

## АНАЛИЗ УПАКОВЫВАЮЩЕЙ НАГРУЗКИ ПРИ НАВИВКЕ ДНК НА ГИСТОНЫ

In this paper kind and size of packing loads were considered. Four examples of packing load were suggested. For each example nonlinear differential equation for elastic line of a molecule was wrote. Then equation was solved and it was found numerical data for packing loads are needed for DNA coiling. DNA molecule was modeled as Kirchhoff rod and the proteins-DNA contact was ignored. Elastic lines of DNA molecule on kind and size of packing loads were obtained.

**Введение.** Выяснение молекулярных механизмов функционирования сложных клеточных структур является одним из наиболее актуальных аспектов активно развивающегося направления в современной биологии – клеточной инженерии [1, 2]. Среди исследуемых проблем одно из главных мест занимает проблема строения, организации и работы хромосомного аппарата. Решение данного вопроса позволило бы понять, каким образом происходит дифференцировка клеток, являющихся элементарными единицами организма, и привело бы к созданию общей теории регуляции работы генов высших организмов.

**Анализ вида нагрузки при упаковке ДНК на гистоны.** Для модели молекулы в виде стержня Кирхгофа необходимо получить сравнительную оценку величины упаковывающей нагрузки, необходимой для обеспечения начала процесса компактизации, при различных вариантах ее приложения. В отличие от работы [3], где рассматривалась подобная задача при малых деформациях оси стержня, здесь исследуются нелинейные деформации модели. На рис. 1 представлена одна из четырех схем приложения внешнего силового воздействия на ДНК, рассматриваемых в данной работе (вариант 1). Другие схемы отличаются от него следующим: вариант 2 содержит вместо сосредоточенной силы  $f$  вертикальную равномерно распределенную нагрузку с интенсивностью  $q$ , в варианте 3 сила  $f$  направлена по горизонтали, а вариант 4 имеет горизонтально распределенную нагрузку.

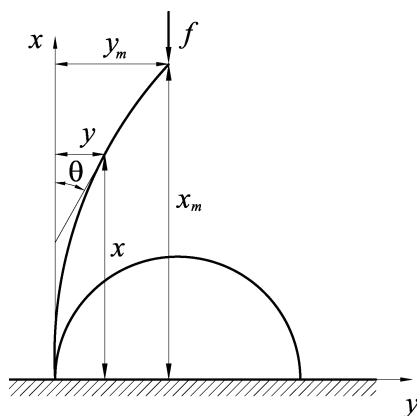


Рис. 1. Схема нагружения ( $y_m$ ,  $x_m$  – координаты свободного конца молекулы)

Длина  $L$  молекулы выбрана такой, чтобы она смогла сделать полуоборот по поверхности гистонов радиусом  $R$ , т. е.  $L = \pi R$ . При этом анализ качества прилегания молекулы к поверхности гистонов будем проводить по следующему принципу. То решение, при котором большая часть молекулы имеет кривизну, равную  $R$ , под воздействием меньших силовых факторов будет выбрано оптимальным для данного варианта нагружения.

Рассмотрим вариант 1 схемы нагружения, показанный на рис. 1. Форму изогнутой оси стержня можно определить с помощью выражения

$$\rho^{-1} = M / EJ, \quad (1)$$

где  $\rho^{-1}$  – кривизна упругой линии в произвольном поперечном сечении;  $M$  – изгибающий момент в том же сечении;  $EJ$  – жесткость на изгиб оси молекулы.

Кривизна упругой линии в системе координат  $x$  и  $y$  имеет вид

$$\rho^{-1} = (d^2y/dx^2) \left(1 + (dy/dx)^2\right)^{-3/2}. \quad (2)$$

Для анализа схем нагружения вариантов 1 и 3 удобно взять в качестве независимой переменной дуговую координату  $s$ , отсчитываемую от основания. В этом случае выражение для угла между касательной к упругой линии и вертикалью можно записать в форме  $\theta = \arcsin(dy/ds)$ .

Тогда соотношение для кривизны, определяемое формулой  $1/\rho = d\theta/ds$ , запишется как

$$\rho^{-1} = (d^2y/ds^2) \left(1 - (dy/ds)^2\right)^{-1/2}, \quad (3)$$

а нелинейное дифференциальное уравнение упругой линии (1) примет вид

$$d^2y/ds^2 = \left(\sqrt{1 - (dy/ds)^2} M\right) / EJ. \quad (4)$$

Изгибающий момент в произвольном сечении определим как (см. рис. 1)

$$M = f(y_m - y). \quad (5)$$

В итоге уравнение прогибов можно представить в виде

$$d^2y/ds^2 = \left(\sqrt{1 - (dy/ds)^2} f(y_m - y)\right) / EJ. \quad (6)$$

Здесь и ниже учитываются только перемещения от изгибающего момента, так как перемещения от продольных сил пренебрежимо малы. Введем новые переменные:  $S = s/L$ ,  $Y = y/L$ ,  $Y_m = y_m/L$ ,  $F = fL^2/(EJ)$ , где  $L$  – длина молекулы. Тогда формулу (6) в безразмерной форме записываем как

$$d^2Y/dS^2 = \sqrt{1 - (dY/dS)^2} F (Y_m - Y). \quad (7)$$

В выражение (7) входит неизвестная величина  $Y_m$ , зависящая от силы  $F$ . Чтобы решить дифференциальное уравнение (7), необходимо сначала найти зависимость максимального прогиба от силы  $Y_m(F)$ . Для поиска указанной зависимости использовался итерационный метод, результаты расчета по которому представлены на рис. 2.

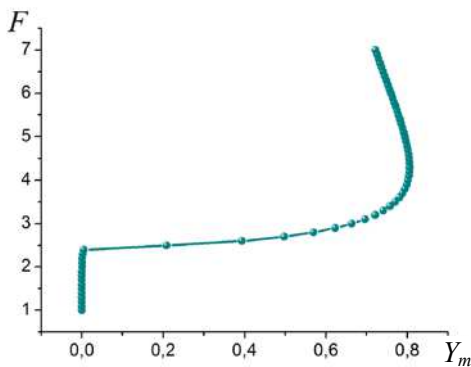


Рис. 2. Зависимость максимального горизонтального смещения от величины продольной силы

Теперь, когда известно значение максимальных прогибов, можем построить упругую линию оси при различных значениях нагрузки (рис. 3).

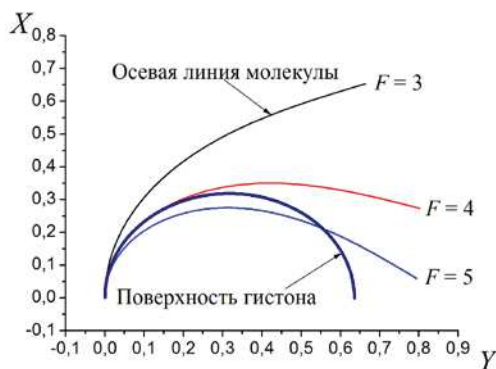


Рис. 3. Упругая линия оси молекулы при различных величинах продольной силы

Из графика видно, что прилегание молекулы к гистонам обеспечивается при наименьшей величине безразмерной силы  $F = 4$ . Перейдем от безразмерной величины к действительному значению силы:

$$f = FEJL^{-2} = FEJ(\pi R)^{-2}, \quad (8)$$

где  $EJ = 2,7 \cdot 10^{-28}$  Нм<sup>2</sup> – жесткость молекулы на изгиб;  $R = 3,5$  нм – радиус гистонового октамера. В итоге получаем  $f = 8,94 \cdot 10^{-12}$  Н.

Рассмотрим вариант 2 упаковывающей нагрузки. Уравнение прогибов в безразмерном виде для этого случая запишется как

$$d^2Y/dS^2 = \frac{1}{2} \sqrt{1 - (dY/dS)^2} Q (Y_m - Y)^2, \quad (9)$$

где  $Q = qL^3/(EJ)$ .

Аналогично предыдущим расчетам найдем зависимость  $Y_m = Y_m(Q)$  (рис. 4).

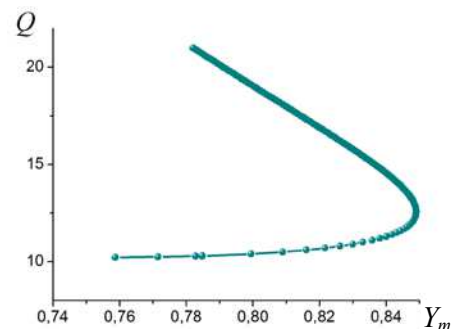


Рис. 4. Зависимость максимального горизонтального смещения от величины продольной распределенной силы

Молекула теряет устойчивость и начинает деформироваться при величине распределенной нагрузки  $Q = 10$ , тогда как в варианте 1 данный процесс наблюдается при  $F = 2,4$ .

Построим упругую линию оси при различных значениях нагрузки (рис. 5). Из графика видно, что прилегание молекулы к гистону обеспечивается при наименьшей величине безразмерной силы  $Q = 10,4$ , которая соответствует  $q = 2,1 \cdot 10^{-3}$  Н/м.

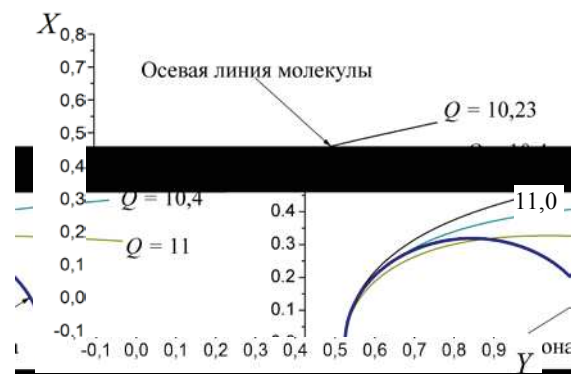


Рис. 5. Упругая линия оси молекулы при различных величинах продольной распределенной силы

Рассмотрим вариант 3 упаковывающей нагрузки. Кривизну упругой линии молекулы

запишем в системе координат  $y, x$  (см. формулу (2)) в безразмерном виде:

$$d^2Y/dX^2 = \left(1 - (dY/dX)^2\right)^{3/2} F(X_m - X). \quad (10)$$

Найдем зависимость  $X_m = X_m(F)$  (при расчете необходимо следить, чтобы  $S=1$ ) (рис. 6).

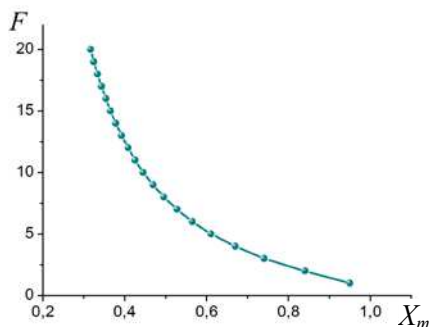


Рис. 6. Зависимость максимального вертикального смещения от величины горизонтальной силы

Построим упругую линию при данном типе нагрузки для разных величин силы (рис. 7). Из графика видно, что прилегание молекулы к гистону обеспечивается при наименьшей величине безразмерной силы  $F=8$ , которая соответствует  $f=17,9 \cdot 10^{-12}$  Н.

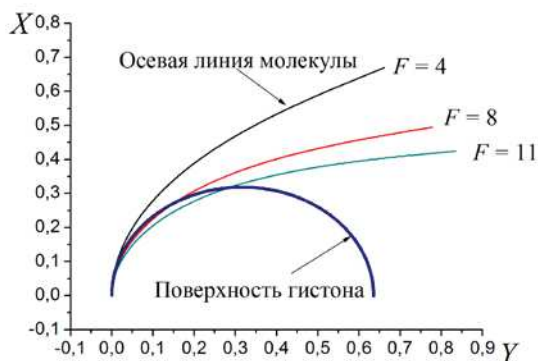


Рис. 7. Упругая линия оси молекулы при различных величинах горизонтальной силы

Рассмотрим последний вариант 4 упаковки. Уравнение упругой линии молекулы в безразмерной форме будет иметь вид

$$d^2Y/dX^2 = 2^{-1} \left(1 - (dY/dX)^2\right)^{3/2} Q(X_m - X)^2. \quad (11)$$

Вычислим зависимость  $X_m = X_m(Q)$  (при расчете необходимо следить, чтобы  $S=1$ ) (рис. 8) и построим упругую линию для разных величин распределенной нагрузки (рис. 9).

Из графика видно, что прилегание молекулы к гистону обеспечивается при наименьшей величине распределенной силы  $Q=18$ , которая соответствует  $q=3,66 \cdot 10^{-3}$  Н/м.

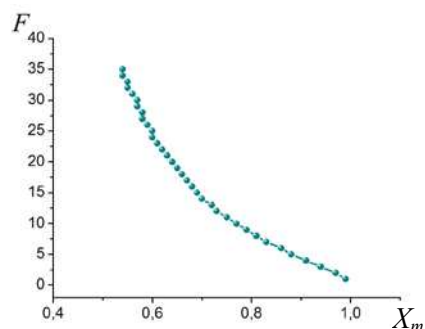


Рис. 8. Зависимость максимального вертикального смещения от величины горизонтальной распределенной силы

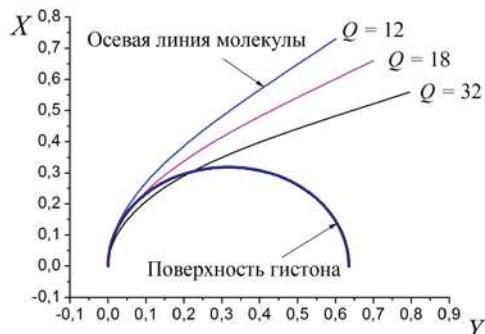


Рис. 9. Упругая линия оси молекулы при различных значениях горизонтальной распределенной силы

**Заключение.** В результате анализа схем нагрузки установлено, что продольная сила (варианты 1 и 2) обеспечивает прилегание молекулы к гистону при меньших ее значениях по сравнению с другими вариантами упаковывающей нагрузки (варианты 3 и 4). Полученные значения сил будут полезны при планировании экспериментов, связанных с компактизацией ДНК. Таким образом, данная работа позволяет выбрать вариант нагружения, который приведет к навивке при минимальном значении силы. В дальнейшем представляется интересным исследовать, как меняется сила, необходимая для полной навивки молекулы на гистон. Эта задача предусматривает рассмотрение контакта между поверхностью гистона и молекулой и является более сложной.

Работа выполнена при поддержке БРФФИ грант № Ф07М-024.

### Литература

1. Эренпрейса, Е. А. Организация хроматина в ядре интерфазной клетки / Е. А. Эренпрейса. – Рига: Зинатне, 1990. – 120 с.
2. Bloomfield, V. A. DNA condensation by multivalent cations / V. A. Bloomfield // Biopolymers. – 1997. – Vol. 44. – P. 269–282.
3. Камлюк, А. Н. Компактизация ДНК на нуклеосомном уровне структурной организации хромосом / А. Н. Камлюк, В. Б. Немцов // Труды БГТУ. Сер. VI, Физ.-мат. науки и информ. – 2001. – Вып. IX. – С. 52–60.