

УДК 621.372

ДВУМЕРНОЕ СЛУЧАЙНОЕ БЛУЖДЕНИЕ И ПЕТЛЕВОЙ ФАКТОР В ТЕОРИИ ПЕРЕХОДА СПИРАЛЬ–КЛУБОК ДНК

Г.Н. АЙРАПЕТЯН¹, Е.Ш. МАМАСАХЛИСОВ¹, В.Ф. МОРОЗОВ¹,
Вл.В. ПАПОЯН^{1,2}, В.Б. ПРИЕЗЖЕВ²

¹Ереванский государственный университет, Армения

²Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

(Поступила в редакцию 20 марта 2011 г.)

Рассмотрена теория перехода спираль–клубок в двухцепочечном гомополинуклеотиде. Теория развивает ранее изложенный некоторыми из соавторов подход, основанный на фундаментальных свойствах системы (образование петель при комплементарном связывании). Расчеты проведены в рамках теории двумерного блуждания. На языке произвольных и первых возвратов получена статистическая суммы системы. Показано, что петлевой фактор теории имеет степенной характер зависимости от длины цепи.

1. Введение

Начиная с 1960-х годов переход спираль–клубок в биополимерах является предметом интенсивных теоретических исследований [1-13]. Существуют две основные причины такого неспадающего интереса. С биологической точки зрения переход спираль–клубок связан с такими важными генетическими процессами как транскрипция и трансляция. С точки зрения физики интерес вызван тем, что двухцепочечная ДНК является примером квазиодномерной системы с крупномасштабными корреляциями.

В настоящее время многое сделано в теории перехода спираль–клубок в биополимерах, и в частности, в ДНК [9-11]. Описано воздействие воды [4], лигандов, ионов, учтены межмолекулярные взаимодействия и гетерогенность цепи [13]. Тем не менее, открытой является проблема создания "минимальной" модели для перехода спираль–клубок в гомополинуклеотидах. Эта модель должна основываться только на фундаментальных свойствах двухцепочечной структуры, в особенности, на образовании петель при денатурации.

В данной работе мы сконцентрируемся на основных характеристиках структуры цепи и ее конформационных свойствах. Этой задаче посвящено множество работ [10-13]. Ранее [14] нами была предложена модель перехода спираль–клубок в двухцепочечной гомополимерной ДНК. Эта модель основана на фундаментальных свойствах системы, таких как число внутренних поворотных состояний, комплементарное связывание, конформационные свойства цепи и ее

ограничений в случае комплементарного связывания. Мы представляем это ограничение как отношение статистических сумм петли и открытой цепи. Этот фактор был рассмотрен во многих полуэмпирических, среднеполевых теориях [9-11] и был представлен в виде модификации потенциала Штокмайера для достаточно длинных цепей. В [14] было проанализировано влияние петель с длиной меньше характерного масштаба жесткости одной цепи без учета влияния больших петель. Такой подход позволил выявить влияние короткодействующих взаимодействий на переход спираль–клубок. Расчеты показали, что характеристическое уравнение модели сводится к ранее введенной модели Обобщенной Модели Полипептидной Цепи (ОМПЦ) [14-16]. Таким образом было показано, что ОМПЦ может быть применена и к двухцепочечной структуре в случае незначительного присутствия больших петель. На первом этапе исследования этого было достаточно. Целью данной работы является развитие модели [14] на случай петель произвольной длины.

2. Базовая модель

Рассмотрим двухцепочечный гомополинуклеотид с комплементарным связыванием в области перехода спираль–клубок. Макромолекула схематически представлена на рис.1. Для простоты представим, что первые повторяющиеся единицы связаны. Мы будем изучать образование водородных связей между комплементарными повторяющимися единицами двух цепей. Согласно [14], гамильтониан для этой макромолекулы имеет вид

$$-\beta H = J \sum_{i=1}^N \delta_1^{(i)}, \quad (1)$$

где $\beta = T^{-1}$, $J = U/T$, U – энергия образования водородной связи для одной комплементарной пары, $\delta_1^{(i)}$ принимает значение 1, если образована водородная связь в i -той комплементарной паре, и 0 если она отсутствует. Фактически это модель типа Поланда–Шераги [17,18]. Далее мы представляем соответствующую статистическую сумму в виде

$$\Lambda = \sum_{\{\gamma_i\}} \exp(-\beta H) = \sum_{\{\gamma_i\}} \prod_{i=1}^N (1 + V \delta_1^{(i)}), \quad (2)$$

где $V = e^J - 1$. Пусть $\{\gamma_i\}$ – это множество всевозможных значений, нумерующих конформации цепи $\gamma_i = 1, 2, \dots, Q$. Статистическую сумму можно разложить по степеням V . Используя соотношение $\delta_1^{(k)} \delta_1^{(m)} = \delta_1^{(k)} \delta_{k+1}^{(m-k)}$, мы можем написать член, соответствующий V^f , в виде

$$V^f \delta_1^{(k_1)} \delta_{k_1+1}^{(k_2-k_1)} \delta_{k_2+1}^{(k_3-k_2)} \dots \delta_{k_{f-1}+1}^{(k_f-k_{f-1})}, \quad (3)$$

где $\delta_{m+1}^{(n)}$ принимает значение 1, если есть замыкание в m -ой и $(m+n)$ -ой парах повторяющихся единиц. Вводя циклические граничные условия и определяя m_i , как $m_i = k_i - k_{i-1}$, получим

$$\Lambda = Q^N \sum_f V^f \sum_{m_1} \varphi(m_1) \dots \sum_f \varphi(m_f), \quad (4)$$

где

$$\varphi(m) = Q^{-m} \sum_{\gamma_1} \sum_{\gamma_2} \dots \sum_{\gamma_m} \delta_1^{(m)}. \quad (5)$$

Согласно (5), $\varphi(m)$ является отношением числа состояний, соответствующих петле длиной m , к числу всех состояний. Таким образом, $\varphi(m)$ – это вероятность замыкания цепи с m повторяющимися единицами. Используя условие

$$\sum_{i=1}^f m_i = N \text{ и умножая (4) на } \delta\left(\sum_{k=1}^f m_k - N\right), \text{ получим}$$

$$\Lambda = \frac{1}{2\pi i} \sim z^{-N-1} \sum_{f=1}^N \left(V \sum_{m=1}^{\infty} \varphi(m) z^m \right)^f dz. \quad (6)$$

В (6) мы подставляли $\varphi(m)$ как [14]

$$\varphi(m) = \begin{cases} Q^{-m}, & m \leq \Delta, \\ Q^{-\Delta}, & m > \Delta. \end{cases} \quad (7)$$

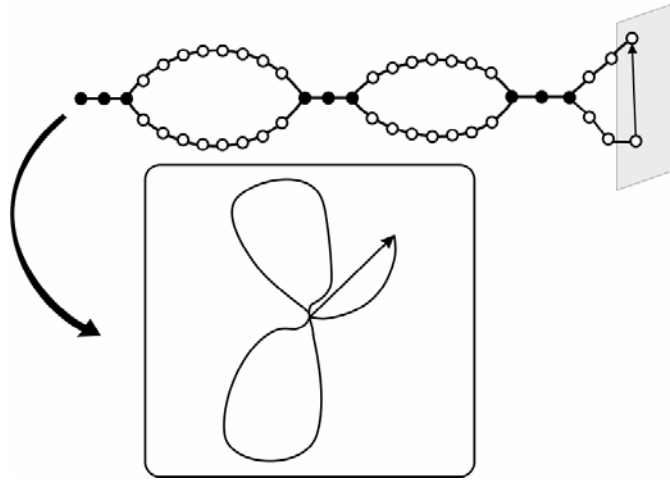


Рис.1. Двумерное случайное блуждание и структура ДНК в области плавления.

После применения метода перевала можно показать, что характеристическое уравнение для свободной энергии в термодинамическом пределе такое же, как в модели ОМЩ. Выражение для $\varphi(m)$ эмпирическое и игнорирует петли длиной больше, чем характерный масштаб жесткости одной цепи. В данной работе будет получена функциональная зависимость между длиной петли m и ее статистическим весом $\varphi(m)$. Из выражения (6) видно, что задача образования петель может быть представлена в терминах случайного блуждания.

3. Модель случайного блуждания

Основная идея модели довольно проста. Представим себе нити ДНК [14] как два случайных блуждания, которые начинаются в одной и той же точке. Как известно, комплементарные пары нуклеиновых кислот могут образовывать водородные связи, что на языке случайных блужданий будет означать пересечение двух упомянутых выше блужданий. Мы будем наблюдать за вектором, соединяющим комплементарные пары нуклеиновых кислот на каждом шагу блуждания. Иначе говоря, мы рассматриваем относительное случайное блуждание конца одной нити ДНК в системе координат с началом, связанным с концом другой нити. Если спроектировать этот вектор на плоскость, перпендикулярную оси ДНК, мы получим двумерное случайное блуждание, совершаемое концом этого вектора (см. рис.1). Таким образом, возврат в начало координат будет соответствовать образованию связи между комплементарными азотистыми основаниями. Для простоты будем рассматривать случайное блуждание на квадратной решетке.

Для написания статистической суммы на языке случайных блужданий обратимся к известным производящим функциям [19]. Производящая функция первых возвратов равна

$$F(z) = \sum_{m=1}^{\infty} f_m z^m, \quad (8)$$

а производящая функция произвольных возвратов

$$P(z) = \sum_{m=1}^{\infty} p_m z^m. \quad (9)$$

Функция $P(z)$ также может быть представлена через интеграл, который в случае двумерного случайного блуждания на квадратной решетке имеет следующий вид [19]:

$$P(z) = \frac{1}{(2\pi)^2} \int_{-\pi}^{\pi} \int_{-\pi}^{\pi} \frac{d\varphi d\psi}{1 - \frac{z}{2}(\cos \varphi + \cos \psi)} = \frac{2}{\pi} K(z^2), \quad (10)$$

где $K(z^2)$ – эллиптическая функция первого рода [20]. Используя соотношение между $F(z)$ и $P(z)$, можно получить аналитическое выражение для $F(z)$:

$$F(z) = 1 - \frac{1}{P(z)}. \quad (11)$$

Из (6) видно, что статистическую сумму можно написать через производящую функцию произвольных возвратов $P(z)$ в виде

$$\Lambda = \frac{1}{2\pi i} \sim z^{-N-1} \sum_{f=1}^N \int (P(z) - 1)^f dz, \quad (12)$$

где N – число шагов и учтено, что $\varphi(m) = p_m$ – это вероятность возврата на

m -ом шагу. На рис.2 изображено поведение $\log \varphi(m)$ от $\log m$. Из рисунка видно, что при достаточно больших m зависимость $\log \varphi(m)$ имеет степенной характер с показателем -1 . Это тривиальный результат для двумерного блуждания и следует из гауссового распределения по расстоянию между концами цепи [3].

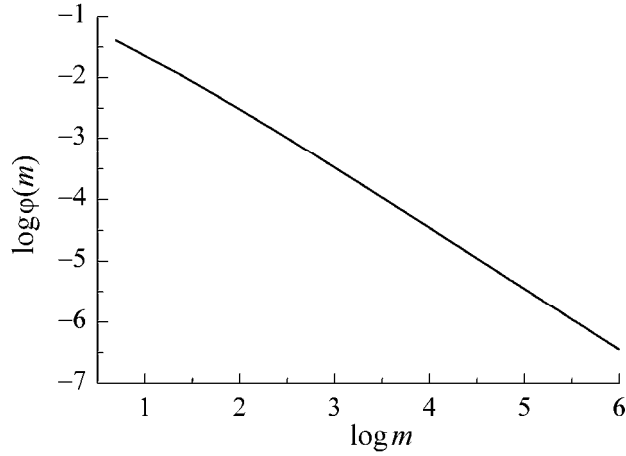


Рис.2. Зависимость логарифма вероятности произвольного возврата от логарифма числа шагов. Для степенной зависимости $\varphi(m): m^{-c}$ коэффициент наклона $c = -1$.

Если исходить лишь из модели случайного блуждания, то можно написать статистическую сумму через производящую функцию первых возвратов:

$$\Lambda = \sum_{j=1}^{\infty} K^j F(z)^j \Big|_{z^N} = \frac{1}{2\pi i} \sim \frac{dz}{z^{N+1}} \left(\frac{1 - [KF(z)]^{N+1}}{1 - KF(z)} - 1 \right), \quad (13)$$

где $K = e^J = e^{U/kT}$. Поскольку

$$\sim \frac{dz}{z^{N+1}} = 0, \quad (14)$$

то получим

$$\Lambda = \frac{1}{2\pi i} \sim \frac{1 - [KF(z)]^{N+1}}{1 - KF(z)} \frac{dz}{z^{N+1}}. \quad (15)$$

Можно показать, что

$$\frac{1}{2\pi i} \sim \left(\frac{KF(z)}{z} \right)^{N+1} \frac{dz}{1 - KF(z)} = 0. \quad (16)$$

Тогда имеем

$$\Lambda = \frac{1}{2\pi i} \sim \frac{1}{1 - KF(z)} \frac{dz}{z^{N+1}}. \quad (17)$$

Здесь интеграл при $N \rightarrow \infty$ равен сумме вычетов в полюсах $z_+ = -z_- = z_K$, где z_K – решение уравнения $KF(z)=1$ [21]. Тогда для статистической суммы получается следующее выражение:

$$\Lambda = \frac{1}{z_K^{N+1} KF'(z_K)} (1 + (-1)^N). \quad (18)$$

Так как возврат в начало координат на квадратной решетке возможен лишь при четном числе шагов, то

$$\Lambda = \frac{2}{z_K^{N+1} KF'(z_K)}, \quad (19)$$

где $F'(z_K)$ – производная $F(z)$ в точке z_K . Следовательно, в термодинамическом пределе

$$\Lambda \sim \frac{1}{z_K^N}. \quad (20)$$

Внутреннюю энергию можно выразить через статистическую сумму в виде

$$E = -K \log K \frac{\partial \log \Lambda}{\partial K} = -\frac{K \log K}{2\pi i \Lambda} \sim \frac{F(z)}{(1 - KF(z))^2} \frac{dz}{z^{N+1}}. \quad (21)$$

После расчетов получим окончательное выражение для внутренней энергии:

$$E = \frac{NF(z_K)}{z_K F'(z_K)} \log K. \quad (22)$$

4. Обсуждение и выводы

Таким образом, на основе теории случайных блужданий построена модель перехода спираль–клубок в двухспиральном гомополинуклеотиде. Получено выражение для статистической суммы как с использованием майеровского разложения (12), так и с использованием производящих функций случайного блуждания (19).

С точностью до постоянной энтропийные потери при образовании петли из мономеров оцениваются как

$$\Delta S(m) = -c \log m, \quad (23)$$

где c – показатель, определяющийся конформационной статистикой одной цепи. Как известно, термодинамические свойства двунитевой ДНК существенно зависят от значения параметра c [22,23]. При этом, в качестве энтропии петли обычно рассматривается энтропия полимерной цепи, начало и конец которой замыкаются в петлю [1]. Таким образом, в научной литературе принято считать, что

$$\Delta S(m) = \log p_m, \quad (24)$$

В двумерии это дает $c = -1$.

Нами получено значение петлевого фактора для статистической суммы с майеровским разложением. Этот фактор определяется вероятностью произвольного возврата в начало координат. Однако, вероятность p_m не является вероятностью первого возврата и, таким образом, включает в себя возможность образования более мелких петель длиной меньше m .

В данной работе показано, что в качестве энтропии петли следует рассматривать

$$\Delta S(m) = \log f_m, \quad (25)$$

где f_m – вероятность первого возврата.

Расчеты показали, что вероятность первого возврата тоже является степенной функцией от количества шагов. Следовательно, петлевой фактор для перехода спираль–клубок, как и для вероятности произвольных возвратов, определяется степенной функцией от длины цепи с показателем -1.2 , $f_m = \psi(m) \sim m^{-1.2}$. Это дает значение $c = -1.2$. Таким образом, получено выражение для статистической суммы двухцепочечного полинуклеотида. Показано, как можно получить температурное поведение энергии системы, и сформулирован подход к правильной оценке петлевого фактора. Дальнейшие наши исследования данной модели будут посвящены степени спиральности и корреляционной длины системы.

Работа выполнена в рамках программы «Сморodinский–Тер-Антонян».

ЛИТЕРАТУРА

1. **A.Yu.Grosberg, A.R.Khokhlov.** Statistical Physics of Macromolecules. New York, AIP Press, 1994.
2. **C.R.Cantor, T.R.Shimmel.** Biophysical Chemistry. San-Francisco, Freeman and Co., vol. 3, 1980.
3. **P.J.Flory.** Statistical Mechanics of Chain Molecules. New York, Interscience, 1969.
4. **J.A.Schellman.** Compt. Trav. Lab. Carlsburg, Ser. Chim., **29**, 223 (1955).
5. **J.H.Gibbs, E.A.Di Marzio.** J. Chem. Phys., **30**, 271 (1959).
6. **T.L.Hill.** J. Chem. Phys., **30**, 383 (1959).
7. **B.H.Zimm, P.Doty, K.Iso.** Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **45**, 1601 (1959).
8. **Sh.Lifson, A.Roig.** J. Chem. Phys., **34**, 1963 (1961).
9. **R.M.Wartell, A.S.Benight.** Physics Reports, **126**, 67 (1985).
10. **M.D.Frank-Kamenetskii.** J. Mol. Struct.-THEOCHEM, **336**, 235 (1995).
11. **M.D.Frank-Kamenetskii.** Physics Reports, **288**, 13 (1998).
12. **M.Peyrard, A.R.Bishop.** Phys. Rev. Lett., **62**, 2755 (1989).
13. **D.Cule, T.Hwa.** Phys. Rev. Lett., **79**, 2375 (1997).
14. **V.F.Morozov, E.Sh.Mamasakhlov, Sh.A.Hayryan, Ch.-K.Hu.** Physica A, 281, **51** (2000).
15. **N.S.Ananikyan, Sh.A.Hayryan, E.Sh.Mamasakhlov, V.F.Morozov.** Biopolymers, **30**, 357 (1990).
16. **Sh.A.Hayryan, E.Sh.Mamasakhlov, V.F.Morozov.** Biopolymers, **35**, 75 (1995).
17. **D.Poland, H.A.Scheraga.** J. Chem. Phys., **45**, 1456 (1966).
18. **D.Poland, H.A.Scheraga.** J. Chem. Phys., **45**, 1464 (1966).

19. **E.Beckenbach.** Applied combinatorial mathematics. New York, London, Sydney, John Wiley and Sons, Inc., 1964.
20. **M.Abramowitz, I.A.Stegun.** Handbook of mathematical functions. New York, Dover, 1972.
21. **S.N.Majumdar.** Physica A, **169**, 207 (1990).
22. **A.A.Vedenov, A.M.Dykhne, M.D.Frank-Kamenetskii.** Sov. Phys. Usp., **14**, 715 (1972).
23. **Y.Kafri, D.Mukamel, L.Peliti.** Phys. Rev. Lett., **85**, 4988 (2000).

ԵՐԿՉՍՓ ՊԱՏԱՀԱԿԱՆ ԹԱՓԱՌՈՒՄԸ ԵՎ ՕՂԱԿԱՅԻՆ ԳՈՐԾՈՆԸ
ԴԼԹ-ՈՒՄ ՊԱՐՈՒՅՐ-ԿԾԻԿ ԱՆՑՄԱՆ ՏԵՍՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ

Գ.Ն. ՀԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ, Ե.Շ. ՄԱՄԱՍԱԽԼԻՍՈՎ, Վ.Ֆ. ՄՈՐՈԶՈՎ,
Վ.Վ. ՊԱՊՈՅԱՆ, Վ.Բ. ՊՐԻԵԶԺԵՎ

Դիտարկվում է պարույր-կծիկ անցման տեսությունը երկշղթա պոլիմուլկետիդներում: Տեսությունը զարգացնում է ավելի վաղ համահեղինակներից մի քանիսի կողմից ավելի վաղ առաջարկված մոտեցումը, որի հիմքում ընկած են համակարգի ֆունդամենտալ հատկությունները (օղակների գոյացումը կոմպլեմենտար կապման ժամանակ): Հաշվարկները կատարված են պատահական թափառումների տեսության շրջանակներում: Ստացված է համակարգի վիճակագրական գումարի կամայական և առաջին վերադարձների միջոցով: Ցույց է տրված, որ օղակային գործոնի կախվածությունը քայլերի թվից ունի աստիճանային բնույթ:

TWO-DIMENSIONAL RANDOM WALK AND LOOP FACTOR
IN HELIX-COIL TRANSITION THEORY OF DNA

G.N. HAYRAPETYAN, Y.SH. MAMASAKHLISOV, V.F. MOROZOV,
V.I.V. PAPOYAN, V.B. PRIEZZHEV

Theory of helix-coil transition in double-stranded homopolypeptide is considered. The theory develops an approach proposed earlier by some of the co-authors, which takes into account fundamental properties of the system (loop formation under complementary binding). Calculations are done in the frame of random walk theory. Partition function of the system is obtained in terms of arbitrary and first returns. It is shown that the loop factor of the theory has a power law behavior depending on the length of the chain.