

## Impact Factor:

ISRA (India) = 6.317  
ISI (Dubai, UAE) = 1.582  
GIF (Australia) = 0.564  
JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912  
ПИИЦ (Russia) = 3.939  
ESJI (KZ) = 8.771  
SJIF (Morocco) = 7.184

ICV (Poland) = 6.630  
PIF (India) = 1.940  
IBI (India) = 4.260  
OAJI (USA) = 0.350

SOI: [1.1/TAS](#) DOI: [10.15863/TAS](#)

### International Scientific Journal Theoretical & Applied Science

p-ISSN: 2308-4944 (print) e-ISSN: 2409-0085 (online)

Year: 2023 Issue: 09 Volume: 125

Published: 20.09.2023 <http://T-Science.org>

Issue

Article



**Mohiniso Hidirova**

Kimyo International University in Tashkent

Teacher

[mhidirova@yandex.ru](mailto:mhidirova@yandex.ru)

## MATHEMATICAL MODELING OF MICRORNAS ROLES IN CELL DIFFERENTIATION REGULATORY MECHANISMS

**Abstract:** The article deals with modeling regulation of cell differentiation. The considered mathematical model can be useful for identifying regulatory mechanisms for selecting alternative pathways of differentiation and apoptosis depending on the critical level of regulatory microRNAs.

**Key words:** regulation, mathematical modeling, nonlinear dynamics, functional differential equations, microRNA, cell differentiation.

**Language:** Russian

**Citation:** Hidirova, M. (2023). Mathematical modeling of micromas roles in cell differentiation regulatory mechanisms. *ISJ Theoretical & Applied Science*, 09 (125), 274-279.

**Soi:** <http://s-o-i.org/1.1/TAS-09-125-31> **Doi:**  <https://dx.doi.org/10.15863/TAS.2023.09.125.31>

**Scopus ASCC:** 2604.

### МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РОЛИ МИКРОРНК В МЕХАНИЗМАХ РЕГУЛЯЦИИ КЛЕТОЧНОЙ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

**Аннотация:** Рассмотрен вопрос разработки модели регуляторики клеточной дифференцировки. Рассматриваемая математическая модель может быть полезна для выявления регуляторных механизмов выбора альтернативных путей дифференцировки и апоптоза в зависимости от критического уровня регуляторных микроРНК.

**Ключевые слова:** регуляторика, математическое моделирование, нелинейная динамика, функционально-дифференциальные уравнения, микроРНК, клеточная дифференцировка.

#### Введение

Процесс дифференцировки многоклеточного организма начинается с раннего эмбриогенеза. После делений дробления под воздействием цитоплазматических детерминантов в клетках эмбриона последовательно активируются универсальные гены, содержащие информацию об универсальных (присущих всем клеткам данного организма) функциях, далее активируются общие гены, содержащие информацию об общих (присущих многим, но далеко не всем клеткам данного организма) функциях и, наконец, активируются специфические гены, содержащие информацию о специфических (присущих только данному типу клеток) функциях [1-2]. К настоящему времени важным и до сих пор не решенным является

вопрос о механизмах перестройки транскрипции, т.е. активации генов в ходе дифференцировки. Согласно «гистонной» теории (несколько лет являвшейся общепризнанной), роль переключателя активности генов отводится гистонам [3-5]. Однако данные относительно случайного распределения гистона в ходе репликации и активаторной роли негистонных белков хроматина показали недостаточность этой гипотезы [6-8]. В настоящее время регуляторная роль при дифференцировке отводится ядерным полипептидам, цитоплазматическим ферментам, обслуживающим конкурирующие метаболические пути и микроРНК [9-14]. МикроРНК синтезируется из более длинных предшественников и не кодирует белки. МикроРНК представляют собой собой

## Impact Factor:

ISRA (India) = 6.317  
ISI (Dubai, UAE) = 1.582  
GIF (Australia) = 0.564  
JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912  
РИИЦ (Russia) = 3.939  
ESJI (KZ) = 8.771  
SJIF (Morocco) = 7.184

ICV (Poland) = 6.630  
PIF (India) = 1.940  
IBI (India) = 4.260  
OAJI (USA) = 0.350

многочисленный класс эндогенных рибонуклеиновых кислот, состоящих из 21–25 нуклеотидов и не являются кодирующими последовательностями, которые образуют в результате созревания предшественников, премикроРНК, обладающих характерной шпилько-подобной вторичной структурой [10]. В большинстве случаев микроРНК действуют как репрессоры трансляции. Аналогично оперонам прокариот или транскрипционным факторам эукариот, которые регулируют общий набор клеточных генов, одиночная микроРНК обладает потенциалом регулировать множественные функционально родственные и-РНК посттранскрипционно в ответ на стресс. Так, в ответ на повреждения ДНК или онкогенный стресс белок опухолевого супрессора p53 активирует транскрипцию miR-34a, которая в свою очередь регулирует экспрессию программы клеточного цикла и генов, отвечающих на повреждения ДНК, чтобы предупредить неадекватную клеточную пролиферацию. Детально механизм действия микроРНК еще не изучен.

Разработка средств вычислительного эксперимента для количественных исследований регуляторных механизмов роли микроРНК в процессе дифференцировки предполагает создание математических и компьютерных моделей внутриклеточной системы регуляции в ходе жизнедеятельности клеток со способностью имитационного моделирования различных воздействий на жизненно важные звенья регулирования. Здесь представляется необходимым осуществление математического моделирования регуляторики основных показателей внутриклеточной системы в динамическом режиме, с учетом пространственно-временной организации моделируемых процессов, что позволяет осуществлять наглядную визуализацию поведения моделей регуляторных механизмов при реализации основных этапов дифференцировки. Этого можно достигнуть путем применения класса функционально-дифференциальных уравнений, методов объектно-ориентированного программирования при компьютерном моделировании и дружественного интерфейса при создании средств вычислительного эксперимента. В данной работе рассматриваются некоторые вопросы разработки средств информационной технологии, направленные для исследования регуляторной роли микроРНК в ходе клеточной дифференцировки.

## МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Перейдем к рассмотрению выбора математического аппарата для создания информационной технологии анализа для исследования регуляторной роли микроРНК в ходе клеточной дифференцировки. Молекулярно-генетические системы в данном случае носят взаимосвязанный характер и их регуляторика может быть исследована на основе методики регуляторики живых систем [2] согласно следующим функционально-дифференциальным уравнениям:

$$\begin{aligned} \frac{dC_1(t)}{dt} &= \frac{a_1 + a_2 P_1(t-h)}{1 + b_1 \Pi_1(t) + b_2 \Pi_2(t)} - \frac{\ln\left(2 \frac{v(t_0+T_{C1})}{v(t_0)}\right)}{T_{C1}} C_1(t); \\ \frac{dC_2(t)}{dt} &= \frac{a_3 + a_4 P_2(t-h)}{1 + b_3 \Pi_1(t) + b_4 \Pi_2(t)} - \frac{\ln\left(2 \frac{v(t_0+T_{C2})}{v(t_0)}\right)}{T_{C2}} C_2(t); \\ \frac{d\Pi_1(t)}{dt} &= a_5 C_1(t) - \frac{\ln\left(2 \frac{v(t_0+T_{\Pi1})}{v(t_0)}\right)}{T_{\Pi1}} \Pi_1(t); \\ \frac{d\Pi_2(t)}{dt} &= a_6 C_2(t) - \frac{\ln\left(2 \frac{v(t_0+T_{\Pi2})}{v(t_0)}\right)}{T_{\Pi2}} \Pi_2(t); \\ \frac{dP_1(t)}{dt} &= \frac{a_7 S_1 E_1(t)}{1 + b_5 E_1(t) + b_5' E_2(t)} - \frac{\ln\left(2 \frac{v(t_0+T_{P1})}{v(t_0)}\right)}{T_{P1}} P_1(t); \\ \frac{dP_2(t)}{dt} &= \frac{a_8 S_2 E_2(t)}{1 + b_6 E_1(t) + b_6' E_2(t)} - \frac{\ln\left(2 \frac{v(t_0+T_{P2})}{v(t_0)}\right)}{T_{P2}} P_2(t); \\ \frac{dE_1(t)}{dt} &= a_9 C_1(t-h) - \frac{\ln\left(2 \frac{v(t_0+T_{E1})}{v(t_0)}\right)}{T_{E1}} E_1(t); \\ \frac{dE_2(t)}{dt} &= a_{10} C_2(t-h) - \\ &\frac{\ln\left(2 \frac{v(t_0+T_{E2})}{v(t_0)}\right)}{T_{E2}} E_2(t), \end{aligned} \quad (1)$$

где  $C_i(t)$ ,  $\Pi_i(t)$ ,  $P_i(t)$ ,  $E_i(t)$  – величины, выражающие концентрации микроРНК, полинуклеотидов, белков-ферментов, эффекторов двух альтернативных путей специализации ( $i=1,2$ );  $v(t)$  – величина, характеризующая объем клетки;  $T_x$  – время полураспада вещества  $x$ ;  $\{a\}$ ,  $\{b\}$  – положительные постоянные. Важными являются методы и программные средства качественного исследования соответствующих уравнений регуляторики дифференцировки. Это вызвано чрезвычайной сложностью используемых функционально-дифференциальных уравнений. Качественное исследование позволяет заранее, до получения их решений аналитически (если вообще таковое возможно) или с помощью

## Impact Factor:

ISRA (India) = 6.317  
 ISI (Dubai, UAE) = 1.582  
 GIF (Australia) = 0.564  
 JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912  
 ПИНЦ (Russia) = 3.939  
 ESJI (KZ) = 8.771  
 SJIF (Morocco) = 7.184

ICV (Poland) = 6.630  
 PIF (India) = 1.940  
 IBI (India) = 4.260  
 OAJI (USA) = 0.350

численных методов, выяснить основные характерные черты поведения моделей и решений соответствующих уравнений на основе теории и методов качественного анализа. Определение критических точек позволяет устанавливать «истоки» и «стоки» потоков решений, характер устойчивости положений равновесия, наличие регулярных и нерегулярных колебаний и эффекта «черная дыра», при котором решения срываются к тривиальному аттрактору. При получении численных решений функционально-дифференциальных уравнений на современных компьютерах возникает задача построения решений по заданным дискретным значениям искомым переменных, которая является актуальной при количественном описании биологических процессов при наличии только дискретных экспериментальных данных. В зависимости от способа задания начальных данных могут быть применены различные способы последовательного интегрирования функционально-дифференциальных уравнений запаздывающего типа. Если начальные данные заданы внутри отрезка длины  $h$  и их количество достаточно, чтобы характеризовать поведение системы на начальном отрезке, то можно применять метод последовательного интегрирования Беллмана–Кука. Также в ходе

целенаправленных вычислительных экспериментов исследуются возможные варианты регуляторики дифференцировки при различных условиях гормонального воздействия на основные системы регуляции функционирования клетки.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для получения характерных фазовых картин системы (1) предположим, что процессы синтеза ферментов, продуктов и ядерных полипептидов носят равновесный характер. Тогда, для качественных исследований, мы имеем следующую редуцированную систему уравнений для анализа динамики микроРНК при выборе альтернативных путей развития в ходе клеточной дифференцировки:

$$\begin{aligned} \frac{dC_1(t)}{dt} &= \frac{C_1(t)}{1 + C_1(t) + C_2(t) + C_1(t)C_2(t) + C_1^2(t)} - B_1C_1(t); \\ \frac{dC_2(t)}{dt} &= \frac{C_2(t)}{1 + C_1(t) + C_2(t) + C_1(t)C_2(t) + C_2^2(t)} - B_2C_2(t); \end{aligned} \quad (2)$$

Имеем следующую фазовую картину (рис. 1)

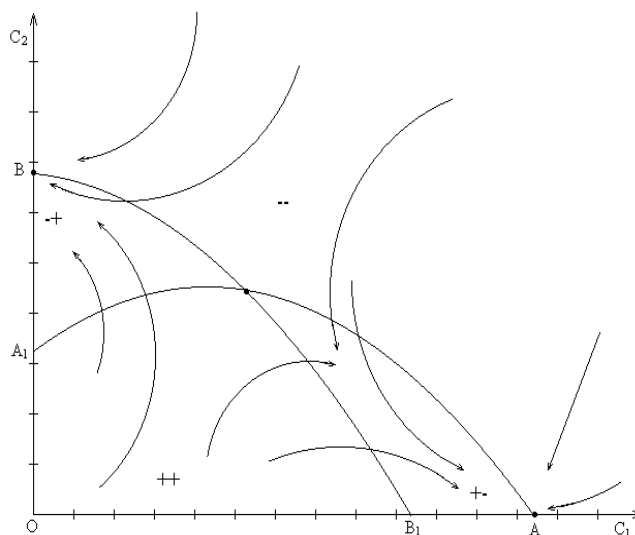


Рис. 1. Характерная фазовая картина (2)

В области  $OA_1CB_1$  обе переменные возрастают, траектории пересекают изоклину  $A_1C$  вертикально, направляясь к положению равновесия  $B$  через область  $A_1CB$ , в которой  $C_1$  убывает, а  $C_2$  возрастает и пересекает изоклину  $SA$ , горизонтально направляясь к положению равновесия  $A$  через область  $BCA$ , в которой  $C_1$  возрастает, а  $C_2$  убывает. В области  $AB\infty$  обе переменные убывают и, переходя через области

$A_1BC$  и  $ACB_1$ , стремятся к тем же положениям равновесия. Из фазовой картины видно, что положения равновесия  $O$ ,  $A_1$ ,  $C$ ,  $B_1$  неустойчивы, а положения равновесия  $A$  и  $B$  устойчивы. Тогда имеем следующую фазовую картину (рис. 2): т.е. все траектории стремятся к точке  $A$ . В этом случае функционально активной будет первая генетическая система дифференцировки.

## Impact Factor:

ISRA (India)	= 6.317	SIS (USA)	= 0.912	ICV (Poland)	= 6.630
ISI (Dubai, UAE)	= 1.582	ПИИЦ (Russia)	= 3.939	PIF (India)	= 1.940
GIF (Australia)	= 0.564	ESJ (KZ)	= 8.771	IBI (India)	= 4.260
JIF	= 1.500	SJIF (Morocco)	= 7.184	OAJI (USA)	= 0.350

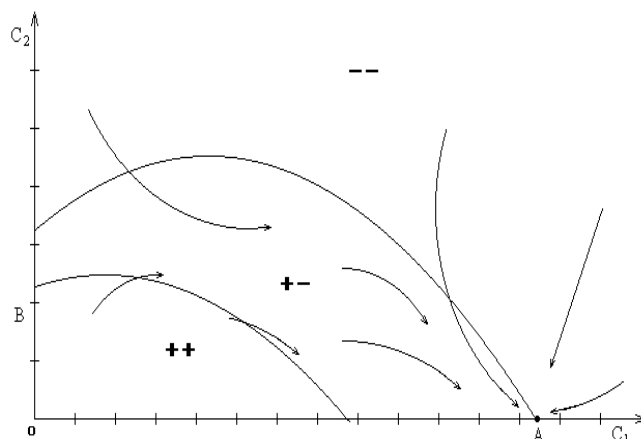


Рис. 2. Фазовая картина (2) при доминировании одного из альтернативных путей дифференцировки

В процессе дифференцировки очень важны механизмы апоптоза. Нарушения апоптоза лежат в основе возникновения многих заболеваний, регуляторные механизмы которых детально еще не изучены. Рассматриваемая математическая модель может быть полезна для выявления регуляторных механизмов выбора альтернативных путей дифференцировки и апоптоза.

Разрабатывая компьютерную модель, мы ставили цель сохранить жесткую последовательность сигнальной регуляторики, допуская возможность малых искажений в общей смоделированной картине из-за неучета незначительных процессов. Поскольку включение в компьютерную модель большого количества факторов приводит к усложнению всей логической конструкции и, как следствие, к понижению уровня надежности получаемых конечных числовых данных, мы ограничились применением твердо установленных логических связей для получения важных результатов.

Рассматриваемая компьютерная модель CELL-DIFF построена с использованием объектно-ориентированных методов программирования, что позволяет оперировать динамическими объектами, создавать универсальные процедуры с многократным использованием при компьютерном моделировании и сопровождать вычислительные эксперименты с динамической компьютерной графикой, отражающей динамику значений переменных соответствующих моделей (рис. 3). «Скрытие» системы уравнений за дисплеем и организация дисплея в виде схематического динамического портрета моделируемого процесса позволяют пользователю находиться в непосредственном контакте с исследуемым объектом. Интерактивный режим с вводом значений параметров непосредственно на окошке дисплея, рядом с компьютерной символикой соответствующих переменных и процессов, облегчает компьютерное управление поведением модели внутриклеточной регуляторики.

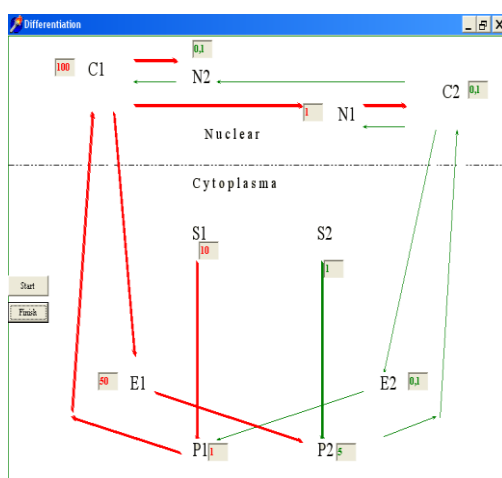


Рис. 3. Визуализация функционирования CELL-DIFF (уровень активности системы обозначается толщиной соответствующих стрелок)

## Impact Factor:

ISRA (India) = 6.317  
ISI (Dubai, UAE) = 1.582  
GIF (Australia) = 0.564  
JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912  
РИИЦ (Russia) = 3.939  
ESJI (KZ) = 8.771  
SJIF (Morocco) = 7.184

ICV (Poland) = 6.630  
PIF (India) = 1.940  
IBI (India) = 4.260  
OAJI (USA) = 0.350

Такие уравнения обладают «памятью» и при реализации их на РС необходимо сохранять определенную информацию о предыдущих значениях решений на компьютере. Это осуществляется заданием вектора текущего состояния – запаздывающего ряда идентификаторов при каждом шаге вычислительного процесса, что позволяет вести расчет соответствующего значения решения по достаточно простым формулам, согласно методу последовательного интегрирования. Блок визуализации решений состоит из нескольких процедур, оформляющих состояние экрана, систем координат, визуализацию решений и организацию управляющих «окон». С помощью последних можно менять условия вычислительного эксперимента путем задания новых значений параметров уравнений (рис. 3). В ходе вычислительного эксперимента «проигрывается» на РС поведение исследуемого объекта при различных условиях или при различных модификациях математической модели. Часто вычислительный эксперимент позволяет открыть новые процессы и свойства, о которых ранее ничего не было известно.

Результаты вычислительных экспериментов на основе компьютерной модели CELL-DIFF показали существенную роль объемного эффекта при выборе пути развития.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, предложенная математическая модель может описать ход выбора пути развития клетки и может быть использована при моделировании регуляторной роли микроРНК в ходе клеточной дифференцировки. В определенный период развития организм многоклеточного вырабатывает биомолекулы, активность которых приводит к репрессии автономного развития, а следовательно – к подавлению развития ракового новообразования. Одним из регуляторных механизмов стабилизации развития является запрограммированная гибель клеток – апоптоз. Програмированная гибель клеток биологически целесообразна как эффективный способ удаления из организма нежизнеспособных, а также патологических клеток. В клетке, получившей сигнал о смерти, происходят важные процессы принятия решения об апоптозе, осуществляется активное взаимосвязанное управление (клеточное и организменное) и оценка потенциального поведения в зависимости от критического уровня регуляторных микроРНК. Рассматриваемая математическая модель может быть полезна для выявления регуляторных механизмов выбора альтернативных путей дифференцировки и апоптоза. Как показывают модельные исследования, роль объемного эффекта при выборе пути развития может быть существенной.

## References:

1. Hidirov, B.N., Saydaliyeva, M.M., & Hidirova, M.B. (2014). *Regulators of Living Systems*. (p.136). Tashkent: "Fan va texnologiya".
2. Hidirov, B.N. (2014). *Selected Works on Mathematical Modeling of The Regulators of Living Systems*. (p.304). Moscow - Izhevsk.
3. Bailis, W., Shyer, J.A., Zhao, J., Canaveras, J.C.G., Al Khazal, F.J., Qu, R., Steach, H.R., Bielecki P, Khan O, Jackson, R, Kluger Y, Maher, L.J. 3rd, Rabinowitz, J., Craft, J., & Flavell, R.A. (2019). Distinct modes of mitochondrial metabolism uncouple T cell differentiation and function. *Nature*. 2019 Jul;571(7765):403-407.
4. Miller, J.L., & Grant, P.A. (2013). The role of DNA methylation and histone modifications in transcriptional regulation in humans. *Subcell Biochem*. 2013;61:289-317.
5. Martire, S., & Banaszynski, L.A. (2020). The roles of histone variants in fine-tuning chromatin organization and function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020 Sep;21(9):522-541.
6. Carlson, S.M., & Gozani, O. (2016). Nonhistone Lysine Methylation in the Regulation of Cancer Pathways. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Nov 1;6(11):a026435.
7. Lu, C.T., Lee, T.Y., Chen, Y.J., & Chen, Y.J. (2014). An intelligent system for identifying acetylated lysine on histones and nonhistone proteins. *Biomed Res Int*. 2014;2014:528650.
8. Masumi, A. (2011). Histone acetyltransferases as regulators of nonhistone proteins: the role of interferon regulatory factor acetylation on gene transcription. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:640610.
9. Backlund, M., Stein, F., Rettel, M., Schwarzl, T., Perez-Perri, J.I., Brosig, A., Zhou, Y., Neu-Yilik, G., Hentze, M.W., & Kulozik, A.E. (2020). Plasticity of nuclear and cytoplasmic stress responses of RNA-binding proteins.

<b>Impact Factor:</b>	<b>ISRA (India) = 6.317</b>	<b>SIS (USA) = 0.912</b>	<b>ICV (Poland) = 6.630</b>
	<b>ISI (Dubai, UAE) = 1.582</b>	<b>PIHII (Russia) = 3.939</b>	<b>PIF (India) = 1.940</b>
	<b>GIF (Australia) = 0.564</b>	<b>ESJI (KZ) = 8.771</b>	<b>IBI (India) = 4.260</b>
	<b>JIF = 1.500</b>	<b>SJIF (Morocco) = 7.184</b>	<b>OAJI (USA) = 0.350</b>

---

- Nucleic Acids Res.* 2020 May 21;48(9):4725-4740.
- Galagali, H., & Kim, J.K. (2020). The multifaceted roles of microRNAs in differentiation. *Curr Opin Cell Biol.* 2020 Dec; 67:118-140.
  - Boshtam, M., Rahimmanesh, I., Shariati, L., Najafu, M., Khanahmad, H., Mirian, M., Zarepour, A., Zarrabi, A., & Kouhpayeh, S. (2023). Crosstalk of Transcriptional Regulators of Adaptive Immune System and microRNAs: An Insight into Differentiation and Development. *Cells.* 2023 Feb 16;12(4):635.
  - Cianflone, E., Scalise, M., Marino, F., Salerno, L., Salerno, N., Urbanek, K., & Torella, D. (2022). The negative regulation of gene expression by microRNAs as key driver of inducers and repressors of cardiomyocyte differentiation. *Clin Sci (Lond).* 2022 Aug 31; 136(16):1179-1203.
  - Divisato, G., Passaro, F., Russo, T., & Parisi, S. (2020). The Key Role of MicroRNAs in Self-Renewal and Differentiation of Embryonic Stem Cells. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 31;21(17):6285.
  - Posner, R., & Laubenbacher, R. (2019). Connecting the molecular function of microRNAs to cell differentiation dynamics. *J R Soc Interface.* 2019 Sep 27;16(158):20190437.