

DNA 的彈性性質

周子聰

淡江大學物理系

e-mail: zzhou@mail.tku.edu.tw

一. 引言

基因時代的來臨引發了人們的無限聯想. 與一切疾病告別不再是一個遙不可及的夢想. 更強壯更聰明的全新人類看來也指日可待. 生物科學的這場革命對我們這個世界將產生何種衝擊迄今仍難以估量, 因此大量的人力物力競相投入到這個潛力無窮的領域中. 而作為遺傳基因載體的脫氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, 即 DNA) 理所當然地成為人們關注的中心之一. 經過幾代人的努力, DNA 的化學成分已經不再是個秘密. DNA 的結構序列也將因為各種基因工程的迅速進展而在不遠的將來被完全破解. 然而對 DNA 結構序列的意義以及對 DNA 複雜的物理化學性質的完全了解仍然是人類面臨的一大挑戰. 贏得這一挑戰也就意味著離開完全破譯生命的奧秘不遠了.

從物理的角度, 我們希望了解各種外場對 DNA 的性質和性能的影響; 我們也希望從微觀的角度了解何種相互作用力對 DNA 的某種性質起決定性的影響; 我們還希望知道現有的理論和模型是否足以解釋 DNA 分子異乎尋常的性質. 更有樂觀者甚至預期這類生物相關的研究將導致另一次物理學的大突破.

我們現在知道 DNA, RNA (ribonucleic acid, 即核糖核酸) 和蛋白質構成生命現象的基本要素. 物種的遺傳信息儲存於 DNA 分子的核酸序列中. 在細胞

生長發育的過程中, 這些信息通過一種稱為轉錄的過程轉移到信使 RNA (message RNA, 即 mRNA) 分子上. mRNA 分子的信息再通過一種稱為翻譯的過程來指導蛋白質的合成. DNA 由核苷酸所構成, 而核苷酸則由磷酸、核糖與鹼基所組成. 組成各種核苷酸的磷酸與核糖基本上是相同的, 但鹼基卻可能不同. 鹼基有 4 種, 分別是腺嘌呤 (adenine)、鳥嘌呤 (guanine)、胸腺嘧啶 (thymine)、胞嘧啶 (cytosine). 我們一般用它們英文的第一個字母即 A、G、T、C 來表示它們. 眾多的核苷酸相互連接就形成了 DNA 長鏈的骨架 (backbone). 4 種不同的鹼基之間, A 和 T 間有較強的吸引力因此會彼此配成鹼基對 (basepair); 同樣的理由 G 與 C 亦會彼此配對. 在 DNA 的結構中, 這種鹼基間的配對導致兩股 DNA 互相吸引, 而形成如圖一所示的雙股螺旋結構. 這個 DNA 結構於 1953 年由華生 (Watson) 與克里克 (Crick) 所提出^[1].



圖一. DNA 雙螺旋結構的示意圖

由於其特有的雙股螺旋結構，DNA 的形變和彈性性質與其生物功能有直接的關係。例如在 DNA 複製的過程中，雙股螺旋必須反轉到局域上大致平直的狀態，爾後互補的鹼基之間的氫鍵被斷開以分開將被作為複製模版的兩股核苷酸鏈。又如在 DNA 重組的反應中，DNA 必須被拉長到其平直的雙股右旋螺旋態(即通常所稱的 B 形態，亦即 B-form)的大約 1.5 倍長。所以對 DNA 的彈性性質的研究是我們了解生物體的遺傳和演化的不可或缺的一環。

二. 實驗結果

從 DNA 的構型我們不難看到其線度和扭曲程度應該是度量 DNA 形變的最重要的量。因此相對伸長，也就是 DNA 鏈的測量長度與其 B 形態長度的比值顯然是我們最關心的量之一。為了度量鏈的扭曲，我們通常引用三種量。其一稱為環繞數(linking number 或 Lk)，亦即兩股鏈相互環繞的次數。對閉合的鏈 Lk 必須是個整數並且是個拓撲常數，即任意的連續形變不會改變其數值。另一個量稱為扭轉數($twist$ 或 Tw)，它度量其中的某條鏈繞雙鏈軸線的扭轉程度， $Tw=0$ 給出兩條近乎平行的鏈。第三個量稱為絞擰數($writhe$ 或 Wr)，對應於雙鏈的平均軸線自我卷曲的程度， $Wr=0$ 給出平面曲線。對閉合的鏈 Tw 和 Wr 可能都不是整數，但它們滿足 $Lk=Tw+Wr$ 。用 \mathbf{r}_+ 和 \mathbf{r}_- 表示兩股鏈上任意點的座標， \mathbf{r} 表示雙鏈軸線上任意點的座標，則 Lk 和 Wr 可以用下式來計算：

$$Lk = \oint \oint \frac{d\mathbf{r}_+ \times d\mathbf{r}_- \cdot (\mathbf{r}_+ - \mathbf{r}_-)}{4\pi(\mathbf{r}_+ - \mathbf{r}_-)^3}, \quad (1)$$

$$Wr = \oint \oint \frac{d\mathbf{r} \times d\mathbf{r} \cdot (\mathbf{r} - \mathbf{r})}{4\pi(\mathbf{r} - \mathbf{r})^3}.$$

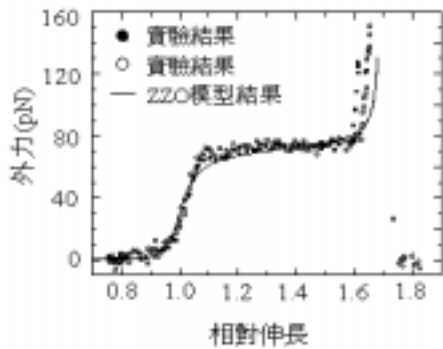
在實驗中，人們經常固定超螺旋度(Degree of

supercoiling)，定義為 $\sigma = (Lk - Lk_0) / Lk_0$ 。其中 $Lk_0 \approx N_{bp} / 10.5$ 是 B 形態的環繞數， N_{bp} 是 DNA 鏈上鹼基對的總數。 $\sigma > 0$ 的狀態被稱為過扭曲(overtwisted)態，而 $\sigma < 0$ 的狀態被稱為不足扭曲(undertwisted)態。

早期的實驗一般用測量大塊材料的 x-光繞射，光散射，光偏振，沉降速度，粘滯性，電光效應等整體性質來間接地測得單個 DNA 分子的形變及彈性性質^[2]。這些方法的優點是技術上較成熟因而較容易，但其缺點也是顯而易見的。現在的技術已經可以直接測量單個 DNA 分子的形變。實驗方法主要有兩種。一種方法是把 DNA 分子的一端化學吸附在襯底上^[2,3,4]，另一端則粘上一個順磁性的珠子，改變外磁場就可以拉伸或轉動順磁的珠子從而拉伸或扭轉 DNA 分子。另一種方法是利用所謂的雷射光“鑷子”(optical tweezers)，即用兩束雷射光構成一個“陷阱”把 DNA 分子的一端固定住，DNA 分子的另一端則吸附在一個微量移液管(micropipette)上^[5-9]，移動微量移液管從而拉伸 DNA 分子。

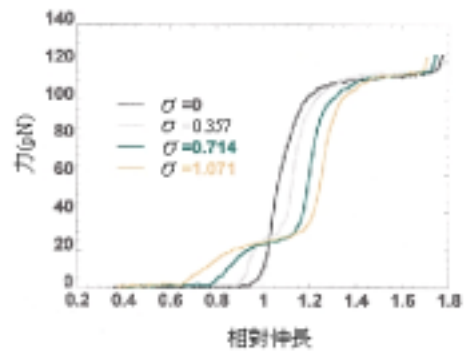
從實驗的結果我們知道在未受到外力和外力矩的狀態下，DNA 長鏈由於熱效應而縮成一團，其線度只有其 B 形態的線度的數千分之一。當 DNA 只受到外力但未受到外力矩時，其拉力和伸長的關係很清楚地分為如圖二所示的四個區域。DNA 未受外力的狀態是非常柔軟的，幾個 pN(piconewton)的外力就足以把卷曲的 DNA 分子拉長到 B 形態。在 B 形態下，相鄰的鹼基對的平均距離是 0.34 nm，而螺旋的每一轉平均包含 10.5 對的鹼基對。B 形態是相當穩定的，當外力從幾個 pN 一直增加到大約 65pN 時，其線度的增加還不到百分之十。但當外力從大約 65pN 進一步增強時，DNA 又突然變軟了。當外力達

到大約 67pN 時，其線度已增加到 B 型態的 1.7 倍左右，達到一種新的 S 形態。S 形態也是相當穩定的，當外力一直增加到超過 160pN，DNA 鏈即將斷裂時，其線度亦未見明顯增加^[6]。

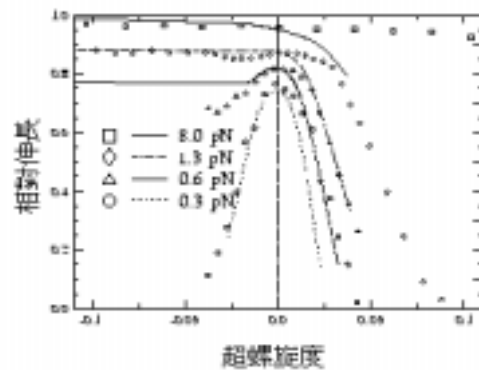


圖二．外力與相對伸長關係的實驗結果及 ZZO 模型的理論計算結果。

對 DNA 加上外力矩會引起更複雜的行為。首先其拉力和伸長的關係可能不只上述四個區，如圖三所示；相應地我們可以觀察到三種新的分別稱為 P, Z 和 sc-P 的形態^[8,9]。其次 DNA 鏈還可能構成多種大不相同的封閉曲線圖形：從最簡單的平面圓形到極為複雜的相互交疊的立體構型^[19-16]。特別值得一提的是當外力很弱時 (≤ 0.3 pN)，其拉力和伸長的關係與扭曲的方向無關。但當外力稍強時，其拉力和伸長的關係與扭曲的方向明顯相關，過扭曲和不足扭曲的結果大不相同，如圖四所示^[3]。



圖三．在不同的超螺旋度下的外力與相對伸長關係的實驗結果。



圖四．在不同外力下相對伸長與超螺旋度關係的實驗結果(, , ,)及 ZZO 模型的理論計算結果(實, 虛線)。

三．主要的理論模型及其結果

1. 棍狀蠕蟲鏈模型

為了解釋 DNA 奇特的彈性性質，人們先後引進了不少理論模型。這些模型的共同特點是略去了 DNA 的詳細的化學成分而保留其基本的幾何構架。其中較早出現和最為著名的當屬棍狀蠕蟲鏈模型 (wormlike rod chain model 或 WLRC)^[10-16]。該模型抓住了彎折和扭轉這兩個關鍵量，把 DNA 分子想像為一固定長度為 L_0 的細長圓柱形的彈性棍子。這棍子可以被彎折，也可以被繞其軸線扭轉，就像一條蠕蟲。能量和扭轉數在這個模型中表示為

$$\frac{E_{el}}{k_B T} = \frac{1}{2} \int_0^{L_0} \left[A \left(\frac{d\mathbf{t}}{ds_c} \right)^2 + C(\omega - \omega_0)^2 \right] ds_c, \quad (2)$$

$$T\omega = \frac{1}{2\pi} \int_0^{L_0} \omega ds_c. \quad (3)$$

這裡 \mathbf{t} 是軸線的單位切向量, $|d\mathbf{t}/ds_c|$ 即軸線的曲率; s_c 是軸線的長度; A 和 C 分別是彎折勁度和扭曲勁度, 用以衡量棍子的抗彎和抗扭的能力; ω 是鹼基對繞軸線扭轉的比率, 其 B 形態的值是 $\omega_0 = 2\pi/34 \text{ nm}^{-1}$; k_B 是波茲曼因子, T 是溫度. 該模型總共有 3 個參數: A , C 和 ω_0 . 在和早期的實驗結果比較後比較公認的數值是 $A \approx 53 \text{ nm}$, $C \approx 75 \text{ nm}$, 但要注意 C 的數值有較大的誤差. 如果取 $C=0$, 相當於認為棍直徑為零或不考慮棍的扭曲, 我們就得到另一個在

$$\frac{Z}{L_0} = \frac{1}{L_0} \int_0^{L_0} \mathbf{t} \cdot \mathbf{z}_0 ds_c, \quad (4)$$

其中 \mathbf{z}_0 是沿外力的方向的單位向量.

研究該模型一般採用兩種方法. 一種是由其配分函數求其相關的物理量的系集平均^[11-16]. 這種方法經常用於研究長鏈的整體性質. 另一種方法是引進歐拉角來描述其切向量和扭轉率, 爾後解由極小能量原理推導出的形狀方程. 這種方法經常用於研究其具體的構型變化^[10]. 一般而言, 該模型的嚴格解是相當困難的, 因此經常必須做一些近似.

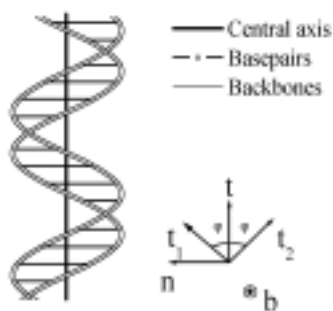
在外力和外力矩都不是很強的情況下, 這個模型的結果是相當令人滿意的. 其形狀方程的解可以重現實驗中所觀察到的大多數複雜的立體構形並給出這些構形之間互相轉換的條件^[9-16]. 例如它給出閉合的 DNA 鏈的超螺旋躍變: 當 $\Delta Lk = Lk - Lk_0 = \Delta Lk_j$ 時, 會出現一個從 $Wr=0$ 的平面圓狀態到 Wr 不為零

的超螺旋態的變化, 其中 $\Delta Lk_j = \frac{A}{C} \sqrt{j^2 - 1}$, $j = 2, 3, 4, \dots$ ^[10]. 另外用此模型所計算出來的相對伸長與外力和外力矩的關係與早期的實驗符合得相當好^[11-16].

然而這個模型滿意程度還是很有限制的. 首先我們不難看到, 該模型關於 ω_0 是對稱的, 也就是說過扭曲和不足扭曲必將得到同樣的結果. 但從圖四我們可以看到這一結果和實驗相符的範圍很有限. 另外在外力很強(overstretching)時, 該模型的相對伸長與外力的關係與實驗顯然不符. 必須指出該模型的這些缺點是在意料之中的, 因為本質上該模型是視能量為曲率半徑和 ω 的函數, 然後在 B 形態附近作泛函展開並保留其最低階的展開項, 所以在原則上該模型只適用相對於 B 形態偏離不遠, 亦即外力和外力矩都不是很強的情況. WLRC 模型的另一個局限是, 作為一個巨觀唯像模型, 我們無以由此知道何種微觀相互作用力在形變中起主導作用.

2. 彎折能加鹼基對堆垛相互作用模型(ZZO 模型)

為了彌補 WLRC 模型的不足, Zhou Haijun 等人提出了一個新的模型, 即 ZZO 模型^[17,18]. 在這個模型里 DNA 分子的兩條骨架被想像為長度固定為 L 並具有彎折勁度 I_p 的帶子. 連接兩條骨架的鹼基對的長度也被固定為 R , 而且其兩端均被固定在 DNA 骨架上, 不能自由滑動. 其幾何圖像如圖五所示.



圖五. ZZO 模型的示意圖.

在相鄰鹼基對之間該模型引進了一個不對稱的凡得瓦(Van der Waals) 堆垛相互作用勢 $\rho(\varphi)$, 表示為

$$\rho(\varphi) = \begin{cases} \frac{\varepsilon}{r_0} \left[\left(\frac{\cos \varphi_0}{\cos \varphi} \right)^{12} - 2 \left(\frac{\cos \varphi_0}{\cos \varphi} \right)^6 \right] & (\varphi > 0) \\ \frac{\varepsilon}{r_0} [\cos^{12} \varphi_0 - 2 \cos^6 \varphi_0] & (\varphi \leq 0), \end{cases} \quad (5)$$

(5)

其中的 φ 稱為摺疊角, 衡量兩條骨架間的相對交疊角度. $\varphi > 0$ 對應於 DNA 的右旋態, $\varphi < 0$ 則對應於左旋態. ε 衡量鹼基對相互作用強度, 從量子力學的計算取平均後可得 $\varepsilon = 14.0 k_B T$. $r_0 = 0.34 / \langle \cos \varphi \rangle_{\varphi=0}$ nm 是 DNA 骨架在相鄰鹼基對之間的長度, 其中 $\langle \varphi \rangle_{\varphi=0}$ 給出 DNA 處於 B 形態時的摺疊角. $R = 10.5 \cdot 0.34 \langle \tan \varphi \rangle_{\varphi=0} / (2\pi)$. 能量和扭轉數在這個模型中表示為

$$\begin{aligned} \frac{E_{bs}}{k_B T} &= \int_0^L \left[\frac{1}{2} l_p \left(\frac{d\mathbf{t}_1}{ds} \right)^2 + \frac{1}{2} l_p \left(\frac{d\mathbf{t}_2}{ds} \right)^2 + \frac{\rho(\varphi)}{k_B T} \right] ds \\ &= \int_0^L \left[l_p \left(\frac{d\mathbf{t}}{ds} \right)^2 + l_p \left(\frac{d\varphi}{ds} \right)^2 + V(\varphi) \right] ds, \end{aligned} \quad (6)$$

$$V(\varphi) = \frac{l_p \sin^4 \varphi}{R^2} + \frac{\rho(\varphi)}{k_B T}, \quad (7)$$

$$Tw = \frac{1}{2\pi} \int_0^L \frac{\sin \varphi}{R} ds = \frac{1}{2\pi} \int_0^{L_0} \tau ds_c. \quad (8)$$

$$\tau = \frac{\tan \varphi}{R}, \quad \frac{ds_c}{ds} = \cos \varphi, \quad (9)$$

其中 \mathbf{t}_1 和 \mathbf{t}_2 分別是兩條骨架上的單位切向量; s 是骨架的長度. 和 WLRC 模型一樣, 這模型總共也有 3 個參數, 在和實驗結果比較後分別取為, $l_p = 53 / (2 \cdot \langle \cos \varphi \rangle_{\varphi=0})$ nm, $\langle \cos \varphi \rangle_{\varphi=0} = 0.5738$ 和 $\varphi_0 = 62^\circ$ [17,18].

我們可以看到這個模型里的 $V(\varphi)$ 應該起 WLRC 中扭曲能的作用. 實際上注意到方程(3)和(8)的相似性, 令 $\tau = \omega$ 並在 $V(\varphi)$ 的極小值附近展開 $V(\varphi)$, 我們確實可以證明在相對於 B 形態偏離不遠, 亦即外力和外力矩都不是很強的條件下這兩個模型是等價的 [19]. 由此我們可以斷定這個模型應該自動包含 WLRC 模型中的所有結果. 考慮到人們已經在 WLRC 模型中做了多年的深入研究, 這個等價性的論證避免了大量的重複工作. 圖二和圖四給出了這個模型的主要的理論計算結果, 我們可以由此看到一直到很強外力的區域, 理論和實驗的結果符合得相當好 [17,18,19].

作為第一個從比較微觀的角度來解釋 DNA 的彈性性質的模型, ZZO 模型的成功是相當令人鼓舞的, 它說明了鹼基對之間的相互作用可能對 DNA 的非同尋常的彈性性質起著支配性的作用. 當然這個模型仍然有其侷限性, 例如 $\rho(\varphi)$ 的不對稱性仍然沒有一個很恰當的解釋. 我們也可以預期它仍然難以解釋最新的實驗數據中在強力矩的情況下不只四個區的相對伸長與外力的關係 [7]. 因此對這個模型的深入研究甚或進一步推廣改進將是有意義的.

3. 多形態模型

為了解釋強力矩條件下的實驗結果 [7], J. F. Léger 等人推廣了 WLRC 模型而得到一個新的唯像模

型。能量在這個模型中被表示為^[7,8]

$$\frac{E_{el}}{k_B T} = \int_0^{L_0} \left[\frac{w}{2} \left(\frac{d\mathbf{u}}{ds_c} \right)^2 + \frac{d}{2} \left(\frac{d}{ds_c} \right)^2 - \sum_{i=0}^4 A_i \exp \left(- \frac{(\mathbf{u} - \langle \mathbf{u}_i \rangle)^2}{2\delta_i^2} \right) \right] \times \exp \left(- \frac{(-\langle \mathbf{u}_i \rangle)^2}{2\varepsilon_i^2} \right) ds_c, \quad (10)$$

其中 \mathbf{u} 是偏離 B 型態的脅變, $\Omega = Tw - Tw_0$ 是偏離 B 型態的扭轉數; $w, d, A_i, \langle \mathbf{u} \rangle, \delta_i, \Omega_i, \varepsilon_i, i=0,4$ 對應於實驗所觀察到的 DNA 的五種形態(B, S, P, Z 和 sc-P), 是由比較實驗數據而得的參數。該模型的參數多達 27 個, 不難預期其結果應該和實驗符合得較好^[7,8]。這個模型的主要意義在於告訴了我們在強外力和強外力矩的條件下必須特別注意哪些基本量。但在這個模型中似乎有著太多的參數, 而我們知道一個模型中有過多的參數可能會掩蓋其物理本質。另外從這個模型中我們也仍然無以知道何種微觀相互作用力在形變中起主導作用。還有, 這個模型的扭曲項仍然是對稱的, 因此我們不能期待對於過扭曲和不足扭曲它能得到不同的結果。

四. 結語

DNA 的形變和彈性性質代表了生物體對物理學的典型挑戰: 儘管我們知道其詳細的化學成分和化學結構, 但是我們仍然難以完全解釋更無以預測其複雜的性質和性能。是否能用一個簡單明了的模型來地描述所有的實驗觀察還是一個未定之數。如何從微觀相互作用的角度來理解 DNA 的彈性性質也是一個未完全解決的問題。實驗所觀察到的不對稱性的物理起源還有待於進一步的探討。另外, 迄今為

止實驗和理論都比較集中在 DNA 的靜態性質。對於至少是同等重要的動力學行為, 特別是在強外力條件下的動力學行為仍然少有人涉及。

特別值得一提的是, DNA 的彈性性質呈現了非常強的非線性現象。一般而言, 對描述這種現象的理論模型的嚴格計算往往是非常困難的因而計算機模擬在這類問題上往往有不可取代的作用。只是對此現象的計算機模擬仍不多見。

五. 參考資料

1. J.D. Watson, N.H. Hopkins, J.W. Roberts, J.A. Steitz, and A.M. Weiner, *Molecular Biology of the Gene* (Benjamin/Cummings Pub., California, 1987), 4th edition.
2. S.B. Smith, L. Finzi and C. Bustamante, *Science* **258**, 1122(1992).
3. T.R. Strick, J.F. Allemand, D. Bensimon, A. Bensimon, and V. Croquette, *Science* **271**, 1835(1996).
4. T.R. Strick, V. Croquette, and D. Bensimon, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* **95** 10 579 (1998).
5. P. Cluzel, A. Lebrun, C. Heller, R. Lavery, J.L. Viovy, D. Chatenay, and F. Caron, *Science* **271**, 792 (1996).
6. S. B. Smith, Y. Cui, and C. Bustamante, *ibid.* **271**, 795 (1996).
7. J. F. Léger, J. Robert, L. Bourdieu, D. Chatenay, and J.F. Marko, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* **95**, 12295 (1998).
8. J. F. Léger, G. Romano, A. Sarkar, J. Robert, L. Bourdieu, D. Chatenay, and J.F. Marko, *Phys. Rev. Lett.* **83**, 1066(1999).
9. A. Sarkar, J.F. Léger, D. Chatenay, and J.F. Marko, *Phys. Rev. E* **63**, 051903(2001).
10. C.J. Benham, *Phys. Rev. A* **39**, 2582(1989).
11. J.F. Marko and E.D. Siggia, *Phys. Rev. E* **52**, 2912(1995).
12. B. Fain, J. Rudnick, and S. Östlund, *Phys. Rev. E*

- 55**, 7364 (1997).
13. J.F. Marko, Europhys. Lett. **38**, 183 (1997); Phys. Rev. E **57**, 2134 (1998).
 14. J.F. Marko, Phys. Rev. E **55**, 1758(1997).
 15. C. Bouchiat and M. Mézard, Phys. Rev. Lett. **80**, 1556 (1998).
 16. C. Bouchiat and M. Mézard, Euro. J. Phys. E., **2**, 377 (2000).
 17. Zhou Haijun, Y. Zhang, and Z.-C. Ou-Yang, Phys. Rev. Lett. **82**, 4560 (1999).
 18. Zhou HaiJun, Zhang Yang and Ou-Yang Zhong-can, Phys. Rev. E **62**, 1045(2000).
 19. Z. Zhou and P.-Y. Lai, *submitted to Chem. Phys. Lett.*; P.-Y. Lai and Z. Zhou, *preprint*.