

**Моделирование высвобождения цитокинов на первичных астроцитах.**

**Научный руководитель – Сергеева Марина Глебовна**

***Положинцев Артемий Ильич***

*Студент (специалист)*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет  
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

*E-mail: a.polozhintsev@gmail.com*

Цитокины являются важными сигнальными молекулами, отвечающими за инициацию воспаления. Воспаление - это базовый механизм возвращения гомеостаза в организме. В данной защитной системе заложено множество процессов, которые через сеть обратных положительных и отрицательных связей регулируют воспалительный ответ. При нарушении работы этих процессов возникает ряд заболеваний, в том числе аутоиммунные и хронические, такие как астма и болезнь Крона. Астроциты являются важными и активными участниками воспалительного ответа и системы его контроля в центральной нервной системе. Нарушения в их работе сопутствуют многим нейродегенеративным заболеваниям, таким как: болезни Альцгеймера и Паркинсона. Поскольку контролирующие воспаление процессы имеют системный характер, то для их анализа применяются подходы системной биологии. Цель работы - использование таких подходов к моделированию высвобождения провоспалительного цитокина  $TNF\alpha$  при стимуляции астроцитов липополисахаридом (LPS), агонистом толл-подобных рецепторов (TLR4). Мы использовали модели, предложенные для описания воспалительных ответов на макрофагах, клеток иммунной системы [1,2]. Основными элементами каскадов передачи сигнала в данной модели являются киназы, NF- $\kappa$ B, мРНК, про $TNF\alpha$ . Модель основана на обыкновенных дифференциальных уравнениях и количественно описывает кинетические кривые высвобождения  $TNF\alpha$ . Она включает этапы транскрипции мРНК  $TNF\alpha$ , трансляции, преобразования про $TNF\alpha$  в  $TNF\alpha$  и его секреции. Для создания модели и ее симуляций использовалась программа Data2Dynamics, созданная на базе MATLAB. Этапы проведенной работы: анализ литературы и создание первичной топологии модели, подбор параметров на основании имеющихся экспериментальных данных, дополнительное уточнение топологии для лучшего соответствия реальной системе, окончательный подбор параметров позволяющий количественно описывать высвобождение  $TNF\alpha$  на астроцитах. Была введена зависимость перехода про $TNF\alpha$  в  $TNF\alpha$  от концентрации фосфорилированного белка TACE. Полученная модель позволяет судить о необходимых сигнальных каскадах в выбросе  $TNF\alpha$ , а также дает возможность количественно предсказывать величину ответа в зависимости от разных условий. Работа выполнена при поддержке гранта РФФ №16-15-10298.

**Источники и литература**

- 1) Caldwell, A.B., Cheng, Z., Vargas, J.D., Birnbaum, H.A. and Hoffmann, A. Network dynamics determine the autocrine and paracrine signaling functions of TNF // Genes & development. 2014. 28(19). pp.2120-2133
- 2) Chistyakov, D.V., Aleshin, S., Sergeeva, M.G. and Reiser, G. Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor  $\beta/\delta$  expression and activity levels by toll-like receptor agonists and MAP kinase inhibitors in rat astrocytes // Journal of neurochemistry. 2014. 130(4). pp.563-574