

УДК 681.7.068.4.08

О ДИНАМИКЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ДИСЛОКАЦИЙ В МОЛЕКУЛЕ ДНК

В. И. Благодатских¹, П. П. Гаряев², Е. А. Леонова, М. Ю. Маслов,
С. А. Решетняк, К. В. Шайтан³, В. А. Щеглов

Предложена физическая модель механизма возникновения дислокаций в ДНК, связанная с изменением периода спирали полинуклеотида. Исследовано влияние таких параметров задачи, как вязкость, углы разрыва водородной связи в канонических парах АТ-ГЦ, а также граничных условий на возникновение дислокаций.

В [1] была предложена нелинейная модель, описывающая вращательные колебания нуклеотидов молекулы ДНК и объясняющая экспериментальные данные по водородно-третиевому обмену в ДНК. Согласно этой модели в цепи ДНК могут возникнуть под воздействием теплового шума и распространяться открытые состояния в виде локализованных дислокаций (уединенных волн). В [2] дана модификация этой модели, учитывающая влияние последовательности нуклеотидов. В [3 - 6] предложены различные обобщения модели [1], учитывающие особенности строения ДНК: обрыв водородной связи при открытии оснований, парность цепи ДНК, а также другие степени свободы (отличные от вращательных). В вышеперечисленных работах, кроме [1], не затрагивался вопрос о причинах возникновения дислокаций в ДНК. В данной работе предлагается возможный механизм возникновения дислокаций в ДНК, альтернативный гипотезе [1] о воздействии теплового шума: дислокации могут возникать при изменении периода спирали ДНК.

¹Математический институт им. В. А. Стеклова РАН.

²Отдел теоретических проблем РАН.

³Биологический факультет МГУ.

Нуклеотиды ДНК моделируются осцилляторами, подвешенными на невесомом не-растяжимом стержне; сахарофосфатная связь между соседними нуклеотидами в цепи моделируется линейными пружинами; спирализация вдоль цепи не учитывается; водородные связи между комплементарными основаниями моделируются "гравитационным" потенциалом. Гамильтониан выглядит следующим образом [2]:

$$H = \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \{ I_i (\dot{\phi}_i^2 + \dot{\theta}_i^2) + K_i (\phi_{i+1} - \phi_i)^2 + \bar{K}_i (\theta_{i+1} - \theta_i)^2 \} + \lambda_i \beta [1 - \cos(\phi_i - \theta_i)], \quad (1)$$

где θ_i , ϕ_i - углы вращения нуклеотидов в разных цепях; K_i , \bar{K}_i - константы упругости цепей; N - число пар в цепи; I_i - момент инерции оснований; β - константа упругости водородных связей между комплементарными основаниями. Коэффициенты λ_i в уравнении (1) определяются в соответствии с правилом: $\lambda_i = 2$ в случае АТ и ТА пар, $\lambda_i = 3$ в случае ГЦ и ЦГ пар; $\beta = 2 \cdot 10^{-3}$ - параметр, определенный в [7] и полученный на основе модели синус-Гордона и экспериментальных данных. Далее для упрощения модели считается, что $K_i = \bar{K}_i = K$, $I_i = I$.

Уравнения движения для разности $\varphi_i = \phi_i - \theta_i$, полученные из (1), имеют вид [2]

$$\ddot{\varphi}_i = \varphi_{i-1} - 2\varphi_i + \varphi_{i+1} - \lambda_i \frac{\beta}{K} \sin \varphi_i, \quad (2)$$

где произведена замена $t \rightarrow \sqrt{\frac{I}{K}} t$.

В случае $\lambda_i = \lambda$ в системе (2) можно перейти к безразмерному дифференциальному уравнению синус-Гордона

$$\varphi_{tt} = \varphi_{xx} - \sin \varphi, \quad (3)$$

являющемуся "непрерывным аналогом" системы (2). Это уравнение имеет солитонные решения, в частности, односолитонное решение, соответствующее дислокации в цепи.

Основным предположением моделей [1, 2] является то, что взаимодействие между комплементарными основаниями описывается потенциалом

$$V(\varphi) = 1 - \cos \varphi, \quad (4)$$

в котором не учитывается обрыв водородной связи.

В настоящей работе рассматривается потенциал вида

$$\bar{V}_C(\varphi) = \begin{cases} 1 - \cos\varphi, & \cos\varphi > \cos C \\ 1 - \cos C, & \cos\varphi \leq \cos C. \end{cases}$$

Кроме того, учитывается вязкость водной среды (в воде вязкость $\gamma \sim 1$).

Учитываются также факторы, приводящие к спирализации ДНК. При этом они рассматриваются как некоторые внешние силы, задаваемые потенциалом

$$\bar{V}_C^L(\varphi_i, i) = \begin{cases} 1 - \cos(\varphi_i + L(i-1)), & \cos\varphi > \cos C \\ 1 - \cos(C + L(i-1)) & \cos\varphi \leq \cos C, \end{cases}$$

$$L = \frac{2\pi}{D},$$

где D – период спирали.

Уравнения [2] с потенциалом $\bar{V}_C^L(\varphi_i, i)$ и с учетом вязкости принимают вид

$$\ddot{\varphi}_i = \varphi_{i-1} - 2\varphi_i + \varphi_{i+1} - \frac{\beta}{K} \frac{\partial \bar{V}_C^L}{\partial \varphi}(\varphi_i, i) - \gamma \dot{\varphi}_i. \quad (5)$$

Период спирали ДНК меняется в зависимости от концентрации молекул воды (влажности). В частности [8], для кристаллической ДНК $D_0 = 10$, а в водной среде D_1 лежит в пределах от 10,3 до 10,6. Именно этим фактором обусловлено явление суперспирализации. При изменении шага спирали в цепи ДНК (с фиксированными или замкнутыми концами) возникает напряжение, связанное с недостатком (избытком) количества витков спирали по сравнению с равновесным состоянием. Если $D_1 - D_0 = 0,5$, то при переходе из сухого в увлажненное состояние для цепи длиной в 300 пар оснований возникнет избыток в $300(D_0^{-1} - D_1^{-1}) \approx 1,2$ витка.

В настоящей работе на основе результатов численного моделирования, представленных ниже, выдвигается следующая гипотеза: изменение шага спирали может привести не только к суперспирализации, но и к локальному распариванию цепи ДНК. Кроме того, при суперспирализации напряжение в цепи снимается не полностью, поэтому локальное распаривание, вероятно, может происходить и одновременно с суперспирализацией.

Система (5) численно интегрировалась в интервале $T \in [0, 2000]$ с шагом $\Delta T = 0,1$. Начальные условия выбирались в виде

$$\varphi_i(0) = \varphi_i^D(0), \quad \dot{\varphi}_i(0) = 0, \quad D = D_0, \quad \varphi_i^D = \frac{(i-1)2\pi}{D}, \quad i = 1, \dots, N.$$

Период спирали в системе (5) $D = D_1$, длина poly(A)-цепи – 300 пар оснований. Т.е. параметры периода спирали в начальных условиях и в системе (5) различны. Таким образом смоделирован перенос ДНК из кристаллического состояния в увлажненное.

Граничные условия (назовем их "квазициклическими") имеют вид

$$\varphi_0 = \varphi_N - T, \varphi_{N+1} = \varphi_1 + T, T = \varphi_N - \varphi_1.$$

Особенностью данной модели является то, что при переходе из сост с периодом в 10 пар в состояние с периодом в 10,5 пар почти вся цепь оказывается денатурированной (распаренной). Приведенные ниже результаты описывают процесс ренатурации такой цепи с возникновением дислокаций.

В этих экспериментах варьировались параметры: 1) диссипация γ от 0,1 до 1, 2) отношение параметров упругости β/K от 0,1 до 0,5, 3) угол обрыва водородных связей $C = \varphi_{cut} = 10^\circ \dots 20^\circ$.

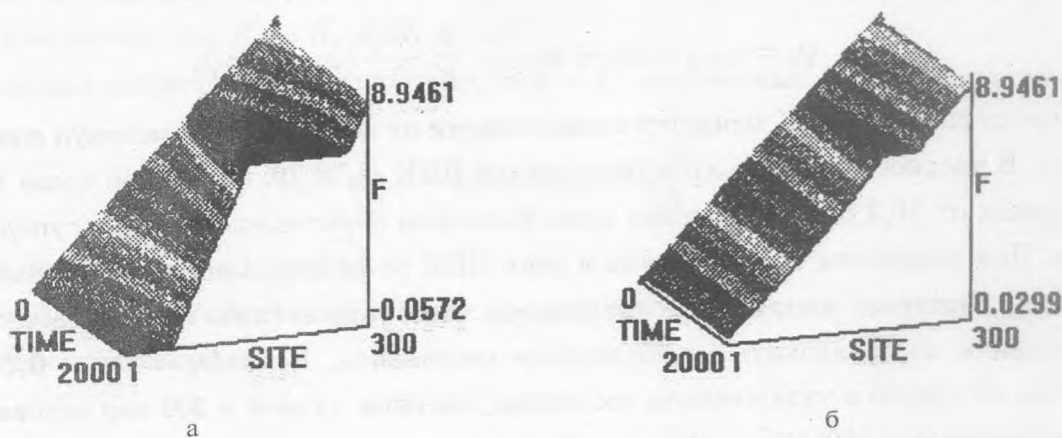


Рис. 1. Зависимость динамической переменной $F = \varphi(x, t) - \varphi^{D_1}(x)$ от времени и номера осциллятора при следующих значениях характерных констант: $\gamma = 1$, $\varphi_{cut} = 10^\circ$ и $\beta/K = 0,5$ (а), $\beta/K = 0,1$ (б). Чередование контрастности соответствует изменению величины динамической переменной.

На рис. 1 и 2 представлены результаты численного интегрирования системы (5). Поскольку область изменения функции $\varphi(x, t)$ (приблизительно от 0 до 160) велика по сравнению с характерными изменениями в системе (приблизительно от 0 до 9), показана не сама функция $\varphi(x, t)$, а разница $F = \varphi(x, t) - \varphi^{D_1}(x)$. Горизонтальная часть графиков

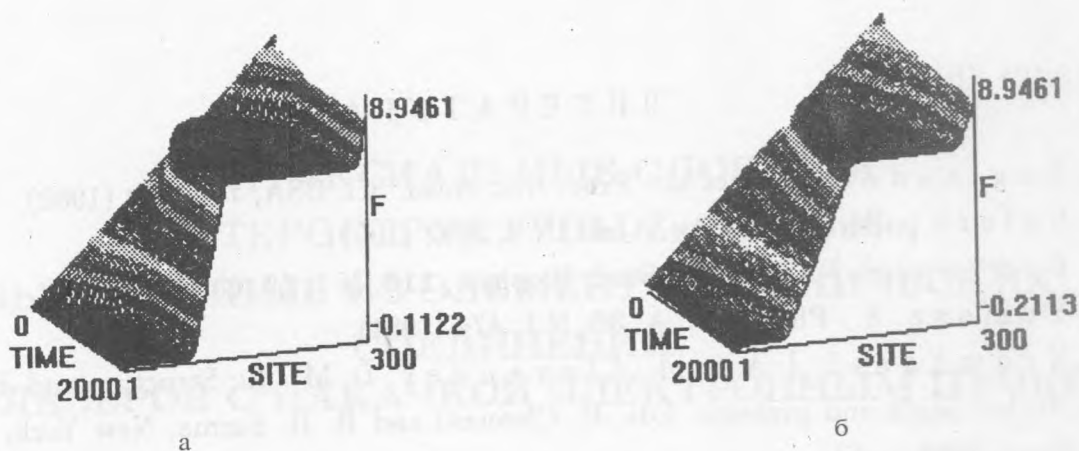


Рис. 2. Зависимость динамической переменной $F = \varphi(x,t) - \varphi^{D_1}(x)$ от времени и номера осциллятора при следующих значениях характерных констант: $\gamma = 1$, $\varphi_{cut} = 20^\circ$ и $\beta/K = 0,5$ (а), $\beta/K = 0,1$ (б). Чередование контрастности соответствует изменению величины динамической переменной.

соответствует нераспаренному участку цепи с периодом спирали D_1 . Наклонная часть графиков на рис. 1а, 2а соответствует дислокации.

Можно сделать следующие выводы:

1) Способность к образованию дислокации в этой модели сильно зависит от φ_{cut} . При $\varphi_{cut} = 20^\circ$ дислокация возникла во всех рассмотренных случаях (рис. 2).

Способность к образованию дислокации также сильно зависит от параметра β/K . Во всех случаях, когда параметр β/K велик ($\beta/K = 0,5$ на рис. 1а, 2а), дислокация возникает. В пользу этого утверждения также свидетельствует сравнение рис. 2а и 2б.

Как показывают дополнительные расчеты, влияние γ на эффект проявляется в меньшей степени. Дислокация образуется или не образуется вне зависимости от значения γ ($\gamma = 1$ или $\gamma = 0,1$). При больших значениях γ дислокация образуется медленнее, чем при меньших.

2) На рис. 1а, 2(а, б) видно, что дислокация имеет солитонообразную форму. Ширина дислокации зависит от параметров β/K (чем больше β/K , тем меньше ширина дислокации) и φ_{cut} (чем больше φ_{cut} , тем меньше ширина дислокации).

Настоящая работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ (проекты N 94-01-00710 и N 95-04-12197а).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Englander S. W. et al. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **77**, 7222 (1980).
- [2] Salerno M. Phys. Rev. A, **44**, N 8, 5292 (1991).
- [3] Fedyanin V. K. et al. Stud. Biophys., **116**, N 1, 59, 65 (1986).
- [4] Yomosa S. Phys. Rev. A, **30**, N 1, 474 (1984).
- [5] Krumhansl J. A. and Alexander D. M. In: Structure and dynamics: Nucleic acids and proteins. Eds. E. Clementi and R. H. Sarma, New York, Adenine Press, 1983, p. 61.
- [6] Якушевич Л. В. Динамика ДНК. Новая модель. Пушкино: ОНТИ НЦБИ АН СССР, 1988.
- [7] Fedyanin V. K. and Yakushevich L. V. Stud. Biophys., **103**, 171 (1984).
- [8] Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. М., Мир, 1987.

Поступила в редакцию 20 декабря 1995 г.