

КИНЕТИКА СВЯЗЫВАНИЯ ЛИГАНДОВ С РЕЦЕПТОРАМИ ПРИ НАЛИЧИИ МУЛЬТИПЛИКАТИВНОГО ШУМА

В.Б. АРАКЕЛЯН^{1,2}, С.В. АРУТЮНЯН³, С.П. КОЧАРЯН³,
И.В. ВАРДАНЯН^{1*}, С.Г. АРУТЮНЯН¹, Н.С. АНАНИКЯН^{4,2}

¹Ереванский государственный университет, Ереван, Армения

²Институт синхротронных исследований КЕНДЛ, Ереван, Армения

³Ереванский государственный медицинский университет имени Мхитара Гераци,
Ереван, Армения

⁴Национальная научная лаборатория им. А.И. Алиханяна, Ереван, Армения

*e-mail: ishkhan@ysu.am

(Поступила в редакцию 1 марта 2024 г.)

Теоретически исследовано связывание лигандов с рецепторами в случае, когда под воздействием флуктуаций внешней среды флуктуирует число лигандов в растворе. Получено мультипликативное стохастическое дифференциальное уравнение, которое описывает изменение во времени числа лиганд-рецепторных комплексов. Вычислены среднее число лиганд-рецепторных комплексов и его дисперсия. Получена изотерма связывания лигандов с рецепторами. Показано, что наличие мультипликативного шума приводит к тому, что процесс связывания лигандов с рецепторами становится пороговым – в области малых концентраций лигандов при некотором соотношении между параметрами связывания и интенсивностью мультипликативного шума не происходит образование лиганд-рецепторного комплекса. Показано, что с ростом концентрации лигандов время релаксации среднего числа лиганд-рецепторных комплексов уменьшается, а с ростом интенсивности шума – увеличивается. Показано также, что при малых значениях интенсивности внешнего шума дисперсия пропорциональна интенсивности внешнего шума и линейно растет с увеличением интенсивности шума.

1. Введение

Известно, что необходимым условием существования организмов и клеток является их взаимодействие с внешней средой и друг с другом. Информацию (сигналы) организм получает, как правило с помощью рецепторов, а затем использует эту информацию для координации своей деятельности. Имеется большое разнообразие клеточных рецепторов, но мы рассмотрим работу лишь мембранных рецепторов, которые в большинстве случаев представляют собой трансмембранные белковые молекулы, способные обратимо связывать различные “сигнальные” молекулы (лиганды) [1–3]. Образование лиганд-рецепторного комплекса является важным звеном и началом запуска сложного механизма клеточного ответа на сигнал. Величина клеточного ответа, согласно классической теории молекулярной рецепции, пропорциональна числу лиганд-рецепторных комплексов [4]. Хотя исследования показали, что часто клеточный ответ может

возникнуть после многостадийной трансформации лиганд-рецепторного комплекса [4, 5], но все же одним из наиболее важных задач теории молекулярной рецепции является расчет числа лиганд-рецепторных комплексов и его зависимость от различных параметров внешней среды. Процесс образования лиганд-рецепторного комплекса описывается на основе закона действующих масс [4]. При этом следует учесть, что среда, в которой формируется лиганд-рецепторный комплекс, не является строго детерминированной, и на процесс формирования комплекса практически всегда действуют флуктуации среды, т.е. внешний шум. Несмотря на это обстоятельство, проблема влияния внешнего шума на рецепцию сигнала практически не исследована. Именно этой проблеме и посвящено данное исследование. Хорошо известно, что действие внешнего шума на физико-химическую систему может быть значительным и весьма необычным [6–9]. По этой причине становится важным и актуальным исследовать влияние внешнего шума на работу мембранных рецепторов. Исследования, проведенные в данной работе, могут представлять интерес и в том смысле, что здесь рассматривается рецепторный процесс в среде, которая по своим свойствам ближе к реальной, т.е. в среде, параметры которой меняются случайным образом. Следует отметить, что влияние внешнего шума на физико-химическую систему проявляется в виде или ланжевенковского шума, или в виде мультипликативного шума. Проблема влияния ланжевенковского шума на рецепторную систему была исследована нами в работе [10]. Данная работа посвящена теоретическому исследованию влияния интенсивности мультипликативного шума на кинетику связывания лигандов с рецепторами. Результат воздействия ланжевенковского и мультипликативного шумов на физико-химические системы разный [8, 11, 12]. Важно отметить, что в случае действия внешнего шума, уровень флуктуаций числа лиганд-рецепторных комплексов не зависит от размеров системы и контролируется внешними случайными силами [12]. В случае же действия внутреннего шума, который связан с случайным характером взаимодействия лигандов с рецепторами, уровень относительных флуктуаций числа комплексов с увеличением размеров системы становится пренебрежимо малым, в согласии с известным результатом из статистической физики [13].

2. Теоретическая часть

Следуя работе [10], вначале приведем результаты детерминистического описания связывания лигандов с рецепторами при фиксированных значениях параметров внешней среды, а затем учтем, что под воздействием случайных флуктуаций среды начнут флуктуировать параметры связывания. Флуктуация параметров приводит к тому, что дифференциальное уравнение, описывающее связывание лиганда с рецептором, из класса обыкновенных дифференциальных уравнений переходит в класс стохастических дифференциальных уравнений (СДУ). Как и в [10], рассматриваем пространственно-однородный случай, когда связывание лиганда (L) с рецептором (R) по сравнению с переносом вещества является медленным процессом. На поверхности клетки, которая находится в растворе, имеется N рецепторов, и с одним рецептором связывается одна молекула лиганда. Начальное количество лигандов c_0 много больше начального количества рецепторов N . Стандартная схема описания процесса связывания

лигандов с рецепторами в указанных условиях представляется в следующем виде [10, 11]

$$\begin{array}{c} k_1 \\ L + R = (LR), \\ k_{-1} \end{array} \quad (1)$$

где (LR) – комплекс лиганда с рецептором, k_1 и k_{-1} – константы скоростей образования и распада лиганд-рецепторного комплекса. При указанных выше условиях, детерминистическое уравнение, описывающее изменение во времени числа лиганд-рецепторных комплексов $x(t)$ хорошо известно и имеет вид [10]

$$\frac{dx}{dt} = -(k_{-1} + k_1 c_0)x + Nk_1 c_0, \quad (2)$$

где c_0 – число лигандов в растворе (принимая, что клетка находится в единичном объеме, так что число лигандов в растворе совпадает с его концентрацией). При начальном условии $x(0) = 0$ (в начальный момент времени на поверхности клетки нет лиганд-рецепторных комплексов) решение уравнения (2) имеет вид [10]

$$x(t) = \frac{k_1 c_0 N}{k_{-1} + k_1 c_0} (1 - \exp(-(k_{-1} + k_1 c_0)t)). \quad (3)$$

Из формулы (3) легко определить время релаксации

$$\tau = \frac{1}{k_{-1} + k_1 c_0} \quad (4)$$

и стационарное значение числа лиганд-рецепторных комплексов x_{st}

$$x_{st} = \frac{k_1 c_0 N}{k_{-1} + k_1 c_0}. \quad (5)$$

Под воздействием внешней случайной среды начнут флуктуировать параметры N, c_0, k_1, k_{-1} , входящие в уравнение (2). Чтобы излишне не загромождать работу вычислениями, а результаты исследования сделать более наглядными, представляется целесообразным рассмотреть последовательно влияние флуктуаций внешней среды на каждый из указанных выше параметров по отдельности, оставляя другие на уровне их средних значений. Из вида уравнения (2) следует, что флуктуации параметров переводят уравнение (2) в класс стохастических дифференциальных уравнений (СДУ), причем в зависимости от того, какой параметр флуктуирует, СДУ будет ланжевеновским, когда случайная функция прибавляется к правой части уравнения (2), или же мультипликативным, когда случайная функция умножается на переменную x . В работе [10] был рассмотрен случай, когда флуктуирует число рецепторов N и это привело к тому, что внешний шум оказался ланжевеновским. Было показано [10], что анализ экспериментальных данных с использованием полученных формул, позволяет получить новую информацию о процессе образования лиганд-рецепторного комплекса, а именно, константы скоростей образования и распада лиганд-рецепторного комплекса. В данной работе рассмотрим другой случай, когда под воздействие флуктуаций

внешней среды флуктуирует число свободных лигандов в растворе c_0 . В работе [10, 12, 14] приводятся аргументы в пользу того, что $c_0(t)$ можно представить в виде суммы среднего $\bar{c}_0$ и гауссовского белого шума $\xi(t)$, с характеристиками $\overline{\xi(t)} = 0$, $\overline{\xi(0) \cdot \xi(t)} = \delta(t)$, где $\delta(t)$ – дельта функция. Выбор гауссовского белого шума может быть оправдан тем, что с одной стороны причиной флуктуации числа лиганд-рецепторных комплексов является действие не одного выделенного фактора, а действие множества независимых факторов, и если вклад каждого из них мал, то их суммарное воздействие, согласно центральной предельной теореме, имеет гауссовское распределение. С другой стороны, 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. Таким образом $c_0(t)$ можно представить в виде

$$c_0(t) = \bar{c}_0 + \sigma_c \xi(t), \quad (6)$$

где σ_c^2 – интенсивность шума. Примем, что интенсивность шума не зависит от t , т. е. имеем стационарный шум. Подставив (6) в (2) получим СДУ:

$$\begin{aligned} \frac{dX_t}{dt} &= f_c(X_t) + \sigma_c g(X_t) \xi(t), \\ f_c(X_t) &= -k_{-1} X_t + k_1 \bar{c}_0 (N - X_t), \\ g(X_t) &= k_1 (N - X_t). \end{aligned} \quad (7)$$

Чтобы не вводить новые обозначения в (7) и далее, знак черты усреднения над параметрами опущен, оставлен лишь у параметра, флуктуирующего под воздействием внешнего шума. Поскольку, как это видно из вида уравнения (7), случайная функция умножается на некоторую функцию от x , то уравнение (7) относят к классу мультипликативных СДУ. Определим среднее число лиганд-рецепторных комплексов и его дисперсию, которые являются наиболее важными характеристиками случайного числа лиганд-рецепторного комплекса. Процедура их определения следующая. Вначале для уравнения (7) выписывается соответствующее уравнение Фоккера–Планка, а затем, используя уравнение Фоккера–Планка получают уравнение для первого и второго моментов $\bar{x}$ и $\overline{x^2}$. Поскольку в качестве исходного уравнения берется феноменологическое уравнение (2) и в нем флуктуирующая часть параметра $c_0(t)$ аппроксимируется гауссовским белым шумом, то согласно [15, 16] полученное СДУ интерпретируется в смысле предложенного Стратоновичем, и соответствующее уравнение Фоккера–Планка, как показано в [12], имеет вид:

$$\frac{\partial P(x,t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x} \left(\left[f_c(x) + \frac{\sigma_c^2}{2} g(x)g'(x) \right] P(x,t) \right) + \frac{\sigma_c^2}{2} \frac{\partial^2}{\partial x^2} [g^2(x)P(x,t)] \quad (8)$$

где $P(x,t)$ – вероятность того, что в системе в момент времени t имеется ровно x число лиганд-рецепторных комплексов. Для получения уравнения для моментов переписем уравнение (8) в виде

$$\frac{\partial P(x,t)}{\partial t} = -\frac{\partial}{\partial x}(A(x)P(x,t)) + \frac{1}{2}\frac{\partial^2}{\partial x^2}(B(x)P(x,t)),$$

$$A(x) = f_c(x) + \frac{\sigma_c^2}{2}g(x)g'(x), \quad (9)$$

$$B(x) = \sigma_c^2 g^2(x).$$

В работе [15] приводится подробный вывод уравнений для моментов произвольного порядка. Следуя [15], умножим обе части уравнения (9) на x и x^2 и, усреднив их согласно определению моментов, можно получить уравнения для $\bar{x}$ и $\bar{x}^2$, которые имеют вид:

$$\frac{d\bar{x}}{dt} = \overline{A(x)}, \quad (10)$$

$$\frac{d\bar{x}^2}{dt} = 2\overline{A(x)x} + \overline{B(x)}. \quad (11)$$

Подставив в (10) значение $A(x)$ из (9) с учетом явных выражений для $f_c(x)$ и $g(x)$ из (7), получим следующее окончательное уравнение, описывающее изменение во времени среднего числа лиганд-рецепторных комплексов $\bar{x}$ в виде

$$\frac{d\bar{x}}{dt} = -\alpha\bar{x} + \beta, \quad \alpha = \left(k_{-1} + k_1\bar{c}_0 - \frac{\sigma_c^2}{2}k_1^2\right), \quad \beta = k_1\bar{c}_0N - \frac{\sigma_c^2}{2}k_1^2N. \quad (12)$$

Принимая, что в начальный момент на поверхности клетки не было лиганд-рецепторных комплексов, т.е. при начальном условии $\bar{x}(0) = 0$, из решения уравнения (12) получим следующее выражение для среднего числа лиганд-рецепторных комплексов

$$\bar{x}(t) = \frac{\beta}{\alpha}(1 - \exp(-\alpha t)). \quad (13)$$

Для случая малого шума, когда α больше нуля, из (13), получим время релаксации среднего числа лиганд-рецепторных комплексов в виде

$$\tau_{\bar{x}} = \left(k_{-1} + k_1\bar{c}_0 - \frac{\sigma_c^2}{2}k_1^2\right)^{-1}. \quad (14)$$

Устремив время к бесконечности из формулы (13), определим стационарное значение среднего числа лиганд-рецепторных комплексов $(\bar{x})_{st}$ в виде

$$(\bar{x})_{st} = \frac{k_1\bar{c}_0N - \frac{\sigma_c^2}{2}k_1^2N}{k_{-1} + k_1\bar{c}_0 - \frac{\sigma_c^2}{2}k_1^2}. \quad (15)$$

Используем уравнение (10) и (11) для определения дисперсии $\overline{\Delta x^2} = \bar{x}^2 - (\bar{x})^2$. Продифференцируем дисперсию по времени, получим

$$\frac{d\overline{\Delta x^2}}{dt} = \frac{d\overline{x^2}}{dt} - 2\overline{x} \frac{d\overline{x}}{dt}. \quad (16)$$

Подставив в (16) значения производных для первого и второго моментов из (10) и (11), получим

$$\frac{d\overline{\Delta x^2}}{dt} = 2\overline{A(x)x} + \overline{B(x)} + 2\alpha(\overline{x})^2 - 2\beta\overline{x}. \quad (17)$$

Подставив в (17) соответствующие выражения для $A(x)$ и $B(x)$ из (9) с учетом явных выражений для $f_c(x)$ и $g(x)$ из (7) получим следующее окончательное уравнение, описывающее изменение во времени дисперсии числа лиганд-рецепторных комплексов в виде

$$\begin{aligned} \frac{d\overline{\Delta x^2}}{dt} &= -2\alpha_1 \overline{\Delta x^2} + \delta \left(1 - \frac{\beta_1}{\alpha} (1 - \exp(-\alpha t)) \right), \\ \alpha_1 &= \alpha - \sigma_c^2 k_1^2 / 2, \quad \beta_1 = k_1 \overline{c_0} - \sigma_c^2 k_1^2 / 2, \\ \delta &= \sigma_c^2 k_1^2 N^2. \end{aligned} \quad (18)$$

При решении уравнения (18) следует учесть начальное условие $\overline{\Delta x^2}(0) = 0$. После несложных, но громоздких вычислений получим следующее окончательное выражение для нестационарной дисперсии числа лиганд-рецепторных комплексов

$$\begin{aligned} \overline{\Delta x^2} &= \frac{\delta k_{-1}^2}{2\alpha^2 \alpha_1} (1 - \exp(-2\alpha_1 t)) + \frac{2\delta k_{-1} \beta_1}{\alpha^2 (2\alpha_1 - \alpha)} (\exp(-\alpha t) - \exp(-2\alpha_1 t)) + \\ &+ \frac{\delta \beta_1^2}{2\alpha^2 (\alpha_1 - \alpha)} (\exp(-2\alpha t) - \exp(-2\alpha_1 t)). \end{aligned} \quad (19)$$

Уравнение (19) описывает изменение дисперсии во времени. Из (19) следует что имеет место трехвременная релаксация. Более подробное объяснение приводится в разделе 3.

Из (19) для случая малого шума, когда α и α_1 больше нуля, можно получить следующее выражение для стационарной дисперсии $\overline{\Delta x_{st}^2}$

$$\overline{\Delta x_{st}^2} = \frac{\sigma_c^2 k_1^2 N^2}{2k_{-1} \left(1 + K \overline{c_0} - \frac{\sigma_c^2 k_1^2}{2k_{-1}} \right)^2 \left(1 + K \overline{c_0} - \frac{\sigma_c^2 k_1^2}{k_{-1}} \right)}. \quad (20)$$

где $K = k_1 / k_{-1}$ константа равновесия квазихимической реакции (1).

3. Результаты и их обсуждение

Как и следовало ожидать, при отсутствии внешнего шума, т.е. при условии $\sigma_c = 0$, решение стохастического уравнения (7) в точности переходит в решение соответствующего детерминированного уравнения (2). Из сопоставления (3) и (13) следует, что кинетика увеличения числа лиганд-рецепторных комплексов в случае детерминистического описания и увеличения среднего числа лиганд-рецепторных комплексов, и при наличии мультипликативного шума является

экспоненциальной (рис.1).

Анализ формул (3) и (13), а также рис.1 показывает, что при наличии мультипликативного шума кинетика заполнения рецепторных центров замедляется. Более полное представление о замедлении кинетики заполнения рецепторных

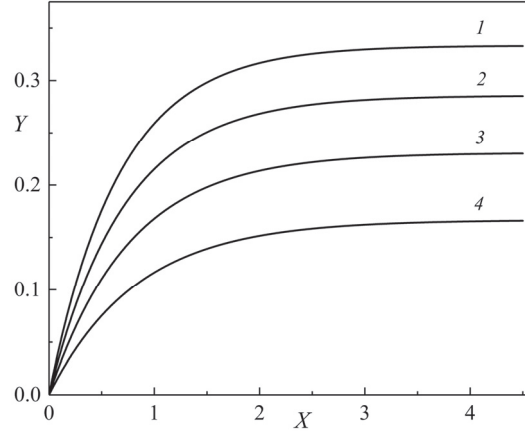


Рис.1. Зависимость доли занятых рецепторных центров $Y = x / N$ от безразмерного времени $X = \tau k_1$ при $\overline{Kc_0} = 0.5$ (при других значениях $\overline{Kc_0}$ кривые качественно не изменяются). Кривая 1 построена по формуле (3) и описывает детерминистическую кинетику заполнения рецепторных центров. Кривые 2, 3 и 4 построены по формуле (13) при различных значениях безразмерного мультипликативного шума $\sigma_c^2 k_1^2 / (2k_{-1})$, равного соответственно 0.1, 0.2 и 0.3.

центров можно получить из анализа времен релаксации (4) и (14). Из (4) и (14) следует, что с увеличением концентрации лигандов в растворе время релаксации как при детерминистическом описании, так и при наличии мультипликативного шума уменьшается (рис.2). Из сопоставления (4) и (14) следует также, что наличие мультипликативного шума приводит к увеличению времени релаксации и, с ростом интенсивности флуктуаций (σ_c^2), увеличивается и время релаксации τ_x^- . Указанные характерные особенности времени релаксации продемонстрированы на рис.2.

Как видно из (15), стационарное значение числа лиганд-рецепторных комплексов $\overline{x_{st}}$ зависит от интенсивности внешнего шума σ_c^2 , что является следствием мультипликативности шума. Заметим, что в случае ланжевеновского шума среднее значение числа лиганд-рецепторных комплексов не зависит от интенсивности внешнего шума [10]. Для более детального анализа и построения соответствующих графиков перепишем (15) в виде

$$r = \left(\overline{Kc_0} - \frac{\sigma_c^2 k_1^2}{2k_{-1}} \right) / \left(1 + \overline{Kc_0} - \frac{\sigma_c^2 k_1^2}{2k_{-1}} \right), \quad (21)$$

$$r = \overline{x_{st}} / N.$$

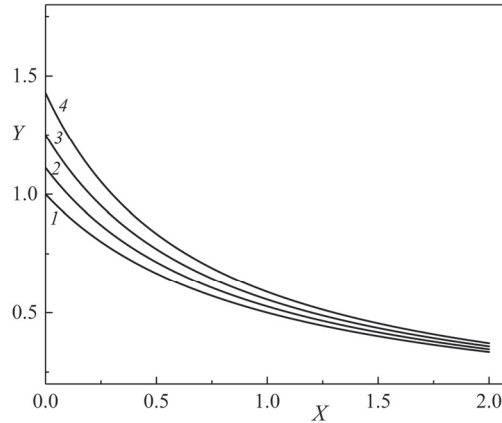


Рис.2. Зависимость безразмерного времени релаксации $Y = \tau k_{-1}$ от безразмерной концентрации лигандов в растворе $X = K \bar{c}_0$. Кривая 1, которая соответствует детерминированному случаю, построена по формуле (4). Кривые 2, 3, 4 построены по формуле (14) при различных значениях безразмерного мультипликативного шума $\sigma_c^2 k_1^2 / (2k_{-1})$, равного соответственно 0.1, 0.2 и 0.3.

Поскольку число лиганд-рецепторных комплексов не может быть меньше нуля, то из (21) следует, что при заданном уровне интенсивности внешнего шума, среднее число лиганд-рецепторных комплексов должно быть больше некоторого критического значения, которое определяется из условия равенства нулю числителя в выражении (21). Это значение равно

$$\bar{c}_0^* = \sigma_c^2 k_1 / 2. \quad (22)$$

График зависимости (21) представлен на рис.3. При построении графика учтено, что $\bar{c}_0 \geq \bar{c}_0^*$. Из рис.3 видно, что если интенсивность внешнего шума отлична от

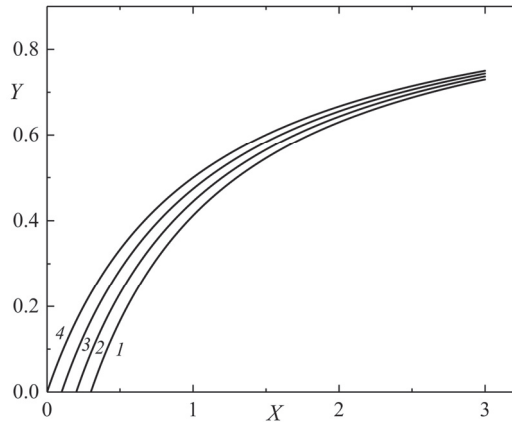


Рис.3. Зависимости среднего числа доли лиганд-рецепторных комплексов $Y = \bar{x}_{st} / N$ от безразмерной концентрации лигандов в растворе $X = K \bar{c}_0$. Кривая 4, построена по формуле (5) и соответствует детерминированному случаю. Кривые 3, 2, 1 построены по формуле (21) при различных значениях безразмерного мультипликативного шума $\sigma_c^2 k_1^2 / (2k_{-1})$, равного соответственно 0.1, 0.2 и 0.3.

нуля, то существует область малых концентраций лигандов в растворе, при которых среднее число лиганд-рецепторных комплексов равно нулю. Из (22) следует, что с увеличением как интенсивности внешнего шума, так и k_1 эта область расширяется. Из рис.3 видно также, что при наличии внешнего шума число лиганд-рецепторных комплексов всегда меньше, чем при отсутствии шума. Эти результаты отличаются как от влияния на адсорбцию ланжевеновского шума, так и адсорбции в среде без шума.

Анализ выражений (19) и (20) показывает, что при переходе к детерминированному пределу, т.е. при $\sigma_c = 0$, дисперсия становится равной нулю. Из формулы (20) для стационарного значения дисперсии числа лиганд-рецепторных комплексов следует, что при малых значениях интенсивности внешнего шума дисперсия линейно зависит от интенсивности внешнего шума. Однако дальнейший рост интенсивности шума приводит к нелинейному росту дисперсии, причем более сильный рост дисперсии наблюдается при низких значениях концентрации лигандов в растворе. Эти особенности роста дисперсии продемонстрированы на рис.4.

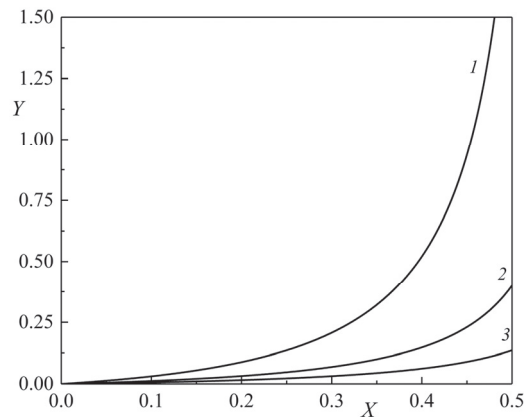


Рис.4. Зависимости стационарной дисперсии $Y = \overline{\Delta x_{st}^2} / N^2$ от безразмерной интенсивности шума $X = \sigma_c^2 k_1^2 / (2k_{-1})$ (построенные по формулам (19–20)) при различных значениях безразмерной концентрации лигандов в растворе Kc_0 , равной соответственно 0.3, 0.2, 0.1.

Следует отметить, что в случае ланжевеновского шума, как следует из результатов работы [10], стационарное значение дисперсии пропорционально интенсивности внешнего шума и линейно растет с увеличением интенсивности шума.

Из формулы (20) следует также, что стационарная дисперсия лиганд-рецепторных комплексов уменьшается с ростом концентрации лигандов в растворе. Зависимость стационарной дисперсии лиганд-рецепторных комплексов от безразмерной концентрации (20) представлена на рис.5. На рис.5 параметром кривых является безразмерная интенсивность внешнего шума. Из рис.5 видно, что с ростом интенсивности внешнего шума растет и дисперсия (см. также рис.4).

Представляет интерес кинетика изменения зависимости нестационарной дисперсии от времени по формуле (19), которая изображена на рис.6. Из рис.6

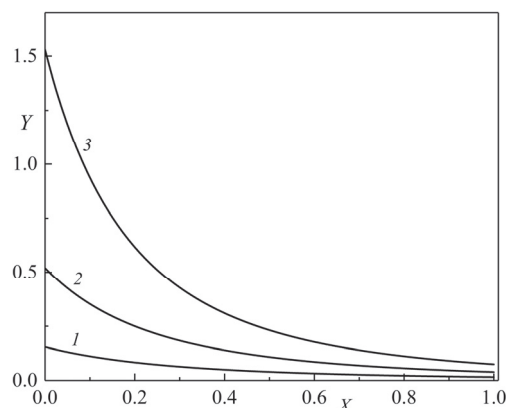


Рис.5. Зависимость стационарной дисперсии $Y = \overline{\Delta x_{st}^2} / N^2$ от безразмерной концентрации лигандов в растворе $X = Kc_0$ (построенная по формуле (20)) при различных значениях безразмерной интенсивности внешнего шума $\sigma_c^2 k_1^2 / (2k_{-1})$, равной соответственно 0.1, 0.2 и 0.3.

видно, что при изменении времени от нуля до очень больших значений дисперсия растет от нуля до своего стационарного значения. Легко заметить, как и ожидали, стационарные значения дисперсий на кривых на рис. 6 в точности совпадают с их значениями на кривых на рис.5 (значения ординат на кривых, соответствующие абсциссе $X = 0.1$). Из формулы (19) можно показать, что на малых временах дисперсия линейно зависит от времени и это видно также на рис.6.

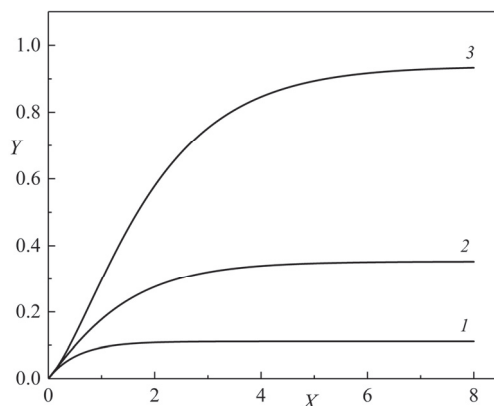


Рис.6. Зависимость дисперсии $Y = \overline{\Delta x_{st}^2} / N^2$ от безразмерного времени $X = tk_{-1}$ (построенная по формуле (19)) при безразмерной концентрации лигандов в растворе $Kc_0 = 0.1$ и при различных значениях безразмерной интенсивности внешнего шума $\sigma_c^2 k_1^2 / (2k_{-1})$, равной соответственно 0.1, 0.2 и 0.3.

4. Заключение

Таким образом, в работе впервые теоретически исследовано влияние мультипликативного шума на кинетику связывания лигандов с рецепторами, получен целый ряд новых и важных результатов. В отличие от детерминистического подхода, стохастический подход позволяет вычислить не только среднее число лиганд-рецепторных комплексов, но и его дисперсию, а также зависимость этих

величин от интенсивности шума. Исследованы влияние концентрации лигандов и интенсивности шума на время релаксации как среднего числа лиганд-рецепторных комплексов, так и дисперсии. Эти новые теоретические результаты будут полезны при анализе передачи сигналов в рецепторных системах. Так, из кривых, представленных на рис.2, следует что выход рецепторного сигнала на стационарный уровень происходит тем быстрее, чем больше концентрация лигандов и константа связывания лиганда с рецептором. Важным представляется также результат, который следует из анализа кривых на рис.5. Из рис.5 видно, что дисперсию рецепторного сигнала можно уменьшить, если увеличить концентрацию лигандов в растворе и константу связывания лиганда с рецептором. Показано, что при наличии мультипликативного шума, изотерма связывания лигандов с рецепторами имеет пороговый характер, т.е. процесс связывания лигандов с рецепторами в области малых концентраций лигандов в растворе начинается с некоторого порогового значения, которое зависит от соотношения между интенсивностью мультипликативного шума, концентрации лигандов в растворе и константы скорости образования лиганд-рецепторного комплекса. Это весьма важный результат, который показывает, что рецепторный сигнал в флуктуирующей среде возникает не при сколь угодно малых концентрациях лигандов, а тогда, когда концентрация лигандов будет превышать некоторое пороговое значение.

Н.С. Ананикян выражает благодарность исследовательским проектам No. SCS 21AG-1C006 and No. SCS 23SC-CNR-1C006.

ЛИТЕРАТУРА

1. **A. Chattopadhyay.** *Advances in Biology*, **2014**, 143023 (2014).
2. **E.S. Severin, M.V. Savvateeva.** *Acta Naturae*, **3**, 20 (2011).
3. **P.L. Yeagle.** *The Membranes of Cells. Chapter 15 – Membrane Receptors*, 401, Academic Press, 2016.
4. **S.D. Varfolomeev, K.G. Gurevich.** *Biokinetics. Practical Course*, FAIR-PRESS, Moscow, 1999.
5. *Cell Signaling Reactions: Single-Molecular Kinetic Analysis.* Y. Sako, M. Ueda (Eds.), Springer, 2011.
6. **J. De la Rubia, M.G. Velarde.** *Phys. Lett. A*, **69**, 304 (1978).
7. **K. Kitahara, W. Horsthemke, R. Lefever, Yu. Inaba.** *Prog. Theor. Phys.*, **64**, 1233 (1980).
8. **A. Fulinski, P.F. Gora.** *Phys. Rev. E*, **64**, 011905 (2001).
9. **J.B. Lalanne, P. François.** *PNAS*, **112**, 1898 (2015).
10. **V.B. Arakelyan, V.P. Danko, R.P. Grigoryan.** *J. Contemp. Phys.*, **52**, 70 (2017).
11. **Д.В. Борисов, А.В. Веселовский.** *Биомедицинская химия*, **66**, 42 (2020).
12. **W. Horsthemke, R. Lefever.** *Noise-Induced Transitions.* Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, N.Y.–Tokyo, 1984.
13. **Р. Кубо.** *Статистическая механика.* Москва, Мир, 1967.
14. **V.B. Arakelyan, S.G. Haroutiunian, H.V. Arakelyan, T.S. Haroutunyan.** *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **20**, 125 (2002).
15. **С.А. Ахманов, Ю.Е. Дьяков, А.С. Чиркин.** *Введение в статистическую радиофизику и оптику.* Москва, Наука, 1981.
16. **С.М. Рытов.** *Введение в статистическую радиофизику.* Москва, Наука, 1976.

ՌԵՑԵՊՏՈՐԻՆԵՐԻ ՀԵՏ ԼԻԳԱՆԴԻՆԵՐԻ ԿԱՊՄԱՆ ԿԻՆԵՏԻԿԱՆ
ՄՈԴԵԼՏԻՊԼԻԿԱՏԻՎ ԱՂՄՈՒԿԻ ԱՌԿԱՅՈՒԹՅԱՆ ԴԵՊՔՈՒՄ

Վ.Բ. ԱՌԱՔԵԼՅԱՆ, Ս.Վ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Ս.Պ. ՔՈՉԱՐՅԱՆ,
Ս.Գ. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ, Ն.Ս. ԱՆԱՆԻԿՅԱՆ

Տեսականորեն ուսումնասիրվել է լիգանդների կապումը ռեցեպտորների հետ, այն դեպքում, երբ արտաքին միջավայրի ֆլուկտուացիաների ազդեցության տակ ֆլուտկուացիայի է ենթարկվում լիգանդների թիվը լուծույթում: Ստացվել է մուլտիպլիկատիվ ստոխաստիկ դիֆերենցիալ հավասարում, որը նկարագրում է լիգանդ-ռեցեպտորային կոմպլեքսների թվի փոփոխությունը ժամանակի ընթացքում: Հաշվարկվել են լիգանդ-ռեցեպտորային կոմպլեքսների միջին թիվը և դրա դիսպերսիան: Ստացվել է ռեցեպտորների հետ լիգանդների կապման իզոթերմը: Ցույց է տրվել, որ մուլտիպլիկատիվ աղմուկի առկայությունը բերում է նրան, որ ռեցեպտորների հետ լիգանդների կապման պրոցեսը դառնում է շեմային՝ լիգանդի ցածր կոնցենտրացիաների տիրույթում կապման պարամետրերի և մուլտիպլիկատիվ աղմուկի որոշ հարաբերակցության դեպքում լիգանդ-ռեցեպտորային կոմպլեքսներ չեն առաջանում: Ցույց է տրվել, որ լիգանդների կոնցենտրացիայի աճի հետ լիգանդ-ռեցեպտորային կոմպլեքսների միջին թվի ռելաքսացիայի ժամանակը նվազում է, իսկ աղմուկի ինտենսիվության աճի հետ՝ մեծանում: Նաև ցույց է տրվել, որ արտաքին աղմուկի ինտենսիվության փոքր արժեքների դեպքում դիսպերսիան ուղիղ համեմատական է արտաքին աղմուկի ինտենսիվությանը և զծային աճում է աղմուկի ինտենսիվության աճի հետ:

KINETICS OF LIGAND BINDING TO RECEPTORS
IN THE PRESENCE OF MULTIPLICATE NOISE

V.B. ARAKELYAN, S.V. HARUTYUNYAN, S.P. KOCHARYAN,
I.V. VARDANYAN, S.G. HAROUTIUNIAN, N.S. ANANIKIAN

The binding of ligands with receptors was theoretically studied in the case when the number of ligands in solution fluctuates under the influence of fluctuations of the external environment. A multiplicative stochastic differential equation has been obtained that describes the time change in the number of ligand-receptor complexes. The average number of ligand-receptor complexes and its variance were calculated. An isotherm of binding of ligands to receptors was obtained. It has been shown that the presence of multiplicative noise leads to the fact that the process of binding of ligands to receptors becomes threshold - in the region of low concentrations of ligands at a certain ratio between the binding parameters and the intensity of the multiplicative noise, the formation of a ligand-receptor complex does not occur. It has been shown that with increasing ligand concentration, the relaxation time of the average number of ligand-receptor complexes decreases, and with increasing noise intensity it increases. It is also shown that at low values of the external noise intensity, the dispersion is proportional to the external noise intensity and increases linearly with increasing noise intensity.