

УДК 541.64

## **ДВУХМАСШТАБНАЯ ОБОБЩЕННАЯ МОДЕЛЬ ПОЛИПЕПТИДНОЙ ЦЕПИ В КОМБИНИРОВАННОМ РАСТВОРИТЕЛЕ**

**Ш.А. ТОНОЯН**

Ереванский государственный университет, Армения

(Поступила в редакцию 16 мая 2010 г.)

Построен гамильтониан двухмасштабной обобщенной модели полипептидной цепи для случая комбинированного растворителя. Показано, что статсумма для модели с растворителем с точностью до несущественного множителя равна статсумме без растворителя с переопределением приведенных энергий взаимодействия за счет конкурентного и числа конформаций за счет неконкурентного взаимодействий растворителей с биополимером. Рассмотрено поведение корреляционной длины при изменении вкладов различных типов взаимодействия.

### **1. Введение**

Как известно, биополимеры *in vivo* функционируют в водном окружении. Именно поэтому все экспериментальные исследования переходов спираль–клубок в биополимерах, как правило, проводятся в водных растворах. Молекула воды, способная к образованию водородных связей, может конкурировать за образование водородных связей с повторяющимися единицами биополимеров. Как и всякая молекула, вода способна взаимодействовать с отдельными частями повторяющихся единиц биополимера непосредственным образом, вне зависимости от образования водородных связей. Первое взаимодействие мы будем называть конкурентным, а второе – неконкурентным. Конкурентное взаимодействие видоизменяет энергетическую картину образования водородных связей. Неконкурентное же взаимодействие способно, изменяя картину внутримолекулярных взаимодействий, воздействовать на энтропийную подвижность цепи через изменение статвесов отдельных конформаций [1]. В наших предыдущих публикациях мы рассматривали базовую Обобщенную Модель Полипептидной Цепи (ОМПЦ), где учтены конкурентное и неконкурентное взаимодействия биополимер–растворитель как отдельно, так и совместно [2,3]. Получен ряд интересных результатов, свидетельствующих о богатстве модели переходами, включающими в себя как плавление, так и выстраивание. Было рассчитано и проанализировано поведение различных характеристик перехода, термодинамических параметров системы, а также связывание молекул растворителя биополимером в процессе переходов. Как

известно, в процессе образования спиральной структуры участвуют взаимодействия различных масштабов – например, образование водородных связей и стекинг в ДНК или взаимодействие боковых групп в белках.

Нами уже исследовалась ОМПЦ с двумя масштабами взаимодействия [2-6]. Гамильтониан данной модели имеет следующий вид:

$$-\beta H_0 = J_1 \sum_{i=1}^N \delta_i^{(\Delta_1)} + J_2 \sum_{j=1}^N \delta_j^{(\Delta_2)}, \quad (1)$$

где первый член – гамильтониан базовой модели, описывающий  $\Delta_1$ -частичные взаимодействия между конформациями биополимеров, а второй член – также гамильтониан базовой модели, но описывающий  $\Delta_2$ -частичные взаимодействия [2-6]. Введем параметр  $\alpha$  как долю энергии  $\Delta_2$ -масштабного взаимодействия на фоне общей энергии:  $\alpha = J_2 / (J_1 + J_2) = J_2 / J$ . С учетом параметра  $\alpha$  гамильтониан системы можно переписать следующим образом:

$$-\beta H_0 = \sum J \left[ (1 - \alpha) \delta_i^{(\Delta_1)} + \alpha \delta_i^{(\Delta_2)} \right]. \quad (2)$$

Для данной модели исследованы два случая: 1)  $\alpha < 1$ . Влияние мелкомасштабных взаимодействий ( $\Delta_2$ ) на переход спираль–клубок, определяемый крупномасштабными ( $\Delta_1$ ) взаимодействиями; 2)  $\alpha > 1$ . Влияние крупномасштабных ( $\Delta_1$ ) ограничений (энергия  $J_1$  отрицательна) на переход спираль–клубок, описываемый мелкомасштабными ( $\Delta_2$ ) взаимодействиями. Для обоих случаев были исследованы поведение корреляционной длины, степени спиральности, числа стыков между спиральными и клубкообразными участками, а также средней длины спирального участка [7]. Однако, эти результаты были получены без учета влияния растворителя. Целью настоящей работы является теоретическое изучение влияния комбинированного растворителя на переход спираль–клубок в рамках двухмасштабной ОМПЦ.

## 2. Гамильтониан и преобразование параметров для двухмасштабной ОМПЦ в растворителе, взаимодействующем конкурентным и неконкурентным образом

Рассмотрим влияние растворителя на систему с гамильтонианом (1), учитывая два типа взаимодействия биополимер–растворитель – конкурентное и неконкурентное [8]. Гамильтониан такой модели будет иметь вид

$$\begin{aligned} -\beta H = & (m_1 J_1 + 2m_1 I) \sum_{i=1}^N \delta_i^{(\Delta_1)} + (m_2 J_2 + 2m_2 I) \sum_{i=1}^N \delta_i^{(\Delta_2)} + \\ & + I_1 \sum_{i=1}^N (1 - \delta_i^{(\Delta_1)}) \sum_{k=1}^{2m_1} \delta(\mu_{1ik}, 1) + I_2 \sum_{i=1}^N (1 - \delta_i^{(\Delta_2)}) \sum_{k=1}^{2m_2} \delta(\mu_{2ik}, 1) + \\ & + I_h \sum_{i=1}^N \delta_i^{(1)} \sum_{s=1}^m \delta(\mu_{his}, 1) + I_c \sum_{i=1}^N (1 - \delta_i^{(1)}) \sum_{s=1}^m \delta(\mu_{cis}, 1). \end{aligned} \quad (3)$$

Здесь первые два члена – гамильтониан базовой ОМПЦ с двумя масштабами взаимодействия (1). Следующие два члена определяют конкурентное вза-

имодействие с растворителем масштаба  $\Delta_1$  и  $\Delta_2$ . Последние два члена определяют неконкурентное взаимодействие с повторяющимися единицами в спиральной и клубкообразной конформациях для каждой из цепей. Переменные  $\mu_{i1} = 1, 2, \dots, q$  и  $\mu_{i2} = 1, 2, \dots, q$  описывают ориентацию молекулы растворителя при конкурентном взаимодействии. Переменная  $\mu_{hi} = 1, 2, \dots, q_h$  описывает ориентацию молекулы растворителя вблизи повторяющейся единицы в спиральной, а  $\mu_{ci} = 1, 2, \dots, q_c$  – в клубкообразной конформациях,  $m_1$  – число внутримолекулярных водородных связей,  $2m_1$  – число мест посадки для молекул воды, конкурирующих за образование водородных связей,  $2m_2$  – число мест посадки молекул воды, конкурирующих за взаимодействие второго масштаба,  $m$  – общее число молекул растворителя, находящихся на скелете цепи,  $J_1$  – энергия внутримолекулярной водородной связи,  $J_2$  – энергия взаимодействия второго масштаба на одно место посадки для молекул воды,  $I$  – энергия связи одной молекулы воды с кластером,  $I_1$  – энергия межмолекулярной водородной связи,  $I_2$  – энергия межмолекулярного взаимодействия второго масштаба,  $I_h$  – энергия неконкурентного взаимодействия воды со скелетом цепи в спиральной, а  $I_c$  – в клубкообразной конформации. Статистическая сумма для данной модели будет выглядеть следующим образом:

$$Z = \sum_{\{\gamma_i\}} \sum_{\{\mu_{ik}\}} \sum_{\{\mu_{2ik}\}} \sum_{\{\mu_{his}\}} \sum_{\{\mu_{cis}\}} \prod_{i=1}^N \exp(-\beta H_i), \quad (4)$$

где суммирование производится по всем наборам конформаций  $\gamma_i$  повторяющихся единиц цепи и по всем четырем наборам параметров ориентаций  $\mu$  молекул растворителя. Поскольку все параметры ориентации молекул растворителя  $\mu$  зависят только от одного индекса – номера повторяющейся единицы, то суммирование по ним можно проводить независимым образом. Следуя ранее полученным результатам для базовой модели в конкурентном и неконкурентном растворителе [8,9], для статистической суммы получим

$$Z = (e^{I_1} + q - 1)^{2m_1 N} (e^{I_2} + q - 1)^{2m_2 N} (e^{I_h} + q - 1)^{m N} Z_0(e^{\tilde{J}_1}, e^{\tilde{J}_2}, \tilde{Q}). \quad (5)$$

Здесь введены следующие обозначения:

$$\tilde{W}_1 = \exp(\tilde{J}_1) = e^{m_1 J_1 + 2m_1 I} / \left( (e^{I_1} - 1) / q + 1 \right)^{2m_1}, \quad (6)$$

$$\tilde{W}_2 = \exp(\tilde{J}_2) = e^{m_2 J_2 + 2m_2 I} / \left( (e^{I_2} - 1) / q + 1 \right)^{2m_2}, \quad (7)$$

$$\tilde{Q} = 1 + (Q - 1) \left( \left[ (e^{I_c} - 1) / q_c + 1 \right] / \left[ (e^{I_h} - 1) / q_h + 1 \right] \right)^m, \quad (8)$$

где  $Z(\tilde{J}_1, \tilde{J}_2, \tilde{Q}, \Delta)$  – статсумма двухмасштабной ОМПЦ с переопределенными энергетическими параметрами  $\tilde{J}_1$  и  $\tilde{J}_2$  и конформационным параметром  $\tilde{Q}$ .

Таким образом, статсумма для ОМПЦ с двумя масштабами взаимодействия в комбинированном растворителе сводится к статсумме без

растворителя с более сложным, чем базовая модель, температурным поведением энергий взаимодействия  $\tilde{J}_1$  и  $\tilde{J}_2$  за счет конкурентного взаимодействия, а число конформаций  $\tilde{Q}$  за счет неконкурентного растворителя приобретает, в отличие от базовой ОМПЦ, температурную зависимость.

Трансфер-матрица для данной модели будет иметь следующий вид [10]:

$$\hat{M} = \begin{pmatrix} \tilde{W}_1\tilde{W}_2 & \tilde{W}_2 & 0 & \dots & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \tilde{W}_2 & \dots & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & \tilde{W}_2 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 1 & \dots & 0 & 0 \\ \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & \dots & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & \dots & 0 & \tilde{Q}-1 \\ 1 & 1 & 1 & \dots & 1 & 1 & \dots & 1 & \tilde{Q}-1 \end{pmatrix}. \quad (9)$$

Для качественного анализа влияния комбинированного взаимодействия растворителя на переход спираль–клубок в двухмасштабной ОМПЦ введем приведенную температуру следующим образом:  $1/t = (m_1J_1 + 2m_1I + m_2J_2 + 2m_2I)/2(m_1 + m_2)$ . Введем также параметр  $\alpha = (m_2J_2 + 2m_2I)/(m_1J_1 + 2m_1I + m_2J_2 + 2m_2I)$ , который показывает долю энергии взаимодействий второго масштаба в общей энергии первого и второго масштабов. В таком случае уравнения (6)–(8) переписутся в следующем виде:

$$\tilde{W}_1 = \frac{e^{2(m_1+m_2)(1-\alpha)/t}}{\left[\left(e^{\beta_1/t} - 1\right)/q + 1\right]^{2m_1}}, \quad (10)$$

$$\tilde{W}_2 = \frac{e^{2(m_1+m_2)\alpha/t}}{\left[\left(e^{\beta_2/t} - 1\right)/q + 1\right]^{2m_2}}, \quad (11)$$

$$\tilde{Q} = 1 + (Q-1) \left( \frac{\left(e^{\gamma_c/t} - 1\right)/q_c + 1}{\left(e^{\gamma_h/t} - 1\right)/q_h + 1} \right)^m, \quad (12)$$

где  $\beta_1 = I_1t$ ,  $\beta_2 = I_2t$  показывают, соответственно, доли энергий конкурентных взаимодействий первого и второго масштабов, а  $\gamma_h = I_h t$  и  $\gamma_c = I_c t$  – доли энергий неконкурентных взаимодействий со спиральной и клубкообразной конформациями, соответственно [11-13]. Таким образом, параметр  $\alpha$  влияет на перераспределение энергий первого и второго масштабов, а параметры  $\beta$  и  $\gamma$  не влияют на энергии конкурентного и неконкурентного взаимодействий с растворителем.

### 3. Результаты и обсуждение

Результаты будем анализировать на языке корреляционной длины, которая показывает масштаб затухания корреляций вдоль цепи. Корреляционная длина  $\xi$  определяется отношением собственных чисел трансфер-матрицы  $\hat{M}$ ,  $\lambda_1$  и  $\lambda_2$  – первые два максимальных собственных числа [2-6]:

$$\xi = \ln^{-1} \frac{\lambda_1}{\lambda_2}. \quad (13)$$

Ясно, что для этого отношения предмножители не существенны. Таким образом, корреляционная длина, так же как и степень спиральности, не зависит от предмножителей для выражения в статистической сумме (5). Тем не менее, температурное поведение для  $\xi$  будет отличаться от базовой модели.

Рассмотрим систему типа polyAT. Поскольку число водородных связей между одной парой оснований равно двум, то  $m_1 = 2$ . Примем  $2m_2 = 10$ , а  $m = 5$  [14,15],  $\Delta_1 = 14$ ,  $\Delta_2 = 2$ ,  $Q = 6$ ,  $q = 10$ .

На рис.1–3 представлены графики зависимости корреляционной длины от приведенной температуры при изменении одного из трех параметров. В качестве кривой сравнения мы взяли кривую при значениях исходных параметров ( $\alpha = 0.5$ ,  $\beta_1 = 0.8$ ,  $\beta_2 = 0.08$ ,  $\gamma_c = 0.08$ ,  $\gamma_h = 0.02$ ), близких к их реальным значениям. Стрелкой на графиках указано направление роста параметра.

На рис.1 приведена температурная зависимость корреляционной длины для разных значений параметра  $\alpha$ . Видно, что с увеличением этого параметра кооперативность системы понижается и система дестабилизуется.

На рис.2 и 3 показаны температурные зависимости корреляционной длины для разных значений параметров  $\beta_1$  и  $\beta_2$ . Видно, что увеличение параметра  $\beta_1$  приводит к уменьшению кооперативности системы и к ее дестабилизации. Увеличение параметра  $\beta_2$  также приводит к дестабилизации системы, однако кооперативность при этом увеличивается.

Также были посчитаны температурные зависимости корреляционной длины для разных значений параметров  $\gamma_c$  и  $\gamma_h$ . Показано, что с увеличением параметра  $\gamma_c$  кооперативность системы несколько увеличивается и система незначительно дестабилизуется. С увеличением параметра  $\gamma_h$  кооперативность системы также слегка понижается, а система при этом незначительно стабилизируется.

Как видно из рис.1–3, лишь изменение параметра  $\alpha$  приводит к ощутимым изменениям в системе. На изменения остальных параметров система реагирует намного слабее. Параметр  $\alpha$  описывает относительный вклад стекинг-взаимодействия по сравнению с энергией внутримолекулярных взаимодействий. Таким образом, именно стекинг-взаимодействие, а не взаимодействия между макромолекулой и растворителем существенным образом влияет на кооперативность системы в области перехода спираль–клубок. При этом стекинг-взаимодействие понижает кооперативность перехода.

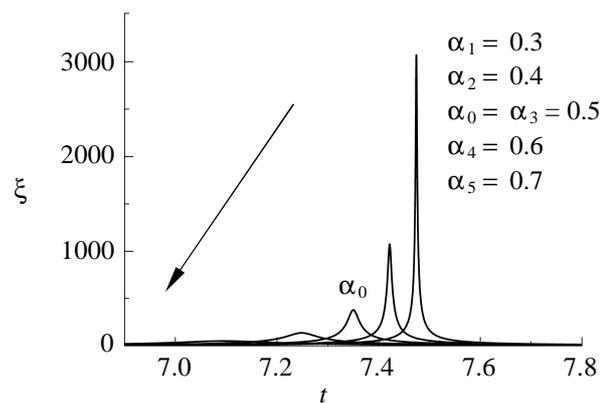


Рис.1. Температурная зависимость корреляционной длины при изменении доли энергии внутримолекулярного взаимодействия второго масштаба ( $\alpha \in [0.3; 0.7]$ ).

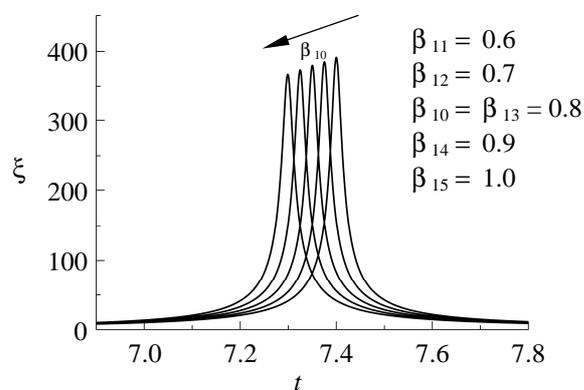


Рис.2. Температурная зависимость корреляционной длины при изменении энергии конкурентного взаимодействия первого масштаба ( $\beta_1 \in [0.6; 1]$ ).

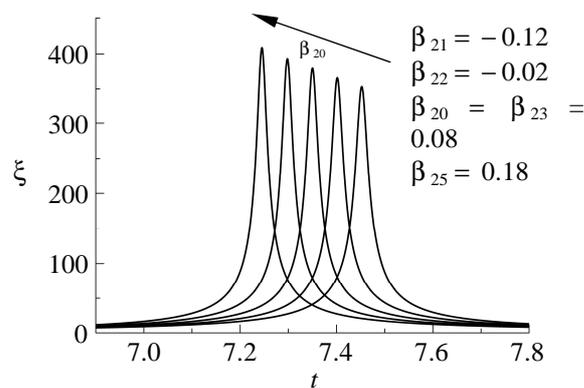


Рис.3. Температурная зависимость корреляционной длины при изменении доли энергии конкурентного взаимодействия второго масштаба ( $\beta_2 \in [-0.12; 0.28]$ ).

В заключение автор выражает благодарность А.В. Царукяну за помощь в работе, Е.Ш. Мамасахлисову за ценные обсуждения и В.Ф. Морозову за помощь в постановке задачи.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **H.Qian, J.A.Schellman.** J. Phys. Chem., **96**, 3987 (1992).
2. **A.V.Badasyan, Sh.A.Tonoyan, A.V.Tsarukyan, E.Sh.Mamasakhlov, A.S.Benight, V.F.Morozov.** J. Chem. Phys., **128**, 195101 (2008).
3. **Н.С.Ананикян, Ш.А.Айрян, В.Ф.Морозов.** Биофизика, **31**, 394 (1986).
4. **Ш.А.Тоноян, Т.Ю.Бурякина, А.В.Царукян, Е.Ш.Мамасахлисов, В.Ф.Морозов.** Изв. НАН Армении, Физика, **42**, 466 (2007).
5. **V.F.Morozov, A.V.Badasyan, A.V.Grigoryan, M.A.Sahakyan, E.Sh.Mamasakhlov.** Biopolymers, **75**, 434 (2004).
6. **Sh.A.Hairyan, E.Sh.Mamasakhlov, V.F.Morozov.** Biopolymers, **35**, 75 (1995).
7. **А.В.Царукян, Т.Ю.Бурякина, Ш.А.Тоноян, В.Ф.Морозов.** Тезисы конференции “Современные проблемы молекулярной биофизики”, С.-Петербург, 2006, с.44.
8. **Sh.A.Hairyan, N.S.Ananikyan, E.Sh.Mamasakhlov.** Biopolymers, **30**, 357 (1990).
9. **А.В.Бадасян, А.В.Григорян, Е.Ш.Мамасахлисов, А.В.Царукян, В.Ф.Морозов.** Изв. НАН Армении, Физика, **40**, 1458 (2005).
10. **N.Ananikian, L.Ananikian, R.Artuso, K.Sargsyan.** Physica A, **387**, 5433 (2008).
11. **G.R.Desiraju, T.Steiner.** The Weak Hydrogen Bond. Oxford, University Press, 1999.
12. **Z.Shi, C.A.Olson, A.J.Bell Jr., N.R.Kallenbach.** Biophys. Chem., **101-102**, 267 (2002).
13. **N.Ananikian, L.Ananikian, R.Artuso.** Phys. Lett. A, **360**, 615 (2007).
14. **В.Зенгер.** Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. М., Мир. 1987.
15. **Ч.Кантор, П.Шиммель.** Биофизическая химия. М., Мир. 1984.

ԵՐԿՄԱՍՇՏԱԲԱՅԻՆ ՊՈԼԻՊԵՊՏԻՆԱՅԻՆ ՇՂԹԱՅԻ  
ԸՆԴՀԱՆՐԱՅՎԱԾ ՍՈՂԵԼԸ ՀԱՄԱԿՑՎԱԾ ԼՈՒԾԻՉՈՒՄ

Շ.Ա. ՏՈՆՈՅԱՆ

Կառուցված է համակցված լուծիչի առկայությամբ երկմասշտաբանի պոլիպեպտիդային շղթայի ընդհանրացված մոդելի համիլտոնիանը: Ցույց է տրված, որ լուծիչում մոդելի վիճակագրական գումարը ոչ այնքան էական արտադրիչի ճշտությամբ համընկնում է առանց լուծիչի վիճակագրական գումարի հետ: Այդ դեպքում վերասահմանվում են փոխազդեցության էներգիան՝ մրցակից, և կոնֆորմացիաների թիվը՝ ոչ մրցակից փոխազդեցությունների հաշվին: Դիտարկված է կորելյացիոն երկարության վարքը տարատեսակ փոխազդեցությունների ներդրումների փոփոխության ժամանակ:

#### TWO-SCALE GENERALIZED MODEL OF POLYPEPTIDE CHAIN IN COMBINED SOLVENT

SH.A. TONoyAN

The Hamiltonian of two-scale Generalized Model of Polypeptide Chain in combined solvent is constructed. It is shown that the partition function of the model with solvent up to an unimportant factor is equal to the partition function without solvent. Behavior of the correlation length for the changes of different interaction impacts is considered.