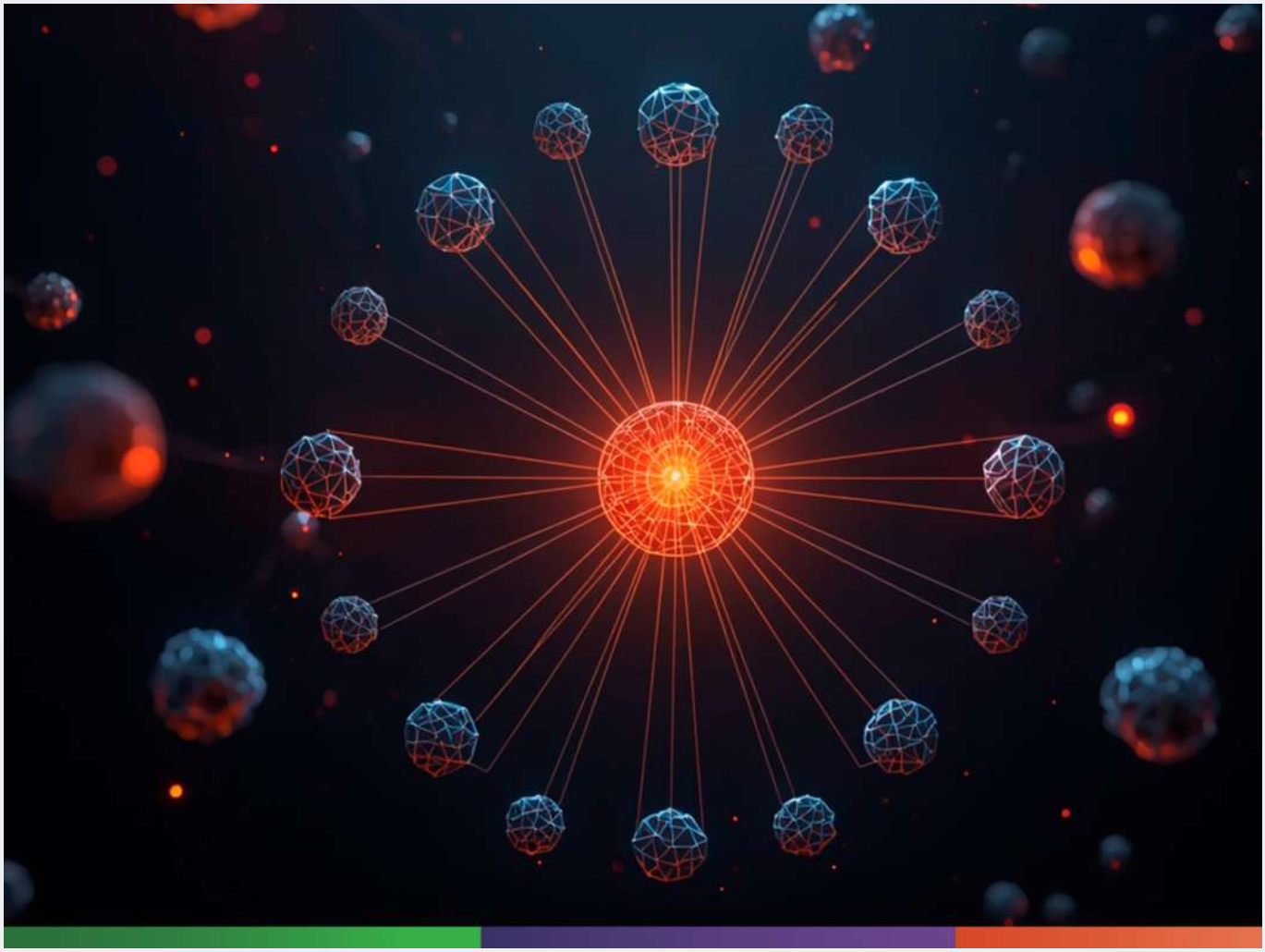
Биоэнергетическая модель активности ретротранспозонов в раковых клетках



Ученые Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого совместно с коллегами из Института Иоффе и СПбГУ предложили математическую модель, описывающую влияние мобильных генетических элементов на энергетический баланс клетки. Работа поддержана Российским научным фондом и опубликована в журнале Life (квартиль Q1).

Ретротранспозоны, составляющие до 45% человеческого генома, в норме подавлены, но в раковых клетках их активность резко возрастает. Авторы предположили, что избыточная активность элементов LINE-1 и SINE требует дополнительных затрат АТФ, и при снижении уровня свободных молекул АТФ ниже порога может запускаться клеточная гибель.

Для проверки гипотезы разработана система из 12 дифференциальных уравнений, описывающих динамику концентраций АТФ, мРНК и белков, кодируемых ретротранспозонами и конститутивными генами. Модель учитывает транскрипцию, трансляцию, репликацию ДНК и интеграцию новых копий ретротранспозонов в геном. Параметры оценены по литературным данным и откалиброваны численно.

Анализ чувствительности показал, что наибольшее влияние на уровень АТФ оказывают скорость деактивации LINE-1 и максимальная скорость их транскрипции. При возмущении этих параметров уровень свободного АТФ снижался до 30% от референсного значения, а затраты на транскрипцию ретротранспозонов становились сопоставимы с затратами на трансляцию конститутивных генов.

Модель также воспроизвела конкуренцию между LINE-1 и Alu: Alu сдерживает размножение LINE-1, выступая в роли «хищника». В отсутствие Alu нагрузка на энергетику клетки возрастает.

Оригинал статьи: [redacted]