

УДК: 577.323

Динамика кинков, активированных в генах ADRB2, NOS1 и IL-5

Л. А. Краснобаева^{1,2,a}, И. А. Волков³, Л. В. Якушевич^{4,b}

¹Томский государственный университет,
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 36

²Сибирский государственный медицинский университет,
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2

³Научно-производственное предприятие «Стелс»,
Россия, 634055 г. Томск, пр. Развития, д. 3

⁴Институт биофизики клетки РАН,
Россия, 142290, Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, д. 3

E-mail: ^akla1983@mail.ru, ^byakushev@icb.psn.ru

Получено 12 марта 2012 г.

В данной работе метод концентраций применен к геному человека. Рассчитаны динамические характеристики трех различных генов (ADRB2, NOS1, IL-5) с установленным влиянием на течение бронхиальной астмы.

Ключевые слова: неоднородная ДНК, уравнение синус-Гордона, кинк, ген

Dynamics of kinks activated in the genes ADRB2, NOS1 and IL-5

L.A. Krasnobaeva^{1,2}, I.A. Volkov³, L.V. Yakushevich⁴

¹Tomsk State University, Lenin Prospekt, 36, Tomsk, 634050, Russia

²Siberian State Medical University, Moscovski Trakt, 2, Tomsk, 634050, Russia

³Scientific-Production Company «Stels», Razvitiya Prospect 3, Tomsk, 634055, Russia

⁴Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences, Institutskaya 3, Pushchino, Moscow Region, 142290, Russia

Abstract. – In this paper the method of concentrations is applied to the human genome. The dynamical characteristics of three different genes (ADRB2, NOS1, IL-5) with the established effect on bronchial asthma.

Keywords: inhomogeneous DNA, sine-Gordon equation, kink, gene

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2012, vol. 4, no. 2, pp. 391–399 (Russian).

Введение

Начало теоретическим исследованиям кинков ДНК было положено в 1980 году Инглэндером и соавторами [Englander et al., 1980], которые исследовали особенности динамики открытых состояний ДНК и использовали односолитонные решения уравнения синус-Гордона (кинки) в качестве математического образа таких состояний. Однако в модели Инглэндера рассматривался только однородный случай, когда все основания в полинуклеотидных цепочках ДНК одинаковые. Это означало, что коэффициенты уравнения синус-Гордона

$$I\phi_{tt} - K'a^2\phi_{zz} + V\sin\phi = 0 \quad (1)$$

можно было считать независимыми от последовательности оснований, т. е. константами. В уравнении (1) ϕ – угловое смещение оснований из положения равновесия, I – момент инерции оснований, K' – константа, характеризующая крутильную жесткость сахаро-фосфатной цепочки, a – расстояние между ближайшими основаниями в ДНК, V – энергия, необходимая для того, чтобы развернуть основание на 90° .

В действительности молекула ДНК, встречающаяся в природе, неоднородна, поскольку содержит четыре вида азотистых оснований: аденин (А), тимин (Т), гуанин (G) и цитозин (С), которые образуют последовательность, специфичную для каждого живого организма. Вопрос о том, как повлияет неоднородность на поведение кинка ДНК, исследовался во многих работах [Salerno, 1991; Salerno, Kivshar, 1994; Yakushevich, 1987; Yakushevich, 1991]. Однако зависимость от последовательности оснований вводилась там только в один из трех коэффициентов модельного уравнения (1). В работе [Якушевич, Краснобаева, 2008] был разработан новый подход, позволяющий учесть изменения, связанные с неоднородностью системы, во всех трех коэффициентах модельного уравнения. Он основан на использовании простого приема, с помощью которого коэффициенты (I, K', V) уравнения (1) можно определенным образом выразить, через концентрации C_A, C_T, C_G и C_C оснований А, Т, G и С соответственно и ввести, таким образом, концентрационную зависимость во все основные формулы, определяющие динамическое поведение кинков. Этот подход мы назвали методом концентраций. Он был успешно применен нами для сравнительного анализа динамических свойств промоторов A_1, A_2 и A_3 бактериофага T7, а также различных бинарных последовательностей [Yakushevich, Krasnobaeva, 2008].

В настоящей работе мы распространяем этот подход на геном человека и рассчитываем динамические характеристики трех различных генов (ADRB2, NOS1, IL-5) с установленным влиянием на течение бронхиальной астмы [Lammers et al., 1992; Чучалина, 2002].

Модель неоднородной ДНК

В качестве динамической модели ДНК возьмем уравнение синус-Гордона (1), дополненное двумя слагаемыми в правой части, имитирующими эффекты диссипации и действие постоянного внешнего поля:

$$I\phi_{tt} - K'a^2\phi_{zz} + V\sin\phi = -\beta\phi + F_0. \quad (2)$$

Здесь β – коэффициент диссипации, F_0 – константа, моделирующая действие обобщенной внешней силы. Действуя далее в рамках метода концентраций [Якушевич, Краснобаева, 2008], заменим постоянные коэффициенты I, K', V модифицированного уравнения синус-Гордона (2) функциями, зависящими от набора концентраций $C = \{C_A, C_T, C_G, C_C\}$ оснований А, Т, G и С соответственно

$$I(C)\phi_{tt} - K'(C)a^2\phi_{zz} + V(C)\sin\phi = -\beta\phi + F_0. \quad (3)$$

Концентрационная зависимость функций $I(\mathbf{C})$, $K'(\mathbf{C})$, $V(\mathbf{C})$ предполагается линейной

$$\begin{aligned} I(\mathbf{C}) &= I_A C_A + I_T C_T + I_G C_G + I_C C_C; \\ K'(\mathbf{C}) &= K'_A C_A + K'_T C_T + K'_G C_G + K'_C C_C; \\ V(\mathbf{C}) &= V_A C_A + V_T C_T + V_G C_G + V_C C_C. \end{aligned} \tag{4}$$

Теперь, для расчета динамических характеристик кинков, распространяющихся вдоль неоднородных полинуклеотидных цепочек ДНК, можно воспользоваться формулами, полученными нами ранее для однородных полинуклеотидных цепочек [Якушевич и Краснобаева, 2007], заменив постоянные коэффициенты I , K' , V функциями $I(\mathbf{C})$, $K'(\mathbf{C})$, $V(\mathbf{C})$.

В результате решение модифицированного уравнения (3) запишется в виде

$$\varphi_k(z, t; \mathbf{C}) = 4 \arctg \{ \exp[(\gamma(\mathbf{C}) / d(\mathbf{C})) \cdot (z - v_k(t) \cdot t)] \}, \tag{5}$$

где $v_k(t)$ – скорость кинка,

$$\gamma(\mathbf{C}) = \{1 - [v_k(t) / (C_0(\mathbf{C}))]^2\}^{-1/2}, \tag{6}$$

$$C_0(\mathbf{C}) = [K'(\mathbf{C})a^2 / I(\mathbf{C})]^{1/2} \text{ – скорость звука,} \tag{7}$$

$$d(\mathbf{C}) = [K'(\mathbf{C})a^2 / V(\mathbf{C})]^{1/2} \text{ – размер кинка.} \tag{8}$$

Формулы для энергии покоя, массы покоя и плотности энергии кинка приобретут вид

$$E_0(\mathbf{C}) = 8\sqrt{K'(\mathbf{C}) \cdot V(\mathbf{C})}, \tag{9}$$

$$m_0(\mathbf{C}) = \frac{8 \cdot I(\mathbf{C})}{a^2} \sqrt{\frac{V(\mathbf{C})}{K'(\mathbf{C})}}, \tag{10}$$

$$\rho_H(z, t; \mathbf{C}) = \frac{4\gamma^2(\mathbf{C})V(\mathbf{C})}{\text{ch}^2 \{ \gamma(\mathbf{C}) \exp[(\gamma(\mathbf{C}) / d(\mathbf{C})) \cdot (z - v_k(t) \cdot t)] \}}. \tag{11}$$

Наконец, формула для скорости, с которой кинк распространяется вдоль неоднородной полинуклеотидной цепочки, будет определяться выражением

$$v_k(t; \mathbf{C}) = \frac{\left[\left(v_0 \gamma_0(\mathbf{C}) - \frac{C_0(\mathbf{C}) F_0 \pi}{4\beta} \sqrt{\frac{I(\mathbf{C})}{V(\mathbf{C})}} \right) \exp\left(-\frac{\beta}{I(\mathbf{C})} t \right) + \frac{C_0(\mathbf{C}) F_0 \pi}{4\beta} \sqrt{\frac{I(\mathbf{C})}{V(\mathbf{C})}} \right]}{\sqrt{1 + \left[\left(\frac{v_0}{C_0(\mathbf{C})} \gamma_0(\mathbf{C}) - \frac{F_0 \pi}{4\beta} \sqrt{\frac{I(\mathbf{C})}{V(\mathbf{C})}} \right) \exp\left(-\frac{\beta}{I(\mathbf{C})} t \right) + \frac{F_0 \pi}{4\beta} \sqrt{\frac{I(\mathbf{C})}{V(\mathbf{C})}} \right]^2}}. \tag{12}$$

Здесь v_0 – начальная скорость кинка, $\gamma(\mathbf{C}) = \{1 - [v_0(t) / (C_0(\mathbf{C}))]^2\}^{-1/2}$.

Если в (12) положить $F_0 = 0$, то получим формулу для скорости кинка в условиях действия только эффектов диссипации. С помощью этого выражения можно определить путь (S), который пройдет кинк, и время жизни кинка (τ):

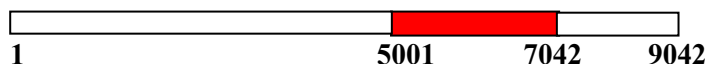
$$S(\mathbf{C}) = \frac{I(\mathbf{C})C_0(\mathbf{C})}{\beta} \ln \left[\frac{v_0 \gamma_0}{C_0(\mathbf{C})} + \sqrt{1 + \frac{v_0^2 \gamma_0^2}{C_0^2(\mathbf{C})}} \right], \tag{13}$$

$$\tau(\mathbf{C}) = \frac{I(\mathbf{C})}{\beta}. \tag{14}$$

Динамические характеристики кинков, активированных в генах ADRB2, NOS1, IL-5

Рассмотрим три гена ADRB2, NOS1, IL-5 генома человека с установленным влиянием на течение бронхиальной астмы [Lammers et al., 1992; Чучалина, 2002]. Последовательность первого гена ADRB2 [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NG_016421.1] обозначим буквой R, второго гена NOS1 [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NM_001204218.1] – буквой S и третьего гена IL-5 [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/NM_175724.2] – буквой L.

Ген ADRB2



Ген NOS1



Ген IL-5



Рис. 1. Схематическое изображение трех генов

Согласно изложенному методу концентраций, рассчитаем сначала количество оснований разных видов (A, T, G и C) и общее количество оснований в последовательностях R, S и L. Результаты расчетов представлены в таблице 1.

Таблица 1

| Вид последовательности | N_A | N_T | N_G | N_C | N |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| R | 476 | 534 | 502 | 530 | 2042 |
| S | 3028 | 2833 | 3135 | 3295 | 12291 |
| L | 589 | 584 | 419 | 460 | 2052 |

Данные о концентрациях оснований (C_A , C_T , C_G и C_C) в каждой из последовательностей, необходимые для проведения перерасчета коэффициентов, представлены в таблице 2.

Таблица 2

| Вид последовательности | C_A | C_T | C_G | C_C |
|------------------------|-------|-------|-------|-------|
| R | 0,23 | 0,26 | 0,25 | 0,26 |
| S | 0,25 | 0,23 | 0,26 | 0,27 |
| L | 0,29 | 0,28 | 0,20 | 0,22 |

Вспользуемся вспомогательными данными о значениях коэффициентов I , K' и V (см. таблицу 3), полученными в работе [Якушевич и др., 2005] для однородных полинуклеотидных цепочек, и пересчитаем коэффициенты $I(C)$, $K'(C)$, $V(C)$ для последовательностей R, S и L согласно формулам (4) (см. таблицу 4).

Таблица 3

| Вид оснований, образующих однородную цепочку | Параметры однородной ДНК | | |
|--|---|--------------------------|-------------------------|
| | I (10^{-47} кг·м ²) | K' (10^{-20} Нм) | V (10^{-20} Дж) |
| Аденин | 7607,03 | 227,07 | 2,09 |
| Тимин | 4862,28 | 155,52 | 1,43 |
| Гуанин | 8217,44 | 220,28 | 3,12 |
| Цитозин | 4106,93 | 149,77 | 2,12 |

Таблица 4

| Вид последовательности | Параметры неоднородной ДНК | | |
|------------------------|---|--------------------------|-------------------------|
| | I (10^{-47} кг·м ²) | K' (10^{-20} Нм) | V (10^{-20} Дж) |
| R | 6135,97 | 186,67 | 2,18 |
| S | 6265,49 | 190,25 | 2,24 |
| L | 6114,49 | 186,40 | 2,10 |

а) Энергия покоя, масса покоя и размер кинков

Подставив данные из таблицы 3 в формулы (6)–(11), рассчитаем динамические характеристики кинка, такие как энергия покоя кинка (E_0), масса покоя кинка (m_0) и размер кинка (d). Результаты этих вычислений, а также результаты расчета скорости звука (C_0) представлены в таблице 5.

Таблица 5

| Вид последовательности | d (Å) | E_0 (ккал/моль) / (10^{-20} Дж) | m_0 (10^{-27} кг) | C_0 (м/с) |
|------------------------|------------|---|---------------------------|----------------|
| R | 31,44 | 232,18/161,52 | 459,28 | 1875,32 |
| S | 31,37 | 237,13/164,96 | 469,97 | 1873,53 |
| L | 32,06 | 227,35/158,16 | 448,80 | 1877,26 |

Из этой таблицы видно, что самая низкая энергия покоя у кинка, активированного в последовательности L, а наибольшая энергия покоя у кинка, активированного в последовательности S. Разница составляет 9,78 Дж (или 6,8 ккал/моль). Таким образом, можно утверждать, что с энергетической точки зрения легче всего возбудить кинк в последовательности L, а труднее всего – в последовательности S. Заметим также, что масса кинка, активированного в последовательности S, самая большая, а размер – самый маленький.

б) Плотность энергии кинков

Используя формулу (11) и значения динамических параметров из таблицы 4, получим зависимость плотности энергии ($\rho_H(z, t; (C))$) кинка для последовательностей R, S и L. Результаты вычислений представлены на рис. 2.

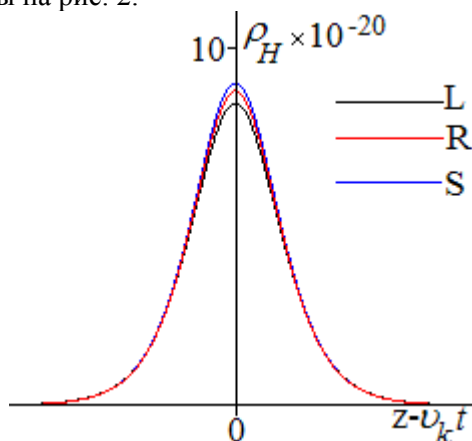


Рис. 2. Плотность энергии кинков ($\rho_H(z, t; (C))$), активированных в последовательностях R, S и L. Расчеты выполнены для начальной скорости кинка $v_k = 189$ м/с

Численные оценки высоты пиков плотности энергии кинков ($\bar{\rho}_H$), распространяющихся вдоль последовательностей R, S и L, представлены в таблице 6.

Таблица 6

| Вид последовательности | $\bar{\rho}_H$ (ккал/моль)/(10 ⁻²⁰ Дж) |
|------------------------|--|
| R | 12,68/8,82 |
| S | 12,98/9,03 |
| L | 12,18/8,47 |

Из этой таблицы видно, что наибольшая высота пика отвечает последовательности S, а наименьшая – последовательности L.

с) Скорости кинков

При $F_0 = 0$ формула (12) позволяет получить оценки изменения скорости кинка под действием только эффектов диссипации. Результаты расчетов, выполненных для этого случая, представлены на рис. 3.

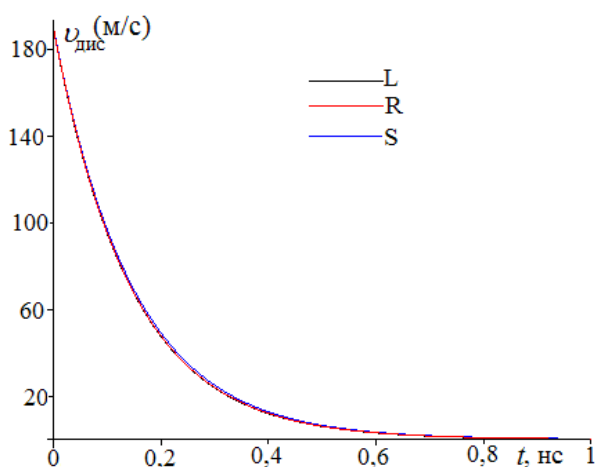


Рис. 3. Скорость кинков, активированных в последовательностях R, S и L. Расчеты выполнены с учетом эффектов диссипации ($\beta = 4,25 \times 10^{-34}$ (Дж·с)), при отсутствии внешнего воздействия ($F_0 = 0$) и для начальной скорости кинка $v_k = 189$ м/с

Из рисунка 3 видно, что кривые, отражающие убывание скорости кинков в трех последовательностях (R, S и L), практически совпадают.

Подставляя численные значения параметров ДНК из таблицы 4 и значения $\beta = 4,25 \times 10^{-34}$ в формулы (13), (14) и выбирая $v_0 = 189$ м/с, оценим путь (S) и время жизни (τ) кинка. Результаты расчетов представлены в таблице 7.

Таблица 7

| Вид последовательности | S (п.о.) | τ (нс) |
|------------------------|------------|-------------|
| R | 81 | 0,14 |
| S | 83 | 0,15 |
| L | 81 | 0,14 |

Из этой таблицы видно, что расстояния, которые кинк сможет пройти в последовательностях R и L, одинаковые, и они на две пары оснований меньше расстояния, которое кинк пройдет в последовательности S.

Скорость движения кинка вдоль последовательностей R, S и L под действием постоянной внешней силы, но в отсутствие диссипации ($\beta = 0$) описывается формулой (12). Результаты расчетов, выполненных для этого случая, представлены на рис. 4.

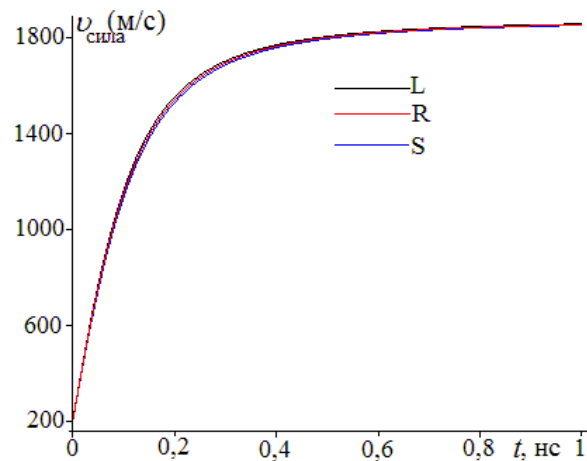


Рис. 4. Скорость кинков, активированных в последовательностях R, S и L. Расчеты выполнены с учетом действия постоянной внешней силы ($F_0 = 3,12 \times 10^{-22}$), при условии отсутствия эффектов диссипации ($\beta = 0$) и для начальной скорости кинка $v_k = 189$ м/с

Из рисунка 4 видно, что скорость кинков во всех трех последовательностях возрастает, приближаясь к постоянному значению, равному скорости звука, примерно за время, равное $\Delta t_{\text{сила}} \cong 0,9$ нс. Видно, что и в этом случае кривые мало отличаются друг от друга.

С помощью формулы (12) и данных о динамических параметрах, представленных в таблице 4, построим временную зависимость скорости кинка, при одновременном действии и диссипации, и постоянного внешнего воздействия (рис. 5).

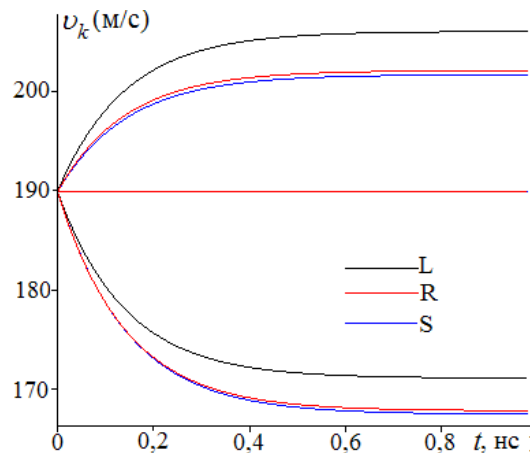


Рис. 5. Зависимость скорости кинков от времени, активированных в последовательностях R, S и L. Расчеты выполнены при $\beta = 4,25 \times 10^{-34}$ Дж с, $v_k = 189$ м/с и трех модельных значениях внешнего воздействия: F_0 : $F_0 = 2,9 \times 10^{-23}$; $F_0 = F_0^{\text{крит}}$ и $F_0 = 3,5 \times 10^{-23}$

Из графика, представленного на рис. 5, видно, что при $F_0 = 2,9 \times 10^{-23}$ Дж скорость кинка убывает, при $F_0 = F_0^{\text{крит}}$ скорость кинка постоянна и равна начальной скорости $v_0 = 189$ м/с, а при $F_0 = 3,5 \times 10^{-23}$ Дж скорость кинка возрастает. Такое поведение наблюдается для всех трех последовательностей. Значение $F_0^{\text{крит}}$ для каждой последовательности определяется формулой Мак-Лафлина–Скотта [Мак-Лафлин и Скотт, 1981]

$$F_0^{\text{крит}}(C) = \frac{4\beta}{\pi} \gamma_0 \frac{v_0}{C_0(C)} \sqrt{\frac{V(C)}{I(C)}}. \tag{15}$$

Численные оценки $F_0^{\text{крит}}$ собраны в таблице 8.

Таблица 8

| Вид последовательности | $F_0^{\text{крит}}$ (С) (10^{-23} Дж) |
|------------------------|---|
| R | 3,29 |
| S | 3,29 |
| L | 3,22 |

Заметим, что в отличие от двух предыдущих случаев (рис. 3 и рис. 4) кривые изменения скорости кинков, представленные на рис. 5, заметно отличаются друг от друга. Это отличие пропадает только при $F_0 = F_0^{\text{крит}}$.

Заключение

В настоящей работе рассчитаны динамические характеристики трех различных генов (ADRB2, NOS1, IL-5), известных своим влиянием на течение бронхиальной астмы.

Оценки значений таких динамических характеристик, как энергия покоя, масса покоя и размер кинков (таблица 5), свидетельствуют о различии этих значений для разных генов, хотя эти различия и невелики.

Показано, что графики плотности энергии (рис. 2) и графики изменения скорости кинка, рассчитанные только с учетом эффектов диссипации (рис. 3) или только с учетом постоянной внешней силы (рис. 4), практически не отличаются друг от друга. В то время как одновременное «включение» и эффектов диссипации, и постоянной внешней силы приводит к заметным отличиям кривых изменения скорости кинка, рассчитанных для различных генов.

Суммируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что а) легче всего возбудить кинк в последовательности L (см. данные таблицы 5), а труднее всего – в последовательности S; б) уменьшение скорости кинка в последовательности L происходит медленней, чем в последовательностях R и S (см. нижние кривые на рис. 5). Таким образом, наиболее благоприятные условия для возбуждения и существования кинков наблюдаются в гене IL-5 по сравнению с генами ADRB2 и NOS1.

Список литературы

- Мак-Лафлин Д., Скотт Э. Солитоны в действии. – Под ред. Лонгрена К., Скотт Э. – М.: Мир, 1981. – 268 с.
- Чучалина А. Г. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. – М.: Изд-во «Атмосфера», 2002. – 160 с.
- Якушевич Л. В., Краснобаева Л. А. Особенности динамики кинка в неоднородной ДНК // Биофизика. – 2008. – Т. 53, №1. – С. 36–41.
- Якушевич Л. В., Краснобаева Л. А. Влияние диссипации и внешнего поля на динамику локальных конформационных возмущений в ДНК // Биофизика. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 237–243.
- Якушевич Л. В., Краснобаева Л. А., Шаповалов А. В., Кинтеро Н. Р. Одно- и двухсолитонные решения уравнения синус-Гордон в приложении в ДНК // Биофизика. – 2005. – Т. 50. – С. 450–455.
- Englander S. W., Kallenbach N. R., Heeger A. J., Krumhansl J. A., Litwin A. Nature of the open state in long polynucleotide double helices: possibility of soliton excitations // Proc. Natl. Acad. Sci. – 1980. – V. 77. – P. 7222–7226.

- Homo sapiens adrenoceptor beta 2, surface (ADRB2), RefSeqGene on chromosome 5.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NG_016421.1
- Homo sapiens nitric oxide synthase 1 (neuronal) (NOS1), transcript variant 2, mRNA.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_001204218.1
- Homo sapiens interleukin 5 receptor, alpha (IL5RA), transcript variant 2, mRNA.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_175724.2
- Lammers J. W. J., Barnes P. J., Chung K. F.* Non-adrenergic, non-cholineergic airway inhibitory nerves // *Eur. Respir. J.* – 1992. – V. 5. – P. 239–246.
- Salerno M.* Discrete model for DNA-promotor dynamics // *Phys. Rev. A.* – 1991. – V. 44. – P. 5292–5297.
- Salerno M., Kivshar Yu. S.* DNA promoters and nonlinear dynamics // *Phys. Letters A.* – 1994. – V. 193. – P. 263–266.
- Yakushevich L. V.* The effects of damping, external field and inhomogeneity on the nonlinear dynamics of biopolymers // *Stud. Biophys.* – 1987. – V. 121. – P. 201–207.
- Yakushevich L. V.* Investigation of a system of nonlinear equation simulating DNA torsional dynamics // *Stud. Biophys.* – 1991. – V. 140. – P. 163–170.
- Yakushevich L. V., Krasnobaeva L. V.* A new approach to studies of non-linear dynamics of kinks activated in inhomogeneous polynucleotide chains // *International Journal of Nonlinear Mechanics.* – 2008. – V. 43, №10. – P. 1074–1081.