

ПЕРЕХОД СПИРАЛЬ-КЛУБОК В ГЕТЕРОГЕННЫХ БИОПОЛИМЕРАХ. ВЛИЯНИЕ МАСШТАБА ЗАМЫКАНИЯ СВЯЗИ

А.В. АСАТРЯН^{1,2*}, А.Г. МИКАЕЛЯН², В.А. СТЕПАНЯН²

¹Институт химической физики, Ереван, Армения

²Ереванский государственный университет, Ереван, Армения

*e-mail: arevik.asatryan@ysu.am

(Поступила в редакцию 18 февраля 2022 г.)

В рамках модели ОМЩ рассматривается двухкомпонентный гетерополимер. Вычисляются Дифференциальные Кривые Плавления (ДКП) данной модели с числом повторяющихся единиц 5000, когда приведенная к 1 повторяющейся единицы свободная энергия достигает своего насыщения. Кривые ДКП получена для разных последовательностей. Рассматриваются модели с различной степени замыкания связи Δ (от 2 до 12). Показано, что ДКП зависит от последовательности и имеет тонкую структуру при промежуточных значениях Δ (4–7).

1. Введение

Одной из важнейших задач науки о биополимерах является выяснение физических принципов строения и биологической активности макромолекул белков и нуклеиновых кислот. Уже давно установлено, что биологическая активность этих биополимеров находится в очень сильной зависимости от их пространственной структуры. В этой связи важной задачей является выявление существенных факторов и закономерностей, влияющих на конформацию и протекание конформационных перестроек. Различные процессы в биологических системах часто приводят или сопровождаются переходом спираль-клубок в биополимерах. Это явление исследовалось и обсуждалось, начиная с 1960-х годов по настоящее время [1–5]. Несмотря на достигнутые успехи в деле теоретического изучения данного феномена, остается ряд открытых вопросов, связанных с гетерополимерами. Именно поэтому представляется интересным и важным для биофизиков дальнейшее теоретическое исследование конформационных переходов в одномерных кооперативных системах на основе простых моделей, допускающих адекватную интерпретацию вводимых параметров. Таковой моделью является Обобщенная Модель Полипептидной Цепи (ОМЩ) используемая для описания перехода спираль-клубок как в полипептидах, так и в ДНК. Ее с успехом применяли для описания перехода в гомополимерах [5–11]. В последнее время нами

использовалась данная модель применительно к гетерополимерам. Однако в рамках этой модели не до конца полно учтен ряд типов взаимодействий, играющих важную роль при всех процессах, связанных с переходом. В свете изложенного, актуальность настоящей работы определяется развитием подходов с введением гамильтониана ОМПЦ с различной многочастичностью.

2. Модель ОМПЦ

В предыдущих наших работах, посвященных переходу спираль-клубок в макромолекулах, в рамках модели ОМПЦ [6,7] подробно излагалась обоснованность данной модели. Здесь мы лишь приведем гамильтониан и трансфер-матрицу модели.

Гамильтониан гомополимерной ОМПЦ (базовая модель) имеет вид

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

В рамках ОМПЦ гамильтониан гетерополимерной системы выглядит следующим образом:

$$-\beta H = \sum_{i=1}^N J_i \prod_{k=\Delta-1}^0 \delta(\gamma_{i-k}, 1) = \sum_{i=1}^N J_i \delta_i^{(\Delta)}. \quad (2)$$

Здесь $\delta_i^{(\Delta)}$ есть произведение Δ символов Кронекера для i -ой повторяющейся единицы, зависящей от $\Delta-1$ предыдущих повторяющихся единиц, приведенная энергия J_i зависит от номера повторяющейся единицы. Трансфер-матрица гетерополимерной модели имеет вид матрицы $\Delta \times \Delta$, где элемент 11 равен W_i , первая верхняя псевдодиагональ и последняя строка состоят из единиц, а элементы $\Delta-1, \Delta$ и $\Delta\Delta$ равны Q_i-1 .

$$\hat{G}_i = \begin{pmatrix} W_i & 1 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & Q_i-1 \\ 1 & 1 & 1 & \dots & 1 & 1 & Q_i-1 \end{pmatrix}, \quad (3)$$

где $W_i = \exp(J_i)$, а Q_i – число конформаций и в нашем случае (бимодальный гетерополимер) может принимать значения J_A и J_B .

В рамках трансфер-матричного представления статсумма имеет вид

$$Z = \text{Tr} \prod_{k=1}^N \hat{G}_k. \quad (4)$$

Для степени спиральности получим следующее выражение

$$\theta_N = \frac{1}{NZ} \sum_i \text{Tr} \prod_{k=1}^{i-1} \hat{G}_k \hat{G}'_i \prod_{k=i+1}^N \hat{G}_k, \quad (5)$$

или

$$\theta_N = \frac{\text{Tr} \left[\hat{E}, \hat{0} \right] \prod_{i=1}^N \hat{M}_i \left| \begin{array}{c} \hat{0} \\ \hat{E} \end{array} \right.}{N \text{Tr} \left[\hat{E}, \hat{0} \right] \prod_{i=1}^N \hat{M}_i \left| \begin{array}{c} \hat{E} \\ \hat{0} \end{array} \right.}. \quad (6)$$

\hat{M} – супер-матрица

$$\hat{M} = \begin{pmatrix} \hat{G}_i & \hat{G}'_i \\ \hat{0} & \hat{G}_i \end{pmatrix}, \quad (7)$$

а \hat{G}' есть матрица \hat{G} , где есть только один ненулевой элемент $\hat{G}'_{i,11} = \exp(J_i)$, \hat{E} и $\hat{0}$ единичная и нулевая матрицы соответственно.

ДКП (дифференциальная кривая плавления $\theta' = \partial\theta/\partial t$) получается численным дифференцированием степени спиральности по температуре.

3. Результаты и их обсуждение

Были исследованы гетерополимеры с разными первичными структурами. Для исследования случайных гетерополимеров, последовательности генерировались следующим образом: случайным образом, была генерирована последовательность из “–1” и “1”, где “1” появлялось в последовательности с вероятностью “ x ”, а “–1”: с вероятностью “ $1 - x$ ”. Таким образом данная первичная структура для бинарного гетерополимера определяется последовательностью из плюс и минус единиц. Ранее [11] нами было показано, что приведенная свободная энергия стремится к пределу при $N > 3000$. Для наших расчетов была выбрана длина последовательности $N = 5000$. Давно известно, что приведенная свободная энергия является самоусредняемой величиной [12], чего нельзя сказать о степени спиральности. Мы рассматриваем ДКП трех разных первичных последовательностей для бинарного гетерополимера для разных значений Δ от 2 до 12. Выбор такого широкого разброса по Δ определяется тем, что $\Delta = 2$ соответствует модели Зимма-Брегга, $\Delta = 3$ определяется замыканием водородных связей в полипептидах, Δ от 6 до 9 соответствует ОМЩ модели ДНК [1,2]. Трансфер-матрица определяется выражением (3), а степень спиральности определяется выражением (6). Первоначально нами исследована роль первичной структуры при различных значениях Δ . Рассматривались ДКП трех различных последовательностей при разных Δ . На рис.1–3 приведены графики зависимостей $\theta'(t)$ от приведенной температуры t . Значение приведенной температуры определяется выражением $J_A = U_A/T = 1/t$, тогда $J_B = \alpha/t$, где $\alpha = U_B/U_A$. Значения Q_A и Q_B подбирались таким, чтоб результаты соответствовали ранее

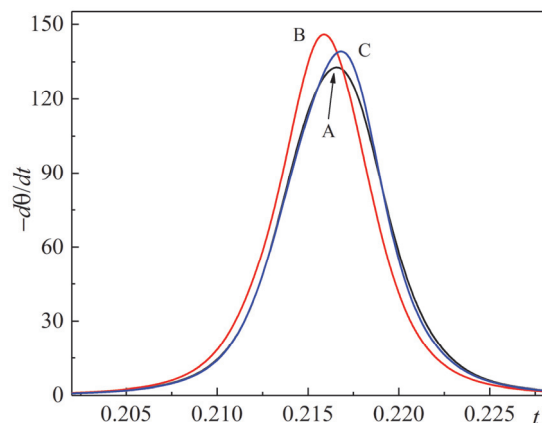


Рис.1. Кривые ДКП при различных последовательностях повторяющихся единиц (A,B,C) $N = 5000$, $\Delta = 3$.

приведенным результатом в [11]. Из расчетов следует, что для каждой последовательности ДКП при малых Δ (2,3) (рис.1) являются достаточно гладкими и при большой ширине слабо отличаются друг от друга для разных первичных последовательностей. При больших Δ (рис.2,3) видна явная зависимость ДКП от последовательности, что свидетельствует о том, что степень спиральности не является самоусредняемой величиной в отличие от приведенной свободной энергии. Интервал изменения сужается, а максимумы увеличиваются. Следует заметить, что графики для лучшей наглядности приведены в различных масштабах как по температуре, так и по производной степени спиральности. Сужение кривых и рост максимумов сопряжены с тем, что суммарная площадь под кривой ДКП равна 1 ($\int_{\theta_1}^{\theta_2} (\partial\theta/\partial t) dt = \theta_2 - \theta_1 = 1$). Т.е. увеличения масштаба замыкания связи приводит к более резкой кривой денатурации. Что касается зависимости кривых от первичной последовательности, то при малых Δ (2,3) кривые слабо

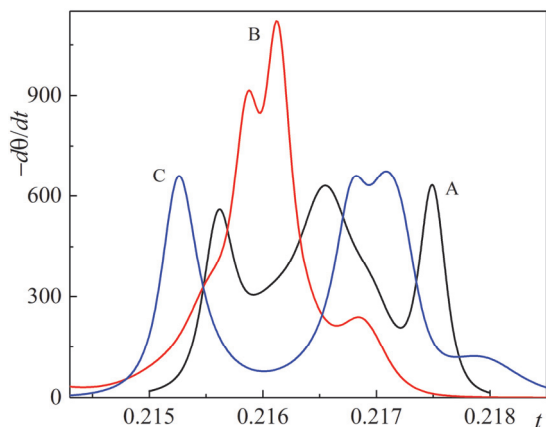


Рис.2. Кривые ДКП при различных последовательностях повторяющихся единиц (A,B,C) $N = 5000$, $\Delta = 5$.

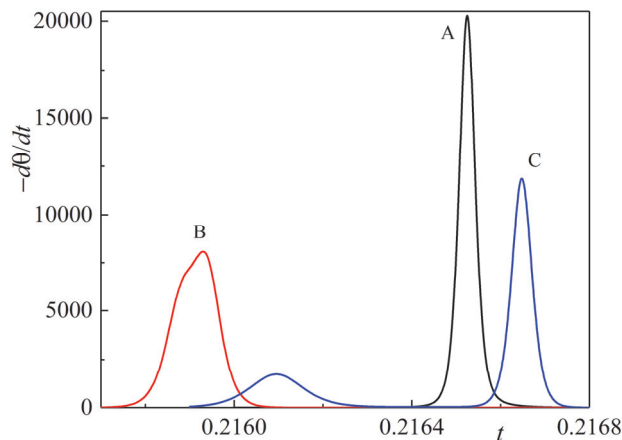


Рис.3. Кривые ДКП при различных последовательностях повторяющихся единиц (A,B,C) $N = 5000$, $\Delta = 10$.

зависит от последовательности из-за малой зависимости конформаций. При малых Δ (2,3) мы не наблюдаем тонкую структуру ДКП (рис.1). При промежуточных Δ (5,7) имеет место богатая тонкая структура (рис.2), часть которой исчезает при больших значениях Δ (рис.3). Подобное поведение ДКП объясняется следующим образом: При переходе плавление происходит блоками порядка корреляционной длины взаимной зависимости конформаций, которая явно больше Δ , и растет с ростом Δ (для гомополимера $\sim Q^{(\Delta-1)/2}$). Для малых Δ мало число комбинаций различных типов повторяющихся единиц. При этом сами кривые достаточно широки и накладываются друг на друга (рис.1). При больших Δ (рис.3) число комбинаций растет и происходит некое самоусреднение различных комбинаций и некоторые пики сливаются. Т.е. наиболее богатая тонкая структура наблюдается при промежуточных Δ (рис.2), что же касается зависимости от последовательности, то она наблюдается для всех исследуемых Δ . При малых Δ из-за ширины интервала кривые накладываются друг на друга. При больших Δ зависимости от последовательности заметны сильнее. Это опять свидетельствует, что степень спиральности (а также и ДКП) не является самоусредняемой величиной, каковой является приведенная свободная энергия, которая, как показывают наши расчеты, приходит к насыщению при всех исследованных нами Δ при $N \sim 3000$, так что на языке свободной энергии мы при $N=5000$ находимся при термодинамическом пределе. Естественно, наши исследования носит качественный характер. Для развития наших результатов нам понадобится такие же результаты, но при разных параметрах J_A, J_B, Q_A, Q_B . В дальнейшем необходимо исследование при разных «х», а также с учетом влияния растворителя, что будет темой наших дальнейших исследований.

Авторы благодарны проф В.Ф.Морозову за ценные идеи и обсуждения и проф Е.Ш.Мамасалисову за консультации. Работа выполнена благодаря финансовой поддержке ГКНМОН РА в рамках научного проекта N 21Т-1F307.

ЛИТЕРАТУРА

1. **D.C. Poland, H.A. Scheraga.** The Theory of Helix-Coil Transition., New York: Academic Press, (1970).
2. **R. Cantor, T.R. Shimmel.** Biophysical Chemistry. Freeman. San Francisco, Part 3, Chapters 20,21, 1980.
3. **K. Ghosh, K.A. Dill.** J. Am. Chem. Soc., **131**, 2306 (2009).
4. **J.S. Schreck, J.-M. Yuan.** Phys. Rev. E, **81**, 061919 (2010).
5. **A. Badasyan.** Polymers, **13**(12), 1985 (2021).
6. **N.S. Ananikyan, Sh.A. Hayryan, E.Sh. Mamasakhlisov, V.F. Morozov.** Biopolymers, **30**, 357 (1990).
7. **Sh.A. Hayryan, E.Sh. Mamasakhlisov, V.F. Morozov.** Biopolymers, **35**, 75 (1995).
8. **V.F. Morozov, E.Sh. Mamasakhlisov, Sh.A. Hayryan, Hu. Chin-Kun.** Physica A, **281**(1-4), 51 (2000).
9. **А.Г. Григорян, М.К. Балян, Л.Г. Гаспарян, М.М. Агасян.** Изв. НАН Армении, Физика, **39**, 262 (2004).
10. **A.V. Asatryan,** PhD thesis, Influence of aqueous solutions of low-molecular ligands on helix-coil transition in heterogeneous biopolymers, Yerevan, Armenia, 2020.
11. **A.V. Asatryan, A.K. Kalashyan, V.F. Morozov.** J. Contemp. Phys., **56**, 395 (2021).
12. **K. Binder, A.P. Young.** Rev. Mod. Phys., **58**, 801 (1986).

ՊԱՐՈՒՅՐ-ԿԾԻԿ ԱՆՑՈՒՄԸ ՀԵՏԵՐՈԳԵՆ ԿԵՆՍԱՊՈՒԼԻՄԵՐՆԵՐՈՒՄ:
ՖԻՔՍՈՂ ԿԱՊԻ ՄԱՍՇՏԱԲԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա.Վ. ԱՍԱՏՐՅԱՆ, Հ.Հ. ՄԻՔԱՅԵԼՅԱՆ, Վ.Ա. ՍՏԵՓԱՆՅԱՆ

ՊՇԸՄ մոդելի շրջանակում դիտարկվում է երկուբաղադրիչանի հետերոպոլիմեր: Հաշվարկվում է տվյալ մոդելի Հալման Դիֆֆերենցիալ Կորերը (ՀԴԿ) 5000 կրկնվող միավորով, երբ 1 կրկնվող միավորին բերված ազատ էներգիան հասնում է իր հազեցվածությանը: ՀԴԿ կորերը ստացված են տարբեր հաջորդականությունների համար: Դիտարկվում են փակման տարբեր աստիճաններով մոդելներ Δ (2-ից մինչև 12): Ցույց է տրված որ ՀԴԿ կախված են հաջորդականությունից և ունեն նուրբ կառուցվածք Δ -ի միջանկյալ արժեքների դեպքում (4-7):

HELIX-COIL TRANSITION IN HETEROGENEOUS BIOPOLYMERS.
INFLUENCE OF FIXING BOND SCALE

A.V. ASATRYAN, H.H. MIKAYELYAN, V.A. STEPANYAN

Within the framework of the GMPC model, a two-component heteropolymer is considered. The Differential Melting Curves (DMC) of this model are calculated with the number of repeating units of 5000, when the free energy reduced to 1 repeating unit reaches its saturation. DMC curves were obtained for different sequences. Models with different degrees of closure Δ (from 2 to 12) are considered. It is shown that the DMC depends on the sequence and has a fine structure at intermediate values Δ (4-7).