

УДК 519.63, 530.1

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПРОДОЛЬНОГО
РАСТЯЖЕНИЯ И СЖАТИЯ МОЛЕКУЛЫ ДНК НА ДИНАМИКУ
ТРАНСКРИПЦИОННОЙ ВИЛКИ**

Шиховцева Е.С., Назаров В.Н.

*Институт физики молекул и кристаллов – обособленное структурное
подразделение Федерального государственного бюджетного научного
учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Россий-
ской академии наук, 450075, Россия, пр. Октября, 151*

e-mail: elshik@anrb.ru

На основе простой модели солитоноподобных конформационных переключений в двухкомпонентных бистабильных полимерных молекулах с неэквивалентными по энергии устойчивыми состояниями представлена зависимость динамики конформационных переключений от параметров нелинейного продольного растяжения и продольного сжатия. Показано, что при определенных условиях продольное сжатие, как и продольное растяжение, может быть ловушкой для конформационного переключения.

ВВЕДЕНИЕ

Раскрытие двойной спирали ДНК происходит путем разрыва связей между комплементарными основаниями и отклонения боковой группы (сахар+основание) от положения равновесия в связанном состоянии [1–3]. В процессе такого превращения молекула переходит из состояния, в котором считывание генетической информации невозможно (закрытое состояние спирали), в воспроизводящее генетическую информацию состояние (раскрытая двойная спираль). Таким образом, конформационные состояния мономерного звена характеризуются углом поворота боковой группы. Повороты боковых групп сопровождаются внутренней перестройкой элек-

тронной структуры мономерного звена. Учет бистабильности мономерного звена и взаимодействия ближайших соседей приводит к нелинейному уравнению типа уравнения синус-Гордона для угла поворота боковой группы [4–6], и конформационные переключения в квазиодномерных бистабильных системах обусловлены процессом солитоноподобного распространения внутримonomерного конформационного перехода вдоль цепи.

Для ДНК одновременный учет поперечных движений, связанных с изменением длины водородных связей между основаниями, и продольных движений вдоль основной цепи молекулы впервые был представлен в работе [7], то есть по существу была рассмотрена двухкомпонентная система. Солитонные структурные переходы в двухкомпонентных бистабильных системах с невырожденными по энергии устойчивыми конформационными состояниями были рассмотрены затем во множестве работ [8, 9]. Однако, сложность рассматриваемых систем зачастую не позволяет одновременно достаточно аккуратно учесть реальные физические процессы, происходящие в макромолекулах, и наглядно представить степень взаимного влияния поперечных и продольных движений. Поэтому может быть полезна более простая модель переключения.

Подробное описание и классификация математических моделей ДНК содержится в монографии [10]. Существующие модели могут быть условно разделены на три класса: линейные модели ДНК, нелинейные идеальные динамические модели и нелинейные неидеальные динамические модели. В последние годы наиболее активно развивается нелинейная теория ДНК, т.е. модели второго и третьего типа. При этом неидеальные модели позволяют учитывать неоднородность, спиральность и асимметрию ДНК, но учет конкретных особенностей строения молекулы требует численного счета и затрудняет получение аналитических закономерностей в описании конформационных переключений.

Так, например, учет асимметрии молекулы ДНК при описании нелинейной динамики топологических солитонов был представлен на основе дискретной модели двойной спирали [11]. Среди более поздних работ, принимающих во внимание различие пар оснований вдоль цепочки, т.е. ее неоднородность, можно отметить [12, 13]. Здесь описание солитонной динамики сводится к решению модифицированного дискретного нелинейного уравнения Шредингера. Непосредственный численный эксперимент в виде молекулярно-динамического полноатомного моделирования не применим для описания А-В переходов в силу того, что он позволяет исследовать лишь небольшие отрезки времени и небольшие размеры систем (несколько пар оснований) [14]. Поэтому развивается направление исследований, связанное с построением крупнозернистых моделей ДНК [15] и при оптимальном выборе зерен, т.е. объединении атомов в группы по их функциональной роли, данный подход позволяет описывать динамику достаточно длинных участков цепи в течение достаточно больших времен.

Однако, при всех достижениях в области неидеальных нелинейных моделей ДНК, до настоящего времени не ослабевает интерес к идеальным моделям не только двухкомпонентных, но даже и однокомпонентных систем. Он связан с тем, такие весьма упрощенные модели позволяют получить важные аналитические зависимости динамических свойств молекулы от основных молекулярных параметров. Одной из наиболее часто используемых в настоящее время нелинейных моделей ДНК является модель Пейярда-Бишопа-Доксуа (Peyard-Bishop-Dauxois) [16, 17]. В первоначальном виде [16, 17] – это была идеальная нелинейная модель, в которой раскрытие пар оснований происходит не за счет их вращения, а благодаря растяжению водородных связей. Модель также учитывает смещение пар оснований вдоль цепи, но при этом продольное движение носит линейный характер. Дальнейшее развитие модели пошло в сторону учета неоднородности [12, 13] или учета спиральности молекулы [18]. Модель В-А перехо-

да, осуществляемого за счет вращения оснований [1–3], также получила свое развитие. Например, в работе [19] кроме таких вращений оснований принимают во внимание еще линейные волны вдоль цепи.

Между тем, как уже неоднократно отмечалось многими авторами [20, 21], необходимо учитывать нелинейность продольных колебаний молекулы ДНК. В работе [22] был предложен способ определения влияния нелинейных продольных возбуждений на динамику конформационных переключений.

Целью данной работы является сравнительный анализ влияния нелинейного продольного растяжения и сжатия цепи на динамику конформационных переключений в полимерной молекуле на основе простой модели.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гамильтониан молекулы ДНК можно представить в следующем виде:

$$H = \sum_n (H_{1n} + H_{2n} + H_{3n} + K_n) \quad (1)$$

Здесь $H_{1n}(\theta_n) = B(1 - \cos(2\theta_n)) + B_1(1 - \cos(\theta_n))$ – двухъямный потенциал, описывающий мономерное звено с двумя невырожденными по энергии устойчивыми конформационными состояниями [22, 23]. Ниже приведена окончательная система уравнений, описывающая конформационное переключение цепочки, относительно изменения во времени положения фронта переключающего импульса $X(t)$ и скоростью его движения $u(t)$:

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} = & \frac{a_3}{2}(1-u^2)^{3/2} - a_4\alpha(1-u^2) \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\sinh(\alpha z\sqrt{1-u^2} + \alpha X - \beta t)}{\cosh^3(\alpha z\sqrt{1-u^2} + \alpha X - \beta t)} \frac{1}{\cosh^2 z} dz - \\ & \frac{a_4}{2}\sqrt{1-u^2} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{\cosh^2(\alpha z\sqrt{1-u^2} + \alpha X - \beta t)} \frac{1}{\cosh^2 z} \left(1 - \frac{\exp z}{\cosh z}\right) dz - \sigma u(1-u^2) \end{aligned}$$

$$\frac{dX}{dt} = u - a_4 \alpha u \sqrt{1-u^2} \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\sinh(\alpha z \sqrt{1-u^2} + \alpha X - \beta t)}{\cosh^3(\alpha z \sqrt{1-u^2} + \alpha X - \beta t)} \frac{z}{\cosh^2 z} dz - \frac{a_4}{2} u \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{\cosh^2(\alpha z \sqrt{1-u^2} + \alpha X - \beta t)} \frac{z}{\cosh^2 z} \left(1 - \frac{\exp z}{\cosh z}\right) dz. \quad (2)$$

Результаты решений системы (2) удобно представить в виде фазовых диаграмм. Система уравнений (2) позволяет моделировать конформационные переключения как в сжатой ($a_4 > 0$), так и в растянутой цепочке ($a_4 < 0$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основными параметрами, определяющими структуру солитона растяжения или сжатия, являются его скорость $u_{long} = \beta / \alpha$, степень растяжения или сжатия (ширина солитона увеличивается с уменьшением значения α) и амплитуда a_4 .

Молекулярными параметрами, определяющими структуру конформационного солитона, являются разность энергий устойчивых состояний a_3 и потери энергии в системе σ . Этими величинами задается равновесное значение скорости конформационного солитона

$$u_{eq} = \left(1 + \frac{4\sigma^2}{a_3^2}\right)^{-1/2}$$

на достаточно больших временах.

Захват конформационных солитонов участками продольного растяжения, движущимися с различными скоростями $u_{long} = \beta / \alpha$, $u_{long} < u_{eq}$, подробно представлен в [23]. Влияние солитона растяжения зависит от его ширины: для одних и тех же значений $u_{long} = \beta / \alpha$ достаточно узкий солитон ($\alpha = 1$) является ловушкой для конформационного переключения, достаточно широкий ($\alpha = 0.2$) таковой не является. Там же показано взаимо-

действие конформационного солитона с участком продольного растяжения цепи, движущимся со скоростями $u_{long} > u_{eq}$.

Общая картина явления может быть представлена в виде набора графиков границ раздела двух принципиально различных режимов переключения (с прохождением и с захватом конформационного солитона) для нескольких наборов параметров макромолекулы. На рисунке 1 показаны границы раздела режимов переключения в координатах (α, a_3) для нескольких значений коэффициента диссипации σ . Каждая кривая разделяется на три участка, как это показано на примере границы раздела для $\sigma = 0.1$. При $\alpha < \alpha_1$ и $\alpha > \alpha_2$ имеет место прохождение конформационного солитона через участок растяжения, при $\alpha_1 < \alpha < \alpha_2$ – осуществляется захват конформационного солитона.

Захват конформационных солитонов участками продольного сжатия, движущимися с различными скоростями $u_{long} = \beta/\alpha$, $u_{long} < u_{eq}$, представлен в [24]. На рисунке 2 показаны границы раздела режимов переключения в координатах (α, a_3) для нескольких значений коэффициента диссипации σ . Как и на рисунке 1, каждая кривая разделяется на три участка, что показано на примере $\sigma = 0.2$. При $\alpha < \alpha_1$ и $\alpha > \alpha_2$ имеет место прохождение конформационного солитона через участок нелинейного продольного сжатия, при $\alpha_1 < \alpha < \alpha_2$ – осуществляется захват конформационного солитона. Широкие и узкие продольные солитоны дают сходные режимы прохождения для конформационных солитонов. На рисунке 2 показаны такие пары широких и узких солитонов сжатия: $\alpha = 0.28$ and $\alpha = 1$; $\alpha = 0.3$ and $\alpha = 0.9$.

Кривые границ раздела в координатах (u_{long}, a_3) в области $u_{long} < 0$ приведены на рисунке 3. Для каждого значения параметра α существует зависящее от a_3 пороговое значение u_{long}^* , разделяющее два режима пе-

реключения. При движении области продольного растяжения со скоростями $|u_{long}| < |u_{long}^*|$ происходит захват данной областью конформационного солитона, при $|u_{long}| > |u_{long}^*|$ – конформационный солитон проходит через область растяжения и на достаточно больших временах движется со скоростью u_{eq} .

Как оказалось, влияние ширины продольного сжатия и ширины растяжения на конформационный солитон качественно не отличается: (α, a_3) график для сжатия $a_4 = 0.3$ (рис. 3) и растяжения $a_4 = -0.3$ (рис. 4). Диаграммы (u_{long}, a_3) для сжатия $a_4 = 0.3$ и растяжения $a_4 = -0.3$ представлены на рис. 3 и 4.

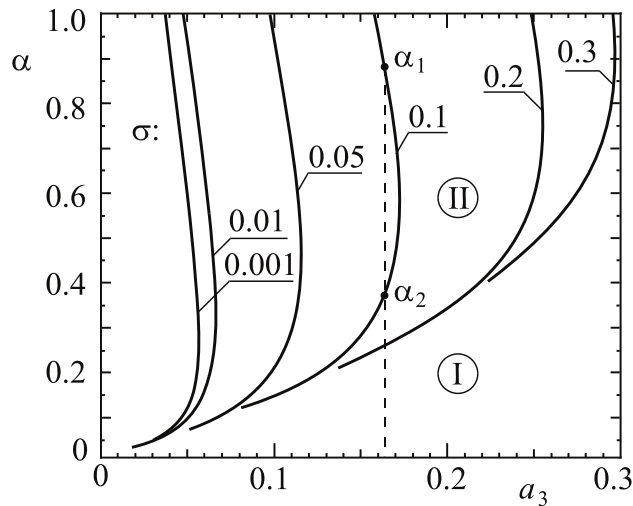


Рис. 1. Графики зависимости степени растяжения α от разности энергий устойчивых состояний a_3 для границ режимов прохождения I и захвата II конформационных солитонов для нескольких значений коэффициентов диссипации σ при $a_4 = -0.2$, $\beta = 0$.

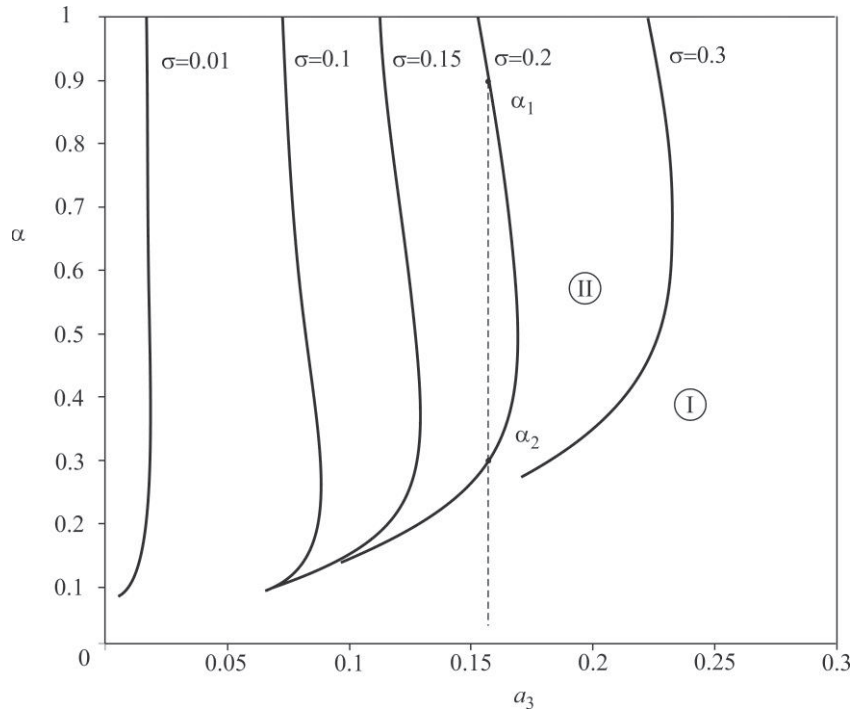


Рис. 2. Графики зависимости степени сжатия α от разности энергий устойчивых состояний a_3 для границ режимов прохождения I и захвата II конформационных солитонов для нескольких значений коэффициентов диссипации σ при $a_4 = 0.3$, $\beta = 0$.

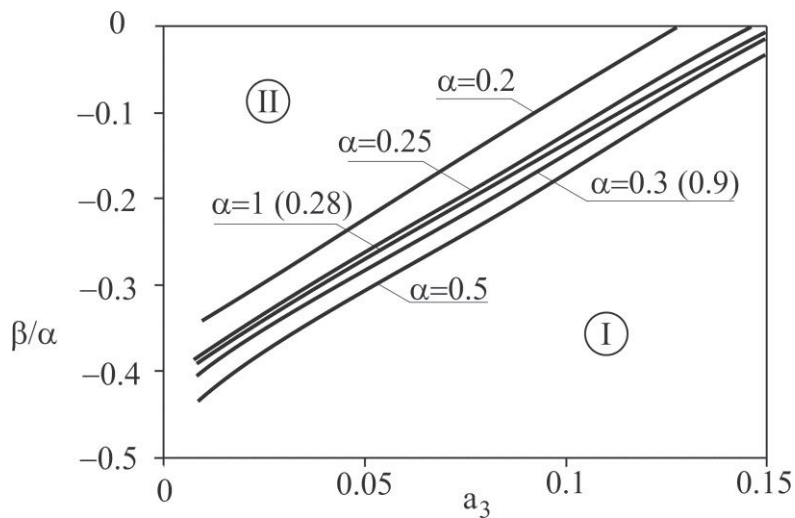


Рис. 3. Графики зависимости скорости продольного возбуждения β/α от разности энергий устойчивых состояний a_3 для границ режимов прохождения I и захвата II конформационных солитонов для нескольких значений степени сжатия α при $a_4 = 0.3$, $\sigma = 0.2$.

Влияние диссипативных процессов на динамику конформационных переключений заключается в том, что при прочих равных параметрах конформационного солитона и продольного возбуждения существует порого-

вое значение коэффициента диссипации σ_* : только при $\sigma > \sigma_*$ участок продольного растяжения молекулы становится ловушкой для конформационного солитона.

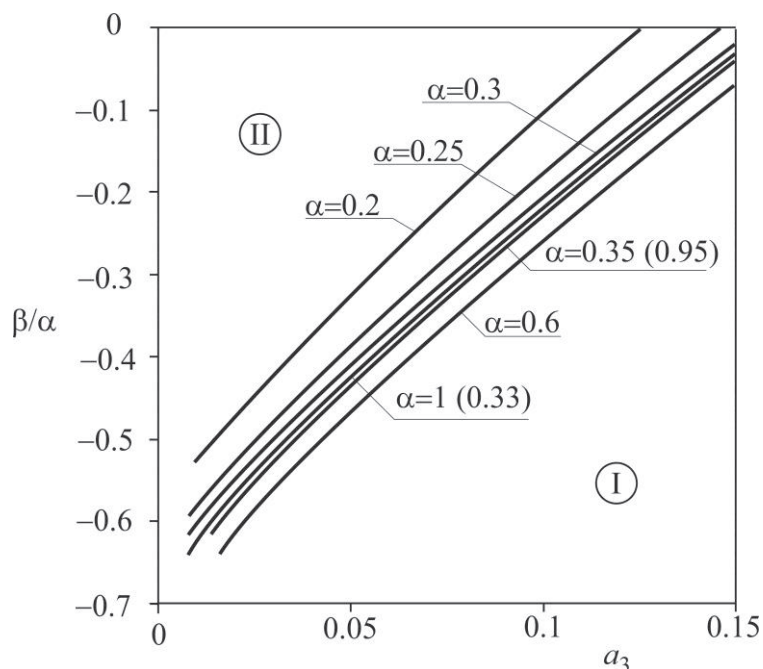


Рис. 4. Графики зависимости скорости продольного возбуждения β/α от разности энергий устойчивых состояний a_3 для границ режимов прохождения I и захвата II конформационных солитонов для нескольких значений степени растяжения α при $a_4 = -0.3$, $\sigma = 0.1$.

Таким образом, представленный подход позволяет проследить влияние каждого параметра нелинейных продольных движений (α , u_{long} , a_4), а также коэффициента потерь энергии при конформационном переходе σ и разности энергий устойчивых конформационных состояний a_3 на динамику конформационных переключений. Показано, что при определенных условиях продольные возбуждения (как растяжение, так и сжатие) являются для конформационных солитонов ловушкой и их движение определяется свойствами молекулы в продольном направлении. Различия в динамике конформационного солитона при наличии продольного растяжения или сжатия являются лишь количественными. Поскольку продвижение транскрипционной вилки вдоль молекулы ДНК математически описывается конформационным солитоном, можно сделать вывод, что наличие про-

дольного растяжения или сжатия молекулы вдоль основной цепи приводит к качественно схожим динамическим режимам.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Englander S.W., Kallenbach N.R., Heeger A.J. et al.* Proc. Natl. Acad.Sci. USA. 1980. 77. P.7222.
2. *Yomosa S.* // Phys. Rev. A27. 1983. P.2120.
3. *Yomosa S.* // Phys. Rev. A30. 1984. P.474.
4. *Пономарев О.А., Shikhovtseva E.S.* // Synth. Metals. 1995. 68. P.99.
5. *Пономарев О.А., Шиховцева Е.С.* // ЖЭТФ. 1995. 107, вып.2. С.637.
6. *Шиховцева Е.С., Пономарев О.А.* // Письма в ЖЭТФ. 1996. 64, вып.7. С.468.
7. *Muto V., Lomdahl P.S., Chrietiansen P.L.* // Phys.Rev. A42. 1990. P.7452.
8. *Маневич Л.И., Савин А.В., Смирнов В.В. и др.* // УФН. 1994. 164. С.937.
9. *Маневич Л.И., Савин А.В.* // ЖЭТФ. 1995. 107. С.1269.
10. *Yakushevich L.V.* Nonlinear Physics of DNA, Second Edition. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2004.
11. *Yakushevich L.V., Savin A.V., Manevitch L.I.* // Phys. Rev. E. 2002. 66. P.016614.
12. *Tabi Conrad B., Mohamadou Alidou, Kofane Timoleon C.* // Math. Biosci. and Eng. 2008. 5. P.205.
13. *Tabi Conrad B., Mohamadou Alidou, Kofane Timoleon C.* // Phys. Scr. 2008. 77. P.045002.
14. *Perez A., Luque F.J., Orozco M.* // J. Am. Chem. Soc. 2007. 129. P.14739.
15. *Ковалева Н.А., Маневич Л.И., Мусиенко А.И., Савин А.В.* // Высокомолекулярные соединения. Серия А. 2009. 51. С.1174.
16. *Peyrard M., Bishop A.R.* // Phys. Rev. Lett. 1989. 62. P.2755.
17. *Dauxois T.* // Phys. Lett. A. 1991. 159. P.390.
18. *Zdravkovic S., Sataric M.V.* // Phys. Rev. E. 2008. 77. P.031906.

19. *Vasumathi V., Daniel M.* // Phys. Lett. A. 2008. 373. P.76.
20. *Muto V., Scott A.C., Christiansen P.L.* // Phys. Lett. A. 1989. 136. P.33.
21. *Chen G., Guo H., Zhang H.* // J. Math. Phys. 2009. 50. P.083514.
22. *Шуховцева Е.С., Назаров В.Н.* // Письма ЖЭТФ. 2007. 86. P.569.
23. *Shikhovtseva E.S., Nazarov V.N.* // Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical. 2013. 46, N 22. P.225202.
24. *Shikhovtseva E.S., Nazarov V.N.* // Biophysical Chemistry. 2016. 214–215. P.47.