

4. Белов В.В. Новые интегральные уравнения для жидких смесей // ДАН БССР, 1988. Т.32, № 6. С. 500-503.

5. Gronbech-Jensen N., Beardmore K.M., Pincus P. Interactions between charged spheres in divalent counterion solution // Physica A. 1998. V. 261. P. 74 - 81.

УДК 536.758

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

РАСПРОСТРАНЕНИЕ СОЛИТОННЫХ ВОЗБУЖДЕНИЙ В РАСТЯНУТЫХ ОДИНОЧНЫХ МОЛЕКУЛАХ ДНК ФАГА λ В РАЗЛИЧНЫХ ИОННЫХ УСЛОВИЯХ

On the base of nonlinear dynamics for the double-helix structure the possibility of the soliton excitations propagation along the macromolecule axis is studied at different ion conditions. The quantitative estimations are given.

1. Введение

В структурной динамике макромолекулы ДНК важную роль играют конформационные возбуждения, которые представляют собой движения структурных элементов системы. Вследствие кооперативности конформационные возбуждения могут иметь коллективный характер и охватывать протяженные участки макромолекулярной цепи. Коллективные конформационные возбуждения макромолекулы ДНК являются относительно низкоэнергичными [1]. В случае малых амплитуд смещений (слабо возбужденные состояния) коллективными возбуждениями системы являются нормальные колебания – фононы. В случае больших амплитуд коллективными возбуждениями могут быть уединенные волны – солитоны.

Для описания динамики макромолекулы ДНК с произвольными амплитудами смещения структурных элементов используется нелинейный подход (в потенциальной энергии учитываются ангармонические слагаемые). Среди нелинейных возбуждений наибольший интерес представляют стационарные нелинейные волны солитонного типа. Такие нелинейные волны могут обладать дополнительной устойчивостью.

Из-за существенного влияния внешних факторов возникают неэквивалентные по энергии системы, изучение структурной динамики которых имеет большое значение при исследовании конформационной динамики макромолекул [1–4]. Поэтому настоящее исследование как раз и направлено на изучение нелинейной конформационной динамики с учетом недавних экспериментальных результатов, отражающих влияние ионного окружения молекулы ДНК.

2. Обобщенная модель конформационной динамики

Выражение для энергии конформационных возбуждений системы в модели четырех масс (массы остова m_0 гомогенны вдоль макромолекулы, а массы нуклеозидов m_i различны) имеет вид

$$E = \frac{1}{2} \sum_{n,i} \left\{ m_i \dot{\vec{r}}_i^2(n) + m_0 \dot{\vec{R}}_i^2(n) + \Phi[\vec{r}_i(n); \vec{R}_i(n)] \right\}. \quad (1)$$

Здесь индекс $i=1,2$ нумерует цепи двойной спирали, причем суммирование по n в (1) ведется по всем мономерам цепи. Радиусы-векторы $\vec{r}_i(x_i, y_i, z_i)$ и $\vec{R}_i(X_i, Y_i, Z_i)$ опи-

сывают смещения центров тяжести масс нуклеозидов и остова соответственно. Функция Φ описывает потенциальную энергию конформационных смещений структурных элементов двойной спирали.

Потенциальная энергия системы с учетом структурной организации макромолекулы может быть записана следующим образом:

$$\begin{aligned} \Phi = & \Phi_{11} \left[\left| \vec{r}_1(n) - \vec{r}_2(n) \right| \right] + \Phi_{12} \left[\left| \vec{r}_1(n) - \vec{R}_1(n) \right| \right] + \\ & + \Phi_{13} \left[\left| \vec{r}_1(n) - \vec{r}_1(n-1) \right| \right] + \Phi_{14} \left[\left| \vec{R}_1(n) - \vec{R}_1(n-1) \right| \right] + \\ & + \Phi_{15} \left[\left| \vec{r}_1(n) - \vec{R}_1(n) \right| ; \left| \vec{R}_1(n+1) - \vec{R}_1(n-1) \right| \right] + \Phi_{16} \left[\left| \vec{R}_1(n) - \vec{R}_1(n) \right| \right], \end{aligned} \quad (2)$$

где Φ_1 – энергия растяжения-сжатия водородных связей в парах оснований; Φ_2 – энергия внутринуклеозидной подвижности; Φ_3 и Φ_4 – энергия взаимодействия с ближайшими соседями вдоль макромолекулярной цепи; Φ_5 – энергия взаимодействия внутринуклеозидных смещений со смещениями структурных звеньев как целых; Φ_6 – энергия взаимодействия групп атомов остова из разных цепей.

Слагаемым Φ_6 можно пренебречь, т. к. группы атомов в силу значительного удаления ($\approx 20\text{\AA}$) взаимодействуют очень слабо. Из всех слагаемых в (2) наиболее чувствительным к гетерогенности является слагаемое Φ_1 .

Известно, что из всех нелинейных возбуждений в макромолекулах ДНК преимущество имеют те движения, которые наименее чувствительны к гетерогенности макромолекулы [1].

Для выявления нелинейных волн солитонного типа введем смещения центра масс пары нуклеозидов и цепи остова:

$$\vec{r}_p = \frac{m_1 \vec{r}_1 + m_2 \vec{r}_2}{m_p}, \quad \vec{r}_q = \frac{1}{2} (\vec{R}_1 + \vec{R}_2),$$

а также относительные смещения масс нуклеозидов и масс остова в мономерном звене двойной цепи:

$$\vec{\delta}_p = \vec{r}_1 - \vec{r}_2, \quad \vec{\delta}_q = \vec{R}_1 - \vec{R}_2, \quad m_p = m_1 + m_2.$$

Можно получить также выражения для смещения центра тяжести мономерного звена макромолекулы:

$$\vec{R} = \frac{m_p \vec{r}_p + 2m_0 \vec{r}_q}{M}$$

и относительных смещений масс пар нуклеозидов и масс остова

$$\vec{r} = \vec{r}_p - \vec{r}_q.$$

Здесь $M = m_p + 2m_0$ – полная масса мономерного звена двухцепочечной ДНК.

Настоящая модель (1), (2) является обобщением моделей для исследования конформационных колебаний и динамики конформационных переходов [1]. Обобщение связано с учетом продольных движений.

Принимая во внимание сказанное выше, гамильтониан системы (1) в континуальном пределе [$R(n, t) \rightarrow R(z, t)$; $r(n, t) \rightarrow r(z, t)$] запишем в виде

$$E = \int \frac{dz}{2h} [M\dot{R}^2 + \mu\dot{r}^2 + \mu_p\dot{\delta}_p^2 + \mu_q\dot{\delta}_q^2 + \Phi_1(\delta_p) + \Phi_2(r) + \Phi_3(r', \delta'_p) + \Phi_4(R', \delta'_q) + \Phi_5(r, \delta_p, R')], \quad (3)$$

где $\mu = \frac{m_p \cdot 2m_0}{M}$; $\mu_p = \frac{m_1 \cdot m_2}{m_p}$; $\mu_q = \frac{m_0}{2}$ – приведенные массы. Штрих обозначает дифференцирование по z .

В случае если перемещения происходят без существенного изменения расстояния в парах ($\delta_p \approx 0$), то выражение (3) станет практически не чувствительным к гетерогенности ДНК: при $\delta_p \rightarrow 0$ очевидно, что $\Phi_1 \rightarrow 0$, $\Phi_3 \rightarrow \Phi(r')$ и $\Phi_5 \rightarrow \Phi(r, R)$. Такие движения могут происходить в реальных макромолекулах ДНК [2]. Необходимо также отметить, что в процессе конформационного перехода малыми являются и относительные смещения цепей остова ($\delta_q \approx 0$), если переход происходит в макромолекуле при заданных характеристиках раствора.

С учетом малости слагаемых δ_p и δ_q выражение (3) принимает вид

$$E = \int \frac{dz}{2h} [M\dot{R}^2 + \mu\dot{r}^2 + \Phi(r) + \Phi(r') + \Phi_5(r, R')]. \quad (4)$$

Выражение (4) уже практически не чувствительно к гетерогенности макромолекулы и может быть использовано для исследования конформационных возбуждений солитонного типа в зависимости от ионного окружения среды.

3. Влияние ионного окружения на распространение солитонных возбуждений вдоль оси ДНК

При изучении конформационной динамики макромолекулы ДНК энергии (4) можно придать конкретный вид. Так, известно, что в таких переходах, как В–А в ДНК, движения пар относительно остова происходят вдоль оси макромолекулы [1–4], и поэтому компоненту $\vec{r}$ следует отождествить с изменением расположения центра пары относительно центра спирали на этой оси. Компонента $\vec{R}$ описывает движения пар оснований, связанных с кручением и изгибами макромолекулы.

Учтем, что энергию конформационных изменений двойной спирали обычно рассматривают в координатах кручения и перемещения пар по оси макромолекулы [3]. Изгибная компонента меняется синбадно крутильной, поэтому ее пренебрежение не приведет к качественным изменениям результата. Кроме того, на данном этапе, с целью упрощения модели, не будем учитывать компоненту кручения. Тогда энергия конформационного возбуждения макромолекулы может быть представлена в скалярной форме

$$E = \int \frac{dz}{2h} \left[M \left(\dot{u}^2 + S_1 u'^2 \right) + \Phi(u) \right], \quad (5)$$

где $S_1^2 = \frac{ch^2}{M}$ – упругая постоянная [5]; $\Phi(u)$ – дополнительная потенциальная функция структурного перехода между стабильными состояниями мономера; u – продольное перемещение пар оснований вдоль оси макромолекулы.

Уравнение движения для системы (5) в континуальном приближении имеет вид

$$\ddot{u} = S_1^2 u'' - \frac{1}{2M} \frac{\partial \Phi(u)}{\partial u} = S_1^2 u'' + \frac{1}{2M} F(u), \quad (6)$$

где $F(u)$ – силовая функция.

Рассмотрим возможность реализации в предлагаемой системе нелинейных волн солитонного типа. Для этого перейдем к волновой переменной $\zeta = z - vt$ (v – скорость движения волны). После замены переменной и однократного интегрирования уравнение (6) можно записать в форме

$$\left(\frac{du}{d\zeta} \right)^2 + Q(u) = 0, \quad (7)$$

где

$$Q(u) = \frac{\Phi(u) - C_1}{M(v^2 - S_1^2)}. \quad (8)$$

В выражении (8) C_1 – постоянная интегрирования.

Очевидно, что все возможные динамические режимы системы определяются уравнением (7). Это уравнение можно интерпретировать как закон сохранения энергии нелинейного осциллятора с эффективной потенциальной энергией (8).

В последующем анализе, с целью получения выражения для потенциала $Q(u)$, воспользуемся эмпирической зависимостью

$$\frac{FP}{k_B T} = \frac{1}{4} \left[1 - \frac{x}{L_0} \right]^{-2} - \frac{1}{4} + \frac{x}{L_0}, \quad (9)$$

которая, согласно [6], получена интерполяцией экспериментальных данных (рис. 1). Здесь $x = x_0 + u$ – конечное расстояние между концами молекулы (x_0 – его начальное значение); L_0 – полная контурная длина макромолекулярной цепочки; P – персистентная длина; k_B – постоянная Больцмана; T – абсолютная температура; u – смещение вдоль оси молекулы.

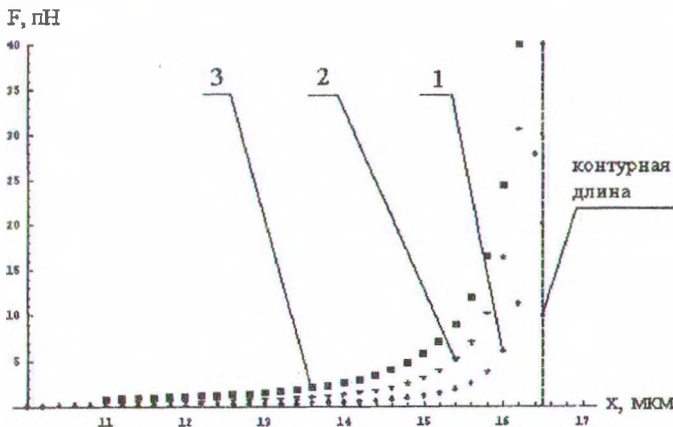


Рис. 1. Реакция одиночных молекул ДНК фага λ на действующую силу с конденсирующими концентрациями катионов [6]: 1 – моновалентная соль; 2 – спермидин; 3 – гексаамин кобальта

При наличии соотношения (9) получим зависимость для потенциала $\Phi(u)$:

$$\Phi(u) = \int_{x_0}^{x_0+u} F(u) du = \frac{k_B T L_0}{4P} \times \left[2 \left(\frac{u}{L_0} \right)^2 + \frac{u}{L_0} \left(4 \frac{x_0}{L_0} - 1 \right) + \left(1 - \frac{x_0}{L_0} - \frac{u}{L_0} \right)^{-1} - \left(1 - \frac{x_0}{L_0} \right)^{-1} \right] \quad (10)$$

При наличии выражения для потенциальной энергии можно оценить функцию $Q(u)$. Для этого определим константу C_1 в уравнении (8) с учетом того, что при $F(u) = 0$ $u = -x_0$. Тогда значение постоянной C_1 можно записать следующим образом:
 $C_1 = \Phi(-x_0)$,

или

$$C_1 = \frac{k_B T L_0}{4P} \cdot \left[-2 \left(\frac{x_0}{L_0} \right)^2 + \frac{x_0}{L_0} + 1 - \left(1 - \frac{x_0}{L_0} \right)^{-1} \right].$$

Подставим константу интегрирования в выражение (8):

$$Q(u) = \frac{k_B T L_0}{4PM(v^2 - S_1^2)} \times \left[\frac{2}{L_0^2} (x_0 + u)^2 - \frac{(x_0 + u)}{L_0} - 1 + \left(1 - \frac{(x_0 + u)}{L_0} \right)^{-1} \right] = 0. \quad (11)$$

В соответствии с (11) преобразуем уравнение (7):

$$\left(\frac{du}{d\zeta} \right)^2 + \frac{k_B T L_0}{4PM(v^2 - S_1^2)} \times \left[\frac{2}{L_0^2} (x_0 + u)^2 - \frac{(x_0 + u)}{L_0} - 1 + \left(1 - \frac{(x_0 + u)}{L_0} \right)^{-1} \right] = 0. \quad (12)$$

Получим явный вид солитонных решений. Для этого, используя вид потенциальной функции (8), запишем интегральное уравнение

$$\int du = \int \pm \sqrt{-Q(u)} d\zeta$$

или, после разделения переменных,

$$\int \frac{du}{\pm \sqrt{-Q(u)}} = \int d\zeta. \quad (13)$$

Для упрощения решения уравнения (13) преобразуем выражение для $Q(u)$ в $Q(n)$,
 где

$$Q(n) = 2A \left[\frac{(n-1)^2 (n+1/2)}{n} \right], \quad \left(n = 1 - \frac{x_0}{L_0} - \frac{u}{L_0}; \quad A = \frac{k_B T L_0}{4PM(v^2 - S_1^2)} \right).$$

Тогда уравнение (13) запишем как

$$-\frac{L_0}{\sqrt{-2A}} [\ln\{f(n)\}] = \pm (\zeta - \zeta_0), \quad (15)$$

$$\text{где } f(n) = \left\{ \left| 2n + \frac{1}{2} + 2\sqrt{n^2 + \frac{1}{2}n} \right| \frac{\sqrt{6}(5n+1) - 12\sqrt{n^2 + \frac{1}{2}n}}{\sqrt{6}(5n+1) + 12\sqrt{n^2 + \frac{1}{2}n}} \right|^{\frac{\sqrt{6}}{6}} \right\}.$$

Теперь перейдем к анализу уравнения (15). Очевидно, что необходимым и достаточным условием существования солитонных решений является выполнение неравенств, определяющих вид потенциала $Q(u)$.

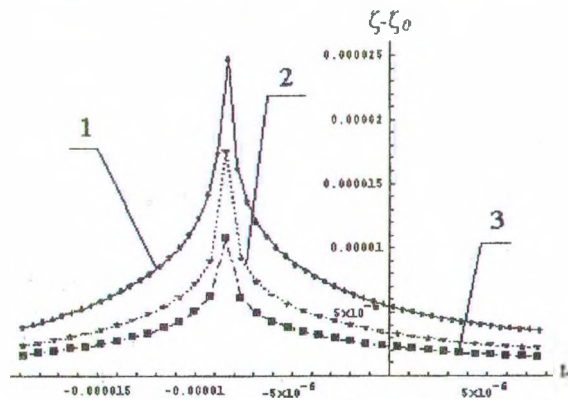


Рис. 2. Графическое решение уравнения (15) для $+(\zeta - \zeta_0)$ с учетом ионного окружения [6] при $x_0 = L_0/2$ и $v = S_1/2$: 1—моновалентная соль; 2—спермидин; 3—гексаамин кобальта

Рассмотрение неравенств, определяющих существование солитонных решений, показывает, что необходимым и достаточным условием их существования является выполнение неравенства $v < S_1$. Как видно из приведенного неравенства, интервал возможных скоростей движения солитонов может быть достаточно велик и определяется значением упругой характеристики.

Большой интерес представляет анализ влияния ионного окружения на распространение нелинейных возмущений вдоль оси молекулы ДНК. Так, на графиках (рис. 2) показано, что сила внутримолекулярного притяжения, вызываемая мультивалентными катионами, отражается на максимальном значении величины $(\zeta - \zeta_0)$. Таким образом, более эффективному агенту, гексаамину кобальта (III) [6], соответствует наименьшее пиковое значение данного аргумента, а наибольшее пиковое значение — моновалентной соли.

Необходимо отметить, что переход от двухкомпонентной системы (продольное перемещение и кручение) к однокомпонентной (только продольное смещение) требовался для упрощения анализа выражения (1) при изучении возможности распространения солитонных возбуждений в макромолекуле ДНК бактериофага λ вдоль ее оси. В результате уравнение (15) привело только к солитонным решениям в форме, показанной на рисунке 2. Рассмотрение же двухкомпонентной системы должно привести к качественным изменениям результатов.

В заключение отметим, что развитие исследований по нелинейной конформационной динамике ДНК показывает возможность получения реальных, экспериментально значимых результатов в рамках достаточно простых теоретических моделей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков С. Н. Конформационные возбуждения в макромолекулах типа ДНК // Молекулярная биология. 1992. Т. 26. Вып. 4. С. 835–846.
2. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. М., 1987.
3. Иванов В. И. В→А переход в ДНК и транскрипция // Биополимеры и клетка. 1985. Т. 1. № 1. – С. 5–13.
4. Волков С. Н., Савин А. В. Солитонная динамика локальных переходов в бистабильной одномерной системе // Укр. физ. журн. 1992. Т. 37. № 4. – С. 498–504.
5. Немцов В.Б., Камлюк А.Н. Динамические модели молекул ДНК и их частотный спектр. – Минск: БГТУ, 2000. – С. 280–282.
6. Baumann G. et al. Stretching of single collapsed DNA molecules // Biophys. J. V. № 78. 2000. – P. 1965–1978.

УДК 536.758

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

КОМПАКТИЗАЦИЯ ДНК НА НУКЛЕОСОМНОМ УРОВНЕ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ХРОМОСОМ

The modern data on DNA packing on the nucleosome level of structural organization of chromosomes are considered. The force schemes of the first-level packing are proposed. These schemes are analyzed depending on the adjacency type of DNA fragment to the histon octamer.

1. Введение

Выяснение молекулярных механизмов функционирования сложных клеточных структур является одним из наиболее актуальных аспектов активно развивающегося направления в современной биологии – клеточной инженерии. 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, злокачественный рост; привело бы к созданию общей теории регуляции работы генов высших организмов, в том числе и человека.

В клетке основная масса ДНК содержится в ядрах и обнаруживается при митозе в дискретных структурах – хромосомах, которые являются основными структурами наследственного аппарата клетки. В обычном состоянии в интерфазных ядрах генетический материал представляет собой хроматин. Диспергированный хроматин, фиксированный формальдегидом в буфере с низкой ионной силой, в электронном микроскопе выглядит как цепочка бусин (нуклеосом).

Хромосомы изучаются уже более ста лет. Они легко различимы под микроскопом, поскольку их минимальная длина равна 0.2 мкм, а максимальные размеры дости-