

НЕЛИНЕЙНАЯ ДИНАМИКА БИНАРНЫХ ПОЛИНУКЛЕОТИДНЫХ ЦЕПОЧЕК

Якушевич Л. В., Краснобаева Л. А.

Исследуется динамика нелинейных конформационных возмущений (кинков) в бинарных полинуклеотидных цепочках. Разработан метод, с помощью которого в коэффициенты базового динамического уравнения – уравнения синус-Гордона, вводится линейная зависимость от концентраций оснований. Рассчитаны основные динамические характеристики кинка: его размер, энергия, плотность энергии и скорость распространения, в различных по составу бинарных полинуклеотидных цепочках

Введение. Бинарные или двухкомпонентные полинуклеотидные цепочки – это цепочки, состоящие из двух видов нуклеотидов. Они встречаются как *in vivo* [1], так и могут быть синтезированы искусственно. Динамика бинарных полинуклеотидных цепочек никем не изучалась, и данная статья является первой попыткой исследовать этот вопрос.

Примером двухкомпонентной цепочки может служить цепочка, состоящая из нуклеотидов, содержащих аденины (А), и нуклеотидов, содержащих цитозины (С). Нуклеотиды, содержащие основания А, называют первой компонентой, а нуклеотиды, содержащие основания С, – второй компонентой. Для краткости будем называть такие двухкомпонентные цепочки АС-цепочками. Такие цепочки часто встречаются в генах дрожозифилов [1].

Состав АС-цепочки полностью определяется значениями концентраций аденина C_A и цитозина C_C , где $C_A = N_A/N$ и $C_C = N_C/N$, $C_A + C_C = 1$, N_A , и N_C – число аденинов и цитозинов, соответственно, N – общее число оснований в АС-цепочке. Совокупность значений концентраций C_A и C_C часто обозначают одной буквой C .

Состав бинарной цепочки является важной, но недостаточной характеристикой ее неоднородности. Действительно, для одних и тех же значений C_A и C_C , расположение аденинов и цитозинов вдоль цепочки может быть различным. Например, фрагменты двух АС-цепочек

...АССАСССАААССААССА...

...ААСССССААССАССААА...

обладают одним и тем же составом ($C_A = 1/2$ и $C_C = 1/2$), однако расположение оснований А и С вдоль этих участков существенно отличается. Поэтому для более полного и точного описания неоднородности используют другие характеристики двухкомпонентной системы (функции распределения и т.д.), которые отражают расположение компонент вдоль цепочки. Однако в данной работе мы ограничимся приближенным описанием неоднородности цепочки, которое характеризуется совокупностью концентраций C ,

и исследуем зависимость динамических свойств полинуклеотидной цепочки от ее состава, т.е. от параметра C .

Кроме AC- и комплементарной ей TG-цепочек,

...ACCACCCCAACAACACCA...

...TGGTGGGTGTGTTGTGGT...

мы рассмотрим и все другие возможные варианты бинарных полинуклеотидных цепочек, а именно, AG- и TC-цепочки

...AGGAGGGAAGAAAGAGGA...

...TCCTCCCTTCTTTCTCCT...

AT- и TA-цепочки

...ATTATTТААТААТАТТА...

...ТААТАААТТАТТТАТААТ...

и GC- и CG-цепочки

...GCCGCCCGGCGGGCGCCG...

...CGGCGGGCCGCCCGCGGC...

Цель работы – выявить особенности динамики нелинейных конформационных возмущений (кинков), активированных в таких цепочках.

Модель и метод. В качестве исходного базового уравнения возьмем уравнение синус-Гордона [2], моделирующее вращательную динамику оснований в однородной полинуклеотидной цепочке, и дополним его двумя слагаемыми, которые отражают взаимодействие с внешней средой [3],

$$I \phi_{tt} - K' a^2 \phi_{zz} + V \sin \phi = -\beta \phi_t + F_0, \quad (1)$$

где ϕ – угловое смещение оснований из положения равновесия, I – момент инерции оснований, K' – константа, характеризующая жесткость сахаро-фосфатной цепочки, a – расстояние между ближайшими основаниями в ДНК, V – энергия, необходимая для того, чтобы развернуть основание на 90° , β – коэффициент диссипации, F_0 – константа, моделирующая влияние внешнего поля.

Чтобы обобщить модельное уравнение (1) на случай бинарной цепочки, введем зависимость от совокупности концентраций C в коэффициенты I , K' и V

$$I(\mathbf{C}) \phi_{tt} - K(\mathbf{C}) a^2 \phi_{zz} + V(\mathbf{C}) \sin \phi = -\beta \phi_t + F_0. \quad (2)$$

Тогда кинковое решение уравнения (2), полученное методом МакЛафлина и Скотта [4] и обобщенное на случай бинарной цепочки, будет иметь следующий вид

$$\phi_k(z, t; \mathbf{C}) = 4 \operatorname{arctg} \{ \exp[\gamma(\mathbf{C}) (z - \nu_k(t; \mathbf{C}) t)/d(\mathbf{C})] \}; \quad (3)$$

где $\nu_k(t; \mathbf{C})$ – скорость кинка, $\gamma(\mathbf{C}) = \{1 - [\nu_k(t; \mathbf{C})/(C_0(\mathbf{C}))]^2\}^{-1/2}$; $C_0(\mathbf{C}) = [K'(\mathbf{C}) a^2/I(\mathbf{C})]^{1/2}$, $d(\mathbf{C})$ – размер кинка

$$d(\mathbf{C}) = [K'(\mathbf{C}) a^2/V(\mathbf{C})]^{1/2}. \quad (4)$$

Аналогичным образом обобщим выражения для энергии покоя кинка, плотности энергии и скорости движения вдоль бинарной цепочки [3, 7],

$$E_0(\mathbf{C}) = 8 [K'(\mathbf{C}) V(\mathbf{C})]^{1/2}; \quad (5)$$

$$\rho_H(z, t; \mathbf{C}) = 4 \gamma(\mathbf{C}) V(\mathbf{C})/\text{ch}^2 \{ \exp[\gamma(\mathbf{C}) (z - \nu_k(t) t)/d(\mathbf{C})] \}; \quad (6)$$

$$\nu_k(t; \mathbf{C}) = \frac{\left[\left(\nu_0 \gamma_0(\mathbf{C}) - \frac{C_0(\mathbf{C}) F_0 \pi}{4\beta} \sqrt{\frac{I(\mathbf{C})}{V(\mathbf{C})}} \right) \exp\left(-\frac{\beta}{I(\mathbf{C})} t \right) + \frac{C_0(\mathbf{C}) F_0 \pi}{4\beta} \sqrt{\frac{I(\mathbf{C})}{V(\mathbf{C})}} \right]}{\sqrt{1 + \left[\left(\frac{\nu_0}{C_0(\mathbf{C})} \gamma_0(\mathbf{C}) - \frac{F_0 \pi}{4\beta} \sqrt{\frac{I(\mathbf{C})}{V(\mathbf{C})}} \right) \exp\left(-\frac{\beta}{I(\mathbf{C})} t \right) + \frac{F_0 \pi}{4\beta} \sqrt{\frac{I(\mathbf{C})}{V(\mathbf{C})}} \right]^2}} \quad (7)$$

Здесь ν_0 – первоначальная скорость кинка.

Формулы (6) - (9) позволяют рассчитать зависимость основных динамических характеристик кинков от состава бинарных полинуклеотидных цепочек. Для упрощения расчетов будем полагать, что зависимость коэффициентов I , K' и V от концентраций линейная [6]. Для случая АС-цепочки ее можно представить в следующем виде

$$\begin{aligned} I(\mathbf{C}) &= I_A C_A + I_C C_C; \\ K'(\mathbf{C}) &= K'_A C_A + K'_C C_C; \\ V(\mathbf{C}) &= V_A C_A + V_C C_C. \end{aligned} \quad (8)$$

Здесь I_A и I_C – моменты инерции аденина и цитозина, соответственно; K'_A и K'_C – константы, характеризующие жесткость сахаро-фосфатного остова в однородных цепочках, содержащих или только А или только С основания; V_A и V_C – энергии, необходимые для того, чтобы развернуть основание (аденин или цитозин, соответственно) на 90° .

Результаты. Для проведения расчетов, определяющих зависимость размера кинка от состава бинарных полинуклеотидных цепочек, мы использовали формулу (4) и данные о значениях динамических параметров ДНК [5]. Результаты, полученные для разнообразных бинарных цепочек, представлены в Таблице 1. Они свидетельствуют о том, что размер кинков, активированных в АС- и АГ- цепочках, увеличивается с ростом концентрации первой компоненты. Аналогичное увеличение наблюдается и в комплементарных ТГ- и ТС-цепочках. Это говорит о том, что для молекул ДНК, содержащих полинуклеотидные цепочки с такими бинарными последовательностями, характерно увеличение размера кинка с увеличением доли АТ пар оснований. Совсем другое пове-

дение наблюдается в случае, когда одна из полинуклеотидных цепочек молекулы ДНК представляет собой АТ- или GC-цепочку. В этом случае размер кинка не зависит от состава цепочки. Этот результат хорошо согласуется с данными работы [5].

Таблица 1. Размер кинков, активированных в различных бинарных полинуклеотидных цепочках

Концентрация первой компоненты	d_{AC}^I (Å)	d_{TG}^{II} (Å)	d_{AG}^I (Å)	d_{TC}^{II} (Å)	d_{AT}^I (Å)	d_{TA}^{II} (Å)	d_{GC}^I (Å)	d_{CG}^{II} (Å)
0	28.58	28.57	28.57	28.58	35.46	35.44	28.58	28.57
0.25	30.42	29.56	29.95	29.94	35.40	35.40	28.57	28.57
0.50	32.13	30.87	31.48	31.49	35.45	35.45	28.57	28.57
0.75	33.82	32.76	33.30	33.37	35.40	35.40	28.57	28.57
1	35.44	35.46	35.44	35.46	35.44	35.46	28.57	28.58

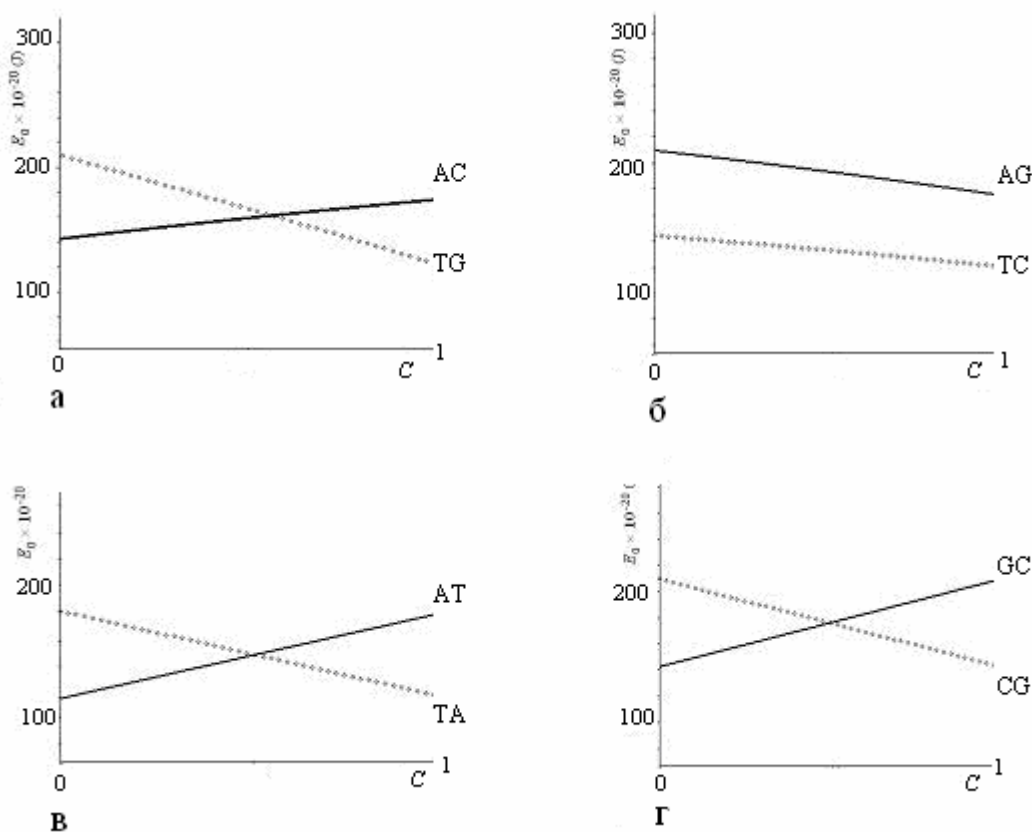


Рис. 1. Зависимость энергии кинка от концентрации первой компоненты а) в AC- и TG цепочках, б) в AG- и TC-цепочках, в) в AT- и TA-цепочках, г) в GC- и CG-цепочках

Для проведения расчетов энергии кинков, активированных в различных по составу бинарных полинуклеотидных цепочках, мы использовали формулу (5), а также данные о значениях динамических параметров ДНК [5]. Результаты расчетов, представленные на рис. 1, показывают, что с ростом концентрации первой компоненты от 0 до 1 энергия кинка, активированного в AC-цепочке, увеличивается от 142.55×10^{-20} (Дж) до 174.28×10^{-20} (Дж), а энергия кинка, активированного в комплементарной TG-цепочке,

уменьшается от 209.73×10^{-20} (Дж) до 119.30×10^{-20} (Дж). Это свидетельствует о наличии точки пересечения (crossing point), которой соответствует так называемое критическое значение концентрации $C_A^{I \text{ crit}} (= C_T^{II \text{ crit}})$. Если концентрация первой компоненты меньше $C_A^{I \text{ crit}}$, для активации кинков энергетически предпочтительней будет АС-цепочка. Если концентрация аденинов больше $C_A^{I \text{ crit}}$, для активации кинков более предпочтительной окажется комплементарная ТС – цепочка. Очень похожее поведение наблюдается для АТ- и ТА-цепочек (рис. 1с), а также для GC- и CG-цепочек (Рис. 1д). Отличие состоит лишь в том, что в последних двух случаях наблюдается симметричная картина, а в случае АС- и TG- цепочек такой симметрии нет.

Для проведения расчетов плотности энергии кинков, активированных в различных по составу бинарных полинуклеотидных цепочках, мы использовали формулу (6) и данные о значениях динамических параметрах ДНК [5] Результаты расчета представлены на рис. 2. Чтобы можно было лучше рассмотреть детали, мы дополнили рис. 2 Таблицей 2, в которой собраны рассчитанные нами данные о значениях высоты пиков плотности энергии (h).

Данные о высоте пиков плотности энергии в сочетании с данными о размере кинков, характеризующих ширину этих пиков (см. Таблицу 1), дают достаточно полную информацию о зависимости формы кривой плотности энергии от состава бинарных полинуклеотидных цепочек.

Суммируя результаты этих расчетов можно сделать вывод о том, что за исключением случая АС-цепочки (рис. 2а), форма кривой плотности энергии кинков довольно чувствительна к составу полинуклеотидной цепочки.

Таблица 2. Высота пиков плотности энергии кинков, активированных в различных бинарных полинуклеотидных цепочках

Концентрация первой компоненты	$h_{AC} \times 10^{-20}$ (Дж)	$h_{TG} \times 10^{-20}$ (Дж)	$h_{AG} \times 10^{-20}$ (Дж)	$h_{TC} \times 10^{-20}$ (Дж)	$h_{AT} \times 10^{-20}$ (Дж)	$h_{TA} \times 10^{-20}$ (Дж)	$h_{GC} \times 10^{-20}$ (Дж)	$h_{CG} \times 10^{-20}$ (Дж)
0	8.48	12.48	12.48	8.48	5.72	8.36	8.48	12.48
0.25	8.48	11.38	12.06	8.22	6.28	8.14	8.93	12.10
0.50	8.44	9.12	10.44	7.12	7.04	7.04	10.48	10.48
0.75	8.40	7.80	9.91	6.75	8.14	6.28	12.10	8.93
1	8.36	5.72	8.36	5.72	8.36	5.72	12.48	8.48

Для проведения расчетов зависимости скорости кинка от состава бинарной полинуклеотидной цепи, мы воспользовались формулой (7), данными о значениях динамических параметров ДНК [5] и модельными значениями параметров $\beta = 4.25 \times 10^{-34}$ (Дж с) и $F_0 = 3.3 \times 10^{-23}$ (Дж). Результаты расчетов представлены на рис. 3.

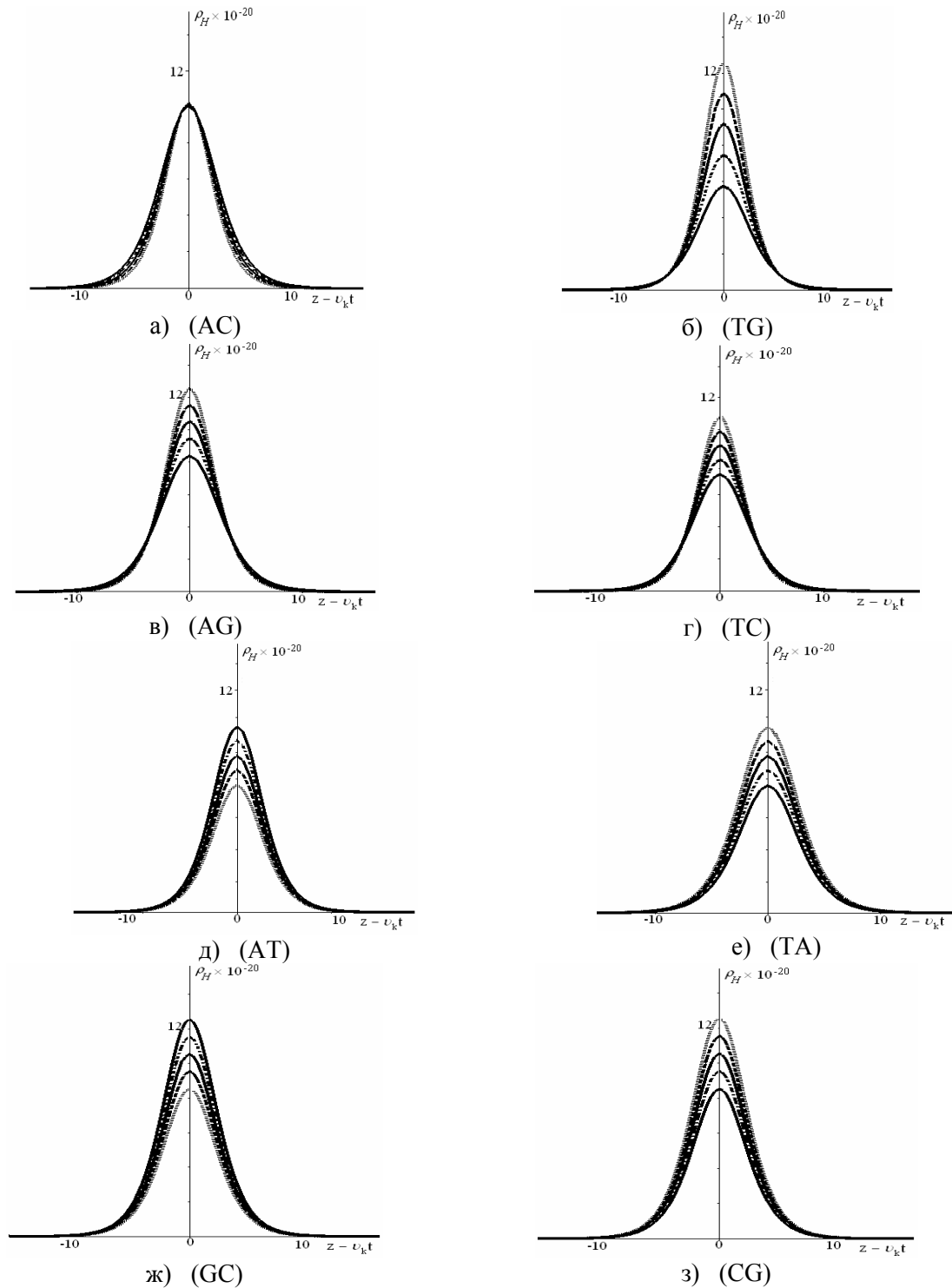


Рис. 2. Плотность энергии ($\rho_H(z, t; C)$) кинков, активированных в а) АС-цепочке, б) ТГ-цепочке, в) АГ-цепочке, г) ТС-цепочке, д) АТ-цепочке, е) ТА-цепочке, ж) ГС-цепочке и з) СГ-цепочке. Случаи, когда концентрация первой компоненты C^1 равна 1, показаны сплошными линиями; когда $C^1 = 0,75$ – штрихпунктирными линиями; когда $C^1 = 0,50$ – снова сплошными линиями; когда $C^1 = 0,25$ – пунктирными линиями; и когда $C^1 = 0$ – точечными линиями. Вычисления сделаны для $v_k = 189$ м/с

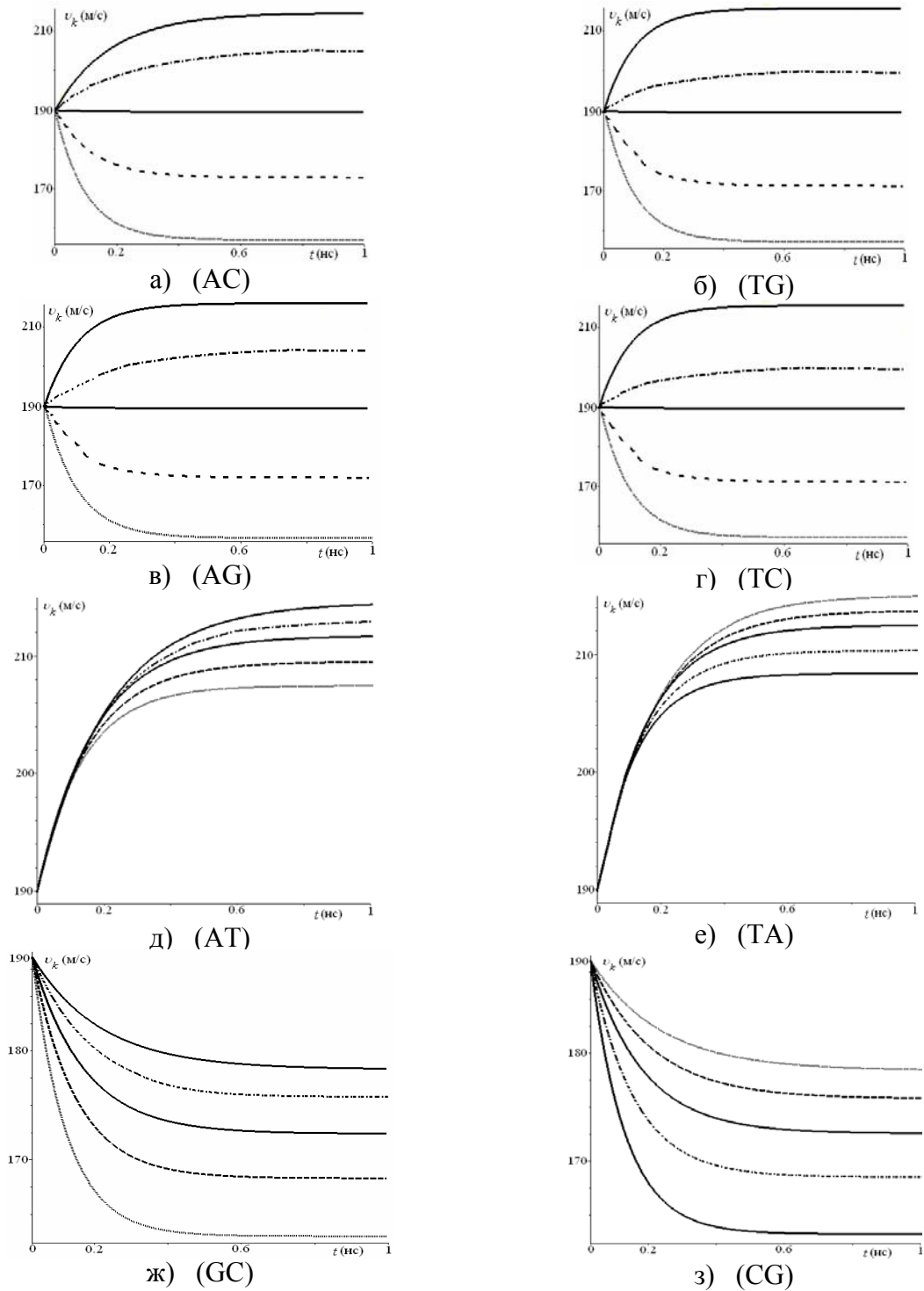


Рис. 3. Временная зависимость скорости кинка, активированного в а) АС-цепочке, б) ТГ-цепочке, в) АГ-цепочке, г) ТС-цепочке, д) АТ-цепочке, е) ТА-цепочке, ж) ГС-цепочке и з) СГ-цепочке. Случаи, когда концентрация первой компоненты C^1 равна 0, показаны сплошными линиями; когда $C^1 = 0,25$ – точечными линиями; когда $C^1 = 0,50$ – снова сплошными линиями; когда $C^1 = 0,75$ – штрихпунктирными линиями; и когда $C^1 = 1$ – пунктирными линиями. Вычисления сделаны для $v_0 = 189$ м/с; $\beta = 4.25 \times 10^{-34}$ (Дж с), and $F_0 = 3.3 \times 10^{-23}$ (Дж)

При анализе этих результатов важно учесть, что характер временной зависимости скорости кинка определяется соотношением параметров F_0 и F_{crit} , где $F_{crit} = (4\beta\gamma_0\nu_0/\pi C_0)[V(C)/I(C)]^{1/2}$ и $\gamma_0 = [1 - (\nu_0/C_0)^2]^{1/2}$ [15]. Так при $F_0 > F_{crit}$, скорость кинка будет увеличиваться, при $F_0 < F_{crit}$, скорость кинка будет уменьшаться, а при $F_0 = F_{crit}$, скорость кинка будет оставаться постоянной и равной первоначальной скорости. Данные о значениях величины F_{crit} , рассчитанные для различных бинарных цепочек, представлены в Таблице 3

С учетом этих данных, увеличение скорости кинка на рис. 3д и рис. 3е, а также уменьшение скорости кинка на рис. 3ж, и рис. 3з можно легко объяснить, если принять во внимание, что для АТ- и ТА-цепочек имеет место соотношение $F_0 > F_{crit}$, а для GC- и CG-цепочек - соотношение $F_0 < F_{crit}$. Более сложное и интересное поведение, представленное на рис. 3а, рис. 3б, рис. 3в и рис. 3г объясняется близостью F_0 к F_{crit} при $C^l = 0,5$.

Таблица 3. Критические значения обобщенной силы, рассчитанные для различных бинарных полинуклеотидных цепочек

Концентрация первой компоненты	$F_{crit}^{AC} \times 10^{-23}$ (Дж)	$F_{crit}^{TG} \times 10^{-23}$ (Дж)	$F_{crit}^{AG} \times 10^{-23}$ (Дж)	$F_{crit}^{TC} \times 10^{-23}$ (Дж)	$F_{crit}^{AT} \times 10^{-23}$ (Дж)	$F_{crit}^{TA} \times 10^{-23}$ (Дж)	$F_{crit}^{GC} \times 10^{-23}$ (Дж)	$F_{crit}^{CG} \times 10^{-23}$ (Дж)
0	3.93	3.37	3.37	3.93	2.97	2.87	3.93	3.93
0.25	3.37	3.34	3.31	3.45	2.92	2.81	3.61	3.61
0.50	3.28	3.31	3.25	3.28	2.93	2.93	3.65	3.65
0.75	3.04	3.12	3.07	3.10	2.81	2.92	3.52	3.52
1	2.87	2.97	2.87	2.97	2.87	2.97	3.37	3.37

Заключение. Исследованы особенности динамики кинков, активированных в различных по составу бинарных полинуклеотидных цепочках. Подробно описан метод, позволяющий учесть неоднородность бинарной цепочки путем введения в коэффициенты базового динамического уравнения – уравнения синус-Гордона, зависимость от концентраций компонент. Рассчитаны основные динамические характеристики кинка: его размер, энергия, плотность энергии и скорость распространения, в зависимости от значений концентраций компонент бинарных полинуклеотидных цепочек.

Показано, что динамические характеристики кинков существенно зависят от состава цепочек. Это говорит о том, что динамический анализ различных фрагментов молекулы ДНК является важнейшим инструментом, позволяющим определить наиболее активные по динамике области, которые, возможно, являются и наиболее активными областями в функциональном отношении.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (Грант № 08-04-00197).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yagil, G. DNA tracts composed of only two bases concentrate in gene promoters // *Genomics*. 2006. V. 87. P. 591–597.
2. Englander, S.W., Kallenbach, N.R., Heeger, A.J., Krumhansl, J.A. and Litwin, A. Nature of the open state in long polynucleotide double helices: possibility of soliton excitations // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1980. V. 77. P. 7222-7226.

3. Якушевич, Л.В. и Краснобаева, Л.А. Влияние диссипации и внешнего поля на динамику локальных конформационных возмущений в ДНК // Биофизика. 2007. Т. 52, С. 237-243.
4. McLaughlin, D.W. and Scott, A.C. Perturbation analysis of fluxon dynamics // Phys. Rev. A. 1978. V.18. P. 1652-1680.
5. Якушевич, Л.В., Краснобаева, Л.А., Шаповалов, А.В. и Кинтеро, Н.Р. Одно- и двухсолитонные решения уравнения синус-Гордон в приложении в ДНК // Биофизика 2005. Т. 50. С. 450-455.
6. Dominguez – Adame, F., Sanchez, A. and Kivshar, Yu.S. Soliton pinning by long range order in aperiodic systems // Phys. Rev. E. 1995. V. 52. P. 2183 – 2186.
7. Краснобаева, Л.А. и Якушевич, Л.В. Решение уравнения, определяющего скорость движения кинка в ДНК // Сборник докладов X-ой научной конференции МГТУ “СТАНКИН” и “Учебно-научного центра математического моделирования МГТУ “СТАНКИН” – ИММ РАН” по математическому моделированию и информатике 2007. С. 42-44.

NONLINEAR DYNAMICS OF BINARY POLYNUCLEOTIDE CHAINS

Yakushevich L. V. Krasnobaeva L. A.

Peculiarities of dynamics of nonlinear conformational distortions (kinks) are investigated. We worked out a method allowing to introduce linear dependence of sine-Gordon equation coefficients on the concentration of bases. Main dynamical characteristics of kinks, such as their dimension, energy, density of energy and velocity of their movement in binary polynucleotide chains with different composition, are calculated