



УДК 539.199;577.214.6

© С. Н. Волков, 1990

РАЗВИТИЕ НЕЛИНЕЙНОЙ КОНФОРМАЦИОННОЙ ДИНАМИКИ ДНК

Представлен критический обзор основных направлений развития теоретических исследований по нелинейной конформационной динамике ДНК. Показаны недостатки используемых моделей конформационной подвижности макромолекулы и неадекватность большинства из них физике ДНК. Сформулированы принципиальные моменты корректного построения моделей для изучения нелинейной динамики макромолекул типа ДНК. Указаны условия возникновения солитонного режима и сделаны оценки возможности его реализации для природных ДНК.

В последние годы в теоретической физике активно развиваются исследования нелинейной динамики структуры двойной спирали ДНК. Речь идет об изучении значительных конформационных перестроек макромолекулы, которые нельзя описать в рамках линейной теории, оперирующей малыми смещениями атомов из равновесных положений. Нелинейные возбуждения могут обладать большей устойчивостью к флуктуациям, иметь продолжительное время жизни и осуществлять передачу сигнала или энергии в макромолекулах. В связи с этим изучение нелинейной конформационной динамики макромолекулы представляет огромный интерес для понимания механизмов биологических процессов, происходящих в клетке с участием ДНК.

К настоящему времени собраны разнообразные данные экспериментального характера, которые, по мнению авторов исследований, свидетельствуют о наличии в двуцепочечных ДНК и передвижении на сотни пар оснований конформационных возбуждений нелинейного типа [1—8]. Поскольку по наблюдаемым эффектам судить о происходящих в ДНК динамических изменениях трудно, ведущую роль здесь играют теоретические исследования. В теоретических работах используют как прямое моделирование с помощью численных методов, так и феноменологический подход. Численное моделирование динамики конформационных перестроек ограничено небольшими фрагментами цепи и не позволяет даже на современных ЭВМ приблизиться к решению задачи (см., например, [9]). Более перспективным выглядит путь построения феноменологических моделей конформационной подвижности двуцепочечной ДНК с учетом структурных возможностей макромолекулы. На этом пути выполнено уже около трех десятков работ, в которых представлены четыре направления исследований нелинейной конформационной динамики ДНК. Наиболее существенные работы [10—32] этих направлений обсуждаются ниже. Детальное рассмотрение проведенных исследований показывает, что достоверных результатов о характере нелинейной динамики ДНК пока получено мало. На наш взгляд, это связано с некорректным с точки зрения физики ДНК построением теоретических моделей подвижности макромолекулы.

В настоящей работе на основе анализа конформационных особенностей структуры сформулированы принципиальные моменты построения моделей нелинейной динамики макромолекул типа ДНК. Рассмотрена двухкомпонентная модель конформационного перехода и указаны условия реализации солитонного режима в макромолекуле.

Сделаны количественные оценки выполнимости условий переноса возбуждения для локальных В—А-переходов в ДНК.

Четыре направления развития нелинейной динамики ДНК. Имеющиеся теоретические работы по нелинейной динамике ДНК в соответствии с описываемыми эффектами удобно разделить на четыре направления. Это исследования «открытого» состояния двойной спирали [10—20], возможности передачи энергии возбуждения вдоль ДНК [21—24], аномального микроволнового поглощения [25—28] и динамики конформационных переходов [29—32].

Первой публикацией по нелинейной динамике ДНК можно считать совместную работу экспериментаторов и теоретиков [10], в которой исследована природа «открытого» состояния двутяжевой ДНК. Предыдущие обсуждения возможной роли нелинейных и ангармонических эффектов в динамике ДНК носили качественный характер.

Работа [10] посвящена интерпретации результатов изучения кинетики обмена имино- и аминопроtons водородных связей в парах нуклеиновых оснований двуспиральных полинуклеотидов [3]. Считая, что развитый метод водородного обмена регистрирует раскрытия пар в ДНК, авторы [3] получили время жизни «открытого» состояния 10^{-2} с, которое на несколько порядков превышает величину, следующую из теории «спираль—клубок». Для объяснения столь продолжительного времени жизни возбуждения Инглендер с соавт. [10] предположили существование динамически устойчивого состояния для двутяжевой цепи ДНК с разорванными водородными связями у части пар оснований: в «открытой» области ДНК сахарофосфатные цепи макромолекулы разведены и нуклеозиды, как жесткие маятники, вращаются вокруг цепей остова.

В работе [10], а также в ряде последующих публикаций [11—19] авторы искали солитонные решения для подобной модели возбуждения. Согласно [10], динамика возбуждения в каждом тяже может быть описана гамильтонианом следующего вида:

$$H = \sum_n \left\{ \frac{ml^2}{2} \left(\frac{d\theta_n}{dt} \right)^2 + \frac{S}{2} (\theta_n - \theta_{n-1})^2 + mgl(1 - \cos \theta_n) \right\}. \quad (1)$$

Здесь суммирование производится по мономерам одного тяжа; m — масса нуклеозида; l — длина маятника; S и g — силовые постоянные взаимодействия вдоль цепи и с нуклеозидами другого тяжа соответственно, θ — угол вращения нуклеозида.

В континуальном приближении гамильтониан (1) приводит к уравнению движения, известному в нелинейной динамике как уравнение Син-Гордона. Волновое решение этого уравнения представляет собой уединенную волну — кинк, что для рассматриваемой задачи соответствует движению по цепи «открытой» области.

В последующих работах в этом направлении [11—19] был внесен ряд усовершенствований в изучаемую модель. Так, улучшалось описание взаимодействия между нуклеиновыми основаниями в парах, учитывались движения остова, рассматривалась совместная динамика тяжей и более сложные движения. Обсуждались также возможности экспериментального обнаружения подобных возбуждений в ДНК [20].

Однако модели [10—19] с точки зрения физики ДНК имеют существенные недостатки. В них, в частности, не учитывается, что изучаемые движения должны сильно затухать из-за гетерогенности нуклеозидов в ДНК. Действительно, по нашим оценкам, сделанным на основании рентгеноструктурных данных [34], массы, длины маятников и соответственно их моменты инерции существенно отличаются (таблица). Гетерогенны и силовые постоянные g , для пар А·Т и Г·С они могут отличаться более чем на 20% (в паре А·Т две водородные связи, а в паре Г·С — три).

Сомнительной представляется и сама постановка задачи поиска кооперативного состояния двойной спирали с раскрытыми парами и вышедшими из стэкинга основаниями. Наши грубые оценки свидетельствуют, что в этом случае двойная спираль теряет свою упругость и рассматриваемые движения не являются кооперативными при физиологических условиях. Последнее замечание согласуется с выводами экспериментальных работ [35, 36], где показано, что полные раскрытия пар оснований в двойной спирали при физиологических условиях имеют одиночный характер.

Следует также отметить, что экспериментаторы, участвовавшие в работах [3, 10], впоследствии провели подробные исследования различных характеристик обнаруженных «открытых» состояний ДНК и пришли к выводу [37], что изученное состояние не является полным раскрытием пар, аналогичным плавлению. Тем самым авторы фактически отказались от модельной структуры [10].

Второе направление представлено некоторым количеством работ [21—24], выполненных для выяснения возможности передачи энергии по макромолекуле ДНК в рамках схемы давыдовских солитонов. Работы этого направления представляют интерес с точки зрения биоэнергетики клетки. Как известно [38], солитонами Давыдова называют связанное возбуждение молекулярной цепи, состоящее из компонент двух типов: экситонной и фононной. Основной нелинейностью в модели является экситон-фононное взаимодействие. Гамильтониан молекулярной цепи, содержащей такого типа солитонное возбуждение, имеет вид [38]:

$$H = \sum_n \left\{ B_n^+ [\epsilon_0 B_n - I (B_{n+1} + B_{n-1})] + \frac{1}{2} \left[\frac{1}{M} \hat{P}_n^2 + S (U_n - U_{n-1})^2 \right] + \chi B_n^+ B_n (U_{n+1} - U_{n-1}) \right\}. \quad (2)$$

Здесь операторы рождения и уничтожения (B_n^+ , B_n) описывают внутримолекулярные возбуждения, локализованные на определенных группах химически связанных атомов; ϵ_0 — энергия возбуждения группы; U_n и \hat{P}_n — продольные смещения и импульсы молекул-мономеров (фононная компонента); S — упругая постоянная цепи; χ — параметр связи внутримолекулярных возбуждений со смещениями молекул. Как видно из выражения (2), для построения модели существенна однородность возбуждаемых атомных групп (ϵ_0 , m), а также параметров взаимодействия между ними (I , S). В контексте изложенного рассмотренные в работах [21—24] модели.

В работах [21, 22] обсуждалось возникновение давыдовских солитонов в ДНК и их возможная роль в нелинейной поляризуемости макромолекулы. В качестве экситонных возбуждений рассматривали колебания групп С=О в нуклеиновых основаниях ДНК. Существенным недостатком модели является неучет авторами гетерогенности С=О колебаний в основаниях (таблица). Эти колебания в разных основаниях имеют различную частоту, интенсивность и поляризацию [39]. Более того, в аденине группа С=О вообще отсутствует.

Модель Давыдова в приложении к ДНК обсуждалась также в работе [23], где высказано предположение о возбуждении солитонов на колебаниях остова с частотами 790—850 см⁻¹. В этом случае колеб-

Значения параметров моделей нелинейной динамики макромолекулы ДНК (наши вычисления по рентгеноструктурным данным [34])

The parameter values for DNA macromolecule nonlinear dynamics models (our calculations on the X-ray structure data [34])

Нуклеозид	m , а.е.м.	I , нм	$I \cdot 10^{-37}$, г·см ²	Частота С=О колебания [39], см ⁻¹
A	203	0,51	8,8	—
T	194	0,46	6,8	{ 1660 1720
G	219	0,54	10,6	1690
C	179	0,49	7,1	1700 или 1647

лющиеся группы гомогенны, однако взаимодействие между ними в природных условиях должно быть ослаблено и экситонная подсистема сформироваться не может (мало I). Действительно, в условиях раствора периферийные группы остова подвержены значительным флуктуациям и теряют свою упорядоченность. Так, авторы сообщения [40] наблюдали появление экситонных состояний в сахарофосфатном остове при высушивании образцов ДНК и их исчезновение при увлажнении до физиологических условий.

Недавно [24] была сделана попытка применить модель давидовских солитонов для изучения возбужденных состояний водородных связей в парах оснований ДНК. Предполагалось, что анализ полученных решений позволит объяснить особенности предденатурационных изменений макромолекулы и процесс плавления ДНК. Экситонная подсистема в работе [24] формировалась из низкочастотных колебаний двойной спирали, происходящих с растяжением водородных связей в парах ($10\text{--}120$) см^{-1} . Использование именно этих колебаний авторы связывают с известной их зависимостью от температуры. Однако здесь не принимается во внимание существенная гетерогенность Н-связей в парах оснований ДНК, что для обсуждаемой задачи [24] является принципиальным моментом и его нельзя не учитывать.

Третье направление исследований по нелинейной динамике ДНК составляют работы [25—28], выполненные в связи с интерпретацией микроволнового поглощения, зарегистрированного для ДНК [7], и полученного там же аномально большого времени релаксации возбуждения. Скотт с соавт. [25—28] для объяснения эксперимента рассмотрели распространение возбуждения по ДНК с учетом ангармонизма продольных акустических мод. В работах [25—27] для описания динамики ангармонической цепи использована модель Буссинеска

$$U_{tt} = C^2 U_{zz} + \rho U_{zzz} + \delta (U^2)_{zz}, \quad (3)$$

где U — продольные смещения мономеров (координата z); C — скорость звука; ρ и δ — силовые постоянные ангармонизма. Исходя из уравнения (3) и выбранных параметров, авторы [25—27] рассчитали спектр микроволнового поглощения для линейной и кольцевой ДНК.

Аналогичная задача рассмотрена в работе [28] на основании известной модели нелинейной решетки Тоды. В работе обсуждаются данные по микроволновому поглощению ДНК и их возможная связь с гипотезой [4] о предденатурационных конформационных возмущениях двутяжевой полинуклеотидной цепи. Отметим, что модели типа (3) предполагают гомогенность исследуемой системы. В рассмотренных задачах [25—28] это требование соблюдено благодаря выбору степеней свободы макромолекулы, слабо зависящих от состава нуклеотидов. В уравнениях [25—28] фигурируют смещения масс пар нуклеотидов, имеющие практически совпадающие значения для ДНК.

Однако, как справедливо указывает Проховский [24], в настоящее время нет никаких других, кроме [7], указаний на существенную ангармоничность акустических колебаний ДНК. В то же время экспериментальные данные по микроволновому поглощению, опубликованные в работе [7], не нашли подтверждения в других лабораториях [41—43]. Поэтому рассматриваемое направление исследований в настоящее время выглядит нереалистичным.

Значительный интерес вызывает направление, представляющее исследования динамики структурных переходов макромолекулы в рамках двойной спирали. Как известно, в природных условиях ДНК находится в В-форме и на её фоне возможны структурные переходы типа В→А, В→Z и т. п. Возможность передвижения конформационных возбуждений в виде структурных переходов вдоль цепи ДНК обсуждалась в ряде теоретических работ [29—32] в связи с наблюдаемыми эффектами дальнего действия [1, 5, 6, 8] и взаимодействия ДНК с лигандами [4]. Понятно, что динамика конформационных переходов может быть описана только с помощью нелинейных моделей.

Задача о распространении конформационных переходов вдоль макромолекул типа ДНК в общей постановке была сформулирована Крумханслом и Александер [29]. Авторы [29] предложили многокомпонентную модель двуцепочечной полинуклеотидной цепи, где роль нелинейных элементов выполняют кольца сахара (в ДНК — дезоксирибоза). В работе [29] рассматривается распространение нелинейных возбуждений по каждой из цепей двуцепочечной макромолекулы в отдельности. Такая постановка задачи вынуждает авторов не учитывать гетерогенность, которая очень существенна при рассмотрении динамики отдельных цепей ДНК. Вторым недостатком этой работы связан с выбором вида потенциальной функции, описывающей переход из В-конформации ДНК в другую, менее выгодную (здесь А-форма). Потенциальная функция конформационного перехода выбрана в несимметричном виде, что полностью соответствует изучаемой ситуации. Однако при решении задачи этот существенный момент фактически не учитывается.

Трудности, связанные с учетом несимметричности потенциала конформационного перехода, были сняты в работах автора [30, 32, 33], где вначале была разработана методика решений задач с несимметричным потенциалом для простой однокомпонентной модели [30, 32], а затем найдены интересные для ДНК решения в рамках достаточно реалистичной двухкомпонентной модели [33].

Похожая по постановке задача исследовалась в работе [31] численными методами для однокомпонентной модели. Не обсуждая здесь полученных решений, отметим, что автор [31] хотел исследовать возможность распространения В→Z-переходов в ДНК. Однако такая задача для природных ДНК не имеет смысла, поскольку В→Z-переходы очень чувствительны к составу и последовательности нуклеотидов [45, 46].

В целом, на наш взгляд, последнее направление исследований представляет наибольший интерес как с точки зрения возможных биологических приложений, так и с точки зрения физики ДНК. Дальнейшее развитие направления требует большей четкости в построении модели и её адекватности свойствам природных макромолекул. Эти вопросы рассмотрены в последующем изложении.

Принципиальные моменты построения модели нелинейной динамики молекул типа ДНК. Определим принципиальные моменты построения адекватной модели для теоретического изучения нелинейной конформационной динамики ДНК. Как уже отмечалось, ДНК представляет собой двуцепочечную макромолекулу с гетерогенным составом звеньев. Важным моментом построения модели является выделение класса движений структурных элементов, которые бы слабо зависели от гетерогенности цепи. Такие движения могут быть определены, исходя из конформационных особенностей макромолекулы. Это движения, происходящие одновременно в обеих тяжах двойной цепи и сопровождающиеся перемещениями нуклеиновых оснований в парах без существенных изменений длин водородных связей. Перемещающиеся структурные элементы в этом случае одинаковы для всех звеньев цепи, так как массы пар оснований практически совпадают: $m_A + m_T \approx m_G + m_C$. Для малых амплитуд смещений подобные движения, представляющие собой колебания, описаны теоретически и наблюдаются в низкочастотном спектре комбинационного рассеяния ДНК (см. [44] и цитируемые там работы).

Следующим важным моментом построения модели является выбор типа конформационной перестройки, определяющей основную нелинейность системы. Следуя избранному направлению исследований, остановимся на конформационных переходах внутри двойной спирали. Эти переходы являются существенно нелинейными трансформациями структуры. К тому же многие из конформационных переходов такого типа в ДНК имеют биологическое значение [45—47].

В соответствии с существующими представлениями [45, 46], конформационный переход в двойной спирали сопровождается изменени-

ями в расположении пары оснований относительно оси спирали, изменением формы сахарного кольца и двугранных углов остова. При построении модели следует учитывать, что ДНК является гибкой макромолекулой и одновременно с внутримonomерными изменениями в конформационном переходе происходят кручение и изгибания макромолекулы в целом [45, 46]. Структурные перестройки в макромолекуле удобно разделить на два типа: конформационные изменения внутри monomерного звена и изменения положения нуклеотидного звена как целого. Важно подчеркнуть, что внутривзвенные изменения имеют характер перехода monomера в другое конформационное состояние через потенциальный барьер, а конформационные изменения второго типа — отклонения от положения равновесия. В связи с изложенным видно, что простейшей моделью, учитывающей особенности конформационных переходов в ДНК, является двухкомпонентная модель. Одна компонента должна описывать конформационные изменения внутри monomерного звена, а вторая — смещения monomера как целого. Это третий принципиальный момент построения модели нелинейной динамики макромолекул ДНК.

Обсуждая возможность распространения конформационного перехода по макромолекулярной цепи необходимо представлять, что речь идет о движении локальных переходов. Действительно, в природных условиях макромолекула находится в определенной форме (ДНК — в В-форме) и полный конформационный переход произойти не может. Поэтому выбор вида потенциальных функций при построении модели и начальных условий распространения возбуждения должен соответствовать поиску локализованных возбуждений.

Наконец, принципиальным моментом при изучении возможности распространения конформационного перехода вдоль макромолекулы является характер его динамического поведения. Как известно [48], в теории структурных переходов изучаемые системы различают по их динамическому поведению на системы типа смещения и системы типа порядок—беспорядок. В системах первого типа переходы происходят кооперативно и охватывают всю структуру макромолекулы. В системах второго типа динамическое поведение определяется движениями структурных элементов около равновесных положений в каждом monomерном звене. Тип системы может быть установлен из теоретических оценок энергетических параметров модели либо из известных экспериментальных данных. Имея в виду цель настоящего исследования при построении модели, необходимо удостовериться, что изучаемый конформационный переход является кооперативным.

С учетом указанных выше принципиальных моментов автором было высказано предположение о возможности распространения по макромолекуле ДНК локальных конформационных переходов В→А-типа [49]. Известно, что В→А-переходы в ДНК кооперативны, слабо зависят от состава и последовательности нуклеотидов и могут иметь определенное биологическое значение [47].

Вопрос о возможности распространения В→А-переходов в ДНК обсуждается в литературе, начиная с работы [50], где постулировалось распространение перехода на расстояние порядка 10 пар оснований в ходе активации транскрипции. Более детально это предположение обсуждалось в работах [47, 51]. Отметим, что авторы [47, 50, 51] рассматривают возможность полного конформационного перехода на коротком участке двойной спирали. Ясно, что на большом участке ДНК при физиологических условиях конформационный переход произойти не может. Возможность распространения конформационного возмущения по цепи для природных ДНК следует искать, как уже подчеркивалось, только для локальных переходов.

Динамика локальных В→А-переходов и проблема упругих постоянных. Рассмотрим условия распространения локального перехода В→А-типа по макромолекуле ДНК. Воспользуемся для этого двухкомпонентной моделью. В соответствии с работой [49], внутримonomерной

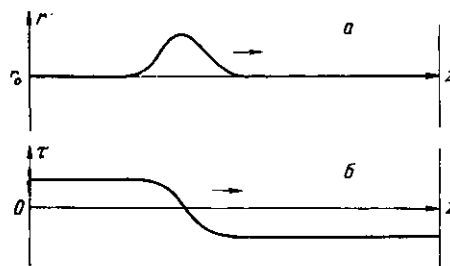
компонентой (r) будем считать поперечное смещение пар оснований в направлении желобов двойной спирали, которое является характерным конформационным изменением при В→А-переходе. В качестве второй компоненты используем кручение двузвучной цепи (τ). Эти компоненты взаимно скоррелированы в конформационных перестройках ДНК [46]. Выражение для энергии конформационных изменений двухкомпонентной системы может быть записано в континуальном приближении в виде [49]

$$E = \frac{1}{2h} \int dz [I(\dot{\tau}^2 + S_{\tau}^2 \tau'^2) + \mu(\dot{r}^2 + S^2 r'^2) + \Phi(r) + \kappa F(r) \tau'], \quad (4)$$

где I и μ — момент инерции и приведенная масса мономера двузвучной цепи; S и S_{τ} — упругие постоянные внутренней и внешней подсистем; $\Phi(r)$ и $F(r)$ — потенциальные функции; h — расстояние между мономерами; κ — параметр взаимосвязи подсистем. При записи выражения (4) принято во внимание, что величины I и μ не зависят от

Вид нелинейной волны локального конформационного перехода: r — внутримолекулярная компонента (поперечное смещение пар оснований); τ — внешняя компонента (дополнительное скручивание)

The form of local conformational transition nonlinear wave: r — intermonomer component (transverse displacement of base pairs); τ — external component (additional torsion)



сорта нуклеотидного звена. Это подтверждают наши расчеты [52]. В модели (4) также принято, что постоянные S , S_{τ} и κ не зависят от последовательности звеньев в цепи. Последнее не является очевидным для ДНК, поскольку известна определенная зависимость свойств В→А-перехода от нуклеотидной последовательности [47, 51]. Учет этого фактора может проявиться в непостоянстве скорости распространения возбуждения по цепи, но в настоящей работе эти эффекты не будут рассматриваться.

Слагаемое $\Phi(r)$ описывает потенциальную энергию конформационного перехода в мономере и должно иметь вид двойной ямы. Поскольку исследуется вопрос о локальных В→А-переходах для В-ДНК, то потенциальную функцию $\Phi(r)$ необходимо выбирать несимметричной по r , с более глубокой ямой, соответствующей В-форме. Функция $F(r)$ характеризует структурные связи между подсистемами и взаимную подстройку движений по обоим компонентам. Она не зависит от условий среды. $F(r)$ должна иметь форму барьера на интервале между ямами потенциала $\Phi(r)$ и в общем случае является симметричной функцией.

Рассмотрение динамических траекторий системы (4) с учетом симметрии потенциалов и граничных условий показывает [33, 53], что по гибкой макромолекулярной цепи в стационарном режиме могут двигаться локализованные возбуждения — локальные конформационные переходы. Возбуждение имеет вид импульса для внутренней подрешетки и ступеньки для внешней (рисунок), и представляет собой нелинейную волну солитонного типа. Скорость движения волны ограничена интервалом

$$S < V_p < V < S_{\tau}, \quad (5)$$

где величина V_p определяется параметрами системы и близка к S .

Как видно из соотношения (5), для реализации солитонного режима в макромолекуле необходимо, чтобы внешняя подрешетка была более жесткой, чем внутренняя, т. е.

$$S < S_{\tau}. \quad (6)$$

Выполнение неравенства (6) является необходимым условием движения локального перехода по макромолекулярной цепи.

Необходимым условием распространения локального перехода также является его кооперативность. Из экспериментальных данных известно [45, 47], что при равновесии формы переходы $B \rightarrow A$ кооперативны. Однако при физиологических условиях ситуация может быть иной. Критерий кооперативности перехода определяется отношением энергии барьера перехода между конформациями и энергии взаимодействия между звеньями цепи макромолекулы, находящимися в разных формах [54]. Для двухкомпонентной модели критерий кооперативности может быть записан в виде

$$U_1 + U_2 > U_0. \quad (7)$$

В выражении (7) обозначено:

$$U_1 = \mu S^2 (A_r/h)^2; \quad U_2 = I S_\tau^2 (A_\tau/h)^2. \quad (8)$$

$$U_0 = \Phi_0 + \kappa F_0 A_\tau/h. \quad (9)$$

Здесь A_r и A_τ — амплитуды изменения переменных при конформационном переходе; Φ_0 и F_0 — значения потенциальных функций в точке перехода; U_0 — величина барьера перехода системы.

Рассмотрим вопрос о выполнении неравенств (6) и (7) для локальных $B \rightarrow A$ -переходов в ДНК. Сделаем количественную оценку параметров, входящих в выражения (6) и (7). Упругие постоянные S и S_τ оценены нами в работе [49]. Оценка S , сделанная на основании данных конформационных расчетов энергии стопкообразных взаимодействий пар оснований, дала величину: $S \approx 830$ м/с. Эта оценка согласуется со значением, найденным в экспериментах по рассеянию нейтронов кристаллами нуклеиновых оснований [55]. Постоянная S_τ оценена на основании известной для физиологических условий величины крутильной жесткости ДНК [56] и рассчитанного нами момента инерции мономерного звена ДНК относительно оси двойной спирали в В-форме. Оценка показала: $S_\tau \approx 410$ м/с. Следовательно, при физиологических условиях неравенство (6) не выполняется.

Прямую оценку выполнимости неравенства (7) произвести нельзя из-за отсутствия в настоящее время данных о некоторых фигурирующих в выражении (9) параметрах. Сделаем косвенную оценку (7) исходя из теоретических значений слагаемых (8) и экспериментального значения U_0 при физиологических условиях. Согласно [45], величина U_0 составляет $\sim 3,5$ ккал/моль. Оценивая слагаемые U_1 и U_2 , воспользуемся значениями S и S_τ , а также значениями $I = 34 \cdot 10^{-37}$ г·см² и $\mu = 150$ а. е. м., рассчитанными нами в работе [52]. Амплитуды изменения переменных в $B \rightarrow A$ -перестройках, по нашим оценкам, могут составлять: $A_r \approx 0,1$ нм, а $A_\tau \approx 6^\circ$. При этом мы исходим из данных рентгеноструктурного анализа ДНК и известных параметров двойной спирали в В- и А-формах [34, 45, 46]. Используя приведенные значения, а также считая $h \approx 0,33$ нм (В-ДНК), получаем: $U_1 + U_2 \approx 3,1$ ккал/моль ($U_1 \approx 2,3$ ккал/моль, $U_2 \approx 0,8$ ккал/моль).

Следует сказать, что при расчете величины энергии взаимодействия вдоль цепи (8) нами не были учтены дополнительные к использованному в модели степени свободы системы, которые также могут давать определенный вклад в общую величину левой части неравенства (7). Поэтому непосредственное сравнение этой величины с U_0 (экспериментальное значение) некорректно. Однако из приведенных значений можно сделать вывод, что $U_1 + U_2$ имеет тот же порядок, что и U_0 . Следовательно, при физиологических условиях неравенство (7) скорее всего не выполняется.

Из приведенных оценок следует, что при физиологических условиях передвижение локального конформационного перехода типа $B \rightarrow A$ по макромолекуле ДНК невозможно.

Однако, из рассмотрения выражений (6—9) видно, что условия (6) и (7) могут быть выполнены, если внешнюю подсистему макромолеку-

лы сделать более жесткой, т. е. увеличить S_c . С точки зрения физики ДНК это вполне реально и может быть выполнено с помощью, например, деформирования макромолекулы или изменения внешних условий. В этом случае остов может стать значительно более жестким, что подтверждается измерениями скорости звука в волокнах ДНК при различной влажности [57]. В то же время стэкинг-взаимодействия между основаниями (определяющие постоянную S) не должны сильно меняться при деформировании внешней подрешетки, так как основания в двойной спирали располагаются достаточно плотно, на расстоянии вандер-ваальсовского контакта, вне зависимости от формы спирали. Такая же упаковка реализуется и в кристаллах нуклеиновых оснований [58], что говорит о достаточно консервативном характере стопкообразных контактов этих соединений. Поэтому в условиях деформирования макромолекулы неравенство (6) может быть выполнено. Одновременно за счет увеличения слагаемого U_2 должен выполняться критерий кооперативности (7). Для этого, как показывают наши оценки, достаточно увеличить S_c в три или более раза, что вполне реально для ДНК.

Таким образом, возбуждения солитонного типа могут распространяться по ДНК при условии перевода макромолекулы в деформированное состояние. Этот вывод позволяет с единых позиций интерпретировать результаты ряда экспериментальных работ [1, 3, 5, 6, 8, 59], где наблюдались эффекты дальнего действия в ДНК. Во всех перечисленных работах дальнее действие наблюдали в присутствии в цепи макромолекулы упругих напряжений различного происхождения, что полностью соответствует нашим представлениям о природе эффектов. Следует отметить, что деформирование или напряжение, распределенное по всей цепи, само по себе не может приводить к эффективной передаче воздействия вдоль макромолекулы. Поскольку тогда для выполнения действия потребовалось бы сообщить дополнительную, равную передаваемой, энергию всем звеньям цепи. В пересчете на макромолекулу это составило бы огромную величину по сравнению с передаваемой энергией. Предлагаемый в настоящей работе солитонный механизм является гораздо более эффективным: необходимая для передачи энергия здесь сосредоточена на небольшом участке цепи.

Полученные нами результаты коррелируют со свойствами эффектов дальнего действия, наблюдаемых при сверхспирализации ДНК [59]. Как в случае сверхспирализации, так и из нашей модели следует, что в линейных ДНК в отсутствие напряжений дальнее действие отсутствует. Дальнее действие прерывается также и при нарушении целостности цепей ДНК, а в нашей модели — и при разрыве водородных связей в парах. Следовательно, кроме передачи действия, распространение локального возбуждения по ДНК позволяет выполнить еще одну важную функцию — проверить целостность макромолекулы перед началом считывания генетической информации.

В заключение отметим, что развитие исследований по нелинейной конформационной динамике ДНК показывает возможность получения реальных, экспериментально значимых результатов в рамках достаточно простых теоретических моделей.

DEVELOPMENT OF THE NONLINEAR CONFORMATIONAL DYNAMICS

S. N. Volkov

Institute for Theoretical Physics,
Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev

Summary

The critical analysis of the main directions of the theoretical investigations on nonlinear conformational DNA dynamics development is presented. The principal points in building correct models for studies of nonlinear dynamics of a DNA-type macromolecules are formulated. It is shown that with a definite correlation of the elastic constants soliton-type conformational excitations can move along DNA macromolecules.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hogan M., Dattagupta N., Crothers D. M. Transmission of allosteric effects in DNA // Nature.— 1979.— 278.— P. 521—524.
2. Mandal C., Kallenbach N. R., Englander S. W. Base-pair opening and closing reactions in the double helix. A stopped-flow hydrogen exchange study in poly(rA)·poly(rU) // J. Mol. Biol.— 1979.— 135, N 2.— P. 391—411.
3. Kamzolova S. G., Postnikova G. V. Spin-labelled nucleic acids // Quart. Rev. Biophys.— 1981.— 14, N 2.— P. 223—288.
4. Banerjee A., Sobell M. Presence of nonlinear excitations in DNA structure and their relationship to DNA premelting and to drug intercalation // J. Biomol. Struct. and Dyn.— 1983.— 1, N 1.— P. 253—262.
5. Crothers D. M., Fried M. Transmission of long-range effects in DNA // Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.— 1983.— 47.— P. 263—269.
6. Rich A. Right-handed and left-handed DNA: Conformational information in genetic material // Ibid.— P. 1—12.
7. Resonant microwave absorption of selection DNA molecules / G. S. Edwards, C. C. Davis, J. D. Saffer, M. L. Swicord // Phys. Rev. Lett.— 1984.— 53, N 13.— P. 1284—1287.
8. Luchnik A. N. Long-distance signal transfer in transcriptionally active chromatin—how does it occur // Bio-Essays.— 1985.— 3, N 6.— P. 249—252.
9. Levitt M. Computer simulation of DNA double-helix dynamics // Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.— 1983.— 47.— P. 251—262.
10. Nature of the open state in long polynucleotide double helices: possibility of soliton excitations / S. W. Englander, N. R. Kallenbach, A. I. Heeger et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.— 1980.— 77, N 13.— P. 7222—7226.
11. Yomosa S. Soliton excitations in deoxyribonucleic acid (DNA) double helices // Phys. Rev.— 1983.— A27, N 4.— P. 2120—2125.
12. Takeno S., Homma S. Topological solitons and modulated structure of bases in DNA double helices // Progr. Theor. Phys.— 1984.— 70, N 2.— P. 308—311.
13. Commensurate, incommensurate and chaotic phase in DNA double helices / H. Toyoki, S. Yomosa, S. Takeno, S. Homma // Phys. Lett.— 1983.— A97, N 1—2.— P. 70—72.
14. Homma S., Takeno S. A coupled base-rotator model for structure and dynamics of DNA // Progr. Theor. Phys.— 1984.— 72, N 4.— P. 679—693.
15. Yomosa S. Solitary excitations in deoxyribonucleic acid (DNA) double-helices // Phys. Rev.— 1984.— A30, N 1.— P. 474—480.
16. Fedyanin V. K., Gochev I., Lisy V. Nonlinear dynamics of bases in a continual model of DNA double helices // Stud. biophys.— 1986.— 116, N 1.— P. 59—64.
17. Fedyanin V. K., Lisy V. Soliton conformational excitations in DNA // Ibid.— P. 65—71.
18. Zhang Ch-T. Soliton excitations in deoxyribonucleic acid (DNA) double helix // Phys. Rev.— 1987.— A35, N 2.— P. 886—891.
19. Yakushevich L. V. Nonlinear DNA dynamics. A new model // Phys. Lett.— 1989.— A136, N 7—8.— P. 413—417.
20. Yakushevich L. V., Fedyanin V. K. Scattering of neutrons and light by DNA solitons // Stud. biophys.— 1984.— 103, N 3.— P. 171—178.
21. Belanovski E., Beaconsfield P. The role of nonlinear electric field effects and soliton formation and propagation in DNA function // Phys. Lett.— 1982.— A93, N 1.— P. 52—54.
22. Beaconsfield P., Belanovski E. Energy transfer in B-DNA: mechanism and effects // Ibid.— 1983.— A95, N 8.— P. 454—456.
23. Del Guidice E., Doglia S., Milani M. Collective dynamics in metabolically active cells // Phys. Scripta.— 1982.— 26, N 2.— P. 232—238.
24. Prohofsky E. W. Soliton binding in DNA and their possible significance in RNA transcription // Phys. Rev.— 1988.— A38, N 3.— P. 1538—1541.
25. Scott A. C. Soliton oscillations in DNA // Ibid.— 1985.— A31, N 5.— P. 3518—3519.
26. Scott A. C. Anharmonic analysis of resonant microwave absorption in DNA // Phys. Scripta.— 1985.— 32, N 5.— P. 617—623.
27. Solitons in DNA / V. Muto, J. Halding, P. L. Christiansen, A. C. Scott // J. Biomol. Struct. and Dyn.— 1988.— 5, N 4.— P. 873—894.
28. Muto V., Scott A. C., Christiansen P. L. Thermally generated solitons in a Toda lattice model of DNA // Phys. Lett.— 1989.— A136, N 1—2.— P. 33—37.
29. Krumhansl J. A., Alexander D. M. Nonlinear dynamics and conformational excitations in biomolecular materials // Structure and dynamics: nucleic acids and proteins / Eds. E. Clementi, R. H. Sarma.— New York: Adenine press, 1983.— P. 61—80.
30. Волков С. Н. Нелинейные волны и конформационная подвижность ДНК.— Киев, 1984.— 36 с.— (Препринт / АН УССР. Ин-т теор. физики; № 52Р).
31. Sarai A. Stress-induced nonlinear structural transition in DNA // Phys. Lett.— 1984.— A103, N 8.— P. 397—401.
32. Волков С. Н. О возможности распространения нелинейных волн в ДНК // Проблемы нелинейных и турбулентных процессов в физике.— Киев: Наук. думка, 1985.— Ч. 1.— С. 161—164.

33. Волков С. Н. К динамике локальных конформационных переходов в квазиодномерных молекулярных системах.— Киев, 1987.— 27 с.— (Препринт АН УССР. Ин-т теор. физики; № 76Р).
34. Arnott S., Hukins D. W. L. Optimized parameters for A-DNA and B-DNA // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1972.— 47, N 6.— P. 1504—1509.
35. Pardi A., Tinoco I., Jr. Kinetic for exchange of imino protons in deoxyribonucleic acid, ribonucleic acid and hybrid oligonucleotide helices // *Biochemistry.*—1982.— 21, N 19.— P. 4686—4693.
36. Gueron M., Kochouan M., Leroy J.-L. A single mode of DNA base-pair opening drives imino proton exchange // *Nature.*— 1987.— 328, N 6125.— P. 89—92.
37. Equilibrium and kinetic characteristics of the low temperature open state in polynucleotide duplexes / R. S. Preisler, Ch. Mandal, S. W. Englander et al. // *Biomolecular sterodynamics* / Ed. R. Sarma.— New York: Adenine press, 1981.— P. 405—415.
38. Давыдов А. С. Солитоны в квазиодномерных молекулярных структурах // *Успехи физ. наук.*— 1982.— 138, № 4.— С. 603—643.
39. Tsuboi M. Application of infrared spectroscopy to structure studies of nucleic acids // *Appl. Spectrosc. Rev.*— 1971.— 5, N 3.— P. 45—90.
40. Сухоруков Б. И., Монгрель М. М. ИК-спектроскопическое проявление кристалличности ДНК в пленках // *Тез. докл. V конф. по спектроскопии биополимеров.*— Харьков, 1984.— С. 227—228.
41. О поглощении растворов ДНК в диапазоне 9—12 ГГц / В. Я. Малеев, В. А. Кашпур, Г. М. Глибицкий и др. // *Биополимеры и клетка.*— 1986.— 2, № 1.— С. 35—38.
42. Foster K. R., Epstein B. R., Gealt M. A. «Resonance» in the dielectric absorption of DNA? // *Biophys. J.*—1987.— 52, N 3.— P. 421—426.
43. Microwave absorption in aqueous solutions of DNA / C. Gabriel, E. H. Grant, R. Tata et al. // *Nature.*— 1987.— 328, N 6126.— P. 145—146.
44. Волков С. Н., Косевич А. М. О конформационных колебаниях ДНК // *Молекуляр. биология.*— 1987.— 21, № 3.— С. 797—806.
45. Иванов В. И. Двойная спираль ДНК // *Там же.*— 1983.— 17, № 3.— С. 616—621.
46. Зенгер В. Принципы структурной организации нуклеиновых кислот.— М.: Мир, 1987.— 584 с.
47. Иванов В. И. В→А-переход в ДНК и транскрипция // *Биополимеры и клетка.*— 1985.— 1, № 1.— С. 5—13.
48. Брус А., Каули Р. Структурные фазовые переходы.— М.: Мир, 1984.— 408 с.
49. Волков С. Н. Механизм дальнего действия в ДНК // *Докл. АН УССР.*— 1988.— № 2.— С. 48—52.
50. Genetic regulation: The lac control region / R. C. Dickson, J. Abelson, W. M. Barnes, W. S. Resnikoff // *Science.*— 1975.— 187, N 4171.— P. 27—35.
51. Conformational possibilities of double-helical nucleic acids: theory and experiment / V. I. Ivanov, V. B. Zhurkin, S. K. Zavriev et al. // *Int. J. Quant. Chem.*— 1979.— 16, N 1.— P. 189—201.
52. Volkov S. N. Conformational transitions and the mechanism of transmission of long-range effects in DNA.— Kiev, 1988.— 21 p.— (Preprint Acad. Sci. USSR. Inst. Theor. Phys.; N 12E).
53. Volkov S. N. Propagation of local conformational transitions in molecular chains // *Phys. Lett.*— 1989.— A136, N 1—2.— P. 41—44.
54. Krumhansl J. A., Schrieffer J. R. Dynamics and statistical mechanics of a one-dimensional model Hamiltonian for structure phase transitions // *Phys. Rev. B.*— 1975.— 11, N 9.— P. 3535—3545.
55. Martel P., Powell B. M. Measurement of acoustic modes of vibration in I methylthymine by neutron scattering // *Chem. Phys. Lett.*— 1976.— 39, N 2.— P. 339—341.
56. Франк-Каменецкий М. Д. Флуктуационная подвижность ДНК // *Молекуляр. биология.*— 1983.— 17, № 3.— С. 639—652.
57. Velocity of high-frequency sound waves in oriented DNA fibres and films determined by Brillouin scattering / G. Martel, R. Oldenbourg, G. Winterling et al. // *Colloid and Polym. Sci.*— 1979.— 257, N 10.— P. 1017—1020.
58. Voel D., Rich A. The crystal structures of purines, pyrimidines and their intermolecular complexes // *Progr. Nucl. Acids Res. and Mol. Biol.*— 1970.— 10.— P. 183—265.
59. Лазуркин Ю. С. Сверхспирализация и образование неканонических структур // *Биополимеры и клетка.*— 1986.— 2, № 6.— С. 283—292.

Ин-т теор. физики АН УССР, Киев

Получено 02.02.90