

ՀՀ ԿՐԹՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԳԻՏՈՒԹՅԱՆ ՆԱԽԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆ

ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ԱՆԴՐԻԱՍՅԱՆ ՎԱՐԴԱՆ ԿԱՐԵՆԻ

ԼԻԳԱՆԴՆԵՐԻ ԱԴՍՈՐԲՅԻԱՆ ԴՆԹ-ի ՎՐԱ ԱՂՄՈՒԿԻ
ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՆԵՐՔՈ

Գ.00.02 - Կենսաֆիզիկա մասնագիտությամբ
ֆիզիկամաթեմատիկական գիտությունների թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՍԵՂՍԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ 2013

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РА
ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

АНДРИАСЯН ВАРДАН КАРЕНОВИЧ

АДСОРБЦИЯ ЛИГАНДОВ НА ДНК
ПРИ НАЛИЧИИ ШУМА

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук по специальности
03.00.02 - Биофизика

ЕРЕВАН 2013

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Երևանի պետական համալսարանում

Գիտական ղեկավար՝ ֆիզմաթ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր
Վ.Բ.Առաքելյան

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ ֆիզմաթ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր
Ա.Թ.Կարապետյան
ֆիզմաթ. գիտ. դոկտոր
Ն.Ս.Անանիկյան

Առաջատար կազմակերպություն՝ ՀՀ ԳԱԱ Մոլեկուլային կենսաբանության
ինստիտուտ

Ատենախոսության պաշտպանությունը տեղի կունենա 2013թ. դեկտեմբերի 25-ին, ժամը 14⁰⁰-ին, Երևանի պետական համալսարանում գործող ՀՀ ԲՈՂ-ի Կենսաֆիզիկայի 051 մասնագիտական խորհրդի նիստում (0025, Երևան, Ալեք Մանուկյան փ. 1, ԵՊՀ, կենսաբանության ֆակուլտետ):

Ատենախոսությանը կարելի է ծանոթանալ Երևանի պետական համալսարանի գրադարանում:

Ատենախոսության սեղմագիրն առաքված է 2013թ. նոյեմբերի 23-ին:

051 Մասնագիտական խորհրդի գիտական
քարտուղար, կենս. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր Լ.Հ. Նավասարդյան

Тема диссертации утверждена в Ереванском государственном университете

Научный руководитель: доктор . физ.-мат. наук, профессор
В.Б.Аракелян

Официальные оппоненты: доктор . физ.-мат. наук, профессор
А.Т.Карапетян
доктор . физ.-мат. наук
Н.С.Ананякян

Ведущая организация: Институт Молекулярной биологии НАН
РА

Защита диссертации состоится 25-ого декабря 2013г., в 14⁰⁰ часов, на заседании Специализированного совета ВАК РА Биофизики 051 при Ереванском государственном университете (0025, Ереван, ул. Алека Манукяна 1, ЕГУ, биологический факультет).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ереванского государственного университета.

Автореферат диссертации разослан 23-ого ноября 2013г.

Ученый секретарь Специализированного совета 051,
доктор биол. наук, профессор

Л.А. Навасардян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Известно, что условия, в которых происходит адсорбция лигандов на ДНК, не являются строго детерминированными, на процесс адсорбции практически всегда действуют флуктуации среды, т.е. внешний шум. Экспериментальные и теоретические исследования показывают, влияние внешнего шума на процессы, которые происходят в физико-химических системах, могут быть значительными и весьма не обычными. Таким образом, исследования влияния внешнего шума на адсорбцию лигандов на ДНК актуальны и важны, тем более, что во всех реальных случаях внешний шум никогда не равен нулю. Действие внешнего шума на физико-химическую систему проявляется в виде или ланжевеновского шума или в виде мультипликативного шума. Именно действие мультипликативного шума на нелинейные системы часто приводит к проявлению необычных свойств физико-химической системы. Поскольку в реальных условиях, на адсорбцию лигандов на ДНК действуют шумы разных типов, то детальное исследование особенностей влияния мультипликативного шума на адсорбцию лигандов на ДНК, может служить основой для идентификации источника шумов. Аналитическое исследование влияния внешнего шума на адсорбцию лигандов на ДНК, удастся провести для линейных систем. Исследования же нелинейных систем практически всегда проводятся численным решением соответствующих стохастических дифференциальных уравнений, что позволяет выявить особенности действия мультипликативного шума на адсорбцию лигандов на ДНК. Важным и актуальным аспектом исследований по адсорбции лигандов на ДНК, является учет изменения структуры адсорбционного центра в процессе обратимой адсорбции лигандов на ДНК. Из литературы известно, что согласованное описание адсорбции и изменения структуры адсорбционного центра проводится в рамках нелинейной теории динамических систем и может привести к результатам, отличным от классического рассмотрения адсорбции, когда не учитывается изменение структуры адсорбционного центра. Поскольку изменение структуры адсорбционного центра на ДНК происходит в среде, которая флуктуирует, то актуальным становится проблема исследования действия мультипликативного шума на адсорбцию лигандов на ДНК, в условиях, когда изменяется структура адсорбционного центра на ДНК. В этих условиях при адсорбции лигандов на ДНК могут реализовываться явления самоорганизации и индуцированные шумом переходы.

Цель и задачи исследования. Целью диссертационной работы является исследование адсорбции лигандов на ДНК при наличии шумов.

Для достижения этой цели следует решить задачи:

1. Численно решить стохастическое дифференциальное уравнение, описывающее адсорбцию лигандов на ДНК при произвольном заполнении.

2. Вычислить среднее значение числа адсорбированных на ДНК лигандов (изотерму адсорбции) при произвольном заполнении и при наличии мультипликативного внешнего шума.
3. Решить задачу о влиянии концентрации лигандов в растворе на флуктуации числа адсорбированных на ДНК лигандов при наличии внешнего мультипликативного шума.
4. Решить задачу о согласованной адсорбции лигандов на ДНК и изменении структуры адсорбционного центра.
5. Получить выражение для стохастического потенциала адсорбционного центра при наличии мультипликативного внешнего шума.
6. Получить изотерму адсорбции лигандов на ДНК при наличии мультипликативного внешнего шума.

Научное значение и новизна. Впервые исследовано влияние внешнего мультипликативного шума на адсорбцию лигандов на ДНК при произвольном заполнении. Разработана процедура построения изотермы адсорбции лигандов на ДНК на основе численного решения нелинейного мультипликативного дифференциального уравнения, описывающего кинетику адсорбции лигандов на ДНК. Показано, что мультипликативный шум приводит к уменьшению среднего числа адсорбированных на ДНК лигандов, а в области малых концентраций лиганда, адсорбция лигандов на ДНК имеет пороговый характер. Впервые исследована адсорбция лигандов на ДНК при произвольном заполнении с учетом изменения структуры адсорбционного центра на ДНК в условиях, когда один адсорбированный лиганд занимает два адсорбционных центра на ДНК. Показано, что константа равновесия является неоднозначной функцией параметра порядка, демонстрирует триггерное и гистерезисное поведение, что приводит к реализации различных типов изотерм адсорбции лигандов на ДНК. Исследовано влияние мультипликативного шума на адсорбцию лигандов на ДНК при произвольном заполнении, когда адсорбированный лиганд занимает один адсорбционный центр. Вычислен стохастический потенциал и показано, что в зависимости от интенсивности шума, стохастический потенциал может иметь один или два минимума. Показано, что мультипликативный шум индуцирует бистабильный режим адсорбции лигандов на ДНК, и соответственно S-образность изотермы адсорбции.

На защиту выносятся следующие основные положения диссертации.

1. Нелинейное стохастическое дифференциальное уравнение, описывающее изменение числа адсорбированных на ДНК лигандов при произвольном заполнении со временем и при наличии мультипликативного внешнего шума.
2. Результаты численного решения нелинейного стохастического дифференциального уравнения и построение изотермы адсорбции лигандов на ДНК при наличии мультипликативного внешнего шума.

3. Зависимость флуктуации числа адсорбированных на ДНК лигандов от концентрации лигандов в растворе при наличии внешнего мультипликативного шума.
4. Аналитическое описание адсорбции лигандов на ДНК в рамках нелинейной теории динамических систем.
5. Влияние деформации профиля потенциальной энергии адсорбционного центра на ДНК на вид изотермы адсорбции.
6. Расчет стохастического потенциала при наличии мультипликативного внешнего шума и индуцированное внешним шумом, изменение режимов адсорбции лигандов на ДНК.

Научная и практическая ценность. Научная ценность работы заключается в том, что в диссертации исследуются новые важные аспекты адсорбции лигандов на ДНК. В первую очередь это исследования, связанные с учетом влияния внешнего мультипликативного шума на процесс адсорбции лигандов на ДНК. Научную ценность представляют также исследования, связанные с учетом влияния изменения структуры адсорбционного центра ДНК в ходе адсорбции на адсорбцию лигандов. Исследование индуцированных шумом переходов и эффектов самоорганизации при адсорбции лигандов на ДНК, также представляют научную ценность. Практическая ценность полученных результатов заключается в том, что они позволяют изучить адсорбцию лигандов на ДНК в более реалистических условиях. Ведь хорошо известно, что внешний шум никогда не может быть строго равен нулю, по этой причине учет влияния внешнего шума на процесс адсорбции лигандов на ДНК имеет также и практическую ценность. Известно также, часто встречаются случаи адсорбции, когда в результате достаточно сильного взаимодействия адсорбированный лиганд может изменить структуру адсорбционного центра на ДНК, тогда практическую ценность приобретают также теоретические результаты по учету влияния изменения структуры адсорбционного центра на адсорбцию лигандов.

Полученные в работе результаты могут применяться на практике при анализе изотерм адсорбции лигандов на ДНК, а также в научных лабораториях, где ведутся исследования по влиянию внешнего шума на связывание лигандов с ДНК.

Апробация работы. Материалы диссертации обсуждались на семинарах кафедры молекулярной физики Ереванского государственного университета. Основные положения и материалы диссертационной работы докладывались на различных научных конференциях в том числе: International Conference «Biotechnology and Health-3» & DAAD Alumni Seminar, Yerevan, Armenia, Oct. 15-17, 2009; International Conference. Physical Concepts of Nucleic-Acid Structure and Behavior (Yerevan, Armenia, 2013); 18-th Conversation Conference on Structure Biology (Albany, USA, 2013).

Публикации. Основные результаты исследований отражены в шести научных публикациях.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов и списка литературы, включающего 124 наименования. Работа изложена на 106 страницах, содержит 22 рисунка.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении сформулированы цель работы, показана научная новизна и практическая значимость полученных результатов, перечислены положения, выносимые на защиту.

В первой главе, которая является обзором литературы, подробно описан объект исследования и обсуждены работы по теме диссертации.

Во второй главе исследовано влияние внешнего мультипликативного шума на изотерму адсорбции лигандов на ДНК. Влияние внешнего мультипликативного шума на процесс адсорбции лигандов на ДНК и изотерму адсорбции исследуется следующим образом. Приводится детерминистическое дифференциальное уравнение, описывающее адсорбцию лигандов на ДНК при произвольных заполнениях и при фиксированных значениях параметров адсорбции.

$$\frac{dx}{dt} = k_1 c_f \left(\frac{N - nx}{N - (n-1)x} \right)^n (N - (n-1)x) - k_{-1} x \quad (1)$$

где x - число адсорбированных на ДНК лигандов; N - число центров адсорбции на ДНК; k_1 и k_{-1} - константы скоростей образования и распада комплекса лиганда с ДНК; n - число адсорбционных центров на ДНК, которые занимает одна молекула лиганда при адсорбции; c_f - число свободных лигандов в растворе (рассматривается адсорбция в единичном объеме, так что число лигандов в растворе идентично концентрации лигандов). Далее при учете того, что под воздействием случайных флуктуаций среды будут флуктуировать параметры адсорбции, детерминистическое дифференциальное уравнение переходит в класс стохастических дифференциальных уравнений. Показано, что при $n > 1$ флуктуации любого из параметров адсорбции N , c_f , k_1 , k_{-1} переводят детерминистическое дифференциальное уравнение (1) в стохастическое дифференциальное уравнение мультипликативного типа. Рассмотрен конкретный случай, когда флуктуирует число свободных лигандов в растворе c_f . При этом, другие параметры остаются на уровне своих средних значений. Представим $c_f(t)$ в виде суммы среднего $\overline{c_f}$ и гауссовского белого шума $\xi(t)$, среднее значение которого равно нулю, т.е. в виде

$c_f(t) = \overline{c_f} + \sigma_c \cdot \xi(t)$, где σ_c^2 - интенсивность шума, $\overline{\xi(0) \cdot \xi(t)} = \delta(t)$, $\delta(t)$ - дельта функция. С учетом этого обстоятельства, из (1) можно получить следующее безразмерное мультипликативное стохастическое дифференциальное уравнение, описывающее изменение числа адсорбированных на ДНК лигандов в виде

$$\frac{dX}{d\tau} = f_c(X) + \sigma_g \cdot g(X) \cdot \xi(\tau),$$

$$f_c(X) = \overline{c_g} \left(\frac{1-nX}{1-(n-1)X} \right)^n (1-(n-1)X) - X, \quad (2)$$

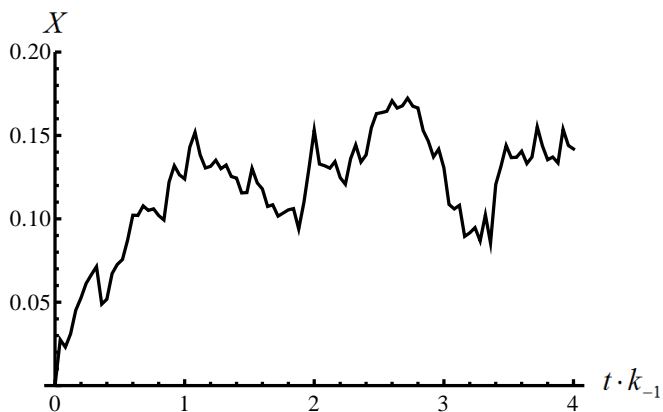
$$g(X) = \left(\frac{1-nX}{1-(n-1)X} \right)^n (1-(n-1)X).$$

$$X = x/N, \quad \tau = t \cdot k_{-1}, \quad K = k_1/k_{-1}, \quad \overline{c_g} = K \cdot c_f, \quad \sigma_g^2 = \sigma_c^2 \cdot k_1^2/k_{-1}$$

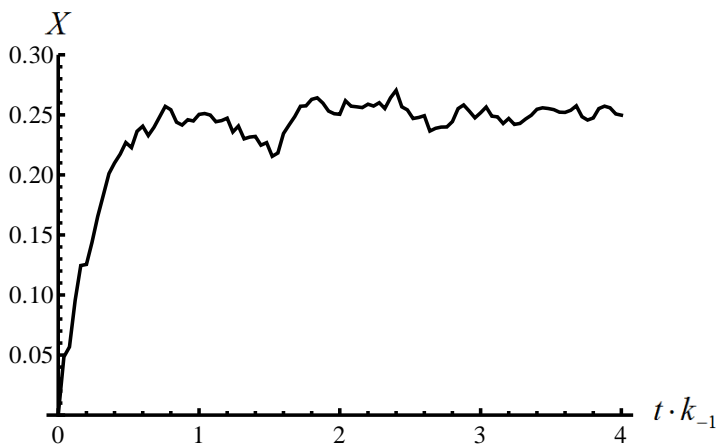
Примем, что интенсивность шума не зависит от времени, т. е. имеем стационарный шум. Отметим, что характерные особенности шума в $c_f(t)$ позволяют мультипликативное стохастическое дифференциальное уравнение (2) понимать в интерпретации Стратановича. Чтобы не вводить новые обозначения в (2) знак черты усреднения над параметрами опущен, оставлен лишь у параметра, флуктуирующего под воздействием внешнего шума. Для практических целей наиболее важным является определение изотермы адсорбции, которая представляет из себя зависимость стационарного значения среднего числа адсорбированных на ДНК лигандов от концентрации лигандов в растворе. Процедура получения зависимости безразмерного стационарного значения числа адсорбированных на ДНК лигандов $\overline{X_{st}}$ от безразмерной концентрации лигандов $\overline{c_g}$ (изотерма адсорбции) следующая. При заданном уровне интенсивности шума σ_g^2 и безразмерной концентрации лиганда в растворе $\overline{c_g}$ численно решается мультипликативное стохастическое дифференциальное уравнение (2) и определяется стационарное значение $\overline{X_{st}}$. Затем эта процедура повторяется при других значениях $\overline{c_g}$ после чего строится изотерма адсорбции (зависимость $\overline{X_{st}}$ от $\overline{c_g}$). Вначале проведено численное решение линейного мультипликативного стохастического дифференциального уравнения, которое получается из (2) при малых заполнениях и построена изотерма адсорбции. Полученные результаты полностью согласуются с известными из литературы результатами аналитического исследования. Далее проведено численное решение нелинейного мультипликативного

стохастического дифференциального уравнения (2) и построена изотерма адсорбции. На рис.1 А, Б, В приведены результаты численного решения стохастического

А.



Б.



В.

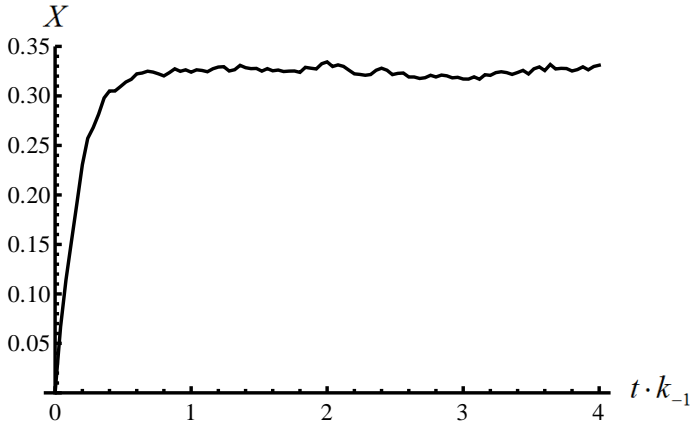


Рис.1. Численные решения уравнения (2) при $n = 2$ и интенсивность шума $\sigma_g^2 = 0.2025$, усредненные по 50 реализациям. А). $\bar{c}_g = 0.5$, $X_{st} = 0.142$; Б) - $\bar{c}_g = 1$, $X_{st} = 0.257$; В) - $\bar{c}_g = 2$, $X_{st} = 0.318$

уравнением (2) при $n = 2$ для трех разных значений концентрации лигандов в растворах. Из рис.1 видно, что с уменьшением концентрации лигандов в растворе уровень флуктуаций усиливается. Определив таким же способом \bar{X}_{st} при других значениях \bar{c}_g можно построить изотерму адсорбции, которая представлена на рис.2 (пунктирная кривая). Сплошная кривая на рис.2 соответствует изотерме адсорбции лигандов на ДНК при $n = 2$ без учета шума, т.е. при $\sigma_g = 0$. Из рис.2 видно, что наличие шума приводит к уменьшению среднего числа адсорбированных на ДНК лигандов. Из рис.2 видно также, что с увеличением концентрации лигандов в растворе, т.е. фактически с увеличением заполнения ДНК лигандами, влияние мультипликативного шума на адсорбцию лигандов на ДНК уменьшается. Из рис.2 видно также, что при наличии мультипликативного шума в области малых концентраций лиганда адсорбция лигандов на ДНК имеет пороговый характер, т.е. ниже некоторой малой концентрации лигандов в растворе не происходит адсорбции лигандов на ДНК.

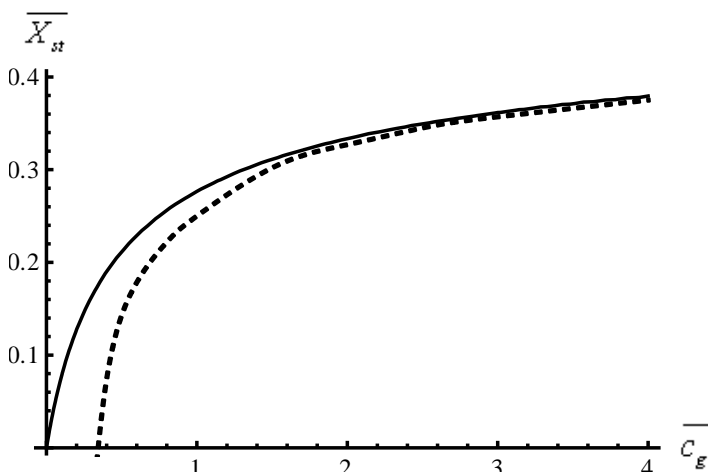


Рис.2. Зависимости безразмерного значения среднего числа адсорбированных на ДНК лигандов $\overline{X_{st}}$ от безразмерной концентрации лигандов в растворе $\overline{c_g}$ (изотерма адсорбции). На сплошной кривой $\sigma_g = 0$ (детерминированный случай), на пунктирной кривой интенсивность шума $\sigma_g^2 = 0.2025$.

Исследована адсорбция лигандов на ДНК при $n = 1$ и при произвольном заполнении. Рассмотрен случай, когда под воздействием внешней случайной среды начинает флуктуировать параметр N . В этом случае получается линейное стохастическое дифференциальное уравнение ланжевеновского типа, которое легко решается. Однако в случае нелинейного уравнения его аналитическое решение становится проблематичным. По этой причине его решение и построение изотермы адсорбции проведено численным способом, пригодным практически при любой нелинейности правой части стохастического дифференциального уравнения.

В третьей главе исследована адсорбция лигандов на ДНК с учетом изменения структуры адсорбционного центра. Принимается, что при обратимой адсорбции лиганда на ДНК, потенциальная яма места связывания, в общем случае, состоящая из нескольких адсорбционных центров, деформируется, а именно несколько углубляется. После десорбции лиганда профиль потенциальной ямы релаксирует к своему первоначальному профилю, который был до попадания в нее лиганда. В этих условиях, кинетика адсорбции лигандов на ДНК описывается системой из двух нелинейных дифференциальных уравнений. Одно уравнение описывает изменение доли

адсорбционных центров на ДНК занятых лигандами $r = x/N$, которое получается из (1). Второе релаксационное уравнение, описывает динамику углубления потенциальной ямы (x)

$$\tau \frac{dx}{dt} + x = x_{\infty} r \quad (3)$$

где τ - время релаксации углубления потенциальной ямы; x_{∞} - предельное значение углубления, которое реализуется при бесконечно долгом пребывании лиганда в адсорбционной яме. В работе рассмотрен случай произвольных заполнений при $n = 2$. В этом случае из (1) можно получить уравнение для r , которое имеет вид

$$\frac{dr}{dt} = k_1 c_f \frac{(1-2r)^2}{1-r} - k_{-1} r \quad (4)$$

Заметим, что при неактивированной адсорбции константа скорости десорбции k_{-1} экспоненциально зависит от углубления x , так что система из двух дифференциальных уравнений (3) и (4) оказывается сильно нелинейной. Анализ и решение полученной нелинейной системы дифференциальных уравнений, проводится стандартным способом. Считаем, что переменная r является «быстрой», а переменная x «медленной». Тогда в силу адиабатического принципа исключения «быстрых» переменных, решение уравнения (4) берем для квазистационарного режима и подставив это решение в (3) получим

$$\tau \frac{dx}{dt} = -x + \beta \cdot \left(1 - \frac{1}{\sqrt{\gamma \exp(x) + 1}} \right), \quad (5)$$

где $\beta = x_{\infty} / 2$, $\gamma = 4K_0 c_f$, а K_0 - константа равновесия квазихимической реакции связывания лиганда с ДНК без учета углубления потенциальной ямы адсорбционного центра, которая связана с константой равновесия при учете углубления потенциальной ямы $K(x)$ соотношением $K(x) = K_0 \exp(x)$. Число стационарных состояний x и тип их устойчивости зависит от величин, управляющих параметров β и γ , и возможны реализации одного, двух или трех стационарных состояний. Показано, что логарифм константы равновесия является неоднозначной функцией параметра порядка γ и демонстрирует триггерное и гистерезисное поведение. Детальную информацию о процессе адсорбции дает анализ эффективного потенциала $U_{eff}(x, \gamma, \beta)$, который для исследуемой системы равен

$$U_{eff}(x, \gamma, \beta) = \frac{x^2}{2} - \beta(x - \ln \left(\frac{\sqrt{\gamma \exp(x) + 1} - 1}{\sqrt{\gamma \exp(x) + 1} + 1} \right)) \quad (6)$$

Анализ эффективного потенциала (6) показывает, что в зависимости от значений параметров β и γ потенциал может иметь один, или два минимума, и поскольку константа равновесия зависит от x , то это приводит к реализации различных режимов адсорбции. Наличие двух минимумов приводит к бистабильному режиму адсорбции. Используя выражение для эффективного потенциала (6) можно вычислить плотность равновесного распределения переменной x по следующим формулам

$$P(x, \gamma, \beta) = Z^{-1} \exp(-U_{eff}(x, \gamma, \beta))$$

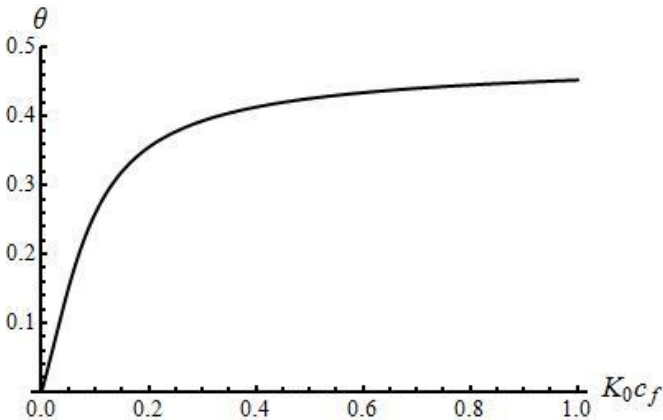
$$Z = \int_0^{x_{\infty}} \exp(-U_{eff}(x, \gamma, \beta)) dx \quad (7)$$

Далее используя распределение переменной x (7) и усреднив число адсорбированных лигандов $r(x, \gamma, \beta)$ по всем возможным значениям переменной x , получим следующее выражение для изотермы адсорбции

$$\theta(\gamma, \beta) = \int_0^{x_{\infty}} r(x, \gamma, \beta) \cdot P(x, \gamma, \beta) dx \quad (8)$$

$$0 \leq \theta(\gamma, \beta) \leq 1$$

Используя (8), построим зависимость заполнения ДНК $\theta(\gamma, \beta)$ от безразмерной концентрации $K_0 c_f$. Из (8) видно, что параметром, который управляет режимами адсорбции является β . Анализ правой части уравнения (5) и выражения (6) показывает, что при $\beta = 4$ во всей области изменения γ система находится в моностабильном состоянии, а при $\beta = 8$ система находится в бистабильном состоянии. На рис.3. представлены изотермы



А.

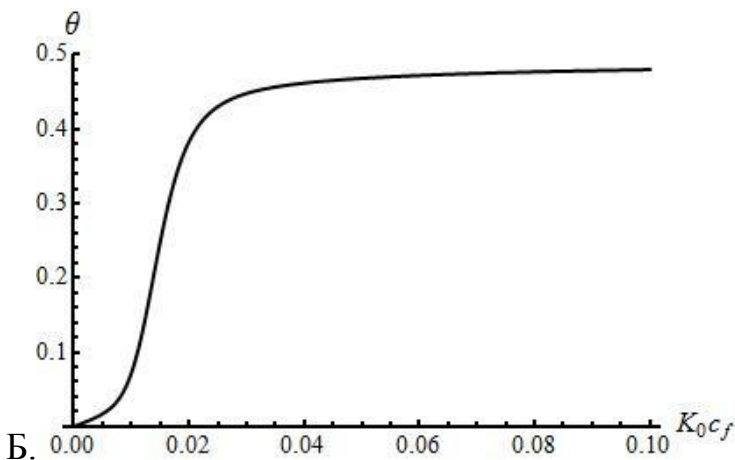


Рис. 3 Изотермы адсорбции $\theta(\gamma, \beta)$ в зависимости от безразмерной концентрации лигандов в растворе $K_0 c_f$ при различных значениях параметра β . А) $\beta = 4$, Б) $\beta = 8$.

адсорбции при $\beta = 4$ и $\beta = 8$. Из рис.3 видно, что если эффективный потенциал имеет один минимум, т.е. система находится в моностабильном состоянии, то изотерма адсорбции имеет лэнгмюровский вид (рис.3.А). Если же эффективный потенциал имеет два минимума, т.е. система находится в бистабильном состоянии, то изотерма адсорбции имеет S-образный вид (рис.3 Б). В подавляющем большинстве случаев, S-образность изотермы адсорбции связывают с кооперативным характером адсорбции, т.е. допускают взаимодействие между адсорбированными частицами. Как следует из результатов этой работы, механизм возникновения S - образной изотермы адсорбции совершенно другой и является следствием деформации потенциальной ямы адсорбционного центра при адсорбции лиганда.

В четвертой главе исследуется влияние мультипликативного шума на изменение режимов адсорбции лигандов на ДНК в условиях, когда адсорбируемый лиганд деформирует потенциальную яму адсорбционного центра. Рассмотрим случай, когда адсорбируемый лиганд на ДНК занимает один адсорбционный центр $n = 1$ и при произвольном заполнении. В этом случае, уравнение, описывающее изменение доли адсорбционных центров на ДНК занятых лигандами записывается в виде

$$\frac{dr}{dt} = k_1 c_f (1 - r) - k_{-1} r \quad (9)$$

Релаксационное уравнение имеет вид (3). Система из двух дифференциальных уравнений (3) и (9) решается аналогично рассмотренной выше системе (3) и (4). Подставив квазистационарное решение уравнения (9) в (3), получим

$$\frac{dx}{dt} = -x + \beta \cdot \frac{\gamma}{\exp(-x) + \gamma}, \quad (10)$$

где $\beta = x_\infty$, $\gamma = c_f K_0$, $t' = t / \tau$ - безразмерное время. Для удобства в дальнейшем знак штрих у времени будем опускать и под t подразумевать безразмерное время t' . Примем, что под воздействием внешнего шума флуктуирует параметр β , который можно представить в виде суммы среднего $\bar{\beta}$ и гауссовского белого шума $\xi(t)$, среднее значение которого равно нулю, т. е. в виде $\beta(t) = \bar{\beta} + \sigma_\beta \cdot \xi(t)$, $\overline{\xi(t)} = 0$, $\overline{\xi(0) \cdot \xi(t)} = \delta(t)$, где $\delta(t)$ - дельта функция, σ_β^2 - интенсивность шума). При учете флуктуации параметра β уравнение (10) переходит в класс стохастических дифференциальных уравнений мультипликативного типа. Исходя из характерных особенностей шума в $\beta(t)$, полученное стохастическое дифференциальное уравнение интерпретируется в смысле Стратановича. Далее вычисляется стохастический потенциал, который имеет вид

$$U(x, \gamma, \beta) = -\frac{1}{2\gamma^2} \cdot \exp(-2x) \cdot \left(x + \frac{1}{2}\right) - \frac{2}{\gamma} \exp(-x) \cdot \left(x + 1 - \frac{\beta}{2}\right) + \frac{x^2}{2} - \beta \cdot x - \frac{\sigma_\beta^2}{2} \ln\left(\frac{\exp(-x) + \gamma}{\gamma}\right) \quad (11)$$

График стохастического потенциала (11) представлен на рис.4 и рис.5. Из рис.4 видно, что при низкой интенсивности мультипликативного шума стохастический потенциал имеет один минимум. Если же интенсивность мультипликативного шума достаточно высока, то стохастический

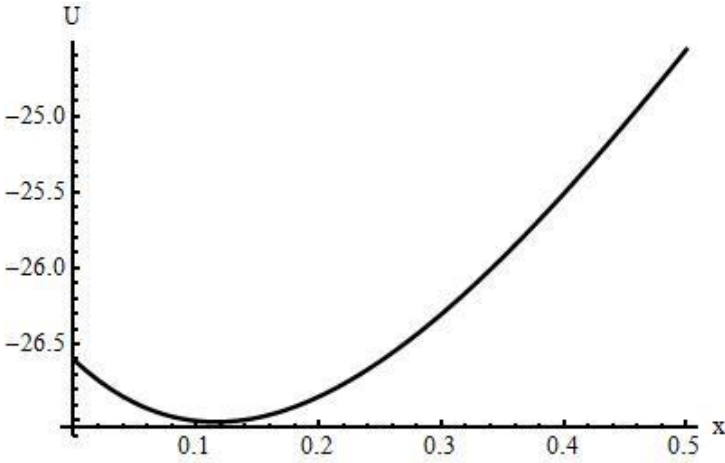


Рис.4. Зависимость стохастического потенциала (11) от переменной x при $\beta = 0.5$, $\gamma = 0.13$ и интенсивности мультипликативного шума $\sigma_\beta^2 = 0.25$

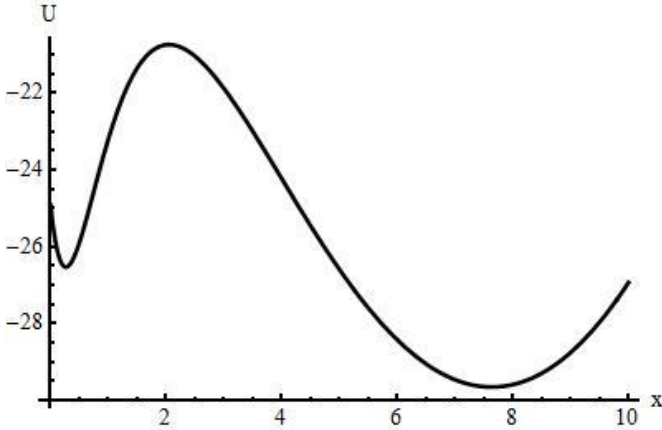


Рис.5. Зависимость стохастического потенциала (11) от переменной x при $\beta = 1$, $\gamma = 0.13$ и интенсивности мультипликативного шума $\sigma_\beta^2 = 2.25$

потенциал имеет два минимума (рис.5). Далее используя выражение для стохастического мультипликативного потенциала (11), по формуле (7) вычисляется плотность равновесного распределения переменной x , а затем по формуле (8) строится изотерма адсорбции. Если стохастический потенциал имеет один минимум, то изотерма адсорбции имеет ленгмюровский вид. Если же стохастический потенциал имеет два минимума, то изотерма адсорбции имеет S-образный вид. Таким образом, как и выше, бистабильность в потенциале взаимодействия лиганда с адсорбционным центром приводит к S-образности изотермы адсорбции, однако заметим, что в данном случае бистабильность индуцирована мультипликативным шумом.

ВЫВОДЫ

1. Впервые исследовано влияние внешнего мультипликативного шума на адсорбцию лигандов на ДНК при произвольном заполнении. Разработана процедура построения изотермы адсорбции лигандов на ДНК на основе численного решения нелинейного мультипликативного дифференциального уравнения, описывающего кинетику адсорбции лигандов на ДНК.
2. Показано, что мультипликативный шум приводит к уменьшению среднего числа адсорбированных на ДНК лигандов, а в области малых концентраций лиганда, адсорбция лигандов на ДНК имеет пороговый характер. Ниже некоторой малой концентрации лигандов в растворе не происходит адсорбции лигандов на ДНК.
3. Показано, что с увеличением концентрации лигандов в растворе влияние мультипликативного шума на адсорбцию лигандов на ДНК уменьшается.
4. Показано, что при постоянной интенсивности внешнего мультипликативного шума, с уменьшением концентрации лигандов в растворе флуктуации числа адсорбированных на ДНК лигандов, усиливаются.
5. Впервые исследована адсорбция лигандов на ДНК при произвольном заполнении, с учетом изменения структуры адсорбционного центра на ДНК, в условиях, когда один адсорбированный лиганд занимает два адсорбционных центра на ДНК. Показано, что константа равновесия является неоднозначной функцией параметра порядка и демонстрирует триггерное и гистерезисное поведение, что приводит к реализации различных типов изотерм адсорбции лигандов на ДНК.
6. Исследовано влияние мультипликативного шума на адсорбцию лигандов на ДНК при произвольном заполнении, когда адсорбированный лиганд занимает один адсорбционный центр. Вычислен стохастический потенциал и показано, что в зависимости от интенсивности шума, стохастический потенциал может иметь один или два минимума.
7. Показано, что мультипликативный шум индуцирует бистабильный режим адсорбции лигандов на ДНК. Впервые построена изотерма адсорбции лигандов на ДНК при наличии мультипликативного шума и показано, что при достаточно большой величине интенсивности шума, изотерма адсорбции имеет S-образный вид.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Andriasyan V.K. Ligand adsorption on DNA in presence of Langevin noise. International Conference «Biotechnology and Health-3» & DAAD Alumni Seminar, Yerevan, Armenia, Oct. 15-17, 2009, p.124-125.
2. Arakelyan V., Harutyunyan S., Andriasyan V., Arakelyan H. Isotherm of Ligand Adsorption on DNA at Multiplicative Noise. J. Biomol. Struct. Dyn., 2012, v.30, N2, p. 217-222.
3. Arakelyan V.B., Harutyunyan S.V, Andriasyan V.A. Adsorption of short ligands to DNA with adsorption center structure modification. Proceedings of the Yerevan State University, Physical and Mathematical Sciences, 2013, 2, p. 50-57.
4. Аракелян В.Б., Арутюнян С.В., Андриасян В.К. Влияние интенсивности мультипликативного шума на стохастический потенциал при адсорбции лигандов на макромолекулах. Биол. журн. Армении, 2013, т. 65, N2, с. 80-84.
5. Андриасян В.К. Адсорбция лигандов на ДНК при произвольном заполнении и при наличии мультипликативного шума. Известия НАН Армении, Физика, 2013, т. 48, N5, с. 358-362.
6. Arakelyan V., Harutyunyan S., Andriasyan V., Arakelyan H. Bistable Regime of Adsorption of Ligands on a Macromolecule Induced by an External Noise. Book of Abstracts, Albany 2013: The 18th Conversation (J. Biomol. Struct. Dyn., 2013, v.31, sup1, p.55).

ԱՆԴՐԻԱՍՅԱՆ ՎԱՐԴԱՆ ԿԱՐԵՆԻ

ԼԻԳԱՆԴՆԵՐԻ ԱԴՄՈՐՔՅԻԱՆ ԴՆԹ-Ի ՎՐԱ ԱՂՄՈՒԿԻ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅԱՆ
ՆԵՐՔՈ

ԱՄՓՈՓԱԳԻՐ

Հանգուցային բառեր. ԴՆԹ, լիզանդների աղտորբցիա, մուլտիպլիկատիվ աղմուկ, կապման կենտրոնի կառուցվածքի փոփոխություն, աղտորբցիայի իզոթերմի S-աձևություն

Հայտնի է, որ այն պայմանները, որոնցում տեղի է ունենում ԴՆԹ-ի կապումը լիզանդների հետ խիստ որոշակի չեն, կապման պրոցեսի վրա գործնականում միշտ ազդում են միջավայրի ֆլուկտուացիաները՝ այսինքն արտաքին աղմուկը: Ֆիզիկաքիմիական համակարգի վրա արտաքին աղմուկի ներգործությունը ի հայտ է գալիս կամ լանժելենյան, կամ մուլտիպլիկատիվ աղմուկի տեսքով: Մուլտիպլիկատիվ աղմուկի ներգործությունը ոչ գծային համակարգերի վրա հաճախ հանգեցնում է ֆիզիկաքիմիական համակարգերի անսովոր հատկությունների ի հայտ գալուն: Աշխատանքում առաջին անգամ հետազոտվել է կամայական հազեցումների դեպքում արտաքին մուլտիպլիկատիվ աղմուկի ազդեցությունը ԴՆԹ-ի հետ լիզանդների կապման վրա: Սշակվել է ԴՆԹ-ի հետ լիզանդների կապման իզոթերմների կառուցման եղանակ, որը հիմնված է ոչ գծային մուլտիպլիկատիվ դիֆերենցիալ հավասարումների թվային լուծման վրա, որը նկարագրում է ԴՆԹ-ի հետ լիզանդների կապման կինետիկան: Ուսումնասիրվել է մուլտիպլիկատիվ աղմուկի ազդեցությունը ԴՆԹ-ի հետ կապված լիզանդների միջին թվի վրա և ցույց է տրվել, որ մուլտիպլիկատիվ աղմուկը հանգեցնում է ԴՆԹ-ի հետ կապված լիզանդների միջին թվի նվազմանը, իսկ լիզանդի փոքր կոնցենտրացիաների դեպքում ԴՆԹ-ի հետ լիզանդների կապումն ունի շեմային բնույթ: Ցույց է տրվել, որ լուծույթում լիզանդների կոնցենտրացիայի աճին զուգընթաց ԴՆԹ-ի հետ

լիզանդների կապման վրա մուլտիպլիկատիվ աղմուկի ազդեցությունը նվազում է: Ուսումնասիրվել է լուծույթում լիզանդի կոնցենտրացիայի ազդեցության էֆեկտիվությունը ԴՆԹ-ի հետ կապված լիզանդների ֆլուկտուացիաների վրա, և ցույց է տրվել, որ արտաքին մուլտիպլիկատիվ աղմուկի հաստատուն ինտենսիվության դեպքում լուծույթում լիզանդների կոնցենտրացիայի նվազմանը զուգընթաց ԴՆԹ-ի հետ կապված լիզանդների թվի ֆլուկտուացիաները ուժեղանում են: Առաջին անգամ ուսումնասիրվել է ԴՆԹ-ի հետ լիզանդների կապումը կամայական հագեցման դեպքում, հաշվի առնելով ԴՆԹ-ի վրա կապման կենտրոնի կառուցվածքի փոփոխությունները, երբ մեկ կապված լիզանդը ԴՆԹ-ի վրա զբաղեցնում է երկու կապման կենտրոն: Ցույց է տրվել, որ հավասարակշռական հաստատունը հանդիսանում է կարգային պարամետրի ոչ միանշանակ ֆունկցիա և ցույց է տալիս տրիգերային և հիստերեզիսային վարքը, ինչը հանգեցնում է ԴՆԹ-ի հետ լիզանդների կապման իզոթերմների տարբեր տիպերի իրականացմանը: Ուսումնասիրվել է կամայական հագեցման դեպքում ԴՆԹ-ի հետ լիզանդների կապման վրա մուլտիպլիկատիվ աղմուկի ազդեցությունը, երբ կապված լիզանդը զբաղեցնում է մեկ կապման կենտրոն: Հաշվարկվել է ստոխաստիկ պոտենցիալը և ցույց է տրվել, որ կախված աղմուկի ինտենսիվությունից, ստոխաստիկ պոտենցիալը կարող է ունենալ մեկ կամ երկու մինիմում: Ցույց է տրվել, որ մուլտիպլիկատիվ աղմուկը հրահրում է ԴՆԹ-ի հետ լիզանդների կապման երկկայուն ռեժիմ: Առաջին անգամ կառուցվել է ԴՆԹ-ի հետ լիզանդների կապման իզոթերմը մուլտիպլիկատիվ աղմուկի առկայության դեպքում և ցույց է տրվել, որ աղմուկի ինտենսիվության բավականին մեծ արժեքի դեպքում կապման իզոթերմը S-աձև տեսք ունի:

ANDRIASYAN VARDAN

ADSORPTION OF LIGANDS ON DNA UNDER THE EFFECT OF NOISE

SUMMARY

Key words: DNA, adsorption of ligands, multiplicative noise, change of adsorption center structure, S-like shape of adsorption isotherm

It is known that the conditions in which the adsorption of ligands on DNA takes place are not sharply determined; medium fluctuations i.e. the external noise practically always effect on adsorption process. The influence of external noise on physical-chemical system is appeared in the shape of either Langevin's or multiplicative noise. The effect of multiplicative noise on non linear systems frequently results in appearing of unusual properties of physical-chemical system. In this work in the first time the effect of external multiplicative noise on the adsorption of ligands on DNA at arbitrary fillings has been investigated. The adsorption isotherm construction procedure of ligands on DNA was treated based on numerical solution of non linear multiplicative differential equation which describes the adsorption kinetics of ligands on DNA. The effect of multiplicative noise on average number of adsorbed ligands on DNA was investigated and it was shown that the multiplicative noise results in decreasing of average number of adsorbed ligands on DNA, but in the region of ligand low concentrations the adsorption of ligands on DNA has threshold character. It was shown that with ligand concentration enhancement in the solution the influence of multiplicative noise on adsorption of ligands on DNA decreases. The investigations of effectiveness of ligand concentration effect on the fluctuations of adsorbed ligands on DNA in the solution were carried out and it was shown that at constant intensity of external multiplicative noise the fluctuations of adsorbed ligands on DNA are strengthened with decreasing of the concentration of ligands in the solution. In the first time the adsorption of ligands on DNA at arbitrary fillings was investigated

taking into account the changes of adsorption center structure on DNA in the conditions when one adsorbed ligand takes two adsorption centers on DNA. It was shown that the equilibrium constant is ambiguous function of order parameter and demonstrates trigger and hysteretic behavior that results in realization of different types of adsorption isotherm of ligands on DNA. The effect of multiplicative noise on the adsorption of ligands on DNA at arbitrary fillings was investigated when the adsorbed ligand takes one adsorption center. The stochastic potential was calculated and it was shown that depending on noise intensity the stochastic potential may have one or two minimums. It was shown that the multiplicative noise induces bistable regime of the adsorption of ligands on DNA. In the first time the adsorption isotherm of ligands on DNA was constructed in the presence of multiplicative noise and it was shown that at sufficiently high values of noise intensity the adsorption isotherm has S-like shape.