

БИОФИЗИКА И МЕДИЦИНСКАЯ ФИЗИКА

BIOPHYSICS AND MEDICAL PHYSICS

*Вестник Физико-технического института
Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского
Том 1 (67–69). № 1. 2017. С. 56–65
Journal of Physics and Technology Institute of V.I. Vernadsky Crimean Federal University
Volume 1 (67–69). No. 1. 2017. P. 56–65*

УДК 577.322

ВЫВОД ОБОБЩЕННОЙ МОДЕЛИ СВЯЗЫВАНИЯ НЕСКОЛЬКИХ ЛИГАНДОВ С БИОПОЛИМЕРОМ МЕТОДОМ ТРАНСФЕР-МАТРИЦ

Бучельников А. С.¹, Скуратовская И. В.², Гаврилова В. А.², Евстигнеев М. П.^{1,2}*

¹*Лаборатория органического синтеза и ЯМР-спектроскопии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308015 Белгород, Россия*

²*Кафедра «Физика», ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный университет», 299053 Севастополь, Россия*

**E-mail: evstigneev@sevsu.ru*

Впервые показано, что классическое уравнение МакГи-фон Хиппела связывания лигандов с одномерной решеткой, моделирующей биополимер, может быть выведено в общем случае путем применения формализма трансфер-матриц.

Ключевые слова: биополимер, лиганд, комплексообразование, метод трансфер-матриц.

PACS: 87.15.kp

ВВЕДЕНИЕ

Нековалентное связывание малых молекул (лигандов) с биополимерами относится к категории классических задач молекулярной биофизики, «увязывающей» между собой физический процесс адсорбции лигандов на одномерной решетке (модели биополимера), и возникающий вследствие этого биологический эффект (например, ингибирование репликации и транскрипции) [1, 2]. Важным элементом исследования комплексообразования лиганд-биополимер является наличие модели комплексообразования, устанавливающей связь между некоторыми параметрами, вытекающими из эксперимента, и параметрами, характеризующими сродство лиганда к биополимеру (равновесные константы комплексообразования, параметры исключения, кооперативности и пр.). Систематические исследования в области моделирования процессов комплексообразования можно отнести ко второй половине XX века, когда появилась серия ключевых работ Скэтчарда [3], МакГи-фон Хиппела [4] и Заседателя-Гурского-Волькенштейна [5]. В настоящее время это направление продолжает активно развиваться исследовательскими группами Нечипуренко [6], Тейфа [7, 8], Роча [9] и другими.

Особенностью вывода моделей комплексообразования (адсорбции) лигандов на биополимере является использование методов статистической термодинамики. Разные исследовательские группы отдают разное предпочтение тем или иным методам, однако, судя по данным литературы, наиболее частое и систематическое использование отмечается в отношении комбинаторных (или алгебраических)

методов (например, [3–6]), метода производящих последовательность функций (sequence generating function [8, 10]) и алгоритмических методов [10–12]. Вместе с тем, в статистической физике хорошо известен еще один метод – метод трансфер-матриц (transfer matrix, ТМ), который, несмотря на длительную историю существования, до сих пор остается недооцененным в области моделирования процессов комплексообразования, и лишь сравнительно недавно был «реанимирован» для активного использования группой Тейфа [7, 8, 10].

В настоящей работе нами впервые будет проведен анализ возможности использования метода ТМ для получения обобщенного выражения классической модели МакГи-фон Хиппела [4, 5] для случая некооперативного и неспецифического связывания m различных типов лигандов с решеточным биополимером.

1. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1.1. Общее представление о методе трансфер-матриц

Метод трансфер-матриц является исторически первым методом, разработанным непосредственно для точного решения решеточных задач [13]. Одним из первых применений метода трансфер-матриц было описание кооперативных явлений в ферромагнетиках [14], основанное на решеточной модели Изинга, которая, в свою очередь, впоследствии нашла свое применение и в молекулярной биофизике. Позднее этот метод применялся чаще в молекулярной физике и биофизике для описания переходов «спираль-клубок» в полимерах [15], связывания лигандов с полимерами [16], при изучении плавления ДНК [17] и других областях.

Формализм трансфер-матриц основан на представлении исследуемой системы в качестве регулярной решетки, каждая ячейка которой характеризуется определенным статистическим весом, соответствующим определенному состоянию (например, занятый лигандом или свободный сайт ДНК). Квадратная матрица, состоящая из таких статистических весов, и называется трансфер-матрицей, а ее след (сумма диагональных элементов) представляет собой статистическую сумму описываемой ею системы, т.е. состояние ячеек решетки [18]. Следует отметить, что след трансфер-матрицы является статистической суммой только если рассматриваемый решеточный полимер является достаточно длинным для того, чтобы можно было считать его бесконечным. В иных случаях, например, если полимер имеет конечную сравнительно небольшую длину, статистическая сумма находится из трансфер-матрицы другими способами [18].

Ключевая идея записи трансфер-матрицы проста [7]: квадратная матрица M заполняется элементами M_{ij} , равными статистическим весам соответствующих ячеек решетки, находящихся в i -м состоянии, за которыми следуют ячейки, находящиеся в j -м состоянии. Физический смысл этого утверждения заключается в том, что элемент трансфер-матрицы отражает условную вероятность того, что данная ячейка решетки находится в состоянии i в то время как непосредственно следующая за ней ячейка находится в состоянии j . Запрещенные состояния ячеек соответствуют статистическому весу, равному нулю.

Трансфер-матрица \mathbf{M} содержит статистические веса всех возможных состояний для одного звена решетки. Тогда возведение ее в степень N благодаря свойствам матричного произведения даст исчерпывающую информацию обо всех возможных состояниях одномерной решетки длиной N звеньев. Далее, следуя данному выше определению, получаем статистическую сумму Z в виде следа N -ной степени матрицы:

$$Z = \text{Tr} \mathbf{M}^N .$$

Применяя преобразование подобия к трансфер-матрице, приходим к выводу, что статистическая сумма равна сумме N -ных степеней всех собственных значений трансфер-матрицы \mathbf{M} :

$$Z = \text{Tr} \mathbf{M}^N = \text{Tr} (\mathbf{T} \mathbf{\Lambda} \mathbf{T}^{-1})^N = \text{Tr} \mathbf{\Lambda}^N = \sum_{i=1}^p \lambda_i^N \quad (1)$$

где \mathbf{T} – вспомогательная матрица преобразования, $\mathbf{\Lambda}$ – диагональная матрица, состоящая из элементов λ_i , которые являются собственными значениями матрицы \mathbf{M} .

Основным свойством статистической суммы является то, что ее частные производные дают информацию о конкретных характеристиках системы. Так, например, если исследуется адсорбция лиганда на решетке либо линейная агрегация лигандов, то производная статистической суммы такой системы по натуральному логарифму мономерной концентрации дает общую концентрацию вещества в системе [19,20]. Таким образом, если выражение для Z получено, то дальнейшее построение конкретной модели комплексообразования в рамках заданных условием задачи ограничений, не представляет сложности.

2.2. Вывод уравнений модели некооперативной адсорбции лигандов на одномерной решетке

Рассмотрим конкурентное неспецифическое и некооперативное связывание m разнотипных протяженных лигандов с полимерной решеткой, состоящей из N одинаковых сайтов связывания лигандов. Понятие «протяженный лиганд» означает, что при связывании с решеткой такой лиганд «накрывает» собой сразу несколько сайтов на полимере. Пусть n_i – число сайтов решетки, занимаемой лигандом i -го типа; K_i – равновесная микроскопическая константа связывания лиганда i -го типа с решеткой; C_i – концентрация мономеров лиганда i -го типа. Квадратная трансфер-матрица \mathbf{M} порядка $p = \sum_{i=1}^m n_i + 1$ имеет следующий вид:

$$\mathbf{M} = \begin{pmatrix}
 1 & 1 & 0 & 0 & L & 0 & 1 & 0 & L \\
 0 & 0 & (K_1 C_1)^{1/n_1} & 0 & L & 0 & 0 & 0 & L \\
 0 & 0 & 0 & (K_1 C_1)^{1/n_1} & L & 0 & 0 & 0 & L \\
 M & M & M & M & O & M & M & M & L \\
 0 & 0 & 0 & 0 & L & (K_1 C_1)^{1/n_1} & 0 & 0 & L \\
 (K_1 C_1)^{1/n_1} & (K_1 C_1)^{1/n_1} & 0 & 0 & L & 0 & (K_1 C_1)^{1/n_1} & 0 & L \\
 0 & 0 & 0 & 0 & L & 0 & 0 & (K_2 C_2)^{1/n_2} & L \\
 M & M & M & M & L & M & M & M & K \\
 (K_2 C_2)^{1/n_2} & (K_2 C_2)^{1/n_2} & 0 & 0 & L & 0 & (K_2 C_2)^{1/n_2} & 0 & L \\
 M & M & M & M & L & M & M & M & O
 \end{pmatrix} \quad (2)$$

Каждый элемент матрицы (2) представляет собой статистический вес сайта полимерной решетки при условии, что за ним следует сайт в одном из разрешенных состояний. Очевидно, в рассматриваемом случае существует несколько таких состояний:

1) незанятый лигандом сайт; статистический вес такого сайта принимается равным 1;

2) сайт, занятый одной из n_1 частей протяженной молекулы первого типа; исходя из определения произведения вероятностей, статистический вес данного сайта равен корню n_1 -ной степени из произведения $K_1 C_1$;

3) сайт, занятый одной из n_2 частей протяженной молекулы второго типа; аналогично находится как $(K_2 C_2)^{1/n_2}$ и т.д.

Номер строки/столбца матрицы (2) соответствует последовательно: незанятому сайту; сайту, занятому первой частью молекулы первого типа; ...; сайту, занятому последней n_1 -ной частью молекулы первого типа; сайту, занятому первой частью молекулы второго типа и т.д.

Согласно выражению (1) для нахождения статистической суммы системы требуется знать спектр (совокупность собственных значений) матрицы, который находится из характеристического уравнения вида:

$$\mathbf{M}\mathbf{c} = \lambda\mathbf{c}, \quad (3)$$

где $\mathbf{c} = (1 \quad c_1 \quad L \quad c_{p-1})^T$ – собственный вектор матрицы \mathbf{M} . Матричное уравнение (3) эквивалентно системе p линейных уравнений:

$$\left\{ \begin{array}{l}
 1 + c_1 + c_{n_1+1} + K = \lambda \\
 (K_1 C_1)^{1/n_1} c_2 = \lambda c_1 \\
 \text{L L L L L L L L} \\
 (K_1 C_1)^{1/n_1} c_{n_1} = \lambda c_{n_1-1} \\
 (K_1 C_1)^{1/n_1} (1 + c_1 + c_{n_1+1} + K) = \lambda c_{n_1} \\
 (K_2 C_2)^{1/n_2} c_{n_1+2} = \lambda c_{n_1+1} \\
 \text{L L L L L L L L} \\
 (K_2 C_2)^{1/n_2} c_{n_1+n_2} = \lambda c_{n_1+n_2-1} \\
 (K_2 C_2)^{1/n_2} (1 + c_1 + c_{n_1+1} + K) = \lambda c_{n_1+n_2} \\
 \text{L L L L L L L L}
 \end{array} \right. \quad (4)$$

Упростим систему (4) и перепишем ее в другом виде

$$\left\{ \begin{array}{l}
 1 + c_1 + c_{n_1+1} + K + c_{n_1+1} = \lambda \\
 (K_1 C_1)^{1/n_1} c_{i+1} = \lambda c_i, \quad (i=1, 2, K, n_1-1) \\
 (K_1 C_1)^{1/n_1} = c_{n_1} \\
 (K_2 C_2)^{1/n_2} c_{j+1} = \lambda c_j, \quad (j = n_1 + 1, n_1 + 2, K, n_1 + n_2 - 1) \\
 (K_2 C_2)^{1/n_2} = c_{n_1+n_2} \\
 \text{K K K K K K K K K} \\
 (K_m C_m)^{1/n_m} c_{j+1} = \lambda c_j, \quad \left(j = \sum_{i=1}^m n_i + 1 - n_m, \sum_{i=1}^m n_i + 2 - n_m, K, \sum_{i=1}^m n_i - 1 \right) \\
 (K_2 C_2)^{1/n_2} = c_{n_1+n_2+K+n_m}
 \end{array} \right. \quad (5)$$

Из каждого второго уравнения системы (5) имеем

$$(K_k C_k)^{(n_k-1)/n_k} c_t = \lambda^{n_k-1} c_{t-n_k+1}, \quad t = \sum_{i=1}^k n_i.$$

С учетом каждого третьего уравнения системы (5) окончательно получим

$$K_k C_k = \lambda^{n_k-1} c_{t-n_k+1}, \quad t = \sum_{i=1}^k n_i. \quad (6)$$

Подставляя выражения (6) в первое уравнение системы (5), будем иметь после несложных преобразований

$$\lambda - 1 = K_1 C_1 \lambda^{1-n_1} + K_2 C_2 \lambda^{1-n_2} + \dots = \sum_{i=1}^m K_i C_i \lambda^{1-n_i} . \quad (7)$$

Согласно [18] доля сайтов решетки длиной N , занятых молекулой j -го типа, равна $n_j \theta_j$, где θ_j может быть найдено с помощью статистической суммы Z :

$$\theta_j = \frac{1}{N} \frac{\partial \ln Z}{\partial \ln C_j} .$$

Подставляя (2) в последнее выражение, получим

$$\theta_j = \frac{1}{N} \frac{\partial \ln \left(\sum_{i=1}^p \lambda_i^N \right)}{\partial \ln C_j} .$$

В приближении решетки бесконечной длины можем принять

$$\lim_{N \rightarrow \infty} Z \approx \lambda_{\max}^N ,$$

где λ_{\max} – наибольшее собственное значение (спектральный радиус) матрицы \mathbf{M} .

Отсюда

$$\theta_j = \frac{\partial \ln \lambda_{\max}}{\partial \ln C_j} = \frac{C_j}{\lambda_{\max}} \frac{\partial \lambda_{\max}}{\partial C_j} . \quad (8)$$

Продифференцируем (7) по λ_{\max} и по C_j , а затем найдем производную (8):

$$\begin{aligned} d\lambda &= \sum_{i=1}^m (1-n_i) K_i C_i \lambda^{-n_i} d\lambda + K_j \lambda^{1-n_j} dC_j , \\ \lambda \theta_j &= K_j C_j \lambda^{1-n_j} + \theta_j \sum_{i=1}^m (1-n_i) K_i C_i \lambda^{1-n_i} . \end{aligned}$$

Отсюда с использованием уравнения (7) получим

$$\frac{K_j C_j}{\theta_j} \lambda^{1-n_j} = \lambda - \sum_{i=1}^m K_i C_i \lambda^{1-n_i} + \sum_{i=1}^m n_i K_i C_i \lambda^{1-n_i} = 1 + \sum_{i=1}^m n_i K_i C_i \lambda^{1-n_i} . \quad (9)$$

Последние равенства можем переписать в следующем виде:

$$\frac{K_1 C_1}{\theta_1} \lambda^{1-n_1} = \frac{K_2 C_2}{\theta_2} \lambda^{1-n_2} = \dots = \frac{K_m C_m}{\theta_m} \lambda^{1-n_m} . \quad (10)$$

В общем случае система уравнений (10) может быть записана в виде

$$K_i C_i \lambda^{1-n_i} = \frac{\theta_i}{\theta_j} K_j C_j \lambda^{1-n_j}, \quad i = \overline{1, m}.$$

Домножая обе части уравнения на n_i , получим

$$n_i K_i C_i \lambda^{1-n_i} = n_i \theta_i \frac{K_j C_j \lambda^{1-n_j}}{\theta_j}, \quad i = \overline{1, m}. \quad (11)$$

Суммируя (11) по всем i , будем иметь

$$\sum_{i=1}^m n_i K_i C_i \lambda^{1-n_i} = \frac{K_j C_j}{\theta_j} \lambda^{1-n_j} \sum_{i=1}^m n_i \theta_i. \quad (12)$$

Подставляя (12) в выражение (9), получим

$$\frac{K_j C_j}{\theta_j} \lambda^{1-n_j} \left(1 - \sum_{i=1}^m n_i \theta_i \right) = 1,$$

откуда

$$K_j C_j \lambda^{1-n_j} = \frac{\theta_j}{1 - \sum_{i=1}^m n_i \theta_i}, \quad j = \overline{1, m}. \quad (13)$$

Просуммируем выражения типа (13) по всем j , тогда

$$\lambda - 1 = \frac{\sum_{i=1}^m \theta_i}{1 - \sum_{i=1}^m n_i \theta_i}$$

или

$$\lambda = \frac{1 - \sum_{i=1}^m (n_i - 1) \theta_i}{1 - \sum_{i=1}^m n_i \theta_i}. \quad (14)$$

В результате, подставляя (14) в (13) и переходя к координатам Скэтчарда, имеем систему уравнений МакГи-фон Хиппела [4] для конкурентного некооперативного связывания m протяженных лигандов с полимерной решеткой, записанную в максимально общем виде:

$$\frac{\theta_j}{C_j} = K_j \left(1 - \sum_{i=1}^m n_i \theta_i \right) \left(\frac{1 - \sum_{i=1}^m n_i \theta_i}{1 - \sum_{i=1}^m (n_i - 1) \theta_i} \right)^{n_j - 1}. \quad (15)$$

Уравнение (15) и представляют собой решение поставленной во введении задачи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе впервые показано, что классическое уравнение МакГи-фон Хипела связывания лигандов с одномерной решеткой, моделирующей биополимер, может быть выведено в общем случае путем применения формализма трансфер-матриц. Этот результат расширяет возможности по моделированию систем лиганд-полимер, позволяя, в частности, использовать аппарат матричной алгебры, эффективно реализуемый в настоящее время в различных пакетах прикладной математики (например, MATLAB).

Список литературы

1. Sequence-specific DNA binding agents / Ed. by Waring M. // RSC Publishing. 2006. P. 271.
2. Evstigneev M. P. DNA-binding aromatic drug molecules: Physico-chemical interactions and their biological roles. Berlin: Lambert Academic Publishing. 2010. P. 96.
3. Scatchard G. The attractions of proteins for small molecules and ions // Ann. New York Acad. Sci. 1949. Vol. 51. No. 4. Pp. 660–672.
4. McGhee J. D., von Hippel P. H. Theoretical aspects of DNA-protein interactions: co-operative and non-co-operative binding of large ligands to a one-dimensional homogeneous lattice // J. Mol. Biol. 1974. Vol. 86. No. 2. Pp. 469–489.
5. Заседателев А. С., Гурский Г. В., Волькенштейн М. В. Теория одномерной адсорбции. I. Адсорбция малых молекул на гомополимере // Молек. биология. 1971. Т. 5, № 2. С. 245–251.
6. Нечипуренко Ю. Д. Анализ связывания лигандов с нуклеиновыми кислотами // Биофизика. 2014. Т. 59. № 1. С. 12–36.
7. Teif V. B. General transfer matrix formalism to calculate DNA-protein-drug binding in gene regulation: application to O_R operator of phage λ // Nucleic Acids Res. 2007. Vol. 35. No. 11. Art. No. e80.
8. Teif V. B., Rippe K. Statistical-mechanical lattice models for protein-DNA binding in chromatin // J. Phys.: Condens. Matter. 2010. Vol. 22. No. 414105–14.
9. Rocha M. S. Revisiting the neighbor exclusion model and its applications // Biopolymers. 2010. Vol. 93. Pp. 1–7.
10. Teif V. B., Rippe K. Calculating transcription factor binding maps for chromatin // Brief. Bioinformatics. 2011. Pp. 1–15.
11. Predicting expression patterns from regulatory sequence in *Drosophila* segmentation / E. Segal, T. Raveh-Sadka, M. Schroeder, U. Unnerstall, U. Gaul // Nature. 2008. Vol. 451. Pp. 535–540.
12. A novel computational approach 'BP-STOCH' to study ligand binding to finite lattice / D. A. Beshnova, E. G. Bereznyak, A. V. Shestopalova, M. P. Evstigneev // Biopolymers. 2011. Vol. 95. Pp. 208–216.
13. Бэкстер Р. Точно решаемые модели в статистической механике. М. : Мир. 1985. 488 с.
14. Kramers H. A., Wannier G. H. Statistics of the two-dimensional ferromagnet. Part I // Phys. Rev. 1941. Vol. 60, No. 3. Pp. 252–262.

15. Poland D., Scheraga H. A. Theory of helix-coil transitions in biopolymers. New York : Academic Press. 1970. 797 p.
 16. Hill T. L. Some statistical problems concerning linear macromolecules // J. Polymer Sci. 1957. Vol. 23. No. 104. Pp. 549–562.
 17. Crothers D. M. Calculation of melting curves for DNA // Biopolymers. 1968. Vol. 6. No. 10. Pp. 1391–1404.
 18. Tsuchiya T., Szabo A. Cooperative binding of n-mers with steric hindrance to finite and infinite one-dimensional lattices // Biopolymers. 1982. Vol. 21, No. 5. Pp. 979–994.
 19. General analysis of competitive binding in drug-interceptor-DNA systems / A. S. Buchelnikov, A. A. Hernandez Santiago, M. Flores, R. Ramirez, D. B. Davies, M. P. Evstigneev // Eur. Biophys. J. 2012. Vol. 41, No. 3. Pp. 273–283.
 20. Complete solution of the problem of one-dimensional non-covalent non-cooperative self-assembly in two-component systems / V. P. Evstigneev, A. A. Mosunov, A. S. Buchelnikov, A. A. Hernandez Santiago, M. P. Evstigneev // J. Chem. Phys. 2011. Vol. 134, No. 19. Art. No. 194902.
-

DERIVATION OF THE GENERALIZED MODEL OF MULTIPLE LIGAND BINDING WITH BIOPOLYMER BY MEANS OF TRANSFER MATRIX FORMALISM

Buchelnikov A. S.¹, Skuratovskaya I. V.², Gavrilova V. A.², Evstigneev M. P.^{1,2}*

¹Laboratory of organic synthesis and NMR spectroscopy, Belgorod State University, 308015 Belgorod, Russia

²Department of Physics, Sevastopol State University, 299053 Sevastopol, Russia

*E-mail: evstigneev@sevsu.ru

In the present work it was demonstrated for the first that the classical McGhee-von Hippel equation describing ligand binding with one-dimensional lattice representing a biopolymer may be derived in general case by means of transfer-matrix formalism. This result expands the available arsenal of instruments for modeling the ligand-polymer systems, enabling to use matrix algebra, which can effectively be implemented in standard applied mathematics software (e.g., MATLAB).

Keywords: biopolymer, ligand, complexation, transfer matrix method.

References

1. *Sequence-specific DNA binding agents* (Ed. by M. Waring, RSC Publishing, 2006) 271 p.
2. M. P. Evstigneev, *DNA-binding aromatic drug molecules: Physico-chemical interactions and their biological roles* (Berlin: Lambert Academic Publishing, 2010) 96 p.
3. G. Scatchard, *Ann. New York Acad. Sci.* **51**, No. 4, 660–672 (1949).
4. J. D. McGhee, P. H. von Hippel, *J. Mol. Biol.* **86**, No. 2, 469–489 (1974).
5. A. S. Zasedatelev, G. V. Gurskij, M. V. Vol'kenshtejn, *Molecular biology* **5**, No. 2, 245–251 (1971). [In Russian].
6. Yu. D. Nechipurenko, *Biophysics* **59**, No. 1, 12–36 (2014). [In Russian].
7. V. B. Teif, *Nucleic Acids Res.* **35**, No. 11, Art. No. e80 (2007).
8. V. B. Teif, K. Rippe, *J. Phys.: Condens. Matter.* **22**, No. 414105-14 (2010).
9. M. S. Rocha, *Biopolymers* **93**, 1–7 (2010).
10. V. B. Teif, K. Rippe, *Brief. Bioinformatics*, 1–15 (2011).

11. E. Segal, T. Raveh-Sadka, M. Schroeder, U. Unnerstall, U. Gaul, *Nature* **451**, 535–540 (2008).
12. D. A. Beshnova, E. G. Bereznyak, A. V. Shestopalova, M. P. Evstigneev, *Biopolymers* **95**, 208–216 (2011).
13. R. Behkster, *Tochno reshaemye modeli v statisticheskoy mekhanike [Exactly solvable models in statistical mechanics]* (Moscow, Mir, 1985) 488 p. [In Russian].
14. H. A. Kramers, G. H. Wannier, *Phys. Rev.* **60**, No. 3. 252–262. (1941).
15. D. Poland, H. A. Scheraga, *Theory of helix-coil transitions in biopolymers* (Academic Press, New York, 1970) 797 p.
16. T. L. Hill, *J. Polymer Sci.* **23**. No. 104, 549–562 (1957).
17. D. M. Crothers, *Biopolymers* **6**, No. 10, 1391–1404 (1968).
18. T. Tsuchiya, A. Szabo, *Biopolymers* **21**, No. 5. 979–994 (1982).
19. A. S. Buchelnikov, A. A. Hernandez Santiago, M. Flores, R. Ramirez, D. B. Davies, M. P. Evstigneev, *Eur. Biophys. J.* **41**, No. 3, 273–283 (2012).
20. V. P. Evstigneev, A. A. Mosunov, A. S. Buchelnikov, A. A. Hernandez Santiago, M. P. Evstigneev, *J. Chem. Phys.* **134**, No. 19, Art. No. 194902 (2011).

*Поступила в редакцию 20.02.2017 г. Принята к публикации 06.05.2017 г.
Received February 20, 2017. Accepted for publication May 06, 2017*