

УДК 541(64+183.12)

СТАТИСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ КООПЕРАТИВНОЙ РЕАКЦИИ  
МЕЖДУ СЛАБЫМИ ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТАМИ

*В. В. Луценко, А. Б. Зезин, А. А. Лопаткин*

Кооперативные реакции между полиэлектролитами рассмотрены на основании конкретной статистической модели, представляющей собой чередование связанных участков и симметричных петель из клубкообразных единиц. Для расчета статистической суммы для рассматриваемой модели применен метод Лифсона, что значительно упрощает математический аппарат. Теоретические зависимости  $\theta$  от pH сопоставлены с экспериментальными данными, полученными для реакций между слабыми полиэлектролитами. Параметры кооперативности, определенные для полиэлектролитных систем, имеют значения, лежащие в пределах 0,33–0,04, и близки к значению параметра кооперативности для перехода спираль – клубок в молекулах ДНК. Это указывает на глубокую аналогию между кооперативным связыванием макромолекул слабых полиэлектролитов и переходом спираль – клубок в молекулах ДНК.

В предыдущей работе [1] был дан полный термодинамический анализ равновесий реакций между слабыми полиэлектролитами. Такой анализ, проведенный для большинства реакций, описанных в работе [2], показал, что для всех изученных систем константа связывания противоположно заряженных звеньев  $K_2$  возрастает с увеличением степени превращения  $\theta$ , что отражает кооперативный характер взаимодействия между полиэлектролитами. Такой подход удобен для анализа экспериментальных данных, поскольку позволяет рассматривать реакции между полиэлектролитами с общих позиций термодинамики равновесных процессов, не обращаясь к конкретной модели.

Для более детального исследования процесса кооперативного спаривания макромолекул полиэлектролитов необходимо перейти к рассмотрению конкретной статистической модели.

В настоящее время мы не располагаем достаточной информацией о структуре комплекса на различных ступенях его формирования, что, безусловно, важно при построении конкретной статистической модели. Тем не менее не вызывает сомнения, что процесс кооперативного спаривания макромолекул полиэлектролитов подобен кооперативному переходу в ДНК – межцепному связыванию и упаковке оснований вдоль цепи.

Проблема теоретического описания перехода спираль – клубок в ДНК была рассмотрена Хиллом [3], Зиммом [4], Франк-Каменецким [5] и др. [6]. Модель частично «расплавленной» двойной спирали ДНК, рассматриваемая в этих работах, представляет чередование спиральных участков и петель из клубкообразных единиц.

В данной статье сделана попытка теоретического рассмотрения кооперативных реакций между слабыми полиэлектролитами на основе конкретной статистической модели, аналогичной той, которая была использована Зиммом [4] для описания перехода в ДНК. Полученные результаты сопоставлены с экспериментальными данными.

**Модель.** Рассмотрим две цепочки, составленные из  $n$  комплементарных звеньев А и В, где  $n$  достаточно велико ( $n \rightarrow \infty$ ), так что можно пренебречь концевыми эффектами. Звенья могут образовать контакт (солевая связь)

или находиться в клубкообразном состоянии (в петле). Статистический вес связанной пары звеньев А и В обозначим через  $\omega$ . Статистический вес пары звеньев А и В в петле (за исключением пары звеньев А и В, находящихся на границе контакт — петля) обозначим через  $u$ . Если  $u'$  и  $u''$  — статистические веса звеньев А и В в петле, то  $u=u'\cdot u''$ . Если звенья А и В находятся на границе контакт — петля, то соответствующий такому состоянию звеньев статистический вес обозначим через  $u\sigma$ , где  $\sigma$  — параметр кооперативности, учитывающий возмущение, вносимое в поведение системы границами контакт — петля.

Рассмотрим самый простой случай, когда петли симметричны, т. е. числа звеньев А и В, входящих в петлю, равны. Схематически состояние двух взаимодействующих цепочек полиэлектролитов представлено на рис. 1, где участки последовательно связанных звеньев, имеющих на схеме лестничную структуру, чередуются с симметричными петлями; концы цепочек могут находиться в свободном состоянии.

Доля связанных звеньев А и В определяется с помощью уравнения

Рис. 1. Схематическое представление модели двух взаимодействующих цепочек полиэлектролитов

$$\theta = \frac{1}{n} \frac{\partial \ln G^{(n)}}{\partial \ln \omega}, \quad (1)$$

где  $G^{(n)}$  — статистическая сумма для рассматриваемой модели.

Для нахождения  $G^{(n)}$  воспользуемся методом, предложенным Лиффсоном [7]. Тогда  $G^{(n)}=x_1^n$ , где  $x_1$  — наибольший корень уравнения (2)

$$U(x)V(x)=1 \quad (2)$$

$$\left. \begin{aligned} U(x) &= \sum_{i=1}^{\infty} u_i x^{-i} \\ V(x) &= \sum_{j=2}^{\infty} v_j x^{-j} \end{aligned} \right\}, \quad (3)$$

где  $u_i$  и  $v_j$  — статистические веса непрерывных последовательностей из  $i$  и  $j$  пар звеньев А и В в петле и в связанном состоянии.

Для нахождения статистического веса  $u_i$  необходимо знать конформационную энтропию петель любого размера. Для гауссовых цепей, пренебрегая эффектами исключенного объема, Флори [8] получил следующую зависимость конформационной энтропии петли от числа составляющих ее статистических единиц  $N$

$$S(N)=R[N \ln \Omega - A - \frac{3}{2} \ln N], \quad (4)$$

где  $A$  — константа, зависящая от ограничений, накладываемых на минимальную петлю,  $R \ln \Omega$  — конформационная энтропия свободной цепи в расчете на одну статистическую единицу.

Используя зависимость (4), легко получить выражение для статистического веса петли из  $i$  пар звеньев А и В

$$u_i = \frac{\sigma^2 u^i}{i^{3/2}} \quad (5)$$

Параметр кооперативности  $\sigma$  учитывает отклонения от статистики гауссовых цепей при переходе к малым петлям. Он входит в теорию в качестве эмпирического параметра.

Простой анализ выражения (5) приводит к выводу о том, что образование двух малых петель вместо одной большой невыгодно с энтропийной точки зрения.

зрения. Например, если вместо одной большой петли, состоящей из  $i$  пар звеньев А и В, образовать две одинаковые малые петли, состоящие из  $i/2$  пар звеньев А и В, то изменение конформационной энтропии будет равно:  $\Delta S_{\text{конф}} = R \ln u_i - 2R \ln u_{i/2} = R \left( \frac{3}{2} \ln i - \ln 8\sigma^2 \right)$ . Если принять, что  $\sigma^2 < 0,125$ ,

то всегда  $\Delta S_{\text{конф}} > 0$ . Таким образом, закон изменения конформационной энтропии петли при изменении ее размера указывает на образование упорядоченных «лестничных» структур комплексов.

Выражение для  $v_j$  имеет вид

$$v_j = \omega^j \quad (6)$$

Поскольку использование выражения (5) для  $u_i$  приводит к определенным математическим трудностям, мы заменим его более простым

$$u_i = \frac{\sigma^2 u^4}{i} \quad (7)$$

Теперь суммы рядов (3) легко вычисляются

$$\left. \begin{array}{l} U(x) = \sigma^2 \ln(1 - u/x)^{-1} \\ V(x) = \omega/(x - \omega) \end{array} \right\} \quad (8)$$

Решая уравнение (1) совместно с уравнениями (2) и (8), получим

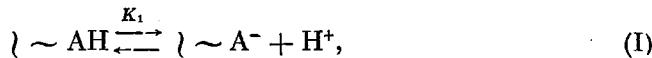
$$\theta = \left[ 1 + \frac{\sigma^2 y}{x_1^*(x_1^* - y)} \right]^{-1}, \quad (9)$$

где  $x_1^* = x_1/\omega$  и  $y = u/\omega$ .

Таким образом, уравнение (9) совместно с выражениями (2) и (8) позволяет рассчитать теоретические зависимости  $\theta$  от  $y$  для различных значений  $\sigma$ .

Для нахождения зависимости  $y$  от макроскопических параметров системы рассмотрим вначале отдельно цепочку поликислоты, а затем цепочку полиоснования, входящие в петлю.

Каждая функциональная группа поликислоты в петле может находиться в двух формах (ионизированной и неионизированной), соотношение между которыми определяется равновесием



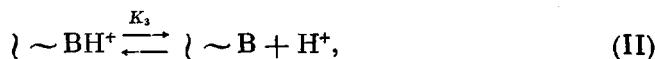
где  $K_1$  — константа диссоциации поликислоты.

Обозначим через  $\lambda_{11}$  и  $\lambda_{10}$  статистические веса неионизированной и ионизированной форм звена А;  $\mu = \mu_0 + RT \ln a_{\text{H}^+}$  — химический потенциал водородных ионов в растворе.

Если пренебречь влиянием функциональных групп друг на друга в петле, то, используя снова формализм Лифсона, получим уравнение, связывающее  $u'$  с активностью водородных ионов

$$u' = \lambda_{10} \left( 1 + \frac{a_{\text{H}^+}}{K_1} \right); \quad \left( K_1 = \frac{\lambda_{10}}{\lambda_{11}} \cdot e^{-\frac{\mu_0}{RT}} \right) \quad (10)$$

Для цепочки полиоснования (В-цепочка) каждая функциональная группа в петле может также находиться в двух формах, соотношение между которыми определяется из равновесия



где  $K_2$  — кислотная константа диссоциации полиоснования.

Аналогичным образом получим выражение для  $u''$

$$u'' = \lambda_{20} (1 + K_2 / a_{\text{H}^+}), \quad (11)$$

где  $\lambda_{20}$  — статистический вес звена В в ионизованной форме.

$$u=u'u''=\lambda_{10}\lambda_{20}(1+a_{\text{H}^+}/K_1)(1+K_3/a_{\text{H}^+}) \quad (12)$$

Величину  $u$  можно представить как произведение фактора  $\lambda_{10}\lambda_{20}$ , не зависящего от  $a_{\text{H}^+}$ , и фактора  $Z$ , учитывающего влияние, оказываемое водородными ионами на реакцию между полиэлектролитами

$$Z = \left(1 + \frac{a_{\text{H}^+}}{K_1}\right) \left(1 + \frac{K_3}{a_{\text{H}^+}}\right) \quad (13)$$

Величину  $\omega/\lambda_{10}\lambda_{20}$  обозначим через  $K_2$  ( $K_2$  — константа равновесия образования изолированной солевой связи между заряженными звеньями А и В)



Теперь уравнение (12) запишется в виде

$$y=Z/K_2 \quad (14)$$

Уравнение (14) устанавливает связь параметра  $y$  с активностью водородных ионов в растворе.

Поскольку для реакций, протекающих в кислых средах,  $K_1=K_{\text{ПК}}^0$  и  $K_3/a_{\text{H}^+} \ll 1$ , а для реакций, протекающих в щелочных средах,  $K_3=K_{\text{ПО}}^0$  и  $a_{\text{H}^+}/K_1 \ll 1$  [2], то

$$Z \approx \begin{cases} 1 + a_{\text{H}^+}/K_{\text{ПК}}^0 & \text{для реакций в кислых средах} \\ 1 + K_{\text{ПО}}^0/a_{\text{H}^+} & \text{для реакций в щелочных средах} \end{cases}, \quad (15)$$

где  $K_{\text{ПК}}^0$  — характеристическая константа диссоциации поликислоты;  $K_{\text{ПО}}^0$  — характеристическая кислотная константа диссоциации полиоснования.

Если считать, что существуют два типа химических актов образования солевых связей между полиэлектролитами: 1) образование изолированной солевой связи с константой  $K_2$  и 2) образование солевой связи по соседству с уже имеющейся с константой  $K_2^*$ , то

$$\sigma = \frac{K_2}{K_2^*} \quad (16)$$

Таким образом, параметр кооперативности отражает, насколько химические акты образования изолированных солевых связей термодинамически менее вероятны, чем акты образования связей по соседству с уже имеющимися. Величина  $RT \ln \sigma = -\Delta F_{\text{кооп}}^0$  представляет уменьшение свободной энергии при образовании связи по соседству с уже имеющейся по сравнению с образованием изолированной связи (если  $\sigma < 1$ ). Параметр кооперативности определяется путем сопоставления теории и опыта.

Расчет теоретических зависимостей  $\theta$  от pH проводили следующим образом: вначале по уравнению (9) рассчитывали зависимости  $\theta$  от  $y$ . Параметр  $x_1^*$ , входящий в уравнение (9), находили, решая графически уравнение (2), т. е. определяли абсциссу точки пересечения функций  $f_1(x^*) = \ln[1 - (y/x^*)]$  и  $f_2(x^*) = (x^*/\sigma^2) - (1/\sigma^2)$  для заданных значений  $y$  и  $\sigma$ .

Из рис. 2 видно, что процедура графического решения уравнения (2) для рассматриваемой модели довольно проста. Кривые 1—3 представляют функцию  $f_1(x^*)$  для различных значений  $y$  ( $y_1 > y_2 > y_3$ ), а кривые 4—6 представляют функцию  $f_2(x^*)$  для различных значений  $\sigma$  ( $\sigma_4 < \sigma_5 < \sigma_6$ ). Точки пересечения функций  $f_1(x^*)$  и  $f_2(x^*)$  есть решения уравнения (2) для заданных значений  $y$  и  $\sigma$ .

На рис. 3 приведены теоретические зависимости  $\theta$  от  $y$ , рассчитанные по уравнению (9) для различных значений параметра кооперативности  $\sigma$ . Кривые имеют общую точку  $\theta=0,59$  для  $y=1,075$ .

От зависимостей  $\theta$  от  $y$  легко перейти к зависимостям  $\theta$  от pH, воспользовавшись уравнением (14). Для определения численного значения неизвестной константы  $K_2$  принимаем, что теоретические зависимости  $\theta$  от pH пересекают экспериментальную кривую в точке  $\theta=0,59$ . Сопоставляя семейство рассчитанных теоретически зависимостей  $\theta$  от pH с экспериментальной, можно определить значение параметра  $\sigma$ , для которого теоретическая зависимость наилучшим образом соответствует экспериментальным данным.

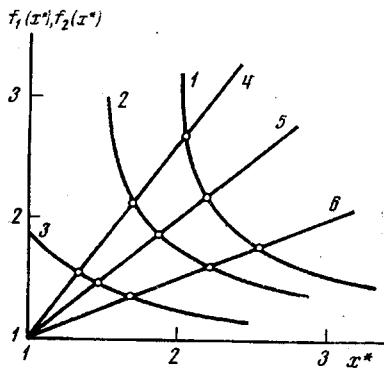


Рис. 2

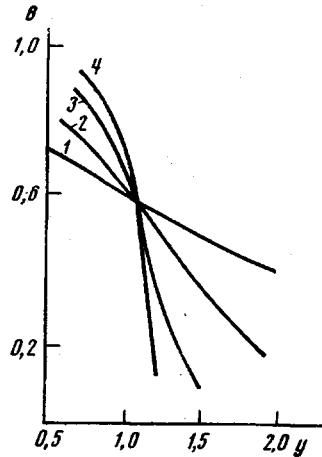


Рис. 3

Рис. 2. Графическое решение уравнения (2). Пояснения см. текст  
Рис. 3. Теоретические зависимости  $\theta$  от  $y$ , рассчитанные по уравнению (9) для  $\sigma^2=1$  (1); 0,33 (2); 0,10 (3) и 0,04 (4)

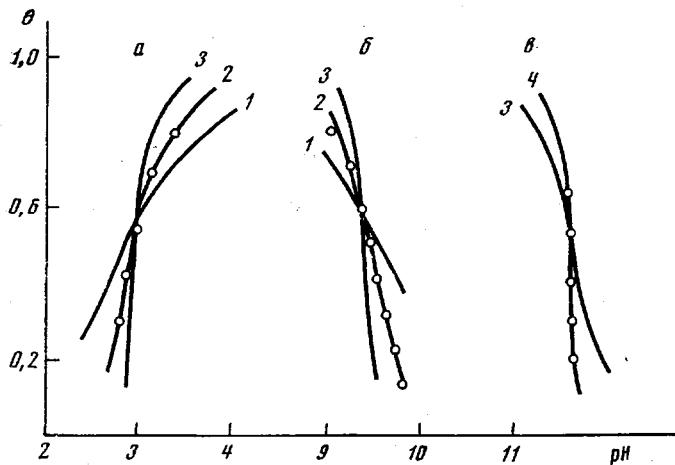


Рис. 4. Сопоставление теоретических зависимостей  $\theta$  от pH с экспериментальными данными (точки) для систем ПАК – ПЛ (а, б), ПАК – ПДМАЭМ (б) в кислой (а) и щелочных (б, в) средах. Пояснения кривых см. рис. 3

На рис. 4 приведено такое сопоставление для реакции между полиакриловой кислотой (ПАК) и поли-L-лизином (ПЛ), протекающей в кислых средах, а также для реакций между ПАК и поли-N,N-диметиламиноэтилметакрилатом (ПДМАЭМ) и ПАК и ПЛ, протекающих в щелочных средах. Из рисунка видно, что наилучшее соответствие между теорией и опытом для реакции ПАК – ПЛ в кислых средах достигается при  $\sigma^2=0,33$  ( $K_2=47,5$ ); для реакции ПАК – ПДМАЭМ в щелочных средах при  $\sigma^2=0,33$

( $K_2=1,46 \cdot 10^3$ ); для реакции ПАК — ПЛ в щелочных средах — при  $\sigma^2=0,04$  ( $K_2=10,3$ ). Численные значения параметров кооперативности, полученных для этих систем, лежащие между 0,33 и 0,04, близки к значению параметра кооперативности для плавления ДНК, оцененному Зиммом [4] из температурного профиля кривых, которое оказалось лежащим между 0,1 и 0,01. Отсюда можно сделать вывод о том, что кооперативность процесса спаривания цепочек слабых полиэлектролитов близка к кооперативности перехода спираль — клубок в ДНК. Это указывает на глубокую аналогию между кооперативным связыванием макромолекул слабых полиэлектролитов и переходом в молекулах ДНК.

Авторы искренне благодарны В. А. Кабанову за участие в обсуждении данной работы и за сделанные ценные замечания.

Московский государственный университет  
им. М. В. Ломоносова

Поступила в редакцию  
17 X 1972

#### ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Луценко, А. Б. Зезин, Р. И. Калюжная, Высокомолек. соед., A16, 2411, 1974.
2. А. Б. Зезин, В. В. Луценко, В. Б. Рогачева, О. А. Алексина, Р. И. Калюжная, В. А. Кабанов, В. А. Каргин, Высокомолек. соед., A14, 772, 1972.
3. T. L. Hill, J. Chem. Phys., 30, 383, 1959.
4. B. H. Zimm, J. Chem. Phys., 33, 1349, 1960.
5. М. Д. Франк-Каменецкий, Молек. биол., 2, 408, 1968.
6. Т. М. Бирштейн, О. Б. Птицын, Конформации макромолекул, «Наука», 1964.
7. S. Lifson, J. Chem. Phys., 40, 3705, 1965.
8. P. J. Flory, J. Amer. Chem. Soc., 78, 5222, 1956.