

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ КРИВЫЕ ПЛАВЛЕНИЯ В ГЕТЕРОГЕННЫХ БИОПОЛИМЕРАХ

А. АСАТРЯН¹, А.Е. МАМАСАХЛИСОВ², В.Ф. МОРОЗОВ^{1*}

¹Российско–Армянский университет, Ереван, Армения

²Ереванский государственный университет, Ереван, Армения

*e-mail: morozov@ysu.am

(Поступила в редакцию 26 февраля 2020 г.)

В работе рассмотрен переход порядок-беспорядок в последовательности из двух сортов повторяющихся единиц. Показано, что приведенная свободная энергия сходится к пределу при длине цепи более 3000. В работе рассмотрено появление тонкой структуры дифференциальных кривых плавления, интервал перехода порядок-беспорядок и поведение доли стыков между упорядоченной и неупорядоченной фазами. Учтены мелко-масштабные корреляции в первичной структуре.

1. Введение

Различные процессы в биологических системах часто приводят или сопровождаются переходом порядок-беспорядок в биополимерах. С 1960-х годов переход спираль-клубок в биополимерах активно исследовался: сначала Шеллман [1] предложил теоретическое описание перехода спираль-клубок в полипептидах, затем Зимм и Брэгг [2–5] работали в этом направлении. Теоретические исследования были позднее продвинуты Лифсоном, Франком-Каменецким [6–9] и другими [10–12]. Проблема перехода спираль - клубок до сих пор остается одной из самых популярных проблем в структурной биологии [13–16]. Большинство работ ориентировано на исследование гомополимеров. На данный момент нет последовательной теории, описывающей такую важную с экспериментальной точки зрения как тонкая структура дифференциальных кривых плавления (ДКП). Данная работа посвящена решению данной проблемы. Выявление механизма возникновения тонкой структуры на ДКП гетерополимеров даст дополнительную информацию об механизмах переходов спираль-клубок в реальных более сложных системах.

2. Обобщенная модель полипептидной цепи (ОМППЦ)

Используемый в данной работе подход основан на модели обобщенной модели полипептидной цепи (ОМППЦ) [13]. Ранее нами была предложена

микроскопическая теория перехода спираль-клубок, приемлемая как для полипептидов, так и для ДНК [13]. Одной из наиболее широко используемых моделей в квантовой теории поля, физике ферромагнетиков и физике полимеров является Q-компонентная модель Поттса, которая есть не что иное, как обобщение модели Изинга. Как было показано [17–19], для исследования перехода спираль-клубок необходимо несколько изменить модель Поттса. На основе Поттс-подобной модели была развита теория перехода спираль-клубок в полипептидах [17–19]. Было также показано, что в пренебрежении петлями большого масштаба характеристическое уравнение для модели ДНК совпадает с таковым для Обобщенной Модели Полипептидной Цепи (ОМПЦ) [19]. Поскольку дальнейшие исследования будут проводиться на основе базовой ОМПЦ, приведем ее основные положения.

Одна из важных характеристик полипептидной цепи – значение энергии внутримолекулярной водородной связи, по порядку величины лежит между валентной связью и вандерваальсовыми взаимодействиями [1–4,19]. Водородная связь может образоваться, если расположение NH и CO групп становится линейным и они находятся друг против друга на равновесном расстоянии. Исходя из геометрии полипептидной цепи, образование водородной связи происходит между NH и CO группами, разделенными как минимум тремя асимметричными атомами углерода. Одна водородная связь фиксирует три пары углов поворота $\{\varphi_i, \psi_i\}$ и устанавливает структуру с винтовой симметрией (α -спираль) [1–8]. Пусть каждая повторяющаяся единица (аминокислотный остаток) может находиться в Q конформационных состояниях, соответствующих различным дискретным значениям пар $\{\varphi_i, \psi_i\}$. Энергии этих состояний предполагаются одинаковыми. Энергия каждой повторяющейся единицы не зависит от состояний соседних ей единиц. Опишем состояние i -ой единицы с помощью спиновой переменной γ_i так что $\gamma_i = \overline{1, Q}$.

Внутримолекулярная водородная связь, приводящая к образованию α -спиральной структуры, образуется, когда три соседние повторяющиеся единицы находятся в одной и той же определенной конформации. Пусть это будет конформация номер один.

Гамильтониан вышеописанной модели имеет вид

$$H = -U \sum_{i=1}^N \delta(\gamma_{i-2}, 1) \delta(\gamma_{i-1}, 1) \delta(\gamma_i, 1), \quad (1)$$

где U есть энергия образования внутримолекулярной водородной связи; конформация повторяющейся единицы, при которой образуется эта связь, соответствует $\gamma_j = 1$; $\delta(a, b)$ – символ Кронекера.

Для обобщения задачи, является разумным ввести гипотетическую

модель с любым числом Δ пар торсионных углов, фиксируемых одной водородной связью в спиральной конформации, соответствующей $\gamma_j=1$. По аналогии с (1) можно построить гамильтониан Обобщенной Модели Полипептидной Цепи следующего вида

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

где $\delta_i^{(\Delta)}$ есть произведение Δ символов Кронекера для i -ой повторяющейся единицы, зависящей от $(\Delta-1)$ предыдущих повторяющихся единиц.

Трансфер-матрицу ОМПП можно построить для конкретных значений Δ и Q на базе гамильтониана (2):

$$\hat{m}(\Delta \times \Delta) = \begin{pmatrix} V & V & \dots & V & V & V \\ 1 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \dots & 0 & 1 & Q \end{pmatrix}. \quad (3)$$

Было показано, что трансфер-матрица модели может быть также представлена в виде

$$\tilde{m}(\Delta \times \Delta) = \begin{pmatrix} e^J & 1 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & Q-1 \\ 1 & 1 & 1 & \dots & 1 & 1 & Q-1 \end{pmatrix}. \quad (4)$$

Статистическая сумма и характеристическое уравнение для трансфер-матрицы модели имеют вид:

$$Z = \text{Tr } \hat{m}(\Delta \times \Delta)^N, \quad (5)$$

$$\lambda^{\Delta-1}(\lambda - e^J)(\lambda - Q) = (e^J - 1)(Q - 1). \quad (6)$$

Анализ, проведенный в работах [13,17–19] показывает, что точка перехода оценивается как

$$T_c = U / \ln Q. \quad (7)$$

Для гетерополимера энергия данной модели может быть представлена в виде:

$$-\beta H = \sum_{i=1}^N J_i \prod_{k=\Delta-1}^0 \delta(\gamma_{i-k}, 1) = \sum_{i=1}^N J_i \delta_i^{(\Delta)}, \quad (8)$$

где $\delta_i^{(\Delta)}$ – это произведение Δ символов Кронекера, начиная с i -ой повторяющейся единицы. Здесь приведенная энергия J_i зависит от номера повторяющейся единицы и для случая двух сортов повторяющихся единиц может принимать значения J_A и J_B . Предполагается, что вероятность появления повторяющейся единицы сорта A равна x , а сорта B – $(1 - x)$. Используя метод матриц перехода, подробно изложенный в [13,17–19] свободная энергия и средняя доля повторяющихся единиц, находящихся в спиральном состоянии могут быть получены численно для любой последовательности повторяющихся единиц A и B . Для гетерополимера трансфер-матрица имеет вид

$$\hat{G}_i = \begin{pmatrix} W_i & 1 & 0 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & \dots & 0 & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & Q-1 \\ 1 & 1 & 1 & \dots & 1 & 1 & Q-1 \end{pmatrix}, \quad (9)$$

где $W_i = \exp(J_i)$. В рамках трансфер-матричного представления статистическая сумма имеет вид

$$Z = \text{Tr} \prod_{i=1}^N \hat{G}_i, \quad (10)$$

а приведенная свободная энергия

$$f = \ln(Z)/N. \quad (11)$$

3. Термодинамические характеристики гетерополимера со случайной последовательностью

Свободная энергия была рассчитана для множества различных последовательностей различной длины. В частности, было показано, что приведенная свободная энергия случайного гетерополимера стремится к пределу при числе повторяющихся единиц больше 3000 (см. рис.1).

Приведенная свободная энергия в термодинамическом пределе зависит от значения параметра x и от температуры. Замечается также интересная корреляция между флуктуациями приведенной свободной энергии и флуктуациями величины x (рис.1).

В рамках трансфер-матричного представления статистической суммы,

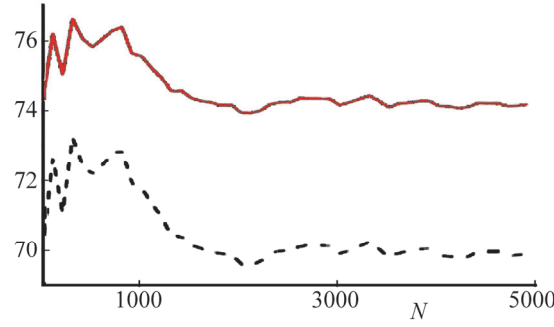


Рис.1. Зависимости приведенной свободной энергии и от числа повторяющихся единиц для одной реализации с параметрами: $x = 0.5$, $t = 0.213$, $\Delta = 4$, $U_A = 1$, $U_B = 0.8$, $Q_A = 71$, $Q_B = 51$.

для степени спиральности получим

$$\mathfrak{G} = \frac{1}{NZ} \sum_i \text{Tr} \prod_{k=1}^{i-1} G_k G'_i \prod_{k=i+1}^N G_k, \quad (12)$$

где G' – матрица G , где есть только один ненулевой элемент $G'_{i,11} = \exp(J_i)$. После преобразований для степени спиральности, получаем

$$\mathfrak{G} = \text{Tr}[E, 0] \prod_{i=1}^N M_i \begin{pmatrix} 0 \\ E \end{pmatrix} \bigg/ \left(N \text{Tr}[E, 0] \prod_{i=1}^N M_i \begin{pmatrix} E \\ 0 \end{pmatrix} \right), \quad (13)$$

где $M_i = \begin{pmatrix} G_i & G'_i \\ 0 & G_i \end{pmatrix}$, а E – единичная матрица. Аналогично выражению (13) мы

также вычислили долю стыков между спиральными и клубкообразными состояниями повторяющейся единиц и среднюю длину спирального участка.

Как видно на рис.2, доля стыков между спиральными и клубкообразными состояниями повторяющихся единиц показывают отличие от гомополимерных. Чем меньше размер блока, тем больше максимум доли стыков. Во всех случаях

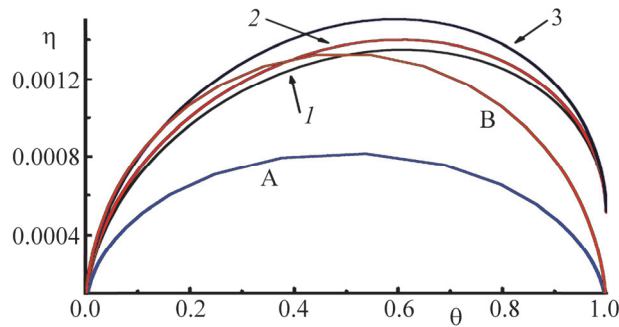


Рис.2. Зависимости доли стыков от степени спиральности для гомополимеров A и B и гетерополимеров: (1), (2), (3), где $u_A = 1$, $u_B = 0.8$, $Q_A = 71$, $Q_B = 51$, $N = 5000$, $\Delta = 4$.

эти максимумы выше гомополимерных. На рис.2 изображены зависимости доли стыков от степени спиральности. Они имеют максимум в районе $\vartheta = 0.5$ и у менее стабильного гомополимера B максимум выше. Максимумы для регулярных гетерополимеров расположены выше гомополимерных. Объяснение заключается в следующем. В гомополимере A существуют стыки $A(h)A(c)$, $A(c)A(h)$, аналогично и в гомополимере B . В гетерополимере наряду с гомополимерными появляются новые стыки $A(h)B(c)$, $B(h)A(c)$. Тот же результат следует и для случайных гетерополимеров.

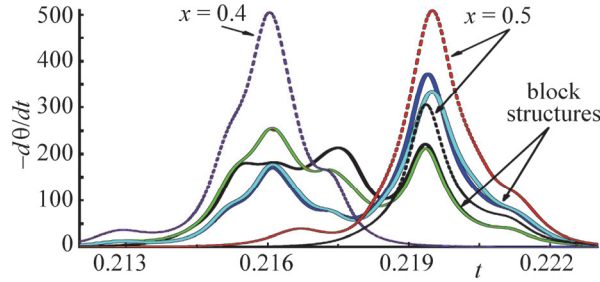


Рис.3. Пунктирные линии слева: ДКП случайных гетерополимеров с $x = 0.4$, пунктирные линии справа: ДКП случайных гетерополимеров с $x = 0.5$. Сплошные линии: ДКП блочных последовательностей с разными x : $x = 0.4$, $x = 0.5$. Используется приведенная температура $t = T/u$.

Как указано в литературе, тонкая структура ДКП является следствием блочной последовательности. Мы тоже рассмотрели гетерополимеры с макроскопической блочной структурой с одинаковыми и с разными x . ДКП таких систем иногда имеет тонкую структуру (рис.3). Тем не менее усреднение ДКП по первичным структурам приводит к исчезновению тонкой структуры ДКП. Откуда можно сделать вывод, что тонкая структура ДКП это следствие уникальной первичной структуры. Мы так же рассмотрели гетерополимеры с корреляциями

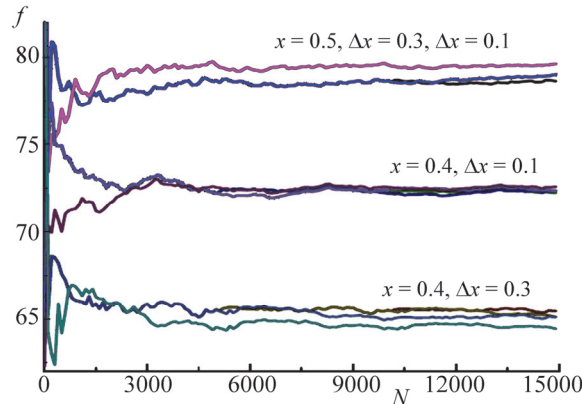


Рис.4. Приведенная свободная энергия для гетерополимеров с корреляцией в последовательности, для различных степеней корреляции $\Delta x = P_{AA} - P_A$.

в последовательности между повторяющимися единицами. Генерировалось последовательность с увеличением вероятности одноименных соседей и уменьшением вероятности разноименных, т.е. вероятность последовательности AA выше, чем и вероятность $P_{BB} > 1 - x$.

Таким образом введенная простейшим образом корреляция приводит к резкой зависимости приведенной свободной энергии от Δx , при x , отличающейся от 0.5. Как видно из рис.4, при $x = 0.5$ различия незначительны.

4. Заключение

Было показано, что для случайных гетерополимеров приведенная свободная энергия имеет термодинамический предел. При этом, корреляции случайной последовательности приводят к зависимости термодинамического предела от реализации генерируемой первичной структуры. Также было показано, что дифференциальные кривые плавления различных регулярных гетерополимеров ведут себя как гомополимерные ДКП. В работе также было показано, что для гетерополимеров число стыков между спиральным и клубкообразным состоянием повторяющейся единицы для заданной степени спиральности всегда больше таковой для гомополимеров. Подтверждено, что ДКП как макроскопических блочных, так и некоторых случайных последовательностей могут иметь тонкую структуру. При этом, усреднение ДКП по различным первичным структурам приводит к исчезновению тонкой структуры

ЛИТЕРАТУРА

1. J.A. Schellman, C R Trav Lab Carlsberg Chim., **29**, 230 (1955).
2. B.H. Zimm, P. Doty, K. Iso, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **45**, 1601 (1959).
3. B.H. Zimm, J.K. Bragg, J. Chem. Phys., **31**, 526 (1959).
4. B.H. Zimm, J. Chem. Phys., **33**, 1349 (1960).
5. B.H. Zimm, N. Rice, Mol. Phys., **3**, 391 (1960).
6. M.D. Frank-Kamenetski, Mol. Biol., **2**, 408 (1968).
7. M.D. Frank-Kamenetski, A.T. Karapetyan, Molecular biology, **6(4)**, 500 (1972).
8. M.D. Frank-Kamenetski, Biophysics-Nucleic Acids. Springer, 1998.
9. M.D. Frank-Kamenetski, Mol. Biol. (Russ.), **3**, 375 (1969).
10. D. Cule, T. Hwa, Phys. Rev. Lett., **79**, 2375 (1997).
11. T. Dauxois, M. Peyrard, A.R. Bishop, Phys. Rev. E, **47(1)**, 44 (1993).
12. T. Dauxois, M. Peyrard, A.R. Bishop, Phys. Rev. E, **47(1)**, 684 (1993).
13. A. Badasyan, Sh. Tonoyan, A. Giacometti, R. Podgornik, V.A. Parsegian, Y. Mamaskhlisov, V. Morozov. Phys. Rev. Lett., **109**, 068101 2012.
14. A. Badasyan, S. Tonoyan, A. Giacometti, R. Podgornik, V.A. Parsegian, Y. Mamaskhlisov, V. Morozov, Phys. Rev. Lett., **109**, 068101 (2012).
15. N.T.S. De Costa, J.M. Heemstra, PLoS ONE, **8(3)**, e58670 (2013).

16. P.P. Vardevanyan, A.T. Karapetyan, G.A. Terzikyan, R.R. Vardapetyan, E.A. Danielyan, Biopolym. Cell., **6**, 48 (1990).
17. Sh.A. Hayryan, Y.Sh. Mamasakhlisov, V.F. Morozov, Biopolymers, **35**, 75 (1995).
18. N.S. Ananikyan, S.A. Hajryan, E.S. Mamasakhlisov, V.F. Morozov, Biopolymers, **30**, 357 (1990).
19. Sh.A. Hayryan, N.S. Anannikyan, Y.Sh. Mamasakhlisov, V.F. Morozov, Biofizika (Biophysics), **34(10)**, 394 (1989).

ԴԻՖԵՐԵՆՑԻԱԼ ՀԱԼՄԱՆ ԿՈՐԵՐԸ ՀԵՏԵՐՈԳԵՆ ԿԵՆՍԱՊՈԼԻՄԵՐՆԵՐՈՒՄ

Ա. ԱՍԱՏՐՅԱՆ, Ա.Ե. ՄԱՄԱՍԱԽԼԻՍՈՎ, Վ.Ֆ. ՄՈՐՈԶՈՎ

Տվյալ աշխատանքում ուսումնասիրվում է կարգ-անկարգություն անցումը կրկնվող միավորների երկու տարատեսակների հաջորդականության մեջ: Ցույց է տված որ նվազեցված ազատ էներգիան համընկնում է մինչև 3000-ից ավելի շղթայի երկարության սահմանին: Հաշվի է առնվում դիֆերենցիալ հալման կորերի նուրբ կառուցվածքի տեսքը, կարգ-անկարգություն անցման ընդմիջումը և կարգավորված և խանգարված փուլերի միջև հանգույցների մասնաբաժնի պահվածքը: Հաշվի են առնվում առաջնային կառուցվածքում փոքր փոխկապակցվածությունները:

DIFFERENTIAL MELTING CURVES IN HETEROGENEOUS BIOPOLYMERS

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

The paper considers the transition order-disorder in a sequence of two varieties of repeating units. It is shown that the reduced free energy converges to the limit with a chain length of more than 3000. The appearance of the fine structure of differential melting curves, the order-disorder transition interval, and the behavior of the fraction of junctions between the ordered and disordered phases are considered. Small-scale correlations in the primary structure are taken into account.