



Corso di Proprietà di Biopolimeri

Prof. R. Urbani

Dipartimento di Scienze Chimiche e Farmaceutiche

e-mail: rurbani@units.it

a.a. 2023-2024

**MODELLI STATISTICI PER LA
DESCRIZIONE DELLA TRANSIZIONE
ELICA-COIL**

MODELLI TERMODINAMICO-STATISTICI PER IL TRATTAMENTO DELLA TRANSIZIONE ELICA-COIL

Sono possibili due modelli:

- 1) viene considerata la coesistenza di regioni in elica e regioni in gomitolo, ma con la condizione di avere una sola regione elicoidale per catena (bassi pesi molecolari, «modello Zipper»)
- 2) non ci sono limiti al numero di regioni elicoidali che possono coesistere sulla stessa catena (alti pesi molecolari, «modello Zimm-Bragg»)

FUNZIONE DI PARTIZIONE PER EQUILIBRI CONFORMAZIONALI DI CATENE LINEARI SEMPLICI.

La funzione di partizione q di una molecola è definita come:

$$q = \sum_i g_i \exp\left(-\frac{\varepsilon_i}{kT}\right)$$

dove ε_i è l'energia dell' i -esimo livello di energia e g_i è il numero di stati (degeneri) che hanno la stessa energia ε_i .

Diverse combinazioni di livelli di energia rotazionale, vibrazionale ed elettronica portano alla stessa energia totale ε_i ; il numero totale di queste combinazioni sarà incorporato nel fattore di degenerazione g_i .

La funzione di partizione è la somma su tutti i **microstati** della molecola, assegnando un fattore di Boltzmann a ciascuno di questi stati.

Consideriamo, come esempio, un'ipotetica macromolecola (oligomero) che consiste di 4 elementi A , ciascuno dei quali può esistere in uno dei due stati conformazionali A_+ o A_- :

p.es. $A_+A_-A_-A_-$ $A_-A_+A_+A_-$ $A_-A_-A_-A_+$

la catena ha un carattere direzionale nel senso che la configurazione

$A_+A_-A_-A_-$ è diversa da $A_-A_-A_-A_+$

ASSUNZIONI DEL MODELLO

- Non conosciamo i dettagli degli stati rotazionali, vibrazionali ed elettronici della molecola.
- Assumiamo che lo stato $A_0A_0A_0A_0$ contribuisca con q_0 alla funzione di partizione totale q .
- Assumiamo che i termini dello stato $A_+A_0A_0A_0$ contribuiscano col termine q_1 alla funzione q .
- Assumiamo che tutte le conformazioni che prevedono i elementi di tipo A_+ contribuiscano con la stessa quantità q_i alla funzione q .

Costruzione della funzione di partizione: $q = \sum_i g_i \exp\left(-\frac{\varepsilon_i}{kT}\right)$

Poiché vi sono **4 stati** della catena che prevedono **uno solo** elemento $\mathbf{A}_+$, il contributo totale di questi stati alla funzione di partizione **q** è **$4q_1$** .

Vi sono **6** modi diversi di disporre **due** elementi $\mathbf{A}_+$ nella catena e quindi il contributo totale di questi stati sarà **$6q_2$** ;

similmente i **4** stati che prevedono **tre** elementi $\mathbf{A}_+$ contribuiscono col termine **$4q_3$**

e l'**unico** stato che prevede **4** elementi di tipo $\mathbf{A}_+$ contribuisce per **q_4** .

....allora

...la funzione di partizione è data da:

$$q = q_0 + 4q_1 + 6q_2 + 4q_3 + q_4 = q_0 (1 + 4k_1 + 6k_2 + 4k_3 + k_4)$$

dove $k_i = q_i/q_0$

k_i sono le **costanti di equilibrio microscopiche** per il processo che fa passare la molecola dallo stato $A_-A_-A_-A_-$ ad uno degli altri stati

$$k_1 = \frac{[A_+A_-A_-A_-]}{[A_-A_-A_-A_-]} = \frac{[A_-A_+A_-A_-]}{[A_-A_-A_-A_-]} = \frac{[A_-A_-A_-A_+]}{[A_-A_-A_-A_-]} = \dots$$

$$k_2 = \frac{[A_+A_+A_-A_-]}{[A_-A_-A_-A_-]} = \frac{[A_-A_+A_+A_-]}{[A_-A_-A_-A_-]} = \frac{[A_-A_+A_-A_+]}{[A_-A_-A_-A_-]} = \dots$$

la frazione di molecole che hanno una disposizione particolare di ***i*** unità

A*₊** è ***q_i/q e quella dello stato ***A*₀** è ***q₀/q***.

Pertanto il rapporto:

$$\frac{\frac{q_i}{q}}{\frac{q_0}{q}} = \frac{q_i}{q_0} = \mathbf{k_i}$$

risulta essere la costante di equilibrio microscopica ***k_i***.

$$\Delta G_i = -RT \ln k_i$$

è la variazione di energia libera necessaria per convertire una molecola dallo stato ***A*₀** ad un particolare stato che contenga ***i*** unità ***A*₊**.

Una grandezza importante è la **frazione di molecole che hanno un certo numero di elementi A_+** (la chiamiamo θ).

p.es. la frazione θ_{2+} di molecole che contengono **due** elementi A_+ :

$$\theta_{2+} = \frac{6q_2}{q} = \frac{q_o(6k_2)}{q_o(1 + 4k_1 + 6k_2 + 4k_3 + k_4)} = \frac{6k_2}{1 + 4k_1 + 6k_2 + 4k_3 + k_4}$$

Lo stato con tutti $\mathbf{A}_i$ è lo **stato di riferimento** allora il termine q_o è quella parte della funzione di partizione associata allo stato di riferimento.

Si assegna il valore $\mathbf{1}$ al contributo dello stato di riferimento alla funzione di partizione ($q_o = \mathbf{1}$).

Questa assunzione non ha effetto sui valori dei parametri $\mathbf{k}_i$ poiché sono tutti scalati relativamente allo stato di riferimento.

Pesi statistici

Variazione di energia libera ΔG per la conversione di un elemento dallo stato A_- allo stato A_+ indipendentemente dalla posizione in cui si trova quell'elemento:

$$k_1 = \exp\left(-\frac{\Delta G}{RT}\right) = s$$

$$k_2 = \exp\left(-2\frac{\Delta G}{RT}\right) = s^2$$

.....

$$k_i = \exp\left(-i\frac{\Delta G}{RT}\right) = s^i$$

dove s viene chiamato **peso statistico** dell'unità nello stato A_+

Avendo posto $q_o = 1$ la funzione di partizione diviene:

$$q = 1 + 4s + 6s^2 + 4s^3 + s^4 = \sum_{i=0,4} \Omega_i s^i = (1 + s)^4$$

Ω_i è il numero di modi di disporre i elementi A_+ in una catena di 4 unità (combinazioni semplici):

$$\Omega_i = \frac{4!}{(4-i)!i!} \quad \text{espansione binomiale di } (1+s)^4$$

CALCOLO COMBINATORIALE: Si dice **disposizione semplice** di classe k un raggruppamento ordinato di k elementi di I nel quale non si possono avere ripetizioni di uno stesso oggetto.

$$D_{n,k} = n \cdot (n-1) \cdot \dots \cdot (n-k+1) = \frac{n \cdot (n-1) \cdot \dots \cdot 1}{(n-k) \cdot (n-k-1) \cdot \dots \cdot 1} = \frac{n!}{(n-k)!}$$

il numero delle **combinazioni semplici** di n elementi di lunghezza k si ottiene dividendo per $k!$ il numero delle disposizioni semplici di n elementi di lunghezza k :

$$C_{n,k} = \frac{D_{n,k}}{P_k} = \frac{n!}{k!(n-k)!} = \binom{n}{k}$$

Binomio di Newton (teorema binomiale)

$$\binom{n}{k} = \frac{n!}{k!(n-k)!}$$

$$(a+b)^n = \sum_{k=0}^n \binom{n}{k} a^{n-k} b^k$$

La funzione di partizione in questo modo viene espressa semplicemente dalla somma dei termini che coinvolgono **un solo parametro di peso statistico s** che viene assegnato ad ogni elemento A_+ , mentre un fattore statistico unitario viene assegnato ad ogni unità nello stato A_- .

...in generale:

METODO PER COSTRUIRE LA FUNZIONE DI PARTIZIONE

1. Considerare tutte le possibili conformazioni della catena polimerica.
2. Stabilire uno stato di riferimento per un elemento di catena ed assegnare a questo un peso statistico unitario.
3. Assegnare per ciascuna conformazione della catena un peso statistico appropriato a ciascun elemento che non sia nello stato di riferimento.
4. Costruire la funzione di partizione sommando su tutte le conformazioni i prodotti appropriati dei pesi statistici, assegnati a ciascuna conformazione

Nell'esempio precedente:

$$q = 1 + 4s + 6s^2 + 4s^3 + s^4 = \sum_{i=0,4} \Omega_i s^i = (1 + s)^4$$

$$k_1 = \exp\left(-\frac{\Delta G}{RT}\right) = s$$

MODELLO A «CHIUSURA LAMPO»

The Zipper Model
di Zimm e Bragg

Modello per polipeptidi a basso peso molecolare

Il modello a chiusura lampo assume che ciascun residuo esiste in uno dei due possibili stati [*elica (h)* o *gomitolo (c)*] e che tutte le unità dell'*elica* siano disposte una accanto all'altra **in una sola regione**.

L'inizio della sequenza elicoidale può essere in qualsiasi posizione.

IPOTESI:

1) Le conformazioni:

...ccchhhhhhcccc... e ...hhhhhccccccc...

sono permesse !.

2) Le conformazioni:

...hhhhhccccchhhhh... e ...cchhhcccchhhcc...

sono proibite !

Vi può essere cioè una sola regione di nucleazione per catena

- In una *α -elica reale* composta di n residui ci sono un massimo di $n-2$ residui che adottano le coordinate ϕ , ψ dell'elica (poiché i due residui terminali non sono vincolati)

- si possono formare $n-4$ legami idrogeno.

- la catena verrà considerata come composta da n unità ciascuna delle quali può essere o in conformazione elicoidale o in gomitolo. Si trascurano effetti terminali di catena.

- Nel modello non vengono considerati i residui terminali, strutturalmente incapaci di dar luogo alla formazione di legami idrogeno.

Nel modello si identificano due contributi energetici:

I. Entropia di nucleazione: congelamento dei primi 4 angoli torsionali.

$$\Delta S_{nucl}$$

II. Propagazione: formazione di un legame idrogeno adiacente ad un residuo già in elica



$$\Delta G' = \Delta H' - T\Delta S' = \Delta G_{prop}$$

I step: Nucleazione - formazione del *primo legame idrogeno* in una sequenza in coil

...cccccccc... →ccchcccc....

Il contributo dominante è quello entropico, il contributo entalpico può essere trascurato:

$$\Delta G_{nuc} \approx -T \Delta S_{nuc}$$

Per la valutazione dell'entropia di nucleazione, ricorriamo all'approccio statistico dell'entropia secondo Boltzmann,

$$S = k_B \ln \omega$$

dove ω rappresenta tutte le possibili disposizioni del sistema ossia il numero di stati totali accessibili al sistema alla temperatura T .

Dalla definizione statistica di entropia, per la transizione $\mathbf{c} \rightarrow \mathbf{h}$:

$$\Delta S_{nuc l} = R \ln \left(\frac{\omega_h}{\omega_c} \right)$$

ω_h/ω_c la misura dell'insieme di tutte le possibili disposizioni a livello macroscopico dei livelli molecolari: ossia rappresenta il **numero di stati totali accessibili al sistema** nella transizione da coil ad elica.

Per un'elica perfetta: $\omega_h = 1$

Per il gomitolo statistico si assume, applicando l'approssimazione degli isomeri rotazionali, che vi siano **3 stati popolati** per ogni angolo torsionale ossia $\mathbf{t}, \mathbf{g}^+, \mathbf{g}^-$, pertanto:

$$\omega_c = 3$$

$$\Delta S_{nucl} = R \ln \left(\frac{1}{3} \right) = -2.18 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \text{K}^{-1}$$

Durante il processo di nucleazione, per ogni spira dell'elica, devo bloccare 4 angoli torsionali, quindi l'entropia di nucleazione per una spira di alfa elica diventa:

$$\Delta S_{nucl} = 4R \ln \left(\frac{\omega_h}{\omega_c} \right) = -8.7 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \text{K}^{-1}$$

a 25°C (298°K):

$$\Delta G_{nucl} \approx -T \Delta S_{nucl} = 2.6 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$$

Parametro di nucleazione (o di cooperatività)

Definiamo ora il parametro di nucleazione, σ , come:

$$\sigma = \exp\left(-\frac{\Delta G_{nucl}}{RT}\right) = \exp\left(\frac{\Delta S_{nucl}}{R}\right) \approx 10^{-2}$$

Per: $\sigma = 1 \quad \rightarrow \quad \Delta G_{nucl} = 0$

Transizione non cooperativa!

a T=298 °K: $\Delta G_{nucl} = 2.6 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ $\sigma \approx 0.012$

σ è il parametro di nucleazione che ha un contributo entropico e descrive la difficoltà di iniziare l'elica

s è il parametro di stabilità che ha un contributo sia entalpico sia entropico e ha un significato di peso statistico, di solito rappresentato in termini di variazione di energia libera (di Gibbs o di Helmholtz) tra l'elica ed il coil:

$$S = e^{-(G_h - G_c)/RT}$$

Le energie libere sono quantità termodinamiche mediate al livello di **un'unità ripetuta** e non devono essere confuse con le quantità statistiche, riferite all'intera catena polipeptidica.

Valori di σ per alcuni amminoacidi in acqua a 25°C

<i>Ammino acido</i>	<i>Gruppo laterale</i>	σ	$\Delta S_{nucl}(u.e.)$	s	$\Delta G(kcal \cdot mol^{-1})$
Glicina	-H	0.00001	-23.0	0.60	0.30
Serina	-CH ₂ -OH	0.0001	-18.3	0.76	0.16
Alanina	-CH ₃	0.0008	-14.3	1.06	-0.03
Leucina	-CH ₂ - CH(CH ₃) ₂	0.0033	-11.4	1.14	-0.08
Glutammico	-CH ₂ -CH ₂ - COOH	0.0100	-9.1	1.32	-0.17

Dalla definizione di σ :

$$\sigma = \exp\left(-\frac{\Delta G_{nucl}}{RT}\right) = \exp\left(\frac{\Delta S_{nucl}}{R}\right) \quad \left\{ \begin{array}{l} \Delta G_{nucl} = -RT \ln \sigma \\ \Delta S_{nucl} = S_h - S_c = R \ln \sigma \\ S_h = 0 \quad (\omega_h = 1) \quad \quad S_c = -R \ln \sigma \end{array} \right.$$

Quanto minore è σ , tanto più grande è l'energia libera di nucleazione, tanto più sfavorita è la transizione.

Tanto minore è il valore di σ , tanto maggiore sarà l'entropia del coil statistico, legata al numero di conformazioni accessibili al sistema, cioè al numero di isomeri rotazionali popolati.

Nella serie glicina (R=H), alanina (R=CH₃), leucina (R=CH₂-CH(CH₃)₂), il valore di σ segue l'aumento dell'ingombro sterico della catena laterale (0.00001, 0.0008, 0.0033), proprio perché diminuisce il numero di disposizioni geometriche (conformazioni) accessibili ad ogni angolo torsionale.

II Step: Propagazione: formazione di un legame idrogeno adiacente ad un residuo già in elica



Il parametro di propagazione

$$s = \frac{\dots ccchhhhccc\dots}{\dots cchhhcccc\dots}$$

assume il significato di una vera e propria costante di equilibrio relativa al processo di propagazione dell'elica con:

$$s = \exp\left(-\frac{\Delta G_{prop}}{RT}\right)$$

$$\Delta G_{prop} = \Delta H_{prop} - T\Delta S_{prop}$$

$$\frac{d \ln s}{dT} = \frac{\Delta H_{prop}}{RT^2}$$

Per la formazione del **primo legame idrogeno**, la variazione complessiva dell'energia libera è determinata da un contributo di nucleazione e da uno di propagazione:

$$\Delta G(I) = \Delta G_{nucl} + \Delta G_{prop}$$

$$\sigma \cdot S = e^{\left(-\frac{\Delta G_{nucl} + \Delta G_{prop}}{RT} \right)}$$

Per il **secondo legame idrogeno**, si dovrà considerare solo il contributo dovuto alla propagazione dal momento che la nucleazione avviene solo per la prima spira.

Per **due residui adiacenti** impegnati in legame idrogeno:

$$\Delta G(II) = \Delta G_{nucl} + 2 \cdot \Delta G_{prop}$$

$$\sigma \cdot s^2 = e^{\left(-\frac{\Delta G_{nucl} + 2 \cdot \Delta G_{prop}}{RT} \right)}$$

Per **tre residui adiacenti** impegnati in legame idrogeno:

$$\Delta G(III) = \Delta G_{nucl} + 3 \cdot \Delta G_{prop}$$

$$\sigma \cdot s^3 = e^{\left(-\frac{\Delta G_{nucl} + 3 \cdot \Delta G_{prop}}{RT} \right)}$$

Per m residui adiacenti impegnati in legame idrogeno:

$$\sigma \cdot s^m = e^{\left(-\frac{\Delta G_{nucl} + m \cdot \Delta G_{prop}}{RT} \right)}$$

Da cui si ottiene per la transizione in cui m residui passano da coil ad elica:

$$\Delta G_{trans} = \Delta G_{nucl} + m \Delta G_{prop} = -RT(\ln \sigma + m \ln s)$$

ASSEGNAZIONE DEI PESI STATISTICI

Definiamo s come la costante di equilibrio (peso statistico) della trasformazione di un'unità da gomitolo ad elica:

$$s = \frac{[...cccchhhhhh^* cccc...]}{[...cccchhhhhhc^* cccc...]}$$

Definiamo σs la costante di equilibrio per il processo di **inizi**azione, o di **nucleazione**, dove la costante di nucleazione $\sigma \ll 1$:

$$\sigma \cdot s = \frac{[...cccch^* cccc...]}{[...ccccc^* cccc...]}$$

COSTRUZIONE E VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE DI PARTIZIONE

Consideriamo tutte le possibili configurazioni della catena ed assegniamo a ciascuna il peso statistico appropriato.

p.es., la configurazione **...ccchhhcc...** contribuisce con un valore di σs^4 alla funzione di partizione,

mentre la configurazione **hhcccccc...** contribuisce σs^3 .

Per una catena di ***n*** unità si avrà:

$$q = 1 + \sum_{k=1,n} \Omega_k \sigma \cdot s^k$$

Ω_k è il numero di modi di mettere ***k*** unità elicoidali in sequenza in una catena di ***n*** residui, il suo valore è ***(n-k+1)*** che si ottiene dallo sviluppo di $\binom{n}{k} = \frac{n!}{k!(n-k)!}$

$$q = 1 + \sum_{k=1,n} (n - k + 1) \sigma \cdot s^k = 1 + n \sigma \sum_{k=1,n} s^k - \sigma \sum_{k=1,n} k s^k + \sigma \sum_{k=1,n} s^k$$

I termini che devono essere sommati hanno la forma:

$$\sum_k s^k \quad \text{e} \quad \sum_k k s^k$$

La prima somma è una serie geometrica:

$$\sum_{k=1,n} s^k = \frac{s^{n+1} - s}{s - 1}$$

vedi pagina seguente ↓

differenziando questa espressione si ottiene l'altra sommatoria:

$$s \frac{d}{ds} \left(\sum s^k \right) = \sum k s^k = \frac{s}{(s - 1)^2} \left(n s^{n+1} - (n + 1) s^n + 1 \right)$$

$$\sum_{k=1,n} s^k = \frac{s^{n+1} - s}{s - 1}$$

questo risultato si ottiene partendo dall'espressione generale:

$$\sum_{k=1}^n s^k = s + s^2 + s^3 \dots + s^n$$

moltiplicando entrambi i termini per (1-s):

$$(1-s) \sum_{k=1}^n s^k = s - s^2 + s^2 - s^3 + s^3 - \dots - s^{n+1}$$

tutti i termini a destra si elidono tranne il primo e l'ultimo e quindi:

$$\sum_{k=1}^n s^k = \frac{s - s^{n+1}}{1 - s} = \frac{s^{n+1} - s}{s - 1}$$

$$\sum_{k=1,n} s^k = \frac{s^{n+1} - s}{s - 1}$$

$$\sum k s^k = \frac{s}{(s - 1)^2} (n s^{n+1} - (n + 1) s^n + 1)$$

Sostituendo questi risultati nella funzione di partizione vista:

$$q = 1 + \sum_{k=1,n} (n - k + 1) \sigma \cdot s^k = 1 + n \sigma \sum_{k=1,n} s^k - \sigma \sum_{k=1,n} k s^k + \sigma \sum_{k=1,n} s^k$$

si ottiene:

$$q = 1 + \frac{\sigma \cdot s^2}{(s - 1)^2} [s^n + n s^{-1} - (n + 1)]$$

che è la **funzione di partizione** relativa al modello «a chiusura lampo».

ELICITÀ FRAZIONARIA E PROBABILITÀ

Dato un insieme di polipeptidi identici, la posizione specifica del tratto elicoidale e il contenuto complessivo delle eliche varierà da catena a catena. **Il contenuto di eliche di un insieme di polipeptidi identici è un valore medio di eliche** in tutti i polipeptidi dell'insieme. (distribuzione del contenuto di eliche in un insieme di polipeptidi identici).

La probabilità $p(\mathbf{k})$ che una catena abbia $\mathbf{k}$ unità in conformazione elicoidale è:

$$p(k) = \frac{(n - k + 1) \sigma \cdot s^k}{q} \quad \text{con } q: \quad q = 1 + \sum_{k=1, n} (n - k + 1) \sigma \cdot s^k$$

Il numeratore dell'espressione corrisponde semplicemente al termine della funzione di partizione associato a tutte quelle specie che hanno $\mathbf{k}$ unità $\mathbf{h}$ (ossia $\mathbf{k}$ legami idrogeno).

L'espressione per **l'elicità frazionaria** θ è:

$$\theta = \frac{\langle k \rangle}{n} = \frac{\sum_{k=1, n} k p(k)}{n} = \frac{\sum_{k=1, n} k (n - k + 1) \sigma \cdot s^k}{nq} = \frac{s}{nq} \frac{\partial \cdot q}{\partial \cdot s} = \boxed{\frac{1}{n} \frac{\partial \cdot \ln q}{\partial \cdot \ln s}}$$

- L'equazione trovata dimostra l'eleganza del metodo della funzione di partizione.
- Infatti una proprietà conformazionale media, θ , come altre proprietà di equilibrio, può essere ottenuta semplicemente da una opportuna derivata della funzione di partizione.

Eseguendo la derivata $\theta = \frac{s}{nq} \frac{\partial \cdot q}{\partial \cdot s} :$ $q = 1 + \frac{\sigma \cdot s^2}{(s-1)^2} [s^n + ns^{-1} - (n+1)]$

ed effettuando le opportune sostituzioni si ottiene:

$$\theta = \frac{\sigma \cdot s}{(s-1)^3} \left(\frac{ns^{n+2} - (n+2)s^{n+1} + (n+2)s - n}{n \left\{ 1 + \left[\frac{\sigma \cdot s}{(s-1)^2} \right] [s^{n+1} + n - (n+1)s] \right\}} \right)$$

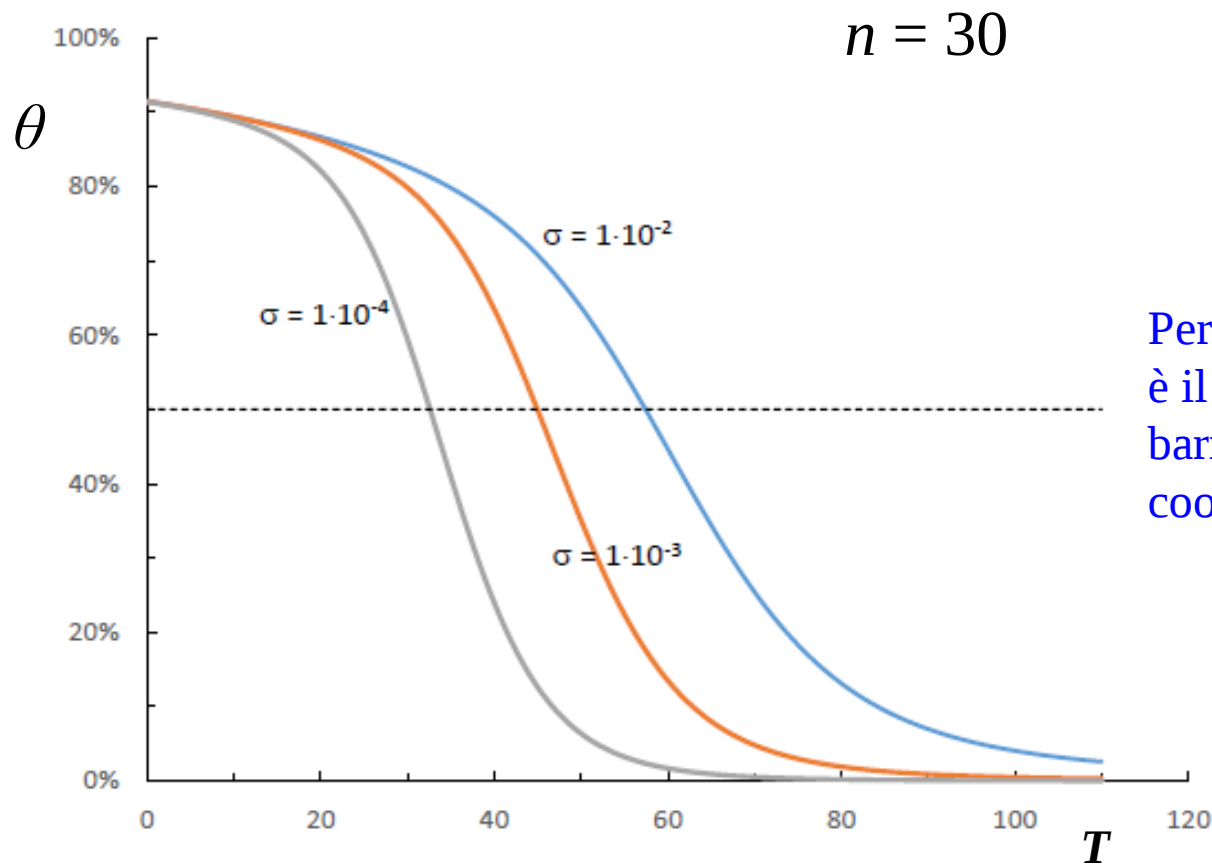
$$\lim_{s \rightarrow 0} \theta = 0$$

$$\lim_{s \rightarrow \infty} \theta = 1$$

Nella teoria di Zimm-Bragg, quindi, **due sono i parametri** che descrivono quantitativamente il contenuto elicoidale di un polipeptide.

Questi sono , il parametro di nucleazione **σ** dell'elica, e **s** , il parametro di propagazione.

Si noti che **σ** e **s** sono **parametri, non variabili**, perché i loro valori sono determinati per fitting dei dati sperimentali.



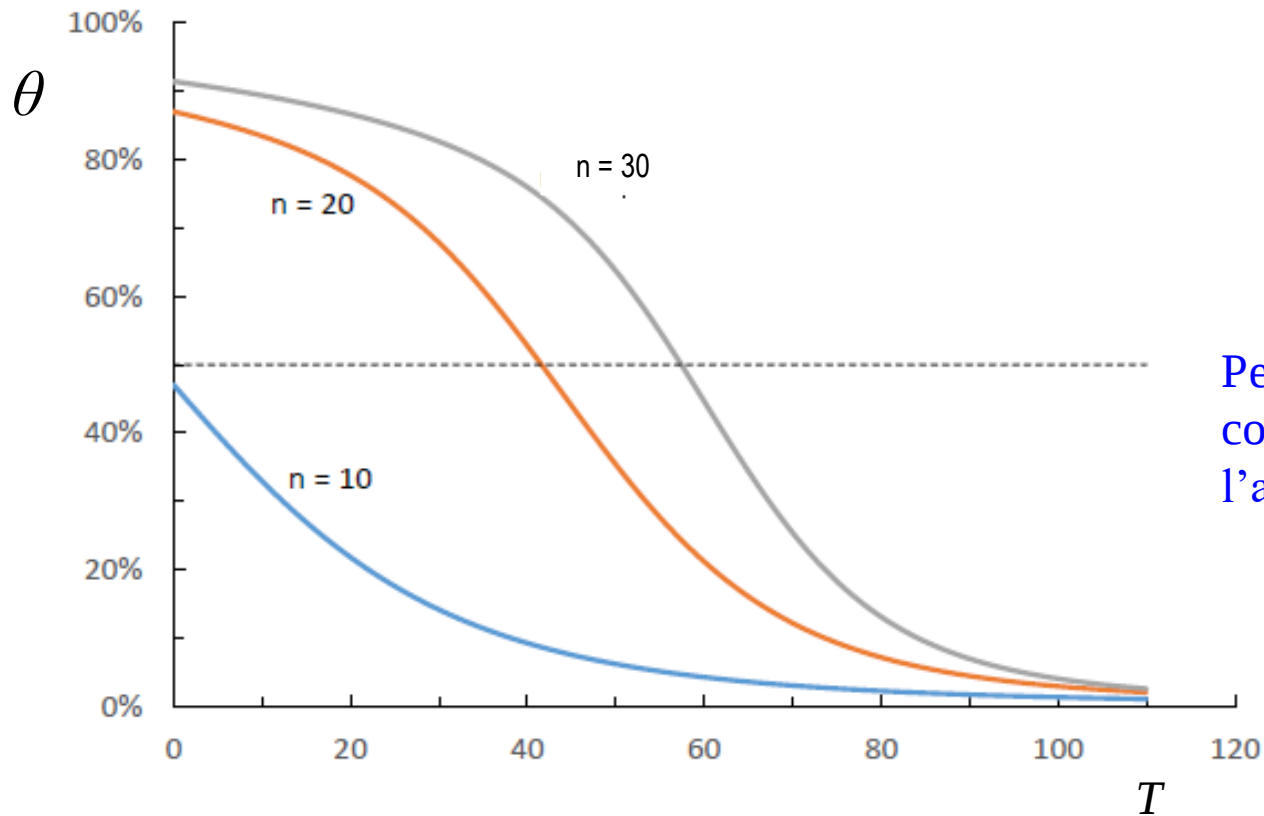
Per un dato valore di n , minore è il valore di σ , maggiore è la barriera di nucleazione, più cooperativa sarà la transizione.

$$\sigma = \exp\left(-\frac{\Delta G_{nucl}}{RT}\right) = \exp\left(\frac{\Delta S_{nucl}}{R}\right)$$

Quanto minore è σ , tanto più grande è l'energia libera di nucleazione, tanto più sfavorita è la transizione.

Tanto minore è il valore di σ , tanto maggiore sarà l'entropia del coil statistico, legata al numero di conformazioni accessibili al sistema, cioè al numero di isomeri rotazionali popolati.

$$\sigma = 10^{-2}$$



Per un dato valore di σ , la cooperatività aumenta con l'aumentare di n

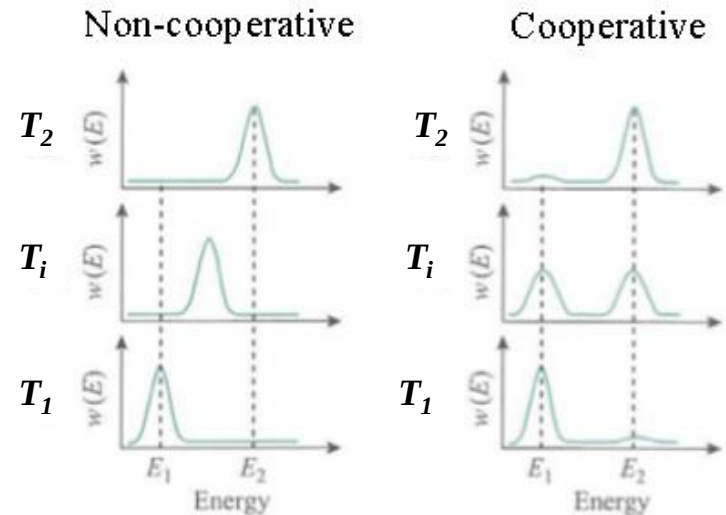
Un modello **non cooperativo** (a sinistra) presenta uno spostamento graduale del massimo della popolazione da T_1 , dove domina la forma coil, a T_2 , dove domina la forma elicoidale.

A temperature intermedie T_i le forme parzialmente strutturate sono più numerose.

Nel modello **completamente cooperativo** (a destra) ci sono solo due popolazioni: quella completamente elicoidale e quella coil.

A T_1 la quasi totalità della popolazione è allo stato non strutturato e a T_2 quasi tutta la popolazione è allo stato strutturato.

Alla temperatura di fusione T_i , le popolazioni sono uguali.



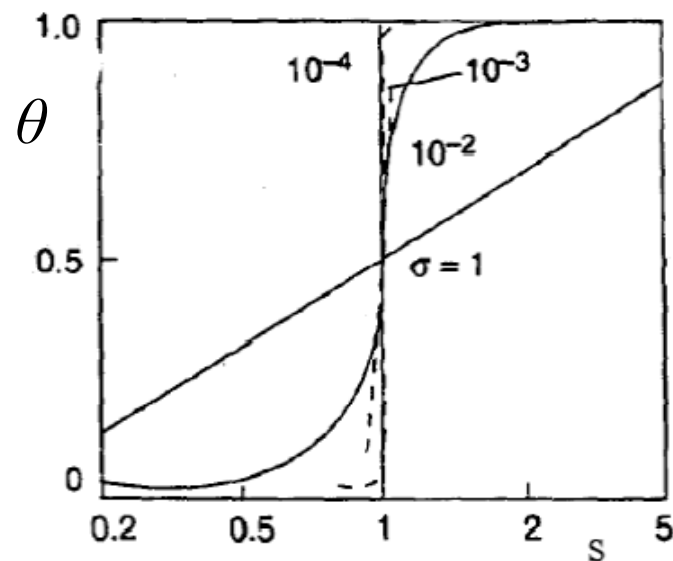
Per una catena lunga può essere dimostrato che il punto di mezzo della transizione si ha per $s=1$, in accordo con il modello.

Poiché s è una costante di equilibrio il suo valore può essere facilmente cambiato, per es. variando la temperatura.

Quando σ è grande (1), la cooperatività è bassa; quando σ è piccolo (10^{-4}), la cooperatività è alta.

L'espressione di $p(k)$, trovata precedentemente, può essere utilizzata per trovare la distribuzione della lunghezza del dominio dell'elica man mano che una molecola procede nella transizione elica-gomitolo.

$$p(k) = \frac{(n - k + 1)\sigma \cdot s^k}{q}$$



Transizione coil-elica per diversi valori di σ

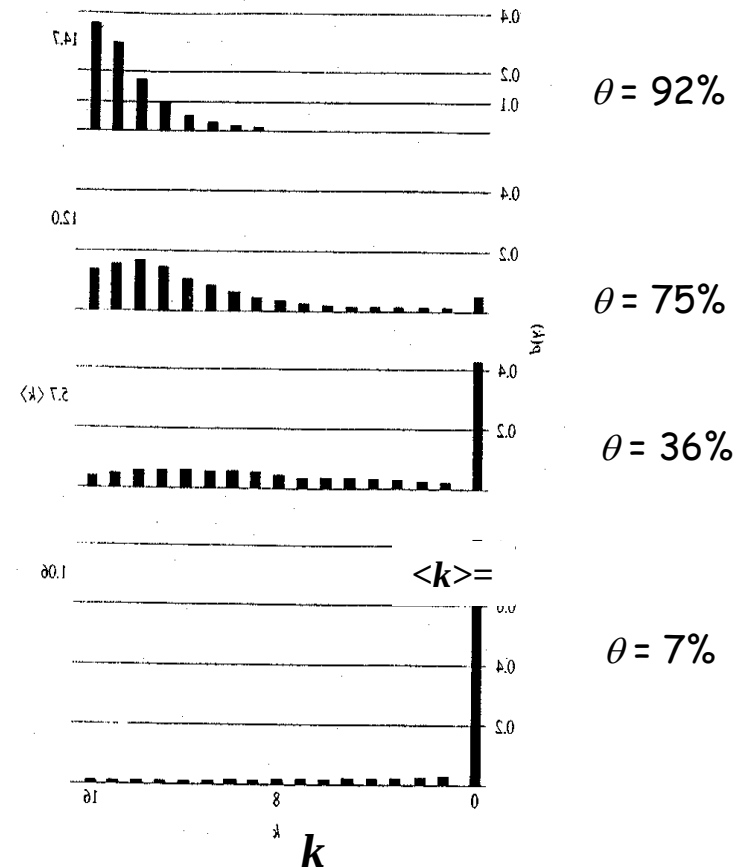
La figura mostra questo calcolo per una catena di 16 unità utilizzando un valore di $\sigma = 1.5 \times 10^{-3}$.

Dal grafico si vede che c'è la tendenza o a formare delle lunghe sequenze elicoidali oppure a non formarne per nulla.

Infatti anche per $\theta = 0.36$ ($\langle k \rangle = 5.7$) il valore più grande di $p(k)$ (a parte quello per $k = 0$) si ha per valori di $k = 12$.

La forma della distribuzione è regolata dal parametro σ

θ	$\langle k \rangle$
0.92	14.7
0.75	12.0
0.36	5.7
0.07	1.1



Valori piccoli di σ tenderanno ad allargare maggiormente l'inomogeneità della distribuzione, cioè saranno favorite sequenze elicoidali più lunghe, mentre lo stato di tutto-gomitolo sarà favorito rispetto a sequenze elicoidali corte.

Questo succede perché più è piccolo il valore di σ , maggiore deve essere la lunghezza delle sequenze elicoidali per superare gli aspetti sfavorevoli dell'iniziazione: in un peptide a basso PM più di un sito di nucleazione è improbabile !

Dal punto di vista matematico, per $s > 1$, quanto più è piccolo il valore di σ , tanto più grande sarà il valore di k richiesto nel prodotto σs^k per ottenere un valore significativo di $p(k)$.

La forma della distribuzione è regolata dal parametro σ

In questo modo il parametro σ regola la cooperatività della transizione.

Il modello termodinamico statistico di Zimm-Bragg ci dà una buona descrizione della transizione ***h-c*** per catene a basso molecolare, in cui è evidente la tendenza a formare **solo una sequenza elicoidale per catena**.

Catene più lunghe, evidentemente, possono formare due o più sequenze elicoidali separate da segmenti coil, caso non descrivibile dal semplice modello di Zimm-Bragg.