

УДК 547.963.3

АДСОРБЦИЯ ЛИГАНДОВ НА ДНК ПРИ ПРОИЗВОЛЬНОМ ЗАПОЛНЕНИИ И ПРИ НАЛИЧИИ МУЛЬТИПЛИКАТИВНОГО ШУМА

В.К. АНДРИАСЯН

Institute of Molecular Life Sciences, University of Zurich,
Winterthurerstrasse 190, CH -8085 Zurich, Switzerland
wardan1988@gmail.com

(Поступила в редакцию 22 апреля 2013 г.)

Теоретически исследована адсорбция лигандов на ДНК при произвольном заполнении в случае, когда под воздействием флуктуаций внешней среды флуктуирует количество лигандов в растворе. Для случая произвольного заполнения получено мультипликативное стохастическое дифференциальное уравнение, которое описывает изменение во времени числа адсорбированных на ДНК лигандов. Показано, что в области малых концентраций лигандов в растворе не происходит адсорбции лигандов на ДНК.

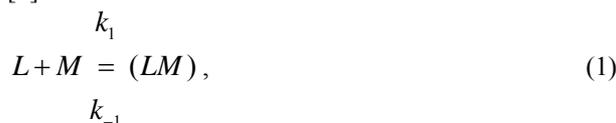
1. Введение

Проблеме адсорбции лигандов на ДНК посвящено большое число теоретических работ [1-4] и в подавляющем большинстве из них вычисления проводятся при фиксированных значениях параметров внешней среды, т.е. в отсутствие внешнего шума, хотя очевидно, что внешний шум никогда не бывает строго равным нулю. По этой причине естественным является исследование влияния флуктуаций внешней среды на адсорбцию лигандов на ДНК. Отметим, что поведение физико-химической системы в флуктуирующей среде может сильно отличаться от поведения детерминистической системы [5,6]. Исследование влияния внешнего шума на систему представляется важным еще и потому, что экспериментатор при воздействии на исследуемую систему по своему усмотрению может не только контролируемым образом изменять интенсивность внешнего шума, но и вид шума (например, белый шум или дихотомический марковский шум) и, исследовав систему, получать дополнительную информацию о ней [7,8]. Работы, в которых исследуется влияние шума на адсорбцию лигандов на ДНК, относительно малочисленны [9,10]. В этих работах исследовано влияние внешнего ланжевеновского [9] и мультипликативного шумов [10] на адсорбцию лигандов на ДНК и получен ряд новых и важных результатов. Однако следует заметить, что авторы работ [9,10] рассмотрели адсорбцию в случае малых заполнений. В настоящей работе будет рассмотрен более общий случай произвольных заполнений при адсорбции лигандов на ДНК при наличии мультипликативного шума.

2. Теоретическая часть

Чтобы исключить возможные осложняющие факторы и исследовать влияние мультипликативного шума на адсорбцию лигандов на ДНК в “чистом” виде, как и в [10], будем считать, во-первых, что адсорбция происходит в большой макроскопической системе, так что внутренние флуктуации можно считать пренебрежительно малыми. И во-вторых, будем рассматривать часто реализующийся случай медленной адсорбции по сравнению с переносом вещества, т.е. наша система является пространственно-однородной. В этих условиях адсорбцию и десорбцию

лигандов на ДНК представим как квазихимическую реакцию связывания и распада лиганда с адсорбционным центром [9]:



где (LM) – комплекс лиганда с адсорбционным центром, k_1 и k_{-1} – константы скоростей образования и распада комплекса. Представим ДНК в виде одномерной решетки с N адсорбционными центрами, а лиганд, имеющий намного меньшие линейные размеры, при адсорбции занимает n подряд расположенных адсорбционных центров на ДНК. Детерминистическое уравнение, описывающее изменение числа адсорбированных лигандов на ДНК x для случая произвольного заполнения, было получено в [11] и имеет следующий вид:

$$\frac{dx}{dt} = k_1 c_f \left(\frac{N - nx}{N - (n-1)x} \right)^n (N - (n-1)x) - k_{-1}x, \quad (2)$$

где c_f – число свободных лигандов в растворе. Для того чтобы полностью определить уравнение (2), к нему следует добавить начальное условие. Принимая, что в начальный момент времени на ДНК не было адсорбированных лигандов, в качестве начального условия берем $x(0) = 0$. Под воздействием внешней случайной среды начнут флуктуировать параметры N , c_f , k_1 , k_{-1} , входящие в уравнение (2). Это обстоятельство переводит детерминистическое дифференциальное уравнение (2) в класс стохастических дифференциальных уравнений (СДУ). Чтобы излишне не загромождать работу вычислениями, а результаты исследования сделать более наглядными, рассмотрим случай, когда флуктурует один из параметров, а именно, число свободных лигандов в растворе c_f , при этом значения других параметров остаются на уровне своих средних значений. Учитывая, что причиной флуктуации является действие не одного выделенного фактора, а действие множества независимых факторов, и что их суммарное воздействие, согласно центральной предельной теореме, имеет гауссовское распределение, $c_f(t)$ можно представить в виде суммы среднего $\overline{c_f}$ и гауссовского шума $\xi(t)$, среднее значение которого равно нулю, т. е. $\overline{\xi(t)} = 0$:

$$c_f(t) = \overline{c_f} + \sigma_c \xi(t), \quad (3)$$

где σ_c^2 – интенсивность шума. Примем, что интенсивность шума не зависит от t , т. е. имеем стационарный шум. Как правило, в подавляющем большинстве случаев время корреляции флуктуаций внешней среды много меньше характерного времени изменения переменной в системе, так что часто “быстрые” флуктуации среды заменяют шумом без “памяти”, т. е. переходят к пределу белого шума [12]. Таким образом, принимаем, что имеем гауссовский белый шум с характеристиками $\overline{\xi(t)} = 0$, $\overline{\xi(0) \cdot \xi(t)} = \delta(t)$, где $\delta(t)$ – дельта-функция. Подставив (3) в (2), получим

$$\begin{aligned} dx/dt &= f_c(x) + \sigma_c g(x) \xi(t), \\ f_c(x) &= k_1 \overline{c_f} \left(\frac{N - nx}{N - (n-1)x} \right)^n (N - (n-1)x) - k_{-1}x, \\ g(x) &= k_1 \left(\frac{N - nx}{N - (n-1)x} \right)^n (N - (n-1)x). \end{aligned} \quad (4)$$

Чтобы не вводить новые обозначения, в (4) и далее знак черты усреднения над параметрами опущен, оставлен лишь у параметра, флуктуирующего под воздействием внешнего шума. Из вида уравнения (4) следует, что оно относится к классу мультипликативных СДУ, поскольку шум умножается на некоторую функцию от x (на функцию $g(x)$). Для практических целей наиболее важным является определение изотермы адсорбции. Процедура получения зависимости безразмерного стационарного значения числа адсорбированных на ДНК лигандов $\overline{X_{st}}$ от безразмерной концентрации лигандов (изотерма адсорбции) c_g следующая. Вначале перепишем уравнение (4) в безразмерном виде:

$$dX/d\tau = f_c(X) + \sigma_g g(X)\xi(\tau),$$

$$f_c(X) = \overline{c_g} \left(\frac{1-nX}{1-(n-1)X} \right)^n (1-(n-1)X) - X, \quad (4a)$$

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

где $X = x/N$, $\sigma\tau = tk_{-1}$, $K = k_1/k_{-1}$, $\overline{c_g} = Kc_{fg}^2 = \sigma_c^2 k_1^2 / k_{-1}$. Далее, при заданном уровне интенсивности шума σ_g^2 и безразмерной концентрации лиганда в растворе $\overline{c_g}$ численно решается СДУ (4a) 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 $\overline{c_g}$). Поскольку в качестве исходного уравнения берем феноменологическое уравнение (2) и в ней флуктуирующий параметр $c_f(t)$ аппроксимируем гауссовским белым шумом, то, согласно [12], “самым подходящим диффузионным процессом является процесс, определяемый предложенной Стратоновичем интерпретацией СДУ”. В интерпретации Стратоновича численная схема решения СДУ (4a) имеет следующий вид [13]:

$$X_{i+1} = X_i + f_c(X)\Delta\tau + \sigma_g g(X_i)\Delta W_i + 0.5\sigma_g^2 g(X_i)g'(X_i)(\Delta W_i)^2, \quad (5)$$

где ΔW_i – инкременты Винера.

3. Результаты и их обсуждение

Как и следовало ожидать, при малых заполнениях, т.е. при $x \ll 1$ и $X \ll 1$, разложив функции $f_c(x)$, $g(x)$, $f_c(X)$, $g(X)$ в ряд и оставив линейные члены, можно получить соответствующие уравнения для малых заполнений из статьи [10]. Заметим, что если при адсорбции лиганд занимает один адсорбционный центр на ДНК, т.е. когда $n = 1$, то правые части уравнений (4) и (4a) оказываются линейными функциями x (или X в случае уравнения (4a)) и изотермы адсорбции для этого случая, полученные в этой работе и в работе [10], полностью совпадают. По этой причине мы не будем приводить соответствующие расчеты для этого случая $n = 1$, а приведем изотерму адсорбции для случая, когда при адсорбции лиганд занимает два подряд расположенных адсорбционных центров на ДНК, т.е. когда $n = 2$. В этом случае правые части уравнений (4) и (4a) будут нелинейными функциями от x и X , соответственно. При построении изотермы адсорбции лигандов на ДНК удобно воспользоваться безразмерным СДУ (4a). Как было указано выше, вначале при заданном значении c_g и интенсивности внешнего шума σ_g^2 численно решается мультипликативное СДУ (4a) по схеме (12) и определяется стационарное значение $\overline{X_{st}}$. В качестве примера на рис.1 приведена одна реализация решения уравнения (4a) при интенсивности шума $\sigma_g^2 = 0.2025$ и

концентрации $\bar{c}_g = 1$. Из рис.1 видно, что кривая при больших временах выходит на стационарный уровень, который зависит как от интенсивности шума σ_g^2 . Стационарное значение \bar{X}_{st} для реализации, представленной на рис.1, составляет $X_{st} = 0.258$. Анализ при других значениях интенсивности шума показывает, что с увеличением интенсивности шума стационарное значение X_{st} уменьшается.

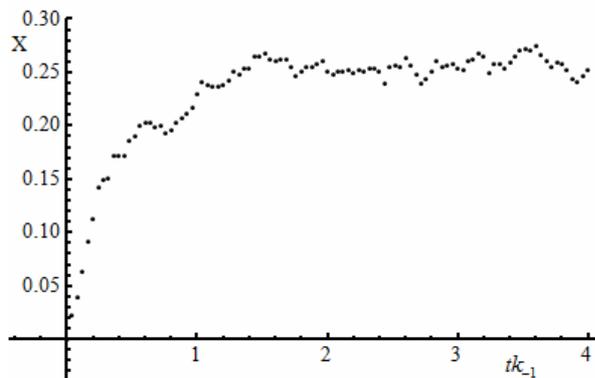


Рис.1. Численные решения уравнения (5) при $n = 2$ и $\bar{c}_g = 1$. Интенсивность шума $\sigma_g^2 = 0.2025$.

Среднее значение \bar{X}_{st} от 100 реализаций после выхода кривых на стационарный уровень составляет $\bar{X}_{st} = 0.250$. Определив таким же способом \bar{X}_{st} при других значениях \bar{c}_g , можно построить изотерму адсорбции, которая представлена на рис.2. Сплошная кривая на рис.2 соответствует изотерме адсорбции лигандов на ДНК без учета шума, т.е. описывает детерминистический случай.

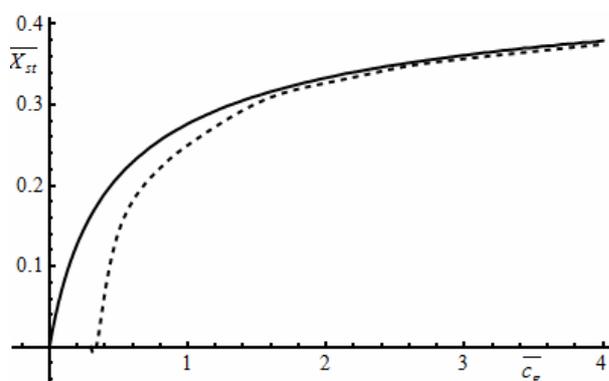


Рис.2. Зависимости безразмерного значения среднего числа адсорбированных на ДНК лигандов \bar{X}_{st} от безразмерной концентрации лигандов в растворе \bar{c}_g . Для сплошной кривой $\sigma_g = 0$ (детерминированный случай), для пунктирной кривой интенсивность шума $\sigma_g^2 = 0.2025$.

Из рис.2 видно, что наличие шума приводит к уменьшению среднего числа адсорбированных на ДНК лигандов. Видно также, что при наличии мультипликативного шума в области малых концентраций не происходит адсорбции лигандов на ДНК. Численный анализ показывает, что чем выше интенсивность шума, тем с больших концентраций лиганда в растворе начинается адсорбция лигандов на

ДНК.

Этот результат согласуется с результатами аналитических расчетов, проведенных в работе [10], где исследовался случай адсорбции лигандов на ДНК при наличии мультипликативного шума, но при малых заполнениях. Сопоставление с результатами работы [10] показывает, что в области малых концентраций лигандов в растворе эти результаты совпадают. Это связано с тем, что именно при малых концентрациях лигандов в растворе реализуется случай малых заполнений. В области же средних и больших концентраций лигандов в растворе, изотермы адсорбции при произвольном заполнении идут всегда выше, чем в случае малых заполнений.

Согласно результатам работы [14], средними и высокими концентрациями лигандов считаются концентрации, при которых $c_g \geq 1$. Из рис.2 видно также, что с увеличением концентрации лигандов в растворе, т.е. фактически с увеличением заполнения ДНК лигандами, влияние шума уменьшается.

Полученные результаты представляют интерес при интерпретации процессов, которые индуцируются обратимой адсорбцией лигандов на ДНК. Отсутствие эффекта в этих процессах может быть интерпретировано как отсутствие соответствующих лигандов в растворе. Между тем, как следует из результатов этой работы, причиной отсутствия эффекта может быть то обстоятельство, что адсорбция лигандов происходит при наличии мультипликативного шума. Отметим, что полученные в этой работе результаты могут быть использованы при анализе изотермы адсорбции в флуктуирующей среде не только лигандов на ДНК, но и в более общем случае обратимой адсорбции частиц на соответствующие адсорбционные центры.

Выражаю благодарность проф. В.Б. Аракеляну за помощь при работе.

ЛИТЕРАТУРА

1. **D. Crothers.** Biopolymers, **6**, 575 (1968).
2. **A.S. Zasedatelev, G.V. Gurski, M.V. Volkenshtejn.** Mol. Biol., **5**, 245 (1974).
3. **J.D. McGhee, P.H. Von Hippel.** J. Mol. Biol. **86**, 469 (1974).
4. **Ю.Д. Нечипуренко, Г.В. Гурский.** Биофизика, **48**, 773 (2003).
5. **J. De la Rubia, M.G. Velarde,** Phys. Lett. **69A**, 304 (1978).
6. **K. Kitahara, W. Horsthemke, et al.** Prog. Theor. Phys. **64**, 1233 (1980).
7. **W. Horsthemke, R. Lefever.** Biophys. J. **35**, 415 (1981).
8. **S.M. Bezrukov, I. Vodyanov.** Nature, **378**, 362 (1995).
9. **V.B. Arakelyan, S.G. Haroutiunianyan, H.V. Arakelyan, T.S. Haroutiunianyan.** J. Biomol. Struct. Dyn. **20**, 135 (2002).
10. **V. Arakelyan, S. Harutyunyan, V. Andriasyan, et al.** J. Biomol. Struct. Dyn. **30**, 217 (2012).
11. **V.B. Arakelyan, S.Yu. Babayan, V.I. Tairyan, A.V. Arakelyan, M.A. Parsadanyan, P.O. Vardevanyan.** J. Biomol. Struct. Dyn. **24**, 479 (2006).
12. **W. Horsthemke, R. Lefever.** Noise-Induced Transitions. Springer, Berlin, 1984.
13. **P.E. Kloeden, E. Platen.** Numerical Solution of Stochastic Differential Equations. Springer, 1992.
14. **В.Б. Аракелян, С.Ю. Бабаян, В.И. Таирян, А.В. Аракелян, М.А. Парсаданян, Р.О. Вардеванян.** Биофизика, **51**, 370 (2006).

!