

УДК: 539.199+577.3

МОДЕЛЮВАННЯ СТРУКТУРНИХ ПЕРЕБУДОВ ДНК. СТАТИЧНІ ДЕФОРМАЦІЇ

С.Н. Волков

Інститут теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАНУ, вул. Метрологічна 14-б, Київ 03143

Надійшла до редакції 19 листопада 2002 р.

Розглянуто рухливість структурних елементів макромолекули ДНК на проміжних (мезоскопічних) масштабах. Використовуючи двокомпонентну модель конфомаційної рухливості подвійної спіралі досліджено статичні стани системи (основний, метастабільний та статичного збудження), які можуть спостерігатися безпосередньо в експерименті. Визначено вигляд потенційної енергії системи в умовах вигідності однієї з конфомацій та в умовах бістабільності форм макромолекули. Знайдено форму статичного збудження для внутрішньої і зовнішньої компонент макромолекули з еквівалентними і нееквівалентними стабільними станами мономерної ланки. Показано згоду між теорією і відомими експериментами для деформованих фрагментів подвійної спіралі ДНК. Відзначено кореляцію між деформованістю макромолекули і кількістю конфомаційних збуджень, що в ній реалізуються.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: макромолекули ДНК, конфомаційні перебудови, статичні деформації, моделювання, мезоскопічні масштаби

В останнє десятиріччя зібрано досить багато спостережень конфомаційних перетворень подвійної спіралі, у яких структурні елементи макромолекули зміщуються на відносно великі відстані ($\sim \text{Å}$), не порушуючи при цьому двоспіральної форми ДНК. Одним з найбільш яскравих прикладів таких структурних перетворень є проміжна В-А форма ТАТА-боксу ДНК у комплексі з білками [1-4]. Не менш цікавими є спостереження таких структурних перетворень, як В-А границі у фрагментах ДНК, зв'язаних з білками або лікарськими препаратами [5-7], "мотиви" А-форми у ДНК з приєднаними лігандами (див. [8] та цитовану літературу), привідкриття пар основ у олігонуклеотидних дуплексах [9], а також спостереження ефектів бістабільної гнучкості ділянок подвійної спіралі [10-12], надрозтягування ДНК [13-15] та ряду незвичайних конфомацій макромолекули [16].

В описаних перетвореннях ДНК [1-16] зміщення структурних елементів не малі, але вони не такі великі, щоб порушити структурну організацію макромолекули. Ці структурні перетворення природньо називати проміжними або мезоскопічними, відрізняючи їх від великомасштабних зрушень структурних елементів макромолекули, які можуть призводити до розвалу двоспіральної форми ДНК. В усіх структурних перетвореннях внутрішні перебудови структури супроводжувалися зовнішніми деформаціями макромолекули. Дослідження мезоскопічних перетворень структури ДНК важливо для розуміння механізмів виникнення незвичайних форм спіралі, які можуть грати роль регуляторів генетичної активності.

Для опису рухливості структурних елементів макромолекули ДНК на відносно великих масштабах у попередній роботі [17] була побудована уніфікована двокомпонентна модель. Модель описує зміну зовнішньої та внутрішньої підсистем макромолекули для таких структурних перебудов, як конфомаційні переходи або привідкриття подвійної спіралі.

Для більшої обґрунтованості моделювання конфомаційної рухливості ДНК доцільно порівняти попередні результати моделі з експериментом. Для малих амплітуд зміщень структурних елементів така можливість існує. У наближенні малих зміщень уніфікована модель описує певну нормальну моду коливань подвійної спіралі, які були досліджені нами раніше і для яких існує можливість співставлення з експериментом [18-20]. Але для динаміки мезоскопічних зміщень пряме порівняння з експериментом зараз утруднено. Відомі лише спостереження станів статичної деформації подвійної спіралі. В зв'язку з цим в даній роботі досліджені статичні стабільні та збуджені стани уніфікованої моделі мезоскопічних перетворень ДНК і проведено порівняння з відомими у літературі структурами деформованих фрагментів макромолекули.

Уніфікована модель структурної рухливості ДНК на мезоскопічних масштабах

Як було продемонстровано у попередній роботі [17] для опису різного характеру мезоскопічних перетворень структури подвійної спіралі ДНК може бути використана відносно проста двокомпонентна модель. Для різних структурних перебудов моделі дуже схожі. Вони включають зовнішню компоненту, яка є ступеню вільності пружного стержня та внутрішню компоненту, яка представляє собою характеристичну координату структурної перебудови. Запишемо вираз для енергії структурних перетворень в уніфікованій моделі в наступному вигляді:

$$E = \frac{1}{2} \sum_n \left\{ M \dot{R}^2(n) + k_1 [R(n) - R(n-1)]^2 + m \dot{r}^2(n) + k_2 [r(n) - r(n-1)]^2 + \Phi[r(n)] + W[r(n); R(n, n \pm 1)] \right\}. \quad (1)$$

В виразі (1) R та r є координатами зовнішньої та внутрішньої компонент, відповідно, M та m є масами, k_1 та k_2 є пружними постійними взаємодії уздовж макромолекулярного ланцюжка для цих компонент.

При записі енергії (1) чутливість параметрів моделі від нуклеотидного складу та послідовності нуклеотидів макромолекули до уваги не бралась. Як було показано у роботі [17], фігуруючі у виразі (1) маси не залежать від складу основ у мономерній ланці. У той же час, пружні константи повинні "відчувати" послідовність нуклеотидів у двоспіральному ланцюжку. На це вказує аналіз стекинг взаємодій пар нуклеотидів (див. наприклад [21,22]), а також одержані значення констант для моделі пружного стержня [23]. Але в даній роботі для визначення адекватності підходу будуть розглянуті якісні ефекти а залежність пружних констант k будемо враховувати на наступному етапі, при чисельному аналізі моделі.

Функція $\Phi[r]$ описує потенційну енергію внутрішньої підсистеми на шляху конформаційної перебудови від одного стабільного стану до іншого. Тому вона повинна мати вигляд подвійної ями (Рис.1). Як було продемонстровано у роботі [17], для опису конформаційних переходів функція $\Phi[r]$ не залежить від складу основ у мономерній ланці ДНК. Форма подвійної ями визначається умовами конформаційного переходу. Для умов коли одна форма є більш стабільною (наприклад для фізіологічних умов найбільш стабільною є В-форма подвійної спіралі[21]) функція $\Phi[r]$ повинна мати несиметричну форму з двома нееквівалентними станами: основному та метастабільному (Рис. 1а). Якщо ж конформаційний перехід має місце в умовах рівноваги станів, функція $\Phi[r]$ повинна мати симетричну форму з двома еквівалентними станами (Рис. 1б). Останнє справедливо для умов реалізації конформаційного переходу.

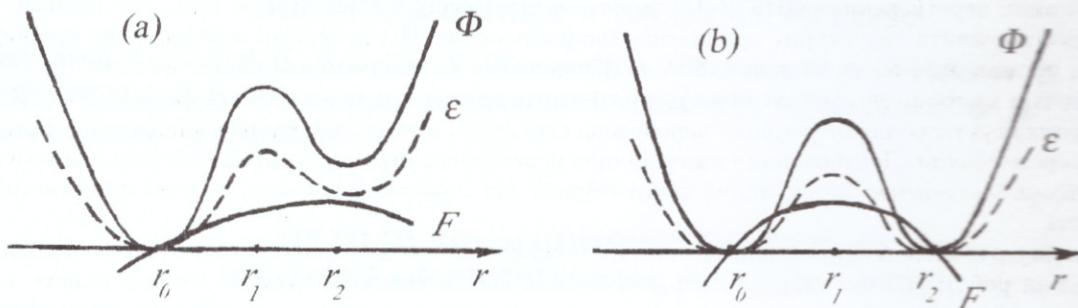


Рис. 1. Форма потенційних функцій конформаційного перетворення. Штриховою лінією показано форму густини енергії: (а) - нееквівалентні стани; (б) - еквівалентні стани.

Складова енергії W описує взаємозв'язок компонент, що, як відмічали вище, характерно для мезоскопічних структурних перетворень спіралі ДНК. Вираз для енергії W запишемо у наступному вигляді:

$$W = \chi F[r(n)] \left\{ R(n+1) - R(n-1) \right\}. \quad (2)$$

Тут χ - коефіцієнт, $F(r)$ - потенційна функція, яка відображає зміну енергії взаємозв'язку при переході між стабільними станами системи. Потенційна функція $F(r)$ по своєму фізичному змісту повинна

зростати при віддаленні від основного стабільного стану і спадає при наближенні до іншого стабільного або метастабільного стану. У випадку, коли моделюється перехід поміж еквівалентними станами функція $F(r)$ повинна мати симетричний вигляд відповідно до фізичної еквівалентності станів системи. Приблизний вигляд функції $F(r)$ наведено на Рис. 1. Таким чином, уніфікована модель (1.2) фактично представляє собою ланцюжок бістабільних елементів.

Перейдемо до континуального наближення, яке звичайно використовують при аналітичному розгляді задачі. Таке наближення може вважатися справедливим, коли збудження охоплює певну ділянку макромолекули, яка значно більша ніж відстань між сусідніми мономерами. Достатньою умовою можливості використання такого наближення є збереження в умовах структурної перебудови певного рівня взаємодії уздовж ланцюжка макромолекули. Перш за все це стосується стекінг-взаємодій між основами сусідніх пар. По нашим оцінкам [24] для визначення пружних властивостей макромолекули стекінг-взаємодії є більш суттєвими ніж взаємодії уздовж остова, що також узгоджується з результатами роботи [25]. Відзначимо, що у спостережених мезоскопічних структурних перетвореннях [1-16] відмічали збереження стекінг контактів пар основ. Це цілком зрозуміло, бо на мезоскопічних масштабах зміщень пари основ не можуть вийти за межі стекінг взаємодій. Тому можна вважати, що пружні властивості макромолекули зберігаються у мезоскопічних перетвореннях структури ДНК, а континуальне наближення справедливе при їх моделюванні.

Статичні стани недеформованої макромолекули

Визначимо статичні стани недеформованого бістабільного ланцюжка. На основі моделі (1.2) запишемо вираз для енергії статичного стану макромолекули у континуальному наближенні:

$$E = \int \frac{dz}{2h} \left[k_1^2 h^2 R'^2 + k_2 h^2 r'^2 + \Phi(r) + 2\chi h F(r) R' \right], \quad (3)$$

У виразі (3) $R = R(z)$ і $r = r(z)$, R' і r' є похідними по z .

Розглянемо однорідні стани бістабільного ланцюжка, серед яких має бути основний стабільний та метастабільний стани системи. Для однорідних станів виконується: $r(z) \equiv r$ ($r' = 0$) для всіх z .

Будемо вважати, що для макромолекули в умовах реалізації певної форми подвійної спіралі (В-форма для фізіологічних умов) основний стабільний стан відповідає значенню $r = r_0$ і $\tau = \tau_0$, метастабільний стан - r_2 і τ_2 і вони розділені потенційним бар'єром з максимумом r_1 , τ_1 . Тут величина $\tau = hR'$ введена для позначення зовнішньої деформації макромолекули (згинання або зкручування в залежності від зовнішньої компоненти, яка використовується). Для основного стану у відповідності з виглядом потенційних функцій справедливо $\Phi(r_0) = F(r_0) = 0$ (Рис. 1).

Густина енергії однорідного стану бістабільного ланцюжка може бути представлена як функція від τ та r :

$$\varepsilon = k_1 \tau^2 + \Phi(r) + 2\chi F(r) \tau. \quad (4)$$

Рівняння для визначення стабільних станів системи можуть бути записані виходячи з виразу (4) у вигляді:

$$\frac{\partial \varepsilon}{\partial r} = \frac{d\Phi}{dr} + 2\chi \tau \frac{dF}{dr} = 0; \quad (5)$$

$$\frac{\partial \varepsilon}{\partial \tau} = k_1 \tau + \chi F(r) = 0. \quad (6)$$

Рівняння (6) дає зв'язок між станами внутрішньої та зовнішньої компонент моделі в однорідній формі. Після підстановки рівняння (6) у рівняння (5) одержуємо рівняння для визначення стабільних станів внутрішньої компоненти системи (r_{st}).

Згідно до рівняння (6) вираз для зовнішньої компоненти для стабільних станів має вигляд:

$$\tau_{st} = -\chi F(r_{st})/k_1. \quad (7)$$

Таким чином, в основному стані $r = r_0$ (В-форма ДНК) $\tau_0 = 0$ (оскільки $F(r_0) = 0$). В метастабільному стані ($r = r_2$) $\Phi(r_2) \neq 0$, $F(r_2) \neq 0$ (Рис. 1а) і макромолекула деформована ($\tau_2 \neq 0$) у відповідності з рівнянням (7).

Для умов коли макромолекула має два еквівалентні стани (Рис. 1б) згідно з виглядом функції $F(r)$ для другого стабільного стану r_2 маємо $F(r_2) = 0$ і відповідно $\tau_2 = 0$, що також знаходиться у відповідності з експериментом (наприклад, для умов коли ДНК знаходиться в інтервалі В-А рівноваги [26-28]).

Використовуючи рівняння (7) вираз для густини енергії стабільного стану може бути записаний у формі:

$$\varepsilon_{st} = \Phi(r_{st}) - \frac{\chi^2}{k_1} F^2(r_{st}). \quad (8)$$

Величини ε_{st} є екстремальними значеннями потенційної енергії системи і визначають її вигляд. У основному стані $\varepsilon_0 = 0$, а значення ε_1 та ε_2 залежать від параметрів системи. Але вигляд енергії, як функції r може бути визначений. У відповідності з рівнянням (8) потенційна енергія системи лежить нижче ніж графік функції Φ (приблизний її вигляд показано на Рис. 1 пунктирною лінією).

Для забезпечення позитивності енергії системи та її бістабільної форми необхідно виконання співвідношення:

$$\Phi(r_{1,2}) \geq \frac{\chi^2}{k_1} F^2(r_{1,2}), \quad (9)$$

яке для r_1 стану є нерівністю, а для r_2 стану нерівністю для нееквівалентних станів та рівністю для еквівалентних.

Статичні деформації макромолекули з нееквівалентними станами мовомерної ланки

Статичні деформації макромолекули можуть спостерігати на експерименті і тому їх дослідження представляє значний інтерес. Розглянемо статичні збудження бістабільної макромолекули з основним і метастабільним станами. Для статичних станів справедливо: $r = r(z)$ і $R = R(z)$.

Рівняння для статичного збудження може бути записано для двох компонент у вигляді рівнянь Ейлера-Лагранжа, рішення яких - функції $r(z)$ і $R(z)$ відповідають мінімуму енергії збудження:

$$R'' + \chi_1 \frac{dF}{dr} r' = 0; \quad (10)$$

$$r'' - \frac{1}{2\kappa} \frac{d\Phi}{dr} - \chi_2 \frac{dF}{dr} R' = 0. \quad (11)$$

У рівняннях (10,11) $\chi_1 = \chi/k_1 h$, $\chi_2 = \chi/k_2 h$ і $\kappa = k_2 h^2$.

Після інтегрування по z рівняння (10) набуває вигляд:

$$R' + \chi_1 F(r) = 0, \quad (12)$$

де константа інтегрування покладена нулю у відповідності до початкових умов для стабільних станів.

У відповідності до рівняння (12) деформація зовнішньої компоненти має вигляд:

$$\tau(z) = hR' = -\frac{\chi}{k_1} F(r). \quad (13)$$

Як видно з виразу (13), форма деформації ланцюжка в досліджуваній моделі пропорційна формі потенційної функції $F(r)$. Це робить можливим пряме співставлення моделі з експериментом.

Після підстановки рівняння (12) у рівняння (11) та інтегрування одержуємо наступне рівняння для визначення стану внутрішньої підсистеми:

$$r'^2 - \frac{1}{\kappa} \Phi(r) + \chi_1 \chi_2 F^2(r) = C,$$

що може бути переписано у формі:

$$r'^2 + Q(r) = 0. \quad (14)$$

де поліном $Q(r) = -\frac{1}{\kappa} \Phi(r) + \chi_1 \chi_2 F^2(r) - C$.

Рішення рівняння (14) може бути знайдено в результаті обернення інтегралу:

$$\int_{r(0)}^{r(z)} \frac{du}{\sqrt{-Q(u)}} = z. \quad (15)$$

Таким чином, вигляд рішення залежить від вигляду поліному $Q(r)$, який визначається конкретною формою потенційних функцій Φ і F .

Вигляд функції $Q(r)$ може бути визначений відомими положеннями стабільних станів системи та значеннями їх енергій. При виконанні умови (9) потенційна функція системи з основним і метастабільним станами має вигляд представлений на Рис. 1а. Тоді поліном $Q(r)$ має дво-горбий вигляд (Рис. 2а).

Будемо розглядати конформаційні збудження, які мають як граничні умови стабільні стани системи і будуть найбільш стабільними у реальних умовах. Для дво-горбого потенціалу $Q(r)$ з нееквівалентними горбами будемо шукати збудження з асимптотою метастабільного стану r_2 , що є єдиним обмеженням за формою рішенням у цьому випадку. В цьому випадку поліном $Q(r)$ може бути представлений у вигляді:

$$Q(r) = -Q_m^2(r_2 - r)^2(r - \eta_1)(r - \eta_2). \quad (16)$$

В виразі (16) Q_m це коефіцієнт, який представляє собою комбінацію модельних параметрів, r_2 , η_1 і η_2 ($\eta_1 < \eta_2 < r_2$) є нулями полінома $Q(r)$ із значенням $C = -\frac{1}{\kappa}\Phi(r_2) + \chi_1\chi_2F^2(r_2)$ для граничних умов метастабільного стану ($r = r_2$ і $r'_2 = 0$). Будемо розглядати конформаційне збудження у інтервалі значень: $\eta_2 \leq r \leq r_2$ (див. Рис. 2а).

Для полінома $Q(r)$ у формі (16) інтегральне рівняння для функції $r(z)$ має форму:

$$\int_{\eta_2}^{r(z)} \frac{du}{(r_2 - u)\sqrt{(u - \eta_1)(u - \eta_2)}} = \pm Q_m z. \quad (17)$$

Інтеграл (17) має табличний вигляд. Після інтегрування одержуємо наступне співвідношення:

$$\begin{aligned} & \ln \left\{ \frac{1}{(r_2 - r)(\eta_2 - \eta_1)} \left[\sqrt{(r_2 - \eta_1)(r - \eta_2)} - \sqrt{(r_2 - \eta_2)(r - \eta_1)} \right]^2 \right\} = \\ & = \pm Q_m z \sqrt{(r_2 - \eta_2)(r_2 - \eta_1)}. \end{aligned} \quad (18)$$

Або, після переписування:

$$\begin{aligned} & \exp \{ (q_m z) (r_2 - r) (\eta_2 - \eta_1) \} = \\ & = \left[\sqrt{(r_2 - \eta_1)(r - \eta_2)} - \sqrt{(r_2 - \eta_2)(r - \eta_1)} \right]^2, \end{aligned} \quad (19)$$

де $q_m = \pm Q_m \sqrt{(r_2 - \eta_2)(r_2 - \eta_1)}$.

Для зручності позначимо: $r_a = r_2 - \eta_2$ and $r_b = \eta_2 - \eta_1$. Величини r_a і r_b відображають форму потенціалу $Q(r)$ (Рис. 2а). Підстановка цих позначень у рівняння (19) веде до виразу:

$$\begin{aligned} & (r_2 - r) [r_b \exp(q_m z) + 2r_a + r_b] - 2r_a(r_a + r_b) = \\ & = 2\sqrt{r_a(r_a + r_b)} [(r_2 - r)^2 - (r_2 - r)(2r_a + r_b) + r_a(r_a + r_b)]. \end{aligned} \quad (20)$$

Після піднесення до другого ступеню усього виразу (20) легко одержати форму внутрішньої компоненти для статичного збудження системи:

$$\begin{aligned} r(z) &= r_2 - r_{\text{ex}}(z), \\ r_{\text{ex}}(z) &= \frac{2r_a(r_a + r_b)}{r_b \text{ch}(q_m z) + 2r_a + r_b}. \end{aligned} \quad (21)$$

Як бачимо, при $z \rightarrow 0$ (центральна точка збудження) $r_{\text{ex}} \rightarrow r_a$ and $r(z) \rightarrow \eta_2$. А при $z \rightarrow \infty$, $r_{\text{ex}} \rightarrow 0$ and $r(z) \rightarrow r_2$ (Рис. 2б).

Вираз для зовнішньої компоненти статичного збудження у відповідності до рівняння (13) має форму:

$$\tau_{\text{ex}}(z) = -\frac{\chi}{k_1} F[r_2 - r_{\text{ex}}(z)]. \quad (22)$$

При $z \rightarrow \infty$, $r_{\text{ex}} \rightarrow 0$, $\tau_{\text{ex}} \rightarrow \tau_2$ і при $z \rightarrow 0$, $r_{\text{ex}} \rightarrow r_a$, $\tau_{\text{ex}} \rightarrow \tau_a = -\frac{\chi}{k_1} F[r_2 - r_a]$, де $0 > \tau_a > \tau_2$ і τ_a близько до 0.

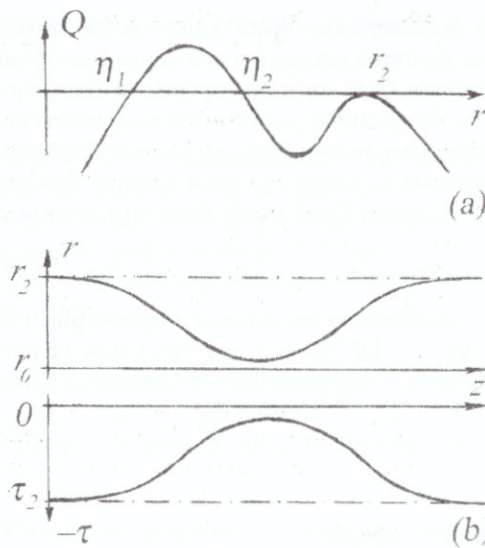


Рис. 2

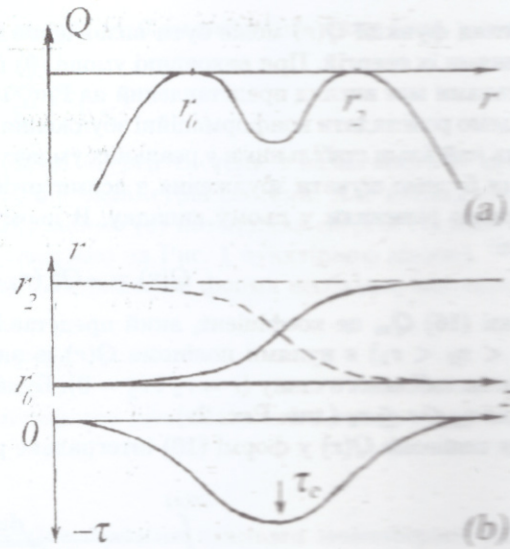


Рис. 3

Рис. 2. Статичне збудження у випадку нееквівалентних станів: (а) - форма ефективного потенціалу; (б) - форма збудження для внутрішньої та зовнішньої компонент.

Рис.3. Статичне збудження у випадку еквівалентних станів: (а) і (б) тіж самі.

Одже, як видно з рівнянь (21.22) статичне збудження має двовиподібну форму з ширинною $\eta^{-1} \sim (r_a r_b)^{-\frac{1}{2}}$. У центрі збудження обидві компоненти мають значення, що є близькими до значень цих компонент у основному стані (Рис. 2б). На краях збудження компоненти мають значення, які відносять до метастабільного стану.

Одержані результати можуть бути використані для співставлення з експериментальними спостереженнями. Нещодавно були опубліковані ряд спостережень статичних деформацій фрагментів подвійної спіралі ДНК у комплексі з білками та лігандами. Так, у роботі [29] було встановлено структуру комплексу, де протеїн індукує В→А перехід у фрагменті ДНК. Реконструкція структури ДНК у цьому комплексі [8.30] показує що фрагмент ДНК зігнутий і виглядає як дзвін. Окрім цього, конформація подвійної спіралі у центрі деформації близька до основного стану (В-форма) а на кінцях - до А-форми. Тобто, протеїн індукує перехід фрагменту ДНК до метастабільної А-форми на кінцях фрагменту, у той же час центральна частина фрагменту залишається у формі близької до основного стану (В-ДНК).

Як і у експерименті [8.29.30], знайдене вище статичне збудження має максимум деформації на кінцях фрагменту ($\tau = \tau_2$) і мінімум - у центральній частині ($\tau = \tau_0$, яке близько до $\tau_0 = 0$) (Рис. 2б). Також важливо, що теорія дає для внутрішньої компоненти конформацію метастабільної форми на кінцях збудженого фрагменту і конформацію близьку до основного стану для центральної частини. Це також узгоджується з експериментом [8.29.30].

Статичні деформації макромолекули з еквівалентними станами мономерної ланки

Розглянемо статичні збудження двохкомпонентного ланцюжка (3) з еквівалентними станами у мономерній ланці. Форма збудження для внутрішньої та зовнішньої компонент визначається рівняннями (10-15), однак у цьому випадку ефективний потенціал $Q(r)$ має вигляд симетричного подвійної горба (Рис. 3а). Будемо шукати рішення рівняння (15) для граничних умов стабільного стану ($r \rightarrow r_0$ або r_2 та $r' \rightarrow 0$ коли $z \rightarrow \infty$). Для цих умов $C = 0$, а потенціал $Q(r)$ зручно представити у формі:

$$Q(r) = -Q_r^2 (r_2 - r)^2 (r - r_0)^2. \quad (23)$$

де коефіцієнт Q_r^2 це комбінація модельних параметрів.

Підстановка виразу (23) у рівняння (15) та інтегрування дає наступне співвідношення:

$$\frac{1}{(r_2 - r_0)} \ln \left| \frac{r_2 - r(z)}{r_0 - r(z)} \right| = \pm Q_r z. \quad (24)$$

Після перетворення рівняння (24) одержуємо вираз для внутрішньої компоненти збудження:

$$r(z) = r_e + r_d \operatorname{th}(q_e z), \quad (25)$$

де $r_e = (r_2 + r_0)/2$ (r_e дорівнює r_1 для повністю симетричного потенціалу Φ), $b = (r_2 - r_0)/2$ та $q_e = \pm r_d Q_e$.

Як видно з рівняння (25), при $z \rightarrow \infty$, $r(z) \rightarrow r_2$ або r_0 в залежності від знаку q_e , і при $z \rightarrow -\infty$, $r(z) \rightarrow r_0$ або r_2 . При $z = 0$, $r(z) = r_e$ (Рис. 3b).

Для зовнішньої компоненти у відповідності до рівняння (13) та форми потенційної функції $F(r)$ для випадку еквівалентних станів (Рис. 2b) маємо при $z \rightarrow \pm\infty$ $\tau \rightarrow 0$, і при $z = 0$ $\tau(0) = \tau_e = -\frac{\lambda}{k_1} F[r_e]$, де $0 > \tau_e$ (Рис. 3b). Одже зовнішня компонента має іншу форму у порівнянні з нееквівалентним випадком. У центральній частині фрагменту макромолекули деформація максимальна, а на кінцях - деформація відсутня.

Одержані результати знаходяться у добрій згоді з існуючими даними для "внутрішньо" зігнутих ДНК [9]. Як відомо, фрагменти ДНК з послідовністю А-тракту демонструють бістабільність у згинанні ДНК [9-11]. Аналіз експериментальних результатів показує, що макромолекула з А-трактом може мати дві конформації [9,10]. Тобто макромолекула у цьому випадку має мономерну ланку з двома еквівалентними станами і може бути розглянута у рамках моделі (1-3). Згідно з одержаним рішенням (26) згинання фрагменту є результатом переходу з одного стану до іншого. Суттєво, що незалежно з якого стану відбувається перехід у внутрішній компоненті, фрагмент макромолекули повинен згинатися у один бік (Рис. 3b). Таким чином, чергування конформаційних форм у внутрішній компоненті призводить до згинання або деформації самої макромолекули у один бік. Такий механізм "внутрішнього" згинання макромолекули (згинання завдяки внутрішнім ступеням вільності) повністю відповідає спостереженим властивостям зігнутих ДНК [9] і може пояснити утворення петель. Цікаво підкреслити, що ступень деформації макромолекули в цьому випадку прямо пропорційна кількості конформаційних переходів у її структурі і це може бути використано як метод підрахунку переходів у фрагменті подвійної спіралі.

Висновки та обговорення

Виконане дослідження показало можливість побудови відносно простих, двокомпонентних моделей для опису рухливості структурних елементів ДНК на мезоскопічних масштабах. Запропонований в даній і попередній [17] роботах підхід може бути використаний для модельовання широкого класу конформаційних перебудов ДНК в рамках подвійної спіралі.

Порівняння статичних збуджень у побудованій моделі з експериментальними деформаціями фрагментів двоязової ДНК показує згоду теорії і експерименту. Співставлення результатів також дозволяє зробити правильний вибір форми потенційних функцій моделі для подальшого модельовання.

Важливо, що у побудованих моделях зовнішня компонента описує ступені вільності пружного стержня і це дає можливість використати у моделюванні відомі з експерименту значення пружних констант. Центральним елементом моделі є взаємозв'язок між внутрішньою та зовнішньою компонентами, що притаманно мезоскопічним перетворенням ДНК. Врахування взаємозв'язку між компонентами дозволяє дати інтерпретацію спостереженим статичним деформаціям ДНК і визначити внутрішній механізми їх виникнення.

Відзначимо, що згідно з одержаними в даній роботі результатами ступінь деформованості макромолекули на мезоскопічних масштабах прямо корелює з кількістю статичних збуджень. Це може бути використано у експериментальних дослідженнях для визначення кількості конформаційних переходів у макромолекулі по її деформації. З іншого боку, реалізація певної деформації макромолекули потребує певної кількості конформаційних збуджень і відповідного запасу конформаційної енергії. Таким чином, відповідно до одержаних результатів деформованість макромолекули і запас конформаційної енергії може змінюватися дискретними порціями згідно до кількості конформаційних збуджень в макромолекулі.

Автор вдячний З.І. Вахненко і В.П. Кубайчуку за допомогу при підготовці рукопису.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Klug A. // *Nature* - 1993. - **365**. - P.486-487.
2. Kim Y., Geiger J.H., Hahn S., Sigler P.B. // *Nature* - 1993. - **365**. - P.512-520.
3. Kim J.L., Nikolov D.B., Burley S.K. // *Nature* - 1993. - **365**. - P.520-527.
4. Nikolov D.B., Burley S.K. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* - 1997. - **94**. - P.15-22.
5. Jacobo-Molina A., Ding J., *et al.* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* - 1993. - **90**. - P.6320-6324.
6. Takara P.M., Frederic C.A., Lippard S.J. // *J. Am. Chem. Soc.* - 1996. - **118**. - P.12309-12321.
7. Ding J., Hughes S.H., Arnold E. // *J. Mol. Biol.* - 1997. - **244**. - P.125-138.
8. Lu X.-J., Shakked Z., Olson W.K. // *J. Mol. Biol.* - 2000. - **300**. - P.819-840.
9. van Aalten D.M.F., Erlanson D.A., Verdine G.L., Joshua-Tor L. // *Proc. Nat. Ac. Sci. USA* - 1999. - **96**. - P.11809-11814.
10. Crothers D.M., Haran T.E., Nadeau J.G. // *J. Biol. Chem.* - 1990. - **265**. - P.7093-7096.
11. Chan S.S., Breslauer K.J. // *Biochemistry* - 1990. - **29**. - P.6161-6171.
12. Olson W.K., Marky N.L., Jernigan R.L., Zhurkin V.B. // *J. Mol. Biol.* - 1993. - **232**. - P.530-551.
13. Smith S.B., Finzi L., Bustamante C. // *Science* - 1992. - **258**. - P.1122-1126.
14. Cluzel P., Lebrun A., Heller C., Lavery R., Violy J.-L., Chatenay D., Caron F. // *Science* - 1996. - **271**. - P.792-794.
15. Smith S.B., Cui Y., Bustamante C. // *Science* - 1996. - **271**. P.795-798.
16. Lebrun A., Lavery R. // *Current Opinion in Structural Biology* - 1997. - **7**. - P.348-354.
17. Волков С.Н. // *Біофізичний бюлетень* - 2000. - **2(7)**. - С.7-15.
18. Волков С.Н., Косевич А.М. // *Молекулярная биология* - 1987. - **21**. - С.797-806.
19. Волков С.Н., Косевич А.М., Вайнрєб Г.Е. // *Биополимеры и клетка* - 1989. - **5**. - P.32-39.
20. Volkov S.N., Kosevich A.M. // *J. Biomolec. Struct. Dynamics* - 1991. - **8**. - P.1069-1083.
21. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. - Мнр. М. 1987.
22. Lavery R. // *Adv. Comput. Biol.* - 1994. - **1**. - P.69-145.
23. Matsumoto A., Olson W.K. // *Biophys. J.* - 2002. - **83**. - P.22-41.
24. Volkov S.N. // *J. Theor. Biol.* - 1990. - **143**. - P.485-496.
25. Zhou H., Zhang Y., Z. Ou-Yang Z. // *Phys. Rev. E* - 2000. - **62**. - P.1045-1058.
26. Пванов В.П. // *Молекулярная биология* - 1983. - **17**. - С.616-621.
27. Ivanov V.I., Minchenkova L.E., Burekhard G., Birch-Hirschfeld E., Fritzsche H., Zimmer Ch. // *Biophys. J.* - 1996. - **71**. - P.3344-3349.
28. Нестерова Е.Н., Чурина В.П., Полтев В.П. // *Молекулярная биология* - 1999. - **33**. - С.845-854.
29. Fick K.E., Jurica M.S., Monmat R.J.jr., Stoddard B.L. // *Nature* - 1998. - **394**. - P.96-101.
30. Olson W.K., Zhurkin V.B. // *Current Opinion in Structural Biology* - 2000. - **10**. - P.286-297.