УДК 541.64

ПЕРЕХОД СПИРАЛЬ–КЛУБОК БИОПОЛИМЕРОВ В РАСТВОРИТЕЛЯХ, ВЗАИМОДЕЙСТВУЮЩИХ КОНКУРЕНТНЫМ И НЕКОНКУРЕНТНЫМ СПОСОБАМИ

Ш.А. ТОНОЯН, А.С. МИРЗАХАНЯН, Г.Н. АЙРАПЕТЯН, А.В. ЦАРУКЯН, В.Ф. МОРОЗОВ

Ереванский государственный университет, Армения

(Поступила в редакцию 7 октября 2009 г.)

В рамках обобщенной модели полипептидной цепи, на основе введенного гамильтониана модели для растворителя, связывающегося с ранее биополимером как конкурентным, так и неконкурентным способом, получены аналитические выражения и вычислены термодинамические и другие усредненные параметры, как для повторяющихся единиц биополимера, так и для молекул растворителя. Рассмотрены различные случаи соотношений параметров конкурентного и неконкурентного связывания и исследованы процессы плавления и выстраивания. Показано, что процессы плавления и выстраивания сопровождаются изменениями сольватации И перераспределением молекул растворителя спиральными между и клубкообразными участками цепи.

1. Введение

Экспериментальные исследования переходов спираль-клубок биополимерах, как правило, проводятся в водных растворах. Как известно, in vivo биополимеры проявляют свою биологическую активность также в водном окружении. Вода может как конкурировать с повторяющимися единицами биополимеров за образование водородных связей, так и не конкурировать и связываться с повторяющимися единицами непосредственным образом, изменяя картину внутримолекулярных взаимодействий. В наших предыдущих обращались к моделям, учитывающим публикациях МЫ механизмы взаимодействия биополимер-растворитель как раздельно, так и совместно [1]. Получен ряд интересных результатов, свидетельствующих о богатстве модели переходами, включающими в себя как плавление, так и выстраивание. Настоящая работа посвящена вычислению анализу поведения И термодинамических параметров системы, а также поведению молекул растворителя в процессе переходов.

2. Базовый гамильтониан и гамильтониан в конкурентном и неконкурентном растворителях

Наши исследования ведутся в рамках обобщенной модели полипептидной цепи (ОМПЦ) [2-5], гамильтониан которой имеет вид

$$-\beta H = J \sum_{i=1}^{N} \delta(\gamma_{i-\Delta+1}, 1) \delta(\gamma_{i-\Delta+2}, 1) \dots \delta(\gamma_{i-1}, 1) \delta(\gamma_{i}, 1) = J \sum_{i=1}^{N} \delta_{i}^{(\Delta)} .$$
(1)

Здесь $\beta = T^{-1}$, N – число повторяющихся единиц, J = U/T – энергия водородной связи, приведенная к температуре, $\delta(\gamma_i, 1)$ – символ Кронекера, γ_i – переменная, описывающая конформацию одной повторяющейся единицы и принимающая значения от 1 до Q (Q – число конформаций одной повторяющейся единицы: $\gamma_i = 1$ означает, что повторяющаяся единица находится в спиральном состоянии, остальные (Q – 1) конформаций соответствуют клубкообразному состоя-

нию). Произведение символов Кронекера $\delta_i^{(\Delta)} = \prod_{k=\Delta-1}^0 \delta(\gamma_{i-k}, 1)$ обеспечивает выделение энергии *J* только в том случае, когда Δ подряд соседних повторяющихся единиц находятся в спиральной конформации, обозначенной нами номером 1.

На основе базовой ОМПЦ был введен гамильтониан модели конкурентного и неконкурентного способов связывания биополимера с растворителем [1]. Гамильтониан данной модели выглядит следующим образом:

$$-\beta H = J \sum_{i=1}^{N} \delta_{i}^{(\Delta)} + I \sum_{i=1}^{N} \left(1 - \delta_{i}^{(\Delta)}\right) \sum_{k=1}^{2m} \delta(\mu_{ik}, 1) + I_{h} \sum_{i=1}^{N} \delta_{i}^{(1)} \delta(\mu_{hi}, 1) + I_{c} \sum_{i=1}^{N} \left(1 - \delta_{i}^{(1)}\right) \delta(\mu_{ci}, 1),$$
(2)

где 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. Величины I, I_c и I_h – приведенные энергии взаимодействий. Переменная $\mu_i = 1, 2, ..., q$ соответствующих описывает ориентацию молекулы растворителя при конкурентном взаимодействии, причем номером 1 обозначена ориентация, связывающая молекулу конкурентного растворителя, т – число водородных связей для каждой повторяющейся единицы. 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.

Ранее было показано [1], что для гамильтониана (2) усреднение по переменным ориентации растворителя можно производить независимым образом и статистическую сумму можно записать как

$$Z = \left(\left(R - 1 \right) + q \right)^{2mN} \left(q_h q_c + q_c \left(R_h - 1 \right) \right)^N Z_0 \left(\tilde{W}, \tilde{Q}, \Delta \right), \tag{3}$$

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

$$\tilde{W} = W / \left(1 + (R-1)/q \right)^{2m}, \quad \tilde{Q} = 1 + (Q-1) \left[\left(1 + (R_c - 1)/q_c \right) / \left(1 + (R_h - 1)/q_h \right) \right].$$
(4)

Здесь учтено, что при разрыве одной водородной связи в повторяющихся единицах образуется два места посадки молекулы растворителя. Необходимо учитывать и тот факт, что молекулы растворителя могут образовывать внутримолекулярные водородные связи друг с другом. Таким образом, $J = m(U_{pp} + U_{ss})/T$, где U_{pp} – энергия одной внутримолекулярной водородной связи между повторяющимися единицами цепи, а U_{ss} – энергия одной внутримолекулярной водородной связи между молекулярной водородной связи между молекулами растворителя. Для анализа системы введем приведенную температуру *t* как

$$\left(U_{pp} + U_{ss}\right) / T = 2/t.$$
⁽⁵⁾

Далее мы будем исходить из того очевидного факта, что энергии водородных связей одного порядка. Введя малый параметр α в виде $\alpha = (2U_{ps} - U_{pp} - U_{ss})/(U_{pp} + U_{ss})$, получим $U_{ps}/T = (1 + \alpha)/t$,

$$\tilde{W} = \left(\frac{qe^{\frac{1}{t}}}{\frac{(1+\alpha)}{e^{\frac{1}{t}}}+q-1}\right)^{2m},$$
(6)

$$\tilde{Q} = 1 + (Q-1)\frac{e^{\frac{\alpha_c}{t}} + q - 1}{e^{\frac{\alpha_h}{t}} + q - 1},$$
(7)

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 малости.

3. Вычисляемые характеристики

Под **степенью спиральности** *θ* мы понимаем среднюю долю повторяющихся единиц, связанных внутримолекулярными водородными связями [6-10]. Тогда

$$\theta = \left\langle \delta_i^{(\Delta)} \right\rangle = \frac{1}{N} \frac{\partial \ln Z_0}{\partial J}, \qquad (8)$$

где Z_0 – статистическая сумма базовой ОМПЦ с переопределенными характеристиками \tilde{W} и \tilde{Q} ,

$$\theta = (1/\lambda_1) (BG'A)_{11}, \qquad (9)$$

где A и B – левые и правые собственные векторы трансфер-матрицы \tilde{G} , соответствующие гамильтониану базовой модели ОМПЦ с переопределенными характеристиками \tilde{W} и \tilde{Q} , а λ_1 – ее главное собственное число и $\tilde{G}' = \partial \tilde{G}/\partial J$ [1-5].

Средняя доля повторяющихся единиц в спиральной конформации к определяется соотношением

$$\kappa = 1 - (1/N) \partial \ln Z_0 / \partial \ln(Q - 1).$$
⁽¹⁰⁾

В термодинамическом пределе

$$\kappa = 1 - \frac{(Q-1)}{\lambda_1} \frac{\partial \lambda_1}{\partial Q} = 1 - \frac{Q-1}{\lambda_1} (B\tilde{G}'_Q A)_{11}, \qquad (11)$$

где $\tilde{G}'_{O} = \partial \tilde{G} / \partial Q$.

Корреляционная длина ξ определяется отношением максимальных собственных чисел трансфер-матрицы λ_1 и λ_2 , соответствующих гамильтониану (1) [1-5]:

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

Отметим что, величина ξ показывает масштаб затухания корреляций вдоль цепи при r >> 1.

Свободная энергия определяется через статистическую сумму как $F = -T \ln Z$. Из (3) следует, что

$$F = -T \left[\ln \left(e^{I} + q - 1 \right)^{mN} + \ln \left(q^{2} + q \left(e^{I_{h}} - 1 \right) \right)^{N} + \ln Z_{0} \left(\tilde{J}, \tilde{Q}, \Delta \right) \right].$$
(12)

Приведя свободную энергию к безразмерным величинам и учитывая определение приведенной температуры (5), получаем

$$f = \frac{F}{UN} = -t \left[m \ln\left(e^{\frac{1+\alpha}{t}} + q - 1\right) + \ln\left(q^2 + q\left(e^{\frac{\alpha_h}{t}} - 1\right)\right) + \ln\lambda_1 \right].$$
(13)

Энтропия определяется как $S = -\partial F / \partial T$. Отсюда с учетом уравнения (12) получаем

$$S = -\frac{F}{T} - mNJ\theta - mN(1-\theta)\frac{Ie^{I}}{e^{I} + q - 1} - N\kappa \frac{I_{h}e^{I_{h}}}{e^{I_{h}} + q - 1} - N(1-\kappa)\frac{I_{c}e^{I_{c}}}{e^{I_{c}} + q - 1}.$$
 (14)

Приведенную к безразмерным величинам энтропию можно записать следующим образом:

$$s = \frac{S}{UN} = -\frac{f}{t} - m\frac{\theta}{t} - (1-\theta)\frac{m(1+\alpha)}{t}\frac{e^{(1+\alpha)/t}}{e^{(1+\alpha)/t} + q - 1} - (1-\kappa)\frac{\alpha_c}{t}\frac{e^{\alpha_c/t}}{e^{\alpha_c/t} + q - 1}.$$
(15)

Аналогично определяется *внутренняя энергия* как E = F + TS. Для приведенной внутренней энергии *e* с учетом уравнений (13) и (15) получаем следующее выражение:

$$e = f + ts = -m\theta - (1 - \theta)m(1 + \alpha)\frac{e^{(1 + \alpha)/t}}{e^{(1 + \alpha)/t} + q - 1} - (16)$$

$$-\kappa\alpha_{h}\frac{e^{\alpha_{h}/t}}{e^{\alpha_{h}/t} + q - 1} - (1 - \kappa)\alpha_{c}\frac{e^{\alpha_{c}/t}}{e^{\alpha_{c}/t} + q - 1}.$$

Рассмотрим теперь характеристики, соответствующие количеству молекул растворителя, связанных с биополимером тем или иным способом.

Степень конкурентного связывания є показывает долю молекул растворителя, связанных конкурентным образом с повторяющейся единицей биополимера:

$$\varepsilon = (1/N) \partial \ln Z / \partial I,$$

$$\varepsilon = \frac{me^{I}}{e^{I} + q - 1} + \frac{(BG'_{I}A)_{11}}{\lambda_{1}} = \frac{me^{I}(1 - \theta)}{e^{I} + q - 1},$$
(17)

где $\tilde{G}_I' = \partial \tilde{G} / \partial I$.

Аналогичным образом определяется *степень клубкообразного связывания* ε_c , которая показывает долю молекул растворителя, связанных неконкурентным образом с повторяющейся единицей биополимера в клубкообразном состоянии:

$$\varepsilon_c = \frac{1}{N} \frac{\partial \ln Z}{\partial I_c} = (1 - \kappa) \frac{e^{I_c}}{e^{I_c} + q - 1}.$$
(18)

Степень спирального связывания ε_h показывает долю молекул растворителя, связанных неконкурентным образом со спиральным участком полимера:

$$\varepsilon_{h} = (1/N) \partial \ln Z / \partial I_{h},$$

$$\varepsilon_{h} = \kappa \frac{e^{I_{h}}}{e^{I_{h}} + q - 1}.$$
(19)

Поскольку молекулы растворителя, например, воды, могут связываться с биополимером как конкурентным, так и неконкурентным способом, то представляет интерес суммарная доля молекул растворителя, каким-либо

способом связанная с повторяющейся единицей биополимера. Ее мы назовем сольватацией:

$$\omega = \varepsilon + \varepsilon_c + \varepsilon_h \,. \tag{20}$$

4. Результаты и обсуждение

На рис.1 показано поведение величин \tilde{W} и \tilde{Q} при трех значениях параметра α , характеризующего конкурентное взаимодействие. Выбор параметров α_h и α_c , характеризующих неконкурентное взаимодействие, обусловлен тем, чтобы было два пересечения, связанных с двумя переходами. Как уже было показано, левый переход соответствует выстраиванию, а правый – плавлению [1].

Было вычислено температурное поведение свободной энергии системы соотношениях энергий внутри-И межмолекулярных при разных взаимодействий. Показано, что, если на графике поведения свободной энергии для базовой модели наблюдался излом в окрестности точки перехода, то в присутствии растворителя этот излом смазан и свободная энергия уменьшается практически линейно. Более того, поведение свободной энергии практически не зависит от соотношения энергетических параметров для конкурентного и неконкурентного растворителей. Тем не менее, в исследуемом интервале изменения приведенных температур происходит два перехода, связанных с двумя точками пересечения на рис.1.



Рис.1. Температурное поведение \tilde{Q} ($\alpha_c = 0.05$, $\alpha_h = -0.1$) и \tilde{W} для разных значений параметра α (кривой $\tilde{W_1}$ соответствует значение $\alpha = 0.025$, $\tilde{W_2} - \alpha = 0.02$, $\tilde{W_3} - \alpha = 0.015$).

Наличие этих переходов видно на рис.2, где показано поведение энтропии системы. Во-первых, видно, что на всем протяжении изменения температуры энтропия всюду не убывает, а в областях переходов – возрастает. Энтропия возрастает даже при выстраивании, когда макромолекула переходит из неупорядоченного клубкообразного состояния в упорядоченное спиральное. Все это протекает при значительном увеличении энтропии растворителя за счет приобретения им дополнительных степеней свободы при отделении от макромолекулы.

На рис.3 представлено поведение "сольватации" о в зависимости от температуры для тех же параметров, при которых были вычислены свободная энергия и энтропия. Видно, что в областях перехода наблюдается значительное изменение ω. Процесс выстраивания сопровождается значительной десольватацией, поскольку уменьшается степень денатурации, то есть доля повторяющихся единиц, способных к конкурентному взаимодействию, а также уменьшается доля повторяющихся единиц, способных к неконкурентному связыванию с клубкообразными участками. Из сопоставления рис.2 и 3 видно, что температурному участку с постоянной энтропией соответствует постоянная малая сольватация, соответствующая только неконкурентному взаимодействию растворителя со спиральными участками. Таким образом, при выстраивании происходит десольватация, а при плавлении происходит сольватация повторяющихся единиц.



Рис.2. Температурное поведение энтропии системы при $\alpha_c = 0.05$, $\alpha_h = -0.1$; кривой 1 соответствует значение $\alpha = 0.015$, кривой 2 – $\alpha = 0.02$, кривой 3 – $\alpha = 0.025$. Видны переходы, соответствующие пересечениям кривых на рис.1.



Рис.3. Температурное поведение сольватации ω при $\alpha_c = 0.05$, $\alpha_h = -0.1$, кривой 1 соответствует значение $\alpha = 0.015$, кривой 2 – $\alpha = 0.02$, кривой 3 – $\alpha = 0.025$. Резкое изменение соответствует переходам, обусловленным выстраиванием и плавлением.



Рис.4. Температурное поведение доли связей со спиральными участками ρ_h при $\alpha_c = 0.05$ и $\alpha_h = -0.1$. Кривой 1 соответствует значение $\alpha = 0.015$, кривой 2 – $\alpha = 0.02$, кривой 3 – $\alpha = 0.025$.

На рис.4 приведено поведение параметра, характеризующего относительную долю *ρ_h* молекул растворителя, связанных со спиральными участками цепи:

$$\rho_h = \varepsilon_h / \omega. \tag{21}$$

Из приведенного рисунка видно, что по мере перехода от спирального к клубкообразному состоянию, наряду с переходом молекул растворителя от связанного с биополимером состояния к свободному, наблюдается также и перераспределение молекул между спиральными и клубкообразными участками.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ш.А.Тоноян, Г.Н.Айрапетян, А.В.Иванов, И.В.Багдян, А.В.Царукян. Изв. НАН Армении, Физика, 44, 456 (2009).

- 2. N.S.Ananikyan, Sh.A.Hayryan, E.Sh.Mamasakhlisov, V.F.Morozov. Biopolymers, 30, 357 (1990).
- 3. Sh.A.Hayryan, E.Sh.Mamasakhlisov, V.F.Morozov. Biopolymers, 35, 75 (1995).
- 4. V.F.Morozov, A.V.Badasyan, A.V.Grigoryan, M.A.Sahakyan, E.Sh.Mamasakhlisov. Biopolymers, **75**, 434 (2004).
- 5. Е.Ш.Мамасахлисов, А.В.Бадасян, В.Ф.Морозов, А.В.Григорян, А.В.Царукян. Изв. НАН Армении, Физика, 40, 111 (2005).
- 6. **D.C.Poland, H.A.Sheraga.** The Theory of Helix–Coil Transition. New York, Academic Press, 1970.
- 7. R.M.Wartell, A.S.Benight. Phys. Rep., 126, 67 (1985).
- 8. C.Cantor, T.Shimmel. Biophysical Chemistry. San-Francisco, Freeman and Co., 1980.
- 9. M.Frank-Kamenetskii, A.Frank-Kamenetskii. J. Mol. Biol., 3, 295 (1969).
- 10. W.L.Mattice, U.W.Suter. Conformational Theory of Large Molecules. New York, Wiley Interscience, 1994.

ԿԵՆՍԱՊՈԼԻՄԵՐՆԵՐԻ ՊԱՐՈՒՅՐ–ԿԾԻԿ ԱՆՑՈՒՄԸ ՄՐՑԱԿՑԱՑԻՆ ԵՎ ՈՉ ՄՐՑԱԿՑԱՅԻՆ ԵՂԱՆԱԿՆԵՐՈՎ ՓՈԽԱՉԴՈՂ ԼՈՒԾԻՉՆԵՐՈՒՄ

Շ.Ա. ՏՈՆՈՅԱՆ, Ա.Ս. ՄԻՐՉԱԽԱՆՅԱՆ, Գ.Ն. ՀԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ, Ա.Վ. ԾԱՌՈՒԿՅԱՆ, Վ.Ֆ. ՄՈՐՈՉՈՎ

Պոլիպեպտիդային շղթայի ընդհանրացված մոդելի շրջանակներում, ավելի վաղ ներմուծված՝ կենսապոլիմերների հետ ինչպես մրցակցորեն, այնպես էլ ոչ մրցակցորեն կապվող լուծիչի մոդելի համիլտոնիանի հիման վրա ստացվել են անալիտիկ արտահայտություններ, հաշվարկվել են թերմոդինամիկ և այլ միջինացված պարամետրեր ինչպես կենսապոլիմերի կրկնվող միավորների համար, այնպես էլ լուծիչի մոլեկուլների համար։ Դիտարկվել են մրցակցային և ոչ մրցակցային փոխազդեցության պարամետրերի հարաբերության տարբեր դեպքեր, ուսումնասիրվել են ինչպես հալման, այնպես էլ կարգավորման պրոցեսները։ Յույց է տրվել, որ ինչպես հալման, այնպես էլ կարգավորման պրոցեսները ուղեկցվում են սոլվատացիայի փոփոխությամբ և շղթայի պարուրային և կծիկային տեղամասերի միջև լուծիչի մոլեկուլների վերադասավորմամբ։

HELIX–COIL TRANSITION OF BIOPOLYMERS IN SOLVENTS INTERACTING IN COMPETITIVE AND NON-COMPETITIVE WAYS

SH.A. TONOYAN, A.S. MIRZAKHANYAN, G.N. HAYRAPETYAN, A.V. TSARUKYAN, V.F. MOROZOV

Within the frames of generalized model of polypeptide chain, on the basis of the Hamiltonian of model of solvent, which interacts with a biopolymer in both competitive and non-competitive ways, introduced earlier, analytical expressions are obtained and thermodynamic and other averaged parameters are calculated for both the repeating units of the biopolymer and the solvent molecules. Different cases of relations between parameters of competitive and non-competitive bonding are considered and processes of melting and alignment are studied. It is shown that these processes are accompanied by changes in salvation and redistribution of solvent molecules between the helical and coiled portions of the chain.