

Определение рода перехода между А- и В-формами молекулы ДНК в рамках крупнозернистой модели

Ковалева Н.А., Зубова Е.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт Химической Физики им. Н.Н. Семенова Российской Академии Наук

natykov@gmail.com

В рамках крупнозернистой модели мы изучаем конформационный переход между А- и В-формами молекулы ДНК в воде при изменении концентрации соли на примере додекамера Дикерсона (12 пар оснований). Молекула ведет себя как малый атомный кластер при переходе, которому в термодинамическом пределе соответствует фазовый переход первого рода.

Ключевые слова: А–В переход, молекула ДНК, крупнозернистая модель, додекамер Дикерсона.

Determination of the order of A–B transition in DNA molecule in the framework of a coarse-grain model

Kovaleva N.A., Zubova E.A.

N.N. Semenov Institute of Chemical Physics RAS

In the framework of a coarse-grained model, we investigate the conformational transition between A- and B- DNA forms in water at different salt concentrations using the Dickerson dodecamer (12 base pairs) as an example. The molecule behaves as a small atomic cluster at a transformation which corresponds to a first order phase transition in the thermodynamic limit.

Key words: A-B-transition, DNA, coarse-grain model, Dickerson dodecamer.

1. Введение

Для молекулы ДНК наиболее характерным конформационным переходом является переход между А- и В-формами. Основной формой ДНК является В, именно ее молекула принимает в физиологическом растворе. А форма ДНК существует в водно-спиртовом растворе [1]. В живой клетке ДНК переходит в А-форму локально при связывании с белками [2–4], транскрипции [5] и репликации [6]. Молекула предпочитает А конформацию при высушивании, возможно, для защиты генетической информации при воздействии высоких температур, обезвоживания и токсической угрозе [7, 8].

При переходе ДНК из В- в А-форму рибозные кольца сахарофосфатной цепи молекулы изменяют конформацию с C2'-endo на C3'-endo. Преобразование сахарного кольца сопровождается изменением формы (и симметрии) двойной спирали ДНК, приводя к изменению спиральных параметров (Groove, Twist, Rise и др.). Переход между формами до конца не изучен [9]. Экспериментально было показано, что А–В переход является кооперативным и в водно-солевом, и в спиртовом растворах [10].

Способом перехода между В- и А-формами является изменение баланса электростатических взаимодействий (между фосфатными группами и ионами в растворе) в системе, приводящее к изменению конформаций рибозных колец, и формы спирали [11, 12]. Все эти взаимодействия учитываются в нашей крупнозернистой (КЗ) модели ДНК [13], в рамках которой мы исследуем переход короткой молекулы между А- и В-формами [14].

С одной стороны, из соображений симметрии следует ожидать, что этот переход при больших длинах молекулы («в термодинамическом пределе») будет переходом первого рода. И, действительно, в одной из ранних работ по изучению А-В перехода *in vitro* при изменении влажности кристаллических волокон ДНК наблюдался сильный гистерезис и существование смеси А- и В- форм (а не промежуточных между этими формами спиралей) в образцах с промежуточным содержанием воды [15]. С другой стороны, в комплексах с белками наблюдаются [16] промежуточные между А и В конформации, которым легче было бы образоваться, если переход был бы непрерывным и проходил через критическое состояние. В самом деле, известно, что при уменьшении размеров системы

переход первого рода может потерять свои характерные особенности (два горба в гистограмме распределения состояний системы по энергии в каноническом ансамбле) и проходить как переход, подобный континуальному – через состояние, подобное критическому [17].

Целью настоящей работы является определение рода перехода между А и В конформациями короткой молекулы ДНК (12 пар оснований).

2. Используемая КЗ модель ДНК и детали вычислений

Для КЗ моделирования конформационных переходов в рибозных кольцах ДНК требуется 6 зерен на нуклеотид [13]. В предложенной нами модели возможны А и В геометрические формы спирали (см. рис. 1), перестройка между которыми требует перехода через энергетический барьер. Ионы моделируются явно; взаимодействие ионов, фосфатов и зарядов на зернах оснований описывается КЗ потенциалом, учитывающим эффекты сольватации (вода моделируется неявно).

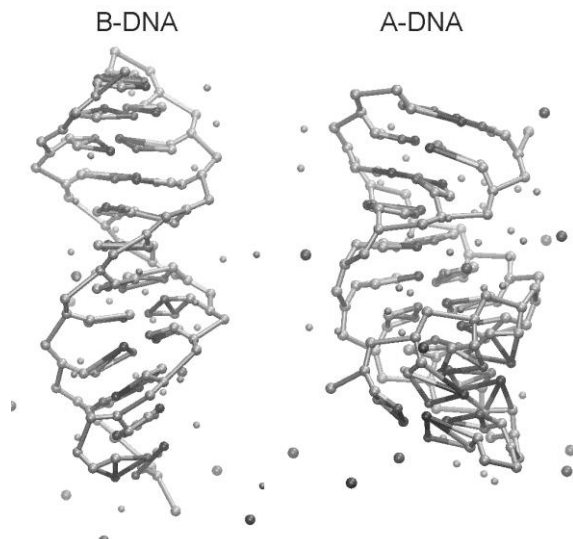


Рис. 1. А- и В-формы ДНК в солевом растворе (крупнозернистая модель [13]. У ионов натрия радиус меньше, чем у ионов хлора.

В качестве модельной системы мы выбрали додекамер Дикерсона, как последовательность, не тяготеющую ни к А-, ни к В-форме. К 24 противоионам (натрия) была добавлена дополнительная соль: 16 ионов натрия и 16 ионов хлора. Изменение концентрации солевого раствора производилось посредством изменения объема расчетной ячейки. Таким образом, в качестве управляющего параметра выступал объем ячейки, который изменялся от 50 до 1300 нм³. Ячейка представляла собой цилиндр высотой от 40 до 120 Å и диаметром от 40 до 120 Å. И для зерен ДНК, и для ионов мы использовали термостат Ланжевена, который естественным образом вводит в модель вязкость воды. В отличие от полноатомных моделей, наша КЗ модель позволяет варьировать

коэффициенты трения для зерен ДНК и ионов. В частности, мы можем рассматривать и случай «невязкой» воды (NVE ансамбль), когда трение ионов и ДНК отсутствует, и определяющее влияние на динамику системы оказывают ее инерционные свойства. В качестве граничных условий были выбраны отражающие стенки, что ближе к условиям нахождения ДНК в клетке, чем периодические граничные условия. Нами получены длинные молекулярно-динамические траектории для 23 значений концентрации соли в диапазоне от 0.1 до 0.9 М.

3. Гистограммы параметров порядка, динамика и род перехода

В качестве параметра порядка мы рассмотрели две величины, геометрическую и энергетическую: (среднюю по молекуле) ширину большой бороздки и энергию взаимодействия зерен Р (фосфатов) с ионами натрия. В ансамбле NVE в системе без трения (в «невязкой воде») для траекторий при разной концентрации дополнительной соли были вычислены автокорреляционные функции параметров порядка и, в соответствии со скоростью их убывания, выбрано время 10 нс между независимыми отсчетами для построения гистограмм параметров порядка. ДНК в невязкой воде демонстрирует максимальную подвижность, при включении трения этот интервал уже нельзя считать достаточно большим.

Мы построили гистограммы двух выбранных параметров порядка для ДНК в невязкой воде в ансамбле NVE при разных значениях концентрации дополнительной соли. Несмотря на то, что молекула ДНК была очень короткой, гистограммы оказались двугорбыми (см. рис. 2), что свидетельствует о первом роде перехода. Мы считали точкой перехода концентрацию, при которой площади под горбами были одинаковыми. Эта точка (0.37 М) оказалась одинаковой при анализе гистограмм для обоих, геометрического и энергетического, параметров порядка.

При малой концентрации соли ($c = 0.2$ М) наблюдалась преимущественно В-форма: средняя ширина большой бороздки была около 24 Å. Другие параметры спирали также соответствовали В-форме. Хорошо известно, что рибозные кольца ДНК переходят в конформацию С3'-endo (характерную для А-формы) и в водно-спиртовом растворе при небольших концентрациях спирта, и даже в воде [18]. В нашей модели при малой концентрации соли мы наблюдали редкие кратковременные переходы додекамера целиком в А-форму. Это хорошо видно из гистограммы для средней ширины бороздки. При концентрации 0.37 М молекула половину времени находится в А-форме, а половину в В-форме. При дальнейшем увеличении концентрации (0.65 М) В-форма встречается очень редко и основным состоянием становится А-форма.

4. Выводы

В широком диапазоне концентраций около точки перехода молекула ДНК из 12 пар оснований ведет себя как малый атомный кластер при переходе, которому в термодинамическом пределе соответствует фазовый переход первого рода. А именно, молекула не переходит в некое среднее между двумя фазами, критическое, состояние (которого нет для фазового перехода первого рода). Молекула за счет тепловых флуктуаций целиком перескакивает из одной формы в другую. При концентрациях вблизи точки перехода это происходит часто, вдали от неё – реже, и, таким образом, от управляющего параметра зависит вероятность нахождения ДНК в А- или В-форме. При внесении в модель трения ионов и молекулы ДНК о воду род и динамика перехода не изменяются, хотя перескоки между формами происходят намного реже и медленнее.

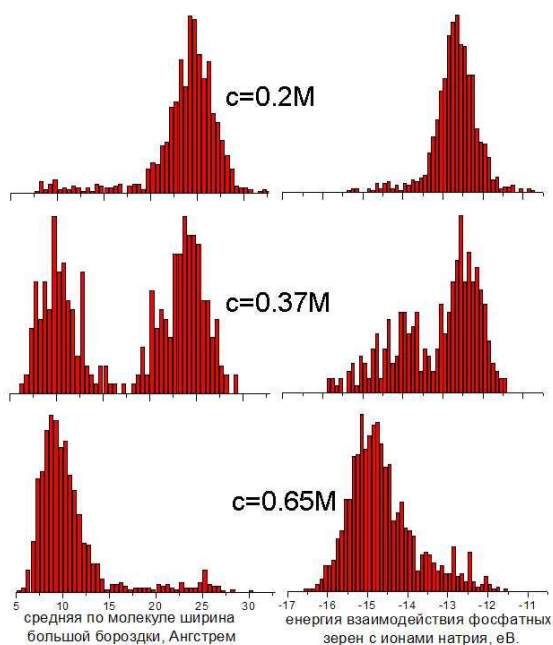


Рис. 2. Гистограммы параметров порядка при трех концентрациях до (0.2 М), вблизи (0.37 М) и после (0.65 М) перехода. Средняя по молекуле ширина большой бороздки указана в ангстремах, а энергия взаимодействия фосфатных зерен с ионами натрия в эВ. Общее число точек на каждой гистограмме – 1044. Время между отсчетами – 10 нс.

3. Благодарности

Работа финансировалась Российским Научным Фондом (грант РНФ 16-13-10302). Расчеты проводились в Межведомственном Суперкомпьютерном Центре Российской Академии Наук.

4. Список литературы

1. Ivanov V.I., Minchenkova L.E., Minyat E.E., Frank-Kamenetskii M.D., Schyolkina A.K. *J. Mol. Biol.* 1974. V. 87. P. 817–833.
2. Tolstorukov M.Y., Jernigan R.L., Zhurkin V.B. *J. Mol. Biol.* 2004. V. 337. P. 65–76. doi: [10.1016/j.jmb.2004.01.011](https://doi.org/10.1016/j.jmb.2004.01.011).
3. Lebrun A., Lavery R. *Biopolymers.* 1999. V. 49. P. 341–353.
4. Lu X.J., Shakked Z., Olson W. *J. Mol. Biol.* 2000. V. 300. P. 819–840. doi: [10.1006/jmbi.2000.3690](https://doi.org/10.1006/jmbi.2000.3690).
5. Ohya T. *Conformation and Transcription.* Springer US: Boston, 2005.
6. Timsit Y. *J. Mol. Biol.* 1999. V. 293. P. 835–853. doi: [10.1006/jmbi.1999.3199](https://doi.org/10.1006/jmbi.1999.3199).
7. Lee K.S., Bumbaca D., Kosman J., Setlow P., Jdrzejewski M.J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2008. V. 105. P. 2806–2811. doi: [10.1073/pnas.0708244105](https://doi.org/10.1073/pnas.0708244105).
8. Mohr S.C., Sokolov N.V., He C.M., Setlow P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1991. V. 88. 77–81.
9. Ivanov V.L., Minchenkova L.E., Burckhardt G., et al. *Biophys. J.* 1996. V. 71. P. 3344–3349. doi: [10.1016/S0006-3495\(96\)79527-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(96)79527-9).
10. Malenkov G., Minchenkova L., Minyat E., Schyolkina A., Ivanov V. *FEBS Lett.* 1975. V. 51. P. 38–42.
11. Jayaram B., Sprous D., Young M.A., Beveridge D.L. *J. Am. Chem. Soc.* 1998. V. 120. P. 10629–10633.
12. Mazur A.K. *J. Am. Chem. Soc.* 2003. V. 125. P. 7849–7859. doi: [10.1021/ja034550j](https://doi.org/10.1021/ja034550j).
13. Kovaleva N.A., Koroleva I.P., Mazo M.A., Zubova E.A. *J. Mol. Model.* 2017. V. 23. P. 66. doi: [10.1007/s00894-017-3209-z](https://doi.org/10.1007/s00894-017-3209-z).
14. Kovaleva N.A., Zubova E.A. *Doklady Physical Chemistry.* 2017. V. 475. P. 119–121. doi: [10.1134/S0012501617070028](https://doi.org/10.1134/S0012501617070028).
15. Franklin R.E., Gosling R.G. *Acta Crystallographica.* 1953. V. 6. P. 673–677. doi: [10.1107/S0365110X53001939](https://doi.org/10.1107/S0365110X53001939).
16. Schneider B., Cerny J., Svozil D., Cech P., Gelly J.-C., Brevern A.G. *Nucl. Acids Res.* 2014. V. 42. P. 3381. doi: [10.1093/nar/gkt1273](https://doi.org/10.1093/nar/gkt1273).
17. Johansson J. *Phys. Lett. A.* 2008. V. 372. P. 6301–6304. doi: [10.1016/j.physleta.2008.08.057](https://doi.org/10.1016/j.physleta.2008.08.057).
18. Wu Z., Delaglio F., Tjanda N., Zhurkin V., Bax A. *J. Biomol. NMR.* 2003. V. 26. P. 297–315.