

## АНАЛИТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В ИССЛЕДОВАНИЯХ ДИНАМИКИ ГЕНОВ, СОДЕРЖАЩИХ ОДИН ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗНАЧИМЫЙ КОДИРУЮЩИЙ УЧАСТОК

© 2018 г. Л.В. Якушевич\*, Л.А. Краснобаева\*\* \*\*\*

\*Институт биофизики клетки Российской академии наук  
142290, Пушкино Московской области, ул. Институтская, 3

E-mail: yakushev@icb.psn.ru

\*\*Томский государственный университет, 634050, Томск, просп. Ленина, 36

\*\*\*Сибирский государственный медицинский университет, 634050, Томск, Московский тракт, 2

E-mail: kla1983@mail.ru

Поступила в редакцию 07.09.17 г.

После доработки 13.10.17 г.

Вопрос о том, как влияет неоднородность молекулы ДНК, в частности наличие в ее последовательности функционально значимых участков (промоторов, терминаторов, кодирующих участков), на динамические свойства этой молекулы, является одним из ключевых в биофизике ДНК. Полагают, что исследования в этом направлении могут привести к более глубокому пониманию роли динамических механизмов в функционировании молекулы. В данной работе исследуется динамика гена, кодирующего интерферон  $\alpha 17$ . В частности, с помощью аналитического метода МакЛафлина–Скотта решается задача о движении транскрипционных пузырьков, называемых часто кинками ДНК. Построен энергетический профиль гена. Найдены временные зависимости скорости, координаты и полной энергии кинков. Исследован механизм влияния кодирующего участка на динамику кинков.

*Ключевые слова:* моделирование динамики ДНК; кодирующие участки; ген, кодирующий интерферон  $\alpha 17$ ; метод МакЛафлина–Скотта; модифицированное уравнение синус-Гордона; кинки.

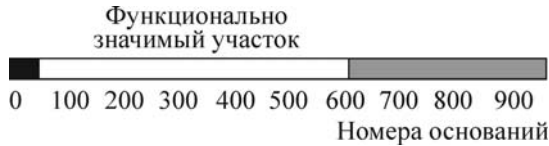
Известно, что функционально значимые участки (промоторы, терминаторы, кодирующие участки и др.) оказывают существенное влияние на динамические свойства молекулы ДНК. Однако задача о механизмах этого влияния до сих пор не решена, хотя и является одной из ключевых в биофизике ДНК, и ее решение может привести к более глубокому пониманию роли динамики в функционировании молекулы.

Динамические свойства генов, содержащих различные функционально значимые участки, включая участки с основной кодирующей последовательностью (CDS), обычно исследуются численными, а не аналитическими методами [1–11]. Это связано с тем, что гены представляют собой довольно сложные динамические системы, которые трудно поддаются аналитическому анализу. Известные к настоящему времени немногочисленные попытки применить аналитические методы для исследования динамики ге-

нов ограничиваются обычно квазиоднородным приближением [12–15]. В этом приближении коэффициенты математических уравнений, имитирующих динамику гена, усредняются по всей последовательности гена, что позволяет свести исходную неоднородную задачу к однородному случаю, который уже можно исследовать аналитическими методами. Однако такой подход не дает возможности учесть влияние тех или иных функционально значимых участков на динамические свойства гена.

Цель настоящей работы – исследовать динамику генов аналитическими методами, не прибегая при этом к квазиоднородному приближению. В качестве объекта мы выбрали ген, кодирующий интерферон  $\alpha 17$ , который содержит только один функционально значимый участок [16,17]. Согласно данным GenBank [18], общая длина гена равна 980 пар оснований (п.о.), а координаты начала и конца этого участка: (50...619). Кроме участка CDS, ген содержит еще две области (1...49 и 620...980), функциональная значимость которых неизвестна (рис. 1).

Сокращение: CDS – основная кодирующая последовательность.



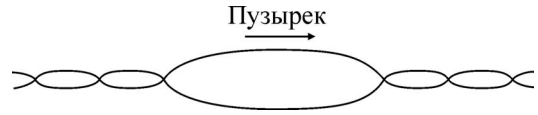
**Рис. 1.** Схематическое изображение трех участков в последовательности гена, кодирующего интерферон alpha 17. Участок CDS показан белым цветом, Участки, расположенные слева и справа от CDS, показаны черным и серым цветом соответственно.

Детали структуры этого гена представлены в табл. 1. Здесь  $N^{(i)}$  – общее количество оснований в  $i$ -м участке,  $N_A^{(i)}$  – количество аденинов в  $i$ -м участке,  $N_T^{(i)}$  – количество тиминов в  $i$ -м участке,  $N_G^{(i)}$  – количество гуанинов в  $i$ -м участке,  $N_C^{(i)}$  – количество цитидинов в  $i$ -м участке.

Среди задач, связанных с исследованием динамических свойств генов, особое внимание заслуживает задача о прохождении через генные последовательности транскрипционных пузырьков (transcription bubbles), которые называют также открытыми состояниями ДНК, локально расплетенными участками и кинками ДНК [19,20] (рис. 2).

Существование транскрипционных пузырьков, особенности их динамики и влияние на скорость процесса транскрипции обсуждались во многих работах [21,22]. Однако механизмы этого влияния до сих пор неясны. Поэтому интерес к исследованиям динамики транскрипционных пузырьков, которые далее мы будем называть кинками ДНК, не ослабевает.

В настоящей работе мы проводим аналитическое исследование движения кинков в последовательности гена, кодирующего интерферон alpha 17. Для этого мы сначала рассчитываем энергетический профиль последовательности гена и моделируем движение кинка как движение квазичастицы в поле с этим профилем. Далее мы решаем уравнение МакЛафлина–Скотта [23] и строим временные зависимости скорости кинка, его координаты и энергии для каждого из трех участков последовательности, представленных на рис. 1. В заключение проводится обсуждение полученных результатов и основных выводов, следующих из них.



**Рис. 2.** Схематическое изображение торсионного пузырька.

### ОПИСАНИЕ МОДЕЛИ

Среди множества внутренних движений ДНК выделим угловые колебания азотистых оснований, так как они вносят важный вклад в образование открытых состояний. Для моделирования угловых колебаний азотистых оснований одной из двух полинуклеотидных цепочек ДНК в среднем поле, наводимом второй цепочкой, используем систему  $N$  связанных обыкновенных дифференциальных уравнений с дополнительными слагаемыми в правой части, которые имитируют эффекты диссипации [7,8]:

$$I_{1,n} \frac{d^2 \varphi_{n,1}(t)}{dt^2} - K'_{1,n} [\varphi_{n+1,1}(t) - 2\varphi_{n,1}(t) + \varphi_{n-1,1}(t)] + V_{1,n} \sin \varphi_{n,1}(t) = -\beta_{1,n} \frac{d\varphi_{n,1}(t)}{dt}. \tag{1}$$

Здесь  $\varphi_{n,1}(t)$  – угловое отклонение  $n$ -го азотистого основания;  $I_{1,n}$  – момент инерции  $n$ -го азотистого основания;  $K'_{1,n}$  – константа, характеризующая крутильную жесткость сахаро-фосфатной цепочки;  $V_{1,n} = k_{1-2,n} R_{1,n}^2$ ;  $k_{1-2,n}$  – константа, характеризующая взаимодействие между основаниями внутри пар;  $R_{1,n}$  – расстояние от центра масс  $n$ -го азотистого основания цепочки до сахаро-фосфатной цепочки;  $\beta_{1,n} = \alpha R_{1,n}^2$ ;  $\alpha$  – коэффициент диссипации; индекс 1 означает номер полинуклеотидной цепочки; индекс  $n$  – номер основания в этой цепочке ( $n = 1, 2, \dots, N$ ). Значения этих параметров представлены в табл. 2.

### РЕШЕНИЕ ЗАДАЧИ В КВАЗИОДНОРОДНОМ ПРИБЛИЖЕНИИ

В квазиоднородном приближении коэффициенты уравнения (1) усредняют по всей длине гена [15,25]:

**Таблица 1.** Детали структуры последовательности гена, кодирующего интерферон alpha 17

Номер участка	Координаты участка	$N_A^{(i)}$	$N_T^{(i)}$	$N_G^{(i)}$	$N_C^{(i)}$	$N^{(i)}$
1	1...49	15	12	7	15	49
2 (CDS)	50...619	157	145	130	138	570
3	620...980	110	146	44	61	361

**Таблица 2.** Параметры модели [24]

Вид основания	$I_{1,n} \times 10^{-44}$ , кг·м <sup>2</sup>	$R_{1,n} \times 10^{-10}$ , м	$K'_{1,n} \times 10^{-18}$ , Дж	$k_{1-2,n} \times 10^{-2}$ , Н/м	$\beta_{1,n} \times 10^{-34}$ , Дж·с
A	7,61	5,80	2,35	6,20	4,25
T	4,86	4,80	1,61	6,20	2,91
G	8,22	5,70	2,27	9,60	4,10
C	4,11	4,70	1,54	9,60	2,79

**Таблица 3.** Коэффициенты модельного уравнения (4)

Вид последовательности	$I_1 \times 10^{-44}$ , кг·м <sup>2</sup>	$\bar{K}'_1 \times 10^{-18}$ , Н·м	$\bar{V}_1 \times 10^{-20}$ , Н/м	$\bar{\beta}_1 \times 10^{-34}$ , Дж·с	$a \times 10^{-10}$ , м
Ген, кодирующий интерферон alpha 17	6,11	1,93	2,08	3,49	3,4

$$\begin{aligned} \bar{I}_1 &= I_A C_{A,1} + I_T C_{T,1} + I_G C_{G,1} + I_C C_{C,1}, \\ \bar{K}'_1 &= K'_A C_{A,1} + K'_T C_{T,1} + K'_G C_{G,1} + K'_C C_{C,1}, \\ \bar{V}_1 &= V_A C_{A,1} + V_T C_{T,1} + V_G C_{G,1} + V_C C_{C,1}, \\ \bar{\beta}_1 &= \beta_A C_{A,1} + \beta_T C_{T,1} + \beta_G C_{G,1} + \beta_C C_{C,1}, \end{aligned} \quad (2)$$

где  $C_{j,1} = N_{j,1}/N$  – концентрация оснований  $j$ -го типа ( $j = A, T, G, C$ );  $N_{j,1}$  – количество азотистых оснований  $j$ -го типа;  $N$  – общее количество оснований в этом гене.

С учетом соотношений (2) уравнения (1) преобразуются к виду:

$$\begin{aligned} \bar{I}_1 \frac{d^2 \varphi_{n,1}(t)}{dt^2} - \bar{K}'_1 [\varphi_{n+1,1}(t) - 2\varphi_{n,1}(t) + \varphi_{n-1,1}(t)] + \\ + \bar{V}_1 \sin \varphi_{n,i}(t) = -\bar{\beta}_1 \frac{d\varphi_{n,1}(t)}{dt}. \end{aligned} \quad (3)$$

В континуальном приближении система уравнений (3) приводится к одному уравнению в частных производных:

$$\begin{aligned} \bar{I}_1 \frac{\partial^2 \varphi_1(z, t)}{\partial t^2} - \bar{K}'_1 a^2 \frac{\partial^2 \varphi_1(z, t)}{\partial z^2} + \bar{V}_1 \sin \varphi_1(z, t) = \\ = -\bar{\beta}_1 \frac{\partial \varphi_1(z, t)}{\partial t}. \end{aligned} \quad (4)$$

Значения коэффициентов уравнения (4), рассчитанные нами для гена, кодирующего интерферон alpha 17, представлены в табл. 3.

Если эффекты диссипации малы, уравнение (4) решается приближенным методом Мак-Лафлина–Скотта [23]. В этом случае одно из

решений имеет вид кинка, движущегося со скоростью  $v_{1,k}(t)$ :

$$\varphi_{1,k}(z, t) = 4 \arctg \{ \exp [ (\bar{\gamma}_1(t)/\bar{d}_1) (z - v_{1,k}(t)t) ] \}, \quad (5)$$

причем эта скорость определяется уравнением

$$\frac{dv_{1,k}(t)}{dt} = -\frac{\bar{\beta}_1}{\bar{I}_1} v_{1,k}(t) \left[ 1 - \left( \frac{v_{1,k}(t)}{\bar{C}_1} \right)^2 \right], \quad (6)$$

где  $\bar{C}_1 = (\bar{K}'_1 a^2 / \bar{I}_1)^{1/2}$  – скорость звука,  $\bar{d}_1 = (\bar{K}'_1 a^2 / \bar{V}_1)^{1/2}$  – размер кинка,  $\bar{\gamma}_1(t) = \left( 1 - \frac{v_{1,k}^2(t)}{\bar{C}_1^2} \right)^{-1/2}$ .

В общем случае решение уравнения (6) для скорости кинка было найдено в работе [26]:

$$v_{1,k}(t) = \frac{v_{01} \bar{\gamma}_{01} \exp \left( -\frac{\bar{\beta}_1}{\bar{I}_1} (t - t_0) \right)}{\sqrt{1 + \left( \frac{v_{01} -}{\bar{C}_1} \bar{\gamma}_{01} \right)^2 \exp \left( -\frac{2\bar{\beta}_1}{\bar{I}_1} (t - t_0) \right)}} \quad (7)$$

где  $v_{01} = v_{1,k}(t_0)$  – скорость кинка в начальный момент времени  $t_0$ ,  $\bar{\gamma}_{01} = \left( 1 - \frac{v_{01}^2}{\bar{C}_1^2} \right)^{-1/2}$ .

Решение для координаты кинка  $z_{1,k}(t)$ , которая определяется соотношением  $v_{1,k}(t) = \frac{dz_{1,k}(t)}{dt}$ , было найдено в работе [27]:

**Таблица 4.** Параметры модели, усредненные по длине каждого из трех участков

Номер участка	$\tilde{I}_1^{(i)} \times 10^{-44}$ , кг·м <sup>2</sup>	$\tilde{K}'_1^{(i)} \times 10^{-18}$ , Н·м	$\tilde{V}_1^{(i)} \times 10^{-20}$ , Н/м	$\tilde{\beta}_1^{(i)} \times 10^{-34}$ , Дж·с
1	5,95	1,91	2,08	3,45
2 (CDS)	6,20	1,95	2,16	3,52
3	5,98	1,90	1,95	3,44

$$z_{1,k}(t) = z_{01} - \bar{C}_1 \frac{\tilde{I}_1}{\tilde{\beta}_1} \operatorname{arcsinh} \left( \frac{v_{01-}}{\bar{C}_1} \tilde{\gamma}_{01} \exp \left( -\frac{\tilde{\beta}_1}{\tilde{I}_1} (t - t_0) \right) \right) + \bar{C}_1 \frac{\tilde{I}_1}{\tilde{\beta}_1} \operatorname{arcsinh} \left( \frac{v_{01-}}{\bar{C}_1} \tilde{\gamma}_{01} \right), \quad (8)$$

где  $z_{01}$  – координата кинка в начальный момент времени  $t_0$ .

Полная энергии кинка определяется формулой:

$$\bar{E}_1(t) = \frac{\bar{E}_{01}}{\sqrt{1 - \frac{v_{1,k}^2(t)}{\bar{C}_1^2}}} \quad (9)$$

где  $\bar{E}_{01} = 8\sqrt{\tilde{K}'_1 \tilde{V}_1}$  – энергия покоя кинка.

### РЕШЕНИЕ ЗАДАЧИ БЛОЧНЫМ МЕТОДОМ

В отличие от квазиоднородного приближения блочный метод позволяет получать и сравнивать между собой динамические характеристики кинка, рассчитанные для разных участков последовательности гена [8]. Чтобы применить этот метод к последовательности гена, кодирующего интерферон alpha 17, мы усреднили коэффициенты модельных уравнений (1) отдельно по каждому из трех участков (блоков):

$$\begin{aligned} \tilde{I}_1^{(i)} &= I_A C_{A,1}^{(i)} + I_T C_{T,1}^{(i)} + I_G C_{G,1}^{(i)} + I_C C_{C,1}^{(i)}, \\ \tilde{K}'_1^{(i)} &= K'_A C_{A,1}^{(i)} + K'_T C_{T,1}^{(i)} + K'_G C_{G,1}^{(i)} + K'_C C_{C,1}^{(i)}, \\ \tilde{V}_1^{(i)} &= V_A C_{A,1}^{(i)} + V_T C_{T,1}^{(i)} + V_G C_{G,1}^{(i)} + V_C C_{C,1}^{(i)}, \\ \tilde{\beta}_1^{(i)} &= \beta_A C_{A,1}^{(i)} + \beta_T C_{T,1}^{(i)} + \beta_G C_{G,1}^{(i)} + \beta_C C_{C,1}^{(i)}, \end{aligned} \quad (10)$$

где  $C_{j,1}^{(i)} = N_{j,1}^{(i)} / N^{(i)}$  – концентрация оснований  $j$ -го типа ( $j = A, T, G, C$ ) в  $i$ -м участке;  $N_{j,1}^{(i)}$  – количество азотистых оснований  $j$ -го типа в  $i$ -м участке;  $N^{(i)}$  – общее количество оснований в  $i$ -м участке последовательности гена. Значения коэффициентов уравнений (10), рассчитанные для каждого из трех участков гена, кодирую-

щего интерферон alpha 17, представлены в табл. 4.

Далее по аналогии с формулой (7) мы получили аналитические выражения для скорости кинка на первом, втором и третьем участках:

$$v_{1,k}^{(1)}(t) = \frac{\left[ (v_{01}^{(1)} \tilde{\gamma}_{01}^{(1)}) \exp \left( -\frac{\tilde{\beta}_1^{(1)}}{\tilde{I}_1^{(1)}} (t - t_0) \right) \right]}{\sqrt{1 + \left[ \left( \frac{v_{01}^{(1)}}{\tilde{C}_1^{(1)}} \tilde{\gamma}_{01}^{(1)} \right) \exp \left( -\frac{\tilde{\beta}_1^{(1)}}{\tilde{I}_1^{(1)}} (t - t_0) \right) \right]^2}} \quad (11)$$

$$v_{1,k}^{(2)}(t) = \frac{\left[ (v_{01}^{(2)} \tilde{\gamma}_{01}^{(2)}) \exp \left( -\frac{\tilde{\beta}_1^{(2)}}{\tilde{I}_1^{(2)}} (t - t_1) \right) \right]}{\sqrt{1 + \left[ \left( \frac{v_{01}^{(2)}}{\tilde{C}_1^{(2)}} \tilde{\gamma}_{01}^{(2)} \right) \exp \left( -\frac{\tilde{\beta}_1^{(2)}}{\tilde{I}_1^{(2)}} (t - t_1) \right) \right]^2}} \quad (12)$$

$$v_{1,k}^{(3)}(t) = \frac{\left[ (v_{01}^{(3)} \tilde{\gamma}_{01}^{(3)}) \exp \left( -\frac{\tilde{\beta}_1^{(3)}}{\tilde{I}_1^{(3)}} (t - t_2) \right) \right]}{\sqrt{1 + \left[ \left( \frac{v_{01}^{(3)}}{\tilde{C}_1^{(3)}} \tilde{\gamma}_{01}^{(3)} \right) \exp \left( -\frac{\tilde{\beta}_1^{(3)}}{\tilde{I}_1^{(3)}} (t - t_2) \right) \right]^2}} \quad (13)$$

где  $v_{01}^{(i)}$  – начальная скорость кинка на  $i$ -м участке,  $\tilde{C}_1^{(i)} = (\tilde{K}'_1 a^2 / \tilde{I}_1^{(i)})^{1/2}$  – скорость звука на  $i$ -м участке,  $\tilde{\gamma}_1^{(i)} = (1 - (v_{01}^{(i)} / \tilde{C}_1^{(i)})^2)^{-1/2}$ ,  $t_0$  – время начала движения кинка,  $t_1$  – время достижения кинком конца первого участка,  $t_2$  – время достижения кинком конца второго участка,  $i = 1, 2, 3$ .

Интегрируя выражения (11)–(13) по времени, мы нашли аналитические формулы для координаты кинка на первом, втором и третьем участках:

$$z_{1,k}^{(1)}(t) = z_{01}^{(1)} - \tilde{C}_1^{(1)} \frac{\tilde{I}_1^{(1)}}{\beta_1^{(1)}} \operatorname{arcsinh} \left( \frac{v_{01}^{(1)}}{\tilde{C}_1^{(1)} \tilde{\gamma}_{01}^{(1)}} \exp \left( -\frac{\tilde{\beta}_1^{(1)}}{\tilde{I}_1^{(1)}} (t - t_0) \right) \right) + \tilde{C}_1^{(1)} \frac{\tilde{I}_1^{(1)}}{\beta_1^{(1)}} \operatorname{arcsinh} \left( \frac{v_{01}^{(1)}}{\tilde{C}_1^{(1)} \tilde{\gamma}_{01}^{(1)}} \right), \quad (14)$$

$$z_{1,k}^{(2)}(t) = z_{01}^{(2)} - \tilde{C}_1^{(2)} \frac{\tilde{I}_1^{(2)}}{\beta_1^{(2)}} \operatorname{arcsinh} \left( \frac{v_{01}^{(2)}}{\tilde{C}_1^{(2)} \tilde{\gamma}_{01}^{(2)}} \exp \left( -\frac{\tilde{\beta}_1^{(2)}}{\tilde{I}_1^{(2)}} (t - t_1) \right) \right) + \tilde{C}_1^{(2)} \frac{\tilde{I}_1^{(2)}}{\beta_1^{(2)}} \operatorname{arcsinh} \left( \frac{v_{01}^{(2)}}{\tilde{C}_1^{(2)} \tilde{\gamma}_{01}^{(2)}} \right), \quad (15)$$

$$z_{1,k}^{(3)}(t) = z_{01}^{(3)} - \tilde{C}_1^{(3)} \frac{\tilde{I}_1^{(3)}}{\beta_1^{(3)}} \operatorname{arcsinh} \left( \frac{v_{01}^{(3)}}{\tilde{C}_1^{(3)} \tilde{\gamma}_{01}^{(3)}} \exp \left( -\frac{\tilde{\beta}_1^{(3)}}{\tilde{I}_1^{(3)}} (t - t_2) \right) \right) + \tilde{C}_1^{(3)} \frac{\tilde{I}_1^{(3)}}{\beta_1^{(3)}} \operatorname{arcsinh} \left( \frac{v_{01}^{(3)}}{\tilde{C}_1^{(3)} \tilde{\gamma}_{01}^{(3)}} \right). \quad (16)$$

Здесь  $z_{01}^{(1)}$  – координата кинка в момент  $t_0$ ,  $z_{01}^{(2)}$  – координата кинка в момент  $t_1$ ,  $z_{01}^{(3)}$  – координата кинка в момент  $t_2$ . Согласно данным о координатах участков в гене, кодирующем интерферон alpha 17,  $z_{01}^{(1)} = 0$  п.о.,  $z_{01}^{(2)} = 49$  п.о.,  $z_{01}^{(3)} = 619$  п.о.

С учетом формул (11)–(13) и формулы (9) мы получили аналитические выражения для полной энергии кинка на первом, втором и третьем участках в виде:

$$\tilde{E}_1^{(1)}(t) = \frac{8\sqrt{\tilde{K}_1^{(1)}\tilde{V}_1^{(1)}}}{\sqrt{1 - \left(\frac{v_{1,k}^{(1)}(t)}{\tilde{C}_1^{(1)}}\right)^2}} t_0 < t < t_1, \quad (17)$$

$$\tilde{E}_1^{(2)}(t) = \frac{8\sqrt{\tilde{K}_1^{(2)}\tilde{V}_1^{(2)}}}{\sqrt{1 - \left(\frac{v_{1,k}^{(2)}(t)}{\tilde{C}_1^{(2)}}\right)^2}} t_1 < t < t_2, \quad (18)$$

$$\tilde{E}_1^{(3)}(t) = \frac{8\sqrt{\tilde{K}_1^{(3)}\tilde{V}_1^{(3)}}}{\sqrt{1 - \left(\frac{v_{1,k}^{(3)}(t)}{\tilde{C}_1^{(3)}}\right)^2}} t_2 < t < t_3. \quad (19)$$

Чтобы найти значения констант  $t_1$  и  $t_2$ , имеющиеся в формулах (11)–(13), (14)–(16) и (17)–(19), мы учли, что при  $t = t_1$  координата кинка равна  $z_{01}^{(2)}$ . Подставляя в формулу (15)  $t = t_1$  и  $z_{1,k}^{(1)}(t = t_1) = z_{01}^{(2)}$ , мы получили формулу для определения величины  $t_1$ :

$$t_1 = t_0 - \frac{\tilde{I}_1^{(1)}}{\beta_1^{(1)}} \ln \left\{ \frac{\tilde{C}_1^{(1)}}{v_{01}^{(1)} \tilde{\gamma}_{01}^{(1)}} \sinh \left[ \sinh^{-1} \left( \frac{v_{01}^{(1)}}{\tilde{C}_1^{(1)} \tilde{\gamma}_{01}^{(1)}} \right) - \frac{(z_{01}^{(2)} - z_{01}^{(1)}) \tilde{\beta}_1^{(1)}}{\tilde{C}_1^{(1)} \tilde{I}_1^{(1)}} \right] \right\}. \quad (20)$$

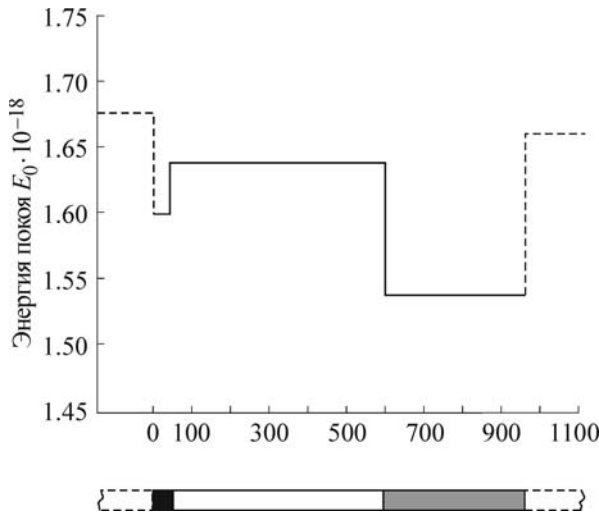
Аналогично, подставляя в формулу (15)  $t = t_2$  и  $z_{1,k}^{(2)}(t = t_2) = z_{01}^{(3)}$ , получаем формулу для определения величины  $t_2$ :

$$t_2 = t_1 - \frac{\tilde{I}_1^{(2)}}{\beta_1^{(2)}} \ln \left\{ \frac{\tilde{C}_1^{(2)}}{v_{01}^{(2)} \tilde{\gamma}_{01}^{(2)}} \sinh \left[ \sinh^{-1} \left( \frac{v_{01}^{(2)}}{\tilde{C}_1^{(2)} \tilde{\gamma}_{01}^{(2)}} \right) - \frac{(z_{01}^{(3)} - z_{01}^{(2)}) \tilde{\beta}_1^{(2)}}{\tilde{C}_1^{(2)} \tilde{I}_1^{(2)}} \right] \right\}. \quad (21)$$

Кроме того, в формулах (11)–(13) и (14)–(16) имеются величины  $v_{01}^{(2)}$  и  $v_{01}^{(3)}$ , которые обозначают начальные скорости кинка на втором и третьем участках. Чтобы найти формулы, определяющие значения этих величин, мы «сшили» решения уравнений (17)–(19) на границах участков, полагая, что в окрестности этих границ значения полной энергии кинка слева и

справа от границ равны. Однако отметим, что это условие действует только в случае отсутствия потерь энергии при пересечении границ между участками.

Заметим, что для «сшивки» решений на границах необходимо знать скорости кинка на концах первого и второго участков. Учтем, что



**Рис. 3.** Энергетический профиль. Сплошной черной линией показан профиль гена, кодирующего интерферон alpha 17. Штриховыми линиями показаны энергетические барьеры, обеспечивающие непроницаемые граничные условия. В нижней части рисунка показано схематическое изображение фрагмента последовательности ДНК, включающего этот ген.

скорость кинка на конце первого участка определяется формулой (11) при условии  $t = t_1$ :

$$v_{\text{end}}^{(1)} = \frac{\left[ (v_{01}^{(1)} \tilde{\gamma}_{01}^{(1)}) \exp\left(-\frac{\tilde{\beta}_1^{(1)}}{\tilde{\Gamma}_1^{(1)}}(t_1 - t_0)\right) \right]}{\sqrt{1 + \left[ \left( \frac{v_{01}^{(1)} \tilde{\gamma}_{01}^{(1)}}{\tilde{C}_1^{(1)}} \right) \exp\left(-\frac{\tilde{\beta}_1^{(1)}}{\tilde{\Gamma}_1^{(1)}}(t_1 - t_0)\right) \right]^2}} \quad (22)$$

а скорость кинка на конце второго участка – формулой (12) при условии  $t = t_2$ :

$$v_{\text{end}}^{(2)} = \frac{\left[ (v_{01}^{(2)} \tilde{\gamma}_{01}^{(2)}) \exp\left(-\frac{\tilde{\beta}_1^{(2)}}{\tilde{\Gamma}_1^{(2)}}(t_2 - t_1)\right) \right]}{\sqrt{1 + \left[ \left( \frac{v_{01}^{(2)} \tilde{\gamma}_{01}^{(2)}}{\tilde{C}_1^{(2)}} \right) \exp\left(-\frac{\tilde{\beta}_1^{(2)}}{\tilde{\Gamma}_1^{(2)}}(t_2 - t_1)\right) \right]^2}} \quad (23)$$

Тогда соотношения, определяющие «сшивку» решений для полной энергии на первой и второй границах, приобретают вид:

**Таблица 5.** Энергия покоя кинка, активированного в каждом из трех участков

Номер участка	$\tilde{E}_{01}^{(i)} \times 10^{-18}$ , Дж
1	1,60
2 (CDS)	1,64
3	1,54

$$\tilde{E}_1^{(1)}(t_1) = \frac{8\sqrt{\tilde{K}_1^{(1)}\tilde{V}_1^{(1)}}}{\sqrt{1 - \left(\frac{v_{\text{end}}^{(1)}(t_1)}{\tilde{C}_1^{(1)}}\right)^2}} = \tilde{E}_1^{(2)}(t_1) = \frac{8\sqrt{\tilde{K}_1^{(2)}\tilde{V}_1^{(2)}}}{\sqrt{1 - \left(\frac{v_{01}^{(2)}(t_1)}{\tilde{C}_1^{(2)}}\right)^2}} \quad (24)$$

$$\tilde{E}_1^{(2)}(t_2) = \frac{8\sqrt{\tilde{K}_1^{(2)}\tilde{V}_1^{(2)}}}{\sqrt{1 - \left(\frac{v_{\text{end}}^{(2)}(t_2)}{\tilde{C}_1^{(2)}}\right)^2}} = \tilde{E}_1^{(3)}(t_2) = \frac{8\sqrt{\tilde{K}_1^{(3)}\tilde{V}_1^{(3)}}}{\sqrt{1 - \left(\frac{v_{01}^{(3)}(t_2)}{\tilde{C}_1^{(3)}}\right)^2}} \quad (25)$$

Из соотношений (24) и (25) находим формулы, определяющие искомые значения  $v_{01}^{(2)}$  и  $v_{01}^{(3)}$ :

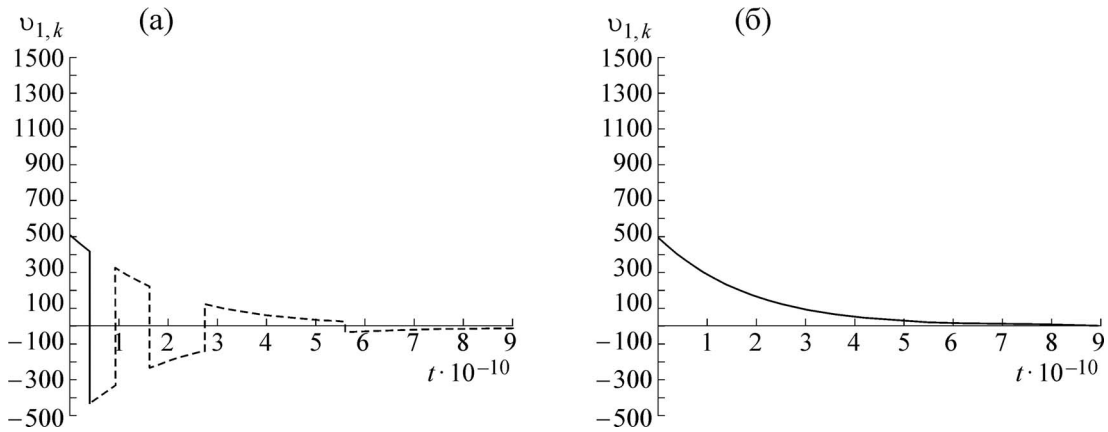
$$v_{01}^{(2)} = \tilde{C}_1^{(2)} \sqrt{1 - \left(\frac{\tilde{K}_1^{(2)}\tilde{V}_1^{(2)}}{\tilde{K}_1^{(1)}\tilde{V}_1^{(1)}}\right) \left(1 - \left(\frac{v_{\text{end}}^{(1)}}{\tilde{C}_1^{(1)}}\right)^2\right)} \quad (26)$$

$$v_{01}^{(3)} = \tilde{C}_1^{(3)} \sqrt{1 - \left(\frac{\tilde{K}_1^{(3)}\tilde{V}_1^{(3)}}{\tilde{K}_1^{(2)}\tilde{V}_1^{(2)}}\right) \left(1 - \left(\frac{v_{\text{end}}^{(2)}}{\tilde{C}_1^{(2)}}\right)^2\right)} \quad (27)$$

### ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ГЕНА, КОДИРУЮЩЕГО ИНТЕРФЕРОН АЛФА 17, И ГРАНИЧНЫЕ УСЛОВИЯ

Чтобы иметь возможность исследовать поведение кинка в гене, кодирующем интерферон alpha 17, мы построили сначала энергетический профиль последовательности гена. Для этого на каждом из трех участков гена рассчитывали энергию покоя кинка  $\tilde{E}_{01}^{(i)} = 8\sqrt{\tilde{K}_1^{(i)}\tilde{V}_1^{(i)}}$  (табл. 5), а затем полученные значения использовали для построения энергетического профиля гена (сплошная линия на рис. 3).

Теперь задачу о движении кинка можно переформулировать как задачу о движении квазичастицы в потенциальном поле с полученным энергетическим профилем. Из рис. 3 видно, что области CDS отвечает энергетический барьер. Таким образом, можно ожидать, что поведение кинка в гене, кодирующем интерферон alpha 17, будет определяться тем, сможет он или нет преодолеть этот энергетический барьер. По-



**Рис. 4.** Скорость кинка, рассчитанная блочным методом (а) и в квазиоднородном приближении (б). Начальная скорость кинка  $v_{01}^{(1)} = 500$  м/с.

следнее будет зависеть от начальной скорости кинка и его полной энергии.

Вторым важным фактором, определяющим поведение кинка, являются граничные условия на концах гена (в точках 0 и 980 п.о.). В данной работе мы будем полагать, что границы гена непроницаемы. Для простоты мы промоделируем их двумя барьерами: один слева и один справа от гена. На рис. 3 эти барьеры показаны штриховыми линиями.

**ДИНАМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КИНКА В СЛУЧАЕ  $v_{01}^{(1)} = 500$  м/с**

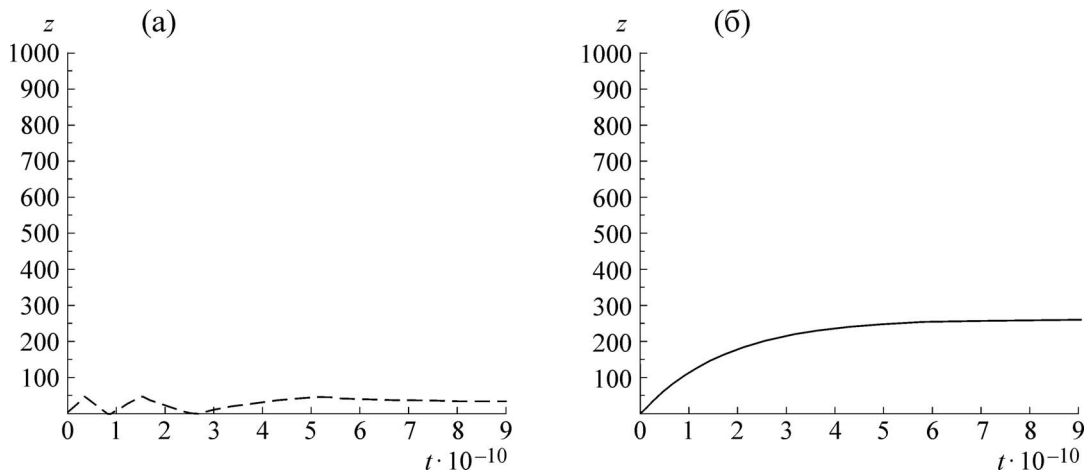
Поведение кинка удобно анализировать по графикам временной зависимости скорости, координаты и полной энергии кинка. Чтобы построить эти графики, мы применили следующий алгоритм. Сначала с помощью формулы (20) рассчитали время достижения кинком конца первого участка  $t_1^{500} = 3,68 \cdot 10^{-11}$  с, а затем с помощью формул (11), (14) и (17), а также данных табл. 4 построили графики для динамических характеристик кинка на временном интервале  $(0, t_1^{500})$ , отвечающем первому участку  $(0, 49)$ . На рис. 4а, 5а и 6а соответствующие фрагменты кривых показаны сплошной линией. Фрагменты кривых для  $t > t_1^{500}$  показаны на этих рисунках штриховыми линиями.

Из рис. 5а видно, что, несмотря на затухание, кинк пройдет весь первый участок. Однако на конце этого участка его скорость уменьшится до значения  $v_{\text{end}}^{(1)} = 408,68$  м/с, а полная энергия станет равной  $\tilde{E}_1^{(1),500,\text{end}} = 1,63 \cdot 10^{-18}$  Дж. Так как это значение полной энергии оказалось меньше высоты CDS-барьера ( $\tilde{E}_{01}^{(2)} = 1,64 \cdot 10^{-18}$  Дж), кинк не сможет преодолеть границу между участками и попасть во второй участок.

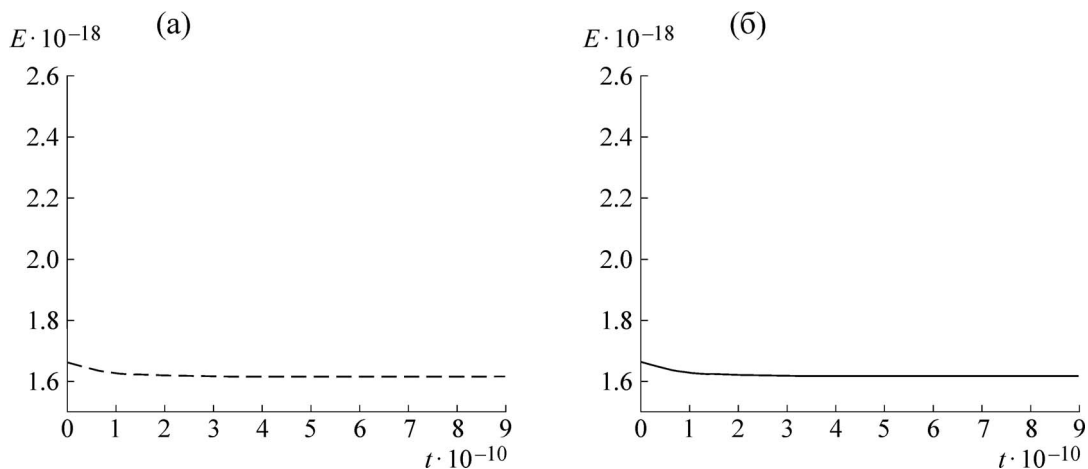
Если предположить, что потерь энергии на границе между первым и вторым участками нет, и справедливы законы сохранения энергии и импульса, то можно ожидать, что кинк отразится от этой границы и затем с начальной скоростью, равной  $v_{\text{end}}^{(1)} = 408,68$  м/с, начнет движение в противоположном направлении. Как видно из рис. 5а, кинк снова пройдет весь первый участок, но в обратном направлении. Согласно нашим расчетам, кинк достигнет левого конца гена в момент времени  $t_{\text{end}}^{(2)} = 8,31 \cdot 10^{-11}$  с, а его скорость уменьшится к этому моменту времени до значения  $v_{\text{end}}^{(2)} = 315,40$  м/с.

С учетом граничных условий на левом конце гена можно ожидать, что кинк отразится от левого конца гена и с начальной скоростью  $v_{\text{end}}^{(2)} = 315,40$  м/с начнет движение в противоположном направлении и т.д. Совершив таким образом несколько колебательных движений, кинк в конце концов остановится. Согласно нашим расчетам, это произойдет в момент времени  $t^{\text{stop}} = 4,99 \cdot 10^{-10}$  с, а координата точки остановки кинка будет равна  $z^{\text{stop}} = 14$  п.о., т.е. кинк остановится внутри первого участка  $(0, 49)$ .

Для сравнения двух аналитических подходов к исследованию динамики кинков (квазиоднородного и блочного), мы представили на рис. 4б–6б результаты расчета динамических характеристик кинка в квазиоднородном приближении. Сравнивая графики скоростей, представленные на рис. 4а и 4б, видим, что они существенно отличаются. Так скорость кинка, рассчитанная в квазиоднородном приближении (рис. 4б), монотонно убывает и стремится в пределе к нулю. Никаких колебательных движений, как это было в случае блочного приближения (рис. 4а), не наблюдается.



**Рис. 5.** Координата кинка, рассчитанная блочным методом (а) и в квазиоднородном приближении (б). Начальная скорость кинка  $v_{01}^{(1)} = 500$  м/с.



**Рис. 6.** Полная энергия кинка, рассчитанная блочным методом (а) и в квазиоднородном приближении (б). Начальная скорость кинка  $v_{01}^{(1)} = 500$  м/с.

Заметно отличаются и графики для координаты кинка, представленные на рис. 5а и 5б. Так, в квазиоднородном приближении координата кинка монотонно растет и стремится к постоянному значению  $z_{01}^{stop,500} = 263$  п.о. (рис. 5б). Никаких колебательных движений на этом графике не наблюдается. Координату точки останова кинка  $z_{01}^{stop,500}$  мы нашли, воспользовавшись формулой (8) при  $t = \infty$  и данными табл. 3. Такой результат означает, что кинк останавливается внутри второго участка (50, 619), а не внутри первого участка (1, 49), как это было в блочном приближении (рис. 5а).

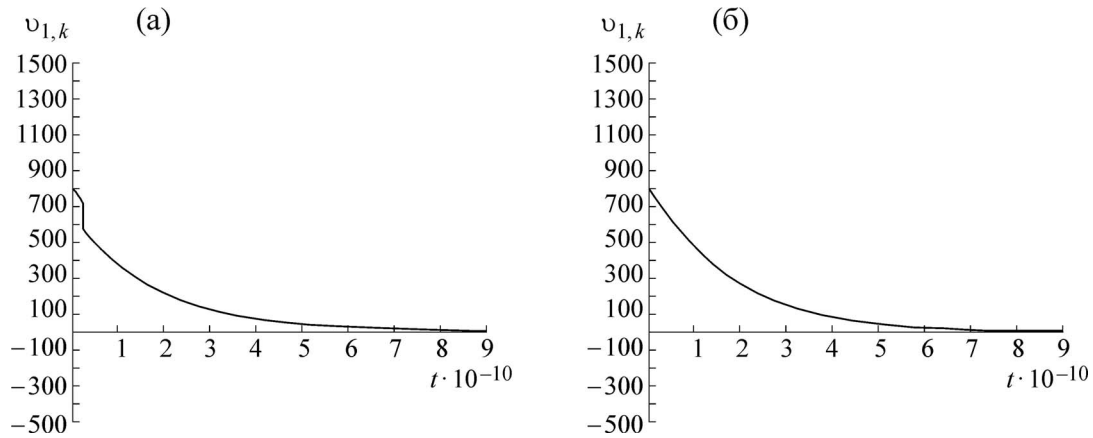
В то же время графики энергии (рис. 6а и 6б) очень похожи. В обоих случаях полная энергия кинка монотонно убывает и стре-

мится к постоянному значению  $\bar{E}_{01} = 8\sqrt{K_1 V_1} = 1,60 \cdot 10^{-18}$  Дж.

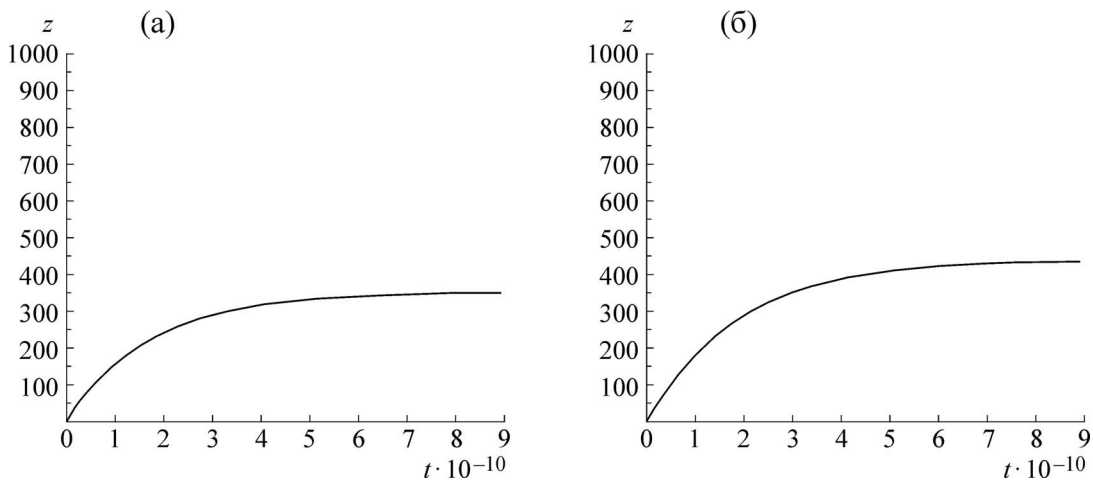
### ДИНАМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ В СЛУЧАЕ $v_{01}^{(1)} = 800$ м/с

На рис. 7а, 8а и 9а представлены результаты расчета временной зависимости динамических характеристик кинка, начинающего движение со скоростью  $v_{01}^{(1)} = 800$  м/с. Для получения графиков скорости, координаты и полной энергии кинка был использован следующий алгоритм. С помощью формулы (21) рассчитали время пересечения кинком первой границы:  $t_1^{800} = 2,20 \cdot 10^{-11}$  с, а затем с помощью формул (11), (14) и (17), а также данных табл. 4 построили графики для скорости, координаты и





**Рис. 7.** Скорость кинка, рассчитанная блочным методом (а) и в квазиоднородном приближении (б). Начальная скорость кинка  $v_{01}^{(1)} = 800$  м/с.



**Рис. 8.** Координата кинка, рассчитанная блочным методом (а) и в квазиоднородном приближении (б). Начальная скорость кинка  $v_{01}^{(1)} = 800$  м/с.

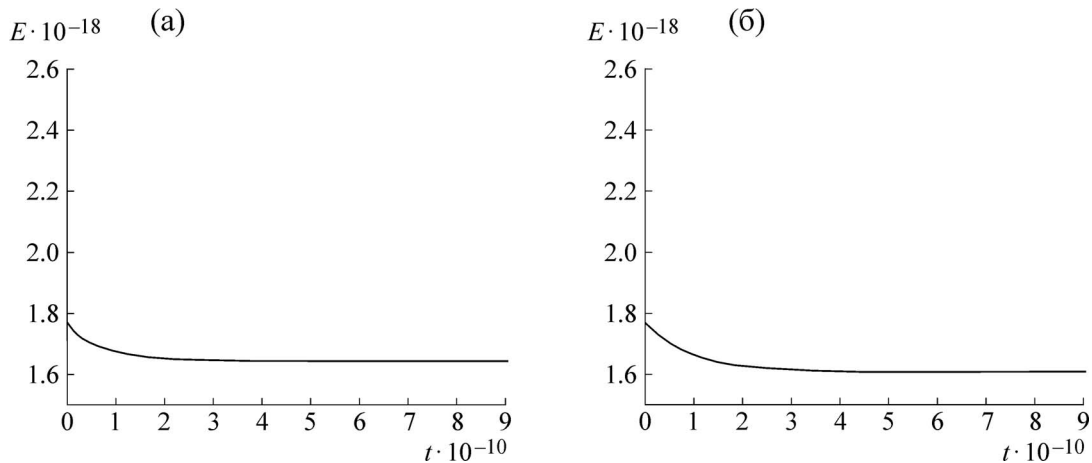
полной энергии на двух интервалах:  $(0, t_1^{800})$  и  $(t_1^{800}, t_2^{\text{stop},800})$ .

Из рис. 8а видно, что в случае  $v_{01}^{(1)} = 800$  м/с кинк пройдет весь первый участок (1, 49), а также преодолет CDS-барьер, поскольку, согласно нашим расчетам, скорость кинка в конце первого участка составит  $v_1^{800,\text{end}} = 718,32$  м/с, и, следовательно, его полная энергия на конце первого участка будет равна  $\tilde{E}_1^{(1),800,\text{end}} = 1,72 \cdot 10^{-18}$  Дж, что значительно больше высоты CDS-барьера ( $\tilde{E}_{01}^{(2)} = 1,64 \cdot 10^{-18}$  Дж). Преодолев CDS-барьер, кинк продолжит движение во втором участке и в момент времени  $t_2^{\text{stop},800} = 1,13 \cdot 10^{-9}$  с остановится в точке  $z_{02}^{\text{stop},800} = 352$  п.о., которая находится внутри второго участка. Чтобы оценить значение координаты точки ос-

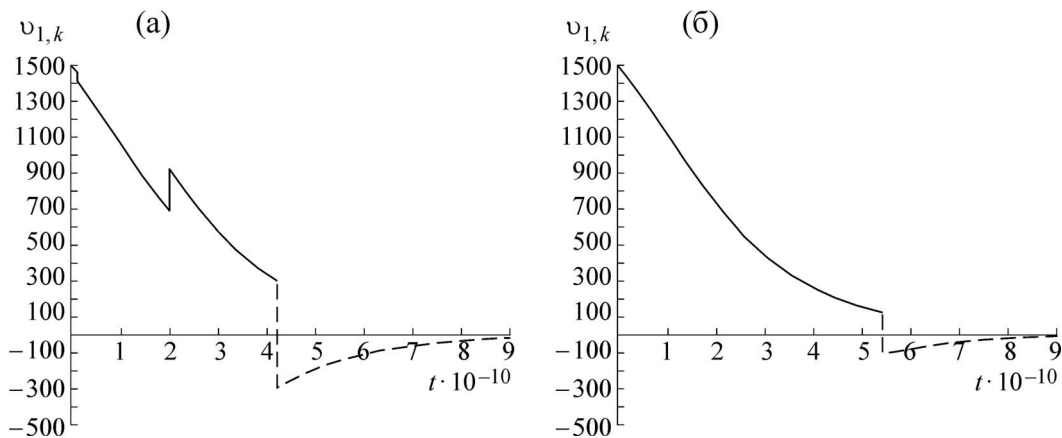
тановки  $z_{02}^{\text{stop},800}$ , мы использовали формулу (15) при  $t \rightarrow \infty$  и параметры второго участка.

Для сравнения двух аналитических подходов к исследованию динамики кинков мы представили на рис. 7б, 8б и 9б результаты расчета динамических характеристик кинка в квазиоднородном приближении. Видно, что графики для скорости, представленные на рис. 7а и 7б, отличаются, но не так существенно, как это было в случае начальной скорости  $v_{01}^{(1)} = 500$  м/с.

Что касается координаты кинка, то графики, представленные на рис. 8а и 8б, оказались очень похожими. В обоих случаях координата кинка монотонно возрастает и стремится к постоянному значению. В обоих случаях кинк останавливается внутри второго участка. Однако в квазиоднородном приближении координата точки остановки равна 438 п.о., а в блочном приближении – 352 п.о.



**Рис. 9.** Полная энергия кинка, рассчитанная блочным методом (а) и в квазиоднородном приближении (б). Начальная скорость кинка  $v_{01}^{(1)} = 800$  м/с.



**Рис. 10.** Скорость кинка, рассчитанная блочным методом (а) и в квазиоднородном приближении (б). Начальная скорость кинка  $v_{01}^{(1)} = 1500$  м/с.

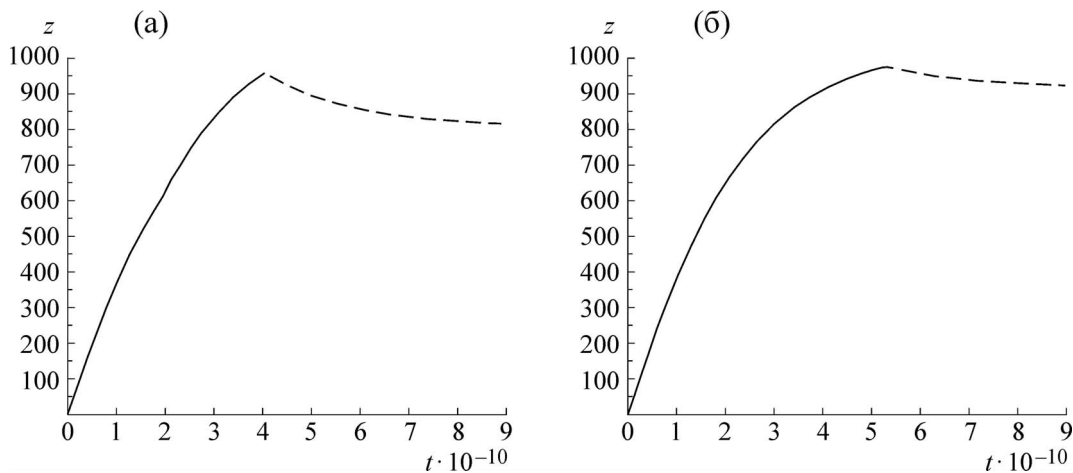
Графики полной энергии кинка (рис. 9а и 9б) тоже оказались очень похожими. В обоих случаях полная энергия кинка монотонно убывает. Только в квазиоднородном приближении при  $t \rightarrow \infty$  она стремится к  $1,16 \cdot 10^{-9}$  с, а в блочном приближении – к  $1,13 \cdot 10^{-9}$  с.

### ДИНАМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ В СЛУЧАЕ $v_{01}^{(1)} = 1500$ м/с

На рис. 10а, 11а и 12а представлены результаты расчета временной зависимости динамических характеристик кинка, начинающего движение со скоростью  $v_{01}^{(1)} = 1500$  м/с. Для получения графиков скорости, координаты и полной энергии кинка был использован следующий алгоритм. Сначала с помощью формулы (21) рассчитали время пересечения кинком первой границы:  $t_1^{1500} = 1,13 \cdot 10^{-11}$  с, а затем с

помощью формул (11), (14) и (17), а также данных табл. 4 построили графики для динамических характеристик кинка на временном интервале  $(0, t_1^{1500})$ , отвечающем первому участку последовательности гена  $(0, 49)$ .

Из рис. 11а видно, что в случае  $v_{01}^{(1)} = 1500$  м/с кинк пройдет весь первый участок  $(1, 49)$ . Кинк также преодолет CDS-барьер, поскольку, согласно нашим расчетам, его скорость в конце первого участка составит  $v_1^{1500, \text{end}} = 1460,40$  м/с и, следовательно, полная энергия на конце первого участка будет равна  $\tilde{E}_1^{(1), 1500, \text{end}} = 2,45 \cdot 10^{-18}$  Дж, что значительно больше высоты CDS-барьера ( $\tilde{E}_{01}^{(2)} = 1,64 \cdot 10^{-18}$  Дж). Преодолев CDS-барьер, кинк продолжит движение во втором участке  $(50, 619)$  с начальной скоростью  $v_{01}^{(2)} = 1412,96$  м/с. С помощью формулы (21), а также учитывая полученное



**Рис. 11.** Координата кинка, рассчитанная блочным методом (а) и в квазиоднородном приближении (б). Начальная скорость кинка  $v_{01}^{(1)} = 1500$  м/с.

значение  $v_{01}^{(2)}$ , мы рассчитали время, когда кинк достигнет конца второго участка  $t_2^{1500, \text{end}} = 1,96 \cdot 10^{-10}$  с. Используя формулу (27), мы рассчитали значение начальной скорости кинка на третьем участке (620, 980):  $v_{01}^{(3)} = 924,26$  м/с. Учитывая это значение и формулу (21), мы рассчитали время, когда кинк достигнет правого конца гена:  $t_3^{1500, \text{end}} = 4,13 \cdot 10^{-10}$  с. Его скорость, согласно нашим расчетам, упадет к этому времени до значения  $v_{\text{end}}^{(2)} = 298,34$  м/с. Фрагменты кривых, рассчитанных для интервалов  $(0, t_1^{1500})$ ,  $(t_1^{1500}, t_2^{1500})$  и  $(t_2^{1500}, t_3^{1500, \text{end}})$ , показаны на рис. 10а, 11а и 12а сплошной линией, а фрагменты кривых для  $t > t_3^{1500}$  показаны на этих рисунках штриховыми линиями.

Как видно из рис. 11а, кинк отразится от правого конца гена и с начальной скоростью  $v_{\text{end}}^{(3)} = 298,34$  м/с начнет движение в противоположном направлении. При этом скорость кинка будет быстро уменьшаться и достигнет нулевого значения в точке  $z^{\text{stop}, 1500} = 826$  п.о., т.е. кинк остановится внутри третьего участка (620, 980).

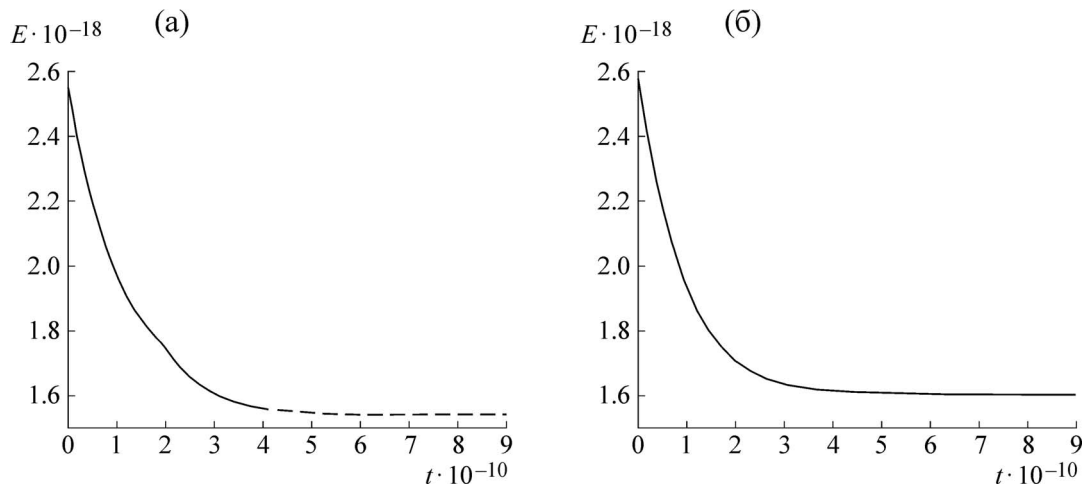
Для сравнения двух аналитических подходов к исследованию динамики кинков (квазиоднородного и блочного) мы представили на рис. 10б, 11б и 12б результаты расчета динамических характеристик кинка в квазиоднородном приближении. Сравнивая графики скоростей, представленные на рис. 10а и 10б, видим, что у них есть сходство: в том и другом случаях скорость кинка убывает и стремится в пределе к нулю. Однако имеется и различие. В блочном приближении наблюдается зигзаг в момент  $t_1^{1500} = 1,13 \cdot 10^{-11}$  с. Можно сказать, что кинк «чувствует» CDS-барьер. В квазиоднородном

приближении этого не наблюдается. Графики для координаты кинка, представленные на рис. 11а и 11б, также имеют сходство. В обоих случаях координата кинка монотонно растет и достигнет правого конца гена (точки 980 п.о.). Только в квазиоднородном случае кинк оказывается на правом конце гена в момент времени  $t_{1,k}^{1500, \text{end}} = 5,3 \cdot 10^{-10}$  с, т.е. немного позже, чем в блочном приближении ( $t_3^{1500, \text{end}} = 4,13 \cdot 10^{-10}$  с). В обоих случаях после отражения от правого конца гена кинк начнет двигаться в противоположном направлении и остановится в пределах третьего участка (620, 980). Координата точки остановки, рассчитанная в квазиоднородном приближении, равна 920 п.о., а в блочном приближении –  $z^{\text{stop}, 1500} = 826$  п.о.

Графики энергии (рис. 12а и 12б) тоже очень похожи. В обоих случаях полная энергия кинка монотонно убывает. Однако предельные значения энергии отличаются. Так, в квазиоднородном приближении полная энергия кинка стремится к  $1,6 \cdot 10^{-18}$  Дж, а в блочном приближении – к  $1,54 \cdot 10^{-18}$  Дж.

## ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

В настоящей работе мы провели аналитическое исследование движения кинков в гене, кодирующем интерферон alpha 17, последовательность которого содержит кодирующую область (CDS) и две области, функциональная значимость которых неизвестна. Рассчитан энергетический профиль последовательности гена и построены временные зависимости скорости, координаты и полной энергии кинков. Все результаты получены в двух приближениях: квазиоднородном и блочном. Расчеты выполнены для случая, когда границы на концах гена не-



**Рис. 12.** Полная энергия кинка, рассчитанная блочным методом (а) и в квазиоднородном приближении (б). Начальная скорость кинка  $v_{01}^{(1)} = 1500$  м/с.

проницаемы. Чтобы показать влияние таких граничных условий на динамические характеристики кинков, те части полученных кривых, которые не зависят от граничных условий, показаны сплошными линиями.

Сравнивая сплошные кривые на рис. 4а и 4а, а также 5а и 5а, полученные для небольшой начальной скорости кинка (500 м/с), мы обнаружили, что в блочном приближении удастся обнаружить отражение кинка от CDS-барьера и возвратное движение кинка к началу гена.

В то же время сравнивая сплошные кривые на рис. 7а и 7б, а также 8а и 8б, полученные в том же приближении, но для несколько большей начальной скорости кинка (800 м/с), каких-либо отражений и возвратных движений к началу гена не наблюдается. Наличие CDS-участка проявляется лишь в небольшом скачке (в сторону уменьшения) скорости кинка на границе между первым участком и CDS-областью (рис. 7а).

Предложенный нами аналитический подход позволяет оценить критическое значение начальной скорости кинка, ниже которой наблюдается отражение кинка от CDS-барьера и выше которой такое отражение отсутствует. Действительно, определив это значение как минимальную скорость кинка –  $v_{01}^{(1),\min}$ , необходимую для преодоления CDS-барьера, рассчитаем ее в два этапа. Сначала с помощью формулы (24) получим скорость кинка в конце первого участка:  $v_{\text{end}}^{(1),\min} = 453,80$  м/с, а затем с помощью формул (11) и (20) найдем искомое значение минимальной начальной скорости кинка на этом участке  $v_{01}^{(1),\min} = 592,53$  м/с.

Сравнивая сплошные кривые на рис. 10а и 10б, а также 11а и 11б для еще большей начальной скорости кинка (1500 м/с), видим, что,

как и в предыдущем случае, каких-либо возвратных движений к началу гена не наблюдается. Наличие же CDS-участка проявляется только в небольшом скачке (в сторону увеличения) скорости кинка на границе между CDS-областью и вторым участком (рис. 10а).

В данной работе мы показали, как граничные условия на концах гена (в точках 0 и 980 п.о.) влияют на поведение кинка. Предположив, что границы гена непроницаемы и промоделировав эту непроницаемость двумя энергетическими барьерами (один слева и один справа от гена, рис. 3), мы рассчитали динамические характеристики кинка и показали с помощью штриховых линий те фрагменты кривых, которые зависят от этих граничных условий.

Так, в случае начальной скорости 500 м/с граничные условия на левом конце гена приводят к колебательным движениям кинка. В случае начальной скорости 800 м/с граничные условия никак не сказываются на характере движения кинка. А в случае начальной скорости 1500 м/с учет граничных условий на правом конце кинка приводят к отражению.

Следует отметить, однако, что все эти результаты были получены в рамках простой Y-модели, которая учитывает угловые колебания азотистых оснований только в одной из двух полинуклеотидных цепей ДНК. Вторая цепочка моделируется как среднее поле. Модель также не учитывает взаимодействия угловых колебаний с поперечными и продольными смещениями азотистых оснований. Мы полагаем, однако, что предложенный выше подход можно обобщить и применить к анализу особенностей движения кинка в рамках других, более точных и сложных моделей динамики ДНК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Salerno, Phys. Rev. A **44**, 5292 (1991).
2. F. Dominguez-Adame, A. Sanchez, and Y. S. Kivshar, Phys. Rev. E **52**, 2183 (1995).
3. L. V. Yakushevich, A. V. Savin, and L. I. Manevitch, Phys. Rev. E **66**, 016614 (2002).
4. S. Cuenda and A. Sanchez, Phys. Rev. E **70**, 051903 (2004).
5. Ф. К. Закирьянов и С. Р. Хамзин, Биофизика **56** (4), 615 (2011).
6. M. Daniel and M. Vanitha, Phys. Rev. E **84** (3), 031928 (2011).
7. A. A. Grinevich and L. V. Yakushevich, Mathematical Biology and Bioinformatics **10** (1), 164 (2015). doi: 10.17537/2015.10.164
8. A. A. Grinevich, A. A. Ryasik, and L. V. Yakushevich, Chaos, Solitons & Fractals **75**, 62 (2015).
9. E. S. Shikhovtseva and V. N. Nazarov, Biophys. Chem. **214**, 47 (2016).
10. A. Di Garbo, Biophys. Chem. **208**, 76 (2016).
11. А. А. Гриневич и Л. В. Якушевич, Биофизика **61** (4), 638 (2016).
12. L. V. Yakushevich and L. A. Krasnobaeva, Mathematical Biology and Bioinformatics **12** (1), 1 (2017). doi: 10.17537/2017.12.1
13. L. A. Krasnobaeva and L. V. Yakushevich, J. Bioinformatics and Computational Biology **13** (1), 1540002 (2015).
14. Л. В. Якушевич, В. Н. Балашова и Ф. К. Закирьянов, Математическая биология и биоинформатика **11** (1), 81 (2016).
15. Л. В. Якушевич и Л. А. Краснобаева, Биофизика **53** (1), 36 (2008).
16. A. Dubois, C. Francois, V. Descamps, et al., Virology Journal **6**, 70 (2009).
17. В. А. Бычков, Н. В. Рязанцева и В. В. Новицкий, Бюл. сибирской медицины **3**, 19 (2011).
18. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM\\_021268.2](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_021268.2).
19. V. G. Ivancevic and T. T. Ivancevic, arXiv:1305.0613.
20. D. S. Sanchez, H. Qu, D. Bulla, and G. Zocchi, Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft Matter Phys. **87** (2), 022710 (2013).
21. S. W. Englander, N. R. Kallenbach, A. J. Heeger, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA **77**, 7222 (1980).
22. A. S. Shigaev, O. A. Ponomarev, and V. D. Lakhno, Mathematical biology and bioinformatics **8**, 553 (2013).
23. D. W. Mc Laughlin and A. C. Scott, Phys. Rev. A **18**, 1652 (1978).
24. Л. В. Якушевич и Л. А. Краснобаева, Биофизика **61** (2), 286 (2016).
25. L. V. Yakushevich and L. V. Krasnobaeva, Int. J. Nonl. Mech. **43** (10), 1074 (2008).
26. Л. В. Якушевич и Л. А. Краснобаева, Биофизика **52** (2), 237 (2007).
27. L. V. Yakushevich, A. A. Grinevich, and A. A. Ryasik, Rus. J. Num. Analysis Math. Model. **29** (3), 197 (2014).

## Analytical Approaches for Exploration of the Dynamics of Genes Having One Coding Region

**L.V. Yakushevich\* and L.A. Krasnobaeva\*\* \*\*\***

*\*Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences,  
ul. Institutskaya 3, Pushchino, Moscow Region, 142290 Russia*

*\*\*Tomsk State University, prosp. Lenina 36, Tomsk, 634050 Russia*

*\*\*\*Siberian State Medical University, Moskovsky trakt 2, Tomsk, 634050 Russia*

The question of how the heterogeneity of the DNA molecule, and, in particular, the presence of functionally important sites (promoters, terminators, coding regions) in its sequence, affects the dynamic properties of the molecule, is one of the core concerns in the biophysics of DNA. It is believed that the research in this field can lead to a deeper understanding of the role of dynamic mechanisms in the functioning of the molecule. In this paper, we study the dynamics of gene encoding the interferon alpha 17. For instance, the McLaughlin–Scott analytical method is applied to solve the task concerning the movement of transcription bubbles often called DNA kinks. The energy profile of the gene has been constructed. The time dependencies of the kink velocity, coordinate, and total energy were found. The mechanism of the influence of the coding region on the kinks dynamics has been investigated.

*Keywords: modeling of DNA dynamics, coding regions, gene coding IFNA17, McLaughlin–Scott method, modified sine-Gordon equation, kinks*