

# ЧИСЛЕННЫЙ АНАЛИЗ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ p53-ЗАВИСИМЫХ МИКРОРНК

С. Д. Сенотрусова<sup>1,2</sup>, О. Ф. Воропаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Институт вычислительных технологий СО РАН, 630090, Новосибирск*

<sup>2</sup> *Новосибирский государственный университет, 630090, Новосибирск*

УДК 519-6; 51-76

Разработаны математические модели динамики сети онкомаркеров p53-Mdm2-miRNA, в которой микроРНК имеют прямую положительную связь с белком p53. Выполнено численное исследование функционирования микроРНК в нормальных условиях и в условиях, когда p53 и его ингибитор Mdm2 проявляют критические для состояния пациента свойства и могут быть определены как диагностические маркеры онкологических и нейродегенеративных заболеваний. Адекватность математических моделей и результатов численного анализа подтверждается согласием с известными данными клинических и лабораторных исследований. Изучены варианты дерегуляции микроРНК. Показано, что нарушение связи в сети p53-miRNA оказывает существенное влияние на диагностические свойства микроРНК.

**Ключевые слова:** численное моделирование, уравнение с запаздыванием, онкомаркер, микроРНК, p53.

## Введение

Белок p53 участвует в обеспечении адекватного ответа живого организма на накопление повреждений ДНК, в том числе в запуске программы апоптоза — вида клеточной смерти. Белок Mdm2 является одним из ключевых отрицательных регуляторов p53. Чрезмерное накопление или гиперактивация p53 могут вызывать массовую гибель клеток, а подавление функции p53 повышает риск развития опухолевых процессов. Это позволяет использовать p53 и Mdm2 в качестве биомаркеров онкологических заболеваний [1]–[3]. Известно также, что p53 регулирует целый класс микроРНК (miRNA или miR), которые характеризуются как важнейшие посредники p53 в подавлении опухолей [4]. Например, для семейств микроРНК miR-34 и miR-15/16, miR-145 и miR-107 определено множество целей, выполняющих, как и p53, антипролиферативные (а, значит, и противораковые) функции [5]. Одновременно мишени этих же микроРНК могут быть и регуляторами процессов, связанных с болезнью Альцгеймера, Паркинсона и другими дегенеративными заболеваниями. Более детально медико-биологические аспекты функционирования сети p53-Mdm2-miRNA обсуждаются в [4, 5] и цитируемой там литературе. Отметим, что микроРНК — это класс соединений, которые являются относительно новыми модуляторами экспрессии генов и занимают особое место среди онкомаркеров. МикроРНК стабильны в биологических жидкостях, могут быть измерены относительно просто (в сравнении с методикой определения уровней экспрессии генов) и задолго до возникновения патологического состояния. Исследования микроРНК как маркеров различных форм рака считаются одним из наиболее перспективных направлений биомедицины.

В настоящей работе принят достаточно общий подход, в рамках которого основное внимание направлено на изучение диагностического потенциала микроРНК конкретного типа — с прямой положительной связью микроРНК с p53, когда обратное воздействие микроРНК на p53 и Mdm2 с достаточной степенью достоверности может быть оценено как малосущественное. Разработаны две математические модели и выполнен комплекс численных экспериментов, демонстрирующих их адекватность как инструмента анализа свойств p53-зависимых микроРНК данного типа. В рамках принятых моделей даны основанные на результатах численного анализа оценки надежности микроРНК как факторов диагностики.

# 1 Постановка задачи

## 1.1 Математическая модель сети p53-Mdm2-miRNA

При численном исследовании динамики p53-зависимых микроРНК в качестве базовой математической модели используется хорошо изученная модель сети p53–Mdm2 [6]–[10]. Согласно принятой модели связи микроРНК с p53, уравнение динамики микроРНК играет пассивную роль по отношению к системе уравнений, составляющих базовую модель. Таким образом, математическая модель сети p53-Mdm2-miRNA, учитывающая прямую положительную связь микроРНК с p53, представляет собой следующую нелинейную систему уравнений с запаздывающими аргументами:

$$\frac{dy_1}{dt} = a_1 - a_2 f(y_1(t), y_2(t), k_f) - a_3 y_1(t), \quad (1)$$

$$\frac{dy_2}{dt} = b_1 g(y_1(t - \tau_1), y_2(t - \tau_1)) - b_2 y_2(t), \quad (2)$$

$$\frac{dy_3}{dt} = c_1 + c_2 y_1(t - \tau_2) - c_3 y_3(t), \quad (3)$$

где взаимодействие белков определяется функциями

$$f(y_1, y_2, k_f) = \frac{1}{2}(y_1 + y_2 + k_f - \sqrt{(y_1 + y_2 + k_f)^2 - 4y_1 y_2}), \quad (4)$$

$$g(y_1, y_2) = \frac{y_1 - f(y_1, y_2, k_f)}{y_1 + k_g - f(y_1, y_2, k_f)}. \quad (5)$$

Здесь  $y_1, y_2, y_3$  — уровни p53, Mdm2 и микроРНК, соответственно;  $a_1$  и  $c_1$  — скорости самопроизвольной генерации белка p53 и микроРНК;  $a_2$  — удельная скорость деградации p53 посредством убиквитинирования;  $a_3, b_2, c_3$  — удельные скорости распада p53, Mdm2 и микроРНК;  $b_1$  и  $c_2$  — скорость генерации Mdm2 и удельная скорость генерации микроРНК, обусловленные взаимодействием с p53;  $k_f$  — константа диссоциации комплекса p53-Mdm2;  $k_g$  — константа диссоциации белка p53 и гена Mdm2. Параметры  $\tau_1$  и  $\tau_2$  определяют время запаздывания реакции Mdm2 и микроРНК на изменение состояния белка p53.

Начальные данные для системы (1)–(5) задаются в виде функций «истории»:

$$y_k(\theta) = \varphi_k(\theta), \quad k = 1, 2, 3, \quad \theta \in [-\tau, 0], \quad \tau = \max(\tau_1, \tau_2). \quad (6)$$

Состояние нормы (базальное состояние, которому соответствуют параметры, отмеченные всюду верхним индексом <sup>b</sup>) определяется следующим набором значений параметров модели (1)–(5) (*y.e.* — условные или произвольные единицы):

$$\begin{aligned} a_1 = a_1^b = 1 \frac{y.e.}{c}, \quad b_1 = b_1^b = 1 \frac{y.e.}{c}, \quad c_1 = c_1^b = 1 \frac{y.e.}{c}, \\ a_2 = a_2^b = 3 \times 10^{-2} c^{-1}, \quad b_2 = b_2^b = 10^{-2} c^{-1}, \quad c_2 = c_2^b = 1 c^{-1}, \\ a_3 = a_3^b = 10^{-4} c^{-1}, \quad c_3 = c_3^b = 1 c^{-1}, \quad k_f = k_f^b = 180 y.e., \quad k_g = k_g^b = 28 y.e. \end{aligned} \quad (7)$$

Следует отметить, что базальные значения параметров уравнений (1)–(2), (4)–(5) определены в [6], где отмечается согласованность значений (7) с экспериментальными данными. Стационарные и периодические решения этой системы уравнений в широком диапазоне значений параметров модели сети p53-Mdm2 согласуются с экспериментальными данными [3, 8]. Общий вид уравнения динамики микроРНК (3) соответствует принятой биологической модели и является в достаточной мере общепринятым. При выборе значений параметров уравнения (3) учитывалось наличие прямой связи микроРНК с p53 и согласование результатов моделирования с известными экспериментальными данными [5]. В дальнейшем для краткости обозначения размерностей параметров и переменных будут опускаться.

## 1.2 Численный алгоритм и методические расчеты

Особенностью задачи с начальным условием (1)–(6) является наличие функций с запаздывающими аргументами. Алгоритм решения задачи основан на использовании известного метода шагов, который сводится к последовательному решению задачи Коши (1)–(6) на интервалах времени, равных величине запаздывания  $\tau$ . При этом функции с запаздывающими аргументами являются известными — заданными из начального условия (6) или из численного решения задачи, полученного на предыдущем этапе реализации метода шагов. Этот классический подход позволяет обоснованно привлекать для решения задачи широкий круг численных методов решения задачи Коши для ОДУ, а также способствует более экономичной организации компьютерных вычислений. На основании результатов численных экспериментов [9] для решения задачи применялся метод предиктор-корректор с итерациями по нелинейности, который обеспечивает второй порядок точности. Из соображений простоты численной реализации шаг по времени  $h$  выбирался таким образом, чтобы величины запаздывания  $\tau_1$  и  $\tau_2$  были кратными  $h$ .

Расчеты показали, что при достаточно больших значениях времени характер решения задачи (1)–(6) полностью определяется выбором значений параметров модели, а влияние начальных условий можно считать относительно кратковременным. Так, в случае параметров (7) независимо от вида функций «истории» (6) было получено стационарное решение  $y_1^b \approx 154.6347$ ,  $y_2^b \approx 81.3105$ ,  $y_3^b \approx 155.6347$ , которое согласуется с описанием состояния нормы [1, 3, 5, 6] и аналитическим стационарным решением системы (1)–(2) с учетом (4)–(5) [6]. Основываясь на этих результатах, в дальнейшем удобно полагать начальные данные (6) функциями, тождественно равными нулю. Из численного анализа решений следует, что существуют интервалы изменения параметров  $k_f$  и  $k_g$ , для которых можно указать интервал значений  $\tau_1$ , когда решение теряет устойчивость (бифуркации Андронова — Хопфа). Увеличение  $\tau_1$  приводит к появлению релаксационных эффектов (слишком медленных ответов Mdm2 на резкое изменение p53 и наоборот).

При проведении расчетов величины запаздывания  $\tau_1$  и  $\tau_2$  варьировались в диапазоне от 60с до 10000с. Основные серии численных экспериментов, если это особо не оговорено, проводились при  $\tau_1 = 120с$ . При значениях запаздывания  $\tau$ , не превышающих нескольких сотен секунд, оптимальной была признана расчетная сетка с разрешением не более 100 точек на 1 секунду, а при увеличении запаздывания шаг сетки может быть скорректирован в сторону роста. Более подробно вопросы построения оптимального численного алгоритма обсуждаются в [9].

## 2 Результаты численных экспериментов

### 2.1 Связь микроРНК с p53 в условиях стресса

Результаты предыдущих исследований [7]–[9] показали, что принятая математическая модель динамики сети p53-Mdm2 (1)–(2), (4)–(5) адекватно воспроизводит целый ряд известных экспериментальных фактов. Для данного исследования наиболее значимыми представляются полученные в ходе моделирования характерные ситуации, используемые в клинической практике для оценки p53 и Mdm2 как факторов онкопрогноза. Речь идет, в первую очередь, о возможности резкого снижения p53 и, как следствие, затухания p53-зависимого апоптоза, в результате чего в организме накапливаются клетки с дефектами ДНК, в том числе раковые клетки (далее будем упоминать ее как ситуацию  $C$  от *cancer*). Модель описывает также ситуацию с избыточным уровнем p53, которая угрожает чрезмерным p53-зависимым апоптозом и дегеративно-клеточными патологиями (далее — ситуация  $D$  от *degeneration*). Важное значение имеют решения в виде периодических колебаний уровней p53 и Mdm2, описывающих наблюдаемый *in vitro* ответ данной динамической системы на стресс (далее — ситуация  $R$  от *response*). Ключевую роль играет базирующееся на результатах лабораторных измерений (см., например, [1, 3, 6]) приближенное определение базального состояния системы p53-Mdm2 (далее — ситуация  $N$  от *normal*).

В настоящей работе изучены особенности нормального (при  $c_i = c_i^b$ ) функционирования микроРНК в важных для клинической практики ситуациях  $C$ ,  $D$ ,  $R$  и  $N$ , характеризующих состояния системы p53-Mdm2. В ходе численных экспериментов показано, что если состояние сети p53-Mdm2 характеризуется как базальное (ситуация  $N$ ), то и p53-зависимых микроРНК демонстрируют поведение, соответствующее норме. Точно так же, в критических для состояния пациента ситуациях со сверхвысоким (ситуация  $D$ ) или чрезмерно низким (ситуация  $C$ ) уровнем p53 микроРНК также принимают соответствующие экстремальные значения. Тем самым, в норме микроРНК повторяют поведение p53 и могут быть использованы в качестве диагностических маркеров дегенеративных, в том числе онкологических, заболеваний.

## 2.2 Трансактивация микроРНК как реализация прямой положительной связи с р53

В центре внимания целого ряда лабораторных исследований — оценка способности микроРНК активироваться в ответ на активацию р53. В настоящей работе эти данные, в первую очередь, используются для анализа адекватности принятой математической модели (1)–(5). Как и в лабораторных экспериментах, расчетные данные представляются в виде фолд-изменения:  $fold = (y_{fin} - y_0)/y_0$ , где  $y_0$  и  $y_{fin}$  — начальное и конечное значения измеряемой величины.

Для сопоставлений привлекаются результаты экспериментальных измерений зрелых микроРНК в искусственно культивируемых клеточных культурах. В [5] исследуются, в частности, функциональные пробы дрожжевых культур с целью анализа способности белка р53 дикого типа трансактивировать микроРНК. Показано, что разные микроРНК могут активироваться с разной степенью интенсивности, так что р53-обусловленная фолд-индукция составляет 0.5–1 для miR-145, 115–130 для miR-10b и 500–580 для miR-34a. Здесь же *in vitro* анализировалась способность р53 трансактивировать р53-респонсивные (обеспечивающие передачу сигнала от белка р53 к его мишени) микроРНК в условиях, моделирующих синдром Ли-Фраумени (генетически обусловленную потерю функции р53-зависимого апоптоза, вызывающую поразительное множество разных форм рака у членов одной семьи). Продемонстрированная в лабораторном эксперименте [5] реакция miR-34a на активацию миссенс-мутантов р53 с частичной потерей функции также свидетельствует о наличии положительной прямой связи с р53. В [11] через 24 часа после активации р53 *in vitro* в человеческих опухолевых клетках MCF7 (аденокарцинома молочной железы человека), в которых экспрессируется р53 дикого типа, относительный уровень miR-145 возрастает в 12 раз. Полученные в расчетах с применением модели (1)–(5) диапазоны изменения микроРНК соответствуют наблюдаемым *in vitro* для достаточно большого набора клеточных культур и конкретных р53-респонсивных микроРНК с заданным типом связи.

На рис. 1 представлены результаты двух вариантов численных экспериментов, каждый из которых состоит из пяти серий расчетов, где серии I–IV связываются с лабораторными измерениями miR-34a [5], серия V — с измерениями miR-145c [11]. Схема проведения численных экспериментов состоит из двух этапов. Сначала в рамках модели воспроизводятся исходные свойства р53 до активации: для р53 дикого типа — базальное состояние системы р53-Mdm2, для мутантных — соответствующее эксперименту снижение уровня р53. Второй этап моделирует воздействие активирующего р53 вещества для наблюдения за последующей трансактивацией микроРНК. Считаем для простоты, что активирующее вещество вызывает отклик (в рамках принятой модели) в виде ускорения или, наоборот, затухания процесса самопроизвольной генерации р53. Это означает, что в расчетах ситуация активации р53 моделируется варьированием параметра  $a_1$  по отношению к базальному состоянию — для сопоставления с данными [5, 11] для р53 дикого типа (в сериях V и I соответственно) или по отношению к состоянию со сниженным уровнем р53 — для сопоставления с данными [5] для мутантных р53 (в сериях II–IV). Предполагалось также, что регуляция микроРНК всегда соответствует норме, определяемой параметрами  $c_i = c_i^b$  (7). Расчетные данные об изменении уровня микроРНК под воздействием стрессовых факторов, направленных на активацию р53, как и в соответствующих лабораторных исследованиях [5, 11], представляются в виде фолд-изменения, где  $y_{fin}$  — конечное значение уровня микроРНК на втором этапе эксперимента,  $y_0$  — значение до активации, т. е. перед началом второго этапа моделирования. Очевидно, что положительные значения  $fold$  соответствуют повышению, а отрицательные — снижению уровня микроРНК относительно уровня до активации.

В первой части численных экспериментов предполагалось, что причина первоначального (до активации) угасания функции р53 в рамках принятой математической модели слабо влияет на способность активирующего вещества воздействовать на р53. В серии I активация микроРНК, соответствующая данным [5], получена только при достаточно высокой скорости генерации р53  $a_1 \approx 11a_1^b$ . В серии II *in vitro* активировался миссенс-мутант р53 (A138S) со снижением функции примерно на 33.3 %; в математической модели близкое к данному начальное состояние может быть получено в одном из вариантов: при  $a_1 = 0.7a_1^b$ ,  $a_2 = 1.5a_2^b$ ,  $a_3 = 35a_3^b$ ,  $b_1 = 1.7b_1^b$  или  $b_2 = 0.6b_2^b$ . Конечное состояние, соответствующее экспериментальному уровню трансактивации микроРНК, получен в модели при  $a_1 = 5.8a_1^b$ . В серии III *in vitro* активировался миссенс-мутант р53 (R337C) со снижением р53 до уровня 10 % от базального значения, а в модели такое начальное состояние может достигаться в одном из следующих случаев — при  $a_1 = 0.065a_1^b$ ,  $a_2 = 16a_2^b$ ,  $a_3 = 600a_3^b$ . Основной этап — активация микроРНК посредством р53 — осуществляется в модели через параметр  $a_1 = 2.24a_1^b$ , что позволяет достичь согласия с данными [5]. В серии IV сопоставляются данные о трансактивационной способности *in vitro* мутанта C141Y со снижением функции р53 до 5 % от базального. Эти начальные условия в математической модели могут быть получены при  $a_1 = 0.02a_1^b$ ,  $a_2 = 50a_2^b$  или  $a_3 = 1400a_3^b$ , а конечное состояние, близкое к эксперименту [5] — при  $a_1 = 0.42a_1^b$ . В серии V трансактивация микроРНК в ответ на

активацию p53 дикого типа, близкая к описанной в [11], соответствует решению задачи (1)–(6) при любом из параметров  $a_1 = 2.92a_1^b$ ,  $a_2 = 0.3a_2^b$ ,  $b_1 = 0.292b_1^b$  или  $b_2 = 3.4b_2^b$  (как и прежде, остальные параметры модели остаются равными значениям (7)).

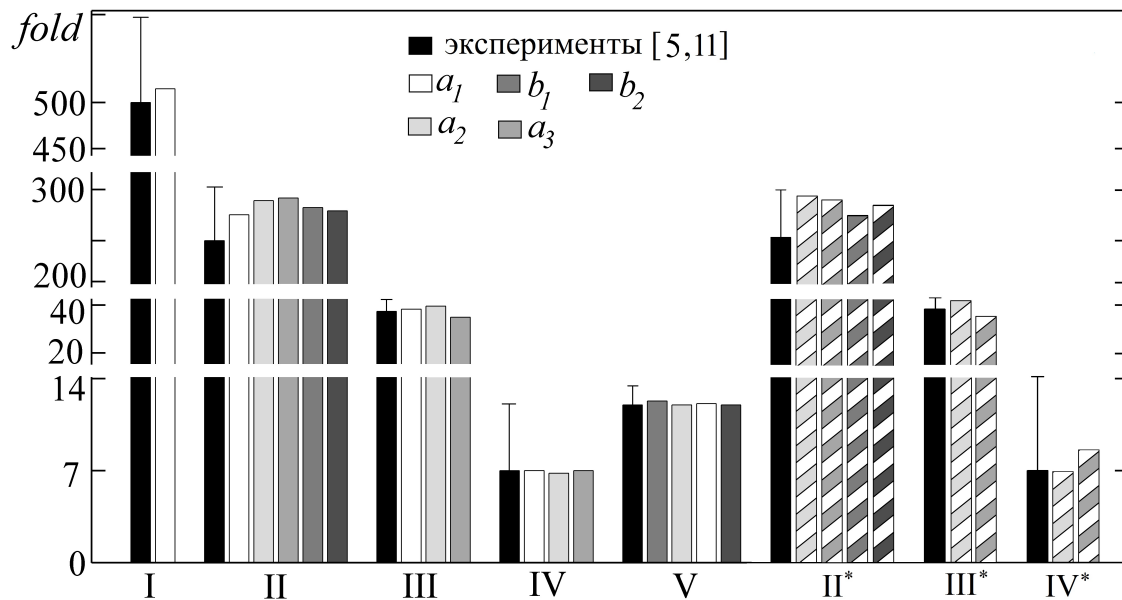


Рис. 1: Оценка способности микроРНК активироваться в ответ на активацию p53. Относительное изменение уровня miR-34a (столбцы I–IV) и miR-145 (столбец V) при активации p53 дикого типа (I, V) и мутантных p53 со сниженной функцией апоптоза (II–IV). Данные, помеченные \*, получены в соответствующих расчетах с учетом причин первоначального снижения функции p53.

Во второй части численных экспериментов предполагалось, что активирующее вещество способно преодолеть угасание функции p53, однако первопричина этого дефекта сохраняется и после принудительной активации. Как и прежде, каждый численный эксперимент проводится в два этапа, при этом, в отличие от представленного ранее, на втором этапе учитываются изменения значений параметров модели, осуществленные на первом этапе. При данном подходе, очевидно, изменяются только результаты серий II–IV, они помечены звездочкой \*. В серии II\* соответствующее эксперименту снижение функции p53 на 33.3 %, как и первом варианте расчетов, было получено при  $a_2 = 1.5a_2^b$ ,  $a_3 = 35a_3^b$ ,  $b_1 = 1.7b_1^b$  или  $b_2 = 0.6b_2^b$ , а конечное состояние микроРНК, близкое к [5] — при дополнительном изменении параметра  $a_1 = qa_1^b$ , где  $q = 7.3, 100, 7.8, 7.8$  в каждом из вариантов первого этапа соответственно. В серии III\* начальное состояние вновь достигается при  $a_2 = 16a_2^b$  или  $a_3 = 600a_3^b$ . Основной этап — активация микроРНК посредством p53 — осуществляется через последующее изменение параметра  $a_1$ , который полагался в этих двух случаях равным  $35a_1^b$  или  $41a_1^b$  соответственно, что позволило достичь согласия с данными [5]. В серии IV\* снижение функции p53 до уровня 5 % от базального получено при  $a_2 = 50a_2^b$  или  $a_3 = 1400a_3^b$ , а на втором этапе для достижения конечного состояния, близкого к эксперименту [5], дополнительно полагалось  $a_1 = 21a_1^b$  или  $a_1 = 11a_1^b$  соответственно.

Приведенные в настоящем разделе результаты расчетов, безусловно, не претендуют на детальное воспроизведение экспериментов *in vitro*. Причины сложностей, возникающих при сопоставлении экспериментальных и расчетных данных, кроются в отсутствии (свойственном для большинства сложных динамических систем в биологии и медицине) необходимых для тщательного моделирования данных об условиях проведения лабораторных измерений, которые могли бы быть адекватно учтены в рамках принятой математической модели. Однако результаты сопоставлений дают представление о широте диапазонов изменения уровней p53, микроРНК и значений параметров, в которых принятую математическую модель функционирования сети p53-Mdm2-miRNA можно рассматривать как инструмент для приближенной оценки свойств p53-зависимых микроРНК с прямой положительной связью.

## 2.3 Нарушение функционирования микроРНК

Поводом для дальнейших численных экспериментов стали полученные в лабораторных и клинических исследованиях свидетельства о возможной дерегуляции микроРНК, а также значительной роли этих процессов в развитии злокачественных новообразований. В данной серии расчетов стрессовые условия, приводящие к дерегуляции микроРНК, моделировались как отклонение параметров  $c_1$ ,  $c_2$ ,  $c_3$  от базальных значений  $c_1^b$ ,  $c_2^b$ ,  $c_3^b$  (7). В качестве допустимого изменения уровня микроРНК, при котором состояние микроРНК считается нормальным, будем принимать 50-процентное отклонение от базального уровня (в сторону убывания или роста). Эта оценка границы нормы является достаточно усредненной, она основана на анализе данных клинических и лабораторных измерений (см., например [5, 11]).

Результаты численных исследований показывают [10], что в рамках принятой математической модели при нарушении функционирования микроРНК наиболее вероятны ситуации, в которых характерные значения уровня микроРНК не соответствуют наблюдаемому уровню p53. Для каждой характерной ситуации  $C$  или  $D$  можно указать значения скоростей генерации или деградации микроРНК, при которых наблюдается восстановление базального уровня микроРНК ( $fold \rightarrow 0$ ). Точно также, за счет сбоя в любом из параметров  $c_1$ ,  $c_2$ ,  $c_3$  возможна существенная дерегуляция микроРНК, при которой достигаются экстремальные значения микроРНК, чаще — не соответствующие уровню p53. Поэтому проведение тщательных лабораторных исследований микроРНК, направленных на уточнение их свойств, в том числе способности быть самостоятельным регулятором процесса гибели клеток, представляется необходимым условием для адекватной оценки роли микроРНК как диагностических и прогностических биомаркеров.

## 2.4 Модифицированная модель сети p53-Mdm2-miRNA

Разработана модель функционирования сети p53-Mdm2-miRNA, в которой, в отличие от модели (1)–(5), используется более совершенное представление слагаемого, описывающего прямое положительное воздействие p53 на miRNA. Представляется, что эта мера позволит уточнить некоторые результаты представленного выше численного анализа. Для этого уравнение (3) заменяется следующим:

$$\frac{dy_3}{dt} = c_1 - c_2 f(y_1(t - \tau_2), y_3(t - \tau_2), k_m) - c_3 y_3(t), \quad (8)$$

где взаимодействие белка p53 и микроРНК рассматриваемого класса определяется функцией (4).

При построении математической модели одним из наиболее важных является вопрос об определении состояния нормы. Опираясь на оценки, представленные в экспериментальной работе [3], полагаем, что для усовершенствованной модели динамики микроРНК это состояние близко к описанному в предыдущих разделах настоящей работы. Вопрос об определении базальных значений параметров уравнения (8) решался на основе анализа лабораторных данных и общих представлений о совместной динамике микроРНК и p53. Так, из сопоставления результатов анализа функциональных проб дрожжевых культур, приведенных в [5], можно сделать предположение, что молекулы miR-34a — представители одного из наиболее изученных семейств микроРНК, для которых с некоторой степенью достоверности может быть принят вариант прямой положительной связи — активируются в норме в той же степени, что и p53. В рамках принятой математической модели это соответствует совместной динамике p53 и микроРНК при  $c_1^b = 65$ ,  $c_2^b = 1.2$ ,  $c_3^b = 1.1$ ,  $k_m^b = 50.4$ . В ходе численных экспериментов получено, что решения модели (1), (2), (8) достаточно устойчивы к изменению параметра  $k_m$ , описывающего силу взаимодействия белка p53 и микроРНК. Отклонение от базальных значений любого из параметров  $c_1$ ,  $c_2$ ,  $c_3$  может приводить к значительной дерегуляции микроРНК, при которой наблюдается рассогласованность в поведении p53 и p53-зависимых микроРНК. Таким образом, результаты исследования поведения микроРНК, выполненные в рамках усовершенствованной модели (1), (2), (4)–(5), (8), в значительной мере повторяют выводы, полученные на основе более лаконичной математической модели (1)–(5).

## Заключение

В рамках решения задачи об уточнении диагностических свойств известных в клинической практике онкомаркеров выполнено математическое моделирование динамики класса микроРНК, экспрессия которых обусловлена воздействием p53 (положительная прямая связь). Предложены две математические модели и выполнен численный анализ решений в широком диапазоне параметров моделей.

Проведено численное исследование функционирования микроРНК в нормальных условиях и в условиях, когда p53 и его ингибитор Mdm2 принимают критические для состояния пациента значения и могут быть определены как диагностические маркеры онкологических и нейродегенеративных заболеваний. Адекватность принятых математических моделей и результатов численного анализа подтверждается качественным согласием с известными данными лабораторных исследований ряда конкретных микроРНК. Результаты сопоставлений дают представление о широте диапазонов изменения уровней p53, Mdm2, микроРНК и значений параметров, в которых принятые математические модели функционирования сети p53-Mdm2-miRNA можно рассматривать как инструмент для приближенной оценки свойств p53-зависимых микроРНК с прямой положительной связью.

Согласно результатам настоящих исследований, p53-зависимые микроРНК рассматриваемого класса могут быть использованы для уточнения функции p53 как биомаркера онкологических и нейродегенеративных заболеваний. Если сеть p53-miRNA функционирует нормально, то микроРНК дублируют диагностические свойства p53. Найдены варианты дерегуляции микроРНК, при реализации которых микроРНК являются даже лучшим маркером заболевания, чем p53. Вместе с тем, наиболее вероятны другие ситуации, когда дерегуляция микроРНК может приводить к установлению существенно завышенных или сверхнизких характерных уровней микроРНК, не соответствующих состоянию p53. Подобное поведение микроРНК, наблюдаемое вне связи с динамикой p53, свидетельствует о возможной самостоятельной роли микроРНК рассматриваемого класса как факторов диагностики, прогноза или терапевтической цели при нарушениях, связанных со сбоями в процессах апоптоза и пролиферации. Одновременно следует иметь в виду и возможную неоднозначность микроРНК-диагностики в этих условиях, требующих уточнения функции микроРНК.

Более детальное описание результатов этих исследований можно найти в [10].

## Список литературы

- [1] Lane D., Levine A. p53 research: The past thirty years and the next thirty years. Cold Spring Harb // Perspect. Biol. 2010. V. 2, № 12, P. a000893.
- [2] Желтухин А.О., Чумаков П.М. Повседневные и индуцируемые функции гена p53 // Успехи биолог. химии. 2010. Т. 50, С. 447–516.
- [3] Batchelor E., Mock C.S., Bhan I., Loewer A., Lahav G. Recurrent initiation: A mechanism for triggering p53 pulses in response to DNA damage // Molecular Cell. 2008. V. 30, № 3, P. 277–289.
- [4] He L., He X., Lim L.P., Stanchina E., Xuan Z., Liang Y., Xue W., Zender L., Magnus J., Ridzon D., Jackson A.L., Linsley P.S., Chen C., Lowe S.W., Cleary M.A., Hannon G.J. A microRNA component of the p53 tumour suppressor network // Nature. 2007. V. 447, P. 05939.
- [5] Bisio A., Sanctis V., Vescovo V., Denti M., Jegga A., Inga A., Ciribilli Ya. Identification of new p53 target microRNAs by bioinformatics and functional analysis // BMC Cancer. 2013. V. 13, № 552, 13p.
- [6] Tiana G., Jensen M.H., Sneppen K. Time delay as a key to apoptosis induction in the p53 network // Eur. Phys. J. B. 2002. № 29, P. 135–140.
- [7] Воропаева О.Ф., Козлова А.О., Сенотрусова С.Д. Численный анализ перехода от уравнения с запаздыванием к системе ОДУ в математической модели сети онкомаркеров // Вычислительные технологии. 2016. Т. 21, № 2, С. 12–25.
- [8] Воропаева О.Ф., Шокин Ю.И., Сенотрусова С.Д. Математическое моделирование функционирования сети онкомаркеров. Доклады VI Международной конференции «Математическая биология и биоинформатика». Пущино, 16–21 октября 2016 г. Москва: Макс-Пресс, 2016. С. 102–103.
- [9] Воропаева О.Ф., Шокин Ю.И., Непомнящих Л.М., Сенчукова С.Р. Математическое моделирование функционирования и регуляции биологической системы p53-Mdm2. Москва: изд-во РАМН, 2014. 176 с.
- [10] Воропаева О.Ф., Сенотрусова С.Д., Шокин Ю.И. Деревуляция p53-зависимых микроРНК: результаты математического моделирования // Математическая биология и биоинформатика. 2017. Т. 12, № 1, С. 151–175.

- [11] Sachdeva M., Zhu S., Wu F., Wu H., Walia V., Kumar S., Elble R., Watabe K., Mo Y.-Y. P53 represses c-Myc through induction of the tumor suppressor miR-145 // PNAS. 2009. V. 106, № 9, P. 3207–3212.

*Софья Дмитриевна Сеноотрусова — студент Новосибирского государственного университета;*  
*e-mail: senotrusova.s@mail.ru;*

*Ольга Фалалеевна Воропаева — д.ф.-м.н., ст. науч.сотр. Института вычислительных технологий*  
*e-mail: vorop@ict.nsc.ru.*

*Дата поступления — 31 мая 2017 г.*