

Институт прикладной математики  
имени М.В. Келдыша  
Российской Академии Наук

Е.Е. Козырева, Е.И. Кугушев

Краевые задачи  
при исследовании пространственных  
структур РНК.

Москва 2001

**Аннотация.** Работа посвящена описанию методов численного решения краевых задач, возникающих при определении статически равновесных пространственных форм тонкого упругого стержня. Эти задачи возникают при исследовании пространственной структуры молекул РНК на основе математической модели, в которой молекулярная цепь рассматривается как тонкий упругий стержень, имеющий в свободном состоянии форму винтовой линии. Описываются параметры модели и краевой задачи для многозвенной цепочки тонких упругих стержней. Приводится алгоритм численного решения краевой задачи на основе смешанного градиентно-координатного спуска.

**Ключевые слова:** тонкий упругий стержень, уравнения равновесия, краевая задача, пространственная структура молекул РНК

**Abstract.** The work presents the description of the methods for numerical solution of boundary value problems related to the determination of statically stable spatial configurations of the thin elastic rod. The problems above arise while investigation of RNA spatial structure on the basis of mathematical model. In the model proposed molecular chain is considered as a thin elastic rod, which is in a helix form in unstressed condition. The parameters of the model and boundary value problem for the multy-linked chain of thin elastic rods are described. The algorithm for the solution of boundary value problem on the basis of combined gradient-coordinate decrement method.

**Key words:** thin elastic rod, equilibrium equations, boundary value problem (BVP), RNA molecule spatial structure

## Содержание

|  |    |
|--|----|
| Введение.....  | 4  |
| 1. Иерархия структур нуклеиновых кислот.....                   | 6  |
| 2. Элементы пространственных структур РНК.....                 | 6  |
| 2.1 Типы петель во вторичной структуре.....                    | 7  |
| 2.2 Способы описания вторичной структуры.....                  | 8  |
| 2.3 Стерическое условие и псевдоузлы.....                      | 9  |
| 3. Модели третичных структур нуклеиновых кислот.....           | 10 |
| 4. Уравнения равновесия.....                                   | 10 |
| 4.1 Элементы дифференциальной геометрии трехмерных кривых..... | 11 |
| 4.2 Понятие полосы.....  | 12 |
| 4.3 Аксиомы линейной теории упругости.....                     | 13 |
| 4.4 Уравнения равновесия в абсолютной системе координат.....   | 15 |
| 4.5 Уравнения равновесия в главных сопутствующих осях.....     | 16 |
| 5. Краевая задача.....   | 18 |
| 5.1 Определение пространственной формы шпилечной петли.....    | 18 |
| 5.2 Условие скачка.....  | 19 |
| 5.3 Определение формы многозвенных петель.....                 | 21 |
| 6. Численное решение краевой задачи.....                       | 21 |
| 6.1 Описание двойной спирали РНК и краевых условий.....        | 22 |
| 6.2 Описание упругой цепочки.....                              | 24 |
| 6.3 Интегрирование уравнений равновесия.....                   | 25 |
| 6.4 Функционал качества.....                                   | 25 |
| 6.5 Уточняющий модуль.....                                     | 25 |
| 6.6 Основной модуль.....                                       | 28 |
| 6.7 Модификация решений.....                                   | 29 |
| 7. Примеры структур тРНК.....                                  | 29 |
| ЛИТЕРАТУРА.....  | 32 |

## Введение.

Определение пространственной структуры биологических макромолекул по известной первичной структуре – одна из важнейших фундаментальных проблем современной молекулярной биологии, поскольку пространственная структура молекулы определяет в основном ее биохимические свойства. Одним из методов изучения этих пространственных (третичных) структур является метод математического моделирования. В данной работе мы рассматриваем этот метод в применении к молекулам нуклеиновых кислот – ДНК и РНК.

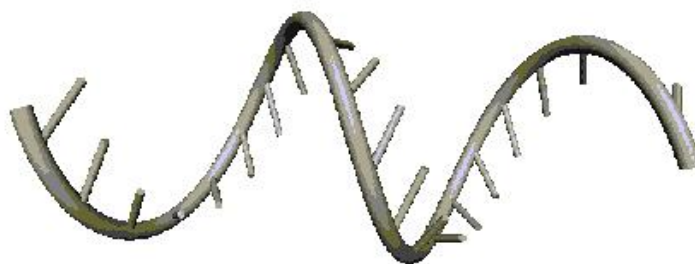


Рис. 1. Тонкий упругий стержень в свободном состоянии.

Математическая модель двухспиральной молекулы ДНК на основе тонкого упругого прямолинейного однородного симметричного стержня стала уже классическим средством для изучения ее пространственных форм [1]. В работе [2] была предложена математическая модель пространственной структуры молекулы РНК, в которой молекулярная цепь рассматривается как тонкий упругий стержень, имеющий в свободном состоянии форму винтовой линии. (Свободное состояние означает отсутствие действия на стержень каких-либо внешних сил и моментов.)

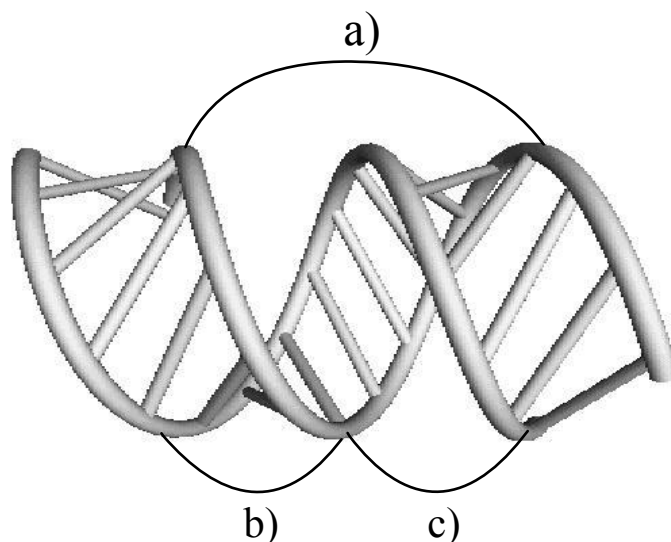


Рис. 2. Двойная спираль в А-форме; а) шаг витка б) малая бороздка, в) большая бороздка.

С шагом равным длине одного нуклеотида в стержень вделаны жесткие перемиčky, равные по длине половине Уотсон-Криковской связи. В простейшей модели параметры винтовой линии и ориентация перемиček выбираются так, что два свободных стержня одинаковой длины, будучи правильно расположены, образуют двойную спираль в А-форме.

Пространственная структура молекулы собирается из стеблей и петель в соответствии с заданной вторичной структурой. Каждая петля состоит из семейства тонких упругих стержней с взаимно-согласованными краевыми условиями равновесия. В соответствии с краевыми условиями концы стержней ориентируются так же, как концы нитей в стебле А-формы РНК.

Пространственная структура молекулы строится в два этапа. Сначала определяется ее вторичная структура, а затем третичная. Вопросы определения вторичной структуры РНК в данной работе не рассматриваются. Краткий обзор работ в этой области можно найти в [3-4].

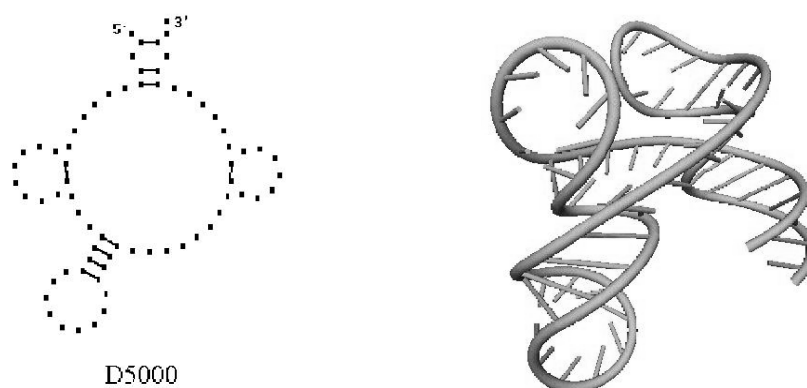


Рис. 3 Пример посторенной третичной структуры транспортной РНК Аспарагиновой кислоты *Asterina Pectini*.

При построении третичной структуры молекулярная цепь рассматривается как тонкий упругий стержень с поперечными стяжками, соответствующими вторичной структуре. При соответствующем выборе параметров стержня его пространственная форма приближенно описывает пространственную структуру макромолекулы РНК. Это – одна из наиболее простых моделей описания пространственных структур молекул РНК – непрерывная модель. Пространственная структура молекулы собирается из базовых элементов, каждый из которых является замкнутым контуром, состоящим из семейства упругих стержней, последовательно соединенных между собой жесткими перемичками. Определение статически устойчивой пространственной формы базовых элементов сводится к решению системы краевых задач, каждая из которых состоит в определении конфигурации тонкого упругого стержня, удовлетворяющей геометрическим условиям на его концах. Пространственная форма стержня определяется на основе уравнений равновесия.

В настоящей работе дается описание краевых задач, возникающих при построении пространственной структуры молекул РНК, а также численных методов и алгоритмов их решения.

## 1. Иерархия структур нуклеиновых кислот.

С точки зрения наиболее энергетически сильных связей структуру молекулы РНК (ДНК) можно описывать иерархически. Это, прежде всего, **первичная структура** молекулы, описывающая ее как цепочку нуклеотидов, последовательно соединенных наиболее сильными фосфодиэфирными связями. Некоторые нуклеотиды в этой цепочке связаны попарно Уотсон-Криковскими связями, которые также достаточно сильны. Структура этих связей называется **вторичной структурой** РНК (ДНК). В силу конечности множества возможных Уотсон-Криковских связей число вторичных структур, которые может принимать данная молекула РНК (ДНК), конечно, но весьма значительно. Определение реальной вторичной структуры РНК (ДНК) по ее известной первичной структуре также является важной фундаментальной проблемой молекулярной биологии. Под **третичной структурой** молекулы РНК (ДНК) понимается пространственная форма, которую принимает ее молекулярная цепочка в пространстве под воздействием Уотсон-Криковских и других более слабых потенциалов. **Четвертичной структурой** называется форма молекулы, которую она приобретает связываясь в комплекс с другими биомолекулами. Первичная структура у молекулы РНК одна, а возможных вторичных (третичных, четвертичных) структур много.

## 2. Элементы пространственных структур РНК.

С точки зрения вторичной структуры все нуклеотиды в молекуле можно разбить на два класса – спаренные (т.е. образующие Уотсон-Криковскую связь с каким-либо другим нуклеотидом) и свободные (неспаренные). Формально, вторичная структура РНК – это описание всех спаренных и свободных оснований в молекулярной цепи.

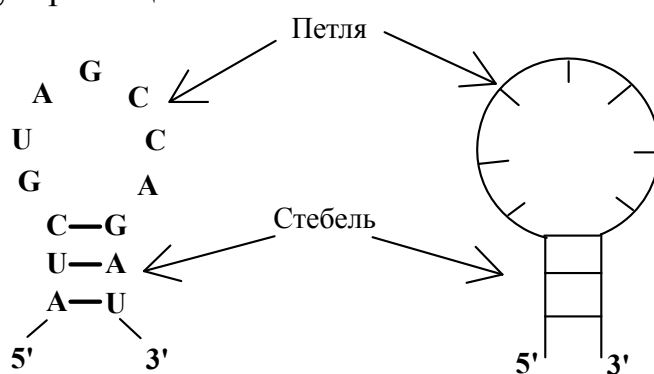


Рис. 2.1 Однонитевый (петля) и двухнитевый (стебель) элементы вторичной структуры РНК.

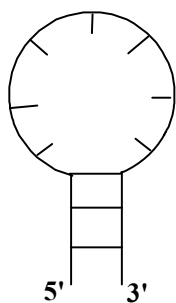
Пронумеруем последовательно нуклеотиды в молекулярной цепи начиная от 5' конца так, что нуклеотид, присоединяющийся к растущей цепи позже, имеет больший номер. Отрезок  $[n_1, n_2]$  свободных оснований в

молекулярной цепи называется **однонитевым**. Отрезки  $[n_1, n_2]$  и  $[n_3, n_4]$  спаренных оснований так, что  $n_1$  спарен с  $n_4$ ,  $n_1 + 1$  с  $n_4 - 1, \dots, n_2$  с  $n_3$  образуют **двухнитевый** или **двуспиральный** участок во вторичной структуре РНК. Однонитевые участки (и семейства таких участков) называются **петлями**, а двухнитевые – **стеблями**. Стебель можно представить себе, как участок винтовой лестницы, где ступеньки – это поперечные, Уотсон-Криковские связи. Длиной стебля называется число пар оснований в нём:  $n_2 - n_1 + 1 = n_4 - n_3 + 1$ . Таким образом, вторичная структура РНК – это совокупность стеблей и петель.

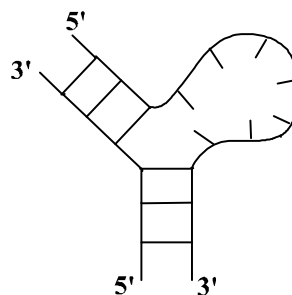
## 2.1 Типы петель во вторичной структуре

**Петлей** называется замкнутая последовательность однонитевых участков РНК, концы которых соединены Уотсон-Криковскими вторичными связями. При этом начало каждого следующего участка соединено с концом предыдущего, а конец последнего участка соединен с началом первого. Однонитевые участки, входящие в состав петли, называются ее **ветвями** или **звеньями**. **Длиной** петли называется число свободных нуклеотидов, входящих в ее состав. Выделяют следующие типы петель.

- **Шпилечная петля** – соединяет первую и вторую нить в одном стебле. Это простейшая однозвенная петля (она состоит из одного однонитевого участка). Считается, что шпилечная петля всегда содержит не менее трех нуклеотидов.
- **Боковая петля** – содержит два однонитевых участка, один из которых вырожден – имеет нулевую длину (не содержит ни одного несвязанного нуклеотида). Длина же второго участка называется длиной боковой петли.
- **Внутренняя петля** – она содержит два однонитевых участка. Длины этих участков являются параметрами, определяющими петлю.
- **Многозвенная петля** – она содержит несколько однонитевых участков. Число этих участков и их длины являются параметрами, определяющими петлю.



а) Шпилечная петля



б) Боковая петля

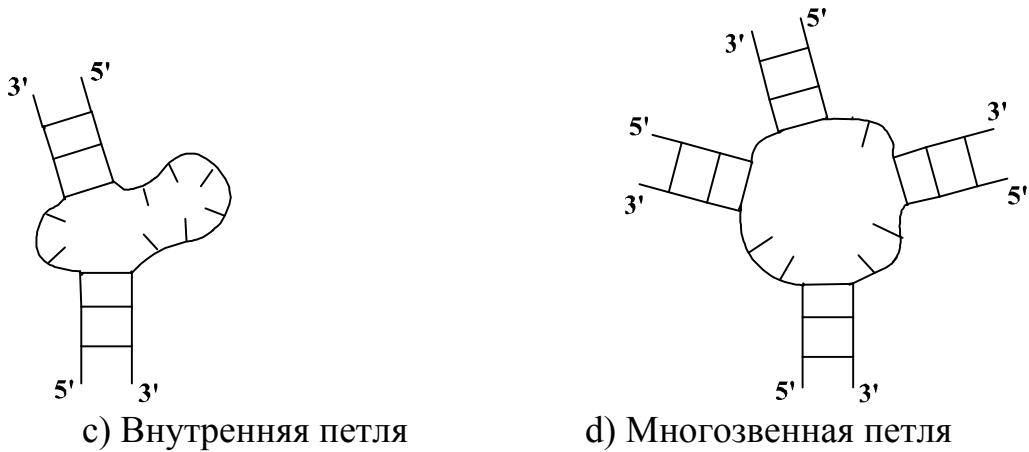


Рис 2.2 Типы петель (однонитевых участков вторичной структуры).

## 2.2 Способы описания вторичной структуры.

Существует несколько способов описания вторичных структур РНК. Мы опишем два основных.

- **Геометрический способ** – молекулярная цепь располагается на плоскости так, чтобы стебли образовывали прямоугольные “лесенки”, а петли – замкнутые контуры (как на Рис 2.2 – 2.3). Такой способ дает некоторое представление о реальной геометрии структуры молекулы.
- **Представление на окружности** – молекулярная цепь располагается на плоскости по окружности, так что движению от 5' конца к 3' концу соответствует движение против часовой стрелки. Уотсон-Криковские связи при этом изображаются хордами окружности. Если никакие две хорды не пересекаются, то говорят, что выполняется **стерическое правило**.

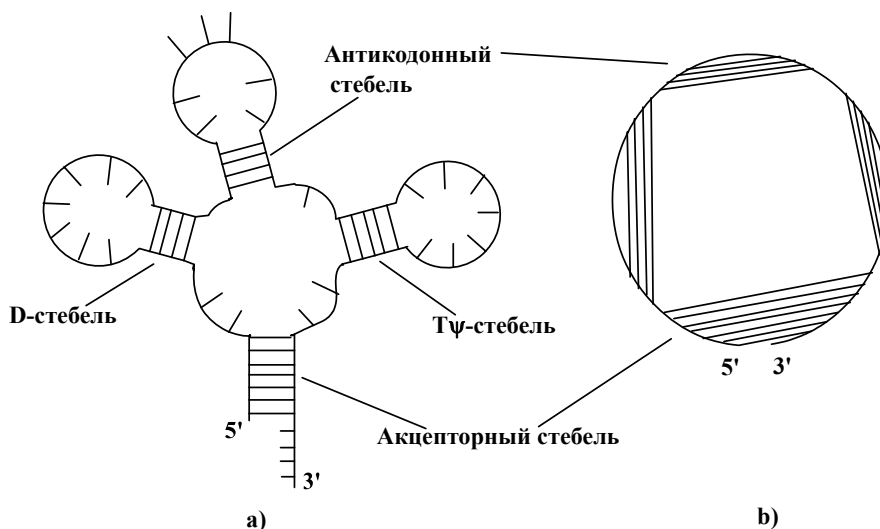


Рис 2.3 Представление вторичной структуры тРНК геометрически (а) и на окружности (б). Для такой структуры стерическое правило выполнено.



### 2.3 Стерическое условие и псевдоузлы.

Если в представлении вторичной структуры на окружности никакие две хорды не пересекаются, то говорят, что выполняется **стерическое условие**. Перенумеруем все нуклеотиды в молекулярной цепи начиная с 1. Две пары нуклеотидов  $(p_1, p_2)$  и  $(q_1, q_2)$  стерически совместимы, если их связи не “перекрещиваются”, т.е. выполнено одно из условий:

$$\text{либо } [p_1, p_2] \subseteq [q_1, q_2],$$

$$\text{либо } [q_1, q_2] \subseteq [p_1, p_2],$$

$$\text{либо } [p_1, p_2] \cap [q_1, q_2] = \emptyset,$$

где  $[n, m]$  – это целочисленный отрезок от  $n$  до  $m$ . Два стебля стерически совместимы, если совместимы любые две составляющие их Уотсон-Криковские пары.

Если стерическое правило не выполнено, то вторичная структура содержит **псевдоузлы**.

В описываемой модели предполагается, что псевдоузлы во вторичной структуре отсутствуют.

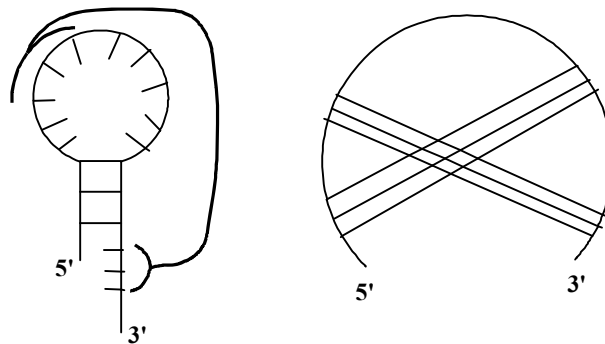


Рис. 2.4 Псевдоузел.

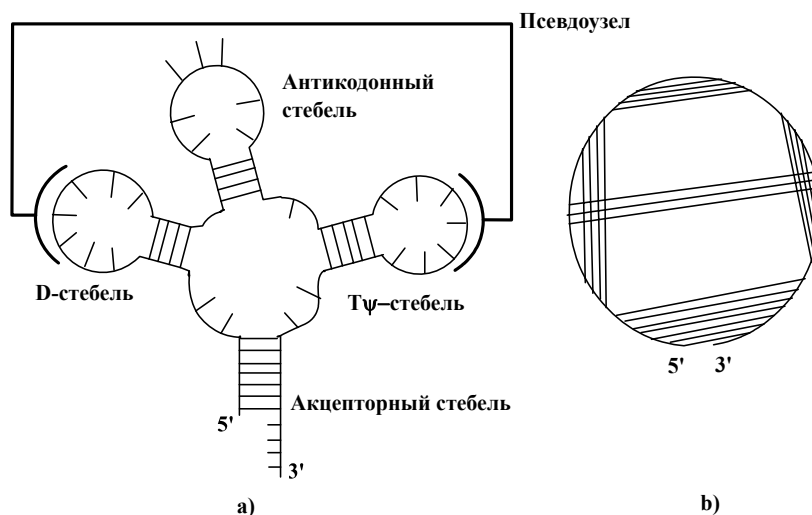


Рис. 2.5 Вторичная структура тРНК может содержать один псевдоузел.

### 3. Модели третичных структур нуклеиновых кислот.

Под **третичной структурой** молекулы РНК понимается пространственная форма, которую принимает ее молекулярная цепочка в пространстве под воздействием Уотсон-Криковских и других более слабых потенциалов. В процессе роста молекулярной цепи одновременно происходит возникновение (и перестройка) как вторичной, так и третичной структур. Оба этих процесса структуризации взаимосвязаны, однако здесь мы будем рассматривать упрощенную задачу, в которой они не влияют друг на друга. Таким образом интересующая нас проблема формулируется как определение третичной структуры молекулы РНК при известной ее вторичной структуре.

Видны по крайней мере три возможных уровня построения математической модели такого объекта.

- **Атомарная модель** – описание молекулы РНК как семейства атомов с определенными потенциалами межатомного взаимодействия.
- **Нуклеотидная модель** – молекула РНК описывается как многозвенный шарнир, каждое звено которого соответствует нуклеотиду или более мелкой группе атомов. Шарниры, описывающие линейные (фосфодиэфирные) и поперечные (Уотсон-Криковские) связи имеют соответствующие потенциалы. На систему также могут действовать и другие потенциалы, описывающие более слабые межатомные взаимодействия в молекуле.
- **Непрерывная модель** – молекула РНК описывается как упругий стержень с упругими же поперечными связями. Так же, как и в нуклеотидной модели, на систему могут действовать и другие потенциалы, описывающие более слабые межатомные взаимодействия в молекуле. В упрощенной непрерывной модели поперечные связи рассматриваются как абсолютно твердые.

Мы будем изучать упрощенную непрерывную модель, рассматривая ее как первую ступень в построении более точных. В рамках этой модели молекулярная цепь рассматривается как тонкий упругий стержень с поперечными стяжками. При соответствующем выборе параметров стержня его пространственная форма будет приближенно описывать пространственную структуру молекулы РНК. Следует отметить, что непрерывная модель стала уже классическим средством для изучения пространственных форм молекул ДНК [1]. Способствовало этому то, что удалось экспериментально определить упругие параметры цепи ДНК. Для молекул РНК такие данные неизвестны.

### 4. Уравнения равновесия

При построении пространственной формы молекулы РНК нам придется определять пространственную форму тонкого упругого стержня, который находится в равновесии и концы которого фиксированы в заданных позициях. Для того, чтобы решить эту задачу нам необходимо уметь находить равновесную

пространственную форму тонкого упругого стержня, к концам которого приложены заданные силы и моменты. Решение этой задачи дают **уравнения равновесия** тонкого упругого стержня, которые мы выведем в данном разделе. При выводе этих уравнений мы будем следовать работе [5].

#### 4.1 Элементы дифференциальной геометрии трехмерных кривых

Напомним несколько понятий из дифференциальной геометрии трехмерных кривых.

Если вектор  $\bar{v}(t)$ , зависящий от параметра  $t$ , имеет единичную длину:  $(\bar{v}, \bar{v}) = 1$ , то он ортогонален своей производной:  $(\bar{v}, \dot{\bar{v}}) = 0$ .

Рассмотрим гладкую кривую  $\gamma$  в  $R^3$ . Параметризуем ее натуральным параметром (длиной)  $s$ . Тогда кривая  $\gamma$  может быть представлена в виде гладкой векторной функции  $\bar{r}(s)$ ,  $0 \leq s \leq L$ , где  $L$  – длина кривой. Касательный вектор  $\bar{\tau} = \frac{d\bar{r}}{ds}$  имеет единичную длину, поэтому он ортогонален своей производной  $\bar{N} = \frac{d\bar{\tau}}{ds}$ . Норма вектора  $\bar{N}$  в точке  $s$  называется **кривизной**

кривой в этой точке и обозначается  $k(s) = \|\bar{N}(s)\|$ . Единичный вектор  $\bar{n}(s) = \frac{\bar{N}(s)}{k(s)}$  ортогонален вектору  $\bar{\tau}$  и называется вектором **главной нормали**. Из определения следует **первая формула Френе**:

$$\frac{d\bar{\tau}}{ds} = k(s)\bar{n} \quad (4.1)$$

Если  $\bar{N} = 0$ , то  $k = 0$  и вектор главной нормали  $\bar{n}$  неопределен.

Единичный вектор

$$\bar{\beta} = \bar{\tau} \times \bar{n} \quad (4.2)$$

называется вектором **бинормали**. Тройка векторов  $(\bar{\tau}, \bar{n}, \bar{\beta})$  образует ортонормированный репер в каждой точке кривой  $\gamma$  и называется **естественным трехгранником** или **трехгранником Френе**.

Производная вектора  $\bar{n}$  ортогональна ему и, поэтому, лежит в плоскости векторов  $\bar{\tau}$  и  $\bar{\beta}$ :

$$\frac{d\bar{n}}{ds} = \lambda\bar{\tau} + \mu\bar{\beta} \quad (4.3)$$

Из (4.1-3) имеем

$$\frac{d\bar{\beta}}{ds} = \dot{\bar{\tau}} \times \bar{n} + \bar{\tau} \times \dot{\bar{n}} = \mu\bar{\tau} \times \bar{\beta} = -\mu\bar{n} \quad (4.4)$$

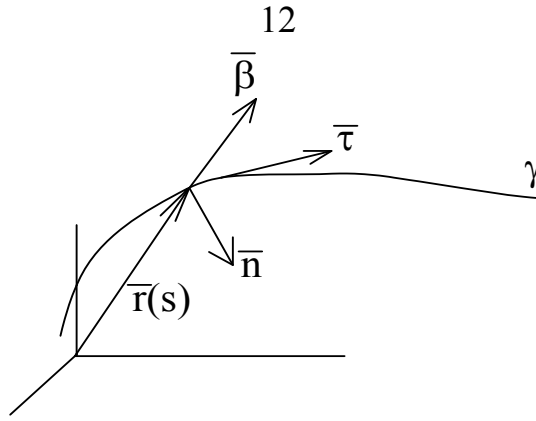


Рис 4.1 Касательная  $\bar{\tau}$ , нормаль  $\bar{n}$  и бинормаль  $\bar{\beta}$  образуют трехгранник Френе.

Подставив в (4.3)  $\bar{n} = \bar{\beta} \times \bar{\tau}$  получим

$$\frac{d\bar{n}}{ds} = \dot{\bar{\beta}} \times \bar{\tau} + \bar{\beta} \times \dot{\bar{\tau}} = -\mu\bar{n} \times \bar{\tau} + k\bar{\beta} \times \bar{n} = -k\bar{\tau} + \mu\bar{\beta} \quad (4.5)$$

Объединяя (4.1, 4.4-5) получим **формулы Серре-Френе**

$$\begin{aligned} \dot{\bar{\tau}} &= k(s)\bar{n} \\ \dot{\bar{n}} &= -k(s)\bar{\tau} + \mu(s)\bar{\beta} \\ \dot{\bar{\beta}} &= -\mu(s)\bar{n} \end{aligned} \quad (4.6)$$

Величина  $\mu(s)$  называется **кручением кривой** в точке  $s$ .

Введем вектор  $\bar{\omega}(s) = (\mu(s), 0, k(s))$ . Он называется **вектором Дарбу кривой**  $\gamma$  в точке  $s$ . Несложно проверить, что систему (4.6) можно записать следующим образом:

$$\dot{\bar{\tau}} = \bar{\omega} \times \bar{\tau}, \quad \dot{\bar{n}} = \bar{\omega} \times \bar{n}, \quad \dot{\bar{\beta}} = \bar{\omega} \times \bar{\beta} \quad (4.7)$$

Если зафиксировать какую-нибудь точку  $\bar{\rho} = (\xi, \zeta, \eta)$  в трехграннике Френе:  $\bar{\rho} = \xi\bar{\tau} + \zeta\bar{n} + \eta\bar{\beta}$ , то  $\dot{\bar{\rho}} = \bar{\omega} \times \bar{\rho}$ . Т.е. вектор Дарбу является мгновенной угловой скоростью вращения трехгранника Френе, если за время взять натуральный параметр  $s$ .

## 4.2 Понятие полосы

Гладкой полосой в  $R^3$  называется гладкая кривая  $\gamma$ , в каждой точке которой задан единичный вектор  $\bar{v}(s)$ , ортогональный касательному вектору  $\bar{\tau}(s)$  и гладко зависящий от  $s$ . Кривая  $\gamma$  называется **осевой линией полосы**, а вектор  $\bar{v}$  называется **вектором полосы**.

Если в качестве вектора полосы взять бинормаль:  $\bar{v}(s) = \bar{\beta}(s)$ , то мы получим **полосу Френе**.

Вектор полосы  $\bar{v}(s)$  и касательный вектор  $\bar{\tau}(s)$  порождают в каждой точке кривой  $\gamma$  ортонормированный репер  $(\bar{\tau}, \bar{v} \times \bar{\tau}, \bar{v})$ , называемый **главным сопутствующим трехгранником** полосы. Ему, в свою очередь, соответствует естественное отображение кривой  $\gamma$  в группу  $SO(3)$  ортогональных матриц с положительным определителем.

**Вектором Дарбу полосы** называется вектор  $\bar{\omega}(s)$  мгновенной угловой скорости вращения главного сопутствующего трехгранника (если в качестве времени выбрать натуральный параметр – длину). Мы будем описывать его через проекции  $\omega_i$  на оси главного сопутствующего трехгранника:  $\bar{\omega} = (\omega_1, \omega_2, \omega_3)$ .

Полоса называется **прямолинейной**, если ее осевая линия является прямой, и все векторы полосы лежат в одной плоскости с осевой линией. Для прямолинейной полосы вектор Дарбу обращается в нуль.

Так же как и в случае трехгранника Френе, знание вектора Дарбу в общем случае позволяет полностью определить форму полосы.

### 4.3 Аксиомы линейной теории упругости.

Тонкий упругий стержень можно представить себе как стержень с бесконечно малым поперечным сечением. Он имеет осевую линию. В каждой точке осевой линии стержня выбирается единичный вектор лежащий в ортогональном сечении. Таким образом, формально, тонкий упругий стержень – это полоса, осевая линия которой совпадает с осевой линией стержня.

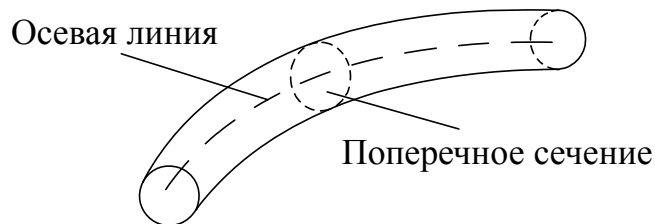


Рис. 4.4. Тонкий упругий стержень

Вектор полосы выбирается произвольно (гладко) для случая, когда стержень находится в свободном состоянии (т.е., когда на него не действуют никакие внешние силы и моменты). Положение вектора полосы для стержня, в напряженном состоянии определяется аксиомами теории упругости.

Первая аксиома линейной теории упругости:

- **1.** При изгибе стержня под воздействием внешних сил и моментов полоса переходит в полосу. Это значит, что осевая линия переходит в осевую линию, ортогональное осевое сечение переходит в ортогональное осевое сечение, вектор полосы переходит в вектор полосы.

**Свободным состоянием** тонкого упругого стержня называется полоса, получающаяся при отсутствии внешних сил и моментов, действующих на стержень. Будем обозначать  $\bar{\omega}^0(s)$  вектор Дарбу свободной полосы.

Стержень называется **прямолинейным**, если в свободном состоянии его полоса является прямолинейной. В этом случае  $\bar{\omega}^0 = 0$ .

Помимо векторной функции  $\bar{\omega}^0(s)$  свойства тонкого упругого стержня характеризует **тензор упругости**. Это симметричная, положительно определенная матрица  $\Phi(s)$  размером  $3 \times 3$ , заданная в каждой точке осевой

линии полосы (в осях главного соупругующего трехгранника).

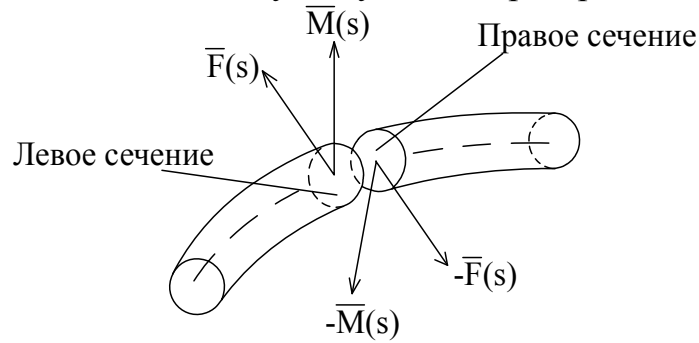


Рис 4.5. Силы и моменты, действующие в левом ( $\bar{F}$  и  $\bar{M}$ ) и правом ( $-\bar{F}$  и  $-\bar{M}$ ) сечениях.

Под воздействием внешних сил и моментов тонкий упругий стержень будет изгибаться. Нас будут интересовать положения его статического равновесия. Которые будет принимать стержень под воздействием сил и моментов приложенных к его концам.

Разрежем стержень в точке  $s$ . Образуются два сечения – левое и правое.

Еще одна аксиома:

- **2.** Действие правого сечения на левое и наоборот – можно заменить соответствующими силами и моментами, приложенными к точке пересечения осевой линии и сечения. Если стержень находится в положении статического равновесия, то в каждом его левом поперечном сечении на него действует какой-то момент  $\bar{M}$  и сила  $\bar{F}$ . В соответствии с третьим законом Ньютона в правом поперечном сечении на стержень будут действовать момент  $-\bar{M}$  и сила  $-\bar{F}$ .

Будем обозначать  $\bar{F}(s)$  и  $\bar{M}(s)$  – силы и моменты сил, действующих в левом поперечном сечении в точке  $s$ .

Еще две аксиомы: в проекции на оси главного соупругующего трехгранника имеем

- **3.** В общем случае  $\bar{M}(s) = \Phi(s)(\bar{\omega}(s) - \bar{\omega}^0(s))$ , а для случая прямолинейного стержня  $M(s) = \Phi(s)\bar{\omega}(s)$ .
- **4.** Плотность упругой энергии  $w(s)$  в точке  $s$  вычисляется в общем случае как  $w(s) = \frac{1}{2}(\Phi(\bar{\omega} - \bar{\omega}^0), (\bar{\omega} - \bar{\omega}^0))$ , а для случая прямолинейного стержня как  $w(s) = \frac{1}{2}(\Phi\bar{\omega}, \bar{\omega})$

Матрица  $\Phi$  считается положительно определенной и симметричной, поэтому ее собственные значения действительны и отличны от нуля. Отнормированные собственные вектора матрицы  $\Phi$  определяют **главные оси** тензора упругости. А собственные значения называются его **главными жесткостями**.

Еще одна аксиома:

- **5.** Один из собственных векторов матрицы  $\Phi$  направлен по касательной к осевой линии стержня. Жесткость, соответствующая этому вектору

называется **крутильной жесткостью**.

Как следствие – два других собственных вектора лежат в плоскости ортогонального поперечного сечения стержня. Жесткости, соответствующие этим векторам, называются **изгибными жесткостями**. Выберем один из этих векторов за вектор полосы нашего стержня. В этом случае сопутствующий трехгранник полосы называется **главным сопутствующим трехгранником**, а его оси – главными осями.

Обозначим  $\bar{e}_i$ ,  $i=1,2,3$  – направляющие вектора главного сопутствующего трехгранника. Причем пусть  $\bar{e}_1$  – касательный вектор,  $\bar{e}_3$  – вектор полосы, и  $\bar{e}_2 = \bar{e}_3 \times \bar{e}_1$ . Пусть  $B_i$  – собственные числа матрицы  $\Phi$ , перенумерованные в соответствии с нумерацией главных осей. Обозначим  $M_i$ ,  $\omega_i$  и  $\omega_i^0$  – координаты векторов момента  $\bar{M}(s)$  и мгновенных угловых скоростей  $\bar{\omega}$  и  $\bar{\omega}^0$  в главных осях, тогда  $\bar{M}(s) = M_1\bar{e}_1 + M_2\bar{e}_2 + M_3\bar{e}_3$ ,  $\bar{\omega}(s) = \omega_1\bar{e}_1 + \omega_2\bar{e}_2 + \omega_3\bar{e}_3$ , и  $\bar{\omega}^0(s) = \omega_1^0\bar{e}_1 + \omega_2^0\bar{e}_2 + \omega_3^0\bar{e}_3$ . Поэтому в главных осях аксиомы 3 и 4 выглядят следующим образом:

- **3а.** В общем случае

$$M_i = B_i(\omega_i - \omega_i^0), \quad i=1,2,3 \quad (4.8)$$

а для случая прямолинейного стержня

$$M_i = B_i\omega_i, \quad i=1,2,3 \quad (4.9)$$

- **4а.** Плотность упругой энергии  $w(s)$  в точке  $s$  вычисляется в общем случае как

$$w(s) = \frac{1}{2}(B_1(\omega_1 - \omega_1^0)^2 + B_2(\omega_2 - \omega_2^0)^2 + B_3(\omega_3 - \omega_3^0)^2) \quad (4.10)$$

а для случая прямолинейного стержня как

$$w(s) = \frac{1}{2}(B_1\omega_1^2 + B_2\omega_2^2 + B_3\omega_3^2) \quad (4.11)$$

#### 4.4 Уравнения равновесия в абсолютной системе координат

Рассмотрим тонкий упругий стержень длины  $L$ , находящийся в равновесии под действием сил и моментов, приложенных к его концам. Параметризуем стержень натуральным параметром  $s$  (длиной). Перережем стержень в точке  $s$  и заменим действие правого сечения на левое и наоборот – соответствующими силами и моментами. Обозначим  $\bar{F}(s)$  и  $\bar{M}(s)$  – силы и моменты, действующие в левом поперечном сечении. Тогда в правом поперечном сечении будут действовать силы и моменты  $-\bar{F}(s)$  и  $-\bar{M}(s)$  (см. Рис. 4.6).

В соответствии с принятыми обозначениями, правый конец стержня является левым сечением и на него будут действовать силы и моменты  $\bar{F}(L)$  и  $\bar{M}(L)$ . Левый конец стержня является правым сечением и на него будут действовать силы и моменты  $-\bar{F}(0)$  и  $-\bar{M}(0)$ .

Выделим малый элемент стержня от  $s$  до  $s + \Delta s$ , и перережем стержень в

точке  $s + \Delta s$ . На левый конец элемента будут действовать силы и моменты  $-\bar{F}(s)$  и  $-\bar{M}(s)$ , а на правый конец силы и моменты  $\bar{F}(s + \Delta s)$  и  $\bar{M}(s + \Delta s)$ . Малый элемент находится в равновесии под действием этих сил и моментов. Приведем все силы и моменты к правому концу малого элемента, тогда необходимыми (и достаточными) условиями равновесия является их равенство нулю. Выпишем эти условия.

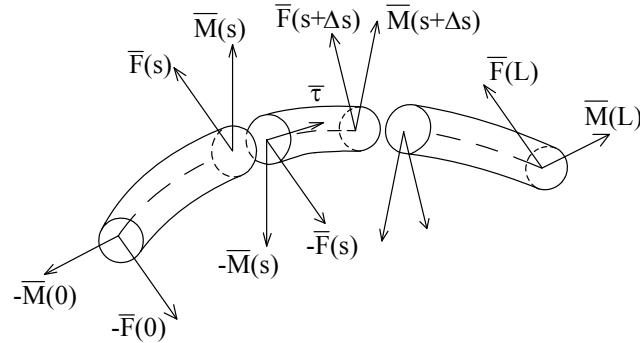


Рис. 4.6 Тонкий упругий стержень, находящийся в равновесии под действием внешних сил и моментов.

Приведенная сила в правом конце равна сумме всех действующих сил, поэтому

$$-\bar{F}(s) + \bar{F}(s + \Delta s) = 0 \quad (4.12)$$

Приведенный момент в правом конце равен сумме действующих моментов и суммы моментов действующих сил (относительно правого конца элемента). В нашем случае в последнюю часть будет входить только момент силы приложенной к левому концу элемента относительно его правого конца. Обозначим  $\bar{\tau}(s)$  – касательный вектор к осевой линии в точке  $s$ . Тогда вектор идущий из правого конца малого элемента в левый конец (с точностью до малых первого порядка) будет равен  $-\bar{\tau}(s)\Delta s$ . Теперь условие равновесия для моментов сил будет выглядеть следующим образом:

$$-\bar{M}(s) + \bar{M}(s + \Delta s) + (-\bar{\tau}(s)\Delta s) \times (-\bar{F}(s)) + o(\Delta s) = 0 \quad (4.13)$$

Поделив в (4.12-13) обе части равенств на  $\Delta s$  и перейдя к пределу при  $\Delta s \rightarrow 0$ , получим следующие уравнения равновесия:

$$\frac{d\bar{F}}{ds} = 0 \quad (4.14)$$

$$\frac{d\bar{M}}{ds} + \bar{\tau} \times \bar{F} = 0 \quad (4.15)$$

Заметим, что (4.14) означает, что вектор силы остается постоянным вдоль стержня и, в частности,  $\bar{F}(0) = \bar{F}(L)$ , т.е. силы, приложенные к концам стержня ( $-\bar{F}(0)$  и  $\bar{F}(L)$ ) равны по величине и направлены в противоположные стороны.

#### 4.5 Уравнения равновесия в главных сопутствующих осях

Вектора  $\frac{d\bar{F}}{ds}$  и  $\frac{d\bar{M}}{ds}$  – это скорости изменения векторов  $\bar{F}$  и  $\bar{M}$  в



абсолютной системе координат. Обозначим  $F_i$  и  $M_i$ ,  $i=1,2,3$  – координаты векторов силы  $\bar{F}(s)$  и момента  $\bar{M}(s)$  в главных осях, тогда  $\bar{F}(s) = F_1\bar{e}_1 + F_2\bar{e}_2 + F_3\bar{e}_3$  и  $\bar{M}(s) = M_1\bar{e}_1 + M_2\bar{e}_2 + M_3\bar{e}_3$ . Обозначим

$$\frac{d\bar{F}}{ds} = \left( \frac{dF_1}{ds}, \frac{dF_2}{ds}, \frac{dF_3}{ds} \right) \quad \text{и} \quad \frac{d\bar{M}}{ds} = \left( \frac{dM_1}{ds}, \frac{dM_2}{ds}, \frac{dM_3}{ds} \right).$$

Это относительные скорости изменения векторов  $\bar{F}$  и  $\bar{M}$  в главных осях. Переносные скорости для них (по теореме Эйлера о распределении скоростей в твердом теле) равны  $\bar{\omega} \times \bar{F}$  и  $\bar{\omega} \times \bar{M}$ . Тогда по теореме о сложении скоростей (абсолютная скорость = относительная + переносная) получим:

$$\frac{d\bar{F}}{ds} = \frac{d\bar{F}}{ds} + \bar{\omega} \times \bar{F} \quad \text{и} \quad \frac{d\bar{M}}{ds} = \frac{d\bar{M}}{ds} + \bar{\omega} \times \bar{M}$$

Подставив эти соотношения в уравнения равновесия (4.14-15) получим

$$\frac{d\bar{F}}{ds} + \bar{\omega} \times \bar{F} = 0 \quad \text{и} \quad \frac{d\bar{M}}{ds} + \bar{\omega} \times \bar{M} + \bar{\tau} \times \bar{F} = 0$$

Заметим, что в главных сопутствующих осях  $\bar{\tau} = \bar{e}_1 = (1, 0, 0)$ , поэтому  $\bar{\tau} \times \bar{F} = (0, -F_3, F_2)$ . Используя (4.8-11) получим уравнения равновесия в главных сопутствующих осях

$$\begin{aligned} \frac{d}{ds} (B_1(\omega_1 - \omega_1^0)) + B_3\omega_2(\omega_3 - \omega_3^0) - B_2\omega_3(\omega_2 - \omega_2^0) &= 0 \\ \frac{d}{ds} (B_2(\omega_2 - \omega_2^0)) + B_1\omega_3(\omega_1 - \omega_1^0) - B_3\omega_1(\omega_3 - \omega_3^0) - F_3 &= 0 \\ \frac{d}{ds} (B_3(\omega_3 - \omega_3^0)) + B_2\omega_1(\omega_2 - \omega_2^0) - B_1\omega_2(\omega_1 - \omega_1^0) + F_2 &= 0 \end{aligned} \quad (4.16)$$

и

$$\begin{aligned} \frac{d}{ds} F_1 + \omega_2 F_3 - \omega_3 F_2 &= 0 \\ \frac{d}{ds} F_2 + \omega_3 F_1 - \omega_1 F_3 &= 0 \\ \frac{d}{ds} F_3 + \omega_1 F_2 - \omega_2 F_1 &= 0 \end{aligned} \quad (4.17)$$

Для случая прямолинейного стержня уравнения (4.16) упрощаются:

$$\begin{aligned} \frac{d}{ds} (B_1\omega_1) + (B_3 - B_2)\omega_3\omega_2 &= 0 \\ \frac{d}{ds} (B_2\omega_2) + (B_1 - B_3)\omega_1\omega_3 - F_3 &= 0 \\ \frac{d}{ds} (B_3\omega_3) + (B_2 - B_1)\omega_2\omega_1 + F_2 &= 0 \end{aligned} \quad (4.18)$$

Уравнения (4.16-17) замкнуты относительно неизвестных  $\omega_i$  и  $F_i$ ,  $i=1, 2, 3$ . Однако этих уравнений недостаточно, чтобы найти форму стержня. К ним надо добавить уравнение связывающее радиус-вектор центральной линии и касательный вектор  $\bar{e}_1$

$$\frac{d\bar{r}}{ds} = \bar{e}_1 \quad (4.19)$$

И для замыкания системы надо добавить уравнения движения (поворота) главных осей:  $\dot{\bar{e}}_i = \bar{\omega} \times \bar{e}_i$ ,  $i = 1, 2, 3$ . Поскольку  $\bar{e}_2 = \bar{e}_3 \times \bar{e}_1$ , то достаточно двух уравнений – для  $i = 1$  и  $2$ . Используя соотношение  $\bar{\omega}(s) = \omega_1 \bar{e}_1 + \omega_2 \bar{e}_2 + \omega_3 \bar{e}_3$ , получим

$$\begin{aligned} \frac{d\bar{e}_1}{ds} &= \omega_3 \bar{e}_3 \times \bar{e}_1 - \omega_2 \bar{e}_3 \\ \frac{d\bar{e}_3}{ds} &= \omega_1 \bar{e}_1 \times \bar{e}_3 + \omega_2 \bar{e}_1 \end{aligned} \quad (4.20)$$

Заметим также, что в интегрировании уравнений (4.17) нет необходимости, поскольку сила постоянна для любого  $s$  (см. 4.14) и, значит,  $F_i(s) = (\bar{F}(0), \bar{e}_i(s))$ ,  $i = 1, 2, 3$ .

Таким образом, система 12-ти уравнений (4.16, 4.19, 4.20) замкнута и может быть проинтегрирована, если заданы начальные значения

$$\bar{r}(0) = \bar{r}_0, \quad \bar{e}_1(0) = \bar{e}_{10}, \quad \bar{e}_3(0) = \bar{e}_{30}, \quad \omega_i(0) = \omega_{i0}, \quad i = 1, 2, 3, \quad \bar{F}(0) = \bar{F}_0$$

Первые три условия задают начальное положение и ориентацию стержня. Четвертое и пятое условия определяют момент и силу, приложенные к его левому концу.

Следует заметить, что эти уравнения избыточны, поскольку ориентация трехгранника определяется не шестью параметрами ( $\bar{e}_1$  и  $\bar{e}_3$ ) а только тремя. Это соответствует тому, что имеется три первых интеграла движения:  $(\bar{e}_1, \bar{e}_1) = 1$ ,  $(\bar{e}_2, \bar{e}_2) = 1$  и  $(\bar{e}_1, \bar{e}_2) = 0$ . Константы этих интегралов определяются начальными условиями.

Для случая прямолинейного стержня вместо уравнений (4.16) надо использовать уравнения (4.18).

## 5. Краевая задача

При построении пространственной формы молекул РНК нам понадобится отыскивать форму стержня для которого заданы положение и ориентация на левом и правом концах, а силы и моменты на левом конце неизвестны. Их приходится определять в ходе решения краевой задачи. Более точно – краевые условия означают задание следующих величин:

$$\bar{r}(0), \quad \bar{r}(L), \quad \bar{e}_1(0), \quad \bar{e}_1(L), \quad \bar{e}_3(0), \quad \bar{e}_3(L)$$

а решение краевой задачи означает правильный выбор величин

$$\omega_i(0), \quad i = 1, 2, 3, \quad \bar{F}(0)$$

Эти шесть параметров соответствуют шести параметрам начальных условий: три параметра, определяющих начальную ориентацию главного сопутствующего трехгранника и три параметра, определяющих вектор сдвига конца стержня по отношению к его началу.

### 5.1 Определение пространственной формы шпилечной петли

Тонкий упругий стержень, моделирующий шпилечную петлю, является

гладким продолжением одной из нитей двуспирального участка и гладко же переходит другим концом в другую его нить. Поэтому начальное положение и ориентация стержня совпадают с конечным положением и ориентацией первой нити двуспирального участка, а конечное положение и ориентация с начальным положением и ориентацией второй нити. Параметры двуспирального участка в наших экспериментах совпадали с параметрами А-формы двойной спирали.

На Рис. 5.1 Показана постановка краевой задачи для шпилечной петли. Поясним обозначения.

$$\vec{r}(0) = \vec{r}_b, \quad \vec{r}(L) = \vec{r}_e, \quad \vec{e}_1(0) = \vec{e}_{b1}, \quad \vec{e}_1(L) = \vec{e}_{e1}, \quad \vec{e}_3(0) = \vec{e}_{b3}, \quad \vec{e}_3(L) = \vec{e}_{e3}$$

Угол  $\theta$  – это угол поворота главных сопутствующих осей относительно осей естественного трехгранника Френе.

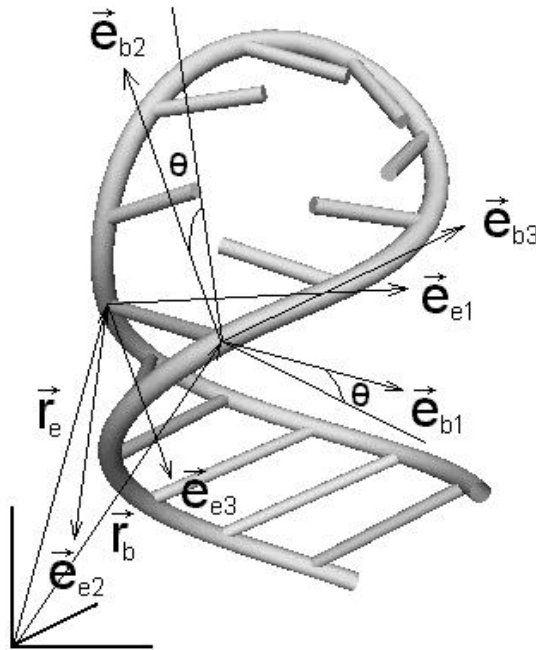


Рис. 5.1. Краевая задача для шпилечной петли.

## 5.2 Условие скачка.

При отыскании пространственной формы формы многозвенной петли приходится решать задачу отыскания равновесной формы двух участков тонкого упругого стержня, соединенных твердой перемычкой.

Пусть перемычка АВ соединяет два участка тонкого упругого стержня СА и ВD. Пусть длины этих участков равны  $L_1$  и  $L_2$ . И пусть мы узнали начальные условия и начали интегрирование уравнений равновесия от точки С до точки А (т.е. от 0 до  $L_1$ ). Обозначим  $\vec{F}(L_1) = \vec{F}^-$  и  $\vec{M}(L_1) = \vec{M}^-$  – силу и момент на конце участка (в точке А). Тогда к твердой перемычке в точке А приложены сила  $-\vec{F}^-$  и момент  $-\vec{M}^-$ . Кроме того обозначим  $\omega_i(L_1) = \omega_i^-$ ,  $\vec{e}_i(L_1) = \vec{e}_i^-$ ,  $i = 1, 2, 3$ . Эти величины нам будут известны после интегрирования. Обозначим также  $B_i^- = B_i(L_1)$  – главные жесткости первого участка стержня в точке А. Мы знаем,

что

$$\bar{M}^- = B_1^-(\omega_1^- - \omega_1^0)\bar{e}_1^- + B_2^-(\omega_2^- - \omega_2^0)\bar{e}_2^- + B_3^-(\omega_3^- - \omega_3^0)\bar{e}_3^- \quad (5.1)$$

Обозначим  $\bar{r}^- = \bar{r}(L_1)$  – положение точки А в абсолютном пространстве.

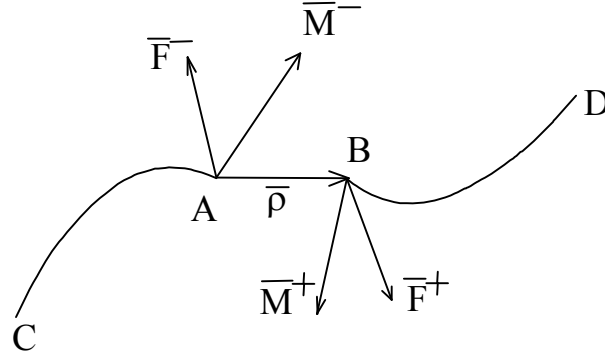


Рис. 5.2 Два тонких упругих стержня соединенных твердой перемычкой.

Для того, чтобы найти форму второго участка упругого стержня нам нужны начальные условия, которые мы будем обозначать следующим образом:

$$\bar{r}(0) = \bar{r}^+, \quad \bar{e}_1(0) = \bar{e}_1^+, \quad \bar{e}_3(0) = \bar{e}_3^+, \quad \omega_i(0) = \omega_i^+, \quad i=1,2,3, \quad \bar{F}(0) = \bar{F}^+$$

(Второй участок мы, также как и первый, параметризуем от нуля).

Точки А и В – это концы двуспирального участка, которому принадлежит перемычка АВ, моделирующая Уотсон-Криковскую связь. Кроме того, в нашей модели, однопонитевые участки гладко сопрягаются с нитями двухспиральных участков. Поэтому, зная устройство двойной спирали в А-форме, мы знаем, как сориентированы оси главного сопутствующего трехгранника второго участка стержня в его начальной точке В:

$$\bar{e}_i^+ = G\bar{e}_i^-, \quad i=1,2,3, \quad (5.2)$$

где  $G$  – некоторая ортогональная матрица. Кроме мы знаем, как расположена перемычка в осях главного сопутствующего техгранника. Обозначим вектор  $\bar{\rho} = \overline{AB}$ .

$$\bar{\rho} = \rho_1^-\bar{e}_1^- + \rho_2^-\bar{e}_2^- + \rho_3^-\bar{e}_3^- \quad (5.3)$$

Теперь мы можем определить начальное положение:

$$\bar{r}^+ = \bar{r}^- + \bar{\rho} \quad (5.4)$$

Еще раз укажем, что в реальной модели матрица  $G$  и компоненты  $\rho_i$  вычисляются исходя из устройства двойной спирали в А-форме.

Чтобы полностью задать начальные условия для второго участка, нам осталось найти  $\omega_i^+$ ,  $i=1,2,3$  и  $\bar{F}^+$ . Фактически нам надо найти силу  $\bar{F}^+$  и момент  $M^+$ , приложенные к точке В твердой перемычки. Выпишем условия равновесия твердой перемычки. Для этого надо приравнять нулю суммарные силы и моменты сил приведенные к точке В.

Условие на силы даст  $-\bar{F}^- + \bar{F}^+ = 0$ , или

$$\bar{F}^+ = \bar{F}^- \quad (5.5)$$

Приведенные моменты в точке В включают в себя моменты в точках А и В (т.е.  $-\bar{M}^-$  и  $\bar{M}^+$ ), а также момент силы в точке А относительно точки В (т.е.  $(-\bar{\rho}) \times (-\bar{F}^-)$ ). Приравнивая сумму этих векторов нулю, получим второе

условие равновесия перемычки:  $-\bar{M}^- + \bar{M}^+ + \bar{\rho} \times \bar{F}^- = 0$ . Или

$$\bar{M}^+ = \bar{M}^- - \bar{\rho} \times \bar{F}^- \quad (5.6)$$

Обозначим  $B_i^+ = B_i(0)$  – главные жесткости второго участка стержня в его начальной точке В. Мы знаем, что

$$\bar{M}^+ = B_1^+(\omega_1^+ - \omega_1^{+0})\bar{e}_1^+ + B_2^+(\omega_2^+ - \omega_2^{+0})\bar{e}_2^+ + B_3^+(\omega_3^+ - \omega_3^{+0})\bar{e}_3^+$$

Поэтому

$$\omega_i^+ = \frac{(\bar{M}^+, \bar{e}_i^+)}{B_i^+} \quad (5.7)$$

Таким образом, соотношения (5.4-5.7) дают возможность завершить вычисление начальных условий уравнений равновесия второго участка упругого стержня.

### 5.3 Определение формы многозвенных петель

Многозвенная петля описывается как равновесная форма нескольких участков тонкого упругого стержня, соединенных твердыми перемычками, моделирующими Уотсон-Криковские связи. В предыдущем разделе был описан процесс вычисления начальных условий уравнений равновесия каждого следующего участка по финальным значениям соответствующих величин для предыдущего участка упругого стержня. Это позволяет поставить краевую задачу для многозвенной петли подобно тому, как она ставилась для однозвенной шпилечной петли.

Пусть в многозвенной петле всего  $n$  односторонних участков, длины которых обозначаются  $L_i$ . При построении пространственной формы приходится отыскивать форму многозвенного стержня, для которого заданы положение и ориентация на левом конце первого участка и на правом конце последнего участка, а силы и моменты на левом конце неизвестны. Их приходится определять в ходе решения краевой задачи. Более точно – краевые условия означают задание следующих величин:

$$\begin{aligned} \bar{r}^1(0) = \bar{r}^-, \quad \bar{e}_1^1(0) = \bar{e}_1^-, \quad \bar{e}_3^1(0) = \bar{e}_3^- \\ \bar{r}^n(L_n) = \bar{r}^+, \quad \bar{e}_1^n(L_n) = \bar{e}_1^+, \quad \bar{e}_3^n(L_n) = \bar{e}_3^+ \end{aligned} \quad (5.8)$$

(верхний индекс здесь – это номер одностороннего участка). А решение краевой задачи означает правильный выбор величин

$$\bar{\omega}_0 = (\omega_1(0), \omega_2(0), \omega_3(0)), \quad \bar{F}_0 = \bar{F}(0)$$

## 6. Численное решение краевой задачи

Численное решение краевой задачи производится “методом бегущей подцели”. В общих чертах он состоит в следующем. Имеется “уточняющий модуль”, которому на вход подается краевая задача, решение которой надо найти, а также некая “опорная” краевая задача, близкая к искомой, и ее точное решение. На основе этой информации уточняющий модуль методом смешанного градиентно-покоординатного спуска находит точное решение

искомой краевой задачи. Основной модуль численного решения краевой задачи формирует цепочку краевых условий для уточняющего модуля – цепочку подцелей. Начальная подцель соответствует свободному состоянию стержня, для которого решение краевой задачи тривиально. Конечная подцель совпадает с искомой краевой задачей. В качестве опорной краевой задачи для очередной подцели берется точное решение краевой задачи для предыдущей подцели. После того, как будет достигнута конечная подцель, мы получим решение искомой краевой задачи.

### 6.1 Описание двойной спирали РНК и краевых условий

Как уже говорилось, краевая задача решается для цепочки тонких упругих стержней, концы которых связаны твердыми перемычками моделирующими Уотсон-Криковские связи. Первый упругий стержень из цепочки является гладким продолжением одной из нитей двуспирального участка РНК (**плюс-нить**), а последний стержень гладко переходит в другую его нить (**минус-нить**). Параметры двуспирального участка составляют первую группу параметров нашей модели:

- $D$  – диаметр двойной спирали РНК ( $D = 23A^0$  для А-формы,  $D = 19A^0$  для В-формы, или другое значение)
- $H$  – шаг витка ( $H = 28.16A^0$  для А-формы,  $H = 33.8A^0$  для В-формы, или другое значение)
- $N$  – число нуклеотидов на витке ( $N = 11$  для А-формы,  $N = 10$  для В-формы, или другое значение)
- $\beta$  – угол наклона Уотсон-Криковской связи к плоскости ортогональной осевой линии двойной спирали ( $-20^\circ$  для А-формы,  $0^\circ$  для В-формы, или другое значение).
- $U$  – длина Уотсон-Криковской связи. В данной работе длина Уотсон-Криковской связи берется из В-формы ДНК [6]. Она определяется следующим образом. Шаг двойной спирали в В-форме ДНК равен  $H = 33.8A^0$ , и он разбивается на две части – малую бороздку  $S = 11.9A^0$  и  $G = 21.9A^0$  (см. Рис. 2). Угол наклона Уотсон-Криковской связи к плоскости ортогональной осевой линии двойной спирали равен нулю. Поэтому Уотсон-Криковская связь является хордой поперечной окружности двойной спирали и стягивает дугу углового размера  $\alpha = \pi \frac{S}{G}$ . Длина же хорды

определяется соотношением  $U = D \sin\left(\frac{\alpha}{4}\right)$ . В нашем случае  $U = 14.3186 A^0$ .

- $V$  – длина одного витка спирали  $V = \sqrt{H^2 + \pi^2 D^2}$
- $W$  – длина нити, приходящаяся на один нуклеотид  $W = \frac{V}{N}$
- $\nu$  – угол наклона спирали к плоскости поперечного сечения:  $\sin \nu = \frac{H}{V}$

- Обозначим  $R = \frac{D}{2}$  – радиус двойной спирали РНК.

Эти данные позволяют вычислить параметры, необходимые для вычисления скачка (см. п. 5.2), а также краевые условия (5.8).

Рассмотрим декартову систему координат  $Oxyz$ . Расположим в ней двойную спираль РНК так, чтобы осевая линия была параллельна оси  $Oz$  и проходила через начало координат. В этом случае обе нити спирали при ортогональной проекции на плоскость  $Oxy$  образуют окружность  $\Gamma$  радиуса  $R$  с центром в начале координат. Окружность проходит через точку  $P = (R, 0, 0)$ . Развернем и сдвинем двойную спираль вдоль центральной оси так, чтобы плюс-нить проходила через точку  $P$ , причем в нее попадала бы точка плюс-нити, из которой исходит Уотсон-Криковская связь. Параметрическое уравнение плюс-нити выглядит следующим образом

$$x(t) = R \cos t, \quad y(t) = R \sin t, \quad z(t) = \frac{Ht}{2\pi}$$

Точке  $P$  соответствует значение  $t = 0$ .

Минус-нить также пересекает окружность  $\Gamma$  в некоторой точке  $P^- = (R \cos \delta, R \sin \delta, 0)$ , где величина  $\frac{\delta}{\pi}$  равна отношению величин малой и большой бороздок двойной спирали РНК. Параметрическое уравнение минус-нити выглядит следующим образом

$$x(\tau) = R \cos(\tau + \delta), \quad y(\tau) = R \sin(\tau + \delta), \quad z(\tau) = \frac{H(\tau + \delta)}{2\pi}$$

Точке  $P^-$  соответствует значение  $\tau = 0$ .

Пусть Уотсон-Криковская связь, исходящая из точки  $P$  плюс-нити, приходит в некую точку  $Q = (Q_x, Q_y, Q_z)$  минус-нити. Она находится из условия, что отрезок  $PQ$  имеет длину  $U$  и наклонен под углом  $\beta$  к поперечной плоскости  $Oxy$  двойной спирали.

Обозначим  $B$  ортогональную проекцию точки  $Q$  на плоскость  $Oxy$ . Она лежит на окружности  $\Gamma$ . Длина отрезка  $PB$  равна  $U \cos \beta$ . Обозначим  $\gamma$  угловой размер малой дуги окружности  $\Gamma$ , соединяющей точки  $P$  и  $B$ . Несложно убедиться, что

$$\sin \frac{\gamma}{2} = \frac{U \cos \beta}{D}, \quad 0 \leq \frac{\gamma}{2} < \pi$$

Получаем отсюда  $\gamma$  и находим  $Q$

$$Q_x = R \cos \gamma, \quad Q_y = R \sin \gamma, \quad Q_z = U \sin \beta$$

Таким образом, если повернуть плюс-нить на угол  $\gamma$  вокруг центральной оси и сдвинуть вдоль нее на величину  $Q_z$ , то плюс-нить перейдет в минус-нить и точка  $P$  перейдет в точку  $Q$ . Такое преобразование будем называть **преобразованием совмещения нитей**.

Отметим, что мы уже нашли часть краевых условий (5.8):  $\bar{r}(0) = (R, 0, 0)$ ,  $\bar{r}(L_n) = (Q_x, Q_y, Q_z)$ . Найдем остальные условия.

$\bar{e}_1(0)$  – это касательный вектор к плюс-нити в точке  $P$ :  
 $\bar{e}_1(0) = (0, \cos \nu, \sin \nu)$ .

Обозначим  $\bar{n}(0)$  нормаль, а  $\bar{b}(0) = \bar{e}_1(0) \times \bar{n}(0)$  – бинормаль плюс-нити в точке  $P$ :

$$\bar{n}(0) = (-1, 0, 0), \quad \bar{b}(0) = (0, -\sin \nu, \cos \nu).$$

Еще один параметр необходимый нам

- $\theta$  – угол поворота (вокруг оси  $\bar{e}_1(0)$ ) главных осей тензора упругости  $\bar{e}_2(0)$ ,  $\bar{e}_3(0)$  по отношению к осям  $\bar{n}$  и  $\bar{b}$

$$\bar{e}_2(0) = \bar{n}(0) \cos \theta + \bar{b}(0) \sin \theta$$

$$\bar{e}_3(0) = -\bar{n}(0) \sin \theta + \bar{b}(0) \cos \theta$$

При преобразовании совмещения нитей репер  $\bar{e}_1(0)$ ,  $\bar{n}(0)$ ,  $\bar{b}(0)$  перейдет в репер  $-\bar{e}_1(L_n)$ ,  $\bar{n}(L_n)$ ,  $-\bar{b}(L_n)$ . Минусы здесь появляются из-за того, что минус-нить ориентирована в сторону противоположную плюс-нити. Таким образом

$$\bar{e}_1(L_n) = (\sin \gamma \cos \nu, -\cos \gamma \cos \nu, -\sin \nu)$$

$$\bar{n}(L_n) = (-\cos \gamma, -\sin \gamma, 0)$$

$$\bar{b}(L_n) = (-\sin \gamma \sin \nu, \cos \gamma \sin \nu, -\cos \nu)$$

Повернув репер  $\bar{e}_1(L_n)$ ,  $\bar{n}(L_n)$ ,  $\bar{b}(L_n)$  на угол  $\theta$  получим оставшиеся краевые условия

$$\bar{e}_2(L_n) = \bar{n}(L_n) \cos \theta + \bar{b}(L_n) \sin \theta, \quad \bar{e}_3(L_n) = -\bar{n}(L_n) \sin \theta + \bar{b}(L_n) \cos \theta$$

Обратимся теперь к вычислению параметров, необходимых для вычисления скачка (см. п. 5.2). Имеем

$$\bar{\rho} = \overline{PQ} = (R \cos \gamma - R, R \sin \gamma, U \sin \beta)$$

Несложно видеть, что

$$\bar{e}_i^- = \bar{e}_i(0), \quad \bar{e}_i^+ = \bar{e}_i(L_n)$$

откуда

$$G = \|g_{ij}\|, \quad g_{ij} = (\bar{e}_i^+, \bar{e}_j^-),$$

где  $(\cdot, \cdot)$  означает скалярное произведение векторов.

## 6.2 Описание упругой цепочки

Как уже говорилось, краевая задача решается для цепочки тонких упругих стержней связанных твердыми перемичками моделирующими Уотсон-Криковские связи. В данном разделе разъясняются параметры, описывающие эту цепочку. Для краткости мы будем давать описание в предположении, что параметры стержней не изменяются вдоль их длины, хотя все методы рассчитаны на общий случай.

- $N$  – число стержней в цепочке
- $L_i$ ,  $i = 1, 2, \dots, N$  – длины стержней
- Упругие параметры:  $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_3$  – крутильная и две изгибные главные жесткости
- Вектор Дарбу свободного стержня  $\bar{\omega}^0 = (\omega_1^0, \omega_2^0, \omega_3^0)$



### 6.3 Интегрирование уравнений равновесия.

Задачей интегрирующего модуля является нахождение пространственной формы цепочки тонких упругих стержней связанных твердыми перемычками моделирующими Уотсон-Криковские связи.

В основе работы уточняющего модуля лежит модуль интегрирования уравнений равновесия (4.16, 4.19, 4.20). На его вход подаются параметры упругой цепочки и начальные условия.

$$\bar{r}(0) = \bar{r}_0, \quad \bar{e}_1(0) = \bar{e}_{10}, \quad \bar{e}_3(0) = \bar{e}_{30}, \quad \omega_i(0) = \omega_{i0}, \quad i = 1, 2, 3, \quad \bar{F}(0) = \bar{F}_0$$

Работа интегрирующего модуля происходит циклически. Численно интегрируются уравнения равновесия для очередного упругого стержня  $k = 1, 2, 3, \dots, N$ . Интегрирование идет на участке  $s \in [s_{k-1}, s_k]$ . При этом считается, что  $s_0 = 0$ ,  $s_k = s_{k-1} + L_k$ . По окончании интегрирования происходит расчет условия скачка (см. п. 5.2) и определяются начальные условия для интегрирования уравнений равновесия следующего упругого стержня. После этого цикл повторяется.

В качестве метода численного интегрирования был выбран метод трапеций с постоянным шагом. Это объясняется тем, что в алгоритмах с переменным шагом интегрирования возможна негладкая зависимость решения от начальных условий. Это могло бы осложнить работу уточняющего модуля.

### 6.4 Функционал качества.

Численное решение краевой задачи производится с некоторой точностью, которая оценивается функционалом качества. В конечной точке заданы значения  $\bar{r}^+$ ,  $\bar{e}_1^+$ ,  $\bar{e}_3^+$ , которые должны достигаться, если краевая задача решена точно. Пусть при каких-то значениях величин  $\omega_i(0)$ ,  $i = 1, 2, 3$ ,  $\bar{F}(0)$  мы получили на конце цепочки стержней,  $\bar{r}(s_n)$ ,  $\bar{e}_1(s_n)$ ,  $\bar{e}_3(s_n)$ , тогда функционал качества  $\Phi$  записывается следующим образом:

$$\Phi^2(\bar{\omega}(0), \bar{F}(0)) = \|\bar{r}(s_n) - \bar{r}^+\|^2 + R^2 \|\bar{e}_1(s_n) - \bar{e}_1^+\|^2 + R^2 \|\bar{e}_3(s_n) - \bar{e}_3^+\|^2$$

Первый член суммы дает взвешенное отклонение по положению и ориентации главных осей.

### 6.5 Уточняющий модуль

Как уже упоминалось, на вход уточняющего модуля, подается краевая задача, решение которой надо найти, а также некая "опорная" краевая задача, близкая к искомой, и ее точное решение. На основе этой информации уточняющий модуль методом покоординатного спуска находит точное решение искомой краевой задачи. Опишем устройство уточняющего модуля подробнее.

Уточнение решения краевой задачи происходит в шестимерном

пространстве начальных условий  $\omega_i(0), F_i(0), i=1, 2, 3$ . Придадим им однородные обозначения  $u_i, i=1, 2, 3, \dots, 6$

$$u_1 = \omega_1(0), \quad u_2 = \omega_2(0), \quad u_3 = \omega_3(0), \quad u_4 = F_1(0), \quad u_5 = F_2(0), \quad u_6 = F_3(0).$$

Иногда мы будем также использовать векторную запись  $\bar{u} = (u_1, u_2, \dots, u_6)$ .

Основным параметром, регулирующим работу уточняющего модуля, является требуемая точность решения краевой задачи  $\varepsilon$ .

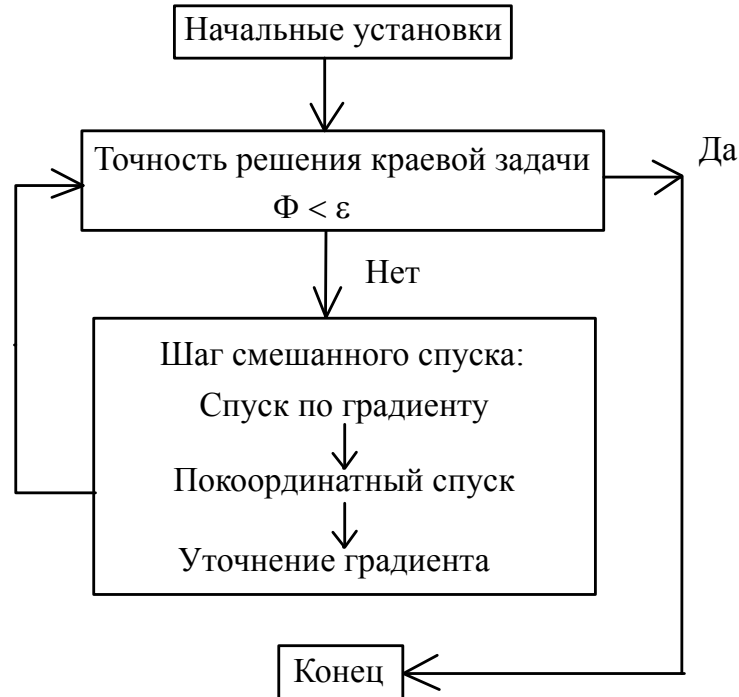


Рис. 6-1 Схема работы уточняющего блока

Внутренними параметрами являются величины  $\Delta_i^0, i=1, 2, \dots, 6$  – начальные значения шагов покоординатного спуска. В ходе работы уточняющего модуля используются следующие переменные величины:

- $\Delta_i, i=1, 2, \dots, 6$  – текущие значения шагов покоординатного спуска.
- $g_i, i=1, 2, \dots, 6$  – текущая оценка компонент градиента

Иногда мы будем также использовать векторную запись  $\bar{\Delta} = (\Delta_1, \Delta_2, \dots, \Delta_6)$  и  $\bar{g} = (g_1, g_2, \dots, g_6)$ . Смысл этих величин будет описан ниже.

При запуске уточняющего блок происходят начальные установки

$$\Delta_i = \Delta_i^0, \quad g_i = 0, \quad i=1, 2, \dots, 6$$

$$g_k = \Delta_k^0, \quad k - \text{случайный номер в диапазоне от 1 до 6}$$

После начальных установок производится циклическое уточнение решения краевой задачи (см. Рис. 6-1).

Опишем теперь шаг смешанного спуска. Он состоит из трех действий: спуска по градиенту, покоординатного спуска и уточнения градиента.

**Спуск по градиенту.** Схема спуска по градиенту представлена на Рис. 6-2. Во время работы этого блока мы сдвигаемся по градиенту  $(\bar{u} = \bar{u} + \bar{g})$  до тех

пор, пока функционал качества  $\Phi$  уменьшается и число сдвигов  $n$  не превосходит максимально допустимого  $N$  (в наших экспериментах бралось  $N=10$ ). При окончании работы градиентного спуска восстанавливается наилучшее значение вектора  $\bar{u}$ .

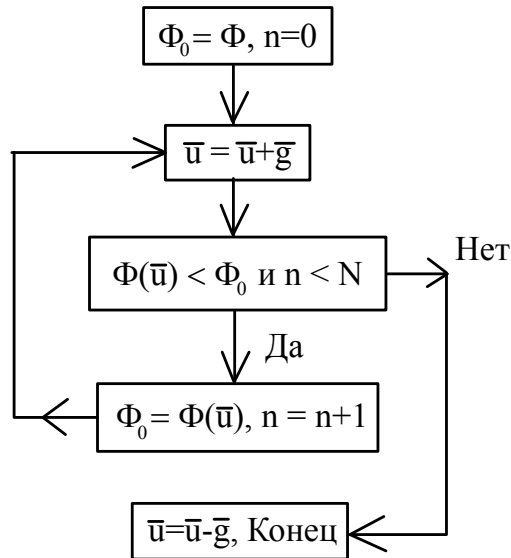


Рис. 6-2 Спуск по градиенту.

**Покоординатный спуск.** Схема покоординатного спуска представлена на Рис. 6-3. При покоординатном спуске мы для каждой координаты делаем попытку смещения сначала в прямом направлении, а потом в обратном. Если функционал качества при смещении уменьшается, то шаги смещения повторяются, но не более, чем  $N$  раз (в наших экспериментах бралось  $N=10$ ). По окончании смещения делается коррекция шага смещения  $\Delta_k$ . Если смещение было неудачным ( $n=0$ ), то шаг смещения уменьшается вдвое. Если число удачных шагов смещения достаточно велико ( $n > \frac{N}{2}$ ), то шаг смещения увеличивается вдвое.

Для большей ясности на схеме рис.6-3 отсутствует ряд деталей процесса покоординатного спуска. Опишем их.

- Перебор координат в цикле происходит случайным образом. При входе в блок покоординатного спуска вычисляется случайное целое число  $\mu$  в диапазоне от 1 до 6. В качестве номера координаты в цикле по  $k$  берется число  $(\mu + k) \bmod 6 + 1$
- Масштабирование шага смещения происходит не вдвое а кратно величине  $1 + \nu$ , где  $\nu$  – случайная величина в диапазоне от 0 до 1.
- При изменении шага смещения его модуль ограничивается снизу и сверху некими числами. Более точно, если после масштабирования оказалось, что  $|\Delta_k| < \delta_1$ , то полагается  $\Delta_k = \delta_2 \text{sign} \Delta_k$ , если оказалось, что  $|\Delta_k| > \delta_3$ , то

полагается  $\Delta_k = \delta_4 \text{sign} \Delta_k$ . В наших экспериментах использовались следующие значения:  $\delta_1 = 10^{-10}$ ,  $\delta_2 = 10^{-4}$ ,  $\delta_3 = 10^{-1}$ ,  $\delta_4 = 10^{-6}$ .

Перечисленные детали делают процесс покоординатного спуска более быстрым и позволяют избежать переполнения разрядной сетки ЭВМ.

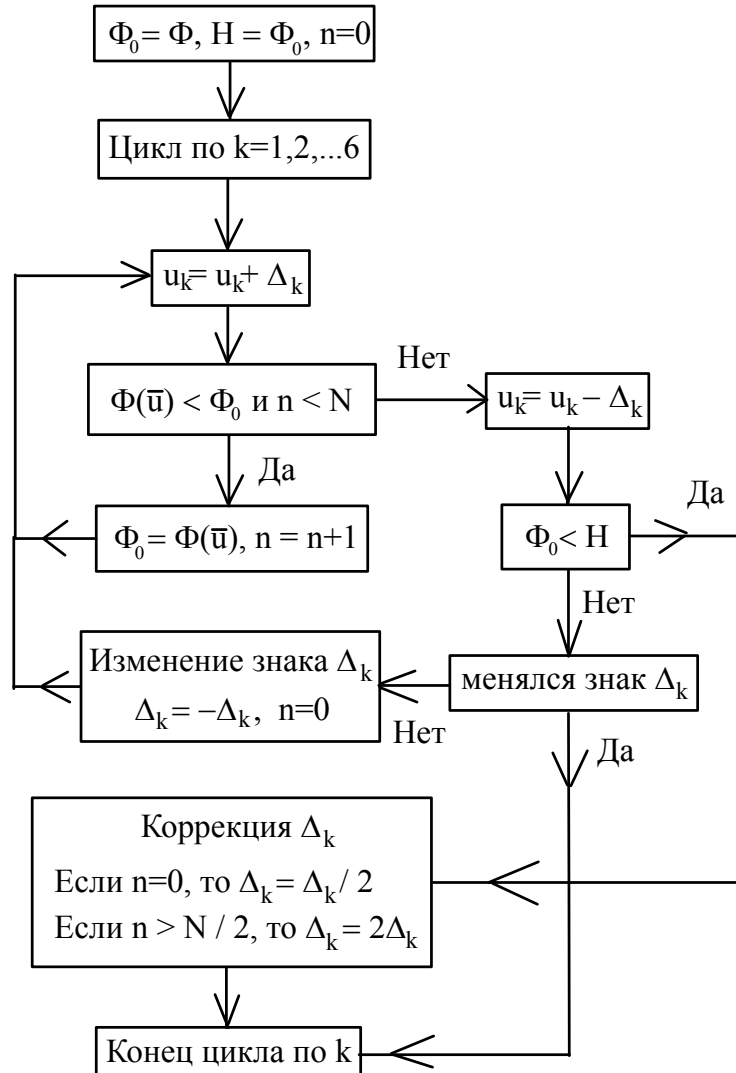


Рис. 6-3 Схема покоординатного спуска.

**Уточнение градиента.** В качестве градиента используется вектор покоординатных смещений, накопленных на фазе покоординатного спуска.

$$g_k = \Delta_k, \quad k = 1, 2, \dots, 6$$

## 6.6 Основной модуль

Как уже упоминалось, основной модуль численного решения краевой задачи формирует цепочку краевых условий для уточняющего модуля – цепочку подцелей. Начальная подцель соответствует свободному состоянию стержня, для которого решение краевой задачи тривиально. Конечная подцель

совпадает с искомой краевой задачей. В качестве опорной краевой задачи для очередной подцели берется точное решение краевой задачи для предыдущей подцели. После того, как будет достигнута конечная подцель, мы получим решение искомой краевой задачи.

### 6.7 Модификация решений

Помимо прямого решения краевой задачи имеется возможность модифицировать решение какой-либо решенной краевой задачи. Этот модуль работает подобно основному модулю. Доступны следующие модификации.

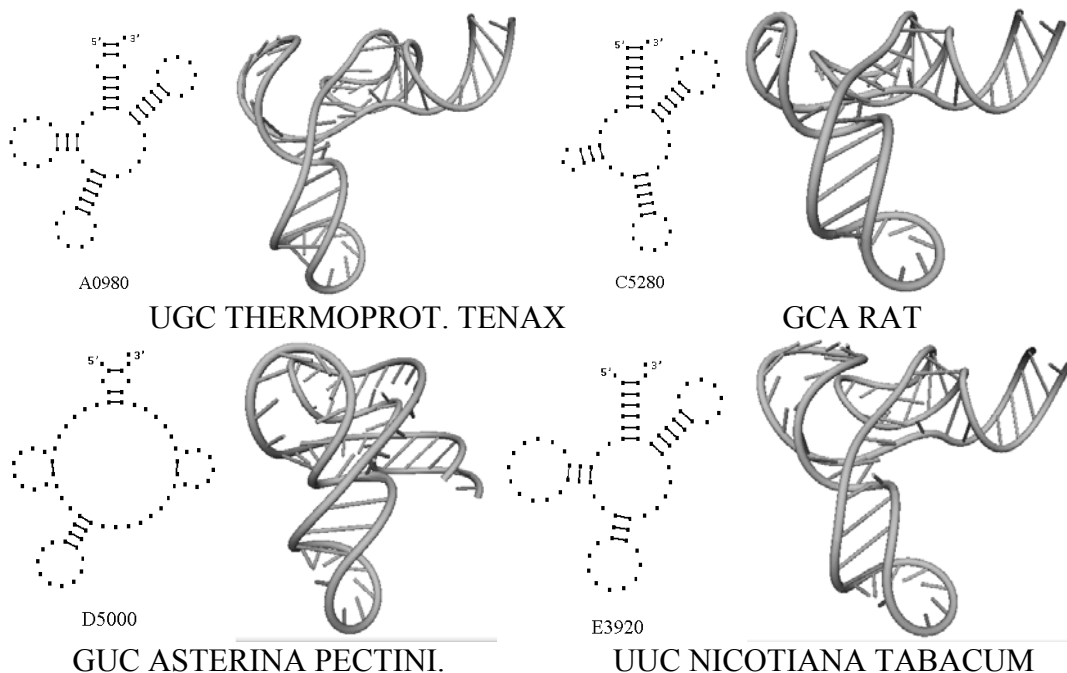
**Изменение длин стержней в цепочке.** Этот модуль обеспечивает переход от текущего набора длин стержней в цепочке к заданному. В подцелях изменяются только длины стержней.

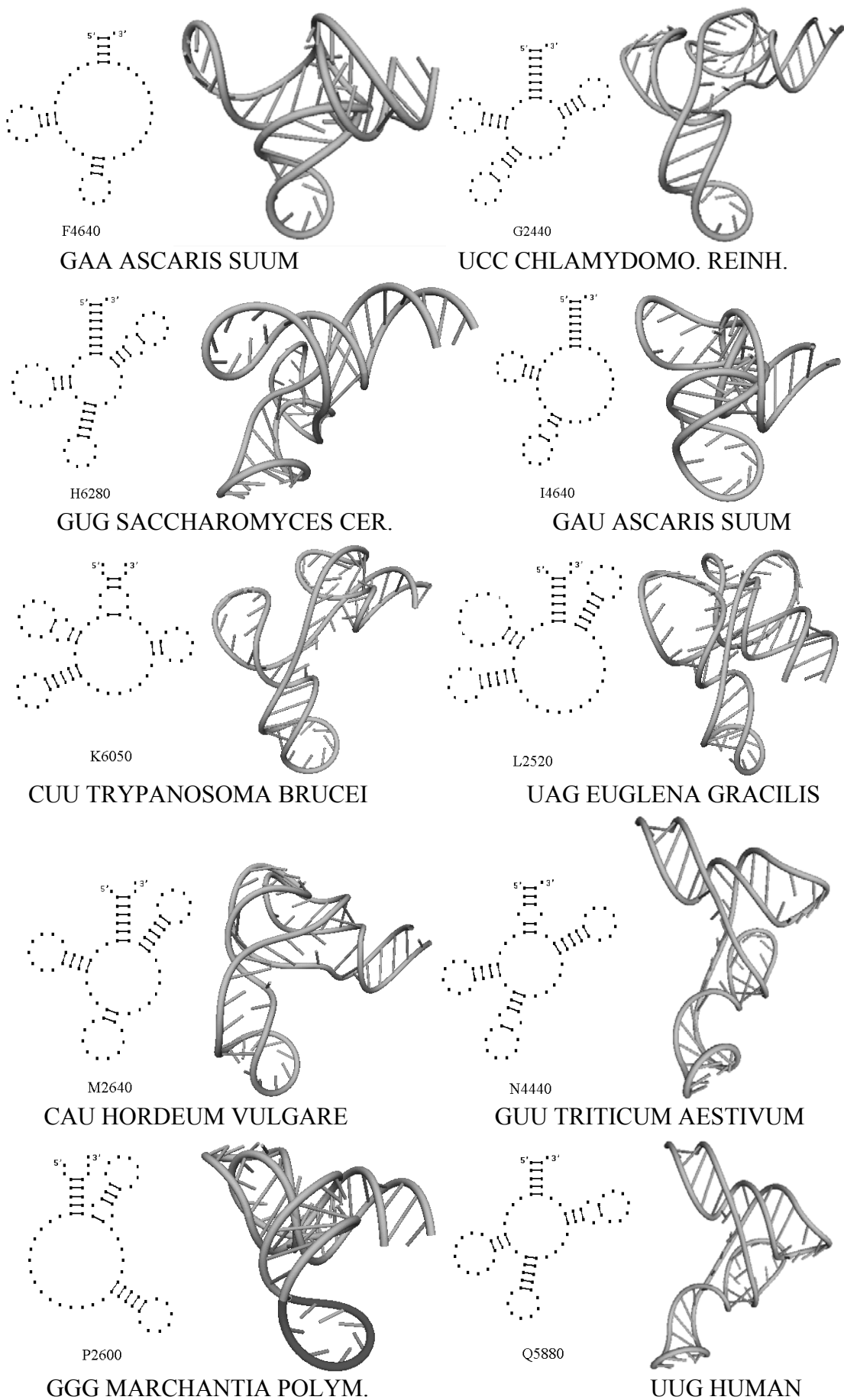
**Изменение упругих свойств стержней.** Этот модуль обеспечивает переход от текущего набора упругих параметров стержней в цепочке к заданному. В подцелях изменяются только упругие параметры стержней.

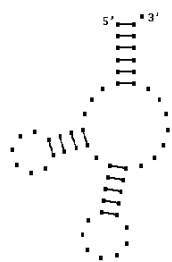
**Изменение числа вращения.** Этот модуль обеспечивает переход от текущего значения числа вращения структуры (см. [2]) к заданному. В подцелях изменяется угол поворота оконечного краевого репера вокруг касательного вектора.

## 7. Примеры структур тРНК.

В данном разделе приводятся примеры третичных структур транспортных РНК, полученных методами, описанными в данной работе.

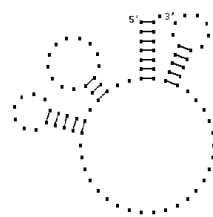
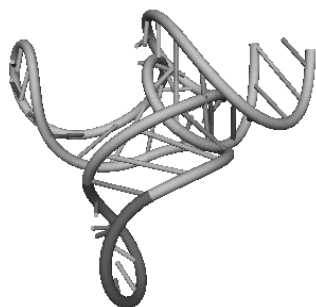






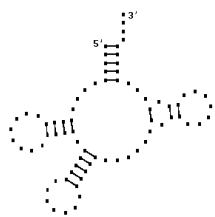
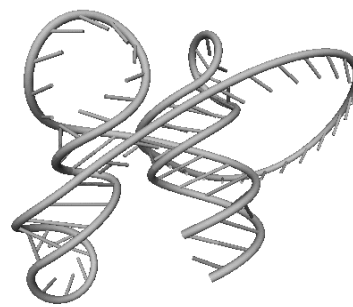
R4680

ACG CAENORHABDI. ELEG.



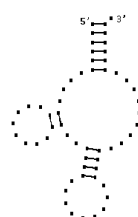
S2922

UGA NICOTIANA TABACUM



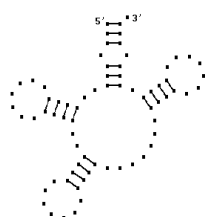
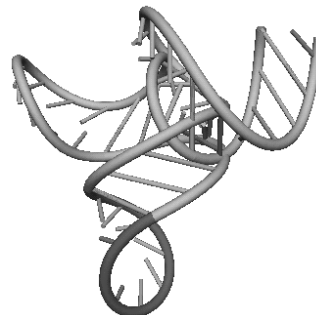
T1542

UGU BACILLUS SUBTILIS



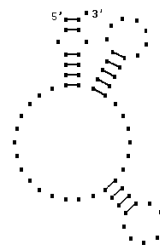
V4640

UAC ASCARIS SUUM



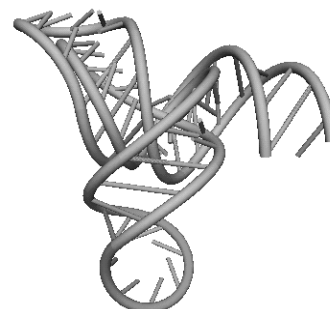
W6280

CCA SACCHAROMYCES CER.



X3800

CAU TETRAHYMENA PYRIF.



Вторичные структуры молекул были взяты из [7]. Молекулы выбирались случайным образом – по одной для каждой аминокислоты.

**Благодарности.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 99-01-00029 и 01-01-00508).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Benham C.J. Geometry and mechanics of DNA superhelicity. *Biopolymers*, 1983, v. 22, N 11, pp 2477-2495.
2. Кугушев Е.И., Пирогова Е.Е., Старостин Е.Л. Математическая модель образования трехмерной структуры РНК. Препринт ИПМ им М.В.Келдыша РАН, 1997, N 81, с. 24.
3. Козлов Н.Н., Кугушев Е.И., Энеев Т.М. Структурообразующие характеристики транскрипционного процесса. Математическое моделирование т.10, N 6, с.3-19, 1998.
4. Козлов Н.Н., Кугушев Е.И., Энеев Т.М. Параллельные вычисления при решении некоторых задач астрофизики и молекулярной биологии. Математическое моделирование т.12, N 7, с.65-70, 2000.
5. Попов Е.П. Нелинейные задачи статики тонких стержней. Л.М. ОГИЗ, 1948, с.170.
6. Льюин Б. Гены. М., Мир, 1987
7. Sprinzl M., Dank N., Nock S., Schon A. Compilation of tRNA sequences and sequences of tRNA genes. // *Nucleic Acids Res.*, 1991, v. 19, suppl., p. 2127-2171.