

А. А. Илюхин, д-р физ.-мат. наук, проф., aleilyukhin@yandex.ru,
Таганрогский институт имени А. П. Чехова (филиал) ФГБОУ ВО "РГЭУ (РИНХ)", г. Таганрог,
Д. В. Тимошенко, канд. физ.-мат. наук, доц., dmitrytim@sfedu.ru,
Южный федеральный университет, г. Таганрог

Управление конформациями молекул ДНК с помощью геометрических и физических параметров

Рассматривается концептуальный подход к задаче управления пространственными конфигурациями молекул ДНК. Работа носит проблемный характер и является обобщением исследований авторов в области моделирования поведения и структуры ДНК методами механики деформируемого твердого тела. Предметом исследований в настоящей работе служит вопрос о применимости методов теории управления к объекту живой природы на примере молекулы ДНК. В работе рассматриваются как вопросы управляемости на примерах влияния параметров молекулы на ее конфигурацию, так и вопросы наблюдаемости и идентификации параметров молекулы на основе видимой конфигурации в естественной среде. Приводится краткий обзор результатов, полученных авторами в части адаптации к объектам исследования существующих и разработки новых математических моделей деформируемых упругих объектов с учетом их внутренней структуры. В основу предлагаемого подхода положена концепция перехода с помощью известных методов молекулярной динамики от многоэлементной дискретной среды к континууму, содержащему моментные напряжения. С этой целью в предшествующих работах авторов получена зависимость компонентов тензоров деформаций, силовых и моментных напряжений от различных видов потенциалов межатомного взаимодействия (потенциал Ленарда — Джонса, потенциал Борна — Мейера и др.). Необходимость выбора в качестве базовой модели континуума, содержащего моментные напряжения, диктуется особенностями основного объекта исследования — молекул нуклеиновых кислот и биополимеров — обладающих несколькими степенями свободы вращательных движений. Также в качестве примера рассмотрен случай, для которого осуществлена редукция от трехмерной задачи несимметричной теории упругости к одномерной посредством расщепления трехмерной задачи на совокупность двумерной и одномерной задач. Указаны кинематические параметры, которые необходимо привлечь, чтобы вместе с системой дифференциальных уравнений Кирхгофа получить замкнутую систему уравнений одномерной моментной теории стержней. Остальные геометрические величины найдены из определяющих их соотношений. Предлагаемый подход согласуется с современными тенденциями в области молекулярного моделирования в биофизике и физико-химической биологии и представляется перспективным в решении задач управления генетическими и биохимическими процессами с участием ДНК.

Ключевые слова: управление конформациями ДНК, упругий стержень, идентификация параметров динамических систем

Введение

В работе рассматривается общая постановка и методология решения задачи управления пространственными конфигурациями макромолекул биологического происхождения, в первую очередь, молекулами ДНК.

Получение заданной пространственной конфигурации (или, в терминах молекулярной динамики, конформации) молекулы ДНК имеет исключительное значение в таких областях, как генная терапия и клеточная медицина. Это связано с тем, что одним из объективных и общепризнанных свойств молекулы ДНК, отвечающих за передачу наследственной информации, является последовательность и периодичность в молекуле ее базовых элементов — нуклеотидных оснований, а также структурный состав этих элементов. Физическое объяснение важности этих свойств заключается в:

- слабом взаимодействии этих оснований (близодействии);
- определяющем свойстве молекулы синтезе соответствующих электромагнитных полей;
- движении свободных электронов в молекуле под действием внешних факторов, которое формирует изменения во внутреннем взаимодействии, что приводит к появлению новых конформаций (естественное равновесие внутреннего взаимодействия).

В связи с тем что изменение конформаций молекулы приводит к изменению взаимного положения частиц молекулы, а следовательно, к появлению новых близодействующих участков и возможному исчезновению подобных участков, имевших место в прежней конформации, можно говорить о новых свойствах молекулы как следствии изменившегося электромагнитного поля, определяемого конфигурацией составляющих.

Таковы в общих чертах физические процессы, связанные с изменением конформации ДНК. Эти процессы, в свою очередь, лежат в основе передачи генетической информации и регулирования биохимических процессов внутри клетки.

Описанные процессы показывают необходимость исследования конформаций молекулы, о чем свидетельствуют многочисленные работы, лишь малая часть которых приведена в списке источников [1—8].

Другой важной задачей является определение зависимости от конформаций внутренних параметров молекулы [9—11]. Влияние изменений значений параметров молекулы на конкретный вид ее конформации дает возможность через эти параметры влиять на конформации, устанавливать определенный их вид с соответствующими свойствами молекулы.

В то же время описанный процесс изменения электромагнитных характеристик молекулы в зависимости от изменения ее пространственной конфигурации наводит на мысль об использовании этого естественного процесса в качестве канала управления конформацией молекулы. Механизм управляющего воздействия представляется достаточно тривиальным: генерация электромагнитных полей заданных характеристик в пространственной окрестности, окружающей молекулу, что вызовет изменение электронного баланса внутримолекулярных структур, в свою очередь приводящее к изменению пространственной конфигурации молекулы в целом.

В отличие от традиционно рассматриваемых в теории управления технических систем, ДНК является объектом живой природы. Поэтому в первую очередь необходимо предложить обоснованную парадигму исследования, в рамках которой можно было бы построить математическую модель макромолекулы как объекта управления и указать соответствующие управляющие параметры.

В качестве такой парадигмы предлагается теория упругости, и соответственно в качестве модели объекта рассматривается модель деформируемого упругого тела.

Предварительным соображением, говорящим в пользу этого подхода, является распространение практики проведения компьютерного моделирования отдельных молекул и их систем не в рамках аппарата квантовой механики, наиболее полно описывающей строение

вещества, а используя набор допущений и приближений, упрощающих природу процесса, но позволяющих решить задачу в целом.

Одним из ключевых допущений подобного рода является гипотеза о представимости молекулы в виде упругого тела, которое может быть подвергнуто сосредоточенным либо распределенным силовым воздействиям. В настоящей работе авторами взято за основу представление молекулы в качестве одномерного объекта — упругого стержня, что позволяет применить результаты предыдущих работ авторов [12—16] в области моделирования молекулярных систем методами теории упругости к задаче управления конфигурациями молекул.

Впервые данный подход был предложен в работах Д. Хёрста и Р. Бенхема [2, 3], которые рассматривали молекулу ДНК в виде упругого стержня, равновесные состояния которого описываются классической системой уравнений Кирхгофа — Клебша. И хотя такой подход, на первый взгляд, содержит заметную долю примитивизма, на практике он обладает потенциалом для существенного продвижения в решении задач молекулярного дизайна и, в частности, в области конформационного анализа. Это связано с тем, что слабостью утвердившихся в настоящее время в молекулярном дизайне методов (например, метода эмпирических силовых полей, метода молекулярной динамики или метода Монте-Карло) является то, что практически всегда уравнения, осуществляющие переход от молекулярных параметров к свойствам вещества, т. е. к макроскопическим свойствам, приходится решать численно. Таким образом, эффективность решения задач в значительной мере определяется вычислительными ресурсами, которыми располагают исследователи. Кроме того, моделирующие системы содержат большое число основных уравнений и вспомогательных соотношений, поскольку исследуемые молекулы имеют сложное атомное строение. В то же время представление исследуемых молекул в виде упругих поверхностей или одномерных упругих объектов (упругих стержней) позволяет, с одной стороны, уйти от перечисленных трудностей, а с другой — получить исчерпывающие представления как о процессах во внутренней структуре молекул, так и об их пространственной конфигурации и их взаимосвязи.

В то же время подход, предложенный Д. Хёрстом и Р. Бенхемом для описания пове-

дения молекул, обладает рядом принципиальных недостатков, связанных с тем, что модель Кирхгофа — Клебша, описывающая деформации упругого стержня, основана на представлениях о симметричности тензоров напряжений и деформаций, возникающих в упругом теле под действием внешних воздействий. Такая гипотеза не отражает процессы, происходящие в естественных молекулярных системах, является слишком упрощенной, поскольку модель Кирхгофа — Клебша основывается на классической теории упругости.

По этой причине Д. Хёрст и Р. Бенхем в своих работах не продвинулись дальше формальных постановок задач описания поведения молекулы ДНК в целом уравнениями Кирхгофа — Клебша.

Авторам данной работы удалось устранить указанные недостатки, используя модели сплошных сред, каждая из которых позволяет учесть определенный вид внутренних взаимодействий или начального состояния молекулы как объекта управления и соответствующим образом скорректировать систему уравнений модели [16, 18, 19].

В то же время в работе [17] в нелинейной постановке был разработан общий метод определения пространственных форм равновесия деформируемых стержней. В работах [16, 18] осуществлена редукция от трехмерной задачи теории упругости к системе двумерной и одномерной задач, и одномерная задача взята в качестве модели, описывающей процесс деформации объекта. Это позволяет рассмотреть задачу управления пространственными формами равновесия как задачу управления системой с сосредоточенными параметрами.

Особенностью метода анализа форм равновесия, разработанного в работе [17], является возможность установить все допустимые формы устойчивого равновесия объекта, соответствующие определенному классу воздействий. Воздействия, в свою очередь, можно охарактеризовать соответствующим решением системы уравнений объекта (в нашем случае системы уравнений Кирхгофа — Клебша, скорректированной в соответствии с выбором модели сплошной среды). Отдельное преимущество рассматриваемого подхода состоит в том, что нет необходимости интегрировать уравнения объекта, поскольку, как показано в работах [16, 18, 19], известные решения с соответствующими уточнениями могут обобщаться для скорректированных уравнений.

Сказанное, в первую очередь, относится к точным решениям системы уравнений деформации. Однако именно точные решения являются ключевым инструментом классификации естественных форм равновесия исследуемых объектов, или, говоря языком техники, допустимых режимов функционирования системы.

Для целей определения конфигурации точные решения обладают большим преимуществом, поскольку они содержат много параметров, т. е. потенциально много типов возможных взаимодействий внутри молекул, которые определяют упругие свойства молекул и их конформации в зависимости от разного класса действующих сил.

Параметры, входящие в конкретное точное решение, являются безразмерными, поэтому определяют классы допустимых форм равновесия лишь на качественном уровне. По сути, множество допустимых для существования данного решения значений параметров задает в пространстве состояний системы гиперповерхность, каждая точка которой соответствует устойчивой форме равновесия.

Для оценки характеристик направленных воздействий, переводящих молекулу в желаемую форму равновесия, необходим переход к размерным значениям параметров, позволяющих соотносить характеристики внешних воздействий с изменениями внутренних состояний молекулярной системы.

В рамках рассматриваемой идеи направленного воздействия на структуру электромагнитных полей внутри молекулы переход к размерным параметрам означает, например, что в качестве критериев оптимизации управляющих воздействий можно выбрать напряженности электрического и магнитного полей или потенциал электрического поля.

Переход к размерным параметрам математической модели также необходим при решении задач, связанных с идентификацией физических параметров молекулы. Выявление связи "конформация—параметры" позволит более полно ответить на вопросы о связи между формой ДНК и ее функциями в молекулярном комплексе клеточного ядра. Анализ связи "параметры—конформация" позволит решить задачу управления конформацией через воздействия на внутренние параметры молекулы внешними факторами, например, электромагнитными полями.

Постановка задачи и уравнения модели

Базовую систему уравнений деформации эквивалентного молекуле упругого стержня, следуя работе [17], запишем в виде

$$\frac{d}{ds}(\mathbf{M} + \lambda) = (\mathbf{M} + \lambda) \times \boldsymbol{\omega} + \mathbf{P}(\mathbf{e} \times \boldsymbol{\gamma}), \quad \frac{d}{ds}\boldsymbol{\gamma} = \boldsymbol{\gamma} \times \boldsymbol{\omega}, \quad (1)$$

где $\boldsymbol{\omega}$ ($\omega_1, \omega_2, \omega_3$) — вектор Дарбу оси стержня; $\mathbf{P}$ — равнодействующая концевых сил; $\mathbf{M}$ (M_1, M_2, M_3) — вектор-момент внутренних сил; $\boldsymbol{\gamma}$ ($\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3$) — единичный вектор вдоль концевой силы; $\mathbf{e}$ (e_1, e_2, e_3) — единичный вектор касательной к оси стержня; вектор λ ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) характеризует форму оси стержня в первоначальном состоянии. Дифференцирование по дуговой координате s проводится в главных осях изгиба и кручения.

Система дифференциальных уравнений (1) содержит девять неизвестных величин: M_i, γ_i, ω_i ($i = 1, 2, 3$), поэтому является незамкнутой. Для того чтобы получить недостающие три уравнения, привлекают к рассмотрению уравнения теории упругости. В классической теории стержней Кирхгофа эти замыкающие уравнения имеют вид

$$M_i + \lambda_i = \sum_{j=1}^3 B_{ij}(\omega_j - \omega_j^0), \quad (2)$$

где ω_j^0 — компоненты в главных осях изгиба и кручения вектора Дарбу $\boldsymbol{\omega}^0$ для недеформированного состояния; B_{ij} — компоненты матрицы жесткостей стержня. В дальнейшем рассматриваются изотропные стержни ($B_{ij} = 0, i \neq j$).

Система уравнений (1) совместно с замыкающими соотношениями (2) допускает два обших интеграла:

$$\gamma_1^2 + \gamma_2^2 + \gamma_3^2 = 1; \quad (3)$$

$$M_1\gamma_1 + M_2\gamma_2 + M_3\gamma_3 = K, \quad (4)$$

третий интеграл (интеграл энергии), в случае равенства нулю недиагональных компонентов матрицы жесткостей, имеет вид

$$B_{11}\omega_1^2 + B_{22}\omega_2^2 + B_{33}\omega_3^2 - 2P\gamma_1 = 2H. \quad (5)$$

Во многих случаях процедура интегрирования системы (1) сводится к поиску четвертого интеграла, которого в соответствии с теорией последнего множителя Якоби достаточно для получения основных переменных в виде функции дуговой координаты [17, 20].

Схематическое представление молекулы ДНК в качестве упругого стержня показано на рис. 1 (см. вторую сторону обложки).

Суть механической модели молекулы ДНК (рис. 1) состоит в том, что молекуле ставится в соответствие упругий стержень, ось которого совпадает с гипотетической осью молекулы, а боковая поверхность — с гипотетической боковой поверхностью молекулы, механические характеристики которого близки к молекуле ДНК. Поведение такого стержня под действием внешних сил будет эквивалентно поведению молекулы ДНК, взаимодействующей с внешней средой.

Дополнительно отметим, что такое представление возможно благодаря уникальным по молекулярным меркам масштабам молекулы ДНК: от нескольких тысяч нанометров до нескольких сантиметров.

Система (1) с уравнениями связи в форме (2) описывает деформации изотропного стержня постоянного поперечного сечения. С помощью такой модели удобно анализировать общую геометрию молекулы, не касаясь вопросов внутренних взаимодействий. Как показали исследования, для задач качественного анализа геометрии во многих случаях этого оказывается достаточно [13–15]. Для задач идентификации параметров модель вида (1)–(2) может оказываться грубой, поскольку не учитывает внутренние взаимодействия. В этом случае в зависимости от выбора гипотез о свойствах сплошной среды соотношения (2) корректируются либо получаются с помощью редукции трехмерной задачи теории упругости [14–19].

Особое значение уточнение модели приобретает в связи с наличием внутримолекулярных параметров, которые могут приводить к появлению большого числа дополнительных степеней свободы. Речь идет о таких величинах, как валентные и торсионные углы [10, 16] (рис. 2, см. вторую сторону обложки).

На рис. 2 начальные значения валентного и торсионного углов обозначены соответственно α_0, φ_0 . Необходимость учета этих специфических параметров ведет к рассмотрению сплошной среды с вращательными и нецентральными взаимодействиями частиц [16–18].

Для системы (1) с уравнениями связи (2) либо их модификацией ставятся две задачи: задача выявления связи "параметры—конформация" и задача выявления связи "конформация—параметры" (задача идентификации).

Решение первой задачи можно проиллюстрировать на примере точных решений системы (1) для различной формы соотношений (2).

Решение второй задачи может опираться на методы теории наблюдения динамических систем [20–23].

Задача управления

Приведем примеры реализации общего подхода к задаче управления конформациями, развитого в работах [16–18].

Пример 1. Моделирование для случая анизотропии свойств молекулы

Пусть параметры системы (1)–(2) удовлетворяют следующим условиям:

$$e_1 = 1, e_2 = 0, e_3 = 0, \\ B_{22} = B_{33}, B_{ij} = 0 \ (i \neq j), \lambda_3 = 0,$$

λ_1 и λ_2 — константы, что указывает на то, что ось молекулы в естественном состоянии — винтовая линия, это соответствует наиболее часто наблюдаемой форме молекулы в естественном состоянии. Рассматриваемый случай соответствует анизотропии физических свойств молекулы с наличием плоскости упругой симметрии.

Введем безразмерные величины

$$M_1 = \lambda_2 x, M_2 = \lambda_2 y, M_3 = \lambda_2 z, \\ g = B_{22}/B_{11}, p = B_{22}P/\lambda_2^2, k = pK/\lambda_2^2, \quad (6) \\ 2h = 2B_{22}H/\lambda_2^2, \lambda_1 = r\lambda_2.$$

Рассмотрим случай, когда для постоянных, входящих в интегралы (4), (5), выполняются условия, которые с помощью безразмерных параметров (6) можно записать следующим образом:

$$p^2 = \frac{1}{(1-a^2)^4} [(b-2a(a+1))^2 + a^2(1-a)^2 n^4 + \\ + (2a(1-a)b + a^3(a+1)(a^2-3a+4))n^2]; \\ k = \frac{a(a-2)n(-b+a(a-1)n^2-(a+1)(a^2+1))}{(1-a^2)^3}; \\ 2h = \frac{2(a^2+a-1)b+a^2(1-a)(a+3)n^2+4a(a+1)}{(1-a^2)^2},$$

$$\text{где } a = \frac{1 \mp \sqrt{b^2 - b + 1}}{1 - b}, \quad n = r \frac{1 - a^2}{a^2 - a + 1}.$$

Тогда система дифференциальных уравнений (1) допускает решение, в котором основные безразмерные переменные связаны следующими равенствами [17]:

$$y = \frac{ax^2 - anx + b + 2a(a+1)}{1-a^2}; \\ z^2 = \{-a^2x^4 + 2a^2nx^3 + \\ + (-a^2n^2 - 2ab - a^2(a+1)^2)x^2 + \\ + 2an(b+a(a+1))x - b(b+2a(a+1))\}/(1-a^2)^2; \quad (7) \\ p\gamma_1 = \frac{-a(a+1)x^2 + 2an(a+1)x - b}{(1-a^2)^2}; \\ p\gamma_2 = \frac{(x-n)z}{(1-a^2)}.$$

Область изменения параметра a найдена в работе [17] и представляет собой следующие промежутки:

$$a < -1, \quad 0 < a < 1, \quad a > 2.$$

Результаты моделирования

На рис. 3 представлены результаты моделирования конформаций ДНК, соответствующих различным комбинациям параметров решения (7). Для моделирования применяли безразмерные значения параметров, которые, будучи комбинацией размерных, фактически задают целевые многообразия, на которых объект управления (молекула) сохраняет желаемую конфигурацию.

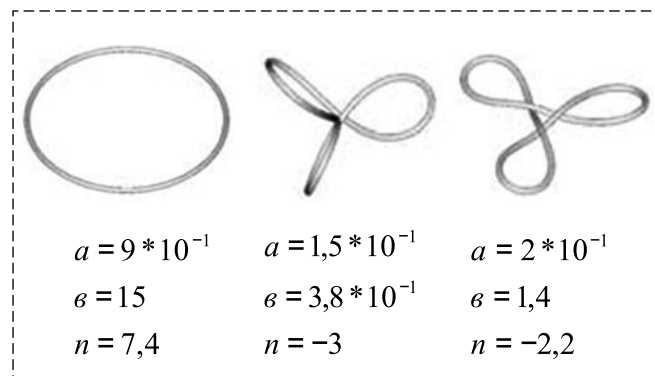


Рис. 3. Примеры конформаций ДНК и соответствующие значения безразмерных параметров

Fig. 3. Examples of DNA conformations and corresponding values of dimensionless parameters

Пример 2. Моделирование конформаций с учетом взаимодействия между кручением и растяжением молекулы

В работе [19] предложено обобщение модели (1)–(2) для случая, когда стержень обладает естественным кручением в начальном состоянии. Для ДНК это соответствует состоянию сверхспирализации. Для обобщенной модели сохраняется идеология получения безразмерных параметров в виде комбинации силовых и энергетических характеристик, а также констант инвариантов системы (1):

$$\begin{aligned}(H - B_1\omega_1^2)/2P &= h, C_1/\sqrt{2PB_2} = b, \\ K/\sqrt{2PB_2} &= \beta, B_1\omega_1/\sqrt{2PB_2} = \omega, \sqrt{B_2/2P} = n, \\ (I_P - T)/\Omega &= I, B_2/B_1 = b_1, B_1r\omega_1/P = b_2, \\ r\omega_1(I_P - T)/\Omega &= b_3.\end{aligned}\quad (8)$$

Для случая равных жесткостей на изгиб в работе [19] получено точное решение системы (1), обобщающее классическое решение Лагранжа [17]. Для краткости решение приводить не будем, остановимся на результатах моделирования конформаций молекулы в областях допустимых значений параметров этого решения (8).

Рис. 4 иллюстрирует наличие замкнутых пространственных конфигураций, обладающих значительной степенью закрученности. Применительно к молекулам ДНК этот эф-

фект демонстрирует явление сверхспирализации, присущее третичной структуре молекулы. Для сравнения на рис. 4, а приведена конфигурация, соответствующая одинаковому набору значений общих параметров и отсутствию естественной закрученности.

Пример 3. Моделирование конформаций с учетом нецентрального взаимодействия

В этом примере рассмотрим результаты моделирования, полученные в наиболее приближенных к молекулярному объекту условиях: уравнения связи в модели деформации получены редукцией трехмерной задачи теории упругости для сплошной среды с нецентральными вращательными взаимодействиями [12, 16, 18]. В частности, в работе [16] показано, что в уравнениях связи (2) появляются дополнительные слагаемые, вызванные наличием моментных напряжений в структуре вещества, и они приобретают следующий вид:

$$\begin{aligned}M_1 &= B_1\omega_1 + A_1\omega_1, \\ M_2 &= B_2\omega_2 + A\omega_3, \quad M_3 = B_3\omega_3 + A\omega_2.\end{aligned}\quad (9)$$

В работе [16] найдено точное решение системы (1) с уравнениями связи (9), содержащее безразмерные параметры в виде следующих комбинаций:

$$\begin{aligned}\sqrt{B_2/2P} &= n, (2H - C)/2P = h, \\ a &= \frac{A}{B_1}, a_2 = \frac{A}{B_2}, K/\sqrt{2PB_2} = \beta.\end{aligned}\quad (10)$$

На рис. 5 приведены примеры пространственных конформаций молекул, получаемых при фиксированных значениях параметров (10).

Для иллюстрации совпадения моделируемых конформаций с конформациями реальных молекул ДНК на рис. 6 (см. вторую сторону обложки) приведены микроскопные снимки наблюдения ДНК в естественной среде.

Из рис. 6 видно, что во всех приведенных примерах моделирования можно наблюдать совпадение конформаций, наблюдаемых в естественной среде с полученными расчетным способом на

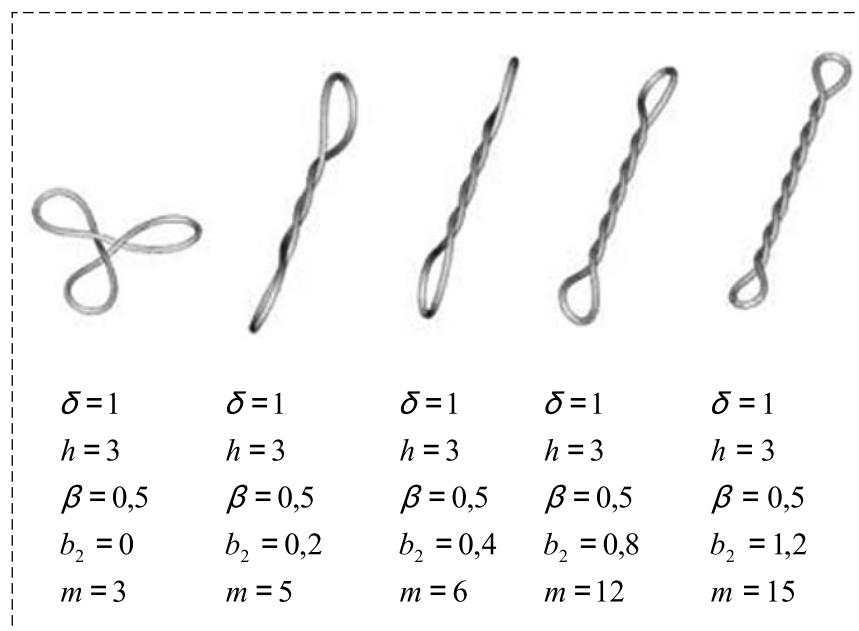


Рис. 4. Примеры конформаций ДНК и соответствующие значения безразмерных параметров

Fig. 4. Examples of DNA conformations and corresponding values of dimensionless parameters

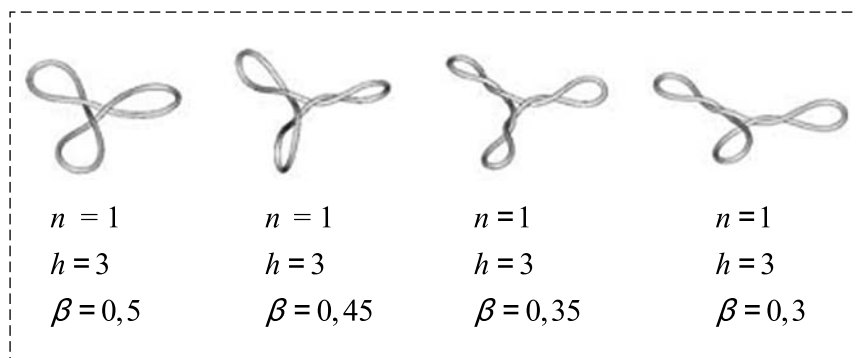


Рис. 5. Примеры конформаций ДНК и соответствующие значения безразмерных параметров

Fig. 5. Examples of DNA conformations and corresponding values of dimensionless parameters

основании данного подхода. Это указывает на возможность с помощью управления параметрами молекулы привести их в желаемую конформацию, а следовательно, в рамках рассматриваемой гипотезы о влиянии формы на свойства, и получить заданные свойства. С учетом сказанного во введении к работе, можно сделать вывод, что при переходе к размерным параметрам системы можно установить характер управляющих воздействий, переводящих ее в желаемое состояние. Другими словами, задача управления пространственными конформациями молекул принципиально разрешима.

Задача идентификации

В качестве основного подхода к решению задачи идентификации параметров молекулы предлагается использовать методы теории наблюдения динамических систем. Это связано с тем, что в большинстве случаев измерения необходимых величин либо невозможно осуществить имеющимися средствами, либо эти измерения сопряжены с большими трудностями. Последнее непосредственно касается выбранных объектов исследования, поскольку приборов, непосредственно измеряющих внутримолекулярные параметры, на сегодняшний день не существует.

Кроме того, постановка краевой задачи или задачи Коши для дифференциальных уравнений изгиба и кручения упругих стержней не всегда возможна из-за отсутствия необходимых начальных или граничных условий. В то же время могут быть известны значения какой-либо величины в нескольких точках молекулы. В этом случае возникает вопрос: нельзя ли, из-

меряя другие величины, вычислять значения нужных параметров? Ответ на него и призваны дать методы теории наблюдения [20–22].

Приведем необходимую формализацию и постановку основных видов задач идентификации.

Положение главных осей изгиба и кручения молекулы по отношению к осям $O\xi\eta\zeta$, фиксированным в пространстве, можно определить, например, с помощью углов Эйлера φ , ψ , ϑ . Кинематические формулы

$$\begin{aligned}\omega_1 &= \dot{\psi} \cos \vartheta + \dot{\varphi}; \\ \omega_2 &= \dot{\psi} \sin \vartheta \sin \varphi + \dot{\vartheta} \cos \varphi; \\ \omega_3 &= \dot{\psi} \sin \vartheta \cos \varphi - \dot{\vartheta} \sin \varphi,\end{aligned}\quad (11)$$

в которых точкой обозначена производная по дуговой координате, и геометрические соотношения

$$\gamma_1 = \sin \vartheta \sin \varphi, \quad \gamma_2 = \sin \vartheta \cos \varphi, \quad \gamma_3 = \cos \vartheta \quad (12)$$

устанавливают связь переменных γ_i , ω_i с углами Эйлера. Уравнения упругой линии (геометрической оси) молекулы с использованием углов Эйлера имеют вид

$$\xi = \sin \psi \sin \vartheta, \quad \eta = \cos \psi \sin \vartheta, \quad \zeta = \cos \vartheta, \quad (13)$$

где ξ , η , ζ — декартовы координаты точек оси молекулы.

Следуя работе [20], запишем уравнения системы (1) в компонентной форме, разрешив их относительно производных $\dot{\omega}_i$:

$$\begin{aligned}\dot{\omega}_1 &= b_1 \omega_2 \omega_3 + c_1 \gamma_2, \\ \dot{\omega}_2 &= b_2 \omega_1 \omega_3 - c_2 \gamma_1, \quad \dot{\omega}_3 = b_3 \omega_1 \omega_2;\end{aligned}\quad (14)$$

$$\begin{aligned}\dot{\gamma}_1 &= \gamma_2 \omega_3 - \gamma_3 \omega_2, \\ \dot{\gamma}_2 &= \gamma_3 \omega_1 - \gamma_1 \omega_3, \quad \dot{\gamma}_3 = \gamma_1 \omega_2 - \gamma_2 \omega_1.\end{aligned}\quad (15)$$

Уравнения (11), (13), (14), в которых учтены соотношения (12), составляют полную систему уравнений, в результате интегрирования которой определяются основные параметры молекулы. Кроме того, уравнения (14), (15) являются замкнутыми и могут служить объектом самостоятельного исследования. Для полной системы уравнений или для замкнутой ее части поставим следующую задачу.

В одной или нескольких точках известны значения некоторых функций основных переменных. Возможно ли по этим значениям вычислить значения всех основных переменных в одной из точек упругой линии?

Применяя результаты теории наблюдения нелинейных динамических систем [20, 21], можно утверждать, что данная задача имеет решение, если изучаемая система дифференциальных уравнений является наблюдаемой по функциям, значения которых известны по условию задачи.

Рассмотрим параметры молекулы, идентификацию которых можно проводить по ее пространственной конфигурации.

Измерение координат

Специфической особенностью рассматриваемых задач является тот факт, что в большинстве случаев известны значения координат ξ , η , ζ на одном из концов молекулы, например, при $s = 0$ имеем $\xi(0) = 0$, $\eta(0) = 0$, $\zeta(0) = 0$, в этих случаях наблюдаемость системы (11), (14) по некоторой функции ρ от переменных ω_1 , ω_2 , ω_3 , φ , ψ , ϑ означает и наблюдаемость полной системы (11), (12), (14) по этой функции. Если же измеряемая функция ρ зависит и от переменных ξ , η , ζ , то при исследовании наблюдаемости полной системы (11), (12), (14) производные от измеряемой функции вычисляются в силу полной системы, но якобиева матрица строится только по переменным ω_1 , ω_2 , ω_3 , φ , ψ , ϑ [20, 21].

Первой рассмотрим задачу наблюдения, состоящую в измерении декартовых координат некоторых точек упругой линии молекулы. Измерение декартовых координат достаточно просто реализовать на практике, и, кроме того, именно для этих переменных записываются дифференциальные уравнения в задачах деформации стержневых систем.

Задача 1. Рассматривается система (11), (13), (14). Значения координат в любой точке упругой линии считаются неизвестными. Измеряемой функцией является $\rho = (\xi, \eta, \zeta)$. Требуется найти значения девяти величин ω_1 , ω_2 , ω_3 , φ , ψ , ϑ , ξ , η , ζ . Данная задача имеет решение, если изучаемая система является наблюдаемой [20, 21].

Задача 2. Рассматривается система (11), (13), (14). Известны значения декартовых координат на одном из концов упругой линии. Измеряемой является функция $\rho = (\xi, \eta)$. Требуется

вычислить значения девяти переменных ω_1 , ω_2 , ω_3 , φ , ψ , ϑ , ξ , η , ζ в некоторой точке упругой линии.

Как показано в работах [20, 21], для нахождения всех параметров упругой линии достаточно знать ее проекцию на горизонтальную плоскость в пяти точках.

Измерение угла поворота главных осей изгиба и кручения

Задача 3. Рассматривается система (14), (15). Измеряемой функцией служит $\rho = \omega_1/\omega_2$ — тангенс угла поворота вокруг касательной главных осей изгиба и кручения молекулы относительно естественного трехгранника. Требуется вычислить значения переменных ω_1 , ω_2 , ω_3 , γ_1 , γ_2 , γ_3 .

Согласно работам [20, 21] при соответствующем выборе достаточно знать значения угла поворота осей изгиба и кручения в пяти точках, чтобы по ним вычислить значения переменных ω_1 , ω_2 , ω_3 , γ_1 , γ_2 , γ_3 во всех точках упругой линии. Следует отметить, что экспериментально измерение угла поворота поперечного сечения является одной из простейших задач.

Задача 4. Рассматривается система (14), (15). Измеряемой функцией является квадрат кривизны $\rho = \omega_1^2 + \omega_2^2$. Требуется вычислить значения переменных ω_1 , ω_2 , ω_3 , γ_1 , γ_2 , γ_3 .

По аналогии с предыдущей задачей, для вычисления переменных ω_1 , ω_2 , ω_3 , γ_1 , γ_2 , γ_3 достаточно знать значения кривизны упругой линии в пяти соответствующих точках [20, 21, 23].

Заключение

В работе описаны подходы к решению задач управления конфигурациями ДНК и анализа их параметров в целях получения новых наследственных свойств, определяемых различными конфигурациями молекул. Рассмотренные примеры не исчерпывают направления исследований, связанных с оценкой возможностей влияния на конфигурации молекул, а вместе с ними в конечном счете — и на их свойства.

Список литературы

1. Франк-Каменецкий М. Д., Веденов А. А., Дыхне А. М. Переход спираль — клубок в ДНК // УФН. 1971. Т. 105, Вып. 3. С. 479—519.

2. **Benham C. J.** Elastic model of supercoiling // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1977. 74. P. 2397–2401.
3. **Hearst J. S.** Torsional rigidity of DNA and length dependence of the free energy of DNA supercoiling // *J. Mol. Biol.* 173. 1984. P. 75–91.
4. **Hunter C. A.** Sequence-dependent DNA Structure: The Role of Base Stacking Interactions // *J. Mol. Biol.* 1993. N. 230. P. 1025–1054.
5. **Frank-Kamenetskii M. D., Lukashin A. V., Anshelevich V. V.** Torsional and bending rigidity of the double helix from data on small DNA rings // *J. Biomol. Struct. Dynam.* 1985. N. 2. P. 1005–1012.
6. **Swigon D.** Configurations with self-contact in the theory of the elastic rod model for DNA. New Brunswick: Rutgers University, 1999. 255 p.
7. **Bouchiat C., Mezard M.** Elasticity model of supercoiled DNA molecule // *Phys. Rev. Lett.* 1998. N. 80. P. 1556–1559.
8. **Козлов Н. Н., Кугушев Е. И., Сабитов Д. И., Старостин Е. Л.** Компьютерный анализ процессов структурообразования нуклеиновых кислот // Препринт ИПМ им. М. В. Келдыша РАН. 2002. Т. 19, № 42.
9. **Hunter C. A.** Sequence-dependent DNA Structure // *J. Mol. Biol.* 1993. N. 231. P. 903–925.
10. **Olson W. K., Gorin A. A., Lu X.-J., Hock L. M.** DNA sequence-dependent deformability deduced from protein–DNA crystal complexes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998. N. 95. P. 11163–11168.
11. **Strick T. R., Croquette V.** Homologous Pairing in Stretched Supercoiled DNA // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998. N. 95. P. 10579–10583.
12. **Илюхин А. А., Щепин Н. Н.** К моментной теории упругих стержней // *Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки*. 2001. Спецвыпуск. С. 92–94.
13. **Илюхин А. А., Тимошенко Д. В.** Математический анализ условий замкнутости молекул ДНК // Матер. Междунар. XI науч.-техн. Конф. "Математические модели физических процессов". Таганрог. 2005. С. 135–143.
14. **Илюхин А. А., Тимошенко Д. В.** Новый метод определения условий замкнутости молекул ДНК // *Обозрение прикладной и промышленной математики*. Москва. 2006. Т. 13, Вып. 2. С. 322–324.
15. **Илюхин А. А., Тимошенко Д. В.** Математическая модель замкнутых молекул ДНК // *Известия Саратовского университета*. 2008. Т. 8. Сер. Математика. Механика. Информатика. Вып. 3. С. 32–40.
16. **Илюхин А. А., Тимошенко Д. В.** Микрополярная теория упругих стержней // *Известия Саратовского университета*. 2008. Т. 8. Сер. Математика. Механика. Информатика. Вып. 4. С. 27–39.
17. **Илюхин А. А.** Пространственные задачи нелинейной теории упругих стержней. Киев: Наукова думка, 1979. 216 с.
18. **Илюхин А. А., Тимошенко Д. В.** К одномерной микрополярной теории упругих стержней // *Тр. IV Всеросс. школы-семинара "Математическое моделирование и биомеханика в современном университете"*. Ростов-на-Дону. 2008. С. 49–57.
19. **Илюхин А. А., Тимошенко Д. В.** Точное решение системы уравнений Кирхгофа для естественно закрученного стержня с равными жесткостями на изгиб // *Тр. XI Междунар. конференции "Современные проблемы механики сплошной среды"*. Ростов-на-Дону. 2007. С. 144–147.
20. **Горр Г. В., Илюхин А. А., Ковалев А. М., Савченко А. Я.** Нелинейный анализ поведения механических систем. Киев: Наукова думка, 1984. 288 с.
21. **Ковалев А. М.** Нелинейные задачи управления и наблюдения в теории динамических систем. Киев: Наукова думка, 1980. 176 с.
22. **Ковалев А. М., Илюхин А. А.** К определению параметров оси стержня, деформированного концевыми нагрузками // *Механика твердого тела*. 1980. Вып. 12. С. 100–108.
23. **Илюхин А. А., Тимошенко Д. В.** Моделирование несимметричных микроструктур с моментными напряжениями // Матер. Первой Междунар. Конф. "Проблемы механики и управления" (РМС-2018), г. Махачкала, 16–22 сентября 2018 г. С. 161–162.

Conformation Control of DNA Molecules by Means Geometric and Physical Parameters

A. A. Ilyukhin, aleilykhin@yandex.ru,

Taganrog Institute named after A. P. Chekhov, Taganrog, 347900, Russian Federation,

D. V. Timoshenko, dmitrytim@sfedu.ru,

Southern Federal University, Taganrog, 347928, Russian Federation

*Corresponding author: Ilyukhin Aleksandr A., Professor,
Taganrog Institute named after A. P. Chekhov, Taganrog, 347900, Russian Federation,
e-mail: aleilykhin@yandex.ru*

Accepted on March 14, 2019

A conceptual approach to the problem of managing spatial configurations of DNA molecules is considered. The work is problematic in nature and is a synthesis of the authors' research in the field of modeling the behavior and structure of DNA by the methods of the mechanics of a deformable solid. The subject of research in this paper is the question of the applicability of methods of control theory to a living object by the example of a DNA molecule. The paper considers both issues of controllability on examples of the influence of the parameters of a molecule on its configuration, and questions of observability and identification of parameters of a molecule, based on the visible configuration in the natural environment. A brief review of the authors' results in terms of adaptation to the objects of research of existing and development of new mathematical models of deformable elastic objects with regard to their internal structure is given. The proposed approach is based on the concept of transition using known methods of molecular dynamics from a multi-element discrete medium to a continuum containing momentary stresses. To this end, in previous works, the authors obtained the dependence of the components of the strain tensors, force and moment stresses on various types of interatomic interaction potentials (Lennard-Jones potential, Born-Meyer potential, etc.). The need to choose as the base model of a continuum containing momentary

stresses is dictated by the peculiarities of the main object of study - nucleic acid molecules and biopolymers - which have several degrees of freedom of rotational motions. Also, as an example, we consider the case for which the reduction from the three-dimensional problem of the asymmetric theory of elasticity to a one-dimensional one was carried out by splitting the three-dimensional problem into a set of two-dimensional and one-dimensional problems. The kinematic parameters that are necessary to attract in order to obtain a closed system of equations of the one-dimensional moment theory of rods with the system of Kirchhoff's differential equations are indicated. The remaining geometrical values are found from the relations defining them. The proposed approach is consistent with current trends in the field of molecular modeling in biophysics and physico-chemical biology, and it seems promising in solving the problems of controlling genetic and biochemical processes involving DNA.

Keywords: DNA conformation management, elastic rod, identification of parameters of dynamic systems

For citation:

Ilyukhin A. A., Timoshenko D. V. Conformation Control of DNA Molecules by Means Geometric and Physical Parameters, *Mekhatronika, Avtomatizatsiya, Upravlenie*, 2019, vol. 20, no. 9, pp. 550—559.

DOI: 10.17587/mau.20.550-559

References

1. Frank-Kamenetsky M. D., Vedenov A. A., Dykhne A. M. The helix-coil transition in DNA, *UFN*, 1971, vol. 105, iss. 3, pp. 479—519 (in Russian).
2. Benham C. J. Elastic model of supercoiling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1977, vol. 74, pp. 2397—2401.
3. Hearst J. S. Torsional rigidity of DNA and length dependence of the free energy of DNA supercoiling, *J. Mol. Biol.* 1984, vol. 173, pp. 75—91.
4. Hunter C. A. Sequence-dependent DNA Structure: The Role of Base Stacking Interactions, *J. Mol. Biol.*, 1993, 230, pp. 1025—1054.
5. Frank-Kamenetskii M. D., Lukashin A. V., Anshelevich V. V. Torsional and bending rigidity of the double helix from data on small DNA rings, *J. Biomol. Struct. Dynam.*, 1985, vol. 2, pp. 1005—1012.
6. Swigon D. Congurations with self-contact in the theory of the elastic rod model for DNA, New Brunswick, Rutgers University, 1999, 255 pp.
7. Bouchiat C., Mezard M. Elasticity model of supercoiled DNA molecule, *Phys. Rev. Lett.*, vol. 80, 1998, pp. 1556—1559.
8. Kozlov N. N., Kugushev E. I., Sabitov D. I., Starostin E. L. Computer analysis of nucleic acid structure formation processes, Preprint IPM im. M. V. Keldysh RAS, 2002, vol. 19, no. 42 (in Russian).
9. Hunter C. A. Sequence-dependent DNA Structure, *J. Mol. Biol.*, 1993, no. 231, pp. 903—925.
10. Olson W. K., Gorin A. A., Lu X.-J., Hock L. M. DNA sequence-dependent deformability deduced from protein—DNA crystal complexes, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, no. 95, pp. 11163—11168.
11. Strick T. R., Croquette V. Homologous Pairing in Stretched Supercoiled DNA, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998, no. 95, pp. 10579—10583.
12. Ilyukhin A. A., Shchepin N. N. To the moment theory of elastic rods, *Izvestiya VUZ. North Caucasus region. Natural Sciences*, 2001, Special edition, pp. 92—94 (in Russian).
13. Ilyukhin A. A., Timoshenko D. V. Mathematical analysis of the conditions of DNA molecules closure, *Proceedings of the International XI Scientific and Technical Conference "Mathematical Models of Physical Processes"*, 2005, pp. 135—143 (in Russian).
14. Ilyukhin A. A., Timoshenko D. V. New method for determining the conditions of DNA molecules closure, *Review of Applied and Industrial Mathematics*, Moscow, 2006, vol. 13, iss. 2, pp. 322—324 (in Russian).
15. Ilyukhin A. A., Timoshenko D. V. Mathematical model of closed DNA molecules, *Proceedings of the Saratov University*, 2008, vol. 8, Ser. Maths. Mechanics. Computer science, iss. 3, pp. 32—40 (in Russian).
16. Ilyukhin A. A., Timoshenko D. V. *News of the Saratov University*, 2008, vol. 8, Ser. Maths. Mechanics. Computer science, iss. 4, pp. 27—39 (in Russian).
17. Ilyukhin A. A. Spatial problems of the nonlinear theory of elastic rods, Kiev: Naukova Dumka, 1979, 216 p. (in Russian).
18. Ilyukhin A. A., Timoshenko D. V. To the one-dimensional micropolar theory of elastic rods, *Proceedings of the IV All-Russian School-Seminar "Mathematical modeling and biomechanics in a modern university"*, Rostov-on-Don, 2008, pp. 49—57 (in Russian).
19. Ilyukhin A. A., Timoshenko D. V. Exact solution of the Kirchhoff system of equations for a naturally twisted rod with equal bending stiffnesses, *Proceedings of the XI International Conference "Modern Problems of Continuum Mechanics"*, Rostov-on-Don, 2007, p. 144—147 (in Russian).
20. Gorr G. V., Ilyukhin A. A., Kovalev A. M., Savchenko A. Ya. Nonlinear analysis of the behavior of mechanical systems, Kiev, Naukova Dumka, 1984, 288 p. (in Russian).
21. Kovalev A. M. Nonlinear control and observation problems in the theory of dynamical systems, Kiev, Naukova Dumka, 1980, 176 p. (in Russian).
22. Kovalev A. M., Ilyukhin A. A. To the determination of the parameters of the axis of the rod, deformed by end loads, *Mechanics of a solid*, 1980, vol. 12, pp. 100—108 (in Russian).
23. Ilyukhin A. A., Timoshenko D. V. Simulation of asymmetric microstructures with momentary stresses, *Materials of the First International Conference "Problems of Mechanics and Control" (PMC-2018)*, Makhachkala, September 16—22, 2018, pp. 161—162 (in Russian).