

Влияние дипольных сил на структуру жидкокристаллических фаз ДНК

В. Л. Голо¹*, Е. И. Кац¹+ Δ , И. П. Кикоть¹*

* Механико-математический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, 119992 Москва, Россия

+ Институт теоретической физики РАН, Черноголовка, Московская обл., Россия

Δ Institute Laue-Langevin, F-38042 Grenoble, France

Поступила в редакцию 1 августа 2006 г.

Вычислен и проанализирован диполь-дипольный вклад в энергию парного взаимодействия молекул ДНК. Рассмотрены жесткие фрагменты ДНК, то есть длиной порядка персистентной, оснащенные дискретными дипольными моментами пар оснований. При заданном расстоянии между центрами масс молекул энергия диполь-дипольного взаимодействия является функцией трех угловых переменных, в качестве которых выбраны: 1) углы ϕ_1, ϕ_2 между центральными диполями обеих молекул и осью z , проходящей через центры молекул, и 2) угол ξ между длинными осями молекул. Установлено существование минимумов дипольной энергии в случае взаимной ориентации молекул, соответствующей одному из условий: 1) $\phi_1 = \phi_2 = 0$; 2) $\phi_1 = \phi_2 = \pi$. Холестерический угол закрутки ξ может быть как положительным, так и отрицательным в зависимости от типа минимума. Для реалистических значений параметров холестерических дисперсий дипольная энергия оказывается только немного меньше известной экспериментально энергии связи молекул в дисперсии. Результаты работы позволяют предположить, что дипольные силы оказывают существенное влияние на структуру и другие свойства суспензий ДНК, в частности, они могут приводить к нетривиальным текстурным явлениям, эффектам двухосной корреляции и мультстабильности.

PACS: 87.15.-v

Индукцированное различными конденсирующими агентами (нейтральные полимеры, мультивалентные катионы, диблок кополимеры и т.п.) образование жидкокристаллических дисперсий ДНК играет важную роль в биологическом функционировании клеток [1, 2]. Кроме того, такие жидкокристаллические дисперсии могут иметь многообещающие биотехнологические приложения [3]. Стимулированные отчасти важностью этих систем, имеются систематические рентгеновские исследования их структуры [4] и оптических свойств [5]. Несмотря на то, что результаты экспериментальных исследований не полностью согласованы во всех деталях, следующие ниже выводы не вызывают сомнений.

1. Жесткие фрагменты длиной 100–150 пар оснований конденсируются в дисперсию, структура которой зависит от среднего расстояния между центрами масс молекул.

2. Для расстояний между молекулами от 28 до 35 Å дисперсия образует гексагональную твердую фазу.

3. Для расстояний более 45 Å появляется структура холестерика с шагом спирали порядка $(2 \div 3) \cdot 10^3$ Å, мало меняющимся с расстоянием между молекулами.

4. Расстояние между молекулами можно оценить по положению максимума рентгеновского рассеяния на малые углы; соответствующие пики наблюдаются как в твердых, так и жидкокристаллических суспензиях, что указывает на то, что молекулярные движения в ДНК жидких кристаллах в значительной степени заморожены (укажем для сравнения, что в классических низкомолекулярных холестериках молекулярные движения значительно более свободны и потому соответствующие пики рентгеновского рассеяния практически отсутствуют [6]). Имея в виду эту относительную замороженность молекулярных движений в суспензиях ДНК, модель анизотропного решеточного газа представляется вполне адекватной.

5. Шаг холестерической спирали (степень и знак закрутки) определяется экспериментально величиной максимума кругового дихроизма, а положение этого максимума (то есть соответствующая максимуму длина волны) связана с величиной дипольных моментов пар оснований.

¹) e-mail: golo@mech.math.msu.su; kats@ill.fr; irakikotx@mail.ru

6. При воздействии различных молекулярных или ионных агентов, связывающихся с молекулами ДНК (например дауномицин, различного рода полиамины и т.п.), наблюдается изменение степени холестерической закрутки (иногда и знака спирали), сопровождающееся изменением дипольных моментов пар оснований (то есть смещением положения пика кругового дихроизма).

Основной результат нашей работы есть утверждение о том, что для теоретического объяснения всей совокупности перечисленных выше экспериментальных данных в дополнение к основным силам (ответственным за формирование жидкокристаллических дисперсий ДНК [7–9]) необходимо учитывать также диполь-дипольное взаимодействие. Как хорошо известно, молекулы ДНК имеют отрицательные заряды, связанные с фосфатными группами полинуклеотидных цепей. Кроме того, пространственно разделенные этой цепью пары оснований обладают дипольными моментами. Согласно существующим теоретическим представлениям, шаг холестерической спирали определяется конкуренцией киральных частей экранированного противоионами кулоновского притяжения и стерического отталкивания. Однако дипольные моменты пар оснований также дают вклад в киральную часть взаимодействия между молекулами ДНК [10]. Целью настоящей работы является аккуратное вычисление диполь-дипольных сил взаимодействия между двумя жесткими фрагментами ДНК в жидкокристаллической суспензии и качественный анализ влияния этих дипольных сил на структуру образующихся жидких кристаллов.

В научной литературе о жидкокристаллических дисперсиях ДНК имеются теоретические публикации, посвященные анализу дипольных сил взаимодействия. Однако, насколько нам известно, во всех предыдущих публикациях рассматривались или непрерывно распределенные вдоль фрагментов ДНК дипольные моменты [10], или вклад дипольных сил в полную свободную энергию дисперсии учитывался в рамках термодинамической теории возмущений [11]. Однако, как следует из нашего анализа (см. ниже), при типичных для жидкокристаллических дисперсий параметрах дипольные силы, вообще говоря, не малы по сравнению с другими силами, ответственными за формирование дисперсии [4].

Мы моделируем жесткие фрагменты молекул ДНК тонкими стержнями длиной L (см. рис.1). В этом случае энергия диполь-дипольного взаимодействия имеет следующий вид [11]:

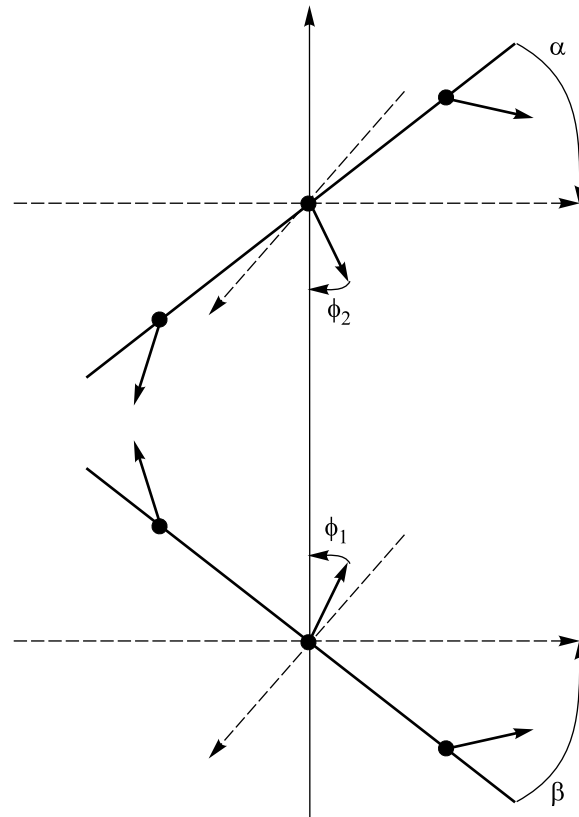


Рис.1. Модельная картина парного взаимодействия молекул ДНК. Пары оснований соответствуют кругам; дипольные моменты пар оснований показаны стрелками; ϕ_1, ϕ_2 – углы между диполями центральных пар оснований молекул и осью z ; α, β – углы главных осей молекул с осью z ; главные оси молекул параллельны плоскости $x - y$

$$U = \frac{1}{2\epsilon} \times \sum_{n,m} \left[\frac{\mathbf{p}_n^1 \cdot \mathbf{p}_m^2}{r_{nm}^3} - 3 \frac{(\mathbf{p}_n^1 \cdot \mathbf{r}_{nm})(\mathbf{p}_m^2 \cdot \mathbf{r}_{nm})}{r_{nm}^5} \right] \cdot e^{-\lambda r_{nm}}, \quad (1)$$

где $\mathbf{p}_n^1, \mathbf{p}_m^2$ – диполи первой и второй молекулы пар оснований n и m , соответственно. В приведенном выражении для энергии дебаевская экранировка учтена посредством экспоненциального множителя, при этом длина экранировки имеет вид

$$\lambda = \sqrt{8\pi e^2 n / \epsilon T}, \quad (2)$$

где ϵ – диэлектрическая проницаемость растворителя, T – температура, e – элементарный заряд, n – концентрация соли, обеспечивающие экранировку. Конечно, формулу (2) для дебаевской экранировки, выведенную для заряженных сферических частиц в растворе точечных противоионов, следует применять с осторожностью для нашего случая (длинные стерж-

необразные молекулы, оснащенные пространственно разделенными зарядами и диполями). Однако более аккуратное рассмотрение полиэлектролитов (см., например, [12]) приводит к качественно близким результатам.

Уравнение (1) предполагает, что дипольные моменты пар оснований $\mathbf{p}_n, \mathbf{p}_m$ жестко связаны с ДНК и следуют винтовой симметрии в соответствии с моделью Ватсона и Крика. Собственная дипольная энергия молекулы не влияет на конформацию пары молекул, поскольку ориентация пар оснований и, следовательно, их диполей определяется большими ковалентными силами. Можно предположить, что существенна только взаимная ориентация молекул и, в частности, – их дипольных систем.

Отношение дипольной энергии к кулоновской оказывается не очень малым, так как параметр мультипольного разложения $\chi = R/D$, где R – радиус молекулы ДНК, D – расстояние между осями взаимодействующих молекул, может быть оценен, исходя из типичных значений $R \approx 10 \text{ \AA}$, $D \approx 25 \text{ \AA}$, что дает $\chi \approx 0.4$. Приведенная оценка χ опирается на решеточную модель взаимодействующих диполей, так как рассматриваемые дискретные дипольные моменты связаны только с парами оснований ДНК.

Поскольку среднее расстояние между молекулами определяется основными силами, ответственными за формирование дисперсии, мы можем рассматривать дипольную энергию (1) при фиксированном расстоянии между осями молекул. В результате U оказывается функцией только трех угловых переменных, $U(\phi_1, \phi_2, \xi)$. К сожалению, эта функция имеет слишком сложный вид, чтобы произвести ее минимизацию аналитически. Даже ее численная минимизация отнюдь не тривиальна. Дело в том, что алгоритм градиентного спуска, обычно используемый для нахождения минимума, плохо сходится для функции, заданной уравнением (1), и дает невысокую точность, порядка 0.01 в силу существования областей, в которых второй дифференциал функции U близок к вырождению. Это проявляется в том, что для направлений γ , соответствующих условию на углы $\phi_1 \approx \phi_2$, вторая производная U по направлению γ очень мала, то есть имеет место как бы уплощение энергетической поверхности. Возможно, это обстоятельство может приводить к допустимости совместного поворота молекул ДНК одновременно на угол $\alpha \approx \phi_1 \approx \phi_2$, то есть некоторому кооперативному явлению в суспензии ДНК.

Для простоты и конкретности мы рассмотрим только симметричную конфигурацию, когда центры молекул лежат на общем перпендикуляре к ним, см.

рис.1. В этом случае можно найти два класса минимумов, для которых углы центральных диполей равны соответственно

$$1) \phi_1 = \phi_2 = 0; \quad 2) \phi_1 = \phi_2 = \pi/2.$$

Несложно показать, что для этих значений ϕ_1, ϕ_2 достаточные условия экстремума $\partial U / \partial \phi_k = 0$, $k = 1, 2$, выполняются тождественно. Численное исследование задачи с применением метода градиентного спуска позволяет предположить, что все минимумы энергии U удовлетворяют одному из указанных выше условий. Таким образом, задача отыскания минимума сводится к поиску минимума функции U при указанных выше значениях аргументов ϕ_1, ϕ_2 , то есть функции одной переменной ξ . Удобно перейти к безразмерным переменным, положив

$$U = \frac{\mathcal{D}^2}{\epsilon \mathcal{L}^3} \mathcal{W}, \quad \frac{\mathcal{D}^2}{\epsilon \mathcal{L}^3} \approx 10^{-14} \text{ эрг},$$

где \mathcal{D} – характерный дипольный момент пары оснований ДНК, мы примем его равным 5 Д или 10^{-18} СГС, \mathcal{L} – расстояние между соседними парами оснований, 3.4 \AA ; ϵ – диэлектрическая проницаемость водно-солевого раствора, типичное значение 60 ÷ 80. Функция \mathcal{W} при условии $\phi_1 = 0, \phi_2 = 0$ имеет вид

$$\begin{aligned} \mathcal{W} &= \sum_{m=-N}^N \sum_{n=-N}^N u_{mn}^{\parallel}, \\ u_{mn}^{\parallel} &= \frac{1}{2D_{mn}^{3/2}} \{ (1 - \cos \xi) \cos[(m+n)\zeta] + \\ &\quad + (1 + \cos \xi) \cos[(m-n)\zeta] \} - \\ &- \frac{3}{2} \frac{1}{D_{mn}^{5/2}} \{ (\kappa^2 - mn \sin^2 \xi) \cos[(m+n)\zeta] + \\ &\quad + (\kappa^2 + mn \sin^2 \xi) \cos[(m-n)\zeta] - \\ &\quad - \kappa \sin \xi ((m+n) \sin[(m+n)\zeta] - \\ &\quad - (m-n) \sin[(m-n)\zeta]) \}, \end{aligned}$$

а при условии $\phi_1 = \pi/2, \phi_2 = \pi/2$ – вид

$$\begin{aligned} \mathcal{W} &= \sum_{m=-N}^N \sum_{n=-N}^N u_{mn}^{\perp}, \\ u_{mn}^{\perp} &= -\frac{1 + \cos \xi}{2 D_{mn}^{3/2}} \{ \cos[(m+n)\zeta] + \cos[(m-n)\zeta] \} - \\ &- \frac{3}{2} \frac{1}{D_{mn}^{5/2}} \{ (mn \sin^2 \xi - \kappa^2) \cos[(m+n)\zeta] + \\ &\quad + (mn \sin^2 \xi + \kappa^2) \cos[(m-n)\zeta] + \\ &\quad + \kappa \sin \xi ((m+n) \sin[(m+n)\zeta] + \\ &\quad + (m-n) \sin[(m-n)\zeta]) \}. \end{aligned}$$

Для численных расчетов параметры системы выбраны в согласии с известными данными об эффективных дипольных моментах пар оснований, найденных методами квантовой химии [13]. Расстояния между центрами масс молекул взяты в интервале от 35 до 45 Å, в котором только и существует холестерическая фаза в дисперсии ДНК. Дебаевский радиус экранирования λ^{-1} варьировался в пределах $10 \div 20 \text{ \AA}$. Из полученных результатов видно, что учет экранировки зарядов в соответствии с уравнением (1) общепринятый в публикациях по ДНК (см., например, [10, 11]), соответствует увеличению расстояния между молекулами. Поэтому для качественного анализа, что является целью данной работы, $\lambda \rightarrow \infty$. На рис.2 и 3 приведены типичные графики функции U при фиксированных значениях углов ϕ_1, ϕ_2 . Минимумы

соответствуют устойчивым конфигурациям пар молекул; глубина минимумов порядка нескольких $k_B T$, то есть близко к значениям энергии связи молекул ДНК в дисперсии, согласно имеющимся данным [4].

Результаты приведенного анализа позволяют сделать следующие качественные заключения.

1. При характерных для изучаемых экспериментально ЖК дисперсий молекул ДНК дипольные силы оказываются близки к основным взаимодействиям, ответственным за образование дисперсий (это не противоречит грубым оценкам).

2. Минимумы диполь-дипольной энергии взаимодействия имеют место для двух типов относительной ориентации дипольных моментов молекул по отношению к радиусу-вектору между центрами масс молекул, $\phi_1 = \phi_2 = 0$ и $\phi_1 = \phi_2 = \pi/2$, что может иметь отношение к явлению мультстабильности, наблюдаемому в ЖК дисперсиях ДНК (и не известных в низкомолекулярных холестериках).

3. Предполагаемые холестерические структуры являются двухосными, поскольку энергия взаимодействия систем диполей не мала по сравнению с тепловой и не позволяет молекулам свободно вращаться вокруг их осей; возможны структурные фазовые переходы, соответствующие найденным выше минимумам дипольной энергии, между различными двухосными фазами. Так как при этих переходах может изменяться и одноосная часть параметра порядка (например, угол закрутки), то в рамках теории Ландау можно ожидать как непрерывных, так и фазовых переходов первого рода. Такие переходы не известны в обычных низкомолекулярных жидких кристаллах, где дипольные силы взаимодействия, как правило, не существенны. При уменьшении длины фрагментов ДНК до $L \leq 5bp$ эффекты мультстабильности и двухосности исчезают.

4. Ожидаемые ЖК структуры описываются двухосным параметром порядка вида

$$Q_{ij} = \mu[(m_i m_j - l_i l_j) \cos(2q_0 z) + (m_i l_j + m_j l_i) \sin(2q_0 z)],$$

где \mathbf{m}, \mathbf{l} – единичные векторы, перпендикулярные оси холестерика, направленной вдоль оси z , а μ – модуль двухосного ориентационного порядка. В обычных низкомолекулярных холестериках такие двухосные структуры неизвестны, и вместо них наблюдаются переходы из практически одноосного холестерика в кубические голубые фазы [6]. Так как кубическая симметрия не совместима с минимизацией диполь-дипольного взаимодействия жестких фрагментов молекулы ДНК, мы не ожидаем существования области стабильности голубых фаз в суспензиях ДНК.

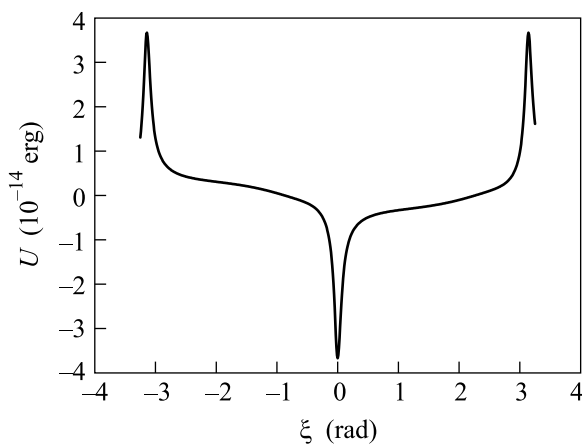


Рис.2. График $U(\xi)$, $\phi_1 = \phi_2 = \pi/2$. Минимум в точке $x = -0.000467$ рад, $U = -3.671014$

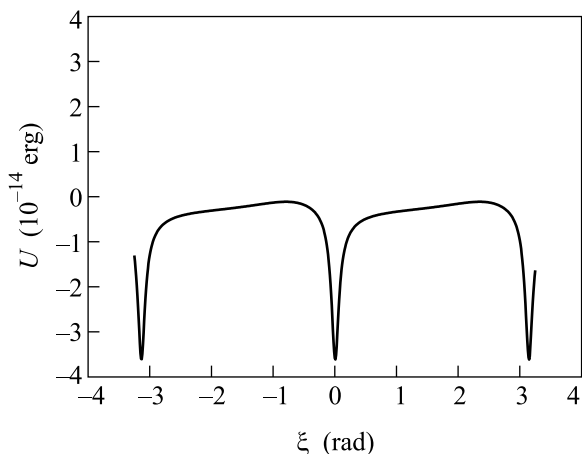


Рис.3. График $U(\xi)$, $\phi_1 = \phi_2 = 0$. Минимумы в точках: $x = -3.134351$ рад, $U = -3.60725$; $x = -0.007241$ рад, $U = -3.614658$; $x = 3.148834$ рад, $U = -3.618762$

Очень существенно, что указанный выше параметр порядка принимает значения в группе вращений трехмерного пространства, $SO(3)$, и имеет вид $Q = R^{-1} Q_0 R$, где R – матрица поворота. Указанная форма параметра порядка позволяет предположить наличие интересных текстурных эффектов, более богатых, нежели те, что наблюдаются у обычных холестериков. В частности, можно ожидать существования топологически нетривиальных текстур без особенностей, с которыми могут быть связаны интересные эффекты типа рассеяния Ми света на малых частицах.

Особого внимания заслуживает двухосность рассматриваемых ЖК фаз, о которой можно было бы судить по наличию двухосных корреляций, наблюдаемых в оптических или рентгеновских спектрах. Грубая оценка радиуса двухосных корреляций, r_c , соответствует характеристической длине, на которой дипольная энергия становится меньше тепловой и, следовательно, восстанавливается одноосная симметрия холестерика. В рассмотренной нами ситуации это примерно $10 bp$. В работе [14] приводится значение $r_c \approx 40 \text{ \AA}$, что согласуется с нашими качественными оценками. Стоит отметить, что вопрос о двухосных корреляциях в холестерических ЖК исследован мало.

Из всего вышесказанного можно заключить, что ЖК суспензии ДНК допускают адекватный теоретический анализ. Представляет значительный интерес исследование роли дипольных сил и связанные с ними явления мультистабильности и двухосности. Экспериментальные и теоретические возможности для этого имеются.

Авторы признательны Ю.М. Евдокимову за многочисленные дискуссии и Е. Спонеру и Ф. Ливолан за полезную переписку.

1. T. Thomas and T. J. Thomas, *Cell. Mol. Life Sci.* **58**, 244 (2001).
2. L. van Dam, N. Korolev, and L. Nordenskiold, *Nucleic Acids Res.* **30**, 419 (2002).
3. Ю. М. Евдокимов, В. И. Сальянов, Б. В. Мхедlishvili и др., *Сенсорные системы* **13**, 82 (1999).
4. E. Raspaud, D. Durand, and F. Livolant, *Biophysical Journal* **88**, 392 (2005).
5. V. A. Belyakov, V. P. Orlov, S. V. Semenov et al., *Liquid Crystals* **20**, 777 (1996).
6. P. G. de Gennes and J. Prost, *The Physics of Liquid Crystals*, Clarendon Press, Oxford, 1993.
7. A. A. Kornyshev and S. Leikin, *J. Chem. Phys.* **107**, 3656 (1997).
8. A. A. Kornyshev and S. Leikin, *Phys. Rev. E* **62**, 2576 (2000).
9. A. A. Kornyshev and S. Leikin, *Phys. Rev. Lett.* **84**, 2537 (2001).
10. B. Samori, M. A. Osipov, I. Domini, and A. Bartolini, *Int. J. Biol. Macromol.* **15**, 353 (1993).
11. Y. H. Kim, *J. de Phys.* **43**, 559 (1982).
12. G. S. Manning, *Biopolymers* **19**, 37 (1980).
13. J. Sponer, J. Leszczynski, and P. Hobza, *Biopolymers* **61**, 3 (2002).
14. A. A. Kornyshev, D. J. Lee, S. Leikin et al., *Phys. Rev. Lett.* **95**, 148102 (2005).