

НАУЧНАЯ *УУК* КНИГА

СЕВАСТОПОЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ТЕРМОДИНАМИКА
КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ
ЛИГАНДОВ
С НУКЛЕИНОВЫМИ
КИСЛОТАМИ
В ВОДНОМ РАСТВОРЕ



НАУЧНАЯ *ЖК* КНИГА

Севастопольский государственный университет

**ТЕРМОДИНАМИКА
КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ
ЛИГАНДОВ
С НУКЛЕИНОВЫМИ
КИСЛОТАМИ
В ВОДНОМ РАСТВОРЕ**

МОНОГРАФИЯ

Электронно-
Библиотечная
Система
znanium.com

Москва
ВУЗОВСКИЙ УЧЕБНИК
ИНФРА-М
2015

УДК 579.6(075.4)
ББК 28.4
Т35

ФЗ № 436-ФЗ	Издание не подлежит маркировке в соответствии с п. 1 ч. 2 ст. 1
----------------	--

Коллектив авторов:

Березняк Е.Г., Духопельников Е.В., Гладковская Н.А., Хребтова А.С.,
Песина Д.А., Хорунжая О.В. Костюков В.В., Евстигнеев М.П.

Т35 **Термодинамика комплексообразования лигандов с нуклеиновыми кислотами в водном растворе:** Монография. — М.: Вузовский учебник: ИНФРА-М, 2015. — 166 с. — (Научная книга).

ISBN 978-5-9558-0417-0 (Вузовский учебник)

ISBN 978-5-16-010655-7 (ИНФРА-М, print)

ISBN 978-5-16-102668-7 (ИНФРА-М, online)

Монография посвящена термодинамическому анализу реакций нековалентного комплексообразования биологически активных молекул с нуклеиновыми кислотами. Основной акцент работы сделан на вопросах методологического характера, в частности рассмотрены теоретические модели, используемые в настоящее время, вычислительные алгоритмы анализа данных эксперимента и экспериментальные методы получения термодинамических параметров. Отдельное внимание уделено проблематике гидратации комплексов лигандов с НК и декомпозиции свободной энергии Гиббса на составляющие, ответственные за вклад различных физических факторов в энергетику комплексообразования.

Монография может быть полезна научным работникам, специализирующимся в области молекулярной биофизики и молекулярной биологии, а также студентам старших курсов высших учебных заведений, обучающимся по биофизическим и смежным направлениям подготовки.

ББК 28.4

*Данная работа была выполнена при частичной поддержке гранта
Российского Научного Фонда (проект 14-14-00328)*

ISBN 978-5-9558-0417-0 (Вузовский учебник)

© Вузовский учебник, 2015

ISBN 978-5-16-010655-7 (ИНФРА-М, print)

ISBN 978-5-16-102668-7 (ИНФРА-М, online)

Подписано в печать 25.12.2014.

Формат 60 × 90/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Гарнитура Newton. Усл. печ. л. 10,375. Уч.-изд. л. 8,64.

Тираж 500 экз. Заказ № 1117

ТК 334700-497577-251214

Издательский Дом «Вузовский учебник»
127247, Москва, ул. С. Ковалевской, д. 1, стр. 52
www.vuzbook.ru

ООО «Научно-издательский центр ИНФРА-М»
127282, Москва, ул. Полярная, д. 31В, стр. 1
Тел.: (495) 280-15-96, 280-33-86. Факс: (495) 280-36-29
E-mail: books@infra-m.ru <http://www.infra-m.ru>

Отпечатано в типографии «Аполлон принт»
127282, Москва, ул. Полярная, д. 31В, стр. 1.
www.apolloprint.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Список условных обозначений.....	3
Введение.....	5
РАЗДЕЛ 1. СТРУКТУРНЫЕ И ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СВЯЗЫВАНИЯ ЛИГАНДОВ С НК	
1.1. Особенности структуры двойной спирали, определяющие основные закономерности взаимодействия лигандов с нуклеиновыми кислотами.....	6
1.2. Типы комплексообразования лигандов с полинуклеотидными матрицами.....	10
1.2.1. Связывание лигандов в малом желобке	12
1.2.2. Связывание по типу интеркаляции	14
1.2.3. Электростатическое взаимодействие лигандов с сахарофосфатным остовом	17
1.2.4. Мульти-modalность связывания лигандов с ДНК.....	17
1.3. Типы взаимодействий, стабилизирующие комплексы ДНК-лиганд.....	20
1.3.1. Ван-дер-ваальсовы взаимодействия.....	20
1.3.2. Электростатические взаимодействия.....	21
1.3.3. Гидрофобные взаимодействия	21
1.3.4. Водородные связи	22
1.3.5. Энтропийный вклад.....	23
1.3.6. Перенос заряда	24
1.4. Общие представления о термодинамике связывания лигандов с нуклеиновыми кислотами.....	24
РАЗДЕЛ 2. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ ЛИГАНДОВ С БИОПОЛИМЕРАМИ	
2.1. Общий подход к определению равновесной константы комплексообразования (изменения свободной энергии Гиббса)...	28

2.2. Стандартные модели комплексообразования лигандов с биополимерами	29
2.2.1. Взаимосвязь концентраций лиганда и биополимера с экспериментально измеряемым параметром	29
2.2.2. Модель образования одного типа комплекса на независимых местах связывания	30
2.2.3. Статистико-термодинамическое описание связывания лигандов с ДНК	32
2.2.4. Связывание протяженных лигандов с полимерными матрицами	34
2.2.5. Модель с учетом кооперативности связывания	35
2.2.6. Расчет параметров взаимодействия в системах ДНК-лиганд из данных спектрофотометрического титрования с помощью программ компьютерной оптимизации	37
2.3. Общий подход к определению изменения энтальпии, энтропии и теплоемкости в реакциях комплексообразования	41

РАЗДЕЛ 3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СВЯЗЫВАНИЯ ЛИГАНДОВ С ДНК ИЗ ЭКСПЕРИМЕНТОВ ПО ПЛАВЛЕНИЮ КОМПЛЕКСОВ

3.1. Термодинамика плавления ДНК и ее комплексов с лигандами	46
3.1.1. Общие сведения о плавлении комплексов ДНК-лиганд	46
3.1.2. Методы исследования плавления комплексов ДНК-лиганд ...	48
3.2. Теоретическое описание плавления комплекса ДНК-лиганд с помощью Изинг-подобных моделей	50
3.2.1. Плавление свободной ДНК	50
3.2.1.1. Модель "застежка-молния"	51
3.2.1.2. Плавление полимерных цепей (матричный метод модели Изинга)	52
3.2.1.3. Модель двух состояний ("все-или-ничего")	54
3.2.1.4. Описание плавления гетерогенной ДНК (модель ближайших соседей)	55
3.2.2. Плавление комплексов ДНК - лиганд	56
3.2.2.1. Статистико-термодинамическое рассмотрение плавления комплексов ДНК-лиганд	56
3.2.2.2. Теоретический анализ влияния параметров комплексообразования на кривые плавления комплексов ДНК- лиганд	59

3.2.2.3. Расчет параметров связывания ДНК-лиганд при полном заполнении матрицы лигандом	61
3.3. Описание процесса плавления комплексов ДНК-лиганд с помощью уравнений химических равновесий	64
3.3.1. Теоретическая основа метода.....	64
3.3.2. Плавление свободной ДНК.....	66
3.3.3. Плавление комплексов ДНК-лиганд	68
3.3.4. Моделирование кривых теплопоглощения при мультимодальном связывании лигандов с ДНК	71
 РАЗДЕЛ 4. ВКЛАД ГИДРАТАЦИИ В ОБЩУЮ ТЕРМОДИНАМИКУ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ С ЛИГАНДАМИ	
4.1. Роль воды во взаимодействиях НК-лиганд	78
4.2. Понятие гидратации.....	79
4.3. Вклад гидратации в общую энергетику образования лиганд-НК	80
4.4. Методы количественной оценки степени гидратации молекул	82
4.4.1. Рентгеноструктурный анализ	82
4.4.2. Ядерный магнитный резонанс.....	83
4.4.3. Объемный анализ (метод волюметрии)	83
4.4.4. Метод осмотического стресса (осмометрия)	84
4.4.5. Метод дифференциальной КВЧ диэлектromетрии	85
4.4.6. Молекулярное моделирование	86
4.5. Экспериментальные методы определения энергетического вклада гидратации в общую термодинамику комплексобразования	86
4.5.1. Инфракрасная спектроскопия	87
4.5.2. Пьезограмметрия.....	87
4.5.3. Калориметрия.....	88
4.6. Изменение гидратации при образовании комплексов нуклеиновых кислот с лигандами по данным экспериментальных методов и методов молекулярного моделирования	89
4.7. Проблемы, возникающие при анализе изменений гидратации при комплексобразовании лиганд-НК.....	94

РАЗДЕЛ 5. ДЕКОМПОЗИЦИЯ ЭНЕРГИИ ГИББСА РЕАКЦИЙ
КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ НК-СВЯЗЫВАЮЩИХСЯ ЛИГАНДОВ

5.1. Проблема термодинамического анализа	97
5.2. Вычисление полной энергии Гиббса реакции комплексобразования	98
5.3. Вычисление отдельных энергетических составляющих полной энергии Гиббса.....	100
5.3.1. Ван-дер-ваальсовы взаимодействия.....	100
5.3.2. Электростатические взаимодействия	103
5.3.3. Гидрофобные взаимодействия	107
5.3.4. Стэкинг-взаимодействия.....	109
5.3.5. Межмолекулярные водородные связи	111
5.3.6. Полиэлектролитный вклад	113
5.3.7. Энтропийный вклад	113
5.3.8. Перенос заряда	116
5.4. Декомпозиция полной энергии Гиббса на составляющие.....	117
5.4.1. Подход Чезза	118
5.4.2. Подход Багинского	119
5.4.3. Подход Колмана	119
5.4.4. Подход Костюкова и Евстигнеева	120
5.5. Скрытая антикооперативность в термодинамике комплексобразования биомолекул	122
Список литературы	125