

95-486



СООБЩЕНИЯ  
ОБЪЕДИНЕННОГО  
ИНСТИТУТА  
ЯДЕРНЫХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ

Дубна

P19-95-486

С.В.Аксенов, Е.А.Красавин, А.А.Литвин

МОДЕЛЬ SOS-ОТВЕТА БАКТЕРИЙ  
ESCHERICHIA COLI ПРИ УФ-ОБЛУЧЕНИИ

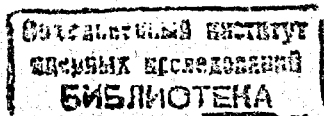
2. Уравнения и параметры модели

1995

## 1. ВВЕДЕНИЕ

В работе [1] нами были проанализированы данные исследований регуляции работы SOS-системы бактерий *E.coli* при действии на клетки УФ-излучения. На основании этого нами была сформулирована обобщённая модель регуляции SOS-системы. Основные положения этой модели следующие. Работа SOS-системы регулируется посредством взаимодействия продуктов генов *lexA* и *recA*. LexA-белок является репрессором всех SOS-генов, в том числе генов *lexA* и *recA*. RecA-белок в активной конформации (RecA<sup>\*</sup>) расщепляет LexA-белок, снимая репрессию транскрипции SOS-генов и, следовательно, запуская SOS-ответ. RecA<sup>\*</sup>-белок является продуктом реакции RecA-белка и SOS-сигнала. SOS-сигналом при УФ-облучении является однонитевая ДНК. Кинетика нарастания величины SOS-сигнала определяется продвижением репликативной вилки по молекуле ДНК, содержащей пиримидиновые фотодимеры (основной биологически значимый тип повреждения при УФ-облучении). Репликация, встретив димер, прекращает синтез дочерней нити ДНК и возобновляет свою работу "ниже по течению", оставляя напротив димера участок однонитевой ДНК - брешь. Такой тип репликации был назван "прерывистой" репликацией. Уменьшение величины SOS-сигнала происходит за счет застройки брешей ДНК-полимеразой III, модифицированной RecA<sup>\*</sup>-белком таким образом, что точность синтеза ДНК уменьшается. Возникновение мутаций происходит из-за неправильного спаривания оснований при застройке брешей.

Эта модель качественно описывает процессы, регулирующие запуск и прекращение работы SOS-системы при действии УФ-излучения, а также события, приводящие к возникновению мутаций. Описанный механизм



мутагенеза мы предложили в качестве возможного содержания широко обсуждаемой в литературе мутагенной SOS-репарации [2-9].

Описанное в модели взаимодействие ключевых регуляторных белков LexA и RecA имеет отчётливо выраженный кибернетический характер и представляет собой цепь управления с отрицательной обратной связью. Принимая во внимание это обстоятельство, в данной работе сделана попытка математической формализации качественной модели SOS-регуляции путём написания системы дифференциальных уравнений.

## 2. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ МОДЕЛИ

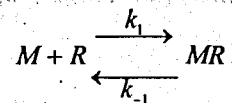
Как указывалось, в основе работы SOS-системы лежит закономерное изменение количества RecA-белка, LexA-белка и других SOS-белков с течением времени с момента облучения. Изменение количества белков RecA и LexA взаимно обусловлено: LexA-белок (репрессор) подавляет работу генов *recA* и *lexA*, ограничивая скорость синтеза белков RecA и LexA, а RecA\*-белок инактивирует репрессор. Таким образом, эти два белка являются элементами цепи управления с отрицательной обратной связью. Если рассматривать концентрации белков LexA, RecA и RecA\* в объеме клетки как зависящие от времени после облучения величины, то, используя свойства систем с обратной связью и основные принципы биохимической кинетики, можно описать процесс регуляции работы SOS-системы с помощью системы дифференциальных уравнений. Тем самым мы получим информацию о динамике внутриклеточных процессов, лежащих в основе сложного явления SOS-ответа, поскольку решение системы дифференциальных уравнений будет представлять собой зависимости количества тех или иных регуляторных белков от времени (кинетические кривые).

В дальнейшем будут использоваться следующие обозначения:  $C_L$ ,  $C_R$ ,  $C_{R^*}$ ,  $C_P$ ,  $C_{P^*}$  - концентрации белков LexA, RecA, RecA\*, PolIII и PolIII, модифицированного RecA\*-белком соответственно. Размерность концентраций составляет моль/литр (М). Длина брешей обозначается  $S$  и измеряется числом нуклеотидов (нукл.). Время с момента облучения обозначается  $t$  и измеряется в минутах (мин).

**Дифференциальное уравнение для LexA-белка.** Исследование клеточных регуляторных систем с помощью аппарата дифференциальных уравнений было проведено Б.Гудвином [10]. Он исследовал в общем виде колебательные биохимические процессы в клетке. Использование разработанных автором подходов для анализа цепей управления с обратной связью может оказаться плодотворным для описания регуляции SOS-системы. Действительно, основной чертой рассматриваемого в данной работе регуляторного механизма является наличие отрицательной обратной связи в процессе взаимодействия белков LexA и RecA. Итак, обозначив  $F$  и  $G$  функции, определяющие, соответственно, скорость увеличения и уменьшения количества молекул LexA-белка, запишем дифференциальное уравнение для концентрации LexA-белка в общем виде:

$$\frac{dC_L}{dt} = F(C_L) - G(C_L, C_{R^*}). \quad (1)$$

Предположим, что кинетика подавления LexA-белком синтетической активности SOS-генов имеет тот же характер, что и кинетика ингибирования ферментов. Это значит, что молекулы LexA-белка обратимо связываются с ДНК-матрицей, изменяя тем самым ее синтетическую активность. Уравнение реакции между ДНК-матрицей  $M$  и репрессором  $R$  таково:



При равновесии, согласно классической кинетике, константа равновесия этой реакции  $K_L$  равна

$$K_L = \frac{k_1}{k_{-1}} = \frac{[MR]}{[M] \cdot [R]} \quad (2)$$

Квадратные скобки здесь означают концентрацию. В нашем случае репрессором является LexA-белок, поэтому  $[R] = C_L$ . Полная концентрация ДНК-матрицы  $[M]_0$  равна сумме концентраций свободной и связанной с репрессором ДНК-матрицы:

$$[M]_0 = [M] + [MR] \quad (3)$$

Из формул (2) и (3) следует, что концентрация свободной ДНК-матрицы  $[M]$  равна

$$[M] = \frac{[M]_0}{1 + K_L C_L} \quad (4)$$

Предположим, что скорость синтеза молекул LexA-белка пропорциональна концентрации свободной ДНК-матрицы  $[M]$ . Тогда запишем, используя уравнение (4) и обозначая через  $a_L$  получающуюся после умножения константу пропорциональности:

$$F_L(C_L) = \frac{a_L}{1 + K_L C_L}$$

Экспериментально показано, что реакция спонтанного расщепления молекул LexA-белка имеет первый порядок по  $C_L$  [11]. Поэтому скорость уменьшения количества LexA-белка за счёт спонтанного распада полагаем пропорциональной  $C_L$ . Реакция расщепления RecA\*-белком молекул LexA-белка имеет первый порядок по  $C_L$ , и константа скорости реакции пропорциональна концентрации RecA\* [8]. Тогда получим, вводя константы пропорциональности  $e_L$  и  $b_L$ :

$$G(C_L, C_{R^*}) = e_L C_L + b_L C_L C_{R^*}$$

Окончательно дифференциальное уравнение для концентрации LexA-белка принимает следующий вид:

$$\frac{dC_L}{dt} = \frac{a_L}{1 + K_L C_L} - b_L C_L C_{R^*} - e_L C_L \quad (5)$$

**Дифференциальные уравнения для RecA, RecA\* и PoIII+RecA\*:**

Увеличение количества RecA-белка в клетке происходит за счет синтеза его в рибосомальном аппарате, ограничиваемого репрессией LexA-белком гена *recA*. Это увеличение описывается членом, аналогичным такому же члену в уравнении (5), однако с другой константой связи репрессора с ДНК-матрицей ( $K_R$  вместо  $K_L$ ) и другой константой пропорциональности ( $a_R$  вместо  $a_L$ ). Увеличение количества RecA происходит также за счет превращения активной формы RecA\* обратно в нормальную форму RecA. Предположим, что эта реакция имеет первый порядок по  $C_{R^*}$ , и обозначим  $b_{R^*}$  константу пропорциональности.

Уменьшение количества RecA-белка происходит, во-первых, вследствие спонтанного распада молекул RecA (предполагаем первый порядок этой реакции по  $C_R$  с константой пропорциональности  $e_R$ ) и, во-вторых, в результате превращения RecA в RecA\* после взаимодействия с SOS-сигналом. Предположим, что скорость этой реакции пропорциональна  $C_R$  и длине брешей  $S$ , которая по нашей модели характеризует величину SOS-сигнала, с константой пропорциональности  $b_R$ .

Используя приведённые соображения и рассуждая так же, как и при выводе уравнения для LexA-белка (5), напомним следующее дифференциальное уравнение для RecA:

$$\frac{dC_R}{dt} = \frac{a_R}{1 + K_R C_L} + b_{R^*} C_{R^*} - b_R C_R S - e_R C_R \quad (6)$$

Концентрации белков RecA и RecA\* являются взаимно дополнительными переменными, т.е. при увеличении  $C_R$  за счет потери RecA\*

белком активной конформации  $C_{R^*}$  уменьшается на ту же величину. Аналогично, уменьшению  $C_R$  при взаимодействии с одонитевой ДНК брешей отвечает увеличение  $C_{R^*}$  на такую же величину. Добавив теперь процесс распада молекул  $\text{RecA}^*$ -белка и описав его реакцией первого порядка по  $C_{R^*}$  с константой пропорциональности  $e_{R^*}$ , получим дифференциальное уравнение для  $\text{RecA}^*$ :

$$\frac{dC_{R^*}}{dt} = b_R C_R S - b_{R^*} C_{R^*} - e_{R^*} C_{R^*}. \quad (7)$$

Количество молекул голофермента PolIII и количество единиц репарационного комплекса PolIII+RecA\*, ведущего полимеризацию брешей, в сумме остается постоянным:  $C_p + C_{p^*} = C_0$ . Это утверждение основывается на том предположении, что если комплекс PolIII+RecA\* распадается, то молекула PolIII остается функционально активной и готовой к образованию нового комплекса с RecA\*. При этом  $C_p$  увеличивается, а  $C_{p^*}$  уменьшается на одну и ту же величину. Предположим, что скорость реакции образования комплекса PolIII+RecA\* из отдельных молекул PolIII и RecA\* пропорциональна произведению концентраций PolIII и RecA\* с константой пропорциональности  $b_p$ . Тогда получим следующее дифференциальное уравнение для PolIII+RecA\*:

$$\frac{dC_{p^*}}{dt} = b_p C_R (C_0 - C_{p^*}) - e_{p^*} C_{p^*}, \quad (8)$$

где  $e_{p^*}$  есть константа пропорциональности для реакции диссоциации комплекса PolIII+RecA\*.

**Уравнения для длины брешей.** Пусть число димеров, образовавшихся после действия некоторой дозы УФ-облучения, равно  $N$ . Предположим, что димеры распределены по бактериальной хромосоме случайно. Если обозначить  $L$  размер генома *E.coli* в числе пар нуклеотидов, то среднее число димеров на единицу длины хромосомы, моделируемой длинным

отрезком, равно  $h = N/L$ . Вероятность  $dP$  того, что расстояние между двумя выбранными димерами лежит в интервале от  $l$  до  $l+dl$ , равна произведению вероятности не иметь второй димер на расстоянии  $l$  от первого (она равна  $e^{-hl}$  по закону Пуассона с нулевым числом успешных событий) и вероятности иметь второй димер в интервале  $dl$  (эта вероятность равна  $h \cdot dl$ ):

$$dP = h e^{-hl} dl.$$

По определению средней величины среднее расстояние между димерами равно

$$\bar{L} = \frac{\int_0^L l dP}{\int_0^L dP}. \quad (9)$$

Взяв по частям интеграл в числителе формулы (9), получим

$$\int_0^L l dP = \frac{1}{h} (1 - e^{-N} - N e^{-N}). \quad (10)$$

Вычислив интеграл в знаменателе формулы (9), получим

$$\int_0^L dP = 1 - e^{-N}. \quad (11)$$

Подставив теперь выражения (10) и (11) в формулу (9), получим

$$\bar{L} = \frac{1}{h} \left( 1 - \frac{N}{e^N - 1} \right). \quad (12)$$

Приняв во внимание, что УФ-излучение обычно используемой в эксперименте дозы (более 1 Дж/м<sup>2</sup>) приводит к образованию большого числа димеров ( $N \gg 1$ ), получим из (12) в пределе  $N \rightarrow \infty$  приближенное значение среднего расстояния между димерами:

$$\bar{L} \approx \frac{1}{h} = \frac{L}{N}. \quad (13)$$

Примем в дальнейших вычислениях приближение равномерного распределения димеров по хромосоме с расстоянием между ними, равным  $\bar{L}$ .

Согласно предлагаемой модели, брешы появляются в результате "прерывистой" репликации (рис.1). Как известно, репликация кольцевой бактериальной хромосомы двунаправленная и начинается с сайта *oriC*, расположенного на 83 минуте генетической карты. Две репликативные вилки движутся в противоположных направлениях примерно с одинаковыми скоростями и встречаются в области терминации репликации, расположенной на 31 минуте [12]. Таким образом, образование брешей можно рассмотреть только на одной половине кольцевой хромосомы, а затем полученный результат для длины брешей удвоить.

На одной половине хромосомы располагаются  $N/2$  димеров. Процесс распада репликомы на димере и механизм её дальнейшей реинициации не исследован в деталях, поэтому в данной работе мы примем следующую модель. Из-за распада репликомы процесс репликации приостанавливается и возобновляется после её реинициации - синтезируется ДНК

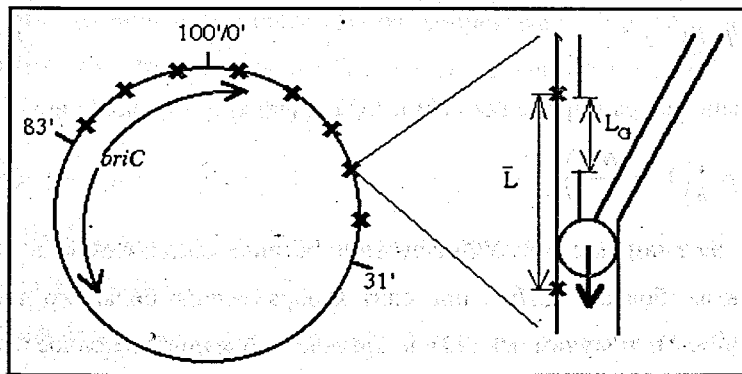


Рис. 1. Образование брешы - результат "прерывистой" репликации, начинающейся на 83' и заканчивающейся на 31'. Встретив димер, обозначаемый знаком \*, репликация распадается и возобновляет работу  $L_G$  нуклеотидов дальше по направлению своего движения

дочерней нити на участке (длиной  $L_G$ ) родительской нити, комплементарной той, которая содержит димер, и далее происходит уже синхронная редупликация обеих родительских нитей ДНК, пока не встретится следующий димер. После реинициации репликомы работает до следующего димера на участке длиной  $\bar{L}$  ровно столько же времени, сколько требуется для репликации такого же участка неповрежденной ДНК.

Итак, время, которое необходимо для образования одной брешы длиной  $L_G$  нуклеотидов ( $t_G$ ), складывается из времени, затрачиваемого на реинициацию распавшейся на димере репликомы ( $t_P$ ), и времени работы реиницировавшейся репликомы до следующего димера,  $\bar{L}/v_F$ . Обозначим  $v_F$  измеренную во многих экспериментах скорость полимеризации ДНК голоферментом PolIII. Тогда искомое время  $t_G$  равно

$$t_G = \frac{\bar{L}}{v_F} + t_P = \frac{L}{Nv_F} + t_P \quad (14)$$

Итак, каждые  $t_G$  минут число брешей увеличивается на единицу, пока не достигнет значения  $N/2$ . Если считать, что момент начала репликации совпадает с моментом облучения, то число брешей, образовавшихся к моменту времени  $t$  ( $N_G$ ), можно вычислить по следующей формуле:

$$N_G(t) = \sum_{q=1}^{[N/2]} \theta(t - qt_G), \quad (15)$$

где  $\theta(x)$  - функция Хевисайда, а  $[x]$  означает операцию взятия целой части от  $x$ . Величину  $t_G$  определяем по формуле (14). Образование брешей закончится вместе с репликацией через время

$$t_T = \frac{N}{2} t_G \quad (16)$$

после облучения. Величину  $t_G$  определяем по формуле (14). Поскольку  $N \gg 1$ , ступенчатую функцию (15) можно аппроксимировать линейной функцией

$$N_G(t) = \begin{cases} t/t_G, & t \leq t_T \\ N/2, & t > t_T \end{cases} \quad (17)$$

Здесь  $t_G$  определяем по формуле (14), а  $t_T$  - по формуле (16). Итак, длина брешей увеличивается по закону

$$S_G(t) = 2N_G(t)L_G. \quad (18)$$

Рассмотрим теперь процесс репарации брешей. Обозначим  $N_S$  число брешей, на которых уже началась и идет репарация. Предположим, что скорость реакции начала полимеризации однонитевой ДНК брешы пропорциональна числу брешей, на которых репарация ещё не началась, т.е.  $(N_G - N_S)$ , и концентрации репарационного комплекса PolIII+RecA\* ( $C_{P^*}$ ). Тогда получим следующее дифференциальное уравнение для  $N_S$ :

$$\frac{dN_S}{dt} = a_S C_{P^*} (N_G - N_S). \quad (19)$$

Здесь  $a_S$  есть константа пропорциональности, а  $N_G$  определяется по формуле (17). При  $t < t_G$ , когда не завершено формирование ни одной брешы,  $N_S = 0$ . Далее, влияние RecA\*-белка на деятельность полимеризующей  $\alpha$ -субъединицы голофермента PolIII мало [7], поэтому скорость работы PolIII можно положить равной  $v_F$  и тогда время застройки одной брешы ( $t_S$ ) вычисляется по формуле

$$t_S = \frac{L_G}{v_F}. \quad (20)$$

В интервале времени  $t \in [0, t_G + t_S]$ , когда ни одна брешь ещё полностью не застроена, получим для длины застроенных брешей ( $S_S$ ) следующую формулу:

$$S_S(t) = 2 \int_0^t v_F N_S(\xi) d\xi. \quad (21)$$

В интервале времени  $t \in (t_G + t_S, \infty)$  имеем:

$$S_S(t) = 2L_G N_G(t - t_S) + 2 \int_{t-t_S}^t v_F (t - \xi) dN_S(\xi).$$

Взяв интеграл в последней формуле по частям, получим окончательно закон уменьшения длины всех брешей:

$$S_S(t) = 2 \int_{t-t_S}^t v_F N_S(\xi) d\xi. \quad (22)$$

Итак, полная длина брешей в момент времени  $t$  вычисляется по формуле  $S(t) = S_G(t) - S_S(t)$ , где функцию  $S_G(t)$  определяем по формуле (18), а функцию  $S_S(t)$  - по формулам (21) или (22) в зависимости от значения  $t$ .

**Система уравнений модели.** Математическое описание сформулированной в предыдущем разделе модели включает в себя уравнения (5)-(8), (17), (19) и (21)-(22). Эти уравнения можно объединить в следующую систему:

$$\begin{cases} \frac{dC_L}{dt} = \frac{a_L}{1 + K_L C_L} - b_L C_L C_{R^*} - e_L C_L \\ \frac{dC_R}{dt} = \frac{a_R}{1 + K_R C_L} + b_{R^*} C_{R^*} - b_R C_R S - e_R C_R \\ \frac{dC_{R^*}}{dt} = b_R C_R S - b_{R^*} C_{R^*} - e_{R^*} C_{R^*} \\ \frac{dC_{P^*}}{dt} = b_P C_{R^*} (C_0 - C_{P^*}) - e_{P^*} C_{P^*} \\ \frac{dN_S}{dt} = a_S C_{P^*} (N_G - N_S), \quad \text{при } t > t_G \\ N_S(t) = 0, \quad \text{при } t \leq t_G \end{cases} \quad (23)$$

$$S(t) = 2N_G(t)L_G - S_S(t), \quad (24)$$

$$S_S(t) = \begin{cases} 2v_F \int_0^t N_S(\xi) d\xi, & t < t_G + t_S \\ 2v_F \int_{t-t_S}^t N_S(\xi) d\xi, & t \geq t_G + t_S \end{cases} \quad (25)$$

$$N_G(t) = \begin{cases} t/t_G, & t \leq t_T \\ N/2, & t > t_T \end{cases} \quad (26)$$

где  $t_G = \frac{L}{Nv_F} + t_P$ , а  $t_T = \frac{N}{2}t_G$ . Система уравнений (23)-(26) имеет следующие параметры:  $a_L, b_L, e_L, K_L, a_R, b_R, e_R, b_{R^*}, K_R, e_{R^*}, b_P, C_0, e_{P^*}, a_S, L_G, v_F, t_S, t_P$ .

**Определение параметров модели.** Некоторые из параметров системы уравнений (23)-(26) имеют конкретные числовые значения. Определим эти значения, исходя из доступных экспериментальных данных.

Время полураспада молекул LexA-белка в ходе реакции спонтанного распада составляет  $t_{1/2} \approx 60$  мин [8,11]. Поскольку спонтанный распад есть реакция первого порядка по  $C_L$ , то для этой реакции можно записать следующее дифференциальное уравнение:

$$\frac{dC_L}{dt} = -e_L C_L.$$

Используя определение времени полураспада как отрезка времени, в течение которого распадается половина молекул, и решение этого дифференциального уравнения, получим следующее значение параметра  $e_L$ :

$$e_L = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} = 1,2 \cdot 10^{-2} \text{ мин}^{-1}.$$

Время полураспада RecA-белка можно оценить, используя указания на значительную его стабильность [13]:  $t_{1/2}^{\text{RecA}} \approx 3t_{1/2}^{\text{LexA}}$ . Кроме того, вполне логично предположить, что активный RecA\*-белок не отличается по своей

стабильности от RecA. Следовательно, получаем следующие значения параметров  $e_R$  и  $e_{R^*}$ :  $e_R = e_{R^*} = 4,0 \cdot 10^{-3} \text{ мин}^{-1}$ .

Известны равновесные константы диссоциации ( $K_d$ ) для молекул LexA-белка, связывающихся с ДНК-матрицей генов *lexA* и *recA*:  $K_d^{\text{LexA}} = 2,0 \cdot 10^{-8} \text{ М}$ ,  $K_d^{\text{RecA}} = 2,0 \cdot 10^{-9} \cdot \text{М}$  [14]. Величина  $K_d$  равна концентрации репрессора, необходимой для 50%-го связывания ДНК-матрицы. Из формулы (4) для концентрации свободной ДНК-матрицы следует, что  $K_L = 1/K_d^{\text{LexA}}$  и  $K_R = 1/K_d^{\text{RecA}}$ . Следовательно,  $K_L = 5,0 \cdot 10^7 \text{ М}^{-1}$ ,  $K_R = 5,0 \cdot 10^8 \text{ М}^{-1}$ .

В необлучённой клетке *E.coli* при нормальных условиях роста содержится около 1300 молекул LexA-белка [8], 7200 молекул RecA-белка [8] и 20 молекул голофермента PolIII [15]. Предполагая объём клетки равным  $V = 1 \text{ мкм}^3 = 10^{-15} \text{ л}$ , получим по формуле  $C = N/(N_A \cdot V)$ , где  $N$  - число молекул в клетке,  $N_A = 6,0 \cdot 10^{23} \text{ моль}^{-1}$  - число Авогадро, следующие значения для начальных концентраций белков LexA, RecA и PolIII:  $C_L(0) = 2,2 \cdot 10^{-6} \text{ М}$ ,  $C_R(0) = 1,2 \cdot 10^{-5} \text{ М}$ ,  $C_0 = 3,3 \cdot 10^{-8} \text{ М}$ .

Далее, при нормальных условиях роста количества белков LexA и RecA в клетке остаются постоянными, поэтому, полагая в соответствующих уравнениях (23)  $dC_L/dt = 0$ ,  $dC_R/dt = 0$ ,  $C_{R^*} = 0$  и  $S = 0$ , получим следующие выражения:  $a_L = e_L C_L(0)(1 + K_L C_L(0))$ ,  $a_R = e_R C_R(0)(1 + K_R C_L(0))$ . Подставив ранее определённые значения, получим окончательно  $a_L = 2,9 \cdot 10^{-6} \text{ М/мин}$ ,  $a_R = 5,3 \cdot 10^{-5} \text{ М/мин}$ .

Реакция расщепления LexA-белка RecA\*-белком имеет первый порядок по  $C_L$ , а константа скорости этой реакции пропорциональна  $C_{R^*}$  [8]. Следовательно, эту реакцию можно описать следующим дифференциальным уравнением:



$$\frac{dC_L}{dt} = -b_L C_R C_L.$$

Время полураспада LexA в этой реакции составляет 1 мин. Решив это уравнение относительно  $C_L$  и положив  $C_R = C_R(0) = 1,2 \cdot 10^{-5}$  М, получим  $b_L C_R = \ln 2 \text{ мин}^{-1}$ , или  $b_L = 5,8 \cdot 10^4 \text{ 1/(М·мин)}$ .

Как уже указывалось, репликация ДНК после действия на клетки УФ-излучением является "прерывистой", т.е. в ДНК появляются однонитевые дефекты [16]. При этом средняя длина одной бреши составляет  $L_G = 900$  нукл. Также была оценена величина времени задержки репликативной вилки на встречном димере [16]. Образование в ДНК 270 димеров приводило к увеличению наблюдаемого времени удвоения популяции до 90 мин по сравнению с 45 мин для необлучённых клеток. Это означает задержку в среднем 10 с на каждом димере. В нашей модели этой величине соответствует параметр  $t_p$ . Следовательно,  $t_p = 0,17$  мин.

Наконец, известны размер генома *E.coli*, составляющий  $L = 4,0 \cdot 10^6$  пар нуклеотидов, и скорость полимеризации ДНК одной молекулой голофермента PolIII  $v_p = 6,0 \cdot 10^4$  пар нукл./мин. По формуле (20) можно вычислить время застройки одной бреши  $t_S$ :  $t_S = 1,5 \cdot 10^{-2}$  мин.

Параметры  $b_R$ ,  $b_{R^*}$ ,  $e_{P^*}$ ,  $b_P$  и  $a_S$  остаются свободными и могут быть определены в результате сравнения расчётных данных с экспериментальными результатами.

### 3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе [1] нами была сформулирована модель регуляции SOS-системы бактерий *E.coli* при действии УФ-излучения. На основании положений модели и принципов биохимической кинетики в данной работе

предложены дифференциальные уравнения (23) для концентраций этих белков в качестве переменных, а в приближении равномерного распределения димеров по хромосоме получена формула для длины брешей (24). Формула (24) представляет собой количественное описание кинетики SOS-ответа в целом, т.к. длина брешей есть мера величины SOS-сигнала при УФ-облучении. Таким образом, в нашем распоряжении имеется полная система уравнений (23)-(26), некоторые параметры которой были оценены, исходя из экспериментальных данных. Решение полученных уравнений позволит провести количественный анализ основных следствий модели, осуществить сравнение экспериментальных данных и результатов расчёта и оценить некоторые макроскопические параметры, характеризующие кинетику биохимических процессов SOS-регуляции.

Один из авторов (С.В.А.) выражает благодарность В.Л.Аксёнову за полезные обсуждения, способствовавшие улучшению работы.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксёнов С.В., Красавин Е.А. - Сообщение ОИЯИ, P19-95-485, Дубна, 1995.
2. Walker G.C. - Microbiol. Rev., 1984, vol.48, p.60.
3. Walker G.C. - Ann. Rev. Biochem., 1985, vol.54, p.425.
4. Witkin E.M. - Bacteriol. Rev., 1976, vol.40, p.869.
5. Bourguignon-van Horen F., Brotcorn A., Caillet-Fauquet P. et al. - Biochimie, 1982, vol.64, p.559.
6. Ennis D.G., Fisher B., Edmiston S., Mount D.W. - Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1985, vol.82, p.3325.
7. Lu C., Scheuermann R.H., Echols H. - Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1986, vol.83, p.619.

8. Sassanfar M., Roberts J. - J. Mol. Biol., 1990, vol.212, p.79.
9. Witkin E.M., Kogoma T. - Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1984, vol.81, p.7539.
10. Гудвин Б. - Временная организация клетки. М.: "Мир", 1966.
11. Little J.W. - Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1984, vol.81, p.1375.
12. Kuempel P.L., Duerr S.A. - Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 1978, vol.43, p.563.
13. Darby V., Holland I.B. - Mol. Gen. Genet., 1979, vol.176, p.121.
14. Brent R., M. Ptashne. - Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1981, vol.78, p.4204.
15. Kornberg A. - Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 1978, vol.43, p.1.
16. Rupp W.D., Howard-Flanders P. - J. Mol. Biol., 1968, vol.31, p.291.

Рукопись поступила в издательский отдел  
28 ноября 1995 года.