

ПОДХОДЫ К МАТЕМАТИЧЕСКОМУ МОДЕЛИРОВАНИЮ РЕПАРАЦИИ ДВУНИТЕВЫХ РАЗРЫВОВ ДНК В КЛЕТКАХ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Ляшко М.С., Белов О.В., Тимофеева И.Л.¹, Суэйлам Н.Х.²

Объединенный институт ядерных исследований Лаборатория радиационной биологии,
Россия, 141980, г. Дубна, МО, ул. Жолио-Кюри 6, 8(49621)62688, lrb@jinr.ru

¹Международный университет природы, общества и человека «Дубна»,
каф. биофизики, Россия, 141982, г. Дубна, МО, ул. Университетская, д.19,
8(49621)219-07-53, nbud@uni-dubna.ru

²Каирский университет, Факультет наук, каф. математики, Египет, 12613 Гиза,
8(1020)235-676-551, nsweilam@sci.cu.edu.eg

Изучение репарации ДНК, протекающей в клетках живых организмов после радиационного поражения, является актуальной задачей современной радиобиологии. Экспериментальные работы последнего десятилетия позволили идентифицировать многие молекулярные механизмы, ответственные за восстановление наиболее тяжёлых структурных повреждений ДНК, представляющих собой двунитевые разрывы (ДР). Однако полноценное изучение данного явления представляется крайне затруднительным без применения методов математического моделирования, которые позволяют систематизировать значительное количество экспериментальных фактов и создать подходы к формулированию общей концепции протекания этого процесса.

В рамках настоящего исследования предложено математическое описание одного из двух основных механизмов репарации ДР ДНК в клетках млекопитающих путём негомологичного воссоединения концов (NHEJ). На основании современных экспериментальных данных выделены ключевые пути NHEJ, вносящие наибольший вклад в эффективность данного вида репарации. Формализация молекулярных механизмов выполнена с использованием подхода, основанного на классическом описании ферментативных взаимодействий посредством кинетических уравнений. Наряду с моделированием взаимодействий основных регуляторных белков и белковых комплексов было учтено наличие метастабильных состояний ДНК, формирующихся на разных стадиях репарации. Выполнено фитирование параметров предложенной модели к экспериментальным данным, характеризующим временную динамику процесса после воздействия ионизирующих излучений разного качества. Предложенная модель может быть использована для более глубокого понимания взаимосвязи сложных молекулярных механизмов, контролирующих восстановление двунитевых разрывов ДНК в клетках млекопитающих. Работа выполнена при поддержке проекта #301 “Mathematical Modeling of Genetic Regulatory Networks in Bacterial and Higher Eukaryotic Cells” (ЛРБ ОИЯИ – Каирский университет).

Литература

1. *Hefferina M.L., Tomkinson A.E.* Mechanism of DNA double-strand break repair by non-homologous end joining. - *DNA Repair* 4, 2005. P. 639-648.