

## БИОФИЗИКА

УДК 541.64

Յ. Ա. Գրիգորյան<sup>1</sup>, Է. Ս. Մամսախլիսով<sup>2</sup>, Ա. Թ. Կարապետյան<sup>3</sup>

### Ориентационный порядок в ДНК-содержащих полимерных композитах: эффект плавления

(Представлено академиком А.А. Шагиняном 25/ II 2014)

**Ключевые слова:** *короткие фрагменты двухнитевой ДНК, гибкоцепный полимер, ориентационный порядок, степень спиральности.*

В последнее время композиционные наноматериалы находят широкое применение в промышленности, поскольку их свойства могут быть существенно модифицированы за счет введения наночастиц. Важным является то, что для достижения улучшенных свойств необходимо введение нанонаполнителей в незначительных количествах. Особенно востребованы в последнее время полимерные нанокомпозиты. Разработка научных основ исследования структуры и свойств композиционных наноматериалов является на сегодняшний день актуальной задачей.

Изучение полимерных нанокомпозитов ввиду их практической значимости, многообразия свойств и структурных особенностей давно привлекает внимание исследователей. Одной из основных характеристик, делающих возможным эффективное применение такого рода материалов, является возможность изменения свойств этих материалов под влиянием внешних факторов. Использование биологических макромолекул для решения этой задачи представляется перспективным, поскольку структурная организация ДНК, РНК и белков весьма чувствительна к внешним условиям, а механизмы межмолекулярного узнавания позволяют тонко контролировать меж- и внутримолекулярные взаимодействия такого рода молекул. Так, в [1] были исследованы различные аспекты взаимодействия ДНК с углеродными нанотрубками (УНТ), в [2] – влияние ДНК на растворимость УНТ, в [3] – связывание одонитевых ДНК с УНТ, а в [4] – самосборка ДНК – липид комплексов. Однако ориентационные эффекты ДНК в полимерных композитах остаются мало изученными.

В данной работе рассматривается смесь коротких фрагментов двуни-тевой ДНК с гибкоцепным полимером, поскольку именно для коротких фрагментов ориентационные эффекты выражены наиболее явно. Известно, что основой двойной спирали ДНК является однородный цепочечный са-харо-фосфатный остов, ко всем сахарам которого присоединены боковые

группы – нуклеотиды (азотистые основания) четырех сортов: два пиримидиновых – цитозин (Ц) и тимин (Т) и два пуриновых – аденин (А) и гуанин (Г). При образовании двойной спирали ДНК две основные сахаро-фосфатные нити навиты снаружи, ковалентно присоединенные к ним азотистые основания находятся внутри; основания имеют плоскую форму и ориентируются поперек оси спирали. Они образуют комплементарные АТ и ГЦ пары и соединены водородными связями. Подобная структурная организация существенно ограничивает набор доступных конформаций цепей ДНК и делает двойную спираль ДНК достаточно жесткой. Жесткость двунитевой ДНК характеризуется ее персистентной длиной  $\tilde{l}$ , которая оценивается как 50 нм, или 150 пар оснований, и которая может быть определена как характерный масштаб, на котором двойная спираль имеет преимущественно вытянутую конформацию. Короткая молекула двунитевой ДНК, контурная длина которой  $L_r \cong \tilde{l}$ , может быть аппроксимирована жестким стержнем. В данной работе мы рассматриваем фрагменты двойной спирали ДНК, характерный масштаб жесткости которых сопоставим или существенно меньше их контурной длины.

**Свободная энергия смеси гибкоцепного полимера и ДНК в области плавления двойной спирали.** Для исследования термодинамических свойств и, в частности, параметров ориентационного порядка в смеси ДНК – полимер необходимо оценить свободную энергию системы. В дальнейшем мы будем предполагать, что рассматриваемая смесь находится в области плавления двойной спирали ДНК и фрагменты ДНК, вообще говоря, могут быть частично расплавлены. Стабильность двойной спирали определяется температурой, рН среды, ионной силой, взаимодействием с низкомолекулярными лигандами и т.д. [5, 6]. Плавление ДНК является кооперативным процессом, и переход из спирального состояния в расплавленное происходит длинными кусками, сопоставимыми с характерной длиной жесткости ДНК. Следовательно, разумно предположить, что в коротких фрагментах ДНК реализуется только один спиральный участок. Данный подход соответствует т.н. модели «застежка молния», где все спиральные пары оснований сосредоточены в одном месте, образуя непрерывную спираль. Статистическая сумма данной модели имеет вид

$$Z(n_r, s, \sigma) = 1 + \frac{\sigma s^2}{(s-1)^2} \left[ s^{n_r} - 1 + n_r \left( \frac{1}{s} - 1 \right) \right], \quad (1)$$

где  $k_B$  – постоянная Больцмана,  $s = \exp\left(-\frac{\Delta H - T\Delta S}{k_B T}\right)$  – параметр роста спирали,  $\Delta H$  – энтальпия и  $\Delta S$  – энтропия образования пары оснований,  $n_r$  – число пар оснований в двойной спирали ДНК,  $\sigma = \exp\left(-\frac{\Delta F_s}{k_B T}\right)$  – параметр кооперативности,  $\Delta F_s$  – свободная энергия инициализации двойной спирали [7]. Свободная энергия одного фрагмента двунитевой ДНК, состоящего из  $n_r$  пар оснований, оценивается как  $f_{helix} = -k_B T \ln Z_{zip}(n_r, s, \sigma)$ .

Рассмотрим смесь  $N_r$  молекул двунитевой ДНК, представленной как стержень, состоящий из  $n_r$  мономеров (пар оснований) с характерным размером  $a$ , а также  $N_p$  молекул гибкоцепного полимера, содержащих  $n_p$  мономеров такого же размера. В приближении Флори – Хаггинса приведенная свободная энергия смешения гибко- и жесткоцепного полимеров из расчета на один мономер имеет вид

$$\frac{\Delta F_{mix}}{Nk_B T} = \frac{\phi_p}{n_p} \ln \phi_p + \frac{\phi_r}{n_r} \ln \phi_r + \chi \phi_p \phi_r, \quad (2)$$

где  $V$  – объем системы,  $\phi_p = \frac{a^3 N_p n_p}{V}$  – объемная доля гибкоцепного поли-

мера,  $\phi_r = \frac{a^3 N_r n_r}{V}$  – объемная доля ДНК,  $N = n_p N_p + n_r N_r$  – полное число сегментов полимера в смеси,  $\chi$  – изотропный параметр взаимодействия Флори – Хаггинса [8].

Образование нематического порядка в жесткоцепных полимерах описывается на языке преимущественной ориентации жестких сегментов цепи. Направление преимущественной ориентации называется «директором» нематической фазы [9]. В рассматриваемом нами случае параметр порядка фазового перехода из изотропного состояния в нематическое определяется углом  $\vartheta$  между молекулой ДНК и директором. Если  $\langle \dots \rangle$  – термодинамическое среднее, то ориентационный порядок может быть описан с использованием ориентационного параметра Майера – Заупе  $S = \left\langle \frac{3}{2} (\cos^2 \vartheta - 1/3) \right\rangle$ , который принимает значение  $S=1$  в полностью упорядоченной фазе и  $S=0$  – в полностью неупорядоченной. Приведенная свободная энергия нематического упорядочения оценивается как

$$\frac{F_{nem}}{Nk_B T} = \frac{1}{2} (\chi_a + 5/4) \phi_r^2 S^2 - \frac{\phi_r}{n_r} \ln I_o(\Gamma S), \quad (3)$$

где  $\chi_a$  – анизотропный параметр притяжения между фрагментами двунитевой ДНК,  $\Gamma = n_r \phi_r (\chi_a + 5/4)$  [10].

Анизотропное притяжение между молекулами ДНК характеризуется безразмерным параметром  $\chi_a = \frac{U_a}{k_B T}$ , где  $U_a$  – ориентационно-зависимое взаимодействие Майера – Заупе между молекулами ДНК, рассматриваемыми как жесткие стержни [9]. Здесь и далее предполагается, что система является несжимаемой  $\phi_p + \phi_r = 1$ .

Без учета влияния ориентационного упорядочения на плавление двойной спирали ДНК свободная энергия  $N_r$  молекул ДНК в области плавления

$$\frac{F_{helix}}{Nk_B T} = -\frac{\phi_r}{n_r} \ln Z_{zip}(n_r, s, \sigma). \quad (4)$$

Как известно, нематическое упорядочение в жестких спиральных сегментах влияет на фазовое поведение [11, 12]. Эти эффекты обусловлены тем, что ориентационный порядок способствует росту спирали. Как было показано в [11], в приближении среднего поля данный эффект может быть учтен посредством эффективного параметра роста спирали

$$\tilde{s} = s \int \frac{d\Omega}{4\pi} f(\hat{u}), \quad (5)$$

где  $f(\hat{u}) \propto \exp\left(\frac{\Gamma}{n_r} SP_2(\cos \vartheta)\right)$  – функция распределения сегментов ДНК по ориентациям, а  $P_2(x) = \frac{3}{2}\left(x^2 - \frac{1}{3}\right)$  – полином Лежандра второго порядка. Фактически ориентационный порядок вводит дополнительное молекулярное поле  $-k_B T \Gamma SP_2(\cos \vartheta)$ , действующее на каждую пару оснований, находящуюся в нематической фазе.

Таким образом, с учетом ориентационного порядка приведенная свободная энергия коротких фрагментов ДНК в смеси с гибкоцепным полимером из расчета на один сегмент полимерной цепи может быть представлена как

$$\frac{F_{helix}}{Nk_B T} = -\frac{\phi_r}{n_r} \ln Z_{zipp}(n_r, \tilde{s}, \sigma). \quad (6)$$

В данном случае эффективный параметр роста спирали оценивается как

$$\tilde{s} = s I_0\left(\frac{\Gamma S}{n_r}\right), \quad (7)$$

где  $I_m(\alpha) = \int_0^1 dx \exp(\alpha P_2(x)) P_2(x)^m$ .

Частичное расплавление двойной спирали ДНК не влияет на энтропию перемешивания (2), но эффективно уменьшает длину жесткого фрагмента ДНК из  $n_r$  мономеров до значения  $n_r \theta$ , где  $\theta$  – степень спиральности

$$\theta = \frac{\partial \ln Z_{zipp}(n_r, \tilde{s}, \sigma)}{n_r \partial \ln \tilde{s}}, \quad (8)$$

которая определяется как средняя доля пар оснований в двойной спирали ДНК. С учетом эффективного сокращения длины жесткого фрагмента ДНК приведенная свободная энергия смеси ДНК с гибкоцепным полимером, отвечающая за образование нематической фазы  $f = \frac{F_{nem} + F_{helix}}{Nk_B T}$ , удовлетворяет соотношению

$$\frac{n_r f}{\phi_r} = \frac{1}{2} \theta \Gamma S^2 - \ln I_0(\theta \Gamma S) - \ln Z_{zipp}(n_r, \tilde{s}, \sigma). \quad (9)$$

**Результаты и обсуждение.** Как известно, для смеси жестких стержней с гибкоцепным полимером нематическая свободная энергия по-разному зависит от ориентационного параметра порядка  $S$  для различных значений параметра  $\Gamma$  (рис. 1). При  $\Gamma < \Gamma^*$  ( $\Gamma^* = 4.49$ ) свободная энергия имеет толь-

ко один минимум при  $S=0$ , что соответствует изотропной фазе. При  $\Gamma^* < \Gamma < \Gamma^{**}$  ( $\Gamma^{**} = 4.55$ ) возникает второй минимум для  $S \neq 0$ , соответствующий метастабильной нематической фазе. При  $\Gamma = \Gamma^{**}$  свободная энергия нематической фазы сравнивается с таковой для изотропной. При дальнейшем повышении значения параметра  $\Gamma$  нематическая фаза становится стабильной, а изотропная – метастабильной.

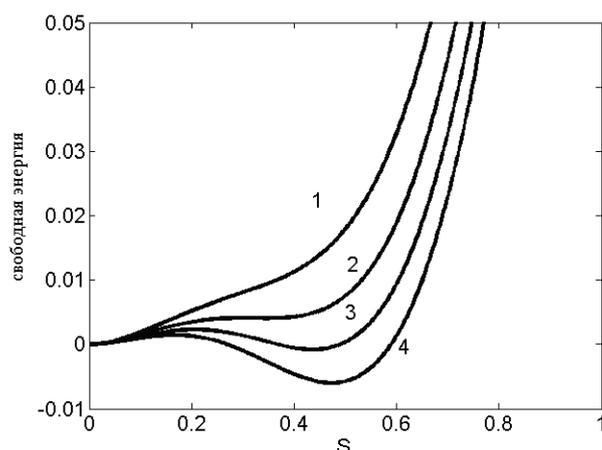


Рис. 1. Нематическая свободная энергия в зависимости от ориентационного параметра порядка  $S$ . Кривые: (1)  $\Gamma < \Gamma^*$ ; (2)  $\Gamma = \Gamma^*$ ; (3)  $\Gamma = \Gamma^{**}$ ; (4)  $\Gamma > \Gamma^{**}$ .

В данной работе мы сосредоточимся на поведении системы в области  $\Gamma > \Gamma^{**}$ . Поведение нематической свободной энергии в области плавления двойной спирали ДНК зависит от значения параметра роста спирали  $s$ . При достаточно высоких значениях параметра роста спирали  $s$  зависимость нематической свободной энергии от ориентационного параметра порядка качественно не отличается от таковой для смеси жестких стержней с гибкоцепным полимером (рис. 2). Однако значение параметра ориентационного порядка  $S$  существенно зависит от степени спиральности фрагмента двунитевой ДНК, а значит и от параметра роста спирали  $s$ .

Минимизация нематической свободной энергии (9) по параметру ориентационного порядка  $S$  показывает (рис. 3), что при некотором значении параметра роста спирали  $s = s^*$  происходит фазовый переход первого рода, сопровождаемый скачком ориентационного параметра порядка  $S$ . Таким образом, изменяя тем или иным способом степень спиральности двойной спирали ДНК, можно регулировать степень нематического упорядочения ДНК в смеси и влиять на свойства материала.

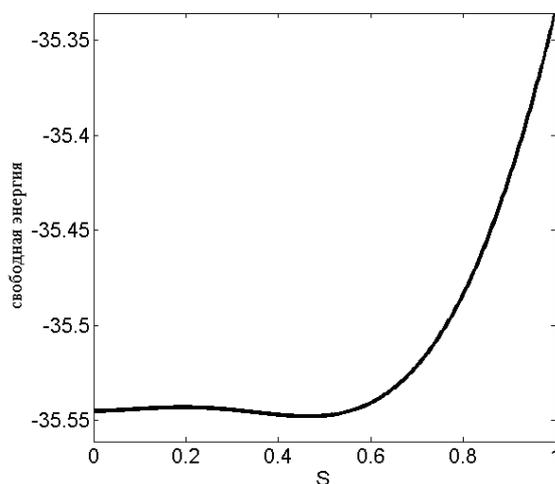


Рис. 2. Нематическая свободная энергия в зависимости от ориентационного параметра порядка  $S$  при  $\Gamma > \Gamma^{**}$  и  $s = 3$ .

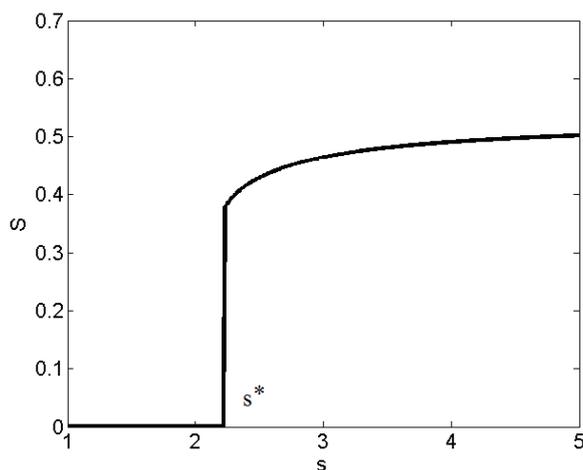


Рис. 3. Зависимость ориентационного параметра порядка  $S$  от параметра роста спирали  $s$  (при  $\Gamma > \Gamma^{**}$ ).

Представляется перспективным воздействовать на стабильность двойной спирали посредством низкомолекулярных соединений (лигандов). Такой подход позволяет, минимально меняя свойства полимерного матрикса, тонко воздействовать на свойства ДНК в области плавления [6]. Предполагается, что предварительная одноосная ориентация фрагментов ДНК в нематической фазе позволит использовать их в качестве центров ориентационной кристаллизации, исследованной ранее в [13].

<sup>1</sup>Горисский государственный университет

<sup>2</sup>Ереванский государственный университет

<sup>3</sup>Ереванский государственный университет архитектуры и строительства

**Յ. Ա. Գրիգորյան, Ե. Ս. Մամասախլիսով, Ա. Թ. Կարապետյան**  
**Ориентационный порядок в ДНК-содержащих полимерных композитах: эффект плавления**

Исследовано поведение смеси коротких фрагментов двухнитевой ДНК и гибкоцепного полимера. Изучено влияние стабильности двойной спирали ДНК и ориентационного порядка. Показано, что изменение степени спиральности фрагментов ДНК регулирует степень нематической упорядоченности и приводит к фазовому переходу первого рода.

**Ջ. Ա. Գրիգորյան, Ե. Շ. Մամասախլիսով, Ա. Թ. Կարապետյան**  
**ԴՆԹ-պարունակող պոլիմերային բաղադրիչներում օրիենտացիոն կարգը. հալման էֆեկտը**

Ուսումնասիրվել է երկշղթա ԴՆԹ-ի և ճկուն շղթայով պոլիմերի կարճ ֆրագմենտների վարքը: Հետազոտվել է ԴՆԹ-ի կրկնակի պարույրի կայունության և օրիենտացիոն կարգի ազդեցությունը: Ցույց է տրվել, որ ԴՆԹ-ի ֆրագմենտների պարուրվածության աստիճանի փոփոխությունը կարգավորում է նեմատիկ կարգավորվածության աստիճանը և հանգեցնում է առաջին տիպի փուլային անցմանը:

**Z. A. Grigoryan, Y. Sh. Mamasakhlov, A. T. Karapetian**  
**Orientation Order in DNA-Containing Polymer Composites: The Melting Effect**

The behavior of double-stranded DNA as well as flexible chain polymer short fragments has been studied. The effect of DNA double strand stability and orientation order was investigated. It was shown that the change of spiral degree of DNA fragments regulates the nematic order degree and results in the first type phase transition.

**Լիտերատուրա**

1. *Moniruzzaman M., Winey K. I.* - *Macromolecules*. 2006. V. 39. N 6. P. 5194-5205.
2. *Gao H., Kong Y.* - *Annu. Rev. Mater. Res.* 2004. V. 34. P. 123-150.
3. *Zheng M., Jagota A., Semke E.D., Diner B.A., Mclean R.S., Lustig S.R., Richardson R.E., Tassi N.G.* - *Nature Materials*. 2003. V. 2. P. 338-342.
4. *Seeman N.C.* - *Annu. Rev. Biochem.* 2010. V. 79. P. 65-87.
5. *Vedenov A.A., Dykhne A.M., Frank-Kamenetskii M.D.* - *Uspekhi Fizich. Nauk.* 1971. V. 105. P. 479-549.
6. *Karapetian A.T., Mehrabian N.M., Terzikian G.A., Vardevanian P.O., Antonian A.P., Borisova O.F., Frank-Kamenetskii M.D.* - *J. Biomol. Struct. Dyn.* 1996. V. 14. N 2. P. 275-283.
7. *Sneppen K., Zocchi G.* *Physics in Molecular Biology*. Cambridge University Press. 2005. 311 p.

8. *de Gennes P.-G.* Scaling Concepts in Polymer Physics. Cornell Univ. Press. 1979. 319 p.
9. *de Gennes P.-G., Prost J.* The Physics of Liquid Crystals. Clarendon Press. Oxford. 1993. 597 p.
10. *Matsuyama A.* - Chapter 2 in Encyclopedia of Polymer Blends. 2010. V. 1. ed. A. I. Isayev. Wiley-VCH. P. 45-100.
11. *Kim Y.H., Pincus P.* – Biopolymers. 1979. V. 18. N 9. P. 2315-2322.
12. *Matsuyama A., Sumikawa Y., Kato T.* - J. Chem. Phys. 1997. V. 107. P. 4711-4718.
13. *Григорян З. А.* – Изв. НАН РА. Физика. 2002. Т. 37. N 3. С. 191-197.