

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЖИДКОКРИСТАЛЛИЧЕСКИХ ФАЗ ДНК

В.Н. Блинов, В.Л. Голо, А.А. Киреева, К.В. Шайтан

Московский государственный университет
kireeva.al@gmail.com

Поступила 13.06.2010

Растворы молекул ДНК при определённых условиях (ионный состав, температура, концентрация ДНК) образуют жидкокристаллические фазы, а именно холестерики. Раствор ДНК может рассматриваться как ансамбль стержней, который не имеет трансляционной упорядоченности, как обычные кристаллы, но может иметь ориентационную упорядоченность, т.е. образовывать жидкокристаллическую фазу. При этом существенно, что взаимодействие молекул ДНК имеет в значительной степени электростатическую природу, обусловленную наличием зарядов фосфатных групп и дипольных моментов пар оснований. В работе рассматривался отрезок молекулы ДНК как одномерная цепочка, оснащённая зарядами фосфатов и диполями пар оснований. Показано наличие холестерической фазы. Выяснена роль нейтрализации фосфатных зарядов.

УДК 539.2

Введение

Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) – одна из нуклеиновых кислот, обеспечивающих хранение и передачу генетической информации. С физико-химической точки зрения, ДНК — это полимерная молекула, образованная повторяющимися блоками нуклеотидов, состоящих из азотистых оснований, сахара (дезоксирибозы) и фосфатной группы (см. рис. 1). Нуклеотиды соединены между собой ковалентно в длинные полинуклеотидные цепи, таким образом, что в целом макромолекула ДНК состоит из двух цепей, образующих «двойную спираль». В ДНК встречается четыре азотистых основания (аденин, гуанин, тимин и цитозин). Азотистые основания одной из цепей соединены посредством водородных связей с азотистыми основаниями другой согласно условию комплементарности: аденин соединяется с тимином, гуанин – с цитозином, [1].

Наиболее распространена так называемая В-форма ДНК, в которой составляющие молекулу цепи закручены друг относительно друга в виде двойной *правой* спирали. Ширина двойной спирали В-форы ДНК составляет от 22 до 24 Å, расстояние между соседними парами оснований 3,4 Å. ДНК характеризуется длиной персистентности: отрезки молекул

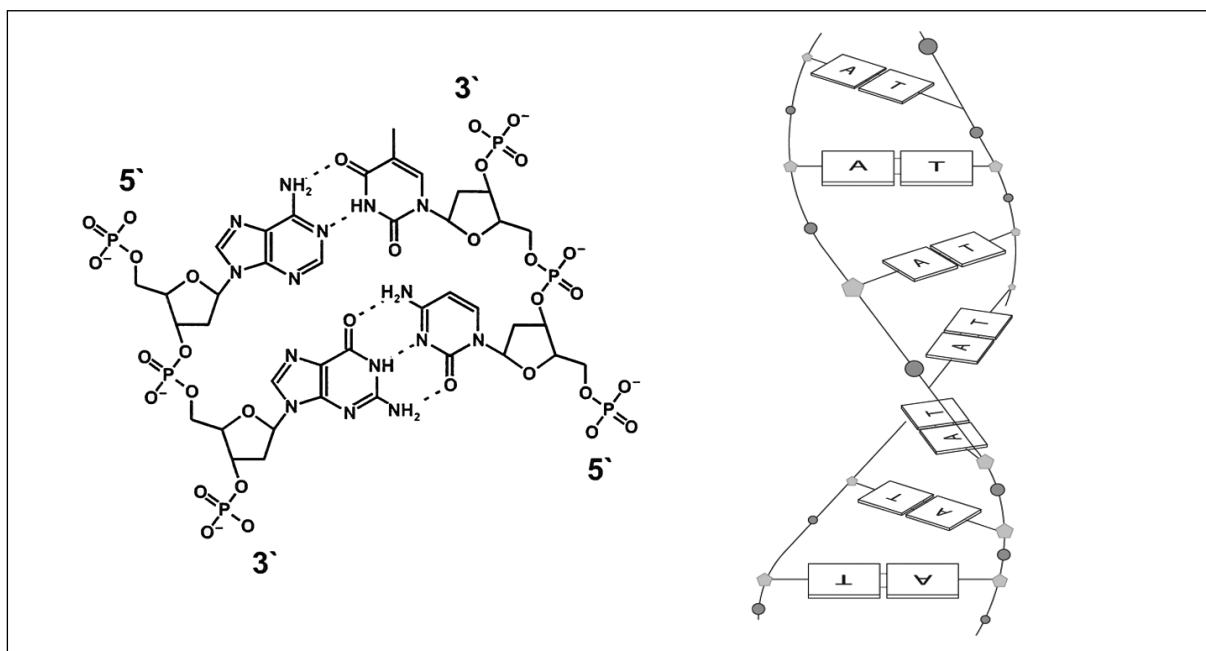


Рис. 1. Фрагмент молекулы ДНК и схематическое изображение витка спирали

ДНК длины порядка 500 \AA мало деформируются под влиянием тепловых флуктуаций, и их, в ряде случаев, можно рассматривать как жесткие стержни. При определённых условиях, в зависимости от концентрации, ионного состава, плотности и температуры в растворах отрезков молекулы ДНК длины порядка персистентной, образуются жидкокристаллические фазы, а именно холестерики, [2], [4],[5].

Напомним, что жидкий кристалл (ЖК) – это состояние вещества, характеризующееся наличием ориентационного порядка растворённых молекул при отсутствии трансляционного. Следует особо выделить два вида ЖК фаз: (1) нематические жидкие кристаллы (наличествует дальний ориентационный порядок, все молекулы направлены примерно вдоль одной оси), (2) и холестерические жидкие кристаллы, для которых имеет место винтовая ориентационная симметрия. Схематическое представление об ориентационном порядке в этих фазах можно получить из рисунка 2.

Холестерические жидкие кристаллы послойно образуют нематик, то есть, можно выделить слои, в которых локально молекулы направлены преимущественно в одном направлении вдоль некоторой оси, но в то же время происходит послойный поворот этой оси в пространстве [7], [8]. Существуют и другие типы жидкокристаллических фаз [8], но об их наличии в растворах ДНК ничего не известно, и в данной работе мы их не рассматриваем.

В экспериментах с отрезками ДНК [4], [5], наблюдаются различные фазы, зависящие от состава раствора, концентрации молекул и температуры. Если концентрация ДНК такова, что расстояния между осями молекул от 28 до 35 \AA , то растворённые молекулы ДНК образуют твёрдую гексагональную фазу. Для расстояний более 45 \AA появляется холестерическая структура с шагом холестерической спирали, варьирующемся в пределах $(1.5 \div 3.5)10^3 \text{ \AA}$.

Теоретический анализ явления ЖК фаз ДНК представляет значительные трудности. В настоящее время считается, что в образовании холестерических фаз ДНК играет существенную роль электростатическое взаимодействие. Действительно, молекула ДНК – полиион. Заряды сконцентрированы на фосфатных группах, заряд одной фосфатной группы равен заряду электрона, а также в виде дипольных моментов на парах оснований, [6](см. рис. 3).

Реализовывать эту гипотезу можно с помощью различных моделей. Распространенный подход основан на представлении молекулы ДНК как цилиндра с непрерывным винтообразным распределением зарядов [12]. Однако, в этом случае возникают серьезные труд-

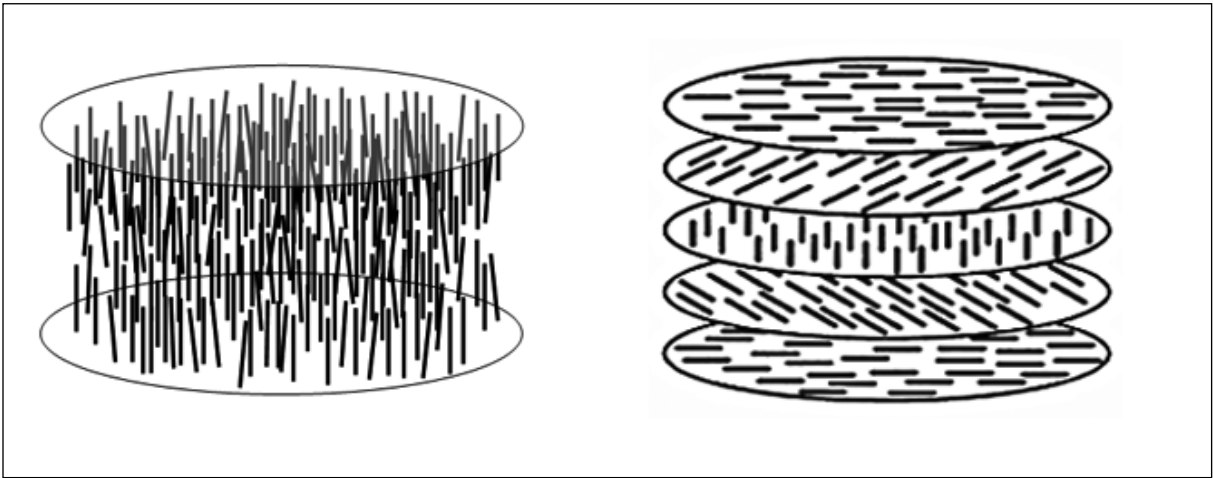


Рис. 2. Нематик, холестерик

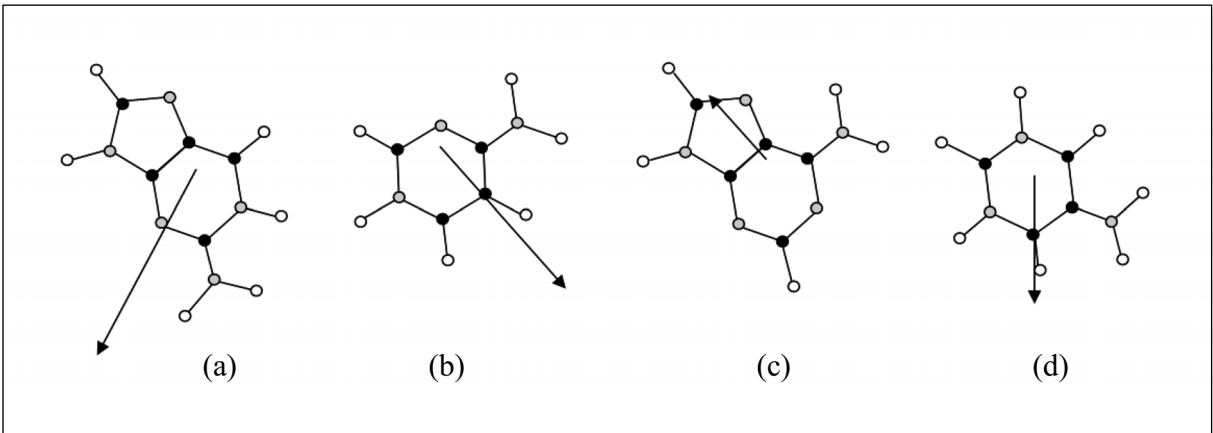


Рис. 3. Дипольные моменты оснований: (а) гуанин, (b) цитозин, (c) аденин, (d) тимин

ности при рассмотрении ансамблей молекул. По этой причине в настоящей работе рассматривается подход, основанный на представлении о дискретном распределении зарядов с учетом геликоидальной симметрии ДНК. Ранее такой подход применялся, [10], [11], при исследовании парного потенциала взаимодействия. В данной работе с помощью дискретной электростатической модели рассматривается ансамбль молекул.

Важность учёта электростатических свойств ДНК и её растворов следует также из того, что для образования ЖК фаз необходимо нейтрализовать заряды ДНК, добавляя подходящие ионы. Так в работе [13] приводятся данные, что для образования холестерических фаз заряды должны быть нейтрализованы с помощью противоионов на 90%. В экспериментах, производимых с растворами ДНК для получения жидкокристаллических фаз обычно используются растворы spermine +3, spermidine +4 (см. рис. 4) [15] а так же Gd +3 [14]. Механизм нейтрализации изучен в настоящее время недостаточно. Из результатов нашей работы, следует, что, возможно, заряды фосфатных групп и дипольные моменты пар оснований нейтрализуются по-разному.

Модель

В настоящей работе отрезок молекулы ДНК моделируется одномерной решеткой, с дискретно расположенными зарядами, соответствующими фосфатным группам, и диполями, соответствующими парам оснований. Дипольный момент пары оснований считается по порядку величин равным дипольному моменту оснований [6], полученному с помощью квантовохимических расчетов. Расстояние между соседними диполями берется равным

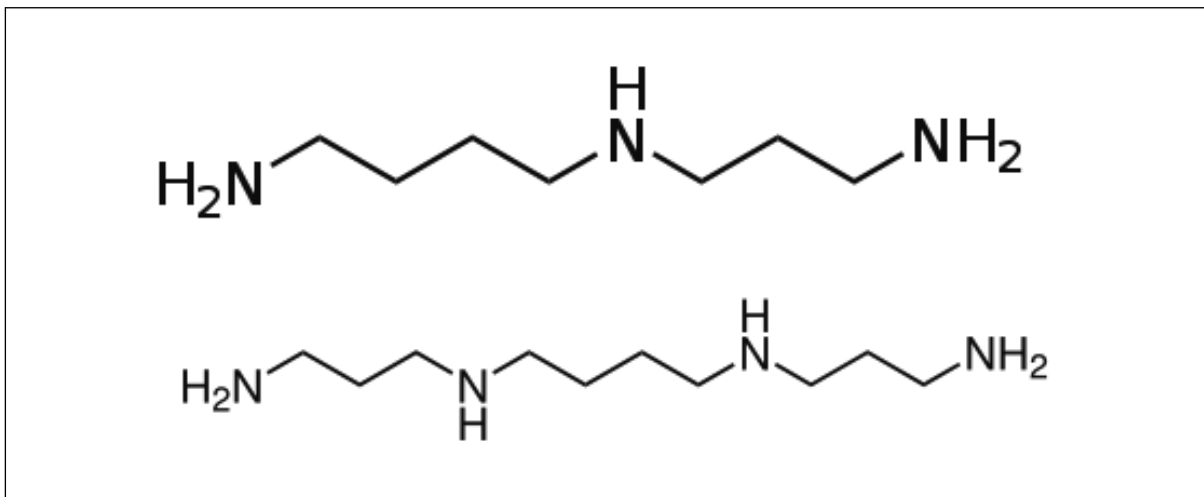


Рис. 4. Структурные формулы spermine +3, spermidine +4

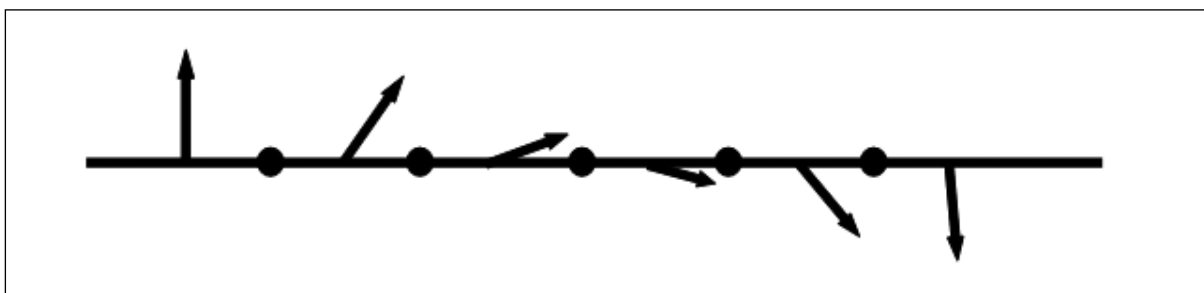


Рис. 5. Схематическое изображение модели молекулы ДНК: кружочками обозначены заряды, стрелками – дипольные моменты пар оснований. Диполи перпендикулярны оси молекулы, относительный угол поворота между диполями – $\pi / 5$

3.4 Å, что копирует пространственную конформацию идеальной В-формы ДНК. Диполи располагаются перпендикулярно оси стержня, угол поворота следующего диполя относительно предыдущего равен $\pi / 5$, что соответствует спиральной закрутке. Заряды считаются лежащими точно посередине между соседними диполями. Все величины для упрощения счета переводятся в систему единиц, удобную для численного моделирования ДНК:

1. $M = 10^{-22} gr$ единица массы, по порядку масса пары оснований;
 2. $L = 3 \times 10^{-8} cm$ единица длины, по порядку расстояние между соседними парами оснований;
 3. $T = 10^{-13} sec$ единица времени, согласно верхней границе звуковых колебаний в ДНК.
- Величины заряда электрона, дипольного момента в $1Debye$ и энергии в $1erg$ в выбранных единицах имеют следующие значения:

$$1e = 1, \quad 1, \quad Debye = 0.06, \quad 1erg = 10^{11}$$

Согласно данным работы [6], электрические дипольные моменты оснований измеряются в пределах $1 \div 10 Debye$, что в системе единиц ДНК соответствует $0.06 \div 0.6$ (см. [6]). Дипольный момент пар оснований в данной работе считается равным 0.6 в системе единиц ДНК. Энергия взаимодействия двух молекул считается как сумма элементарных энергий взаимодействия: $U = \sum(u_{dd} + u_{cd} + u_{dc} + u_{cc})$, где u_{dd} – энергия взаимодействия диполя первой молекулы с диполем второй, u_{cd} – энергия взаимодействия заряда первой молекулы с диполем второй, u_{dc} – энергия взаимодействия диполя первой с зарядом второй, u_{cc} – энергия взаимодействия зарядов первой и второй. Взаимодействия вычисляются по следующим формулам [9]:

$$u_{dd} = \frac{1}{\rho^3} \vec{p} \cdot \vec{p}' - \frac{3}{\rho^5} (\vec{p} \cdot (\vec{r} - \vec{r}')) (\vec{p}' \cdot (\vec{r} - \vec{r}'))$$

$$u_{dc} = \frac{Q'}{\rho^3} \vec{p} \cdot (\vec{r}' - \vec{r})$$

$$u_{cd} = \frac{Q}{\rho^3} \vec{p}' \cdot (\vec{r} - \vec{r}')$$

$$u_{cc} = \frac{Q \cdot Q'}{\rho}$$

$$\rho = |\vec{r} - \vec{r}'|$$

где \vec{r}, \vec{r}' – векторы из начала координат в соответствующие узлы решетки молекулы, Q, Q' – заряды, заданные соответствующими фосфатными группами. Энергия взаимодействия ансамбля молекул считается как сумма энергий попарных взаимодействий.

Важным вопросом является учет экранировки. В настоящее время не ясно, насколько применима теория Дебая-Хюккеля для молекул ДНК в растворе. Поскольку модель, рассматриваемая в данной работе, является очень грубой, экранировка учитывается лишь косвенно, за счет изменения величины зарядов. Полученные нами результаты, см. ниже, указывают, что нейтрализация фосфатных зарядов играет существенную роль в образовании жидкокристаллических фаз. Результаты, представленные в данной работе, получены без учета диэлектрической проницаемости раствора. Это было сделано по нескольким причинам, во-первых, вопрос о применимости диэлектрической проницаемости к мезоскопическим системам, образованным молекулами ДНК в растворе, открыт, во-вторых, учет диэлектрической проницаемости в модельной системе приводил к результатам, качественно совпадающим с результатами, полученными без учета соответствующей величины.

В работах [4], [5] сообщается об экспериментах с жидкокристаллическими фазами ДНК для случая отрезков длины порядка 500 Å (150–152 пары оснований). Но при моделировании ансамбля молекул такой длины возникают вычислительные трудности – компьютерный счет занимает длительное время. Поэтому исследуются конформации специального вида для ансамбля более коротких молекул – длины 32 пары оснований. Проведенные вычисления, по-видимому, позволяют качественно интерпретировать результаты [4], [5]. Основной задачей работы является исследование ансамбля молекул ДНК при учёте влияния температуры, т.е. моделирование раствора ДНК в термостате при постоянном объёме. Во всей полноте эта задача в настоящее время не поддаётся исследованию по причине недостаточной мощности компьютеров и отсутствия соответствующих алгоритмических методов. Одной из существенных проблем является также проверка результатов. Ввиду этого, мы ограничиваемся частным случаем, который позволяет получить качественную информацию касательно образования ЖК фаз ДНК.

Численное моделирование

Для моделирования выбрана следующая система конфигураций: центры молекул фиксированы и лежат на одной прямой. Все молекулы лежат в параллельных плоскостях, перпендикулярных этой прямой. Расстояние между плоскостями соседних молекул одинаково и фиксировано (в данной работе это расстояние считалось равным 4 в безразмерных единицах, в пересчете 12 Å) и является параметром, отражающим концентрацию молекул в объеме.

На рисунке 6 изображена идеальная холестерическая конфигурация. Если электростатические силы играют основную роль при формировании холестерических фаз, то выбранная таким образом система, предположительно, будет это отражать.

Для дальнейшего исследования нужно выбрать начальную конфигурацию, которая потом будет подвергаться влиянию температуры в термостате Гиббса (при фиксированном объеме, фиксированной температуре и числе молекул). Кроме того, нужно определить какой эффективный заряд в модели может привести к результатам, качественно похожим на

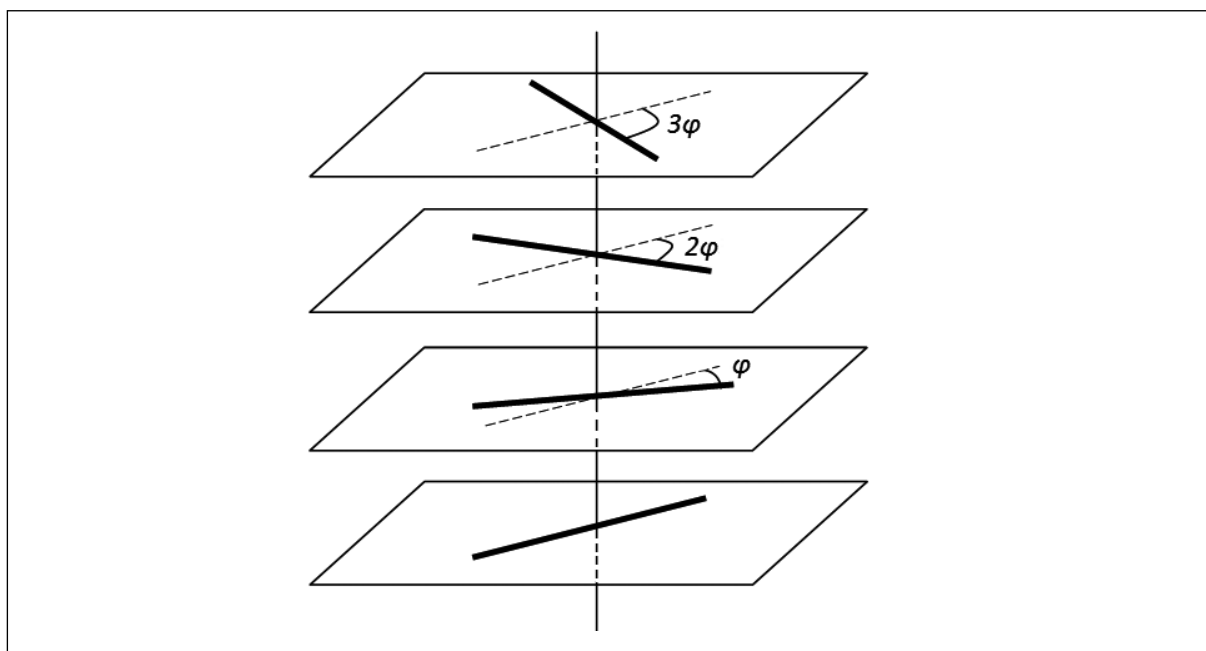


Рис. 6. Модельная конформация молекул в рассматриваемом численном моделировании. Молекулы находятся в плоскостях, перпендикулярных общей прямой, расстояние между плоскостями соседних молекул фиксировано и одинаково. Пунктирная линия указывает направление, параллельное нижней молекулы

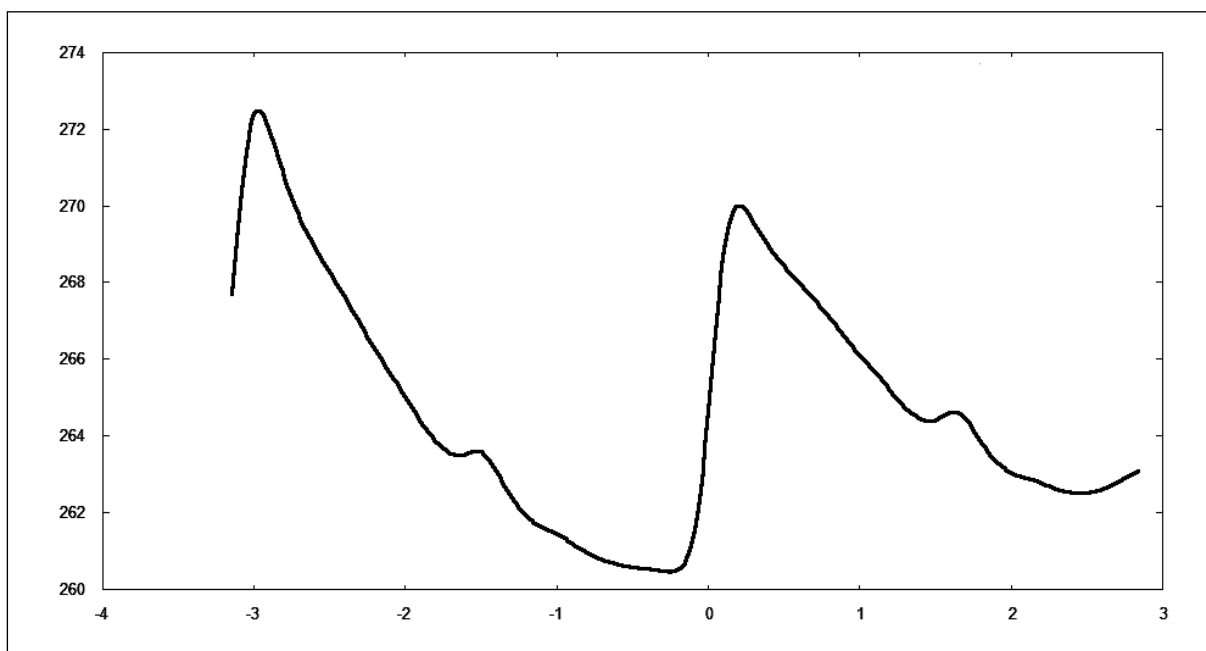


Рис. 7. Зависимость энергии от угла поворота между соседними молекулами. Заряд $Q=0,08$

эксперименты с жидкокристаллическими фазами ДНК. С этой целью были сконструированы различные положения системы и подсчитаны энергии для получившихся различных положений.

При разных значениях заряда построены профили энергии для систем, в которых молекулы расположены по "винту": угол поворота следующей относительно предыдущей одинаков (см. рис. 6). На рисунках 7, 8 для различных значений зарядов изображены профили энергии сконструированных "винтовых" конфигураций в зависимости от относительного угла поворота соседних молекул.

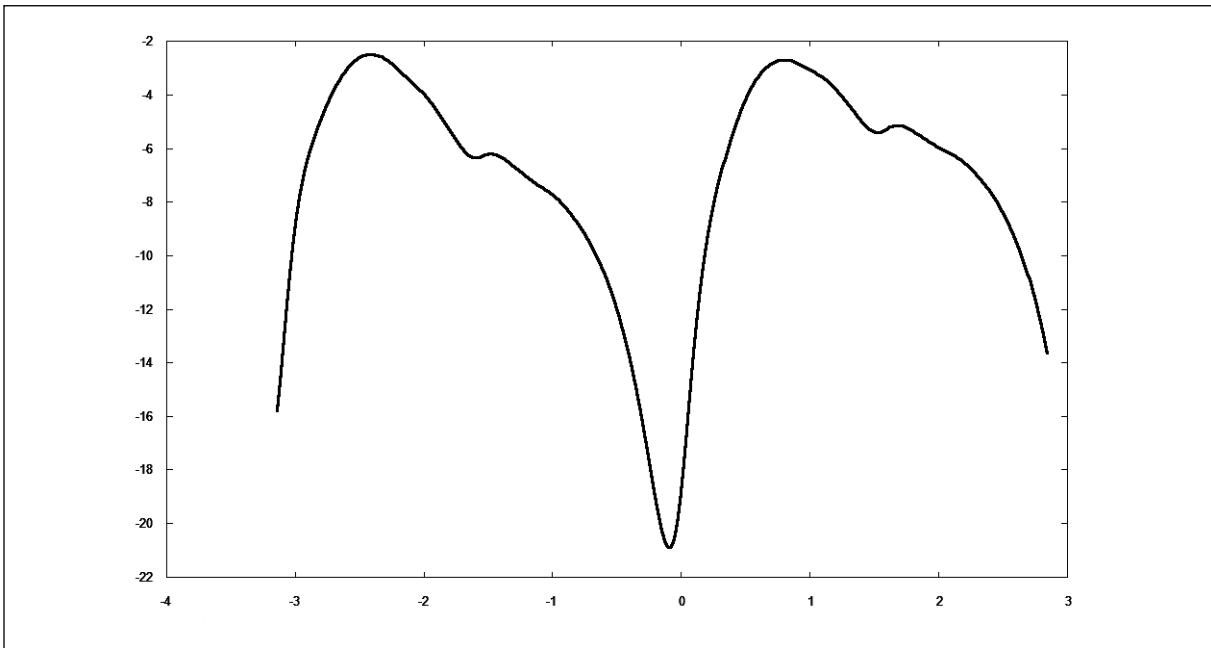


Рис. 8. Зависимость энергии от угла поворота между соседними молекулами. Заряды 0,05

На графике 8 видны глобальные минимумы в областях углов $2\pi/5$ и $3\pi/5$, $-2\pi/5$ и $-3\pi/5$. Из графика следует, что *при значениях зарядов порядка 1* при моделировании этой системы в термостате маловероятно сохранение конфигурации с малым относительным углом поворота. Поскольку нас интересуют именно малые относительные углы, такие заряды пока подробно не рассматривались.

С уменьшением заряда происходит сдвиг минимума в область углов 0.1 (см. рис. 7 заряды 0.08 а также рис.8 заряды 0.05). Все графики выше были построены без применения Монте-Карло для выяснения того, какие эффективные заряды могут после применения метода Монте-Карло дать холестерик. По графикам видно, что с уменьшением эффективных зарядов в модели происходит углубление минимума в области малых углов. Исходя из построенных графиков для сконструированных состояний, для дальнейшего моделирования выбраны заряды 0.05. Начальное положение системы таково: идеальный холестерик с относительным углом закрутки 0.1.

Для моделирования термостата используется метод Монте-Карло и алгоритм Метрополиса. Важную роль при построении марковской цепи играет генератор следующего состояния. Использовались два типа генераторов:

1. Каждая молекула поворачивается на случайный малый угол вокруг общей оси и на случайный малый угол вокруг своей оси;
2. Случайно выбирается молекула и поворачивается на случайный малый угол вокруг общей оси и на случайный малый угол вокруг своей оси.

Работа с первым генератором приводила к длительному счету, подбор подходящего состояния осуществлялся в течение долгого времени. Поэтому в ходе работы предпочтение было отдано второму генератору марковской цепи. Благодаря такому изменению стало возможным за то же время производить большее число шагов метода Монте-Карло, увеличивая за счет этого точность вычислений. При счете строилась марковская цепь длиной $N = 10^5$ и $N = 10^6$ для контроля. Дисперсия была порядка $D = 10^{-3}$, таким образом, точность вычислений, \sqrt{D}/N , равна 10^{-5} .

Вычисление парного потенциала взаимодействия – процесс, требующий большого количества вычислительных операций. Для ускорения работы программы была использована технология параллельного программирования с использованием графических процессоров. Эта технология позволяет получить существенное ускорение по сравнению с линейным

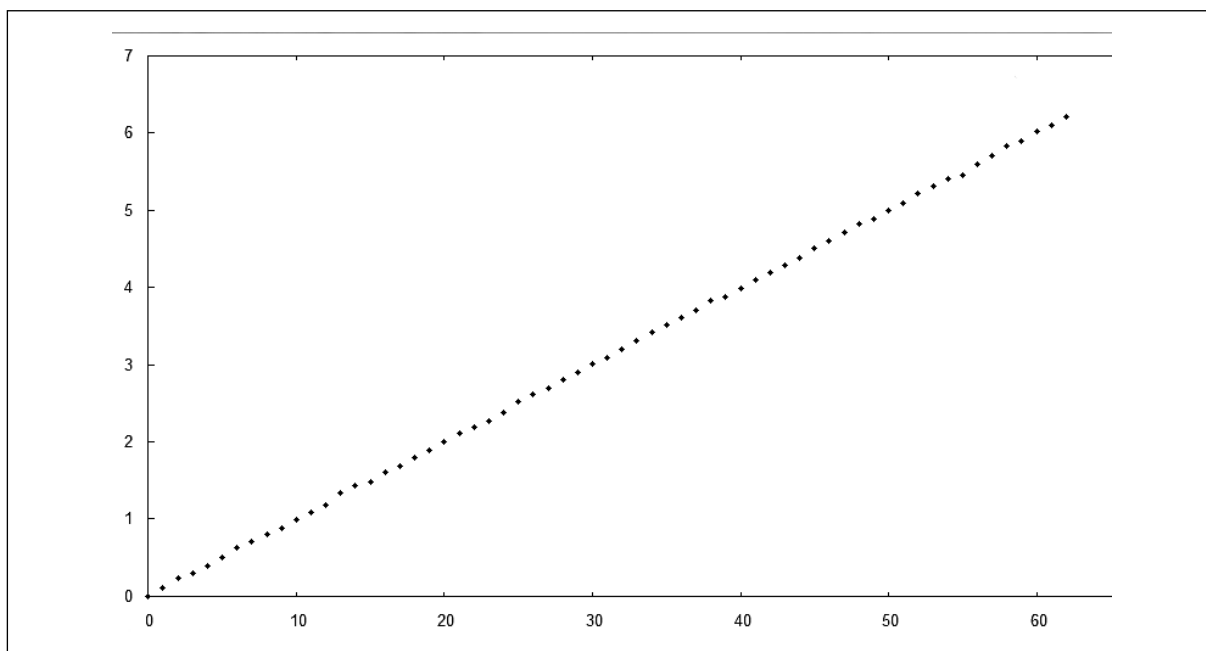


Рис. 9. Киральный угол, в радианах, в зависимости от номера молекулы. Температура 300 К

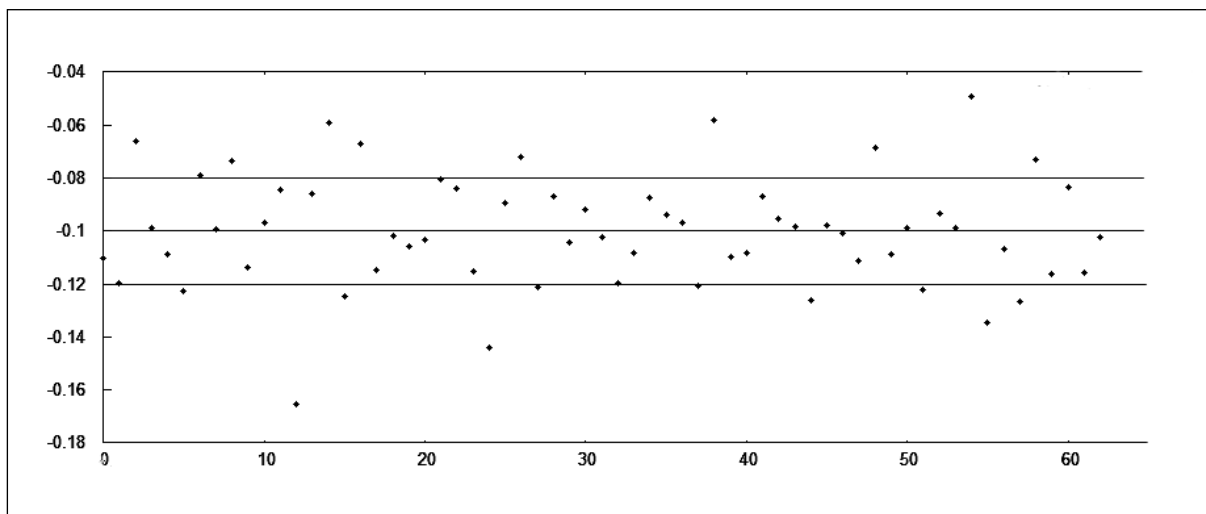


Рис. 10. Угол отклонения соседних молекул в зависимости от номера молекулы. Температура 300 К

счетом на процессоре, причем с увеличением системы ускорение существенно возрастает. Архитектура графических процессоров позволяет вычислять большое количество однотипных независимых друг от друга действий одновременно. Поэтому общий потенциал допускает распараллеливание следующим образом: все данные молекул (диполи, заряды и их координаты) записываются в один массив, один поток (thread) считает энергию взаимодействия элементарной ячейки одной молекулы с элементарной ячейкой другой молекулы (см. рис. 11). Потом все эти элементарные энергии складываются. Общая энергия при этом получается удвоенной.

После проведения моделирования термостата методом Монте-Карло при различных температурах получены следующие результаты. На рисунке 9 показан абсолютный угол отклонения направления молекулы от начального положения. Из графика следует, что угол отклонения в среднем растет, но наблюдаются отклонения. На рисунке 10 показан относительный поворот $\Delta\varphi_n = \varphi_n - \varphi_{n+1}$, характеризующий отклонения от холестерической

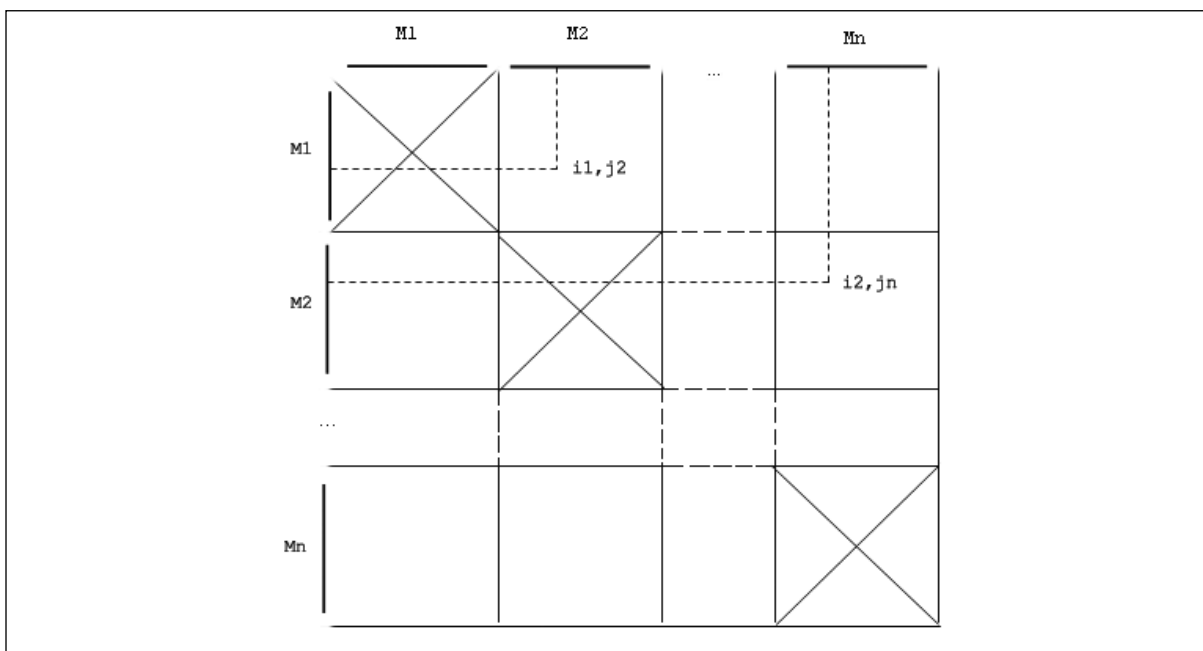


Рис. 11. Способ распараллеливания. Каждый процесс считает элементарную энергию взаимодействия ячейки одной молекулы с ячейкой другой

структуры. Колебания относительного поворота порядка 0.02. Таким образом, выяснено, что изначально заданная структура холестерика под воздействием температуры нарушается, но не разрушается полностью. Энергия в полученном состоянии отличается от начальной энергии на 0,017.

Выводы

1. В рамках рассматриваемой электростатической модели получено качественное согласие с экспериментом – выявлено наличие ансамблей молекул типа ДНК, имеющих винтовую симметрию, что соответствует образованию ЖК фаз ДНК. Проведенные вычисления указывают, в соответствии с экспериментальными данными работы [13], на необходимость почти полной нейтрализации фосфатных зарядов для образования холестерической фазы ДНК.

2. Зависимость шага холестерического от температуры в проведенных нами вычислениях невелика. Получаемая холестерическая структура сохраняется при нормальных условиях.

3. Указанная выше нейтрализация фосфатных зарядов при сохранении величины дипольных моментов пар оснований представляет интерес для выяснения характера конформации противоионов в окрестности молекул ДНК, указывает на недостаточность традиционного подхода в рамках теории Дебая – Хюккеля, и требует дополнительного исследования для понимания механизма образования ЖК фаз ДНК.

Вычисления производились с помощью вычислительных кластеров с графическими ускорителями C1060-Тесла кафедры биоинженерии Биологического факультета МГУ и НИВЦ МГУ. Работа выполнена при поддержке грантом Ведущих научных школ НШ-3224.2010.1 и грантом РФФИ 09 – 02 – 00551а.

Литература

1. Бреслер С.Е. Введение в молекулярную биологию, Москва, Наука, 1966.
2. Robinson C., Tetrahedron **13**, 219 (1961).
3. Zhang C.T. Phys. Rev. **A40**, 2148,(1989).
4. Livolant F., Leforestier A. Condensed Phases of DNA: Structures and Phase Transitions, Prog. Polym.Sci., **21**, 1115, 1996.
5. Евдокимов Ю.М., Жидкие кристаллы **3**, 10 (2003).

6. *Sponer J., Leszczynski J., Hobza P.*, Biopolymers **61**, 3 (2002).
7. *Захлевных А.Н.* Основы статистической физики жидких кристаллов, Пермь (2006).
8. *П. де Жен* Физика жидких кристаллов, Мир (Москва), (1977).
9. *Ландау Л.Д., Лифшиц И.М.* Теоретическая физика, т. 2, Теория поля, Наука (Москва), (1988).
10. *Голо В.Л., Кац Е.И., Волков Ю.С.*, Письма в ЖЭТФ **86**, 311 (2007).
11. *Golo V.L., Kats E.I., Kuznetsova S.A., Volkov Yu.S.*, Eur. Phys. J. E **31**, 59–67 (2010).
12. *Kornyshev A.A., Leikin S.*, J.Chem.Phys. **107**, 3656 (1997).
13. *Bloomfield V.A.*, Curr.Opin.Struct.Biol. **6**,334 (1996).
14. *Yevdokimov Yu.M., Salyanov V.I., Shtykova E.V., Dembo K.A., Volkov V.V., Spirin P.V., Shusheva A.S., Prassolov V.S.*, The Open Nanoscience Journal, **2**, 17 (2008).
15. *Raspaud E., Durand D., Livolant F.*, Biophys. J., **88**, 392, (2005).

MODELING LIQUID-CRYSTALLINE PHASES OF DNA

V.N. Blinov, V.L. Golo, A.A. Kireeva, K.V. Shaityan

Moscow State University
kireeva.al@gmail.com

Received 13.06.2010

Solutions of the DNA molecules may form liquid-crystalline phases, specifically cholesterics. Depending on concentration of DNA, temperature, and ion strength, its molecules may constitute ensembles of rods that does not possess translational symmetry but has the orientational one.

By now it is generally accepted that the interaction between the molecules of DNA in solution is essentially of an electrostatic nature determined by the charges of the phosphate groups and the dipoles of the base pairs. We model the molecule of DNA on a one-dimensional segment framed with the phosphate charges and the dipoles of the base pairs. Within the framework of the above model we find a spatial conformation of molecules that mimics the cholesteric phase. It turns out that the neutralization of the phosphate charges play crucial role in the formation of the above cholesteric phase.