

## Нелинейные волны в молекулах ДНК, содержащих границу между двумя однородными областями

Л. В. Якушевич<sup>1,a</sup>, А. В. Савин<sup>2</sup>, Л. И. Маневич<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Институт биофизики клетки РАН,  
142290, г. Пущино Московской обл., ул. Институтская, д. 3

<sup>2</sup> Институт химической физики им. Н. Н. Семенова,  
119991, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4

E-mail: <sup>a</sup> yakushev@icb.psn.ru

Получено 26 ноября 2008 г.

Исследуется распространение нелинейных волн через границу, разделяющую две различные однородные области в двойной полинуклеотидной цепочке. Расчеты проводятся в рамках модели ДНК, учитывающей различие в массах азотистых оснований и в расстояниях между сахаро-фосфатной цепочкой и центрами масс оснований, связанных с ней посредством  $\beta$ -гликозидной связи C<sub>1</sub>-N. Рассматриваются различные возможные комбинации однородных областей, расположенных слева и справа от границы, вычисляются изменения скорости ( $v$ ) и размера ( $d$ ) нелинейных волн вследствие прохождения границы.

Ключевые слова: ДНК, распространение волн, полинуклеотидная цепочка

## Nonlinear waves in the DNA molecules containing a boundary between two homogeneous regions

L. V. Yakushevich<sup>1</sup>, A. V. Savin<sup>2</sup>, L. I. Manevitch<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Cell Biophysics, Institutskaya str. 3, Puschino, Moscow Region, 142290, Russia

<sup>2</sup> Semenov Institute of Chemical Physics, Kosygin str. 4, Moscow, 119991, Russia

**Abstract.** — Propagation of nonlinear conformational waves through the boundary dividing the double polynucleotide chain into two different homogeneous regions is investigated. Calculations are made in the frameworks of the DNA model which takes into account the difference in mass of nitrous bases and the difference in distances between sugar-phosphate chain and the centers of mass of bases which are connected with the chain by  $\beta$ -glycoside bond C<sub>1</sub>-N. We consider different possible combinations of homogeneous regions placed on the right and on the left from the boundary, and we calculate the changes of the nonlinear wave velocity ( $v$ ) and size ( $d$ ) of the nonlinear waves due to overcoming the boundary.

Key words: DNA, wave propagation, polynucleotide chain

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2009, vol. 1, no. 2, pp. 209–215 (Russian).

Несмотря на значительные успехи в исследованиях нелинейных волновых свойств молекулы ДНК, проблема распространения нелинейных конформационных волн в нативной (природной) ДНК все еще остается нерешенной. Одной из причин является существенная неоднородность двойной полинуклеотидной цепи, обусловленная наличием последовательности оснований, специфической для каждого живого организма. Первые шаги в решении этой проблемы были сделаны в работах [1–3], где рассматривались искусственные модели неоднородностей, а именно, точечная неоднородность, граница между двумя неоднородными областями, локальная однородная область внутри другой неоднородной области, случайная последовательность оснований. Следующий важный шаг был предпринят Салерно [4–7], который промоделировал распространение нелинейных конформационных волн в модели ДНК с природной последовательностью оснований. Последовательность оснований учитывалась путем введения различия в величинах силовых констант, характеризующих взаимодействия между основаниями внутри разных пар. Такие взаимодействия обычно формируются двумя водородными связями для АТ пар и тремя водородными связями для ГС пар. Таким образом, соотношение между соответствующими силовыми константами  $k_{AT}$  и  $k_{GC}$  равно  $k_{AT}/k_{GC} = 2/3$ .

Однако во всех упомянутых выше работах не учитывались различия в массах оснований и расстояниях между сахаро-фосфатной цепочкой и центрами масс оснований. Новый подход, позволяющий учесть эти различия, был предложен недавно в нашей работе [8]. В данной работе мы применяем этот подход для исследования особенностей распространения нелинейных конформационных волн через границу между двумя однородными областями в двойной полинуклеотидной цепи. Будут рассмотрены разнообразные возможные комбинации однородных областей справа и слева от границы, а также будут проведены расчеты изменений скорости ( $v$ ) и размера ( $d$ ) нелинейной конформационной волны вследствие прохождения через границу.

## Модельные уравнения

Для простоты расчетов мы будем учитывать только вращательные степени свободы оснований. Чтобы получить уравнения, имитирующие вращательную динамику оснований в ДНК, удобно начать с рассмотрения однородной двойной полинуклеотидной цепи, например, АТ цепи

1-я цепь :       ...AAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA...  
2-я цепь :       ...TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTT...

а затем перейти к рассмотрению двойной полинуклеотидной цепи, содержащей границу.

а) *Однородный случай.* Согласно [8], динамические уравнения, соответствующие однородному случаю, имеют следующий вид:

$$m_{n,1}r_{n,1}^2(d^2\varphi_{n,1}/dt^2) = K_{n,1}r_{n,1}^2[\sin(\varphi_{n-1,1} - \varphi_{n,1}) - \sin(\varphi_{n,1} - \varphi_{n+1,1})] - k_{n,1-2}[r_{n,1}(r_{n,1} + r_{n,2})\sin\varphi_{n,1} - r_{n,2}r_{n,1}\sin(\varphi_{n,1} - \varphi_{n,2})], \quad (1)$$

$$m_{n,2}r_{n,2}^2(d^2\varphi_{n,2}/dt^2) = K_{n,2}r_{n,2}^2[\sin(\varphi_{n-1,2} - \varphi_{n,2}) - \sin(\varphi_{n,2} - \varphi_{n+1,2})] - k_{n,1-2}[r_{n,2}(r_{n,1} + r_{n,2})\sin\varphi_{n,2} - r_{n,2}r_{n,1}\sin(\varphi_{n,2} - \varphi_{n,1})], \quad (2)$$

где  $\varphi_{n,i}$  — угловое смещение  $n$ -го основания  $i$ -й цепи из положения равновесия;  $r_{n,i}$  — расстояние между центром масс  $n$ -го основания  $i$ -й цепи и ближайшей сахаро-фосфатной цепочкой;  $K_{n,i}$  — константа, характеризующая взаимодействия в  $i$ -й сахаро-фосфатной цепочке;  $k_{n,1-2}$  — константа, которая характеризует взаимодействия между основаниями внутри пар;  $n = 1, 2, \dots, N$ .

Для упрощения вычислений воспользуемся приближением Инглэндера [9], в котором предполагается, что:

- (i) вращательные движения оснований в одной из двух полинуклеотидных цепочек аналогичны вращательным колебаниям маятников в механической модели цепочки маятников;
- (ii) взаимодействие со второй цепочки учитывается путем введения некоторого усредненного, постоянного поля, аналогичного гравитационному полю, действующему на маятники в механической модели.

Предположим также, что в первом приближении различиями в массах и длинах маятников можно пренебречь. Тогда связанные уравнения (1)–(2) преобразуются к двум независимым уравнениям синус-Гордона

$$m_1 r_1^2 (\partial^2 \varphi_1 / \partial t^2) = K_1 r_1^2 a^2 (\partial^2 \varphi_1 / \partial z^2) - k_{1-2} r_1^2 \sin \varphi_1, \tag{3}$$

$$m_2 r_2^2 (\partial^2 \varphi_2 / \partial t^2) = K_2 r_2^2 a^2 (\partial^2 \varphi_2 / \partial z^2) - k_{1-2} r_2^2 \sin \varphi_2. \tag{4}$$

Здесь величина  $a$  обозначает расстояние между парами оснований, переменная  $z$  и функции  $\varphi_i(z, t)$  определены следующим образом:  $z = \lim_{a \rightarrow 0} (na)$  и  $\varphi_i(z, t) = \lim_{a \rightarrow 0} \varphi_n(t)$  ( $i = 1, 2$ ). В уравнениях (3) и (4) мы воспользовались континуальным приближением, справедливость которого для ДНК была доказана в [8].

Среди решений уравнений (3)–(4) имеются солитонные решения, имеющие форму плавных ступенек (кинков или антикинков)

$$\varphi_{i\text{antikink}}^{\text{kink}} = 4 \arctan \{ \exp \pm [\gamma_i (z - v_i t - z_0) / d_i] \}; \gamma_i = [1 - (m_i / K_i a^2) v_i^2]^{-1/2}, \quad i = 1, 2, \tag{5}$$

движущихся вдоль ДНК с постоянной скоростью  $v_i$ , причем эта скорость меньше скорости звука  $v_{0i} = (K_i a^2 / m_i)^{1/2}$ , а размер солитона равен  $d_i = a(K_i / k_{1-2})^{1/2}$ . Именно такие решения были интерпретированы Инглэндером и соавторами как решения, описывающие локальные конформационные возмущения, движущиеся вдоль ДНК [9]. Оценки величины  $d_i$  и верхней границы скорости  $v_{0i}$  солитона, движущегося вдоль  $i$ -й однородной полинуклеотидной цепи ( $i = A, T, G$  или C) представлены в таблице 1.

Таблица 1

Динамические параметры солитона

Тип цепи	A цепь	T цепь	G цепь	C цепь
$v_{0i} = (K_i a^2 / m_i)^{1/2} \text{ (m/s)}$	1856.90	1922.86	1760.36	2053.20
$d_i = a(K_i / k_{1-2})^{1/2} 10^{-10} \text{ (m)}$	35.48	35.48	28.57	28.57

б) Неоднородный случай. Обобщим модельные уравнения (3)–(4) на случай модели ДНК, содержащей границу между двумя однородными областями, причем одна из них состоит только из  $ii'$  пар оснований, а вторая — только из  $jj'$  пар ( $i, i', j, j' = A, T, C, G$ ):



Будем называть первую область «область  $ii'$ », а вторую — «область  $jj'$ ». Направление движения солитона показано стрелкой. Два ближайших к границе основания выделены небольшой рамочкой, и мы будем называть такой тип границы « $(i \rightarrow j)$  границей».

Так как уравнения (3)–(4) являются независимыми и похожи, в дальнейшем достаточно рассматривать только одно из них, например, уравнение (3). Для того чтобы это уравнение описывало распространение нелинейной конформационной волны в цепочке с границей, модифицируем это уравнение следующим образом:

$$I_i[1 + \Theta(z - z^*) \cdot \delta_l(i \rightarrow j)] \cdot (\partial^2 \varphi_1 / \partial t^2) - (Ka^2 r_i^2) \cdot [1 + \Theta(z - z^*) \cdot \delta_r(i \rightarrow j)] \cdot (\partial^2 \varphi_1 / \partial z^2) + \\ + (k_{i-i'} \cdot r_i^2) \cdot [1 + \Theta(z - z^*) \delta_k(i \rightarrow j)] \sin \varphi_1 = 0. \quad (6)$$

Здесь  $I_i = m_i r_i^2$ ;  $K = K_1 \cong K_2$ ; граница между однородными областями расположена в точке  $z^* = \lim_{a \rightarrow 0} (na)$ ; параметры  $\delta_l(i \rightarrow j)$ ,  $\delta_r(i \rightarrow j)$  и  $\delta_k(i \rightarrow j)$ , а также функция  $\Theta(z - z^*)$  определяются формулами

$$\delta_l(i \rightarrow j) = [(I_j - I_i) / I_i]; \delta_r(i \rightarrow j) = (r_j^2 - r_i^2) / r_i^2; \delta_k(i \rightarrow j) = [(k_{j-j'} r_j^2 - k_{i-i'} r_i^2) / k_{i-i'} r_i^2], \quad (7)$$

$$\Theta(z - z^*) = \begin{cases} 0, & z \leq z^*, \\ 1, & z > z^*. \end{cases} \quad (8)$$

## Матричное представление параметров модельных уравнений и аналитические решения, найденные методом возмущений

Уравнение (6) можно переписать в безразмерном виде

$$[I + \Theta(\xi - \xi^*) \cdot \delta_l(i \rightarrow j)] \cdot (\partial^2 \varphi_1 / \partial \tau^2) - [I + \Theta(\xi - \xi^*) \cdot \delta_r(i \rightarrow j)] \cdot (\partial^2 \varphi_1 / \partial \xi^2) + \\ + [I + \Theta(\xi - \xi^*) \delta_k(i \rightarrow j)] \sin \varphi_1 = 0, \quad (9)$$

где новые переменные  $\xi$  и  $\tau$  определяются формулами

$$\xi = \alpha^{-1} z; \tau = \beta^{-1} t; \alpha = (Ka^2 r_i^2 / k_{i-j})^{1/2}; \beta = (I_i / k_{i-j})^{1/2}. \quad (10)$$

Удобно представить параметры  $\delta_l(i \rightarrow j)$ ,  $\delta_r(i \rightarrow j)$  и  $\delta_k(i \rightarrow j)$ , как элементы матриц  $\delta_S$  ( $S = l, r, k$ )

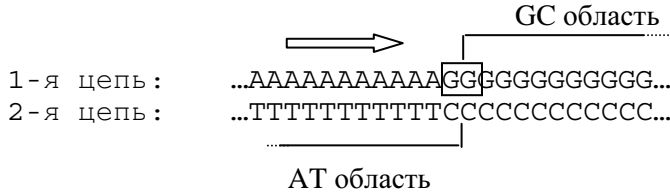
$$\delta_S = \begin{pmatrix} \delta_S(A \rightarrow A) & \delta_S(A \rightarrow T) & \delta_S(A \rightarrow C) & \delta_S(A \rightarrow G) \\ \delta_S(T \rightarrow A) & \delta_S(T \rightarrow T) & \delta_S(T \rightarrow C) & \delta_S(T \rightarrow G) \\ \delta_S(C \rightarrow A) & \delta_S(C \rightarrow T) & \delta_S(C \rightarrow C) & \delta_S(C \rightarrow G) \\ \delta_S(G \rightarrow A) & \delta_S(G \rightarrow T) & \delta_S(G \rightarrow C) & \delta_S(G \rightarrow G) \end{pmatrix}. \quad (11)$$

Учитывая формулы (7) и подставляя значения параметров, рассчитанные в [10], получим приближенно

$$\delta_l = \begin{pmatrix} 0 & -0.36 & -0.46 & 0 \\ +0.56 & 0 & -0.15 & +0.69 \\ +0.85 & +0.18 & 0 & +1.00 \\ 0 & -0.41 & -0.50 & 0 \end{pmatrix}, \quad (12) \quad \delta_r = \begin{pmatrix} 0 & -0.32 & -0.34 & 0 \\ +0.46 & 0 & 0 & +0.41 \\ +0.52 & 0 & 0 & +0.47 \\ 0 & -0.29 & -0.32 & 0 \end{pmatrix}, \quad (13)$$

$$\delta_k = \begin{pmatrix} 0 & -0.32 & 0 & +0.50 \\ +0.46 & 0 & +0.48 & +1.18 \\ 0 & -0.33 & 0 & +0.47 \\ -0.33 & -0.54 & -0.32 & 0 \end{pmatrix}. \quad (14)$$

Из (12)–(14) следует, что значения большинства матричных элементов меньше единицы. Это означает, что соответствующие типы границ могут быть исследованы аналитически при помощи метода возмущений. Чтобы проиллюстрировать это утверждение, рассмотрим для примера пространство через границу (A→G)



В этом случае модельное уравнение (9) преобразуется к виду

$$\begin{aligned}
 & [I + \Theta(\xi - \xi^*) \cdot \delta_r(A \rightarrow G)] \cdot (\partial^2 \varphi_1 / \partial \tau^2) - [I + \Theta(\xi - \xi^*) \cdot \delta_r(A \rightarrow G)] \cdot (\partial^2 \varphi_1 / \partial \xi^2) + \\
 & + [I + \Theta(\xi - \xi^*) \delta_k(A \rightarrow G)] \sin \varphi_1 = 0.
 \end{aligned}
 \tag{15}$$

Если учесть, что  $\delta_r(A \rightarrow G) \cong 0$ ,  $\delta_r(A \rightarrow G) \cong 0$  и  $\delta_k(A \rightarrow G) \cong 0.50$ , уравнение (15) можно переписать в следующем виде:

$$(\partial^2 \varphi_1 / \partial \tau^2) - (\partial^2 \varphi_1 / \partial \xi^2) + \sin \varphi_1 = V,
 \tag{16}$$

где  $V$  — малое возмущение, определяемое формулой

$$V = -0.5 \cdot \Theta(z - z^*) \sin \varphi_1.
 \tag{17}$$

К счастью, уравнения (16)–(17) аналогичны тем, которые уже были исследованы в работе [3]. В соответствии с результатами этой работы уравнения (16)–(17) обладают решениями в виде плавной ступеньки (кинка), движущегося вдоль молекулы ДНК и изменяющего скорость от значения  $v_{AT}$  до значения  $v_{GC}$  вследствие преодоления границы. В системе координат, движущейся со скоростью  $v_{AT}$ , такое изменение определяется формулой

$$\Delta v = v_{GC} - v_{AT} = (-0.5 d_A^2 / 4 v_{AT}) \{1 + th[(v_{AT} t' - z^* / \gamma_A) / d_A]\},
 \tag{18}$$

где  $t' = \gamma_A (t - v_{AT} z)$ . Поскольку выражение в фигурных скобках в формуле (18) положительно, можно сделать вывод о том, что при движении кинка из области АТ в область GC скорость кинка будет уменьшаться. Воспользовавшись оценками динамических параметров, представленными в табл. 1, можно утверждать также, что размер кинка также уменьшится и это уменьшение будет равным

$$d_{AT} - d_{GC} = 6.91 \cdot 10^{-10} \text{ m},
 \tag{19}$$

что приблизительно равно двум парам оснований.

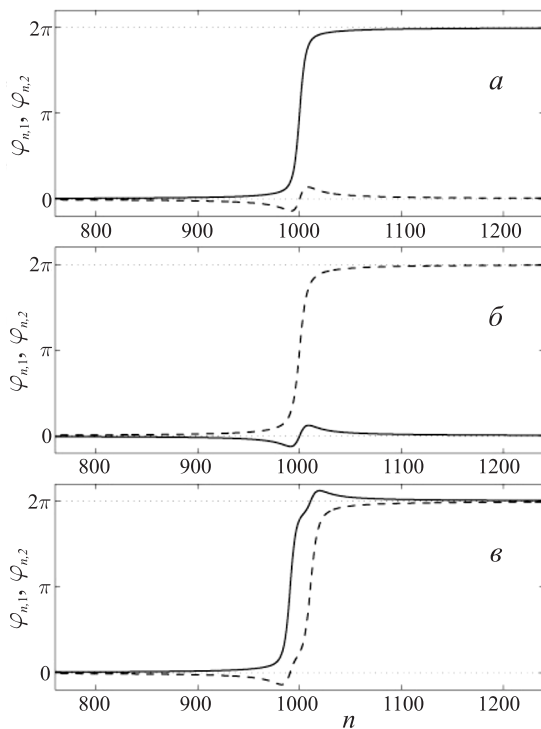
### Численное моделирование

На рис. 1–6 представлены результаты численного моделирования прохождения нелинейной конформационной волны через различные типы границ, а именно, через границы (A→A) (что эквивалентно случаю однородной двойной полинуклеотидной цепи), (A→G), (A→T), (C→G) и (T→G). Для нахождения решений уравнений (1)–(2) использовался метод вариаций. Полученные качественные результаты суммированы в табл. 2.

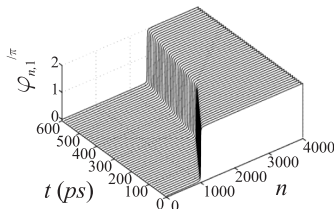
Из табл. 2 следует, что скорость и размер солитона могут увеличиваться, уменьшаться или оставаться неизменными в зависимости от типа границы. Таким образом, можно сделать вывод о том, что и скорость, и размер солитона чувствительны к последовательности оснований, при этом скорость более чувствительна, чем размер.

**Изменения динамических параметров солитона  
при прохождении различных типов границ**

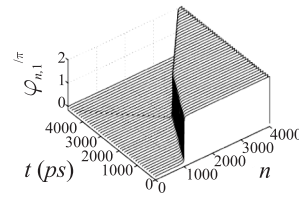
Тип границы	Поведение скорости	Поведение размера
(A→A)	не изменяется	не изменяется
(A→G)	уменьшение	уменьшение
(A→T)	увеличение	не изменяется
(C→G)	уменьшение	не изменяется
(T→G)	отражение	уменьшение



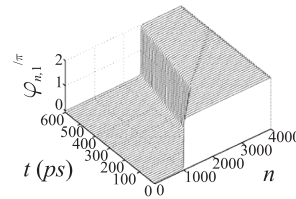
**Рис. 1.** Три типа солитонных решений для случая (A→A)



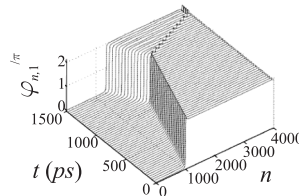
**Рис. 2.** Замедление солитона первого типа при прохождении через (A→G) границу ( $v = 0,5 v_0$ )



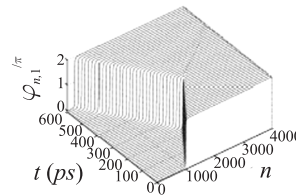
**Рис. 3.** Ускорение солитона первого типа при прохождении через (A→T) границу ( $v = 0,5 v_0$ )



**Рис. 4.** Замедление солитона первого типа при прохождении через (C→G) границу ( $v = 0,5 v_0$ )



**Рис. 5.** Замедление солитона первого типа при прохождении через (T→G) границу ( $v = 0,8 v_0$ )



**Рис. 6.** Отражение солитона первого типа от (C→G) границы ( $v = 0,7 v_0$ )

Отражение, найденное в случае границы (T→G), представляет особый интерес. По-видимому, как и уменьшение скорости, так и отражение можно объяснить существованием энергетического барьера на границе. Если это так, то в тех случаях, когда из-за прохождения границы наблюдается

уменьшение скорости солитона, можно ожидать, что уменьшение начальной скорости солитона может привести к возникновению эффекта отражения.

Чтобы проверить это предположение, мы вернулись к случаю прохождения границы (C→G) и повторили численное моделирование, взяв в качестве начальной скорости скорость, равную  $0,5 v_0$  (вместо предыдущего значения, равного  $0,7 v_0$ ). В результате, действительно, получили отражение (рис. 6). Этот результат дает новый импульс для дальнейших аналитических исследований, в которых будет учитываться не только прохождение через границу, но и отражение нелинейных солитонных волн.

## Список литературы

1. *Barbi M., Cocco S., Peyrard M.* Helicoidal model of DNA opening // *Phys. Letters A.* 1999. Vol. 253, N. 5–6. P. 358–369.
2. *Homma S.* Statistical mechanical theory of DNA denaturation // *J. Biol. Phys.* 1999. Vol. 24, №. 2–4. P. 115–129.
3. *Yakushevich L. V.* The effect of damping, external fields and inhomogeneity on the nonlinear dynamics of biopolymers // *Stud. biophys.* 1987. Vol. 121, № 3. P. 201–207.
4. *Salerno M.* Discrete model for DNA-promotor dynamics // *Phys. Rev. A.* 1991. Vol. 44, № 8. P. 5292–5297.
5. *Salerno M.* Dynamical properties of DNA promoters // *Phys. Lett. A.* 1992. Vol. 167, № 1. 49–53.
6. *Salerno M., Kivshar Yu. S.* DNA promoters and nonlinear dynamics // *Phys. Lett. A.* 1994. Vol. 193, № 3. 263–266.
7. *Salerno M.* Nonlinear dynamics of plasmid pB R322 promoters // *Nonlinear Excitations in Biomolecules.* M. Peyrard (ed.). Berlin: Springer-Verlag, 1995. P. 147–153.
8. *Yakushevich L. V., Savin A. V., Manevitch L. I.* On the Internal dynamics of topological solitons in DNA // *Phys. Rev. E.* 2002. Vol. 66. P. 016614–29.
9. *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. USA.* 1980. Vol. 77, № 12. P. 7222–7226.
10. *Yakushevich L. V.* On the parameters of the nonlinear models of DNA // *Математика. Компьютер. Образование / Под. ред. Г. Ю. Ризниченко. М.–Ижевск: НИЦ «Регулярная и хаотическая динамика», 2003. Вып. 10. С. 195–203.*





