

RULE-BASED МОДЕЛИРОВАНИЕ СИСТЕМ ВНУТРИКЛЕТОЧНОЙ СИГНАЛИЗАЦИИ

Сорокин А.А.

Институт Биофизики Клетки РАН, Россия, 142290, Пущино, Институтская ул. 3, Тел.: (4967)739165, E-mail: lptolik@gmail.com

Одним из существенных препятствий при разработке математических моделей путей внутриклеточной сигнализации является, так называемый «комбинаторный взрыв», быстрый рост размерности модели (числа описываемых молекулярных компонент) при добавлении в нее новых реакций, белков, сайтов пост-трансляционной модификации. Проиллюстрируем «комбинаторный взрыв» на реальном примере: взаимодействие только 5 белков на ранних этапах активации рецептора фактора роста эпидермиса (EGFR) приводит к образованию 1232 возможных молекулярных компонент. Еще более наглядным примером может быть белок p53, который имеет 27 сайтов фосфорилирования и, соответственно, один может образовывать $2^{27} = 134,217,728$ фосфорилированных форм [1], при этом концентрация p53 в клетке колеблется примерно от 5,000 до 500,000 молекул на клетку. Мы видим, что при самой высокой концентрации p53 не хватает даже для того, чтобы реализовать все возможные фосфорилированные формы, не говоря о взаимодействии с другими белками. Это тоже довольно распространенная характеристика моделей путей внутриклеточной сигнализации.

Для построения, симуляции и анализа моделей, имеющих склонность к «комбинаторному взрыву» в последние 10 лет были разработаны методы rule-based моделирования [2-3]. Принцип такого подхода заключается в замене явного кинетического уравнения на минимально необходимый шаблон (rule), что позволяет как выписать уравнения модели в явном виде, так и собирать модель «на лету», в том случае, если она содержит огромное число возможных молекулярных компонент.

В докладе на примере модели активации рецептора фактора роста эпидермиса (EGFR) рассмотрены основные концепции методов rule-based моделирования, границы применимости, подходы к построению моделей, способы анализа структуры полученной модели и результатов ее симуляции.

Литература

1. Hlavacek, W.S., Faeder, J.R., Blinov, M.L., Perelson, A.S., Goldstein, B. The complexity of complexes in signal transduction // *Biotechnology And Bioengineering*, **84**, 7, 783–794, 2003
2. Danos V. Agile modelling of cellular signalling (invited paper). // *Electronic Notes in Theoretical Computer Science*, **229**, 4, 3–10, 2009.
3. Hlavacek, W.S., Faeder, J.R., Blinov, M.L., Posner, R.G., Hucka, M., Fontana, W. Rules for modeling signal-transduction systems. // *Science's STKE : signal transduction knowledge environment*, **2006**, 344, re6, 2006.