

В.Б. Немцов, профессор; А.В. Ширко, студент; А.Н. Камлюк, ассистент

ПОСТРОЕНИЕ МОДЕЛИ СВЕРХРАСТЯЖЕНИЯ МОЛЕКУЛЫ ДНК

The model of overstretching of DNA molecule is constructed.

Работа посвящена решению актуальной проблемы современной биофизики – исследованию упругих свойств молекулы ДНК, растягиваемой заданными силами. Растяжение упомянутой молекулы тесно связано с ее биологическим функционированием (см., например, [1–8]).

Для теоретического исследования процесса растяжения используем известную структурную модель молекулы ДНК, предложенную еще в 1953 г. Уотсоном и Криком, согласно которой молекула ДНК представляет собой двойную правозакрученную спираль, витки которой образованы линейными полимерными цепочками, состоящими из фосфата и молекул сахара.

В процессе продольного растяжения происходит поперечное сжатие молекулы ДНК, в результате которого азотистые основания испытывают действие боковых сжимающих сил. При достижении этими 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 (рис. 1). Данная задача аналогична задаче Эйлера [9], в которой неизвестно, в какую сторону отклонится стержень, если его нагрузить продольной сжимающей силой.

Будем считать, что сила P 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», т. к. при дальнейшем растяжении они будут складываться, и никакого влияния на характер растяжения не оказывают.

Подробнее рассмотрим азотистые основания, «выпрыгнувшие» в сторону, противоположную направлению действия силы P . Для этого выделим элемент молекулы – одну пару азотистых оснований, т. к. растяжение отдельно взятого звена характерно и для всей молекулы в целом (рис. 2).

Предлагаемую модель можно считать механической, в которой азотистые основания являются абсолютно жесткими стержнями длиной ℓ каждое. Под действием критической силы $F_{0кр}$, которая соответствует растягивающей силе $P=20$ пН, азотистые основания «выпрыгивают» на расстояние ν_0 (так называемый начальный прогиб) (рис. 2). F_0 – это сила, с которой фосфатный остов действует на азотистые основания:

$$F_0 = c\delta,$$

где c – коэффициент жесткости при поперечной деформации остова; δ – поперечный прогиб остова.

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

$$F_B = \lambda\nu,$$

где λ – эффективный коэффициент жесткости, характеризующий взаимодействие между азотистыми основаниями, и упругость растяжения остовов; ν – текущее перемещение азотистого основания.

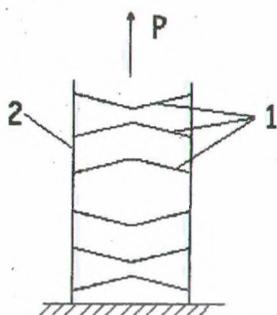


Рис. 1. Схема растяжения молекулы: 1 – пара азотистых оснований; 2 – сахаро-фосфатный остов

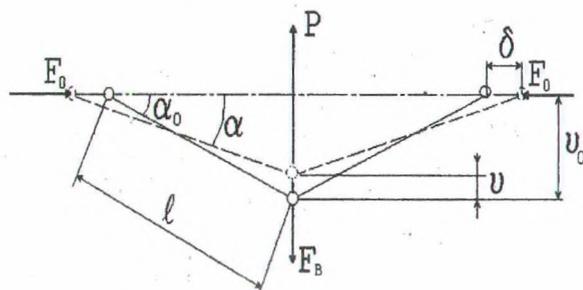


Рис. 2. Схема деформации азотистых оснований

Свободная энергия растяжения, которая играет роль потенциальной энергии при фиксированной температуре для предполагаемой на рис. 2 модели, может быть представлена в виде

$$U = 2 \frac{c\delta^2}{2} + \frac{\lambda\nu^2}{2} - P\nu. \quad (1)$$

В выражении (1) первое слагаемое представляет собой потенциальную энергию прогиба остова, второе слагаемое – потенциальную энергию взаимодействия между азотистыми основаниями, а третье – потенциал нагрузки.

Коэффициент λ учитывает эффективным образом взаимодействие между азотистыми основаниями, так называемое стекнинг-взаимодействие и жесткость при растяжении остовов. Учитывая это, можно сделать вывод о том, что выражение для свободной энергии (4) применяется и для всей молекулы в целом, т. к. характер растяжения аналогичен для всех пар азотистых оснований.

Учитывая малость углов наклона азотистых оснований, исходя из рис. 2, запишем выражение для начального α_0 и текущего α углов наклона азотистых оснований соответственно: $\alpha_0 = \nu_0 / l$, $\alpha = (\nu_0 - \nu) / l$.

Тогда поперечный прогиб фосфатного остова можно определить следующим способом:

$$\delta = l \cos \alpha - l \cos \alpha_0 = \frac{\nu}{l} \left(\nu_0 - \frac{\nu}{2} \right). \quad (2)$$

Выражение для свободной энергии (1) с учетом (2) перепишем в виде

$$U = c \frac{\nu^2}{l^2} \left(\nu_0 - \frac{\nu}{2} \right)^2 + \frac{\lambda}{2} \nu^2 - P\nu. \quad (3)$$

Определим положение равновесия системы из условия экстремума выражения для свободной энергии; ($\frac{dU}{d\nu} = 0$). Преобразовав полученное выражение, найдем зависимость растягивающей силы от перемещения азотистых оснований:

$$P \frac{\ell^2}{2c\nu_0^3} = \frac{\nu}{\nu_0} \left(1 - \frac{\nu}{\nu_0}\right) \left(1 - \frac{\nu}{2\nu_0}\right) + \frac{\lambda}{2c} \left(\frac{\ell}{\nu_0}\right)^2 \frac{\nu}{\nu_0}. \quad (4)$$

С целью упрощения записи введем обозначения: $\frac{2c\nu_0^3}{\ell^2} = P_0$, $\frac{\lambda}{2c} \left(\frac{\ell}{\nu_0}\right)^2 = \mu$.

Тогда уравнение (4) в безразмерной форме примет следующий вид:

$$y = x(1-x) \left(1 - \frac{x}{2}\right) + \mu x, \quad (5)$$

где $y = P/P_0$; $x = \nu/\nu_0$.

График полученной функции представлен на рис. 3. Данная кривая характеризует процесс потери устойчивости описанной выше механической системы, состоящей из пары азотистых оснований. Для этой кривой характерны три участка. На первом этапе с возрастанием силы монотонно возрастает деформация. Однако, когда сила достигает значения в соответствующей точке a (начало второго участка), происходит потеря устойчивости системы с мгновенным перескоком в точку a' . Эта зона характеризует неустойчивое положение равновесия пары азотистых оснований. При дальнейшем возрастании силы деформация будет возрастать монотонно (третий участок).

Свободным параметром этой функции является параметр μ . Для определения пределов изменения данного коэффициента найдем корни функции (5), а также исследуем ее на экстремумы.

Нули функции (5) имеют вид $x_{1,2} = 3/2 \pm (\sqrt{1-8\mu})/2$. Откуда из условия непересечения графика оси X получаем $\mu \geq 0.125$.

Экстремумы функции имеют место при $x_{1,2} = 1 \pm \sqrt{1-2\mu}/\sqrt{3}$. Требование вещественности приводит к еще одному ограничению: $\mu \leq 0.5$.

Таким образом, получаем интервал изменения значения μ : $0.125 \leq \mu \leq 0.5$.

Как отмечалось выше, переход с одной устойчивой ветви на другую может происходить мгновенно по линии aa' (см. рис. 3), однако при квазистатическом деформировании, когда переход осуществляется бесконечно медленно, переход с одной устойчивой ветви на другую происходит по иной линии, положение которой определяется термодинамическими соображениями.

Так как уравнение для силы P аналогично уравнению Ван-дер-Ваальса, описывающего процессы, протекающие в реальных газах, определим положение плато, воспользовавшись правилом Максвелла, предложенным им для этого уравнения. Учитывая это правило, на каждом графике проведем горизонтальную площадку так, чтобы отсеченные площади были равны. Равенство площадей описывается уравнением

$$\int_{x_1}^{x_2} y dx - (x_2 - x_1) y_n = - \int_{x_2}^{x_3} y dx + (x_3 - x_2) y_n.$$

Преобразовав это выражение, получим

$$y_n = \left(\int_{x_1}^{x_3} y dx \right) / (x_3 - x_1),$$

где y_n – положение горизонтального участка (плато); x_1, x_3 – точки экстремума функции.

От координат XU перейдем к координатам εP :

$$\varepsilon = \nu_{abc} / L_0, \quad (6)$$

где ε – относительная деформация молекулы; ν_{abc} – абсолютное удлинение молекулы; L_0 – первоначальная длина молекулы.

При этом абсолютное удлинение молекулы определим как

$$\nu_{abc} = \sum_n^{i=1} \nu_i = \langle \nu \rangle n, \quad (7)$$

где ν_i – текущее перемещение отдельно взятой пары азотистых оснований (см. рис. 2); n – число пар азотистых оснований на рассматриваемом участке.

Здесь усреднение ведется по всем возможным перемещениям от действия растягивающей нагрузки на участках между парами оснований.

Первоначальная длина молекулы может быть определена следующим образом:

$$L_0 = hn, \quad (8)$$

где h – расстояние между соседними парами азотистых оснований молекулы ДНК в стандартной В-форме ($h = 3,4 \text{ \AA}$).

Подставляя (7) и (8) в формулу (6), получим $\varepsilon = \nu / h$.

Аналогичное выражение можно записать также и для относительной деформации, отвечающей начальному прогибу азотистых оснований ψ_0 : $\varepsilon_0 = \nu_0 / h$.

Теперь можно перейти от отношения прогибов азотистых оснований к отношению относительных деформаций:

$$x = \nu / \nu_0 = \varepsilon / \varepsilon_0. \quad (9)$$

Анализируя получившиеся результаты, определяем, что при $\mu = 0.32$ установленная зависимость описывает опытные данные по растяжению молекулы ДНК. Положение плато в координатах XU характеризуется значением $y_n = 0.32$.

Перейдем к координатам εP . Совмещая опытные и теоретические значения, определяем P_0 из условия $y_n = P / P_0$, где $P = 70$ пН – экспериментальное значение силы, при которой наблюдается образование горизонтального участка (плато). Таким образом, $P_0 = P / y_n = 70 / 0.32 = 218.75$ пН.

Из условия (9) определяем параметр ε_0 . Для этого возьмем одноименные точки на опытной и теоретической кривых и установим, что $\varepsilon_0 = \varepsilon / x = 0.15 / 0.4 = 0.375$

График функции (4) с учетом определенных констант показан на рис. 4 (кривая 1).

Зависимость, описывающая данную кривую, представляется в виде

$$P = P_0 \left[\frac{\varepsilon}{\varepsilon_0} \left(1 - \frac{\varepsilon}{\varepsilon_0} \right) \left(1 - \frac{\varepsilon}{2\varepsilon_0} \right) + \mu \frac{\varepsilon}{\varepsilon_0} \right], \quad (10)$$

где $P_0 = 218.75$ пН; $\varepsilon_0 = 0.375$; $\mu = 0.32$.

При этом для сравнения нанесены экспериментальные данные (кривая 3). Полученный график (см. рис. 4) адекватен опытным данным, но не учитывает начальную силу, которая в действительности присутствует и равна порядка 20 пН. Для учета этой силы в выражение следует ввести дополнительный коэффициент k , тогда выражение (10) примет вид

$$P = P_0 \left[\frac{\varepsilon}{\varepsilon_0} \left(1 - \frac{\varepsilon}{\varepsilon_0} \right) \left(1 - \frac{\varepsilon}{2\varepsilon_0} \right) + \mu \frac{\varepsilon}{\varepsilon_0} + k \right]. \quad (11)$$

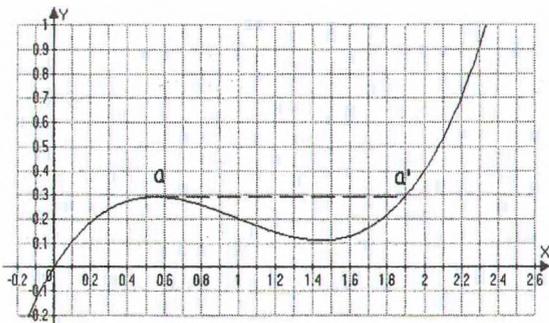


Рис. 3. График функции (8)

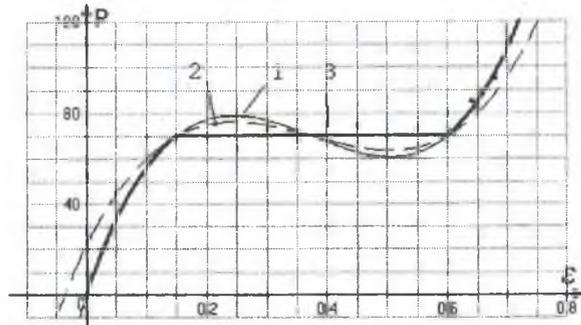


Рис. 4. Кривая растяжения молекулы ДНК

В результате постоянные несколько изменятся и график (10) примет иную форму (пунктирная линия 2 на рис. 4) ($P_0 = 150.66$ пН, $\varepsilon_0 = 0.375$, $\mu = 0.32$, $k = 0.1446$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Зенгер. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. — М.: Мир, 1984.
2. Smith S.B., Finizi L., Bustamante C. // Science. — 1992. — V. 258. — P. 1122 — 1126.
3. Perkins T.T., Smith D.E., Larson R.G., Chu S. // Science. — 1995. — V. 268. — P. 83.
4. Cluzer P., Lebrun A., Heller C., Lavery R., Viogy J.-L, Chatenay D., Caron F. // Science. — 1996. — V. 271. — P. 791 — 795.
5. Smith S.B. et al. // Science. — 1996. — V. 271. — P.795 — 799.
6. Marko J.F.. Stretching DNA. // Macromolecules. — 1995. — V. 28. — P. 8759 — 8770.
7. Haijun Zhou, Yang Zhong and Zhong-can Ou-Yang. // Physical ReviewE. — 2000. — V. 62. — P. 1045 — 1058.
8. Allemand J.F., Bensimon D., Lavery R. and Croquette V. // Proc. National Academy Science USA. — 1998. — V. 95. — P. 14152.
9. Феодосьев В.И. Сопротивление материалов. — М.: МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2001.