

Univerza v Ljubljani  
Fakulteta za *matematiko in fiziko*



Oddelek za fiziko

# Pakiranje elastičnih filamentov v krogli

MOLEKULARNA BIOFIZIKA

MAGISTERSKI ŠTUDIJ BIOFIZIKE, I. LETNIK

*Avtor:*  
Bor KAVČIČ

*Mentor:*  
dr. Rudolf PODGORNIK

22. februar 2013

**Povzetek**

Seminar obravnava pakiranje elastičnih filamentov v krogli. Obravnavana tematika je zelo pomembna za razumevanje DNK kondenzatov v virusnih kapsidah. K obravnavi pristopimo z dveh različnih smeri; prva obravnava pakiranje elastičnega filamenta v kroglo, ki ga zlagoma vstavljam v njeno notranjost. V drugem delu k problemu pristopimo skozi oči pakiranja običajnega nematika v kroglo.

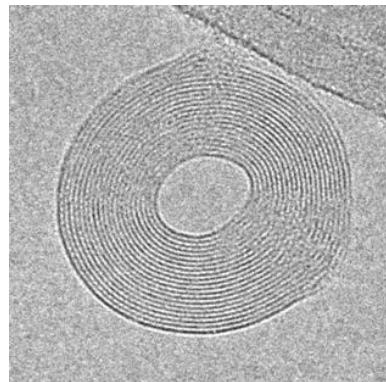
Oba pristopa podata zelo zanimive rezultate, ki potrdijo določene v naravi opazljive fenomene.

**Kazalo**

<b>1 Uvod</b>	<b>3</b>
1.1 Virus: kapsida in DNK . . . . .	4
<b>2 Pakiranje elastičnih filamentov v krogli</b>	<b>5</b>
2.1 Rezultati simulacij in eksperimentov . . . . .	6
<b>3 Polimeri v nematski krogli</b>	<b>9</b>
3.1 Teorija . . . . .	9
3.2 Numerične rešitve . . . . .	11
3.3 Samousklajena porazdelitev izvorov in ponorov . . . . .	15
<b>4 Zaključek</b>	<b>17</b>

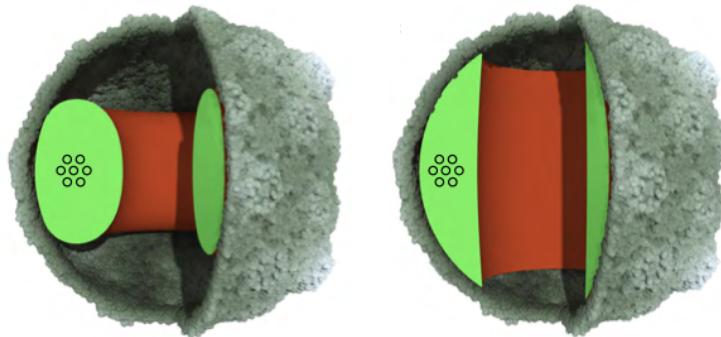
## 1 Uvod

Pomemben problem fizikalne virologije je študij pakiranja DNK<sup>1</sup> v virusno kapsido. Izkaže se, da ureditev polimera ni naključna. Molekula DNA je zelo nabita molekula, saj znaša dolžinska gostota naboja en negativen osnovni naboj na 1.7 nm [1]. Ker je po naravi kislina, se v vodni raztopini hidrirja. Posamezni segmenti DNA vplivajo druga na drugega preko interakcij dolgega ter kratkega dosega. Primer interakcije dolgega dosega je elektrostatska interakcija, primer kratkega dosega pa so van der Waalsove sile ter druge kemijske vezi. Zanimivo je, da če postavimo molekulo DNA v raztopino polivalentnih ionov (denimo tetravalentni spermin ali trivalentni CoHex<sup>3+</sup>), pride do kolapsa DNA v toroidni svitek [2]. S pomočjo



Slika 1: Kolapsirana DNA v raztopini polivalentnih ionov. DNA se uredi v toroidno obliko, opazljivo v določnih virusih. Vir:[3]

kriomikroskopije<sup>2</sup> lahko opazujemo strukturo posameznega virusa. Tovrstne raziskave pokažejo, da je v bakterijsko kapsido pakirana DNA urejena kompleksneje kot kažejo *in vitro* rezultati [4]. V določenih enostavnih virusih (naprimer bakteriofagi T7,  $\epsilon$ 15 in  $\phi$ 29) je DNA urejena skladno z modelom *inverznega svitka*<sup>3</sup>. Model inverznega svitka napove zvišano gostoto DNA ob robovih virusne kapside, kar je skladno z intuitivno predstavo.



Slika 2: Računalniško simuliran toroid DNA v virusni kapsidi. Slike sta narejeni pri različnih parametrih. Vir:[1]

V seminarju se posvetimo opisu pakiranja DNA v kroplasto kapsido preko študija pakiranja elastičnih filamentov v krogli (pog. 2) ter preko teorije nematski kapljici (pog. 3).

<sup>1</sup>DeoksiRibonukleinska Kislina

<sup>2</sup>Eng.: *Cryomicroscopy* oziroma tudi *Cryo-electron microscopy*

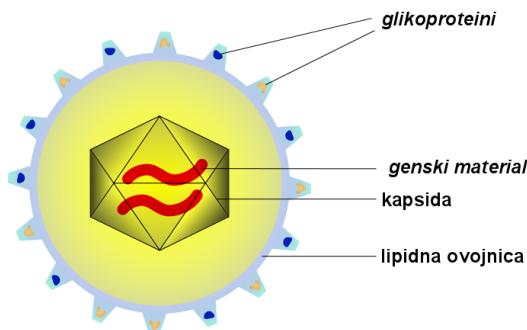
<sup>3</sup>Eng.: *inverse spool*

## 1.1 Virus: kapsida in DNK

Prav se zdi, da si ogledamo biološko okolje, ki ga obravnavamo v seminarju. Virus je sestavljen iz treh delov:

- kapside,
- genskega materiala, ki je lahko DNK oziroma RNK,
- lipidne membrane, kar pa ne velja vedno.

V seminarju se posvetimo zgolj prvim dvem sestavnim delom. Kapsida je sestavljena iz proteinov, ki jih imenujemo kapsomeri. Odkritelja DNK, F. Crick in J. Watson, sta postavila hipotezo, da so vse virusne kapside bodisi vijačne (valjaste), bodisi ikozaedrične [5]. Vse tri glavne sestavne dele virusa prikazuje sl. 3.

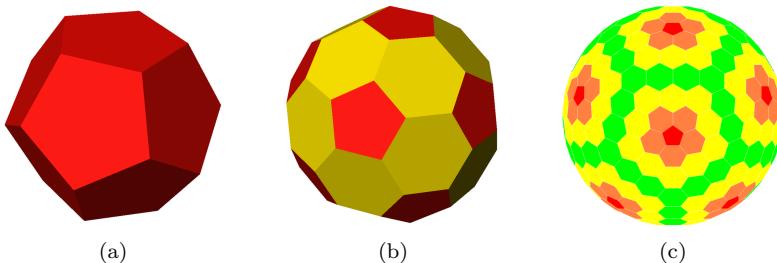


Slika 3: Shema preprostega virusa. Opazimo vse tri glavne sestavne dele: lipidno ovojnico, kapsido ter v njej genski material. Shema prikazuje *Cytomegalovirus*. Vir:[6]

Na tem mestu se posvetimo ikozaedričnim kapsidam. Vsaka ikozaedrična kapsida je sestavljena iz natančno 12 petkotnikov ter spremenljivega števila šestkotnikov. Vsako ikozaedrično strukturo klasificiramo s številom šestkotnikov. Vpeljemo število  $T$ :

$$T = h^2 + hk + k^2 \quad \text{kjer sta} \quad h, k \in \mathbb{N}, \quad (1)$$

ki nam pove, v koliko zaporednih korakih prispemo od enega pa do drugega petkotnika na površini. Pomembno je, da se z višanjem števila  $T$  veča tudi število šestkotnikov, s tem pa postaja telo vedno bolj podobno krogli, kar prikaže sl. 5. S tem smo v grobem opravičili kroglast približek, s katerim bomo

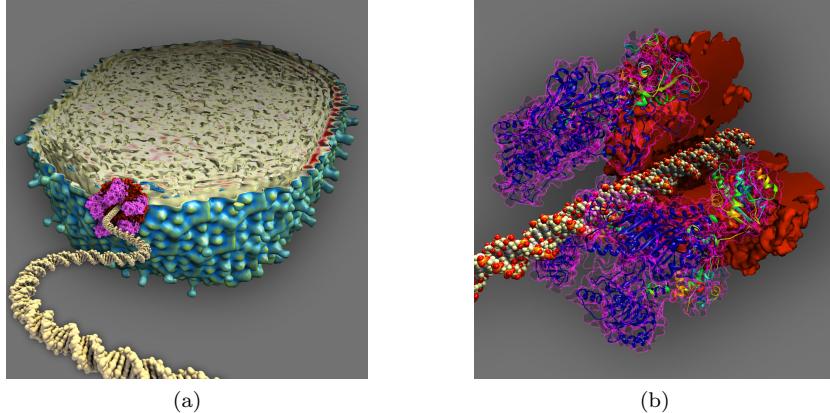


Slika 4: Slika prikazuje telesa z različnim številom  $T$ . Slika (a) pripada telesu s  $T=1$ , sl. (b) telesu s  $T=3$ , sl. (c) pa telesu s  $T=27$ . Opazimo, da je telo z večanjem števila  $T$  vedno bolj podobno krogli. Vir:[6]

opisali virusno kapsido. Velikost kapsidov je v intervalu od 20 do 300 nm [7].

Genski material v virusni kapsidi je različne dolžine za različne viruse, kar je povezano z razsežnostjo virusne kapside. DNK najmanjših znanih virusov – družine *Circoviridae* – ima zgolj 2 000 baznih parov, medtem ko imajo največji znani virusi – *Mimivirus* – kar 1.2 milijona baznih parov. V odvisnosti od oblike kapside in njene velikosti ter dolžine DNK se spremeni tudi način pakiranja v kapsidi. Zanimivo je

način, s katerim bakteriofag<sup>4</sup> potiska DNK v kapsido: bakteriofagi imajo na vstopu v kapsido molekularni motor, ki zlagoma potiska molekulo DNK v notranjost kapside [8]. Za to je potrebna energija, ki jo dovede ATP in jo odda preko reakcije  $ATP \rightarrow ADP + P$ , tj. pretvorbe adenozintrifosfata v adenozindifosfat ter fosfor. Opisano je pomembno, saj poglavje 2 obravnava pakiranje filamenta, ki ga potiskamo v kroglo.



Slika 5: Shematski prikaz molekularnega motorja, ki potiska DNK v virusno kapsido. Slika (a) prikazuje mакроскопско umestitev motorja, sl. (b) pa prikaže proteinsko strukturo motorja. Opazna je kleščasta struktura proteinov, ki objamejo DNK. Vir:[9]

## 2 Pakiranje elastičnih filamentov v krogle

Krivuljo  $\gamma$ , ki jo oriše filament, opišemo z vektorjem  $\mathbf{r}$  ter z vektorji  $\mathbf{d}_i$ ,  $i = 1, 2, 3$ , ki določijo orientacijo preseka filimenta in jih imenujemo tudi Cosseratova baza [11]. Vektor  $\mathbf{r}$  parametriziramo z naravnim parametrom  $s$ , ki preteče interval  $0 \leq s \leq L$ , kjer je  $L$  dolžina filimenta. Vektor  $\mathbf{d}_3$  je tangentni vektor krivulje:  $\mathbf{d}_3 = \partial_s \mathbf{r}(s)$ . V nadaljevanju bomo zaradi preglednosti označevali odvod po parametru  $s$  s črtico:  $\partial_s ='$ . Pokažemo lahko [1, 11], da obstaja tak vektor  $\mathbf{k}$ , s katerim lahko izrazimo odvod posameznega vektorja  $\mathbf{d}_i$  kot

$$\mathbf{d}'_i = \mathbf{k} \times \mathbf{d}_i. \quad (2)$$

Vektor  $\mathbf{k}$  imenujemo Darbouxov vektor; njegove komponente v bazi  $\mathbf{d}_i$  označimo s  $k_i$ . Za razločitev med deformiranim in nedeformiranim filimentom vpeljemo zgornji indeks <sup>0</sup>, ki označuje referenčno konfiguracijo. Ta je opisana z gladko krivuljo  $\gamma^0$ ,  $\mathbf{d}_i^0$  in Darbouxovim vektorjem  $\mathbf{k}_0$ . Za filiment, katerega debelina je majhna v primerjavi z ukrivljenostjo, zapišemo elastično energijo kot:

$$E_{\text{el}} = \frac{1}{2} \int_0^L ds \left\{ Y A (r'_3 - r_3^{0'})^2 + Y I [(k_1 - k_1^0)^2 + (k_2 - k_2^0)^2] + G(k_3 - k_3^0)^2 \right\}. \quad (3)$$

$A$  označuje presek filimenta  $\pi a^2$ . Prvi člen opiše prispevek vsled raztezka/skrčka vzdolž osi. Drugi člen opiše upogibno energijo.  $I$  zaznamuje vztrajnostni moment ploskve  $I = \pi a^4/4$ . S  $k_1^0$  in  $k_2^0$  označimo ukrivljenost referenčne konfiguracije. Zadnji člen v en. (3) pripada torziji, kjer je  $G = \frac{Y}{2(1+\nu)}$ . S  $\nu$  smo označili Poissonovo razmerje.

Simulacije, ki so jih izvedli N. Stoop *et al* v [12], temeljijo na diskretizaciji filimenta v  $N$  segmentov, ki jih opišemo z vektorji  $\mathbf{r}_i$ , ki jih povezujejo vektorji  $\mathbf{e}_i$ . Med posameznimi deli segmentiranega filimenta simulacija predvidi vzmeti, katerih konstanta karakterizira Youngov modul  $Y$ . Upogib in torzijo prikažemo preko upodobitve kvaternionske grupe, ki opiše zasuk Cosseratove baze. Opisano zadošča za zapis diskretizirane oblike en. (3), katere gradient poda sile ter navore, ki delujejo v sistemu. Simulacija upošteva nedovoljena križanja filimenta s samim seboj ter zamejitev filimenta v krogli preko odbojnega potenciala. Filament je podvržen trenju, ki je karakterizirano tako, da se kar najbolje ujema z eksperimentom.

<sup>4</sup>Bakteriofagi so virusi, ki napadajo bakterije.

Simulacija se prične z vstopom filamenta v kroglo skozi šobo. V izogib “preravnemu” filamentu, so vsi segmenti naključno premaknjeni iz ravne lege. Ob prvem stiku s površino krogle, se ustvari zanka, ki nalega na površino. Simulacija se konča, ko sila s katero potiskamo filament v votljino, doseže preddoločeno velikost. *In silico* eksperiment obravnava dva načina:

- limito nizke torzije – *low-torsion setup*
- limito visoke torzije – *high-torsion setup*

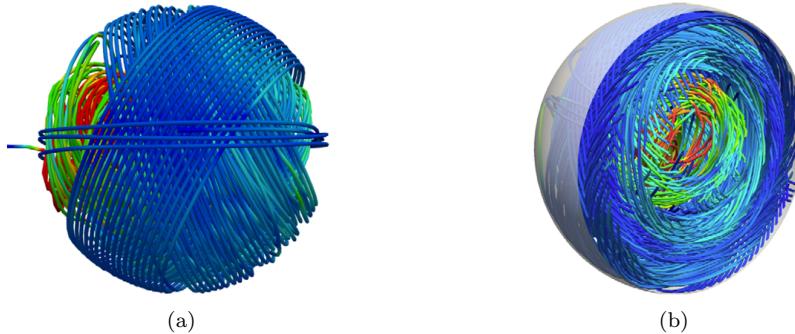
Polmer filamenta je v simulaciji  $a = 1$ , pakiranje so pa preučili na sedmih različnih kroglah:  $R = 4, 5, 10, 13, 20, 40$  in  $50$ . Youngov modul je enak  $Y = 5$ , za preukrivljen filament znaša  $k_y = 0.001$ , kar je ekvivalentno zvoju z  $R = 100$ . Hitrost vstavljanja je v simulaciji dovolj majhna, da je sistem vedno v kvazistatičnem stanju.

## 2.1 Rezultati simulacij in eksperimentov

Raziskovalci v članku [12] predstavijo ujemanje *in silico* napovedi z eksperimentalno dobljenimi rezultati. Osnova poskusa je votla prozorna kroga, notranjega polmera  $R$ , z drobno luknjo skozi katero v notranjost potiskamo najlonsko vrvico konstantnega polmera  $a$ . V notranjost jo potiskata dva valja, preko katerih lahko nadzorujemo hitrost ter silo vstavljanja. Iz predhodnih poskusov poznamo Youngov modul filimenta. Za prostorsko razporeditev filimenta po notranjosti uporabimo rentgensko tomografijo. Uvedimo količino  $\phi$ :

$$\phi = \frac{L\pi a^2}{4/3\pi R^3}, \quad (4)$$

ki je brezdimenzijska mera za zapoljenost krogline notranjosti s filimentom. V limiti majhne torzije se filament ukrivlja v obroče, ki so urejeno zloženi. Ko je polmer takega obroča dovolj majhen, se ustvari nova skupina obročev, z drugačno orientacijo. Tak načina zlaganja vodi v urejeno pakirano strukturo, ki je sorodna *inverznemu svitku*. Pomembno je, da je taka struktura plastovita, kar prikaže sl. 6. Teoretično



Slika 6: Slike prikazujeta rezultate simulacije za primer nizke torzije. Slika (a) prikaže urejene skupine obročev z različnimi orientacijami. Slabše je opazna plastovitost; bolj povedna je sl. (b). Lepo je vidna “čebulasta” struktura pakiranja filimenta in večanje energijske gostote proti središču. Uporabljene vrednosti:  $\phi = 0.23$ , razmerje  $a/R = 0.02$ . Barve prikazujejo gostoto upogibne energije, kjer hladnejše barve pomenijo nizjo gostoto upogibne energije od toplejših. Vir:[12]

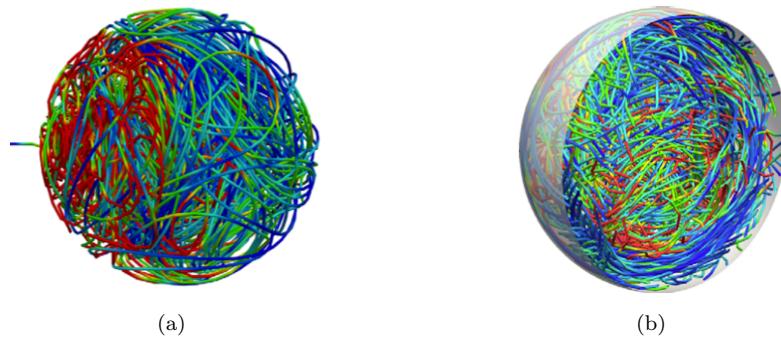
predvidena razporeditev se lepo ujema z eksperimentalnimi izmerki, kar prikaže sl. 7. Za realizacijo limite nizke torzije je dovoljena rotacija kroglice okrog šobe.

Limita visoke torzije zahteva določene razlike v pristopu. Vstavljen filament ni raven z drobnimi nepravilnostmi, temveč je predhodno ukrivljen z intrinzično ukrivljenostjo  $R_i = 2R$ . Torzijske napetosti, ki se pojavijo ob vstavljanju filimenta v kroglo, se morajo izničiti z deformacijami filimenta. Določeni pogoji vodijo v tvorbo zelo zavitih struktur in večjih ukrivljenosti, kot je intrinzična ukrivljenost filimenta. Rezultati simulacije napovedo neurejeno strukturo, kar prikaže sl. 8. Gostota filimenta po krogli je homogena z odseki velike gostote deformacijske energije. Eksperiment je izveden podobno kot v primeru limite nizke torzije. Razlika je v preukrivljenosti filimenta ter togem vpetju krogle. Kvalitativne rezultate prikaže sl. 9; izkazano je dobro ujemanje s simulirano napovedjo.

Zanimivi so rezultati odvisnosti  $\phi$  od efektivne velikosti sistema  $a/R$ . Izkaže se, da je polnitveno razmerje odvisno zgolj od efektivne velikosti in ne od posameznih količin  $a$  in  $R$ , kar je vidno na sl. 13; opa-



Slika 7: Sliki prikazujeta eksperimentalne rezultate za primer nizke torzije. Opazno je odlično (kvalitativno) ujemanje z *in silico* rezultati, ki so prikazani na sl. 6. Določene razlike izhajajo tudi iz malo drugačnih parametrov:  $a/R = 0.025$  ter z manjšim polnitvenim razmerjem  $\phi = 0.14$ . Slika (a) prikazuje skupine obročev, medtem kot sl. (b) potrdi plastovitost. Vir:[12]

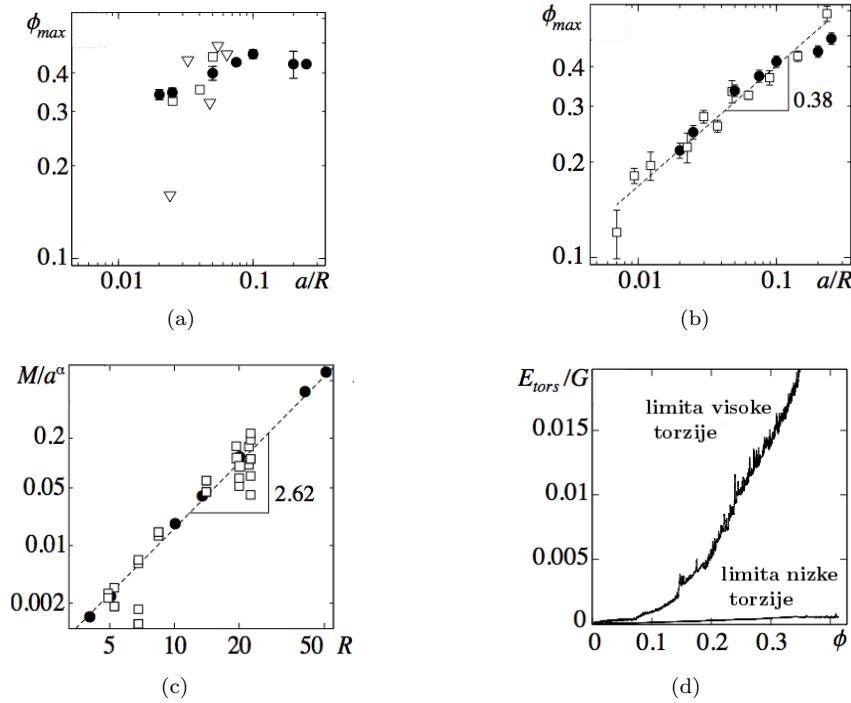


Slika 8: Sliki prikazujeta rezultate simulacije za primer visoke torzije. Slika (a) prikazuje površinsko neurejenost filimenta. Urejenost struktur ni vidna, pakiranje je neplastovito ter homogeno. Slika (b) prikazuje neurejeno porazdelitev upogibne energije. Uporabljene vrednosti:  $\phi = 0.23$ , razmerje  $a/R = 0.02$ . Barve prikazujejo gostoto upogibne energije, kjer hladnejše barve pomenijo nižjo gostoto upogibne energije od toplejših. Vir:[12]



Slika 9: Sliki prikazujeta eksperimentalne rezultate za primer visoke torzije. Poskus potrdi računalniško napoved; filament je porazdeljen homogeno po krogli. Prikazani rezultati so bili pridobljeni ob:  $\phi = 0.18$  in ob tanjšem filamentu kot prej –  $a/R = 0.0174$ . Vir:[12]

zimo da točke lepo sledijo isti odvisnosti. Preizkušene vrednosti:  $0.0069 < a < 0.23$  za poskus in  $0.02 < a/R < 0.25$  za simulacijo. Raziskovalci v testnem območju niso zaznali odvisnosti od Youngovega modula oziroma intrinzične ukrivljenosti. Polnitveno razmerje je za velike sisteme, tj. nizke vrednosti efektivne velikosti  $a/R$ , večje v primeru nizke torzije – urejeno pakiranje bolje izkoristi dan prostor. Za večje vrednosti efektivne velikosti, natančneje od vrednosti  $a/R = 0.2$ , je polnitveno razmerje ugodnejše



Slika 10: Slike (a) in (b) prikazujejo odvisnost polnitvenega razmerja od efektivne velikosti  $a/R$ . Različne konfiguracije z isto efektivno velikostjo podajo enako vrednost navječjega polnitvenega razmerja. Slika (a) prikazuje odvisnost za limite nizke torzije, sl. (b) pa za primer visoke torzije. Numerični rezultati so prikazani s praznimi simboli, s polnimi so pa prikazane eksperimentalne meritve. Vir:[12]

v limiti visoke torzije. Razlog je v ugodnosti tvorbe ostrih zvojev, ki zmanjšajo silo – podobno kot pri pobegu filimenta v višjo dimenzijo pri tvorbi plektoneme v primeru DNK [1].

Izkaže se, da lahko opišemo odvisnost polnitvenega razmerja za limite visoke torzije s potenčno odvisnostjo. Kot prikaže sl. 10b, je ustrezna oblika  $\phi_{\max} \propto (a/R)^{\alpha}$ , kjer je  $\alpha = 0.38 \pm 0.04$ . Pomembna je tudi odvisnost mase filimenta, ki se pakira v kroglo. Velja  $M \propto a^2 L \propto R^3 (a/R)^{\alpha}$  od tod pa sledi  $M/a^{\alpha} \propto R^{3-\alpha}$ . Odvisnost prikaže sl. 10c. Dobavljeni koeficient  $3 - \alpha = 2.62 \pm 0.04$  in je blizu eksperimentalno določeni vrednosti 2.75 v [13].

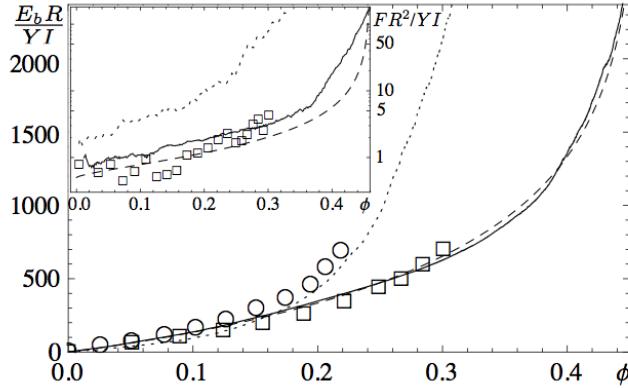
Odvisnost eksperimentalno in simulirano pridobljene energije od polnitvenega razmerja lahko primerjamo z analitičnim izrazom iz članka Purohita *et al* [14]:

$$E_b = -\frac{RYI}{d_s^2} \left[ \sqrt{k}\phi^{1/3} + \log \left( \frac{1 - \sqrt{k}\phi^{1/3}}{\sqrt{1 - k\phi^{2/3}}} \right) \right], \quad (5)$$

ki napove energijo pakiranja DNK v virusno kapsido v primeru, ko je najpomembnejša upogibna energija in sta tako entropijski, kot tudi interakcijski člen zanemarjena. V en. (5) je  $k = [3d_s^4/(4\pi^2 a^4)]^{1/3}$ . Edini prosti parameter je povprečna razdalja med segmenti  $d_s$  kar določimo iz poskusov in znaša (za simulacije)  $d_s = 2.81a$ . Za primerjavo je ugoden študij odvisnosti brezdimenzijske količine  $E_b R/YI$ . Dobro ujemanje med teoretično napovedjo prikaže sl. 11.

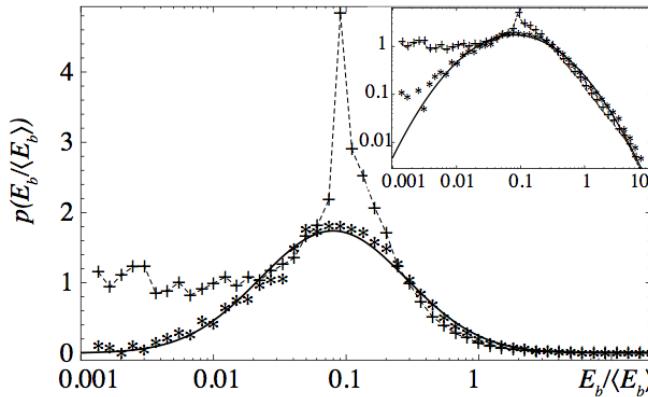
Pomembna je tudi porazdelitev energije, ki jo prikaže sl. 12. Limita nizke torzije se ponaša z maksimumom pri  $E_b/\langle E_b \rangle \approx 0.1$ , kar lahko tolmačimo kot posledico klobčičaste strukture pakiranega filimenta. Plastovitost povzroči tudi podobne ukrivljenosti in posledično tudi podobne energije in “zakrivi” ravnejši odsek porazdelitve pri majhnih energijah. Porazdelitev za primer visoke torzije pa dobro opisuje (kot je prikazano na sl. 12) *log-normalna* porazdelitev:

$$p(x = E_b/\langle E_b \rangle) = \frac{1}{\sigma x \sqrt{2\pi}} \exp \left[ -\frac{(\ln x - \mu)^2}{2\sigma^2} \right], \quad (6)$$



Slika 11: Reducirana energija  $E_b R/YI$  za primer nizke (simulacija: neprekinjena črta; eksperiment  $\square$ ) ter visoke torzije (simulacija: pikasta črta; eksperiment  $\circ$ ). Potek teoretične napovedi en. (5) je prikazan z prekinjeno črto. Vstavljeni graf prikazuje brezdimenzijsko silo v odvisnosti od polnitvenega razmerja. Vir:[12]

kjer je  $\mu = -0.903$  in  $\sigma = 1.275$ . Porazdelitve takega tipa kot en. (6) so značilne za hierarhične dogodke [15] in eg. opis velikosti mest ter dolžine las v smeri rasti.



Slika 12: Porazdelitev upogibne energije v log-lin načinu in log-log (vstavljeni sliko). Podatki za primer visoke torzije so označeni z  $*$ , in jih dobro opisuje log-normalna porazdelitev en. (6). Podatke za limito nizke torzije prikažemo s  $+$  in pikasto črto. Opazen je višek pri  $E_b/\langle E_b \rangle \approx 0.1$ , kar je posledica urejenih plasti obročev; v porazdelitvi prevladujejo nizke energije. Razmerje  $a/R = 1/40$  Vir:[12]

### 3 Polimeri v nematski krogli

V tem razdelku se posvetimo drugačnemu pristopu k obravnavi pakiranja filimenta v kroglo. Lahko si zamislimo, da DNK v kroglasti kapsidi zavzame nekako nematično fazo [10], kjer so niti polimera urejene v podobnem smislu kot ježeve bodice – sl. 13b

#### 3.1 Teorija

Polimerna narava DNK in njena povezljivost vnese večjo količino nematične urejenosti v pakirane strukture. V polimerinem nematskem tekočem kristalu postaja deformacija pomembnejša z povečevanjem dolžine polimerne verige. V limiti kontinua lahko opišemo zvezo med površinsko številsko gostoto  $\rho_s$  ter orientacijskim poljem  $\mathbf{n}$  z analogom kontinuitetne enačbe:

$$\nabla \cdot (\rho_s \mathbf{n}) = 0. \quad (7)$$



Slika 13: Leva slika prikazuje tekoče kristale v nematski fazi, ki je sorodna ureditvi ježevih bodic – desna slika. Vir:[12]

Zapisano en. (7) lahko tolmačimo kot ohranitveni pogoj ti. *gostote polimernega toka*  $\mathbf{j} = \rho_s \mathbf{n}$ . Razumeti moramo, da “tok” ne opisuje časovnega prehajanja skozi neko ploskev, temveč zgolj število polimernih verig, ki prebadajo dano ploskev.

Ureditev nematika prikažemo z neenotskim vektorjem  $\mathbf{a}$ :

$$\mathbf{a} = \langle \cos \theta \rangle \mathbf{n}. \quad (8)$$

V povprečju  $i$ -ta podenota verige prebode površino čim je razdalja med središčem podenote in površino manjša od  $\int_{\ell_0} dl_i \cos \theta_i$  na obeh straneh površine. Z  $\ell_0$  smo označili dolžino podenote in jo definiramo kot  $\ell_0 = \langle \sum_i \int_{l_i} dl_i \rangle / \langle N \rangle$ . Uvedemo še številsko gostoto podenot  $\rho$ ; od tod lahko zapišemo:

$$\mathbf{j} \cdot \mathbf{n} = \rho \ell_0 \langle \cos \theta \rangle. \quad (9)$$

Združitve en. (8) in en. (9) nam poda izraz za gostoto polimernega toka:

$$\mathbf{j} = \rho \ell_0 \mathbf{a}. \quad (10)$$

V limiti neskončne verige, ko ni izvorov in ponorov je divergenca zapisane en. (10) enaka 0; v primeru končne verige tok skozi zaključeno ploskev ni ničen, nam divergenca toka  $\mathbf{j}$  pove gostoto izvorov:

$$\nabla \cdot \mathbf{j} = \rho^\pm, \quad (11)$$

kjer je  $\rho^\pm$  večji od 0 za izvore polimerne verige in manjši od 0 za ponore verige.

Za določitev ravnovesne konfiguracije direktorja in gostote nematika moramo zapisati gostoto proste energije. V gostoto proste energije vstopata tako gostota nematika kot tudi orientacijsko polje  $\mathbf{a}$ . V Frankovi sliki zapišemo gostoto elastične proste energije direktorja kot:

$$f^{\text{Frank}} = \frac{1}{2} K_1 (\nabla \cdot \mathbf{n})^2 + \frac{1}{2} K_2 [\mathbf{n} \cdot (\nabla \times \mathbf{n})]^2 + \frac{1}{2} K_3 [\mathbf{n} \times (\nabla \times \mathbf{n})]^2, \quad (12)$$

kjer smo se oprli na [16, 17]. Zapisano en. (12) lahko prepišemo v novo obliko:

$$f^{\text{el}} = \frac{1}{2} L'_1 (\partial_i a_j)^2 + \frac{1}{2} L'_2 (\partial_i a_i)^2 + \frac{1}{2} L'_3 a_i a_j (\partial_i a_k) (\partial_j a_k) + \frac{1}{2} L'_4 (\epsilon_{ijk} a_k \partial_i a_j)^2. \quad (13)$$

Pomembno je, da je novi izraz splošnejši. Frankov izraz en. (12) velja za majhne popravke (ie.  $|\mathbf{a}| \approx 1$ ), medtem ko velja en. (13) za celoten razpon  $a \in [0, 1]$ . Preko izpeljave v [16] lahko zapišemo gostoto

proste energije na naslednji način:

$$f = \frac{1}{2} \rho C \frac{\rho^* - \rho}{\rho^* + \rho} a^2 + \frac{1}{4} \rho C a^4 \quad (14a)$$

$$+ \frac{1}{2} \rho L_1 (\partial_i a_j)^2 \quad (14b)$$

$$+ \frac{1}{2} \rho L_2 (\partial_i a_i)^2 + \frac{1}{2} \rho L_3 a_i a_j (\partial_i a_k) (\partial_j a_k) \quad (14c)$$

$$+ \frac{1}{2} G \left[ \partial_i (\rho a_i) - \frac{\rho^\pm}{\ell_0} \right]^2 \quad (14d)$$

$$+ \frac{1}{2} \chi (\rho - \rho_0)^2 \quad (14e)$$

$$+ \frac{1}{2} L_\rho (\partial_i \rho)^2. \quad (14f)$$

V izrazu je  $C$  pozitivna Landauova konstanta, ki opiše prehod med isotropno ter nematsko fazo,  $\rho^*$  je prehodna gostota, ostali parametri se pa v izražajo s Frankovimi konstantami  $K_i$  kot:

$$L_1 = K_2 / (\rho_0 a^2), \quad L_2 = (K_1 - K_2) / (\rho_0 a^2), \quad L_3 = (K_3 - K_2) / (\rho_0 a^4). \quad (15)$$

Ravovesno gostoto smo označili z  $\rho_0$ ,  $\chi$  je gostotna stisljivost,  $L_\rho$  pa korelacijska dolžina, ie. dolžina na kateri se gostota znatno spremeni. Nelinearni člen v en. (14a) poskrbi za  $|\mathbf{a}| < 1$ . Vsi členi so sorazmerni z lokalno gostoto. Zahteva en. (11) je izpolnjena preko en. (14d), ki je utežena s konstanto  $G$  – v tej je zajeta tudi arbitrarno določena dolžina  $\ell_0$ . Gostota izvorov je večinoma parameter problema.

Z en. (14) smo zapisali gostoto proste energije, katere minimum iščemo preko Euler-Lagrangeovih enačb. Funkcional zapišemo kot:

$$F = \int_V dV (f - \lambda \rho), \quad (16)$$

kjer smo upoštevali vez

$$\int_V d\rho = m_0 = \text{konst.}, \quad (17)$$

preko Lagrangeovega multiplikatorja  $\lambda$ . Minimimum je iskan preko kvazidinamičnega razvoja orientacijskega in gostotnega polja v obliki:

$$\gamma \frac{\partial a_i}{\partial t} = \partial_j \frac{\partial f}{\partial (\partial_j a_i)} - \frac{\partial f}{\partial a_i}, \quad (18a)$$

$$\gamma \frac{\partial \rho}{\partial t} = \partial_j \frac{\partial f}{\partial (\partial_j \rho)} - \frac{\partial f}{\partial \rho} + \lambda. \quad (18b)$$

S konstanto  $\gamma$  določimo časovno skalo. Začetni pogoj je  $\rho(\mathbf{r}) = \rho_0$  ter  $\mathbf{a}(\mathbf{r}) = 0 + \xi$ , kjer je  $\xi$  majhna naključna perturbacija orientacijskega polja. Robni pogoji dopuščajo svobodno rotacijo  $\mathbf{a}$  v tangentni ravnini sfere. Avtorji [16] so dobljene enačbe rešili numerično.

### 3.2 Numerične rešitve

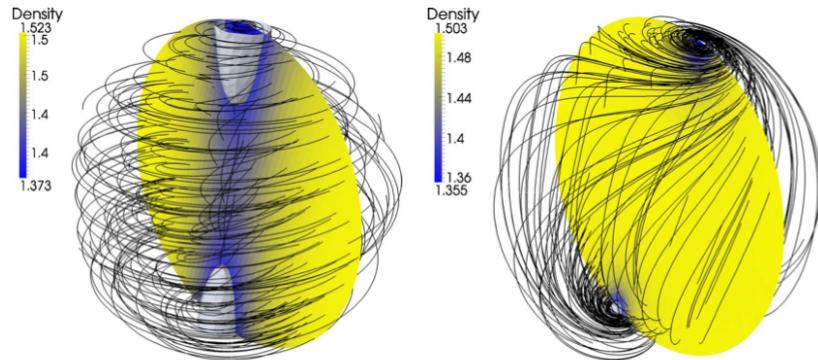
V nadaljevanju so predstavljene statične rešitve en. (18), ki jih v statičnem primeru zapišemo kot:

$$0 = \partial_j \frac{\partial f}{\partial (\partial_j a_i)} - \frac{\partial f}{\partial a_i}, \quad (19a)$$

$$0 = \partial_j \frac{\partial f}{\partial (\partial_j \rho)} - \frac{\partial f}{\partial \rho} + \lambda, \quad (19b)$$

kjer upoštevamo vez en. (17). Vrednosti konstant so  $C = 1$ ,  $L_1 = 1$ ,  $L_2 = L_3 = 0$ ,  $G = 1$ ,  $\chi = 1$  in  $L_\rho = 1$ . Konstante določijo karakteristično dolžino za defekte orientacijskega polja na 1. Ravnovesna gostota je določena  $\rho_0 = 1.5$ , gostota prehoda pa  $\rho^* = 0.5$ . Edini prostali parameter je  $\ell_0$ , ki so ga avtorji postavili na  $\ell_0 = 1$ .

**Brez izvorov** Najprej si oglejmo primer ko v krogli ni izvorov ie.  $\rho^\pm = 0$ . Slika 14a potrdi intuitivno predstavo. Polimerne verige se uredijo v svitkasto strukturo z mankom na obeh polih. Struktura je sorodna inverznemu svitku. Profil je zelo odvisen od velikosti sistema. Slika 14b prikazuje nematick z

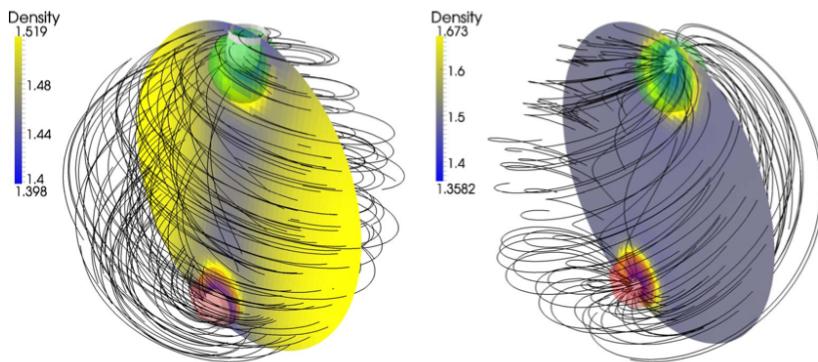


Slika 14: Slika prikazuje pakiranje polimerne verige v različno veliki krogli (krogla na sl. (a) ima polmer 10, krogla na sl. (b) ima polmer 32.), v katerih ni izvorov  $\rho^\pm = 0$ . S krivuljami je prikazan potek orientacijskega polja, barvna lestvica pa prikaže gostoto v preseku. Vir:[16]

istimi lastnostmi kot na sl. 14a, vendar v večji krogli. Narava pakiranja se spremeni iz svitkaste v spiralno pakiranje. Defekta orientacijskega polja na polih krogle postaneta vrtinčasta z različno predznačenima smerema.

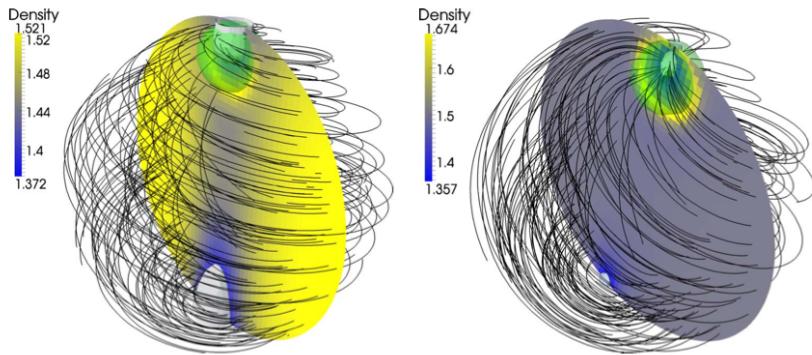
**Določeni izvori** Podobno kot pri električnem polju gostota izvorov določi strukturo polja, tudi tu prisotnost izvorov močno vpliva na potek gostote in orientacijsko polje. Če imamo dva različno predznačena izvora na nasprotnih polih krogle, govorimo o *dipolni konfiguraciji*.

Že sl. 14 izkazuje cilindrično simetrijo, kjer je os simetrije izbrana naključno. V primeru dipolne konfiguracije izvorov je os določena s položajem le-teh, kar prikaže sl. 15. Glavna posledica prisotnosti izvorov je sprememba narave konfiguracije, ki postane manj svitkasta; tudi defekti orientacijskega polja postanejo bolj radialno odvisni kot prej.



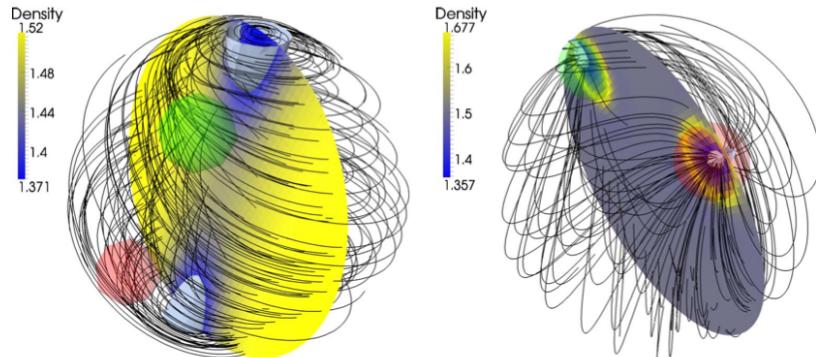
Slika 15: Slika prikazuje pakiranje polimerne verige v različno veliki krogli (krogla na sl. (a) ima polmer 10, krogla na sl. (b) ima polmer 32.), v katerih sta prisotna dva različno predznačena izvora:  $\rho^\pm = 1$  na zelenem območju ter  $\rho^\pm = -1$  na rdečem območju. Opazimo spremenjen potek orientacijskega polja v primeri s sl. 14 in spremenjeno naravo defektov. Vir:[16]

Zanimivo obnašanje pakiranja filimenta dobimo, če določimo lokacijo zgolj enega izvora, drugega pa "razmažemo" po celotnem volumnu krogle. To ustreza polimerni verigi s pritrjenim in prostim koncem, kar je pogosto v bioloških sistemih, eg. DNK v virusni kapsidi. Zanimivo je, da dobimo – sl. 16 – podobno obnašanje kot v primeru dipolne konfiguracije izvorov. Najvidnejša razlika je v profilu orientacijskega polja, ki je v primeru netočkastega ponora krožen.



Slika 16: Slika prikazuje pakiranje polimerne verige v različno veliki krogli (krogla na sl. (a) ima polmer 10, krogla na sl. (b) ima polmer 32.), v katerih je en lokaliziran izvor  $\rho^\pm = 1$  ter prostorsko razporejen ponor. Taka konfiguracija izvora in razmazanega ponora še vedno da ničen celotni izvor  $\rho^\pm$ . Opazna je krožna narava orientacijskega polja na izvoru nasprotnem polu. Vir:[16]

Pomembno značilnost pakiranja razkrije postavitev izvora in ponora na  $xz$  ravnino kot prikaže sl. 17. Izkaže se, da je velikost krogle ključnega pomena za način pakiranja. Konfiguracija na sl. 17a ne prikaže skoraj nobene razlike v primerjavi s prejšnjimi konfiguracijami. Slika 17b potrdi, da v primeru večje krogle orientacijsko polje kaže enako naravo kot konfiguracija izvorov.

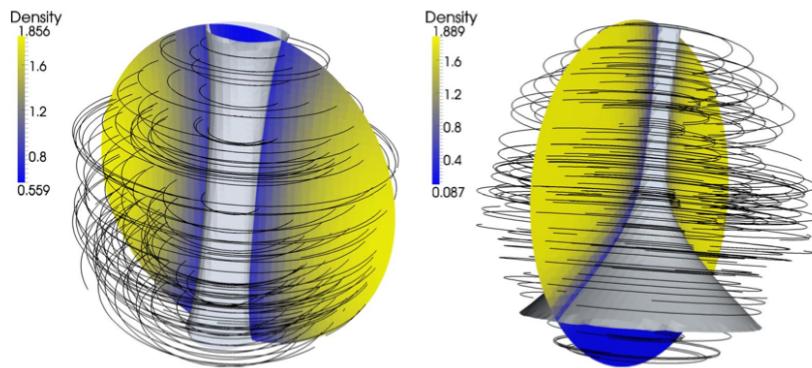


Slika 17: Slika prikaže vpliv velikosti na potek orientacijskega polja. Opazimo, da v primeru manjše krogle (polmer je 10) konfiguracija izvora in ponora nima velikega vpliva na potek orientacijskega polja. Popolno nasproten je primer večje krogle (polmer je 32); orientacijsko polje se v celoti podreja konfiguraciji izvorov in ponorov. Vir:[16]

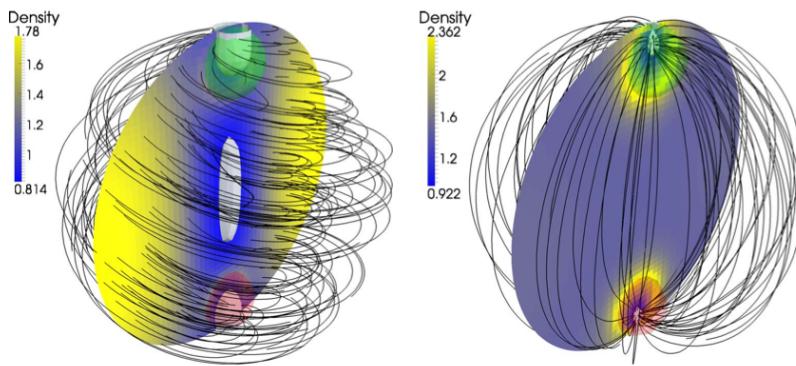
**Stisljivost in vpliv korelacijske dolžine  $L_\rho$**  Doslej predstavljeni rezultati so bili izračunani za  $\chi = 1$  ter  $L_\rho = 1$ . Spremenjeno obnašanje orientacijskega polja dobimo, čim spremenimo  $\chi = 0.1$  ter  $L_\rho = 0.33$ . Že sl. 14 je izkazovala cilindrično simetrijo; v primeru spremenjenih parametrov na sl. 18 se simetrija ohrani, vendar je steber, od koder je polimer izrinjen, izrazitejši. V primeru na sl. 18b je krogla večja in prikazuje zlomljeno polarno simetrijo. Izkaže se, da gostejše pakiranje v manjših volumnih teži k svitasti konfiguraciji, kar kaže na splošnost koncepta *inverznega svitka*.

V primeru dipolne konfiguracije je centralna izrinitev še vedno prisotna, vendar orientacijsko polje upošteva obstoj izvora in ponora – sl. 19. V primeru večje krogle na sl. 19b opazimo visoko stopnjo urejenosti orientacijskega polja.

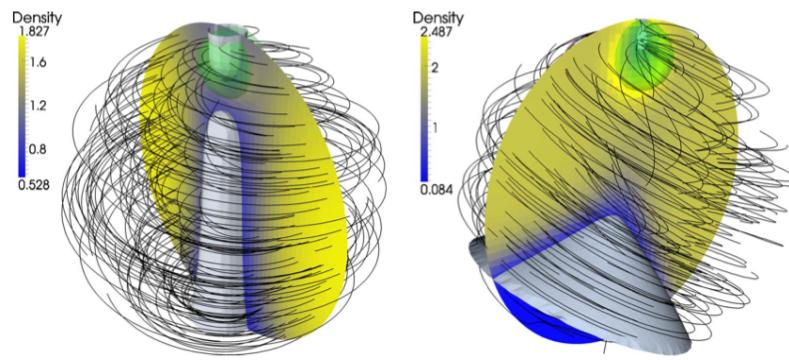
Podobno zanimive rezultate kot sl. 16 dobimo tudi ob spremenjenih parametrih  $\chi$  in  $L_\rho$ , kar prikaže sl. 20. V primeru manjše sfere slika (a) prikaže izrazito izrinitev polimera iz stržena. Z večanjem krogle postaja izrinitev vedno bolj očitna – izrinitev polimera je na polu brez izvora skoraj popolna.



Slika 18: Slika prikazuje dve različno veliki krogle (polmera sta  $R = 10, 32$ ) s  $\chi = 0.1$  ter  $L_\rho = 0.33$ . Izvorov oziroma ponorov v krogli ni; opazna je razlika v primeri s sl. 14. Pojavi se manko gostote vzdolž simetrijske osi krogle. Vir:[16]



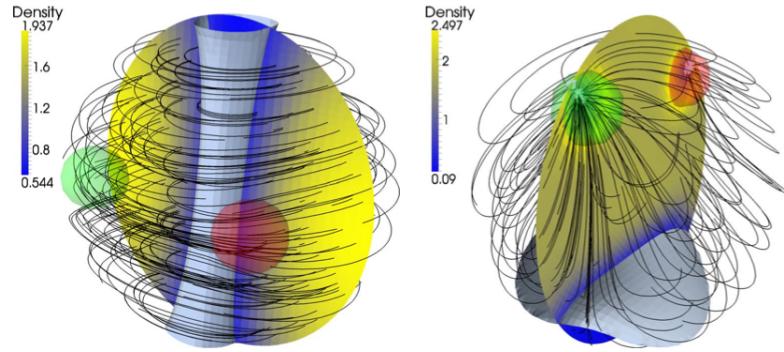
Slika 19: Slika prikazuje dve različno veliki krogle (polmera sta  $R = 10, 32$ ) s  $\chi = 0.1$  ter  $L_\rho = 0.33$  z dipolno konfiguracijo izvorov. Stržen, koder je gostota manjša se v primeru anjše sfere ohranja, vendar je njegova oblika bolj "cigarasta" zaradi prisotnosti izvorov. Vir:[16]



Slika 20: Slika prikazuje dve različno veliki krogle (polmera sta  $R = 10, 32$ ) s  $\chi = 0.1$  ter  $L_\rho = 0.33$ ; imamo en fiksen izvor (zeleno območje), ponor je enakomerno porazdeljen po celotnem volumnu. Izrinitev polimera iz osrednjega območja je prisotna in v primeru večje sfere očitnejša – v tem primeru opazimo skoraj popolno izrinitev na območju pola, ki je nasproten izvoru. Vir:[16]

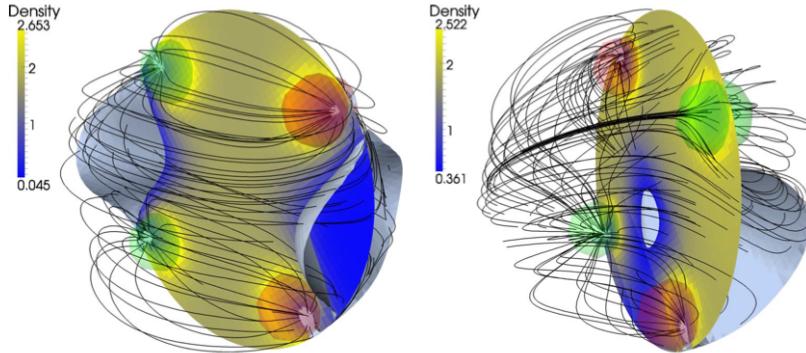
Konfiguracija s ponorom ter izvorom, ki nista postavljena vzdolž simetrijske osi krogle. Polimer v manjši krogi je še vedno urejen svitkasto z izrazitim centralnim strženom; večje razlike je deležna večja

krogla, kjer se ponovno pojavi skoraj popolna izrinitev v polu krogle, kar v sorodnem primeru na sl. 17b ni vidno.



Slika 21: Slika prikazuje dve različno veliki krogli (polmera sta  $R = 10, 32$ ) s  $\chi = 0.1$  ter  $L_\rho = 0.33$ , kjer izvor in ponor nista na simetrijski osi krogle. Opazna je razlika v primeri s sl. 17. Pojavi se gostotna "osamitev" na diametralni strani (glede na vmesno točko med izvorom in ponorom) krogle. Vir:[16]

**Več izvorov** Še zanimivejše rezultate dobimo za primer večih izvorov, kar prikaže sl. 22. Ti so lahko organizirani na več načinov; dipola sta lahko orientirana paralelno oziroma antiparalelno. Numerični izračuni so bili izvedeni za primer večje krogle – polmer  $R = 32$ .



Slika 22: Slika prikazuje dve konfiguraciji dipolov: paralelno (levo) ter antiparalelno (desno). Paralelna konfiguracija izkazuje veliko stopnjo urejenosti in tudi intuitivno locirane nižke gostote. Antiparalelni primer kaže bistveno manjšo stopnjo urejenosti. Vir:[16]

### 3.3 Samousklajena porazdelitev izvorov in ponorov

Doslej smo obravnavali porazdelitev izvorov kot parameter problema. Za študij porazdelitve uvedemo dodaten člen v gostoto proste energije. Najenostavnnejša možnost je kvadratičnega reda:

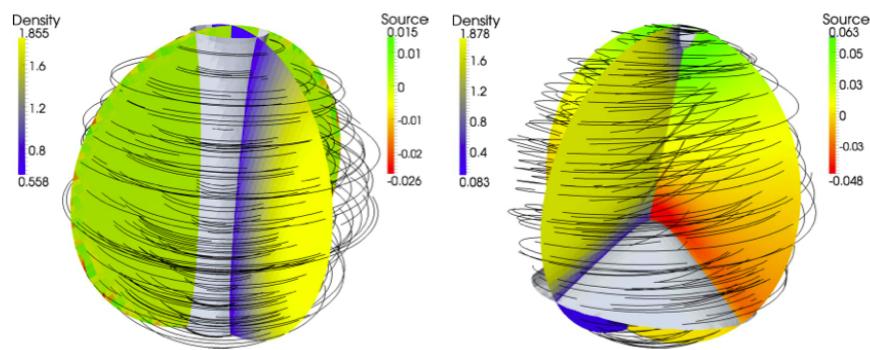
$$f_s \frac{1}{2} \chi_{\pm} (\rho^{\pm})^2, \quad (20)$$

kjer je  $\chi_{\pm}$  stisljivost gostote izvorov. Uvedemo še dodatno zahtevo

$$\int_V dV \rho^{\pm} = 0, \quad (21)$$

ki poteka dodaten Lagrangeov množnik. Reševanje je konceptualno enako kot v primeru s fiksнимi izvori. Obnašanje je ključno odvisno od vrednosti parametra  $\chi_{\pm}$ . V primeru večje sfere se pojavi večje

območje zmanjšane gostote in konfiguracija izvorov in ponorov ni intuitivno pričakovana. Obnašanje sistema za  $\chi_{\pm} = 1$  prikaže sl. 23.



Slika 23: Slika prikazuje samousklajeno konfiguracijo izvorov in ponorov. Leva slika prikazuje sfero s polmerom 10, desna pa sfero s polmerom 32. Vrednost parametra stisljivosti gostote izvirov iz en. (21) je  $\chi_{\pm} = 1$ . Opazna je popolnoma drugačna narava pakiranja v primeru manjše sfere. Orientacijsko polje ima drugačno orientacijo, izvori imajo bolj točkasto naravo. Pojavi se izrazit stržen nizke gostote. V primeru večje krogle postane območje manjše gostote izrazitejše in bolj koničasto. Vir:[16]

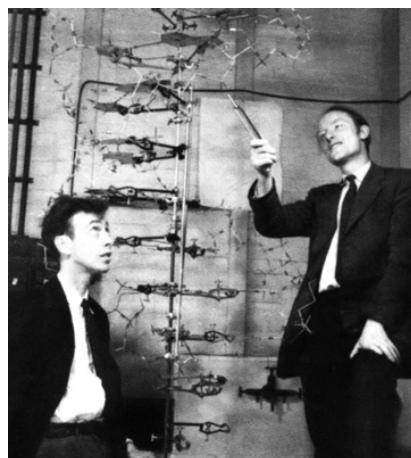
## 4 Zaključek

Seminar začetkoma predstavi biološko okolje ter problematiko, ki se pojavi. Razdelek 2 predstavi obravnavo, ki je lažje predstavljiva. Rezultati simulacij se odlično ujemajo z eksperimentalnimi rezultati ter teoretičnimi napovedmi drugih avtorjev. Izsledki članka [12] so pomembni za obravnavo modela DNK, koder je upogibna energija pomembnejša od interakcijske. Zanemaritev je velika in pomembna, vendar pa olajša obravnavo, saj ne poznamo dobrega (enostavnega) popisa interakcije med segmenti DNK.

Konceptualno popolnoma drugačen pristop ubere razdelek 3. Avtorji [16] se posvetijo študiju pakiranja nematika v krogli pri različnih pogojih. Obravnavo prikaže pojav območji, koder je gostota polimernih verig majhna, tudi skoraj nična. Dobljeni izsledki so zelo pomembni za pakiranje DNK v kapsido; DNK, ki je kondenzirana v toroid – denimo zaradi dodatka spermina<sup>4+</sup> – pogosto zavzamejo zgolj del območja, ki je na razpolago, kar je bilo odkrito ob kriomikroskopiji virusa *T5*. Pakiranje je kompaktno in ne naključno. Umetno ustvarjeni svitki DNK v raztopini zavzamejo polarno simetrične oblike, kar pa prej omenjena opazovanja pakiranja DNK v kapsido virusa *T5* ne potrdijo, kar opazimo tudi na sl. 18.

Omenjena ujemanja eksperimentalnih podatkov in teoretičnih napovedi povedo, da lahko pristopimo k opisu pakiranja DNK kar preko opisa ti. nematske kapljice. Pomembno je, da smo za opis uporabili makroskopski izraz za energijo pakiranja. To sicer pomeni, da izpustimo določene posebnosti interakcij, ki pa jih (vsaj v grobem) upoštevajo molekulske simulacije. Pretirane gotovosti ne smemo naslanjati na omenjene, saj ne poznamo narave vseh interakcij, ki se godijo med segmenti DNK. Posledično so tudi rezultati molekulskega modela podvrženi približkom, ki bolj ali manj dobro opisuje obnašanje sistema.

Zanimivo je, da tako pog. 2 kot tudi pog. 3 vsaj v določenih primerih privedeta do koncepta inverznega svitka. Ta v določenih primerih odpove, vendar se izkaže za dokaj “trdoživ” opis pakiranja.



Ne dvomim v dejstvo, da bomo še premnogokrat zrli v model DNK, ki morda ne bo žičnat, vendar bo ponujal vsaj tako veliko odkritje, kot je bilo tisto leta 1953.

## Literatura

- [1] Rudolf Podgornik, *Physics of DNA*, dosegljivo na spletu 22. februar 2013.
- [2] D.C. Rau in V.A. Parsegian, Biophys. J. **61**, 246 (1992).
- [3] [http://ww2.chemistry.gatech.edu/~nh38/hudlab/Hud\\_Lab\\_Home\\_Files/research.htm](http://ww2.chemistry.gatech.edu/~nh38/hudlab/Hud_Lab_Home_Files/research.htm), (dosegljivo 22. februar 2013).
- [4] A. Leforestier, S. Brasiles, M. de Frutos, E. Raspaud, L. Letellier, P. Tavares in F. Livolant, J. Mol. Biol. **384**, 730 (2008).
- [5] F. H. C. Crick in J. D. Watson, Nature **177**, 473 (1956)
- [6] <http://en.wikipedia.org/wiki/Capsid>, (dosegljivo 22. februar 2013).
- [7] <http://en.wikipedia.org/wiki/Virus>, (dosegljivo 22. februar 2013).
- [8] V. B. Rao in M. Feiss, Ann. Rev. of Gen. **42**, 647 (2008).
- [9] <http://ucsdnews.ucsd.edu/newsrel/science/10-07MolecularMotorSS-N.asp>, (dosegljivo 22. februar 2013)
- [10] [http://en.wikipedia.org/wiki/Liquid\\_crystal#Nematic\\_phase](http://en.wikipedia.org/wiki/Liquid_crystal#Nematic_phase), (dosegljivo 22. februar 2013).
- [11] Rudolf Podgornik, *Mehanika kontinuov*, dosegljivo na spletu 22. februar 2013.
- [12] N. Stoop, J. Najafi, F. K. Wittel, M. Habibi in H. J. Herrmann, Phys. Rev. Lett. **106**, 214102 (2011).
- [13] J. Aguiar, M. A. F. Gomes in A. S. Neto, J. Phys. A: Math. Gen. **24**, L109 (1991).
- [14] P. K. Purohit, J. Kondev in R. Phillips, Proc. Natl. Acad. Sci. **100**, 3173 (2003).
- [15] [http://en.wikipedia.org/wiki/Log-normal\\_distribution](http://en.wikipedia.org/wiki/Log-normal_distribution), (dosegljivo 22. februar 2013).
- [16] D. Svenšek, G. Veble in R. Podgornik, Phys. Rev. E. **82**, 011708 (2010).
- [17] Richard G. Priest, Phys. Rev. A **7**, 720 (1973)