

КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ФУНКЦИЯ ГЕТЕРОПОЛИМЕРОВ В ОБЛАСТИ ПЕРЕХОДА СПИРАЛЬ-КЛУБОК

А.В. АСАТРЯН^{1*}, Е.Ш. МАМАСАХЛИСОВ^{2,3}, В.Ф. МОРОЗОВ²

¹Институт химической физики, Ереван, Армения

²Ереванский государственный университет, Ереван, Армения

³Институт прикладных проблем физики НАН Армении, Ереван, Армения

*e-mail: arevik.asatryan@ichph.sci.am

(Поступила в редакцию 27 июня 2024 г.)

Стабильность гетерогенных биополимеров чрезвычайно важна для поддержания их конформации и выполнения биологических функций. Конформационная стабильность этих молекул определяет их способность сохранять структуру, необходимую для выполнения таких биологических процессов, как каталитическая активность, молекулярное распознавание и клеточные взаимодействия. В рамках обобщенной модели полипептидной цепи (ОМПЦ) была вычислена корреляционная функция двухкомпонентного гетерополимера в зависимости от дистанции, то есть от числа повторяющихся единиц между двумя мономерами в спиральном состоянии, с помощью метода умножения супер-матриц. В результате исследований для нескольких реализаций и различных температур, особенно около температуры плавления, были получены зависимости корреляционной функции от числа повторяющихся единиц между двумя мономерами в спиральном состоянии. Для кривой при температуре плавления была предложена интерполяционная зависимость, которая выражается как сумма экспоненциальной и степенной функций. Такая модель позволяет более точно описывать поведение корреляционной функции в критических условиях, близких к температуре плавления. Экспоненциальная часть модели отражает интенсивное затухание корреляции на коротких расстояниях, тогда как степенная функция описывает слабые изменения на больших расстояниях.

1. Введение

Одной из важных задач в области физики живого является установление связи функции биологически активных веществ с пространственной структурой. Давно установлено, что биологическая активность этих биополимеров тесно связана с их первичной и пространственной структурой. Поэтому важным является выявление факторов и закономерностей, влияющих на конформацию и конформационные перестройки, таких как переход спираль-клубок в биополимерах, и это явление исследуется с 1960-х годов [1–6].

Основой наших теоретических подходов является Обобщенная Модель Полипептидной Цепи (ОМПЦ). Эта модель успешно использовалась для описания переходов в гомополимерах [7, 8] и для некоторых задач гетерополимеров [9, 10]. В наших работах [11] была показана возможность возникновения тонкой структуры на дифференциальных кривых плавления (ДКП) при переходе спираль-клубок в случайном гетерополимере. Настоящая статья посвящена исследованию

корреляций конформаций для установления механизма связи корреляций и тонкой структуры ДКП, наблюдаемой экспериментально [12–16] и полученной нами теоретически [11] для случайной последовательности.

2. Модель ОМПЦ для гетерополимеров, корреляционная функция

Представим гамильтониан и трансфер-матрицу данной модели (подробнее в [7]). Гамильтониан базовой модели ОМПЦ выглядит следующим образом:

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

Здесь $\delta_i^{(\Delta)}$ – это произведение символов Кронекера Δ раз для i -ой повторяющейся единицы, зависящей от $\Delta - 1$ предыдущих повторяющихся единиц, приведенная к температуре энергия J_i зависит от номера повторяющейся единицы, когда имеем дело с гетерополимерами. Трансфер-матрица гетерополимерной модели имеет вид матрицы $\Delta \times \Delta$, где элемент 11 равен W_i , первая верхняя псевдо-диагональ и последняя строка состоят из единиц, а элементы $\Delta - 1$, Δ и $\Delta \Delta$ равны $Q_i - 1$ [9–11]:

$$G_i = \begin{pmatrix} W_i & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & \dots & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & Q_i - 1 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & \dots & 1 & Q_i - 1 \end{pmatrix}, \quad (2)$$

где $W_i = \exp(U_i/T) = \exp J_i$ и Q_i – число конформаций. В случае учета различных механизмов взаимодействия полимер-растворитель энергетический W_i и конформационный Q_i параметры теории переопределяются и становятся более сложными функциями температуры [9].

В данной работе рассматриваем простейший случай бимодального гетерополимера, с гетерогенностью по энергиям связи U_i по конформациям Q_i , без учета растворителя. В пределах представления трансфер-матрицы, статсумма принимает следующий вид:

$$Z = J_{\Delta}^* \prod_{k=1}^N G_k J_{\Delta}, \text{ где } J_{\Delta}^* = (0 \ 0 \ 0 \ \dots \ 0 \ 1), \ J_{\Delta} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ \dots \\ 0 \\ 1 \\ 1 \end{pmatrix}. \quad (3)$$

Корреляционная функция определяется следующим образом:

$$g_i(D) = \left\langle \delta_i^{(\Delta)} \delta_{i+D}^{(\Delta)} \right\rangle - \left\langle \delta_i^{(\Delta)} \right\rangle \left\langle \delta_{i+D}^{(\Delta)} \right\rangle, \quad (4)$$

т.е. вероятность образования связи в повторяющихся единицах i и $i + D$ одновременно минус произведение вероятностей образования связи в только i -той и $i + D$ повторяющихся единицах. Затем эти вероятности усредняются по всем повторяющимся единицам вдоль цепи $g(D) = 1/N \sum_{i=1}^N g_i(D)$.

Расчет корреляционной функции был реализован как произведения суперматриц $M_k(D)$ [6] размером $(D + 2) \times (D + 2)$, и как видно из (3), размер матрицы $M_k(D)$: $\Delta (D + 2) \times \Delta (D + 2)$. Следуя работе [6], суперматрица имеет вид:

$$M_i(D) = \begin{pmatrix} G_i & G'_i & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & G_i & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & G_i & \dots & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & G_i & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & G'_i \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & G_i \end{pmatrix}. \quad (5)$$

Здесь $G'_i = \partial G_i / \partial J_i$, и в нашем случае $G'_{i,11} = \exp^{J_i}$, а остальные элементы матрицы равны нулю. И корреляционная функция вычисляется как

$$g(D) = \frac{1}{NZ} J_{\Delta D}^* \prod_{i=1}^N M_i J_{\Delta D} - \theta^2. \quad (6)$$

$$\text{Здесь } J_{\Delta D}^* \text{ — вектор-строка размера } \Delta (D+2): J_{\Delta D}^* = (O \ O \ O \ \dots \ O \ 1), J_{\Delta D} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ \dots \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix},$$

$J_{\Delta D}$ — соответствующий вектор-столбец, θ — средняя степень спирального состояния, также определяется формулой (6) при $D = 0$, а Z определяется элементом 11. На основе выражения (6) была вычислена зависимость корреляционной функции g от расстояния между двумя спиральными состояниями D : $g(D)$ для нескольких реализаций и для температур внутри интервала плавления.

3. Результаты и их обсуждение

В предыдущих наших публикациях было показано, что приведенная к температуре и к одной повторяющейся единице свободная энергия $\ln Z_N/N$ при $N > 3000$ стремится к определенному пределу, что позволяет нам при достаточно больших N считать нашу систему термодинамической [11].

В начале корреляционная функция $g(D)$ зависящая от длины участка между двумя повторяющимися единицами в спиральном состоянии, согласно формуле (6), была получена для нескольких случайных гетерополимеров и для

разных температур. Параметризация была выбрана с учетом результатов предыдущих публикаций [9–11]. Величина $\Delta = 5$ была выбрана исходя из того, что при этом значении ДКП случайного гетерополимера проявила тонкую структуру. Энергетические параметры для обеих компонент соответствовали тем же соотношениям: $W_A = \exp(1/t)$, $W_B = \exp(\alpha/t)$, где $\alpha = 0.65$. Величины $Q_A = 50$, $Q_B = 60$ выбраны из тех же соображений. Доля компоненты A есть $x = 0.4$, $N = 3000$ и случайная последовательность компонент A и B генерировались с помощью генератора случайных чисел в системе Wolfram Mathematica.

Поведение корреляционной длины было исследовано также для трех температур: температура плавления $\theta = 0.5$, и до $\theta = 0.83$ и после $\theta = 0.17$ интервала плавления.

На рис.1 наблюдается спад кривых зависимости $g(D)$ при всех исследованных температурах. Для других реализаций случайных последовательностей получились те же результаты. Видно, что кривая $g(D)$ более ярко выражена при температуре плавления t ($\theta = 0.5$), как и следовало ожидать, с ростом D корреляция падает. Для установления функциональной зависимости $g(D)$ были построены зависимости $\ln g(D) = f(D)$ и $\ln g(D) = f(\ln D)$, которые изображены соответственно на рис. 2 и рис. 3.

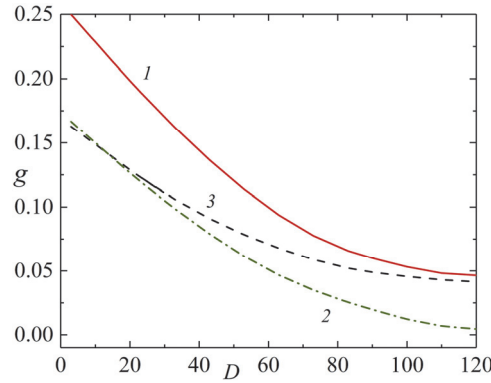


Рис.1. Зависимость корреляционной функции g от длины участка между двумя повторяющимися единицами в спиральном состоянии при температуре плавления t ($\theta = 0.5$) = 0.198 (кривая 1), и при температурах t_1 ($\theta = 0.17$) = 0.2 – начало интервала плавления (кривая 2) и t_2 ($\theta = 0.83$) = 0.194 – конец интервала плавления (кривая 3) при параметрах $N = 3000$, $t_m = 0.198$, $\Delta = 5$, $x = 0.4$, $U_A = 1$, $U_B = 0.65$, $Q_A = 50$, $Q_B = 60$.

Из рис. 2 и 3 видно, что на начальном этапе кривой корреляционной функции зависимость $\ln g(D)$ от D ведет себя приблизительно прямолинейно, что свидетельствует об экспоненциальной зависимости. При больших D приблизительно прямолинейно ведет себя зависимость $\ln g(D)$ от $\ln D$, что свидетельствует о степенной зависимости. Мы предполагаем зависимость $g(D)$ в виде:

$$g(D) = Ae^{-D/\xi} + BD^{-n}. \quad (7)$$

Здесь A , B и n , ξ – константы. Первый член соответствует гомополимерной зависимости с корреляционной длиной ξ [17, 18]. Второй же член со степенной зависимостью, возникает в таких моделях как спиновые стекла [19, 20]. Значения констант: $A \approx 0.24$, $B \approx 0.04$, $\xi \approx 59$, $n = 0.21$ при параметрах $N = 3000$, $t_m = 0.198$, $\Delta = 5$, $x = 0.4$, $U_A = 1$, $U_B = 0.65$, $Q_A = 50$, $Q_B = 60$.

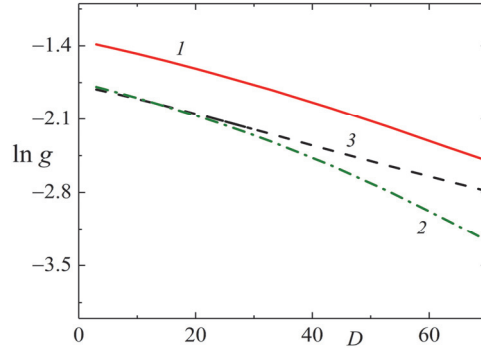


Рис.2. Зависимость логарифма корреляционной функции от длины участка между двумя повторяющимися единицами в спиральном состоянии при температуре плавления t ($\theta = 0.5$) = 0.198 (кривая 1), и при температурах t_1 ($\theta = 0.17$) = 0.2 – начало интервала плавления (кривая 2) и t_2 ($\theta = 0.83$) = 0.194 – конец интервала плавления (кривая 3) при параметрах $N = 3000$, $t_m = 0.198$, $\Delta = 5$, $x = 0.4$, $U_A = 1$, $U_B = 0.65$, $Q_A = 50$, $Q_B = 60$.

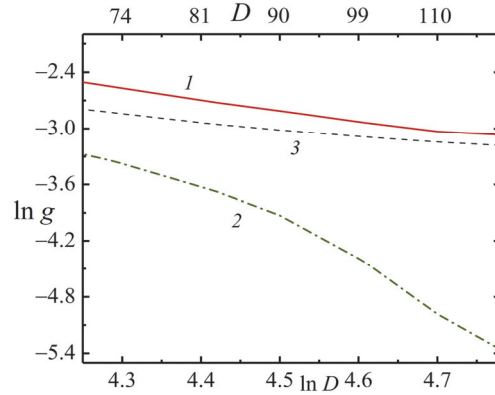


Рис.3. Логарифмическая зависимость корреляционной функции от логарифма длины участка между двумя повторяющимися единицами в спиральном состоянии при температуре плавления t ($\theta = 0.5$) = 0.198 (кривая 1), и при температурах t_1 ($\theta = 0.17$) = 0.2 – начало интервала плавления (кривая 2) и t_2 ($\theta = 0.83$) = 0.194 – конец интервала плавления (кривая 3) при параметрах $N = 3000$, $t_m = 0.198$, $\Delta = 5$, $x = 0.4$, $U_A = 1$, $U_B = 0.65$, $Q_A = 50$, $Q_B = 60$.

С помощью рис.2 и рис.3 были оценены константы A , B , n и ξ . Кривая, соответствующая корреляционной функции, была фиттирована с помощью зависимости (7). Результаты показаны на рис.4. Рисунок иллюстрирует, что поведение корреляционной функции в хорошем соответствии с функцией (7). Мы не приводим данных для других реализаций, поскольку результаты несильно отличаются. Мы сравнили значения корреляционной длины для температуры плавления нашего случайного гетерополимера с корреляционной длиной соответствующих гомополимеров, вычисляемые из выражения $\xi_{\max} \approx 1/2 Q_A^{(\Delta-1)/2}$, т.е. $\xi_A = 1250$, $\xi_B = 1800$. Таким образом, корреляционная длина гетерополимера меньше гомополимерных в 20–30 раз. Что же касается степенной компоненты интерполяционной формулы (7), то на данном этапе исследований мы можем лишь утверждать, что её появление является следствием гетерогенности нашей системы и требует дальнейшего изучения.

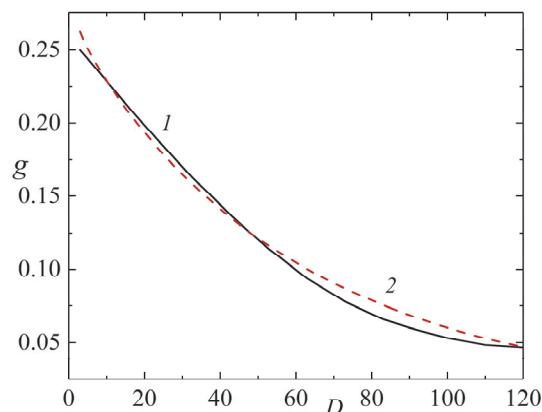


Рис.4. Зависимость корреляционной функции от длины участка между двумя повторяющимися единицами в спиральном состоянии в точке перехода (кривая 1) и её фиттированная кривая (кривая 2). Значения констант: $A \approx 0.24$, $B \approx 0.04$, $\xi \approx 59$, $n = 0.21$ при параметрах $N = 3000$, $t_m = 0.198$, $\Delta = 5$, $x = 0.4$, $U_A = 1$, $U_B = 0.65$, $Q_A = 50$, $Q_B = 60$.

4. Заключение

Вблизи температурного перехода экспоненциальная зависимость корреляционной функции преобладает, что объясняет применимость гомополимерных моделей для описания поведения ДНК. Это наблюдение подтверждает, что основные принципы, разработанные для гомополимеров, могут быть адаптированы для понимания поведения более сложных систем, таких как ДНК.

Малость максимальной корреляционной длины ξ по сравнению со значениями для соответствующих гомополимеров согласуется с уширением интервала перехода для гетерополимеров. Это указывает на то, что гетерогенные структуры имеют более сложные переходные зоны, что отражается в меньших значениях корреляционных длин. Такое поведение подчеркивает необходимость учитывать гетерогенность при моделировании и предсказании свойств биополимеров.

Появление степенной зависимости для длинных хвостов корреляционной функции свидетельствует о корреляциях, связанных с гетерогенностью системы, и нуждается в дальнейшем исследовании. Эти корреляции могут указывать на наличие структурных особенностей, которые играют важную роль в определении физических и химических свойств гетерополимеров. Дальнейшее исследование этих явлений может привести к более глубокому пониманию механизмов, управляющих стабильностью и функциональностью биологических макромолекул.

Исследование выполнено при финансовой поддержке ГКН МОН РА в рамках научных проектов № 22RL-012 и №21T-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. San Francisco, W.H. Freeman and Company, Part 3, Chapter 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**, 1985 (2021).
6. **W.L. Mattice, U. Suter.** *Conformational Theory of Large Molecules: The Rotational Isomeric State Model in Macromolecular Systems.* A Wiley-Interscience publication, 1994.
7. **Sh.A. Hayryan, E.Sh. Mamasakhlisov, V.F. Morozov.** *Biopolymers*, **35**, 75 (1995).
8. **A.V. Grigoryan, A.V. Badasyan, V.F. Morozov, Y.S. Mamasakhlisov.** *J. Contemp. Phys.*, **39**, 265 (2004).
9. **Sh.A. Tonoyan, A.V. Asatryan, Y.Sh. Mamasakhlisov, V.F. Morozov.** *J. Contemp. Phys.*, **49**, 132 (2014).
10. **A.V. Badasyan, A.V. Grigoryan, Y. Sh. Mamasakhlisov, A.S. Benight, V.F. Morozov.** *J. Contemp. Phys.*, **123**, 194701 (2005).
11. **A.V. Asatryan, H.H. Mikayelyan, V.A. Stepanyan.** *J. Contemp. Phys.*, **57**, 308 (2022).
12. **S.G. Haroutiunian, E.B. Dalian, V.M. Aslanian, D. Yu. Lando, A.A. Akhrem.** *Nucleic Acids Research*, **18**, 6413 (1990).
13. **P.V. Kalantaryan, P.O. Vardevanyan, Yu.S. Babayan, E.S. Gevorgyan, S.N. Hakobyan, A.P. Antonyan.** *Progress in Electromagnetics Research Letters*, **13**, 1 (2010).
14. **D.Yu. Lando, I.E. Grigoryan, A.S. Fridman, E.N. Galyuk, Y.B. Dalyan, S.G. Haroutiunian.** *Ajastan Kensabanakan Handes*, **65**, (2013).
15. **D.Yu. Lando, A.S. Fridman, I.E. Grigoryan, E.N. Galyuk.** *Ученые записки Ереванского государственного университета, серия Физические и Математические науки*, **3**, 57 (2013).
16. **M.E. Schweder, R.G. Shatters, S.H. West, R.L. Smith.** *Biotechniques*, **19**, 38 (1995).
17. **P.J. Flory.** *Statistical Mechanics of Chain Molecules.* New York, Interscience, 1969.
18. **M.P. Solf, T.A. Vilgis.** *J. Physics A: Mathematical and General*, **28**, 6655 (1995).
19. **Y.G. Joh, R. Orbach, G.G. Wood, J. Hammann, E. Vincent.** *Phys. Rev. Lett.*, **82**, 438 (1999).
20. **D.S. Fisher, D.A. Huse.** *Phys. Rev. B*, **38**, 386 (1988).

CORRELATION FUNCTION FOR HETEROPOLYMERS NEAR THE MELTING TEMPERATURE

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

The stability of heterogeneous biopolymers is extremely important for maintaining their conformation and carrying out biological functions. The conformational stability of these molecules determines their ability to preserve the necessary structure for biological processes such as catalytic activity, molecular recognition, and cellular interactions. Within the framework of the Generalized Model of the Polypeptide Chain (GMPC), the correlation function of a two-component heteropolymer has been computed as a function of distance, specifically the number of repeating units between two monomers in a helical state, using the method of super-matrices. Through this research, dependencies of the correlation function on the number of repeating units between monomers in the helical state have been obtained for several realizations and different temperatures, particularly around the melting temperature. An interpolation dependency has been proposed for the curve at the melting temperature, expressed as a sum of exponential and power functions. This model allows for a more accurate description of the correlation function behavior under critical conditions close to the melting temperature. The exponential part of the model reflects intense decay of correlation at short distances, while the power function describes mild changes at longer distances.