

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДВУХЦЕПОЧЕЧНОЙ МОЛЕКУЛЫ ДНК С УЧЕТОМ ОТКРЫТЫХ СОСТОЯНИЙ

© 2018 г. М.И. Дроботенко*, С.С. Джимаков*, А.А. Свидлов*, А.А. Басов* **, О.М. Лясота*, М.Г. Барышев*

*Кубанский государственный университет, 350040, Краснодар, ул. Ставропольская, 149

E-mail: jtmack@mail.ru

**Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4

E-mail: son_sunytch79@mail.ru

Поступила в редакцию 21.02.17 г.

После доработки 23.05.17 г.

Рассмотрена математическая модель, использующая аналогию между молекулой ДНК и механической системой, состоящей из двух цепочек взаимосвязанных маятников, позволяющая исследовать ее динамику, обусловленную вращательным движением азотистых оснований вокруг пентозо-фосфатного двунитевого остова. Рассмотрено влияние на характер решения таких факторов, как неоднородность цепочки азотистых оснований, свойства связи в комплементарных парах и образование открытых состояний. Показано, что такие упрощения модели, как усреднение характеристик цепочки азотистых оснований или упрощение вида связи в их комплементарных парах, существенно влияют на вид решения, снижая достоверность получаемых результатов. Поэтому разработанный подход к решению задачи вращательной динамики молекулы ДНК в большей степени соответствует ее истинной биомеханике. Показано, что в рамках апробированной математической модели возможно появление открытых состояний между парами азотистых оснований и восстановление их закрытой структуры.

Ключевые слова: молекула ДНК, вращательные движения азотистых оснований, динамика двух-цепочечной молекулы ДНК.

Основной функцией молекулы ДНК является хранение и передача генетической информации, которая записана в виде последовательности нуклеотидов в двойной спирали [1]. Молекула ДНК представляет собой сложную динамическую систему, состоящую из различных колебательных структурных элементов: пентозо-фосфатный полимер с азотистыми основаниями в качестве боковых групп [2]. При моделировании динамики молекулы ДНК необходимо учитывать как собственные колебания нитей, так и вращательные колебания оснований вокруг пентозо-фосфатных цепочек. Эти колебания непосредственно связаны с процессом открытия–закрытия отдельных пар азотистых оснований [3] и формированием открытых состояний, которые представлены несколькими соседними парами азотистых оснований [4] с разорванными водородными связями, соединяющими комплементарно азотистые основания внутри этих пар. Как правило, молекула ДНК содержит некоторое количество открытых пар оснований [5]. Это явление известно как «дыхание ДНК» и является важным элементом ее функционирования.

Для теоретического исследования вращательных колебаний оснований и изучения их роли в открытии пар азотистых оснований часто используются методы молекулярной динамики [6,7], [8]. Однако методы молекулярной динамики являются слишком громоздкими [9]. Более простым подходом является использование механической модели ДНК [4,10]. При этом основания ДНК представляют в виде маятников, а взаимодействия между основаниями описывают с помощью замены водородных связей на упругие связи. Этот подход был разработан в работах [11–15]. Все эти работы позволили развить механическую модель описания динамики ДНК, учесть различные эффекты асимметрии, спиральности, диссипации и неоднородности молекулы. Однако все вышеописанные модели динамики образования открытых состояний ДНК используют большое количество упрощений.

Целью данной работы являлось исследование влияния различных упрощений механической модели, описывающей динамику двухцепочечной молекулы ДНК, на поведение решения.

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Для описания вращательных движений азотистых оснований вокруг пентозо-фосфатных нитей будем использовать аналогию между молекулой ДНК и механической системой, состоящей из двух цепочек взаимосвязанных маятников. При этом вращающимся маятникам соответствуют азотистые основания, а упругой нити, к которой прикреплены эти маятники, – пентозо-фосфатные цепочки молекулы ДНК; водородной связи пары комплементарных азотистых оснований соответствует упругая связь пары маятников.

Поведение такой механической системы описывается уравнениями Ньютона:

$$I_1^i \frac{d^2\varphi_1^i(t)}{dt^2} = K_1^i[\varphi_1^{i-1}(t) - 2\varphi_1^i(t) + \varphi_1^{i+1}(t)] - (1')$$

$$- k_{12}^i R_1^i (R_1^i + R_2^i) \sin\varphi_1^i - k_{12}^i R_1^i R_2^i \sin(\varphi_1^i - \varphi_2^i) + F_1^i(t),$$

$$i = \overline{2, n-1},$$

$$I_1^1 \frac{d^2\varphi_1^1(t)}{dt^2} = K_1^1[\varphi_1^2(t) - \varphi_1^1(t)] - (1'')$$

$$- k_{12}^1 R_1^1 (R_1^1 + R_2^1) \sin\varphi_1^1 - k_{12}^1 R_1^1 R_2^1 \sin(\varphi_1^1 - \varphi_2^1) + F_1^1(t),$$

$$I_1^n \frac{d^2\varphi_1^n(t)}{dt^2} = K_1^n[\varphi_1^{n-1}(t) - \varphi_1^n(t)] - (1''')$$

$$- k_{12}^n R_1^n (R_1^n + R_2^n) \sin\varphi_1^n - k_{12}^n R_1^n R_2^n \sin(\varphi_1^n - \varphi_2^n) + F_1^n(t),$$

$$I_2^i \frac{d^2\varphi_2^i(t)}{dt^2} = K_2^i[\varphi_2^{i-1}(t) - 2\varphi_2^i(t) + \varphi_2^{i+1}(t)] - (2')$$

$$- k_{12}^i R_2^i (R_1^i + R_2^i) \sin\varphi_2^i - k_{12}^i R_1^i R_2^i \sin(\varphi_2^i - \varphi_1^i) + F_2^i(t),$$

$$i = \overline{2, n-1},$$

$$I_2^1 \frac{d^2\varphi_2^1(t)}{dt^2} = K_2^1[\varphi_2^2(t) - \varphi_2^1(t)] - (2'')$$

$$- k_{12}^1 R_2^1 (R_1^1 + R_2^1) \sin\varphi_2^1 - k_{12}^1 R_1^1 R_2^1 \sin(\varphi_2^1 - \varphi_1^1) + F_2^1(t),$$

$$I_2^n \frac{d^2\varphi_2^n(t)}{dt^2} = K_2^n[\varphi_2^{n-1}(t) - \varphi_2^n(t)] - (2''')$$

$$- k_{12}^n R_2^n (R_1^n + R_2^n) \sin\varphi_2^n - k_{12}^n R_1^n R_2^n \sin(\varphi_2^n - \varphi_1^n) + F_2^n(t),$$

где $\varphi_j^i(t)$ – угловое отклонение i -го маятника j -й цепочки, отсчитываемое против часовой стрелки, в момент времени t , I_j^i – момент инерции i -го маятника j -й цепочки, R_j^i – расстояние от центра масс i -го маятника j -й цепочки до нити, K_j^i – константа, характеризующая крутя-

Коэффициенты уравнений (1)–(2)

Вид основания	A	T	G	C
$I \cdot 10^{-44}$, кг·м ²	7,61	4,86	8,22	4,11
R, Å	5,80	4,80	5,70	4,70
$K \cdot 10^{-18}$, Дж	2,35	1,61	2,27	1,54
$k_{12} \cdot 10^{-2}$, Н/м	6,20	6,20	9,60	9,60
$b\Gamma \cdot 10^{-34}$, Дж·с	4,25	2,91	4,10	2,79

щий момент i -го участка j -й нити, k_{12}^i – константа, характеризующая упругие свойства связи i -й пары маятников, $F_j^i(t)$ – внешняя сила, действующая на i -й маятник j -й цепочки в момент времени t , n – количество пар маятников в рассматриваемой системе.

В уравнениях (1)–(2) первое слагаемое справа от знака равенство описывает силу, действующую на i -й маятник со стороны упругой нити, второе и третье слагаемые – силу со стороны парного маятника, четвертое слагаемое – внешнюю силу.

К уравнениям (1) и (2) добавим начальные условия:

$$\varphi_1^i(0) = \varphi_{1,0}^i, \quad \frac{d\varphi_1^i}{dt}(0) = \varphi_{1,1}^i, \quad (3')$$

$$\varphi_2^i(0) = \varphi_{2,0}^i, \quad \frac{d\varphi_2^i}{dt}(0) = \varphi_{2,1}^i, \quad i = \overline{1, n}. \quad (3'')$$

Задача (1)–(3) представляет собой задачу Коши для системы $2n$ обыкновенных дифференциальных уравнений, решение которой существует и определяется единственным образом [16].

Решение задачи (1)–(3) зависит от многих факторов. В настоящей работе на примере гена, кодирующего интерферон альфа 17, исследуется влияние на решение таких факторов, как неоднородность цепочки маятников, характер связи в парах маятников и образование открытых состояний. Для этого гена $n = 980$, значения коэффициентов уравнений (1)–(2) приведены в таблице (данные взяты из работы [10]), внешняя сила, как и в работе [10], взята в виде $F_j^i(t) = -\beta_j^i \frac{d\varphi_j^i}{dt}(t) + F_0 \cos\omega t$ (первое слагаемое описывает эффекты диссипации, второе – внешнее периодическое воздействие), $F_0 = 0,526 \cdot 10^{-22}$ Дж, $\omega = 0,4 \cdot 10^{-12}$ с⁻¹.

Будем считать также, что при $t = 0$ система находится в равновесии, т.е. в начальных условиях (3):

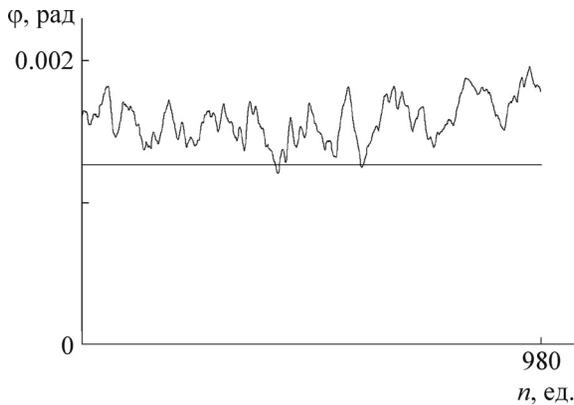


Рис. 1. Графики угловых отклонений первой цепочки усредненной (толстая линия) и неоднородной (тонкая линия) систем для значения времени t_1 .

$$\varphi_{1,0}^i = \varphi_{1,1}^i = \varphi_{2,1}^i = 0, \quad \varphi_{2,0}^i = \pi, \quad i = \overline{1, n}.$$

Задача (1)–(3) может быть решена с помощью стандартных численных методов (например, метода Рунге–Кутты); в настоящей работе все исследования проводили на основе таких численных решений.

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ УПРОЩЕНИЙ НА РЕШЕНИЕ ЗАДАЧИ (1)–(3)

Часто при моделировании динамики молекулы ДНК используют различные упрощающие предположения. Важнейшие из них – усреднение характеристик в цепочках молекулы ДНК и упрощение характера связи между основаниями. Рассмотрим влияние этих упрощений на решение.

Систему уравнений (1)–(3) с коэффициентами из таблицы назовем неоднородной. Вместе с ней будем рассматривать усредненную систему уравнений, у которой коэффициенты равны средним значениям:

$$I_1^i = I_1^{\text{cp}}, \quad I_2^i = I_2^{\text{cp}}, \quad K_1^i = K_1^{\text{cp}}, \quad K_2^i = K_2^{\text{cp}}, \\ k_{12}^i = k_{12}^{\text{cp}}, \quad R_1^i = R_1^{\text{cp}}, \quad R_2^i = R_2^{\text{cp}}, \quad i = \overline{1, n}.$$

Связь в парах маятников будем называть упрощенной, если в уравнениях (1)–(2) заменить выражение $\sin(\varphi_1^i - \varphi_2^i)$ на $\sin\varphi_1^i$, а $\sin(\varphi_2^i - \varphi_1^i)$ – на $\sin\varphi_2^i$ для всех $i = \overline{1, n}$ (см. работу [10]). Таким образом, в случае упрощенной связи влияние на i -й маятник со стороны парного маятника заменяется влиянием отклонения i -го маятника от положения равновесия.

Представим результаты численных экспериментов по выяснению влияния упрощающих предположений на решение. Результаты представлены в виде графиков, по горизонтали откладывается номер маятника, по вертикали –

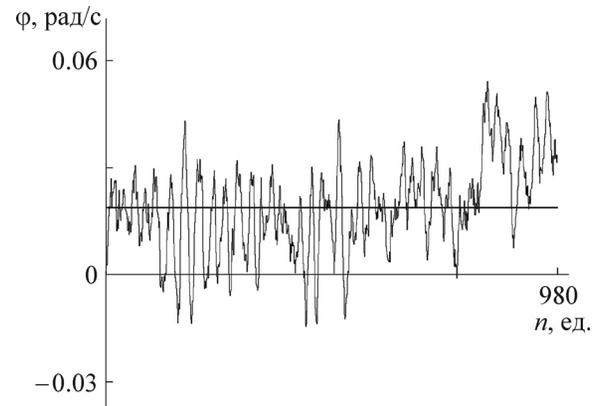


Рис. 2. Графики скоростей угловых отклонений первой цепочки усредненной (толстая линия) и неоднородной (тонкая линия) систем для значения времени t_1 .

угловые отклонения (или их скорости) в радианах, причем, для второй цепочки вместо угловых отклонений φ_2^i – значения $\pi - \varphi_2^i$.

Приведем результаты для трех значений времени: $t_1 = 0,03 \cdot 10^{-10}$ с, $t_2 = 1,7 \cdot 10^{-10}$ с и $t_3 = 10,0 \cdot 10^{-10}$ с.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТОВ ДЛЯ ЗНАЧЕНИЯ ВРЕМЕНИ t_1

От того момента, когда внешнее периодическое воздействие вывело систему из состояния равновесия, времени прошло мало, поэтому влияние упрощающих предположений на решение невелико.

На рис. 1 и 2 приведены соответственно графики угловых отклонений и скоростей угловых отклонений первой цепочки усредненной (толстая линия) и неоднородной (тонкая линия) систем.

Из этих рисунков видно, что усреднение коэффициентов уравнений (1)–(2) сильнее влияет на изменение амплитуды скорости угловых отклонений, чем угловых отклонений.

На рис. 3 приведены графики угловых отклонений первой цепочки неоднородной системы с обычной связью (тонкая линия) и с упрощенной (толстая линия).

Отличие угловых отклонений невелико (см. рис. 3); также мало отличаются и скорости угловых отклонений, из чего видно, что влияние упрощающего предположения о связи в парах маятников в этом случае несущественно.

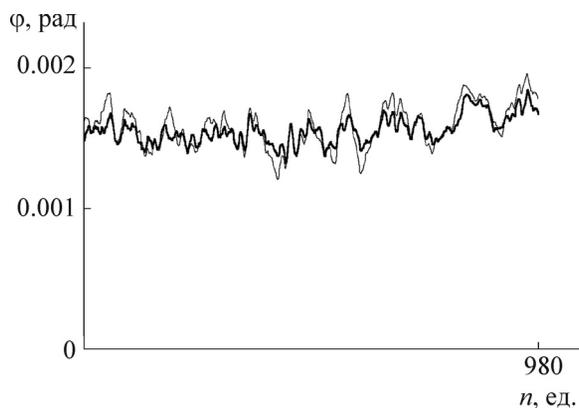


Рис. 3. Графики угловых отклонений первой цепочки неоднородной системы с обычной связью (тонкая линия) и с упрощенной (толстая линия) для значения времени t_1 .

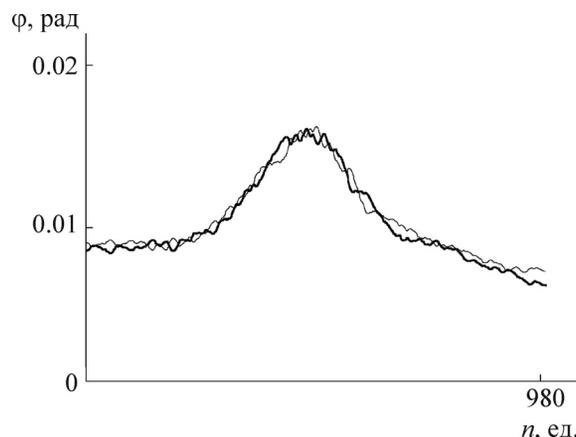


Рис. 5. Графики угловых отклонений 1-й (тонкая линия) и 2-й (толстая линия) цепочек неоднородной системы с обычной связью для значения времени t_2 .

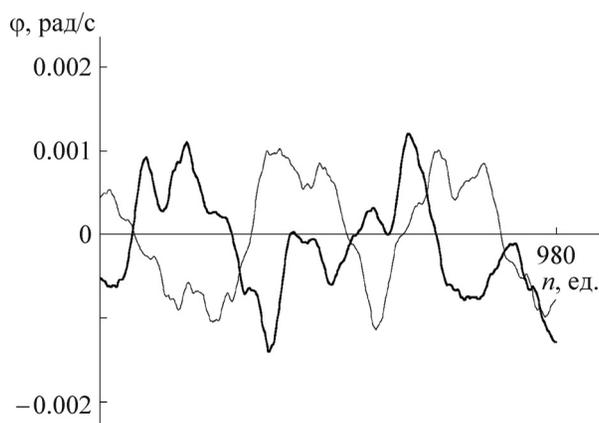


Рис. 4. Графики угловых отклонений 1-й (тонкая линия) и 2-й (толстая линия) цепочек неоднородной системы с упрощенной связью для значения времени t_2 .

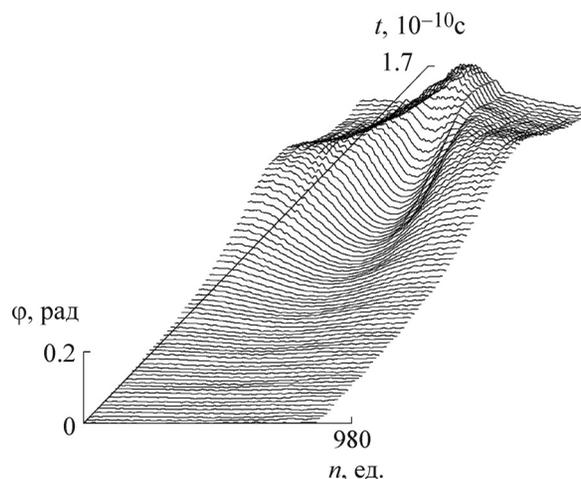


Рис. 6. Графики угловых отклонений 1-й цепочки неоднородной системы с обычной связью на промежутке времени $[0, t_2]$.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТОВ ДЛЯ ЗНАЧЕНИЯ ВРЕМЕНИ t_2

При росте времени влияние рассмотренных факторов на характер решения задачи (1)–(3) резко изменяется.

Решение усредненной системы приобретает периодический характер, совпадающий с приведенным в работе [10].

Неоднородная система ведет себя по-другому. График скоростей угловых отклонений неоднородной системы (рис. 2) показывает, что разные участки цепочки могут двигаться с разной скоростью и в противоположных направлениях. В системах с упрощенной связью это не приводит к качественным изменениям решения, так как цепочки «не видят» друг друга. В системах с обычной связью цепочки взаимо-

действуют между собой, и это приводит к резкому изменению характера решения.

На рис. 4 приведены графики угловых отклонений первой (тонкая линия) и второй (толстая линия) цепочек неоднородной системы с упрощенной связью.

На рис. 5 приведены графики угловых отклонений первой (тонкая линия) и второй (толстая линия) цепочек неоднородной системы с обычной связью. Видно, что амплитуда угловых отклонений увеличилась примерно в 100 раз, достигая величины почти 0,2 рад.

На рис. 6 приведены графики угловых отклонений первой цепочки неоднородной системы с обычной связью на промежутке $[0, t_2]$.

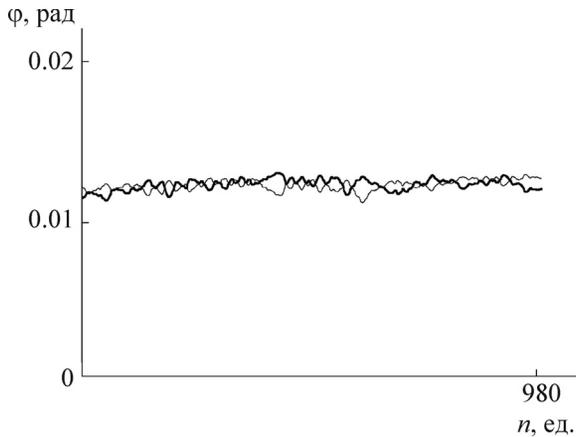


Рис. 7. Графики угловых отклонений 1-й (тонкая линия) и 2-й (толстая линия) цепочек неоднородной системы с обычной связью для значения времени t_3 .

РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТОВ ДЛЯ ЗНАЧЕНИЯ ВРЕМЕНИ t_3

На рис. 7 приведены графики угловых отклонений первой (тонкая линия) и второй (толстая линия) цепочек неоднородной системы с обычной связью для значения времени t_3 .

На рис. 8 приведены графики угловых отклонений первой цепочки неоднородной системы с обычной связью на промежутке времени $[0, t_3]$.

Из рис. 7 и 8 видно, что при больших временах решение можно представить в виде суммы трех слагаемых:

- первое слагаемое – константа, равная примерно 0,13 рад для первой нити и $(\pi - 0,13)$ рад – для второй;

- второе слагаемое описывает колебания с частотой, примерно равной $2 \cdot 10^{-10} \text{ с}^{-1}$, которая, заметим, не зависит от частоты ω внешнего периодического воздействия. Амплитуда этих колебаний стремится к нулю при возрастании значения времени t ;

- третье слагаемое описывает высокочастотные колебания с малой амплитудой.

Из приведенных результатов следует, что неоднородность цепочки маятников и характер связи в парах маятников являются важными факторами, определяющими решение системы (1)–(3).

ВЛИЯНИЕ УЧЕТА ОТКРЫТЫХ СОСТОЯНИЙ НА РЕШЕНИЕ ЗАДАЧИ (1)–(3)

В системе (1)–(3) не учитывается возможность разрыва связей в парах маятников. Образование таких разрывов (открытых состоя-

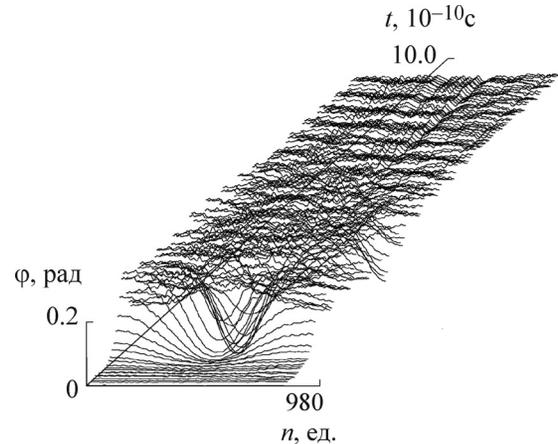


Рис. 8. Графики угловых отклонений 1-й цепочки неоднородной системы с обычной связью на промежутке времени $[0, t_3]$.

ний) может существенно влиять на поведение системы маятников. Кроме того, образование и динамика открытых состояний представляет самостоятельный интерес для исследования динамики молекул ДНК.

Обычно для описания открытых состояний применяется синус-уравнение Гордона и его частное решение – «кинк» [1,10,17]. Такой подход имеет ряд недостатков. Во-первых, разрыву связей соответствуют угловые отклонения на 180° от положения равновесия; неясно, как с помощью «кинков» описать «закрытие» разрывов. Кроме того, уравнение синус-Гордона моделирует упрощенную связь в парах маятников, что, как показано выше, приводит к существенному изменению характера решения.

В рамках задачи (1)–(3) возможно моделирование разрывов в парах маятников при превышении потенциальной энергии связи в этих парах некоторого критического значения $E_{кр}$. Именно, если потенциальная энергия связи i -й пары маятников превышает $E_{кр}$, то связь считается разорванной; в этом случае второе и третье слагаемые в правой части соответствующих уравнений приравниваются к нулю.

Численные расчеты проводились для модельного значения $E_{кр} = 0,23 \cdot 10^{-22} \text{ Н}\cdot\text{м}$. Расчеты показали, что учет открытых состояний приводит к заметному увеличению максимальных значений амплитуды угловых отклонений и, следовательно, к увеличению числа пар маятников, у которых потенциальная энергия связи превосходит $E_{кр}$.

На рис. 9 приведены графики угловых отклонений первой цепочки на промежутке $[0, t]$, $t = 1,7 \cdot 10^{-10} \text{ с}$ с учетом возникновения открытых состояний; видны отличия от рис. 6, на котором

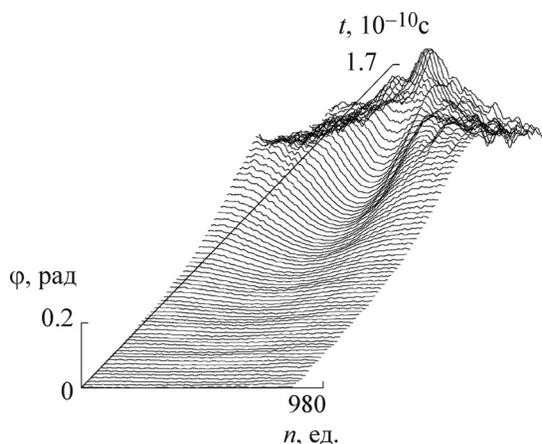


Рис. 9. Графики угловых отклонений 1-й цепочки на промежутке времени $[0, t_3]$ с учетом возникновения открытых состояний.

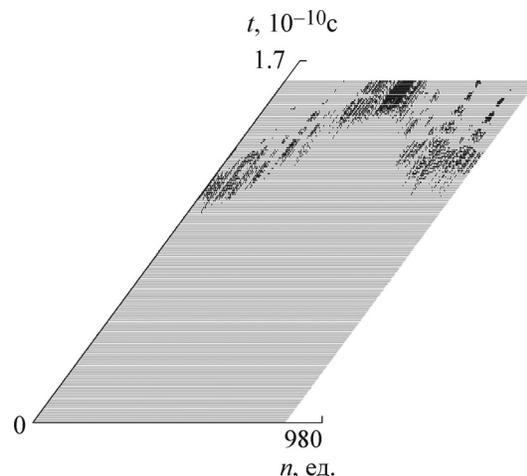


Рис. 10. Участки возникновения открытых состояний (выделены черным цветом) на промежутке времени $[0, t_3]$.

приведено то же решение без учета открытых состояний.

На рис. 10 изображены участки возникновения открытых состояний (выделены черным цветом) на интервале времени $[0, t]$, $t = 1,7 \cdot 10^{-10} c$.

Из рис. 10 видно, что отдельные участки цепочки маятников могут «открываться», затем «закрываются» и через некоторое время вновь «открываться». «Кинкоподобных» перемещений открытых состояний вдоль цепочек не наблюдается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе на основе математической модели, использующей аналогию между молекулой ДНК и механической системой, состоящей из двух цепочек взаимосвязанных маятников, исследована динамика молекулы ДНК, обусловленная вращательным движением азотистых оснований вокруг пентозо-фосфатного двухнитевого остова. Рассмотрено влияние на характер решения таких факторов, как неоднородность цепочки азотистых оснований, свойства связи в комплементарных парах и образование открытых состояний. Показано, что такие упрощения модели, как усреднение характеристик цепочки азотистых оснований или упрощение вида связи в их комплементарных парах, существенно влияют на вид решения, снижая достоверность получаемых результатов. Поэтому разработанный подход к решению задачи вращательной динамики молекулы ДНК в большей степени соответствует ее истинной биомеханике.

Особое внимание уделено возникновению и динамике открытых состояний и влиянию учета

открытых состояний на решение. Показано, что в рамках рассмотренной математической модели возможно появление открытых состояний и восстановление их закрытой структуры. Учет колебаний обеих нитей ДНК позволяет описать сложный характер динамики открытых состояний, которая для рассмотренных в работе внешних воздействий не может быть сведена только к решениям типа «кинк» [18].

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (МК-3359.2017.4) и Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 16-41-230117).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Б. Рубин, *Биофизика*, Т. 1: *Теоретическая биофизика* (МГУ, Наука, 2004).
2. L. V. Yakushevich, *Nonlinear Physics of DNA*, 2nd ed. (John Wiley and Sons Ltd: Weinheim, 2004).
3. A. Krueger, E. Protozanova, and M. Frank-Kamenetskii, *Biophys. J.* **90** (9), 3091 (2006).
4. S. W. Englander, N. R. Kallenbach, A. J. Heeger, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **77** (12), 7222 (1980).
5. A. Vologodskii, *Biophysics of DNA* (Cambridge University Press, 2015).
6. R. N. Irobalieva, J. M. Fogg, D. J. Catanese, Jr, et al., *Nature Comm.* **6**, Article number: 8440 (2015).
7. K. V. Klenin, M. D. Frank-Kamenetskii, and J. Langowski, *Biophys. J.* **68** (1), 81 (1995).
8. M. D. Frank-Kamenetskii, *Physics Reports* **288**, 13 (1997).
9. L. V. Yakushevich, *J. Nonlinear Math. Phys.* **18** (Supp. 02), 449 (2011).

10. Л. В. Якушевич и Л. А. Краснобаева, Биофизика **61** (2), 286 (2016).
11. L. V. Yakushevich, V. N. Balashova, and F. K. Zakiryanov, Math. Biol. Bioinform. **11** (1), 81 (2016).
12. L. V. Yakushevich, Electronic J. Theor. Phys. **4** (16), 97 (2007).
13. S. Cuenda and A. Sanchez, Fluctuation and Noise Lett. **4** (3), 491 (2004).
14. G. Kalosakas, K. O. Rasmussen, A. R. Bishop, et al., Europhys. Lett. **68** (1), 127 (2004).
15. С. Н. Choi, G. Kalosakas, K. O. Rasmussen, et al., Nucl. Acids Res. **32** (4), 1584 (2004).
16. Л.С. Понтрягин, *Обыкновенные дифференциальные уравнения* (Наука, 1974).
17. А. А. Гриневич и Л. В. Якушевич, Биофизика **61** (4), 638 (2016).
18. F. H. Crick and A. Klug, Nature **255**, 515 (1975).

A Mathematical Model for the Basepair Opening in DNA Double Helix

M.I. Drobotenko*, **S.S. Dzhimak***, **A.A. Svidlov***, **A.A. Basov* ****,
O.M. Lyasota*, and **M.G. Baryshev***

**Kuban State University, ul. Stavropolskaya 149, Krasnodar, 350040 Russia*

***Kuban State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation,
 ul. Sedina 4, Krasnodar, 350063 Russia*

In this paper, we focus attention on a mathematical model drawing an analogy between a DNA molecule and a mechanical system consisting of two chains of interconnected pendulums. This model is designed to explore the dynamics of the system due to the rotational movements of nitrogenous bases around a pentose phosphate double-stranded core. Applicability of this model with respect to the factors such as inhomogeneity of the chain of nitrogenous bases, the properties of bonds in complementary pairs and formation of open states is studied. It has been shown that simplified models for averaging the characteristics of the chain of nitrogenous bases or simplification of the type of hydrogen bonds in their complementary pairs, have a significant influence on the type of a solution, reducing the reliability of the results. Therefore, we developed an approach that facilitates solution of DNA molecule rotational dynamics, and is more consistent with its true biomechanics. It is shown, that within tested mathematical model open states may appear between pairs of nitrogenous bases and the restoration of their closed structure.

Keywords: DNA molecule, rotational movement of nitrogenous bases, dynamics of DNA double helix