

0.1. Сенотрсова С.Д. Применение минимальных математических моделей к исследованию механизмов функционирования системы биомаркеров дегенеративных заболеваний

Дисбаланс в процессах размножения и гибели клеток, прогрессирующая деградация структуры и функций клеток, тканей и органов может привести к развитию таких опасных заболеваний, как сердечно-сосудистые, онкологические и нейродегенеративные, которые объединяют в группу дегенеративных заболеваний. Дегенеративные заболевания входят в первую десятку причин смертности и инвалидизации человека, поэтому в последнее десятилетие все большее внимание отводится исследованию биомаркеров дегенеративных заболеваний. Биомаркеры способны прогнозировать появление заболевания на ранней стадии, еще до проявления его симптомов или вызванных им осложнений и могут служить в качестве возможных мишеней при разработке новых терапевтических стратегий. К перспективным, но пока недостаточно изученным биомаркерам дегенеративных заболеваний относят белок p53, его белки-ингибиторы, а также связанные с ними семейства микроРНК (miR). Исследование функционирования системы p53 и проведение новых экспериментов может быть существенным образом упрощено предварительными оценками, основанными на результатах математического моделирования.

В данной работе представлена минимальная базовая математическая модель динамики биологической системы общего вида p53–белок-ингибитор–микроРНК (положительная прямая или обратная связь p53–микроРНК), основанная на биокинетической модели Гольдбетера — Кошланда и дифференциальных уравнениях с запаздывающими аргументами [1]. С применением базовой модели разработана иерархия новых математических моделей [2], предназначенных для описания достаточно широкого круга лабораторных экспериментов, исследующих совместную динамику уровней p53, его белков-ингибиторов (Mdm2, Wip1 или Sirt1), одного или нескольких семейств p53-зависимых микроРНК (miR-16, miR-34a, miR-192, miR-194, miR-215, miR-221, для которых *in vitro* установлена положительная обратная связь с p53). В рамках принятых моделей с привлечением экспериментальных данных изучены базовые механизмы функционирования сигнального пути p53 в раковых клетках остеосаркомы и множественной миеломы, в эпителиальных клетках дыхательных путей при ХОБЛ, при фиброзе печени у крыс и у мышей с фенотипическими проявлениями синдрома Дауна у человека. В частности, продемонстрирован механизм «бимодального» переключения сценария нормального функционирования на сценарий гиперактивации

p53 и микроРНК в условиях стресса. С применением разработанной математической модели показан аддитивный эффект гиперактивации p53 несколькими микроРНК, превышающий эффект от активации каждого из этих микроРНК. На широком круге лабораторных данных обнаружен синергический эффект гиперактивации петли положительной обратной связи p53–микроРНК под влиянием микроРНК, который обеспечивается именно регуляторной функцией p53-зависимых микроРНК. Результаты расчетов нашли подтверждение в экспериментальных исследованиях.

Научный руководитель — д.ф.-м.н. Воропаева О. Ф.

Список литературы

- [1] Воропаева О.Ф., Лисачев П.Д., Сенотрсова С.Д., Шокин Ю.И. Гиперактивация сигнального пути p53–микроРНК: математическое моделирование вариантов противоопухолевой терапии // Математическая биология и биоинформатика. 2019. Т. 14. № 1. С. 355–372.
- [2] Воропаева О.Ф., Сенотрсова С.Д., Шокин Ю.И. Применение минимальных математических моделей динамики сигнального пути белка p53–микроРНК к анализу лабораторных данных // Вычислительные технологии. 2020. Т. 25. № 6. С. 4–49.