

КЕЛЬ А. Э.

ООО «БИОСОФТ.РУ»; ИХБФМ СО РАН, Новосибирск, Россия; geneXplain GmbH, Вольфенбюттель, Германия

МОДЕЛИРОВАНИЕ ШАГАЮЩИХ ПАССВЕЕВ В СТВОЛОВЫХ КЛЕТКАХ

Цель: промоделировать процесс де-дифференцировки стволовых клеток и исследовать молекулярные механизмы их ответа на различные воздействия с целью поиска мишеней, воздействие на которые приводит к активации эндогенных стволовых клеток.

Материалы и методы: исследовались транскриптомные и эпигеномные данные по сперматогональным стволовым клеткам человека. Применялась платформа geneXplain (www.genexplain.com), которая позволяет анализировать регуляторные районы дифференциально экспрессирующихся генов, выявлять сайты связывания транскрипционных факторов, реконструировать пути передачи сигнала в клетках и проводить поиск мастер-регуляторов, отвечающих за переход системы из нормального состояния в патологическое, а также репрограммирование клеточного развития.

Результаты: была проведена реконструкция сигнальных и ген-регуляторных путей на основе структурного моделирования регуляторных участков генов, изменяющих свою экспрессию на различных этапах де-дифференцировки стволовых клеток и на основе поиска обратных связей в сигнальных путях клетки. Мы показываем что основой для реализации программ развития многоклеточных эукариотических организмов являются необратимые структурные изменения регуляторных сетей происходящие в результате эпигенетической "эволюции" регуляторных участков генома. С другой стороны, подобные эпигенетические изменения могут приводить к трансформации нормального состояния в состояние болезни. Мы называем такие структурные изменения в сигнально-регуляторных сетях, как «шагающие пассвеи».

Выводы: анализ транскриптомных и эпигеномных данных позволил предсказать мастер-регуляторы, контролирующие де-дифференцировку стволовых клеток и предложить перспективные мишени для направленного репрограммирования стволовых клеток. Работа поддержана грантом ФЦП по направлению «Живые системы» номер: 14.604.21.0101 и грантом фонда «Сколково».