

УДК 541.64

ПЕРЕХОД СПИРАЛЬ – КЛУБОК В БИОПОЛИМЕРАХ С МНОГОКОМПОНЕНТНОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТЬЮ ПО ЭНЕРГИИ И ЧИСЛУ КОНФОРМАЦИЙ

Ш.А. ТОНОЯН*, А.В. АСАТРЯН, Е.Ш. МАМАСАХЛИСОВ,
В.Ф. МОРОЗОВ

Ереванский государственный университет, Армения

*e-mail: sh.tonoyan@ysu.am

(Поступила в редакцию 23 сентября 2013 г.)

Рассмотрена теория перехода спираль–клубок в гетерополимерных биополимерах с произвольным числом компонентов как для случая гетерогенности по энергиям, так и по числу конформаций. Теория основана на обобщенной модели полипептидной цепи (ОМПЦ) с применением метода отжига с ограничениями. Получено выражение для свободной энергии гетерополимера через усредненную трансфер-матрицу гомополимерной ОМПЦ с переопределенным энергетическим и конформационным параметрами. Получен алгоритм вычисления кривой плавления гетерополимерной системы и проведено сопоставление ее с гомополимерной. Показано, что бимодальная гетерогенность качественно определяет главные свойства плавления случайного гетерополимера. Показано также, что гетерогенность по энергиям и гетерогенность по числу конформаций дают в принципе те же характеристики кривых плавления.

1. Введение

Явление перехода спираль–клубок в биополимерах интенсивно исследовалось начиная с 1960-х годов [1–7] и является предметом пристального внимания [8–15]. Чаще всего переход спираль–клубок моделируется в приближении двух состояний, на основе различных модификаций модели Зимма–Брэгга в основе которых, в свою очередь, лежит модель Изинга [16–19]. Альтернативный подход состоит в расчете свободной энергии одномерного раствора стыков между спиральными и клубкообразными участками [6]. Эти теории являются среднеполевыми в том смысле, что гамильтониан модели содержит параметры, уже усредненные по конформациям макромолекулы и растворителя. Так, например, параметр кооперативности вводится как статвес стыка между клубкообразными и спиральными участками [6]. Однако, различными авторами представлялись некоторые теоретические модели как для полипептидов [20–22], так и для полинуклеотидов [9–13], без использования приближения среднего поля. Более того, некоторые модели применялись для описания плавления гетерополимеров и на их основе получен ряд важных результатов [1–19]. Однако, неко-

торые проблемы остаются неизученными. В частности, плавление гетерополимера не рассматривалось с макроскопической точки зрения.

В предыдущих наших публикациях [23–27] была представлена микроскопическая модель, описывающая переход спираль–клубок, в основу которой положена модель Поттса с многочастичным взаимодействием. Данная модель названа обобщенной моделью полипептидной цепи (ОМПЦ). В рамках этой модели для гомополимеров получен ряд принципиальных результатов. На основе ОМПЦ с применением микроканонического метода нами был получен ряд интересных результатов для гетерополимерного случая [28]. Недавно нами рассмотрена проблема перехода спираль–клубок с гетерогенностью по энергии образования пар оснований с использованием метода отжига с ограничениями (constrained annealing) [29]. Результаты были получены для системы с бимодальной гетерогенностью [30].

В настоящей работе рассматривается та же модель ОМПЦ с многокомпонентной гетерогенностью как по энергиям образования спиральной структуры, так и по числу конформаций повторяющихся единиц.

2. Метод отжига с ограничениями

Для исследования перехода спираль–клубок с гетерогенностью по энергиям нами был использован подход, разработанный в работе [25]. Следуя [25], свободная энергия системы с замороженной случайной последовательностью повторяющихся единиц оценена на основании отожденного среднего статистической суммы с соответствующими ограничениями. Данный подход является вариационным и может быть реализован с использованием неопределенных множителей Лагранжа. Согласно [25], свободная энергия может быть оценена как

$$f \geq g(T, \mu) \geq f_A, \quad (1)$$

где f и f_A – замороженная и отоженная свободная энергия из расчета на нуклеотид, соответственно:

$$g(T, \mu) = -\frac{1}{N} k_B T \ln \langle Z(\text{seq}) e^{-N\mu\alpha(\text{seq})} \rangle_{\text{av}}. \quad (2)$$

Здесь $Z(\text{seq})$ – статистическая сумма биополимера с замороженной реализацией последовательности seq , а $\alpha(\text{seq})$ – соответствующая самоусредняемая замороженная величина. Здесь $\langle O \rangle_{\text{av}}$ означает среднее по функции распределения для последовательности. В дальнейшем данный подход будем называть методом "отжига с ограничениями".

3. Модель

Обобщая работу [30], рассмотрим гетерополимер, состоящий из повторяющихся единиц n сортов. Таким образом, мы представим гетерополимер как случайную последовательность повторяющихся единиц типа A_k , с энергиями водородных связей E_{A_k} , где $k = 1, 2, \dots, n$. При этом предполагается, что сорта

повторяющихся единиц выбираются статистически независимо, а функция распределения факторизуется как

$$P\{E\} = \prod_{i=1}^N \sum_{k=1}^n q_k \delta(E_i - E_{A_k}). \quad (3)$$

Свободная энергия такой системы выражается в виде

$$F = -k_B T \left\langle \ln \text{Sp} \prod_{i=1}^N G(E_i) \right\rangle_{\text{av.}}. \quad (4)$$

Здесь усреднение $\langle \dots \rangle_{\text{av.}}$ производится с функцией распределения (3), где $G(E_i)$ – трансфер-матрица для гомополимерного случая, которая может принимать n значений:

$$G(E_i) = \sum_{k=1}^n G(E_{A_k}) \delta(E_i - E_{A_k}). \quad (5)$$

Введем ограничение типа (2) простейшим возможным способом. Пусть

$$\alpha\{E\} = \frac{1}{N} \sum_i (E_i - \langle E \rangle_{\text{av.}}), \quad (6)$$

Где $\langle E \rangle_{\text{av.}} = \sum_{k=1}^n q_k E_{A_k}$ есть среднее значение энергии, а $\alpha\{E\}$ показывает отличие энергии заданной последовательности от ее средней энергии. Здесь мы обозначили через q_k концентрацию A_k звеньев в цепи, т.е. вероятность найти повторяющуюся единицу A_k в случайно выбранном месте. В силу статистической независимости сортов мономеров, среднее от произведения матриц в (4) распадается на произведение средних матриц вида

$$\langle G(E) \rangle = \sum_{k=1}^n q_k e^{-\mu \alpha(E_{A_k})} G(E_{A_k}), \quad (7)$$

или перейдя к приведенной энергии,

$$\langle G(J) \rangle = \sum_{k=1}^n q_k e^{-\mu(J_{A_k} - \langle J \rangle)} G(E_{A_k}), \quad (8)$$

где $J_i = -\frac{E_i}{k_B T}$. В рамках ОМПП [23,24] трансфер-матрица для гомополимера имеет вид

$$G(J_i) = \begin{pmatrix} e^{J_i} & 1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & 1 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & Q-1 \\ 1 & 1 & 1 & \dots & Q-1 \end{pmatrix}, \quad (9)$$

где $i = A_k$, $k = 1, 2, \dots, n$. Процедура усреднения трансфер-матрицы для гетерополимера, согласно (8), использует приведенную энергию J_i и ее среднее

значение $\langle J \rangle$. В трансфер-матрице $G(J_i)$ только элемент 11 зависит от приведенной энергии J_i , остальные от нее не зависят. Усредним элемент 11 матрицы $G(J_i)$:

$$\langle G(J) \rangle_{11} = \sum_{k=1}^n q_k e^{\mu J_{A_k}} e^{J_{A_k}} = \langle e^{(1+\mu)J} \rangle \quad (10)$$

Все остальные элементы матрицы c имеют вид

$$\langle c \rangle = c \langle e^{\mu J} \rangle. \quad (11)$$

После выноса за скобки выражения $\langle e^{\mu J} \rangle$, усредненная матрица будет иметь следующий вид:

$$\langle G(J) \rangle = \langle e^{\mu J} \rangle G(W). \quad (12)$$

Таким образом, усредненная матрица с точностью до множителя совпадает с трансфер-матрицей гомополимера с переопределенным энергетическим параметром W , где

$$W = \frac{\langle e^{(1+\mu)J} \rangle}{\langle e^{\mu J} \rangle} = e^{\tilde{J}}, \quad W = \frac{\sum_{k=1}^n q_k e^{(1+\mu)J_{A_k}}}{\sum_{k=1}^n q_k e^{\mu J_{A_k}}}. \quad (13)$$

Подставив уравнение (12) в (8), получим

$$\langle G(J_i) \rangle = e^{-\mu \langle J \rangle} \langle e^{\mu J} \rangle G(W). \quad (14)$$

Подставив уравнение (14) в (4), получим выражение для свободной энергии

$$F = -k_B T \ln \text{Sp} \langle G(J) \rangle = N k_B T \mu \langle J \rangle - N k_B T \ln \langle e^{\mu J} \rangle - N k_B T \ln \lambda_1(W) \quad (15)$$

или

$$g(T, \mu) = -\frac{F}{N k_B T} = -\mu \langle J \rangle + \ln \langle e^{\mu J} \rangle + \ln \lambda_1(W), \quad (16)$$

где $\lambda_1(W)$ – главное собственное число трансфер-матрицы G как функции от переопределенного параметра W .

4. Гетерогенность по числу конформаций

Аналогично предыдущей задаче, рассмотрим гетерополимер, состоящий из повторяющихся единиц n сортов, которые различаются числом конформаций, доступных одной повторяющейся единице. Представим гетерополимер как случайную последовательность повторяющихся единиц типа A_k , с числами конформаций Q_{A_k} , где $k=1, 2, \dots, n$. Для удобства дальнейших вычислений, обозначим $Q_{A_k} - 1 = e^{L_k}$ ($L_k = \ln(Q_{A_k} - 1)$). Таким образом, трансфер-матрица для гомополимера в рамках ОМПП [23,24] имеет вид

$$G(L_i) = \begin{pmatrix} e^J & 1 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & 1 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & e^{L_i} \\ 1 & 1 & 1 & \dots & e^{L_i} \end{pmatrix}.$$

Как и в предыдущей задаче, предполагается, что сорта повторяющихся единиц выбираются статистически независимо, а функция распределения факторизуется в виде

$$P\{L\} = \prod_{i=1}^N \sum_{k=1}^n q_k \delta(L_i - L_{A_k}). \quad (17)$$

Свободная энергия такой системы выражается в виде

$$F = -k_B T \left\langle \ln \text{Sp} \prod_{i=1}^N G(L_i) \right\rangle_{\text{av.}}. \quad (18)$$

Здесь усреднение $\langle \dots \rangle_{\text{av.}}$ производится с функцией распределения (17), где $G(L_i)$ – трансфер-матрица для гомополимерного случая, которая может принимать n значений:

$$G(L_i) = \sum_{k=1}^n G(L_{A_k}) \delta(L_i - L_{A_k}). \quad (19)$$

Введем ограничение аналогично тому, как это сделано для гетерогенности по энергиям:

$$\beta\{L\} = \frac{1}{N} \sum_i (L_i - \langle L \rangle_{\text{av.}}), \quad (20)$$

где $\langle L \rangle_{\text{av.}} = \sum_{k=1}^n q_k L_{A_k}$, а q_k , как всегда – концентрация A_k звеньев в цепи. В

силу статистической независимости сортов мономеров, среднее от произведения матриц в (18) распадается на произведение средних матриц вида

$$\langle G(L) \rangle = \sum_{k=1}^n q_k e^{-\mu \beta(L_{A_k})} G(L_{A_k}). \quad (21)$$

Произведя процедуру усреднения аналогично предыдущей задаче, получим

$$\langle G(L) \rangle = e^{\mu \langle L \rangle} \left\langle e^{-\mu L_{A_k}} \right\rangle G(\tilde{L}), \quad (22)$$

где $G(\tilde{L})$ – трансфер-матрица гомополимерной модели с переопределенным энтропийным параметром

$$e^{\tilde{L}} = \frac{\sum_{k=1}^n q_k e^{(1-\mu)L_{A_k}}}{\sum_{k=1}^n q_k e^{-\mu L_{A_k}}}. \quad (23)$$

Подставив уравнение (22) в (18), получим выражение для свободной энергии

$$F = -NKT\mu\langle L \rangle - NKT \ln \langle e^{-\mu L_{jk}} \rangle - NKT \ln \lambda_1(\tilde{L}), \quad (24)$$

и для приведенной свободной энергии,

$$g(T, \mu) = -\frac{F}{NKT} = \mu\langle L \rangle + \ln \langle e^{-\mu L_{jk}} \rangle + \ln \lambda_1(\tilde{L}). \quad (25)$$

5. Результаты и обсуждение

Поскольку выражение (2) дает нижнюю оценку свободной энергии цепи с замороженной последовательностью, нам необходимо найти максимум свободной энергии (15) и (24) или минимум приведенной свободной энергии (16) и (25) по параметру μ . Для этого мы строим зависимость $g(T, \mu)$ от μ при фиксированной температуре и находим значение μ , соответствующее минимуму приведенной свободной энергии. Перебрав все значения температуры в окрестности перехода, у нас будут все соответствующие значения параметра μ .

Степень спиральности θ в рамках ОМПП для гетерополимера [2,3,24] определяется аналогично гомополимеру соотношением

$$\theta = \frac{(U\tilde{G}'V)_{11}}{\lambda_1}. \quad (26)$$

Здесь U и V – левые и правые собственные векторы матрицы $\tilde{G}$ с переопределенными параметрами $\tilde{W}$ и $\tilde{L}$. Матрица $\tilde{G}'$ определяется как матрица $\tilde{G}$ с элементами $\tilde{G}'_{ij} = \tilde{G}_{ij}\delta(i,1)\delta(j,1)$. λ_1 – максимальное собственное число для матрицы $\tilde{G}$.

Таким образом, для гетерополимера каждому значению температуры соответствует параметр μ , затем вычисляется θ . Таким образом получаем кривую плавления для гетерополимера с произвольным количеством сортов повторяющихся единиц. Аналогично мы поступаем и для гетерогенности по числу конформаций. На рис.1 приведены температурные зависимости степеней спиральности случайного гетерополимера, состоящего из повторяющихся единиц трех сортов, гетерогенных по энергиям водородной связи и трех соответствующих гомополимеров.

Мы провели анализ кривых плавления и для случая больших значений n , однако качественно кривые плавления не сильно отличаются от случая $n = 2$: кривая плавления гетерополимера лежит между кривой с максимальной и минимальной температурами плавления соответствующих гомополимеров [30]. Расчеты дифференциальных кривых плавления показали, что эти кривые могут иметь один или максимум два пика при любом значении нами используемых n , поэтому случай $n = 2$ качественно отражает плавление гетерополимера (рис.2).

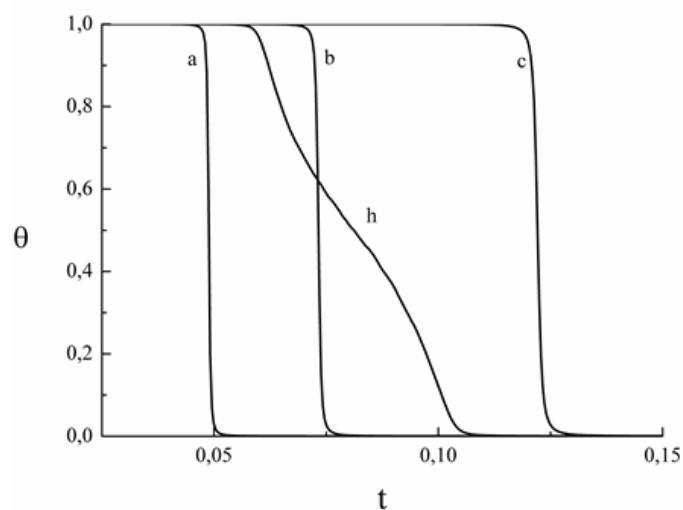


Рис.1. Температурные зависимости степени спиральности для гетерополимера с гетерогенностью по энергиям трех типов (h) и соответствующих гомополимеров (a), (b) и (c).

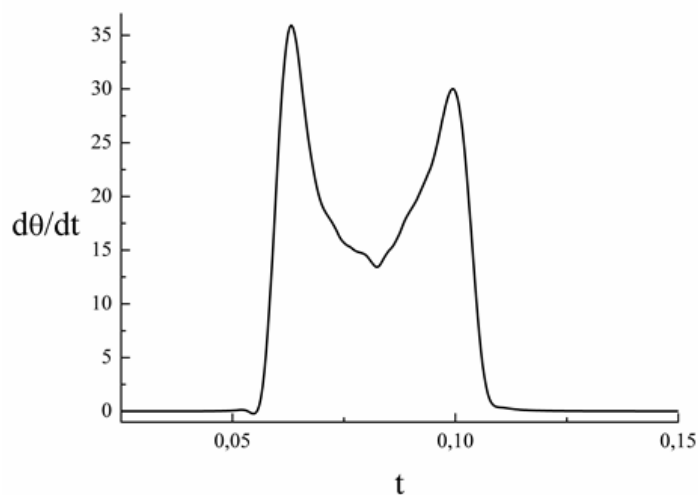


Рис.2. Дифференциальная кривая плавления для гетерополимера (h).

Итак, поскольку бимодальная гетерогенность, в рамках нашего подхода, выявляет все качественные закономерности кривых плавления мы остановились на этом простом случае.

Далее, используя выражения (16) и (26), мы получили кривые плавления для бимодально гетерогенных биополимеров, гетерогенность которых обусловлена либо различием энергий водородного связывания, либо гетерогенностью

по числу конформаций. Параметры энергий J и числа конформаций Q были выбраны таким образом, чтобы при обоих типах гетерогенности гомополимерные температурные кривые были бы идентичны. На рис.3 и 4 изображены кривые плавления для этих двух типов гетерогенности. Из кривых видно, что общие свойства кривых плавления совпадают, в обоих случаях интервал плавления примерно одинаков. Существуют не более двух пиков на дифференциальной кривой плавления (графики опущены, поскольку это наглядно видно прямо из самих кривых плавления).

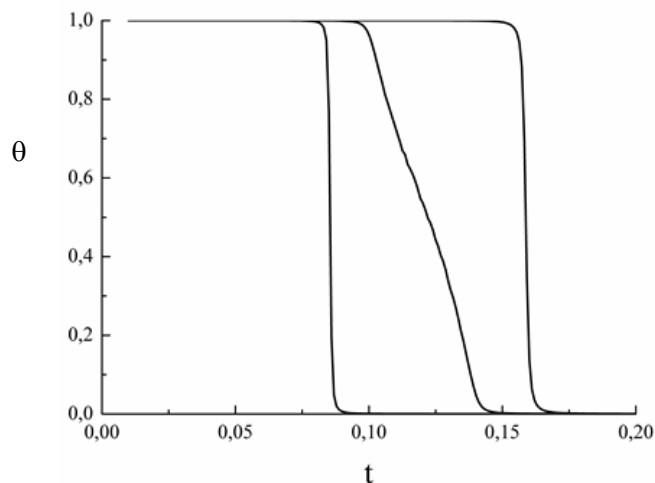


Рис.3. Температурные зависимости степени спиральности для гетерополимера по энергиям с гетерогенностью по энергиям трех типов (h) и соответствующих гомополимеров (a) и (b).

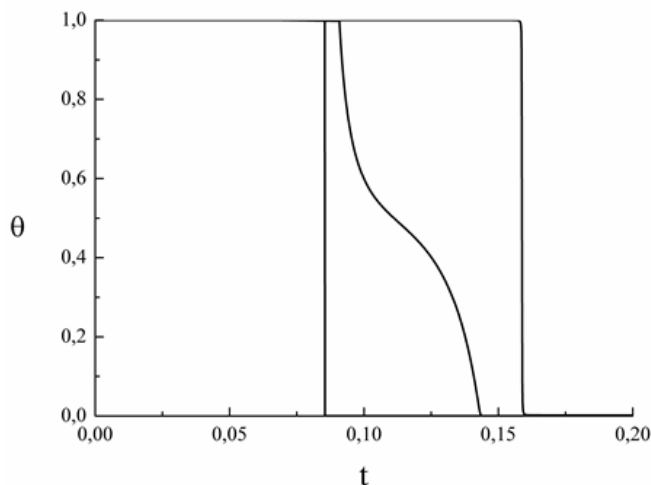


Рис.4. Температурные зависимости степени спиральности для гетерополимера с гетерогенностью по числу конформаций двух видов (h) и соответствующих гомополимеров (a) и (b).

Таким образом, высказанное нами в предыдущей статье предположение о том, что многокомпонентная гетерогенность, включая гетерогенность по числу конформаций, может быть ответственна за наличие тонкой структуры, оказалось неверным [30]. Поэтому мы в дальнейшем будем искать тонкую структуру в закономерностях последовательности.

Работа выполнена благодаря грантам ANSEF (Armenian National Science and Education Fund, New York) и Volkswagenstiftung.

ЛИТЕРАТУРА

1. **D.C. Poland, H.A. Scheraga.** The Theory of Helix–Coil Transition. New York, Academic, 1970.
2. **Yu. Grosberg, A. R. Khokhlov.** Statistical Physics of Macromolecules, New York, AIP, 1994.
3. **R. Cantor, T. R. Shimmel.** Biophysical Chemistry. San Francisco, Freeman, 1980.
4. **P.J. Flory.** Statistical Mechanics of Chain Molecules. New York, Interscience, 1969.
5. **R.M. Wartell, A.S. Benight.** Phys. Rep. , **126**, 67 (1985).
6. **A.A. Vedenov, A.M. Dykhne, M.D. Frank-Kamenetskii.** Usp. Fiz. Nauk (Russian), **105**, 479 (1971).
7. **A. Wada, A. Suyama.** Prog. Biophys. Mol. Biol., **47**, 113 (1986).
8. **T. Chalikian.** Biopolymers, **70**, 492 (2003).
9. **T. Garel, C. Monthus, H. Orland.** Europhys. Lett., **55**, 132 (2001).
10. **D. Cule, T. Hwa.** Phys. Rev. Lett., **79**, 2375 (1997).
11. **M. Baiesi, E. Carlon, E. Orlandini, A.L. Stella.** e-print cond-mat/ 0207122.
12. **M. Peyrard.** Nonlinearity, **17**, R1 (2004).
13. **M. Barbi, S. Lepri, M. Peyrard, N. Theodorakopoulos.** Phys. Rev. E, **68**, 061909 (2003).
14. **M. Takano, K. Nagayama, A. Suyama.** J. Chem. Phys., **116**, 2219 (2001).
15. **V. Munoz, L. Serrano.** Biopolymers, **41**, 495 (1997).
16. **B. H. Zimm, P. Doty, K. Iso.** Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **45**, 1601 (1959).
17. **B.H. Zimm, J.K. Bragg.** J. Chem. Phys., **31**, 526 (1959).
18. **B.H. Zimm.** J. Chem. Phys., **33**, 1349 (1960).
19. **B.H. Zimm, N. Rice.** Mol. Phys., **3**, 391 (1960).
20. **S. Lifson, A. Roig.** J. Chem. Phys., **34**, 1963 (1961).
21. **S. Lifson, B.H. Zimm.** Biopolymers, **1**, 15 (1963).
22. **S. Lifson, J. Allegra.** Biopolymers, **2**, 65 (1964).
23. **V.F. Morozov, E.Sh. Mamasakhlishov, Sh.A. Hayryan, C.-K. Hu.** Physica A, **281**, 51 (2000).
24. **V.F. Morozov, A.V. Badasyan, A.V. Grigoryan, M.A. Sahakyan, E.Sh. Mamasakhlishov.** Biopolymers, **75**, 434 (2004).
25. **A.B. Царукян, Ш.А. Тоноян, А.В. Бадасян, А.В. Григорян, Е.Ш. Мамасахлисов, В.Ф. Морозов.** Изв. НАН Армении, Физика, **41**, 63 (2006).
26. **Ш.А. Тоноян, Т.Ю. Бурякина, А.В. Царукян, Е.Ш. Мамасахлисов, В.Ф. Морозов.** Изв. НАН Армении, Физика, **42**, 466 (2007).
27. **Ш.А. Тоноян, А.С. Мирзаханян, Г.Н. Айрапетян, А.В. Царукян, В.Ф. Морозов.** Изв. НАН Армении, Физика, **45**, 133 (2010).
28. **A.V. Badasyan, A.V. Grigoryan, E.Sh. Mamasakhlishov, A.S. Benight, V.F. Morozov.** J. Chem. Phys., **123**, 194701 (2005).
29. **M. Serva, G. Paladin.** Phys. Rev. Lett., **70**, 105 (1993).
30. **Ш.А. Тоноян, А.С. Мирзаханян, Е.Ш. Мамасахлисов, В.Ф. Морозов.** Изв. НАН Армении, Физика, **48**, 350 (2013).

ՊԱՐՈՒՅՐ-ԿԾԻԿ ԱՆՑՈՒՄԸ ԸՍՏ ԷՆԵՐԳԻԱՑԻ ԵՎ ԿՈՆՖՈՐՄԱՑԻԱՆԵՐԻ ԹՎԻ
ԲԱԶՄԱԿՈՄՊՈՆԵՆՏ ՆԵՏԵՐՈԳԵՆՈՒԹՅԱՄԲ ԿԵՆՍԱՊՈԼԻՄԵՐՆԵՐՈՒՄ

Շ.Ա. ՏՈՆՈՅԱՆ, Ա.Վ. ԱՍԱՏՐՅԱՆ, Ե.Շ. ՄԱՄԱՍԽԼԻՍՈՎ, Վ.Ֆ. ՄՈՐՈԶՈՎ

Դիտարկված է պարույր-կծիկ անցման տեսությունը կամայական թվով բաղադրիչներով հետերոգեն կենսապոլիմերներում՝ ինչպես ըստ էներգիաների, այնպես էլ ըստ կոնֆորմացիաների թվի հետերոգենության դեպքում: Տեսությունը կառուցված է ՊՇԸՄ-ի հիման վրա՝ սահմանափակ թրծման մեթոդի կիրառմամբ: Վերասահմանված էներգետիկ և կոնֆորմացիոն պարամետրերով հոմոպոլիմերային ՊՇԸՄ-ի միջինացված տրանսֆերմատրիցի միջոցով ստացվել է հետերոպոլիմերի ազատ էներգիայի համար արտահայտություն: Ստացված է հետերոպոլիմերային համակարգի հալման կորի հաշվարկման ալգորիթմը և անցկացվել է համեմատություն հոմոպոլիմերային կորի հետ: Ցույց է տրված, որ երկմոդ հետերոգենությունը որակապես արտահայտում է պատահական հետերոպոլիմեր հալման առանձնահատկությունները: Ցույց է տրված նաև, որ հետերոգենությունը ըստ էներգիաների և հետերոգենությունը ըստ կոնֆորմացիաների թվի բերում են հալման կորի սկզբունքորեն միևնույն առանձնահատկություններին:

HELIX-COIL TRANSITION IN BIOPOLYMERS WITH MULTICOMPONENT
HETEROGENEITY IN ENERGY AND IN NUMBER OF CONFORMATIONS

Sh.A. TONoyAN, A.V. ASATRYAN, Y.Sh. MAMASAKHLISOV, V.F. MOROZOV

The helix-coil transition in heterogeneous biopolymers with random number of components for the case of heterogeneity in energies as well as in numbers of available conformations is considered. Theory based on the GMPC model and constrained annealing method is used. An expression for the free energy of the heteropolymer through the averaged transfer matrix of the homopolymer generalized model of polypeptide chain with the redefined energy and conformational parameters is obtained. The algorithm for calculation of melting curve of the heteropolymer system is obtained and the comparison to the homopolymer is conducted. It is shown that the bimodal heterogeneity qualitatively defines major properties of random heteropolymer melting. It is also shown that the heterogeneity in the energy and heterogeneity in the number of conformations, in principle, give the same characteristics of the melting curves.