

УДК: 577.323; 517.957

Динамические характеристики кинков и антикинков ДНК

Л. В. Якушевич, А. А. Рясик^а

Институт биофизики клетки РАН,
Россия, 142290, Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, д. 3

E-mail: ^аarc7an@gmail.com

Получено 24 февраля 2012 г.

В данной работе в рамках модели синус-Гордона рассчитываются динамические характеристики кинков и антикинков, активированных в однородных полинуклеотидных цепочках, каждая из которых содержит только один из видов оснований: аденины, тимины, гуанины или цитозины. Получены аналитические формулы и построены графики для профилей кинков и антикинков и для плотности их энергии в 2D- и 3D формате. Вычислены масса кинков и антикинков, их энергия покоя и размеры. Рассчитаны траектории движения кинков и антикинков в фазовом пространстве в 2D- и 3D-формате.

Ключевые слова: математическое моделирование, уравнение синус-Гордона, подвижность ДНК, биофизика

Dynamical characteristics of DNA kinks and antikinks

L. V. Yakushevich, A. A. Ryasik

Institute of Cell Biophysics RAS, Insitutskaya str. 3, Puschino, Moscow region, 142290, Russia

Abstract. – In this article in the frameworks of the sine-Gordon mode we have calculated the dynamical characteristics of kinks and antikinks activated in the homogeneous polynucleotide chains each if them contains only one of the types of the bases: adenines, thymines, guanines or cytosines. We have obtained analytical formulas and constructed the graphs for the kink and antikink profiles and for their energy density in the 2D- and 3D-dimension. Mass of kinks and antikinks, their energy of rest and their size have been estimated. The trajectories of kink and antikink motion in the phase space have been calculated in the 2D- and 3D-dimension.

Keywords: mathematical modeling, sine-Gordon equation, DNA-mobility, biophysics

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2012, vol. 4, no. 1, pp. 201–217 (Russian).

1. Введение

Интерес к исследованиям динамики ДНК связан с важной ролью, которую она играет в функционировании молекулы. Одно из проявлений этой динамики – колебания оснований вокруг сахаро-фосфатных цепочек. Для моделирования этих колебаний часто используют механические аналоги ДНК, в том числе механическую модель Скотта [Scott, 1969].

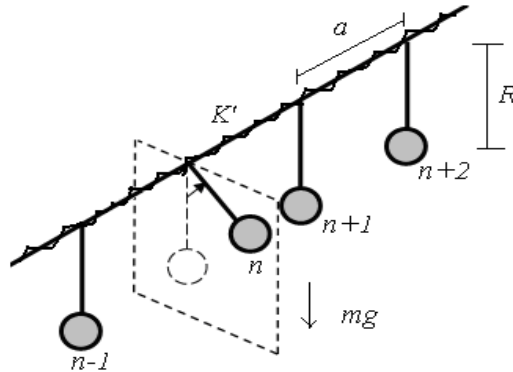


Рис. 1. Модель Скотта

Эта модель представляет собой горизонтальную нить, на которой на равном расстоянии друг от друга подвешены маятники (рис. 1). Предполагается, что маятники могут колебаться в плоскостях, ортогональных горизонтальной нити. Предполагается также, что маятники связаны между собой пружинками, намотанными на горизонтальную ось. В рамках модели Скотта колебания маятников можно описать с помощью уравнения синус-Гордона.

$$mR^2 \frac{\partial^2 \phi}{\partial t^2} = -mgR \sin \phi + K' a^2 \frac{\partial^2 \phi}{\partial z^2}, \quad (1)$$

где функция $\phi(z, t)$ описывает угловые отклонения маятников от положений равновесия, m – массы маятников, R – длина нитей подвеса, g – гравитационная константа, K' – крутильная жесткость пружин, a – расстояние между точками подвеса.

Первыми сходство между колебаниями маятников в модели Скотта и колебаниями азотистых оснований в ДНК заметили Инглэндер и соавторы [Englander, Kallenbach и др., 1980]. В случае ДНК аналогом грузов маятников являются азотистые основания, аналогом оси вращения – сахаро-фосфатный остов, аналогом гравитационного потенциала – поле, наводимое второй нитью и проявляющееся через водородные взаимодействия между основаниями внутри пар. Такое сходство позволило Инглэндеру и соавторам сделать предположение о том, что колебания оснований ДНК вокруг сахаро-фосфатных цепочек можно описать уравнением синус-Гордона в параметрах ДНК:

$$I \frac{\partial^2 \phi}{\partial t^2} = -V \sin \phi + K' a^2 \frac{\partial^2 \phi}{\partial z^2}, \quad (2)$$

где $\phi(t, z)$ – угловое отклонение основания от положения равновесия; I – момент инерции основания; V – константа взаимодействия между основаниями внутри пар; K' – крутильная жесткость сахаро-фосфатной цепочки; a – расстояние между парами оснований.

Односолитонное решение этого уравнения в виде кинка (антикинка)

$$\phi(z, t) = 4 \operatorname{arctg} \left\{ \exp \left[\pm \left(\frac{\gamma}{d} \right) (z - vt - z_0) \right] \right\} \quad (3)$$

было проинтерпретировано Инглэндером и соавторами как открытое состояние ДНК. Открытыми состояниями называют области ДНК, содержащие несколько пар оснований

с разорванными водородными связями. Экспериментально показано, что такие открытые состояния могут возникать в нативной ДНК и перемещаться вдоль молекулы [Englander, Kallenbach и др., 1980]. В формуле (3) $\gamma = 1 / \sqrt{1 - v^2 / c_0^2}$, $c_0 = (K'a^2 / I)^{1/2}$ – скорость звука в ДНК, $d = (K'a^2 / V)^{1/2}$ – полуширина кинка, v и z_0 – произвольные константы. Знак «+» соответствует решению кинк, знак «-» – решению антикинк.

Значения коэффициентов в модельном уравнении (2) и формуле (3) для четырех видов однородных цепочек рассчитывались в работе [Якушевич и Краснобаева, 2005]. Эти значения были недавно использованы в книге [Шаповалов и Краснобаева, 2009] для построения графиков плотности энергии и профиля кинков.

В данной работе мы продолжаем исследование динамических свойств кинков и антикинков ДНК. В разделе 2 приводятся данные об общих свойствах модельного уравнения (2), необходимые для проведения расчетов. В разделе 3 описан алгоритм нахождения решения уравнения (2) и построены графики функции $\varphi(t, z)$ для четырех видов однородных полинуклеотидных цепочек. В следующем разделе приводятся результаты расчетов массы кинков и антикинков, их энергии покоя и размера, строятся 2D- и 3D-графики плотности энергии кинков и антикинков. В разделе 5 представлены результаты вычисления фазовой траектории движения кинков и антикинков в 2D- и 3D-формате.

2. Общие свойства модельного уравнения

Функции Лагранжа и Гамильтона, отвечающие уравнению (2), запишем в виде

$$L = \int I \left(\frac{\phi_t^2}{2} - \frac{c_0^2 \phi_z^2}{2} - \omega_0^2 (1 - \cos \phi) \right) \frac{dz}{a}; \quad (4)$$

$$H = \int \rho \frac{dz}{a} = \int I \left(\frac{\phi_t^2}{2} + \frac{c_0^2 \phi_z^2}{2} + \omega_0^2 (1 - \cos \phi) \right) \frac{dz}{a}. \quad (5)$$

Здесь $\omega_0 = (V / I)^{1/2}$.

Особенностью уравнения (2) является инвариантность относительно преобразований Лоренца

$$z' = \gamma(z - vt), \quad t' = \gamma[t - (v / c_0^2)z], \quad (6)$$

где z' и t' – координата и время в новой системе отсчета, двигающейся со скоростью v вдоль оси z . Благодаря этому свойству можно провести аналогию между кинком ДНК и релятивистской частицей и соответственно можно записать энергию E и импульс кинка P в виде

$$E = E_0 \gamma, P = v \gamma m_0, \quad (7)$$

где $E_0 = m_0 c_0^2$ – энергия покоя, а m_0 – масса покоя частицы.

Для уравнения (2) существует бесконечное количество законов сохранения [Скотт, Чу и Маклафлин, 1977]. Первые два закона – закон сохранения энергии и закон сохранения импульса – имеют следующий вид:

$$E = \int_{-\infty}^{\infty} \rho(dz / a) = \text{const}_1, P = - \int I \phi_z \phi_t dz / a = \text{const}_2. \quad (8)$$

Еще одна особенность уравнения (2) – его периодичность, т. е. решения уравнения (2) должны подчиняться условию $\varphi = \varphi \pm 2n\pi$.

Уравнение (2) обладает множеством решений в виде нелинейных уединенных волн, включая односолитонные решения (кинк/антикинк), двухсолитонные решения (бризер, кинк-кинк, кинк-антикинк, антикинк-антикинк), трехсолитонные и т. д. [Скотт, Чу и Маклафлин, 1977]. В данной статье мы ограничимся рассмотрением односолитонных решений.

3. Решения модельного уравнения в виде кинков и антикинков

Односолитонные решения уравнения (2) можно получить методом прямого интегрирования. Действительно, будем искать решение уравнения (2) в виде бегущей волны. Для этого сделаем замену переменных [Скотт, Чу и Маклафлин, 1977]:

$$z, t \rightarrow \xi = z - vt, \quad \frac{\partial}{\partial z} = \frac{d}{d\xi}, \quad \frac{\partial}{\partial t} = -v \frac{d}{d\xi}. \quad (9)$$

Тогда уравнение в частных производных (2) преобразуется в обыкновенное дифференциальное уравнение

$$(v^2 - c_0^2) \frac{d^2 \phi}{d\xi^2} = -\omega_0^2 \sin \phi. \quad (10)$$

Умножим обе части (10) на $\frac{d\phi}{d\xi}$, перепишем полученное выражение в виде полного дифференциала и проинтегрируем его. В результате получим

$$\left(\frac{d\phi}{d\xi} \right)^2 \frac{v^2 - c_0^2}{2} - \omega_0^2 \cos \phi = \text{const}. \quad (11)$$

Задав граничные условия

$$\frac{d\phi}{d\xi_{\pm\infty}} = 0, \quad \begin{cases} \phi(-\infty) = 0, \\ \phi(+\infty) = 2\pi, \end{cases} \quad (12)$$

найдем константу интегрирования: $\text{const} = -\omega_0^2$. С учетом (12) уравнение (11) преобразуется к виду

$$\left(\frac{d\phi}{d\xi} \right)^2 \frac{v^2 - c_0^2}{2} = -\omega_0^2 (1 - \cos \phi). \quad (13)$$

Извлекая корень и разделив переменные, получим:

$$\frac{d\phi}{\sqrt{1 - \cos \phi}} = \pm \frac{\gamma \sqrt{2}}{d} d\xi. \quad (14)$$

Здесь мы использовали соотношение $\sqrt{2\omega_0^2 / (v^2 - c_0^2)} = \omega_0 \gamma \sqrt{2} / c_0 = \gamma \sqrt{2} / d$. Далее с помощью простых тригонометрических преобразований преобразуем (14) к виду

$$\frac{d(\phi/2)}{\sin(\phi/2)} = \pm \frac{\gamma}{d} d\xi. \quad (15)$$

Проинтегрируем (15) используя соотношение

$$\int \frac{dx}{\sin x} = \ln |\text{tg}(x/2)| + C. \quad (16)$$

В результате получим

$$\ln |\text{tg}(\phi/4)| = \pm \frac{\gamma}{d} (\xi + \xi_0). \quad (17)$$

Возвращаясь в формуле (17) к исходным переменным z и t , получим решение (3) для кинков (со знаком «+») и антикинков (со знаком «-»). Графики этих решений представлены на рис. 2, 3.

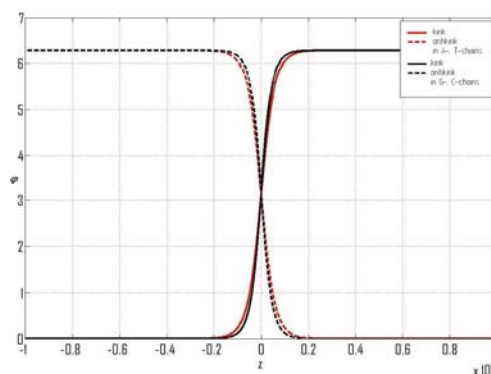


Рис. 2. Кинки (сплошные линии) и антикинки (штриховые линии), рассчитанные для четырех видов однородных полинуклеотидных цепочек: для poly-A и poly-T (показаны красным цветом), для poly-G и poly-C (показаны черным цветом)

При построении графиков были использованы значения параметров ДНК (I , K' , V), рассчитанные в работе [Якушевич и Краснобаева, 2005] для четырех видов однородных полинуклеотидных цепочек (см. таблицу 1).

Таблица 1

Вид цепочки	I 10^{-47} кг м ²	K' 10^{-20} Дж	V 10^{-20} Дж
Poly A	7607.03	227.07	2.09
Poly T	4862.28	155.52	1.43
Poly G	8217.44	220.28	3.12
Poly C	4106.93	149.77	2.12

Расстояние a между ближайшими основаниями предполагались равными 3.4 Å. Для всех четырех случаев было взято начальное значение скорости кинка $v = 200$ м/с, что значительно меньше скоростей звука в ДНК [Наким, Lindsay и Powell, 1984].

Из рис. 2 видно, что профили кинков (и антикинков), распространяющихся в цепочках poly-A и poly-T совпадают, аналогично совпадают профили кинков (антикинков) в poly-G и poly-C-цепочках. Решения уравнения (2) в трехмерном пространстве $\{\varphi, z, t\}$ показаны на рис. 3. Поверхности, отвечающие кинкам в poly-A, poly-T, poly-G и poly-C-цепочках (рис. 3а), показаны красным, синим, зеленым и черным цветом соответственно. Аналогичным образом показаны поверхности, отвечающие антикинкам (рис. 3б).

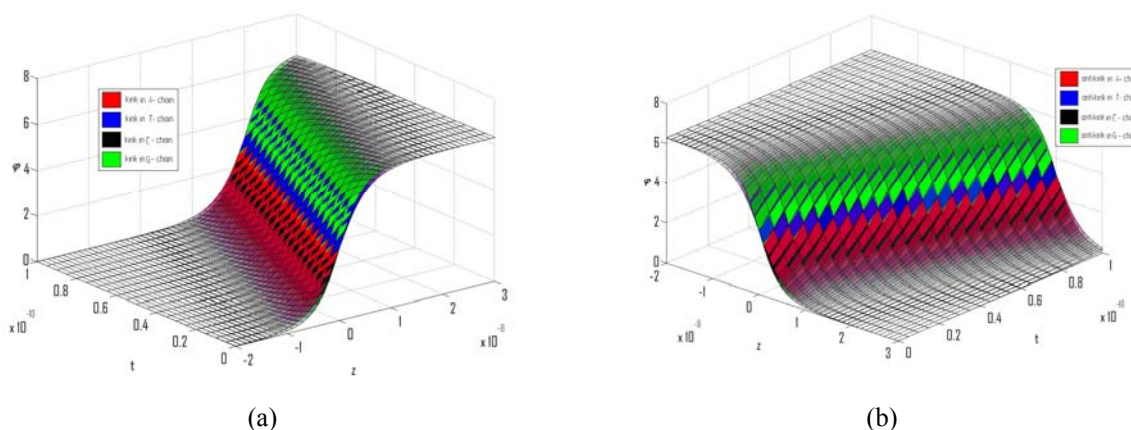


Рис. 3. Поверхности, отвечающие односолитонным решениям – кинкам (а) и антикинкам (б), рассчитанные для четырех видов однородных полинуклеотидных цепочек

4. Результаты аналитических и численных расчетов динамических характеристик кинков

Плотность энергии кинка. Плотность энергии определяется подынтегральным выражением в формуле (5)

$$\rho = I \left(\frac{\phi_t^2}{2} + \frac{c_0^2 \phi_z^2}{2} + \omega_0^2 (1 - \cos \phi) \right). \quad (18)$$

Подставив в (18) решение (3), получим

$$\rho = \frac{4\gamma^2 V}{ch^2((\gamma/d)(z - vt - z_0))}. \quad (19)$$

Графики плотности энергии кинка (и антикинка), рассчитанные для четырех видов однородных цепочек, представлены на рис. 4. Из рисунка видно, что кривые и поверхности плотности для кинков и антикинков совпадают. Линии и поверхности, отвечающие кинкам (и антикинкам) в poly-A, poly-T, poly-G и poly-C-цепочках, показаны красным, синим, зеленым и черным цветом соответственно.

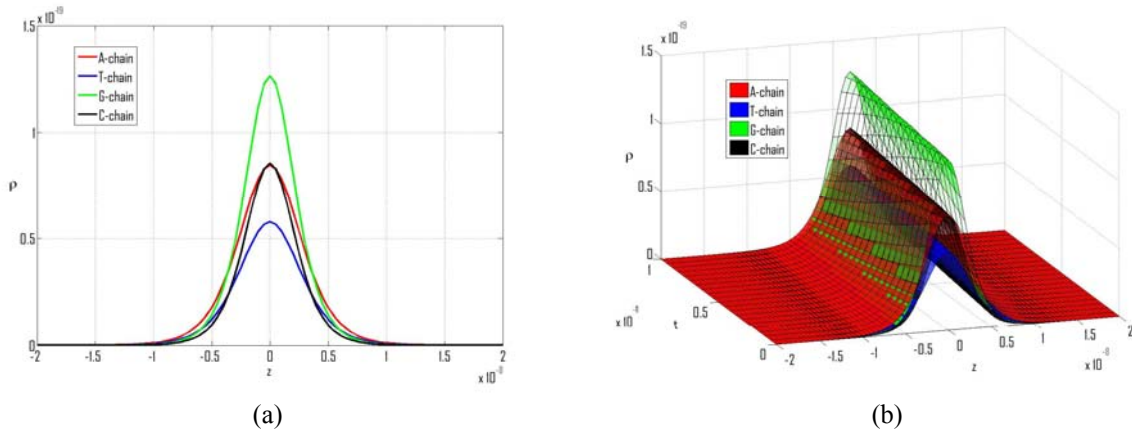


Рис. 4. Плотность энергии $\rho(z)$ кинков (антикинков) (а), поверхности плотности энергии $\rho(z, t)$ кинков (антикинков) (б) для четырех видов однородных полинуклеотидных цепочек

Полная энергия кинка. Зная плотность энергии, можем рассчитать полную энергию кинка:

$$E = \int_{-\infty}^{\infty} \rho(dz/a) = 8\gamma\sqrt{VK'}. \quad (20)$$

Сравнивая эту формулу с формулой (7), найдем энергию покоя кинка E_0 :

$$E_0 = 8\sqrt{VK'}. \quad (21)$$

Используя аналогию кинков и релятивистских частиц, определим массу кинка m_0 :

$$m_0 = E_0 / c_0^2 = \frac{8I}{a^2} \sqrt{V/K'}. \quad (22)$$

Значения энергии покоя E_0 и массы покоя кинков m_0 для разных видов цепочек представлены в таблице 2. Согласно данным таблицы, наибольшей энергией покоя (активации) обладают кинк и антикинк в цепочке poly-G, наименьшей – в цепочке poly-T.

Таблица 2

Вид цепочки	d 10^{-9} м (пар оснований)	E_0 10^{-18} Дж (ккал/моль)	m_0 10^{-25} кг	c_0 10^3 м/с
Poly-A	3.54 (10.42)	1.74 (250.79)	5.04	1.85
Poly-T	3.53 (10.41)	1.19 (171.42)	3.19	1.93
Poly-G	2.85 (8.39)	2.09 (301.66)	6.75	1.76
Poly-C	2.85 (8.38)	1.42 (204.64)	3.38	2.04

Плотность импульса. Плотность импульса p определяется подынтегральным выражением в формуле (8)

$$p = -I\phi_z\phi_t. \quad (23)$$

Подставляя в (23) решение (3), получим формулу для плотности импульса кинка:

$$p = \frac{4I\gamma^2 v}{d^2 \cdot ch^2(\gamma(z - vt + z_0))}. \quad (24)$$

Зная плотность импульса, рассчитаем полный импульс кинка:

$$P = \frac{8v\gamma}{c_0^2} \sqrt{VK}. \quad (25)$$

Полуширина кинка. Как уже упоминалось выше, полуширина (или размер) кинка определяется формулой $d = (K'a^2/V)^{1/2}$. Численные значения этой величины, рассчитанные для четырех видов однородных полинуклеотидных цепочек, представлены в таблице 2. Из этой таблицы видно, что полуширина кинка в цепочках poly-A и poly-T больше, чем в цепочках poly-G и poly-C. Скорее всего, это объясняется тем, что разрыв водородных связей между основаниями А и Т, необходимый для образования открытого состояния, требует меньше энергии, чем разрыв водородных связей между основаниями G и C.

5. Фазовый портрет кинков и антикинков

Уравнение (13), полученное из модельного уравнения (2) при помощи замены переменных (9), можно трактовать как уравнение движения Ньютона

$$\frac{d^2\phi}{d\xi^2} = F \quad (26)$$

для «частицы», движущейся под действием силы:

$$F = -\frac{\omega_0^2}{(v^2 - c_0^2)} \sin\phi \quad (27)$$

или, другими словами – в потенциальном поле

$$U(\phi) = \frac{\omega_0^2}{(v^2 - c_0^2)} (1 - \cos\phi). \quad (28)$$

Здесь переменная φ играет роль «координаты частицы», а переменная ξ - роль «времени».

Взяв формулу для φ (3) и рассчитав $\frac{d\varphi}{d\xi}$, мы построили траектории движения кинка

и антикинка на фазовой плоскости $\left\{ \frac{d\varphi}{d\xi}; \varphi \right\}$ и в трехмерном пространстве $\left\{ \frac{d\varphi}{d\xi}; \varphi; \xi \right\}$ (рис. 6).

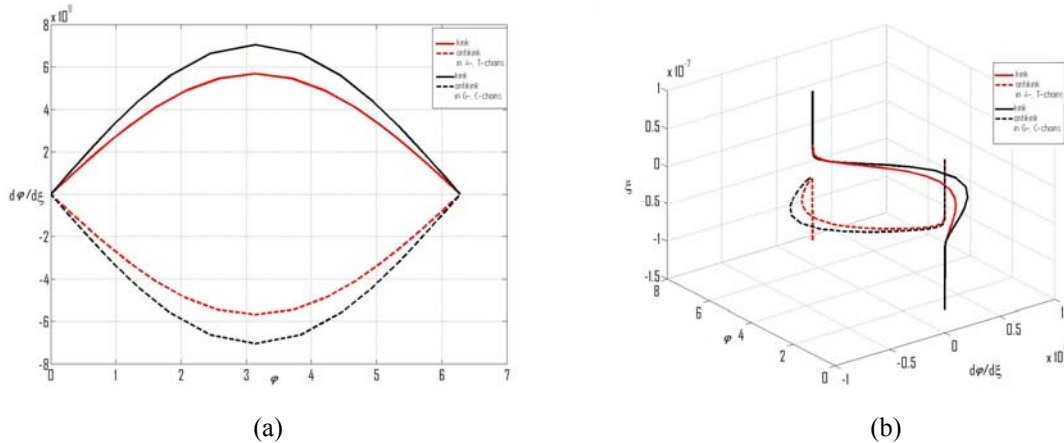


Рис. 6. Траектории движения кинка и антикинка на фазовой плоскости $\left\{ \frac{d\varphi}{d\xi}; \varphi \right\}$ (a) и в трехмерном

пространстве $\left\{ \frac{d\varphi}{d\xi}; \varphi; \xi \right\}$ (b). Красная сплошная линия отвечает случаю кинка в цепочках poly-A и poly-T,

черная сплошная – случаю кинка в poly-G и poly-C цепочках, красная штриховая – случаю антикинка в цепочках poly-A и poly-T, черная штриховая – случаю антикинка в poly-G и poly-C цепочках

Из рис. 6а видно, что кинк начинает свое движение на фазовой плоскости в точке $(0, 0)$, а антикинк – в точке $(2\pi, 0)$. Затем скорости кинка и антикинка возрастают до некоторого максимального значения. Затем скорость движения кинка убывает, и кинк останавливается в точке $(2\pi, 0)$, а антикинк – в точке $(0, 0)$.

6. Заключение

В данной работе выполнены аналитические и численные расчеты динамических свойств кинков и антикинков ДНК. Используя общие свойства уравнения, моделирующего динамику кинков и антикинков, найдены односолитонные решения этого уравнения и построены графики этих решений для четырех видов однородных полинуклеотидных цепочек. Рассчитаны масса кинков и антикинков, их энергия покоя и размеры, построены 2D- и 3D-графики плотности энергии кинков и антикинков, построены траектории движения кинков и антикинков в 2D- и 3D-формате.

Однако следует отметить, что все эти результаты получены для упрощенной модели ДНК. В этой модели рассматриваются колебания оснований в одной полинуклеотидной цепочке в некотором среднем поле другой цепочки. Также все цепочки рассматриваются как однородные, т. е. состоящие из одного типа азотистых оснований. Помимо этого в модели отсутствует учет диссипации энергии. Очевидно, что для учета этих факторов необходимо использовать более сложные и более реалистичные математические модели ДНК. Тем не менее отметим, что наработанные выше методы и подходы имеют более общее значение и могут быть успешно использованы и в случае более сложных моделей ДНК.

Список литературы

- Скотт Э., Чу Ф., Маклафлин Д. Солитон – новое понятие в прикладных науках // Э. Скотт Э. Волны в активных и нелинейных средах в приложении к электронике. – М.: «Советское радио», 1977. – С. 215–284
- Шаповалов А. В., Краснобаева Л. А. Солитоны уравнения синус-Гордона. Томск: Томский государственный университет, 2009. – 192 с.
- Якушевич Л. В., Краснобаева Л. А., Шаповалов А. В., Кинтеро Н. Р. Одно- и двухсолитонные решения уравнения синус-Гордона в приложении к ДНК // Биофизика. – 2005. – Т. 50, № 3. – С. 450–455.
- Englander S. W., Kallenbach N. R., Heeger A. J., Krumhansl J. A., Litwin S. Nature of the open state in long polynucleotide double helices: Possibility of soliton excitations // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1981. – V. 77, № 12. – P. 72222–72226.
- Hakim M.B., Lindsay S.M., Powell J. The speed of sound in DNA // Biopolymers. – 1984. – V. 23, № 7. – P. 1185–1192.
- Scott A. C, Nonlinear Klein-Gordon equation // Am. J. Phys. – 1969. – V. 37, № 1. – P. 52–61.