

钠离子浓度对核小体纤维结构影响的 Monte Carlo 模拟^{*}

关治强¹⁾ 薛岩频¹⁾²⁾ 林海¹⁾ 何贵丽¹⁾ 吴晨旭^{1)†}

1) 厦门大学物理系软凝聚态研究室, 厦门 361005)

2) 福建广播电视大学龙岩分校, 龙岩 364000)

(2005 年 6 月 7 日收到, 2005 年 6 月 22 日收到修改稿)

通过核小体纤维模型的构建, 利用 Monte Carlo 方法模拟其在各种钠离子浓度的溶液中结构变化的过程. 模拟结果显示当溶液的钠离子浓度增大时, 核小体由锯齿状结构转变为螺旋状结构. 在常温所得到的核小体结构参数与实验结果接近, 较好地解释了溶液中的钠离子浓度对核小体纤维结构的影响.

关键词: 核小体纤维, 超螺旋结构, Monte Carlo 方法, 钠离子浓度

PACC: 7865, 7320, 3640

1. 引 言

自 1953 年 Watson 和 Crick^[1]提出 DNA 的双螺旋结构(即两条单链 DNA 分子以螺旋方式互相缠绕, 形成右手螺旋)以来, 人们就开始尝试用各种物理模型来解释它的各种力学性质和结构特性. 研究表明, DNA 在人体细胞中并不是以简单的双螺旋结构存在, 而是形成高度压缩的具有超螺旋结构的核小体纤维^[2]. 例如, 人体细胞核中共有 23 对染色体, 包含的 DNA 总长为 2 m, 其中每个染色体包含的 DNA 长度为 4—10 cm, 而细胞核的大小却是微米数量级, 因此 DNA 在细胞核中是高度压缩的. 并且在实际离子溶液中可以观测到的染色质纤维, 但是这种纤维的形成机理还没有完全明确, 如它的结构参数(diameter, tilt angle, persistent length, linear density 等)与 DNA 链的弹性及电荷、蛋白质核间相互作用有何联系.

目前对于 DNA 的包装过程物理机理的研究, 大部分集中在 10 nm 纤维到 30 nm 纤维这个结构层次, 目前得到大多数人认同的模型是上世纪 70 年代 Deson 提出的模型^[3], 并为 X 射线衍射实验所证实. 该模型认为 DNA 链是缠绕在一种称为组蛋白的蛋白质核上的, 这样一个单元称为核小体. 核小体之间

通过连接 DNA(link DNA, LD)连接成“念珠串”的模型. 这种“念珠串”再进一步由于 DNA 链的弹性和电荷相互作用以及核间的相互作用而形成一种超螺旋结构. 这种超螺旋结构获得后来的实验证实^[4-6]. 近几年实验技术的发展使核小体纤维的力学性能研究成为可能^[7,8], 也促进了理论研究的开展^[9].

实验表明这种被 DNA 链缠绕的蛋白质核并不总排列成超螺旋结构, 它与周围环境的离子浓度有关. 2000 年 Kunze 运用数值计算方法研究了 DNA 在单个核小体的缠绕随周围离子溶液的关系^[10]. 随后, 布朗动力学也被认为是研究核小体缠绕问题的一种有效的方法^[11,12]. 通过 DNA 在单个核小体的缠绕形成的超螺旋染色体, 在低钠离子浓度的溶液中它是呈简单的锯齿状排列的, 在生理溶液中则会形成直径 30 nm 的超螺旋结构^[2], 更高的钠离子浓度会导致这种超螺旋结构一系统参数的变化, 如直径变小等. 对于这种超螺旋结构是如何形成的, 其中哪种形式的能量占了主导地位以及离子浓度是如何影响其形态的等问题目前还没有一个明确的了解. 因此, 研究核小体纤维结构特性即环境影响因素是极具意义的.

2. 模 型

对有机高分子的理论研究, 通常采用平均场理

^{*} 国家自然科学基金(批准号: 10225420, 90206039, 20021002)资助的课题.

[†] E-mail: cxwu@jingxian.xmu.edu.cn

论及朗道相变理论方法,而在计算机模拟方面,则主要有分子动力学方法和 Monte Carlo 方法^[13,14]。鉴于系统的复杂性,我们建立了一个简化的力学模型,即把核小体看成一个均匀带电的刚性球,再用 Monte Carlo 方法进行模拟,模拟中所用的参数均来自实验或 Poisson 方程数值求解的结果。我们的模型分为两部分,即蛋白质核和 Linker DNA。蛋白质核可近似为一个刚性球,如图 1 所示,其半径大约为 6 nm。在球体的一侧是没有任何外力作用下 LD 的出口方向,即自然出口方向,图中用箭头表示。自然出口方向和球体的位置关系可用出口距离球心的距离、两个出口方向间的夹角和两个出口方向的轴向距离三个参量来表示。模拟中以上三个参数的取值均来自实验数据。由于 Linker DNA(LD)的长度只有 11 bp,所以可近似为一段均匀弹性绳。蛋白质核和 LD 的位置关系可用 L, α, β 表示。其中 L 为相邻蛋白质核间 LD 的自然长度, α 为接入端 LD 与其自然方向的夹角, β 为相邻蛋白质核间 LD 的扭角。

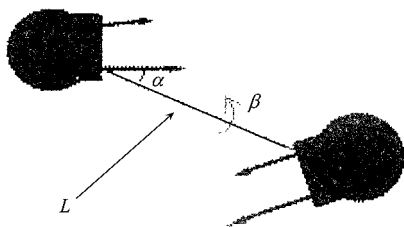


图 1 核小体结构模型参数

3. 离子溶液中核小体纤维的系统能量

放置在溶液中的核小体纤维的系统能量可以分为三部分:弹性能、静电能和水分子的极化能。由于水分子的极化能远小于弹性能和静电能。因此系统的哈密顿量可以写为

$$H = H_{\text{ela}} + H_{\text{ele}},$$

其中第一项为弹性能,第二项为静电相互作用能。弹性能主要由系统各部分的相对位置所决定,因此它可以由系统的位置参数描述。由于 Linker DNA 可以看成是均匀弹性绳,因此它的弹性能可以写为 $E = K_0(l - l_0)^2 + K_2 \times (\beta - \beta_0)^2 + K_1 \times (\alpha_1^2 + \alpha_2^2)$, 其中 l 为 Linker DNA 的长度, l_0 为 Linker DNA 的自然长度, β 为 Linker DNA 的扭角, β_0 为 Linker DNA 的自然扭角, α_i 为 Linker DNA 与其自然出口方向的夹角, K_i 为相应的弹性系统。对相邻两个核小体,

设其位置为 R_1 和 R_2 , 对应的 Linker DNA 的出口位置为 r_1 和 r_2 , Linker DNA 的自然出口方向为 n_1 和 n_2 , 核小体的主轴为 z_1 和 z_2 , 则 $n = \frac{l}{|l|} (l = r_2 - r_1)$, α_i, β 则可经过简单的矢量运算得到

$$\alpha_1 = \arccos(n \cdot n_1),$$

$$\alpha_2 = \arccos(-n \cdot n_2),$$

$$\beta = \arccos(z_1 \times z_2).$$

系统的静电能由三部分组成,即

$$E_{\text{ele}} = E_{\text{dc}} + E_{\text{dd}} + E_{\text{cc}},$$

其中 E_{dd} 为 LD 与 LD 之间的静电能, E_{dc} 为 LD 与蛋白质核之间的静电能, E_{cc} 为蛋白质核之间的静电能。所以我们只考虑蛋白质核间相互作用。

根据实验数据^[15-17], 一个蛋白质核的净电荷为 164 e, B-Form DNA 的电荷线密度为 $(-2 e)/\text{bp}$, LD 的长度为 11 bp, 缠绕在蛋白质核上的 DNA 长度为 177 bp。蛋白质核与核上 DNA 的净电量为 $(-2) \times 177 + 164 = -190 e$, LD 的电量为 $-2 \times 11 = -22 e$ 所以粗略估计相同的平均距离下 $E_{\text{dc}} : E_{\text{dd}} : E_{\text{cc}} \approx 1 : 10 : 100$ 因此我们只考虑蛋白质核间的相互作用,即假设 $E_{\text{ele}} = E_{\text{cc}}$ 。在我们的模型中蛋白质核可以看成均匀带电刚性球壳,我们可以采用连续介质模型^[18]求出它在溶液中的电势。模型的关键是求解溶液中的 Poisson-Boltzmann 方程

$$\nabla^2 \psi(r) = -4\pi \rho(r) / \epsilon,$$

Debye-Huckel 理论核心是运用 Boltzman 分布率计算溶液中各点离子浓度差异^[19], 即

$$\rho(r) = \sum_i (Z_i e) n_i^0 \exp(-W_i(r) / kT),$$

其中 $W_i(r) = (Z_i e) \psi(r)$ 。

在较低离子溶液浓度下,代入方程得

$$\psi(r) = Z^2 e^2 \left[\epsilon \left(1 + \frac{k\sigma}{2} \right)^2 \right]^{-1} \frac{e^{-k(r-\sigma)}}{r},$$

其中 $k = (8\pi n e^2 / \epsilon k_B T)^{1/2}$, $m = 1/2 \sum_i n_i^0 Z_i^2$ 。

对所有的核小体求和则可得到整个核小体纤维的静电 H_{ele} ^[19]。

4. 模拟步骤及优化

运用 Monte Carlo 方法进行模拟的步骤为:

- 1) 给予核小体初始排布;
- 2) 计算当前位置状态下系统的哈密顿量 H_1 ;
- 3) 分别让每个核小体沿随机方向移动一个步长;

4) 分别让每个核小体沿随机轴移动一个角步长;
5) 计算新的哈密顿量 H_2 ;

6) 如果 $H_2 < H_1$, 则采用新的位置和角度, 如果 $H_2 > H_1$, 则以 $e^{-(H_2 - H_1)/k_b T}$ 的概率采用新的位置和角度;

7) 继续执行第 2 步直到能量变化达到指定的精度或达到指定的步数为止。

在模拟中使用的参数为:

Stretching module of DNA^[16] 为 1.10×10^{-18} J/nm⁻²;

Bending module of DNA^[16] 为 2.06×10^{-19} J;

Torsion module of DNA^[16] 为 2.67×10^{-19} J;

温度为 300 K;

核小体半径为 3.0 nm, 核小体净带电量为 $-190 e$;

自然状态下核小体 Input LD 与 Output LD 夹角^[19]为 35° ;

自然状态下相邻核小体间扭角^[20]为 120° ;

自然状态下 LD 长度^[21]为 3.4 nm; 模拟平移步长为 0.05 nm;

模拟转动步长为 0.02 rad.

在对各种离子溶液中染色体的模拟中, 我们都使用了 6×10^5 个 Monte Carlo 步骤, 使系统充分接近能量最低的状态。为了避免随机误差, 所有结果均为达到指定步数前 500 次的平均值。起始状态使 60 个核小体按 6 nm 的间隔沿着 X 轴排列, 核小体的主轴和 X 轴平行。

5. 模拟结果及讨论

图 3(a)–(d) 给出了 0.2 mol/L 生理溶液中核小体纤维的 Monte Carlo 模拟的收敛过程, 从图中可看出 40000 个 Monte Carlo 步骤后, 显示出了超螺旋的结构, 并且体系趋于稳定。

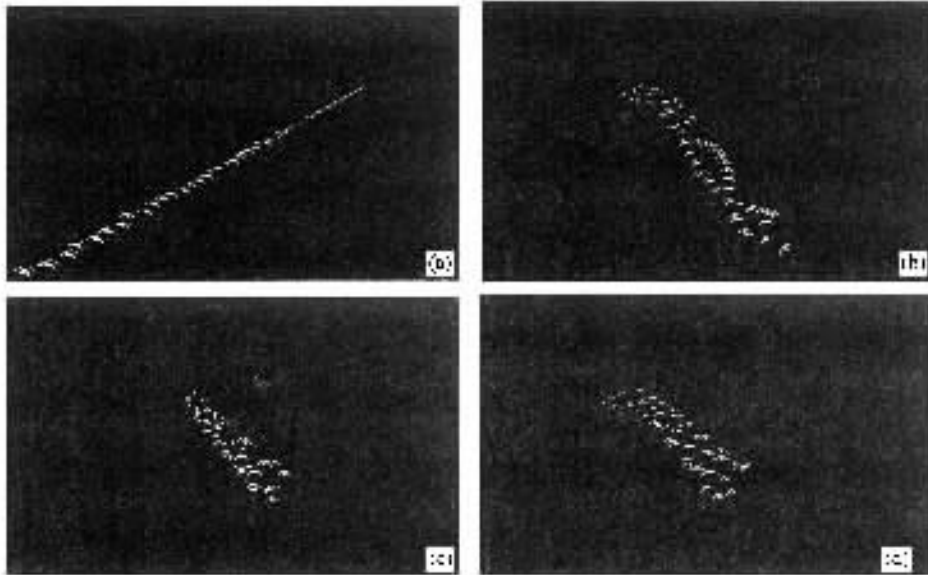


图 2 (a) 100 个 Monte Carlo 步骤后的状态图 (b) 20000 个 Monte Carlo 步骤后的状态图 (c) 40000 个 Monte Carlo 步骤后的状态图 (d) 40000 个 Monte Carlo 步骤后的状态图

图 3(a)–(d) 给出了不同离子浓度下核小体纤维的终态模拟结构, 同时我们得到了不同离子浓度下核小体纤维结构参数, 如表 1 所示。从表 1 数据可以发现在极低浓度 ($C = 0.001$ mol/L) 的溶液中, 由于静电的排斥作用, 核小体排列未能形成螺旋状的结构, 而是形成一种锯齿状结构 (图 3(a)), 这和实验观测到的现象相符合^[17]。同时在较低浓度 ($C = 0.01$ mol/L, $C = 0.02$ mol/L) 的溶液中, 核小体呈现

出一定的螺旋状排列, 但是由于静电的排斥作用仍

表 1 核小体纤维结构参数

浓度/(mol/L)	半径/nm	线密度/(10 nm) ⁻¹
0.001	—	0.71
0.01	11.3	1.56
0.02	12.8	1.98
0.1	24.3	5.21
0.15	23.7	5.19
0.20	23.5	5.21

然较大,形成了一种大螺旋的螺旋结构,线密度较小。而且半径和线密度随着溶液的浓度增加有明显的增大。在生理溶液浓度($C = 0.1 \text{ mol/L}$)下,核小体形成了一种较为致密的超螺旋结构,我们的模拟结果是半径为 24.3 nm ,线密度为 5.21 (个核小体)

10 nm ,而实验测量值为半径 32 nm ,线密度 $6.1/11 \text{ nm}^{[21]}$ 较为接近。在更高浓度的离子溶液中,我们发现只有半径有略微缩小,而线密度没有明显的变化,可能和此时已经形成了致密的结构有关,即这个时间主要影响结构参数的是核小体的尺度。

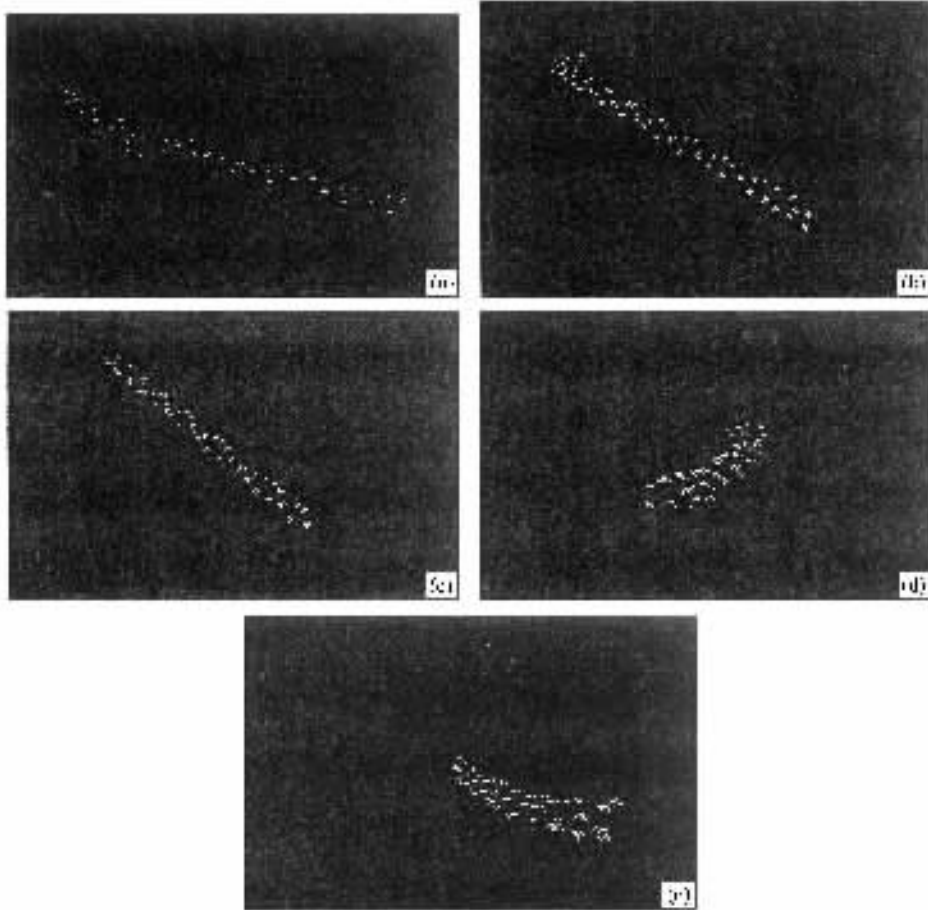


图3 (a) $C = 0.001 \text{ mol/L}$ 的 NaCl 溶液中形成的核小体纤维构形 (b) $C = 0.01 \text{ mol/L}$ 的 NaCl 溶液中形成的核小体纤维构形 (c) $C = 0.02 \text{ mol/L}$ 的 NaCl 溶液中形成的核小体纤维构形 (d) $C = 0.15 \text{ mol/L}$ 的 NaCl 溶液中形成的核小体纤维构形 (e) $C = 0.2 \text{ mol/L}$ 的 NaCl 溶液中形成的核小体纤维构形

6. 结 论

本文通过建立简化模型,采用 Monte Carlo 方法模拟从低钠离子浓度到高钠离子浓度的过程中,核小体纤维从锯齿状到超螺旋结构的变化过程,与一

系统实验观察到的结果符合。在温度为 300 K 的生理溶液中得到核小体纤维的平均直径为 24.3 nm ,与实验值 30 nm 接近。同时还分析了静电能对核小体纤维结构形成的贡献,较好的解释了溶液浓度对核小体纤维状态的影响。

[1] Watson J D, Crick F H C 1953 *Nature* **171** 737

[2] Luger K, Mader A W, Richmond R K, Sargent D F, Richmond T J 1997 *Nature* **389** 251

[3] Kornberg R 1977 *Ann. Rev. Biochem.* **46** 931

[4] Klug A, Rhodes D, Smith J, Finch J T, Thomas J O 1980 *Nature* (London) **287** 509

- [5] Arents G , Burlingame R W , Wang B C , Love W E , Moudrianakis E N 1991 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **88** 10148
- [6] Dasso M , Dimitrov S , Wolffe A 1994 *Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **91** 12477
- [7] Cui Y , Bustamante C 2000 *Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **97** 127
- [8] Katritch V , Bustamante , Olson W 2000 *J. Mol. Biol.* **295** 29
- [9] Kulic I M , Schiessel H 2004 *Phys. Rev. Lett.* **92** 228101
- [10] Kunze K K , Netz R R 2000 *Phys. Rev. Lett.* **85** 4389
- [11] Li W , Dou S X , Wang P Y 2004 *J. Theo. Biol.* **230** 375
- [12] Li W , Wang P Y , Dou S X , Tong P Q 2003 *Chin. Phys.* **12** 226
- [13] Baumgaertner A , Binder K 1979 *J. Chem. Phys.* **71** 2541
- [14] Beard D A , Schlick T 2001 *Biopolymers* **58** 106
- [15] Metropolis N , Rosenbluth A , Rosenbluth M , Teller A , Teller E 1953 *J. Chem. Phys.* **21** 1087
- [16] Smith S , Cui Y , Bustamante C 1996 *Science* **271** 795
- [17] Olins A L , Olins D E 1974 *Science* **183** 330
- [18] Daune M 1999 *Molecular Biophysics Structures in Motion* (New York : Oxford) p340
- [19] Ralph J N 1991 *Molecular and Cell Biophysics* (New York : Addison-Wesley) p22
- [20] Gerchman S , Ramakrishnan V 1987 *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **84** 7802

Monte Carlo simulation of chromatin fiber conformation affected by ionic strength *

Guan Zhi-Qiang¹⁾ Xue Yan-Pin^{1,2)} Lin Hai¹⁾ He Gui-Li¹⁾ Wu Chen-Xu¹⁾

1) (Department of Physics , Xiamen University , Xiamen 361005 , China)

2) (Longyan Radio and Tv University , FJ , Longyan 364000 , China)

(Received 7 June 2005 ; revised manuscript received 22 June 2005)

Abstract

In this paper , using Monte Carlo simulation , we obtain different structures of chromatin fibers with different ionic concentration. The result shows that as the ionic concentration is increased , the fiber undergoes a conformational change from sawtooth state to super-helix state. The structural parameters obtained by simulation agree well with the experimental results , indicating that our model is useful in explaining the conformational change of chromatin fibers in different ionic solutions.

Keywords : ionic solutions , super-helix state , Monte Carlo , solution density

PACC : 7865 , 7320 , 3640

* Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant Nos. 10225420 , 90206039 , 20021002).