https://doi.org/10.63684/dk.2025.03.06

NAGY BÁLINT *

Biológiai ritmusok matematikai modelljeiről

Összefoglalás: A biológiai ritmusok tudománya egyre nagyobb figyelmet kap az egészségügy, a munkahelyi teljesítmény, az űrkutatás, a sport és a táplálkozás területén. A cirkadián ritmus, az élőlények belső órájának alapja, központi szerepet játszik az alvászavarok kezelésében, krónikus betegségek, mint a szívbetegségek és cukorbetegség kialakulásában, valamint a gyógyszeradagolás optimalizálásában. A növények esetében a cirkadián ritmus befolyásolja a fotoszintézist, tápanyagfelvételt és virágzást, hozzájárulva a mezőgazdasági termelés és betegségek kezelésének hatékonyságához. A genetikai kutatások, különösen az Arabidopsis thaliana és a Neurospora crassa modelleken, feltárták a belső óra molekuláris alapjait. A matematikai modellek, mint a Goodwin- és Tyson-modellek, valamint a Michaelis–Menten-kinetika, kvantitatív módon írják le a cirkadián ritmus mechanizmusait, segítve a növekedés, fejlődés és betegségek előrejelzését. A sztochasztikus modellezés lehetővé teszi a biológiai zaj és véletlenszerűségek figyelembevételét, tovább finomítva a ritmus előrejelzését különböző környezeti feltételek között.
Kulcsszavak: Napiciklus-modellek, matematikai modellezés, determinisztikus modellek.

Abstract: The science of biological rhythms is receiving increasing attention in the fields of healthcare, workplace performance, space research, sports, and nutrition. The circadian rhythm, the foundation of living organisms' internal clocks, plays a central role in the treatment of sleep disorders, the development of chronic diseases such as heart disease and diabetes, and the optimization of drug administration. In plants, the circadian rhythm influences photosynthesis, nutrient uptake, and flowering, contributing to the efficiency of agricultural production and disease management. Genetic research, particularly using models like Arabidopsis thaliana and Neurospora crassa, has uncovered the molecular foundations of the internal clock.

* *Dunaújvárosi Egyetem, Informatikai Intézet*
Budapesti Gazdasági Egyetem, Alkalmazott Kvantitatív Módszerek Tanszék,
Óbudai Egyetem, Elektrofizikai Intézet, Természettudományi Tanszék
E-mail: nagy.balint@uniduna.hu

Mathematical models, such as the Goodwin and Tyson models, along with Michaelis-Menten kinetics, describe the mechanisms of circadian rhythms quantitatively, aiding in the prediction of growth, development, and diseases. Stochastic modeling allows for the consideration of biological noise and randomness, further refining rhythm predictions under various environmental conditions.
Keywords: Circaidan rhythm models, mathemtaical modeling, deterministic models.

Bevezetés

A kronobiológia, vagyis a biológiai ritmusok tudománya napjainkban egyre inkább a figyelem középpontjába kerül. Az élőlények belső órájának működését vizsgálva számos olyan összefüggés figyelhető meg, amelyet a mindennapi élet több területén alkalmazhatunk.

A kronobiológia az egészségügyben különösen nagy jelentőséggel bír. Segít megérteni és kezelni az alvászavarokat, de az általa vizsgált cirkadián ritmus és ennek zavara számos krónikus betegség, például a szívbetegségek, a cukorbetegség és a rák kialakulásában is szerepet játszik. Ezen túlmenően a gyógyszeradagolás optimalizálásában is fontos szerepet játszik, hiszen a gyógyszerek hatékonysága és mellékhatásai az adagolás időpontjától is függhetnek. A munkahelyi teljesítmény szempontjából is kiemelkedő a kronobiológia jelentősége. Az egyéni biológiai ritmusok figyelembevételével hatékonyabb munkabeosztások állíthatók össze, amelyek növelik a produktivitást és csökkentik a stresszt. A váltóműszakok tervezésében is segít, hogy a munkavállalók egészsége kevésbé legyen kitéve terhelésnek. Az űrhajósok számára a kronobiológia különösen fontos, hiszen az űrben az állandóan változó fényviszonyok megzavarhatják a cirkadián ritmust.

A kronobiológia segítségével olyan mesterséges fényrendszerek fejleszthetők, amelyek segítenek fenntartani a normális alvás-ébrenlét ciklust. A sportteljesítmény és a táplálkozás területén is számos alkalmazási lehetőséget kínál a kronobiológia. Az edzés időpontjának és az étkezési ütemtervnek a biológiai ritmusokhoz igazításával optimalizálhatjuk a teljesítményt és elősegíthetjük az egészséges testsúly fenntartását.

A biológiai ritmusok legegyszerűbben a növények élettani folyamataiban vizsgálhatóak. A dolgozat további részében csak bizonyos növényeket vizsgálunk.

A növények napi ciklusa, vagyis a cirkadián ritmus a növények belső órájának is az egyik legfontosabb vonása. Ez a belső biológiai óra 24 órás periódus szerint változik, amely így szinkronban van a Föld forgásával, valamint a sötét és napfényes órák váltakozásával. Ez a ritmus befolyásolja a növények különböző élettani folyamatait, beleértve a fotoszintézist, a tápanyagfelvételt, a sejtosztódást és bizonyos esetekben a virágzást. A növények napi ciklusának tanulmányozása nemcsak azért fontos, mert segít megérteni a növények alkalmazkodóképességét a környezeti változásokhoz, hanem hozzájárulhat a mezőgazdasági termelés optimalizálásához és a növényi betegségek kezeléséhez is.

A növények cirkadián ritmusának jelentősége

A növények napi ciklusa központi szerepet játszik abban, hogy a növények képesek legyenek hatékonyan reagálni a környezetükben bekövetkező változásokra. A cirkadián ritmus lehetővé teszi a növények számára, hogy alkalmazkodjanak a napi fény-sötétség váltakozásaihoz, és ennek megfelelően időzítsék a fotoszintézist és más élettani folyamatokat. Ez a belső időzítés különösen fontos a növények túlélése és szaporodása szempontjából.

Megfigyelhető, hogy a fotoszintézis csúcsintenzitása gyakran reggelre és délelőttre időzített, amikor a napfény intenzitása növekszik. Ezzel szemben a sötét periódusokban a növények a növekedést és a tápanyagok átcsoportosítását helyezik előtérbe. Az ilyen napi ritmusok segítenek maximalizálni a fotoszintézis hatékonyságát és minimalizálni a vízveszteséget.

A növények napi ciklusának tanulmányozása az elmúlt évtizedekben egyre nagyobb figyelmet kapott. Az ilyen kutatások egyik úttörője a Nobel-díjas Seymour Benzer, aki az 1970-es években kezdett el foglalkozni a cirkadián ritmus genetikai alapjaival. Bár Benzer főként a Drosophila melanogaster nevű muslicával dolgozott, kutatásai alapvetően befolyásolták a növények cirkadián ritmusának későbbi vizsgálatát is. [1]

A növények cirkadián ritmusának molekuláris mechanizmusait először az Arabidopsis thaliana segítségével vizsgálták részletesebben. [2] Az Arabidopsis kutatások révén azonosították azokat a géneket, amelyek a növények belső órájának működéséért felelősek.

Az ilyen gének például a „CIRCADIAN CLOCK ASSOCIATED 1" (CCA1) és a „LATE ELONGATED HYPOCOTYL" (LHY), amelyek mutációi jelentősen megváltoztatják a napi ritmust, így megvilágítva a cirkadián ritmus genetikai alapjait.

A növények napi ciklusát nemcsak genetikai módszerekkel, hanem fiziológiai és biokémiai technikákkal is vizsgálták. A növények fényérzékelő molekuláinak (például a fitokrómok és kriptokrómok) tanulmányozása fontos szerepet játszott abban, hogy megértsük, miként érzékelik a növények a napfény változásait, és hogyan alkalmazkodnak ezekhez a változásokhoz.

A Neurospora crassa nevű fonalas gomba kiemelkedő modellorganizmusként szolgál a cirkadián ritmus kutatásában. Napi ciklusának számos egyedi jellemzője van, amelyek tudományos vizsgálatok szempontjából különösen érdekessé teszik.

[1] Konopka, R. J.–Benzer, S. (1971): Clock mutants of Drosophila melanogaster. *Proceedings of the National Academy of Sciences,* 68., (9.), pp. 2112–2116.

[2] Barak, S.–Tobin, E. M.–Green, R. M.–Andronis, C.–Sugano, S. (2000): All in good time: the Arabidopsis circadian clock. *Trends in plant science,* 5., (12.), pp. 517–522.

[3] Dunlap, J. C.–Loros, J. J. (2004): The Neurospora circadian system. *Journal of biological rhythms,* 19., (5.), pp. 414–424.

A Neurospora crassa [3] cirkadián ritmusának molekuláris alapjait részletesen tanulmányozták. A ritmus egyik legfontosabb eleme a „FREQUENCY" (FRQ) fehérje, amely központi szerepet játszik a belső órában. Az FRQ fehérje a „WHITE COLLAR-1" (WC-1) és „WHITE COLLAR-2" (WC-2) transzkripciós faktorokkal együttműködve szabályozza a gének expresszióját a cirkadián ciklus során.

A FRQ-WC képződését gyakran egy negatív visszacsatolási hurokkal modellezik, amely meghatározza a 24 órás periódust. A FRQ fehérje szintje idővel növekszik, majd elér egy csúcspontot, amely után a fehérje lebomlik, és a ciklus újra kezdődik. A Neurospora cirkadián órája rendkívül érzékeny a környezeti jelekre, különösen a fényre és a hőmérsékletre. A WC-1 és WC-2 fehérjék funkciója a fény érzékelése, és ezek a fehérjék elengedhetetlenek a gomba fotoreceptor rendszerének működéséhez. A fény hatására a WC-1/WC-2 komplex aktiválja a FRQ génképződését, amely a belső óra beállításához szükséges. A napfény rövid fénypulzusok formájában képes fáziseltolást előidézni a cirkadián ciklusban.

A Neurospora esetében különböző sejtekben létezhetnek úgynevezett perifériás órák, amelyek képesek szinkronizálni a központi órával. Ez a szinkronizáció biztosítja, hogy a különböző szövetek és funkciók időben összehangolódjanak. Például a konídiumképzés mellett a metabolikus folyamatok, mint az enzimaktivitás is követi a cirkadián ritmust. A Neurospora crassa cirkadián ritmusának egyik különleges jellegzetessége a hőmérsékleti kompenzáció. Ez azt jelenti, hogy a cirkadián ritmus periódusa viszonylag állandó marad széles hőmérséklet-tartományban, ami a belső óra stabilitásának fontos jellemzője. A hőmérséklet jelentős változásai nem befolyásolják jelentősen a napi ciklus időtartamát, ami adaptív előnyt jelent a gomba számára a változó környezeti feltételek között.

A Neurospora crassa különösen hasznos volt a cirkadián ritmus genetikai alapjainak tanulmányozásában, mivel számos olyan mutációt azonosítottak, amelyek megváltoztatják a cirkadián ritmus jellemzőit. Például az FRQ gén mutációi jelentős mértékben befolyásolják a periódus hosszát, néhány mutáns esetében a ritmus teljesen megszűnik, vagy drasztikusan megváltozik.

A növények napi ciklusának matematikai modellezése

A növények cirkadián ritmusának pontos megértéséhez és előrejelzéséhez elengedhetetlen eszköz a matematikai modellezés. A modellezés segítségével kvantitatív módon

leírhatjuk a cirkadián ritmus belső mechanizmusait, valamint azok kölcsönhatását a környezeti tényezőkkel, mint a fény és hőmérséklet. Egy tipikus matematikai modell a cirkadián ritmust leíró differenciálegyenletek halmazából áll, amelyek a különböző molekuláris komponensek koncentrációját és azok időbeli változásait írják le. Ezek az egyenletek figyelembe veszik a gének és fehérjék közötti visszacsatolási hurkokat, amelyek a cirkadián óra stabilitását és időzítését biztosítják.

Az egyik legismertebb matematikai modell, amelyet a cirkadián ritmus leírására használnak, a Goodwin-modell.

A Goodwin-modellt [4] az 1960-as években alkották meg, s először általános cirkadián ritmusok leírására alkalmazták, később adaptálták a Neurospora crassa esetére is. A Goodwin-modell egy negatív visszacsatolási hurkot ír le, ahol egy gén terméke (pl. a FRQ-fehérje) gátolja saját termelődését, amit egy nemlineáris differenciálegyenlet-rendszer segítségével jellemezhetünk. A modell három fő lépésből áll. A transzkripció során az FRQ-gén átíródik mRNS-re, a transzláció során az mRNS-ből fehérje (FRQ) keletkezik, végül a visszacsatolási lépésben az FRQ-fehérje gátolja saját génjének expresszióját.

A Goodwin-modell segítségével sikerült megmagyarázni a cirkadián ritmus számos alapvető tulajdonságát, azonban a Neurospora crassa esetében a modell nem teljes mértékben tükrözi a valós molekuláris mechanizmusokat, mert a belső óra komplexitása miatt további tényezők is szerepet játszanak.

A Tyson-modell [5] a Goodwin-modell egy továbbfejlesztett változata, amely részletesebb leírást ad a cirkadián ritmus molekuláris hálózatáról. A modellben szerepelnek a FRQ-fehérje különböző állapotai (pl. foszforilált és nem foszforilált formák), valamint a FRQ, WC-1, és WC-2 közötti kölcsönhatások.

A Tyson-modell segít megérteni, hogyan jön létre a 24 órás periódus és milyen módon képes a rendszer stabilan fenntartani ezt az ütemet.

A Tyson-modell a következő lépésekből áll:

1. *Génexpresszió:* A FRQ mRNS szintézise a WC-1/WC-2 komplex hatására.
2. *FRQ Fehérje Szekvenciális Foszforilációja:* A FRQ-fehérje foszforilációs állapotainak változása idővel, amely befolyásolja a fehérje stabilitását és aktivitását.
3. *Visszacsatolás:* A foszforilált FRQ-fehérje gátolja a FRQ-gén expresszióját, ami egy önálló oszcillációs rendszert eredményez.

Egy másik modell, a Michaelis–Menten-kinetika [6] gyakran alkalmazott a biokémiai reakciók leírására, így a cirkadián ritmus modellezésére is.

[4] Gonze, D.–Abou-Jaoudé, W. (2013): The Goodwin model: behind the Hill function. *PloS one,* 8., (8.).

[5] Borisuk, M. T.–Tyson, J. J. (1998): Bifurcation analysis of a model of mitotic control in frog eggs. *Journal of theoretical biology,* 195., (1.), pp. 69–85.

[6] Cornish-Bowden, A. (2015): One hundred years of Michaelis–Menten kinetics. *Perspectives in Science,* 4., pp. 3–9.

[7] Gonze, D.–Halloy, J.–Goldbeter, A. (2002): Deterministic versus stochastic models for circadian rhythms. *Journal of biological physics,* 28., pp. 637–653.

Például a Leloup és Goldbeter által javasolt modell magában foglalja a FRQ-fehérje szintézisét, lebontását és a visszacsatolási mechanizmust Michaelis–Menten típusú kinetikával. Ez a modell figyelembe veszi a FRQ-fehérje foszforilációját, ami kritikus a cirkadián ritmus szabályozásában. A modell bemeneti változói közé tartozik a fény intenzitása és a hőmérséklet, míg a kimeneti változók a FRQ-fehérje koncentrációja és a cirkadián ciklus periódusa.

Ezzel a megközelítéssel pontosabban megjósolható, hogyan változik a belső óra válasza a különböző környezeti hatásokra.

Az utóbbi években a cirkadián ritmus modellezésére alkalmazott módszerek között egyre fontosabb szerepet kap a sztochasztikus modellezés is. Ez a technika lehetővé teszi, hogy figyelembe vegyük a biológiai rendszerekben jelen lévő bizonytalanságokat és véletlenszerűségeket, ami különösen fontos a kis gén- és fehérjemennyiségekkel rendelkező rendszerek, például a növények belső órájának tanulmányozásakor.

A modellezés gyakorlati alkalmazásai

A cirkadián ritmus matematikai modelljei számos gyakorlati alkalmazással rendelkeznek. Ezek közé tartozik például a növények növekedési és fejlődési mintázatainak előrejelzése különböző környezeti feltételek mellett. Az ilyen modellek segítségével optimalizálni lehet a mezőgazdasági termelést, például a vetés és betakarítás időzítését, valamint a növények fény- és hőmérsékleti igényeinek jobb kielégítését.

Egy másik fontos alkalmazási terület a növényi betegségek megelőzése és kezelése. A circadian ritmus zavarai gyakran összefüggnek a növényi stresszállapotokkal és betegségekkel. A ritmus pontos megértésével és szabályozásával csökkenteni lehet ezeknek a betegségeknek a kockázatát.

A determinisztikus modellek (mint a Goodwin- és a Tyson-modell) jól működnek, amikor nagy populációk és stabil környezetek esetén modellezik a cirkadián ritmust. Azonban a valós biológiai rendszerekben gyakran előfordulnak véletlenszerű események, különösen olyan sejtekben, ahol az mRNS és a fehérjék koncentrációja alacsony.

A sztochasztikus modellek, mint például a Gonze-féle modell [7], figyelembe veszik a biológiai zajt és a véletlenszerűséget, amely a génexpresszióban és a molekuláris interakciókban jelentkezik.

Fenti modellek jó kiindulást nyújtanak állatok, akár az emlősök vagy az ember biológiai órájának matematikai modellezéséhez, bár az utóbbi esetekben alkalmazott modellek esetén az ismeretlenek száma gyakran 50 feletti.

Hasonlóan a korábban tárgyalt esetekhez, természetesen az emberi napi ciklus is alkalmazkodik a 24 órás fény-, és hőmérsékleti viszonyokhoz. Ez a belső biológiai óra szabályozza az alvás-ébrenlét ciklusát, a testhőmérsékletet, a hormontermelést és számos egyéb fiziológiai folyamatot. A cirkadián ritmus nagyrészt a fény és a sötétség váltakozásához igazodik, és jelentős hatással van a mentális funkciókra, például a koncentrációra, a memóriára és a problémamegoldó képességre.

A kognitív teljesítmény nappal általában ingadozik. Reggel, közvetlenül ébredés után a test még „felkészül" a napra, és a mentális teljesítmény alacsonyabb lehet. A késő reggeli órákra, amikor a kortizolszint és a testhőmérséklet magasabb, a kognitív funkciók javulnak. A legtöbb ember számára a csúcsteljesítmény ebéd előtt vagy kora délután jelentkezik. Délután, ahogy a fáradtság és az alvási nyomás nő, a koncentráció és az éberség csökkenhet.

Az esti órákban a melatonin hormon termelése fokozódik, ami elősegíti az alvásra való felkészülést, és a kognitív teljesítmény ismét visszaesik. Az egyéni különbségek, például a „bagoly" vagy „pacsirta" kronotípus, szintén befolyásolhatják a kognitív csúcsidőszakokat.

Összegzés

A növények napi ciklusának tanulmányozása kiemelten fontos a növénytudományban, hiszen lehetőséget nyújt a növényi élettani folyamatok mélyebb megértésére és a mezőgazdasági gyakorlatok optimalizálására. A cirkadián ritmus genetikai alapjainak feltárása és a fényérzékelés mechanizmusainak megértése alapvetően befolyásolja a növényekre vonatkozó biológiai és ökológiai kutatásokat. A növények cirkadián ritmusának matematikai modellezése pedig kulcsfontosságú eszköz a jelenség kvantitatív leírásában és gyakorlati alkalmazásában. Az ilyen modellek nemcsak az alapkutatásban, hanem a mezőgazdasági és környezetvédelmi gyakorlatban is nélkülözhetetlenek.