УДК 541.64

ПОСТРОЕНИЕ КРИВЫХ ПЕРЕХОДА СПИРАЛЬ–КЛУБОК В ГЕТЕРОГЕННЫХ БИОПОЛИМЕРАХ НА ОСНОВЕ КРИВЫХ ПЛАВЛЕНИЯ ГОМОПОЛИМЕРОВ

А.К. АНДРИАСЯН

Ереванский государственный университет, Ереван, Армения

e-mail: aram.and.93@gmail.com

(Поступила в редакцию 28 ноября 2017 г.)

Рассмотрена теория перехода спираль-клубок в модели гетерополимерной ДНК. Теория основана на обобщенной модели полипептидной цепи (ОМПЦ) с применением метода отжига с ограничениями. Получено выражение для свободной энергии гетерополимера через трансфер-матрицу гомополимерной ОМПЦ с переопределенными параметрами. Получен алгоритм вычисления кривых плавления на основе гомополимерной модели.

Переход спираль–клубок в биополимерах изучается с 1960-х годов [1, 2] и до настоящего времени [3, 4]. Традиционные теории используют среднеполевое приближение в том смысле, что гамильтониан модели содержит параметры, уже усредненные по конформациям молекулы. Основные подходы к описанию гетерополимера основаны на модели Зимма–Брэгга [1, 5–8]. В предыдущих публикациях [9–14] была представлена модель, описывающая переход спираль–клубок и основанная на модели Поттса с многочастичным взаимодействием. Данная модель названа обобщенной моделью полипептидной цепи (ОМПЦ). Для описания гомополимерной задачи используется уже многократно применяемая модель ОМПЦ [9–14] в том числе и для гетерополимерного случая [14].

В настоящей работе метод отжига с ограничениями развит для аналитического описания кривых перехода в биополимерах с двумя типами повторяющихся единиц.

Согласно работе [15], свободная энергия системы с замороженной случайной последовательностью повторяющихся единиц может быть оценена на основании отожженного среднего статистической суммы с соответствующими ограничениями. Данный подход является вариационным и может быть реализован с использованием метода неопределенных множителей Лагранжа.

Рассмотрим гетерополимер, состоящий из повторяющихся единиц двух

сортов, например, для ДНК GC- и AT-пар. При этом предполагается, что сорта повторяющихся единиц выбираются статистически независимо. Свободная энергия такой системы выражается в виде

$$F = -k_{\rm B}T \left\langle \ln {\rm Sp} \prod_{i=1}^{N} G_i \right\rangle,\tag{1}$$

где $J_i = \frac{U_i}{k_{\rm B}T}$, U_i – энергия образования водородной связи *i*-й компоненты гетеро-

полимера, $K_i = \ln \Omega_i$ и Ω_i – число состояний *i*-й компоненты [10–14]. Здесь G_i – трансфер-матрица

$$G_{i} = \begin{pmatrix} e^{J_{i}} & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & e^{K_{i}} \\ 1 & 1 & 1 & 1 & \dots & 1 & e^{K_{i}} \end{pmatrix}.$$

$$(2)$$

Введем спиновую переменную $\sigma = \pm 1$ таким образом, что

$$G(\sigma_i = 1) = G_A, G(\sigma_i = -1) = G_B, \qquad (3)$$

причем, $\langle \sigma_i \rangle = 2x - 1$, где x - доля повторяющихся единиц типа A. Соответственно 1 - x - доля повторяющихся единиц типа B. Таким образом, первичная структура будет выражена последовательностями чисел ± 1 . Тогда

$$J_i = J_0 + \sigma_i J, \quad K_i = K_0 + \sigma_i K, \tag{4}$$

где
$$J_0 = \frac{J_A + J_B}{2}$$
, $J = \frac{J_A - J_B}{2}$, $K_0 = \frac{K_A + K_B}{2}$, $K = \frac{K_A - K_B}{2}$. Согласно работе [15]

и формуле (1)

$$F = -k_{\rm B}T\ln\operatorname{Sp}\left\langle xe^{-\alpha A\mu}G_A + (1-x)e^{-\alpha B\mu}G_B\right\rangle^N,$$
(5)

где μ – вариационный параметр, а α – определяет ограничение, которое выбирается простейшим способом: $\alpha(\sigma) = \sum_{i} (\sigma_i - \langle \sigma_i \rangle)$. Отсюда, после несложных преобразований [16, 17] в термодинамическом пределе имеем

$$g(\mu) = \frac{-F(\mu)}{Nk_{\mathrm{B}}T} = \mu \langle \sigma_i \rangle + \ln \left(x e^{-\mu} + (1-x) e^{\mu} \right) + \ln \lambda_1 \left(e^J, e^K \right),$$

где λ_1 – максимальное собственное число трансфер-матрицы $G(e^J, e^K)$, а

$$e^{J} = e^{J_{0}+J} \frac{1+ye^{-2J}}{1+y},$$

$$e^{K} = e^{K_{0}} \frac{xe^{-\mu+K} + (1-x)e^{\mu-K}}{xe^{-\mu} + (1-x)e^{\mu}}.$$
(6)

Значение вариационного параметра определяется соотношением

$$\frac{\partial g}{\partial \mu} = 0, \qquad (7)$$

что приводит к уравнению

$$x - \frac{1 - \theta - (1 - \aleph)}{1 + y} - \frac{\theta}{1 + ye^{-2J}} - \frac{1 - \aleph}{1 + ye^{-2K}} = 0,$$
(8)

где

$$y = \frac{1-\theta}{\theta} e^{2\mu}, \qquad (9)$$

$$\theta = \frac{\partial \ln \lambda_1}{\partial K_0} - \text{ степень спиральности,}$$
(10)

$$\aleph = \frac{\partial \ln \lambda_1}{\partial J_0} -$$
доля спиральной конформации. (11)

Несмотря на различия выражений (10) и (11), эти кривые практически не различимы, поэтому формула (8) перепишется в виде

$$x - \frac{\theta}{1 + ye^{-2J}} - \frac{1 - \theta}{1 + ye^{-2K}} = 0.$$
 (12)

Записав выражение (6) через у, получим

$$e^{J} = e^{J_{0}+J} \frac{1+ye^{-2J}}{1+y},$$

$$e^{K} = e^{K_{0}+K} \frac{1+ye^{-2K}}{1+y}.$$
(13)

Таким образом, исключая *у* из выражения (12) и подставляя его значение в (13), получаем значение температуры для любого значения θ и, тем самым, можем получить зависимости $\theta(T)$.

На рис.1 изображены кривые перехода спираль–клубок в гомополимерах, состоящих из повторяющихся единиц типа *A* и *B*, а также кривые для случайного гетерополимера (*AB*) при разных значениях параметров гомополимеров.

Из кривых плавления видно, что интервал перехода для гетерополимера увеличивается при увеличении разности температур $T_{MA} - T_{MB}$. Для получения



Рис.1. Кривые зависимости степени спиральности θ от температуры *T* при следующих параметрах теории: $Q_A = 71$, $Q_B = 51$, $U_A = 1$, $U_B = 0.8$, x = 0.4 и $\Delta = 4$: *I* – кривая плавления для гомополимера *B*, *2* – кривая плавления для гомополимера *A*, *3* – кривая плавления для гетерополимера, состоящего из мономеров *A* и *B*.

зависимости интервала перехода гетерополимера от разности температур гомополимеров нужно набрать статистику, что является предметом дальнейших исследований.

Таким образом, на основе приближения отжига с ограничениями в общем виде получен алгоритм вычисления кривых плавления двухкомпонентного случайного гетерополимера с различными соотношениями между компонентами. Алгоритм позволяет предсказывать точку и интервал плавления такой системы как ДНК с различным GC-составом.

Автор выражает благодарность Е.Ш. Мамасахлисову за постановку задачи и поддержку.

ЛИТЕРАТУРА

- 1. D.C. Poland, H.A. Scheraga. The Theory of Helix–Coil Transition. Academic Press, New York, 1970.
- 2. Yu. Grosberg, A.R. Khokhlov. Statistical Physics of Macromolecules. AIP, New York, 1994.
- 3. T. Chalikian. Biopolymers, 70, 492 (2003).
- 4. T. Garel, C. Monthus, H. Orland. Europhys. Lett., 55, 132 (2001).
- 5. B.H. Zimm, P. Doty, K. Iso. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 45, 1601 (1959).
- 6. B.H. Zimm, J.K .Bragg. J. Chem. Phys., 31, 526 (1959).
- 7. B.H. Zimm. J. Chem. Phys., 33, 1349 (1960).
- 8. B.H. Zimm, N. Rice. Mol. Phys., 3, 391 (1960).

- 9. V.F. Morozov, E.Sh. Mamasakhlisov, Sh.A. Hayryan, C.-K. Hu. Physica A, 281, 51 (2000).
- 10. V.F. Morozov, A.V. Badasyan, A.V. Grigoryan, M.A. Sahakyan, E.Sh. Mamasakhlisov. Biopolymers, **75**, 434 (2004).
- 11. А.В. Царукян, Ш.А. Тоноян, А.В. Бадасян, А.В. Григорян, Е.Ш. Мамасахлисов, В.Ф. Морозов. Изв. НАН Армении, Физика, 41, 63 (2006).
- 12. Ш.А. Тоноян, Т.Ю. Бурякина, А.В. Царукян, Е.Ш. Мамасахлисов, В.Ф. Морозов. Изв. НАН Армении, Физика, 42, 466 (2007).
- 13. Ш.А. Тоноян, А.С. Мирзаханян, Г.Н. Айрапетян, А.В. Царукян, В.Ф. Морозов. Изв. НАН Армении, Физика, 45, 133 (2010).
- A.V. Badasyan, A.V. Grigoryan, E.Sh. Mamasakhlisov, A.S. Benight, V.F. Morozov. J. Chem. Phys., 123, 194701 (2005).
- 15. M. Serva, G. Paladin. Phys. Rev. Lett., 70, 105 (1993).
- 16. Ш.А. Тоноян, А.С. Мирзаханян, Е.Ш. Мамасахлисов, В.Ф. Морозов. Изв. НАН Армении, Физика, **48**, 350 (2013).
- 17. Ш.А. Тоноян, А.В. Асатрян, Е.Ш. Мамасахлисов, В.Ф. Морозов. Изв. НАН Армении, Физика, **49**, 209 (2014).

ՀՈՄՈՊՈԼԻՄԵՐՆԵՐԻ ՀԱԼՄԱՆ ԿՈՐԵՐԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ ՀԵՏԵՐՈԳԵՆ ԿԵՆՍԱՊՈԼԻՄԵՐՆԵՐՈՒՄ ՊԱՐՈՒՅՐ–ԿԾԻԿ ԱՆՑՄԱՆ ԿՈՐԵՐԻ ԿԱՌՈՒՅՈՒՄԸ

Ա.Կ. ԱՆԴՐԻԱՍՅԱՆ

ՀետերոպոլիմերայինԴՆԹ-իմոդելումդիտարկվելէպարույր-կծիկ անցման տեսությունը։ Տեսությունը հիմնված է Պոլիպեպտիդային Շղթայի Ընդհանրացված Մոդելի (ՊՇԸՄ) վրա՝ սահմանափակումներով թրծման կիրառմամբ (constrained annealing)։ Հետերոպոլիմերի ազատ էներգիայի արտահայտությունը ստացվել է հոմոպոլիմերային ՊՇԸՄ-ի վերաիմաստավորված պարամետրերով տրանսֆեր-մատրիցի օգնությամբ։ Հոմոպոլիմերային մոդելի հիման վրա ստացվել է հալման կորերի հաշվարկման ալգորիթմը։

CONSTRUCTION OF HELIX-COIL TRANSITION CURVES IN HETEROGENEOUS BIOPOLYMERS BASED ON MELTING CUREVES OF HOMOPOLIMERS

A.K. ANDRIASYAN

The theory of helix–coil transition in the model of heteropolymeric DNA is considered. The theory is based on the Generalized Model of Polypeptide Chain (GMPC) using the method of constrained annealing. The free energy of heteropolymers is obtained through transfer-matrix of homopolymeric GMPC with redefined parameters. The algorithm of melting curves calculation on the basis of homopolymeric model is obtained.