

A LAMBDA FÁG SZAPORODÁSÁNAK MODELLEZÉSE

Polner Gábor, Csirik János, Dallman Géza, Orosz László

JATE Genetikai Tanszék, Kalmár László Kibernetikai Laboratórium

Az *Escherichia coli* bélbaktérium lambda fágja igen igen egyszerű élőlény. "Szervezete" csupán egy jellegzetes alaku fehérjeburokból, valamint a benne lévő DNS molekulából áll. Tulajdonképpen vitatott, hogy élőlénynek tekinthető-e, ugyanis szaporodása egy sokkal fejlettebb élőlény - gazdabaktériuma - közreműködésével történik. A fág tehát önállóan szaporodni nem képes, viszont képes arra, hogy fágfertőzéskor gazdabaktériumához tapadva a baktériumba juttassa DNS molekuláját. Ezután működésbe lép a bejutott DNS molekula által kódolt szabályozási rendszer. A fágtól csak a DNS molekula származik, a szabályozásban résztvevő összes többi alkotórész /az egész fehérjeszintetizáló apparátus/ a baktérium szervezetéhez tartozik. A szabályozás eredményeképpen a lambda fág esetében a szaporodás kétféle útja valósulhat meg: litikus és lizogén út.

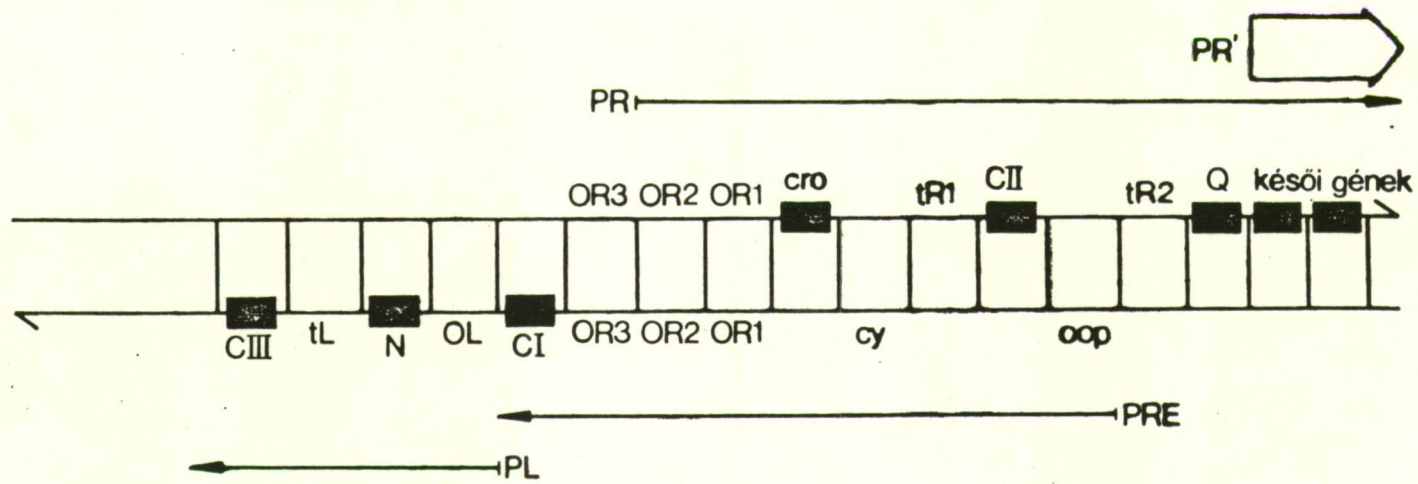
A fág litikusan szaporodik, ha a baktériumba bejutó fág DNS molekula a baktériumot fágok felépítésére kényszeríti: így a baktériumban megjelennek az utód fágok, melyek végül feloldják a gazdasejt sejt-falát. A gazdasejt elpusztul és a fágok kiszabadulnak, majd újabb baktériumokat fertőznek meg.

Lizogén szaporodás esetén a baktériumba bejutott fág DNS molekula beépül a baktérium DNS molekulájába. A baktérium osztódása során a baktérium DNS molekulája is megkettőződik, így mindegyik utód baktériumba jut DNS molekula. A baktérium DNS molekulája is jelen van az utód baktériumban. Ekkor tulajdonképpen csak a fág DNS molekulája szaporodik. A gazdasejt nem károsodik, sőt újabb hasonló fággal történő fertőzés esetén a bejutó fág DNS molekula nem képes a litikus szaporodási útra térni, nem képes a baktériumot elpusztítani. A beépült fág DNS molekula helyzete viszonylag stabil, a tapasztalat szerint átlagosan 10^9 generációnként tud kiszakadni a baktérium DNS molekulájából, és a litikus szaporodási útra visszatérni.

A két szaporodási út közül választó szabályozási folyamat sztochasztikus folyamat, melynek eredményeképp a tapasztalat szerint az esetek 30 %-ában lizogén, 70 %-ában litikus úton szaporodik a fág. A szabályozás végül is azon dől el, hogy - lizogén szaporodás esetén - a fág DNS molekula beépülését és a többi szabályozási folyamat gátlását előidéző, illetve - litikus szaporodás esetén - az utód fágok fehérjeburkát előállító folyamatok aktivizálódnak-e.

A dolgozatban a lambda fág litikus ill. lizogén szaporodását eldöntő szabályozás modellezésével foglalkozunk.

A lambda fág szabályozása során fehérjék szintetizálódnak, melyek befolyással vannak /gátolják, ill. gyorsítják/ a további fehérjék szintézisére. Van olyan fehérje, mely csak akkor tud termelődni, ha más fehérjék már kellő koncentrációban jelen vannak, míg van olyan fehérje, melynek szintézise bizonyos fehérjék jelenlétében már kizárt. Ez a szabályozásnak egy meglehetősen összetett módját eredményezi tekintettel arra, hogy a lambda fág szabályozásában 9-féle fehérje vesz részt.



1. ábra

A folyamat matematikai modellezése előtt bizonyos egyszerűsítéseket végeztünk a szabályozó rendszeren, mely egyszerűsítések a szabályozás lényegét nem érintik. Így a szabályozásban résztvevő fehérjék számát 6-ra csökkentettük.

A megvalósított modell az 1. ábrán látható.

A szabályozás analitikus leírására Markov folyamatot használtunk, melynek állapotait az egyes fehérjék megtermelődési számaiból alkotott vektorok jelzik.

Az egyes fehérjék képződésére felírható lokális egyenletek alapján felírhatunk egy Kolmogorov féle hátramutató differenciálegyenlet-rendszert. A kapott egyenletrendszer, bár elég összetett, elvileg rekurzive megoldható. Az egyenletrendszer megoldásával nem foglalkoztunk.

A modellezés problémáját számítógépes szimulációval oldottuk meg. A szimulációt a Monte-Carlo módszerrel végeztük. Véletlenszám generátorral szimuláltuk az egyes fehérjetermelő folyamatok elindulását és szabályozását a megtermelődtött fehérjék koncentrációjának függvényében.

Véletlenszám generátornak a következőt használtuk [1]:

$$V_n = (2^7 + 1)V_{n-1} + 1 \quad (\text{mod } 2^{35}) \quad (1)$$

$$X_n = V_n \cdot 38 / 2^{35} \quad (2)$$

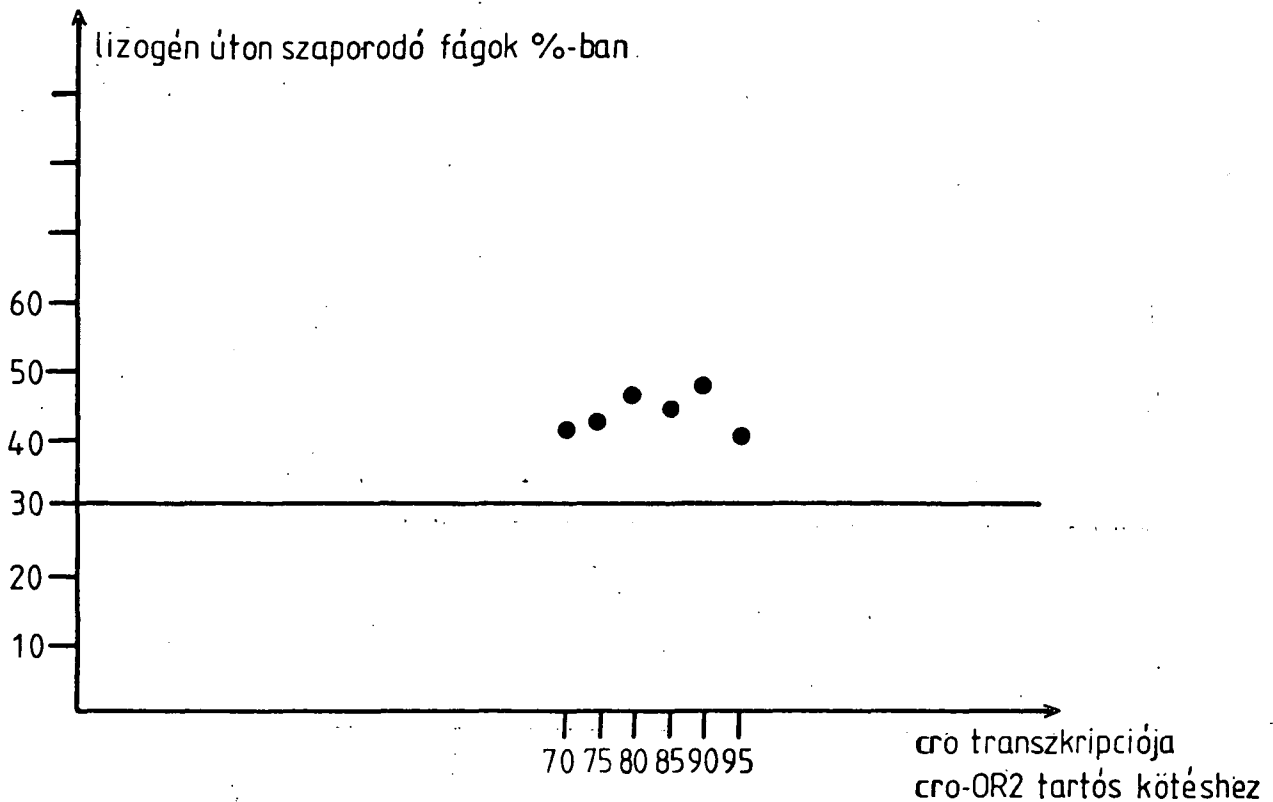
Ahol X_n az n -edik véletlenszám, V_0 értéke tetszőlegesen választható 0-tól $2^{35}-1$ -ig. Így az (1), (2) egyenletekkel leirt véletlenszám generátor által szolgáltatott véletlenszámok sorozatának a periódusa 2^{35} .

A programot PL/1 nyelven irtuk, és a JÁTE Kalmár László Kibernetikai Laboratóriumának R-40 számítógépén futtattuk OS rendszerben.

A szimulációs munkához a lambda fág szabályozási modelljének biokémiai méréséből származó paraméterértékeit használtuk. A számítógépes program segítségével vizsgálhatjuk, hogy a paraméterekkel lefuttatva a programot, mennyiben felel meg a természetben megfigyelt lambda fágoknak. Együttal ellenőrizhetjük azt is, hogy a lambda fág modellje mennyire írja le a lambda fágot. Ellenőrzésül sajnos csupán a 30-70 %-os lizogén litikus szaporodási arányt tudjuk felhasználni.

A programot lefuttattuk a kiindulási adatokkal, majd változtattuk azt a paramétert, hogy a cro génterméknek hány-szor kell megtermelődni, hogy tartósan kötődjön az OR2 szakaszhoz. Az eredményeket a 2. ábra tartalmazza. A kiindulási paraméter értékkel kapott eredményt a /80,46/ pont jellemzi. A 2. ábrából leolvasható, hogy a fág viselkedése a vizsgált tartományban nagyfokú stabilitást mutat.

Ezután azt a paramétert változtattuk, hogy a Q génterméknek hány-szor kell megtermelődni, hogy a fág litikusan szaporodjon. Az eredményeket a 3. ábra tartalmazza. Az ábráról látható, hogy a fág viselkedése igen érzékenyen reagál a vizsgált paraméter változtatására. Ha a Q génterméknek a litikus utra téréshez szükséges megtermelődé-sének a számát a modellben 10-ről 9-re csökkentjük, már 35 %-ban fog modellünk lizogén uton szaporodni, ami jó egyezést mutat a természetben megfigyelt 30 %-kal.

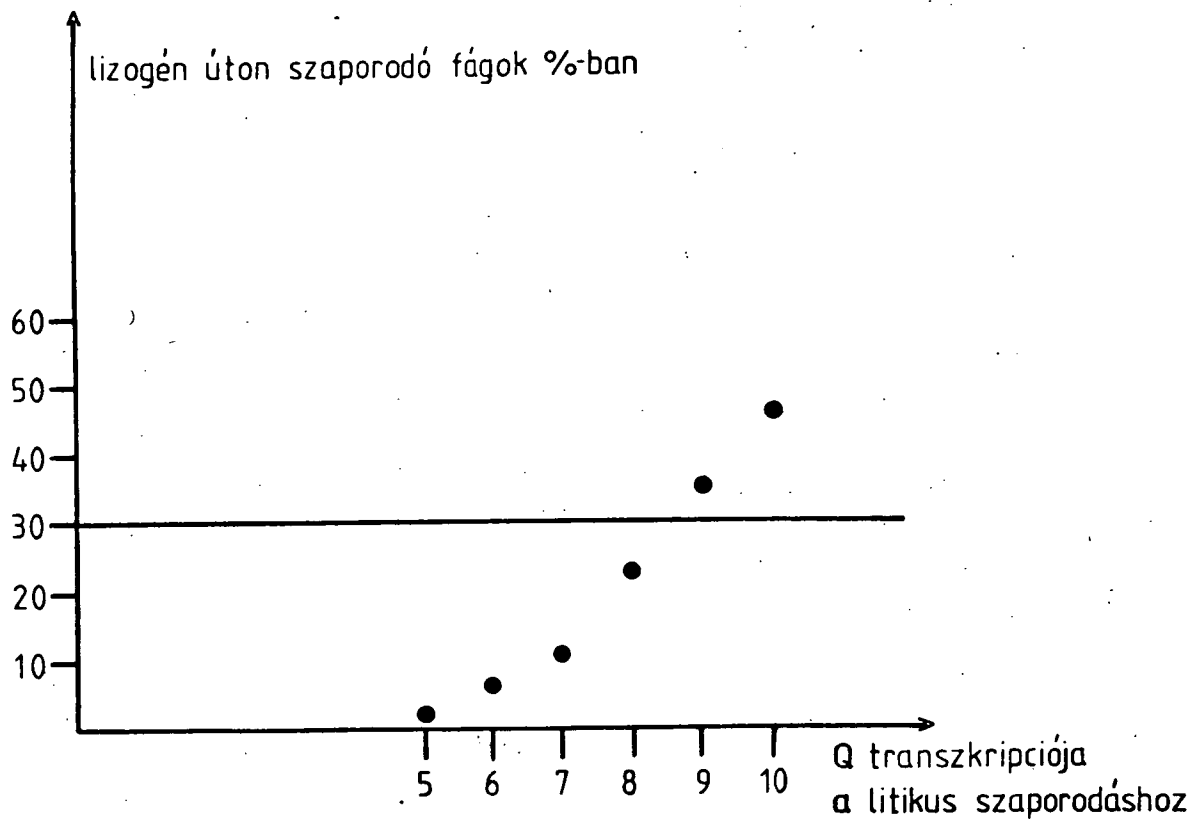


2. ábra

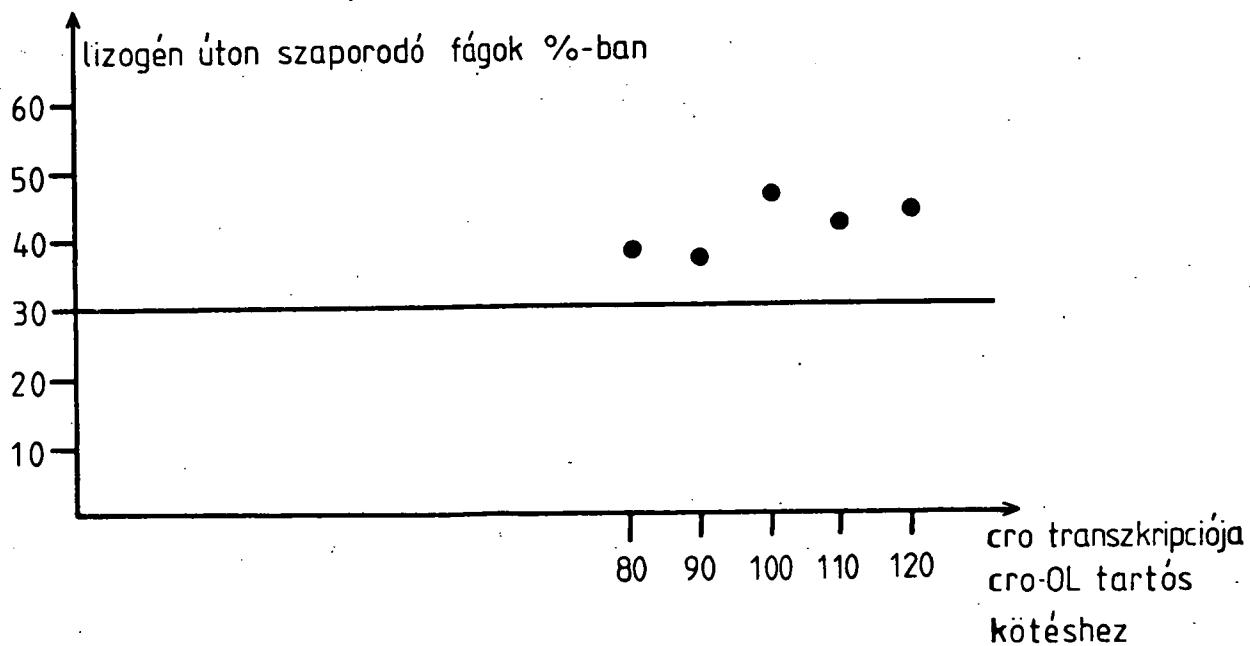
Még a kiindulási paraméterek fent leirt módosítása előtt elvégeztük két további paraméter vizsgálatát. Vizsgáltuk, hogy a cro génterméknek hányszor kell megtermelődni, hogy az OL szakaszhoz tartósan kötődjön. Az eredményeket a 4. ábra tartalmazza. Látható, hogy a fág viselkedése a vizsgált tartományban stabilitást mutat.

Vizsgáltuk továbbá, hogy a CII és CIII géntermékeknek hányszor kell megtermelődniük, hogy az oop és cy szakaszokhoz tartósan kötődjenek. Az eredményeket az 5. ábra tartalmazza. Látható, hogy a fág viselkedése érzékenyen reagál a vizsgált paraméter változtatására. Megjegyezzük, hogy a modellen eszközölt változtatást ezen paraméter változtatásával is végre lehetett volna hajtani, amennyiben a CII és CIII géntermékek szükséges megtermelődéseinek a számát 10-ről 11-re növeljük.

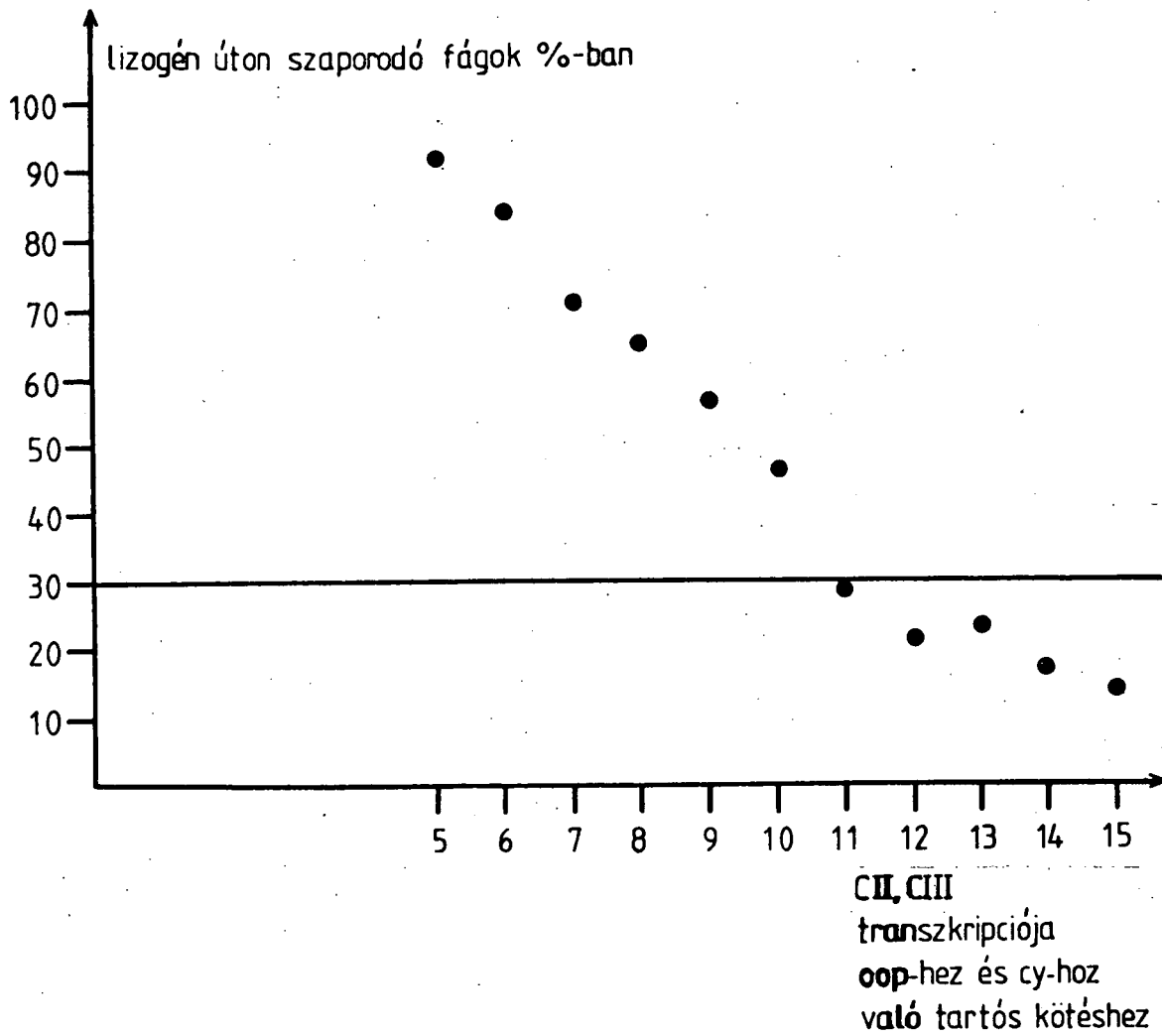
Igy tekintettel a szabályozás összetettségére, valamint a kiindulási paraméterek empirikus eredetére, a lambda fág szabályozási modellt elfogadhatjuk.



3. ábra



4. ábra



5. ábra

Irodalom

- [1] Donald E. Knuth: The art of computer programming. Vol. 2. Seminumerical algorithms 15-26, 35-40, Addison-Wesley Publishing Company 1969.