

## Biokémiai oszcilláció

Dr. Szalai István

Eötvös Loránd Kollégium  
Kémia Műhely

2013. 03. 19.



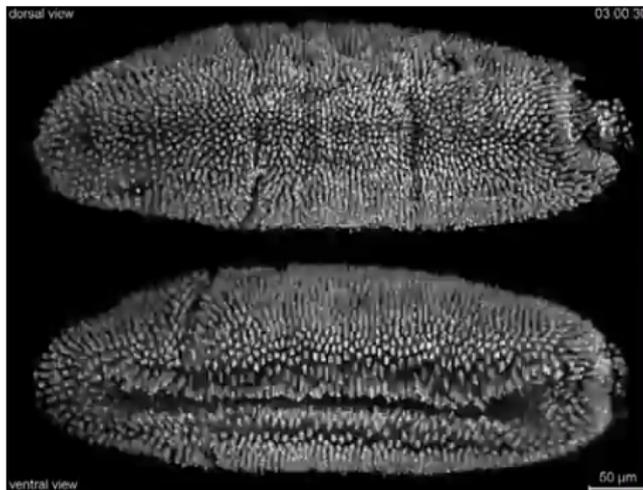
## Komplex rendszerek

*„Complexity Science is one of the most fascinating and unorthodox areas at the frontiers of science and mathematics. To those with imagination, it offers new hope of understanding apparently intractable problems of huge importance to humanity. To its critics, its aspirations exceed its achievements. However, when classical approaches to such problems fail – as they are doing, spectacularly, in global economics, to name one topical example – it only seems wise to consider alternatives.”*

Ian Stewart



# Komplex rendszerek

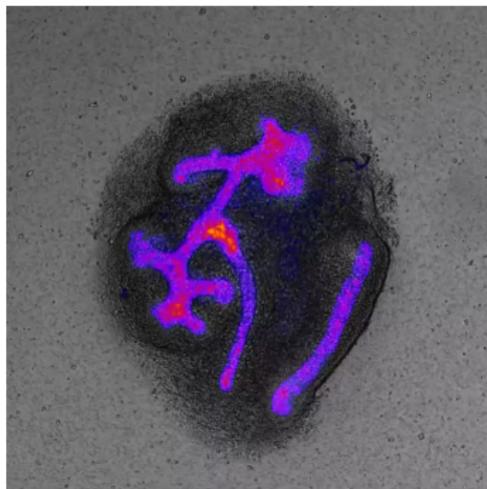


Gyümölcslégy embrió fejlődése

<http://www.nature.com/news/fruitfly-development-cell-by-cell-1.10769>



## Komplex rendszerek



Dr. Nils Lindström: Veseszövet fejlődése (2012 SMALL WORLD IN MOTION COMPETITION)



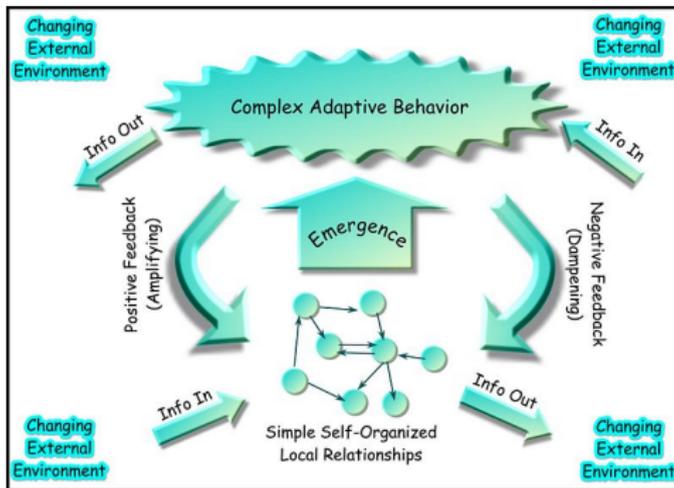
# Komplex rendszerek



Méhkolónia összehangolt védekezése



# Komplex rendszerek



Wikipédia



## Visszacsatolás

A rendszer,  $dx_i/dt = f_i(x_1, x_2 \dots x_n)$ , ahol  $i = 1, \dots, n$  Jacobi mátrixának  $\mathbf{J} = [a_{ij}]$ , ahol  $a_{ij} = \partial f_i / \partial x_j$  elemeiből összeálló nem-nulla értékű készletet jelenti:  $a_{ij} a_{jk} a_{kl} \dots a_{mi} \neq 0$ .

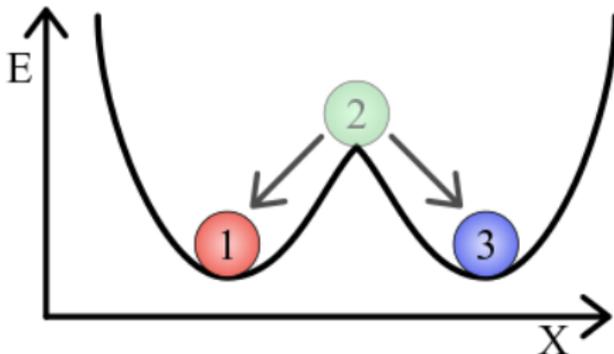


## Pozitív visszacsatolás – bistabilitás

direkt autokatalízis  $a_{ij} > 0$

indirekt autokatalízis  $a_{ij} > 0, a_{ji} > 0$  így  $a_{ij}a_{ji} > 0$

keresztinhibíció  $a_{ij} < 0, a_{ji} < 0$  így  $a_{ij}a_{ji} > 0$



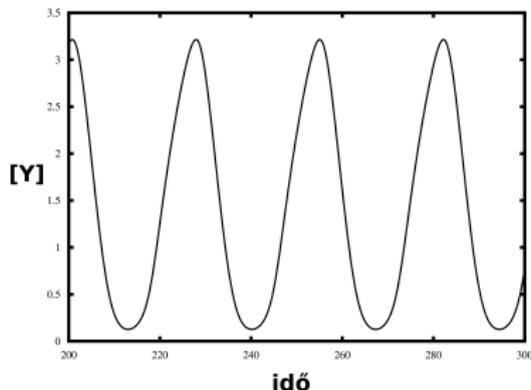
Wikipédia



## Negatív visszacsatolás – oszcilláció

autoinhíbió  $a_{ij} > 0$ ,  $a_{ji} < 0$  így  $a_{ij}a_{ji} < 0$  több komponensű

negatív visszacsatolás  $a_{ij} > 0$ ,  $a_{jk} > 0$ ,  $a_{ki} < 0$  így  $a_{ij}a_{jk}a_{ki} < 0$



# Biológiai (biokémiai) oszcillátorok

## 1. In vivo oszcillátorok

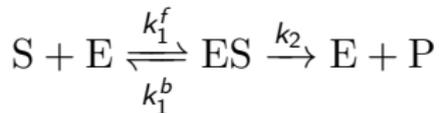
- 1.1 *Természetes biológiai oszcillátorok*: jellemzően kooperatív vagy alloszteriás fehérjék (enzimek) működésén alapulnak.
- 1.2 *Élő rendszerekben működő, tervezetten előállított szintetikus oszcillátorok*: a transzkripció szabályozására épülnek, ennek példája a periodikus fehérjetermelés genetikailag módosított kólibaktériumokban.

## 2. In vitro oszcillátorok

- 2.1 *Természetes biológiai oszcillátorok in vitro másolatai* erre példa szintén egy a transzkripció szabályozására épülő rendszer, a cianobaktérium cirkádián oszcillátorának laboratóriumi másolata.
- 2.2 *Szintetikus, tervezetten létrehozott in vitro biokémiai oszcillátorok*, ide tartoznak a szintetikus transzkripciós oszcillátorok, és a peroxidáz-oxidáz oszcillátor is ide sorolható.

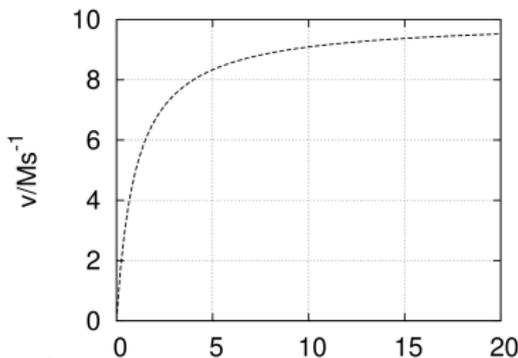


# Enzimreakciók



$$v = \frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]}$$

$$V_{max} = k_2([E] + [ES]), K_m = (k_1^b + k_2)/k_1^f$$



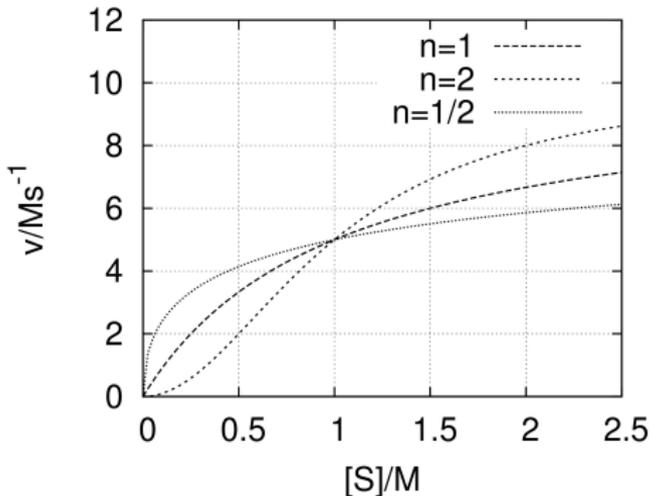
TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0012 projekt

IS/M

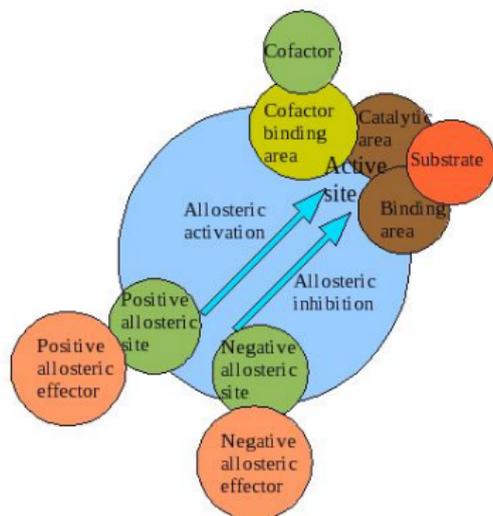


# Enzimreakciók – kooperatívitás

$$v = \frac{V_{max} [S]^n}{K_H + [S]^n}$$



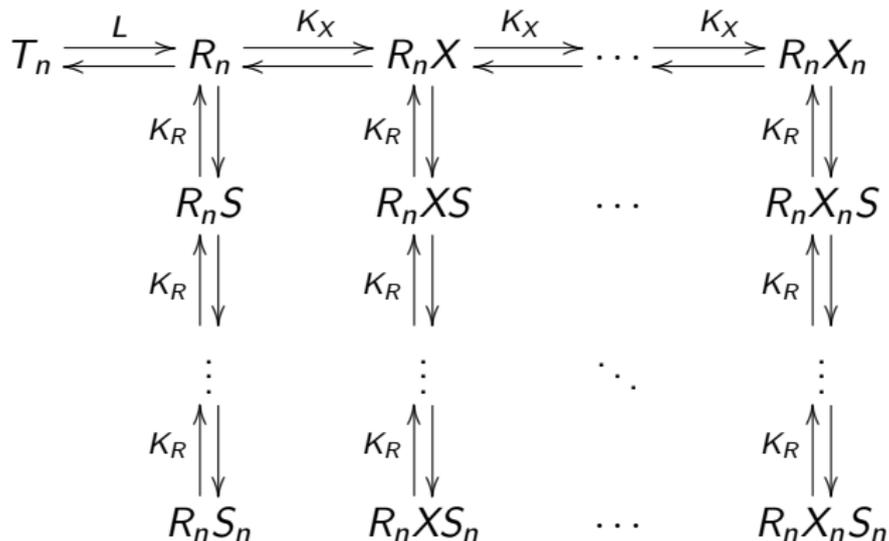
# Alloszteriás enzimek



Wikipédia



# Alloszteriás enzimek – MWC modell



## Alloszterias enzimek – MWC modell

$$v = V_{max}\phi$$

$$\phi = \frac{\alpha(1 + \alpha)^{n-1}(1 + \gamma)^n}{L + (1 + \alpha)^n(1 + \gamma)^n}$$

$$(\alpha = [S]/K_R), \gamma = [X]/K_X, L = [T_n]/[R_n]$$

$\phi$  = betöltött kötőhelyek száma/összes kötőhelyek száma

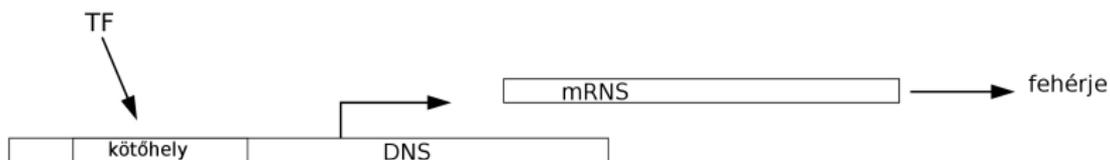


# A transzkripció szabályozása

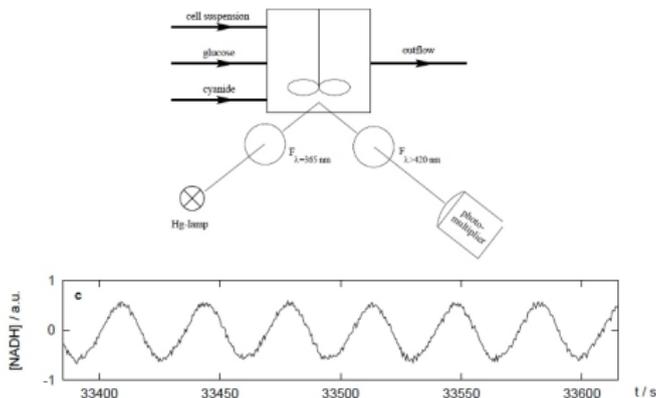
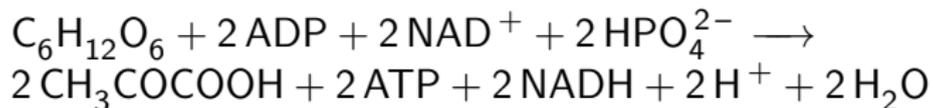
$$\frac{d[mRNS]}{dt} = v_{\text{szintézis}}([TF]_1 \cdot \dots \cdot [TF]_i) - v_{\text{degradáció}}$$

aktivátor:  $v_{\text{szintézis}} = V_{\text{max}} \frac{[TF]^n}{K^n + [TF]^n}$

inhibítor:  $v_{\text{szintézis}} = V_{\text{max}} \frac{1}{K^n + [TF]^n}$

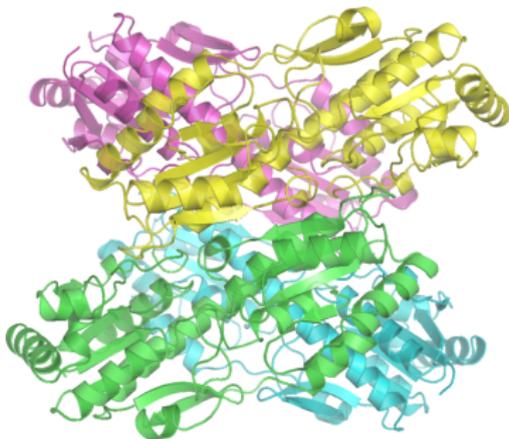
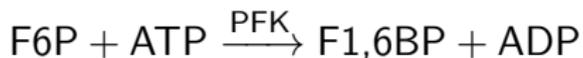


## Glikolitikus oszcilláció

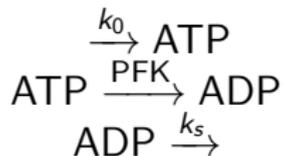


# Glikolitikus oszcilláció

A szabályozás egyik kulcslépése:



# Goldbeter modell



$$\frac{d\alpha}{dt} = \nu - \sigma\phi$$

$$\frac{d\gamma}{dt} = q\sigma\phi - k_s\gamma$$

$$\nu = V_{\max}\phi$$

$$\phi = \frac{\alpha(1+\alpha)(1+\gamma)^2}{L + (1+\alpha)^2(1+\gamma)^2}$$

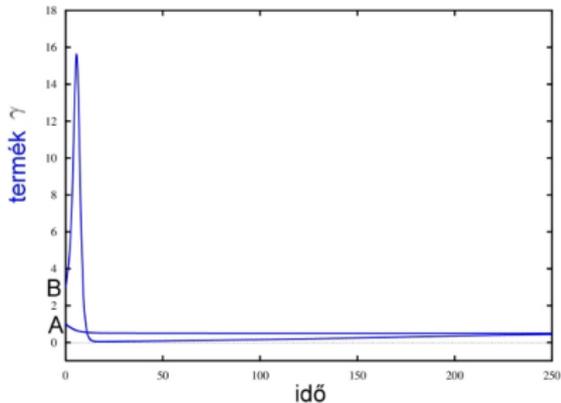
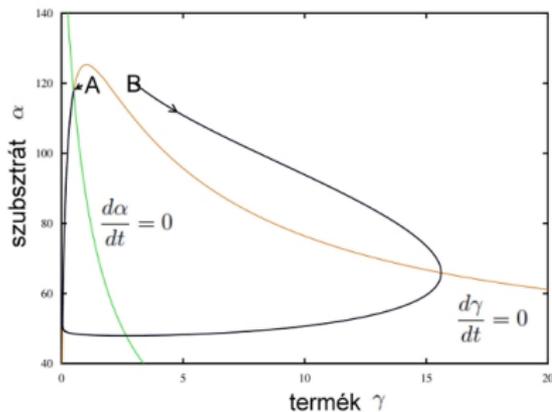
$$\alpha = [\text{ATP}]/K_{\text{ATP}}, \gamma = [\text{ADP}]/K_{\text{ADP}}, L = [\text{ATP}_T]/[\text{ATP}_R], \nu = k_0/K_{\text{ATP}},$$

$$\sigma = V_{\max}/K_{\text{ATP}}, q = K_{\text{ATP}}/K_{\text{ADP}}$$



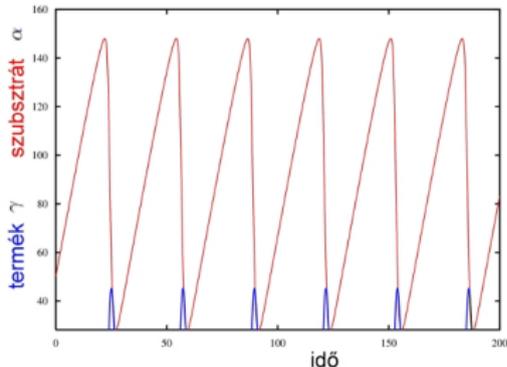
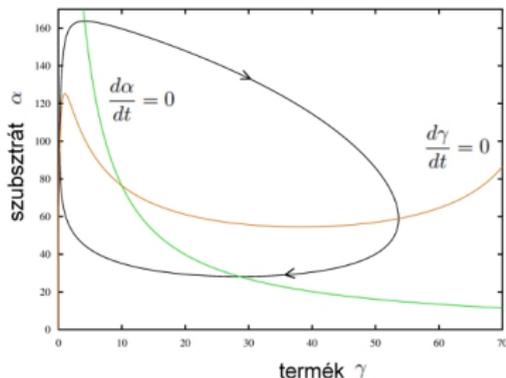
# Goldbeter modell

Gerjeszthetőség  $\nu = 0.5 \text{ s}^{-1}$



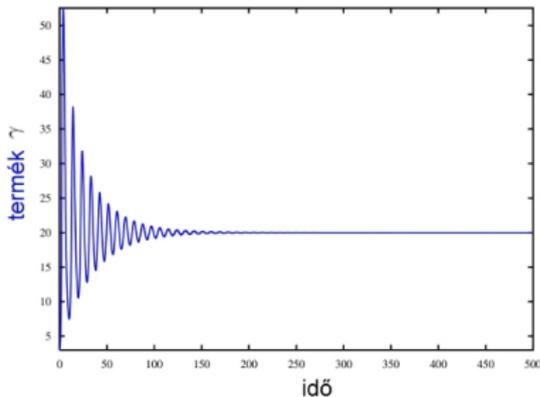
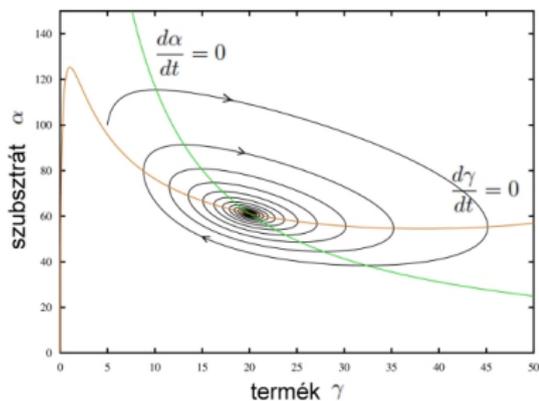
# Goldbeter modell

Oszcilláció  $\nu = 10 \text{ s}^{-1}$

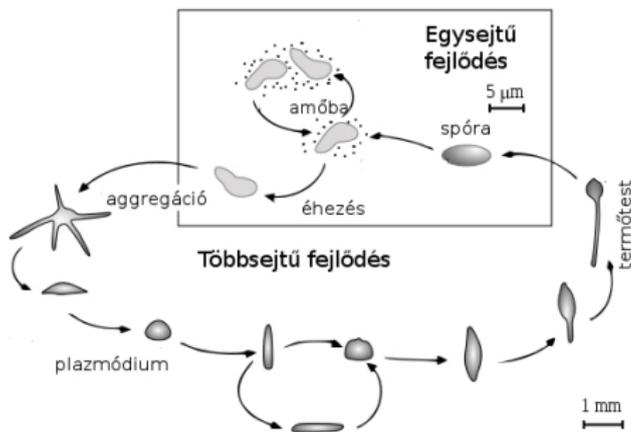


# Goldbeter modell

Stabil fókusz  $\nu = 20 \text{ s}^{-1}$

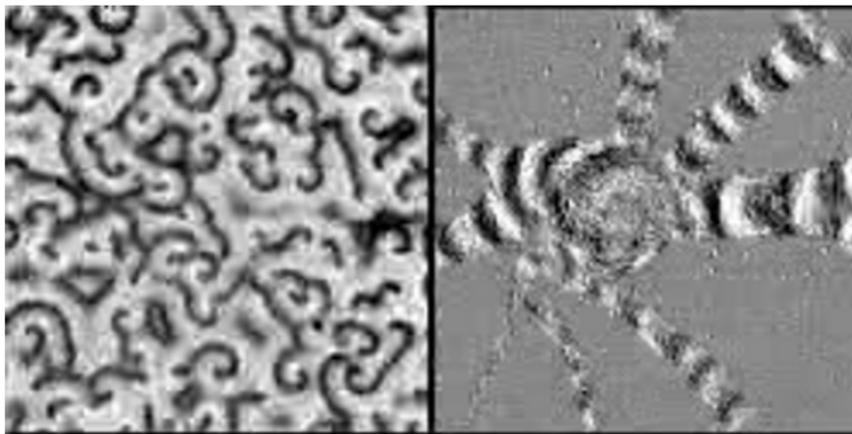


## A *Dictyostelium discoideum* periodikus cAMP szintézise



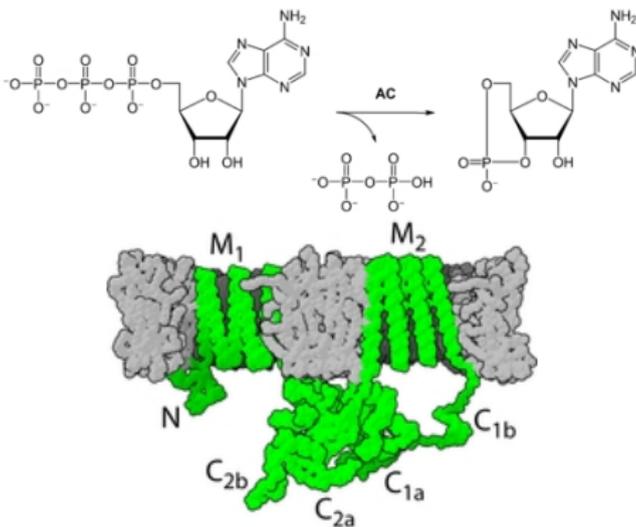
A *Dictyostelium discoideum* életciklusa (forrás: Wikipédia)

## A *Dictyostelium discoideum* periodikus cAMP szintézise

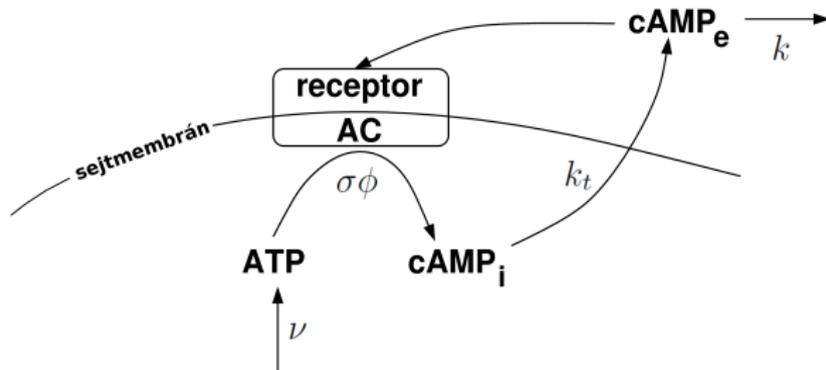


## A *Dictyostelium discoideum* periodikus cAMP szintézise

A cAMP ATP-ből keletkezik, a folyamatot az adenilát-cikláz (AC) enzim katalizálja:



## A *Dictyostelium discoideum* periodikus cAMP szintézise

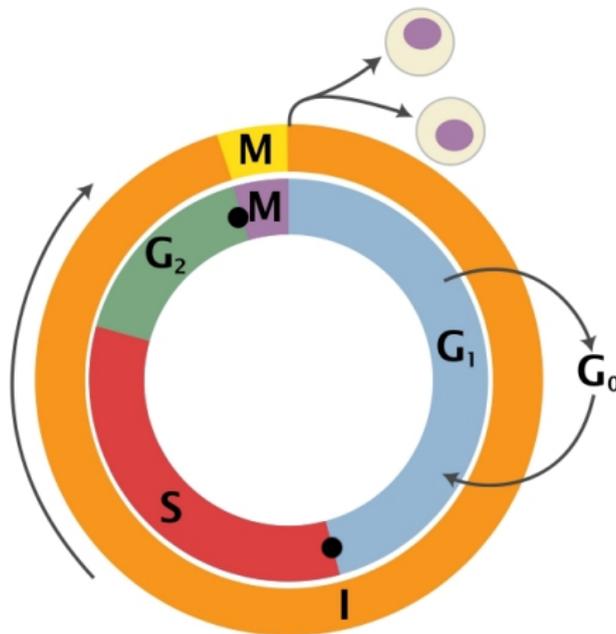


$$\frac{d\alpha}{dt} = \nu - \sigma\phi, \quad \frac{d\beta}{dt} = q\sigma\phi - k_t\beta$$

$$\frac{d\gamma}{dt} = \frac{k_t\beta}{h} - k\gamma$$

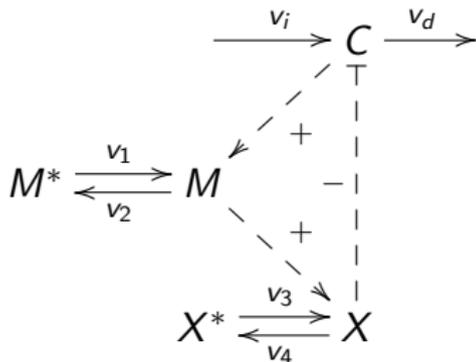
$$\phi = \frac{\alpha(1+\alpha)(1+\gamma)^2}{L + (1+\alpha)^2(1+\gamma)^2}$$

# Az eukarióta sejtciklus dinamikája (mitotikus oszcillátor)



## Az eukarióta sejtciklus dinamikája (mitotikus oszcillátor)

Egy egyszerű modell lépései: a ciklin (C) szintézise ( $v_i$ ) és (ciklin-proteáz independens) degradációja ( $v_d$ ), a Cdk (M) ciklin általi aktiválást ( $v_1$ ) és inaktiválását ( $v_2$ ), az inaktív formát  $M^*$  jelöli, és ciklin-proteáz (X) aktiválást ( $v_3$ ) és inaktiválását ( $v_4$ ), az inaktív formát  $X^*$  jelöli:



Részletes modell: [http://mpf.biol.vt.edu/research/generic\\_model/main/pp/index.php](http://mpf.biol.vt.edu/research/generic_model/main/pp/index.php)

## Az eukarióta sejtciklus dinamikája (mitotikus oszcillátor)

$$\frac{dC}{dt} = v_i - v_d, \quad \frac{dM}{dt} = v_1 - v_2$$

$$\frac{dX}{dt} = v_3 - v_4$$

$$v_d = k_d X \frac{C}{K_d + C} + k'_d C$$

$$v_1 = V_{m1} \frac{C}{K_c + C} \frac{(1 - M)}{K_1 + (1 - M)}$$

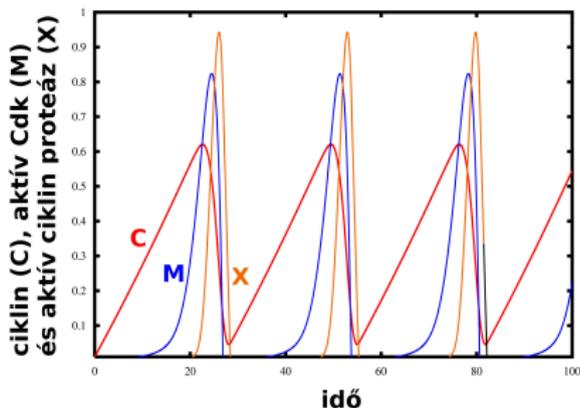
$$v_2 = V_{m2} \frac{M}{K_2 + M}$$

$$v_3 = V_{m3} M \frac{(1 - X)}{K_3 + (1 - X)}$$

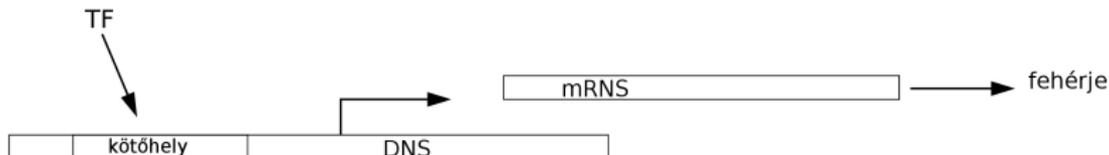
$$v_4 = V_{m4} \frac{X}{K_4 + X}$$



# Az eukarióta sejtciklus dinamikája (mitotikus oszcillátor)



# Transzkripció kapcsolók

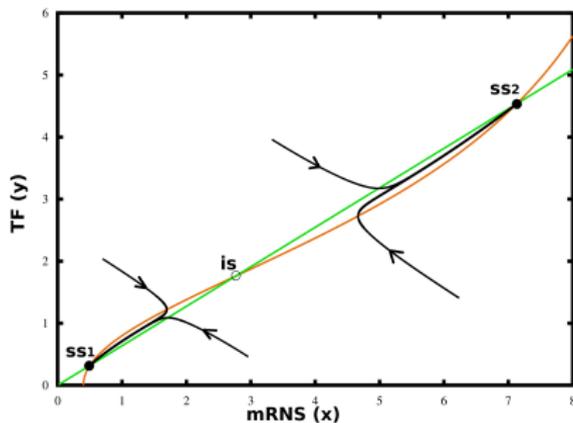


Legyen  $x$  az mRNS és  $y$  a transzkripció faktor, amely dimerként megkötődve aktiválja az mRNS szintézisét

$$\frac{dx}{dt} = \frac{ky^2}{K_1 + y^2} - k_d x + k_0$$

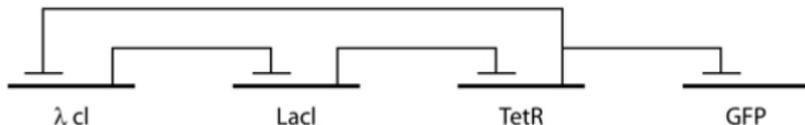
$$\frac{dy}{dt} = k_2 x - k_{2d} y$$

# Transzkripció kapcsolók



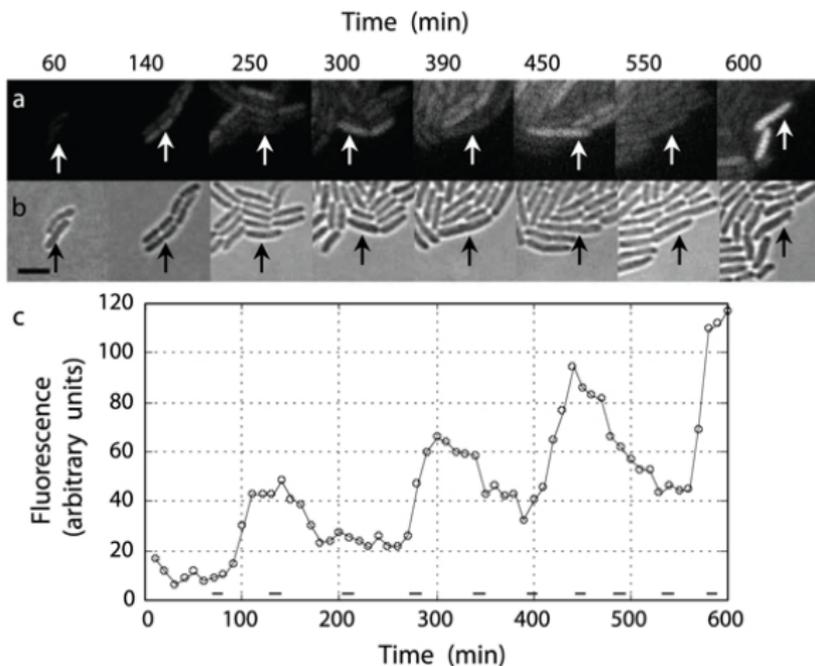
## Transzkripció oszcillátorok

Elowitz és Leibler (2000) kólibaktériumokban fluoreszcens fehérjék periodikus termelését érte el tervezett génmódosítással. Ehhez három egymással összekapcsolt represszort (transzkripció faktor) használtak fel: az első represszor (LacI) inhibeálja a második (tetR) transzkripcióját, amely viszont inhibitorként hat a harmadikra (cI). A kör bezárásához az is kell, hogy cI inhibeálja LacI expresszióját.



A Represszilátor modell sematikus ábrázolása (forrás:Wikipédia).

# Transzkripció oszcillátorok



## Represszilátor modell

$$\frac{dx_i}{dt} = \frac{\alpha}{1 + y_j^n} + \alpha_0 - x_i$$

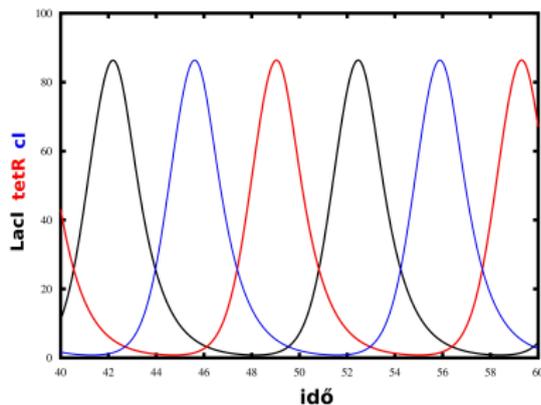
$$\frac{dy_i}{dt} = -\beta(y_i - x_i)$$

$$i = (Lacl, tetR, cl)$$

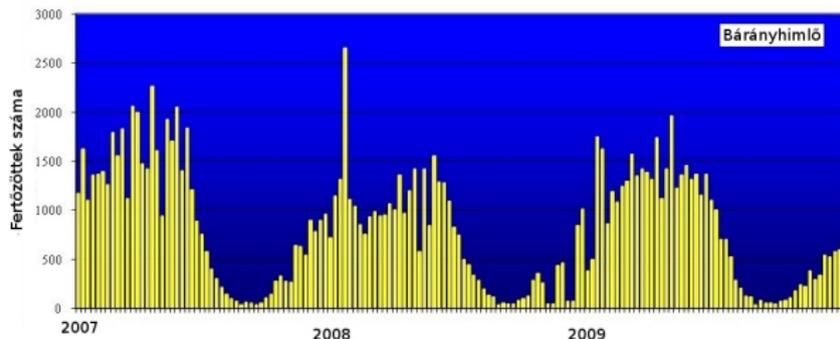
$$j = (cl, Lacl, tetR)$$



# Represszilátor modell



# Járványos betegségek terjedése



Bányahimlő, fertőzött esetek számának változása Magyarországon. (Forrás: Kecskeméti Ákos, Nemlineáris jelenségek a járványos betegségek terjedésében, szakdolgozat Semmelweis Egyetem 2010)

# SIR modell

$$S \xrightarrow{\beta} I \xrightarrow{\nu} R$$

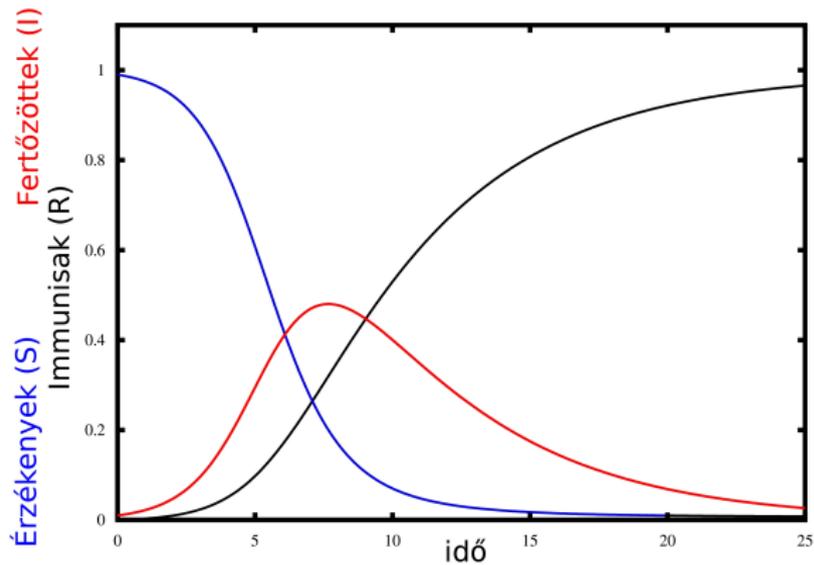
$$\frac{dS}{dt} = -\beta IS$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta IS - \nu I$$

$$\frac{dR}{dt} = \nu I$$



# SIR modell



## Alap szaporodási ráta

Betegség	alap szaporodási ráta
Kanyaró	12-18
Szamárköhögés	12-17
Difftéria	6-7
Himlő	5-7
HIV	2-5
Spanyolnátha	2-3

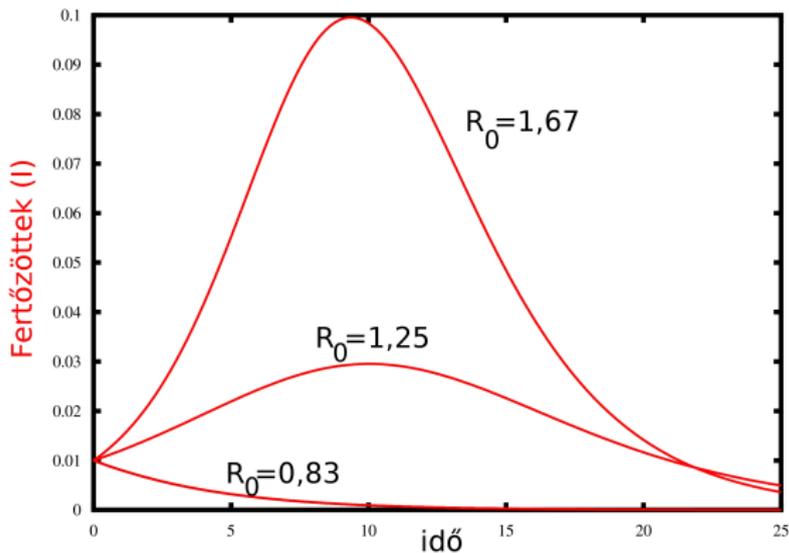
A SIR modellben alap szaporodási ráta ( $R_0$ ) a következőképpen definiálható:

$$R_0 = \frac{\beta}{\nu}$$

ha  $R_0 < 1$  a betegség nem terjed el a populációban, ellenkező esetben kitör a járvány.



# SIR modell



## Késleltetett SIR modell

A járványok periodikus visszatérésének leírásához tegyük fel, hogy a gyógyultak immunitása csak egy korlátozott időintervallumra ( $\omega$ ) terjed ki, aztán újra fogékonyá válnak.

$$S \xrightarrow{\beta} I \xrightarrow{\nu} R \xrightarrow{\nu, \omega} S$$

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\beta I(t)S(t) + \nu I(t - \omega)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = \beta I(t)S(t) - \nu I(t)$$

$$\frac{dR}{dt} = \nu I(t) - \nu I(t - \omega)$$



# SIR modell

