

УДК 541.64

ВОЗМОЖНЫЙ МЕХАНИЗМ НЕМОНОТОННОГО ПОВЕДЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ ПЕРЕХОДА СПИРАЛЬ–КЛУБОК В ДВУХКОМПОНЕНТНОМ РАСТВОРИТЕЛЕ

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

Ереванский государственный университет, Ереван, Армения

*e-mail: asarevik@gmail.com

(Поступила в редакцию 25 сентября 2015 г.)

На простейших моделях, в рамках обобщенной модели полипептидной цепи (ОМПЦ), было исследовано концентрационное поведение температуры перехода спираль–клубок биополимера в двухкомпонентном растворителе. Показано, что если растворитель и лиганд взаимодействуют с биополимером в различных местах посадки и даже, если обе компоненты действуют на спиральную структуру одинаковым образом, модель позволяет получить немонотонный характер поведения температуры плавления биополимера в зависимости от концентрации лиганда. Показано, что смена режима стабильности спиральной структуры не всегда связана с конкуренцией стабилизационного и дестабилизационного взаимодействия компонент смеси, но может быть результатом кумулятивного эффекта обеих компонент.

1. Введение

Биологическая клетка является сложной средой, наполненной разными по химической структуре низко- и высокомолекулярными соединениями, находящимися в водном окружении. По этой причине исследования биологических макромолекул, таких как белки, нуклеиновые кислоты, как правило, проводятся в водных растворах в присутствии других химических соединений [1,2]. Как известно, *in vivo* биополимеры проявляют свою биологическую активность также в сложном водно–солевом окружении. Водные растворы биологических макромолекул являются сложнейшими системами. Их сложно исследовать экспериментально, их численные исследования требуют огромных ресурсов, а чисто теоретические исследования практически невозможны. Однако исследование таких систем необходимо для понимания биологических процессов. В этой связи является важным построение простейших моделей взаимодействия биополимер–водный раствор, которые позволят хотя бы частично решить существующие проблемы.

В сложном водном растворе существует множество механизмов для взаимодействия биологических макромолекул с молекулами раствора. Вода может как конкурировать с повторяющимися единицами биополимеров за образование водородных связей, так и не конкурировать, и связываться с повторяющимися единицами, изменяя картину внутримолекулярных взаимодействий. Аналогичным образом могут действовать и другие растворенные в воде низкомолекулярные вещества – лиганды. Практически все биологические явления связаны с взаимодействиями макромолекул с лигандами. В наших предыдущих публикациях [3–6] мы рассматривали различные модели, учитывающие разнообразные взаимодействия биополимер–растворитель–лиганд. В результате получен ряд интересных эффектов влияния различных механизмов взаимодействия на такие параметры, как степень спиральности, корреляционная длина, теплоемкость и т.д. Результаты свидетельствуют о разнообразии конформационных переходов, включающих в себя как плавление, так и выстраивание (холодовая денатурация) [5–6].

Настоящая работа посвящена изучению таких механизмов влияния лигандов, которые могут привести к наблюдаемой на эксперименте [7–8] смене режима стабилизации спиральной структуры биополимера.

2. Гамильтониан биополимера в вакууме и в двухкомпонентном растворителе

Как и в предыдущих наших публикациях [3–6,9–16], посвященных переходу спираль–клубок, исследования проводятся в рамках модели ОМПЦ. Базовый гамильтониан ОМПЦ выглядит следующим образом:

$$-\beta H = J \sum_{i=1}^N \delta_i^{(\Delta)} . \quad (1)$$

Здесь $J = U/T$ энергия водородной связи, приведенная к температуре, γ_i – переменная, описывающая конформацию одной повторяющейся единицы и принимающая значения от 1 до Q и $\delta(\gamma_i, 1)$ – символ Кронекера. Благодаря произведению символов Кронекера $\delta_i^{(\Delta)} = \sum_{k=\Delta-1}^0 \delta(\gamma_{j-k}, 1)$ приведенная энергия J отличается от нуля только в том случае, когда Δ соседних повторяющихся единиц находятся в спиральной конформации, обозначенной нами номером 1. Именно в этом случае в цепи образуется водородная связь.

Рассмотрим простейший гамильтониан для системы биополимер–растворитель–лиганд, когда растворитель и лиганд взаимодействуют с повторяющейся единицей биополимера, связанной водородной связью. При этом лиганд и растворитель присоединяются к повторяющейся единице в разных местах, то есть

присоединение лиганда и растворителя к каждой повторяющейся единице происходит независимым образом. Пусть молекулы лиганда и растворителя равномерно окружают повторяющуюся единицу, причем количество окружающих молекул n , первые p молекул являются лигандами, а остальные $n - p$ молекул являются растворителем. Отсюда концентрация лиганда $c = p/n$. Введем переменную f^L для места посадки лиганда и f^S для места посадки растворителя. Обе переменные изменяются от 1 до n . Для такой модели гамильтониан будет иметь вид

$$-\beta H = \sum_{i=1}^N \left[J \delta_i^\Delta + J_L \delta_i^\Delta H(p - f_i^L) \delta(l_i, 1) + J_S \delta_i^\Delta H(f_i^S - p) \delta(s_i, 1) \right]. \quad (2)$$

Здесь $J_i = U_i/T$. U – энергия внутримолекулярной водородной связи, U_L и U_S энергии взаимодействия спирали с лигандом и с растворителем, соответственно, $H(x)$ – функция Хевисайда, определенная следующим образом:

$$H(X) = \begin{cases} 0, & x < 0, \\ 1, & x \geq 0. \end{cases} \quad (3)$$

Гамильтониан состоит из трех частей. Первая из них – гамильтониан базовой модели. Второе слагаемое определяет взаимодействие лиганда с повторяющейся единицей, связанной водородной связью. Третье слагаемое определяет взаимодействие растворителя с этой же повторяющейся единицей. Параметры l_i и s_i определяют ориентацию молекул лиганда и растворителя и могут принимать значения от 1 до q_L и q_S , соответственно, а функции $\delta(l_i, 1)$ и $\delta(s_i, 1)$ обеспечивают образование связи при той ориентации, которая реализует взаимодействие. Таким образом, гамильтониан (2) включает в себя взаимодействия с растворителем и лигандом. Эти взаимодействия носят характер стабилизации спиральной структуры только тогда, когда повторяющаяся единица связана водородной связью.

3. Статистическая сумма и преобразование параметров

Статистическая сумма для данной модели определяется выражением

$$Z = \sum_{\{l\}} \sum_{\{f\}} \sum_{\{l\}} \sum_{\{s\}} e^{-\beta H}. \quad (4)$$

После суммирования по параметрам растворителя и лиганда статистическая сумма приобретет следующий вид [6]:

$$Z = n^{2N} q_l^N q_s^N \sum_{\{l\}} \prod_{i=1}^N (1 + (e^J - 1) \delta_i^\Delta) (1 + c(D_L - 1) \delta_i^\Delta) (1 + (1 - c)(D_S - 1) \delta_i^\Delta), \quad (5)$$

где $D_j = 1 + (e^{J_j} - 1)/q_j$. После дальнейшего преобразования получим

$$Z = n^{2N} q_l^N q_s^N \sum_{\{j\}} \prod_{i=1}^N (1 + (W - 1) \delta_i^A), \quad (6)$$

где

$$W = e^J (1 + c(D_L - 1))(1 + (1 - c)(D_S - 1)). \quad (7)$$

Таким образом, система с гамильтонианом (2) сводится к системе с базовым гамильтонианом (1) с переопределенным температурным параметром W . Как и в предыдущих наших работах [3–6,13], модель с гамильтонианом, учитывающим взаимодействие с однокомпонентным растворителем, приводит к переопределению температурного W и конформационного Q параметров базовой ОМПЦ модели. Аналогично для случая двухкомпонентного растворителя были получены выражения для преобразования параметров теории [6] с гораздо более сложной зависимостью от концентрации. В отличие от [6], где преобразование параметров содержит только первые степени от концентрации, преобразование температурного параметра W для гамильтониана (2) включает в себя член, содержащий c^2 , т.е. в выражение W включено немонотонное его поведение в зависимости от концентрации.

4. Результаты и их обсуждение

Как было показано ранее [3–6], температура перехода спираль–клубок определяется из уравнения

$$W = Q. \quad (8)$$

Из формулы (7) получим уравнение для определения точки перехода T_m :

$$e^{U/T_m} \left(1 + c \frac{e^{U_L/T_m} - 1}{q_L} \right) \left(1 + (1 - c) \frac{e^{U_S/T_m} - 1}{q_S} \right) = Q. \quad (9)$$

Из уравнения (9) видно, что зависимость температуры перехода от концентрации содержит член c^2 . Из гамильтониана (2) и уравнения (9) следует, что чистый лиганд и чистый растворитель являются стабилизаторами спиральной структуры, т.е. температура плавления модели в чистом растворителе ($c = 0$) и чистом лиганде ($c = 1$) выше, чем для базовой модели ($U_L = U_S = 0$). Тем не менее, наличие квадратичного члена в уравнении (9) может привести к ситуации, когда зависимость температуры плавления от концентрации проходит через максимум.

На рис.1 показаны зависимости приведенной температуры плавления T_m / U от концентрации лиганда. Из рисунка видно, что при некоторых соотношениях параметров (кривые 1 и 2) наблюдается немонотонное поведение температуры перехода от концентрации, при других соотношениях параметров (кривая 3) максимум зависимости температуры плавления от концентрации не наблюдается в области $0 \leq c \leq 1$.

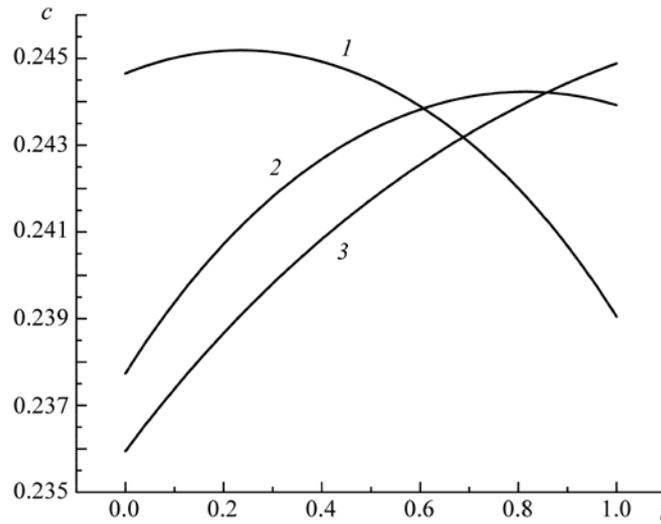


Рис.1. Зависимость приведенной температуры ($t = T/U = 1/J$) перехода спираль–клубок от концентрации для модели с гамильтонианом (2) при $\alpha_L = 0.438$, $\alpha_L = 0.502$, $Q = 100$ (кривая 1), $\alpha_L = 0.494$, $\alpha_L = 0.425$, $Q = 100$ (кривая 2), и $\alpha_L = 0.42$, $\alpha_L = 0.296$, $Q = 86.4$ (кривая 3).

Таким образом, согласно гамильтониану (2), даже если обе компоненты растворителя действуют на температуру перехода спираль–клубок одинаковым образом (в данном случае увеличивают), то возможно появление максимума на кривой концентрационной зависимости температуры плавления. Это приводит к кажущейся дестабилизации при концентрациях выше, чем концентрация, соответствующая максимуму. Следовательно, наличие такого максимума необязательно связано с конкуренцией стабилизирующего и дестабилизирующего воздействий. Достаточно, чтобы даже для однотипно воздействующих растворителя и лиганда, обе компоненты имели различные места посадки.

Для проверки этого утверждения мы рассмотрели и другие простые модели. Вышеприведенная модель учитывала взаимодействие растворителя и лиганда со спиральной структурой. Рассмотрим модель, где стабилизируется клубкообразное состояние. Гамильтониан такой модели взаимодействия будет иметь вид

$$-\beta H = \sum_{i=1}^N \left[J \delta_i^A + I_L (1 - \delta_i^A) H(p - f_i^L) \delta(l_i, 1) + I_S (1 - \delta_i^A) H(f_i^S - p) \delta(s_i, 1) \right]. \quad (10)$$

Проведя аналогичные гамильтониану (2) преобразования, получим переопределенный температурный параметр

$$W = \frac{e^J}{(1+c(D_L-1))(1+(1-c)(D_S-1))}. \quad (11)$$

Для этой модели поведение температуры плавления от концентрации через условие (8) приведет к

$$\frac{e^{U/T_m}}{\left(1+c\frac{e^{U/T_m}-1}{q_L}\right)\left(1+(1-c)\frac{e^{U/T_m}-1}{q_S}\right)} = Q. \quad (12)$$

На рис.2 изображена концентрационная зависимость температуры плавления системы с гамильтонианом (10). Из гамильтониана (10) видно, что обе компоненты – лиганд и растворитель дестабилизируют спиральную структуру. Тем не менее, при определенных соотношениях параметров кривая проходит через минимум.

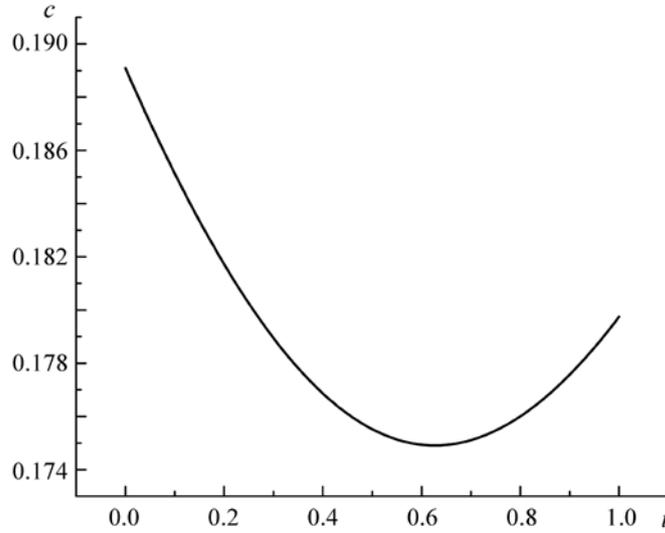


Рис.2. Зависимость приведенной температуры ($t = T/U = 1/J$) перехода спираль–клубок от концентрации для модели с гамильтонианом (10) при $\alpha_L = 0.51$, $\alpha_S = 0.45$, $Q = 100$.

Мы рассмотрели также другие гамильтонианы, например

$$\begin{aligned} -\beta H = \sum_{i=1}^N & \left[J\delta_i^A + I_L(1-\delta_i^{(1)})H(p-f_i^L)\delta(l_i,1) \right. \\ & \left. + I_S(1-\delta_i^{(A)})H(f_i^S-p)\delta(s_i,1) \right]. \end{aligned} \quad (13)$$

Гамильтониан (13) отличается от гамильтониана (10) тем, что лиганд стабилизирует всего одну повторяющуюся единицу в клубкообразной конформации. Для

такого гамильтониана переопределяются оба параметра W и Q , тем не менее поведение точки плавления при определенных параметрах подобно тому, как изображено на рис.2.

5. Заключение

Показано, что во всех моделях, соответствующих стабилизации спиральной структуры, точка перехода спираль–клубок проходит через максимум. Для моделей, стабилизирующих клубкообразную конформацию, напротив, точка перехода проходит через минимум. Исследованию более сложных соотношений стабилизации и дестабилизации будет посвящено отдельное исследование.

Работа выполнена при финансовой поддержке ГКН МОН Армении в рамках проекта № 13-1F063.

ЛИТЕРАТУРА

1. **C. Cantor, T. Shimmel.** Biophysical Chemistry. San Francisco, Freeman and Co., 1980.
2. **B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, K. Roberts, D. Watson.** Molecular Biology of the Cell. New York–London, Garland Publishers, 1983.
3. **V.F. Morozov, A.V. Badasyan, A.V. Grigoryan, M.A. Sahakyan, E.Sh. Mamasakhlov.** Biopolymers, **75**, 434 (2004).
4. **A. Badasyan, Sh. Tonoyan, A. Giacometti, R. Podgornik, V.A. Parsegian, Y. Mamasakhlov, V. Morozov.** Phys. Rev. E, **89**, 022723 (2014).
5. **A. Badasyan, Sh. Tonoyan, A. Giacometti, R. Podgornik, V.A. Parsegian, Y. Mamasakhlov, V. Morozov.** Phys. Rev. Lett., **109**, 068101 (2012).
6. **Ս.Ա. Тоноян, А.В. Асатрян, С. Миртавуси, Е.Ս. Мамасакхлисов, В.Ф. Морозов.** Изв. НАН Армении, Физика, **50**, 503 (2015).
7. **M. Daune.** Studia Biophys, **24**, 287(1970).
8. **G.L. Eichhorn, J.A. Shin.** J. Amer. Chem. Soc., **90**, 7323 (1968).
9. **N.S Ananikyan, Sh.A. Hayryan, E.Sh. Mamasakhlov, V.F. Morozov.** Biopolymers, **30**, 357 (1990).
10. **Sh.A. Hayryan, E.Sh. Mamasakhlov, V.F. Morozov.** Biopolymers, **35**, 75 (1995).
11. **V.F. Morozov, Sh.A. Tonoyan, L.V. Melkonyan, N.L. Poghosyan, Sh.A. Sargsyan.** J. Biomolec. Struct. Dyn., **31**, 110 (2013).
12. **Sh.A. Tonoyan, A.V. Asatryan, A.K. Andriasyan, Y.Sh. Mamasakhlov, V.F. Morozov.** J. Biomolec. Struct. Dyn., **33**, 126 (2015).
13. **A.V. Asatryan, Sh.A. Tonoyan, S. Mirtavoosi, Y.Sh. Mamasakhlov, V.F. Morozov.** J. Biomolec. Struct. Dyn., **33**, 126 (2015).
14. **Е.Ս. Мамасакхлисов, А.В. Бадасян, В.Ф. Морозов, А.В. Григорян, А.В. Царукян.** Изв. НАН Армении, Физика, **40**, 111 (2005).
15. **Ս.Ա. Тоноян, Г.Н. Айрапетян, А.В. Иванов, И.В. Багдян, А.В. Царукян.** Изв. НАН Армении, Физика, **44**, 456 (2009).
16. **Ս.Ա. Тоноян, А.С. Мирзаханян, Г.Н. Айрапетян, А.В. Царукян, В.Ф. Морозов.** Изв. НАН Армении, Физика, **45**, 133 (2010).

ԵՐԿԿՈՄՊՈՆԵՆՏ ԼՈՒԾԻՉՈՒՄ ՊԱՐՈՒՅՐ-ԿՕՒԿ ԱՆՑՄԱՆ ՋԵՐՄԱՍՏԻՃԱՆԻ
ՈՉ ՄԻԱԼԱՐ ՎԱՐՔԻ ՀՆԱՐԱՎՈՐ ՄԵՖԱՆԻՉՄԸ

Շ.Ա. ՏՈՆՈՅԱՆ, Ա.Վ. ԱՍԱՏՐՅԱՆ, Դ.Լ. ՀԱՅՐԱՊԵՏՅԱՆ,
Ե.Շ. ՄԱՄԱՍԱԽԼԻՍՈՎ, Վ.Ֆ. ՄՈՐՈԶՈՎ

Պոլիպեպտիդային շղթայի ընդհանրացված մոդելի (ՊՇԸՄ) շրջանակներում, պարզագույն մոդելների վրա ուսումնասիրված է երկկոմպոնենտ լուծիչում կենսապոլիմերի պարույր-կծիկ անցման ջերմաստիճանի կոնցենտրացիոն վարքը: Ցույց է տրված, որ եթե լուծիչը և լիգանդը կապվում են կենսապոլիմերի հետ կապման տարբեր տեղերում, և նույնիսկ եթե երկու կոմպոնենտը պարուրային վիճակի վրա նույն կերպ են ազդում, ապա մոդելը թույլ է տալիս ստանալ կենսապոլիմերի հալման ջերմաստիճանի կոնցենտրացիոն կախվածության ոչ միալար բնույթ: Ցույց է տրված, որ պարուրային կառուցվածքի կայունության փոփոխությունը ոչ միշտ է պայմանավորված խառնուրդի կոմպոնենտների կայունացնող և ապակայունացնող փոխազդեցությունների մրցակցությամբ, այլ կարող է լինել երկու կոմպոնենտների համատեղ ազդեցության արդյունքը:

POSSIBLE MECHANISM OF NON-MONOTONE BEHAVIOR OF HELIX-COIL
TRANSITION TEMPERATURE IN TWO-COMPONENT SOLVENT

SH.A. TONOHAN, A.V. ASATRYAN, D.L. HAYRAPETYAN,
Y.SH. MAMASAKHLISOV, V.F. MOROZOV

On the simplest models, in frame of generalized model of polypeptide chain (GMPC), the concentration behavior of helix-coil transition temperature of biopolymer in two-component solvent was observed. It is shown, that if solvent and ligand interact with biopolymer in different binding sides, and even if both components influence on helical state in the same way, the model allows to obtain the non-monotone character of the melting temperature behavior of biopolymer depending on ligand concentration. It is shown, that changes in regime of helical state stability is not always connected with competition of stabilizing and destabilizing interactions of blend components, but can be result of both components of cumulative effect.