

В. Ю. БАРАНОВСКИЙ, И. М. ПАПИСОВ

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОЛИГОМЕРОВ МЕЖДУ МАТРИЦАМИ
В МЕЖМАКРОМОЛЕКУЛЯРНЫХ РЕАКЦИЯХ,
СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ КОНФОРМАЦИОННЫМ ПРЕВРАЩЕНИЕМ
МАТРИЦЫ**

(Представлено академиком Б. А. Долгопловским 19 XII 1973)

Кооперативные реакции образования поликомплексов между химически и структурно комплементарными макромолекулами в ряде случаев сопровождаются конформационным превращением одного из макромолекулярных реагентов. В данной работе рассматривается влияние конформационных превращений макромолекул в реакциях типа



на характер распределения олигомеров по матрицам (матрица — макромолекула высокой степени полимеризации, олигомеры — молекулярные цепи, характеризующиеся невысокой по сравнению с матрицей степенью полимеризации; при образовании поликомплекса на матрице могут разместиться две и более цепочки олигомера).

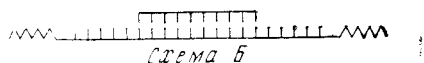
Пусть матрица в свободном состоянии находится в некоей фиксированной конформации, стабилизированной кооперативной системой внутримолекулярных связей. На участке матрицы, связанном в комплекс с олигомером, эта конформация (обозначенная пилообразной линией на схемах) разрушается, схема (A')



На границах между участками матрицы, находящимися в разных конформациях (указано стрелками), при этом возникает напряжение, равное свободной энергии инициирования конформационного перехода матрицы $F_{и}$.

Пусть F — свободная энергия посадки i -го олигомера на матрицу при условии, что олигомер не образует контакта с другими олигомерами (схема (A')), а $F_{ст}$ — свободная энергия посадки этого олигомера «стык в стык» с одним из олигомеров, ранее связанных с матрицей (схема (A'')). $F_{ст} = F - F_{и}$, так как при посадке стык в стык не образуется новых границ между участками матрицы, находящимися в разных конформациях. Это равносильно тому, что олигомеры, расположенные на матрице стык в стык, взаимодействуют с энергией $\epsilon = F_{ст} - F = -F_{и}$.

Возможны случаи, когда $|\epsilon| > |F_{и}|$, например, если конформация матрицы разрушается на участке большем, чем занимает олигомер, схема (B):



При реакции по схеме (B) $\epsilon = -F_{и} - 2x\psi$, где ψ — свободная энергия разрушения конформации матрицы в расчете на звено; x — число звеньев

матрицы с каждого конца олигомера, конформация которых оказалась разрушенной дополнительно (на схеме (Б) $x=5$).

Пользуясь формальной аналогией между взаимодействием олигомеров на матрице, рассмотренным выше, и стэкинг-взаимодействием олигонуклеотидов на полинуклеотидных матрицах (1), энергию ϵ можно назвать энергией стэкинга (либо энергией конформационного стэкинга), а само рассмотренное явление — конформационным стэкингом.

В общем случае энергия стэкинг-взаимодействия характеризует степень кооперативности реакции (1), т. е. тенденцию олигомеров образовывать непрерывные последовательности на матрице, если степень заполнения матрицы олигомером $\beta < 1$ ($\beta = i/m$, где m — максимальное число олигомеров, способных разместиться на матрице).

В частном случае, при относительно невысоких степенях полимеризации матриц и небольших m стэкинг-взаимодействие олигомеров может приводить к отклонению распределения олигомера между матрицами от закона случая, если средняя степень заполнения матриц олигомером $\bar{\beta} < 1$.

Рассмотрим распределение олигомеров между матрицами по мере изменения β от 0 до 1; β можно изменять, увеличивая в растворе концентрацию олигомера, находящегося в равновесии с комплексом по уравнению (1). Расчет распределений будем вести для двух моделей. Модель I. Олигомер разрушает конформацию матрицы на участке большей длины, чем занимает сам (схема (Б)). Модель II. Концы олигомеров при контакте на матрице взаимодействуют с энергией ϵ . Эта модель описывает схему $A' - A''$.

Основное различие между моделями состоит в следующем. В модели II олигомеры взаимодействуют на матрице с энергией ϵ только, если они расположены стык в стык. Когда концы олигомеров разделяет хотя бы одно свободное звено матрицы, энергия взаимодействия равна нулю. В модели I олигомеры начинают «взаимодействовать», когда между ними на матрице остается $2x-1$ свободных звеньев, и по мере уменьшения их числа энергия взаимодействия возрастает. Она достигает максимальной величины $\epsilon = -2x\psi$ при расположении олигомеров стык в стык (здесь и далее для простоты F_{ii} в модели I полагается равной нулю).

При расчетах мы будем пользоваться такими величинами ϵ в модели II и ψ в модели I, чтобы иметь возможность сопоставить распределение при одинаковых энергиях стэкинга олигомеров, расположенных стык в стык, т. е. $\epsilon_{\text{модель II}} = -2x\psi_{\text{модель I}}$. Расчет будем вести для матрицы, состоящей из $N=60$ звеньев и олигомера, состоящего из $l=10$ звеньев, т. е. на матрице может расположиться максимум 6 олигомеров ($m=6$). В модели I примем $x=5$, т. е. будем считать, что дополнительно к закомплексованному участку олигомер разрушает конформацию матрицы с каждой стороны на участках длиной в 5 звеньев (см. схему (Б)).

Модель I. Пусть на матрице может разместиться максимально m олигомеров, причем каждое звено матрицы соединяется с одним звеном олигомера, и олигомер при посадке на матрицу образует максимальное число возможных связей, равное числу звеньев. Используя большое каноническое распределение Гиббса, запишем статсуммы Z_i для свободных матриц ($m=0$) и матриц с числом олигомеров m от 1 до 6. Положим свободную энергию звена матрицы в специфической конформации равной 0, т. е. $Z_0 = 1$; тогда $Z_i = a^i \exp\{-il\varphi/kT\} f_i(\varphi, x, l, N)$, где a — абсолютная активность олигомера в растворе, φ — свободная энергия звена матрицы, связанного со звеном олигомера, $x=5$, $l=10$, $N=60$, а функции f_i вычисляются путем перебора всевозможных состояний матрицы, связанной с i олигомерами, с соответствующими им энергиями. При $i=m=6$ $f_6=1$. Доля матриц, связанных с i олигомерами, будет равна $P_i = Z_i / \sum_{i=0}^6 Z_i$.

На рис. 1 и 2 представлено распределение олигомера по матрицам в зависимости от a при значениях φ , равном 0 и $1kT$, $\varphi = -kT$, $x=5$, $l=10$ и $N=$

$=60$. Из диаграмм следует, что по мере увеличения равновесной активности свободного олигомера в растворе растет доля матриц с большей степенью заполнения, причем при $\psi=1kT$ переход от средней степени заполнения $\bar{\beta}=0$ к $\bar{\beta}=1$ осуществляется путем перехода свободных матриц с $i=0$ в состояние максимального заполнения с $i=6$, а доля матриц с промежуточными степенями заполнения $i=1, \dots, 5$ пренебрежимо мала. При варьиро-

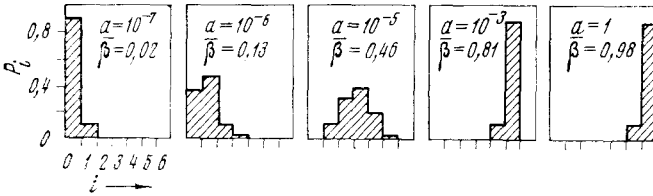


Рис. 1. Распределение олигомера между матрицами для случая $\epsilon=0$, модели I и II. Здесь и на рис. 2, 3 на оси абсцисс — число олигомеров, связанных с матрицей; на оси ординат — доля матриц с данным числом i связанных олигомеров (P_i); абсолютные активности a и средние степени заполнения $\bar{\beta}$ приведены на диаграммах

вании ϕ сдвигается только область перехода от $\bar{\beta}=0$ к $\bar{\beta}=1$ в зависимости от a без изменения картины распределения.

Модель II. Для модели II статсуммы для матриц с разной степенью заполнения запишутся аналогично статсуммам в модели I с той лишь разницей, что f_1, f_2, \dots, f_m зависят от ϵ, l, N . На рис. 3 приведено распределе-

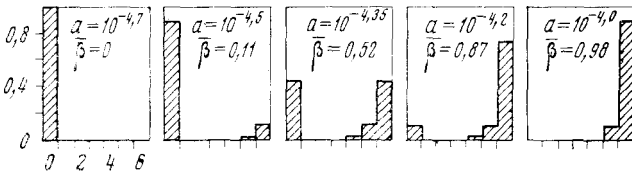


Рис. 2. Распределение олигомера между матрицами, модель I: $\phi=-kT, \psi=kT$

ние олигомера по матрицам в зависимости от a при значениях $\epsilon=-10kT$ (эта энергия соответствует $\psi=1kT$ в модели I), $\phi=-kT, l=10, N=60$. Случаю $\epsilon=0$ соответствует рис. 1.

Из сопоставления рис. 1 с 2 и 3 прежде всего видно, что стэкинг-взаимодействие олигомеров на матрице приводит к изменению характера распределения олигомеров между матрицами при $\bar{\beta}<1$: из унимодального распре-

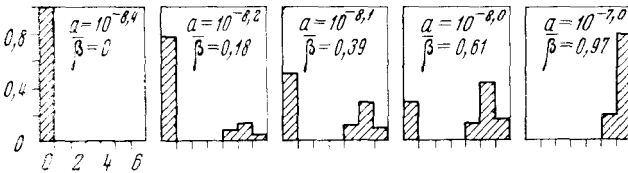


Рис. 3. Распределение олигомера между матрицами, модель II: $\phi=-kT, \epsilon=10kT$

деление превращается в бимодальное. Чем выше энергия стэкинга, тем диспропорционирование на две фракции матриц с $\bar{\beta}\approx 0$ и $\bar{\beta}\approx 1$ становится более резким (результаты соответствующих расчетов здесь не приведены).

В модели I уже при $\psi\approx kT$, т. е. при энергиях, сопоставимых со свободной энергией конформационного превращения макромолекул, в системе

имеется практически только две фракции частиц — свободные матрицы и матрицы, предельно заполненные олигомером, а матрицы с промежуточными степенями практически отсутствуют (рис. 2). При сопоставимых энергиях стэкинга диспропорционирование на две фракции матриц в случае модели II существенно менее сильное (рис. 3). К этому следует добавить, что $\varepsilon \approx -10 kT$ для модели II — весьма высокие энергии стэкинга; свободная энергия иницирования $F_{\text{и}}$ конформационного превращения, например клубок — α -спираль, составляет порядка $4-5 kT$ (²), а энергия стэкинга олигонуклеотидов на полинуклеотидных матрицах, по разным оценкам, составляет от -3 до $-5kT$ (³, ⁴). Таким образом, если модель I дает при разумных энергиях конформационного стэкинга для относительно коротких матриц распределение олигомера между матрицами по принципу «все или ничего», то модель II приводит к такому же распределению (при прочих равных условиях) при энергиях стэкинга, не имеющих реального физического смысла.

Следует подчеркнуть, что при $\psi \approx kT$ (модель I) энергии стэкинга могут достигать весьма больших значений за счет большой величины x . В результате диспропорционирование на две фракции матриц с $\beta \approx 0$ и $\beta \approx 1$ для систем, описываемых моделью I, видимо, может реализоваться и при относительно больших длинах матриц.

Распределение олигомера между матрицами по принципу «все или ничего» экспериментально было обнаружено в системе полиметакриловая кислота (матрица) — полиэтиленгликоль (олигомер) в воде (⁵). Ассоциация олигомера с матрицей в этой системе происходит в соответствии со схемой (Б), т. е. описывается моделью I (⁶). Для систем с полиакриловой кислотой — матрицей, в свободном состоянии не обладающей фиксированной конформацией, гамма диспропорционирование частиц на две фракции не обнаружено.

Авторы благодарят чл.-корр. АН СССР, проф. В. А. Кабанова за обсуждение результатов работы.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова

Поступило
12 XII 1973

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ W. S. Magge, I. H. Gibbs, B. H. Zimm, *Biopolymers*, v. 9, 133 (1963). ² Т. М. Бурштейн, О. Б. Птицын, Конформации макромолекул, гл. 9, «Наука», 1964. ³ K. G. Wagner, *Eur. J. Biochem.*, v. 10, 261 (1969). ⁴ S. E. Bresler, V. M. Chernajenko, E. M. Saminski, *Biopolymers*, v. 11, 1541 (1972). ⁵ И. М. Панисов, В. Ю. Барановский и др., ДАН, т. 199, 1364 (1971). ⁶ И. М. Панисов, Е. И. Сергиева и др., ДАН, т. 208, 397 (1973).