

УДК: 519.8

## Динамические свойства полинуклеотидной цепи, состоящей из двух неодинаковых однородных последовательностей, разделенных границей

А. А. Гриневич, А. А. Рясик<sup>а</sup>, Л. В. Якушевич

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

E-mail: <sup>а</sup> arc7an@gmail.com

Получено 5 февраля 2013 г.

Для исследования динамики неоднородной полинуклеотидной цепочки ДНК была использована упрощенная Y-модель с нулевым диссипативным членом. На основе этой модели с помощью численных методов были проведены расчеты, демонстрирующие поведение нелинейного конформационного возмущения (кинка), распространяющегося вдоль неоднородной полинуклеотидной цепи, состоящей из двух разных однородных последовательностей нуклеотидов. Как показал численный анализ, нелинейное возмущение в виде кинка, распространяющееся вдоль рассматриваемой модельной молекулы ДНК, может вести себя тремя разными способами. При достижении границы между двумя однородными последовательностями, состоящими из разных типов оснований, кинк может: а) отразиться, б) пройти границу с ускорением (увеличить скорость), в) пройти границу с замедлением (уменьшить скорость).

Ключевые слова: солитоны, ДНК, Y-модель, уравнение синус-Гордона, численные методы

## The dynamics of polynucleotide chain consisting of two different homogeneous sequences, divided by interface

A. A. Grinevich, A. A. Ryasik, L. V. Yakushevich

*Institute of cell biophysics, 3 Institutskaya street, Puschino, 142290, Russia*

**Abstract.** — To research dynamics of inhomogeneous polynucleotide DNA chain the Y-model with no dissipation term was used. Basing on this model using numerical methods calculations were carried out, which have shown the behaviour of nonlinear conformational excitation (kink), spreading along the inhomogeneous polynucleotide chain, consisting of two different homogeneous nucleotide sequences. As numerical analysis shows there are three ways of behaviour of the nonlinear kink excitation spreading along the DNA chain. After reaching the interface between two homogeneous sequences consisting of different types of bases kink can a) reflect, b) pass the interface with acceleration (increase its velocity), c) pass the interface with deceleration (decrease its velocity).

Keywords: solitons, DNA, Y-model, sine-Gordon equation, numerical methods

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2013, vol. 5, no. 2, pp. 241–253 (Russian).

## Введение

Молекула ДНК, как уникальный элемент хранения, реализации и передачи генетической информации в живых клетках, представляет несомненный интерес для широкого круга исследователей из различных областей биологии и медицины. Особенностью строения ДНК является ее относительно простое устройство. Структура этого биополимера, состоящего всего из четырех мономеров, различающихся между собой типами азотистых оснований (аденин, гуанин, тимин, цитозин), представляет собой двухцепочечное спиральное образование, каждая цепочка которого образуется полимеризацией соответствующих нуклеотидов по фосфодиэфирным связям между 3'-гидроксильной группой дезоксирибозы одного нуклеотида и 5'-фосфатной группой другого соседнего нуклеотида. Объединение цепочек в двойную спираль происходит по принципу комплементарности азотистых оснований (аденин-тимин, гуанин-цитозин), соединяемых между собой водородными связями [Watson, Crick, 1953; Ghosh, Bansal, 2003]. Специфика такого объединения полинуклеотидных цепочек заключена, с одной стороны в том, что азотистые основания направлены внутрь спирали, тем самым ограничивая к себе доступ различным соединениям, в том числе и повреждающим мутагенам, с другой стороны, наличие двух идентичных полинуклеотидных цепей является ключевым моментом в процессах репарации и репликации ДНК [Razqallah, 2008; Bell, Dutta, 2000].

Известно, что молекула ДНК обеспечивает несколько базовых функций, определяющих основные принципы размножения и развития клеток живых организмов. К ним относятся: хранение, передача и реализация генетической информации. Все эти функции напрямую связаны с процессами ДНК-белкового взаимодействия. А именно, процессами репарации, репликации, транскрипции (при синтезе мРНК) и рекомбинации.

Узнавание определенных участков на молекуле ДНК различными белково-ферментными комплексами — это ключевой момент ДНК-белкового взаимодействия. Например, при транскрипции генов РНК-полимераза должна знать, откуда начинать транскрипцию (узнавание промоторной последовательности) и где ее заканчивать (узнавание терминаторной последовательности) [Cheetham, Steitz, 2002]. Физико-химические факторы, определяющие процессы узнавания, до сих пор до конца не раскрыты. Наиболее широко распространенная гипотеза, объясняющая способы взаимодействия протеинов (например, транскрипционных факторов) с молекулой ДНК, предполагает неспецифическое связывание определенного белка с одной из нитей открытого (расплетенного) участка двойной спирали, образующегося в результате ее спонтанного открывания из-за тепловых флуктуаций. Эти же тепловые флуктуации способны перебрасывать связавшийся белок с одного открытого участка на другой, приводя к его «скольжению» вдоль молекулы ДНК. Такое движение происходит до тех пор, пока белок не встретит соответствующую операторную последовательность, где он может реализовать свою функцию. Каким образом происходит неспецифическое связывание — не вполне ясно. Известно только, что оно в значительной степени зависит от концентрации солей в окружающем растворе и во многих случаях обладает кооперативным эффектом [von Hippel, 2007]. Все это говорит о том, что понимание механизмов, связанных со структурно-функциональными особенностями ДНК-белковых комплексов, является важной и актуальной на сегодняшний день проблемой молекулярной и клеточной биологии.

Очевидно, что процессы узнавания или процессы докинга белков с ДНК напрямую зависят от структурно-динамических свойств самой молекулы ДНК. Структура этого биополимера исследована довольно хорошо, в то время как динамические особенности его конформационных изменений продолжают активно изучаться. Существенный вклад в описание динамических свойств ДНК дает исследование локальной динамики полинуклеотидных цепочек, образующих двойную спираль ДНК. Именно учет взаимодействий между соседними основаниями для выbranной цепочки, а также рассмотрение различных видов движений оснований относительно

сахаро-фосфатного остова (вращательных или колебательных) может сказать нам, например, какова динамика локального расплетания (образования открытого состояния) двойной спирали ДНК, происходящего практически при любых ДНК-белковых взаимодействиях.

Для изучения конформационной динамики макромолекул наряду с другими широко используются теоретические подходы. Ключевым моментом здесь является выбор адекватного модельного представления исследуемого объекта. Современные вычислительные возможности позволяют рассматривать динамику молекул на атомном, или даже на квантово-химическом уровнях. Вместе с тем, использование таких детальных моделей для описания крупномасштабных структурных изменений в биомолекулах требует огромных вычислительных ресурсов и может быть избыточным. Наша цель — это попытаться, с привлечением численных методов, разобраться с тем, как развитие крупномасштабных структурных изменений, включающих десятки пар оснований, и порождаемых локальной динамикой отдельных нуклеотидов, может зависеть от типа этих нуклеотидов. В свете изложенной проблемы, нам представляется удобным и обоснованным использование более простых моделей ДНК, которые, тем не менее, учитывают характерные динамические особенности отдельных нуклеотидов.

В данной работе для исследования динамики неоднородной полинуклеотидной цепочки ДНК была использована упрощенная Y-модель [Yakushevich, 1989; Якушевич, 2007] с нулевым диссипативным членом. Эта типичная маятниковая модель, описывающая динамику одной полинуклеотидной цепи в поле другой без учета их спиральной структуры. Рассматривая вращательные движения оснований вокруг сахаро-фосфатного остова, Y-модель хорошо подходит для моделирования открытых состояний ДНК [Englander et. al., 1980]. На основе этой модели с использованием численных методов нами были проведены расчеты, демонстрирующие поведение нелинейного конформационного возмущения (кинка), распространяющегося вдоль неоднородной полинуклеотидной цепи, состоящей из двух последовательностей нуклеотидов. Место соединения последовательностей назовем границей. Исследования особенностей прохождения кинка через границу позволяют изучить зависимость динамических свойств неоднородной полинуклеотидной цепи от типа входящих в ее состав оснований.

## Методы

В работе была рассмотрена Y-модель без диссипации, учитывающая только вращательные степени свободы оснований вокруг сахаро-фосфатного остова одной цепочки в эффективном потенциальном поле, создаваемом комплементарной последовательностью второй цепочки. В этом случае вращательная динамика оснований может быть описана уравнением синус-Гордона (СГ):

$$I \frac{\partial^2 \phi}{\partial t^2} - Ka^2 \frac{\partial^2 \phi}{\partial z^2} + V \sin \phi = 0, \quad (1)$$

здесь  $\phi(z, t)$  — угол поворота азотистого основания, зависящий от координаты  $z$ , которая определяет положение основания в последовательности, и от времени  $t$ ,  $I$  — момент инерции основания,  $V$  — эффективный потенциал взаимодействия с комплементарной цепочкой,  $K$  — крутильная жесткость сахаро-фосфатного остова,  $a$  — расстояние между основаниями.

Известно, что в приближении бегущей волны,двигающейся со скоростью  $v$ , это уравнение может иметь односолитонное решение в виде кинка (+) или антикинка (-) [Буллаф, Кодри, 1983]:

$$\varphi(z, t) = 4 \operatorname{arctg} \left\{ \exp \left[ \pm \frac{\gamma}{d} (z - vt - z_0) \right] \right\}, \quad (2)$$

здесь  $\gamma = 1/\sqrt{1 - v^2/c_0^2}$ ,  $c_0 = \sqrt{Ka^2/I}$  — скорость звука для ДНК,  $d = \sqrt{Ka^2/V}$  — полуширина кинка/антикинка,  $z_0$  — сдвиг относительно начала координат, который полагался равным нулю ( $z_0 = 0$ ) для упрощения описания.

Структура модельной молекулы ДНК с неоднородной последовательностью нуклеотидов выбиралась в следующем виде. Предполагалось, что основная цепочка состоит из двух однородных последовательностей нуклеотидов, следующих друг за другом (рис. 1), и разделенных между собой границей. Вторая цепочка строилась по комплементарному принципу.

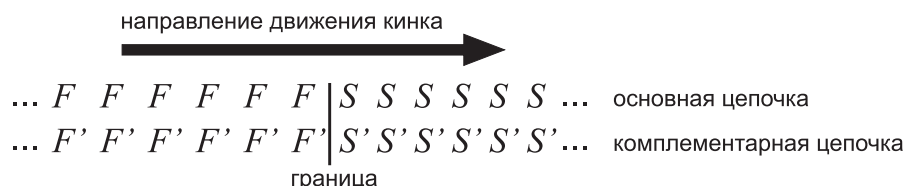


Рис. 1. Модельная молекула ДНК. Основная цепочка состоит из двух однородных последовательностей, следующих друг за другом. Буквами  $F$  и  $S$  обозначены нуклеотиды в первой и второй однородных последовательностях.  $F'$  и  $S'$  — нуклеотиды в комплементарных последовательностях. Стрелкой вверху указано направление движения кинка — слева направо

Исследование динамических свойств модельной молекулы ДНК проводилось при помощи изучения движения кинка вдоль основной цепочки. Предполагалось, что сначала кинк двигался из бесконечности по первой однородной нуклеотидной последовательности в сторону границы слева направо. Цель численного эксперимента — выявить, как будет вести себя кинк на границе: отразится от границы или продолжит движение. Как при этом изменится его скорость?

В уравнении (1) каждому виду нуклеотидов, составляющих однородные последовательности по обе стороны от границы, соответствует собственный набор коэффициентов:  $I$ ,  $K$  и  $V$ . При рассмотрении динамики нуклеотидов на границе коэффициенты уравнения (1) менялись скачкообразно.

Начальные условия выбирались в виде кинка, и, исходя из решения (2) уравнения СГ (1), имели вид:

$$\phi(z \in [z_L, z_R], 0) = 4 \arctan \left[ \exp \left( \frac{\gamma_F}{d_F} z \right) \right], \quad (3)$$

$$\phi_t(z \in [z_L, z_R], 0) = \frac{-2v\gamma_F}{d_F \cosh(\gamma_F z / d_F)}. \quad (4)$$

Аналогичным образом выбирались и граничные (краевые) условия

$$\phi(z_L, t) = 4 \arctan \left[ \exp \left( \frac{\gamma_F}{d_F} (z_L - vt) \right) \right], \quad (5)$$

$$\phi(z_R, t) = 4 \arctan \left[ \exp \left( \frac{\gamma_F}{d_F} (z_R - vt) \right) \right].$$

Здесь  $z \in [z_L, z_b] \cup (z_b, z_R]$ , где  $z_b$  — координата границы, разделяющей две однородные последовательности нуклеотидов. Индекс у коэффициентов  $\gamma$  и  $d$  относится к первой ( $F$ ) последовательности нуклеотидов (см. рис. 1), а индексы  $L$  и  $R$  обозначают левый и правый края рассматриваемой цепочки.

Для решения уравнения (1) с начальными и граничными условиями (3)–(5) использовался численный метод конечно-разностных схем. При этом предварительно уравнение (1) и условия (3)–(5) приводились к безразмерному виду с использованием замены переменных:  $z \rightarrow z' = (\sqrt{V/(Ka^2)})z$ ,  $t \rightarrow t' = (\sqrt{V/I})t$ . Затем для безразмерных переменных  $z'$  и  $t'$  строилась

прямоугольная сетка:

$$\omega_h = \{z'_j = jh, j = 0, 1, \dots, N_z\}, \quad \omega_\tau = \{t'_i = i\tau, i = 0, 1, \dots, N_t\}, \quad (6)$$

$$\omega_{h\tau} = \omega_h \times \omega_\tau, \quad h = 1/N_z, \quad \tau = 1/N_t,$$

где  $b$  — индекс, соответствующий координате границы между последовательностями  $z_b$ . Вводилось обозначение  $u_j^i$  для значений сеточной функции  $\phi$  в узлах  $(z'_j, t'_i)$ , определенной на сетке 6. Проводилась замена производных по времени и координате на разностные выражения. При этом использовался метод Кранка–Николсона, содержащий в себе явную и неявную разностные схемы с различными весовыми коэффициентами. В результате уравнение (1) было переписано в безразмерном разностном виде:

$$u_j^{i+1} - 2u_j^i + u_j^{i-1} = \left(\frac{\tau}{h}\right)^2 \left[ \theta (u_{j+1}^{i+1} - 2u_j^{i+1} + u_{j-1}^{i+1}) + (1 - \theta) (u_{j+1}^i - 2u_j^i + u_{j-1}^i) \right] - \tau^2 \sin(u_j^i), \quad (7)$$

$$1 \leq i \leq N_t - 1, \quad 1 \leq j \leq b,$$

$$u_j^{i+1} - 2u_j^i + u_j^{i-1} = \left(\alpha \frac{\tau}{h}\right)^2 \left[ \theta (u_{j+1}^{i+1} - 2u_j^{i+1} + u_{j-1}^{i+1}) + (1 - \theta) (u_{j+1}^i - 2u_j^i + u_{j-1}^i) \right] - (\beta\tau)^2 \sin(u_j^i),$$

$$1 \leq i \leq N_t - 1, \quad b < j \leq N_z - 1,$$

где  $\theta$  — параметр, определяющий вклад явной и неявной схем,  $\alpha = \sqrt{I_F K_S / I_S K_F}$  и  $\beta = \sqrt{I_F V_S / I_S V_F}$  — масштабные коэффициенты. Индекс  $F$  соответствует первой последовательности нуклеотидов (слева), а индекс  $S$  соответствует второй последовательности (справа) (см. рис. 1).

При переходе к разностной схеме граничные и начальные условия аппроксимировались точно. Учитывая безразмерный случай,  $d = 1$ , получали:

$$u_0^i (0, i \in [0, N_t]) = 4 \arctan \left[ \exp(\gamma_F(z'_0 - vt'_i)) \right] \equiv \Phi_0(t'_i), \quad (8)$$

$$u_{N_z}^i (N_z, i \in [0, N_t]) = 4 \arctan \left[ \exp(\gamma_F(z'_{N_z} - vt'_i)) \right] \equiv \Phi_{N_z}(t'_i),$$

$$u_j^0 (j \in [0, N_z], 0) = 4 \arctan \left[ \exp(\gamma_F z'_j) \right] \equiv U. \quad (9)$$

Второе начальное условие аппроксимировалось с использованием разложения в ряд Тейлора, чтобы обеспечить первый порядок точности по  $\phi$ :

$$u_j^1 (j \in [0, N_z], 0) = U + \frac{-2v\gamma_F}{\cosh(\gamma_F z'_j)} \tau. \quad (10)$$

Затем из (7) получали систему алгебраических уравнений на  $u^{i+1}$ :

$$a_j^k u_{j-1}^{i+1} + b_j^k u_j^{i+1} + c_j^k u_{j+1}^{i+1} = (1 - \theta) r^k \left(\frac{\tau}{h}\right)^2 \left[ u_{j+1}^i - 2u_j^i + u_{j-1}^i \right] + 2u_j^i - u_j^{i-1} - \tau^2 g^k \sin(u_j^i), \quad (11)$$

$$1 \leq i \leq N_t - 1, \quad 1 \leq j \leq N_z - 1.$$

Здесь индекс  $k$  определяет текущую последовательность, то есть  $k = F$  при  $1 \leq j \leq b$  и  $k = S$  при  $b < j \leq N_z - 1$ . Соответственно коэффициенты  $r^k$  и  $g^k$  принимают следующие значения:  $r^F = 1$ ,  $r^S = \alpha^2$ ,  $g^F = 1$ ,  $g^S = \beta^2$ . Для коэффициентов  $a$ ,  $b$  и  $c$  имеем:

$$a_j^F = -\theta \left(\frac{\tau}{h}\right)^2, \quad b_j^F = 1 + 2\theta \left(\frac{\tau}{h}\right)^2, \quad c_j^F = -\theta \left(\frac{\tau}{h}\right)^2, \quad 1 \leq j \leq b, \quad (12)$$

$$a_j^S = -\theta \left(\alpha \frac{\tau}{h}\right)^2, \quad b_j^S = 1 + 2\theta \left(\alpha \frac{\tau}{h}\right)^2, \quad c_j^S = -\theta \left(\alpha \frac{\tau}{h}\right)^2, \quad b < j \leq N_z - 1.$$

С учетом граничных условий (8) из (11) получали окончательную систему уравнений:

$$\begin{aligned}
 b_1^F u_1^{i+1} + c_1^F u_2^{i+1} &= (1 - \theta) \left(\frac{\tau}{h}\right)^2 [u_2^i - 2u_1^i] + \\
 + 2u_1^i - u_1^{i-1} - \tau^2 \sin(u_1^i) + \left(\frac{\tau}{h}\right)^2 \Phi_0(t_i') &\equiv D_1, \quad j = 1, \\
 a_j^k u_{j-1}^{i+1} + b_j^k u_j^{i+1} + c_j^k u_{j+1}^{i+1} &= (1 - \theta) r^k \left(\frac{\tau}{h}\right)^2 [u_{j+1}^i - 2u_j^i + u_{j-1}^i] + \\
 + 2u_j^i - u_j^{i-1} - \tau^2 g^k \sin(u_j^i) &\equiv D_j, \quad 2 \leq j \leq N_z - 2, \\
 a_{N_z-1}^s u_{N_z-2}^{i+1} + b_{N_z-1}^s u_{N_z-1}^{i+1} &= (1 - \theta) \left(\alpha \frac{\tau}{h}\right)^2 [-2u_{N_z-2}^i + u_{N_z-2}^i] + \\
 + 2u_{N_z-1}^i - u_{N_z-1}^{i-1} - (\beta\tau)^2 \sin(u_{N_z-1}^i) + \left(\alpha \frac{\tau}{h}\right)^2 &\Phi_{N_z}(t_i') \equiv D_{N_z-1}, \quad j = N_z - 1.
 \end{aligned} \tag{13}$$

Для нахождения  $u_j^{i+1}$  из системы (13) использовался метод прогонки, где решения системы линейных алгебраических уравнений, описываемой трехдиагональной матрицей, ищутся в виде рекуррентного соотношения для текущего значения  $i$ :

$$u_j^{i+1} = \psi_{j+1} u_{j+1}^{i+1} + \eta_{j+1}, \quad 1 \leq j \leq N_z - 2, \tag{14}$$

с коэффициентами  $\psi$  и  $\eta$ , имеющими следующий вид:

$$\begin{aligned}
 \psi_2 &= -\frac{c_1^k}{b_1^k}, \quad \eta_2 = \frac{D_1}{b_1^k}, \quad j = 1, \\
 \psi_{j+1} &= -\frac{c_j^k}{a_j^k \psi_j + b_j^k}, \quad \eta_{j+1} = \frac{D_j - a_j^k \eta_j}{a_j^k \psi_j + b_j^k}, \quad 2 \leq j \leq N_z - 2,
 \end{aligned} \tag{15}$$

при этом  $u_{N_z-1}^{i+1} = (D_{N_z-1} - a_{N_z-1}^s \eta_{N_z-1}) / (a_{N_z-1}^s \psi_{N_z-1} + b_{N_z-1}^s)$ .

Кроме того, из полученных значений  $u_j^i$  вычислялась численная производная по времени:

$$\frac{u_j^{i+1} - u_j^i}{\tau}, \quad 0 \leq j \leq N_z, \quad 0 \leq i \leq N_t - 1, \tag{16}$$

которая соответствует угловой скорости  $\partial\phi(z, t)/\partial t$ .

Все вычисления проводились на персональном компьютере с использованием программного пакета «Matlab». Значения коэффициентов и параметров, использованных в вычислениях, приведены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Физические параметры оснований в модельной системе

Основание	$I$ (кг $\times$ м <sup>2</sup> ) $\times 10^{-43}$	$K$ (Дж) $\times 10^{-17}$	$V$ (Дж) $\times 10^{-19}$	$a$ (м) $\times 10^{-10}$
А	0.76	0.227	0.209	3.4
Т	0.48	0.155	0.143	3.4
Г	0.82	0.220	0.312	3.4
С	0.41	0.149	0.212	3.4



Таблица 2. Параметры численной схемы

$\tau$	$h$	$\theta$
$2.5 \times 10^{-3}$	$5 \times 10^{-3}$	0.1

## Результаты

Как показывает численный анализ, нелинейное возмущение в виде кинка, распространяющееся вдоль модельной молекулы ДНК (см. рис. 1), может вести себя тремя разными способами. При достижении границы между двумя однородными последовательностями, состоящими из разных типов нуклеотидов, кинк может: а) отразиться, б) пройти границу с ускорением (увеличить скорость), в) пройти границу с замедлением (уменьшить скорость). Эти сценарии движения кинка можно видеть на рисунках 2, 3. На рисунке 2 слева изображены поверхности  $\phi(z, t)$ , а справа проекции на плоскость  $(z, t)$ . На рисунке 3 изображены поверхности скоростей  $-\partial\phi(z, t)/\partial t$ . Здесь слева показан произвольный вид, в середине проекции на плоскость  $(z, t)$  (вид сверху), а справа проекции на плоскость  $(t, -\partial\phi(z, t)/\partial t)$  (вид сбоку).

Существенным фактором, влияющим на поведение кинка при его прохождении через границу раздела двух однородных последовательностей, является скорость распространения кинка  $v$  вдоль первой последовательности до границы. На рисунке 4 видно, что при скорости движения  $v = 400$  м/с кинк отражается от границы (а), разделяющей  $T$  и  $C$  однородные последовательности нуклеотидов. Если скорость кинка увеличить, например, выбрав  $v = 1200$  м/с, то кинк преодолевает границу раздела (б) и продолжает свое движение по второй нуклеотидной последовательности с уменьшенной по отношению к первой последовательности скоростью движения.

В таблице 3 приведены все результаты расчетов для всех типов оснований. При просмотре таблицы нужно руководствоваться следующим правилом. Сначала необходимо выбрать тип азотистого основания из левой крайней колонки, а затем из верхней крайней строки. В ячейке на пересечении выбранных оснований находится результат численного моделирования. Каждая такая ячейка включает в себя тип поведения кинка при переходе им границы между выбранными нуклеотидными последовательностями, где состав левой последовательности определяется выбором основания из левого столбца, а состав правой последовательности выбором основания из верхней строки. Типы поведения кинка имеют соответствующие обозначения:  $R$  — отражение,  $P_{\uparrow}$  — прохождение с увеличением скорости,  $P_{\downarrow}$  — прохождение с уменьшением скорости,  $P_0$  — прохождение без изменения скорости. Кроме того, каждая ячейка (за исключением диагональных) содержит диаграмму плотностей энергии, состоящую из двух столбиков, левый из которых отображает максимальное значение плотности энергии кинка, двигающегося по левой последовательности с заданной скоростью, а правый столбик — максимальное значение плотности энергии активации кинка на правой последовательности без учета скорости движения. Для удобства под диаграммой показано числовое значение разности соответствующих уровней плотностей энергии по формуле «левый»–«правый». Результаты, представленные в таблице 3, получены для одного и того же начального значения скорости кинка  $v = 400$  м/с.

## Обсуждение

Использованный в работе подход для описания динамики молекулы ДНК обладает рядом допущений. Среди них можно выделить отсутствие явного учета локальной специфики взаимодействия между комплементарными цепочками, которое заменено на усредненное влияние

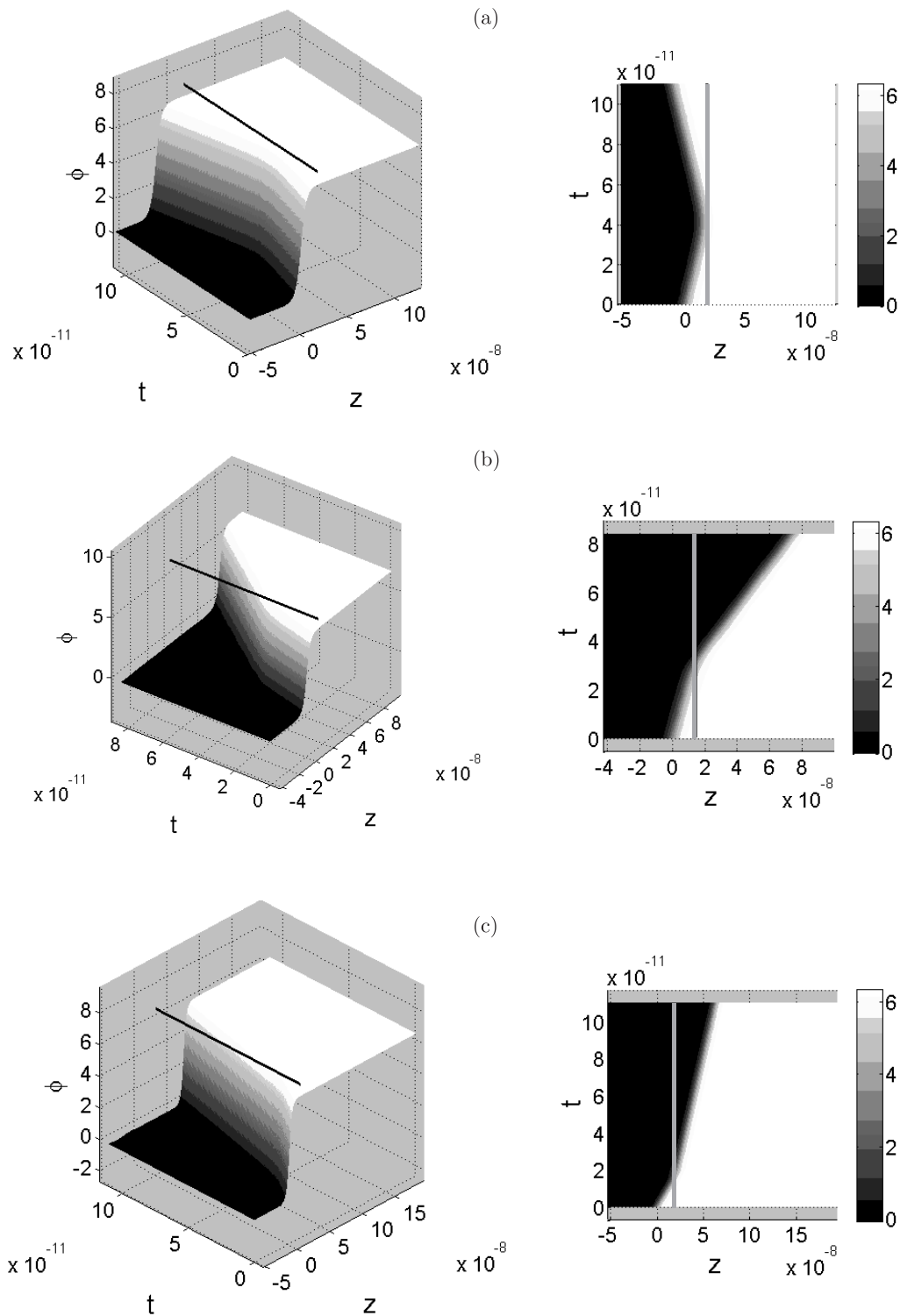


Рис. 2. Поверхности  $\phi(z, t)$  (слева — произвольный вид, справа — проекция на плоскость  $(z, t)$ ), иллюстрирующие три различных случая поведения кинка. (а) — отражение кинка от границы между областями  $T$  и  $G$  (начальная скорость  $v = 400$  м/с). (б) — прохождение границы между областями  $C$  и  $A$  с увеличением скорости движения (начальная скорость  $v = 400$  м/с). (с) — прохождение границы между областями  $T$  и  $C$  с уменьшением скорости движения (начальная скорость  $v = 1200$  м/с). Белая прямая линия — граница. Единицы измерения:  $\phi$  в рад,  $t$  в с,  $z$  в м



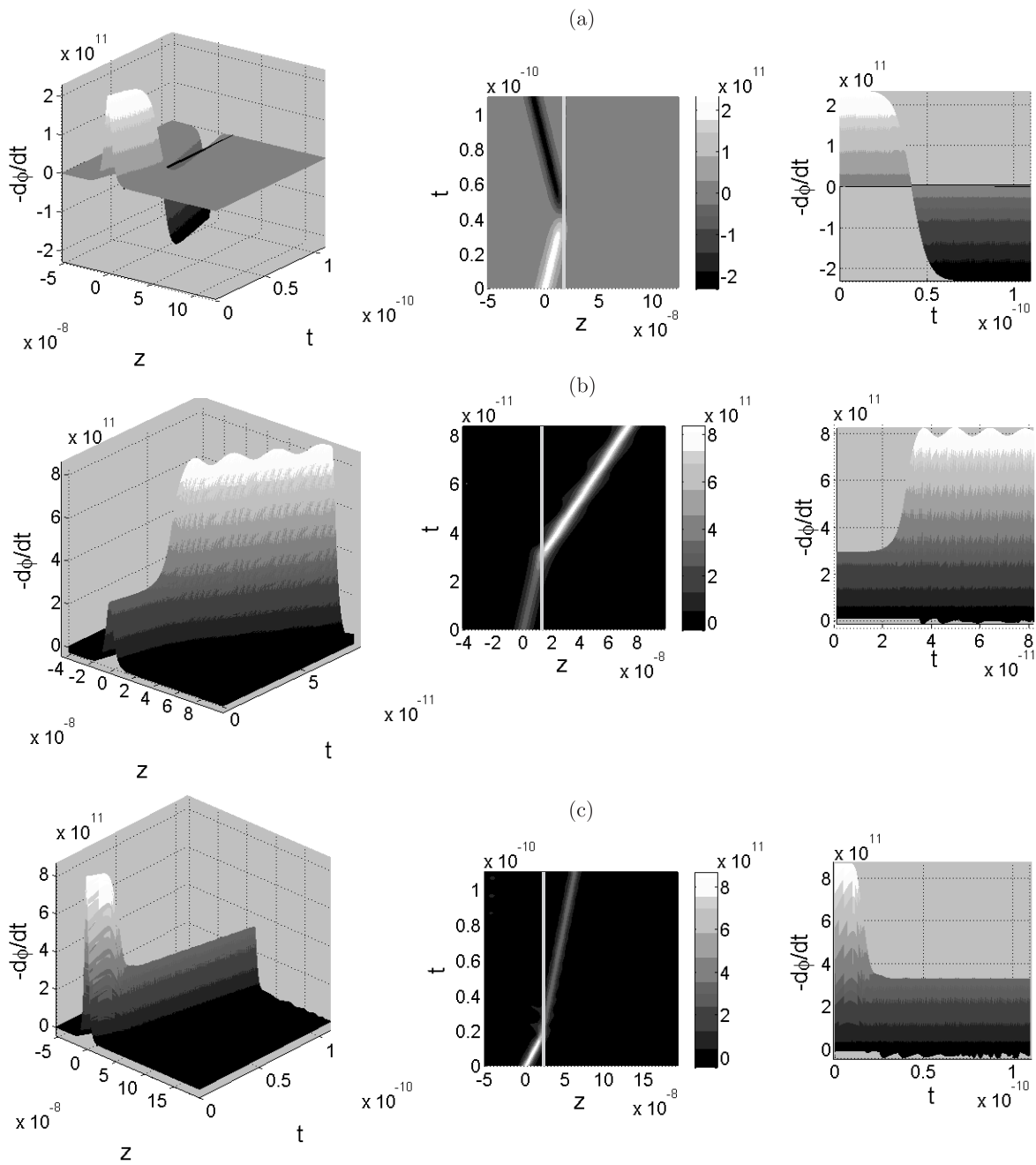


Рис. 3. Поверхности  $-\partial\phi(z, t)/\partial t$  (слева — произвольный вид, в середине — проекция на плоскость  $(z, t)$ , справа — проекция на плоскость  $-\partial\phi(z, t)/\partial t, t$ ), иллюстрирующие три различных случая поведения кинка. (а) — отражение кинка от границы между областями  $T$  и  $G$  (начальная скорость  $v = 400$  м/с). (б) — прохождение границы между областями  $C$  и  $A$  с увеличением скорости движения (начальная скорость  $v = 400$  м/с). (с) — прохождение границы между областями  $T$  и  $C$  с уменьшением скорости движения (начальная скорость  $v = 1200$  м/с). Белая прямая линия — граница. Единицы измерения:  $\phi$  в рад,  $t$  в с,  $z$  в м

одной полинуклеотидной цепочки на динамику нуклеотидов в другой цепочке, отсутствие учета спирализации цепей, а также пренебрежение вязкостью среды (отсутствие диссипативного члена) и тепловыми флуктуациями. Несмотря на это, модели такого рода широко применяются в исследованиях локальной динамики полинуклеотидных цепей. В частности, в работе [Bashford,

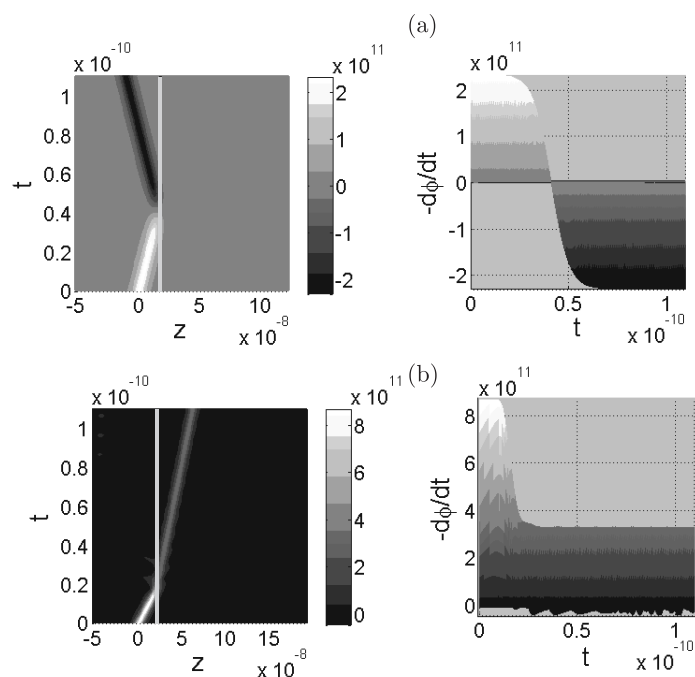


Рис. 4. Поверхности  $-\partial\phi(z, t)/\partial t$  (слева — проекция на плоскость  $(z, t)$ ), справа — проекция на плоскость  $(t, -\partial\phi(z, t)/\partial t)$  иллюстрирующие динамику кинка при достижении границы между двумя однородными последовательностями оснований  $T$  и  $C$  для двух разных начальных скоростей движения. (а) — отражение, начальная скорость  $v = 400$  м/с. (б) — прохождение границы с уменьшением скорости движения, начальная скорость  $v = 1200$  м/с. Белая прямая линия — граница. Единицы измерения:  $\phi$  в рад,  $t$  в с,  $z$  в м

Таблица 3. Результаты вычислений, демонстрирующие характерное поведение кинка при достижении им границы между двумя однородными последовательностями нуклеотидов и начальной скорости движения  $v = 400$  м/с. Единицы измерения:  $\rho$  в Дж.

	$A$	$T$	$G$	$C$
$A$	$P_0$	$\begin{array}{c} \text{▬} \\ \text{▬} \\ \text{▬} \\ P_{\downarrow} \end{array}$ $\Delta\rho = 3.05 \times 10^{-20}$	$\begin{array}{c} \text{▬} \\ \text{▬} \\ R \end{array}$ $\Delta\rho = -3.71 \times 10^{-20}$	$\begin{array}{c} \text{▬} \\ \text{▬} \\ R \end{array}$ $\Delta\rho = 0.29 \times 10^{-20}$
$T$	$\begin{array}{c} \text{▬} \\ \text{▬} \\ P_{\downarrow} \end{array}$ $\Delta\rho = -2.38 \times 10^{-20}$	$P_0$	$\begin{array}{c} \text{▬} \\ \text{▬} \\ R \end{array}$ $\Delta\rho = -6.50 \times 10^{-20}$	$\begin{array}{c} \text{▬} \\ \text{▬} \\ R \end{array}$ $\Delta\rho = -2.5 \times 10^{-20}$
$G$	$\begin{array}{c} \text{▬} \\ \text{▬} \\ P_{\uparrow} \end{array}$ $\Delta\rho = 4.80 \times 10^{-20}$	$\begin{array}{c} \text{▬} \\ \text{▬} \\ P_{\uparrow} \end{array}$ $\Delta\rho = 7.44 \times 10^{-20}$	$P_0$	$\begin{array}{c} \text{▬} \\ \text{▬} \\ P_{\uparrow} \end{array}$ $\Delta\rho = 4.68 \times 10^{-20}$
$C$	$\begin{array}{c} \text{▬} \\ \text{▬} \\ P_{\uparrow} \end{array}$ $\Delta\rho = 0.46 \times 10^{-20}$	$\begin{array}{c} \text{▬} \\ \text{▬} \\ P_{\uparrow} \end{array}$ $\Delta\rho = 3.10 \times 10^{-20}$	$\begin{array}{c} \text{▬} \\ \text{▬} \\ P_{\downarrow} \end{array}$ $\Delta\rho = -3.66 \times 10^{-20}$	$P_0$

2006] аналогичный подход применяется для теоретического исследования нелинейных возбуждений в виде бризера, и их возможного влияния на скольжение РНК полимеразы вдоль ДНК при поиске промоторной последовательности в геноме бактериофага T7. Авторы в этой работе не только пренебрегают явной зависимостью от типа нуклеотидов инерционного члена уравнения, но и зависимостью расстояний между сахаро-фосфатным остовом и центрами масс оснований. При этом учитывается только слабое влияние различных типов нуклеотидов на взаимодействие между комплементарными парами оснований. Даже в этом случае, как оказывается, такой подход

дает результаты, которые хорошо коррелируют с экспериментальными данными. Похожие приемы используются и в других более ранних работах [Yakushevich, 1987; Salerno, 1992; Salerno, Kivshar, 1994; Salerno, 1995; Dominguez-Adame, Sanchez, Kivshar, 1994; Cuenda, Sanchez, 2004; Cuenda, Sanchez, 2004].

В нашем исследовании мы применили численную схему для решения уравнения синус-Гордона при явном учете различий масс оснований, расстояний до сахаро-фосфатного остова от центров масс оснований и взаимодействий между комплементарными парами оснований для различных типов нуклеотидов в рассматриваемой последовательности. Для простоты мы использовали полинуклеотидную цепочку, состоящую из двух однородных последовательностей, отличающихся между собой типами составляющих их нуклеотидов, так как это было сделано, например, в работе [Якушевич, Савин, Маневич, 2009]. Если посмотреть на работу [Yakushevich, Krasnobaeva, 2008], где авторы рассматривали концентрационные отношения, определяющие неоднородный состав последовательности нуклеотидов, и получали усредненные значения энергии покоя ( $E_0$ ), массы покоя ( $m_0$ ) и ширины ( $d$ ) кинка, то в нашем случае мы можем явным образом проследить за динамикой кинка, распространяющегося вдоль цепи молекулы ДНК с неоднородным составом. Это позволило получить характерное поведение кинка на границе раздела двух однородных последовательностей нуклеотидов, составляющих модельную молекулу ДНК. Было обнаружено, что кинк демонстрирует три основных типа поведения: а) отражение; б) прохождение с уменьшением скорости; в) прохождение с увеличением скорости.

В первом случае кинк не переходит через границу раздела, а отражается от нее и, оставаясь в первой последовательности, продолжает двигаться в обратную первоначальному направлению сторону. При этом скорость кинка по абсолютной величине не меняется, т. е. для рассматриваемой модельной ситуации происходит упругое отражение кинка от границы. Более того, в этом случае изначально сформировавшийся кинк, отражаясь, переходит в антикинк, что хорошо видно на рисунке 5, где изображена фазовая поверхность, демонстрирующая зависимость  $-\partial\phi/\partial t$  от  $\phi$  во времени. Для сравнения на рисунке 6 показаны фазовые кривые кинка (а) и антикинка (б), полученные из аналитического решения уравнения СГ (2) для произвольного момента времени и однородной последовательности нуклеотидов. Видно, что с точностью до знака кривые на рисунке 6 совпадают с кривыми, получаемыми из фазовой поверхности сечением плоскостью, параллельной плоскости  $(\phi, -\partial\phi/\partial t)$ .

Второй и третий типы поведения кинка на границе раздела соответствуют случаям, когда кинк переходит из первой однородной последовательности нуклеотидов во вторую последовательность с увеличением или с уменьшением скорости. Такое поведение можно было бы интерпретировать следующим образом. При прохождении границы раздела кинк либо теряет часть энергии, преодолевая барьер, либо приобретает дополнительную энергию, переходя на более низкий уровень энергии. Так как в отсутствие диссипации полная энергия системы должна сохраняться, то в первом случае происходит увеличение кинетической составляющей энергии кинка и, следовательно, скорость кинка увеличивается, а во втором случае — уменьшается. Однако такое объяснение годится не всегда. Если посмотреть на таблицу 3, то можно видеть, что для последовательностей А и С, несмотря на наличие энергетического спада при движении кинка из области А в С, он отражается от границы. Если кинк движется из С в G или из T в А, то, несмотря на наличие энергетического барьера на границе раздела, он переходит через нее и продолжает двигаться по второй цепочке с уменьшением скорости, хотя начальной скорости  $v = 400$  м/с, как показывают диаграммы, для этого не достаточно. Такое странное поведение кинка мы пока не можем объяснить. Возможно, что причина заключается в скачкообразном изменении коэффициентов уравнения (1) на границе раздела двух однородных последовательностей. Или это связано с формированием паразитных колебаний (излучений), возникающих при прохождении кинка через границу в цепочке для некоторых комбинаций последовательностей.

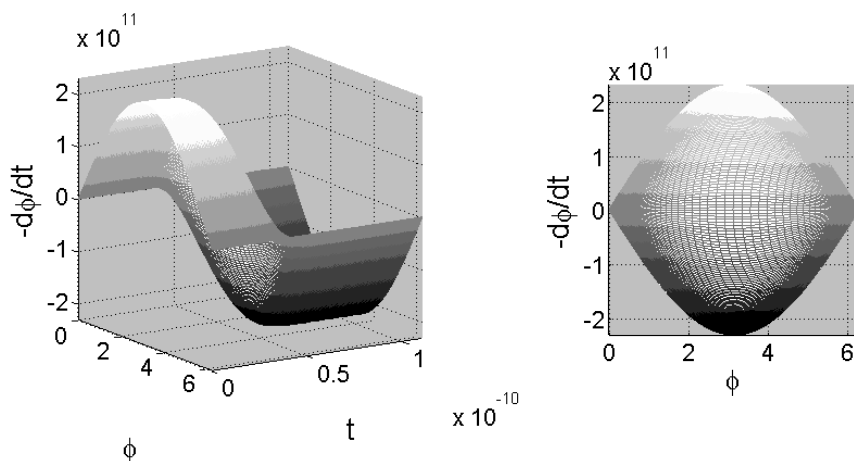


Рис. 5. Фазовая поверхность, иллюстрирующая переход кинка в антикинк при отражении кинка от границы между двумя однородными последовательностями оснований  $T$  и  $C$  для начальной скорости движения  $v = 400$  м/с. Слева — произвольный вид, справа — проекция на плоскость  $(\phi, -\partial\phi/\partial t)$ . Единицы измерения:  $\phi$  в рад,  $t$  в с

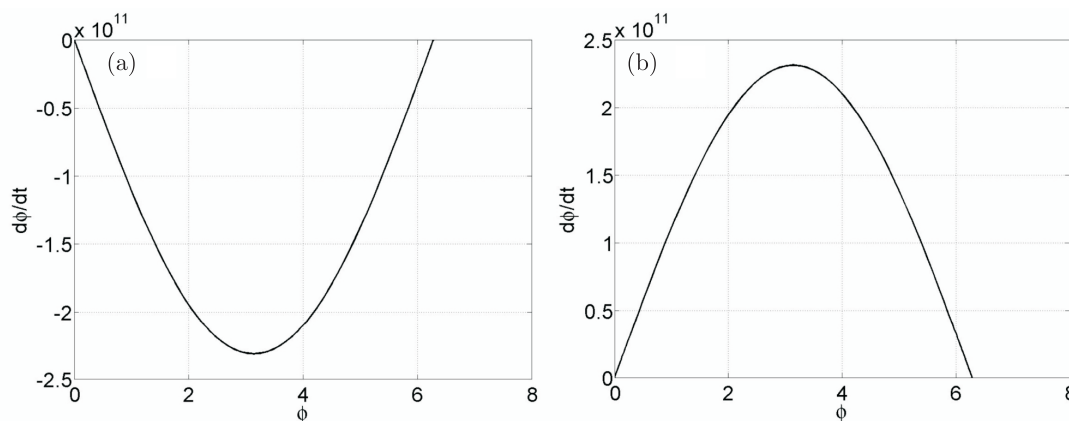


Рис. 6. Фазовые траектории кинка (а) и антикинка (б), полученные из аналитического решения уравнения СГ (2) для однородной последовательности тиминнов ( $poly(T)$ ) при скорости движения  $v = 400$  м/с. Единицы измерения:  $\phi$  в рад

Все представленные в работе результаты были получены для начальных скоростей движения кинка намного превышающих скорость распространения конформационных возмущений, наблюдаемую в процессах функционирования молекулы ДНК, например, скорость репликации, составляющей 1000 н.о./с ( $10^{-7}$  м/с) [Kelman, O'Donnell, 1995]. Численное моделирование на таких малых скоростях движения кинка не рассматривалось из-за большого количества вычислительных ресурсов (оперативной памяти) требующихся в этом случае, а также большой величины суммарной ошибки, накапливаемой в ходе вычислений. С другой стороны, учет в модели диссипативного фактора, а также внешних вынуждающих воздействий может позволить провести расчеты для скоростей значительно ниже рассмотренных. Например, авторы работы [Cadoni, De Leo, Demelio, 2011] на дискретных неоднородных моделях ДНК показали, что кинки могут распространяться и при скоростях  $10^{-5}$  м/с. В дальнейшем нами планируется проведение таких расчетов, но с использованием непрерывной неоднородной модели ДНК.

## Список литературы

- Буллаф Р., Кодри Ф. Солитоны. — М.: Мир, 1983. — 408 с.
- Якушевич Л. В. Нелинейная физика ДНК. — Ижевск: НИЦ РХД, 2007. — 252 с.
- Якушевич Л. В., Савин, А. В., Маневич, Л. И. Нелинейные волны в молекулах ДНК, содержащих границу между двумя однородными областями // Компьютерные исследования и моделирование. — 2009. — Т. 1. — С. 209–215.
- Bashford, J. D. Salerno's model of DNA reanalysed: could solitons have biological significance? // J.Biol.Phys. — 2006. — Vol. 32. — P. 27–47.
- Bell, S. P., Dutta, A. DNA replication in eukaryotic cells // Annu. Rev. Biochem. — 2002. — Vol. 71. — P. 333–374.
- Cadoni, M., De Leo, R., Demelio, S. Soliton Propagation in Homogeneous and Inhomogeneous Models for DNA Torsion Dynamics // J. Nonlinear Math. Phys. — 1995. — Vol. 18(2). — P. 287–319.
- Cheatham G. M., Steitz, T. A. Insights into transcription: structure and function of single-subunit DNA-dependent RNA polymerases // Curr. Opin. Struct. Biol. — 2000. — Vol. 10. — P. 117–123.
- Cuenda, S., Sanchez, A. Disorder and fluctuations in nonlinear excitations in DNA // Fluctuation and Noise Letters. — 2004. — Vol. 4. — 571 p.
- Cuenda, S., Sanchez, A. Nonlinear excitations in DNA: Aperiodic model versus actual genome sequences // Phys. Rev. E. — 2004. — Vol. 70. — 05193 p.
- Dominguez-Adame, F., Sanchez, A., Kivshar, Yu. S. Soliton pinning by long-range order in aperiodic systems // Phys. Rev. E. — 1995. — Vol. 52. — 2183 p.
- 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. — 1980. — Vol. 77. — P. 7222–7226.
- Ghosh, A., Bansal, M. A. A glossary of DNA structures from A to Z // Acta. Crystallogr. D. Biol. Crystallogr. — 2003. — Vol. 59. — 602–626 p.
- von Hippel, P. H. DNA-Protein Interactions to the Macromolecular Machines of Gene Expression // Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct. — 2007. — Vol. 36. — P. 79–105.
- Kelman, Z., O'Donnell, M. DNA polymerase III holoenzyme: structure and function of a chromosomal replicating machine // Annu. Rev. Biochem. — 1995. — Vol. 64. — P. 171–200.
- Razqallah, H. DNA-damage repair; the good, the bad, and the ugly // EMBO J. — 2008. — Vol. 27. — P. 589–605.
- Salerno, M. Dynamical properties of DNA promoters // Phys. Lett. A. — 1992. — Vol. 167. — P. 49–53.
- Salerno, M. Nonlinear dynamics of plasmid pB R322 promoters // Nonlinear Excitations in Biomolecules. M. Peyrard (ed.) — Berlin: Springer-Verlag., 1995. — P. 147–153.
- Salerno, M., Kivshar, Yu. S. DNA promoters and nonlinear dynamics // Phys. Lett. A. — 1994. — Vol. 193. — P. 263–266.
- Watson, J. D., Crick, F. H. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid // Nature. — 1953. — Vol. 171. — P. 737–738.
- Yakushevich, L. V. The effect of damping, external fields and inhomogeneity on the nonlinear dynamics of biopolymers // Studia biophys. — 1987. — Vol. 121. — P. 201–207.
- Yakushevich, L. V. DNA dynamics: a new model // Phys. Lett. A. — Vol. 136. — P. 413–417.
- 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. — Vol. 43. — P. 1074–1081.