

ՀՀ ԿՐԹՈՒԹՅԱՆ ԵՎ ԳԻՏՈՒԹՅԱՆ ՆԱԽԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆ
ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

ԱՆԴՐԻԱՍՅԱՆ ԱՐԱՄ ԿԱՐԵՆԻ

ԿՈՆՖՈՐՄԱՑԻՈՆ ԱՆՑՈՒՄՆԵՐԸ ՀԵՏԵՐՈԳԵՆ
ԿԵՆՏՐԱԼԻՄԵՐՆԵՐՈՒՄ

Գ.00.02 – Կենսաֆիզիկա և կենսաինֆորմատիկա մասնագիտությամբ
ֆիզիկամաթեմատիկական գիտությունների թեկնածուի
գիտական աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՄԵՂՍԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ 2018

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РА
ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

АНДРИАСЯН АРАМ КАРЕНОВИЧ

КОНФОРМАЦИОННЫЕ ПЕРЕХОДЫ В ГЕТЕРОГЕННЫХ
БИОПОЛИМЕРАХ

АВТОРЕФЕРАТ

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

ЕРЕВАН 2018

Ատենախոսության թեման հաստատվել է Երևանի պետական համալսարանում

Գիտական ղեկավար՝ ֆիզմաթ. գիտ. դոկտոր, դոցենտ
Ե.Շ. Մամասախլիսով

Պաշտոնական ընդդիմախոսներ՝ ֆիզմաթ. գիտ. դոկտոր, պրոֆեսոր
Ա.Թ. Կարապետյան
ֆիզմաթ. գիտ. թեկնածու, դոցենտ
Հ.Ե.Սնգրյան

Առաջատար կազմակերպություն՝ Առաջատար կազմակերպության՝
ՀՀ ԳԱԱ Միջազգային գիտակրթական
կենտրոն

Ատենախոսության պաշտպանությունը տեղի կունենա 2018թ. հունիսի 5-ին ժամը 14⁰⁰-ին, Երևանի պետական համալսարանում գործող ՀՀ ԲՈՀ-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 2018թ. մայիսի 4-ին:

051 Մասնագիտական խորհրդի գիտական
քարտուղար, կենս. գիտ. թեկնածու, դոցենտ  Մ.Ա. Փարսադանյան

Тема диссертации утверждена в Ереванском государственном университете
Научный руководитель: доктор физ.-мат. наук, профессор
Е.Ш. Мамасакхисов

Официальные оппоненты: доктор физ.-мат. наук, профессор
А.Т. Карапетян
кандидат физ.-мат. наук, доцент
А.Е. Снгрян

Ведущая организация: Международный научно-
образовательный центр НАН РА

Защита диссертации состоится 5-го июня 2018г. в 14⁰⁰ часов на заседании Специализированного совета 051 по Биофизике ВАК РА 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 4-го мая 2018г.

Ученый секретарь Специализированного совета 051,
кандидат биол. наук, доцент  М.А. Парсаданян

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. В науке о биополимерах одной из важнейших задач является выяснение основных физических принципов строения и функционирования молекул белков и нуклеиновых кислот. Экспериментально и теоретически установлено, что биологическая активность этих молекул чрезвычайно чувствительна к пространственной организации. В связи с этим существенно важно выявление факторов, влияющих на конформацию биополимеров, а также выяснение закономерностей протекания конформационных перестроек.

К числу основных и, несмотря на достигнутые успехи, еще далеких от своего решения задач относится учет влияния гетерогенности на конформационные свойства биополимеров. Остается ряд открытых вопросов, связанных с влиянием гетерогенности на кооперативность. Более того, некоторые из этих вопросов лежат вне рамок применимости среднеполевого подхода. В частности, вопрос исследования влияния неоднородностей на скоррелированность конформационных состояний (кооперативность) не подлежит рассмотрению на основе среднеполевого подхода.

Именно поэтому представляется интересным дальнейшее теоретическое исследование конформационных переходов в одномерных макромолекулярных системах. Среди специалистов в области статистической физики растет интерес к данным системам как к “полигонам” применения новейших моделей. В настоящее время многокомпонентная модель Поттса является мощным инструментом, применимым к широкому классу задач, как в решеточных и калибровочных моделях квантовой теории поля, так и в физике полимеров от задач случайных блужданий до переходов спираль-клубок. Полученные в последние десятилетия результаты по переходу спираль-клубок с использованием модели Поттса свидетельствует о правомочности такого подхода для описания перехода спираль-клубок как в полипептидах, так и в ДНК. Однако в рамках этого подхода гетерогенность не исследовалась с той полнотой, которая была бы необходима для адекватного описания кооперативной системы.

В свете изложенного, актуальность настоящей работы определяется введением в гамильтониан гетерогенность и ее учет с использованием ОМПЦ гамильтониана с многочастичным взаимодействием, а также с применением различных подходов для вычисления термодинамических характеристик.

Цель и задачи исследования: Целью диссертационной работы являлось развитие микроскопической модели спираль-клубок ОМПЦ и ее использование для гетерополимерной системы, а также исследование гетерогенности по энергии и числу конформаций на характеристики перехода.

Для осуществления поставленной цели нами были приняты к решению следующие задачи:

- Развитие микроскопической теории перехода спираль-клубок ОМПЦ и ее численный анализ;
- Развитие ранее использованной модели для случая гетерополимерной модели;
- Применение метода отжига с ограничениями к переходам спираль-клубок в биополимерах;

- Исследование влияния гетерогенности по энергиям и по числу конформаций на характеристики перехода;
- Исследование некоторых вопросов связанных с взаимным влиянием гетерогенности разной природы;
- Рассмотрение некоторых вопросов, связанных с гибридизацией.

Научная новизна: Впервые в работе осуществлено развитие базовой модели (Обобщенной Модели Полипептидной Цепи (ОМПЦ)), описывающей переход спираль-клубок как в одноцепочечном, так и в двухцепочечном случае. Получен алгоритм вычисления статистической суммы и усредненных характеристик перехода (степени спиральности и корреляционной длины) на основе молекулярных параметров. Осуществлен численный анализ и сопоставление точных и оценочных результатов для гетерогенности различного происхождения на переход спираль-клубок в рамках ОМПЦ. Для учета влияния гетерогенности на переход применен микроканонический метод, применяемый для других систем. Таким образом удалось произвести усреднение статистической суммы по последовательностям с заданным содержанием беспорядка. Показано, что в процессе перехода происходит изменение режима усреднения температурного параметра.

Впервые для описания перехода спираль-клубок в гетерополимерах применен метод отжига с ограничениями (constrain annealing).

Основные положения, выносимые на защиту:

- В рамках развитой базовой модели (ОМПЦ) исследовано поведение статистической суммы гетерополимера. Показано, что разница между асимптотическим и точным выражением для степени спиральности максимальна вблизи точки перехода.
- Сформулирована и решена задача плавления гетерополимера микроканоническим методом. Получено выражение для интервала перехода. Показано, что в течение перехода изменяется способ усреднения.
- Для модели учитывающей гетерогенность системы микроканоническим методом, учитывая, что режим усреднения температурного параметра изменяется в процессе перехода, рассчитаны температура и интервал перехода. Рассчитанные температура и интервал модели качественно согласуются с классическими результатами по плавлению.
- Сформулирована и решена модель гетерополимера с применением метода отжига с ограничением (constrain annealing). Задача сводится к гомополимерной с оптимизацией по лагранжевому неопределенному параметру.
- Рассмотрена модель, с гетерогенностью по энергии водородного связывания. Получены кривые плавления и дифференциальные кривые плавления.
- Рассмотрена модель, с гетерогенностью по Числу конформаций. Получены кривые плавления и дифференциальные кривые плавления для данного случая.
- На основе приближения constrain annealing получен алгоритм вычисления кривых плавления двухкомпонентного случайного гетерополимера с различным соотношением между компонентами, что позволяет рассмотреть такую систему, как ДНК с различным ГЦ составом.
- Проанализированы факторы, влияющие как на термодинамику гибридизации, так и на стабильность дуплексов ДНК–ДНК.

Практическая ценность работы: Практическая ценность диссертационной работы обусловлена существенным влиянием факторов различной природы на переход спираль-клубок в биополимерах. Поэтому исследование такого рода влияний имеет важное значение при изучении конформационных перестроек, самоорганизации и механизмов функционирования биополимеров. Важным является тот факт, что микроскопический гамильтонов подход позволяет получать легко поддающиеся интерпретации результаты без введения дополнительных эмпирических параметров. Работа является логическим продолжением Обобщенной Модели Полипептидной Цепи, предложенной ранее. Развитие этого микроскопического подхода открывает возможности для корректного описания систем с более сложными взаимодействиями.

Полученные в работе данные могут стать основой для дальнейших исследований в данной области. Они также могут быть использованы в специальных лекционных курсах для студентов соответствующих кафедр ЕГУ, а также в научных лабораториях, занимающихся исследованием переходов спираль-клубок в биополимерах.

Апробация работы: Материалы диссертации были представлены и докладывались на Конференции в Олбани (США) (2015), New Trends in Life Sciences, Yerevan, Institute of Molecular Biology, 26 – 28 September 2016, Intl. Workshop and Young Scientist School on *Critical Phenomena and Phase Transition*, 20-24 September 2017, A.I. Alikhanyan National Science Laboratory, Yerevan, Armenia. Материалы диссертации также докладывались на научных семинарах кафедры молекулярной физики в Ереванском Государственном Университете.

Публикации: По теме диссертации опубликовано 7 работ 4 статьи в научных журналах и 3 тезиса научных конференций.

Структура и объем диссертации: Диссертационная работа состоит из Введения, шести глав и Выводов (107 стр. текста). Она содержит 29 рисунков и список литературы (140 наименований).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во Введении кратко описывается структура диссертационной работы, обсуждаются ее цель, актуальность и научное значение.

Первая глава посвящена развитию и анализу базовой модели - обобщенной модели полипептидной цепи.

Вторая глава посвящена микроканоническому методу изучения перехода спираль-клубок в гетерополимерах. Природные биополимеры являются гетерогенными по своей структуре системами. Гетерогенность полипептидов обусловлена тем, что каждый аминокислотный остаток имеет разное количество поворотных изомеров.

В случае ДНК плавление связано с гетерогенностью по энергиям водородного связывания.

По аналогии с базовой моделью, гамильтониан и, соответственно, трансфер-матрицу гетерогенной системы запишем в виде

$$-\beta H = \sum_{i=1}^N J_i \prod_{k=\Delta-1}^0 \delta(\gamma_{i-k}, l) = \sum_{i=1}^N J_i \delta_i^{(\Delta)} \quad (1)$$

$$\hat{G}_i = \begin{pmatrix} W_i & 1 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & Q-1 \\ 1 & 1 & 1 & \dots & 1 & 1 & Q-1 \end{pmatrix} \quad (2)$$

где $\beta = T^{-1}$ обратная температура в энергетических единицах,

$$W_j = \exp[J_j] = \exp\left[\frac{U_j}{T}\right] \text{ где } U_j \text{ есть энергия образования водородной связи,}$$

Δ – сегмент Куна одноцепочечного полимера, $\delta(x_j, 1)$ – символ Кронеккера, γ_j – переменная, описывающая состояний j -ой повторяющейся единицы, Q – число возможных конформаций каждой повторяющейся единицы.

Статистическая сумма при данной последовательности пар оснований (заданная реализация беспорядка) может быть записана в виде:

$$Z_{seq} = Tr \prod_{i=1}^n \hat{G}_i \quad (3)$$

Так как эти матрицы не коммутируют друг с другом, то каждая последовательность из множества последовательностей длины n и концентрации беспорядка q обладает уникальными статистическими свойствами. Вообще говоря, каждая цепь может быть описана зависящей от последовательности разной свободной энергией F_{seq} . Однако, считается принятым, что свободная энергия удовлетворяет принципу самоусреднения, согласно которому распределение вероятностей свободных энергий для независимых образцов очень узко. Таким образом, свободная энергия существенно совпадает со средней свободной энергией почти для всех последовательностей.

$$f = \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{\langle F_{seq} \rangle}{nT} = - \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \left\langle \ln Tr \prod_{i=1}^n \hat{G}_i \right\rangle \quad (4)$$

Задача расчета такой величины сильно упрощается, если заменить

«замороженное» среднее $\langle \ln Tr \prod_{i=1}^n \hat{G}_i \rangle$ на «расплавленное» $\ln Tr \prod_i \langle \hat{G}_i \rangle$

при фиксированном содержании мономеров (фиксированная концентрация беспорядка) q . Такая замена обоснована, так как термодинамические пределы этих двух величин совпадают.

И, окончательно, получаем свободную энергию вида

$$\begin{cases} f(y) = -q \ln q - (1-q) \ln(1-q) - \ln \left[\frac{(1+x)\lambda_1(x)}{x^{1-q}} \right]_{x=y} \\ \frac{d}{d \ln y} [\ln(1+y)\lambda_1(y)] = 1-q \end{cases} \quad (5)$$

Здесь $\lambda_1(y)$ есть максимальное собственное число трансфер матрицы базовой модели с переопределенным параметром $W(y) = \frac{W_{GC} + yW_{AT}}{1+y}$. Итак,

проблема гетерополимера сводится к фиктивной гомополимерной задаче.

В нашей фиктивной гомополимерной задаче присутствует дополнительный нефизический параметр y , который должен быть исключен.

Для исследования чистого вклада гетерогенности пренебрежем интервалом перехода для гомополимера.

При низких температурах (начало перехода) можно получить

$$W_{lowT} = \frac{W_{AT}W_{GC}}{qW_{AT} + (1-q)W_{GC}} \quad (6)$$

при высоких же температурах

$$W_{highT} = qW_{GC} + (1-q)W_{AT} \quad (7)$$

для температуры плавления гетерополимера получаем

$$T_{hetero} = qT_{GC} + (1-q)T_{AT}, \quad (8)$$

а для интервала плавления

$$\Delta T = 2q(1-q)T_{hetero} \ln Q \left(\frac{T_{GC} - T_{AT}}{T_{hetero}} \right)^2. \quad (9)$$

Третья глава посвящена проблеме перехода спираль–клубок с гетерогенностью по энергии образования пар оснований с использованием метода отжига с ограничениями (constrained annealing).

Для исследования перехода спираль–клубок с гетерогенностью по энергиям может быть использован подход, рассмотренный в предыдущей главе. Рассмотрен гетерополимер, состоящий из повторяющихся единиц двух сортов, например, для ДНК GC и AT пар. Таким образом, мы представим гетерополимер как случайную последовательность повторяющихся единиц типа A и B, с энергиями водородных связей E_A и E_B . При этом предполагается, что сорта мономеров выбираются статистически–независимо, а функция распределения факторизуется.

Свободная энергия такой системы выражается в виде

$$F = -k_B T \left\langle \ln \text{Tr} \prod_{i=1}^N G(E_i) \right\rangle_{av} \quad (10)$$

Здесь усреднение $\langle \dots \rangle_{av}$ производится согласно функции распределения по последовательностям, где $G(E_i)$ – трансфер–матрица для гомополимерного случая:

$$G(E_i) = \begin{cases} G(E_A), & \text{если } i \text{ -- } \dot{\text{и}} \text{ мономер будет сорта } A \\ G(E_B), & \text{если } i \text{ -- } \dot{\text{и}} \text{ мономер будет сорта } B \end{cases} \quad (11)$$

Введем ограничение простейшим возможным способом. Пусть

$$\alpha\{E\} = \frac{1}{N} \sum_i (E_i - \langle E \rangle_{av}) \quad (12)$$

где $\langle E \rangle_{av} = qE_A + (1-q)E_B$ есть среднее значение энергии, а $\alpha\{E\}$ показывает отличие энергии заданной последовательности от ее средней энергии. Здесь мы обозначили через q концентрацию звеньев в цепи, т.е. вероятность найти повторяющуюся единицу A в случайно выбранном месте. Тогда $(1-q)$ есть концентрация B звеньев. В силу статистической независимости сортов мономеров, среднее от произведения матриц в (4) распадается на произведение средних матриц вида

$$\langle G(J) \rangle = qe^{\mu J_A - \mu \langle J \rangle} G(J_A) + (1-q)e^{\mu J_B - \mu \langle J \rangle} G(J_B) \quad (13)$$

где $J_i = -\frac{E_i}{k_B T}$. В рамках ОМПЦ трансфер-матрица для гомополимера имеет

вид (2).

Усредненная матрица будет иметь следующий вид:

$$\langle G(J) \rangle = \left\langle e^{\mu J_i} \right\rangle \begin{pmatrix} e^{\tilde{J}} & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & \dots & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & Q-1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & \dots & 1 & Q-1 \end{pmatrix} \quad (14)$$

Таким образом усредненная матрица с точностью до множителя совпадает с трансфер-матрицей гомополимера с переопределенным энергетическим параметром $e^{\tilde{J}}$, где

$$e^{\tilde{J}} = \frac{\langle e^{(1+\mu)J_i} \rangle}{\langle e^{\mu J_i} \rangle} = W \quad (15)$$

$$\text{Поэтому } \langle G(J_i) \rangle = e^{-\mu \langle J \rangle} \langle e^{\mu J_i} \rangle G(\tilde{J})$$

После процедуры оптимизации окончательно получаем

$$W^2(1-\theta) - W(E^{J_A}(q-\theta) + e^{J_B}(1-\theta-q)) - \theta e^{J_A} e^{J_B} = 0$$

Для упрощения решения задачи сделаем то же предположение, что и в главе 2, а именно, что интервал перехода спираль-клубок в гомополимере

пренебрежимо мал по сравнению с гетерополимером. Таким образом, мы можем его представить ступенькой.

В интервале перехода степень спиральности ведет себя как

$$\theta = \frac{q}{\frac{e^{J_A}}{Q} - 1} + \frac{1-q}{\frac{e^{J_B}}{Q} - 1} \quad (16)$$

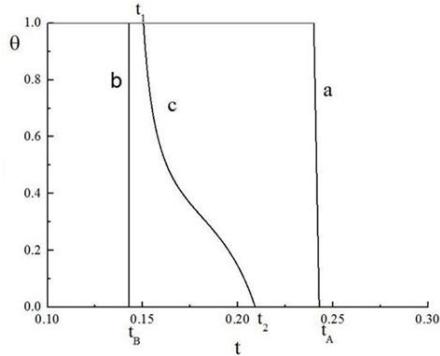


Рис. 1. Температурные зависимости степени спиральности для гетерополимера (с) и гомополимеров *PolyA* (а) и *PolyB* (b) при пренебрежении интервалом плавления для гетерополимера, $q=0.3$.

Таким образом каждому значению θ соответствует своя температура и из выражения (16) можно получить кривую плавления для гетерополимера. На рис.1 представлены кривые зависимостей $\theta(t)$ степеней спиральности от приведенной температуры для гомополимера А, с температурой перехода t_A и гомополимера В с температурой перехода t_B . Приведенная температура

определяется соотношением $\frac{U_B}{T} = \frac{1}{t}$, $\frac{U_A}{T} = \frac{u}{t}$.

На рис. 2 показана дифференциальная кривая плавления для гетерополимера в тех же обозначениях.

А с учетом интервала перехода гомополимера на рис.3 приведены кривые плавления гомо- и гетерополимеров и соответствующие им дифференциальные кривые на рис. 4.

Видно уширение интервала плавления для случая гетерополимера.

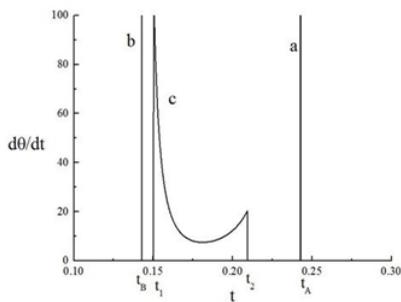


Рис. 2. Дифференциальная кривая плавления для гетерополимера (с) и гомополимеров *PolyA* (а) и *PolyB* (b) при пренебрежении интервалом плавления для гетерополимера.

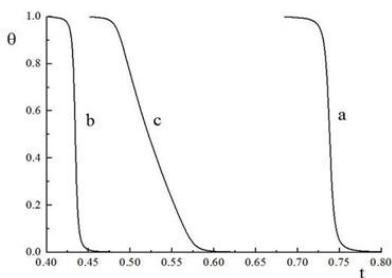


Рис. 3. Температурные зависимости степени спиральности для гетерополимера (с) и гомополимеров *PolyA* (а) и *PolyB* (b) при учете интервала плавления для гетерополимера.

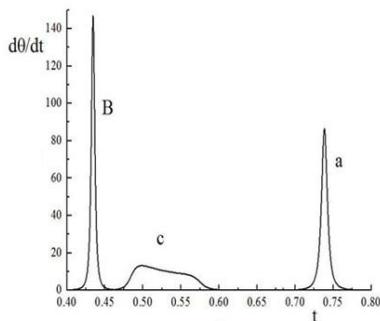


Рис. 4. Дифференциальные кривые плавления для гетерополимера (с) и гомополимеров *PolyA* (а) и *PolyB* (b) при учете интервала плавления для гетерополимера.

В четвертой главе, аналогично предыдущей задаче, рассмотрим гетерополимер, состоящий из повторяющихся единиц нескольких сортов, которые различаются числом конформаций, доступных одной повторяющейся

единицы. Представим гетерополимер как случайную последовательность повторяющихся единиц типа A_k , с числами конформаций Q_{A_k} , где $k=1,2,\dots,n$.

Для удобства дальнейших вычислений, обозначим $Q_{A_k} - 1 = e^{L_k}$ ($L_k = \ln(Q_{A_k} - 1)$). Таким образом, трансфер-матрица для гомополимера в рамках ОМППЦ имеет вид

$$G(L_i) = \begin{pmatrix} e^J & 1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & 1 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & e^{L_i} \\ 1 & 1 & 1 & \dots & e^{L_i} \end{pmatrix} \quad (18)$$

Как и в предыдущей задаче, предполагается, что сорта повторяющихся единиц выбираются статистически независимо, а функция распределения факторизуется.

Введем ограничение аналогично тому, как это сделано для гетерогенности по энергиям.

Произведя процедуру усреднения аналогично предыдущей задаче, получим

$$\langle G(L) \rangle = e^{\mu \langle L \rangle} \langle e^{-\mu L_{A_k}} \rangle G(\tilde{L}), \quad (19)$$

где $G(\tilde{L})$ - трансфер-матрица гомополимерной модели с переопределенным энтропийным параметром

$$e^{\tilde{L}} = \frac{\sum_{k=1}^n q_k e^{(1-\mu)L_{A_k}}}{\sum_{k=1}^n q_k e^{-\mu L_{A_k}}}. \quad (20)$$

и для приведенной свободной энергии,

$$g(T, \mu) = -\frac{F}{Nk_B T} = \mu \langle L \rangle + \ln \langle e^{-\mu L_{A_k}} \rangle + \ln \lambda_1(\tilde{L}) \quad (21)$$

Для оптимизации по параметру μ мы строим зависимость $g(T, \mu)$ от μ при фиксированной температуре и находим значение μ , соответствующее минимуму приведенной свободной энергии. Перебрав все значения температуры в окрестности перехода, у нас будут все соответствующие значения параметра μ .

Таким образом, для гетерополимера каждому значению температуры соответствует параметр μ , затем вычисляется θ и получаем кривую плавления для гетерополимера с произвольным количеством сортов повторяющихся единиц. Аналогично мы поступаем и для гетерогенности по числу конформаций. На рис.5 приведены температурные зависимости степеней спиральности случайного гетерополимера, состоящего из повторяющихся

единиц трех сортов, гетерогенных по энергиям водородной связи и трех соответствующих гомополимеров.

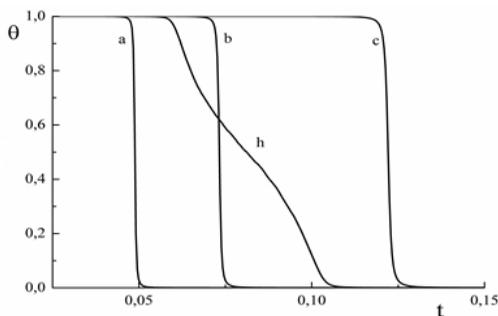


Рис. 5. Температурные зависимости степени спиральности для гетерополимера “d” и гомополимеров *PolyA* (a), *PolyB* (b) и *PolyC* (c).

Мы провели анализ кривых плавления для случая и большего числа компонентов, однако качественно кривые плавления не сильно отличаются от двухкомпонентного случая: кривая плавления гетерополимера лежит между кривой с максимальной и минимальной температурами плавления соответствующих гомополимеров. Расчеты дифференциальных кривых плавления показали (см. рис. 6), что эти кривые могут иметь один или максимум два пика при любом значении нами используемых, поэтому случай $n=2$ качественно отражает плавление гетерополимера.

Итак, поскольку бимодальная гетерогенность, в рамках нашего подхода, выявляет все качественные закономерности кривых плавления мы остановились на этом простом случае.

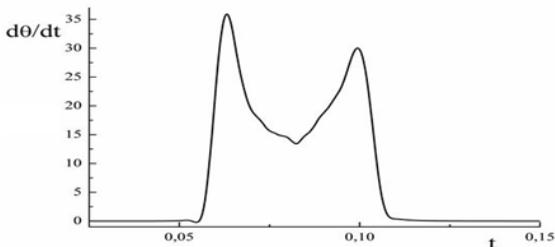


Рис. 6. Дифференциальная кривая для гетерополимера.

Далее, мы получили кривые плавления для бимодально гетерогенных биополимеров, гетерогенность которых обусловлена либо различием энергий водородного связывания, либо гетерогенностью по числу конформаций. Параметры энергий J и числа конформаций Q были выбраны таким образом, чтобы при обоих типах гетерогенности гомополимерные температурные кривые были бы идентичны. Общие свойства кривых плавления совпадают, в обоих случаях интервал плавления примерно одинаков. Наличествуют не более двух пиков на дифференциальной кривой плавления (графики опущены, поскольку это наглядно видно прямо из самих кривых плавления).

В пятой главе рассматривается обобщенный матричный подход к гетерополимерной проблеме. В данной главе метод отжига с ограничениями развит для аналитического описания кривых перехода в биополимерах с двумя типами повторяющихся единиц и с гетерогенностью и по энергии, и по числу конформаций.

Для исследования перехода спираль–клубок с обобщенной гетерогенностью нами был использован подход, разработанный М. Serva и G. Paladin (1993). Данный подход является вариационным и может быть реализован с использованием неопределенных множителей Лагранжа.

Свободная энергия такой системы выражается в виде

$$F = -k_B T \left\langle \ln \text{Tr} \prod_{i=1}^N G_i \right\rangle \quad (22)$$

Здесь G_i – трансфер-матрица (2)

Причем $G_i = G_A$, с вероятностью x и $G_i = G_B$, с вероятностью $1-x$

Введем спиновую переменную $\sigma = \pm 1$ таким образом, что:

$$G(\sigma_i = 1) = G_A, \quad G(\sigma_i = -1) = G_B, \quad (23)$$

При этом $\langle \sigma_i \rangle = 2x - 1$, где x – доля повторяющихся единиц типа А. Таким образом, первичная структура будет выражена последовательностями чисел ± 1 . Тогда

$$F = -k_B T \ln \text{Tr} \left\langle x e^{-\alpha A} G_A + (1-x) e^{-\alpha B} G_B \right\rangle^N \quad (24)$$

где μ – вариационный параметр, а α – определяют ограничение, которое выбирается простейшим способом: $\alpha(\sigma) = \sum_i (\sigma_i - \langle \sigma_i \rangle)$. Отсюда, после несложных преобразований в термодинамическом пределе имеем

$$g(\mu) = \frac{-F(\mu)}{Nk_B T} = \mu \langle \sigma_i \rangle + \ln(xe^{-\mu} + (1-x)e^{\mu}) + \ln \lambda_1(e^J, e^K) \quad (25)$$

где λ_1 – максимальное собственное число трансфер-матрицы $G(e^J, e^K)$, а

$$e^J = \frac{\langle e^{(1+\mu)J_i} \rangle}{\langle e^{\mu J_i} \rangle} = e^{J_0} \frac{x e^{-\mu+\Delta J} + (1-x) e^{\mu-\Delta J}}{x e^{\Delta J} + (1-x) e^{-\Delta J}},$$

$$e^K = e^{K_0} \frac{x e^{-\mu+K} + (1-x) e^{\mu-K}}{x e^{-\mu} + (1-x) e^{\mu}} \quad (26)$$

Поскольку выражение (24) дает нижнюю оценку свободной энергии цепи с замороженной последовательностью, нам необходимо найти максимум свободной энергии $F(\mu)$ или минимум приведенной свободной энергии (25) по параметру μ .

Поэтому значение вариационного параметра определяется соотношением

$$\frac{\partial g}{\partial \mu} = 0 \quad (27)$$

Для этого мы аналогично строим зависимость $g(T, \mu)$ от μ при фиксированной температуре и находим значение μ , соответствующее минимуму приведенной свободной энергии. Перебрав все значения

температуры в окрестности перехода спираль-клубок, у нас будут все соответствующие значения параметра μ , что позволит получить усредненное значение параметров трансфер матрицы, после чего вычислить приведенную свободную энергию (24). Таким образом, для каждой температуры мы будем иметь соответствующее значение свободной энергии.

Из определения степени спиральности θ , как параметра порядка, следует

$$\theta = \frac{\partial g(\mu)}{\partial J_0} = \frac{\partial \ln \lambda_1}{\partial J_0} \quad (28)$$

Для получения температурного поведения степени спиральности можно воспользоваться численным дифференцированием выражения главного собственного числа λ_1 по обратной температуре.

На рис. 7 изображена кривая перехода спираль-клубок в гомополимере из повторяющихся единиц типа $A(1)$ и кривая для гомополимера из повторяющихся единиц типа $B(2)$, а также кривая для случайного гетерополимера (AB) (3).

Из кривых плавления видно, что интервал перехода для гетерополимера значительно больше, чем гомополимера. Более того, расчет показывает, что интервал плавления гетерополимера остается достаточно большим даже при пренебрежении интервалом плавления гомополимера.

Таким образом, учет гетерогенности путем непосредственного введения спиновой переменной в выражение для произведение матриц позволяет подойти к проблеме гетерогенности с более общих позиций, чем это было проделано в предыдущих главах. Более того, если для расчетов по гетерогенности по энергиям и числом конформаций приходилось писать отдельные программы, то теперь вполне возможно эти эффекты учитывать с единых позиций.

Далее были проведены вычисления кривых плавления для случая гетерогенности с числом компонентов больших, чем 2, однако качественно кривые плавления и в этом случае не сильно отличаются от бинарной гетерогенности. Качественно во всех случаях кривая плавления гетерополимера лежит между кривой с максимальной и минимальной температурами плавления соответствующих гомополимеров, что ранее было получено для гетерогенности только по энергиям. Расчеты дифференциальных кривых плавления показали, что эти кривые могут иметь один или максимум два пика при любом значении числа компонент.

Далее, мы получили кривые плавления для бимодально гетерогенных биополимеров, гетерогенность которых обусловлена либо только различием энергий водородного связывания, либо гетерогенностью по числу конформаций. Если параметры энергий J и числа конформаций Q были выбраны таким образом, чтобы при обоих типах гетерогенности гомополимерные температурные кривые были бы идентичны для этих двух типов гетерогенности. Показано, что общие свойства кривых плавления совпадают, в обоих случаях интервал плавления примерно одинаков. Дальнейшие исследования предполагают изучения свойств плавления гетерополимеров на основе данного подхода с учетом взаимодействия с растворителем, как это нами было сделано для гомополимерного случая.

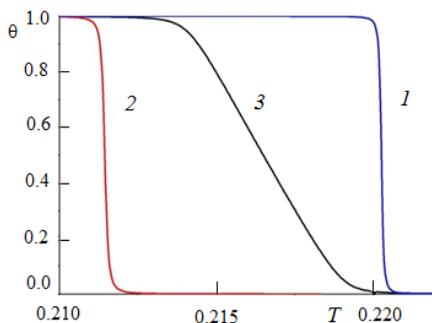


Рис. 7. Кривые зависимости степени спиральности $\theta(T)$ от температуры T при следующих параметрах теории: $Q_A=71$, $Q_B=51$, $U_A=1$, $U_B=0.8$, $x=0.4$ и $\Delta=4$: 1– кривая плавления для гомополимера В, 2–кривая плавления для гомополимера А, 3–кривая плавления для гетерополимера, состоящего из мономеров А и В.

В шестой главе диссертации рассмотрены некоторые вопросы стабильности ДНК–ДНК и ДНК–РНК дуплексов, связанных с чувствительностью ДНК-чипов.

Стабильность дуплексов ДНК–ДНК и ДНК–РНК определяется двумя ключевыми факторами: последовательностью и внешними факторами (такими, как рН, ионная сила, концентрация низкомолекулярных соединений (лигандов), наличие межфазных границ, геометрических ограничений и т. д.).

Одним из основных требований, предъявляемых к ДНК-сенсорам является высокая чувствительность, которая, в свою очередь, требует максимальной эффективности гибридизации на границе раздела твердой и жидкой фаз. Повышение чувствительности ДНК-датчиков может быть достигнуто с помощью интеркаляторов, молекул с плоской гетероциклической структурой, которые помещаются между азотистыми основаниями и меняют локальную структуру дуплекса

В контексте развития ДНК-биосенсоров, теоретический анализ влияния интеркаляции лигандов на гибридизацию ДНК на поверхности становится необходимым.

Материал данной главы посвящен изучению процесса гибридизации ДНК с нативными участками ДНК.

Рассмотрим ситуацию, когда ДНК-чип погружен в раствор, содержащий интеркалированные лиганды и имеем только один тип одноцепочечной мишени.

Рассмотрим совокупность N_0 однопитевых пробных молекул ДНК p , где N_{pt} из них гибридизованы с мишенью t . Гибридизация p и t создает на поверхности двухцепочечный олигонуклеотид pt .

Тогда

$$pt + l \Leftrightarrow pt_1$$

$$pt_1 + l \Leftrightarrow pt_2$$

$$pt_{N-1} + l \Leftrightarrow pt_N$$

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

$$G = G_0 + N_{pt}\mu_{pt}^0 + (N_0 - N_{pt})\mu_p^0 + N_0\Sigma Y_{el.} + \\ + k_B T \left[N_{pt} \ln \left(\frac{N_{pt}}{N_0} \right) + (N_0 - N_{pt}) \ln \left(\frac{N_0 - N_{pt}}{N_0} \right) \right]$$

где Σ является площадью приходящуюся 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, а $Y_{el.}$ – электростатическая плотность свободной энергии зондирующего слоя.

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 гибридинизованных зондов N_{pt} и числа связанных лигандов $N_b = mN_{pt}$. Свободная энергия

$$G_L(N_{pt}, N_b) = G(N_{pt}) + N_b\mu_b^0 + \\ + k_B T \left[N_b \ln \left(\frac{N_b}{NN_{pt}} \right) + (NN_{pt} - N_b) \ln \left(\frac{NN_{pt} - N_b}{NN_{pt}} \right) \right]$$

Состояние равновесия будет определяться с помощью условий

$$\mu_{pt} = \mu_p + \mu_l \quad (29)$$

и

$$\mu_b = \mu_l \quad (30)$$

где величина μ_{pt} является химическим потенциалом гибридинизованного зонда pt , μ_l – химический потенциал мишени, μ_p – химический потенциал зонда, а величины μ_b и μ_l – химические потенциалы связанных и несвязанных лигандов соответственно.

С учетом зависимости поверхностной плотности электростатической свободной энергии $Y_{el.}$ от числа гибридинизованных проб, N_{pt} и общего числа связанных лигандов, N_b , обменный химический потенциал гибридинизованного зонда ($\Delta\mu_{pt} = \mu_p - \mu_l$) напишется в виде

$$\Delta\mu_{pt} = \frac{\partial G_L}{\partial N_{pt}} = \Delta\mu_{pt}^0 + N_0\Sigma \frac{\partial Y_{el.}}{\partial N_{pt}} + k_B T \ln \frac{x}{1-x} + k_B T \ln(1-r)$$

где $r = \frac{N_b}{NN_{pt}}$ описывает степень адсорбции лигандов 1 в двухцепочечной

ДНК. Химический потенциал мишени будет иметь следующий вид

$$\mu_t = \mu_t^0 + k_B T \ln c_t \quad (31)$$

а химический потенциал свободных лигандов в растворе

$$\mu_l = \mu_l^0 + k_B T \ln c_l \quad (32)$$

где величины c_t и c_l являются объемными концентрациями мишеней и лигандов соответственно. И окончательно

$$\frac{x(1-r)^N}{c_t(1-x)} = K_t \exp\left(-\frac{N_0 \Sigma \frac{\partial Y_{el.}}{\partial N_{pt}}}{k_B T}\right) \quad (33)$$

Результаты показывают, что наличие заряда у интеркалирующего лиганда усиливает гибридизацию на поверхности ДНК-сенсора по сравнению с таковой для незаряженного лиганда, вследствие чего повышается чувствительность ДНК-сенсора.

ВЫВОДЫ

1. В рамках развитой базовой модели (ОМПЦ) исследовано поведение статистической суммы и кривых плавления для гетерополимера с гетерогенностью по энергии образования водородной связи методом микроканонического ансамбля. С применением микроканонического метода получено характеристическое уравнение для гетерополимера. Показано, что режим усреднения температурного параметра изменяется в процессе перехода спираль-клубок. Рассчитанные температура и интервал модели согласуются с классическими результатами по плавлению.
2. Показан и обоснован алгоритм описания перехода спираль-клубок на языке корреляционной длины. Корреляционная длина содержит в себе всю информацию из дифференциальной кривой плавления. В рамках развитой базовой модели (ОМПЦ) исследовано поведение статистической суммы гетерополимера. Показано, что разница между асимптотическим и точным выражением для степени спиральности максимальна вблизи точки перехода.
3. Сформулирована и решена модель гетерополимера с применением метода отжига с ограничением (constrain annealing). Задача сводится к гомополимерной с оптимизацией по лагранжевскому неопределенному параметру.
4. В рамках модели ОМПЦ с применением метода отжига с ограничением (constrain annealing) рассмотрена модель гетерополимера, с гетерогенностью по энергии водородного связывания. Получены кривые плавления и дифференциальные кривые плавления.
5. В рамках модели ОМПЦ с применением метода отжига с ограничением (constrain annealing) рассмотрена модель гетерополимера, с

гетерогенностью по числу конформаций. Получены кривые плавления и дифференциальные кривые плавления для данного случая.

6. На основе приближения constrain annealing получен алгоритм вычисления кривых плавления двухкомпонентного случайного гетерополимера с различным соотношением между компонентами, что позволяет рассмотреть такую систему, как ДНК с различным ГЦ составом. Показано, что изменение интервала плавления для случая обоих типов гетерогенности не являются суммированием двух простейших случаев.
7. Проанализированы факторы, влияющие как на термодинамику гибридизации, так и на стабильность ДНК–ДНК дуплексов на границе раздела твердое тело – раствор. Для случаев неконкурентной гибридизации ДНК на поверхности исследованы такие термо-динамические характеристики системы, как изотермы гибридизации ДНК-мишеней с ДНК-зондами и изотермы адсорбции интеркалирующих лигандов на комплексы зонд-мишень. Проведенный анализ показывает, что связывание с заряженными интеркалирующими лигандами приводит к увеличению чувствительности ДНК-сенсоров.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Tonoyan Sh.A., Asatryan A.V., Andriasyan A.K., Mamasakhlisov Y.Sh., Morozov V.F. Helix-coil transitions in heteropolymers: the constrained annealing approach. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2015, 33.sup.1, p. 126.
2. Tonoyan Sh.A., Asatryan A.V., Andriasyan A.K., Mamasakhlisov Y.Sh. Helix-coil transition in biopolymers with multicomponent heterogeneity of energy and number of conformations, *New Trends in Life Sciences*, Yerevan, Institute of Molecular Biology, 26 – 28 September 2016, Book of Abstracts, p.32-33.
3. Morozov V., Andriasyan A., Mirtavoosi S., Tonoyan Sh., Mamasakhlisov Y. The helix-coil transition the frames of GMPC. Ligand effects. *Intl. Workshop and Young Scientist School on Critical Phenomena and Phase Transition*, 20-24 September 2017, A.I. Alikhanyan National Science Laboratory, Yerevan, Armenia, p.14-15.
4. Тоноян Ш.А., Акопян А.А., Андреасян А.К., Морозов В.Ф., Мамасакхлисов Е.Ш. «Чувствительность ДНК сенсоров при наличии заряженных лигандов. *Известия НАН Армении, Физика*, 2018, т. 53, N2, с. 236-245.
5. Asatryan A.V., Andriasyan A.K., Hakobyan A.A., Tonoyan Sh.A., Mamasakhlisov Y.Sh., Morozov V.F. Straight Calculations of helix-coil transition parameters in heteropolymers. *Proceedings of the Yerevan State University*, 2018, v. 52, N1, p. 47-54.
6. Andriasyan A.K. Construction of Helix–Coil Transition Curves in Heterogeneous Biopolymers Based on Melting Curves of Homopolymers. *Journal of Contemporary Physics (Armenian Academy of Sciences)*, 2018, v. 53, N1, p. 95-98.
7. Асатрян А.В., Андриасян А.К., Тоноян Ш.А., Мамасакхлисов Е.Ш., Морозов В.Ф., Переход порядок-беспорядок в гетерогенных биологических макромолекулах, *Вестник РАУ*, 2018, N1, с. 41-54.

ԱՆԴՐԻԱՍՅԱՆ ԱՐԱՄ ԿԱՐԵՆԻ

ԿՈՆՖՈՐՄԱՑԻՈՆ ԱՆՑՈՒՄՆԵՐԸ ՀԵՏԵՐՈԳԵՆ
ԿԵՆՍԱԿՈՒԻՄԵՐՆԵՐՈՒՄ

ԱՍՓՈՓԱԳԻՐ

Հանգուցային բառեր. Պարույր-կծիկ անցում, հետերոպոլիմերներ, ՊՇԸՄ, սահմանափակումներով թրծաթողման մոտարկում, հալման կորեր, ԴՆԹ-սենսորներ

Կենսապոլիմերների մասին գիտության կարևորագույն խնդիրներից է սպիտակուցների և նուկլեինաթթուների մոլեկուլների կառուցվածքի և գործառնության հիմնական ֆիզիկական սկզբունքների պարզաբանումը: Փորձարարական և տեսական եղանակներով հաստատվել է, որ այդ մոլեկուլների կենսաբանական ակտիվությունը չափազանց զգայուն է նրանց տարածական կազմակերպման նկատմամբ: Ուստի շատ կարևոր է դառնում կենսապոլիմերների կոնֆորմացիայի վրա ազդող գործոնների բացահայտումը, ինչպես նաև կոնֆորմացիոն վերակառուցումների ընթացքի օրինաչափությունների պարզաբանումը:

Նման խնդիրների թվին է դասվում հետերոգենության ազդեցությունը կենսապոլիմերների կոնֆորմացիոն հատկությունների վրա: Խնդիրների որոշ մասը միջին դաշտային մոտեցման կիրառելիության շրջանակներից դուրս է: Հենց այս պատճառով հետաքրքիր է դառնում հետերոգեն պոլիմերներում պարույր-կծիկ անցումների հետագա տեսական ուսումնասիրությունը՝ կիրառելով պոլիպեպտիդային շղթայի ընդհանրացված մոդելը (ՊՇԸՄ): Նպատակաուղղված տեսական հետազոտությունների արդյունքում ատենախոսության մեջ զարգացվել է հետերոգեն կենսապոլիմերների (պոլիպեպտիդների և պոլինուկլեոտիդների) համար ՊՇԸՄ հիմնական մոդելը՝ նկարագրելու պարույր-կծիկ անցումը ինչպես միաշղթա, այնպես էլ երկշղթա կառուցվածքներում: Ստացվել է վիճակագրական գումարի և անցման միջինացված բնութագրիչների (պարուրվածության աստիճանը և կորեյացիոն երկարությունը) հաշվարկի ալգորիթմը, ինչպես նաև իրականացվել է ՊՇԸՄ շրջանակներում պարույր-կծիկ անցման վրա տարբեր ծագման հետերոգենությունների ազդեցության ճշգրիտ և գնահատված տվյալների քանակական վերլուծություն և համեմատություն:

Ատենախոսական աշխատանքում անցման վրա հետերոգենության ազդեցությունը հաշվի առնելու համար կիրառվել է միկրոկանոնիկ մեթոդ: Ցույց է տրվել, որ անցման ընթացքում տեղի է ունենում ջերմաստիճանային պարամետրի միջինացված ռեժիմի փոփոխություն: Առաջին անգամ հետերոպոլիմերներում պարույր-կծիկ անցման նկարագրության համար կիրառվել է սահմանափակումներով

թրծաթողման մեթոդը (constrain annealing): Մեթոդի շրջանակներում ցույց է տրվել, որ խնդիրը հանգեցվում է հոմոպոլիմերային դեպքին՝ լագրանժյան անորոշ պարամետրով բարելավմամբ:

Ատենախոսության մեջ դիտարկվել է հետերոպոլիմերի մոդելի հետերոգենությունը՝ ըստ ջրածնային կապի էներգիայի: Ստացվել են հալման և դիֆերենցիալ հալման կորերը: Ստացվել են նաև արտահայտություններ անցման կետի և միջակայքի համար: Մոդելի հաշվարկված ջերմաստիճանը և անցման միջակայքը որակապես համաձայնեցվում են հալման դասական արդյունքների հետ: Սահմանափակումներով թրծաթողման մոտարկման հիման վրա ստացվել է երկբաղադրիչ պատահական հետերոպոլիմերի հալման կորերի հաշվարկման ալգորիթմը, երբ բաղադրիչների միջև հարաբերությունը տարբեր է, ինչը թույլ է տալիս դիտարկել այնպիսի համակարգ, ինչպիսին է ԴՆԹ-ն՝ տարբեր GC-կազմով:

Աշխատանքում վերլուծության են ենթարկվել այն գործոնները, որոնք ազդում են ինչպես ԴՆԹ-ԴՆԹ դուպլեքսների հիբրիդացման թերմոդինամիկայի, այնպես էլ դրանց կայունության վրա պինդ մարմին-լուծույթ բաժանման սահմանին: Նման տիպի ազդեցությունների ուսումնասիրությունը կարևոր նշանակություն ունի կենսապոլիմերների կոնֆորմացիոն վերակառուցումների, ինքնակազմակերպման և գործառնության մեխանիզմների հետազոտություններում: Աշխատանքը, փաստացիորեն հանդիսանում է նախկինում առաջադրված պոլիպեպտիդային շղթայի ընդհանրացված մոդելի տրամաբանական շարունակությունը: Նման միկրոսկոպիկ մոտեցման զարգացումը հնարավորություններ է ստեղծում ավելի բարդ փոխազդեցություններով համակարգերի ճշգրիտ նկարագրության համար: Սակերեսի վրա ԴՆԹ-ի ոչ մրցակցային հիբրիդացման դեպքերի համար ուսումնասիրվել են համակարգի այնպիսի թերմոդինամիկական բնութագրիչներ, ինչպիսիք են ԴՆԹ-գոնդերով ԴՆԹ-թիրախ հիբրիդացման իզոթերմերը և գոնդ-թիրախ կոմպլեքսներում ինտերկալացվող լիզանդների ադսորբցիայի իզոթերմերը: Իրականացված վերլուծությունը ցույց է տվել, որ լիցքավորված ինտերկալացվող լիզանդների հետ կապումը հանգեցնում է ԴՆԹ-սենսորների զգայունության մեծացմանը:

CONFORMATIONAL TRANSITIONS IN HETEROGENEOUS BIOPOLYMERS

SUMMARY

Keywords: Helix-coil transition, heteropolymers, GMPC, constrained annealing approximation, melting curves, DNA-sensors

One of the most important problems in biopolymer science is the revelation of the basic physical principles of both structure and function of protein and nucleic acid molecules. The biological activity of these molecules has been experimentally and theoretically found to be extremely sensitive to their spatial organization. Thus, revealing the factors affecting biopolymer conformation as well as elucidating laws governing conformational reorganizations become sufficiently important tasks.

The influence of heterogeneity on the conformational properties of biopolymers belongs to a subset of such problems. Some of these problems require solutions that are out of the mid-field approach application frame. Because of this, further theoretical study of helix-coil transitions in heterogeneous polymers becomes interesting using the generalized model of polypeptide chain (GMPC). Directed theoretical studies lead to development of the main model (GMPC) for heterogeneous biopolymers (polypeptides and polynucleotides), which describes the helix-coil transition both in single-stranded and in double-stranded structures. Algorithm of calculation of the transition averaged characteristics and statistic sum (helicity degree and correlation length) was obtained as well as the quantitative analysis and comparison of precise and evaluated results of heterogeneity effects with different origin on helix-coil transitions were carried out in the framework of GMPC.

In the current dissertation the microcanonical method was applied to take into account the heterogeneity effect on the transition. It was shown that during the transition a change of the temperature parameter averaged regime occurs. For the first time the constrained annealing method was applied to describe the helix-coil transition in heteropolymers. In this methodology framework it was shown that the problem is approximated to the homopolymer case with optimization by Lagrangian indefinite parameter.

In this work a model with hydrogen binding energy heterogeneity was considered. The melting and differential melting curves were obtained. The expressions for the transition point and interval were obtained as well. The calculated temperature and interval of the model agreed qualitatively with the melting curves from the classical results. Based on the constrain annealing approximation the calculation algorithm of the melting curves of two-

component arbitrary heteropolymer was obtained, when the relation between components varied, this enables observation of a the system like DNA with different GC-composition.

In the dissertation the factors affecting both DNA-DNA duplex hybridization thermodynamics and stability on the solid-liquid division boundary were analyzed. The investigation of this type of effects has immense value for understanding conformational reconstructions, self-organization and functioning mechanisms of biopolymers. The work, in essence, is a follow up to a previously suggested generalized model of polypeptide chain. Development of such microscopic approach makes it possible to precisely describe systems with more complex interactions. For the cases of DNA non-competitive hybridization on the surface, the system thermodynamic characteristics like DNA-target hybridization isotherms by DNA-probes and adsorption isotherms of intercalating ligands in probe-target complexes were studied. The performed analysis showed that the binding with charged intercalating ligands results in sensitivity enhancement of DNA-sensors.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'W. H. Wang', written in a cursive style.