



Биол. журн. Армении, 2 (65), 2013

ВЛИЯНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ МУЛЬТИПЛИКАТИВНОГО ШУМА НА СТОХАСТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ПРИ АДСОРБЦИИ ЛИГАНДОВ НА МАКРОМОЛЕКУЛАХ

В.Б. АРАКЕЛЯН¹, С.В. АРУТЮНЯН², В.К. АНДРИАСЯН³

¹ Ереванский госуниверситет, кафедра молекулярной физики
v.arakelyan@ysu.am

² Ереванский государственный медицинский университет, кафедра медицинской физики,
³ Institute of Molecular Life Sciences, University of Zurich, Winterthurerstrasse 190, CH -8085
Zurich, Switzerland

Исследовано влияние мультипликативного шума на адсорбцию лигандов на макромолекулах в условиях, когда адсорбированный лиганд изменяет структуру адсорбционного центра. Вычислен стохастический потенциал адсорбционного центра макромолекулы. Показано, что при некоторых значениях параметров адсорбции внешний шум может индуцировать бистабильный режим адсорбции лигандов на макромолекулах.

ДНК – лиганд – адсорбция – мультипликативный шум

Ուսումնասիրված է մոլեկուլային կապի աղմուկի ազդեցությունը մակրոմոլեկուլներում լիգանդների ադսորբցիայի վրա, երբ ադսորբցված լիգանդը փոխում է ադսորբցիայի կենտրոնի կառուցվածքը: Հաշված է մակրոմոլեկուլի ադսորբցիայի կենտրոնի ստոխաստիկ պոտենցիալը: Ցույց է տրված, որ ադսորբցիայի պարամետրերի որոշ արժեքների դեպքում արտաքին աղմուկը կարող է առաջ բերել մակրոմոլեկուլների վրա լիգանդների ադսորբցիայի բիստաբիլ ռեժիմ:

ԴՆԹ – լիգանդ – ադսորբցիա – մոլեկուլային կապի աղմուկ

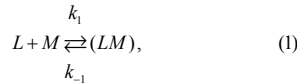
The influence of the multiplicative noise on stochastic potential during the adsorption of ligands on macromolecules is investigated under the condition when the adsorbed ligand modifies the structure of the adsorbing center. The stochastic potential of the adsorption center of the macromolecule is found. It is shown that at some values of the adsorption parameters, the external noise may induce a bistable regime of adsorption of ligands on the macromolecules.

DNA – ligand – adsorption – multiplicative noise

В подавляющем большинстве случаев явление адсорбции рассматривают в приближении, когда адсорбируемый лиганд не влияет на структуру адсорбционного центра [2,3,6,7]. Однако поскольку, как правило, адсорбционный центр макромолекул окружен легкоподвижными полярными или заряженными атомарными группами, а адсорбируемый лиганд в свою очередь также может быть заряжен или иметь дипольную группу, то при адсорбции следует ожидать достаточно сильное взаимодействие адсорбируемого лиганда с адсорбционным центром, в результате которого может происходить изменение структуры адсорбционного центра макромолекулы.

В работе [5] детально было исследовано влияние деформации адсорбционного центра на процесс связывания лигандов с макромолекулами и получен ряд новых и неожиданных результатов. В этой работе будет исследовано влияние интенсивности мультипликативного шума на адсорбцию лигандов на ДНК в условиях, когда адсорбируемый лиганд деформирует потенциальную яму адсорбционного центра.

Теоретическая часть. Адсорбцию и десорбцию лигандов на макромолекулах представим как квазихимическую реакцию связывания и распада лиганда с адсорбционным центром. В простейшем случае, когда адсорбируется один тип лиганда и с одним адсорбционным центром связывается один лиганд, квазихимическая реакция связывания лиганда L со свободным адсорбционным центром M записывается в виде:



где (LM) – комплекс лиганда с адсорбционным центром; k_1 и k_{-1} – константы скоростей образования и распада комплекса (LM) . Уравнение, описывающее изменение во времени среднего заполнения адсорбированных центров $\bar{r}$ имеет вид

$$\frac{d\bar{r}}{dt} = k_1 c_f (1 - \bar{r}) - k_{-1} \bar{r} \quad (2)$$

где c_f – концентрация лигандов в растворе. Взаимосвязанный процесс адсорбции лигандов на макромолекуле и изменение структуры адсорбционного центра подробно исследовано в работе [5]. Принимается, что при попадании лиганда в потенциальную яму адсорбционного центра, ее глубина несколько увеличивается, а при выходе лиганда из потенциальной ямы ее глубина релаксирует к первоначальному значению, которую имела яма до попадания в нее лиганда. Считаем, что деформация потенциальной ямы связана с конформационными изменениями макромолекулы в результате взаимодействия лиганда с атомарными группами вблизи адсорбционного центра. Принимаем, что величина углубления потенциальной ямы пропорциональна обобщенной конформационной переменной. Далее считаем, что изменение конформационной переменной со временем при связывании лиганда с адсорбционным центром пропорциональна как среднему заполнению адсорбционного центра, так и силе упругости, которая возникает в результате взаимодействия лиганда с подвижными атомарными группами адсорбционного центра. Учитывая эти обстоятельства, можно записать следующее окончательное уравнение, описывающее изменение глубины потенциальной ямы со временем [1,5]

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

где x – углубление потенциальной ямы в единицах $k_B T$ (k_B – постоянная Больцмана, T – абсолютная температура), τ – время релаксации конформационных изменений, x_∞ – предельное значение углубления при бесконечной длительности пребывания лиганда в потенциальной яме. Система нелинейных дифференциальных уравнений (2)-(3) описывает согласованный процесс адсорбции и изменение конформационной переменной в каждом адсорбционном центре. Систему уравнений (2)-(3) можно упростить. Считаем, что переменная r реагирует на мгновенное значение переменной x , т.е. она является “быстрой” переменной. Тогда в силу адиабатического принципа исключения “быстрых” переменных, решение уравнения (2) берем для квазистационарного режима

$$\bar{r}(x) = \frac{c_f K_0}{\exp(-x) + c_f K_0}, \quad (4)$$

где K_0 – константа равновесия для квазихимической реакции (1) без учета углубления потенциальной ямы адсорбционного центра, которая связана с константой равновесия при учете углубления потенциальной ямы K соотношением $K = K_0 \exp(x)$ [5]. Подставив (4) в (3) и введя безразмерное время $t' = t / \tau$, получим следующее нелинейное динамическое уравнение, описывающее изменение x во времени

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

где $\beta = x_\infty$, $\gamma = c_f K_0$. 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 шума $\xi(t)$, среднее значение которого равно нулю, т. е. в виде $\bar{\xi(t)} = 0$, $\xi(0) \cdot \xi(t) = \delta(t)$, где $\delta(t)$ – дельта функция [4]. Имеем следующее выражение для $\beta(t)$

$$\beta(t) = \bar{\beta} + \sigma_\beta \cdot \xi(t), \quad (6)$$

где σ_β^2 – интенсивность шума. Подставив (6) в (5) получим следующее стохастическое уравнение, описывающее изменение во времени конформационной переменной $x(t)$

$$\frac{dx}{dt} = -x + \frac{\gamma \bar{\beta}}{e^{-x} + \gamma} + \frac{\gamma \sigma_\beta \cdot \xi(t)}{e^{-x} + \gamma}. \quad (7)$$

Для удобства дальнейших вычислений перепишем (7) в стандартном виде [7]

$$\frac{dx}{dt} = f(x) + \sigma_\beta \cdot g(x) \cdot \xi(t), \quad (8)$$

где

$$f(x) = -x + \frac{\gamma \bar{\beta}}{e^{-x} + \gamma}, \quad (9)$$

$$g(x) = \frac{\gamma}{e^{-x} + \gamma}. \quad (10)$$

Уравнение (8) относится к стохастическому уравнению мультипликативного типа. Если интерпретировать уравнение (8) в смысле Стратановича, то согласно известной процедуры [4], можно получить следующее выражение для стохастического потенциала

$$U(x) = - \left(\left(\int_0^x f(u) du / g^2(u) \right) - \frac{\sigma_\beta^2}{2} \ln g(x) \right). \quad (11)$$

Подставив в (11) явные выражения для $f(x)$ и $g(x)$ из (9) и (10) получим следующее окончательное выражение для стохастического потенциала в виде

$$U(x, \gamma, \beta) = - \frac{1}{2\gamma^2} \cdot \exp(-2x) \cdot \left(x + \frac{1}{2} \right) - \frac{2}{\gamma} \exp(-x) \cdot \left(x + 1 - \frac{\beta}{2} \right) + \frac{x^2}{2} - \beta \cdot x - \frac{\sigma_\beta^2}{2} \ln \left(\frac{\exp(-x) + \gamma}{\gamma} \right). \quad (12)$$

От свойств стохастического потенциала (12) зависят режимы адсорбции лигандов на макромолекулах. Эффективный детерминистический потенциал нашей системы легко получить из уравнения (5) и он равен

$$U_{\text{eff}}(x, \gamma, \beta) = \frac{x^2}{2} - \beta \cdot (x - \ln(\gamma + \exp(-x))). \quad (13)$$

Результаты и обсуждение. Проанализируем стохастический потенциал (12) при различных значениях параметров, входящих в выражение (12). В работе [5] было показано, что при детерминистическом описании в зависимости от значения параметров, могут реализоваться различные режимы адсорбции, причем в определенном интервале значений параметров адсорбция лигандов может происходить и в бистабильном режиме. Исследуем действие интенсивности мультипликативного шума на стохастический потенциал (12) при тех значениях параметров адсорбции, когда детерминистическое описание не приводит к бистабильному режиму адсорбции. Для определения интервалов изменения таких значений параметров адсорбции, следует стандартным образом провести анализ правой части уравнения (5). Результаты анализа показывают, что при $\beta \leq 4$ и произвольном положительном γ (так как по определению $\gamma = c_f K_0$) при детерминистическом описании невозможна реализация бистабильного режима адсорбции. Для определенности мы возьмем значение $\beta = 1$. На рис.1 представлен график эффективного детерминистического потенциала в зависимости от x

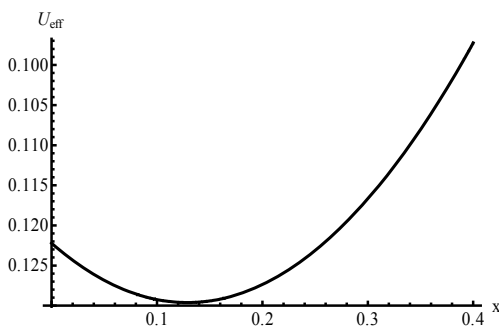


Рис. 1. Зависимость эффективного детерминистического потенциала (13) от конформационной переменной x при $\beta = 1$ и $\gamma = 0,13$.

Из рис.1 видно, что при $\beta = 1$ и $\gamma = 0,13$ эффективный детерминистический потенциал U_{eff} , который задается формулой (13), имеет один минимум. Это означает, что адсорбция лигандов на макромолекулах идет в моностабильном режиме.

Если учесть, что на адсорбцию лигандов действует мультипликативный шум, то процесс адсорбции следует описать с помощью стохастического потенциала, график которого представлен на рис. 2.

Из рис.2 видно, что при тех же значениях параметров β и γ , что и на рис.1, но при наличии мультипликативного шума интенсивностью $\sigma^2_\beta = 2,25$, зависимость стохастического потенциала от конформационной переменной имеет уже два минимума. Это означает, что адсорбция лигандов на макромолекулах идет в бистабильном режиме.

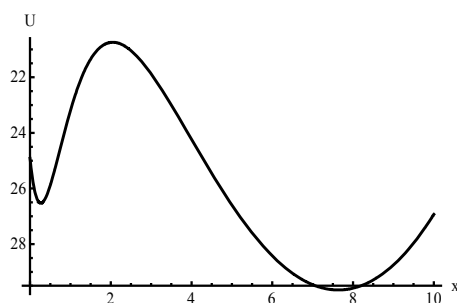


Рис. 2. Зависимость стохастического потенциала (12) от конформационной переменной x при $\beta = 1$, $\gamma = 0,13$ и интенсивности мультипликативного шума $\sigma^2_\beta = 2,25$.

Наличие одного или двух минимумов на кривой зависимости потенциала от конформационной переменной приводит к тому, что в зависимости от параметров могут реализоваться различные режимы адсорбции лигандов на макромолекулах – изотерма Ленгмюра, суммы двух изотерм Ленгмюра, S-образная изотерма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гайдидей Ю.Б., Магура И.С., Пивоварова Н.В., Харкянен В.Н., Чинаров В.А. Описание функционирования потенциалуправляемого ионного канала на основе ион-конформационного взаимодействия. Биол. мембраны. 8, 6, с. 648-655, 1991.
2. Заседателев А.С., Гурский Г.В., Волькенштейн М.В. Теория одномерной адсорбции. 1. Адсорбция малых молекул на гомополимере. Мол. биология, 5, с.245-490, 1971.
3. Нечипуренко Ю.Д., Гурский Г.В. Термодинамические модели связывания лигандов с ДНК. Биофизика, 48, с.773-796, 2003.
4. Хорстхемке В., Лефевр Р. Индуцированные шумом переходы. М., Мир, с.400, 1987.
5. Arakelyan V.B., Haroutiunian S.G., Abgaryan G.A., Arakelyan H.V., Haroutunyan T.S. Ligand Binding With Continuous Modification of Binding Sites. J. Biomol. Struct. Dyn., 22, 2, p. 245-252, 2004.
6. Crothers D. Calculation of binding isotherms for heterogeneous polymers. Biopolymers, 6, p.575-584, 1968.
7. McGhee J.D., Von Hippel P.H. Theoretical Aspects of DNA-Protein Interactions: Co-operative and Non-co-operative Binding of Large Ligands to One-dimensional Homogeneous Lattice. J. Mol. Biol., J. Mol. Biol. 86, p.469-489, 1974.

Поступила 05.02.2013