовериться в корректности построенной модели с найденными параметрами, мы должны провести серию *in silico* экспериментов по пластичности и сравнить результаты с проведенными ранее лабораторными экспериментами.

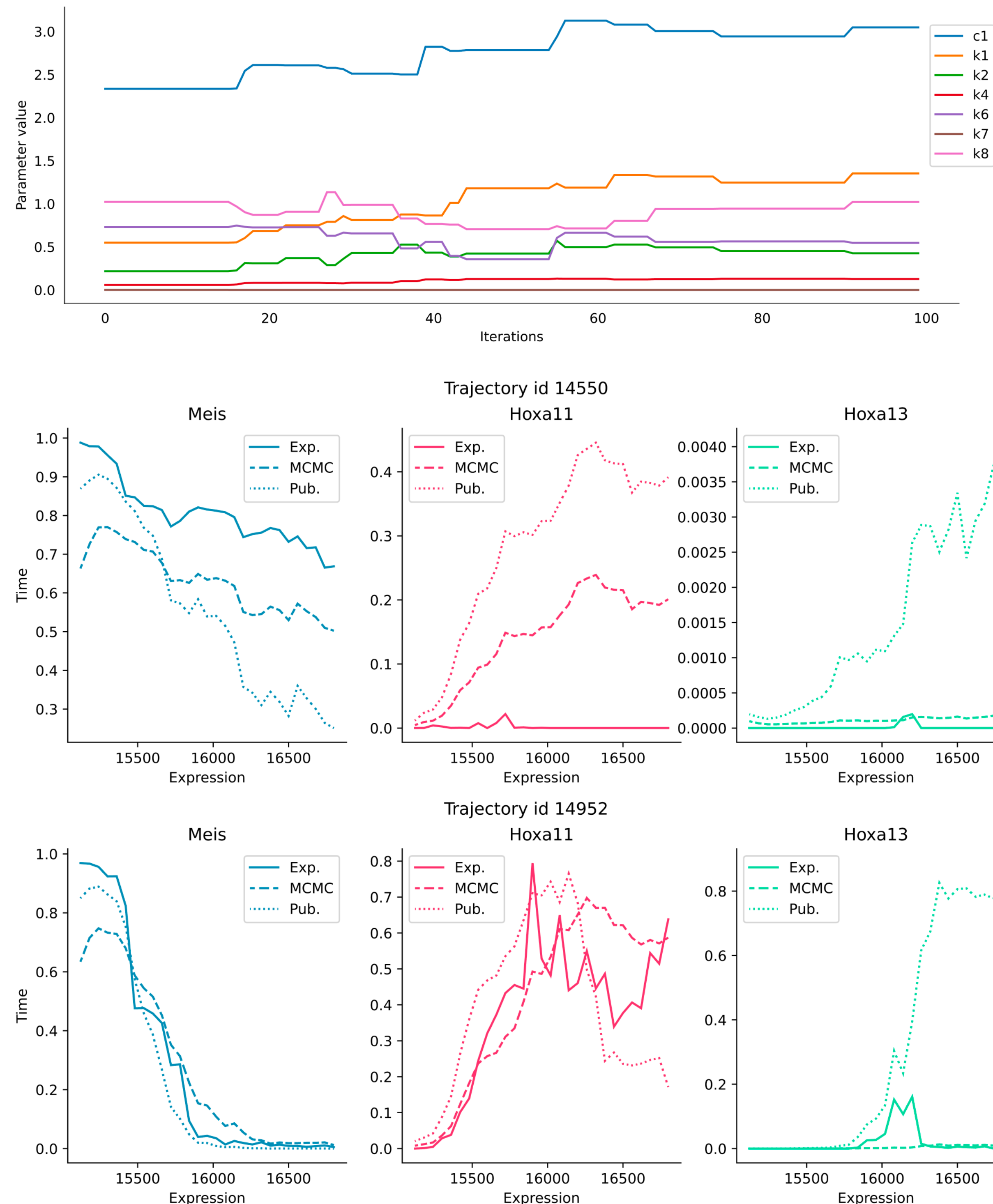


FIG.2. представлены параметры модели, которые мы получили с помощью методов, описанных выше. Как вы видите, линии «эволюционируют», что делает их намного ближе к экспериментальным данным.

FIG.3. приведены 2 примера траекторий, где экспериментальная, опубликованная и наша сравниваются друг с другом. Сравнение показывает, что траектории, полученные по нашим параметрам, гораздо ближе к экспериментальным данным, чем опубликованные. Особенно хорошо работает для Hoxa11 и Hoxa13.