

0.1. Сенотрусова С.Д. Применение минимальных математических моделей к анализу терапевтического потенциала р53-зависимых микроРНК на основе лабораторных данных

Опухолевый супрессор р53 участвует в определении судьбы клетки и активируется в ответ на повреждение ДНК, которое может быть вызвано окислительным стрессом, радиацией и химиотерапевтическими препаратами. Одна из основных функций этого белка — препятствовать размножению неполноценных клеток через запуск программ регуляции клеточного цикла, старения и апоптоза. Нарушение функционирования белка р53 может привести к сбою в регуляции клеточного цикла и развитию дегенеративных заболеваний, характеризующихся чрезмерным накоплением в организме дефектных клеток или, наоборот, массовой преждевременной клеточной смертью. При нормальном функционировании надежную и точную реакцию экспрессии гена р53 на клеточные сигналы обеспечивает сложная система положительных и отрицательных циклов обратной и прямой связи, через которые с р53 взаимодействуют, в частности, его ингибиторы — белки Mdm2, Wip1 и SIRT1, а также многочисленные семейства микроРНК (miR). Однако роли участников рассматриваемой системы белков до конца не изучены и требуют подробного исследования, в том числе средствами математического моделирования.

Работа посвящена практическому использованию минимальных математических моделей динамики сигнального пути р53 для количественного описания достаточно широкого круга лабораторных экспериментов, в которых взаимодействие р53 и белков-ингибиторов р53 опосредуется микроРНК, образующими с р53 петлю положительной обратной связи. Представлены новые минимальные модели, алгоритм численного решения прямых и обратных коэффициентных задач и результаты сопоставления полученных численных решений с экспериментальными данными о динамике уровней белков р53, р21, Вах, белков-ингибиторов Mdm2, Wip1, Sirt1 и различных miR (miR-16, miR-34a, miR-192, miR-194, miR-215, miR-221) в условиях стрессовых воздействий. С привлечением полученных математических моделей продемонстрированы основные механизмы и особые режимы функционирования сигнального пути р53 в условиях, приближенных к условиям конкретных лабораторных экспериментов *in vitro* и *in vivo*. Показано, что р53-зависимые микроРНК могут играть одну из центральных ролей в повышении эффективности терапевтических стратегий, связанных с управлением процессом активации р53-зависимого апоптоза.

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