

# РАЗРАБОТКА КОМБИНАТОРНО СЛОЖНЫХ МОДЕЛЕЙ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ В КЛЕТКЕ (НА ПРИМЕРЕ АКТИВАЦИИ ERK В ОТВЕТ НА ЭФР-СТИМУЛЯЦИЮ)

Кузьмина Н.Б., Борисов Н.М.<sup>1</sup>

Московский автомобильно-дорожный государственный технический университет  
(МАДИ), РФ, 125319, Москва, Ленинградский пр-т, д. 64; +7 (499) 346-01-68,  
NBBezrodnaya@gmail.com

<sup>1</sup>НИЦ «Курчатовский институт»; РФ, 123182, г. Москва, пл. Академика Курчатова, д. 1;  
+7 (499) 196-95-39, nicolasborissoff@gmail.com

Комплекс молекулярных механизмов, который определяет малигнизацию клетки, систематически исследовался более десяти лет [1]. Много ценной информации о деталях белок-белковых взаимодействий может быть получено с помощью *in silico* химическо-кинетического анализа передачи сигнала [2]. Такой подход означает, что исследователь строит кинетическую модель белок-белковых взаимодействий, выполняет интеграцию ОДУ для концентраций различных химических соединений, подбирает значения неизвестных кинетических констант, чтобы добиться соответствия с экспериментальными данными активации кинетики и, наконец, делает предсказания различных деталей и условий распространения сигнала.

Мы разработали чрезвычайно разветвленную модель активации митогенетических (Ras / ERK) и антиапоптозных (АКТ) путей при стимуляции EGF (ЭФР). Настоящая модель была разработана "вручную": все соединения и реакции в сети задавались разработчиком модели.

Чтобы определить различие между двумя способами связывания GAB1-Grb2, мы создали два варианта сигнальной модели, которые условно назвали А и Б. Единственное различие между белок-белковыми взаимодействиями в модели А и Б является сайт/домен связывания Grb2-GAB1.

Для нашей работы мы использовали программное обеспечение BioNetGen 2 [3], которое генерировало более 2000 химических веществ и 12000 реакций для модели А и более 650 химических веществ и 5500 реакций для модели Б, что делает нашу модель одной из крупнейших на сегодняшний день в системной биологии митогенеза.

Наши расчеты показывают, что только модель Б была способна воспроизвести экспериментально проверенные прогнозы о влиянии обеднения GAB1 на ответ ERK при стимуляции EGF.

## Литература.

1. Hanahan D., Weinberg R.A. The Hallmarks of Cancer // *Cell*, 2000, pp. 57-70.
2. Kreeger P.K., Lauffenburger L.A. Cancer Systems Biology: a Network Modeling Perspective // *Carcinogenesis*, 2010, pp.2-8.
3. Faeder J.R., Blinov M.L., Goldstein B., Hlavacek W.S. Combinatorial Complexity and Dynamical Restriction of Network Flows in Signal Transduction // *IEE Syst Biol*, 2005, pp. 5–15.