

ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОУПРУГОЙ АНИЗОТРОПИИ МОЛЕКУЛ ТИПА ДНК НА ИХ ПРОСТРАНСТВЕННУЮ УПАКОВКУ

В. Л. Голо^а, Ю. М. Евдокимов^б, Е. И. Кац^с

^а *Механико-математический факультет Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова
119899, Москва, Россия*

^б *Институт молекулярной биологии Российской академии наук
117984, Москва, Россия*

^с *Институт теоретической физики им. Л. Д. Ландау Российской академии наук
117940, Москва, Россия*

Поступила в редакцию 26 мая 1997 г.

Показано, что при определенных условиях механические причины могут заставить единичную анизотропную макромолекулу типа ДНК образовать тороидальную пространственную структуру. Предложена простая модель, описывающая такое поведение. Модель включает анизотропную упругую энергию и внешние силы электрической природы. В рамках такой модели численно исследованы образуемые макромолекулой стационарные структуры. Установлено, что существуют области параметров модели (α именно, анизотропии упругих констант, величины и ориентации силы, периода модуляции), в которых имеются тороидальная, сферическая или протяженная структуры. Оценки параметров полученных структур согласуются с экспериментальными данными. В частности, размер тороидальной структуры соответствует экспериментально определенному размеру тороидальных глобул, возникающих при так называемой пси-конденсации молекул ДНК.

1. ВВЕДЕНИЕ

Известно, что в зависимости от внешних условий единичные двухцепочечные макромолекулы ДНК могут быть сконденсированы в достаточно компактные глобулы различной формы, плотности и упорядоченности (см., например, монографии [1, 2] и ссылки в этих работах). Около 25 лет тому назад были обнаружены глобулярные структуры ДНК [3] и установлена их тороидальная форма [4]. Позднее появились как экспериментальные (см. [5, 6]), так и теоретические исследования процессов, приводящих к образованию частиц тороидальной формы. Можно отметить, например, работы [7, 8], основанные на макроскопических представлениях, восходящих к работе И. М. Лифшица [9] о фазовом переходе клубок–глобула, или работы [10, 11], основанные на микроскопическом описании ДНК-конформаций. Исследования на эту тему продолжаются вплоть до настоящего времени (см. [12, 13]). Этот факт сам по себе свидетельствует о том, что не на все вопросы, существующие в этой проблеме, получены ясные ответы.

В результате проведенных исследований было установлено, что существует много факторов, влияющих на структуру глобул. Обычно возникновение тороидальных структур индуцируется добавлением в водный раствор ДНК нейтрального полимера и моно- или поливалентной соли, что и дало название для самого явления — пси-конденсация (аббревиатура от соответствующего английского названия polymer and salt induced (PSI) condensation).

Согласно установившимся представлениям о пси-конденсации [9, 12], нейтральный полимер создает осмотическое давление, приводящее к компактизации пространственной молекулярной структуры, а соль частично компенсирует отрицательные заряды фосфатных групп молекулы ДНК. Кроме этих основных факторов существенную роль в явлении пси-конденсации играют собственные параметры молекулы ДНК (контурная и персистентная длины), взаимодействие между мономерами и т. д. Ясно, что строгий учет всех этих факторов вряд ли возможен и малоперспективен, так как многие существенные для описания этих эффектов физические параметры не известны. Поэтому существующие теории пси-конденсации, приводящей к образованию тороидальных структур, являются в той или иной мере весьма приближенными. Например, авторы работ [8] или [13] не учитывают электростатические силы, а авторы работы [12] пренебрегают эффектами исключенного объема. С другой стороны, оказывается, что независимо от характера аппроксимации, получающиеся в разных моделях структуры ДНК имеют близкие качественные характеристики и зависимости от параметров макромолекулы.

Можно поэтому предположить, что существуют какие-то общие причины образования тороидальных структур, не зависящие от конкретных приближений используемых моделей. Это обстоятельство фактически иллюстрируется работами [9, 13], в которых на основании очень общего макроскопического подхода показано, что минимизация объемной и поверхностной свободных энергий, записанных с учетом известных скэйлинговых соотношений для жестких полимеров (см. [14]), дает для тороидальных структур результаты, качественно согласующиеся с экспериментальными данными.

В известном смысле противоположный микроскопический подход к описанию конформаций молекул ДНК был предложен в серии работ Маннинга ([10, 11, 15–17]). В этих работах молекула ДНК рассматривается как упругий стержень, растянутый за счет электростатических сил отталкивания, действующих между отрицательными зарядами фосфатных групп. Эти силы уравниваются упругими силами сжатия стержня. При компенсации зарядов фосфатных связей противоположно заряженными ионами (противоионами) соли [18] силы сжатия могут при определенных условиях приводить к хорошо известной эйлеровской неустойчивости прямолинейного стержня [19]. Таким образом получается критерий неустойчивости прямолинейной конформации молекулы под действием аксиальных сил сжатия:

$$4\xi_b \frac{T}{F_a} < \pi^2 R^4.$$

Здесь ξ_b — изгибная персистентная длина, F_a — аксиальная сила сжатия (численно равная электростатической силе растяжения), T — температура, R — радиус молекулы ДНК. Развитие эйлеровской неустойчивости должно приводить в этой модели к тороидальной конформации молекулы.

Строго говоря, макроскопический полимерный подход справедлив на макромасштабах, т. е. на масштабах, превышающих персистентную длину (порядка 500 Å). Микроскопический подход применим на масштабах меньших этой длины. С другой стороны, наблюдаемые экспериментально тороидальные глобулы имеют характерный размер как раз на границе применимости обоих подходов (т. е. порядка персистентной длины). Однако именно на этих масштабах (которые могут быть названы мезомасштабами) существенную роль должна играть упругая энергия молекулы ДНК. Нельзя пренебрегать на этих масштабах и электрическими силами (которые, как мы покажем ниже, вооб-

ще говоря, одного порядка с упругими). Более того, на анизотропной и неоднородно заряженной структуре молекулы ДНК конденсация противоионов также должна происходить не однородно и не изотропно.

Целью данной работы является изучение «минимальной» модели молекул типа ДНК, учитывающей только упругость и анизотропные и неоднородные электрические силы, и анализ возникающих в рамках такой модели пространственных структур. Подчеркнем еще раз, что в нашей модели анизотропная структура и свойства молекулы ДНК проявляются как в анизотропии упругих модулей (то есть в том, что $a_{ij} \neq \delta_{ij}$), так и в самом факте существования неоднородного электроупругого момента. При изотропизации системы оба эти фактора исчезают и образование тороидальных структур становится невозможными.

2. ОПИСАНИЕ МОДЕЛИ

Следуя намеченной в работах [20, 21] схеме, мы будем рассматривать осевую линию молекулы ДНК как упругую нить или стержень. Как было отмечено выше, на промежуточных (мезо)масштабах конформация этой нити определяется в основном ее упругой энергией. Последняя обычным образом может быть разложена по тензору деформации. Это разложение удобно представить в следующем виде:

$$E_0 = \int_0^L ds \left(\frac{1}{2} a_{ij} \omega_i \omega_j + b_i \omega_i \right), \quad (1)$$

являющимся обобщением классической задачи Кирхгофа о равновесии упругого стержня [22].

В уравнении (1) L — длина упругой нити, s — координата вдоль кривой, a_{ik} — матрица упругих модулей стержня (анизотропия a_{ik} является «памятью» о существующих на микромасштабах двух нетождественных спиралей), а вектор \mathbf{b} описывает спонтанную деформацию молекулы ДНК, приводящую к явлению суперспирализации. Физической причиной спонтанной деформации может быть, например, адсорбция молекулы ДНК на нуклеосомах. В настоящей работе мы интересуемся описанием пси-конденсированных структур и потому будем пренебрегать связанным с адсорбцией спонтанным моментом \mathbf{b} .

Смысл введения вектора ω требует некоторых пояснений. Для описания конформации осевой линии молекулы ДНК можно ввести подвижный репер Френе: $\mathbf{v}_1, \mathbf{v}_2, \mathbf{v}_3$, где вектор \mathbf{v}_1 мы выберем как касательный вектор, а векторы \mathbf{v}_2 и \mathbf{v}_3 направлены по главным осям деформации упругого стержня [19], т. е.

$$\mathbf{v}_1 = \frac{d\mathbf{r}}{ds}, \quad \mathbf{v}_i \mathbf{v}_j = \delta_{ij}. \quad (2)$$

Фигурирующий в выражении для энергии (1) вектор ω описывает изменение локального репера Френе вдоль нити:

$$\frac{d}{ds} \mathbf{v}_j = [\omega \mathbf{v}_j]. \quad (3)$$

Уравнение (3) означает, что все допустимые деформации кривой описываются вращениями репера Френе, т. е. упругая нить не растяжима (что является хорошим приближением для молекул ДНК, в которых упругие модули кручения и изгиба на несколько порядков меньше модуля растяжения).

Для интересующих нас вопросов существенно наличие внутренне анизотропной упругости молекулы, т. е. тот факт, что $a_{ij} \neq \delta_{ij}$. Эта анизотропия упругих модулей появляется естественным образом, так как, заменяя двойную спираль одной упругой линией (осью спирали), мы обязательно должны учесть анизотропную структуру ДНК. На механическом языке полинуклеотидные нити, образующие двойную спираль, могут быть представлены как винтовые бороздки на рассмотренном выше упругом стержне, причем одна из этих бороздок узкая, а другая — широкая. Это же обстоятельство приводит к очень важному для пси-конденсации следствию. Напомним, что молекула ДНК является заряженной и несет заряд $-2e$ (e — элементарный заряд) на пару оснований (т. е. на контурную длину 3.4 Å). За счет «конденсации» противоионов из раствора происходит частичная компенсация отрицательного заряда ДНК. Такая задача о заряженной нити (полиионе) в растворе, содержащем противоионы, рассматривалась многими авторами (см., например, [18, 16, 23]). Было показано, что при заряде полииона, превышающем некоторое критическое значение, противоионы «конденсируются» на полиион, снижая плотность заряда до критического значения.

Отличительная черта нашей модели, как уже отмечалось выше, состоит в представлении о внутренней анизотропии макромолекулы — полииона, — обусловленной разной плотностью заряда в узкой и широкой бороздках [24, 25]. Это означает, в частности, что компенсация заряда за счет противоионов происходит неоднородно и анизотропно по длине молекулы, например, в силу неоднородности поля, создаваемого отрицательными зарядами фосфатных групп в узкой или в широкой бороздке.

Точное решение соответствующей электростатической задачи было бы явным превышением точности для нашей упрощенной модели двухпочечных ДНК. Однако для нас важен только сам факт наличия неоднородного поля, приводящего к возникновению неоднородного электроупругого вращающего момента

$$M_{ee} = [Fv_1]. \quad (4)$$

Здесь F — сила, связанная с частичной компенсацией отрицательного заряда фосфатных групп. Повторим, что в нашей модели эта сила неоднородна по длине молекулы.

Приведенный выше электроупругий момент сил (4) действует на конформацию молекулы, задаваемую вектором ω . Вектор F сложным образом связан с адсорбцией противоионов и конформацией молекулы. Вообще говоря, задача об определении конформации макромолекулы должна решаться с учетом эффектов осмотического давления растворителя, исключенного объема ДНК и конформационной энтропии (последние должны рассматриваться самосогласованно, как и сила F). Ясно, что в такой общей постановке решение задачи вряд ли возможно. В следующем разделе будет показано, что значительно более простая модель, включающая только упругость макромолекулы и неоднородный электроупругий момент, качественно описывает многие наблюдаемые пространственные структуры, образуемые молекулой ДНК. Более того, при некоторых естественных предположениях о значениях фигурирующих в нашей модели параметров имеется и количественное согласие.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы рассматриваем молекулу ДНК как анизотропный упругий стержень, на который действует неоднородный по длине стержня электроупругий момент M_{ee} . Наша цель в этом разделе — определить все возможные стационарные конформации такого стержня. Решение этой задачи состоит из двух частей. На первом этапе мы должны найти чисто механические характеристики стержня. Условие равновесия в лабораторной системе координат имеет хорошо известный вид [19]:

$$\frac{dM_u}{ds} = [F_u v_1]_u. \quad (5)$$

Здесь M_u — вращающий момент, создаваемый силой F . Индекс « u » означает, что соответствующая величина рассматривается в неподвижной (лабораторной) системе координат.

Удобно преобразовать это условие равновесия в подвижную (локальную) систему координат, характеризуемую введенным выше репером Френе. Для этого надо применить к уравнению равновесия (5) оператор локального поворота лабораторной системы координат в подвижную (\hat{R}). В результате получаем следующее уравнение, справедливое в локальной системе координат:

$$\frac{dM}{ds} = -[\omega M] + [Fv_1], \quad (6)$$

где, по определению, вектор касательной в подвижной системе координат $v_1 \equiv (1, 0, 0)$.

Решение уравнения (6) дает нам величину ω (напомним [19], что, по определению, $M = \delta E / \delta \omega$).

По величине ω восстанавливается вектор касательной в лабораторной системе координат:

$$\frac{d(v_1)_u}{ds} = [\omega v_1]_u. \quad (7)$$

Такова первая часть задачи, которая сводится к нахождению векторного поля v_1 . Вторая часть заключается в нахождении, согласно определению (2), самой стационарной конфигурации $r(s)$. Именно эта вторая часть нашей задачи в общем случае не может быть проделана аналитически. Поэтому и всю систему уравнений (2), (6) и (7) мы решили численно. Мы использовали алгоритм Адамса четвертого порядка. Точность вычислений зависела от конкретной исследуемой конфигурации, но даже в худшем случае была не ниже 10^{-3} , что для поставленной нами задачи качественного анализа конфигураций представляется нам вполне достаточной.

Для численного анализа нам необходимо прежде всего перейти к безразмерным переменным. Фигурирующие в системе уравнений (2), (6), (7) величины имеют следующие размерности:

$$[\omega] = \frac{1}{\text{см}}, \quad [a_{ij}] = \text{эрг} \cdot \text{см}, \quad [F] = \frac{\text{эрг}}{\text{см}}.$$

Удобно ввести характерные масштабы энергии ε и длины l . Эти масштабы могут быть оценены следующим образом. Величины упругих модулей молекулы ДНК известны

и по порядку равны 10^{-19} эрг·см (см., например, [1] или [17]). В нашем численном анализе мы полагали эти коэффициенты порядка единицы и, следовательно,

$$\varepsilon l \simeq 10^{-19} \text{ эрг} \cdot \text{см}. \quad (8)$$

К сожалению, насколько нам известно, экспериментальные данные о величине электроупругого момента $M_{e\varepsilon}$ (или соответствующей величине силы F) в настоящее время отсутствуют. Поэтому мы вынуждены ограничиться грубыми оценками для кулоновской энергии. Последняя существенным образом зависит от нескомпенсированного заряда фосфатных групп ДНК. Если предположить, что этот заряд порядка элементарного на характерном масштабе порядка диаметра молекулы ДНК ($d \simeq 10^{-7}$ см), то получающаяся сила F будет порядка 10^{-5} дин. При значительной компенсации заряда (порядка $0.1e$ на расстояние порядка толщины молекулы) сила будет порядка 10^{-7} дин. Наконец, найденный Маннингом [15] порог эйлеровской неустойчивости соответствует силе на один-два порядка меньшей. Отметим, однако, что в работе [15] речь идет именно о начале неустойчивости, а мы рассматриваем условия образования сформированной тороидальной структуры. Кроме того, для эйлеровской неустойчивости существенна только сжимающая аксиальная сила (а крутящий момент возникает уже потом в результате искривления изотропного стержня). В нашем же случае в силу анизотропии крутящий момент возникает и для изначально прямолинейной конфигурации.

Предполагая, что электрические силы имеют тот же порядок, что и упругие, т. е. считая, что безразмерный электроупругий момент, так же как и безразмерные упругие модули, порядка единицы, мы можем найти отношение введенных выше масштабов ε и l :

$$\frac{l}{\varepsilon} \simeq 10^7 \frac{\text{см}}{\text{эрг}}. \quad (9)$$

Таким образом, сравнивая (8) и (9), мы можем найти оба масштаба:

$$\varepsilon \simeq 10^{-13} \text{ эрг}, \quad l \simeq 10^{-6} \text{ см}.$$

Отметим, что характерная энергия, которую необходимо затратить, чтобы создать компактную пространственную структуру, оказалась на порядок больше тепловой (которая порядка 10^{-14} эрг), что оправдывает используемую нами механическую модель и пренебрежение тепловыми флуктуациями. Масштаб l играет в нашей модели роль эффективной персистентной длины, на которой кулоновские силы сравниваются с упругими. В соответствии со сказанным выше о масштабе ε эффективная персистентная длина оказалась (как и следовало ожидать) на порядок меньше тепловой персистентной длины. Отметим, что оба эти обстоятельства представляются нам вполне естественными, так как в условиях, например, пси-конденсации компактная структура ДНК возникает под действием сил осмотического давления порядка 10^5 дин/см² (см., например, [1] или [12]), превышающих тепловые флуктуации.

Прежде чем переходить непосредственно к изложению результатов численного анализа системы уравнений (2), (6), (7), сделаем еще одно замечание. Как ясно из выражения для $M_{e\varepsilon}$ и определения плотности энергии, при $F = \text{const}$ объемный вклад в энергию отсутствует. Поэтому какие-либо нетривиальные эффекты, связанные с электроупругим моментом, могут возникать только при учете зависимости $F(s)$. Учитывая, что двойная спираль ДНК является пространственно-периодической структурой, и имея

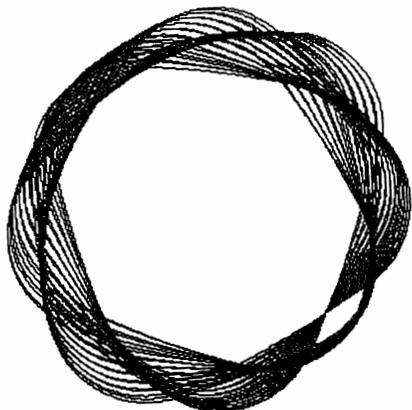


Рис. 1. Тороидальная глобула (параметры см. в тексте). В нижней части рисунка показана эффективная персистентная длина

в виду только качественный анализ конформаций, мы в нашем численном счете исследовали только простые периодические функции $F(s)$.

Сила $F(s)$ является вектором, поэтому можно модулировать как амплитуду силы, так и ее направление в локальном репере, который сам определяется конформацией молекулы, зависящей, в свою очередь, от силы. В нашем численном исследовании мы учитывали оба типа модуляции, и, как оказывается, результаты существенным образом зависят как от величины, так и от направления силы.

Конкретно, в численном решении мы задавали силу F в следующем виде:

$$F = A \sin(s/k_a) \hat{R}(\mathbf{n}, s/k_o) \mathbf{f},$$

где A — амплитуда силы, k_a — период модуляции амплитуды, а $\hat{R}(\mathbf{n}, s/k_o) \mathbf{f}$ означает поворот единичного вектора ориентации силы \mathbf{f} по отношению к локальной нормали \mathbf{n} к кривой и k_o — период модуляции ориентации. С учетом описанной выше модели неоднородной (т. е. зависящей от координаты вдоль контурной длины молекулы) и анизотропной (т. е. зависящей от ориентации соответствующего участка молекулы в пространстве) компенсации заряда в узкой бороздке двухцепочечной молекулы ДНК естественно предположить, что период k_o соответствует шагу спирали, т. е. длине волны, равной десяти расстояниям между парами оснований (34 Å), и там, где это не оговорено специально, мы именно такое значение ($k_o = 0.34$ в наших безразмерных единицах) будем использовать в вычислениях.

Результаты численного решения системы уравнений (2), (6), (7) представлены в виде рисунков, показывающих стационарные конфигурации нашей упругой кривой, которые мы сопоставляем с формами структур макромолекулы ДНК, наблюдаемыми, например, в условиях пси-конденсации.

На рис. 1 приведена тороидальная структура, получающаяся при следующем выборе параметров:

1) матрица упругих модулей

$$\begin{pmatrix} 1.7 & 0 & 0 \\ 0 & 1.1 & 0 \\ 0 & 0 & 1.3 \end{pmatrix};$$

2) амплитуда силы $A = 5.6$;

3) период амплитудной модуляции $k_a = 0.17$;

4) проекция ориентации силы на локальную нормаль $f_3 = 0.01$;

5) период ориентационной модуляции $k_o = 0.34$.

Для удобства на рисунке указана также и эффективная персистентная длина l , составляющая приблизительно $1/5$ от полного размера тороидальной структуры.

Интересно сравнить рис. 1 с электронно-микроскопической фотографией (рис. 2) тороидальной глобулы, полученной в работе [26].

Согласно экспериментальным данным [3, 4, 13], характерный радиус тороидальной глобулы оказывается порядка 500 \AA , и потому приведенная выше оценка $l \simeq 10^{-6} \text{ см}$ согласуется с результатами этих работ. Отметим также, что и оценка характерной энергии, необходимой для создания тороидальной конфигурации, $\varepsilon \simeq 10^{-13} \text{ эрг}$ также согласуется с данными по характерным энергиям тороидальных глобул, приведенными в работе [27]. Это согласие является тестом на внутреннюю непротиворечивость предлагаемой модели.

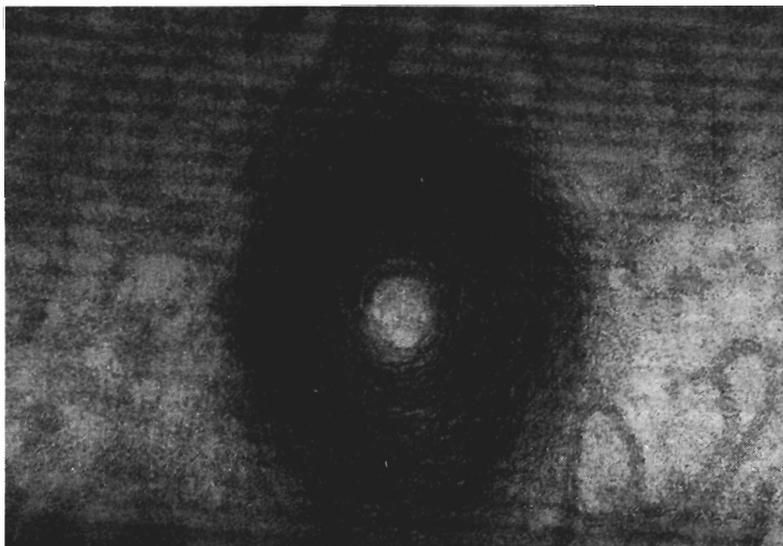


Рис. 2. Электронно-микроскопическая фотография тороидальной глобулы из [26]

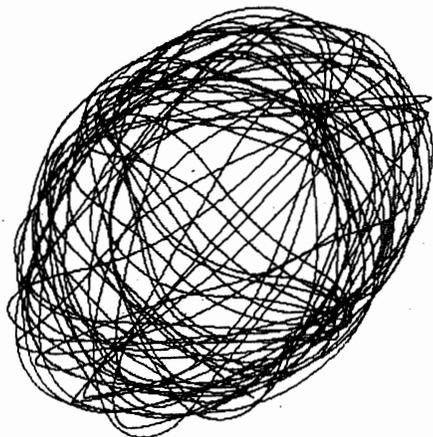


Рис. 3. Сферическая глобула (параметры см. в тексте)

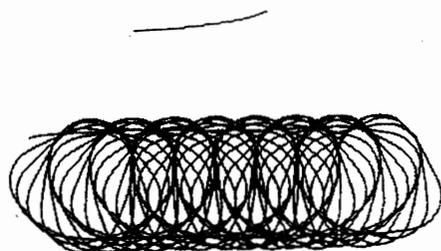


Рис. 4. Протяженная глобула

Указанные выше факторы (1–5) существенным образом влияют на пространственную структуру, образуемую макромолекулой. На рис. 3 все параметры модели выбраны такими же, как и для рис. 1, кроме матрицы упругих модулей, которая модифицирована следующим образом:

$$\begin{pmatrix} 1.7 & 0 & 0 \\ 0 & 1.1 & 0.2 \\ 0 & 0.2 & 1.05 \end{pmatrix}.$$

Получившаяся структура является сферической. Подчеркнем, что такое изменение конформации произошло только за счет небольшого изменения анизотропии упругих модулей (причем речь идет не о порядках величин, а о числах, так как все наши результаты относятся к области параметров, оцениваемых, как указано в начале работы, масштабами $\varepsilon \simeq 10^{-13}$ эрг и $l \simeq 10^{-6}$ см).

Существенную роль играет также и ориентация силы. Так, например, если выбрать $f_3 = 0.03$ вместо $f_3 = 0.01$, как это имеет место для структур, приведенных на рис. 1 и 3, то частица, имеющая форму тора, оказывается неустойчивой по отношению к образованию «протяженной» структуры. Это проиллюстрировано на рис. 4 (для получения более компактной структуры в данном случае мы использовали единичную матрицу упругих модулей).

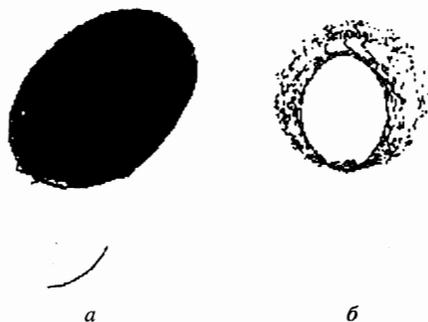


Рис. 5. *a* — Сферическая оболочка. *б* — Сечение Пуанкаре сферической оболочки

Имеются также определенные ограничения на допустимую контурную длину L макромолекулы. Рисунки 1, 3 и 4 соответствовали $L = 300$. По понятным геометрическим причинам образование тороидальных структур невозможно при слишком малых L , для нашего выбора параметров модели — при $L < 30$. Однако и при слишком больших контурных длинах тороидальные структуры оказываются неустойчивыми. В качестве иллюстрации на рис. 5*a* приведена конфигурация при $L = 3000$. Для получения этой конфигурации выбраны следующие параметры модели:

1) матрица упругих модулей

$$\begin{pmatrix} 1.4 & 0 & 0 \\ 0 & 1.1 & 0 \\ 0 & 0 & 0.9 \end{pmatrix};$$

2) амплитуда силы $A = 22.4$;

3) период амплитудной модуляции $k_a = 0.034$;

4) проекция ориентации силы на локальную нормаль $f_3 = 0.01$;

5) период ориентационной модуляции $k_o = 0.34$.

На рис. 5*б* показано так называемое сечение Пуанкаре получившейся конфигурации. Это сечение строится таким образом. Выбирается некоторая произвольная точка на траектории (в данном случае точка с $s = 0.07$), в этой точке проводится плоскость, перпендикулярная касательному вектору, и в ней отмечаются все последовательные пересечения траектории с плоскостью. Ясно видно, что на рис. 5*б* мы имеем дело со сферической оболочкой. Отметим, что аналогичные структуры предсказывались также в макроскопическом подходе (см., например, [9]). Такие изменения типов пространственных структур согласуются с экспериментальными данными и, кроме того, кажутся нам довольно естественными с точки зрения интуитивных представлений о поведении анизотропных упругих стержней под действием неоднородных внешних сил.

4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подведем некоторые итоги. Нами было продемонстрировано, что существуют чисто механические причины, заставляющие анизотропную макромолекулу типа ДНК принимать форму частиц, имеющих тороидальную пространственную структуру. Для учета и описания этих механических причин мы рассмотрели простейшую модель, включающую анизотропную энергию Кирхгофа [22] (см., также [19]) и внешние электрические

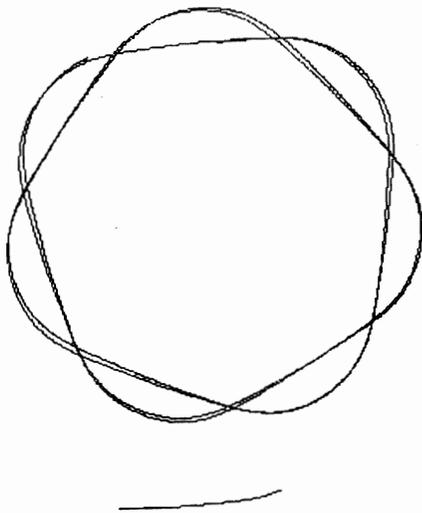


Рис. 6. Квазикинковая структура

силы. Фактически эта модель применима на промежуточных (мезо)масштабах, когда именно механическая энергия определяет поведение системы. Разумеется, полная картина явления должна включать также микроскопические аспекты (см., например, [15]), а также макроскопические полимерные эффекты (см., [9, 13]). Однако сделанные нами оценки и качественное согласие результатов численного анализа механической модели и экспериментальных данных показывают, что по крайней мере некоторые черты явления пси-конденсации наша модель описывает адекватно.

В этой связи интересно отметить следующее обстоятельство. В литературе о конформациях ДНК обсуждался вопрос о так называемых кинках, т.е. резких изломах структуры [15]. Имеются и прямые наблюдения подобного рода структур с кинками [28, 29]. Ряд авторов, однако, считает, что кинки не существуют (см. обсуждение в монографии [1]). В нашей модели мы также наблюдаем структуры, в которых имеются участки, имитирующие кинки (хотя, разумеется, никаких изломов в рамках теории упругости быть не может). В качестве иллюстрации одна из таких структур приведена на рис. 6. Параметры модели на этом рисунке выбраны следующим образом:

- 1) матрица упругих модулей

$$\begin{pmatrix} 1.1 & 0 & 0 \\ 0 & 1.1 & 0 \\ 0 & 0 & 1.1 \end{pmatrix};$$

- 2) амплитуда силы $A = 5.6$;
- 3) период амплитудной модуляции $k_a = 0.34$;
- 4) проекция ориентации силы на локальную нормаль $f_3 = 0.01$;
- 5) период ориентационной модуляции $k_o = 0.34$;
- 6) $L = 30$.

В полученной при этих значениях параметров квазикинковой структуре угол раствора квазикинка равен 70° , что качественно согласуется с экспериментальными наблюдениями работ [28, 29].



Рис. 7. Сечение Пуанкаре тороидальной структуры

Важную роль в биофизическом функционировании компактных структур ДНК (а также в потенциально перспективных приложениях таких объектов в качестве биосенсоров) играет вопрос о жидкокристаллической (в частности, холестерической) упаковке сегментов макромолекулы ДНК в компактных глобулах. В нашей простой модели отсутствуют факторы, способствующие такой упорядоченности (стерическое или достаточно дальнедействующее взаимодействие). Однако чисто механические факторы могут приводить к нематической упаковке соседних участков макромолекулы. Для иллюстрации этого факта мы привели на рис. 7 сечение Пуанкаре тороидальной структуры, изображенной на рис. 1. Видно, что имеет место некоторый вполне определенный тип упорядоченности точек пересечения, что свидетельствует о некотором жидкокристаллическом упорядочении самой структуры. К сожалению, количественные предсказания конкретного значения и типа параметра порядка в рамках нашего подхода невозможны да и по причинам, указанным выше, не имеют особого смысла.

Результаты проведенного в работе анализа показывают, что существуют пять основных факторов, влияющих на конформацию макромолекулы (а именно, матрица упругих модулей a_{ij} , амплитуда A и ориентация \mathbf{f} кулоновской силы, периоды амплитудной и ориентационной модуляций и полная контурная длина L). В нашей простейшей схеме на эти факторы влияют различные физические воздействия. Например, амплитуда силы связана с концентрацией и валентностью соли, а характеристики модуляции силы и анизотропии упругих модулей могут в принципе регулироваться за счет внедрения в структуру ДНК (интеркаляции) различного рода специфических соединений.

Можно предположить также, что при внедрении достаточно большого числа молекул красителей в структуру двухцепочечной ДНК тороидальные конфигурации могут быть разрушены. Примеси или добавки, модифицирующие адсорбцию зарядов соли из раствора (или просто замена моновалентной соли на поливалентную), должны менять период модуляции силы и существенно менять условия образования и формы пространственных структур ДНК.

Эта работа была выполнена в рамках Государственной программы «Статистическая физика» Министерства науки и частично поддержана грантом INTAS № 94-40-78 и Российским фондом фундаментальных исследований.

Литература

1. В. Зенгер, *Принципы структурной организации нуклеиновых кислот*, Мир, Москва (1987).
2. А. Ю. Гроссберг, А. Р. Хохлов, *Статистическая физика макромолекул*, Наука, Москва (1989).

3. L. S. Lerman, Proc. Nat. Acad. Sci. USA **68**, 1886 (1971).
4. Y. M. Evdokimov, A. L. Platonov, A. S. Tikhonenko, and Y. M. Varshavsky, Fed. Europ. Biochem. Soc. Lett. **23**, 180 (1972); Ю. М. Евдокимов, Н. М. Акименко, Н. Е. Глухова, А. С. Тихоненко, Я. М. Варшавский, Молек. биол. **7**, 151 (1973).
5. U. Laemmli, Proc. Nat. Acad. Sci. **72**, 4288 (1975).
6. M. Aosule and J. A. Schellman, J. Mol. Biology **121**, 311 (1978).
7. А. Ю. Гроссберг, Биофизика **24**, 32 (1979).
8. А. Ю. Гроссберг, А. В. Жестков, Биофизика **30**, 698 (1985).
9. И. М. Лифшиц, ЖЭТФ **55**, 2408 (1968).
10. G. S. Manning, Biopolymers **20**, 1261 (1981).
11. G. S. Manning, Comments Mol. Cell. Biophys. **5**, 311 (1982).
12. J. Ubbink and T. Odijk, Biophys. J. **68**, 54 (1995).
13. V. V. Vasilevskaya, A. R. Khokhlov, S. Kidoaki, and K. Yoshikawa, Biopolymers **41**, 51 (1997).
14. П. Ж. де Жен, *Идеи скэйлинга в физике полимеров*, Мир, Москва (1982).
15. G. S. Manning, in *Theoretical Chemistry and Molecular Biophysics*, ed. by D. L. Beveridge and R. Lavery, Adenine Press, New York (1990), p. 191.
16. M. O. Fenley, G. S. Manning, and W. K. Olson, Biopolymers **30**, 1191 (1990).
17. G. S. Manning, Biopolymers **31**, 1543 (1991).
18. G. S. Manning, J. Biomolec. Structure and Dynamics **7**, 41 (1989).
19. Л. Д. Ландау, Е. М. Лифшиц, *Теория упругости*, Наука, Москва (1987).
20. J. F. Marko and E. D. Siggia, Macromolecules **27**, 981 (1994).
21. В. Л. Голо, Е. И. Кац, Письма в ЖЭТФ **60**, 666 (1994).
22. G. Kirchhoff, *Mechanik*, Tenbnir, Berlin (1897).
23. M. Lebre, J. Chem. Phys. **76**, 6243 (1982).
24. K. Zakrewska and B. Pullman, Nucl. Acids Research **11**, 8841 (1983).
25. K. Zakrewska, R. Lavery, and B. Pullman, Nucl. Acids Research **11**, 8825 (1983).
26. Yu. M. Evdokimov, T. L. Pyatigorskaya, O. F. Polyvtsev et al., Nucl. Acids Research **3**, 2353 (1976).
27. S. C. Riemer and V. A. Bloomfield, Biopolymers **17**, 785 (1978).
28. T. J. Richmond, J. T. Finch, B. Rushton, D. Rhodes, and A. Klug, Nature **311**, 532 (1984).
29. K. K. Ebralidse, S. A. Grachev, and A. D. Mirzabekov, Nature **331**, 365 (1988).