

В. Б. Немцов, профессор; А. Н. Камлюк, канд. физ.-мат. наук; А. В. Ширко, аспирант

## ПОСТРОЕНИЕ МЕХАНИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ РАСТЯЖЕНИЯ-СЖАТИЯ МОЛЕКУЛЫ ДНК ПРИ ВЫСОКИХ ДАВЛЕНИЯХ. ОПИСАНИЕ В-Z-ПЕРЕХОДОВ

The model of DNA molecules stretching at high pressure is constructed. The effect of a high pressure on B-to-Z transition is study. For this end the simple model of the DNA molecule in the form of double-helical spring is used. When a pressure 12 kilobar is applied to DNA then a B-to-Z transition is finding. The high pressure B-to-Z transition is absolutely reversible: in several hours after returning to the atmospheric pressure the initial B-form is fully recovered.

**Введение.** В настоящее время актуальной задачей биофизики является исследование упругих свойств молекулы ДНК при высоких давлениях.

Переход молекулы ДНК из правосторонней В-формы в левостороннюю Z-форму, так называемый В-Z-переход, можно инициировать не только изменением свойств окружающей ее жидкости. В работе [1] было показано, что при давлении 10 кбар также наблюдается В-Z-переход. После снятия избыточного давления идет обратный Z-B-переход. Кроме того, следует отметить, что при В-Z-переходе участок молекулы длиной в 11 пар оснований имеет переходную форму между левой и правой спиралью.

Результаты, представленные в работе [1], указывают, что давление может быть использовано как управляющий фактор в системах управления наномеханических устройств, которые в настоящее время находят широкое применение в нанотехнологиях. Например, в работе [2] дано описание механизма, созданного авторами, который состоит из двух молекул, связанных между собой двойной спиралью ДНК. Используемая в таком устройстве молекула ДНК образована последовательностью из 20 пар оснований и при соответствующих условиях принимает либо В-, либо Z-форму.

В исходном состоянии центральная часть механизма образует В-ДНК, и обе молекулы располагаются по одну сторону от оси. При добавлении к раствору, в котором находится устройство, гексамина кобальта центральная часть вала превращается в Z-ДНК, и одна из молекул поворачивается на 3.5 оборота относительно второй и оказывается на противоположной стороне оси. При удалении гексамина кобальта устройство возвращается в первоначальное состояние.

Таким образом, описанное в работе [2] устройство управляется путем введения и изъятия определенного химического реактива. Данный процесс сложнее и дороже метода, использующего давление как средство регулирования переходных процессов, проходящих в молекуле ДНК.

Однако применение нового метода на практике требует теоретически обоснованных расчетов и рекомендаций.

**1. Модель.** Рассмотрим деформацию молекулы, длина которой близка к ее персистентной

длине. В процессе продольного растяжения происходит поперечное сжатие молекулы ДНК, в результате которого азотистые основания испытывают действие боковых сжимающих сил, вызванных деформацией остова. При этом происходит наклонение азотистых оснований. Поэтому для описания растяжения-сжатия можно использовать модель, предложенную в работе [3].

При достижении боковыми растягивающими силами какого-то критического значения происходит потеря устойчивости азотистых оснований, связанная с изломом их в наиболее слабом уязвимом месте, т. е. в месте их соединения водородной связью. Причем, что любопытно, этот излом может «выпрыгнуть» равновероятно в любую сторону. Данная задача аналогична задаче Эйлера, в которой неизвестно, в какую сторону отклониться стержень, если его нагрузить продольной сжимающей силой.

Будем считать, что в растягиваемой молекуле сила  $F$  приложена как к фосфатным остовам, так и к азотистым основаниям. Причем нас будут интересовать только те азотистые основания, которые ориентированы таким образом, что будут оказывать влияние на характер дальнейшего растяжения. Пользуясь этими соображениями, заметим, что азотистые основания, «выпрыгнувшие» в направлении действия силы, образно говоря, «выбывают из игры», так как при дальнейшем растяжении они будут складываться и не будут оказывать никакого влияния на характер растяжения.

Подробнее рассмотрим азотистые основания, «выпрыгнувшие» в сторону, противоположную направлению действия силы  $F$ . Для этого выделим элемент молекулы – одну пару азотистых оснований, так как растяжение отдельно взятого звена характерно и для всей молекулы в целом (рис. 1).

Предлагаемую модель можно считать механической, в которой азотистые основания являются абсолютно жесткими стержнями длиной  $\ell$  каждое. Под действием критической силы  $F_{0\text{кр}}$ , которая соответствует растягивающей силе  $F = 20$  пН, азотистые основания «выпрыгивают» на расстояние  $v_0$  (так называемый начальный прогиб) (рис. 1).

Сила  $F_s$  – это сила, с которой фосфатный остов действует на азотистые основания:

$$F_s = c\delta,$$

где  $c$  – коэффициент жесткости при поперечной деформации остова;  $\delta$  – поперечный прогиб остова.

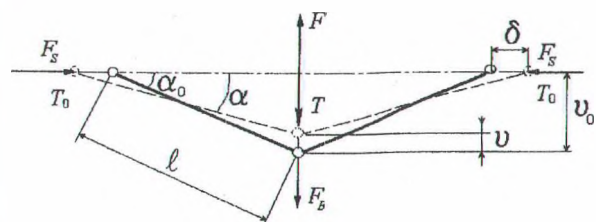


Рис. 1. Модель молекулы ДНК с учетом избыточного давления, растягиваемая или сжимаемая с помощью дополнительного продольного усилия ( $\alpha_0$  и  $\alpha$  – начальный и текущий углы наклона азотистых оснований)

Сила, возникающая в результате стекинг-взаимодействия оснований, выражается в форме

$$F_B = \xi v,$$

где  $\xi$  – эффективный коэффициент жесткости, характеризующий взаимодействие между азотистыми основаниями и упругость растяжения остовов;  $v$  – текущее перемещение азотистого основания (текущий прогиб).

Будем считать, что при растяжении молекулы ДНК действует дополнительное давление  $p$  (рис. 2).

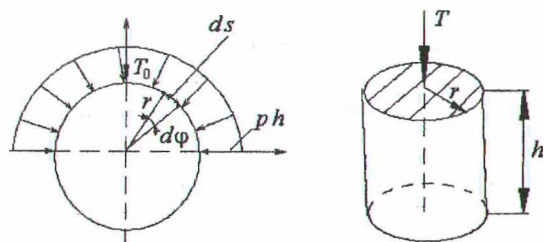


Рис. 2. Модель молекулы ДНК в виде стержня, находящегося под воздействием избыточного давления

Сила  $T$ , направленная вдоль оси молекулы, обусловлена этим давлением,  $T = \pi r^2 p$  ( $r = 10 \text{ \AA}$  – радиус молекулы). Силу же, действующую в поперечном направлении к оси молекулы на азотистые основания, обусловленную наличием избыточного давления, можно определить как  $T_0 = 2p h r$  ( $h = 3,4 \text{ \AA}$  – расстояние между соседними парами оснований).

Исследуем влияние избыточного давления на молекулу ДНК, используя описанную модель.

**2. Результаты расчетов и их анализ.** Выделим одну пару азотистых оснований и

составим выражение для свободной энергии молекулы при растяжении внешней продольной силой  $F$ . Соответствующая потенциальная энергия при постоянной температуре с учетом дополнительного давления определяется как

$$U = -Fv + Tv + \frac{\xi v^2}{2} + 2\frac{c\delta^2}{2} + 2T_0\delta. \quad (1)$$

Поперечный прогиб остова устанавливается из геометрических соображений. В квадратичном приближении по углу  $\alpha$  получаем

$$\delta = l \cos \alpha - l \cos \alpha_0 = \frac{v}{l} \left( v_0 - \frac{v}{2} \right). \quad (2)$$

Используя уравнение равновесия  $dU/dv = 0$ , получаем зависимость растягивающей силы от деформации с учетом давления:

$$F = T + \xi v + 2\frac{cv}{l^2} \left( v_0 - \frac{v}{2} \right) (v_0 - v) + \frac{T_0}{l} (v_0 - v). \quad (3)$$

Перейдя к безразмерной форме, получим отношение

$$f = \frac{F}{F_0} = \frac{\varepsilon}{\varepsilon_0} \left( 1 - \frac{\varepsilon}{\varepsilon_0} \right) \left( 1 - \frac{\varepsilon}{2\varepsilon_0} \right) + \mu \frac{\varepsilon}{\varepsilon_0} + \frac{T}{F_0} + \frac{T_0}{F_0} \frac{\varepsilon_0 h}{l} \left( 1 - \frac{\varepsilon}{\varepsilon_0} \right). \quad (4)$$

$$\text{В (4) обозначено: } F_0 = \frac{2cv_0^3}{l^2}, \quad \frac{v}{v_0} = \frac{\varepsilon}{\varepsilon_0},$$

$\mu = \frac{\xi l^2}{2cv_0^2}$  ( $\varepsilon_0, \varepsilon$  – начальная и текущая относительные деформации,  $\varepsilon = v/h$ ). Численные значения коэффициентов, входящих в (4), были взяты из работы [3].

Результаты расчета по формуле (4) представлены на рис. 3 и 4, откуда видно, что давление действует как линейная добавка к растягивающей силе.

Для перехода к размерной силе нужно значение  $f$ , полученное по выражению (4) (см. рис. 3), умножить на  $F_0 = 158,97 \text{ пН}$ .

При сжатии сила  $F$  меняет свое направление на противоположное. В этом случае выражение для сжимающей силы как функции деформации при действии дополнительного давления имеет вид

$$f = \frac{\varepsilon}{\varepsilon_0} \left( 1 - \frac{\varepsilon}{\varepsilon_0} \right) \left( 1 - \frac{\varepsilon}{2\varepsilon_0} \right) + \mu \frac{\varepsilon}{\varepsilon_0} - \frac{T}{F_0} + \frac{T_0}{F_0} \frac{\varepsilon_0 h}{l} \left( 1 - \frac{\varepsilon}{\varepsilon_0} \right). \quad (5)$$



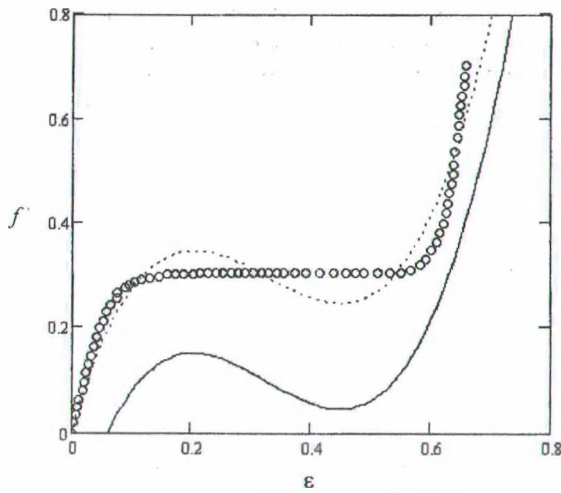


Рис. 3. Влияние избыточного давления на кривую растяжения молекулы ДНК при растяжении ее внешней силой (с помощью точек построена кривая, отвечающая эксперименту при нормальных условиях, сплошная кривая построена с учетом избыточного давления  $p = 10$  МПа, пунктирная линия отвечает расчету без учета давления)

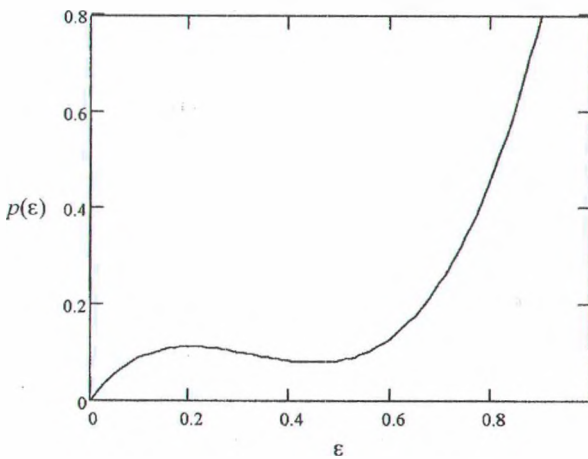


Рис. 4. Влияние избыточного давления на деформацию молекулы ДНК при отсутствии внешней силы

В общем случае связь растягивающей (сжимающей) силы от деформации с учетом явного выражения для  $T$  и  $T_0$  имеет следующий вид:

$$f = \frac{\epsilon}{\epsilon_0} \left(1 - \frac{\epsilon}{\epsilon_0}\right) \left(1 - \frac{\epsilon}{2\epsilon_0}\right) + \mu \frac{\epsilon}{\epsilon_0} \pm \frac{\pi r^2 p}{F_0} + \frac{2 p h r \epsilon_0 h}{F_0 l} \left(1 - \frac{\epsilon}{\epsilon_0}\right). \quad (6)$$

Первый член с давлением уменьшает сжимающую силу или увеличивает растягивающую силу. Боковые же силы давления стабилизируют молекулу.

На рис. 5 построена теоретическая кривая деформации молекулы ДНК, на которой можно

выделить две области: 1) область растяжения, которая имеет экспериментальное подтверждение; 2) область сжатия.

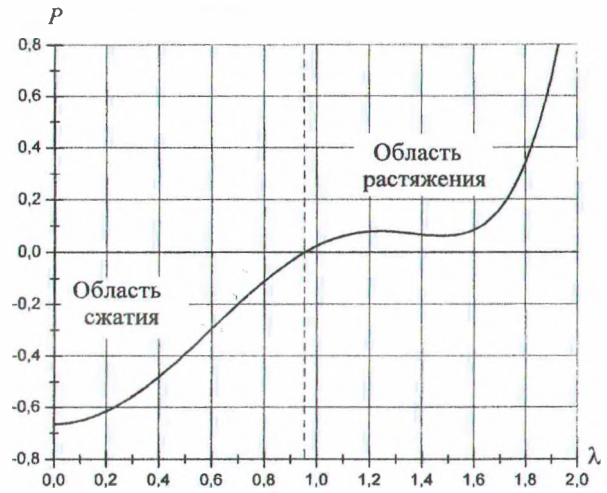


Рис. 5. Кривая растяжения-сжатия молекулы ДНК. Переход к размерной силе осуществляется путем умножения безразмерной силы  $f$  на 1034 пН ( $\lambda = \sqrt{1+2\epsilon}$  – кратность удлинения)

Кривая сжатия носит предсказательный характер, так как такие кривые еще не были получены экспериментально. По данной кривой можно прогнозировать значения усилий (внешнего избыточного давления), при воздействии которых может произойти разрушение молекулы ДНК, а также значения допустимых усилий, при которых молекула ДНК будет деформироваться. Деформация будет сопровождаться уменьшением расстояния между азотистыми основаниями.

**3. В-Z-переход в молекуле ДНК.** Рассмотрим теперь В-Z-переход под влиянием избыточного давления.

Выражение для кручения стержня с винтовой структурой имеет вид [4]

$$\Omega = \frac{d\varphi}{dz} - \omega_0, \quad (7)$$

где  $\frac{d\varphi}{dz}$  – относительный угол закручивания оси стержня, который характеризует скорость вращения главных центральных осей инерции поперечного сечения стержня;  $\omega_0 = \frac{2\pi}{H} = 1,847 \cdot 10^9 \text{ м}^{-1}$  – кручение стержня в недеформированном состоянии ( $H$  – ход спирали молекулы ДНК).

Для численной оценки учтем, что относительный угол закручивания может быть как положительным, так и отрицательным:  $\pm \frac{d\varphi}{dz}$ . При этом знак «+» берем, если направление закручивания совпадает с направлением закрутки спи-

рали, и знак «-», если направление закручивания не совпадает с направлением закрутки спирали.

Кроме того, в последующих расчетах для растягивающей силы будем использовать зависимость, полученную в работе [5],

$$P = \frac{\varepsilon_{\varphi}}{r \cos \alpha_H \left( \frac{1}{x_{r1}} - \frac{1}{x_{b1}} \right)}, \quad (8)$$

для сжимающей же силы зависимость имеет вид

$$P = - \frac{\varepsilon_{\varphi}}{r \cos \alpha_H \left( \frac{1}{x_{r1}} - \frac{1}{x_{b1}} \right)}, \quad (9)$$

где  $\varepsilon_{\varphi} = \frac{d\varphi}{dz}$ ;  $\alpha_H$  – угол подъема винтовой линии;  $x_{r1}$ ,  $x_{b1}$  – жесткости на кручение и изгиб остова молекулы ДНК.

Параметры модели возьмем из работы [5]:  $x_{r1} = 0,3784 \cdot 10^{-28} \text{ Нм}^2$ ,  $x_{b1} = 4,0847 \cdot 10^{-28} \text{ Нм}^2$ ,  $r = 10 \cdot 10^{-10} \text{ м}$ ,  $\alpha_H = 28,4^\circ$ .

Положим, что В–Z-переход возможен, когда молекула ДНК, растягиваясь под действием избыточного давления (см. рис. 3 и 4), раскручивается до такого положения, в котором  $\Omega = 0$ . При этом

$$\varepsilon_{\varphi(\text{кр})} = -\omega_0 = -1,847 \cdot 10^9 \text{ м}^{-1}.$$

Тогда значение критической силы, рассчитанное по (8) или (9), равно

$$P_{\text{кр}} = 3,954 \cdot 10^{-9} \text{ Н}.$$

Этой силе  $P_{\text{кр}}$  соответствует давление

$$P_{\text{кр}} = \frac{P}{\pi r^2} = 1,2 \cdot 10^9 \text{ Па} \approx 12 \text{ кбар}.$$

Данный результат хорошо согласуется с экспериментальными данными, представленными в работе [1], что говорит об адекватности предложенной модели для описания поведения молекулы ДНК при высоких давлениях и, в частности, В–Z-переходов.

**Заключение.** Таким образом, на базе разработанной механической модели удалось оценить влияние давления на деформирование молекулы ДНК. Показано, что избыточное давление действует на молекулу как линейная добавка к растягивающей силе. Получена теоретическая кривая сжатия молекулы.

Кроме того, получено подтверждение возможности управления В–Z-переходами, наблюдаемыми в ДНК и используемыми в наномеханических устройствах, за счет изменения избыточного давления.

## Литература

1. Starikov, E. B. Chemical physics of solid-state nucleic acids: new intriguing horizons / E. B. Starikov // Physics Reports. – 1997. – Vol. 284. – P. 1–89.
2. Нейдриен, С. Нанотехнология и двойная спираль / С. Нейдриен // В мире науки. – 2004. – № 9. – С. 1–6.
3. Немцов, В. Б. Построение модели сверхрастяжения молекулы ДНК / В. Б. Немцов, А. Н. Камлюк, А. В. Ширко. // Труды БГТУ. Сер. VI, Физ.-мат. науки и информ. – 2003. – Вып. XI. – С. 45–49.
4. Светлицкий, В. А. Механика стержней: учеб. для вузов / В. А. Светлицкий. – М.: Высш. шк., 1987. – Ч. 1. – 320 с.
5. Nemtsov, V. B. Evaluation of the force constant of a DNA molecule using its model in the form of coil springs / V. B. Nemtsov, A. N. Kamlyuk // Journal of Engineering Physics and Thermophysics. – 2001. – Vol. 74, № 5. – P. 1253–1261.