

УДК 681.7.068.4.08

## ВЛИЯНИЕ НЕЛИНЕЙНОСТИ СВЯЗЕЙ МЕЖДУ СОСЕДНИМИ НУКЛЕОТИДАМИ НА ДИНАМИКУ РАСПРОСТРАНЕНИЯ КОНФОРМАЦИОННЫХ ВОЗМУЩЕНИЙ В МОЛЕКУЛАХ ДНК

П. П. Горяев<sup>1</sup>, М. Ю. Маслов<sup>2</sup>, К. В. Шайтан<sup>3</sup>, В. А. Щеглов

*Исследовано влияние нелинейности сахаро-фосфатных связей между соседними нуклеотидами в цепи на динамику распространения конформационных возмущений при моделировании динамики полимера ДНК. Определены начальные условия, при которых выявляется существенное отличие динамики модели с нелинейным взаимодействием соседних нуклеотидов от модели с их линейным взаимодействием.*

В [1] предложена модель, описывающая вращательно-колебательные возмущения в цепочках нуклеотидов молекул ДНК, в целях дать объяснение экспериментальным данным по водородно-третиевому обмену в ДНК. Согласно этой модели в цепи ДНК могут возникнуть и распространяться открытые состояния в виде локализованных дислокаций (типа уединенных волн – солитонов). При этом в [1] (см. также [2, 3]) взаимодействие между соседними нуклеотидами в цепи ДНК описывалось линейным потенциалом. В данной работе (в отличие от [1 – 3]) рассматривается принципиально важный случай, когда этот потенциал нелинеен.

Хорошо известно, что цепь молекулы ДНК состоит из двух скрученных в двойную спираль цепочек, содержащих нуклеотиды, в состав которых входят аденин (А),

<sup>1</sup>Институт проблем управления РАН.

<sup>2</sup>Математический институт РАН.

<sup>3</sup>Московский государственный университет.

тимин (Т), гуанин (Г), цитозин (Ц). Нуклеотиды в цепочках располагаются в генетически определенном порядке, а связь между цепочками осуществляется посредством водородных связей между комплементарными парами (А-Т, Г-Ц).

В настоящем исследовании, как и в [1 - 3], цепочки ДНК моделируются набором маятников, подвешенных на невесомом нерастяжимом стержне. Для простоты спирализация цепи не учитывается, а осцилляторы одной из цепочек считаются "замороженными".

В рассматриваемом случае гамильтониан для "активной" цепочки записывается в виде

$$H = H_0 + H_1 + H_2, \quad (1)$$

$$H_0 = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N I \dot{\varphi}_i^2, \quad H_1 = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N K(1 - \cos \Delta \varphi_i^2), \quad H_2 = \sum_{i=1}^N \lambda_i \beta [1 - \cos \varphi_i],$$

где  $N$  - число пар оснований в цепи;  $H_0$  - гамильтониан, описывающий собственные осцилляции мономеров ( $\varphi_i$  - углы вращения нуклеотидов в цепочке,  $I$  - момент инерции оснований),  $H_1$  - гамильтониан, характеризующий нелинейно-периодическую связь между осцилляторами ( $K$  - константа упругости цепочки,  $\Delta \varphi_i = \varphi_{i+1} - \varphi_i$ ),  $H_2$  - гамильтониан, описывающий нелинейную связь между "активной" и "замороженной" ( $\varphi_i = 0$ ) цепочками ДНК ( $\beta$  - константа упругости водородных связей между комплементарными основаниями, коэффициенты  $\lambda_i$  в уравнении (1) определяются в соответствии с правилом:  $\lambda_i = 2$  в случае АТ и ТА пар,  $\lambda_i = 3$  в случае ГЦ и ЦГ пар;  $\beta = 2 \cdot 10^{-3}$  - параметр, определенный в [4] и полученный на основе модели синус-Гордона и экспериментальных данных).

Заметим, что при малых  $\Delta \varphi_i$  гамильтониан  $H_1 = \frac{1}{2} \sum K \Delta \varphi_i^2$ , что совпадает с соответствующей частью общего гамильтониана, использованного в [2, 3]. В этом случае уравнения движения для  $\varphi_i$ , полученные из (1), имеют вид

$$\ddot{\varphi}_i = \varphi_{i-1} - 2\varphi_i + \varphi_{i+1} - \lambda_i \frac{\beta}{K} \sin(\varphi_i), \quad (2)$$

где произведена замена  $t' \rightarrow \sqrt{\frac{1}{K}} t$ .

В случае  $\lambda_i = \lambda$ , в системе (2) можно перейти к безразмерному дифференциальному уравнению синус-Гордона

$$\varphi_{tt} = \varphi_{xx} - \sin \varphi \quad (3)$$

- "непрерывному аналогу" системы (2). Это уравнение имеет солитонные решения, в частности, односолитонное решение, характеризующее динамику распространения дислокации в цепи.

В соответствии с (1) система нелинейных уравнений движения записывается в виде

$$\ddot{\varphi}_i = \sin(\varphi_{i-1} - \varphi_i) + \sin(\varphi_{i+1} - \varphi_i) - \lambda_i \frac{\beta}{K} \sin(\varphi_i). \quad (4)$$

Как видим, системы (2) и (4) существенно различаются. Отметим, однако, что проведенное нами численное моделирование динамики систем (2) и (4) показало следующее: если в качестве начальных условий для численного интегрирования (2) выбрать односолитонное решение его "непрерывного аналога" (3) (см. [2]), то обнаруживается принципиальное сходство в характере решений.

Однако при задании начальных условий в следующем виде

$$\varphi(x, 0) = \varphi^0(x) = \begin{cases} 0, & A(x - x_0) < 0 \\ A(x - x_0), & 0 \leq A(x - x_0) \leq 2\pi, \\ 2\pi, & A(x - x_0) > 2\pi \end{cases}$$

$$\dot{\varphi}(x, 0) = \dot{\varphi}^0(x) = \begin{cases} 0, & A(x - x_0) < 0 \\ 1, & 0 \leq A(x - x_0) \leq 2\pi, \\ 0, & A(x - x_0) > 2\pi \end{cases} \quad (5)$$

где  $\varphi^0(x)$  – "ступенчатая" функция с высотой ступени  $2\pi$  и углом наклона уступа  $A$ , выявилось различие динамики данных систем (ср. рис. 1 и 2, 3). Более точно, системы (2) и (4) численно интегрировались методом Рунге – Кутты четвертого порядка с начальными условиями, заданными в виде (7), в интервале  $T \in [0, 750]$  с шагом  $\Delta T = 0, 1$ . Граничные условия – "квазициклические":

$$\varphi_0 = \varphi_N - T, \quad \varphi_{N+1} = \varphi_1 + T, \quad T = \varphi_N - \varphi_1.$$

$\lambda_i = 2$  (poly-A-последовательность). Параметр системы  $\beta/K = 0, 1$ . Варьировался параметр  $A$  (угол наклона уступа функции  $\varphi^0(x)$ ).

Численное интегрирование системы (2) (рис. 1) показало, что образуются две уединенных волны, движущихся справа налево по цепи с постоянной скоростью. Первая волна имеет форму солитона, а вторая волна имеет форму бризера (дышащего солитона), причем скорость первой волны превосходит скорость второй. Обе волны за счет "квазициклических" граничных условий, доходя до левого конца, появляются на правом конце без изменения своей формы. Солитон, проходя по цепи маятников, изменяет координату каждого маятника на угол  $2\pi$  (маятник делает полный оборот). Поэтому, проходя по замкнутой цепи маятников  $K$  раз, он изменяет координату каждого маятника на угол  $K \times 2\pi$ . Этим объясняется "уступообразная" форма графика на рис. 1.

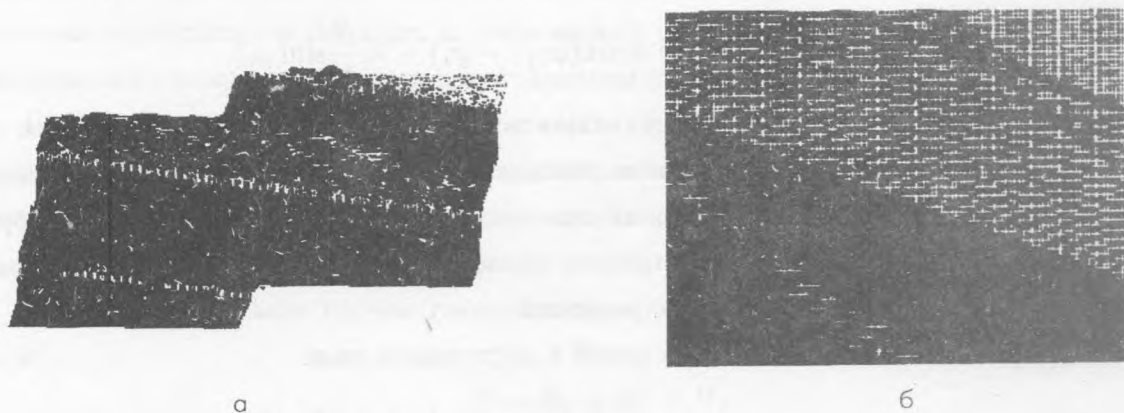


Рис. 1. а) Результаты численного моделирования динамики распространения возмущений в ДНК на основе системы (2) при значении параметра  $A = 1$ . б) То же, вид сверху.

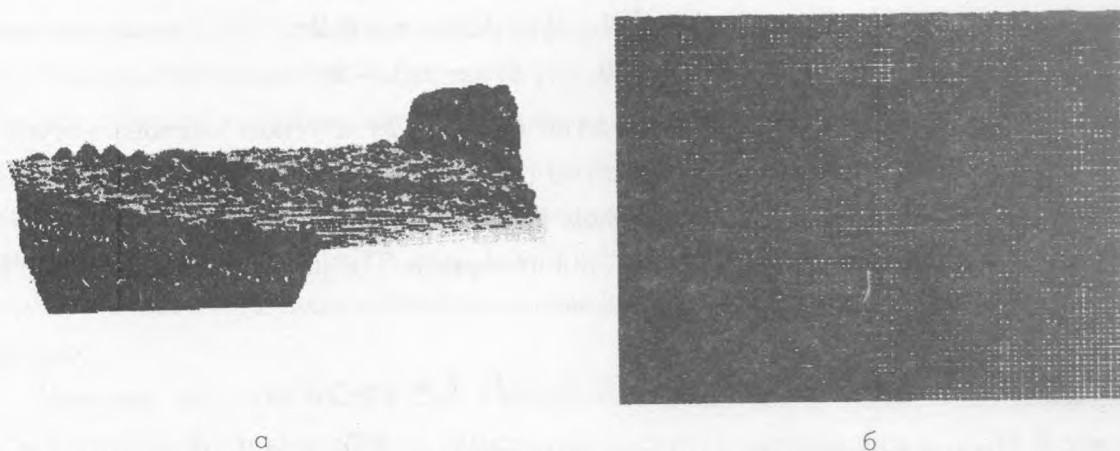


Рис. 2. а) Результаты численного моделирования динамики распространения возмущений в ДНК на основе системы (4) при значении параметра  $A = 1$ . б) То же, вид сверху.

На рис. 2 представлены результаты интегрирования системы (4) при тех же условиях. Из рисунка видно, что образуются те же две уединенных волны – солитон и бризер. Но принципиальное отличие от рассмотренного случая состоит в том, что солитон в самом начале движется с отрицательным ускорением, так что в результате его скорость оказывается меньше скорости бризера. Заметим, что исследования проводились на однородной  $\text{poly-A}$ -последовательности, поэтому изменение скорости солитона

нельзя объяснить влиянием неоднородности цепочки. Этот эффект объясняется нелинейным взаимодействием между ее мономерами.

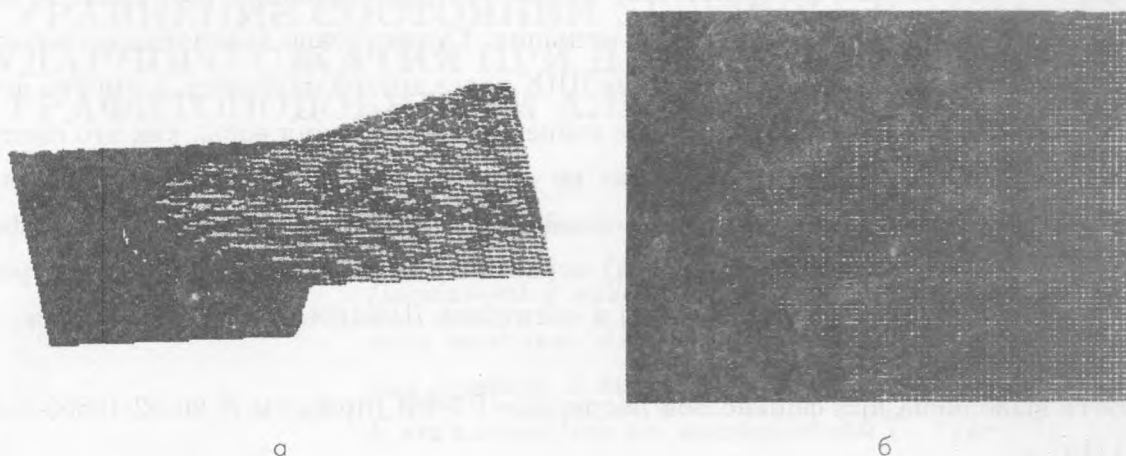


Рис. 3. а) Результаты численного моделирования динамики распространения возмущений в ДНК на основе системы (4) при значении параметра  $A = 2$ . б) То же, вид сверху.

Рис. 3 иллюстрирует результаты интегрирования системы (4) при тех же условиях за исключением того, что  $A = 2$ . В данном случае реализуется только солитон и его отрицательное ускорение в начале движения таково, что в результате он движется в направлении, противоположном первоначальному. При интегрировании системы (2) в аналогичных условиях также образуется только солитон. Его скорость не меняется по сравнению со случаем, показанным на рис. 1.

Отметим, в теории динамики биополимеров хорошо известно [5], что конформационные движения реализуются по механизму ограниченной диффузии ввиду сильного влияния диссипативных сил со стороны микроокружения. Для реализации солитонно-подобных режимов необходимо выполнение условий:  $\tau \approx \frac{\Delta x}{v} < \tau_{diss}$ , где  $\Delta x$  и  $v$  – ширина и скорость солитона,  $\tau_{diss}$  – время диссипации. Положив  $\Delta x \approx 5 \text{ \AA}$  и  $v \approx 10^5 \text{ см/с}$  (скорость звука), имеем оценку  $\tau_{diss} > 5 \times 10^{13} \text{ с}$ . Отметим, что характерное время диссипации за счет водных гидродинамических сил  $\tau_{diss} \approx 10^{-12} - 10^{-10} \text{ с}$ , а время затухания, обусловливаемое процессами внутри самой молекулы,  $\tau_{diss} \approx 10^{-11} - 10^{-9} \text{ с}$  (см., напр., [5 – 6]).

Безусловно, эффект затухания играет определенную роль в акте образования дислокаций вдоль молекул ДНК, и этот эффект учитывается параметром вязкости  $\lambda$  молекул

ДНК, зависящим от присутствия структурированной воды в составе и микроокружении ДНК (исследуемые значения диссипации  $\lambda_i$  были заданы равными 0,1; 1; 2) (см. также [3]). Дислокации образуются или не образуются вне зависимости от значений  $\lambda_i$  при учитываемых диапазонах значений этого параметра. При больших величинах  $\lambda_i$  дислокации образуются медленнее, чем при меньших. Существенно значительнее влияние степени увлажненности ДНК на поведение ДНК через другой параметр, а именно через шаг спирали полинуклеотида. Изменение концентрации молекул воды, как это следует из нашей теоретической модели, приводит не только к суперспирализации биополимера, но и к локальному распариванию двойной спирали ДНК [3]. Отметим, что эффект диссипации (трение, вязкость, диффузия) играет определенную роль при формировании и солитонов Рассела (глубокая вода) и солитонов Давыдова (в биомакромолекулах белков).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты N 96-02-18855-а и N 95-04-12197-а).

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Englander S. W. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **77**, 7222 (1980).
- [2] Salerno M. Phys. Rev. A, **44**, N 8, 5292 (1991).
- [3] Благодатских В. И. и др. Краткие сообщения по физике ФИАН, N 3-4, 9 (1996).
- [4] Fedyanin V. K., Yakushevich L. V. Stud. Biophys., **103**, 171 (1984).
- [5] Шайтан К. В. Биофизика, **39**, 949 (1994).
- [6] Чернавский Д. С. и др. Препринт ФИАН N 287, М., 1986.

Поступила в редакцию 1 октября 1996 г.