

УДК 541.64

ПЕРЕХОД СПИРАЛЬ – КЛУБОК В ГЕТЕРОПОЛИМЕРАХ. МИКРОКАНОНИЧЕСКИЙ МЕТОД

А.В. БАДАСЯН

Ереванский государственный университет

(Поступила в редакцию 2 июля 2003 г.)

Построена теория перехода спираль – клубок для ДНК, гетерогенной по энергиям водородных связей. Теория строится на основе трансфер-матричного подхода к одномерной Поттс-подобной модели с многочастичными взаимодействиями, развитой ранее для гомополимерного случая. Для оценки свободной энергии использован т.н. микроканонический метод. Построено характеристическое уравнение для гетерополимера, получены температура и интервал плавления. В приближении малости изменения обратных температур плавления для поли (A-T) и поли (G-C) получено совпадение с классическими результатами.

1. Введение

Явление перехода спираль–клубок известно с середины прошлого века и многие авторы занимались его экспериментальными и теоретическими исследованиями (см. книги [1-5] и обзоры [6,7]). Однако задача остается интересной и по сей день [7-18], в том числе и из-за богатства физической задачи.

Большинство исследований проводилось с использованием подходов с изначально усредненными параметрами, определяемыми и подставляемыми в теорию из опыта, который данная теория призвана описывать [1,5,6]. В [5] была высказана необходимость в последовательной аналитической теории перехода в гетерополимере, основанной на микроскопических параметрах системы. Главная трудность при построении такой теории возникает при расчете статистической суммы. При использовании трансфер-матричного формализма мы сталкиваемся с вычислением следа от произведения N некоммутирующих матриц, что при большом N является нетривиальной математической задачей [1,5]. Предлагаемая работа посвящена преодолению этих трудностей.

2. Базовая модель

В работах [16,17] была развита микроскопическая теория на основе од-

номерной Поттс-подобной модели с Δ -частичными взаимодействиями для описания перехода спираль-клубок в гомополипептидах. Эта модель была названа Обобщенной Моделью Полипептидной Цепи (ОМПЦ). Гамильтониан ОМПЦ имеет вид

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

Здесь $\beta = T^{-1}$ есть обратная температура в энергетических единицах, $J = U/T$, где U – энергия образования водородной связи, $\gamma_j = \overline{1, Q}$ – переменная, описывающая состояния j -ой повторяющейся единицы, Q – число возможных конформаций каждой повторяющейся единицы, $\delta(x_j, 1)$ – символ Кронекера. Непосредственно из гамильтониана видно, что энергия выделяется, только если Δ подряд ближайших соседних повторяющихся единиц находятся в спиральном состоянии (номер 1). Трансфер-матрица модели размером $(\Delta \times \Delta)$ имеет вид

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

где $W = \exp J$ есть первый элемент первой строки; все элементы верхней псевдодиагонали, кроме последнего, равны 1; все элементы последней строки, кроме последнего, равны 1; последние элементы верхней псевдодиагонали и диагонали равны $(Q-1)$; все остальные элементы равны нулю.

Затем в [18] тот же подход был использован для гомополимерных ДНК. Суть модели ДНК заключается в запрете на образование петель размером меньше характерного масштаба жесткости Δ (в повторяющихся единицах). Таким образом было показано, что одна и та же ОМПЦ может быть использована для описания перехода спираль-клубок как в гомополимерных полипептидах, так и в гомополимерных полинуклеотидах.

3. Модель гетерополимера

По аналогии с (1), (2), гамильтониан и, соответственно, трансфер-матрицу гетерополимерной системы запишем в виде

$$-\beta H = \sum_{i=1}^N J_i \prod_{k=\Delta-1}^0 \delta(\gamma_{i-k}, 1) = \sum_{i=1}^N J_i \delta_i^{(\Delta)}, \quad (3)$$

$$\hat{G}_j = \begin{pmatrix} W_j & 1 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 1 & 0 & Q-1 \\ 1 & 1 & 1 & \dots & 1 & 1 & Q-1 \end{pmatrix}, \quad (4)$$

где $W_j = \exp(J_j) = \exp(U_j/T)$, U_j есть энергия образования водородной связи.

Гетерогенность ДНК обусловлена различиями по энергиям пар азотистых оснований Аденин-Тимин и Гуанин-Цитозин (А-Т и G-C). В спиральном состоянии А-Т пара стабилизируется двумя водородными связями, а G-C пара – тремя. То есть на разрыв водородных связей в j -ой повторяющейся единице затрачивается энергия U_j , равная U_{AT} , если в j -ом месте А-Т пара, и равная U_{GC} , если GC; $U_{AT} < U_{GC}$. Известно, что А-Т и G-C пары отличаются по энергиям, а по конформациям они почти неразличимы [1,4,5]. Следовательно, ДНК есть система, неоднородная по энергиям $\{U_j\}$ и однородная по конформационным параметрам Q и Δ . Из-за большей стабильности G-C пар стабильность системы тем выше (T_m тем выше), чем выше относительная доля G-C пар [1,4-7]. Однако, при одном и том же G-C содержании профиль кривой плавления может быть разным, т.к. он зависит от последовательности пар азотистых оснований [4-6].

4. Расчет свободной энергии с помощью микроканонического метода

При трансфер-матричном подходе статистическая сумма модели может быть записана в виде

$$Z = \text{Tr} \prod_{i=1}^N \hat{G}_i, \quad (5)$$

где $\hat{G}_j = \hat{G}_{AT}$, если на j -ом месте находится пара А-Т, и $\hat{G}_j = \hat{G}_{GC}$ в противном случае. Как и в рассмотренных ранее случаях [1,5,19], наши трансфер-матрицы некоммутативны. Таким образом, каждая последовательность пар азотистых оснований имеет уникальные статистические свойства. На первый взгляд, единственное, что можно сделать, это вычислить статистическую сумму для каждой последовательности, однако, следует напомнить, что число перемножаемых матриц равно $N \sim 10^6 \div 10^7$, а также, что восстановить последовательность азотистых оснований ДНК такой длины не так-то легко. Значит, надо исследовать величины, общие для некоторого класса последовательностей. Величиной такого рода является т.н. максимальная ляпуновская экспонента [19]

$$l_1 = \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N} \langle \ln \text{Tr} \prod_{i=1}^N \hat{G}_i \rangle, \quad (6)$$

(усреднение проводится по всем последовательностям из данного множества), которая связана со свободной энергией, приведенной к температуре и числу частиц:

$$\lim_{N \rightarrow \infty} f = \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{\langle F \rangle}{NT} = - \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{\langle \ln Z \rangle}{N} = - \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N} \langle \ln \text{Tr} \prod_i \hat{G}_i \rangle = -l_1. \quad (7)$$

Задачу можно упростить, заменив $\langle \ln \text{Tr} \prod_i \hat{G}_i \rangle$ на $\ln \langle \text{Tr} \prod_i \hat{G}_i \rangle$ при фиксированном числе q – концентрации матриц сорта G–C (всего будет $N_{\text{AT}} = N(1-q)$ матриц сорта A–T и $N_{\text{GC}} = Nq$ матриц сорта G–C), т.к. термодинамические пределы двух этих величин совпадают. Замена "замороженной" свободной энергии на "расплавленную", усредненную по ансамблю последовательностей с одним и тем же G–C содержанием, и есть суть т.н. микроканонического метода, развитого в последнее десятилетие группой Crisanti, Vulpiani, Palladin [19]. С его помощью можно получить (см. [19])

$$\begin{cases} l_1(y) = q \ln q + (1-q) \ln(1-q) + \ln \left[\frac{\lambda_1(y)}{y^{1-q}} \right], \\ \frac{\partial \ln \lambda_1(y)}{\partial \ln y} = 1-q, \end{cases} \quad (8)$$

где $l_1(y)$ есть максимальная ляпуновская экспонента, $\lambda_1(y)$ – максимальное собственное число матрицы $(\hat{G}_{\text{GC}} + y\hat{G}_{\text{AT}})$.

5. Анализ влияния нуклеотидного состава на характеристики перехода

Второе уравнение системы (8) может быть преобразовано к виду

$$\frac{\Theta(y)(1-c)(1+b)}{y+c} - \frac{b}{y} + 1 = 0, \quad (9)$$

где введены обозначения $c = W_{\text{GC}} / W_{\text{AT}}$, $b = (1-q)/q$; Θ есть степень спиральности эффективной гомополимерной задачи. Рассмотрим зависимость температуры и интервала плавления гетерополимера от гомополимерных параметров. Для изучения влияния гетерогенности системы и исключения других эффектов предположим, что в эффективной гомополимерной задаче переход резкий, т.е. $\Theta = 0$ при $T < T_m$ и $\Theta = 1$ при $T \geq T_m$. Здесь T – температура, T_m – значение температуры в точке полуперехода. Рассмотрим оба эти случая.

1) $\Theta = 0$, тогда из уравнения (9) получаем

$$y^{(0)} = b = \frac{1-q}{q}; \quad (10)$$

2) $\Theta = 1$, тогда, учитывая, что $y > 0$, получаем

$$y^{(1)} = cb = \frac{W_{\text{GC}}}{W_{\text{AT}}} \frac{1-q}{q}. \quad (11)$$

Подставив эти два решения в уравнение $W = \frac{W_{GC} + yW_{AT}}{1+y}$, получаем, что

$W_{\Theta=0} = qW_{GC} + (1-q)W_{AT}$ и $W_{\Theta=1} = \frac{W_{AT}W_{GC}}{qW_{AT} + (1-q)W_{GC}}$. Точка перехода для модели с гамильтонианом (1) и трансфер-матрицей (2) определяется из соотношения $W=Q$:

$$\begin{cases} W_{\theta=0} = q \exp\left[\frac{U_{GC}}{T_0}\right] + (1-q) \exp\left[\frac{U_{AT}}{T_0}\right] = Q, \\ W^{-1}_{\theta=1} = q \exp\left[-\frac{U_{GC}}{T_1}\right] + (1-q) \exp\left[-\frac{U_{AT}}{T_1}\right] = Q^{-1}, \\ W_{AT} = \exp\left[\frac{U_{AT}}{T_{AT}}\right] = Q, \\ W_{GC} = \exp\left[\frac{U_{GC}}{T_{GC}}\right] = Q. \end{cases} \quad (12)$$

Здесь T_0 и T_1 есть точки перехода, соответствующие $\Theta=0$, и $\Theta=1$, а T_{GC} и T_{AT} – точки переходов для гомополимерных случаев. На рис.1 схематически представлены температурные зависимости W для всех 4 случаев и показаны все 4 температуры перехода. Поскольку кривая $W_{\Theta=0}$ всегда лежит выше, чем $W_{\Theta=1}$, а они обе, как средние от W_{GC} и W_{AT} , лежат между ними, то, как это и изображено на рис.1, температуры перехода удовлетворяют соотношениям $T_{AT} < T_1 < T_0 < T_{GC}$.

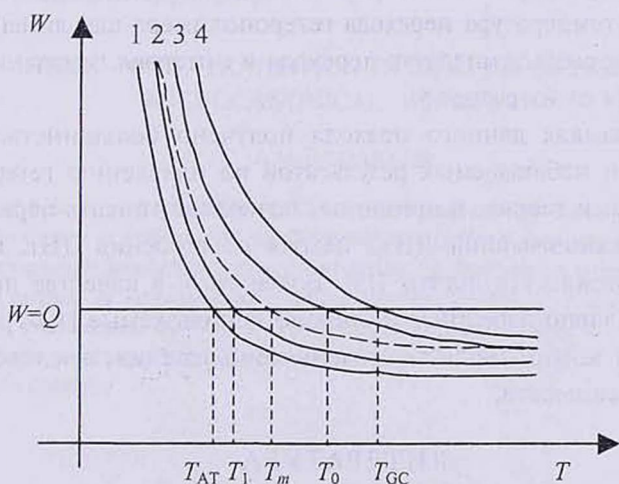


Рис.1. Температурные зависимости для случаев: 1 – W_{AT} , 2 – $W_{\Theta=1}$, 3 – $W_{\Theta=0}$, 4 – W_{GC} . Точки пересечения этих четырех кривых с прямой $W=Q$ определяют четыре точки плавления. Пунктирная кривая между 2 и 3 есть кривая $W(y)$.

Учитывая, что величина $(1/T_{AT} - 1/T_{GC})$ мала ввиду того, что эти температуры одного порядка, можно разложить уравнения (12) по малым параметрам $(1/T_0 - 1/T_{GC})$ и $(1/T_1 - 1/T_{AT})$, откуда и получить значения температур T_0 и T_1 . Расчет показывает, что после разложения до линейных членов для температуры плавления гетерополимера получается

$$T_0 = T_1 = T_{\text{hetero}} = qT_{GC} + (1-q)T_{AT}. \quad (13)$$

Поскольку T_1 есть температура, соответствующая полностью спирализованному состоянию, а T_0 — полностью клубкообразному, то под интервалом плавления гетерополимера следует понимать величину $T_0 - T_1$. А так как температуры T_1 и T_0 неразличимы при разложении первого порядка, то для получения интервала необходимо провести разложение до квадратичных членов. Отсюда окончательно получаем

$$\Delta T = T_0 - T_1 = 2q(1-q)T_{\text{hetero}} \ln Q \left(\frac{T_{GC} - T_{AT}}{T_{\text{hetero}}} \right)^2. \quad (14)$$

Формулы (13) и (14) совпадают с результатами, полученными из среднеполевых расчетов, и широко используются для описания процесса плавления в ДНК со случайной последовательностью.

6. Выводы

Таким образом, на основе теории перехода спираль — клубок в гетерополимерной ДНК получены следующие результаты.

В процессе перехода спираль—клубок изменяется режим усреднения температурного параметра W . Этот факт был отмечен еще в [1].

Получена температура перехода гетерополимера как линейная комбинация гомополимерных температур перехода и интервал плавления как квадратичная функция от их разности.

Итак, в рамках данного подхода получено большинство известных экспериментально наблюдаемых результатов по плавлению гетерополимера. Предложенная нами теория, в принципе, позволяет описать переход спираль — клубок в гетерополимерной ДНК, исходя из строения ДНК и используя новые математические результаты [19]. Более того, в качестве приближения воспроизводятся давно известные и широко используемые [1,4-7] выражения. Теория позволяет контролировать степень приближения, а, следовательно, и границы ее применимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. D.C.Poland, H.A.Scheraga. In "The Theory of Helix-Coil Transition". Acad. Press, New York, 1970.
2. P.J.Flory. In "Statistical Mechanics of Chain Molecules". Interscience, New York, 1969.
3. M.V.Volkenstein, in "Molecular Biophysics". Acad. Press, New York, 1977.
4. C.R.Cantor, T.R.Shimmel, in "Biophysical Chemistry". Freeman and Co., San-

Francisco, 1980.

5. A.Yu.Grosberg, A.R.Khokhlov, in "Statistical Physics of Macromolecules". AIP Press, New York Pb., 1994.
6. A.A.Веденов, А.М.Дыхне, М.Д.Франк-Каменецкий. УФН, 105, 479 (1971).
7. R.M.Wartell and A.S.Benight. Phys. Rep., 126, 67 (1985).
8. T.Garel, C.Monthus, H.Orland. Europhysics Lett., 55, 132 (2001).
9. M.Baiesi, E.Carlon, E.Orlandini, A.L.Stella. Cond-Mat/0207122(1) (2002).
10. D.Cule, T.Hwa. Phys. Rev. Lett., 79, 2375 (1997).
11. M.Takano, K.Nagayama, A.Suyama. J. Chem. Phys., 116, 2219 (2002).
12. V.Munoz, L. Serrano. Biopolymers, 41, 495 (1997).
13. M.Peyrard, A.R.Bishop. Phys. Rev. Lett., 62, 2755 (1989).
14. T.Dauxois, M.Peyrard, A.R.Bishop. Rap. Comm. Phys. Rev. E, 47, 44 (1993).
15. T.Dauxois, M.Peyrard, A.R.Bishop. Phys. Rev. E, 47, 684 (1993).
16. N.S.Ananikyan, Sh.A.Hayryan, E.Sh.Mamasakhlov, V.F.Morozov. Biopolymers, 30, 57 (1990).
17. Sh.A.Hayryan, E.Sh.Mamasakhlov, V.F.Morozov. Biopolymers, 35, 75 (1995).
18. V.F.Morozov, E.Sh.Mamasakhlov, Sh.Hayryan, Chin-KunHu. Physica A, 281, 51 (2000).
19. A.Crisanti, G.Paladin, A.Vulpiani, in "Products of Random Matrices in Statistical Physics". Springer-Verlag, Berlin, 1993.

ՊԱՐՈՒՅՐ – ԿՃԻԿ ԱՆՑՈՒՄԸ ՀԵՏԵՐՈՊՈԼԻՄԵՐՆԵՐՈՒՄ:
ՄԻԿՐՈԿԱՆՈՆԱԿԱՆ ՄԵԹՈԴԸ

Ա.Վ. ԲԱԴԱՍՅԱՆ

Կառուցված է ըստ ջրածնային կապի էներգիայի հետերոգեն ԴՆԹ-երի պարույր – կծիկ անցման տեսությունը: Տեսությունը կառուցվում է հոմոպոլիմերային դեպի համար մշակված միաշափ, բազմամասնիկային փոխազդեցություններով Փոքսանման մոդելին տրանսֆեր-մատրիցական մոտեցման հիման վրա: Ազատ էներգիայի գնահատման համար օգտագործված է միկրոկանոնական մեթոդը: Կառուցված է հետերոպոլիմերի բնութագրական հավասարումը: Ստացված են հալման ջերմաստիճանն ու ինտերվալը: Հալման հակադարձ ջերմաստիճանների փոփոխության փոքրության մոտավորությամբ պոլի (A-T) և պոլի (G-C)-ի համար ստացված են դասական արդյունքների հետ համընկնող արդյունքներ:

HELIX – COIL TRANSITION IN HETEROPOLYMERS.
MICROCANONICAL APPROACH

A.V. BADASYAN

A theory of helix – coil transition for DNA's heterogeneous by hydrogen bonding energy is constructed. The theory is constructed on the basis of transfer-matrix approach to the Potts-like model with many-particle interactions, developed earlier for the homopolymeric case. The so-called microcanonical method is employed to evaluate the free energy. The secular equation for the heteropolymer is constructed. Both the melting temperature and interval are obtained. In the limit of small change of inverse melting temperatures of poly(A-T) and poly(G-C) the coincidence with classical results is obtained.