

ВЫНУЖДЕННЫЕ КОЛЕБАНИЯ ОСНОВАНИЙ ДНК

© 2016 г. Л.В. Якушевич*, Л.А. Краснобаева** ***

*Институт биофизики клетки РАН, 142290, Пущино Московской области, ул. Институтская, 2

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 22.11.15 г.

Представлены результаты исследования вынужденных угловых колебаний азотистых оснований ДНК с использованием математической модели, состоящей из двух связанных нелинейных дифференциальных уравнений, которые учитывают эффекты диссипации и влияние внешнего периодического поля. Результаты расчетов иллюстрируются для случая последовательности гена, кодирующего интерферон alpha 17 (IFNA17).

Ключевые слова: моделирование динамики ДНК, вынужденные колебания азотистых оснований, резонанс, кинки.

Известно, что внутренняя подвижность молекулы ДНК – важнейший фактор, который необходимо учитывать при изучении разнообразных процессов, происходящих в живых организмах на молекулярном уровне. Среди множества внутренних движений ДНК особый интерес представляют угловые колебания азотистых оснований. Они вносят основной вклад в раскрытие пар оснований и образование открытых состояний, которые многие исследователи определяют как небольшие (порядка 10 пар оснований) области молекулы ДНК, в которых водородные связи между основаниями внутри пар разорваны.

Угловые колебания азотистых оснований моделируют системой из двух связанных нелинейных уравнений в частных производных [1], при этом первое уравнение имитирует угловые колебания оснований в одной из двух полинуклеотидных цепочек, второе уравнение – колебания оснований во второй (комплементарной) цепочке. Влияние внешней среды моделируется путем добавления к каждому из этих уравнений двух дополнительных слагаемых: первое моделирует эффекты диссипации, второе – действие внешних обобщенных сил.

При моделировании диссипативного слагаемого обычно ограничиваются предположением о том, что влияние эффектов диссипации пропорционально угловой скорости оснований. При моделировании действия внешних обобщенных сил используют разнообразные модели: постоянное внешнее воздействие, периодиче-

ское внешнее воздействие, случайные внешние поля. Первый случай рассматривался в работе [2], второй – в работах [3–6], третий – в работах [3,4,7]. Однако в качестве базовой модели в этих работах было использовано только одно нелинейное дифференциальное уравнение в частных производных, которое моделировало угловые колебания оснований в одной из двух полинуклеотидных цепочек ДНК, а вторая цепочка моделировалась как некоторое постоянное среднее поле. Кроме того, ни в одной из моделей угловых колебаний ДНК не рассматривалась задача о вынужденных колебаниях оснований.

В настоящей работе представлены результаты исследования вынужденных угловых колебаний азотистых оснований с использованием модели, состоящей из двух связанных нелинейных дифференциальных уравнений, учитывающих и эффекты диссипации, и влияние внешнего периодического поля. Результаты расчетов иллюстрируются для случая последовательности гена, кодирующего интерферон alpha 17 (IFNA17), который известен как противовирусное лекарственное средство [8,9].

МОДЕЛЬ И ПАРАМЕТРЫ

Возьмем последовательность оснований гена, кодирующего интерферон alpha 17 (IFNA17), (назовем ее последовательностью S) [10]:

```

1 gttcaaggtt acccatctca agtagcctag caacatttgc aacatcccaa tggcctgtc
61 cttttcttta ctgatggccg tgctgggtgct cagctacaaa tccatctggt ctctaggctg
121 tgatctgcct cagaccaca gcctgggtaa taggagggcc ttgatactcc tggcacaat
181 ggaagaatc tctcctttct cctgcctgaa ggacagacat gactttggac tccccagga
241 ggagtttgat ggcaaccagt tccagaagac tcaagccatc tctgtcctcc atgagatgat
301 ccagcagacc ttcaatctct tcagcacaga ggactcatct gctgcttggg aacagagcct
361 cctagaaaaa ttttccactg aactttacca gcaactgaat aacctggaag catgtgtgat
421 acaggaggtt gggatggaag agactccctt gatgaatgag gactccatcc tggctgtgag
481 gaaatacttc caaagaatca ctctttatct aacagagaag aaatacagcc cttgtgcctg
541 ggaggttgct agagcagaaa tcatgagatc tctctctttt tcaacaaact tgcaaaaaat
601 attaaggagg aaggattgaa aactggttca acatggcaat gatcctgatt gactaataca
661 ttatctcaca ctttcatgag ttctccatt tcaagactc acttctataa ccaccacgag
721 ttgaatcaaa attttcaaat gttttcagca gtgtaaagaa gcgtcgtgta tacctgtgca
781 ggcactagta ctttacagat gaccatgctg atgtctctgt tcatctattt atttaaatat
841 ttatttaatt atttttaaga tttaaattat tttttatgt aatatcatgt gtacctttac
901 attgtggtga atgtaacaat atatgttctt catatttagc caatatatta atttcctttt
961 tcattaaatt tttactatac
    
```

Соответствующую ей комплементарную последовательность назовем последовательностью S_k .

Угловые отклонения азотистых оснований в этих двух последовательностях промоделиру-

ем системой из $2N$ связанных нелинейных дифференциальных уравнений [1], дополненной слагаемыми, имитирующими действие внешней периодической силы $F_0 \cos(\Omega t)$:

$$\begin{aligned}
 I_{1,n} \frac{d^2 \phi_{n,1}(t)}{dt^2} - K'_{1,n} [\phi_{n+1,1}(t) - 2\phi_{n,1}(t) + \phi_{n-1,1}(t)] + k_{1-2,n} R_{1,n} (R_{1,n} + R_{2,n}) \sin \phi_{n,1} - \\
 - k_{1-2,n} R_{1,n} R_{2,n} \sin(\phi_{n,1} - \phi_{n,2}) = -\beta_{1,n} \frac{d\phi_{n,1}(t)}{dt} + F_0 \cos(\Omega t),
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

$$\begin{aligned}
 I_{2,n} \frac{d^2 \phi_{n,2}(t)}{dt^2} - K'_{2,n} [\phi_{n+1,2}(t) - 2\phi_{n,2}(t) + \phi_{n-1,2}(t)] + k_{1-2,n} R_{2,n} (R_{1,n} + R_{2,n}) \sin \phi_{n,2} - \\
 - k_{1-2,n} R_{1,n} R_{2,n} \sin(\phi_{n,2} - \phi_{n,1}) = -\beta_{2,n} \frac{d\phi_{n,2}(t)}{dt} + F_0 \cos(\Omega t).
 \end{aligned}
 \tag{2}$$

Здесь $\phi_{i,n}(t)$ – угловое отклонение n -го азотистого основания i -й цепочки; $I_{i,n}$ – момент инерции n -го азотистого основания i -й цепочки; $R_{i,n}$ – расстояние от центра масс n -го азотистого основания i -й цепочки до сахаро-фосфатной цепочки; $K'_{i,n}$ – константа, характеризующая крутильную жесткость сахаро-фосфатной цепочки; $\beta_{i,n} = \alpha R_{i,n}^2$; α – коэффициент диссипации; $k_{1-2,n}$ – константа, характеризующая взаимодействие между основаниями внутри пар; F_0 и Ω – амплитуда и частота внешнего периодического поля соответственно; i – номер полинуклеотидной цепочки: $i = 1, 2$; индекс n – номер осно-

вания в последовательностях S и S_k : $n = 1, 2, \dots, N$.

Значения коэффициентов уравнений (1) и (2), собранные в табл. 1, возьмем из работ [1,11]. Исключение составляют значения крутильной жесткости $K'_{i,n}$, которые мы уточнили, воспользовавшись известным соотношением для скорости звука в ДНК:

$$C_{0,i} = \sqrt{K'_{i,n} a^2 / I_{i,n}},
 \tag{3}$$

а также соотношением

$$K'_{i,n} = KR_{i,n}^2,
 \tag{4}$$

Таблица 1. Коэффициенты модельных уравнений (1) и (2)

Вид основания	$I \cdot 10^{-44}$, кг·м ²	R , Å	$K' \cdot 10^{-18}$, Дж	$k_{1,2} \cdot 10^{-2}$, Н/м	$\beta \cdot 10^{-34}$, 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

где K – константа, характеризующая жесткость (на растяжение) сахара-фосфатной цепочки.

Полагая расстояние между парами оснований $a = 3,4 \cdot 10^{-10}$ м, а также предположив, что определенное экспериментальное значение скорости звука в ДНК [12] можно приписать к значению скорости звука в однородной цепочке polyA, с помощью формулы (3) легко оценить значение крутильной жесткости $K'_{i,n}$ для цепочки polyA:

$$K'_A = \frac{(C_{o,A})^2 I_A}{a^2} = 2,35 \cdot 10^{-18} \text{ Дж.} \quad (5)$$

Затем с помощью формулы (4) мы оценили значение жесткости на растяжение K :

$$K = \frac{K'_A}{R_A^2} = 6,75 \text{ Дж/м}^2. \quad (6)$$

Здесь K является константой и не зависит от вида однородной цепочки. С помощью формулы (4) мы определили значения крутильной жесткости для остальных цепочек (polyT, polyG, polyC), представленные в табл. 1.

При проведении расчетов мы будем использовать также модельное значение для коэффициента диссипации $\alpha = 1,263 \cdot 10^{-15}$ (кг/с) [2].

Кроме того, расчеты будут проводиться для трех разных значений амплитуды внешнего воздействия $F_{01} = 0,526 \cdot 10^{-22}$ Дж, $F_{00} = 0,263 \cdot 10^{-22}$ Дж и $F_{02} = 0,132 \cdot 10^{-22}$ Дж и одного значения частоты внешнего воздействия: $\Omega_1 = 0,4 \cdot 10^{12}$ с⁻¹.

Уравнения (1) и (2) можно существенно упростить, если усреднить коэффициенты $I_{1,n}$, $I_{2,n}$, $K'_{1,n}$, $K'_{2,n}$, $R_{1,n}$, $R_{2,n}$, $k_{1-2,n}$ методом концентраций [13]:

$$\begin{aligned} \bar{I}_i &= I_A C_{A,i} + I_T C_{T,i} + I_G C_{G,i} + I_C C_{C,i} \quad (7) \\ \bar{R}_i &= R_A C_{A,i} + R_T C_{T,i} + R_G C_{G,i} + R_C C_{C,i} \\ \bar{K}'_i &= K'_A C_{A,i} + K'_T C_{T,i} + K'_G C_{G,i} + K'_C C_{C,i} \\ \bar{k}_{1-2} &= k_{A-T}(C_{A,1} + C_{T,2}) + k_{G-C}(C_{G,1} + C_{C,2}), \\ \bar{\beta}_i &= \beta_A C_{A,i} + \beta_T C_{T,i} + \beta_G C_{G,i} + \beta_C C_{C,i} \end{aligned}$$

где $C_{j,i} = N_{j,i}/N$ – концентрация оснований j -го типа ($j = A, T, G, C$) в i -й цепи ($i = 1, 2$); $N_{j,i}$ – количество азотистых оснований j -го вида в i -й последовательности; N – общее количество оснований в последовательности гена, кодирующего интерферон alpha 17.

После проведения процедуры усреднения коэффициентов уравнения (1)–(2) преобразуются к виду:

$$\begin{aligned} \bar{I}_1 \frac{d^2 \phi_{n,1}(t)}{dt^2} - \bar{K}'_1 [\phi_{n+1,1}(t) - 2\phi_{n,1}(t) + \phi_{n-1,1}(t)] + \bar{k}_{1-2} \bar{R}_1 (\bar{R}_1 + \bar{R}_2) \sin \phi_{n,1} - \\ - \bar{k}_{1-2} \bar{R}_1 \bar{R}_2 \sin(\phi_{n,1} - \phi_{n,2}) = -\bar{\beta}_1 \frac{d\phi_{n,1}(t)}{dt} + F_0 \cos(\Omega t), \end{aligned} \quad (8)$$

$$\begin{aligned} \bar{I}_2 \frac{d^2 \phi_{n,2}(t)}{dt^2} - \bar{K}'_2 [\phi_{n+1,2}(t) - 2\phi_{n,2}(t) + \phi_{n-1,2}(t)] + \bar{k}_{1-2} \bar{R}_2 (\bar{R}_1 + \bar{R}_2) \sin \phi_{n,2} - \\ - \bar{k}_{1-2} \bar{R}_1 \bar{R}_2 \sin(\phi_{n,2} - \phi_{n,1}) = -\bar{\beta}_2 \frac{d\phi_{n,2}(t)}{dt} + F_0 \cos(\Omega t). \end{aligned} \quad (9)$$

Численные значения усредненных коэффициентов, рассчитанные по формулам (7), представлены в табл. 2. В расчетах мы учли, что

в последовательности S число аденинов равно 282, тиминнов – 303, гуанинов – 181, цитозинов – 214. Общее число оснований (N) равно 980.

Таблица 2. Усредненные параметры для последовательностей S и S_k

Вид последовательности	$\bar{I} \cdot 10^{-44}$, кг·м ²	\bar{R} , Å	$\bar{K} \cdot 10^{-18}$, Нм	\bar{k}_{1-2} , Н/м	$\bar{\beta} \cdot 10^{-34}$, Дж·с
S	6,11	5,23	1,93	0,076	3,49
S_k	6,30	5,29	1,97	0,076	3,56

Таблица 3. Значения параметров уравнений (11)–(12)

Вид последовательности	$\delta_i \cdot 10^{10}$, с ⁻¹	C_{0i} , м/с	$\omega_{0i} \cdot 10^{12}$, с ⁻¹	$f_{0i} \cdot 10^{21}$, с ⁻²	$f_{0crit} \cdot 10^{21}$, с ⁻²	$f_{02} \cdot 10^{21}$, с ⁻²
S	0,286	1911,65	0,584	0,861	0,430	0,215
S_k	0,283	1901,06	0,580	0,834	0,417	0,208

Если предположить, что функции $\phi_{i,n}(t)$ являются достаточно гладкими функциями, можно воспользоваться континуальным приближением. Тогда вместо системы из $2N$ дискретных уравнений (8)–(9) получим:

$$\begin{aligned} \bar{I}_1 \phi_{1tt} - \bar{K}'_1 a^2 \phi_{1zz}(t) + \bar{k}_{1-2} \bar{R}_1 (\bar{R}_1 + \bar{R}_2) \sin \phi_1 - \\ - \bar{k}_{1-2} \bar{R}_1 \bar{R}_2 \sin(\phi_1 - \phi_2) = \\ = -\bar{\beta}_1 \phi_{1t} + F_0 \cos(\Omega t), \end{aligned} \quad (10)$$

$$\begin{aligned} \bar{I}_2 \phi_{2tt} - \bar{K}'_2 a^2 \phi_{2zz}(t) + \bar{k}_{1-2} \bar{R}_2 (\bar{R}_1 + \bar{R}_2) \sin \phi_2 - \\ - \bar{k}_{1-2} \bar{R}_1 \bar{R}_2 \sin(\phi_2 - \phi_1) = \\ = -\bar{\beta}_2 \phi_{2t} + F_0 \cos(\Omega t). \end{aligned} \quad (11)$$

В приближении среднего поля первое из этих уравнений приобретает вид:

$$\begin{aligned} \bar{I}_1 \phi_{1tt} - \bar{K}'_1 a^2 \phi_{1zz} + \bar{k}_{1-2} \bar{R}_1 (\bar{R}_1 + \bar{R}_2) \sin \phi_1 - \\ - \bar{k}_{1-2} \bar{R}_1 \bar{R}_2 \sin(\phi_1 - \phi_2) = -\bar{\beta}_1 \phi_{1t} + F_0 \cos(\Omega t). \end{aligned} \quad (12)$$

Учтем, что

$$\begin{aligned} \sin(\phi_1 - \langle \phi_2 \rangle) = \sin(\phi_1) \cos(\langle \phi_2 \rangle) - \\ - \cos(\phi_1) \sin(\langle \phi_2 \rangle) = \sin(\phi_1), \end{aligned}$$

Тогда уравнение (12) сведется к:

$$\begin{aligned} \bar{I}_1 \phi_{1tt} - \bar{K}'_1 a^2 \phi_{1zz} + \bar{k}_{1-2} \bar{R}_1^2 \sin \phi_1 = \\ = -\bar{\beta}_1 \phi_{1t} + F_0 \cos(\Omega t). \end{aligned} \quad (13)$$

Действуя аналогичным образом, можно показать, что второе уравнение (уравнение (11)) в приближении среднего поля преобразуется к виду:

$$\begin{aligned} \bar{I}_2 \phi_{2tt} - \bar{K}'_2 a^2 \phi_{2zz} + \bar{k}_{1-2} \bar{R}_2^2 \sin \phi_2 = \\ = -\bar{\beta}_2 \phi_{2t} + F_0 \cos(\Omega t). \end{aligned} \quad (14)$$

Таким образом, вместо системы и двух связанных уравнений (10)–(11) мы получили два независимых уравнения (13)–(14).

Перепишем эти два уравнения в более удобном для дальнейших расчетов виде:

$$\begin{aligned} \phi_{1,tt} + 2\delta_1 \phi_{1,t} - C_{01}^2 \phi_{1,zz} + \\ + \omega_{01}^2 \sin \phi_1 = f_{01} \cos(\Omega t), \end{aligned} \quad (15)$$

$$\begin{aligned} \phi_{2,tt} + 2\delta_2 \phi_{2,t} - C_{02}^2 \phi_{2,zz} + \\ + \omega_{02}^2 \sin \phi_2 = f_{02} \cos(\Omega t). \end{aligned} \quad (16)$$

Здесь $\delta_i = \bar{\beta}_i / 2\bar{I}_i$ – коэффициент затухания, $C_{0i}^2 = \bar{K}'_i a^2 / \bar{I}_i$ – квадрат скорости звука в i -й цепочке ДНК, $\omega_{0i}^2 = \bar{k}_{1-2} \bar{R}_i^2 / \bar{I}_i$ – квадрат собственной частоты колебаний оснований в i -й цепочке, $f_{0i} = F_{0i} / \bar{I}_i$, $i = 1, 2$. Значения этих параметров для последовательностей S и S_k представлены в табл. 3.

Далее рассмотрим задачу (13). Задача (14), очевидно, будет решаться аналогичным образом.

РЕШЕНИЕ ЗАДАЧИ (13) В ГАРМОНИЧЕСКОМ ПРИБЛИЖЕНИИ

В гармоническом приближении, когда угловые отклонения азотистых оснований малы, модельное уравнение (15) можно записать как:

$$\begin{aligned} \phi_{1,tt} + 2\delta_1 \phi_{1,t} - C_{01}^2 \phi_{1,zz} + \\ + \omega_{01}^2 \sin \phi_1 = f_{01} \cos(\Omega t), \end{aligned} \quad (17)$$

Общее решение уравнения (17) состоит из двух частей. Первая часть – это решение однородной задачи ($f_{01} = 0$). Вторая – частное решение неоднородного уравнения ($f_{01} \neq 0$). Первая часть общего решения описывает затухающие колебания оснований, которые со временем затухнут, и в системе установятся так называемые вынужденные колебания, которые описываются частным решением неоднородного уравнения.

Будем искать это решение в виде:

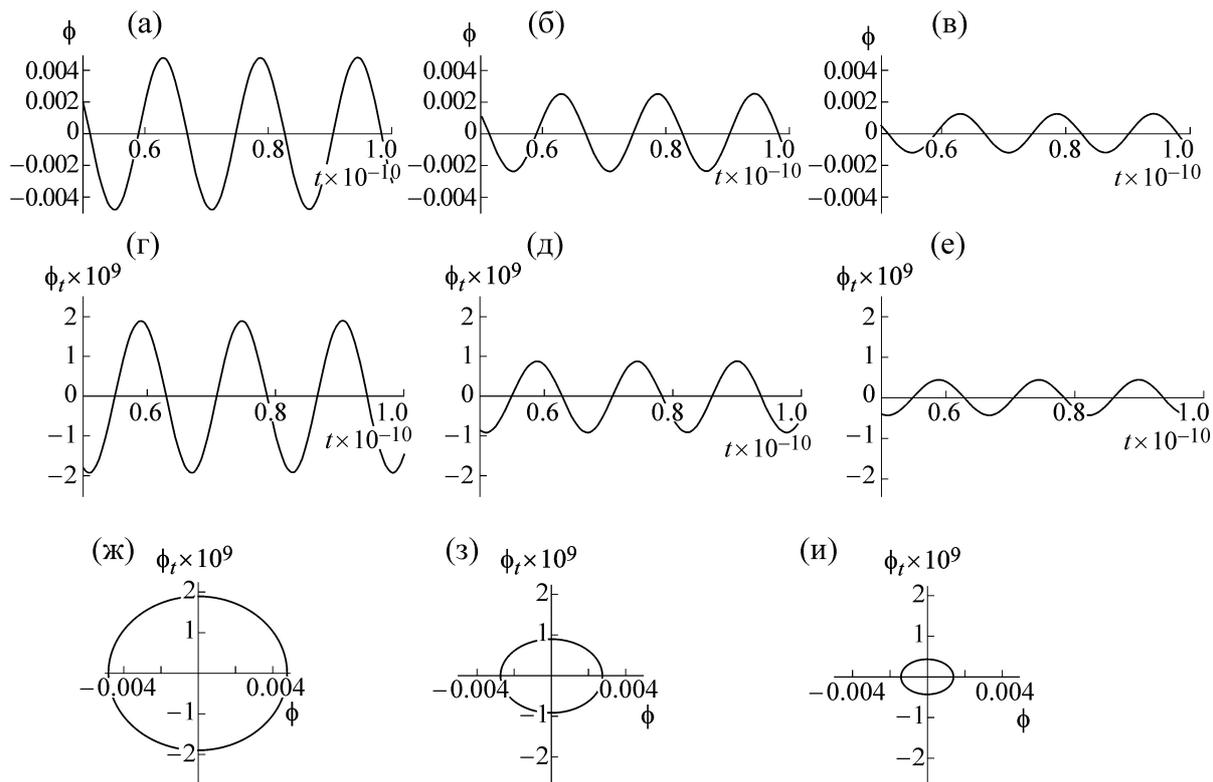


Рис. 1. Амплитуды установившихся вынужденных колебаний (а, б, в), угловые скорости (г, д, е) и фазовые траектории движения оснований (ж, з, и). Расчеты выполнены для значения коэффициента диссипации $\beta_1 = 3,49 \cdot 10^{-34}$ Дж·с, для частоты внешнего воздействия $\Omega_1 = 0,4 \cdot 10^{12}$ с⁻¹ и для трех модельных значений амплитуды внешнего воздействия: $F_{01} = 0,526 \cdot 10^{-22}$ Дж (а, г, ж), $F_{00} = 0,263 \cdot 10^{-22}$ Дж (б, д, з) и $F_{02} = 0,132 \cdot 10^{-22}$ Дж (в, е, и).

$$\phi_{1,\Omega}(t) = A_{1,\Omega} \cos(\Omega t + \phi_{01}), \quad (18)$$

где амплитуда $A_{1,\Omega}$ и фаза ϕ_{01} – произвольные константы. Подставляя формулу (18) в уравнение (17) найдем значения этих констант:

$$A_{1,\Omega} = \frac{f_{01}}{\sqrt{[(\omega_{01}^2 - \Omega^2)^2 + (\delta_1 \Omega)^2]}}, \quad (19)$$

$$\phi_{01} = \arctan\left(-\frac{2\delta_1 \Omega}{(\omega_{01}^2 - \Omega^2)}\right). \quad (20)$$

Используя значения параметров из табл. 2 и модельные значения амплитуды внешнего воздействия и частоты, мы построили графики функции $\phi_{1,\omega}(t)$, угловой скорости $\frac{d\phi_{1,\Omega}(t)}{dt}$ и фазовый портрет системы в пространстве $\left\{ \frac{d\phi_{1,\Omega}}{dt}, \phi_{1,\Omega} \right\}$ для последовательности S .

Из рис. 1 видно, что для любого значения амплитуды внешнего воздействия установившееся со временем движение кинка приобретает

характер незатухающих колебаний вблизи равновесного положения с частотой, равной частоте внешнего воздействия.

РЕЗОНАНС

Согласно формуле (19) амплитуда угловых колебаний оснований резко возрастает и достигает максимального значения, равного:

$$A_{1,\max} = \frac{f_{01}}{\sqrt{\omega_{01}^2 - \delta_1^2}} \quad (21)$$

при приближении частоты циклических колебаний Ω к резонансной частоте $\Omega_{\text{рез}}$, равной:

$$\Omega_{1,\text{рез}} = \sqrt{\omega_{01}^2 - 2\delta_1^2}. \quad (22)$$

При стремлении Ω к нулю амплитуда стремится к постоянному значению

$$A_{1,\Omega}^{\text{стат}} = \frac{f_{01}}{\omega_{01}^2}. \quad (23)$$

В табл. 4 приведены численные оценки значений резонансных частот $\Omega_{1,рез}$, максимальной амплитуды $A_{1,max}$ и статической амплитуды $A_{1,\Omega}^{стат}$ для последовательности S .

Используя значения параметров из табл. 2, мы построили графики зависимости амплитуды $A_{1,\Omega}$ для последовательности S .

Из рис. 2 видно, что положение резонансного пика не зависит от амплитуды внешнего воздействия и, напротив, высота пика существенно зависит от этой амплитуды.

НЕЛИНЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ

Чтобы рассмотреть нелинейный случай, вернемся к уравнению (13). В частном случае, когда $\beta_1 = 0$ и $F_{01} = 0$, оно сводится к уравнению синус-Гордона (сГ):

$$\bar{T}_1 \phi_{1tt} - \bar{K}_1 a^2 \phi_{1zz} + \bar{k}_{1-2} \bar{R}_1^2 \sin \phi_1 = 0. \quad (24)$$

Одно из решений уравнения сГ – кинк – имеет вид:

$$\bar{\phi}_{1k}(z,t) = 4 \arctg \{ \exp [(\bar{\gamma}_1 / \bar{d}_1) (z - v_k t)] \}, \quad (25)$$

где v_k – скорость кинка, $\bar{\gamma}_1 = (1 - v_k / C_{01})^2)^{-1/2}$,

$$\bar{d}_1 = \sqrt{\frac{\bar{K}_1 a^2}{\bar{k}_{1-2} \bar{R}_1^2}}.$$

Для нахождения решения уравнения (24) в общем случае, когда $\beta_1 \neq 0$ и $F_{01} \neq 0$, воспользуемся энергетическим методом [14]. В основе этого метода лежит предположение о том, что эффекты диссипации и действие обобщенных внешних сил приводят к изменению скорости кинка, но не меняют его формы. Такое предположение позволяет найти уравнение для относительной скорости кинка $v_1'(t)$

$$\begin{aligned} \frac{dv_1'(t)}{dt} = & -\frac{\bar{\beta}_1}{\bar{T}_1} v_1'(t) (1 - v_1'^2(t)) + \\ & + \frac{F_0 \cos(\Omega t) \pi}{4 \sqrt{\bar{I}_1 \bar{V}_1}} (1 - v_1'^2(t))^{3/2}, \end{aligned} \quad (26)$$

где $v_1'(t) = \frac{v_k(t)}{C_{01}}$.

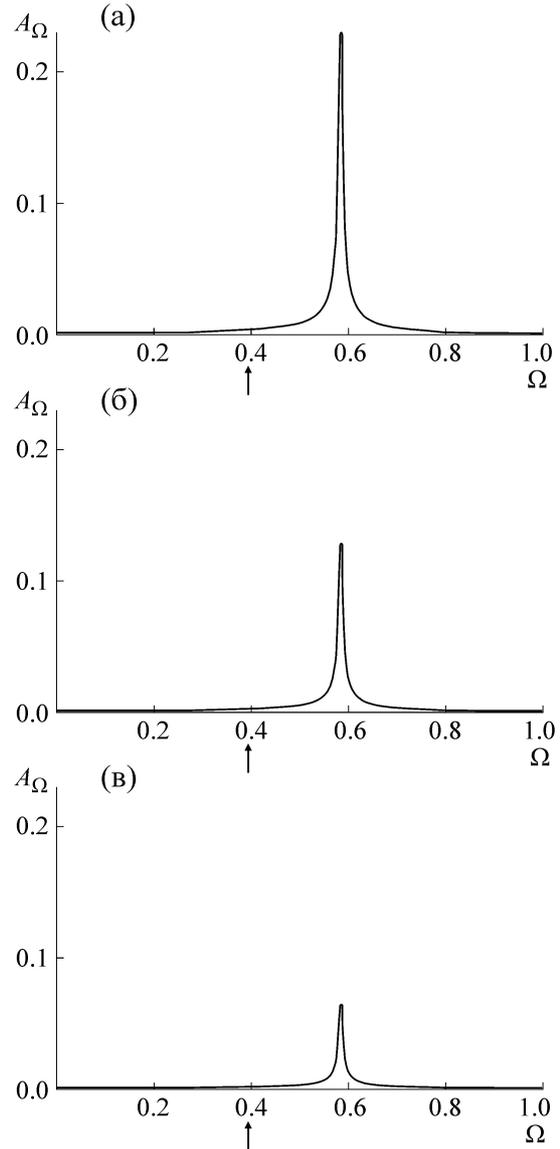


Рис. 2. Амплитуда вынужденных угловых колебаний в S последовательности. Расчеты выполнены для значения коэффициента диссипации $\bar{\beta}_1 = 3,49 \cdot 10^{-34}$ Дж·с, для частоты внешнего воздействия $\Omega_1 = 0,4 \cdot 10^{12}$ с $^{-1}$ и для трех модельных значений амплитуды внешнего воздействия: (а) – $F_{01} = 0,526 \cdot 10^{-22}$ Дж, (б) – $F_{00} = 0,263 \cdot 10^{-22}$ Дж и (в) – $F_{02} = 0,132 \cdot 10^{-22}$ Дж. Стрелками показана частота, при которой строились графики на рис. 1.

В случае, когда $\Omega = 0$, можно найти такое значение амплитуды внешнего воздействия

Таблица 4. Значения резонансной частоты $\Omega_{1,рез}$, максимальной амплитуды $A_{1,max}$ и статической амплитуды $A_{1,\Omega}^{стат}$

Вид последовательности	$\Omega_{1,рез} \cdot 10^{12}, \text{ с}^{-1}$	$A_{1,max} \cdot 10^{10}, \text{ рад}$	$A_{1,\Omega}^{стат}, \text{ рад}$
S	0,583	0,148	0,003

F_0^{crit} , при котором скорость движения кинка в S цепочке постоянна. Действительно, полагая в уравнении (26) $\frac{dv_1'(t)}{dt} = 0$, получим:

$$\frac{\bar{\beta}_1}{I_1} v_1'(t) (1 - v_1'^2(t)) = \frac{F_0 \pi}{4\sqrt{I_1 V_1}} (1 - v_1'^2(t))^{\frac{3}{2}}. \quad (27)$$

Отсюда находим выражение для F_0^{crit} :

$$F_0^{\text{crit}} = \frac{4\bar{\beta}_1 \gamma_{01}}{\pi} \sqrt{\frac{V_1}{I_1}}, \quad (28)$$

где $b_1 = \frac{F_0 \pi}{4\sqrt{I_1 V_1}}$, $h_1 = \frac{\bar{\beta}_1}{I_1}$.

Координату кинка определим формулой

$$z(t) = \int_0^t v_k(\tau) d\tau. \quad (30)$$

Тогда путь, который пройдет кинк до полной остановки, равен [1]:

$$s_1 = \frac{I_1 C_{01}}{\bar{\beta}_1} \ln \left[\frac{v_{01} \gamma_{01}}{C_{01}} + \sqrt{1 + \frac{v_{01}^2 \gamma_{01}^2}{C_{01}^2}} \right]. \quad (31)$$

РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТОВ ДИНАМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК КИНКА

Результаты численных расчетов скорости $v_k(t)$ и координаты $z(t)$ кинка представлены на рис. 3 и 4. При проведении расчетов предполагали, что начальная скорость кинка $v_{01} = 189$ м/с, а частота внешнего воздействия $\Omega_1 = 0,4 \cdot 10^{12}$ с⁻¹.

На рис. 5 представлены результаты расчетов траектории кинка в фазовой плоскости (z, v_k) .

Из рис. 3–5 видно, что при любых значениях амплитуды колебаний внешней обобщенной силы скорость кинка уменьшается от начального значения $v_{01} = 189$ м/с до нуля, что объясняется эффектами диссипации. Значение координаты

где $\gamma_{01} = (1 - (v_{01}/C_{01})^2)^{-1/2}$.

Подставляя в формулу (28) начальную скорость кинка $v_{01} = 189$ м/с, скорость звука C_{01} из табл. 3 и усредненные параметры $I_1, V_1, \bar{\beta}_1$ из табл. 2, находим значение $F_0^{\text{crit}} = 0,263 \cdot 10^{-22}$ Дж для последовательности S .

В случае, когда $\Omega \neq 0$, с помощью алгоритма, предложенного в работе [4], найдем решение уравнения (26):

$$v_k(t) = \frac{\left(v_{01} \gamma_{01} - \frac{C_{01} b_1 h_1}{h_1^2 + \Omega^2} \right) \exp(-h_1 t) + \frac{C_{01} b_1}{h_1^2 + \Omega^2} (h_1 \cos \Omega t + \Omega \sin \Omega t)}{\sqrt{1 + \left(\frac{v_{01}}{C_{01}} \gamma_{01} - \frac{b_1 h_1}{h_1^2 + \Omega^2} \right) \exp(-h_1 t) + \frac{b_1}{h_1^2 + \Omega^2} (h_1 \cos \Omega t + \Omega \sin \Omega t)^2}} \quad (29)$$

кинка, напротив, увеличивается от нуля до значения $s_1 = 3,3 \cdot 10^{-8}$ м, равного пути, который проходит кинк в последовательности S .

На рис. 6 и 7 представлены также результаты расчета полной энергии кинка и его размера, которые определяются формулами:

$$E_1(t) = \frac{E_{01}}{\sqrt{1 - \left(\frac{v_k(t)}{C_{01}} \right)^2}}, \quad (32)$$

$$D_1(t) = \sqrt{\frac{K_1 a^2}{k_{1-2} R_1^2}} \sqrt{1 - \left(\frac{v_k(t)}{C_{01}} \right)^2}, \quad (33)$$

где $E_{01} = 8\sqrt{K_1 V_1}$ – энергия покоя кинка.

Из рис. 6 и 7 видно, что при любых значениях амплитуды колебаний внешней обобщенной силы энергия кинка уменьшается от начального значения $E_{00} = 1,608 \cdot 10^{-18}$ Дж до значения $E_{01} = 8\sqrt{K_1 V_1} = 1,600 \cdot 10^{-18}$ Дж, что объясняется эффектами диссипации. Размер кинка, напротив, увеличивается от значения

$$\bar{d}_0 = \sqrt{\frac{K_1 a^2}{k_{1-2} R_1^2}} \sqrt{1 - \left(\frac{v_{01}}{C_{01}} \right)^2} = 3,266 \cdot 10^{-9} \text{ м до значения, равного } \bar{d}_1 = \sqrt{\frac{K_1 a^2}{k_{1-2} R_1^2}} = 3,282 \cdot 10^{-9} \text{ м.}$$

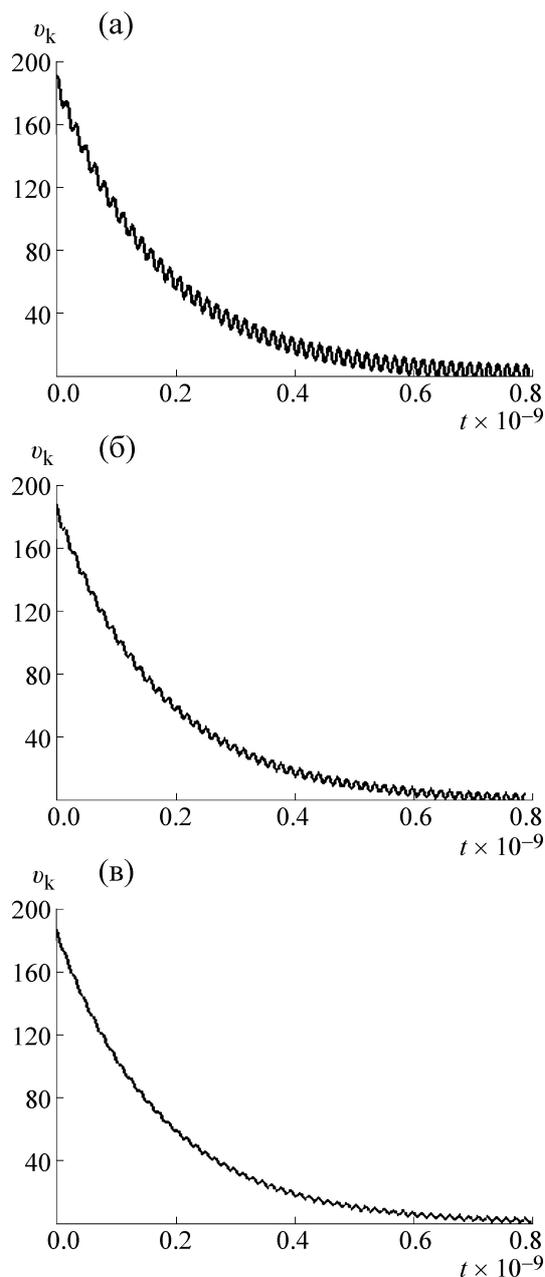


Рис. 3. Скорость кинка в последовательности S . Расчеты проводили для трех значений амплитуды внешнего воздействия: (а) – $F_{01} = 0,526 \cdot 10^{-22}$ Дж, (б) – $F_{0\text{crit}} = 0,263 \cdot 10^{-22}$ Дж, (в) – $F_{02} = 0,132 \cdot 10^{-22}$ Дж.

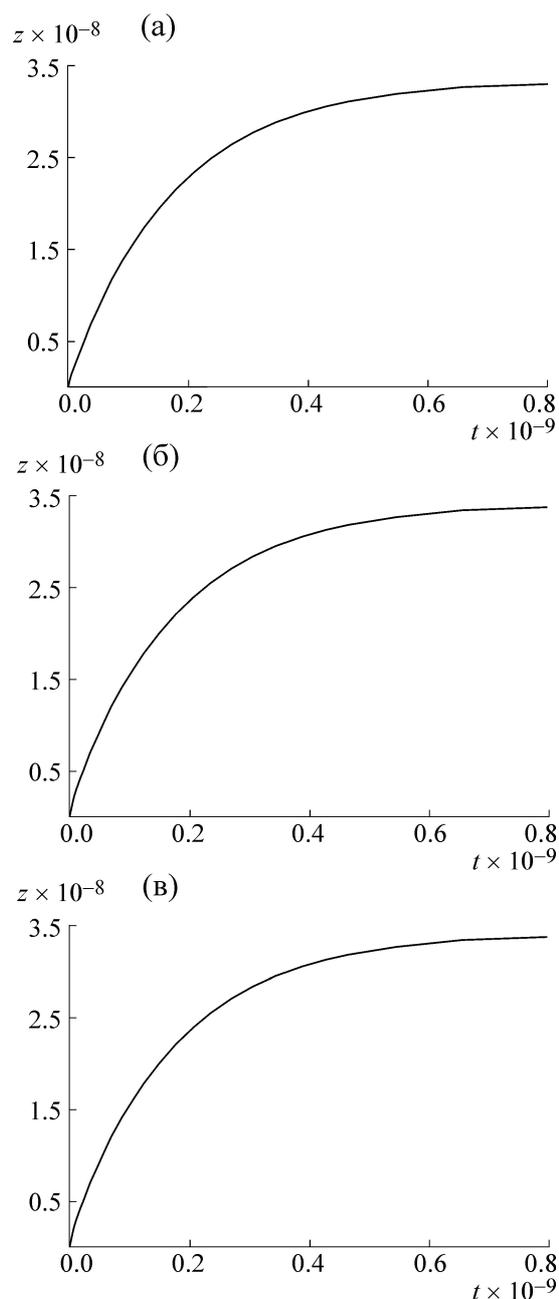


Рис. 4. Координата кинка в последовательности S . Расчеты проводили для трех значений амплитуды внешнего воздействия: (а) – $F_{01} = 0,526 \cdot 10^{-22}$ Дж, (б) – $F_{0\text{crit}} = 0,263 \cdot 10^{-22}$ Дж, (в) – $F_{02} = 0,132 \cdot 10^{-22}$ Дж.

ОБСУЖДЕНИЯ И ВЫВОДЫ

В настоящей работе представлены результаты исследования угловых колебаний азотистых оснований в гене, кодирующем интерферон alpha 17 (IFNA17), под воздействием внешней обобщенной периодической силы.

В линейном приближении, когда амплитуды угловых колебаний малы, получены аналитические формулы и построены графики, иллю-

стрирующие зависимость амплитуды и фазы угловых колебаний от времени, построены траектории движения кинка в фазовом пространстве. Исследованы условия резонанса. Рассчитаны значения резонансной частоты и амплитуды. Показано, что для любого значения амплитуды внешнего воздействия установившееся со временем движение кинка приобретает характер незатухающих колебаний вблизи равно-

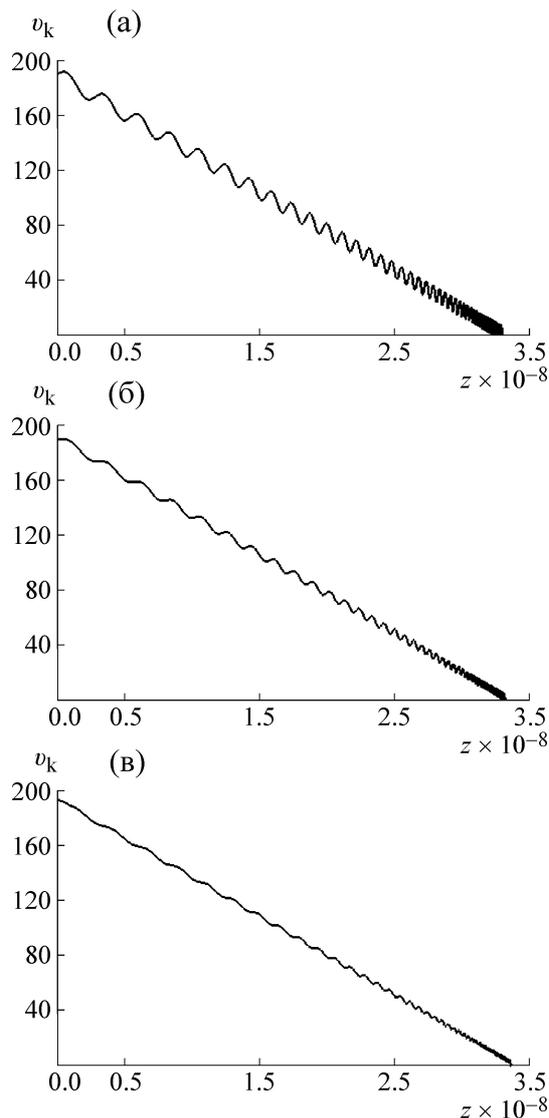


Рис. 5. Фазовые траектории кинка с начальной скоростью $v_0 = 189$ м/с, рассчитанные для трех значений амплитуды внешнего воздействия: (а) – $F_{01} = 0,526 \cdot 10^{-22}$ Дж, (б) – $F_0^{\text{crit}} = 0,263 \cdot 10^{-22}$ Дж, (в) – $F_{02} = 0,132 \cdot 10^{-22}$ Дж.

весного положения с частотой, равной частоте внешнего воздействия (рис. 1). Показано также, что положение резонансного пика не зависит от амплитуды внешнего воздействия и, напротив, высота пика существенно зависит от этой амплитуды (рис. 2).

Для нелинейной задачи получены приближенные решения для скорости и координаты кинка, а также построены траектории движения кинка в фазовом пространстве. Показано, что при любых значениях амплитуды колебаний внешней обобщенной силы скорость кинка уменьшается от начального значения v_{01} до

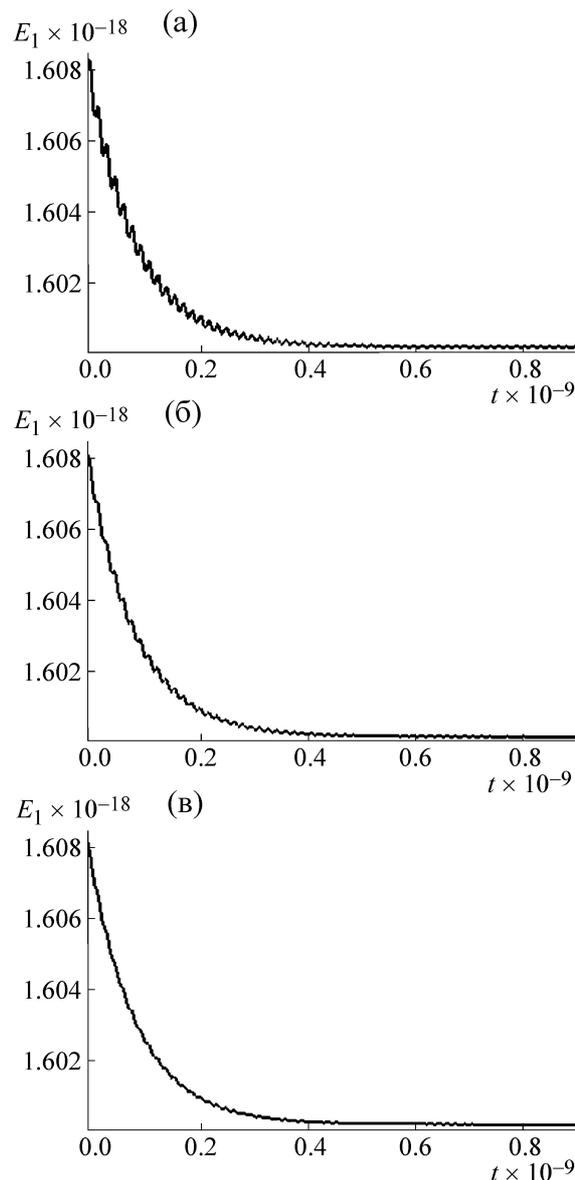


Рис. 6. Полная энергия кинка $E_1(t)$, рассчитанная для трех значений амплитуды внешнего воздействия: (а) – $F_{01} = 0,526 \cdot 10^{-22}$ Дж, (б) – $F_0^{\text{crit}} = 0,263 \cdot 10^{-22}$ Дж, (в) – $F_{02} = 0,132 \cdot 10^{-22}$ Дж.

нуля, что объясняется эффектами диссипации. Значение координаты кинка, напротив, увеличивается от нуля до значения s_1 , равного пути, который проходит кинк в последовательности S (рис. 3–5). Мы показали также, что энергия кинка со временем уменьшается от начального значения E_{00} до значения E_{01} , равного энергии покоя кинка. Размер кинка, напротив, со временем увеличивается от начального значения \bar{d}_0 до значения \bar{d}_1 , равного максимальному значению размера кинка (рис. 6,7).

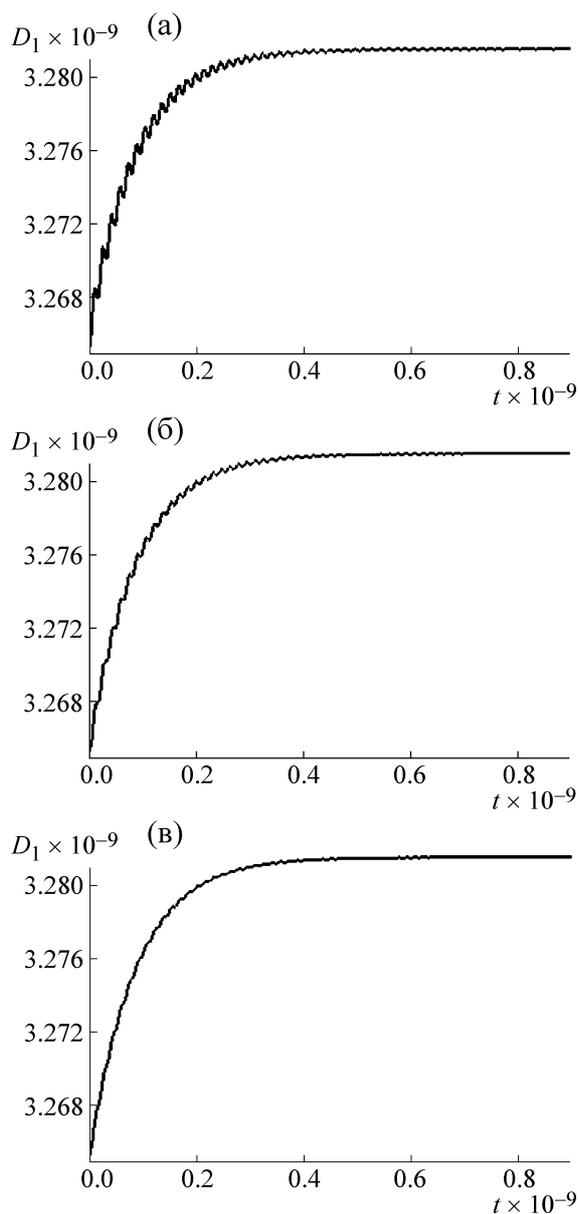


Рис. 7. Размер кинка $D_1(t)$, рассчитанный для трех значений амплитуды внешнего воздействия: (а) – $F_{01} = 0,526 \cdot 10^{-22}$ Дж, (б) – $F_0^{\text{crit}} = 0,263 \cdot 10^{-22}$ Дж, (в) – $F_{02} = 0,132 \cdot 10^{-22}$ Дж.

Следует отметить, однако, что все эти результаты получены для упрощенных моделей ДНК, которые ограничены рассмотрением

только одного вида внутренних движений ДНК – угловых колебаний азотистых оснований. Другие виды внутренних движений, например продольные и поперечные колебания оснований, движения атомных групп (сахаров, фосфатов), не учитывались. Тем не менее изложенные в статье методы и подходы имеют более общее значение и могут быть успешно использованы для исследования динамических свойств молекул ДНК с произвольными последовательностями оснований.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы повышения международной конкурентоспособности Томского государственного университета на 2013–2020 гг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. L. A. Krasnobaeva and L. V. Yakushevich, *J. Bioinf. Comput. Biol.* **13** (1), 1540002 (2015).
2. Л. В. Якушевич и Л. А. Краснобаева, *Биофизика* **52** (2), 237 (2007).
3. Л. А. Краснобаева и А. В. Шаповалов, *Компьютерные исследования и моделирование* **1** (3), 263 (2009).
4. А. В. Шаповалов и Л. А. Краснобаева, *Солитоны уравнения синус–Гордона* (Томский гос. ун-т, Томск, 2009).
5. Л. В. Якушевич, Г. Р. Кашапова и Ф. К. Закирьянов, *Биофизика* **57** (1), 21 (2012).
6. Ф. К. Закирьянов, Л. В. Якушевич, *Компьютерные исследования и моделирование* **5** (5), 821 (2013).
7. Л. В. Якушевич, А. А. Гриневич и А. А. Рясик, в сб. *Материалы 10-й Междунар. конф. «Синергетика в общественных и естественных науках»* (2015), ч. II, сс. 11–15.
8. G. Dubois, C. Francois, V. Descamps, et al., *Virology J.* **6**, 70 (2009).
9. В. А. Бычков, Н. В. Рязанцева и В. В. Новицкий, *Бюл. сибирской медицины* **3**, 19 (2011).
10. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/NM_021268.2.
11. Л. В. Якушевич, Л. А. Краснобаева, А. В. Шаповалов и Н. Р. Кинтеро, *Биофизика* **50** (3), 450 (2005).
12. M.V. Hakim, S.M. Lindsay and J. Powell, *Biopolymers* **23**, 1185 (1984).
13. L. V. Yakushevich and L. V. Krasnobaeva, *Int. J. Nonl. Mech.* **43** (10), 1074 (2008).
14. D. W. Mc Laughlin and A. C. Scott, *Phys. Rev. A.* **18**, 1652 (1978).

Forced Oscillations of DNA Bases

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

**Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences, ul. Institutskaya 2, Pushchino, Russia*

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

****Siberian State Medical University, Moskovskii trakt 2, Tomsk, 634050 Russia*

This paper presents the results of the studying of forced angular oscillations of the DNA bases with the help of the mathematical model consisting of two coupled nonlinear differential equations that take into account the effects of dissipation and the influence of an external periodic field. The calculation results are illustrated for sequence of gene encoding interferon alpha 17 (IFNA 17).

Key words: modeling of DNA dynamics, forced oscillations of nitrous bases, resonance, kinks