

АНАЛИЗ УСТОЙЧИВОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ СИГНАЛА ВНУТРЬ КЛЕТКИ НА ПРИМЕРЕ ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ КАСКАДА PI3K-Akt-mTOR

Т.С. Сапега^{1,2}, Г.Т. Гурия^{1,2}

¹ ФГБУ “НМИЦ гематологии” Минздрава России, Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд д. 4

² Московский физико-технический институт, Россия, 141700, Долгопрудный, Институтский пер., д.9

Для обеспечения клеточного ответа широкого спектра (изменение метаболизма, деление, дифференцировка, апоптоз или уход от него) в клетке функционирует разветвлённая система сигнальных путей, которые представляют собой каскады биохимических реакций, передающих информацию от клеточной мембраны к ядру клетки. Некоторые нарушения в работе путей внутриклеточной сигнализации играют значительную роль в канцерогенезе, ведут к злокачественному перерождению клетки [1, 2]. В свете этого вопрос об их надёжности в качестве информационных каналов, то есть устойчивости проведения сигналов по ним, крайне важен.

В докладе будет представлена упрощённая граф-схема внутриклеточной сигнализации каскада PI3K-Akt-mTOR, построенная на основании данных, изложенных в работе [3]. Целью работы было отыскание условий динамической и параметрической потери устойчивости данного сигнального пути. Была составлена и описана системой ОДУ феноменологическая модель активации каскада. Исследование фазового портрета стационарных состояний системы в отсутствие экзогенной стимуляции позволило судить об условиях потери устойчивости в терминах модели. Анализ случая с ненулевой внешней стимуляцией позволил получить явное выражение для величины порога динамической дестабилизации сигнального пути PI3K-Akt-mTOR. На основе данных о биохимических последствиях ряда генетических мутаций была дана классификация этих мутаций по их влиянию на величину порога динамической дестабилизации. Составлена таблица, содержащая оценки возможного влияния ряда известных терапевтических агентов на величину порога потери устойчивости каскада PI3K-Akt-mTOR.

Авторы благодарят коллег из лаборатории молекулярной гематологии д.б.н. А.Б. Сударикова и к.б.н. И.А. Якутика за ценные консультации.

Литература

1. Hanahan D. , Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation // Cell – 2011. – 144(5): pp 646-74.
2. Giancotti FG. Deregulation of cell signaling in cancer // FEBS letters. – 2014. – 588(16): pp 2558-70.
3. И.А. Якутик, Л.С. Аль-Ради, Б.В. Бидерман, Е.А. Никитин, А.Б. Судариков. Мутации в генах MAP-киназ при волосатоклеточном лейкозе и лимфоме из клеток красной пульпы селезенки. Гематология и трансфузиология. – 2018. – Т. 63: с. 112.