

В. Г. ТУМАНЯН, Н. Г. ЕСИПОВА

**ОБЩИЙ МЕТОД ПОСТРОЕНИЯ СТРУКТУРЫ  
ДВУСПИРАЛЬНЫХ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ**

(Представлено академиком Н. В. Беловым 16 VII 1974)

Полное описание всех возможных структурных форм двуспиральных нуклеиновых кислот ограничено тем обстоятельством, что число параметров, определяющих структуру, достаточно велико. Однако есть возможность понизить это число с 6 до 4, приняв во внимание условие завязывания комплементарных пар. В корректно построенной структуре ДНК обязательно наличие оси 2-го порядка, переводящей один сахаро-фосфатный остаток до гликозидных связей включительно в другой (хотя, быть может, для весьма специальных последовательностей соответствующие атомы будут переводиться осью лишь приблизительно). При этом гликозидные связи в соседних цепях должны быть ориентированы так, чтобы основания, к ним присоединенные, могли образовать водородные связи друг с другом. Нуклеотидная единица с присоединенной жесткой комплементарной парой показана на рис. 1.

Соединим попарно атомы азотов и углеродов гликозидных связей, принадлежащих разным цепочкам. Через середины соединяющих их прямых (точки *A* и *B*) проведем прямую. Если последняя прямая пересечет ось спирали и окажется ей перпендикулярной, то построена корректная структура ДНК. Условия перпендикулярности и пересечения соответствуют двум независимым уравнениям, в принципе позволяющим два параметра (двухгранных угла) выразить через остальные четыре.

В системе координат, связанной с осью спирали, эти условия имеют вид

$$\tilde{z}_A = \tilde{z}_B, \quad (1)$$

$$\tilde{y}_B / \tilde{x}_B = \tilde{y}_A / \tilde{x}_A. \quad (2)$$

В системе координат, связанной с химической единицей, их вид

$$(x_B - x_A)l_3 + (y_B - y_A)m_3 + (z_B - z_A)n_3 = 0, \quad (3)$$

$$\begin{vmatrix} x_B + l_1 r_0 & y_B + m_1 r_0 & z_B + n_1 r_0 \\ l_3 & m_3 & n_3 \\ x_B - x_A & y_B - y_A & z_B - z_A \end{vmatrix} = 0; \quad (4)$$

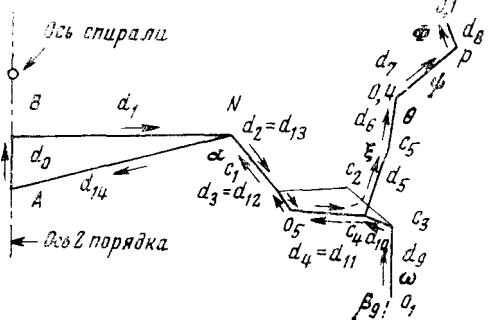


Рис. 1. Проведение спирального контура в асимметричной единице ДНК (проекция на плоскость, перпендикулярную оси спирали)

здесь  $l_1, m_1, n_1, l_3, m_3, n_3$  — направляющие косинусы осей системы координат, связанной со спиральной (ось *z* совпадает с осью спирали) осью, в системе координат, связанной с химической единицей (локальной),  $r_0$  — расстояние от оси спирали до начала координат локальной системы.

Выберем спиральный контур так, чтобы он, проходя через основную цепь, делал петлю через отрезок  $AB$  (рис. 1). Первую локальную систему координат выберем так, чтобы ось  $x$  совпала с прямой  $AB$  (все локальные системы координат расположены осью  $x$  вдоль химической связи, а осью  $y$  в плоскости, образованной последовательными связями). Теперь  $x_A = y_A = z_A = y_B = z_B = 0$  и система примет вид

$$l_3 = 0, \quad (5)$$

$$m_1 n_3 - m_3 n_1 = 0. \quad (6)$$

Воспользовавшись выражениями работы (4), уравнение (6) можно привести к виду

$$R_x \sin t + (\cos t - 1)(m_3 R_z - n_3 R_y) = 0, \quad (7)$$

где  $t$  — угол поворота на единицу спирали, а  $R$  — вектор, соединяющий начала первой и последней локальных систем координат, составляющих единицу спирали.

После преобразований система (5), (7) примет вид

$$M_{32} = M_{23}, \quad (8)$$

$$(1 + M_{11} + M_{22} + M_{33})R_x + (M_{21} - M_{12})R_y + (M_{31} - M_{13})R_z = 0. \quad (9)$$

Выберем в качестве независимых параметров двугранные углы  $\chi$ ,  $\xi$ ,  $\theta$ ,  $\phi$  и выразим с помощью (8), (9) углы  $\varphi$  и  $\omega$  через них. Матрицу  $M$  и вектор  $R$  можно записать как

$$M = HKZ, \quad (10)$$

$$R = R_8 + HK(d_9 + Wd_{10} + Fd_4 + Cd_3 + Ud_2 + Vd_{14}), \quad (11)$$

где матрица  $K$  определится как

$$K = M_\varphi M_\beta M_\omega = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos \varphi & -\sin \varphi \\ 0 & \sin \varphi & \cos \varphi \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \cos \beta_9 & -\sin \beta_9 & 0 \\ \sin \beta_9 & \cos \beta_9 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos \omega & -\sin \omega \\ 0 & \sin \omega & \cos \omega \end{pmatrix} \quad (12)$$

Матрица  $H$  — произведение всех матриц, отвечающих обходу вдоль спирального контура, до углов  $\varphi$ ,  $\beta_9$ ,  $\omega$ , а матрица  $Z$  — после этих углов. Матрицы  $Z$ ,  $V$ ,  $U$ ,  $G$ ,  $F$ ,  $W$  содержит каждая на 2 вращения меньше, чем предыдущая. Вектор  $R_8$  проведен из точки  $A$  в точку  $P$ , а  $d_9$ ,  $d_{10}$ ,  $d_4$ ,  $d_3$ ,  $d_2$ ,  $d_{14}$  — длины соответствующих связей (рис. 1). Расписав матричные элементы уравнения (8) из (10), получим

$$F(p_i^0) = p_0^0 + p_1^0 \cos \varphi + p_2^0 \sin \varphi + p_3^0 \cos \omega + p_4^0 \sin \omega + p_5^0 \cos \varphi \cos \omega + p_6^0 \sin \varphi \sin \omega + p_7^0 \sin \varphi \cos \omega + p_8^0 \cos \varphi \sin \omega = 0, \quad (13)$$

где

$$\begin{aligned} p_0^0 &= (H_{31}Z_{12} - H_{21}Z_{13}) \cos \beta_9, & p_1^0 &= (H_{32}Z_{12} - H_{22}Z_{13}) \sin \beta_9, \\ p_2^0 &= (H_{33}Z_{12} - H_{23}Z_{13}) \sin \beta_9, & p_3^0 &= (H_{21}Z_{23} - H_{31}Z_{22}) \sin \beta_9, \\ p_4^0 &= (H_{31}Z_{32} - H_{21}Z_{33}) \sin \beta_9, & p_5^0 &= (H_{32}Z_{22} - H_{22}Z_{23}) \cos \beta_9 + H_{33}Z_{32} - H_{23}Z_{33}, \\ p_6^0 &= (H_{23}Z_{33} - H_{33}Z_{32}) \cos \beta_9 + H_{22}Z_{23} - H_{32}Z_{22}, & & \\ p_7^0 &= (H_{33}Z_{22} - H_{23}Z_{23}) \cos \beta_9 + H_{22}Z_{33} - H_{32}Z_{32}, & & \\ p_8^0 &= (H_{22}Z_{33} - H_{32}Z_{32}) \cos \beta_9 + H_{33}Z_{22} - H_{23}Z_{23}. & & \end{aligned} \quad (14)$$

Отсюда приходим к уравнению

$$(a_0 \tau^2 + a_3 \tau + a_2) \lambda^2 + (a_1 \tau^2 + a_5 \tau + a_7) \lambda + (a_1 \tau^2 + a_6 \tau + a_8) = 0, \quad (15)$$

где

$$a_0 = p_0^0 - p_1^0 - p_3^0 + p_5^0, \quad a_1 = p_0^0 - p_1^0 + p_3^0 - p_5^0, \quad a_2 = p_0^0 + p_1^0 - p_3^0 - p_5^0, \quad (16)$$

$$\begin{aligned} a_3 &= 2(p_2^0 - p_7^0), & a_4 &= 2(p_4^0 - p_8^0), & a_5 &= 4p_6^0, & a_6 &= 2(p_2^0 + p_7^0), \\ a_7 &= 2(p_4^0 + p_8^0), & a_8 &= p_0^0 + p_1^0 + p_3^0 + p_5^0; \\ \tau &= \operatorname{tg}(\varphi/2), & \lambda &= \operatorname{tg}(\omega/2). \end{aligned} \quad (17)$$

Аналогично, хотя весьма громоздко, расписывается уравнение (9). Элементы  $M$  выражаются из (10), а компоненты  $R$  из (11). Уравнение (9) примет вид

$$F(p_i^1)F(p_i^2)+F(p_i^3)F(p_i^4)+F(p_i^5)F(p_i^6)=0, \quad (18)$$

где  $F(p)$  — аналогично (13); выражения для  $p_i^k$  выводятся без принципиальных затруднений, например, для  $p_i^1$ :

$$\begin{aligned} p_0^1 &= (H_{11}Z_{11}+H_{21}Z_{12}+H_{31}Z_{13}) \cos \beta_9 + 1, \\ p_1^1 &= (H_{12}Z_{11}+H_{22}Z_{12}+H_{32}Z_{13}) \sin \beta_9, \\ p_2^1 &= (H_{13}Z_{11}+H_{23}Z_{12}+H_{33}Z_{13}) \sin \beta_9, \\ p_3^1 &= -(H_{11}Z_{21}+H_{21}Z_{22}+H_{31}Z_{23}) \sin \beta_9, \\ p_4^1 &= (H_{11}Z_{31}+H_{21}Z_{32}+H_{31}Z_{33}) \sin \beta_9, \end{aligned} \quad (19)$$

$$\begin{aligned} p_5^1 &= (H_{12}Z_{21}+H_{22}Z_{22}+H_{32}Z_{23}) \cos \beta_9 + H_{13}Z_{31}+H_{23}Z_{32}+H_{33}Z_{33}, \\ p_6^1 &= -(H_{13}Z_{31}+H_{23}Z_{32}+H_{33}Z_{33}) \cos \beta_9 + H_{12}Z_{21}+H_{22}Z_{22}+H_{32}Z_{23}, \\ p_7^1 &= (H_{13}Z_{21}+H_{23}Z_{22}+H_{33}Z_{23}) \cos \beta_9 + H_{12}Z_{31}+H_{22}Z_{32}+H_{32}Z_{33}, \\ p_8^1 &= -(H_{12}Z_{31}+H_{22}Z_{32}+H_{32}Z_{33}) \cos \beta_9 + H_{13}Z_{21}+H_{23}Z_{22}+H_{33}Z_{23}, \end{aligned}$$

а для  $p_i^2$

$$\begin{aligned} p_0^2 &= x_8 + \cos \beta_9 H_{11}c_1, & p_1^2 &= \sin \beta_9 H_{12}c_1, & p_2^2 &= \sin \beta_9 c_1, \\ p_3^2 &= -\sin \beta_9 H_{11}c_2, & p_4^2 &= \sin \beta_9 H_{11}c_3, & p_5^2 &= \cos \beta_9 H_{12}c_2 + H_{13}c_3, \\ p_8^2 &= -\cos \beta_9 H_{12}c_3 - H_{13}c_2, \end{aligned} \quad (20)$$

где  $x_8$  — компонента  $R_8$ ,

$$c_1 = d_9 + W_{11}d_{10} + F_{11}d_4 + G_{11}d_3 + U_{11}d_2 + V_{11}d_{14},$$

$$c_2 = W_{21}d_{10} + F_{21}d_4 + G_{21}d_3 + U_{21}d_2 + V_{21}d_{14},$$

$$c_3 = W_{31}d_{10} + F_{31}d_4 + G_{31}d_3 + U_{31}d_2 + V_{31}d_{14}$$

От (18) переходим к

$$\begin{aligned} &\{(a_{10}\tau^2 + a_{13}\tau + a_{12})\lambda^2 + (a_{14}\tau^2 + a_{15}\tau + a_{17})\lambda + a_{11}\tau^2 + a_{16}\tau + a_{18}\} \cdot \\ &\{(b_{10}\tau^2 + b_{13}\tau + b_{12})\lambda^2 + (b_{14}\tau^2 + b_{15}\tau + b_{17})\lambda + b_{11}\tau^2 + b_{16}\tau + b_{18}\} + \\ &+ \{ \dots \} \{ \dots \} + \{ \dots \} \{ \dots \} = 0. \end{aligned} \quad (21)$$

Здесь выписано только первое из 3 произведений. Переход от  $p_i^k$  к  $a, b, \dots$  осуществляется по формулам, аналогичным (16).

Систему (13), (21) легко преобразовать к виду

$$(P_1\tau^2 + Q_1\tau + R_1)\lambda^2 + (P_2\tau^2 + Q_2\tau + R_2)\lambda + P_3\tau^2 + Q_3\tau + R_3 = 0, \quad (22)$$

$$\begin{aligned} &(A_1\tau^4 + B_1\tau^3 + C_1\tau^2 + D_1\tau + E_1)\lambda^4 + (A_2\tau^4 + B_2\tau^3 + C_2\tau^2 + D_2\tau + E_2)\lambda^3 + \\ &+ (A_3\tau^4 + B_3\tau^3 + C_3\tau^2 + D_3\tau + E_3)\lambda^2 + (A_4\tau^4 + B_4\tau^3 + C_4\tau^2 + D_4\tau + E_4)\lambda + \\ &+ (A_5\tau^4 + B_5\tau^3 + C_5\tau^2 + D_5\tau + E_5) = 0, \end{aligned} \quad (23)$$

или в сокращенных обозначениях

$$g_1\lambda^2 + g_2\lambda + g_3 = 0, \quad (24)$$

$$h_1\lambda^4 + h_2\lambda^3 + h_3\lambda^2 + h_4\lambda + h_5 = 0. \quad (25)$$

Условие равенства нулю результата (2) системы даст уравнение относительно  $\tau$

$$\begin{vmatrix} g_1 & g_2 & g_3 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & g_1 & g_2 & g_3 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & g_1 & g_2 & g_3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & g_1 & g_2 & g_3 \\ h_1 & h_2 & h_3 & h_4 & h_5 & 0 \\ 0 & h_1 & h_2 & h_3 & h_4 & h_5 \end{vmatrix} = 0. \quad (26)$$

Каждое из слагаемых в уравнении (26) в общем случае имеет вид

$$h_i h_m g_i^2 g_j g_k.$$

Подставив выражения для  $P_i, Q_i, R_i, A_i, B_i, C_i, D_i, E_i$ , получим после весьма громоздких преобразований коэффициенты полинома 16 степени

$$\sum_{n=0}^{16} N_n \tau^n = 0. \quad (27)$$

## Нахождение зависимых параметров для А- и В-форм ДНК

| № струк-<br>туры | Корни резуль-<br>танта<br>φ, град | Корни си-<br>стемы ω | Расстояние<br>от точки А<br>по оси спира-<br>ли r, А | Поворот<br>на нуклео-<br>тид<br>t, град | Трансляция<br>на нуклео-<br>тид h, А | № струк-<br>туры | Корни резуль-<br>танта<br>φ, град | Корни си-<br>стемы ω | Расстояние<br>от точки А<br>по оси спира-<br>ли r, А | Поворот<br>на нуклео-<br>тид<br>t, град | Трансляция<br>на нуклео-<br>тид h, А |
|------------------|-----------------------------------|----------------------|--|---|--------------------------------------|------------------|-----------------------------------|----------------------|--|---|--------------------------------------|
|                  |                                   |                      |  |   |                                      |                  |                                   |                      |  |   |                                      |
| 1                | 0                                 | -59,8                | 7,2  | 179,9                                   | 0                                    | 17               | 0                                 | -112,2               | 7,7  | 179,5                                   | 3,9                                  |
| 2                | 0                                 | -59,9                | 7,2  | 179,9                                   | 0                                    | 18               | 0,1                               | -112,3               | 7,7  | 179,5                                   | 3,9                                  |
| 3                | -2,6                              | -58,1                | 7  | 179,9                                   | 1,9                                  | 19               | 37,7                              | -179,3               | 8,4  | -179,9                                  | 4,2                                  |
| 4                | -2,6                              | -58,0                | 7,1  | -179,9                                  | 0                                    | 20               | 37,9                              | 179,6                | 8,4  | -179,9                                  | 4,2                                  |
| 5                | -9,3                              | -53,6                | 7  | 179,9                                   | 0                                    | 21               | 43,8                              | 167,7                | 8,4  | 179,9                                   | 4,3                                  |
| 6                | -25,1                             | -43,8                | 6,9  | -179,9                                  | 0                                    | 22               | 44,9                              | 165,3                | 8,4  | -179,9                                  | 4,3                                  |
| 7                | -25,1                             | 147,2                | 1,7  | 31,5                                    | 3,8                                  | 23               | 46,2                              | 162,6                | 8,3  | 179,9                                   | 4,3                                  |
| 8                | -46,4                             | -31,3                | 7  | -179,9                                  | 0                                    | 24               | 47,2                              | 160,3                | 8,3  | 179,9                                   | 4,3                                  |
| 9                | -46,4                             | 177,7                | 6,9  | 32,7                                    | 2,5                                  | 25               | -95,4                             | -34,7                | 8,4  | 179,7                                   | 5,5                                  |
| 10               | 67,4                              | -120,5               | 9  | -179,9                                  | 0,3                                  | 26               | -95,4                             | 155,3                | 2,2  | 35,8                                    | 3,4                                  |
| 11               | -85,8                             | -86,4                | 8  | 179,9                                   | 0,1                                  | 27               | 120,4                             | 46,9                 | 5,9  | 179,5                                   | 5,6                                  |
| 12               | 89,9                              | -151,4               | 9  | 179,9                                   | 3,7                                  | 28               | -170                              | 1,1                  | 7,7  | 179,8                                   | 6,2                                  |
| 13               | 89,9                              | -151,3               | 9  | -179,9                                  | 3,7                                  | 29               | -180                              | 6,3                  | 7,4  | 179,7                                   | 6,2                                  |
| 14               | 107,5                             | -179,8               | 9,1  | 179,9                                   | 0,3                                  |                  |                                   |                      |  |   |                                      |
| 15               | 107,6                             | 179,9                | 9,1  | -179,9                                  | 0,3                                  |                  |                                   |                      |  |   |                                      |
| 16               | 180                               | 66,7                 | 9,3  | -179,9                                  | 0,7                                  |                  |                                   |                      |  |   |                                      |

Корни полинома дадут, принимая во внимание (17), значения φ; после подстановки в (15) определим ω.

В табл. 1 показаны результаты расчета для А- и В-форм ДНК. Значения χ, ξ, θ, ψ и других геометрических параметров взяты из (3). С помощью программы, написанной на ФОРТРАНе, мы рассчитали, согласно развитому методу, значения φ и ω. Видно, что А-форма имеет 12 различных вещественных корней результата (в табл. 1 значения корней пересчитаны в угловые градусы по (17)). Из 16 корней системы (15), (21) 14 соответствуют структурам складчатого типа с  $t=180^\circ$ . Это оригинальные структуры с остовом внутри и основаниями снаружи. Корни 7 и 9 соответствуют обычным структурам ДНК, причем значения для 9-го корня совпадают с арноттовскими (3). Для В-формы имеется также 12 корней результата. Складчатым структурам соответствуют 12 корней системы и одно решение (№ 26 в табл. 1) совпадает с результатом (3). Таким образом, значения углов, которые у Арнотта являются независимыми, мы получили с помощью специальных уравнений как функции других параметров.

Тем самым решена задача полного описания конформаций двуспиральной пукленовой кислоты, так как развитый метод позволяет ограничить рассмотрение только спиралями с корректным спариванием, одновременно понижая размерность задачи с 6 до 4. Каждая конформация из получаемого таким образом набора легко может быть оценена с точки зрения энергетического или рентгенографического критерия. Забегая вперед заметим, что, как оказалось, число возможных вариантов структур больше, чем те, которые описаны в рентгеноструктурных работах. Рассмотренный подход позволит оценить типы возможных топологически переходов между различными структурными формами ДНК и РНК.

Институт молекулярной биологии  
Академии наук СССР  
Москва

Поступило  
15 VII 1974

## ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

<sup>1</sup> V. G. Tumanyan, Biopolymers, v. 9, 955 (1970). <sup>2</sup> Г. Корн, Т. Корн, Справочник по математике, «Наука», 1973. <sup>3</sup> S. Arnott, D. W. L. Hukins, Biochem. Biophys. Res. Commun., v. 47, 1504 (1972).