УДК 541.64

ВЛИЯНИЕ СВЯЗЫВАНИЯ ЛИГАНДОВ НА ИЗОТЕРМУ ГИБРИДИЗАЦИИ ДНК-ЧИПА

А.Л. ЦАТУРЯН, Ш.А. ТОНОЯН, В.Ф. МОРОЗОВ, Е.Ш. МАМАСАХЛИСОВ*

Ереванский государственный университет, Ереван, Армения

*e-mail: y.mamasakhlisov@ysu.am

(Поступила в редакцию 25 января 2017 г.)

Проанализированы факторы, влияющие как на термодинамику гибридизации, так и на стабильность дуплексов ДНК–ДНК. Исследованы случаи неконкурентной гибридизации ДНК, а также конкурентной гибридизации на поверхности. Показано, что связывание с интеркалирующими лигандами приводит к увеличению селективности и чувствительности ДНК-чипов.

1. Введение

ДНК-чипы являются перспективными инструментами с большим разнообразием областей применения таких, как медицинская диагностика, мониторинг окружающей среды, защита от биологического оружия и т. д. [1, 2]. Важным направлений разработки ДНК-чипов является повышение селективности и чувствительности за счет усиления электрического сигнала и стабильности целевого зонда гибридизации. Эффективность таких устройств, как ДНК-сенсоры и ДНКчипы зависит от точности определения экспериментальных параметров, отвечающих за термостабильность дуплексов нуклеиновых кислот и время формирования дуплексов ДНК [3]. Некоторые из факторов влияют на термодинамику гибридизации, в частности: поверхностная плотность одноцепочечных ДНК (длина 25-49 нуклеотидов), иммобилизованных на поверхности, и наличие конкурирующей гибридизации. Стабильность дуплексов ДНК–ДНК и ДНК–РНК определяется двумя ключевыми факторами: последовательностью и внешними факторами такими, как *pH*, ионная сила, концентрация низкомолекулярных соединений (лигандов), наличие межфазных границ, геометрические ограничения и т. д. Лучшее понимание физико-химических процессов, лежащих в основе гибридизации ДНК и РНК на поверхности электрического преобразователя имеет важное значение для улучшения эффективности ДНК-чипов и их изготовления [4].

Требованиями, предъявляемыми к ДНК-сенсорам, является высокая чувствительность и селективность, которые, в свою очередь, требуют максимальной эффективности гибридизации и минимальной неспецифической адсорбции на границе раздела твердой и жидкой фаз. Гибридизация нуклеиновых кислот в значительной степени зависит от температуры, концентрации солей, вязкости, GCсостава и других физико-химических характеристик.

Повышение селективности и чувствительности ДНК-сенсоров может быть достигнуто с помощью электрохимически активных соединений с более высоким сродством к двухцепочечной ДНК, чем к одноцепочечной ДНК. Этот вид соединений может существенно повысить стабильность двухцепочечных участков и в то же время амплитуду генерируемого сигнала, что, в свою очередь, повысит чувствительность ДНК-сенсора. Такими лигандами являются, например, интеркаляторы, молекулы с плоской гетероциклической структурой, которые помещаются между азотистыми основаниями и меняют локальную структуру двухцепочечной ДНК [5–7].

Термодинамика и кинетика гибридизации как в объеме [8, 9], так и на поверхности [4, 10–16] была тщательно изучена в последние годы. Спектр рассматриваемых проблем включает в себя, например, кинетику гибридизации на поверхности [12, 14], влияние солей на гибридизацию ДНК в объеме [9], изотермы гибридизации на поверхности [4] и т. д. В то же время взаимодействия ДНК–лиганд также были рассмотрены в огромном количестве работ, посвященных интеркаляции [5–7] и связыванию лигандов в малой бороздке [17, 18], их кросс-докингу [19] и т. д. Однако влияние взаимодействия ДНК–лиганд на термодинамику и кинетику гибридизации никогда не было рассмотрено ранее. В контексте развития ДНК-сенсоров теоретический анализ влияния интеркаляции лигандов на гибридизацию ДНК на поверхности становится необходимым.

Настоящая работа посвящена изучению изотермы гибридизации ДНК на поверхности в присутствии лигандов, которые связываются с двухцепочечными участками ДНК. На практике ДНК-чипы погружаются в целевой раствор на относительно короткий промежуток времени и кинетика гибридизации играет решающую роль. Однако понимание равновесных свойств также необходимо для сравнительной оценки важности кинетических и термодинамических факторов для производительности ДНК-чипов.

2. Неконкурентная гибридизация

2.1. Свободная энергия

Рассмотрим равновесные изотермы гибридизации для двух идеализированных, но экспериментально доступных ситуаций, когда ДНК-чип погружаем в раствор, содержащий интеркалирующие лиганды. В результате имеем только один тип одноцепочечной мишени (рис.1а) или раствор содержит мишени двух разных типов, которые не гибридизуются в объеме, но оба способны гибридизоваться с тем же зондом на поверхности (рис.1b).



Рис.1. Схемы (а) неконкурентной и (b) конкурентной гибридизации на поверхности в присутствие лигандов.

Рассмотрим совокупность N_0 однонитевых пробных p молекул ДНК, где N_{pt} из них гибридизованы с мишенью t. Гибридизация p и t создает на поверхности двухцепочечный олигонуклеотид pt. В простейшем случае для одного вида мишени, состоящей из одноцепочечной ДНК, поверхность будет покрыта только свободными зондами p и гибридизованными олигонуклеотидами pt. Тогда мы имеем одну реакцию

$$p+t \rightleftharpoons pt$$
. (1)

В этом случае реакции конкурентной гибридизации отсутствуют (рис.1а). Зависимость степени гибридизации $x = N_{pt}/N_0$ от концентрации мишеней c_t описывается с помощью изотермы гибридизации. Для интеркалирующих лигандов *l* реакции связывания будут иметь следующий вид:

$$pt + l \rightleftharpoons pt_1,$$

$$pt_1 + l \rightleftharpoons pt_2,$$

$$\dots$$

$$pt_{N-1} + l \rightleftharpoons pt_N,$$
(2)

где pt является свободным дуплексом, а pt_j является дуплексом мишень—зонд, связанным с лигандом l.

В отсутствие лигандов свободная энергия слоя с зондами будет иметь следующий вид [11]:

$$G = G_{0} + N_{pt} \mu_{pt}^{0} + (N_{0} - N_{pt}) \mu_{p}^{0} + N_{0} \Sigma \gamma_{el} + k_{B} T$$

$$\times \left[N_{pt} \ln \left(\frac{N_{pt}}{N_{0}} \right) + (N_{0} - N_{pt}) \ln \left(\frac{N_{0} - N_{pt}}{N_{0}} \right) \right],$$
(3)

где Σ – площадь, приходящаяся на один зонд, G_0 – плотность свободной энергии голой поверхности, μ_{pt}^0 и μ_p^0 – химические потенциалы зондов *pt* и *p* в исходном состоянии и γ_{el} – электростатическая плотность свободной энергии зондирующего слоя.

Если интеркаляция является единственным механизмом связывания лигандов, то образование комплекса ДНК–лиганд будет ограничено только двухцепочечными областями, и свободная энергия слоя с зондами составляет

$$G_L = G + N_{pt} \left\{ m \mu_b^0 + k_{\rm B} T \left[m \ln\left(\frac{m}{N}\right) + \left(N - m\right) \ln\left(\frac{N - m}{N}\right) \right] \right\},\tag{4}$$

где m – число связанных лигандов из расчета на одну гибридизованную пробу pt, а μ_b^0 – химический потенциал связанного лиганда в исходном состоянии. Предполагается, что доступное количество мест связывания на дуплексе pt совпадает с длиной N. Таким образом, свободная энергия слоя с зондами запишется в виде функции от независимых величин: числа гибридизованных зондов N_{pt} и числа связанных лигандов $N_b = mN_{pt}$. Свободная энергия будет

$$G_{L}(N_{pt}, N_{b}) = G(N_{pt}) + N_{b}\mu_{b}^{0} + k_{B}T$$

$$\times \left[N_{b}\ln\left(\frac{N_{b}}{NN_{pt}}\right) + (NN_{pt} - N_{b})\ln\left(\frac{NN_{pt} - N_{b}}{NN_{pt}}\right)\right].$$
(5)

2.2. Изотермы адсорбции и гибридизации

Состояние равновесия для реакций (1) и (2) будет определяться с помощью условий

$$\mu_{pt} = \mu_p + \mu_t \,, \tag{6}$$

$$\mu_b = \mu_l \,, \tag{7}$$

где μ_{pt} – химический потенциал гибридизованного зонда *pt*, μ_t – химический потенциал мишени, μ_p – химический потенциал зонда, а величины μ_b и μ_l – химические потенциалы связанных и несвязанных лигандов, соответственно [20].

Обменный химический потенциал гибридизованного зонда ($\Delta \mu_{pt} = \mu_p - \mu_t$) запишется в виде

$$\Delta \mu_{pt} = \frac{\partial G_L}{\partial N_{pt}} = \Delta \mu_{pt}^0 + N \frac{\partial \gamma_{el}}{\partial \sigma} + k_{\rm B} T \ln \frac{x}{1-x} + k_{\rm B} T \ln \left(1-r\right),\tag{8}$$

где $r = N_b/NN_{pt}$ описывает степень адсорбции лигандов *l* в двухцепочечной ДНК. Плотность электростатической свободной энергии γ_{el} рассматривается как функция от плотности зарядов на поверхности σ . В то же время химический потенциал связанных лигандов [20] составляет

$$\mu_b = \frac{\partial G_L}{\partial N_b} = \mu_b^0 + k_{\rm B} T \ln \frac{r}{1-r} \,. \tag{9}$$

В приближении слабого раствора химический потенциал мишени будет иметь вид

$$\mu_t = \mu_t^0 + k_{\rm B} T \ln c_t \,, \tag{10}$$

а химический потенциал свободных лигандов в растворе

$$\mu_l = \mu_l^0 + k_{\rm B} T \ln c_l \,, \tag{11}$$

где величины *c_t* и *c_l* являются объемными концентрациями мишеней и лигандов, соответственно. Учитывая уравнения (6)–(11), получим изотерму гибридизации

$$\frac{x(1-r)^{N}}{c_{t}(1-x)} = K_{t} \exp\left(-\frac{N}{k_{\rm B}T}\frac{\partial\gamma_{\rm el}}{\partial\sigma}\right),\tag{12}$$

где $K_t = \exp(-\Delta G^0/(k_BT))$ и $\Delta G^0 = \mu_{pt}^0 - \mu_p^0 - \mu_t^0$. Равновесное распределение *l* между связанными и свободными состояниями будет описываться изотермой адсорбции

$$\frac{r}{c_l(1-r)} = K_l, \tag{13}$$

где $K_l = \exp(-\Delta g^0/(k_{\rm B}T))$ и $\Delta g^0 = \mu_b^0 - \mu_l^0$.

3. Конкурентная гибридизация на поверхности

Рассмотрим второй сценарий, в котором растворитель содержит мишени двух различных типов t и m, которые не гибридизуются в объеме, но оба способны к гибридизации с одним и тем же зондом p на поверхности (puc.1b). Здесь t является последовательностью, полностью комплементарной к зонду p, а m является несогласованной последовательностью, только частично комплементарной к зонду p. Предполагается, что доступное количество мест связывания для интеркалирующих лигандов на дуплексе pm равно M, где M < N.

Согласно подходу, разработанному в [11], свободную энергию слоя зондов, свободных от лигандов, можно записать в следующем виде:

$$G_{C} = G_{0} + N_{pt} \mu_{pt}^{0} + N_{pm} \mu_{pm}^{0} + (N_{0} - N_{pt} - N_{pm}) \mu_{p}^{0} + N_{0} \Sigma \gamma_{el}$$

$$+ k_{B} T \left[N_{pt} \ln \left(\frac{N_{pt}}{N_{0}} \right) + N_{pm} \ln \left(\frac{N_{pm}}{N_{0}} \right) + (N_{0} - N_{pt} - N_{pm}) \ln \left(\frac{N_{0} - N_{pt} - N_{pm}}{N_{0}} \right) \right],$$
(14)

где N_{pm} – количество дуплексов *pm* и μ_{pm}^0 – химический потенциал этих дуплексов в исходном состоянии.

Если интеркаляция является единственным механизмом связывания, то образование комплексов ДНК–лиганд будет ограничено только двухцепочечными участками, и тогда свободная энергия слоя с зондами будет

$$G_{CL} = G_C + N_{pt} \left\{ n \,\mu_b^0 + k_{\rm B} T \left[n \ln\left(\frac{n}{N}\right) + \left(N - n\right) \ln\left(\frac{N - n}{N}\right) \right] \right\} + N_{pm} \left\{ m \,\mu_b^0 + k_{\rm B} T \left[m \ln\left(\frac{m}{M}\right) + \left(M - m\right) \ln\left(\frac{M - m}{M}\right) \right] \right\},$$
(15)

где n – число лигандов, связанных с зондом pt, и m – число лигандов, связанных с зондом pm. Таким образом, свободная энергия слоя с зондами зависит от числа полностью комплементарно гибридизованных зондов N_{pt} , числа не полностью комплементарно гибридизованных зондов N_{pm} и количества лигандов, связанных с дуплексами pt и pm (для N_1 и N_2 , соответственно):

$$G_{CL}(N_{pt}, N_{pm}, N_{1}, N_{2}) = G_{C}(N_{pt}, N_{pm}) + (N_{1} + N_{2})\mu_{b}^{0}$$

$$+ k_{B}T \left[N_{1} \ln \left(\frac{N_{1}}{NN_{pt}} \right) + (NN_{pt} - N_{1}) \ln \left(\frac{NN_{pt} - N_{1}}{NN_{pt}} \right) \right]$$

$$+ k_{B}T \left[N_{2} \ln \left(\frac{N_{2}}{MN_{pm}} \right) + (MN_{pm} - N_{2}) \ln \left(\frac{MN_{pm} - N_{2}}{MN_{pm}} \right) \right].$$
(16)

Здесь $N_1 = nN_{pt}$ и $N_2 = mN_{pm}$. Химический потенциал лигандов, связанных с комплементарным дуплексом *pt*, будет иметь следующий вид:

$$\mu_b^1 = \frac{\partial G_{CL}}{\partial N_1} = \mu_b^0 + k_{\rm B} T \ln \frac{r_1}{1 - r_1}, \qquad (17)$$

где величина $r_i = N_1/(NN_{pt})$ характеризует степень адсорбции лигандов на дуплексе *pt*. Химический потенциал лигандов, связанных с частично комплементарным дуплексом *pm*, будет

$$\mu_b^2 = \frac{\partial G_{CL}}{\partial N_2} = \mu_b^0 + k_{\rm B} T \ln \frac{r_2}{1 - r_2} , \qquad (18)$$

где $r_2 = N_2/(NN_{pm})$.

В то же время, химические потенциалы обмена гибридизованных зондов *pt* и *pm* будут иметь вид:

$$\Delta \mu_{pt} = \Delta \mu_{pt}^{0} + N \frac{\partial \gamma_{el}}{\partial \sigma} + k_{B} T \ln \frac{x}{1 - x - y} + N k_{B} T \ln (1 - r_{1}),$$

$$\Delta \mu_{pm} = \Delta \mu_{pm}^{0} + N \frac{\partial \gamma_{el}}{\partial \sigma} + k_{B} T \ln \frac{y}{1 - x - y} + N k_{B} T \ln (1 - r_{2}),$$
(19)

где $y = N_{pm} / N_0$.

Равновесное состояние между лигандами, мишенями, несовместимыми последовательностями в растворе и гибридизованными зондами будет описываться следующими условиями:

$$\mu_b^1 = \mu_l,$$

$$\mu_b^2 = \mu_l,$$

$$\Delta \mu_{pt} = \mu_t,$$

$$\Delta \mu_{pm} = \mu_m,$$
(20)

где μ_m является потенциалом свободных несовместимых последовательностей *m*. В приближении слабого раствора величину μ_m можно оценить как $\mu_m = \mu_m^0 + k_{\rm B}T \ln c_m$, где величина c_m является концентрацией последовательностей *m*.

4. Результаты и их обсуждение

Изотерма гибридизации мишеней в отсутствие лигандов $x_0(c_t)$ [11] воспроизводится путем подстановки значения r = 0 в уравнение (12). Рассмотрим сдвиг изотермы гибридизации $\delta x = x - x_0$, вызванный лигандами.

Равновесная степень адсорбции r^* составляет

$$r^* = \frac{c_l K_l}{1 - c_l K_l} \,. \tag{21}$$

Таким образом, эффект адсорбции интеркалирующих лигандов сводится к перенормировке константы связывания *K*_t:

$$\tilde{K}_t = K_t \exp\left(-N\ln\left(1-r^*\right)\right).$$
(22)

Плотность электростатической свободной энергии слоя с зондами γ_{el} была оценена в работе [11] в приближении двухкомпонентного ящика [21–24]. В этом приближении ступенчатый профиль распределения мономеров позволяет рассматривать полиэлектролиты на поверхности как непрерывную область с рав-

номерным распределением заряда. При высоком содержании солей экранирование в заряженном слое приводит к следующему выражению для плотности электростатической свободной энергии:

$$\frac{\gamma_{\rm el}}{k_{\rm B}T} = 4\pi\sigma^2 l_{\rm B} \frac{r_{\rm D}^2}{H},\tag{23}$$

где $l_{\rm B} = e^2/(\in k_{\rm B}T)$ – длина Бьоррума, \in – диэлектрическая проницаемость, $r_{\rm D}$ – дебаевская длина экранирования и H – толщина слоя с зондами. При этом предполагается, что заряды распределяются в этом слое равномерно. Так как каждая цепь содержит заряд –eN, плотность заряда σ зависит от степени гибридизации x как

$$\sigma = \sigma_0 \left(1 + x \right), \tag{24}$$

где $\sigma_0 = NN_0/A$ и A – площадь слоя с зондами.

Изотермы гибридизации, полученные с помощью уравнении (12), (21), (22) и (24), показаны на рис.2.

Таким образом, интеркалирующие лиганды вызывают существенное увеличение степени гибридизации. Одним из важных параметров, ответственных за



Рис.2. Зависимость степени гибридизации от концентрации мишеней: l - в присутствие лигандов, 2 - сдвиг изотермы гибридизации и 3 - без лигандов. Результаты получены для значений параметров $l_B \approx 7 \text{ A}, r_D \approx 3 \text{ A}, K_t = 10^9 \text{ M}^{-1}$ и $\Gamma \approx 2.57$.

чувствительность ДНК-чипа является концентрация мишеней, которая приводит к половинной гибридизации c_{50}^{t} [4–11]. Сдвиг концентрации c_{50}^{t} по сравнению со случаем без лигандов δc_{50}^{t} составляет

$$\delta c_{50}^{t} = \frac{e^{3\Gamma/2}}{K_{t}} \left[\left(\frac{c_{l}K_{l}}{c_{l}K_{l}+1} \right)^{N} - 1 \right],$$
(25)

где $\Gamma = 8\pi N \sigma_0 l_{\rm B} r_{\rm D}^2 / H$. Сдвиг концентраций для половинной гибридизации δc_{50}^t зависит от концентрации лигандов *l* (рис.3).



Рис.3. Зависимость сдвига концентраций для половинной гибридизаций от $K_l c_l$.

Таким образом, интеркалирующие лиганды, связанные с гибридизованными зондами *pt*, существенно снижают концентрацию половинной гибридизации, а затем влияют на чувствительность ДНК-чипа в случае неконкурентной гибридизации.

Из системы уравнений (20) получаем изотерму гибридизации в случае конкурентной гибридизации на поверхности:

$$\frac{x}{1-x-y} = c_t \tilde{K}_t \exp\left(-\frac{N}{k_{\rm B}T} \frac{\partial \gamma_{\rm el}}{\partial \sigma}\right),$$

$$\frac{y}{1-x-y} = c_m \tilde{K}_m \exp\left(-\frac{N}{k_{\rm B}T} \frac{\partial \gamma_{\rm el}}{\partial \sigma}\right),$$
(26)

где $\tilde{K}_t = K_t (1 - r_1^*)^{-N}$ и $\tilde{K}_m = K_m (1 - r_2^*)^{-M}$ являются перенормированными константами связывания, аналогичными результатам, полученным для случая без лигандов [11]:

$$K_{t} = \exp\left(-\frac{\mu_{pt}^{0} - \mu_{p}^{0} - \mu_{t}^{0}}{k_{\rm B}T}\right),$$

$$K_{m} = \exp\left(-\frac{\mu_{pm}^{0} - \mu_{p}^{0} - \mu_{m}^{0}}{k_{\rm B}T}\right).$$
(27)

Если химический потенциал связанных лигандов μ_b^0 в исходном состоянии один и тот же для дуплексов *pt* и *pm*, то равновесная степень спиральности $r_1^* = r_2^*$. В результате получим, что

$$r^* = \frac{c_l K_l}{c_l K_l + 1},$$
 (28)

где константа связывания лигандов

$$K_{l} = \exp\left(-\frac{\mu_{b}^{0} - \mu_{l}^{0}}{k_{\rm B}T}\right).$$
(29)

Таким образом, в случае конкурентной гибридизации на поверхности интеркаляция лигандов значительно увеличивает константы связывания мишеней и несовместимых последовательностей, вследствие чего повышается чувствительность ДНК-чипа.

В то же время, влияние лигандов является более выраженным для целевых последовательностей t из-за экспоненциальной зависимости от количества мест связывания N и M для констант связывания

$$\tilde{K}_{t} = K_{t} \left(1 - r^{*} \right)^{-N},$$

$$\tilde{K}_{m} = K_{m} \left(1 - r^{*} \right)^{-M}.$$
(30)

Данный эффект особенно важен при высоких значениях параметра K_lc_l , что соответствует высокой концентрации лигандов и/или большим значениям константы связывания K_l . Если количество мест связывания M для несовместимых дуплексов *pm* существенно отличается от количества мест связывания комплементарных дуплексов *pt*, то можно получить значительное увеличение селективности.

5. Заключение

Исследованы термодинамические свойства поверхности ДНК-чипа с закрепленными к нему ДНК-зондами, взаимодействующими с ДНК-мишенями и лигандами в растворе. Проанализированы некоторые факторы, влияющие как на термодинамику гибридизации ДНК на границе раздела твердое тело–раствор. Для случаев неконкурентной и конкурентной гибридизации ДНК на поверхности исследованы такие термодинамические характеристики системы, как изотермы гибридизации и концентрация ДНК-мишеней, соответствующие половиннной гибридизации ДНК-мишеней с пробами. Проведен сравнительный анализ изотерм гибридизации ДНК-зонд с ДНК-мишенями и ДНК с последовательностями, лишь частично комплементарными ДНК-зондам, который показывает, что связывание с интеркалирующими лигандами приводит к увеличению избирательности и чувствительности ДНК-чипов.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. D. Ivnitski, I. Abdel-Hamid, P. Atanasov, E. Wilkins. Biosensors and Bioelectronics, 14, 599 (1999).
- J. Labuda, A.M.O. Brett, G. Evtugyn, M. Fojta, M. Mascini, M. Ozsoz, I. Palchetti, E. Paleček, J. Wang. Pure Appl. Chem., 82, 1161 (2010).
- 3. J.H. Watterson, P.A.E. Piunno, U.J. Krull. Anal. Chem. Acta, 457, 29 (2002).
- 4. A. Halperin, A. Buhot, E.B. Zhulina. J. Phys.: Condens. Matter., 18, S463 (2006).
- 5. G. Ananyan, A. Avetisyan, L. Aloyan, Y. Dalyan. Biophys. Chem., 156, 96 (2011).
- A.A. Ghazaryan, Y.B. Dalyan, S.G. Haroutiunian, A. Tikhomirova, T.V. Chalikian. J. Amer. Chem. Soc., 128, 1914 (2006).
- 7. R.F. Pasternack, J.I. Goldsmith, S. Szep, E.J. Gibbs. Biophys. J., 75, 1024 (1998).
- D.M. Hinckley, G.S. Freeman, J.K. Whitmer, J.J. de Pablo. J. Chem. Phys., 139, 144903 (2013).
- 9. D.M. Hinckley, J.P. Lequieu, J.J. de Pablo. J. Chem. Phys., 141, 035102 (2014).
- 10. A.W. Peterson, R.J. Heaton, R.M. Georgiadis. Nucl. Acids Res., 29, 5163 (2001).
- 11. A. Halperin, A. Buhot, E.B. Zhulina. Biophys. J., 86, 718 (2004).
- 12. M.F. Hagan, A.K. Chakraborty. J. Chem. Phys., 120, 4958 (2004).
- 13. M.M.A. Seckar, W. Bloch, P.M.S. John. Nuc. Acids Res., 33, 366 (2005).
- N.V. Sorokin, V.R. Chechetkin, S.V. Pan'kov, O.G. Somova, M.A. Livshits, M.Y. Donnikov, A.Y. Turygin, V.E. Barsky, A.S. Zasedatelev. J. Biomol. Struct. Dyn., 24, 57 (2006).
- 15. D. Irving, P. Gong, R. Levicky. J. Phys. Chem. B, 114, 7631 (2010).
- 16. T.J. Schmitt, T.A. Knotts IV. J. Chem. Phys., 134, 205105 (2011).
- 17. S.M. Nelson, L.R. Ferguson, W.A. Denny. Mutat. Res., 623, 24 (2007).
- V.V. Kostjukov, A.A.H. Santiago, F.R. Rodriguez, S.R. Castilla, J.A. Parkinson, M.P. Evstigneev. Phys. Chem. Chem. Phys., 14, 5588 (2012).
- 19. C.G. Ricci, P.A. Netz. J. Chem. Inf. Model., 49, 1925 (2009).
- 20. C. Tanford. Proceed. Natl. Acad. Sci. USA, 78, 270 (1981).

21. P. Pincus. Macromolecules, 24, 2912 (1991).

22. J. Wittmer, J.F. Joanny. Macromolecules, 26, 2691 (1993).

23. O.V. Borisov, E.B. Zhulina, T.M. Birshtein. Macromolecules, 27, 4795 (1994).

24. I.Y. Wong, N.A. Melosh. Biophys. J., 98, 2954 (2010).

ጉህው-የኮጣኮ ՀኮԲՐኮԴኮԶԱՑኮԱՅኮ ኮԶበԹԵՐՄԻ ՎՐԱ ԼԻԳԱՆԴՆԵՐԻ ՀԵՏ ԿԱՊՄԱՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ

Հ.Լ. ԾԱՏՈՒՐՅԱՆ, Շ.Ա. ՏՈՆՈՅԱՆ, Վ.Ֆ. ՄՈՐՈԶՈՎ, Ե.Շ. ՄԱՄԱՍԱԽԼԻՍՈՎ

Վերլուծված են այն գործոնները, որոնք ազդում են հիբրիդիզացիայի թերմոդինամիկայի և ԴՆԹ-ԴՆԹ դուպլեքսների կայունության վրա։ Հետազոտված է ԴՆԹ-ի ինչպես ոչ մրցակցային հիբրիդիզացիան, այնպես էլ մրցակցային հիբրիդիզացիան մակերևույթին։ Յույց է տրված, որ ինտերկալյացիոն լիգանդերի հետ կապվելը բերում է ԴՆԹչիպերի զգայունության և սելեկտիվության աՃին։

THE EFFECT OF LIGANDS BINDING ON THE ISOTHERM OF HYBRIDIZATION OF THE DNA-CHIP

H.L. TSATURYAN, Sh.A. TONOYAN, V.F. MOROZOV, Y.Sh. MAMASAKHLISOV

The issues are analyzed, affecting both hybridization thermodynamics and DNA duplex stability. The non-competitive hybridization of DNA as well as competitive hybridization on the surface were investigated. It is shown, that DNA binding results to the increases of selectivity and sensibility of the DNA-chips.