

АСИММЕТРИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ КОНФОРМАЦИОННЫХ ВОЗБУЖДЕНИЙ В ДВУХНИТЕВОЙ МОЛЕКУЛЕ ДНК

В.Л.Голо¹⁾, Ю.М.Евдокимов⁺, Е.И.Кац^{*}

Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова
119899 Москва, Россия

⁺Институт молекулярной биологии РАН
117984 Москва, Россия

^{*}Институт теоретической физики им. Л.Д.Ландау РАН
117940 Москва, Россия

Поступила в редакцию 28 октября 1999 г.

Предложена простейшая модель, описывающая конформационные степени свободы двухнитевой молекулы ДНК. Показано, что собственные моды модели состоят из акустической (продольной по отношению к оси двойной спирали) и двух поперечных оптических мод. Именно последние непосредственно связаны с деформациями идеальной структуры двойной спирали, которая с необходимостью приводит к смягчению одной из оптических мод на конечном волновом векторе. Найдена асимметрия распространяющихся в ДНК конформационных возбуждений.

PACS: 87.15.Aa

1. Как известно [1], молекула ДНК представляет собой две полинуклеотидные цепи, завитые в двойную спираль. В последние годы (особенно в связи с впечатляющими экспериментами [2] по непосредственному измерению деформации молекулы ДНК под действием внешней силы) возник интерес к упругим свойствам ДНК, в частности к конформационным колебаниям двухнитевой структуры. Для того чтобы не учитывать полимерные энтропийные эффекты, необходимо ограничиться так называемыми мезомасштабами, то есть рассматривать небольшие отрезки молекулы ДНК (не превышающие персистентную длину $\xi \sim 10^3 \text{ \AA}$).

Конформационные флуктуации молекулы ДНК характеризуются изменениями взаимного расположения пар оснований, то есть происходят на микроскопических масштабах порядка расстояния между соседними парами оснований (3,4 \AA). Для описания таких процессов мы не можем применять макроскопическую теорию упругости, а должны использовать ту или иную микроскопическую модель. Полная микроскопическая модель должна включать описание динамики в $6N$ -мерном фазовом пространстве (где N – число атомов в молекуле ДНК, равновесное расположение которых определяется минимизацией полной свободной энергии системы) с учетом теплового шума от окружающей среды. В полном объеме (то есть с учетом реальных взаимодействий) такая программа не доступна даже современным компьютерам. Однако при той или иной аппроксимации взаимодействий численное моделирование броуновской динамики молекулы ДНК вполне реализуемо (см., например, работу [3]), а в пренебрежении диссипацией конформационных возбуждений за счет взаимодействия с окружающей средой даже не требует большого численного счета [4].

В данной работе мы предлагаем минимальную модель конформационной динамики молекулы ДНК, допускающую, с одной стороны, аналитическое рассмотрение, а

¹⁾ e-mail: golo@mech.math.msu.su

с другой, учитывающую основные физические черты явления, в частности, наличие двух нитей, образующих спиральную структуру. Оправданием нашей упрощенной модели является то, что она позволяет воспроизвести некоторые грубые черты спектра мод, найденного ранее численным моделированием ([4, 3]).

Конформационные степени свободы важны для понимания процессов транскрипции, происходящих в молекуле ДНК под действием ферментов (см., например, [5]), которые не сводятся к малым возмущениям структуры двойной спирали, являющимся предметом изучения данной работы. Наша модель может быть модифицирована и для описания этого круга явлений, для чего в нее должны быть включены описывающие разрывы водородных связей ангармонические эффекты (см., например, [6]). Отметим, однако, что в естественных условиях число порванных водородных связей очень мало (10^{-7} , согласно [7], при комнатных температурах).

2. Следуя работам [4, 3], мы используем дискретную модель молекулы ДНК (система частиц с парным гармоническим взаимодействием). При описании этого парного взаимодействия мы явно учитываем равновесную конфигурацию в виде идеальной спирали. Для описания конформации двухнитевой молекулы ДНК мы используем векторное поле y_n , определенное в точках центральной линии молекулы, причем $y = 0$ соответствует невозмущенной структуре идеального дуплекса (см. также работы [6, 8]).

Технически гамильтониан такой модели может быть записан в следующем виде:

$$H_{el} = \sum_n \frac{1}{2\rho} P_n^2 + \sum_n \frac{K}{2} (\nabla y_n)^2. \quad (1)$$

Здесь индекс n нумерует узлы, в которых находятся пары оснований, P_n – обобщенный импульс, сопряженный полю конформационных смещений y_n , описывающий динамику конформационных степеней свободы в узле n , ρ – коэффициент, имеющий смысл (и размерность) линейной плотности массы, K – упругий модуль (размерности в эрг/см), соответствующий парному гармоническому потенциалу. В энергии (1) фигурирует ковариантная производная (∇y_n) . Появление ковариантной производной связано с тем обстоятельством, что в энергии деформации поля y (которая записана в (1) в неподвижной (лабораторной) системе координат) должны быть учтены как изменения поля y относительно естественной (локальной или Френе) системы координат, так и изменение самой локальной системы.

Таким образом, в дискретной модели, соответствующей идеальной структуре двойной спирали, ковариантная производная может быть представлена в следующем виде:

$$\frac{1}{a} [(y_{n+1} - y_n) + \hat{R}_n^{-1} (\hat{R}_{n+1} - \hat{R}_n) y_n] \equiv [y_{n+1} - y_n + \Omega y_n] \frac{1}{a}, \quad (2)$$

где мы обозначили Ω матрицу

$$\hat{\Omega} = \hat{R}_n^{-1} (\hat{R}_{n+1} - \hat{R}_n) \equiv \hat{R} - \hat{I} \quad (3)$$

и \hat{R}_n – матрица поворота от локальной системы координат в узле n к лабораторной, а \hat{R} без индекса – матрица поворота при смещении на расстояние между парами оснований $a = 3,4 \text{ \AA}$.

Для нахождения спектра конформационных осцилляций, описываемых гамильтонианом (1), удобно перейти к компонентам Фурье:

$$y_q = \frac{1}{\sqrt{N}} \sum_n e^{inqa} y_n, \quad (4)$$

где N – полное число узлов (пар оснований) в рассматриваемом молекулярном фрагменте (порядка персистентной длины).

Диагонализация гамильтониана (1) (с учетом определения (3)) осуществляется стандартным образом при помощи канонического преобразования и дает следующие законы дисперсии для трех мод:

$$\lambda_3 = \frac{2v}{a} \left| \sin \frac{aq}{2} \right|, \quad (5)$$

$$\lambda_{1,2} = \frac{v}{a} \left[f(\varphi, qa) \pm 2 \left| \sin \varphi \cdot \sin qa \right| \right]^{1/2}, \quad (6)$$

где $v = \sqrt{K/\rho}$ по размерности и физическому смыслу является характерной скоростью конформационных осцилляций, угол φ параметризует элементарный поворот \hat{R} идеальной двойной спирали:

$$\hat{R} = \begin{pmatrix} \cos \varphi & \sin \varphi \\ -\sin \varphi & \cos \varphi \end{pmatrix}$$

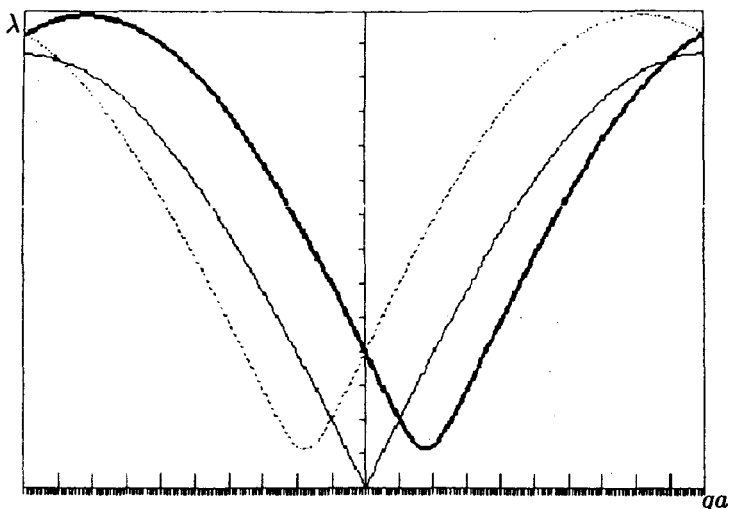
и функция f имеет вид

$$f = 4(1 + 2 \sin^2 \frac{\varphi}{2}) \sin^2 \frac{qa}{2} + 4 \sin^2 \frac{\varphi}{2}. \quad (7)$$

Законы дисперсии конформационных мод изображены на рисунке. Имеется акустическая ветвь колебаний (λ_3) и две оптические ветви²⁾ $\lambda_{1,2}$. Оптическая мода λ_1 (соответствующая знаку минус в формуле (6)) имеет довольно глубокий минимум при некотором конечном волновом векторе q_* . Дуплекс ДНК из-за самого факта наличия спирали характеризуется аксиальным вектором анизотропии, меняющим знак при переходе от правой спирали к левой (отражении в плоскости, параллельной оси спирали). Частота $\lambda_1(q_*) \neq 0$, так что в паре волн, соответствующих собственной моде λ_1 , циркулярные поляризации отличаются знаками вращения.

Мы изучили также распространение локальных возмущений двойной спирали, описываемых следующим из гамильтониана (1) так сказать ковариантным волновым уравнением. Для этого начальное возмущение должно быть представлено в виде суперпозиции найденных выше собственных мод, а коэффициенты этой суперпозиции должны быть найдены из начального и граничных условий. Оставляя до отдельной работы подробное исследование решений этого уравнения, здесь мы только сформулируем интересные в смысле биофизических следствий качественные черты распространяющихся возбуждений. Ковариантное волновое уравнение описывает возбуждения, распространяющиеся в обоих направлениях вдоль оси двойной спирали. В зависимости от структуры (амплитуды и поляризации) начального возбуждения и параметров модели эти волны могут иметь или одинаковые или противоположные знаки эллиптической поляризации обоих волн (то есть в бегущих в обе стороны

²⁾ Впервые анализ вибрационных мод механической модели ДНК был проведен в работе [4].



волнах смещения полинуклеотидных цепочек u_n могут вращаться в одну сторону (синфазно) или в противоположные стороны, то есть в противофазе).

Формально причина такой асимметрии в зеркально симметричной (по отношению к плоскости отражения, перпендикулярной оси спирали) идеальной структуре двойной спирали (здесь мы пренебрегаем для простоты зависимостью параметров модели от последовательности пар оснований) довольно прозрачна. Начальное возмущение дуплекса, имеющее различные амплитуды смещений u вдоль некоторых произвольных осей в плоскости, перпендикулярной оси спирали (то есть эллиптическую поляризацию), возбуждает различные суперпозиции оптических мод λ_1, λ_2 . При замене направления распространения на противоположное (или, что то же самое, $q \rightarrow -q$) из-за спиральной симметрии имеет место соотношение $\lambda_1(-q) \rightarrow \lambda_2(q)$ и поэтому в общем случае поляризации распространяющихся в противоположных направлениях волн различные.

3. Итак, в данной работе мы сформулировали простейшую модель двухнитевой структуры ДНК. Предложенная модель с помощью небольшого числа феноменологических параметров (K, ρ, a, φ), как мы надеемся, адекватно описывает конформационные степени свободы двухнитевой молекулы ДНК.

Параметры a и φ определяются структурой молекулы ДНК и хорошо известны ($a = 3,4 \cdot 10^{-8}$ см; $\varphi = \pi/5$). Линейная плотность массы ρ во всех органических полимерах не меняется значительно и по порядку величины всегда может быть оценена как $1 \text{ г/см}^3 \times d^2 \approx 10^{-14} \text{ г/см}$, (где $d \approx 20 \text{ \AA}$ — диаметр полинуклеотидной цепочки).

Для оценки модуля упругости K можно воспользоваться недавними результатами работы [9]. В этой работе непосредственно измерена сила, которую требуется приложить для расхождения двух полинуклеотидных цепочек ДНК на расстояние порядка 10^{-4} см. По размерности (и физическому смыслу) эта сила и может служить оценкой сверху введенного нами модуля конформационной упругости K . Используя приведенные в работе [9] данные, мы получаем $K \sim 10^{-6}$ эрг/см.

Таким образом, все параметры нашей модели определены, и по формулам (5), (6) можно вычислить характерную скорость распространения конформационных возбуждений $v \approx 10^5$ см/с. Эти конформационные возбуждения представляют собой

малые (не разрушающие водородные связи между парами оснований) возмущения двойной спирали, аналогичные фононам в кристаллических решетках. Учет диссипации неизбежно приведет к затуханию найденных нами возбуждений. Нельзя исключить, что вместо распространяющихся волн возникнет чисто релаксационная динамика (как это скорее всего имеет место в белках). Однако молекулы ДНК на мезомасштабах являются значительно более жесткими, чем белки, образованиями, что позволяет нам надеяться, что диссипация не приведет к передемпфированию конформационных мод. Грубые оценки [5] диссипации, связанной с взаимодействием конформационных степеней свободы с окружающей средой, показывают, что этой диссипацией действительно можно пренебречь.

В биологии важную роль играют процессы транскрипции, которые не сводятся к малым возмущениям дуплекса. В работе [5] изучалось явление транскрипции в *B* форме ДНК в условиях, когда вращение фермента, инициирующего транскрипцию, затруднено, и вместо этого имеет место кручение самой молекулы ДНК. Это кручение приводит к суперспирализации молекулы ДНК. При движении фермента направления вращения полинуклеотидных цепей перед ним и за ним противоположны.

Важным вопросом является выбор направления движения фермента, который в некоторых условиях распространяется в сторону положительной суперспирализации, а в других – в сторону отрицательной. Полученные в нашей работе результаты указывают на наличие естественной асимметрии распространения возбуждений даже в абсолютно симметричной конформации двойной спирали. Эта асимметрия определяется главным образом структурой начального возмущения дуплекса. Учет зависимости параметров модели от последовательности пар оснований дает вторую возможную причину для асимметрии распространяющихся возбуждений.

Таким образом, в зависимости от поляризации начального возмущения и параметров модели возмущение может распространяться как в сторону положительной, так и в сторону отрицательной суперспирализации, причем относительное вращение полинуклеотидных цепочек в обеих волнах может осуществляться в фазе или противофазе.

Работа была частично поддержана грантами Российского фонда фундаментальных исследований и ИНТАС. Авторы выражают свою благодарность проф. М. Peyrard (ENS, Lyon) за полезные обсуждения, В.Г. благодарен также программе сотрудничества ENS, Paris и ИТФ им. Л.Д.Ландау за предоставленную возможность участвовать в программе сотрудничества.

-
1. W.Saenger, *Principles of Nucleic Acid Structure*, Springer-Verlag, New York, 1984.
 2. S.B.Smith, L.Funzi, and C.Bustamante, *Science* **258**, 1122 (1992).
 3. K.V.Klenin, M.D.Frank-Kamenetskii, and J.Langowski, *Biophys. J.* **68**, 81 (1995).
 4. H.Cappelmann and W.Beim, *Z. der Phys.* **209**, 276 (1968).
 5. L.F.Liu and J.C.Wang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84**, 7024 (1987).
 6. T.Dauxois, M.Peyrard, and A.R.Bishop, *Phys. Rev.* **E47**, R44 (1993).
 7. M.Gueron, M.Kochouyan, and G.L.Leroy, *Nature* **328**, 89 (1987).
 8. В.Л.Голо, Ю.М.Евдокимов, Е.И.Кац, С.Г.Скуридин, *ЖЭТФ* **115**, 940 (1999).
 9. В.Е.Roulet, U.Bockelmann, and F.Heslot, *La Recherche*, **316**, 37 (1999).