

# Ф И З И К А

УДК 541.64

## ПЕРЕХОД ПОРЯДОК-БЕСПОРЯДОК В ГЕТЕРОГЕННЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ МАКРОМОЛЕКУЛАХ

*А.В. Асатрян, А.К. Андриасян, Ш.А. Тоноян,  
Е.Ш. Мамасакхлисов, В.Ф. Морозов*

*Ереванский государственный университет*

*sh.tonoyan@ysu.am*

### АННОТАЦИЯ

Рассматривается теория перехода спираль-клубок в гетерогенных биополимерах (полипептидах и полинуклеотидах). Теория основана на Обобщенной Модели Полипептидной Цепи (ОМПЦ) с применением метода отжига с ограничениями (constrained annealing). Получено выражение для свободной энергии гетерополимера через соответствующим образом усредненную трансфер-матрицу гомополимерной модели. На этой основе получены выражения для параметра порядка. Получен алгоритм построения кривых плавления (включая и дифференциальные кривые плавления) гетерогенных биополимеров. Показано уширение интервала перехода по отношению к гомополимерному.

**Ключевые слова:** переход спираль-клубок, гетерополимер, бимодальная гетерогенность, ОМПЦ, метод отжига с ограничениями.

## **1. Введение**

Явление перехода спираль-клубок как переход порядок-беспорядок в биополимерах интенсивно исследовалось, начиная с 1960-х годов [1–7] и до сих пор является предметом пристального внимания [8–15]. Чаще всего переход спираль-клубок моделируется в приближении двух состояний на основе различных модификаций модели Зимма–Брега, в основе которых, в свою очередь, лежит модель Изинга [16–19]. Альтернативный подход состоит в расчете свободной энергии одномерного раствора стыков между спиральными и клубкообразными участками [6]. Эти теории являются среднеполевыми в том смысле, что гамильтониан модели содержит параметры, уже усредненные по конформациям макромолекулы и растворителя. Так, например, параметр кооперативности вводится как статистический вес стыка между клубкообразными и спиральными участками [6]. Однако, различными авторами представлялись некоторые теоретические модели как для полипептидов [20–22], так и для полинуклеотидов [9–13], без использования приближения среднего поля. Более того, некоторые модели применялись для описания плавления гетерополимеров и на их основе получен ряд важных результатов [1–19]. Однако некоторые проблемы остаются неизученными. В частности, описание плавления гетерополимера не рассматривалось с микроскопической точки зрения.

В предыдущих наших публикациях [23–27] была представлена микроскопическая модель, описывающая переход спираль-клубок, в основу которой положена модификация модели Поттса с многочастичным взаимодействием. Данная модель названа обобщенной моделью полипептидной цепи (ОМПЦ). В рамках этой модели для гомополимеров получен ряд принципиальных результатов. На основе ОМПЦ с применением микроканонического метода нами был получен ряд интересных результатов для гетерополимерного случая [28]. В данной работе метод отжига с ограничениями развит для аналитического описания

кривых перехода в биополимерах с двумя типами повторяющихся единиц. Для описания гомополимерной задачи, используется уже многократно применявшаяся модель ОМЩ [23–27, 33–34] в том числе и для гетерополимерного случая [28]. Далее нами была рассмотрена проблема перехода спираль-клубок с гетерогенностью по энергии образования пар оснований [33] и гетерогенностью по числу конформаций [34] с использованием метода отжига с ограничениями (constrained annealing) [29].

## 2. Метод отжига с ограничениями

Для исследования перехода спираль-клубок с гетерогенностью по энергиям нами был использован подход, разработанный M. Serva и G. Paladin в [25]. Следуя [25], свободная энергия системы с замороженной случайной последовательностью повторяющихся единиц оценена на основании отожденного среднего статистической суммы с соответствующими ограничениями. Данный подход является вариационным и может быть реализован с использованием неопределенных множителей Лагранжа. Согласно [25], свободная энергия может быть оценена как

$$f \geq g(T, \mu) \geq f_A \quad (2.1)$$

где  $f$  и  $f_A$  – замороженная и отоженная свободная энергии из расчета на нуклеотид, соответственно:

$$g(T, \mu) = -\frac{1}{N} k_B T \ln \langle Z(seq) \exp^{-N\mu\alpha(seq)} \rangle_{av} \quad (2.2)$$

Здесь  $Z(seq)$  – статистическая сумма биополимера с замороженной реализацией последовательности  $seq$ , а  $\alpha(seq)$  – соответствующая усредняемая замороженная величина. Здесь  $\langle \dots \rangle_{av}$  означает среднее по функции распределения для последовательности. В дальнейшем данный подход будем называть методом «отжига с ограничениями».

### 3. Вычисление свободной энергии

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

$$F = -k_B T \langle \ln Sp \prod_{i=1}^N G_i \rangle \quad (3.1)$$

Здесь  $G_i$  – трансфер-матрица

$$G_i = \begin{pmatrix} e^{J_i} & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & e^{K_i} \\ 1 & 1 & 1 & 1 & \dots & 1 & e^{K_i} \end{pmatrix} \quad (3.2)$$

где,  $U_i$  – энергия образования водородной связи  $i$ -й компоненты гетерополимера,  $K_i = \ln Q_i$  и  $Q_i$  – число состояний  $i$ -й компоненты [10–14].

Причем  $G_i = G_A$  с вероятностью  $x$  и  $G_i = G_B$  с вероятностью  $1-x$ .

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

$$G(\sigma_i = 1) = G_A, G(\sigma_i = -1) = G_B \quad (3.3)$$

При этом,  $\langle \sigma_i \rangle_{av} = 2x - 1$ , где  $x$  – доля повторяющихся единиц типа  $A$ . Таким образом, первичная структура будет выражена последовательностями чисел  $\pm 1$ . Тогда

$$J_i = J_0 + \sigma_i \Delta J, K_i = K_0 + \sigma_i \Delta K, \quad (3.4)$$

где  $J_0 = \frac{J_A + J_B}{2}$ ,  $\Delta J = \frac{J_A - J_B}{2}$ ,  $K_0 = \frac{K_A + K_B}{2}$ ,  $\Delta K = \frac{K_A - K_B}{2}$ . Тогда, согласно работе [29] и формуле (3.1)

$$F = -k_B T \ln Sp \langle x \exp^{-\alpha A \nu} G_A + (1-x) \exp^{\alpha B \mu} G_B \rangle^N, \quad (3.5)$$

где  $\mu$  – вариационный параметр, а  $\alpha$  – определяют ограничение, которое выбирается простейшим способом:  $\alpha(\sigma) = \sum_i (\sigma_i - \langle \sigma_i \rangle)$ . Отсюда, после

несложных преобразований [30] в термодинамическом пределе, имеем:

$$g(\mu) = \frac{-F(\mu)}{Nk_B T} = \mu \langle \sigma_i \rangle + \ln(x \exp^{-\mu} + (1-x) \exp^{\mu}) + \ln \lambda_i(\exp^J, \exp^K) \quad (3.6)$$

где  $\lambda_1$  – максимальное собственное число трансфер-матрицы  $G(e^J, e^K)$ , а

$$\begin{aligned} \exp^J &= \frac{\langle \exp^{(1+\mu)J_i} \rangle}{\langle \exp^{\mu J_i} \rangle} = \exp^{J_0} \frac{x \exp^{-\mu+\Delta J} + (1-x) \exp^{\mu-\Delta J}}{x \exp^{\Delta J} + (1-x) \exp^{-\Delta J}} \\ \exp^K &= \exp^{K_0} \frac{x \exp^{-\mu+K} + (1-x) \exp^{\mu-K}}{x \exp^{-\mu+(1-x)} \exp^{\mu}} \end{aligned} \quad (3.7)$$

Поскольку выражение (2.1) дает нижнюю оценку свободной энергии цепи с замороженной последовательностью, нам необходимо найти максимум свободной энергии  $F(\mu)$  или минимум приведенной свободной энергии (3.6) по параметру  $\mu$ . Поэтому значение вариационного параметра определяется соотношением

$$\frac{\partial g}{\partial \mu} = 0 \quad (3.8)$$

Для этого мы строим зависимость  $g(T, \mu)$  от  $\mu$  при фиксированной температуре и находим значение  $\mu$ , соответствующее минимуму приведенной свободной энергии. Перебрав все значения температуры в окрестности перехода спираль-клубок, у нас будут все соответствующие значения параметра  $\mu$ , что позволит, согласно выражению (3.7), получить усредненное значение параметров трансфер матрицы (3.2), после чего вычислить приведенную свободную энергию (3.6). Таким образом, для каждой температуры мы будем иметь соответствующее значение свободной энергии.

#### 4. Степень спиральности

Из определения степени спиральности  $\theta$ , как параметра порядка, следует [23, 24, 30]

$$\theta = \frac{\partial g(\mu)}{\partial J_0} = \frac{\partial \ln \lambda_1}{\partial J_0} \quad (4.1)$$

Для получения температурного поведения степени спиральности можно воспользоваться численным дифференцированием выражения главного собственного числа  $\lambda_1$  по обратной температуре, однако можно воспользоваться унитарным преобразованием трансфер матрицы и получить аналитическое выражение для степени спиральности  $\theta$ , что в рамках ОМПЦ для гетерополимера [2, 3, 24] определяется аналогично гомополимеру соотношением

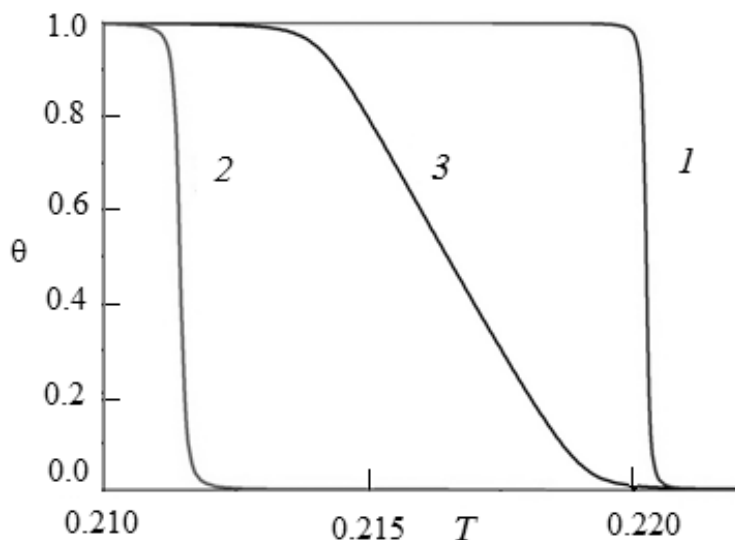
$$\theta = \frac{(UG'V)_{11}}{\lambda_1}. \quad (4.2)$$

Здесь  $U$  и  $V$  – левые и правые собственные векторы матрицы  $\tilde{G}$  с переопределенными согласно (3.7) параметрами  $e^J$  и  $e^K$ . Матрица  $\tilde{G}'$  определяется как матрица  $\tilde{G}$  с элементами равными нулю, кроме элемента 1,1:  $\tilde{G}'_{ij} = \tilde{G}_{ij} \delta(i,1) \delta(j,1)$ .  $\lambda_1$  – максимальное собственное число для матрицы  $\tilde{G}$ . Итак, для гетерополимера каждому значению температуры соответствует параметр  $\mu$ , затем вычисляется  $\theta$ . 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. Следует отметить, что данный подход может быть применен и к большему числу компонент.

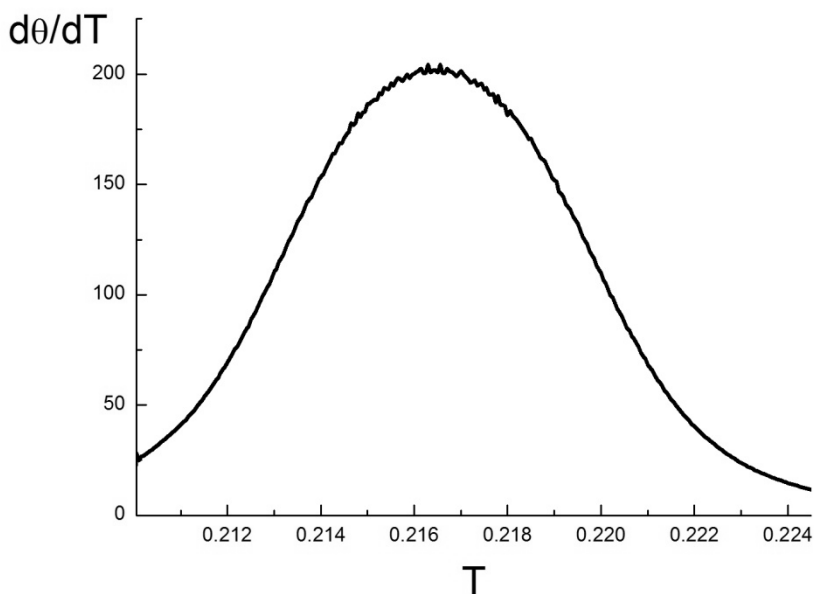
## 5. Результаты и обсуждения

На рис. 1 изображена кривая перехода спираль-клубок в гомополимере из повторяющихся единиц типа  $A$  (1) и кривая для гомополимера из повторяющихся единиц типа  $B$  (2), а также кривая для случайного гетерополимера ( $AB$ ) (3).

Из кривых плавления видно, что интервал перехода для гетерополимера значительно больше, чем гомополимера. Более того, расчет показывает, что интервал плавления гетерополимера остается достаточно большим даже при пренебрежении интервалом плавления гомополимера [30].



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

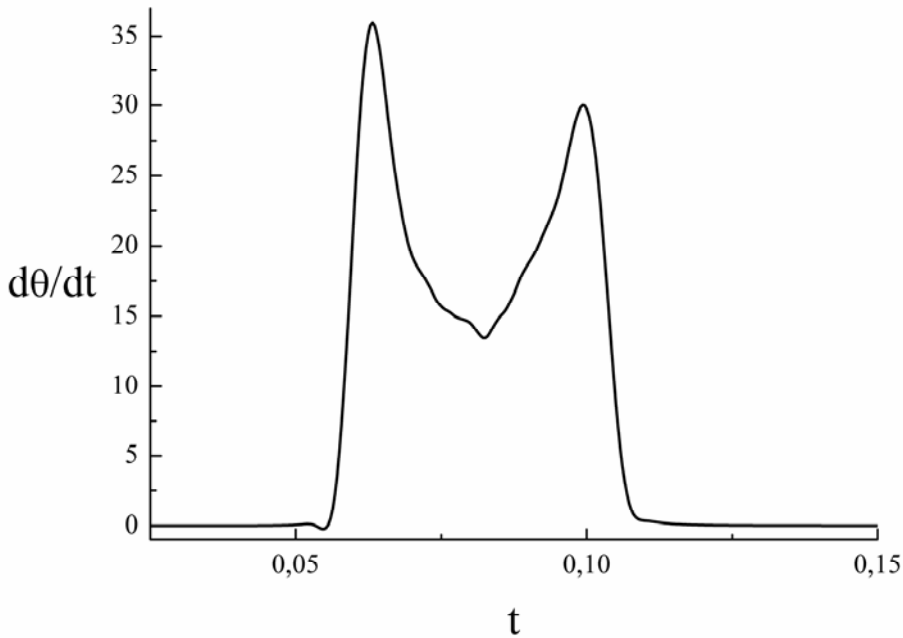


**Рис. 2.** Кривые зависимости ДКП дифференциальной кривой плавления  $\frac{\partial \theta}{\partial T}$  от температуры  $T$  при следующих параметрах теории  $Q_A=71$ ,  $Q_B=51$ ,  $U_A=1$ ,  $U_B=0.8$ ,  $x=0.4$  и  $\Delta=4$ : 1 – кривая плавления для гомополимера  $B$  2 – кривая плавления для гомополимера  $A$ , 3 – кривая плавления для гетерополимера, состоящего из мономеров  $A$  и  $B$ .

Для большей наглядности мы построили дифференциальную кривую плавления при тех же параметрах (рис. 2) путем численного дифференцирования кривой 1. Мы также провели анализ кривых плавления для случая гетерогенности с числом компонентов больших, чем 2, однако качественно кривые плавления не сильно отличаются от бинарного случая. Во всех случаях кривая плавления гетерополимера лежит между кривой с максимальной и минимальной температурами плавления соответствующих гомополимеров [30]. Расчеты дифференциальных кривых плавления показали, что эти кривые могут иметь один или максимум два пика при любом значении числа компонент  $n$  поэтому



случай  $n=2$  качественно отражает плавление гетерополимера (рис. 2). Отличие дифференциальных кривых плавления заключается только в том, что при большем числе компонентов два пика проявляется более резко (рис. 3). Для качественного исследования поведения гетерополимера (определение точки и интервала плавления), поэтому  $n=2$  для наших рассуждений достаточен.



**Рис. 3.** Кривая зависимости ДКП дифференциальной кривой плавления трехкомпонентного гетерополимера  $\frac{\partial \theta}{\partial T}$  от температуры  $T$  при следующих параметрах

$$\begin{aligned} \text{теории: } x_A=0.4, x_B=0.2, x_C=1-0.4-0.2=0.4, \\ U_A=0.53, U_B=0.2, U_C=0.3, Q_A=71, Q_B=51, Q_C=61. \end{aligned}$$

Итак, поскольку бимодальная гетерогенность в рамках нашего подхода выявляет все качественные закономерности кривых плавления, мы в дальнейшем будем останавливаться на этом простом случае.

Далее, мы получили кривые плавления для бимодально гетерогенных биополимеров, гетерогенность которых обусловлена либо только различием энергий водородного связывания, либо гетерогенностью по числу конформаций. Если параметры энергий  $J$  и числа конформаций  $Q$  были выбраны таким образом, чтобы при обоих типах гетерогенности гомополимерные температурные кривые были бы идентичны для этих двух типов гетерогенности. Показано, что общие свойства кривых плавления совпадают, в обоих случаях интервал плавления примерно одинаков. Дальнейшие исследования предполагают изучения свойств плавления гетерополимеров на основе данного подхода с учетом взаимодействия с растворителем, как это нами было сделано для гомополимерного случая.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Poland D., Scheraga H. The Theory of Helix-Coil Transition. Academic, New York, 1970.
2. Grosberg Yu., Khokhlov A. Statistical Physics of Macromolecules, AIP, New York, 1994.
3. Cantor R., Shimmel T. Biophysical Chemistry. Freeman, San Francisco, 1980.
4. Flory P. Statistical Mechanics of Chain Molecules. Interscience, New York, 1969.
5. Wartell R., Benight A. Thermal denaturation of DNA molecules: A comparison of theory with experiment. Phys. Rep., 126, 67 (1985).
6. Vedenov A., Dykhne A., Frank-Kamenetskii M. The helix-coil transition in DNA. Usp. Fiz. Nauk (Russian), 105, 479 (1971).

7. *Wada A., Suyama A.* Local stability of DNA and RNA secondary structure and its relation to biological functions. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 47, 113 (1986).
8. *Chalikian T.* Hydrophobic tendencies of polar groups as a major force in molecular recognition. *Biopolymers*, 70, 492 (2003).
9. *Garel T., Monthus C., Orland H.* A simple model for DNA denaturation. *Europhys. Lett.*, 55, 132 (2001).
10. *Cule D., Hwa T.* Denaturation of heterogeneous DNA. *Phys. Rev. Lett.*, 79, 2375 (1997).
11. *Baiesi M., Carlon E., Orlandini E., Stella A.* The helix-coil transition in heterogeneous double stranded DNA: Microcanonical method. E-print cond-mat/ 0207122.
12. *Peyrard M.* Nonlinear dynamics and statistical physics of DNA. *Nonlinearity*, 17, R1 (2004).
13. *Barbi M., Lepri S., Peyrard M., Theodorakopoulos N.* Thermal denaturation of a helicoidal DNA model. *Phys. Rev. E*, 68, 061909 (2003).
14. *Takano M., Nagayama K., Suyama A.* Investigating a link between all-atom model simulation and the Ising-based theory on the helix-coil transition: Equilibrium statistical mechanics. *J. Chem. Phys.*, 116, 2219 (2001).
15. *Munoz V., Serrano L.* Development of the multiple sequence approximation within the AGADIR model of  $\alpha$ -helix formation: Comparison with Zimm- Bragg and Lifson-Roig formalisms. *Biopolymers*, 41, 495 (1997).
16. *Zimm B., Doty P. and Iso K.* Determination of the parameters for helix formation in poly- $\gamma$ -benzyl-L-Glutamate. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 45, 1601 (1959).
17. *Zimm B., Bragg J.* Theory of the phase transition between helix and random coil in polypeptide chains. *J. Chem. Phys.*, 31, 526 (1959).

18. Zimm B., *Chem J.* Theory of “Melting” of the helical form in double chains of the DNA type. *Phys.*, 33, 1349 (1960).
19. Zimm B., Rice N. The helix-coil transition in charged macromolecules. *Mol. Phys.*, 3, 391 (1960).
20. Lifson S., Roig A. On the theory of helix-coil transition in polypeptides. *J. Chem. Phys.*, 34, 1963 (1961).
21. Lifson S., Zimm B. Biopolymers, Simplified theory of helix-coil transition in DNA based on a grand partition function. 1, 15 (1963).
22. Lifson S., Allegra J. On the theory of order-disorder transition and copolymer structure of DNA. *Biopolymers*, 2, 65 (1964).
23. Morozov V., Mamasakhlisov E., Hayryan Sh., Hu C. Microscopical approach to the helix-coil transition in DNA. *Physica A*, 281, 51 (2000).
24. Morozov V., Badasyan A., Grigoryan A., Sahakyan M., Mamasakhlisov E. Stacking and hydrogen bonding: DNA cooperativity at melting. *Biopolymers*, 75, 434 (2004).
25. Царукян А.В., Тоноян Ш.А., Бадасян А.В., Григорян А.В., Мамасакхлисов Е.Ш., Морозов В.Ф. Параметры порядка перехода спираль-клубок в биополимерах. Изд-во НАН Армении, Физика, 41, 63 (2006).
26. Тоноян Ш.А., Бурякина Т.Ю., Царукян А.В., Мамасакхлисов Е.Ш., Морозов В.Ф. Изд-во НАН Армении, Физика, 42, 466 (2007).
27. Тоноян Ш.А., Мирзаханян А.С., Айрапетян Г.Н., Царукян А.В., Морозов В.Ф. Обобщенная модель полипептидной цепи для перехода спираль-клубок в двухкомпонентном растворителе. Изд-во НАН Армении, Физика, 45, 133 (2010).
28. Badasyan A., Grigoryan A., Mamasakhlisov E., Benight A., and Morozov V. The helix-coil transition in heterogenous double-stranded DNA: Microcanonical method. *J. Chem. Phys.*, 123, 194701 (2005).
29. Serva M., Paladin G. Gibbs thermodynamic potentials for disordered systems. *Phys. Rev. Lett.*, 70, 105 (1993).

30. *Тоноян Ш.А., Мирзаханян А.С., Мамасахлисов Е.Ш., Морозов В.Ф.* К теории перехода спираль-клубок в гетерогенных биополимерах. Метод отжига с ограничениями. Изд-во НАН Армении, Физика, 48, 350 (2013).

**HELIX-COIL TRANSITION IN HETEROGENEOUS BIOLOGICAL  
MACROMOLECULES**

*Asatryan A., Andriasyan A., Tonoyan Sh., Mamasakhlov Y.,  
Morozov V.*

**ABSTRACT**

Theory of helix-coil transition is considered in heterogen biopolymers (polypeptides and polynucleotides). This theory is based on Generalized Model of Polypeptide Chain (GMPC) with the application of constrained annealing method. The formula of heteropolymer's free energy is obtained through transfer-matrix of homopolimeric model averaged by corresponding way. On that bases formulas are reached for order parameter. Algorithm of melting curves has been gained (including differential melting curves) for biopolymers. Broadening of transition interval has been shown with comparision to homopolymeric one.

**ՀԵՏԵՐՈԳԵՆ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՄԱԿՐՈՄՈԼԵԿՈՒԼՆԵՐՈՒՄ  
ՊԱՐՈՒՅՐ-ԿԾԻԿ ԱՆՅՈՒՄԸ**

*Ա. Վ. Ասատրյան, Ա. Կ. Անդրիասյան, Շ. Ա. Տոնոյան,  
Է. Շ. Մամասախլիսով, Վ. Ֆ. Մորոզով*

**ԱՍՓՈՓՈՒՄ**

Հետերոգեն կենսապոլիմերներում (պոլիպեպտիդներ և պոլինուկլեոտիդներ) դիտարկվել է պարույր-կծիկ անցման տեսությունը: Տեսությունը

հիմնված է պոլիպեպտիդային շղթայի ընդհանրացված մոդելի (ՊՇԸՄ) սահմանափակումներով թրձման մեթոդի կիրառմամբ: հետերոպոլիմերի ազատ էներգիայի արտահայտությունը ստացվել է, համապատասխան կերպով միջինացված, հոմոպոլիմերիկ մոդելի տրանսֆեր-մատրիցայի միջոցով: Դրա հիման վրա ստացվել են կարգի պարամետրի արտահայտությունները: Կեվսապոլիմերների համար ստացվել է հալման կորերի (ներառյալ դիֆերենցիալ հալման կորերը) կառուցման ալգորիթմը: Համեմատած հոմոպոլիմերիկ կորի հետ՝ ցույց է տրվել հալման ինտերվալի լայնացում: