

ՀՀ ԿՐԹՈՒԹՅԱՆ ՈՒ ԳԻՏՈՒԹՅԱՆ ՆԱԽԱՐԱՐՈՒԹՅՈՒՆ
ԵՐԵՎԱՆԻ ՊԵՏԱԿԱՆ ՀԱՄԱԼՍԱՐԱՆ

Չնագրի իրավունքով

Շուրա Արտաշի Հայրյան

УДК 541.64:621.318.1.001.57

ՊՈԼԻՊԵՊՏԻԳԼԵՐՈՒՄ ՊԱՐՈՒՅՐ-ԿՕՒԿ

ԱՆՑՄԱՆ ՑԱՆՑԱՅԻՆ ՏԵՍՈՒԹՅՈՒՆԸ

(Գ.00.02 - Կենսաֆիզիկա)

Ֆիզիկա-մաթեմատիկական գիտությունների թեկնածուի գիտական
աստիճանի հայցման ատենախոսության

ՄԵՂՄԱԳԻՐ

ԵՐԵՎԱՆ - 1996

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РА
ЕРЕВАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

Айрян Шура Арташович

УДК 541.64:621.318.1.001.57

РЕШЕТОЧНАЯ ТЕОРИЯ ПЕРЕХОДА

СПИРАЛЬ-КЛУБОК В ПОЛИПЕПТИДАХ

(Գ.00.02 - Биофизика)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата физико-математических наук

ЕРЕВАН - 1996

Չափար՝ 60x84 1/16: Թուղթ՝ օֆսեթ №1: Տպագրությունը՝ օֆսեթ:

Հրատ 1 մամուլ:

Տպագրված է ՀՀ «Մխիթար Սեբաստացի» կրթահամալիրի

տպարանում:

Երևան, Հ/Ա թաղամաս, Բաֆֆու փողոց 4:

Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная №1. Печать офсетная. Печ. 1
лист. Отпечатано в типографии образовательного комплекса "Мхитар
Себастиан" РА.

Ереван, Ю/З массив, ул. Раффи 4.

Работа выполнена на кафедре молекулярной физики
Ереванского государственного университета

Научные руководители: доктор физико-математических наук В.Ф.Морозов,
доктор физико-математических наук Н.С.Ананikian

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук А.Т.Карапетян
доктор физико-математических наук Г.М.Мрелишвили

Ведущая организация: Ереванский Физический Институт

Защита состоится "22" ноября 1996г. в 14 часов на заседании Специализированного совета 051 при Ереванском государственном университете (375049, Ереван, ул.Алека Манукяна 1, Ереванский Государственный университет, биологический факультет).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Ереванского государственного университета

Автореферат разослан "20" ^{ОКТ} ноября 1996г.

Ученый секретарь Специализированного совета,

кандидат биологических наук

С.А.Гонян С.А.Гонян

Ереван - 1996

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Одной из важнейших задач науки о биополимерах является выяснение физических основ строения и функционирования молекул белков и нуклеиновых кислот, отличающихся высокой специфичностью. Установлено, что биологическая активность этих молекул чрезвычайно чувствительна к изменениям их пространственной конфигурации. В связи с этим существенно важно выявление факторов, определяющих конформацию биополимеров, а также закономерностей протекания конформационных перестроек. Для решения этой сложной задачи удобными модельными соединениями являются синтетические полипептиды. Это обусловлено их простой химической структурой, а также возможностью синтеза макромолекул различной длины и аминокислотного состава.

К числу основных и, несмотря на достигнутые успехи, еще далеких от своего решения задач относится установление нативной структуры белка по его первичной структуре. Считается, что в сворачивании макромолекулы белка в компактную нативную структуру существенную роль играет образование тех или иных типов вторичной структуры. Это предположение вызывает значительный интерес исследователей к способности различных аминокислот выстраиваться в различные типы вторичной структуры, а также к влиянию внутри- и межмолекулярных взаимодействий вторичных структур, образующихся в полипептидной цепи. Последняя задача в настоящее время решается в рамках феноменологической теории Зимма-Брегга путем расчета параметров этой теории с использованием различных моделей внутри- и межмолекулярных взаимодействий.

Кроме того, в последнее время для описания статистических систем, в частности в физике полимеров, все чаще применяются такие мощные методы изучения критических явлений, как различные решеточные модели, например, модель Поттса для многокомпонентных спиновых систем. Взаимосвязь

в статистике полимеров и теории критических явлений раскрыта в работах де Клуазо, П.Де-Жена. С применением этих методов решаются задачи случайных блужданий, протекания, перколяции, гелеобразования и ряд других. Интенсивно развивается фрактальная модель белков. Все эти исследования относятся к пространственным свойствам полимеров. Достигнутые в этой области успехи позволяют думать о перспективности исследования конформационных свойств биополимеров методами физики критических явлений. Поэтому можно считать, что задачи, решению которых посвящена настоящая диссертационная работа, достаточно актуальны и принципиальны.

Цель работы. Приступая к выполнению данной диссертационной работы мы преследовали три основных цели:

1) Применить для описания перехода спираль-клубок в полипептидах одномерную модель Поттса, включающую в себя в качестве параметров такие микроскопические величины, как энергия образования водородной связи конформационная статистическая сумма повторяющейся единицы с учетом реальной топологии замыкания внутримолекулярной водородной связи.

2) Используя разложение конфигурационной статистической суммы по случайным поверхностям решетки, разработать удобный аппарат для вычисления и физической интерпретации макроскопических параметров перехода, корреляционных свойств модели как в вакууме, так и при наличии растворителя.

3) Определить роль топологии замыкания внутримолекулярных водородных связей в кооперативности и корреляционных особенностях при переходе спираль-клубок.

Научная новизна. Применена одномерная модель Поттса описания перехода спираль-клубок в полипептидах; найдена связь со стандартной моделью Поттса.

На основании разложения статистической суммы по случайным поверхностям вычислена "точка перехода" спираль-клубок, другие параметры перехода. Получены выражения для

определения параметра теории непосредственно из конформационных карт.

Показано, что реализуемая в природе геометрия внутримолекулярных водородных связей, соответствующая α -спиральной структуре не является случайной, а обеспечивает внутримолекулярные корреляции, оптимальная для функционирования белковых молекул.

Развиваемая в настоящей работе теория дает практическую возможность выразить феноменологические параметры перехода через микроскопические и этим самым, точнее интерпретировать их физический смысл.

Основные положения, выносимые на защиту. На основе одномерной модели Поттса показана возможность построения теории перехода α -спираль-клубок, содержащей только микроскопические параметры полипептидной цепи. Модель позволяет развивать аппарат для расчета микроскопических характеристик перехода.

Показано, что обобщенная модель полипептидной единицы размерностью Δ , эквивалентна модели Поттса, размерностью $\Delta+1$.

Геометрия внутримолекулярных водородных связей играет определяющую роль в кооперативности перехода спираль-клубок. В рамках предлагаемой теории можно исследовать гипотетические модели с различной геометрией водородных связей. Количественно показано, что реализуемая в природе геометрия обеспечивает оптимальные корреляции для функционирования белковых молекул.

Построение модели, учитывающей влияние растворителя конкурирующего за образование водородной связи с пептидной группой на переход спираль-клубок возможно, путем простого переопределения температурного параметра "вакуумной" модели.

Такая модель при определенном соотношении параметров позволяет описывать не только переход спираль-клубок ("плавление"), но и переход клубок-спираль при нагревании

("выстраивание"): Получены формулы для вычисления обеих точек перехода.

Научная и практическая ценность работы обусловлена значительными успехами применения решеточных моделей в области физики макромолекул с одной стороны и важностью детального изучения переходов спираль-клубок в физике белка - с другой. Она заключается в том, что микроскопическая модель, основанная на строго гамильтониановом подходе позволяет получать легко поддающиеся интерпретации результаты при анализе кооперативности системы, влияния растворителя, роли топологии замыкания водородных связей и гетерогенности системы. Кроме того, такой подход открывает возможности для корректного описания системы с более сложными взаимодействиями.

Апробация работы. Основные результаты, полученные в диссертации доложены на шестом симпозиуме по конформационным изменениям биополимеров (Тбилиси, 1985г.), на 2-й республиканской конференции, посвященной проблемам физико-химической биологии (Ереван, 1986г.), на координационном семинаре "Исследование структур и физических свойств и энергетики биологически активных молекул" (Братислава-Прага, 1986г.), на 4-м координационном семинаре СССР-ЧССР "Динамика и активность биологических макромолекул" (Ереван, 1988г.). Эти результаты обсуждались на научных семинарах ЕрФИ, ЕГУ, МГУ, ТФИ, БГУ.

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 12 работ.

Структура работы. Диссертация скомпонована из введения и четырех глав, содержит 78 страниц текста, 1 таблицу, 15 рисунков и список цитированной литературы (120 ссылок). Первая глава посвящена описанию явления перехода спираль-клубок и содержит обзор литературы по теоретическому исследованию этого явления. В ней описана также модель Поттса. Глава заканчивается постановкой задачи. Во второй главе описывается процедура моделирования полипептидной

цепи на полосе треугольной решетки и приводятся способы вычисления конфигурационной статистической суммы. Третья глава посвящена вычислению макроскопических параметров перехода спираль-клубок для полипептидной цепи в "вакууме". Приводятся результаты расчетов при различных значениях параметров модели.

В заключительной, четвертой, главе получен гамильтониан для модели полипептида в растворителе. Вводится приведенный температурный параметр и показывается, что этим самым задача опять сводится к вакуумной модели. Даны методы и результаты расчетов макроскопических параметров. Там же проведен анализ поведения модели при различных топологиях замыкания внутримолекулярных водородных связей. Проведено также сравнение с теорией Зимма-Брегга.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе диссертации дан литературный обзор работ, посвященных теоретическим исследованиям явления перехода спираль-клубок. Прделанный обзор показывает, что почти все теоретические модели перехода α -спираль-клубок основаны на модели Зимма-Брегга для спиновых систем и являются феноменологическими. Отсутствуют модели, оперирующие микроскопическими молекулярными и геометрическими характеристиками α -спирали и растворителя. Отдельный параграф посвящен модели Лифсона-Ройга, как хорошей попытке решить задачу на основе не феноменологического подхода. Последний параграф главы содержит описание модели Поттса и ее применений в современной физике критических явлений.

В конце главы дается постановка задачи.

Во второй главе построена модель полипептидной цепи в виде полосы треугольной решетки и описан математический формализм расчета термодинамических характеристик такой модели.

Рассмотрим полипептидную цепь достаточно большой длины, чтобы ее можно было бы считать термодинамической системой. Конформации этой цепи определяются вращениями вокруг связей, присоединенных к асимметричному атому углерода.

Пусть каждая пара углов вращения $\{\phi_i, \psi_i\}$ принимает Q дискретных значений. Поставим каждой паре $\{\phi_i, \psi_i\}$ в соответствие "спиновую" переменную σ_i , принимающую одно из значений $(1, 2, \dots, Q)$.

Обозначим номером 1 конформацию, соответствующую α -спиральной структуре. Внутримолекулярная водородная связь образуется только при $\sigma_{i-2} = \sigma_{i-1} = \sigma_i = 1$ а в остальных $(Q^3 - 1)$ конформациях участка цепи из трех последовательных мономерных единиц, такая связь отсутствует, и их энергия принимается равной нулю. Это является следствием т.о., что одна водородная связь фиксирует в определенной конформации три пары углов $\{\phi_i, \psi_i\}$ (рис. 1).

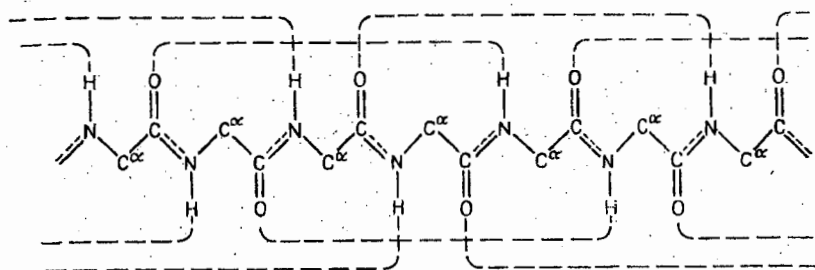


Рис. 1 Схема замыкания водородных связей в полипептидной цепи.

Приближением модели, на стадии ее построения, является то, что все конформации повторяющейся единицы, соответствующие клубкообразному состоянию, принимаются с равными статистическими весами. В дальнейшем показывается, что можно рассмотреть модель с реальным распределением статистических весов. Энергию, выделяющуюся при образовании α -спиральной структуры, обозначим через U .

Таким образом, реальная полипептидная цепь моделируется нами полосой треугольной решетки, в узлах которой опре-

делены "спиновые" переменные σ_i . Гамильтониан такой модели можно написать в следующем виде:

$$H = \sum_{\{\sigma_i\}} U \delta_{\sigma_{i-2}, 1} \delta_{\sigma_{i-1}, 1} \delta_{\sigma_i, 1} \quad (1)$$

где $\delta_{m,n}$ символ Кронеккера, и суммирование ведется по всем узлам треугольной решетки.

Гамильтониан (1) описывает полипептидную цепь, со следующими допущениями: принимается поворотнo-изомерное приближение; конформация повторяющегося звена определяется только углами ϕ_i, ψ_i ; повторяющееся звено имеет Q дискретных конформационных состояний, причем конформации принимаются равновероятными; α -спиральная конформация стабилизируется водородными связями между i -м и $i+4$ повторяющимися звеньями; при образовании α -спиральной структуры выделяется энергия U .

Конформационная статистическая сумма модели с гамильтонианом (1) имеет вид

$$Z = \sum_{\{\sigma_i\}} \exp\{\beta U \delta_{\sigma_{i-2}, 1} \delta_{\sigma_{i-1}, 1} \delta_{\sigma_i, 1}\} \quad (2)$$

где $\beta = U/kT$, а суммирование ведется по всем наборам "спиновых" конфигураций цепи.

Вводя обозначения $v = e^{\beta U} - 1$ и $\delta_i^{(3)} = \delta_{\sigma_{i-2}, 1} \delta_{\sigma_{i-1}, 1} \delta_{\sigma_i, 1}$ можем написать для статистической суммы следующее выражение:

$$Z = \sum_{\{\sigma_i\}} \sum_f v^f \left[\dots + \prod_{i=1}^f \delta_i^{(3)} + \dots \right] \quad (3)$$

Поставим в соответствие каждому члену $\delta_i^{(3)}$ треугольник на полосе решетки с вершинами в узлах $(i-1, i, i+1)$. Тогда каждому моному в сумме (3) можно поставить во взаимнооднозначное соответствие конфигурацию треугольников решетки, которые для наглядности мы будем заштриховывать (рис. 2).

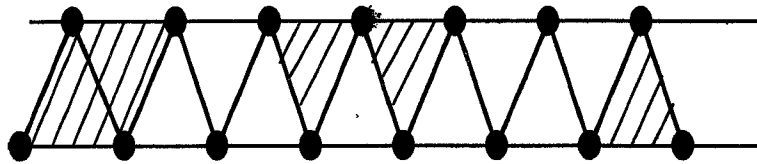


Рис. 2 Пример случайной поверхности.

А каждой сумме в квадратных скобках в выражении (3) соответствует вполне определенная конфигурация заштрихованных треугольников или случайный элемент множества всевозможных поверхностей, образованных этими треугольниками.

Обозначим через f число заштрихованных треугольников, а через n_f - число вершин, не принадлежащих ни к одному такому треугольнику (свободные вершины). Тогда получается

$$Z = \sum_{G_f \in G} v^f Q^{n_f} \quad (4)$$

где G_f случайная поверхность на решетке G .

В области высоких температур $v \ll 1$ и вклад в статсумму дают поверхности с малым числом заштрихованных треугольников. Для высокотемпературного разложения статистической суммы до квадратичного члена получено выражение

$$Z_{в.т.} = Q^N + NvQ^{N-3} + v^2(NQ^{N-4} + NQ^{N-5} + \frac{N^2 - 5N}{2} Q^{N-6}) \quad (5)$$

Соответственно для свободной энергии имеем, приходящейся на один узел решетки

$$-\beta F_{в.т.} = \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{\ln Z}{N} = \ln Q + \frac{v}{Q^3} \left(1 + \frac{v}{Q} + \frac{v}{Q^2} - \frac{5v}{2Q^3} \right) \quad (6)$$

Получены также низкотемпературное и $1/Q$ -разложения. "Сшиванием" высокотемпературного и низкотемпературного выражений для свободной энергии в рамках $1/Q$ разложения получено выражение для "критической" точки перехода спираль-клубок

$$v_c = Q + o(1/Q^2) \quad (7)$$

или

$$T_c = \frac{U}{k \ln(1+Q)} \quad (8)$$

Расчет температуры перехода по этой формуле дает нереально высокие значения. Это связано с тем, что рассматривается изолированная молекула полопептида без растворителя. Используя формализм трансфер-матрицы для статистической суммы получено выражение

$$Z = \lambda_1^N \quad (9)$$

где λ_1 - старший корень векового уравнения

$$\lambda^3 - (v+Q)\lambda^2 + v(Q-1)\lambda + v(Q-1) = 0 \quad (10)$$

Отсюда для степени спиральности получается

$$\theta = \frac{v+1}{\lambda_1} \frac{\lambda_1^2 - (Q-1)\lambda_1 - (Q-1)}{3\lambda_1^2 - 2(v+Q)\lambda_1 + v(Q-1)} \quad (11)$$

В третьей главе диссертации вычислены параметры перехода спираль-клубок, проведено сравнение с экспериментальными данными и исследовано поведение решеточной модели при различных геометриях замыкания внутримолекулярных водородных связей.

Для степени спиральности получено выражение

$$\theta = \frac{v+1}{NZ} \frac{\partial Z}{\partial v} \quad (12)$$

На основании этой формулы, используя различные представления статистической суммы, на ЭВМ проведены вычисления как для конечных N , так и для $N \rightarrow \infty$ (рис. 3)

Для понимания особенностей поведения полипептидов и белков важное значение имеет вопрос: насколько далеко вдоль цепи распространяется корреляция.

Для системы с гамильтонианом (1) корреляционная функция имеет вид

$$G(r) = \langle \delta_i^{(3)} \delta_{i+2}^{(3)} \rangle - \langle \delta_i^{(3)} \rangle \langle \delta_{i+2}^{(3)} \rangle \quad (13)$$

Показано, что

$$G(r) = A \exp(-r/\xi) \quad (14)$$

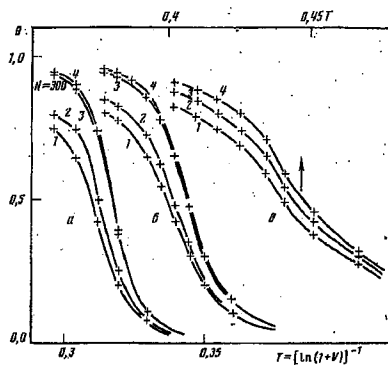


Рис. 3 Зависимость степени спиральности от приведенной температуры $T/U = [\ln(v+1)]^{-1}$

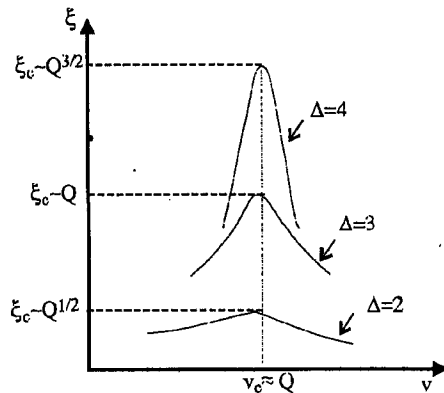


Рис. 4 Поведение корреляционной длины при различных значениях параметра Δ .

где ξ - корреляционная длина.

При $N \gg 1$ имеем

$$\theta_{\beta} = \theta(1-\theta) \operatorname{cth} \frac{1}{2\xi} \quad (15)$$

Численные расчеты корреляционной длины, показывают, что ξ проходит через максимум, причем температура максимума с хорошей точностью совпадает с T_c , соответствующей условию $v_c = Q-1$ (рис.4). Температура T_c соответствует точке перехода $\theta_c = 0,5$.

Корреляции в полипептидной цепи наиболее сильны в ближней окрестности точки перехода ($\theta_c = 0,5$).

На основании расчетов были получены:

1. Температура перехода T_c

$$T_c = \frac{U}{R \ln(1+Q)} \quad (16)$$

2. Интервал перехода ΔT

$$\Delta T = \frac{RT_c^2}{U} \frac{1}{v_c + 1} \left(\frac{\partial \theta}{\partial v} \right)_{v=v_c}^{-1} \quad (17)$$

3. Среднее число спиральных участков

$$l_{cp} = N\theta(1-\theta)e^{-1/\xi} \quad (18)$$

4. Средняя длина спиральных участков

$$l_{cp} = [(1-\theta)(1-e^{-1/\xi})]^{-1} \quad (19)$$

5. Параметр кооперативности σ

$$\sigma = \frac{1}{4(v_c + 1)^2} \left(\frac{\partial \theta}{\partial v} \right)_{v=v_c}^{-2} \quad (20)$$

Далее модель обобщается на случай произвольной геометрии замыкания водородной связи (Δ) с гамильтонианом в виде

$$H_{\Delta} = -U \sum_i \prod_{k=0}^{\Delta-1} \delta_{\sigma_{i-k}, 1} \quad (21)$$

для произвольного Δ

$$\lambda^{\Delta} - (v+Q)\lambda^{\Delta-1} + v(Q-1) \sum_{k=2}^{\Delta} \lambda^{\Delta-k} = 0 \quad (22)$$

Это уравнение является вековым уравнением для трансфер-матрицы размерностью $\Delta \times \Delta$, имеющей вид

$$\begin{pmatrix} v & v & \dots & v & v \\ 1 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 1 & \dots & 0 & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & 1 & Q \end{pmatrix} \quad (23)$$

По аналогии со случаем $\Delta=3$, можем написать выражения для степени спиральности, корреляционной длины, средней длины спирального участка и среднего числа стыков

Для нахождения точки перехода мы преобразовали уравнения (22) к виду, удобному для их решения методом итераций.

$$\lambda_{\Delta} = v + Q - v(Q-1) \left(\frac{1}{\lambda_{\Delta}} + \frac{1}{\lambda_{\Delta}^2} + \dots + \frac{1}{\lambda_{\Delta}^{\Delta}} \right) \quad (24)$$

Численные расчеты показывают, что температуры, соответствующие максимуму производных и максимуму

корреляционной длины обе близки к $v=Q$, мало отличаются для больших значений Q (соответствующих реальным полипептидам) и соответствуют $\theta=1/2$.

Расчеты при разных Q показывают, что максимум корреляционной длины имеет следующий порядок величины для разных Δ :

$$\xi_2 \sim Q^{1/2}, \quad \xi_3 \sim Q, \quad \xi_4 \sim Q^{3/2} \quad (24)$$

Далее приводится в соответствие обобщенная модель полипептидной цепи и одномерная модель Поттса.

Согласно классической модели Поттса, определяемой гамильтонианом вида.

$$-\beta H = \sum \delta_{KR} (\gamma_{i-\Delta+1} \dots \gamma_i) \quad (25)$$

статистическая сумма Z соответствующая гамильтониану вида (25) приведена к следующему выражению.

$$Z = \sum_{G_f} V^f Q^{G_f} \quad (26)$$

где f - число элементов решетки для произвольной размерности, а G_f число связностей.

Мы обнаружили, что C_f для модели Поттса размерности равно n_f для модели типа полипептида размерности на единицу меньше. Таким образом, можно утверждать, что,

$$\sum_{G_f(\Delta)} V^f Q^{G_f} = \sum_{G_f(\Delta-1)} V^f Q^{n_f} \quad (27)$$

А из этого следует, что все результаты модели Поттса размерности Δ можно использовать для полипептидной цепи.

В четвертой главе построена модель, описывающая переход спираль-клубок с учетом межмолекулярных взаимодействий. Установлена связь с конформационным анализом. Проведены вычисления параметра Q . Ранее мы считали в обобщенной модели полипептидной цепи все конформационные состояния повторяющейся. Однако, во-первых, конформационные состояния неравновероятны и не всегда поворотной-изомерное состояние является применимым.

Пусть, в рамках поворотной-изомерного приближения, каждому

конформационному состоянию соответствует энергия E_α , тогда статистическая сумма системы будет иметь вид:

$$Z = \sum_{\{\gamma_i\}} \prod_i (1 + v \delta_i^\Delta) \prod_\alpha (1 + w_\alpha \delta(\gamma_i, \alpha)) \quad (28)$$

где $w_\alpha = \exp(-h_\alpha) - 1$, $h_\alpha = E_\alpha / KT$

Проведя суммирование по спиновым переменным и отбрасывая несущественный множитель, получаем аналог (4) с заменой Q на

$$\tilde{Q} = \frac{Q + \sum_{\alpha=1}^Q w_\alpha}{1 + w_1} = \frac{\sum_{\alpha=1}^Q g_\alpha}{g_1} \quad (29)$$

где g_α - статвес конформации α :

Из формулы (29) следует, что параметр Q имеет смысл отношения статсуммы повторяющейся единицы к статвесу спиральной конформации. Статсумма повторяющейся единицы и статвес спиральной конформации могут быть определены из результатов конформационного анализа.

Далее рассматривается модель полипептидной цепи в растворителе, конкурирующем за образование межмолекулярных водородных связей.

Рассмотрим полипептидную цепь, помещенную в однокомпонентный растворитель, молекулы которого могут образовывать водородную связь с $>N-H$ и $>C=O$ группами.

Гамильтониан такой модели имеет следующий вид:

$$H = - \sum_{i=1}^N \left[U \delta_i^{(3)} + E \left(1 - \delta_i^{(3)} \right) \left(\delta_{s,1} + \delta_{p,1} \right) \right] \quad (30)$$

где переменные S и P описывают ориентацию молекул растворителя относительно $>N-H$ и $>C=O$ групп.

Стат. сумма легко преобразовывается к виду

$$Z = (q + w)^{2N} \sum_{\{\sigma_i\}} \prod_{i=1}^N (1 + \tilde{v} \delta_i^3) \quad (31)$$

где $\tilde{v} = \frac{q^2(1+v)}{(q+w)^2} - 1$

В зависимости от значений отношения $\alpha = E/U$ функция $\tilde{V}(T)$ проявляет три характерных типа поведения.

При $\alpha < 0,5$ \tilde{V} является убывающей однозначной функцией от T . Так как в точке перехода $\tilde{V} \equiv Q$, то увеличение E , в случае $\alpha < 0,5$, приводит к увеличению температуры перехода.

В случае $\alpha > 0,5$ функция $\tilde{V}(T)$ описывается унимодальной кривой с максимумом. Уравнение $\tilde{V}(T) = Q$ может иметь два решения, т.е. могут существовать две температуры перехода.

Таким образом, в области значений и $U < 2E < Uq$ имеет место переход клубок-спираль (выстраивание). Он происходит в точке, являющейся младшим корнем уравнения $\tilde{V} = Q$. Выстраивание полипептидной цепи при увеличении температуры является экспериментальным фактом.

Идеи перенормировки температурного параметра могут быть с успехом применимы для описания концентрационного плавления или изменения стабильности и кооперативности нативной структуры с изменением состава растворителя.

В том случае, если растворитель взаимодействует по-разному с N- и C=O группами, имеем

$$V+1 = \frac{q_1 \exp(U/T)}{[\exp(E_1/T) + q_1][\exp(E_2/T) + q_2 - 1]} \quad (32)$$

Рассмотрим поведение полипептидной цепи в водном окружении. энергии взаимодействия вода-вода, вода-NH, NH-CO равны 28 451, 25 104, 30 961 и 37 894 Дж/моль соответственно. Пусть $q = 2$, т.е. молекула воды образует водородную связь либо с NH- или CO- группой, либо с себе подобной. Тогда $U = 62\,342$, $E_1 = 25\,104$, $E_2 = 30\,961$ Дж/моль, $q_1 = q_2 = 2$.

На рисунке 5 представлены кривые перехода спираль-клубок в водной фазе для глицина ($Q = 90$) и аланина ($Q = 60$).

Как следует из результатов расчетов и рис. 3, температуры перехода находятся вблизи комнатных. Значения температур перехода соответствуют для глицина 272 К и для аланина 343 К. Понижение температуры плавления сопряжено с сужением интервала перехода: для глицина $\Delta T = 6$, а для аланина $\Delta T = 17$ К, что хорошо согласуется с экспериментальными данными.

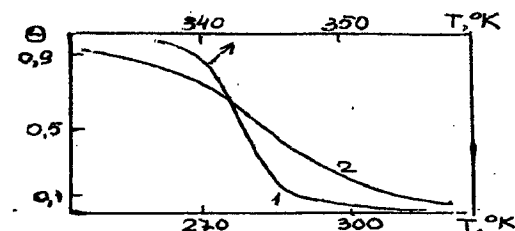


Рис. 5 Зависимость степени спиральности θ от температуры: 1-для полиглицина ($Q = 90$), 2-для полиаланина ($Q = 60$) в водном растворе.

ВЫВОДЫ

1. Для описания перехода спираль-клубок в полипептидах построена решеточная модель, основанная на гамильтониане, включающем в себя только микроскопические параметры, повторяющейся единицы цепи с учетом реальной топологии замыкания внутримолекулярной водородной связи.

2. Получено выражение для конфигурационной статистической суммы на полосе треугольной решетки. Получены высоко- и низкотемпературные разложения. Определена точка перехода.

3. Получен алгоритм вычисления параметра теории Q непосредственно из результатов конформационного анализа.

4. Вычислена корреляционная длина цепи, найдена связь между корреляционной длиной и параметром кооперативности системы. Проведено сопоставление с теорией Зимма-Брэгга.

5. Показано, что некооперативное взаимодействие с растворителем, конкурирующим за образование водородной связи с пептидными группами, приводит к исходной модели с переопределенным температурным параметром V . Получено удовлетворительное количественное сопоставление с экспериментальными данными для полиглицина и полиаланина в водной среде.

6. Теория обобщена на случай произвольной топологии замыкания водородных связей. Найдена степенная связь между корреляционной длиной ξ , числом конформаций повторяющейся единицы Q и числом пар углов внутреннего вращения, фиксируемых одной водородной связью Δ в виде $\xi \sim Q^{(\Delta-1)/2}$.

7. Показано, что модель полипептидной цепи эквивалентна одномерной модели Поттса с многочастичными взаимодействиями с размерностью решетки на единицу больше.

8. Решеточная модель переформулирована на язык трансфер-матриц. Получен алгоритм вычисления свободной энергии и других усредненных параметров перехода.

Основные результаты диссертации изложены в следующих публикациях:

1. Ананикян Н.С., Айрян Ш.А., Морозов В.Ф. - Решеточная модель полипептидной цепи - Препринт ЕФИ 821(48)-85.
2. Ананикян Н.С., Айрян Ш.А., Морозов В.Ф. - Решеточное приближение микроскопической теории перехода спираль - клубок в полипептидах - Биофизика, 1986, т.31, No.3, с.386.
3. Ананикян Н.С., Айрян Ш.А., Морозов В.Ф., Мамасахлисов Е.Ш. - Расчет параметров перехода спираль-клубок в полипептидах в рамках решеточной теории - Тезисы 2 респ. конференции, посвященной физ-хим.биологии, Ереван, 1986, с.10.
4. Асланян В.М., Ананикян Н.С., Айрян Ш.А., Морозов В.Ф., Мамасахлисов Е.Ш. - Применение решеточной модели Поттса для теоретического рассмотрения переходов спираль-клубок в полипептидах - Коорд.семинар по исследованию структуры физ. свойств и энергетики биологически активных веществ - Братислава-Прага, 1986.
5. Ананикян Н.С., Айрян Ш.А., Морозов В.Ф. - Вычисление параметров перехода спираль-клубок в решеточной модели полипептидной цепи. - Препринт ЕФИ- 860(11)-86.
6. Ананикян Н.С., Айрян Ш.А., Морозов В.Ф. - Расчет параметров феноменологической теории перехода спираль-клубок в полипептидах на основе микроскопической модели - Биофизика, 1987, т.32, No.3, с.394.
7. Ананикян Н.С., Айрян Ш.А., Морозов В.Ф., Мамасахлисов Е.Ш. - Переход спираль-клубок в полипептидах. Микроскопический подход. - Препринт ЕФИ 1026(76)-87.
8. Асланян В.М., Ананикян Н.С., Айрян Ш.А., Морозов В.Ф., Мамасахлисов Е.Ш., Шакарян В.Ф. - Влияние внутри- и межмолекулярных взаимодействий на переход спираль-клубок в полипептидах. - Тезисы докл. 4 координац. семинара СССР и ЧССР по исследованию структуры физических свойств и энергетики биол.активных молекул - Ереван, 1988, с.38.
9. Ананикян Н.С., Айрян Ш.А., Морозов В.Ф., Мамасахлисов Е.Ш. Влияние растворителя, конкурирующего за образование водородных связей с пептидными группами на переход спираль-клубок в полипептидах. - Биофизика, 1989, т.34, No.3, с.384.
10. Ananikyan N.S., Hayrian Sh.A., Mamasakhlishov E.Sh., Morozov V.F. - Helix-coil transition in polypeptides. A microscopic approach. - Biopolymers, 1990, v.30, No.3/4, p.357.
11. Ananikyan N.S., Hayrian Sh.A., Mamasakhlishov E.Sh., Morozov V.F. - Q-Component Potts model with manybody interaction and microscopical theory of helix-coil transition. - II World congress of the theoretical organic chemists 8-14 July, 1990, Toronto, AA-24.
12. Hayrian Sh.A., Mamasakhlishov E.Sh., Morozov V.F. - Helix-Coil Transition in Polypeptides. A microscopic approach II. - Biopolymers, 1995, v.35, No.1, p.75.

Հայրյան Շուրա Արտաշի

«Պոլիպեպտիդների մ պարույր-կծիկ անցման ցանցային տեսությունը»
Գ.00.02 կենսաֆիզիկա մասնագիտությամբ թեկնածուական
ատենախոսության
Ա Ս Փ Ո Փ Ս Գ Ի Բ

Վճռող բաժնի. սպիտակուցներ, ԳՆԹ, կոոպերատիվ անցումներ, Բզինգի մոդել, Պոտսի մոդել, պարույր-կծիկ, ցանցային մոդելներ, պարույրության աստիճան, կորելյացիոն երկարություն:

Ներկայացված աշխատանքը նվիրված է կենսաադրվածներն երում պարույր-կծիկ անցումների տեսական հետազոտությանը: Ցույց է տրված, որ հնարավոր է կառուցել պարույր-կծիկ անցման մոդել, որը հիմնված լինի միայն ճգրիտ ֆիզիկական, այլ ոչ թե նկարագրական պարամետրերի վրա: Որպես ադպտիվ առաջարկվում է կրկնվող միավորի կոնֆորմացիաների թիվը՝ Q և ներմոլեկուլային մեկ ջրածնական կապի առաջացման ժամանակ անջատվող էներգիան՝ U: Ի տարբերություն նկարագրական մոդելների, անցման կոոպերատիվությունը ստացվում է ինքնաբերաբար՝ որպես ջրածնային կապերի տոպոլոգիայի ճիշտ հաշվի առնելու հետևանք: Առաջարկվող մոդելի կառուցման ելակետ է ընդունվում սպինային համակարգերի համար կիրառվող՝ Պոտսի բազմամասնիկային միաչափ մոդելը: Աշխատանքում հետևողականորեն ցույց է տրված այդ մոդելի և առաջարկվող մոդելի ազդեցությունը իրար: Պոլիպեպտիդային շղթան պատկերվում է որպես նոանկյուն ցանցի միաչափ շերտ, որի վրա պատահականորեն բաշխված սովորաբար ընդհանրապես են ներմոլեկուլային ջրածնական կապերին:

Գառուցված մոդելի հիման վրա տեսականորեն հաշվարկված են պարույրության աստիճանի կախումը ջերմաստիճանից, անցման ջերմաստիճանը, կորելյացիոն երկարությունը և անցման այլ պարամետրեր: Համեմատումը անկախ գիտափորձերի տվյալների հետ բավարար է: Որոշակի ասիմետրիկություններով կառուցված մոդելը այնուհետև ընդհանրացվում է ներմոլեկուլային կապերի միաչափ կամայական տոպոլոգիայի և կրկնվող միավորի կոնֆորմացիաների ոչ դիսկրետ արժեքների դեպքի համար: Մանրամասն ուսումնասիրված է միջմոլեկուլային ջրածնական կապի մեջ մտնող լուծիչի ադպտությունը պարույր-կծիկ անցման վրա: Ցույց է տրվում, որ այս դեպքում ջերմաստիճանի աճի հետ հնարավոր է ինչպես պարույր-կծիկ, այնպես էլ՝ կծիկ-պարույր անցումներ, ինչը դիտվում է փորձում:

Ատենախոս

Շ.Հայրյան