

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

ЧИСЛЕННЫЙ АНАЛИЗ СВЕРХСПИРАЛИЗОВАННЫХ ФОРМ МОЛЕКУЛЫ ДНК

DNA molecules often occur as closed rings which can be observed in the electron microscope. In this paper, a simple elastic model for closed DNA is studied systematically. We discuss the equilibrium shapes of the looped DNA's. We first use differential geometry to characterize the global structure of the looped DNA. Second, using an elastic model, we look for the configurations of the looped DNA which satisfy the equilibrium conditions. We find that two approaches are combined to give a satisfactory description of the looped DNA's in the macroscopic level.

С помощью электронной микроскопии установлено, что ДНК многих бактерий, вирусов и митохондрий имеют форму замкнутых колец [1]. При этом выделенная из клеток такая ДНК оказывается не только кольцевой замкнутой, но и сверхспирализованной. В сверхспирализованном состоянии двойная спираль в целом является напряженной, что может приводить как к изменению фактического числа оснований, приходящегося на один виток двойной спирали в кольцевых замкнутых ДНК, так и к регулярному изгибанию оси спирали в пространстве. Последняя возможность и обусловила термин «сверхспирализация». Широкое распространение кольцевой замкнутой формы ДНК в природе вызвало интерес к ее структуре и свойствам и в настоящее время является предметом интенсивных научных исследований [2–5].

В данной работе исследованы равновесные формы сверхспирализованной ДНК. Для анализа была использована простая модель молекулы в виде упругого изотропного гомогенного стержня с круглым поперечным сечением при больших нелинейных деформациях кручения и изгиба.

Свободная энергия упругой деформации U стержня длиной L равна сумме энергий изгиба U_b и кручения U_t :

$$U = U_b + U_t = \int_0^L \frac{A}{2} (t'(s))^2 ds + \int_0^L \frac{C}{2} (\tau(s) - \alpha_0)^2 ds, \quad (1)$$

где A и C – жесткости стержня на изгиб и кручение соответственно; $t(s)$ – вектор касательной, проведенной к оси стержня; $\tau(s)$ – кручение стержня; α_0 – начальное кручение (т. е. кручение, связанное с исходной естественной спиралью молекулы ДНК); s – длина дуги. Штрих означает дифференцирование по s .

Вектор касательной, выраженный через углы Эйлера (рис. 1), имеет вид

$$t(s) = [\sin \theta(s) \sin \phi(s), -\sin \theta(s) \cos \phi(s), \cos \theta(s)], \quad (2)$$

а кручение стержня, записанное на основании дифференциальной геометрии [6], можно представить следующим образом:

$$\tau(s) = \psi'(s) + \cos \theta(s) \phi'(s), \quad (3)$$

где θ , ϕ , ψ – углы Эйлера.

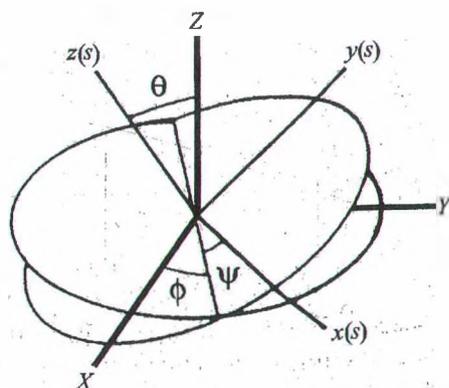


Рис. 1. Углы Эйлера θ , ϕ , ψ , определяющие ориентацию локальной системы координат $x(s)$, $y(s)$, $z(s)$ (на расстоянии s вдоль оси стержня), относительно фиксированной системы координат X , Y , Z

Выражение для свободной энергии (1) с учетом уравнений (2) и (3) примет вид

$$U = \frac{A}{2} \int_0^L (\theta'^2 + \sin^2 \theta \phi'^2) ds + \frac{C}{2} \int_0^L (\psi' + \cos \theta \phi' - \alpha_0)^2 ds. \quad (4)$$

Минимизацию функционала (4) следует проводить с учетом двух дополнительных условий. Во-первых, необходимо потребовать выполнения условия замкнутости в виде интеграла

$$\int_0^L t(s) ds = 0. \quad (5)$$

Во-вторых, нужно использовать условие гладкости замыкания в виде равенства векторов касательных на границах:

$$t(L) = t(0). \quad (6)$$

Учитывая данные ограничения, будем минимизировать функционал вида

$$H = U + \lambda \cdot \int_0^L t(s) ds = \int_0^L \Gamma ds, \quad (7)$$

где $\lambda = (\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3)$ – множители Лагранжа, а подынтегральное выражение Γ записывается следующим образом:

$$\Gamma = \frac{A}{2}(\theta'^2 + \sin^2 \theta \phi'^2) + \frac{C}{2}(\psi' + \cos \theta \phi' - \alpha_0)^2 + \lambda_1 \sin \theta \sin \phi - \lambda_2 \sin \theta \cos \phi + \lambda_3 \cos \theta.$$

В результате минимизации функционала (7) устанавливаем систему уравнений Эйлера:

$$\frac{d}{ds} \frac{\partial \Gamma}{\partial \theta'} - \frac{\partial \Gamma}{\partial \theta} = 0, \quad \frac{d}{ds} \frac{\partial \Gamma}{\partial \phi'} - \frac{\partial \Gamma}{\partial \phi} = 0, \\ \frac{d}{ds} \frac{\partial \Gamma}{\partial \psi'} - \frac{\partial \Gamma}{\partial \psi} = 0.$$

В итоге указанной минимизации получим систему трех сильно нелинейных дифференциальных уравнений:

$$f(\theta, \phi, \psi, \theta', \phi', \psi', \theta'', \phi'', \psi'', \lambda) = 0, \\ g(\theta, \phi, \psi, \theta', \phi', \psi', \theta'', \phi'', \psi'', \lambda) = 0, \quad (8) \\ h(\theta, \phi, \psi, \theta', \phi', \psi', \theta'', \phi'', \psi'', \lambda) = 0.$$

где f, g, h – функции, зависящие от углов Эйлера, их производных и множителей Лагранжа.

С целью упрощения вычислений на данном этапе работы будем пренебрегать энергией кручения. Тогда уравнения (8) принимают более простой вид

$$f = A(\theta'' - \phi'^2 \cos \theta \sin \theta) - \lambda_1 \cos \theta \sin \phi + \lambda_2 \cos \theta \cos \phi + \lambda_3 \sin \theta = 0, \\ g = A(\phi'' \sin^2 \theta + \phi' \theta' \sin 2\theta) - \lambda_1 \sin \theta \cos \phi - \lambda_2 \sin \theta \sin \phi = 0. \quad (9)$$

Для решения нелинейной системы (9) использовалась конечно-разностная аппроксимация производных:

$$\theta' = \frac{\theta_{i+1} - \theta_{i-1}}{2\Delta s}, \\ \theta'' = \frac{\frac{\theta_{i+1} - \theta_i}{\Delta s} - \frac{\theta_i - \theta_{i-1}}{\Delta s}}{\Delta s} = \frac{\theta_{i+1} - 2\theta_i + \theta_{i-1}}{(\Delta s)^2},$$

где Δs – шаг дискретизации.

Аналогичные выражения могут быть записаны для ϕ и ψ .

Полученная система уравнений (9) содержит $2n + 3$ неизвестных (n – число разбиений стержня на участки). Дополнительные три уравнения получены из условия (5), представленного в дискретной форме:

$$\sum_{i=0}^n t_i = 0. \quad (10)$$

Для проведения численного расчета полученной системы нелинейных алгебраических уравнений (9)–(10) стержень был разделен на 32 части. При этом уравнения системы (9) представлены в разностной форме. Поиск решений данной системы уравнений осуществлялся по методу Ньютона – Рафсона [7, 8].

Расчеты проводились в безразмерной форме, для чего каждое уравнение системы (9)–(10) было помножено на отношение L/A . Координаты точек стержня, отвечающие положению его равновесия, в общем виде можно записать следующим образом:

$$X(s)_n = \sum_{i=0}^n \sin \theta_i \sin \phi_i \Delta s;$$

$$Y(s)_n = -\sum_{i=0}^n \sin \theta_i \cos \phi_i \Delta s;$$

$$Z(s)_n = \sum_{i=0}^n \cos \theta_i \Delta s,$$

где $\Delta s = 1/32$.

В результате удается описать сверхспирализованное состояние молекулы ДНК в кольцевой форме (рис. 2) или форме восьмерки (рис. 3).

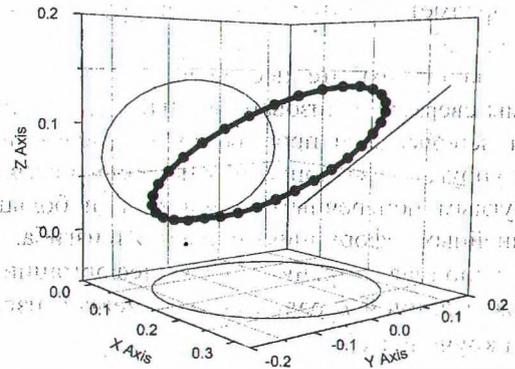


Рис. 2. Сверхспирализованная молекула ДНК в форме кольца

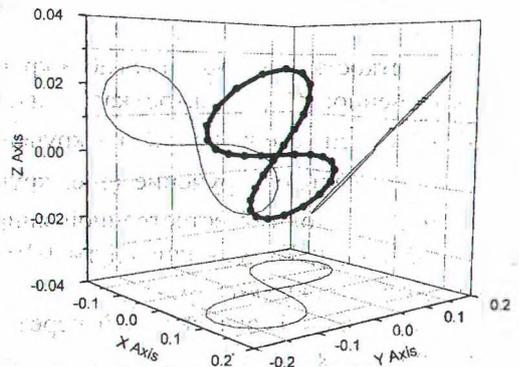


Рис. 3. Сверхспирализованная молекула ДНК в форме восьмерки

Следует отметить, что в ходе решения системы уравнений (9)–(10) реализуются различные формы равновесия, отвечающие минимуму упругой энергии. Однако эти минимумы являются локальными и поэтому для определения устойчивой формы равновесия, характеризующегося глобальным минимумом энергии, необходимо сравнить численные значения энергий в различных конфигурациях стержня.

С целью анализа полученных результатов удобно перейти к безразмерной энергии, т. е. энергии, отнесенной к жесткости на изгиб и длине кольца. Энергия рассчитывается с помощью уравнения

$$U = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \left[\left(\frac{\theta_{i+1} - \theta_{i-1}}{2\Delta s} \right)^2 + \sin^2 \theta_i \left(\frac{\phi_{i+1} - \phi_{i-1}}{2\Delta s} \right)^2 \right] \Delta s.$$

В итоге для формы кольца (рис. 2) безразмерная энергия соответствует $U_0 = 19,2$, а для формы восьмерки (рис. 3) – $U_8 = 53,2$.

Таким образом, с помощью численного решения уравнений Эйлера получено описание конфигурации сверхспирализованной молекулы ДНК в форме кольца или восьмерки. Установлено, что энергия изгиба в форме кольца примерно в 2,8 раз меньше энергии изгиба в форме восьмерки. Следовательно, можно утверждать, что конфигурация в форме кольца является более стабильной по сравнению с конфигурацией в форме восьмерки. Следует

отметить, что в данной работе с целью упрощения расчетов энергия кручения не учитывалась.

В дальнейшем предлагается учесть дополнительно и энергию кручения стержня.

Литература

1. Франк-Каменецкий М. Д., Вологодский А. В. Топологические аспекты физики полимеров: теория и ее биологические приложения // УФН. – 1986. – Т. 134. – Вып. 4. – С. 641–673.
2. Julicher F. Supercoiling transitions of closed DNA // Phys. Rev. E. – 1994. – V. 49, N 3. – P. 2429–2435.
3. Wadati M. and Tsuru H. Elastic model of looped DNA // Physica. – 1986. – V. 21D. – P. 213–226.
4. Westcott T. P., Tobias I., Olson W. K. Elasticity theory and numerical analysis of DNA supercoiling: an application to DNA looped // J. Phys. Chem. – 1995. – V. 99. – P. 17962–17935.
5. Benham C. J. Geometry and mechanics of DNA superhelicity // Biopolymers. – 1983. – V. 22. – P. 2477–2495.
6. Рашевский П. К. Курс дифференциальной геометрии. – М.: Гос. издат. технико-теоретической литературы. – 1950. – 428 с.
7. Амосов А. А., Дубинский Ю. А., Копчнова Н. В. Вычислительные методы для инженеров. – М.: Высшая школа. – 1994. – 545 с.
8. Дэннис Дж., Шнабель Р. Численные методы безусловной оптимизации и решения нелинейных уравнений. – М.: Мир. – 1988. – 440 с.