УДК 541.64

КОНКУРЕНТНОЕ И НЕКОНКУРЕНТНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ РАСТВОРИТЕЛЯ С БИОПОЛИМЕРАМИ ПРИ ПЕРЕХОДЕ СПИРАЛЬ–КЛУБОК

Ш.А ТОНОЯН¹, Г.Н. АЙРАПЕТЯН¹, А.В. ИВАНОВ¹, И.В. БАГДЯН², А.В. ЦАРУКЯН¹

¹ Ереванский государственный университет, Армения

² Ереванский государственный медицинский университет, Армения

(Поступила в редакцию 23 марта 2009 г.)

На основе Обобщенной Модели Полипептидной Цепи (ОМПЦ) – микроскопической теории перехода спираль-клубок, применимой как для полипептидов, так и для ДНК, введен гамильтониан модели для растворителя, связывающегося с биополимером как конкурентным, так и неконкурентным способом. Показано, что статистическая сумма данной модели приводится с точностью до множителей к модели без растворителя. При этом переопределяются температурный и энтропийный параметры теории. На основе вычисления степени спиральности и корреляционной длины обсуждаются различные случаи соотношений параметров конкурентного и неконкурентного связывания.

1. Введение

Как известно, в клетках биополимеры функционируют в присутствии воды как в растворителе. Экспериментальные исследования по плавлению биополимеров также проводятся в водных растворах. Вода может конкурировать с повторяющимися единицами биополимеров за образование водородных связей. повторяющимися Вода также может и связываться С единицами непосредственным образом, изменяя картину внутримолекулярных взаимодействий, что приводит к изменению статистических весов конформаций. Первый способ мы называем конкурентным, второй – неконкурентным. Ранее мы исследовали конкурентный и неконкурентный механизмы взаимодействия биополимер-раство-ритель раздельно [1,2]. Следовательно, учитывая такую двойственность взаимодействия воды с биополимером, интересным является учет одновременного влияния конкурентного и неконкурентного способов связывания на переход спираль-клубок. Этому и посвящена настоящая работа.

2. Формулировка модели

На основе ранее предложенной ОМПЦ [1-4] – микроскопической теории перехода спираль-клубок, применимой как для полипептидов, так и для ДНК,

введем гамильтониан модели конкурентного и неконкурентного способов связывания биополимера с растворителем.

А. Конкурентный способ связывания биополимера с растворителем

Следуя [1], вклад в гамильтониан ОМПЦ конкурентного способа связывания биополимера с растворителем основан на следующих утверждениях:

1) Если повторяющиеся единицы не связаны водородными связями, то они свободны для образования водородных связей полимер-растворитель.

2) Водородные связи полимер–растворитель образуются или нет в зависимости от ориентации (состояния) молекул растворителя относительно повторяющихся единиц (ориентации предполагаются дискретными и их число равно *q*).

3) Каждой ориентации растворителя около *j*-ой повторяющейся единицы приписывается спиновая переменная μ_j , пробегающая значения от 1 до *q*. Номером 1 отметим состояние связанности, при этом выделяется приведенная к kT энергия *I*.

4) В случае полипептида между повторяющимися единицами образуется одна внутримолекулярная водородная связь, и, следовательно, молекула растворителя имеет два места посадки на скелет цепи, а в случае ДНК между комплементарными парами образуются 2 или 3 водородные связи и молекула растворителя может иметь 4 или 6 мест посадки на азотистые основания. Поэтому в общем случае будем рассматривать число спиновых переменных 2*m*, где *m* – число внутримолекулярных водородных связей.

Б. Неконкурентный способ связывания биополимера с растворителем

Следуя [2], вклад в гамильтониан ОМПЦ неконкурентного способа связывания биополимера с растворителем основан на следующих утверждениях:

1) Присоединение молекулы растворителя происходит независимо от того, нарушено ли внутримолекулярное водородное связывание или нет.

2) Связи полимер–растворитель образуются или нет в зависимости от ориентации (состояния) молекул растворителя относительно повторяющейся единицы. Ориентации предполагаются дискретными и их число равно *q*.

3) Каждой ориентации молекулы растворителя около *j*-ой повторяющейся единицы приписывается спиновая переменная μ_j , пробегающая значения от 1 до *q*. Номером 1 отметим состояние связанности.

4) Присоединение молекулы неконкурентного растворителя изменяет конформационную энергию. В зависимости от конформации повторяющейся единицы выделяется различная приведенная к kT энергия I_k , где k – номер конформации.

3. Гамильтониан и преобразование параметров

Для простого предварительного анализа задачи рассмотрим несколько упрощенную модель, сохраняющую основные черты как конкурентного, так и неконкурентного растворителей. Примем для конкурентного растворителя случай с m=1, т.е. растворитель присоединяется только к одной из освободившихся групп, участвующих в образовании внутримолекулярной

водородной связи. Для неконкурентного растворителя примем, что величины I_k принимают два значения I_h и I_c , т.е. неконкурентный растворитель по-разному взаимодействует только со спиральной (*h*) и всеми Q-1 клубкообразными конформациями (*c*). Учитывая приведенные допущения, гамильтониан данной модели будет иметь следующий вид:

$$-\beta H = J \sum_{i=1}^{N} \delta_{i}^{(\Delta)} + I \sum_{i=1}^{N} \left(1 - \delta_{i}^{(\Delta)}\right) \delta(\mu_{i}, 1) + I_{h} \sum_{i=1}^{N} \delta_{i}^{(1)} \delta(\mu_{hi}, 1) + I_{c} \sum_{i=1}^{N} \left(1 - \delta_{i}^{(1)}\right) \delta(\mu_{ci}, 1).$$
(1)

Здесь первый член определяет базовый гамильтониан ОМПЦ, а остальные 3 члена определяют взаимодействия с растворителем. Второй член определяет конкурентное взаимодействие, третий – неконкурентное взаимодействие со спиральной конформацией повторяющейся единицы и четвертый – с клубкообразной конформацией.

Переменная $\mu_i = 1, 2, ...q$ описывает ориентацию молекулы растворителя при конкурентном взаимодействии, причем номером 1 обозначена ориентация, связывающая молекулу конкурентного растворителя. Переменные $\mu_{hi} = 1, 2, ...q_h$ описывают ориентацию молекулы растворителя вблизи спиральной конформации повторяющейся единицы, $\mu_{ci} = 1, 2, ...q_c$ – вблизи клубкообразного участка. Статистическая сумма для данной модели будет иметь вид

$$Z = \sum_{\{\gamma_i\}} \sum_{\{\mu_i\}} \sum_{\{\mu_{ii}\}} \sum_{\{\mu_{ci}\}} \sum_{i=1}^{N} \exp(-\beta H), \qquad (2)$$

где суммирование идет по всем конформациям цепи $\{\gamma_i\}$ и по всем ориентациям молекул растворителя – как для конкурентного $\{\mu_i\}$, так и для неконкурентного $\{\mu_{ii}\},\{\mu_{ci}\}$ способов связывания.

Ранее было показано [1], что в присутствии конкурентного растворителя задача сводится к вычислению статистической суммы базового гамильтониана с переопределенной температурной характеристикой $W = e^{J}$, а в присутствии только неконкурентного растворителя задача сводится к базовому гамильтониану с переопределенной конформационной характеристикой Q.

Можно показать, что для гамильтониана (1), где растворитель взаимодействует и конкурентным, и неконкурентным способом, усреднение по переменным ориентации растворителя можно производить независимым образом и статистическую сумму можно записать как

$$Z = \left(R + q\right)^{N} \left(q_{h}q_{c} + q_{c}R_{h}\right)^{N} Z_{0}\left(\tilde{W}, \tilde{Q}, \Delta\right),$$
(3)

где $Z_0(\tilde{W}, \tilde{Q}, \Delta)$ – статистическая сумма базовой ОМПЦ с переопределенными характеристиками \tilde{W} и \tilde{Q} , $R = \exp I$, $R_h = \exp I_h$, $R_c = \exp I_c$,

$$\tilde{W} = \frac{W}{1 + \frac{R - 1}{q}}, \quad \tilde{Q} = 1 + (Q - 1) \frac{1 + \frac{R_c - 1}{q_c}}{1 + \frac{R_h - 1}{q_h}}.$$
(4)

Если теперь учесть, что при разрыве каждой водородной связи повторяющейся единицы образуется два места посадки молекулы растворителя, то гамильтониан (1) во втором члене будет иметь не один параметр ориентации молекулы растворителя около места посадки, а их число будет 2m. Учитывая, что мы предполагаем, что молекулы растворителя при взаимодействии с цепью не взаимодействуют между собой, усреднение по всем ориентациям молекул неконкурентного растворителя можно считать независимым, а их число одинаковым. Таким образом, переопределенная характеристика \tilde{W} в общем виде будет иметь вид

$$\tilde{W} = \frac{W}{\left(1 + \frac{R-1}{q}\right)^{2m}},\tag{5}$$

а (3) перепишется в следующем виде:

$$Z = \left(R+q\right)^{2mN} \left(q_h q_c + q_c R_h\right)^N Z_0\left(\tilde{W}, \tilde{Q}, \Delta\right).$$
(6)

4. Вычисляемые характеристики

Под степенью спиральности θ мы, как всегда [5-9], будем понимать среднюю долю повторяющихся единиц, связанных внутримолекулярными водородными связями. Тогда

$$\theta = \left\langle \delta_i^{(\Delta)} \right\rangle = \frac{1}{N} \frac{\partial \ln Z}{\partial J} \,. \tag{7}$$

Исходя из выражения (6) для статистической суммы и определения (7), поскольку предмножители в (6) не зависят от *J*, для степени спиральности (7) можно записать

$$\theta = \frac{1}{N} \frac{\partial \ln Z_0}{\partial J}, \qquad (8)$$

где Z_0 — статистическая сумма базовой ОМПЦ с переопределенными характеристиками \tilde{W} и \tilde{Q} . Таким образом, следуя ранее полученным результатам [1-4], получим

$$\theta = \frac{1}{\lambda_1} (B\hat{M}'A)_{11}, \qquad (9)$$

где A и B – левые и правые собственные векторы матрицы \hat{M} , соответствующие гамильтониану базовой модели ОМПЦ, λ_1 – главное собственное число матрицы \hat{M} , а $M' = \partial M/\partial J$.

Как было показано ранее [1-4], корреляционная длина ξ определяется отношением собственных чисел трансфер-матрицы, соответствующих

гамильтониану (1). Отсюда следует, что предмножители для этого отношения сокращаются и

$$\xi = \ln^{-1} \left(\frac{\lambda_1}{\lambda_2} \right). \tag{10}$$

Величина ξ показывает масштаб затухания корреляций вдоль цепи при r >>1, а λ_1 и λ_2 – максимальное и следующее за максимальным собственные числа для матрицы M, соответствующие базовой модели. Таким образом, корреляционная длина, так же как и степень спиральности, не зависит от предмножителей для выражения в статистической сумме (2), тем не менее, температурное поведение θ и ξ будет отличаться от базовой модели из-за соотношений (3) и (4).

Прежде чем перейти к изучению температурных зависимостей, отметим, что в числителе в (4) находится величина $W = e^J$, где J – приведенная энергия внутримолекулярных взаимодействий. Для базовой модели это соответствует одной энергии водородной связи для полипептида и двум или трем энергиям для ДНК, однако в растворителе необходимо учитывать тот факт, что молекулы растворителя могут образовывать внутримолекулярные водородные связи друг с другом. Таким образом, для базового гамильтониана в (1) $J = m (U_{pp} + U_{ss})/T$, где U_{pp} – энергия одной внутримолекулярной водородной связи между повторяющимися единицами цепи, а U_{ss} – энергия одной внутримолекулярной водородной связи между виде

$$\tilde{W} = \left(\frac{\frac{U_{pp} + U_{ss}}{T}}{\left(1 + \frac{e^{U_{ps}} - 1}{q}\right)^2}\right)^m,$$
(11)

т.е. *W* включает в себя как энергию внутримолекулярной водородной связи U_{pp} , так и энергию связи между собой молекул растворителя U_{ss} , а *R* включает в себя 2 энергии межмолекулярной водородной связи U_{ps} . Для качественного анализа влияния растворителя на переход спираль–клубок, введем приведенную температуру *t* как $(U_{pp} + U_{ss})/T = 2/t$, поскольку разрыв одной внутримолекулярной водородной связи приводит к возможности образования двух межмолекулярных водородных связей. Мы будем исходить из того очевидного факта, что энергии водородных связей одного порядка. Введя малый параметр α как $\alpha = (2U_{ps} - U_{pp} - U_{ss})/(U_{pp} + U_{ss})$, получим $U_{ps}/T = (1+\alpha)/t$. То есть, измеряя температуру в энергиях водородной связи, получаем

$$\tilde{W} = \left(\frac{qe^{1/t}}{e^{(1+\alpha)/t} + q - 1}\right)^{2m}.$$
(12)

Из определения температуры t следует

$$\tilde{Q} = 1 + (Q-1)\frac{e^{\alpha_c/t} + q - 1}{e^{\alpha_h/t} + q - 1},$$
(13)

где $\alpha_c = 2U_c / (U_{pp} + U_{ss}), \ \alpha_h = 2U_h / (U_{pp} + U_{ss}).$ Поскольку большинство молекул,

Поскольку большинство молекул, неконкурентным образом связывающихся с системой, взаимодействуют с энергией ван-дер-ваальсовых взаимодействий, а эти энергии заведомо значительно меньше, чем энергии водородного связывания, то величины α , α_c , α_h одного порядка и на порядок меньше единицы. Таким образом, для иллюстрации за стартовые значения всех этих величин мы будем рассматривать их нулевые значения, а расчеты будем вести при малых отклонениях от стартовых значений.

5. Результаты и обсуждение

На рис.1-4 представлены зависимости температурных поведений характеристик \tilde{W} и \tilde{Q} для разных значений параметров (а), для тех же значений параметров построены также графики корреляционной длины ξ (b) и степени спиральности θ (c). Как видно из рисунков, поведения и, более того, взаимные поведения \tilde{W} и \tilde{Q} отличаются многообразием.

Из графиков видно (по крайней мере, для больших Q), что точки перехода, как и в базовой модели, находятся с большой степенью точности вблизи пересечения кривых \tilde{W} и \tilde{Q} . Таким образом, для определения точки перехода нет нужды в построении кривых плавления. Достаточно определить точку пересечения \tilde{W} и \tilde{Q} . Этот далеко не тривиальный результат позволит в дальнейшем перейти к численным оценкам и выйти на сопоставление теории с экспериментом.

Рассмотрим случай α < 0 (рис.1,2), т.е. случай, когда энергетически более выгодны внутримолекулярные водородные связи. Как было показано в ранних исследованиях [2], в этом случае кривые температурной характеристики \tilde{W} монотонно убыващие. При этом, как и ожидалось, выгодность клубкообразной конформации для неконкурентного растворителя ($\alpha_c > \alpha_b$) дестабилизирует (рис.1), а невыгодность ($\alpha_c < \alpha_h$) стабилизирует (рис.2) спиральную структуру при плавлении. Новым является тот факт, что при дестабилизирующем неконкурентном растворителе можно наблюдать выстраивание даже при доминировании межмолекулярных водородных связей $\alpha_c > \alpha_h$. В этом случае наблюдается два пересечения кривых \tilde{W} и \tilde{Q} (рис.1а). Это же подтверждается наличием двух пиков на кривой поведения корреляционной длины (рис.1b), а на кривой поведения степени спиральности (рис.1с) виден процесс перехода клубок-спираль (выстраивание) и процесс перехода спираль-клубок (плавление). Видно, что выстраивание происходит при очень низких температурах и при более высокой при Случай кооперативности, чем плавлении. же доминирования внутримолекулярных водородных связей $\alpha_{c} < \alpha_{h}$ приводит к одному пересечению кривых $ilde{W}$ и $ilde{Q}$ (рис.2а) и наблюдается один пик на кривой





Рис.1. Поведение \tilde{W} и \tilde{Q} (а), корреляционной длины ξ (b) и степени спиральности θ (c) для случая $\alpha < 0$, $\alpha_h < \alpha_c$.



462

Рис.2. Поведение \tilde{W} и \tilde{Q} (а), корреляционной длины ξ (b) и степени спиральности θ (c) для случая $\alpha < 0$, $\alpha_{\mu} > \alpha_{c}$.

Более сложный характер носит случай, когда энергия межмолекулярной водородной связи превосходит внутримолекулярную, α >0 (рис.3,4). В этом случае температурная характеристика \tilde{W} становится не монотонной и проходит через максимум. При выгодности клубкообразной конформации ($\alpha_a > \alpha_b$) на рис.За видно, что кривые \tilde{W} , \tilde{Q} могут иметь пересечения, близкие между собой по температуре, что соответствует слиянию максимумов на кривой ξ (рис.3b) и чередованию процессов выстраивания и плавления (рис.3с). Расчеты показывают, что возможен случай, когда кривые \tilde{W} , \tilde{Q} не пересекаются и проходят близко друг к другу. Хотя формально это означает, что спиральная конформация не реализуется, тем не менее наблюдается корреляция вблизи области сближения этих кривых, а на кривых плавления наблюдается небольшое выстраивание, сменяющееся плавлением, и степень спиральности не достигает значения единицы. В случае выгодности спиральной конформации ($\alpha_c < \alpha_h$) наблюдается наибольшее число пересечений кривых \tilde{W} , \tilde{Q} (рис.4a), при этом, соответственно, наблюдается наибольшее число переходов. При соответствующем подборе параметров их может быть четыре. При очень низких температурах наблюдается процесс выстраивания, сменяющийся плавлением (рис.4с), при этом корреляции незначительны (рис.4b). После этого происходят полноценное







Рис.3. Поведение \tilde{W} и \tilde{Q} (а), корреляционной длины ξ (b) и степени спиральности θ (c) для случая $\alpha > 0$, $\alpha_h < \alpha_c$. $\alpha_c = -0.4, \alpha_h = 0.2, \alpha = 0.057$

Рис.4. Поведение \tilde{W} и \tilde{Q} (а), корреляционной длины ξ (b) и степени спиральности θ (c) для случая $\alpha > 0$, $\alpha_{h} > \alpha_{c}$.

выстраивание и плавление. Следует отметить, что все процессы, предшествующие плавлению, происходят при низких температурах, когда вода уже находится в замерзшем состоянии. Однако эти результаты могут быть полезны при исследовании растворов биополимеров при переходах лед-вода, а также могут пролить свет на процесс холодовой денатурации.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. Sh.A.Hayryan, E.Sh.Mamasakhlisov, V.F.Morozov. Biopolymers, 35, 75 (1995).
- 2. Е.Ш.Мамасахлисов, А.В.Бадасян, В.Ф.Морозов, А.В.Григорян, А.В.Царукян. Изв. НАН Армении, Физика, **40**, 111 (2005).
- N.S.Ananikyan, Sh.A.Hayryan, E.Sh.Mamasakhlisov, V.F.Morozov. Biopolymers, 30, 357 (1990).
- 4. V.F.Morozov, A.V.Badasyan, A.V.Grigoryan, M.A.Sahakyan, E.Sh.Mamasakhlisov. Biopolymers, **75**, 434 (2004).
- D.C.Poland, H.A.Sheraga. The Theory of Helix-Coil Transition. New York, Acad. Press, 1970.
- 6. R.M.Wartell, A.S.Benight. Phys. Rep., 126, 67 (1985).

7. C.Cantor, T.Shimmel. Biophysical Chemistry. San-Francisco, Freeman and Co., 1980.

8. M.Frank-Kamenetskii, A.Frank-Kamenetskii. J. Mol. Biol., 3, 295 (1969).

W.L.Mattice, U.W.Suter. Conformational Theory of Large Molecules. New York, Wiley Interscience, 1994.

ግԱՐՈՒՅՐ–ԿԾԻԿ ԱՆՑՄԱՆ ԺԱՄԱՆԱԿ ԼՈՒԾԻՉԻ ՄՐՑԱԿՑԱՅԻՆ ԵՎ በ2 ՄՐՑԱԿՑԱՅԻՆ ՓՈԽԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԿԵՆՍԱՊՈԼԻՄԵՐՆԵՐԻ ՀԵՏ

Շ.Ա. ՏՈՆՈՅԱՆ, Գ.Ն. ՀԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ, Ա.Վ. ԻՎԱՆՈՎ, Ի.Վ. ԲԱՂԴՅԱՆ, Ա.Վ. ԾԱՌՈՒԿՅԱՆ

Պոլիպեպտիդային շղթայի ընդհանրացված մոդելի հիման վրա, որն իրենից ներկա-յացնում է պարույր–կծիկ անցման միկրոսկոպիկ տեսությունը, և կիրառելի է ինչպես պո-լիպեպտիդների, այնպես էլ ԴՆԹ-ի համար, ներմուծվել է կենսապոլիմերների հետ ինչպես մրցակցային, այնպես էլ ոչ մրցակցային կերպով կապվող լուծիչի մոդելի համար համիլտո-նիան։ Յույց է տրված, որ տվյալ մոդելի վիճակագրական գումարը գործակցի Ճշտությամբ բերվում է առանց լուծիչի մոդելին, ընդ որում վերաիմաստավորվում են տեսության ջերմաս-տիճանային և էնտրոպիական պարամետրերը։ Պարուրայնության աստիճանի և կոռելյա-ցիոն երկարության հաշվարկի հիման վրա քննարկված են մրցակցային և ոչ մրցակցային փոխազդեցության պարամետրերի հարաբերակցության տարբեր դեպքեր։

COMPETITIVE AND NON-COMPETITIVE INTERACTION OF SOLVENT WITH BIOPOLYMERS AT THE HELIX–COIL TRANSITION

SH.A. TONOYAN, G.N. HAYRAPETYAN, A.V. IVANOV, I.V. BAGHDYAN, A.V. TSARUKYAN

On the basis of Generalized Model of Polypeptide Chain (GMPS) as a microscopic theory of the helix–coil transition, which is applicable to both polypeptides and DNA, the Hamiltonian of solvent model which interacts with the biopolymer in both competitive and non-competitive way, is introduced. It is shown that the partition function of the model introduced leads to the model without solvent with accuracy to a multiplier. In this case the thermal and entropic parameters are redefined. Based on calculations of the helicity degree and correlation length the different cases of relations between competitive and non-competitive parameters are discussed.