

МОСКОВСКИЙ ОРДЕНА ЛЕНИНА, ОРДЕНА ОКТЯБРЬСКОЙ
РЕВОЛЮЦИИ И ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО
ЗНАМЕНИ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА

ФИЗИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

19-99-176

На правах рукописи
УДК 577.3

A-424

АКСЕНОВ
Сергей Викторович

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ
РЕГУЛЯТОРНОЙ СИСТЕМЫ SOS-ОТВЕТА У БАКТЕРИЙ
ESCHERICHIA COLI

Специальность: 03.00.02 — биофизика

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Москва 1999

Работа выполнена в Отделении радиационных и радиобиологических исследований Объединенного института ядерных исследований.

Научный руководитель: доктор биологических наук, профессор Е.А. Красавин
Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук, профессор В.А. Твердислов
доктор физико-математических наук О.А. Смирнова
Ведущая организация: Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, г. Пущино

Защита состоится 21 октября 1999 г. в 15 ч 30 мин на заседании диссертационного совета К 053.05.77 в Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова по адресу: 119899, Москва, Воробьевы горы, МГУ, физический факультет, аудитория ____.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке физического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова.

Автореферат разослан " ____ " _____ 1999 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета К 053.05.77
в МГУ им. М.В. Ломоносова
кандидат физико-математических наук

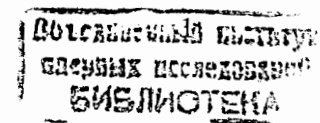
О.А. Котельникова

Общая характеристика работы

Актуальность темы

Одной из актуальных задач современной биофизики является исследование генетического действия на клетки с различной организацией генетического аппарата физических и химических факторов. После того, как была открыта структура молекулы ДНК и ее роль "информационного центра" клетки, в котором сосредоточена генетическая информация о биохимическом составе клетки и путях ее развития, стало очевидно, что при генетическом действии излучения мишенью является молекула ДНК. В дальнейшем оказалось, что с момента появления первичного повреждения в молекуле ДНК, которым является изменение химического состава или физического состояния ДНК, до проявления конечной реакции (например, генетической мутации), в клетке протекает целый ряд процессов. Повреждение гена не реализуется сразу же непосредственно в виде мутации, а образует вначале т.н. премутационное повреждение. Премутационные повреждения в дальнейшем претерпевают определенные физические и химические превращения, прежде чем закрепиться в виде мутации. Была показана роль процессов восстановления ДНК в закреплении мутаций.

Большинство работ, посвященных исследованию генетического действия излучения, было выполнено на бактериях *Escherichia coli*. Было обнаружено, что эффективность индукции мутаций у бактерий *E. coli* при действии УФ-излучения зависит от активности генов *lexA* и *recA*. На основе этих и других наблюдений в дальнейшем было сделано предположение о том, что мутагенез у *E. coli*, индуцированный УФ-излучением, также как и некоторые другие индуцибельные клеточные реакции (называемые в совокупности SOS-ответом), находится под контролем генетической регуляторной системы, состоящей из генов *lexA* и *recA* (*lexA-recA*-системы). Для того, чтобы понять механизм генетического действия излучения, необходимо разобраться в механизме регуляции и функционирования генетической регуляторной *lexA-recA*-системы.



Цель работы

К настоящему времени накоплено достаточно много молекулярно-биологических и генетических данных, касающихся организации и функционирования *lexA-recA*-системы. Одним из способов изучения динамики сложных многокомпонентных регуляторных систем, таких, как *lexA-recA*-система, является построение математических моделей, описывающих структуру и функционирование этих систем. Математическое моделирование регуляторных систем необходимо для решения следующих задач: идентифицировать принципы структурного устройства генетических регуляторных систем; проанализировать динамику ответа нормальных (дикого типа) и мутантных клеток на внешнее индуцирующее воздействие; предсказать количественные эффекты мутаций в компонентах системы на регуляторные выходы; проверить состоятельность и полноту лежащей в основе модели гипотетической схемы регуляторной системы.

Целью настоящей работы является следующее.

1. Разработать динамическую модель генетической регуляторной *lexA-recA*-системы.
2. Разработать модель, описывающую динамику уровня индуцирующего сигнала после облучения УФ-светом.
3. На основе предложенных моделей проанализировать динамическое поведение *lexA-recA*-системы и индуцирующего сигнала после действия УФ-излучения на клетки *E. coli* дикого типа и *uvr*-мутанта с дефектом в системе эксцизионной репарации.
4. На основе полученных результатов проанализировать динамику SOS-ответа.

Научная новизна

1. Предложена модель и получены соответствующие дифференциальные уравнения, описывающие динамику генетической регуляторной системы SOS-ответа *E. coli*.

2. В рамках модели описана кооперативность репрессии продуктом гена *lexA* транскрипции регуляторных и других генов SOS-ответа. Впервые количественно оценена кооперативность связывания продукта гена *lexA* с операторной ДНК генов *lexA* и *recA*.
3. Предложена математическая модель, описывающая динамику индуцирующего сигнала для регуляторной системы SOS-ответа, после действия УФ-излучения. Уравнения модели получены для случая клеток дикого типа и *uvr*-мутанта с дефектом в системе эксцизионной репарации.
4. С помощью численного расчета по уравнениям моделей впервые получена динамика продукта гена *recA* в активированной конформации после действия УФ-излучения.
5. Показана роль эксцизионной репарации в регуляции и индукции SOS-ответа после действия УФ-излучения, которая состоит в модулировании распределения продукта гена *recA* между его нормальной и активированной конформацией.
6. Проведены расчеты и проанализированы динамические кривые всех регуляторных компонент SOS-ответа после действия УФ-излучения для случая клеток дикого типа и *uvr*-мутанта: уровня индуцирующего сигнала, продуктов генов *lexA* и *recA* (в нормальной и активированной конформациях), а также продукта гена *sulA*.
7. Рассчитаны и проанализированы дозовые зависимости максимальных концентраций (в ходе индукции после действия УФ-излучения) продуктов генов *recA* и *sulA*, для случая клеток дикого типа и *uvr*-мутанта.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на следующих конференциях и семинарах: Рабочем совещании "Современные проблемы радиобиологии", Дубна, 1996

год; Международном симпозиуме "Проблемы биохимии, радиационной и космической биологии", Москва-Дубна, 1997 год; Международной конференции "Детерминистическое и стохастическое моделирование биологических взаимодействий", София, Болгария, 1997 год; Международной конференции "Нелинейные явления в биологии", Пущино, 1998 год; III Научной конференции молодых ученых и специалистов, Дубна, 1999 год; VI Международной конференции аспирантов и студентов по фундаментальным наукам "ЛОМОНОСОВ-99", Москва, 1999 год; на семинарах Отделения радиационных и радиобиологических исследований Объединенного института ядерных исследований, Дубна, на семинаре Отдела биофизики Института ядерных исследований и ядерной энергетики, София, Болгария.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ: 6 статей в журналах и 2 тезисов сообщений на конференциях [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8].

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения и списка цитируемой литературы. Диссертация изложена на 99 страницах и содержит 9 рисунков, 3 таблицы и 85 наименований цитируемой литературы.

Содержание работы

Во введении обосновывается актуальность темы диссертации, формулируются цели и задачи диссертации и излагаются основные направления исследования.

В первой главе проанализированы опубликованные данные по биохимии и генетике функционирования генетической регуляторной *lexA-recA*-системы, которая играет центральную роль в регуляции SOS-ответа у бактерий *E. coli*. Эти данные позволяют выде-

лить следующие основные элементы регуляции *lexA-recA*-системы: репрессия продуктом гена *lexA* экспрессии генов *lexA* и *recA* и других генов SOS-ответа, например *sulA*; разрушение продукта гена *lexA* продуктом гена *recA* после взаимодействия последнего с индуцирующим сигналом.

Первым шагом в написании дифференциальных уравнений модели *lexA-recA*-системы является математическое описание одного из элементов регуляции *lexA-recA*-системы: репрессии транскрипции генов продуктом гена *lexA*. Члены уравнений, описывающие скорость синтеза белковых продуктов предполагаются пропорциональными величине средней по времени доли операторной ДНК этих генов, заполненной продуктом гена *lexA*. Доля заполненной операторной ДНК (F) определяется как отношение концентрации свободной операторной ДНК (D_f) к сумме концентраций свободной и заполненной (D_o) продуктом гена *lexA* (L) операторной ДНК:

$$F = \frac{[D_f]}{[D_o] + [D_f]} = \frac{1}{1 + \left(\frac{[L]}{\gamma}\right)^h},$$

где γ есть равновесная константа диссоциации мономера продукта гена *lexA* при связывании с операторной ДНК, параметр h есть коэффициент Хилла и удовлетворяет условию $1 \leq h \leq n$. Коэффициент Хилла является количественной мерой кооперативности в связывании нескольких молекул продукта гена *lexA* с операторной ДНК. В случае абсолютной кооперативности $h = n$. В случае полного отсутствия кооперативности $h = 1$. В промежуточных случаях умеренной кооперативности h принимает вещественное значение в указанных пределах.

Другие элементы регуляции *lexA-recA*-системы описываются дифференциальными уравнениями, имеющими первый порядок по концентрациям. Это приближение находит подтверждение в опубликованных и собранных в литературном обзоре экспериментальных данных.

Динамическая модель регуляторной *lexA-recA*-системы описана системой дифференциальных уравнений относительно концен-

траций продуктов генов $lexA$ (X_1), $recA$ в нормальной (X_2) и активированной формах (X_3), и концентрации индуцирующего сигнала (X_0):

$$\begin{aligned}\frac{dX_1}{dt} &= \frac{\alpha_1 X_{10} \left(1 + \left(\frac{X_{10}}{\gamma_1}\right)^{h_1}\right)}{1 + \left(\frac{X_1}{\gamma_1}\right)^{h_1}} - \beta_1 X_1 X_3 - \alpha_1 X_1, \\ \frac{dX_2}{dt} &= \frac{\alpha_2 X_{20} \left(1 + \left(\frac{X_{10}}{\gamma_2}\right)^{h_2}\right)}{1 + \left(\frac{X_1}{\gamma_2}\right)^{h_2}} + \delta_3 X_3 - \beta_2 X_2 X_0 - \alpha_2 X_2, \\ \frac{dX_3}{dt} &= \beta_2 X_2 X_0 - \delta_3 X_3,\end{aligned}\quad (1)$$

где α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , γ_1 , γ_2 , h_1 , h_2 и δ_3 есть параметры модели. Большинство параметров получили численные оценки на основе доступных экспериментальных данных.

Во второй главе предложена математическая модель, описывающая динамику индуцирующего сигнала для $lexA-recA$ -системы после действия УФ-излучения. Получены уравнения для величины сигнала для клеток дикого типа. Для клеток uvr -мутанта величина индуцирующего сигнала вычислена в явном виде.

После действия УФ-излучения на клетки *E. coli* в ДНК клеток образуются повреждения нескольких типов, среди которых основная роль принадлежит пиримидиновым димерам циклобутанового типа. Неудаленные пиримидиновые димеры ("первичные" повреждения) приводят к образованию "вторичных" повреждений - участков однонитевой ДНК в нативной дуплексной ДНК. Именно однонитевая ДНК является индуцирующим сигналом для $lexA-recA$ -системы. Согласно современной модели образования индуцирующего сигнала после действия УФ-излучения, участки однонитевой ДНК образуются в клетке во время репликации бактериальной хромосомы.

Расчет динамики концентрации однонитевой ДНК производится по формуле

$$X_0 = V_{0+} - V_{0-}, \quad (2)$$

где V_{0+} есть скорость увеличения, V_{0-} есть скорость уменьшения концентрации однонитевой ДНК.

Задачу расчета скорости увеличения концентрации однонитевой ДНК можно свести к задаче динамики числа димеров и пробелов. Молекулярные процессы, которые являются наиболее существенными в предлагаемой модели, есть следующие.

1. Движение репликативного комплекса через димер, дающее пробел.
2. Удаление димеров, находящихся *впереди* по движению репликативного комплекса, эксцизионной репарацией. Удаление димеров, оставшихся позади репликативного комплекса (т.е. уже давших рождение пробелам), учитывать при расчете скорости образования пробелов не нужно.

Скорость образования пробелов определяется как величина, обратно пропорциональная времени, необходимому для образования одного пробела (t_0):

$$\frac{dN_1}{dt} = \frac{1}{t_0(t)},$$

где N_1 есть число пробелов, t_0 есть в принципе некоторая функция времени, поскольку по мере удаления димеров эксцизионной репарацией линейная плотность димеров уменьшается. Предложенная модель дает дифференциальное уравнение для числа пробелов

$$\frac{dN_1}{dt} = \frac{1}{t_1 + \frac{T_0}{N_0} e^{v_1 t}},$$

где t_1 есть время задержки реписомы на одном димере, T_0 есть время репликации в нормальных условиях, N_0 есть начальное число димеров (линейно связанное с дозой), v_1 есть скорость эксци-

зионной репарации. Скорости увеличения концентрации одонитевой ДНК определяется как $V_{0+} \sim dN_1/dt$.

Для расчета скорости уменьшения концентрации одонитевой ДНК в результате репарации пробелов введем переменную N_4 , обозначающую число репарированных пробелов. Предположим, что скорость репарации пробелов пропорциональна числу пробелов в клетке. Получим следующее дифференциальное уравнение:

$$\frac{dN_4}{dt} = v_2(N_1 - N_4),$$

где v_2 есть константа скорости репарации пробелов. Решение этого уравнения с начальным условием $N_4(0) = 0$ (сразу же после УФ-облучения ни один пробел не репарирован) выглядит следующим образом:

$$N_4(t) = v_2 e^{-v_2 t} \int_0^t N_1(\xi) e^{v_2 \xi} d\xi.$$

Скорость уменьшения концентрации одонитевой ДНК определяется как $V_{0-} \sim dN_4/dt$.

В окончательном виде, с учетом формулы (2) концентрация одонитевой ДНК в клетке дикого типа УФ-облученной дозой D рассчитывается по формуле

$$X_0(t) = \frac{2l_1}{f} F(t) e^{-v_2 t}. \quad (3)$$

где l_1 есть длина пробела (в нуклеотидах), f есть множитель перевода единиц в моли, функция $F(t)$ рассчитывается по формуле

$$F(t) = \frac{25Dt_1}{T_0} \int_0^t \frac{e^{v_2 \xi} d\xi}{\frac{25Dt_1}{T_0} + e^{v_1 \xi}}, \quad (4)$$

(где D есть доза УФ-излучения) при $t < t_2$, и по формуле $F(t) = F(t_2)$ при $t \geq t_2$, где t_2 рассчитывается по формуле

$$t_2 = \frac{1}{v_1} \ln \left(e^{v_1 T_0} \left(1 + \frac{25t_1 D}{T_0} \right) - \frac{25t_1 D}{T_0} \right). \quad (5)$$

Для расчета концентрации одонитевой ДНК в клетке *uvr*-мутанта формулы выглядят следующим образом:

$$X_0(t) = \frac{50l_1 D}{T_0 f v_2} \frac{1 - e^{-v_2 t}}{\frac{25Dt_1}{T_0} + 1} \quad (6)$$

для $t < t_2$, и

$$X_0(t) = \frac{50l_1 D}{T_0 f v_2} \frac{e^{v_2 t_2} - 1}{\frac{25Dt_1}{T_0} + 1} e^{-v_2 t} \quad (7)$$

для $t \geq t_2$, где t_2 рассчитывается по формуле $t_2 = T_0 + 25Dt_1$.

В третьей главе на основе развитого в предыдущих главах подхода выведены уравнения для описания динамики продукта одного из генов SOS-ответа, *sulA*. Также в этой главе уравнения модели проанализированы методами качественной теории дифференциальных уравнений и показано, что особая точка системы уравнений является асимптотически устойчивой. С помощью численного решения уравнений модели *lexA-recA*-системы (1), и уравнений модели индуцирующего сигнала (3), (4) и (5) для клеток дикого типа, и уравнений (6) и (7) для клеток *uvr*-мутанта, рассчитаны динамические кривые всех компонентов регуляции *lexA-recA*-системы: продуктов генов *lexA* и *recA* (в нормальной и SOS-активной формах), одонитевой ДНК (индуцирующего сигнала). Сравнение результатов расчета показало, что модель адекватно описывает экспериментальные данные индукции продуктов генов *lexA* и *recA*. На основе проделанных вычислений для клеток дикого типа с нормальным функционированием *lexA-recA*-системы и клеток *uvr*-мутанта с дефектом в системе эксцизионной репарации проанализирована роль эксцизионной репарации в работе *lexA-recA*-системы. Сделан вывод о том, что эксцизионная репарация модулирует индукцию SOS-ответа посредством изменения распределения продукта гена *recA* между его нормальной и SOS-активной формами. В заключение главы проанализированы дозовые зависимости индукции генов *recA* и *sulA*.

Качественный анализ уравнений модели состоит в отказе от поиска точных аналитических решений, что является разумной альтернативой ввиду сложных нелинейностей в уравнениях. С помощью такого анализа можно получить качественные характеристики динамического поведения моделируемой системы: в основном, определить устойчивые и неустойчивые стационарные состояния системы, качественную зависимость поведения системы от значений критических параметров. В работе рассмотрены два важных частных случая, в которых система уравнений становится автономной и поддается анализу: случай неиндуцированной и индуцированной постоянным уровнем сигнала *lexA-recA*-системы.

В случае неиндуцированной *lexA-recA*-системы особая точка является устойчивым узлом. Решение линеаризованной системы уравнений в окрестности этой особой точки имеет вид убывающих экспонент. Система, выведенная из особой точки, в нее возвращается. Таким образом, *lexA-recA*-система в неиндуцированном состоянии обладает свойством устойчивости к флуктуациям концентраций продуктов регуляторных генов *lexA* и *recA*, так что при некотором их изменении в конце концов устанавливается стационарный режим, отвечающий физиологически оптимальному состоянию системы.

В случае индуцированной постоянным уровнем сигнала *lexA-recA*-системы, в общем случае произвольных значений параметров, особая точка системы может быть либо устойчивым узлом, либо неустойчивым седлом. Однако при значениях параметров, адекватных экспериментальным данным, особая точка всегда является устойчивым узлом.

Численное решение уравнений для нормированной концентрации продукта гена *lexA* в зависимости от времени после облучения УФ-светом дозой 5 Дж/м² ($D = 5$) показано на рис. 1. Модель с учетом кооперативности более адекватна экспериментальным данным, чем модель без учета кооперативности. Коэффициент Хилла, описывающий кооперативность взаимодействия продукта гена *lexA* со своим собственным геном, в результате фитирования получил значение 2.4, что говорит о умеренной величине кооперативности, ввиду того, что максимальное значение есть 4.

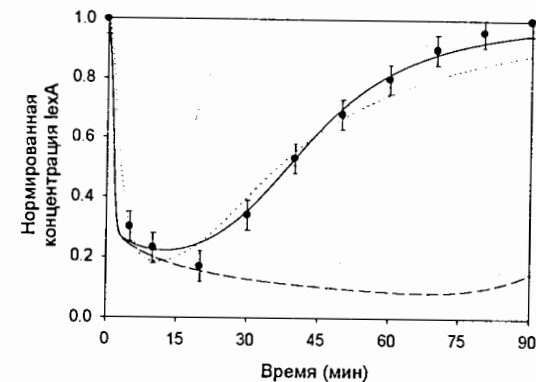


Рис. 1: Нормированная концентрации продукта гена *lexA* в клетках дикого типа (сплошная и точковая линии), и клетках *uvr*-мутанта (штриховая линия). Сплошная и штриховая линии относятся к модели с кооперативностью, точковая — без кооперативности. Точки обозначают экспериментальные данные. Экспериментальная ошибка составляет 5 %

Регулятор SOS-ответа продукт гена *recA* отвечает на появление индуцирующего сигнала тем, что переходит в активированную форму (*recA**), которая затем прямо участвует в реакции протеолитического расщепления продукта гена *lexA*. Расчет доли активированного продукта гена *recA* (по отношению к полному количеству *recA*) после УФ-облучения дозой 5 Дж/м² ($D = 5$) показан для клеток дикого типа и для клеток *uvr*-мутанта на рис. 2.

Влияние эксцизионной репарации состоит в том, что в ходе SOS-ответа в клетках дикого типа она обращает активированную форму продукта гена *recA* в нормальную. Дефект же в системе эксцизионной репарации (*uvr* мутация) оставляет большую часть продукта гена *recA* в активированной форме в течение долгого времени. Это приводит к продолжительному и интенсивному расщеплению продукта гена *lexA* и длительному разворачиванию SOS-

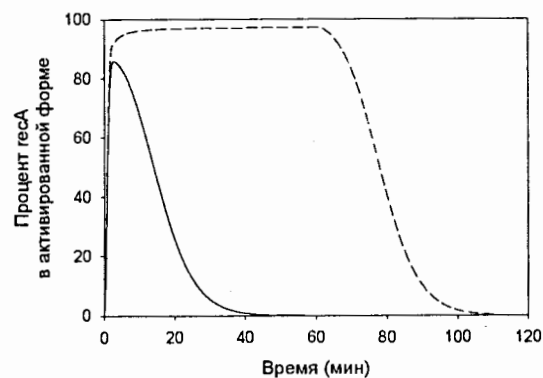


Рис. 2: Доля концентрации активированного продукта гена *gesA* (выраженной в виде процента активированного *gesA* по отношению ко всему *gesA*) в клетках дикого типа (сплошная линия), и клетках *uvr*-мутанта (штриховая линия)

ответа.

Численный расчет концентрации одонитевой ДНК по этим формулам для клеток дикого типа и *uvr*-мутанта для дозы УФ-излучения равной 5 Дж/м^2 ($D = 5$) приведен на рис. 3. В клетках *uvr*-мутанта динамика одонитевой ДНК имеет характер, отличный от динамики в клетках дикого типа: концентрация одонитевой ДНК (являющаяся мерой величины индуцирующего сигнала) держится на высоком уровне дольше и максимальный уровень примерно в четыре раза выше. Постоянный уровень концентрации одонитевой ДНК свидетельствует о том, что в течение этого времени существует динамическое равновесие между процессами образования (перескакивание репликативной вилки через встречные димеры) и удаления сигнала (репарация пробелов). В клетках *uvr*-мутанта не функционирует система эксцизионной репарации, и димеры не удаляются из бактериальной хромосомы и остаются на своих местах. Во время выхода концентрации одонитевой

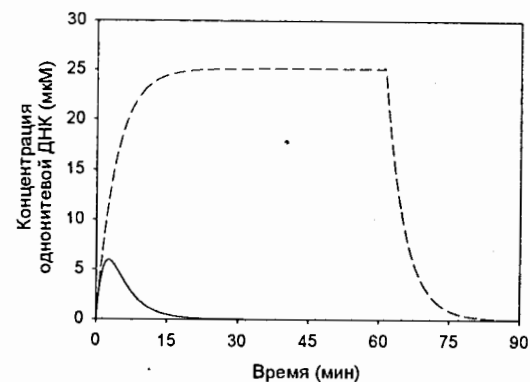


Рис. 3: Концентрация одонитевой ДНК в клетках дикого типа (сплошная линия), и клетках *uvr*-мутанта (штриховая линия)

ДНК на плато происходит выравнивание скоростей этих процессов. Когда репликация поврежденной хромосомы заканчивается, остается только процесс застройки пробелов и концентрация одонитевой ДНК быстро уменьшается до нуля.

Таким образом, из приведенных результатов следует, что индукция и регуляция SOS-ответа в сильной и определяющей степени зависит от нормального или дефектного состояния системы эксцизионной репарации. Также, оказывается, что ключевым регулятором *lexA-recA*-системы является продукт гена *gesA* в активированной форме. Скорость расщепления продукта гена *lexA*, которое осуществляет активированный продукт гена *gesA*, велика настолько, что очень небольшой уровень индуцирующего сигнала (эквивалентный одному пиримидиновому димеру) достаточен для того, чтобы концентрация продукта гена *lexA* уменьшилась в 10 раз очень быстро. В клетках дикого типа процент продукта гена *gesA*, находящегося в активированной форме, довольно быстро уменьшается со временем после УФ-облучения, в результате действия эксцизионной репарации, которая уменьшает скорость про-

изводства индуцирующего сигнала. В клетках же *uvr*-мутанта, с дефектом в системе эксцизионной репарации, процент активированного продукта гена *recA* сохраняется на очень высоком уровне 95 % длительное время, что приводит к значительно большему, чем для клеток дикого типа, уровням индукции продуктов генов *recA* и *sulA*, и других генов SOS-ответа.

Основные результаты

Результаты работы можно сформулировать в следующих основных положениях, которые и выносятся на защиту.

1. Разработана модель и получены соответствующие дифференциальные уравнения, описывающие динамику генетической регуляторной системы SOS-ответа у бактерий *E. coli*.
2. В рамках модели регуляторной системы формально описано явление репрессии продуктом гена *lexA*, одним из регуляторов SOS-ответа, транскрипции регуляторных и других генов SOS-ответа. Показано влияние эффекта кооперативности связывания продукта гена *lexA* с операторной ДНК на динамику регуляции SOS-ответа. Впервые количественно оценена кооперативность связывания продукта гена *lexA* с операторной ДНК генов *lexA* и *recA*.
3. Разработана математическая модель, описывающая динамику индуцирующего сигнала для регуляторной системы SOS-ответа, после действия УФ-излучения. Уравнения модели получены для клеток дикого типа и *uvr*-мутанта с дефектом в системе эксцизионной репарации.
4. С помощью численного расчета по уравнениям моделей впервые предсказана динамика продукта гена *recA* в активированной конформации, одного из регуляторов SOS-ответа, после действия УФ-излучения.
5. Показано, что эксцизионная репарация оказывает влияние на динамику регуляции и индукции SOS-ответа после УФ-

излучения, модулируя распределение продукта гена *recA* между его нормальной и активированной конформацией.

6. Рассчитаны и проанализированы динамические кривые регуляторных компонент SOS-ответа после УФ-облучения для случая клеток дикого типа и *uvr*-мутанта: уровня индуцирующего сигнала, продуктов генов *lexA* и *recA* (в нормальной и активированной конформациях), а также продукта гена *sulA*.
7. Рассчитаны и проанализированы дозовые зависимости максимальных концентраций (в ходе индукции после действия УФ-излучения) продуктов генов *recA* и *sulA*, для случая клеток дикого типа и *uvr*-мутанта.

Считаю своим приятным долгом выразить искреннюю благодарность своему научному руководителю профессору Е.А. Красавину за постоянное внимание и помощь при выполнении работы, а также кандидату биологических наук О.В. Комовой за многочисленные обсуждения и внимание в ходе выполнения работы.

Публикации по теме диссертации

- [1] С.В. Аксенов и Е.А. Красавин. Модель SOS-ответа бактерий *Escherichia coli* при УФ-облучении. 1. Закономерности SOS-ответа. *Сообщения ОИЯИ*, P19-95-485, 1995.
- [2] С.В. Аксенов, Е.А. Красавин и А.А. Литвин. Модель SOS-ответа бактерий *Escherichia coli* при УФ-облучении. 2. Уравнения и параметры модели. *Сообщения ОИЯИ*, P19-95-486, 1995.
- [3] С.В. Аксенов, Е.А. Красавин и А.А. Литвин. Модель SOS-ответа бактерий *Escherichia coli* при УФ-облучении. 3. Кинетика процессов регуляции SOS-ответа. *Сообщения ОИЯИ*, P19-95-499, 1995.
- [4] S. V. Aksenov, E. A. Krasavin, and A. A. Litvin. Mathematical model of the SOS response regulation of an excision repair deficient mutant of *Escherichia coli* after ultraviolet irradiation. *J. Theor. Biol.*, 186:251, 1997.

- [5] S.V. Aksenov and E.A. Krasavin. *Mathematical model of the SOS response regulation in Escherichia coli*. Abstracts of the International Conference "Deterministic and Stochastic Modelling of Biointeraction", Sofia, Bulgaria, 1997.
- [6] S.V. Aksenov and E.A. Krasavin. *Modeling regulation of the SOS response in Escherichia coli bacteria*. Abstracts of the International Conference "Nonlinear Phenomena in Biology", Pushchino, Russia, 1998.
- [7] S. V. Aksenov. Dynamics of the inducing signal for the SOS regulatory system in *Escherichia coli* after ultraviolet irradiation. *Math. Biosci.*, 157:269, 1999.
- [8] S. V. Aksenov. Induction of the SOS response in ultraviolet-irradiated *Escherichia coli* analyzed by dynamics of LexA, RecA and Sula proteins. *JINR preprint E19-99-74 (J. Biol. Phys., in press)*, 1999.

Рукопись поступила в издательский отдел
21 июня 1999 года.