

Изучение механических свойств молекулы ДНК с помощью крупно-зернистой модели

И.П. Кикоть, А.В. Савин, М.А. Мазо

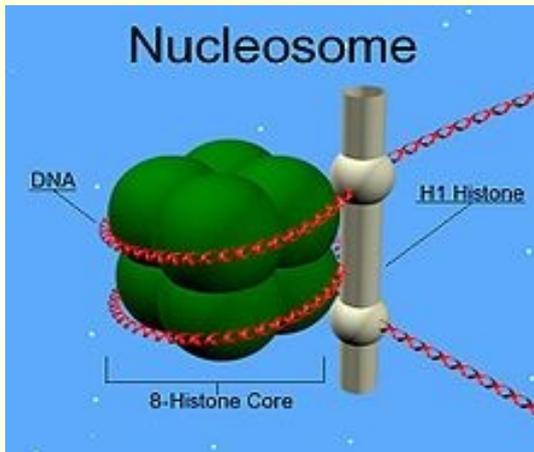
Механические свойства молекулы ДНК вливают на то, как:

In vivo:

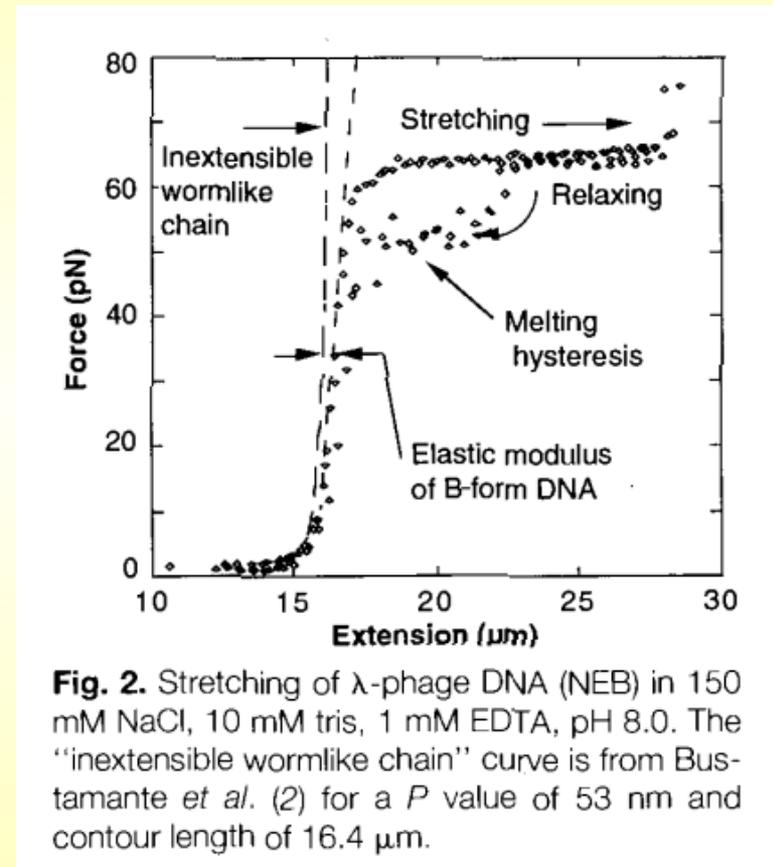
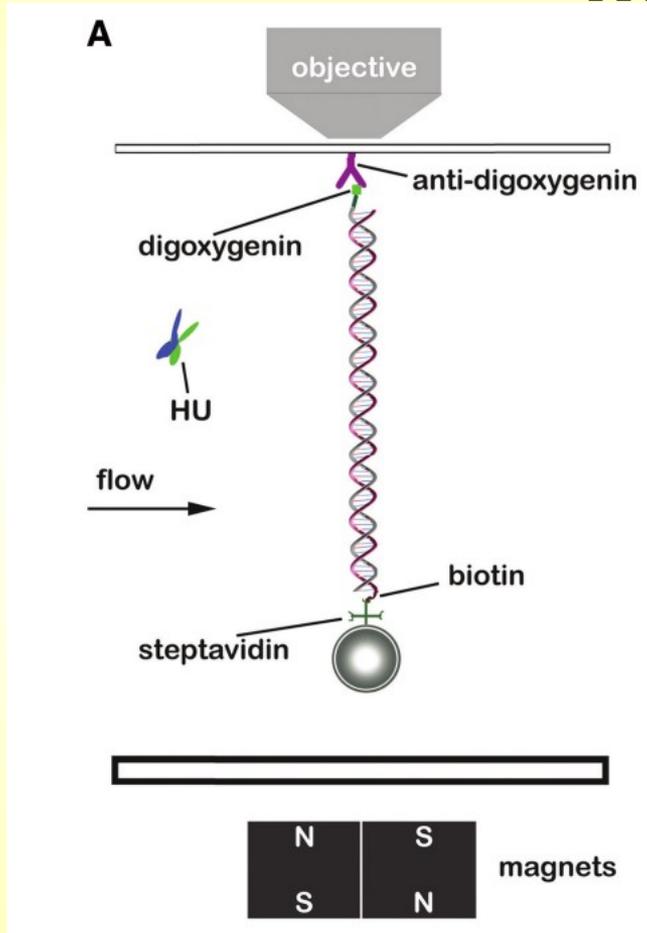
- ДНК обматывается вокруг
ГИСТОНОВ
- взаимодействует с белками
- образует петли

In vitro:

- используется в
наноустройствах



Эксперименты с одиночной молекулой



Nucl.Ac.Res.(2010) **38**, No. 18, p.6176–6185

Science (1996) **271**, p.795-799

Обзор: Biopolymers **2008**, 91, 4

Вопросы:

- какие изменения в структуре происходят при растяжении
- с чем связано наличие участка постоянной силы на диаграмме «сила-растяжение»

Определить структуру экспериментально обычными методами (такими как РСА) невозможно, т. к. в эксперименте участвует 1 молекула

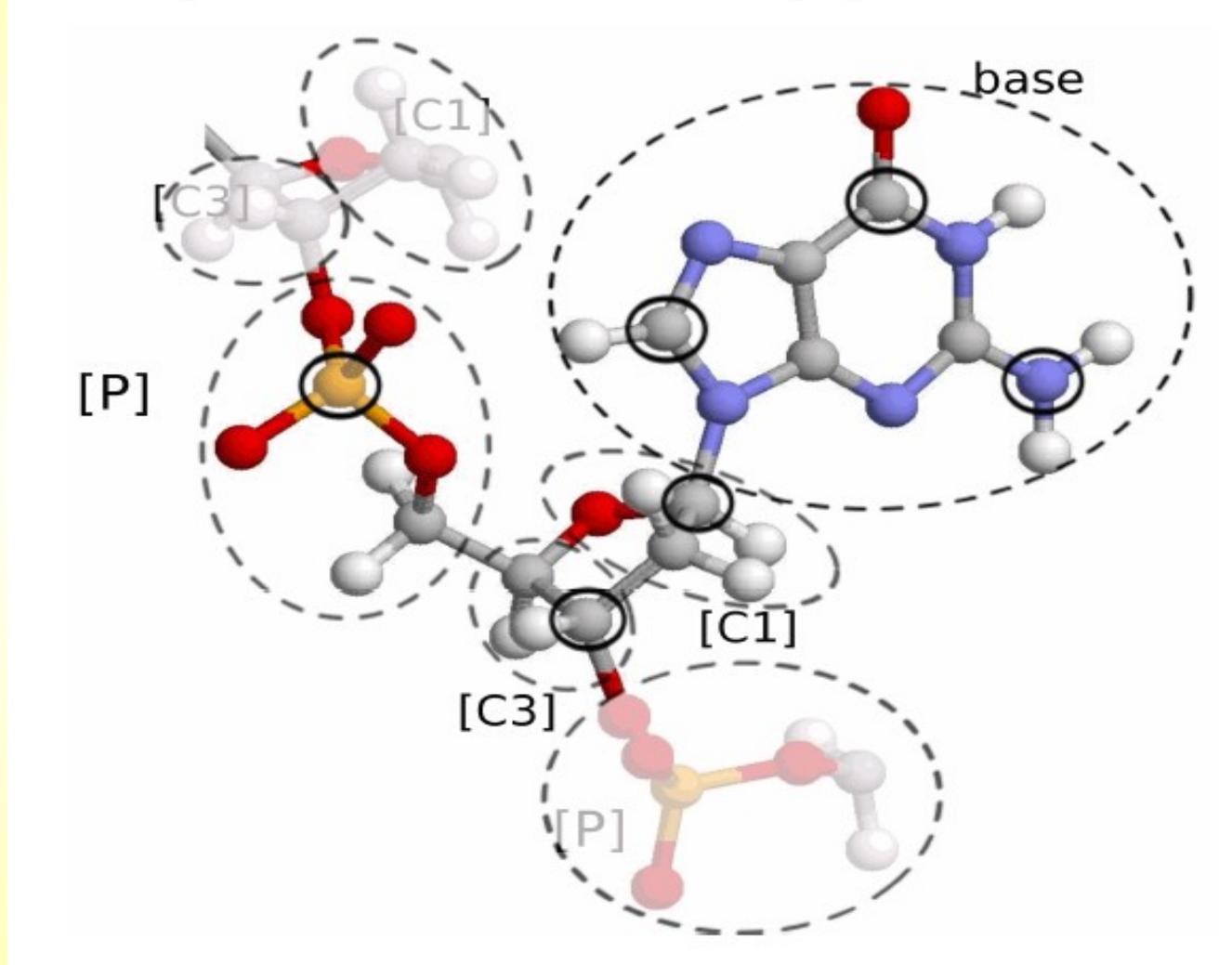


Необходимость использования компьютерного моделирования

Крупно-зернистая модель



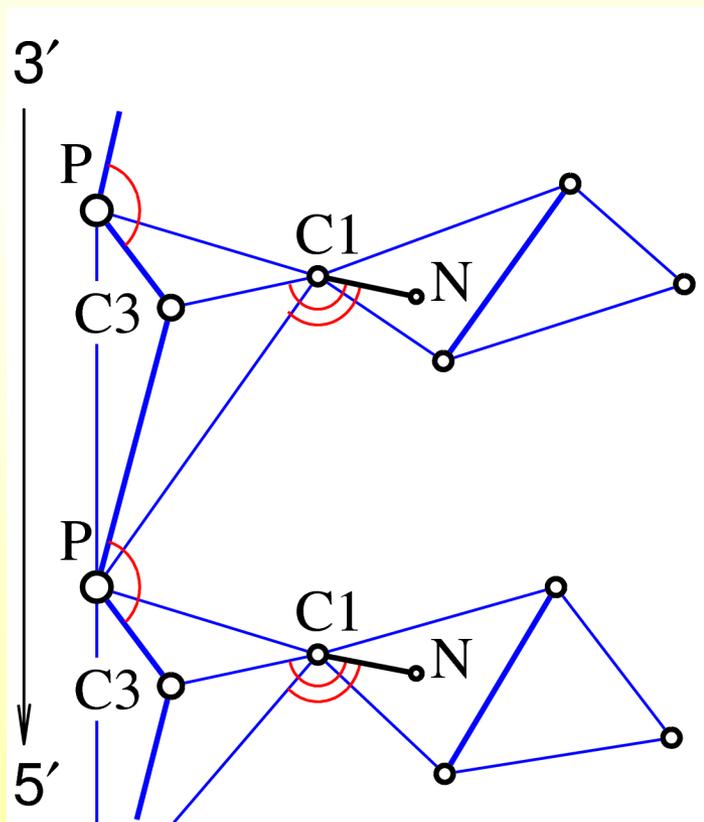
Двойная спираль ДНК



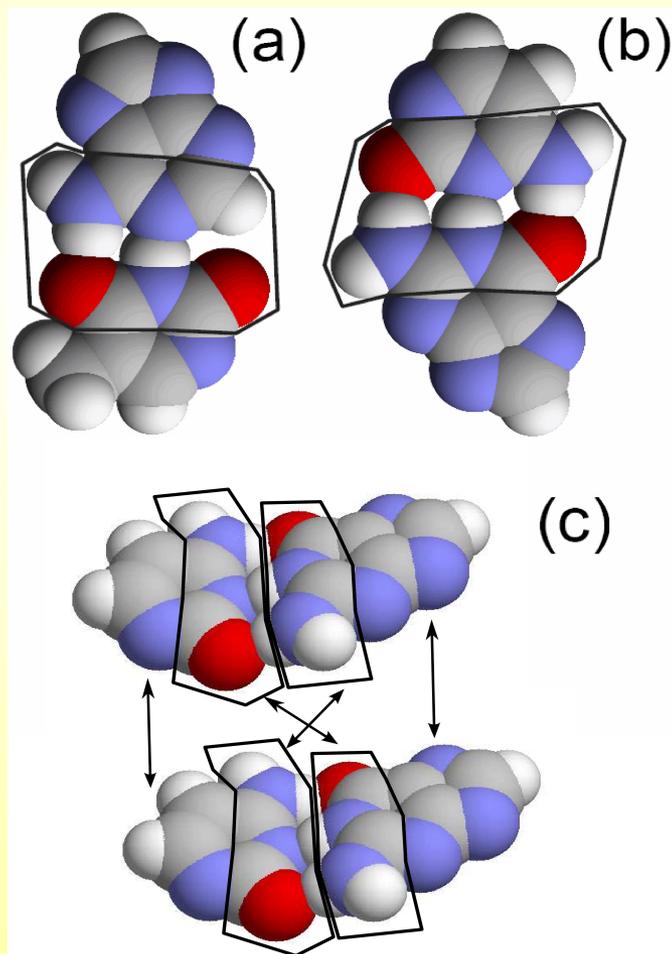
Разбиение на зерна

Потенциалы крупно-зернистой модели

Потенциалы остова



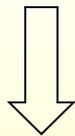
Взаимодействие оснований



Растяжение за концы в рамках модели

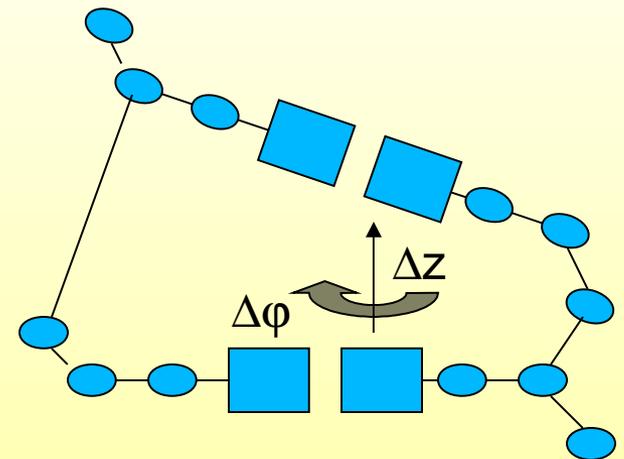
- I. Однородное растяжение при нулевой температуре.

$$E_0 = E_1 + \dots + E_8 \rightarrow \min : \{x_{1,j}\}_{j=1}^{12}, \Delta\phi$$



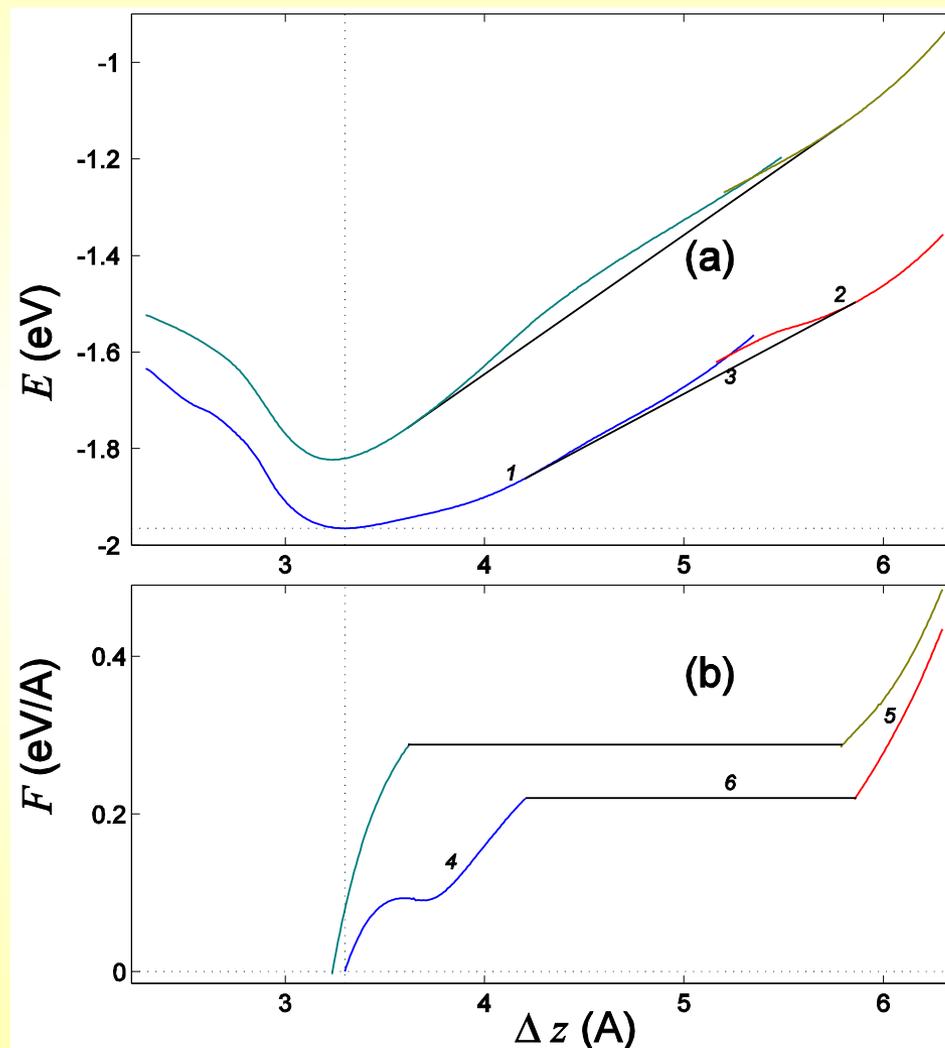
Зависимость $E_0(\Delta z)$

Идеальная спираль



Зависимость энергии от растяжения

Различные однородные последовательности:
poly(dG)-poly(dC)
poly(dA)-poly(dT)

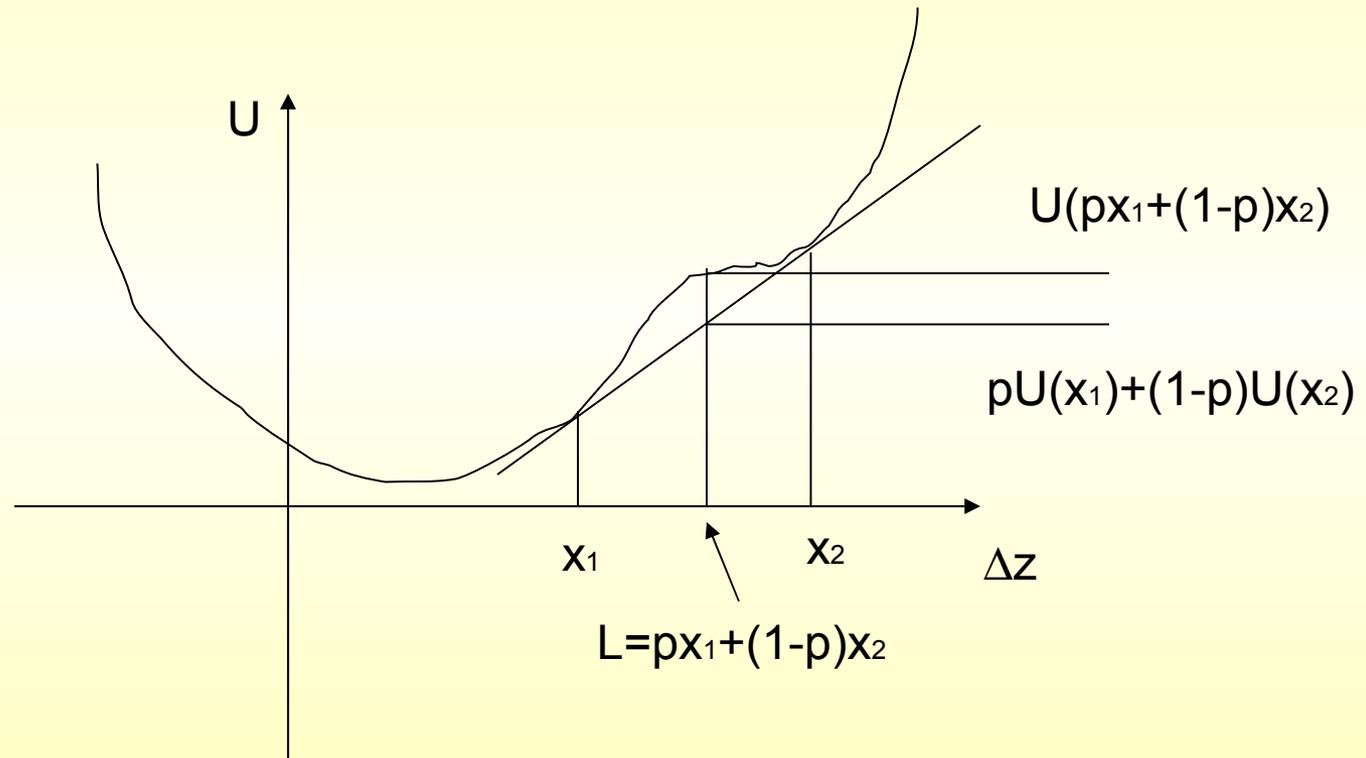


Пусть $L = px_1 + (1-p)x_2, 0 < p < 1$

Все звенья растянуты равномерно: $l_1 = l_2 = \dots = l_N = L$ $U_{ch1} = NU(L)$

Np звеньев имеет длину x_1 , $N-Np$ звеньев имеет длину x_2 :

$$U_{ch2} = pNU(x_1) + (N - Np)U(x_2) = N(pU(x_1) + (1-p)U(x_2)) < U_{ch1}$$

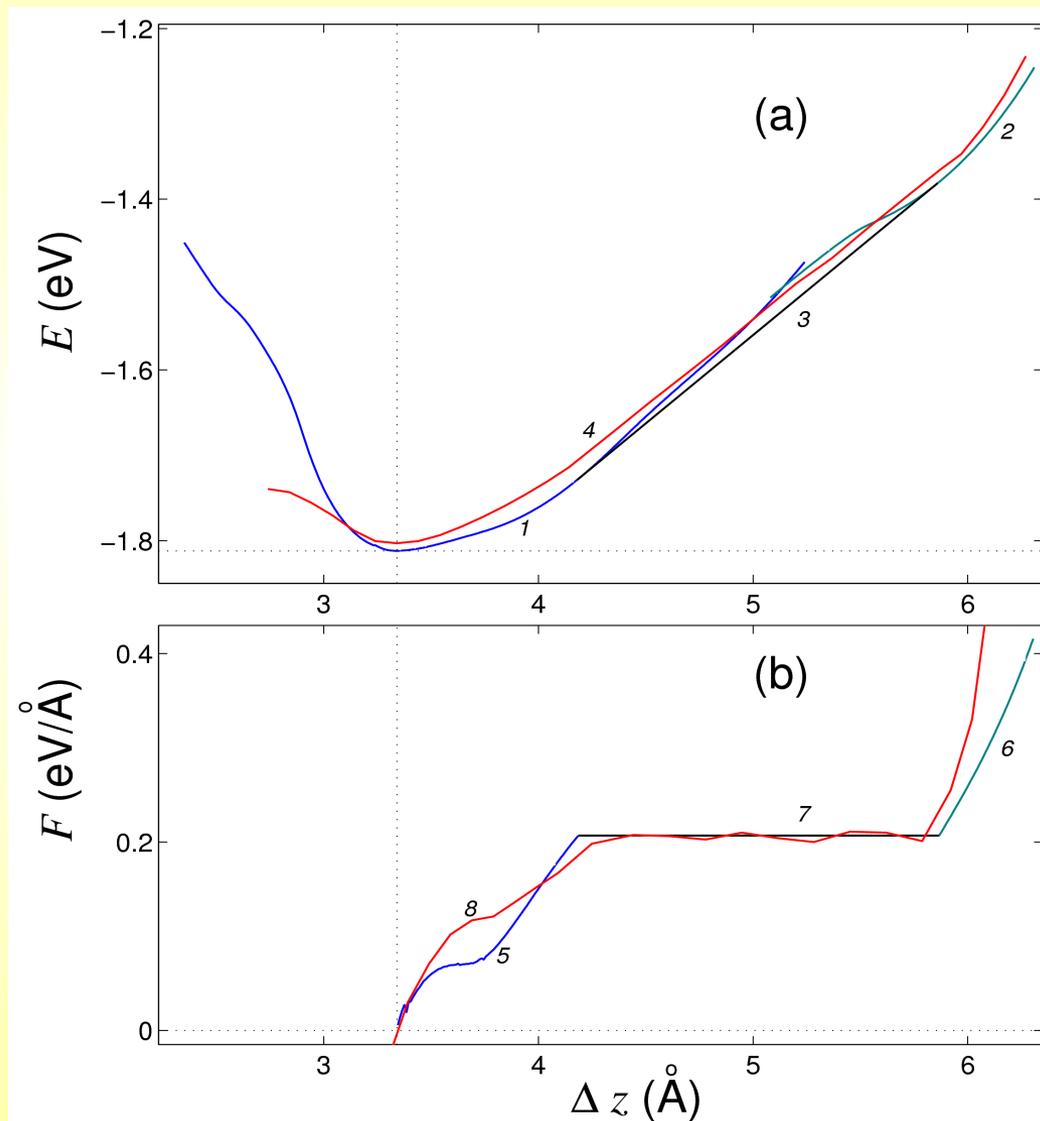
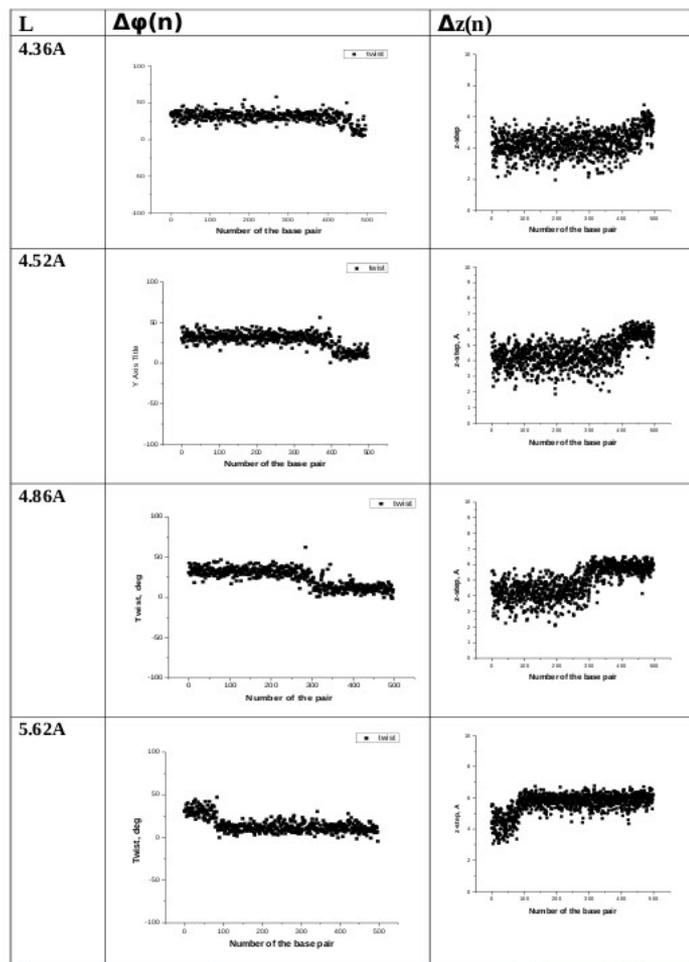


Таким образом, в случае невыпуклого потенциала энергетически выгодно неоднородное растяжение.

Неравномерное растяжение

$T=300\text{K}$, $N=500$ пар оснований

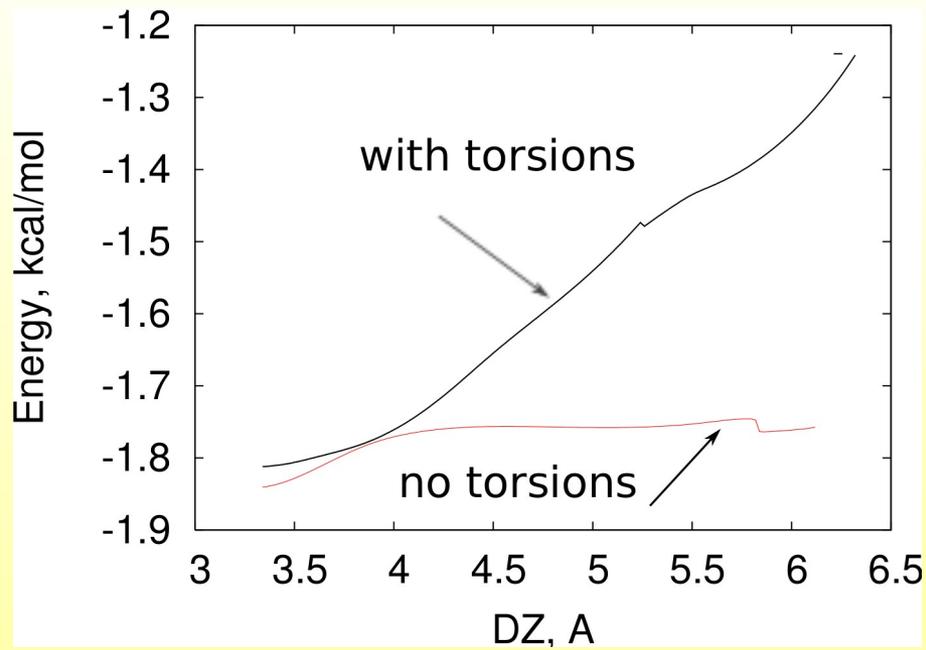
$t=700$ пс



Влияние различных типов взаимодействий

взаимодействий

- Взаимодействия между основаниями
- валентные связи и углы
- торсионные углы ✨
- невалентные (ван дер Ваальсовы и электростатические) взаимодействия зерен остова



Существующие объяснения

Разрыв водородных связей

Biophys. J. (2001) **80**, p.882– 893,
894-900.

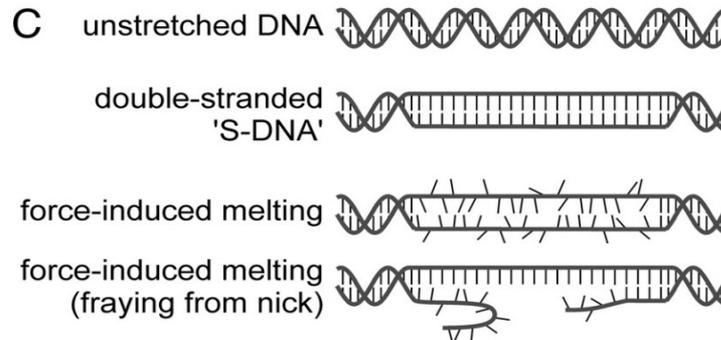
PNAS (2009) **106**, no. 43, p. 18231–
18236

Образование новой формы – S-формы.

Science (1996) **271**, p.795-799

NAR(1996) **24**, no. 12, p. 2260–2267

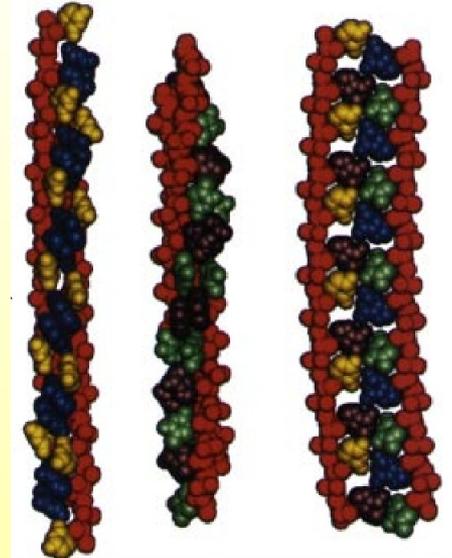
Biophys. J.(2007) **93**, p.2400–2409



Возможность обоих вариантов

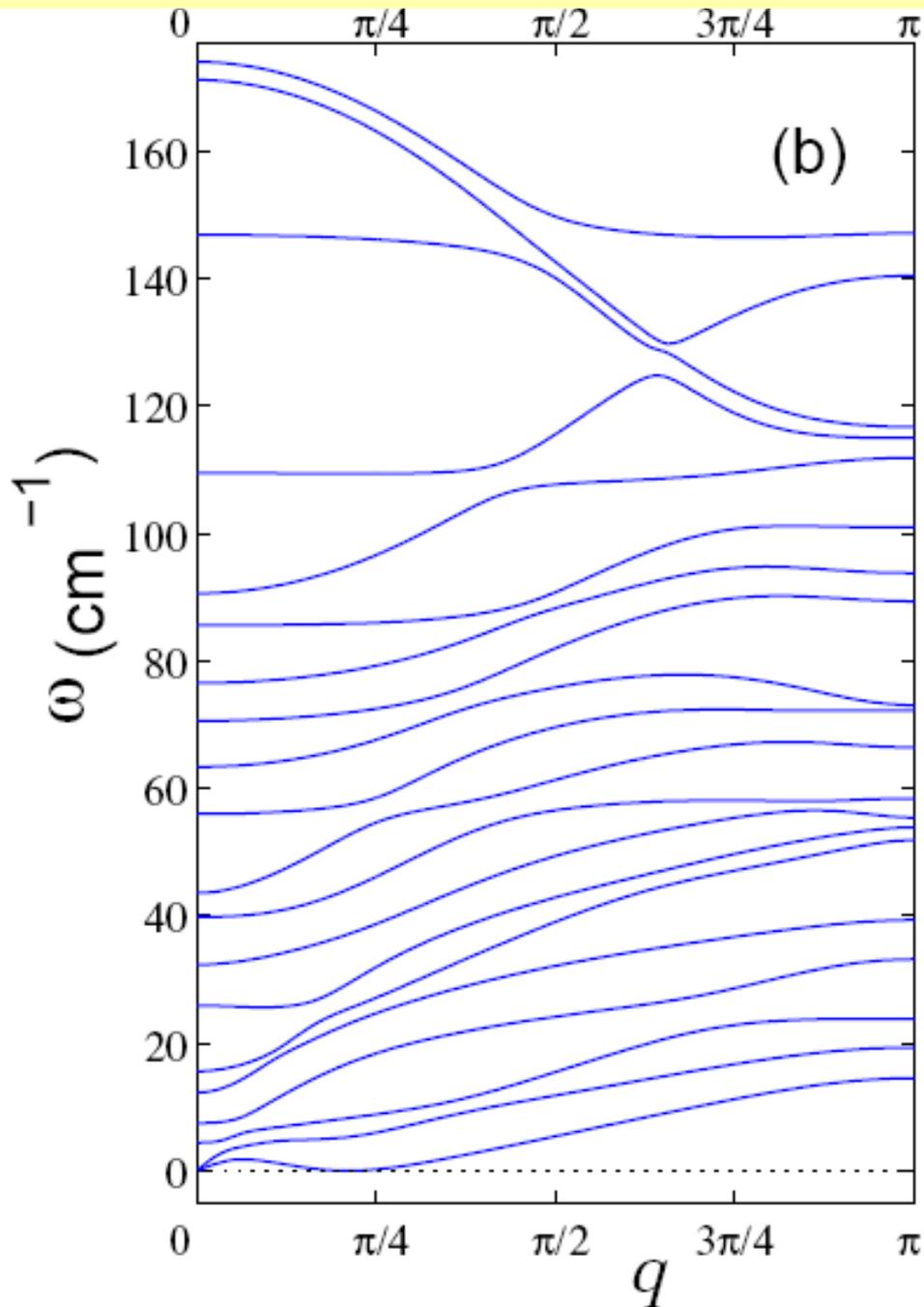
Eur. Phys. J. E (2009) **30**, p.325–332

Nucleic Acids Research (2010), 1–7, doi:10.1093/nar/gkq309



Выводы

- Предложена модель, которая с одной стороны, достаточно подробно описывает структурные элементы молекулы ДНК, а с другой стороны, намного эффективнее существующих полноатомных моделей.
- Результаты моделирования растяжения молекулы ДНК качественно согласуются с экспериментом и позволяют объяснить нетипичную диаграмму «сила-растяжение»



Низкочастотные колебания двойной спирали

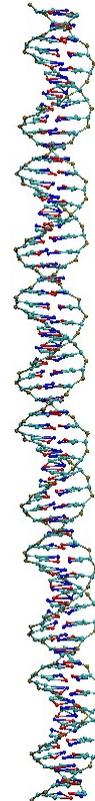
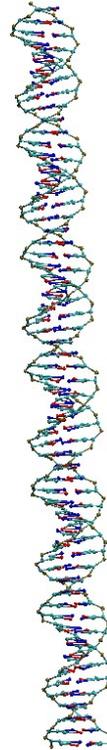
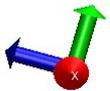
Дисперсионные кривые однородной последовательности polyG-polyC

Моды(анимация)

$q=0.02\pi$, вторая мода
продольные колебания

$q=0.02\pi$, первая мода
крутильные колебания

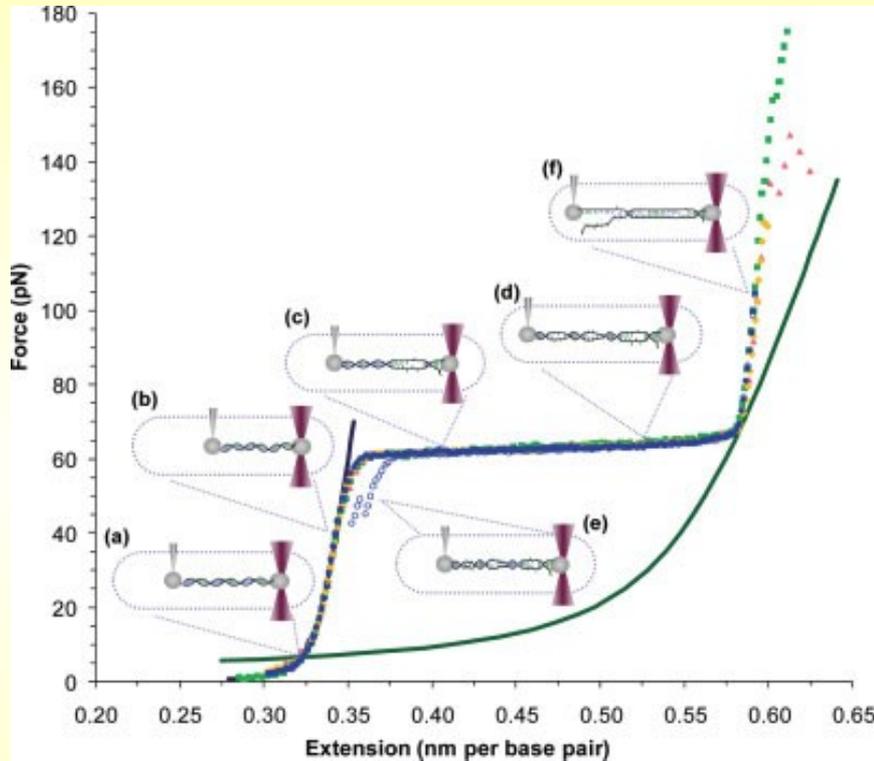
$q=0.24\pi$, первая мода,
изгибные колебания



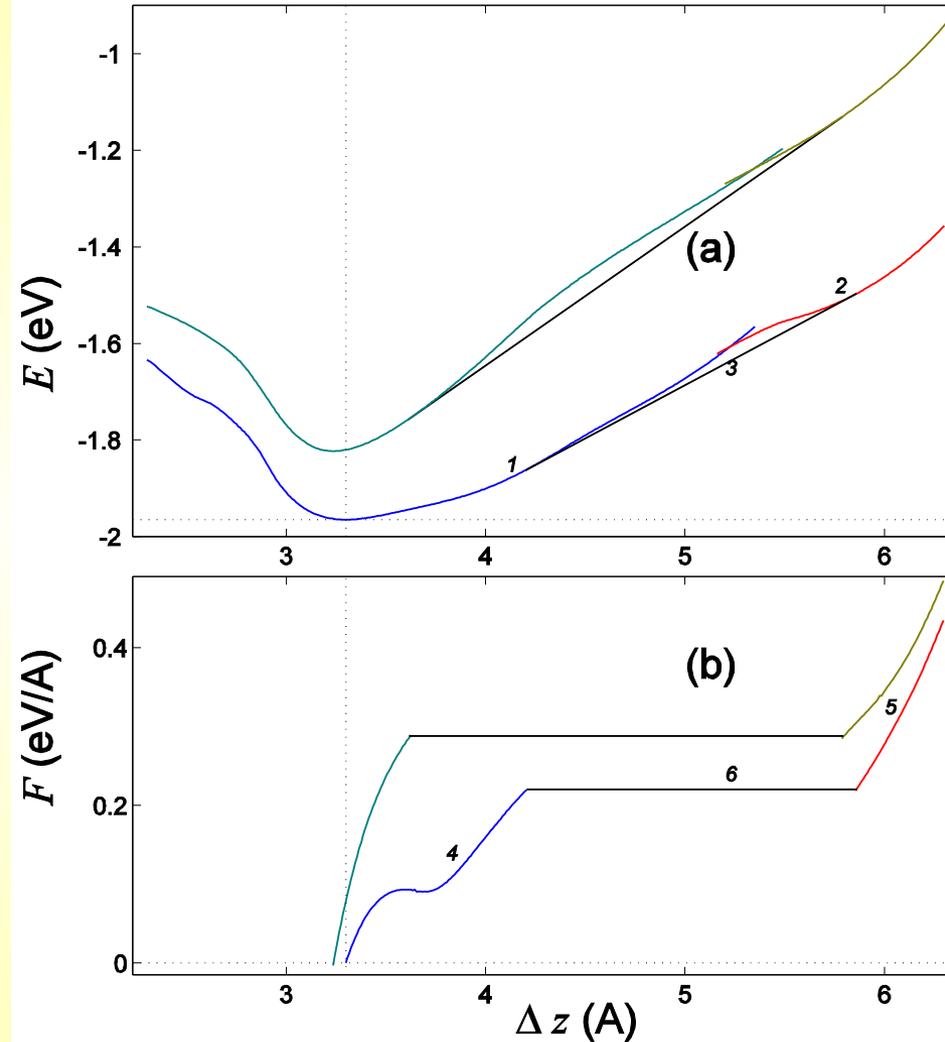
Количественное сравнение

	Эксперимент	Данная крупнозернистая модель	Полноатомное моделирование
Модуль упругости	1000 пН Curr. Op. Str.Biol. (2000), 10 , р.279–285	5440пН	3760пН Biophys. J. (1999) 77 , р.2366 –2376
Сила перехода	65..75пН Biopolymers(2008), 91 , р.4 Science (1996) 271 , р.795-799 И др.	320пН	220пН Science (1996), 271 , pp. 792-794 Cluzel et al.

Эксперимент по растяжению



- Результаты эксперимента *Biorpolymers* **2008**, 91, 4



Результаты расчета в данной модели