



# Структура и функция биополимеров

УДК 547.963.3

## ТЕОРИЯ ПЕРЕХОДА СПИРАЛЬ—КЛУБОК КОМПЛЕКСОВ ГЕТЕРОГЕННОЙ ДНК С ГЕТЕРОГЕННЫМИ ЛИГАНДАМИ

А. А. Ахрем, А. С. Фридман, Д. Ю. Ландо

Среди существующих в настоящее время подходов к расчету кривых плавления комплексов ДНК с лигандами можно выделить два наиболее эффективных. Первый, предложенный М. Д. Франк-Каменецким [1], был развит в работах [2—10]. Второй подход разработан Макги [11].

Подход Франк-Каменецкого, в отличие от подхода Макги, позволяет получить аналитическое выражение для зависимости температуры плавления от относительной концентрации лигандов, адсорбированных на спиральных и расплавленных участках ДНК; а в случае предельно малых [1, 2, 4, 7] и предельно больших [7] концентраций — от суммарной молярной концентрации лигандов в растворе. При любых суммарных концентрациях удается получить аналитическое выражение для непротяженных не взаимодействующих лигандов [1, 2].

Более того, на основании подхода Франк-Каменецкого удалось решить задачу о плавлении более сложных типов комплексов: 1) не только гомополимеров (как в работе Макги [11]), но и ДНК с произвольной первичной структурой при неизбирательном связывании лигандов [1, 3—5]; 2) не только при ближнем (контактном) взаимодействии между лигандами, адсорбированными на ДНК, но и для случая дальнего действия [4]; 3) в случае комплекса блочной ДНК с непротяженными не взаимодействующими лигандами удается учесть избирательность связывания с определенным типом или типами азотистых оснований [5, 6, 8—10].

Следует отметить, что в общем случае взаимодействующих протяженных лигандов подход Франк-Каменецкого позволяет рассчитать не саму кривую плавления комплекса, а только температурный сдвиг, обусловленный лигандами, для заданной степени денатурации (кривую плавления свободной ДНК необходимо определять из данных эксперимента).

Учитывая последнее, на основании [1, 4] можно получить простые формулы, позволяющие пересчитывать результаты, полученные по Макги, на случай гетерогенной ДНК и тем самым расширить возможности его подхода. Однако рассмотрение избирательности связывания и эффекта дальнего действия между лигандами, адсорбированными на ДНК, возможно только при использовании подхода Франк-Каменецкого.

Оба рассмотренных подхода уступают по строгости теориям, разработанным в работах [12—17] для свободной ДНК. Исключение составляет случай непротяженных не взаимодействующих лигандов, для которого формулы работ [1, 2] являются строгими и позволяют, зная кривую плавления свободной ДНК, рассчитать ее для комплекса.

Основным недостатком работ [1—10] является противоречащее экспериментальным данным предположение, что ДНК состоит из одного спирального и одного расплавленного участка, т. е. в теории не учи-

тывается влияние границ между спиральными и расплавленными областями на величину температурного сдвига, обусловленного лигандами.

Учет границ по Макги [11] также в общем случае не является удовлетворительным, поскольку в нем не учитываются состояния, когда протяженный лиганд одновременно взаимодействует со спиральным и расплавленным участками и когда имеет место контактное взаимодействие между двумя лигандами, один из которых адсорбирован на спиральном, а второй — на расплавленном участке.

Однако, если длина лигандов значительно меньше средней протяженности спиральных и расплавленных областей и адсорбция лигандов на ДНК некооперативна, то рассматриваемое предположение на результаты расчетов не влияет [4]. Этот вывод можно сделать на основании работ [18, 19], в которых показано, что в случае лигандов с некооперативным характером связывания вид изотермы адсорбции не зависит от длины макромолекулы ДНК, если последняя превышает длину лиганда более чем в 100 раз.

Однако строгих оценок допустимых длин и значений констант кооперативности взаимодействия лигандов с ДНК в теории перехода спираль—клубок не проводилось. Такие оценки необходимы, в первую очередь, для гистонов, олигопептидов, *HMG*-белков, распластающих белков, ферментов и т. д., которые характеризуются кооперативностью взаимодействия или/и значительной протяженностью.

При избирательном связывании существующая теория позволяет проводить расчеты только для комплексов ДНК с ярко выраженным блочным строением с непротяженными невзаимодействующими при адсорбции лигандами [5, 6, 8—10]. Поэтому ее нельзя использовать для расчета кривых плавления ДНК фагов, вирусов и бактерий, для которых блочный характер организации первичной структуры выражен слабо, даже в случае лигандов простейшего типа (непротяженных невзаимодействующих).

Для случая протяженных взаимодействующих лигандов с избирательным характером связывания теория плавления не разработана.

Из изложенного выше следует, что необходима более строгая теория, которая, с одной стороны, позволила бы установить пределы применимости существующих подходов, а с другой — проводить расчеты в случае более сложных, соответствующих реальным системам, моделей взаимодействия лигандов с ДНК, а также параметров комплекса (например, средней длины расплавленных участков), которые в принципе нельзя рассматривать, используя результаты работ [1—11].

Для разработки такой теории использован подход, предложенный в работах [12—14]. Его сопоставление [17, 20] со строгими теориями [15—17] показало, что предложенный в них приближенный метод учета петель, образующих расплавленными участками, дает верные результаты при определении температуры плавления ( $T_m$ ) и ширины температурного интервала перехода спираль—клубок ( $\Delta T$ ). При расчете степени денатурации погрешность не превышает 1—5 %, а средней длины расплавленных участков — 50 %.

В настоящем сообщении рассматривается теория плавления комплекса гетерогенной ДНК с гетерогенными лигандами, характеризующимися контактным взаимодействием между собой при адсорбции, протяженностью и избирательностью связывания с определенными последовательностями пар оснований. При расчете влияния лигандов учитывается наличие границ между спиральными и расплавленными областями.

### Модель комплекса ДНК — лиганд и характеризующие ее параметры

Предполагается, что ДНК является гетерополимером конечной длины с известной первичной структурой, состоящим из звеньев двух типов (*AT*- и *GC*-пар). Каждое звено может находиться в спиральном или расплавленном состоянии. Свободная ДНК без лигандов харак-

теризуется следующими параметрами [12—14]:  $T_{AT}$ ,  $T_{GC}$  — температуры плавления полиАТ и полиGC, которые определяются путем экстраполяции зависимости  $T_m(x)$  соответственно к нулю и единице, где  $T_m(x)$  — температура плавления ДНК с GC-составом, равным  $x$ ;  $\Delta H_{AT}$  — молярная энтальпия плавления полиАТ, вычисляемая подобным образом;  $\sigma$  — фактор кооперативности плавления;  $p_j s$  — статистический вес спирального состояния  $j$ -го звена цепи, где  $p_j$  и  $s$  определяются по формулам:

$$s = \exp [\Delta H_{AT} (T_{AT} - T) / (RT T_{AT})] \quad (1)$$

для АТ-пары,

$$p_j = \begin{cases} 1 \\ \exp [\Delta H_{AT} (T_{GC} - T_{AT}) / (RT T_{AT})] \end{cases} \quad (2)$$

для GC-пары, где  $R$  — газовая постоянная.

Для учета образования петель расплавленными участками ДНК согласно [13]  $\sigma$  заменяются на  $\bar{\nu}\sigma$ , а  $s$  — на  $Qs$ , где

$$Q = \exp(\alpha/\bar{\nu}_1), \quad \mu = \exp(\alpha/\bar{\nu}_1^\alpha), \quad (3)$$

$\bar{\nu}_1$  — средняя длина расплавленных участков ДНК,  $\alpha = 3/2$ .

Алгоритм расчета  $\bar{\nu}_1$  для случая комплексов ДНК с лигандами будет рассмотрен отдельно.

Взаимодействие лигандов с ДНК характеризуется следующими параметрами.

1.  $c_0$  — молярная концентрация свободных лигандов в растворе;  
2.  $m_i$  — число пар оснований, закрытых одним лигандом на участках типа  $i$  (длина лиганда). В дальнейшем полагаем, что  $i=1$  соответствует расплавленному участку, а  $i=2$  — спиральному. Лиганд представляется состоящим из  $m_1$  звеньев (узлов) на расплавленных участках и из  $m_2$  звеньев — на спиральных. Каждый узел закрывает одно звено ДНК. Используют модель взаимодействия, предложенную в [21].

3. Статистический вес контактов между лигандами равен:  $a_i$ , если рассматриваемое звено ДНК находится в состоянии  $i$  и взаимодействует с последним звеном лиганда, а следующее за ним звено также находится в состоянии  $i$ , но взаимодействует с первым звеном лиганда;  $a_{ii'}$ , если рассматриваемое звено ДНК находится в состоянии  $i$  и взаимодействует с последним звеном лиганда, а следующее за ним звено ДНК находится в состоянии  $i'$  ( $i \neq i'$ ) и взаимодействует с первым звеном лиганда.

4. Статистический вес контакта между звеном лиганда и звеном ДНК. Используя модель взаимодействия, предложенную в [21], представим лиганд состоящим из звеньев одного или нескольких типов. Тогда статистический вес контакта  $j$ -го звена цепи ДНК с  $L$ -м звеном лиганда на участках типа  $i$  равен  $c_{ijL}$ , где

$$c_{ijL} = \begin{cases} A_{Li}, & \text{если } j\text{-е звено ДНК АТ-пара,} \\ G_{Li}, & \text{если } j\text{-е звено ДНК GC-пара.} \end{cases} \quad (4)$$

Отметим, что если  $L$ -е звено лиганда контакта с ДНК не образует, то  $c_{ijL} = 1$ .

Константа связывания ( $K_{j+1, j+m_i}$ ) на участках с заданной последовательностью звеньев с номерами  $j+1, j+m_i$  (первое звено лиганда закрывает  $j+1$ -е звено ДНК, а последнее —  $j+m_i$ -е) равна  $\prod_{L=1}^{m_i} c_{i, j+L, L}$ . Следовательно, статистический вес для лиганда, не взаимодействующего с соседним, адсорбированного на звеньях с номерами  $j+1, j+m_i$ , равен

$$K_{j+1, j+m_i} c_0 = \prod_{L=1}^{m_i} (c_{i, j+L, L} / c_0). \quad (5)$$

### Статистические веса состояний звеньев. Матрица состояний

Используя формализм Зимма и Брэгга для одномерной модели Изинга [22], развитый в работах [12, 13, 23], рассмотрим систему ДНК с лигандами, в которой свободная энергия каждого звена ДНК зависит как от состояния данного звена, так и от состояния звена, следующего за ним.

Если каждое звено ДНК взаимодействует только с одним звеном лиганда, то оно может находиться в  $m_1+m_2+2$  состояниях: 1 — расплавленное звено без лиганда; 2 — спиральное звено без лиганда; 3 — расплавленное звено ДНК, взаимодействующее с первым звеном лиганда; ...;  $m_1+2$  — расплавленное звено ДНК, взаимодействующее с последним ( $m_1$ -м) звеном лиганда;  $m_1+3$  — спиральное звено, взаимодействующее с первым звеном лиганда; ...;  $m_1+m_2+2$  — спиральное звено, взаимодействующее с последним ( $m_2$ -м) звеном лиганда.

Таким образом, каждое звено ДНК характеризуется  $(m_1+m_2+2)^2$  статистическими весами. Приведем выражения для них, используя следующие обозначения:

$$X_j = Qp_j s, \quad Y_j = \mu Qp_j s, \quad Z_{1jL} = c_{1jL} \frac{m_1}{V} \bar{c}_0, \quad Z_{2jL} = c_{2jL} \frac{m_2}{V} \bar{c}_0.$$

Свободному расплавленному звену независимо от его типа (AT- или GC-пара) и независимо от состояния звена, следующего за ним, задаем, как и в [12—14], статистический вес, равный единице. Статистический вес свободного нерасплавленного звена равен  $X_j$ , если следующее за ним звено также нерасплавлено, и  $Y_j$ , если расплавлено.

В случае, когда  $j$ -е звено находится в расплавленном состоянии и взаимодействует с  $L$ -м звеном лиганда, причем  $L \neq m_1$ , статистический вес такого состояния равен  $Z_{1jL}$ . При  $L = m_1$ , т. е. при взаимодействии рассматриваемого  $j$ -го звена ДНК с последним звеном лиганда, статистический вес равен  $Z_{1jm_1}$ , если  $j+1$ -е звено является свободным;  $a_1 Z_{1jm_1}$  — если  $j+1$  является расплавленным и взаимодействует с первым звеном лиганда;  $a_{12} Z_{1jm_1}$  — если  $j+1$ -е звено является спиральным и взаимодействует с первым звеном лиганда.

Для  $j$ -го звена ДНК в спиральном состоянии, взаимодействующего с  $L$ -м звеном лиганда, получаем следующие статистические веса:  $X_j Z_{2jL}$ , если  $L \neq m_2$ , а также если  $L = m_2$  и  $j+1$ -е звено находится в спиральном свободном состоянии;  $a_2 X_j Z_{2jm_2}$ , если  $j+1$ -е звено находится в спиральном состоянии и взаимодействует с первым звеном лиганда.

В случае, когда  $j+1$ -е звено расплавлено, выражения для статистических весов сохраняют прежний вид, только  $X_j$  заменяется на  $Y_j$ , а  $a_2$  — на  $a_{21}$ .

Для примера запишем матрицу статистических весов для непротяженных лигандов ( $m_1 = m_2 = 1$ ), в которой номер строки означает состояние рассматриваемого  $j$ -го звена, а номер столбца —  $j+1$ -го:

$$D_j = \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 & 1 \\ Y_j & X_j & Y_j & X_j \\ Z_{1j1} & Z_{1j1} & Z_{1j1} a_1 & Z_{1j1} a_{12} \\ Y_j Z_{2j1} & X_j Z_{2j1} & Y_j Z_{2j1} a_{21} & X_j Z_{2j1} a_2 \end{pmatrix}. \quad (6)$$

В случае протяженных лигандов, взаимодействующих с одинаковым числом пар оснований, на спиральных и расплавленных участках ( $m_1 = m_2$ ) ненулевые элементы матрицы  $D_j$  принимают следующий вид:

$$\begin{aligned} D(1, 1) &= 1; & D(1, 2) &= 1; & D(1, 3) &= 1; & D(1, m_1 + 3) &= 1; \\ D(2, 1) &= Y_j; & D(2, 2) &= X_j; & D(2, 3) &= Y_j; & D(2, m_1 + 3) &= X_j; \\ D(i, i+1) &= Z_{1j(i-2)}; & D(i, m_1 + 1 + i) &= Z_{1j(i-2)}; & i &= 3, m_1 + 1 \\ D(m_1 + 2, 1) &= Z_{1jm_1}; & D(m_1 + 2, 2) &= Z_{1jm_1}; & D(m_1 + 2, 3) &= a_1 Z_{1jm_1}; \end{aligned}$$

$$D(m_1 + 2, m_1 + 3) = a_{12} Z_{1j m_1}; \quad (7)$$

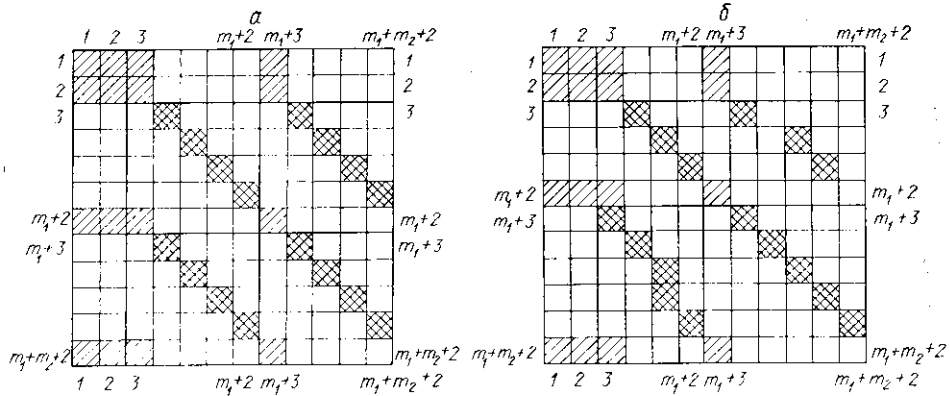
$$D(i, i - m_1 + 1) = Y_j Z_{2j(i - m_2 - 2)}; \quad D(i, i + 1) = X_j Z_{2j(i - m_1 - 2)},$$

$$i = (m_1 + 3, m_1 + m_2 + 1);$$

$$D(m_1 + m_2 + 2, 1) = Y_j Z_{2j m_2}; \quad D(m_1 + m_2 + 2, 2) = X_j Z_{2j m_2};$$

$$D(m_1 + m_2 + 2, 3) = a_{21} Y_j Z_{2j m_2}; \quad D(m_1 + m_2 + 2, m_1 + 3) = a_2 X_j Z_{2j m_2}.$$

На рисунке, *a* показано расположение ненулевых элементов матрицы  $D_j$ . Видно, что их можно разбить на две группы. К первой группе



Расположение ненулевых элементов матрицы статистических весов: *a* —  $m_1 = m_2$  ( $m_1 = m_2 = 5$ ); *b* —  $m_1 \neq m_2$  ( $m_1 = 4, m_2 = 6$ ).

Arrangement of the nonzero elements of statistical weight matrix: *a* —  $m_1 = m_2$  ( $m_1 = m_2 = 5$ ); *b* —  $m_1 \neq m_2$  ( $m_1 = 4, m_2 = 6$ ).

отнесем элементы, наличие которых не зависит от длины лиганда. Это первые три элемента: 1-й, 2-й,  $m_1 + 2$ -й и  $m_1 + m_2 + 2$ -й строк и 1-й, 2-й,  $m_1 + 2$ -й,  $m_1 + m_2 + 2$ -й элементы  $m_1 + 3$  столбца.

Ко второй группе относятся элементы, появляющиеся только в случае протяженных лигандов ( $m_1, m_2 \geq 2$ ). Это элементы одной большой и двух малых диагоналей. Положение этих элементов задается соотношениями:

$$(i, i + 1), \text{ где } i = \overline{3, m_1 + m_2 + 1} \text{ — «большая диагональ»,}$$

$$(i, i - m_1 + 1), \text{ где } i = \overline{m_1 + 3, m_1 + m_2 + 1} \text{ — I «малая диагональ»,} \quad (8)$$

$$(i, i + m_1 + 1), \text{ где } i = \overline{3, m_1 + 1} \text{ — II «малая диагональ».$$

Элементы «большой диагонали» соответствуют состояниям, в которых соседние звенья лиганда лежат на участках одного типа (спиральных или расплавленных). Элементы первой «малой диагонали» соответствуют состояниям, когда  $L$ -е звено лиганда взаимодействует с  $j$ -м спиральным звеном ДНК, а  $L + 1$ -е звено лиганда — с  $j + 1$ -м расплавленным звеном ДНК. Элементы второй «малой диагонали» соответствуют обратной ситуации:  $L$ -е звено лиганда взаимодействует с  $j$ -м расплавленным звеном, а  $L + 1$ -е звено лиганда — с  $j + 1$ -м спиральным звеном ДНК.

В случае, когда лиганды на спиральных и расплавленных участках закрывают различное число пар оснований ( $m_1 \neq m_2$ ), положение элементов «малых диагоналей» изменяется и формула (8) становится неприемлемой. Это обусловлено тем, что если  $j$ -е спиральное звено ДНК взаимодействует с  $L$ -м узлом лиганда, то  $j + 1$ -е расплавленное звено взаимодействует не с  $L + 1$ -м узлом, как было в предыдущем случае ( $m_1 = m_2$ ), а с узлом, номер которого равен  $[m_1(L/m_2)] + 1$ , где  $[ ]$  — целая часть числа. Поэтому номера столбцов ненулевых элементов первой «малой диагонали» определяются по формуле

$$3 + \left\lfloor \frac{i - m_1 - 2}{m_2} m_1 \right\rfloor, \quad (9)$$

а второй —

$$3 + m_1 + \left[ \frac{i-2}{m_1} m_2 \right], \quad (10)$$

где  $i$  — номер строки.

Расположение ненулевых элементов в случае  $m_1 \neq m_2$  изображено на рисунке, б.

#### Расчет кривой плавления и других характеристик комплекса ДНК — лиганд

Зная матрицу  $D_j$ , статистическую сумму цепи длиной  $N$ , каждое звено которой может находиться в  $m_1 + m_2 + 2$ -состояниях, можно, согласно [23], представить в следующем виде:

$$Z_N = (1, \dots, 1) \prod_{j=1}^N D_j \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}, \quad (11)$$

где размерность вектора-строки и вектора-столбца равна  $m_1 + m_2 + 2$ , или

$$Z_N = A_N \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}, \quad (12)$$

где  $A_N$  — вектор-строка, которая вычисляется по рекуррентной формуле

$$A_j = A_{j-1} D_j. \quad (13)$$

Для расчета кривой плавления ДНК и параметров, характеризующих комплексообразование, необходимо знать производные  $A_j$  по  $s$ ,  $p$ ,  $\sigma$ ,  $A_{Li}$ ,  $G_{Li}$ ,  $a_i$ ,  $a_{ii'}$ ,  $\mu$ ,  $Q$ . Эти производные вычисляются по рекуррентной формуле

$$\frac{\partial A_j}{\partial a} = A_{j-1} \frac{\partial D_j}{\partial a} + \frac{\partial A_{j-1}}{\partial a} D_j, \quad (14)$$

где  $A_0 = (1, \dots, 1)$ ;  $\partial A_0 / \partial a = (0, \dots, 0)$ .

Для расчета ширины интервала плавления ( $\Delta T$ ) и дифференциальной кривой плавления необходимо вычислить вторую производную по  $s$ , рекуррентная формула для которой имеет следующий вид:

$$\frac{\partial^2 A_j}{\partial s^2} = 2 \frac{\partial A_{j-1}}{\partial s} \frac{\partial D_j}{\partial s} + \frac{\partial^2 A_{j-1}}{\partial s^2} D_j, \quad (15)$$

где  $\partial A_0 / \partial s = \partial^2 A_0 / \partial s^2 = (0, \dots, 0)$ .

При вычислении параметров  $\mu$  и  $Q$  используют производные второго порядка, которые определяются по формулам:

$$\partial^2 A_0 / (\partial a \partial b) = \partial A_0 / \partial a = \partial A_0 / \partial b = 0, \quad (16)$$

$$\frac{\partial^2 A_j}{\partial a \partial b} = \frac{\partial A_{j-1}}{\partial b} \frac{\partial D_j}{\partial a} + A_{j-1} \frac{\partial^2 D_j}{\partial a \partial b} + \frac{\partial A_{j-1}}{\partial a} \frac{\partial D_j}{\partial b} + \frac{\partial^2 A_{j-1}}{\partial a \partial b} D_j. \quad (17)$$

Следует отметить, что в реализованном алгоритме все производные матрицы  $D_j$  определяют аналитически.

Основными экспериментальными параметрами являются степень спиральности ДНК ( $\Theta_2$ ) и ее первая производная по температуре ( $\partial \Theta_2 / \partial T$ ):

$$\Theta_2 = \frac{s}{NZ_N} \frac{\partial Z_N}{\partial s}, \quad (18)$$

$$\frac{\partial \Theta_2}{\partial T} = - \left[ \frac{\partial \Theta_2}{\partial s} s + \frac{\partial \Theta_2}{\partial p} p \left( \frac{T_{GC}}{T_{AT}} - 1 \right) \right] \frac{\Delta H_{AT}}{RT^2}, \quad (19)$$

где

$$\frac{\partial \Theta_2}{\partial s} = \frac{s}{NZ_N} \left[ \frac{\partial^2 Z_N}{\partial s^2} + \frac{1}{s} \frac{\partial Z_N}{\partial s} - \frac{1}{Z_N} \left( \frac{\partial Z_N}{\partial s} \right)^2 \right], \quad (20)$$

$$\frac{\partial \Theta_2}{\partial p} = \frac{s}{NZ_N} \left[ \frac{\partial^2 Z_N}{\partial s \partial p} - \frac{1}{Z_N} \frac{\partial Z_N}{\partial p} \frac{\partial Z_N}{\partial s} \right]. \quad (21)$$

Для определения числа спиральных и расплавленных областей ( $n$ ) средней длины спиральных и расплавленных участков ( $v_2, v_1$ ), вклада  $AT$ - и  $GC$ -пар в степень спиральности ДНК пользуемся известными формулами (см., например, [12]):

$$n = \frac{\sigma}{Z_N} \frac{\partial Z_N}{\partial \sigma}, \quad (22)$$

$$v_i = \Theta_i N / n, \quad (23)$$

$$\Theta_{2GC} = \frac{p}{NZ_N} \frac{\partial Z_N}{\partial p}, \quad (24)$$

$$\Theta_{2AT} = \Theta_2 - \Theta_{2GC}, \quad (25)$$

где  $\Theta_1$  — степень денатурации, а  $\Theta_2$  — степень спиральности.

Число лигандов, под звеном  $L$  которых находится  $AT$ - или  $GC$ -пара в состоянии  $i$ , вычисляется по формулам:

$$k_{iAL} = \frac{A_{Li}}{Z_N} \frac{\partial Z_N}{\partial A_{Li}}; \quad k_{iGL} = \frac{G_{Li}}{Z_N} \frac{\partial Z_N}{\partial G_{Li}}. \quad (26)$$

Для суммарного числа лигандов, адсорбированных на участках типа  $i$  (расплавленных —  $i=1$ , спиральных —  $i=2$ ), имеем

$$k_i = k_{iAL} + k_{iGL}, \quad (27)$$

где  $L$  может принимать любые значения от 1 до  $m_i$ .

Относительная концентрация лигандов на спиральных и расплавленных участках ( $c_i$ ) равна

$$c_i = k_i / (\Theta_i N). \quad (28)$$

Число взаимодействующих между собой лигандов на участках типа  $i$  вычисляется по формуле

$$u_i = \frac{a_i}{Z_N} \frac{\partial Z_N}{\partial a_i}, \quad (29)$$

а средняя протяженность блоков, образованных этими лигандами,

$$v_{L_i} = k_i / (k_i - u_i). \quad (30)$$

По формулам (1) — (30) можно вычислить все характеристики комплекса ДНК с лигандами.

Авторы выражают признательность М. Д. Франк-Каменецкому за плодотворное обсуждение результатов работы.

## THEORY OF HELIX-COIL TRANSITION OF THE HETEROGENEOUS DNA-HETEROGENEOUS LIGANDS COMPLEXES

A. A. Akhrem, A. S. Fridman, D. Yu. Lando

Institute of Bioorganic Chemistry,  
Academy of Sciences of the Byelorussian SSR, Minsk

### Summary

A theory is suggested for describing the helix-coil transition of heterogeneous DNA with a given primary structure in the presence of heterogeneous ligands which are characterized by the contact interaction with each other under adsorption on DNA, by extension and selective binding with definite sequences of base pairs. The ligand heterogeneity and the influence of boundaries between coil and helix regions on the complex melting are taken into account in the theory. An algorithm is developed for calculating the melting curve, the melting and relative concentration of ligands bound to coil and helix DNA regions as well as for other characteristics of the DNA-ligand complex.

1. Франк-Каменецкий М. Д. Рассмотрение перехода спираль — клубок в гомополимерах методом наиболее вероятного распределения.— Молекуляр. биология, 1968, 2, № 3, с. 408—419.
2. Франк-Каменецкий М. Д., Карапетян А. Т. К теории плавления комплексов ДНК с низкомолекулярными веществами.— Там же, 1972, 6, № 4, с. 621—627.
3. Ландо Д. Ю., Крот В. И., Франк-Каменецкий М. Д. Плавление комплексов ДНК с протяженными лигандами.— Там же, 1975, 9, № 6, с. 856—860.
4. Ахрем А. А., Ландо Д. Ю., Крот В. И. Исследование плавления нуклеотидов. I. Теория перехода спираль — клубок ДНК в присутствии белков с кооперативным характером взаимодействия при обратимом связывании.— Там же, 1976, 10, № 6, с. 1332—1340.
5. Ахрем А. А., Ландо Д. Ю. Влияние лигандов с избирательным характером взаимодействия на переход спираль — клубок ДНК. I. Модель. Теория.— Там же, 1979, 13, № 5, с. 1098—1109.
6. Влияние лигандов с избирательным характером взаимодействия на переход спираль — клубок ДНК. II. Разложение кривой плавления ДНК на составляющие. Обратная задача о плавлении ДНК с блочным строением. Определение зависимостей относительного содержания центров связывания лигандов от степени спиральности ДНК/Д. Ю. Ландо, А. Н. Синякин, А. С. Фридман и др.— Там же, 1980, 14, № 1, с. 173—181.
7. Ландо Д. Ю., Иванова М. А., Ахрем А. А. Влияние изменения стехиометрии комплекса ДНК — лиганд при тепловой денатурации ДНК на параметры перехода спираль — клубок.— Там же, 1980, 14, № 6, с. 1281—1288.
8. Ахрем А. А., Ландо Д. Ю. Влияние лигандов с избирательным характером взаимодействия на переход спираль — клубок ДНК. III. Расчет кривых плавления комплексов ДНК с лигандами.— Там же, 1981, 15, № 5, с. 1083—1091.
9. Ландо Д. Ю., Кульба А. М., Ахрем А. А. Влияние лигандов с избирательным характером взаимодействия на переход спираль — клубок ДНК. IV. Тепловая денатурация ДНК в кислой среде.— Там же, 1981, 15, № 5, с. 1093—1101.
10. Ахрем А. А., Ландо Д. Ю. Влияние лигандов с избирательным характером взаимодействия на переход спираль — клубок ДНК, содержащей сателлитные фракции.— Вестн АН БССР, 1981, № 2, с. 13—19.
11. McGhee J. D. Theoretical calculations of the helix-coil transition of DNA in the presence of large cooperatively binding ligands.— Biopolymers, 1976, 14, N 7, p. 345—375.
12. К теории перехода спираль — клубок в ДНК/А. А. Веденов, А. М. Дыхне, А. Д. Франк-Каменецкий, М. Д. Франк-Каменецкий.— Молекуляр. биология, 1967, 1, № 3, с. 313—320.
13. Франк-Каменецкий М. Д., Франк-Каменецкий А. Д. Учет двуничтотости в теории перехода спираль — клубок в ДНК.— Там же, 1969, 3, № 3, с. 375—383.
14. Fine structure of DNA melting curves/Yu. L. Lyubchenko, M. D. Frank-Kamenetskii, A. V. Vologodskii et al.— Biopolymers, 1976, 15, N 6, p. 1019—1036.
15. Wartell R. M., Montroll E. W. Equilibrium denaturation of natural and of periodic synthetic DNA molecules.— Adv. Chem. Phys., 1972, 22, p. 129—203.
16. Poland D. Recursion relation generation of probability profiles for specific-sequence macromolecules.— Biopolymers, 1974, 13, N 9, p. 1859—1871.
17. Fixman M., Freiere J. J. Theory of DNA melting curves.— Ibid, 1977, 16, N 12, p. 2693—2704.
18. Заседателев А. С., Гурский Г. В., Волькенштейн М. В. Теория одномерной адсорбции. I. Адсорбция малых молекул на гомополимере.— Молекуляр. биология, 1971, 5, № 2, с. 245—251.
19. Гурский Г. В., Заседателев А. С. Точные соотношения для расчета связывания регуляторных белков и других лигандов на двухтяжевых полинуклеотидах.— Биофизика, 1978, 23, № 5, с. 932—946.



20. *Lukashin A. V., Vologodskii A. V., Frank-Kamenetskii M. D.* Comparison of different theoretical description of helix-coil transitions in DNA.— *Biopolymers*, 1976, **15**, N 9, p. 1841—1844.
21. *Zasedatelev A. S., Gursky G. V., Volkenstein N. V.* Binding isotherms of small molecules to DNA.— *Stud. biophys.*, 1973, **40**, N 1, p. 79—82.
22. *Zimm B. H., Bragg J. K.* Theory of the phase transition between helix and random coil in polypeptide chains.— *J. Chem. Phys.*, 1959, **31**, N 2, p. 526—535.
23. *Флору П.* Статистическая механика цепных молекул.— М.: Мир, 1971.—358 с.

Ин-т биоорган. химии АН БССР, Минск

Получено 22.10.84

УДК 612.398.145.1:612.015.3:547.962.2:576.315.42

## РОЛЬ ПОЛИАНИОНОВ КАК КОНФОРМОНОВ И КОНКУРЕНТОВ ДНК В ОРГАНИЗАЦИИ ХРОМАТИНА

**В. Д. Папонов**

При исследовании хроматина, который можно рассматривать как генетический аппарат клеток [1], прежде всего приходится сталкиваться с многокомпонентностью его химического состава и динамичностью структурной организации, что проявляется в процессах транскрипции генов, репликации ДНК и репродукции хромосом в делящихся клетках. Многокомпонентность и динамичность структуры хроматина затрудняют его изучение и описание. В этой связи может оказаться полезной классификация компонентов хроматина, разделяющая их по составу на поликатионы и полианионы, а по времени пребывания в комплексе с ДНК — на перманентные и транзитные. Однако даже такая простейшая классификация осложняется тем, что белки хроматина являются носителями как отрицательных, так и положительных зарядов, а относительное количество этих зарядов может меняться за счет ферментативной модификации. Тем не менее основные белки, в частности гистоны, часто относят к поликатионам, а кислые белки — к полианионным компонентам хроматина. К полианионным компонентам относятся РНК и другие полифосфаты, а также сульфированные полисахариды. Важнейшим полианионом хроматина является ДНК.

На основе вышеуказанной классификации компонентов хроматина в настоящей работе сделана попытка проанализировать характер их взаимоотношений с акцентом на выяснении роли полианионных факторов, обнаруженных в некоторых клетках в виде комплексов с молекулами, составляющими внехромосомный пул гистонов.

Во-первых, это могут быть отношения типа «слуги — господина». Действительно, перманентные и транзитные компоненты хроматина могут служить соответственно постоянным и временным интересам ДНК, хранящей в себе наследственную информацию и выдающей ее в ходе транскрипции. В этом случае полианионные и поликатионные компоненты хроматина предназначены для организации необходимого конформационного состояния ДНК или хромосомной фибриллы. Такие компоненты, создающие новую конформацию у субстрата, с которым они взаимодействуют, можно назвать конформонами (по аналогии с репликациями, транскрипциями и т. д.), оставив термин «конформеры» для обозначения структурных вариантов самого субстрата, реализующихся в разных условиях, т. е. для обозначения конформационных изомеров [2]. В англоязычной литературе в качестве синонима конформонам, хотя и с более широким смыслом, существует термин «shaperon» — формирователь.

Представления о том, что определенные компоненты хроматина (названные выше конформонами) могут изменять конформацию ДНК или структурное состояние участков фибрилл хроматина (нередко го-