

УДК: 539.199+577.3

СТАТИЧНІ ЗБУДЖЕННЯ МАКРОМОЛЕКУЛИ ДНК З ГЕТЕРОНОМНОЮ КОНФОРМАЦІЄЮ

П.П.Канєвська, С.Н.Волков

Інститут теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАН України, Київ 03143

Надійшла до редакції 25 грудня 2003 р.

Побудовано модель структурної рухливості макромолекули ДНК в гетерономній конформації, для якої характерно співіснування різних форм цукрів (C'_3 *endo*, C'_2 *endo*) в парі нуклеотидів. Для гетерономної ДНК розглянуто конформаційну перебудову двотяжевої структури з одночасною зміною конформацій цукрів в парі. Нелінійність системи враховано формою потенційної функції переходу C'_3 - C'_2 в цукрах і взаємозв'язком переходу з деформацією макромолекули. З'ясовано, що в області переходу зміщення мономерів описується конформаційним солітоном, який спричиняє макроскопічну деформацію макромолекули. Співставлення одержаних результатів з експериментом дозволяє стверджувати, що виявлені конформаційні збудження можуть реалізуватися в ТАТА-боксі ДНК.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ДНК, альтернована послідовність, гетерономна конформація, моделювання, ТАТА-бокс.

Генетична активність ДНК суттєво залежить від конформаційних та просторових форм, які може приймати макромолекула. Здатність ДНК до певних конформаційних перебудов забезпечує ефективність взаємодій з протеїнами, впізнання певних ділянок макромолекули, та загалом регуляцію генетичних процесів. Дослідженню конформаційних властивостей ДНК в залежності від послідовності нуклеотидів завжди приділялось багато уваги [1]. Одним з цікавих прикладів є альтернована послідовність пар А-Т, яка має незвичайні конформаційні властивості і є основним елементом ТАТА-боксу промотора гена.

На біологічну роль конформаційних властивостей полінуклеотидів з альтернованою послідовністю пар А-Т вперше звернув увагу А.Кlug, досліджуючи зв'язування *lac-repressor* протеїна з полінуклеотидами [2]. Для *poly(AT)·poly(AT)* константа зв'язування виявилась на три порядки менша, ніж для ДНК тимусу теляти. В роботі [2] було показано, що вибірковість впізнання пов'язана насамперед з відмінною від звичайних форм конформацією *poly(AT)·poly(AT)*, яку А.Кlug назвав "альтернованою В"-формою. Він, спираючись на результати дифракції γ -променів на кристали тетра-нуклеотида dA-dT-dA-dT, припустив, що незвичайність вторинної структури *poly(AT)·poly(AT)* зумовлено відносною нестабільністю АТ-ступу. Тобто, стекинг стопки $5'T_{3,5}A_3$ менш стабільний, ніж стекинг $5'A_{3,5}T_3$. Торсійні кути $\omega'(O-3'-P)$ і $\omega(P-O-5')$ для альтернованої структури приймають значення $\omega' = \omega = -60^\circ$ між А і Т, і $\omega' = -120^\circ$, $\omega = -50^\circ$ між Т і А (для звичайної В-форми торсійні кути дорівнюють -90° і -60° , відповідно). В такому випадку форма цукру, пов'язаного з тиміном, відповідає C'_2 *endo*, а з аденином - C'_3 *endo* конформації [2]. В 1980 році результати ^{31}P ЯМР досліджень [3] показали, що і в волокнах синтетична ДНК *poly(AT)·poly(AT)* має неоднорідну конформацію з чергуванням А і В форм в остові. Подальші дослідження методами комбінаційного розсіяння та інфрачервоної спектроскопії підтвердили співіснування цукрів в C'_2 *endo* і C'_3 *endo* формах в ланках альтернованих аденін-тимінових послідовностей ДНК [4-12]. Така структура була названа гетерономною конформацією.

Увага до конформаційних властивостей гетерономних ДНК зросла після рентгеноструктурного аналізу даних по конфігурації комплексу ТАТА-боксу і ТВР (ТАТА binding protein) [13-15]. Як відомо, послідовність ТАТА-боксу або ТАТА@A@N (де @ - це Т або А основа, а N - будь-яка основа) відіграє важливу роль в регулюванні процесу транскрипції, однозначно визначаючи напрямок і початок транскрипції. Досліди та подальше моделювання молекулярної динаміки комплексу ТАТА-бокс+ТВР показали, що ТАТА-бокс характеризується високою конформаційною гнучкістю, завдяки якій і відбувається впізнання його мультипротеїновим комплексом. Приєднання ТВР до ТАТА-боксу сильно деформує ДНК: фрагмент макромолекули з 8-и пар згинається на 80° з одночасним розкручуванням спіралі загалом на 110° . При цьому спіральна структура зберігається, а поза ТАТА-боксом макромолекула залишається в В-конформації. Експериментальні результати не дозволяють пояснити механізми, що спричиняють таку гнучкість [13-15]. Конформаційний аналіз також виявився недостатнім для інтерпретації аномальної деформації фрагменту макромолекули [16-21].

Метою даної роботи є моделювання структурних перетворень альтернованих послідовностей ДНК з гетерономною конформацією та визначення впливу конформаційних збуджень в цих структурах на

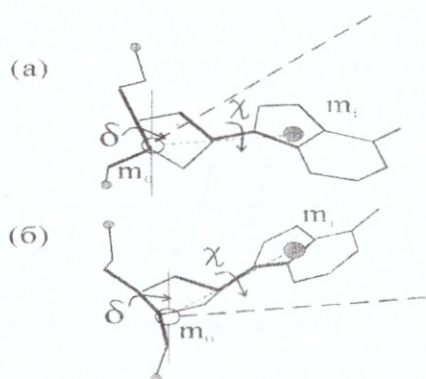


Рис.1: (а) - форма нуклеотида з цукром $C_3' endo$; (б) - форма нуклеотида з цукром $C_2' endo$. χ - торсійний кут глікозидного зв'язку, δ - торсійний кут цукрового кільця.

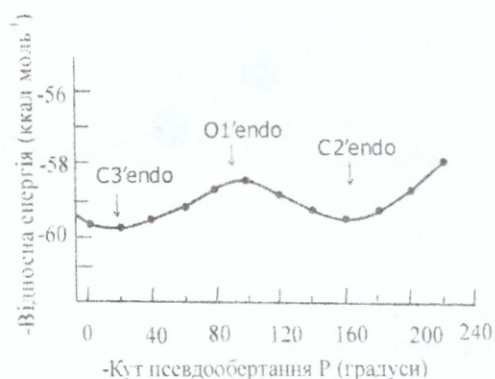


Рис.2: Залежність потенційної енергії нуклеотида від конформації цукрового кільця [27].

деформації ланцюжка в цілому. Для опису структурних перебудов подвійної спіралі в гетерономній конформації використовується підхід, розвинутий в роботах [22-26]. На основі особливостей структурної організації макромолекули ДНК побудовано модель гетерономних трансформацій подвійної спіралі і визначено параметри, що її характеризують. В роботі знайдено форму можливого статичного конформаційного збудження гетерономної ДНК та проведено порівняння з експериментом для статичних деформацій макромолекули.

ПОБУДОВА МОДЕЛІ СТРУКТУРНИХ ПЕРЕТВОРЕНЬ ГЕТЕРОНОМНОЇ ДНК

Характерною особливістю гетерономної конформації ДНК є конформаційна нерегулярність вздовж подвійної спіралі. Як можна зрозуміти з експериментальних робіт [2-12], нерегулярність альтернованого полінуклеотида *poly(AT)-poly(AT)* проявляється в чергуванні $C_2' endo$ і $C_3' endo$ конформацій цукрів та в чергуванні конформацій фосфатних груп остову, що відповідають формам цукрів в *A* та *B* конформаціях. Експериментальним даним задовольняє дві можливі конформації подвійної спіралі. Перша, коли цукор, зв'язаний з аденіном, знаходиться у $C_3' endo$, а зв'язаний з тиміном - у $C_2' endo$ формі. Тоді альтерновану макромолекулу можна моделювати як ланцюжок структурних елементів, сформованих двома парами Т·А і А·Т з різними формами цукрів в парах. Друга можлива конформація реалізується таким чином, що в одному ланцюжку подвійної спіралі цукри знаходяться в $C_2' endo$ формі, а в іншому - в $C_3' endo$ формі. Тоді структурним елементом ланцюжка при моделюванні *poly(AT)-poly(AT)* в гетерономній конформації буде одна пара комплементарно з'єднаних нуклеотидів. Через кооперативність структурної організації перша конформація повинна призводити до зигзагоподібної форми, подібної до *Z*-конформації ДНК, чого в експерименті не спостерігається. У той же час, другий тип конформації утворюватиме вторинну структуру з гомогенною формою остову вздовж ланцюжка. Остання більш імовірна для реалізації у природних умовах. Окрім цього, як показує аналіз експериментальних даних [15], у фрагменті подвійної спіралі з альтернованою послідовністю пар А·Т (в ТАТА-боксі промотора ДНК) реалізується друга з можливих конформацій гетерономної ДНК. Тому, не відкидаючи можливості структури першого типу, в цій роботі будемо розглядати структурні трансформації в рамках гомогенного остову.

Для опису рухливості структурних елементів гетерономної ДНК подвійна спіраль моделюється як ланцюжок мономерів, кожен з яких складається з двох комплементарно з'єднаних нуклеотидів. Нуклеотид розглядається як дві маси: одна сформована атомами цукрово-фосфатного остову, а інша основою з цукром. Таким чином, мономер утворюється 4-ма масами. Незважаючи на простоту цей підхід дозволив описати малі конформаційні коливання і визначити основні моди низькочастотних спектрів коливань *A*- і *B*- форм ДНК [22-24]. Виходячи з моделі 4-ох мас та переходячи до опису сумісних рухів структурних елементів подвійної спіралі на конформаційних траєкторіях, вдалося змоделювати такі структурні перетворення, як *B-A* перехід та привідкриття пар [25,26]. В даній роботі ми застосовуємо цей підхід для моделювання структурних перетворень в гетерономних ланцюжках.

Згідно підходу [22-26] в кожному мономері гетерономного ланцюжка виділимо групи атомів: дві маси цукрово-фосфатного остову m_0 і дві маси основ, приєднаних до цукрів m_1 і m_2 . Очевидно, різні конформації будуть відрізнятися взаємним положенням 4-ох мас мономера. Оберемо відповідні структурні параметри для опису гетерономних трансформацій мономерної ланки в рамках моделі 4-ох мас.

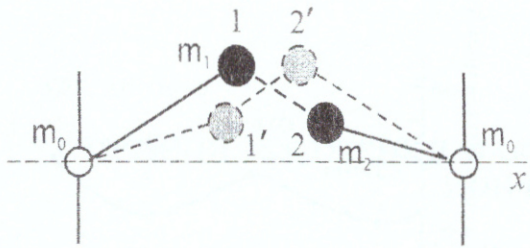


Рис.3: Два можливих положення мас мономеру в структурі гетерономної ДНК

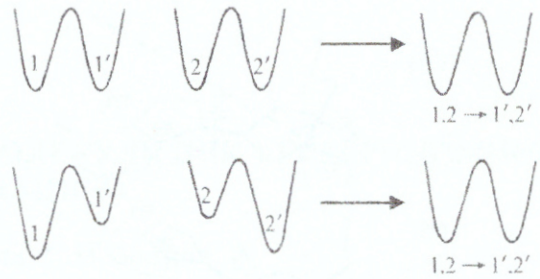


Рис.4: Побудова модельної потенційної функції енергії мономеру

Для подвійної спіралі ДНК в конформаційному просторі існують відокремлені області значень параметрів для A і B конформацій. Значення параметрів, що лежать між цими областями, відповідають проміжним A - B конформаціям. Для опису конформацій фрагментів ДНК зазвичай використовується пара торсійних кутів: глікозидного зв'язку $\chi(O4'-C1'-N9/N1-C1/C2)$ та цукрового кільця $\delta(C5'-C4'-C3'-O3')$ (рис. 1). Форма нуклеотида визначається формою цукру та положенням нуклеозиду відносно остову. Також відомо, що кут псевдообертання P , який визначає форму цукру для нуклеїнових кислот, має два мінімуми: один відповідає C_2' *endo* формі цукру, а інший - C_3' *endo* [27,28] (рис. 2). Пара нуклеотидів в A -формі зсунута в площині пари вздовж діадної осі відносно положення пари в B -формі. Згідно [29] для визначення A - B конформацій достатньо використовувати два параметри, які описують форму нуклеозидів та їхнє положення в мономерній ланці відносно остову.

В рамках моделі 4-ох мас відмінність між A - та B -формою мономера визначають відстанню між масами m_0 і m_i в нуклеотиді (в A -формі приблизно на 1 Å менше, ніж в B -формі), та кутом нахилу нуклеозиду m_i відносно осі, яка з'єднує маси фосфатного остову в мономері (в A -формі приблизно на 5° менше, ніж в B -формі) [22]. В гетерономній конформації параметри одного з нуклеотидів мономера, наприклад 1-го, відповідають B -формі, а параметри 2-го - A -формі. Тобто, m_1 знаходиться в положенні 1, а m_2 - в положенні 2 (рис. 3). Залишаючись в рамках гетерономної конформації конформаційне збудження з одночасним зміщенням маси m_1 з положення 1 в 1', а маси m_2 - з положення 2 в 2', може реалізуватися як перехід зі стану 1,2 в стан 1',2'. Тоді, потенційна функція, що описує конформацію мономеру в цілому, буде двоямною. Як за умови A - B рівноваги, так і за умови метастабільності однієї з конформацій потенційна функція буде мати симетричну форму (рис. 4). Бар'єр переходу матиме порядок 3 ккал/моль [30], що характерно для B - A трансформацій подвійної спіралі ДНК.

Згідно з моделлю 4-ох мас, енергія ланцюжка мономерів має вигляд:

$$E = \frac{1}{2} \sum_{n=1}^N \sum_{i=1,2} \left\{ m_0 \dot{\bar{R}}_i^2(n) + m_i \dot{\bar{r}}_i^2(n) + U(\bar{R}_i(n), \bar{r}_i(n)) \right\}, \quad (1)$$

де $\bar{R}_i(n)$ радіус-вектор зміщення i -ої маси m_0 n -го мономера, а $\bar{r}_i(n)$ - маси m_i . Потенційну енергію системи U запишемо трьома складовими:

$$U = U_1(n) + U_2(n, n-1) + U_3(n, n+1). \quad (2)$$

В формулі (2) U_1 - енергія конформаційної рухливості структурних елементів мономерної ланки, U_2 - енергія взаємодії найближчих сусідів, U_3 - енергія взаємозв'язку компонент системи.

Змінні в виразі для енергії системи (1) мають векторний характер, тому відповідні рівняння Лагранжа будуть досить складними. Тому для спрощення ситуації, згідно підходу [25,26], для опису конформаційних трансформацій гетерономної ДНК перейдемо до сумісних рухів структурних елементів мономеру по конформаційній траєкторії переходу 1,2 \rightarrow 1',2'. Виділимо зміщення центру мас пари нуклеозидів та остову в мономері:

$$\bar{r}_p = \frac{m_1 \bar{r}_1 + m_2 \bar{r}_2}{m_p}, \quad m_p = m_1 + m_2; \quad (3)$$

$$\bar{\delta} = \bar{r}_1 - \bar{r}_2, \quad \mu_p = \frac{m_1 m_2}{m_p}; \quad (4)$$

$$\bar{r}_q = \frac{m_0 \bar{R}_1 + m_0 \bar{R}_2}{m_q}, \quad m_q = 2m_0, \quad (5)$$

$$\bar{\Delta} = \bar{R}_1 - \bar{R}_2, \quad \mu_q = \frac{1}{2} m_0, \quad (6)$$

де r_p і r_q описують зміщення центру мас пари нуклеозидів і центру мас груп остову мономера, m_p і m_q відповідні маси; δ і Δ - відносне зміщення нуклеозидів та відносне зміщення груп остову, μ_p і μ_q - відповідні приведені маси. Введемо також зміщення центру мас мономера R , та відносне зміщення центру мас нуклеозидів та остову \bar{v}

$$\bar{R} = \frac{m_p \bar{r}_p + m_q \bar{r}_q}{M}, \quad M = m_p + m_q, \quad (7)$$

$$\bar{v} = \bar{r}_p - \bar{r}_q, \quad m = \frac{m_p m_q}{M}, \quad (8)$$

де M - повна маса мономера, а m - приведена маса. Тоді кінетична енергія запишеться у вигляді:

$$K = \frac{1}{2} \sum_n \left[M \dot{\bar{R}}_n^2 + m \dot{\bar{v}}_n^2 + \mu_p \dot{\delta}_n^2 + \mu_q \dot{\Delta}_n^2 \right], \quad (9)$$

Врахуємо те, що під час конформаційного переходу в альтернативний стан збільшення і зменшення довжин відповідних маятників-нуклеозидів повинно проходити синбатно і відстань між їхніми центрами мас практично не змінюється, а центр мас нуклеозидів залишається майже нерухомим по відношенню до центру мас остова. Фактично відбувається поворот пари нуклеозидів навколо їх центру мас. Отже, $\dot{\bar{v}} = 0$.

А замість $\dot{\delta}$ можна ввести змінну $\dot{\sigma} = |\dot{\delta}| \dot{\theta}$, де θ - кут повороту пари нуклеозидів у переході 1,2 \rightarrow 1',2' (рис. 3), а σ - скалярна відстань між станами 1,2 та 1',2' для мас пари. За оцінкою параметрів $B-A$ трансформацій σ змінюється від $-a$ до a ($|a| \approx 2\text{\AA}$). Зазначимо також, що потенційна енергія взаємодії між фосфатами різних ланцюжків в мономері значно менша за взаємодію вздовж ланцюжка, тому внесок в потенційну енергію від $\bar{\Delta}$ можна не враховувати. Тоді $\bar{\Delta}$ - координата стає циклічною і її враховувати не будемо.

Під час $B-A$ переходів ДНК центр мас мономерної ланки зміщується і ланцюжок деформується [29, 30]. Звичайно деформація реалізується у згині та скручуванні макромолекули, які взаємозв'язані між собою. Для спрощення задачі в даній роботі будемо враховувати одну з цих ступеней вільності макромолекулярного ланцюжка. Будемо вважати, що конформаційні трансформації в гетерономній ДНК призводять до суттєвого згину і при описі зміщення мономера в ланцюжці перейдемо до скалярної величини: $\bar{R} \rightarrow R$.

З огляду на вказані особливості конформаційного переходу в гетерономній ДНК, кінетична енергія приймає вигляд:

$$K = \frac{1}{2} \sum_n \left[\mu_p \dot{\sigma}_n^2 + M \dot{R}_n^2 \right], \quad (10)$$

Таким чином задача звелася до двокомпонентної моделі, де σ_n описує рухливість пари нуклеозидів n -того мономера - внутрішня компонента, та R_n - описує рухливість мономера як цілого, зовнішня компонента.

Повна потенційна енергія має вигляд:

$$U = \sum_n \Phi(\sigma_n) + \sum_n \left[k(R_n - R_{n-1})^2 + g(\sigma_n - \sigma_{n-1})^2 \right] + \sum_n \chi(R_{n-1} - R_{n-1}) F(\sigma_n), \quad (11)$$

де χ, g, k - параметр взаємозв'язку компонент, та силові константи зовнішньої та внутрішньої підсистем, відповідно.

Перший член у виразі (11) описує енергію конформаційного переходу в мономері. Як було відзначено раніше, стан мономера може бути описаний симетричним двоамним потенціалом. Він складає основну нелінійність задачі і для даного переходу може бути записаний у вигляді:

$$\Phi(\sigma_n) = \varepsilon \left[\left(\frac{\sigma_n}{a} \right)^2 - 1 \right]^2. \quad (12)$$

В формулі (12) параметр ε - бар'єр переходу між альтернативними конформаціями.

Другий член в потенційній енергії (11) описує взаємодію вздовж ланцюжка у наближенні найближчих сусідів. Третій член описує взаємозв'язок зовнішньої і внутрішньої компонент. $F(r_n)$ виберемо так, щоб вона відображала збільшення бар'єру під час переходу завдяки кореляції зовнішньої та внутрішньої компонент:

$$F(\sigma_n) = 1 - \left(\frac{\sigma_n}{a} \right)^2. \quad (13)$$

Необхідною умовою існування бістабільних конформаційних станів в системі з енергією (10-13) є двоямність функції густини енергії:

$$E = \frac{1}{2} [\Phi(\sigma) + k\tau^2] - \chi F(\sigma), \quad (14)$$

де введено $\tau = R_n - R_{n-1}$ - відносне зміщення мономерів.

СТАТИЧНІ ЗБУДЖЕННЯ СИСТЕМИ

Для розгляду статичного збудження системи введемо змінну $u_n = \sigma_n/a$. В статичному випадку $\dot{u}_n = 0$, $\dot{R} = 0$. Тоді повна енергія гетерономного ланцюжка має вигляд:

$$E = \frac{1}{2} \sum_n \left\{ \tilde{g} [u_n - u_{n-1}]^2 + k [R_n - R_{n-1}]^2 + \Phi(u_n) + \chi [R_{n+1} - R_{n-1}] F(u_n) \right\}, \quad (15)$$

де $\tilde{g} = ga^2$.

Для подальшого аналізу можливих збуджень системи (15) перейдемо до континуального наближення:

$$E = \frac{1}{2h} \int_{-\infty}^{\infty} dz \left[\tilde{g} h^2 u'^2 + kh^2 R'^2 + \Phi(u) + 2\chi h R' F(u) \right], \quad (16)$$

де h - відстань між мономерами. Рівняння статичної деформації системи має вигляд:

$$R'' + \frac{\chi}{kh} \frac{\partial F(u)}{\partial u} u' = 0; \quad (17)$$

$$u'' - \frac{1}{2\tilde{g}h^2} \frac{\partial \Phi(u)}{\partial u} - \frac{\chi}{\tilde{g}h} R' \frac{\partial F(u)}{\partial u} = 0. \quad (18)$$

Розв'язки системи (17,18) знаходимо з асимптотикою стабільних станів:

$$u \rightarrow \pm 1, u'_z \rightarrow 0, R'_z \rightarrow 0, z \rightarrow \infty. \quad (19)$$

Тоді статичні збудження мають вигляд двокомпонентного топологічного солітону:

$$u(z) = \pm th \left(\sqrt{\tilde{Q}} z \right); \quad (20)$$

$$R(z) = -\frac{\chi}{kh\sqrt{\tilde{Q}}} th \left(\sqrt{\tilde{Q}} z \right). \quad (21)$$

де $\tilde{Q} = (\varepsilon - \chi^2/k)/\tilde{g}h^2$.

Форма статичної деформації макромолекули описується дзвоноподібним солітоном:

$$\rho(z) = hR' = -\frac{\chi}{k} ch^{-2} \left(\sqrt{\tilde{Q}} z \right). \quad (22)$$

Ширина солітонів пропорційна величині $L = \frac{1}{\sqrt{\tilde{Q}}} = \sqrt{\frac{\tilde{g}}{\varepsilon - \chi^2/k}} h$. (23)

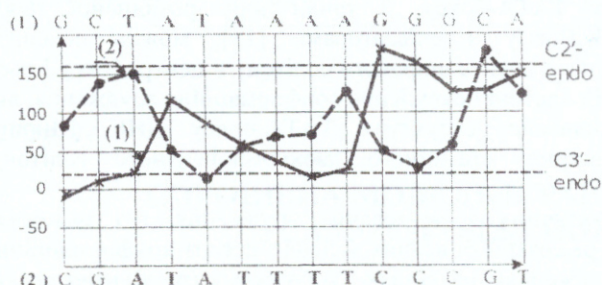


Рис.5: Конформації цукрів (P^0) в обох ланцюжках ТАТА-боксу ДНК [15]

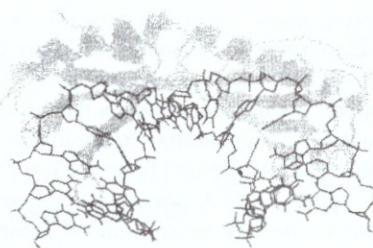


Рис.6: Деформація ТАТА-боксу при взаємодії з протеїном, побудовано за координатами (PDT024) [16] банку даних: <http://ndbserver.rutgers.edu>.

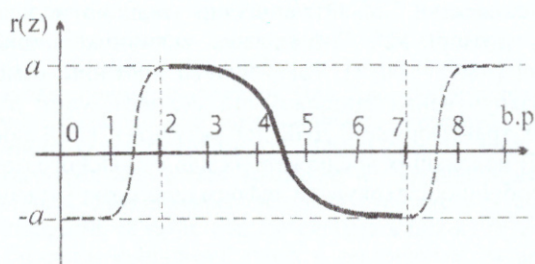


Рис.7: Форма конформаційних збуджень гетерономної макромолекули ДНК (внутрішня компонента).

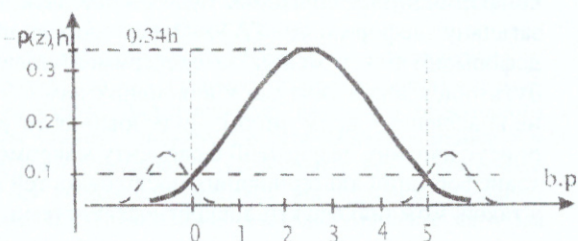


Рис.8: Форма статичної деформації гетерономної макромолекули ДНК.

Таким чином, конформаційне збудження в гетерономній формі подвійної спіралі ДНК призводить до деформації згину макромолекули, яка має форму (22).

ОЦІНКИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Детальна конформація гетерономного переходу досліджувалася в експериментальній роботі [15] для ТАТА-боксу ДНК. В цій роботі приведені конформації цукрів для обох ланцюжків, а також описано загальну деформацію подвійної спіралі в районі ТАТА-боксу. Згідно з цими даними конформації цукрів змінюються тричі, а деформація ТАТА-боксу реалізується трьома згинами (рис. 5, 6). Одержаний нами вигляд статичних збуджень в гетерономній ДНК за формою співпадає з експериментальними даними роботи [15] (рис. 7, 8).

Для співставлення з експериментом оцінимо розмір статичного збудження (20-22), ширину L . Згідно з виразом (23), визначення L потребує оцінки параметру взаємозв'язку та силових констант зовнішньої та внутрішньої компонент, тобто χ , \tilde{g} , k . За оцінками [31] силові константи внутрішньої та зовнішньої підсистем, відповідно, мають значення $\tilde{g} = 40,08 \cdot 10^{-14} \text{ z}$ та $k = 1519 \text{ z/cm}^2$ ($\mu = 2,62 \cdot 10^{-37} \text{ z} \cdot \text{cm}^2$, $M = 9,84 \cdot 10^{-22} \text{ z}$). Значення параметра χ вибираємо з умови двоямності функції густини енергії (14):

$$\chi < \sqrt{k\epsilon}. \quad (24)$$

Обчислюючи (24), маємо $\chi < 178,6 \cdot 10^{-7} \text{ z} \cdot \text{cm/c}^2$. Для розрахунків покладено $\chi = 170 \cdot 10^{-7} \text{ z} \cdot \text{cm/c}^2$.

Використовуючи одержані значення параметрів, розрахуємо ширину конформаційного солітона (22). На рівні $0,1h$, що приблизно відповідає амплітуді теплових коливань системи, ширина солітона (22) дорівнює приблизно $5h$. Для ДНК $h \approx 3,3 \text{ \AA}$.

Величину деформації, спричинену конформаційним переходом, розрахуємо за формулою:

$$D = 2 \int_0^{5h/2} \rho(z) \frac{dz}{h} \approx 1,36h. \quad (25)$$

Одержане значення (25) відповідає згину ланцюжка приблизно на 17° .

Порівнюючи параметри локалізованих збуджень з експериментом, бачимо, що за своїми розмірами такі збудження можуть реалізуватися в межах ТАТА-боксу. З точки зору розвинутої теорії експериментальні дані, одержані в роботі S.K.Burley з співавторами [15], можна пояснити співіснуванням трьох конформаційних солітонів: одного досить широкого солітону в центрі боксу і двох вузьких солітонів на краях фрагменту. В центральній частині боксу існує конформаційне збудження, яке обумовлене безпосередньо властивостями гетерономної структури ТАТА-боксу ДНК. Ширина центрального збудження відповідає оціненій ширині статичного двохкомпонентного солітону, знайденого в даній роботі (рис. 7,8).

На краях ТАТА-боксу реалізуються два статичних локалізованих збудження, що зумовлені приєднанням петель протеїнового комплексу. Для реалізації описаних в нашій роботі конформаційних солітонів, які б за своєю шириною відповідали збудженням на кінцях ТАТА-боксу (приблизно по $1h$) необхідно, щоб відношення χ/kh дорівнювало 0,137, що приблизно в 2,5 рази менше, ніж для центрального солітону. Це означає, що при описі збуджень на кінцях ТАТА-боксу, які виникають внаслідок вплетання протеїнових петель ТВР між 1 і 2, та 7 і 8 мономерами, необхідно враховувати зміну середовища, а отже параметрів системи. В цьому випадку деформація, спричинена кожним з таких конформаційних солітонів, буде відповідати згину ланцюжка на $7,5^\circ$. Отже, згідно з нашою моделлю, загальну деформацію ТАТА-боксу можна оцінити у розмірі 32° . Розрахована величина загальної деформації боксу менша за експериментальне значення ($\sim 80^\circ$ [13-15]). Така суттєва відмінність може бути пов'язана з тим, що у виконаних нами оцінках розкручування ланцюжка під час деформації згину не враховано. Таким чином, моделювання гетерономних трансформацій ДНК дає результат, який якісно описує картину деформації фрагменту макромолекули. В подальших дослідженнях для кількісного опису трансформацій альтернованих послідовностей в ДНК необхідно враховувати деформацію розкручування, а також можливі ефекти дискретності системи.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. - Москва: Мир. 1987.
2. Klug A., Jack A., Viswamitra M.A. et al. // J. Mol. Biol. 1979. V. 131. P. 669 - 680.
3. Shindo H., Simpson R.T., Cohen J.S. // J. Biol. Chem. 1979. V. 254. P. 8125 - 8128.
4. Shindo H., Zimmerman S.B. // Nature 1980. V. 283. P. 690 - 691.
5. Taillander E., Ridox J.P., et. al. // Biochemistry 1987. V. 26. P. 3361 - 3368.
6. Thomas G.A. and Peticolas // J. Am. Chem. Soc. 1983. V. 105. P. 993 - 996.
7. Patapoff T.W., Thomas G.A., Wang Y. and Peticolas W.L. // Biopolymers 1988. V. 27. P. 493 - 507.
8. Miskovsky P., Chinsky L., Laigrl A. and Turpin P.K. // J. Biomol. Struct. & Dyn. 1989. V. 7. P. 623 - 636.
9. Thomas G.J., Benevides J.M. // Biopolymers 1985. V. 24. P. 1101 - 1105.
10. Adam S., Liquier J., Taboury J.A. and Taillandier E. // Biochemistry 1986. V. 25. P. 3220 - 3225.
11. Liquiers J., Taillandier E., Peticolas and Thomas G.A. // J. Biomol. Struct. & Dyn. 1990. V. 8. P. 295-302.
12. Brahm S., Fritch V., Brahm J.G. and Westhot E. // J. Mol. Biol. 1992. V. 223. P. 455 - 476.
13. Klug A. // Nature 1993. V. 365. P. 486 - 487.
14. Kim Y., Geiger J.H., Hahn S., Sigler P.B. // Nature 1993. V. 365. P. 512-527.
15. Kim J.L., Burley S.K. // Nature Struct. Biol. 1994. V. 1. P. 638 - 651.
16. Juo Z.S., Chiu T.K., Leiberman P.M., Baikalov I., Berk J., Dickerson R.E. // J. Mol. Biol. 1996. V. 261. P. 2390 - 254.
17. Star D.B., Neopes B.C., Hawley D.K. // J. Mol. Biol. 1995. V. 250. P. 434 - 446.
18. Guzikevich-Guersten G., Shakked Z. // Nature Struct. Biol. 1996. V. 3. P. 32 - 37.
19. Miaskiewicz K., Ornstein R.L. // J. Biomol. Struct. & Dyn. 1996. V. 13. P. 593 - 600.
20. Lavery R., Flatters D. // Biophys. J. 1998. V. 75. P. 372-381.
21. Нестерова Е.Н., Чуприна В.П., Полтев В.И. // Мол. Биол. 1999. Т. 33. С. 845 - 854.
22. Волков С.Н., Косевич А.М. // Молекулярная биология 1987. Т. 21. С. 797 - 806.
23. Волков С.Н., Косевич А.М., Вайнреб Г.Е. // Биополимеры и клетка 1989. Т. 5. С. 32 - 39.
24. Volkov S.N., Kosevich A.M. // J. Biomol. Struct. & Dyn. 1991. V. 8. P. 1069 - 1082.
25. Волков С.Н. // Біофізичний Вісник 2000. Т. 7(2). С. 7 - 15.
26. Волков С.Н. // Біофізичний Вісник 2003. Т. 12(1). С. 5 - 12.
27. Levitt M., Warshel A. // J. Amer. Chem. Soc. 1978. V. 100. P. 2607 - 2613.
28. Olson W.K., Sussman J.L. // J. Amer. Soc. 1982. V. 104. P. 270 - 287.
29. Lu X., Shakked Z. and Olson W. K. // J. Mol. Biol. 2000. V. 300. P. 819 - 840.
30. Иванов В.И. // Биополимеры и клетка 1990. Т. 1. С. 21 - 31.
31. Volkov S.N. // J. Theor. Biol. 1990. V. 143. P. 485 - 496.