

УДК 577.32

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ АКТИНОЦИНОВОГО АНТИБИОТИКА С ДНК

Н.И. Данильченко, С.В. Гаташ

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, Харьков, пл. Свободы, 4, 61077, Украина;

e-mail: Sergiy.V.Gatash@univer.kharkov.ua

Поступила в редакцию 29 августа 2002 г.

Предложена математическая модель, описывающая динамику взаимодействия актиноцинового красителя с ДНК, основанная на экспериментальных результатах связывания производных актиноцина с ДНК. Определено влияние гидратации на связывание красителя с ДНК. Показано, что полученные термодинамические данные согласуются с экспериментальными результатами по исследованию комплексообразования производных актиноцина с ДНК тимуса теленка.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДНК, производные актиноцина, математическая модель, константы связывания, метод численного моделирования.

В настоящее время активно ведутся работы по созданию терапевтических препаратов ген-направленного действия. Поэтому изучение молекулярных механизмов взаимодействия нуклеиновых кислот (НК), главным образом ДНК, с различными биологически активными веществами и моделирование динамики взаимодействия является одной из актуальных задач молекулярной биофизики.

Моделированию конформационной динамики ДНК посвящено достаточно большое количество работ. В литературе [1-3] встречаются математические модели конформационных переходов и плавления ДНК, но отсутствуют модели взаимодействия ДНК с биологически активными веществами с учетом гидратного окружения. Первым шагом на пути к достижению этой цели в данной статье предложен вариант модели взаимодействия ДНК с красителями – производными актиноцина.

Исследования новых соединений – производных актиноцина [4-6], являются аналогом известного противоопухолевого антибиотика – актиномина D, методами инфракрасной, ультрафиолетовой и спектроскопии в видимой области, а также пьезограмметрии дает необходимую информацию о специфике взаимодействия этих ароматических молекул с ДНК. Показано, что между ДНК и антибиотиком возможно образование двух типов связывания: внешнего связывания (за счет электростатического взаимодействия катионных групп лиганда с фосфатными группами ДНК) и интеркаляции молекул лиганда между плоскостями оснований двойной спирали. При этом способ связывания зависит от количества лиганда в комплексе.

МОДЕЛЬ

Молекула ДНК моделируется последовательностью N однотипных структурных единиц, каждая из которых соответствует паре оснований в реальной макромолекуле. Разница между основаниями обуславливает гетерогенность структуры макромолекулы. Геометрия двойной спирали зависит от внешних факторов, но мономеры цепи макромолекулы для комплементарных пар отличаются очень мало (отклонением можно пренебречь по сравнению с величиной геометрического параметра [7]). Т.е. макромолекула ДНК имеет достаточно гомогенную структуру. Краситель может взаимодействовать со структурными единицами по двум типам связывания: за счет внешнего присоединения и за счет интеркаляции в двойную спираль. Пусть X_1 – количество комплексов, образовавшихся за счет интеркаляции и X_2 – количество комплексов, образовавшихся за счет внешнего присоединения. Каждый тип взаимодействия имеет свое место связывания. Под местом связывания подразумевается количество мономерных звеньев, приходящихся на одну молекулу красителя для соответствующего типа связывания, n_1 и n_2 соответственно (рис. 1). Места связывания (пары оснований ДНК), занятые в одном из типов связывания не участвуют в образовании комплексов второго типа. Тогда N_1 и N_2 – число мест связывания для интеркаляции и внешнего присоединения соответственно. C – концентрация красителя.

Процесс взаимодействия схематически может быть представлен следующим образом:



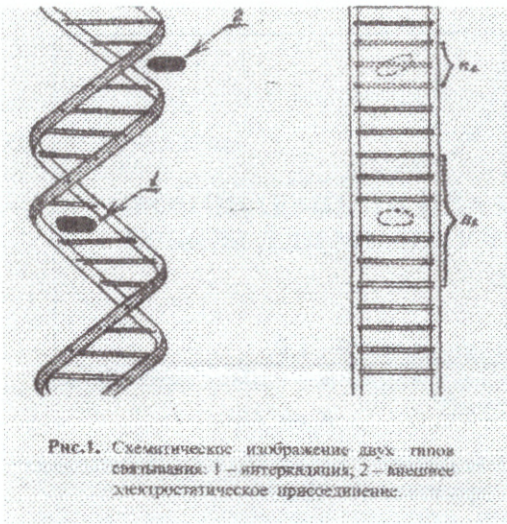


Рис.1. Схематическое изображение двух типов связывания: 1 – интеркаляция; 2 – внешнее электростатическое присоединение.

где $K_1^+, K_1^-, K_2^+, K_2^-$ - константы, характеризующие вероятности того, что соответствующий процесс произойдет в единицу времени. Индекс f обозначает свободные молекулы или места связывания.

Этот процесс можно описать системой уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dX_1}{dt} &= K_1^+ N_1^f(t) C^f(t) - K_1^- X_1(t), \\ \frac{dX_2}{dt} &= K_2^+ N_2^f(t) C^f(t) - K_2^- X_2(t). \end{aligned} \quad (2)$$

Для принятой модели переменные C^f, N_1^f, N_2^f можно выразить через $X_1(t)$ и $X_2(t)$ следующим образом:

$$\begin{aligned} C^f &= C^0 - X_1 - X_2, \\ N_1^f &= N_1^0 - X_1 - X_2 \frac{n_2}{n_1}, \quad N_2^f = N_2^0 - X_2 - X_1 \frac{n_1}{n_2}, \end{aligned} \quad (3)$$

где $\frac{n_2}{n_1}, \frac{n_1}{n_2}$ - коэффициенты перекрытия мест связывания различных типов при образовании комплексов красителем. Индекс 0 обозначает начальные значения переменных.

С учетом (3) получаем следующую систему дифференциальных уравнений, которая описывает динамику взаимодействия актиноинового красителя с ДНК:

$$\begin{aligned} \frac{dX_1}{dt} &= K_1^+ \left(N_1^0 - X_1 - X_2 \frac{n_2}{n_1} \right) (C^0 - X_1 - X_2) - K_1^- X_1, \\ \frac{dX_2}{dt} &= K_2^+ \left(N_2^0 - X_2 - X_1 \frac{n_1}{n_2} \right) (C^0 - X_1 - X_2) - K_2^- X_2. \end{aligned} \quad (4)$$

Стационарные решения системы уравнений (4) удовлетворяют следующему условию:

$$\frac{dX_1}{dt} = 0 \quad \text{и} \quad \frac{dX_2}{dt} = 0,$$

тогда:

$$\begin{aligned} K_1^+ \left(N_1^0 - X_1 - X_2 \frac{n_2}{n_1} \right) (C^0 - X_1 - X_2) - K_1^- X_1 &= 0, \\ K_2^+ \left(N_2^0 - X_2 - X_1 \frac{n_1}{n_2} \right) (C^0 - X_1 - X_2) - K_2^- X_2 &= 0. \end{aligned} \quad (5)$$

Для системы (5) применялся численный метод анализа. Результаты расчетов приведены на рис.2., который демонстрирует картину изменения образования комплексов двух типов в зависимости от соотношения констант связывания.

В работе [8] было показано, что основным фактором, стабилизирующим структуру двойной спирали, являются "водные мостики" между соответствующими гидратно-активными центрами ДНК. В случае комплексов ДНК с лигандами, взаимодействия с гидратным окружением также как и в случае чистой ДНК, существенным образом стабилизируют спиральную структуру ДНК. Вклад молекул воды в общую энергию стабилизации ДНК и ее комплексов составляет 50-60%. В комплексах помимо

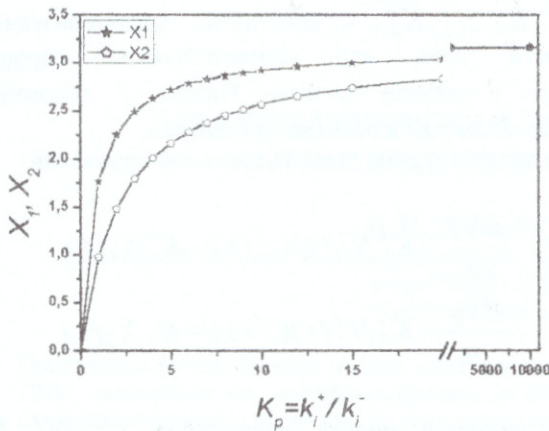


Рис. 2. Образование комплексов двух типов (X_1 - количество комплексов, образовавшихся за счет интеркаляции и X_2 - количество комплексов, образовавшихся за счет внешнего электростатического присоединения) в зависимости от соотношения констант связывания.

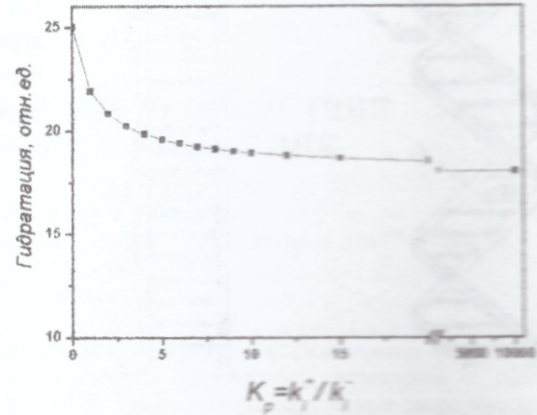


Рис. 3. Изменение гидратации при связывании красителя с ДНК.

гидратации азотистых оснований и сахарофосфатного остова нуклеиновой кислоты, одновременно происходит связывание молекул воды с гидратно-активными центрами лигандов. Показано, что уровень сорбции молекул воды комплексами ДНК с различными производными актинодина незначителен: при 90% ОВ комплексы ДНК с лигандами ActII-IV сорбируют на 1-2 молекулы воды на нуклеотид мезанле, чем чистая ДНК, а комплекс ДНК с лигандом ActV, у которого наиболее длинные боковые цепи, имеет самую низкую сорбционную способность (на 4 молекулы воды на нуклеотид мезанле, чем чистая ДНК)[9].

Все выше сказанное позволяет записать следующее уравнение для оценки изменения гидратации при образовании комплексов ДНК с красителями:

$$H\{X_1(K_p), X_2(K_p)\} = H_0 - (X_1(K_p) \cdot S_1 + X_2(K_p) \cdot S_2), \quad (6)$$

где H_0, H - уровень сорбции молекул воды до и после взаимодействия с красителем;

S_1, S_2 - количество молекул воды, вытесненных соответствующими типами комплексов.

На рис.3 показано изменение гидратации системы ДНК-краситель в зависимости от соотношения констант связывания. Видно, что уровень сорбции воды комплексом ниже, чем ДНК. Это свидетельствует о том, что в образовавшемся комплексе ДНК-лиганд, краситель своими гидрофобными группами затрудняет доступ молекул воды к центрам гидратации ДНК [4].

Полученные теоретические данные согласуются с экспериментальными результатами в увлажненных образцах ДНК тимуса телят [4, 5].

Авторы выражают благодарность Е.Б. Кругловой (Институт радиофизики и электроники НАН Украины) за полезное обсуждение результатов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Толсторуков М.Е., Гаташ С.В., Малеев В.Я. // Вестн. проблем биол. и мед. 1998. №26. С.6-12.
2. Tolstorukov M. Ye., Gatash S.V. // International Journal of Bifurcation and Chaos. 1999. V.9. №2. P.371-381.
3. Peygand M., Dauhoix T., Hoyet H., Willis C.R. // Physica D. 1993. №68. P.104-115.
4. Семенов М.А., Сагайдакова Н.Н., Больбух Т.В., и др. // Вісн. ХДУ №497. Біофізичний вісник. 2000. Вип.2(7). С.16-23.
5. Круглова Е.Б., Малеев В.Я., Глибин Е.Н., Веселков А.Н. // Вісн. ХДУ №560. Біофізичний вісник. 2002. Вип.1(10). С.21-29.
6. Семенов М.А., Гасан А.И., Малеев В.Я. и др. // Вісн. ХДУ №488. Біофізичний вісник. 2000. Вип.5(1). С.14-18.
7. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. М., Мир, 1987. 584 с.
8. Semenov M.A., Berezyuk E.G. // Comments Mol. Cell. Biophys. 2000. V.10. №1. P.1-23.
9. Больбух Т.В., Духопельников Е.В., Семенов М.А., Березняк Е.К. и др. // Вісн. ХДУ №560. Біофізичний вісник. 2002. Вип.1(10). С.30-35.