КОМПЬЮТЕРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
И МОДЕЛИРОВАНИЕ 2015 Т. 7 № 6 С. 1295–1307

Ки&М

АНАЛИЗ И МОДЕЛИРОВАНИЕ СЛОЖНЫХ ЖИВЫХ СИСТЕМ

УДК: 519.8

Движение открытых состояний ДНК под действием случайной силы

А. А. Гриневич[a], А. А. Рясик, Л. В. Якушевич

Институт биофизики клетки РАН,
Россия, 142290, г. Пущино, ул. Институтская, д. 3

E-mail: [a] grin_aa@mail.ru

Получено 09 июня 2015 г.,
после доработки 15 октября 2015 г.

Известно, что в нативном состоянии молекула ДНК всегда содержит некоторое количество локально расплетенных участков, часто называемых открытыми состояниями ДНК. Считается, что эти состояния играют важную роль в ДНК-белковом узнавании, и изучение их динамики может пролить дополнительный свет на механизмы регуляции транскрипции и репликации. В этой статье мы рассматриваем влияние термостата на движение открытых состояний в искусственной последовательности, состоящей из четырех однородных областей. Мы построим энергетический профиль этой последовательности и исследуем траектории движения открытых состояний в этом профиле под действием случайной силы.

Ключевые слова: открытые состояния ДНК, солитоны, случайная сила

Motion of DNA open states influenced by random force

A. A. Grinevich, A. A. Ryasik, L. V. Yakushevich

Institute of Cell Biophysics RAS, 3 Institutskaya st., Pushchino, 142290, Russia

Abstract. — It is known that in the native state the DNA molecule always contains some amount of locally unwound regions, often called the open states of DNA. It is believed that these states play an important role in DNA-protein recognition and that the study of the open states dynamics may shed further light on the mechanisms of regulation of transcription and replication. In this paper we consider the effect of the thermostat on the movement of the open states in the artificial sequence consisting of four homogeneous regions. We construct the energetic profile of the sequence and investigate the trajectories of the movement of the open states under the action of a random force.

Keywords: DNA open states, solitons, random force

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2015, vol. 7, no. 6, pp. 1295–1307 (Russian).

© 2015 Андрей Анатольевич Гриневич, Артем Андреевич Рясик, Людмила Владимировна Якушевич

Введение

В настоящее время все еще остается открытым вопрос о связи функциональных свойств молекулы ДНК с ее физическими и структурными свойствами. До конца не ясно, как механические (динамические) свойства ДНК влияют на ДНК-белковые взаимодействия. Известно, например, что в нативной ДНК всегда имеется некоторое количество локально расплетенных участков, которые многие исследователи называют открытыми состояниями ДНК [Englander et al., 1980; Montrichok et al., 2003; Zeng et al., 2003]. Такие состояния могут быть инициированы различными способами: спонтанными тепловыми флуктуациями, внешним ионизирующим излучением или работой ферментов, например РНК-полимеразой. Знание различных аспектов динамики открытых состояний может иметь широкий прикладной характер как в молекулярной биологии, так и в медицине. В частности, способность влиять на скорость движения открытых состояний внешним воздействием и контролировать их движение может дать возможность управления процессом транскрипции, а следовательно, и экспрессией генов.

В данной работе мы рассматриваем процесс механического движения открытых состояний вдоль молекулы ДНК под действием случайной силы. Для этой цели мы используем модель угловых колебаний азотистых оснований в плоскостях, ортогональных главной оси ДНК. Считается, что такой вид движения вносит основной вклад в образование открытых состояний ДНК [Yakushevich, 2006; Giudice et al., 2003]. В модели учитываются водородные связи между комплементарными основаниями, упругие взаимодействия внутри сахарофосфатного остова, сила трения [Yakushevich et al., 2014], пропорциональная угловой скорости оснований, и случайная сила, которая описывает действие термостата на систему. Все расчеты проводятся при температуре термостата 310 K.

Модель и метод

Для моделирования движения открытых состояний возьмем дискретный вариант модифицированного уравнения синус-Гордона [Гриневич и др., 2014] с дополнительным слагаемым, учитывающим влияние случайных внешних воздействий на азотистые основания ДНК:

$$I_n\frac{d^2\phi_n}{dt^2} - KR_n\left(R_{n+1}\phi_{n+1} - 2R_n\phi_n + R_{n-1}\phi_{n-1}\right) + V_n\sin\phi_n = \\ = -\lambda_n\frac{d\phi_n}{dt} + M_n^{\text{случ}}(t). \tag{1}$$

Здесь $\phi_n(t)$ — угловое отклонение n-го азотистого основания, I_n и R_n — момент инерции n-го основания и расстояние от центра масс n-го основания до сахарофосфатной цепочки, K — жесткость сахарофосфатного остова, V_n — коэффициент, характеризующий взаимодействие между комплементарными парами оснований внутри n-й пары, a — расстояние между соседними парами оснований, $\lambda_n = \alpha R_n^2$, α — коэффициент диссипации, $M_n^{\text{случ}}(t)$ — момент случайной силы, действующей на n-е основание [Muto et al., 1990]:

$$M_n^{\text{случ}}(t) = R_n\sqrt{2\alpha k_B T}\zeta_n(t). \tag{2}$$

Здесь T – абсолютная температура, k_B — константа Больцмана, $\zeta_n(t)$ — гауссовый шум, обладающий следующими свойствами:

$$\langle\zeta_n(t)\rangle = 0, \quad \langle\zeta_n(t), \zeta_{n'}(t')\rangle = \delta_{n,n'}\delta(t-t'), \tag{3}$$

где $\delta_{n,n'}$ — символы Кронекера, $\delta(t-t')$ — дельта-функция Дирака.

В непрерывном пределе имеем

$$a \to 0, \tag{4}$$

$$z_n \to z, \tag{5}$$

$$\phi_n(t) \equiv \phi(z_n, t) \to \phi(z, t). \tag{6}$$

Коэффициенты уравнения (1) и момент случайной силы преобразуются в этом случае следующим образом:

$$I_n \equiv I(z_n) \to I(z), \tag{7}$$

$$R_n \equiv R(z_n) \to R(z), \tag{8}$$

$$\lambda_n \equiv \lambda(z_n) \to \lambda(z), \tag{9}$$

$$M_n^{\text{случ}}(t) \equiv M^{\text{случ}}(z_n, t) \to M^{\text{случ}}(z, t), \tag{10}$$

а само уравнение приобретает вид

$$I(z)\frac{\partial^2\phi}{\partial t^2} - KR(z)a^2\frac{\partial^2\,(R(z)\phi)}{\partial z^2} + V(z)\sin\phi = -\lambda(z)\frac{\partial\phi}{\partial t} + M^{\text{случ}}(z, t), \tag{11}$$

где момент случайных сил $M^{\text{случ}}(z, t)$ определяется формулой

$$M^{\text{случ}}(z, t) = k_z\sqrt{2\lambda(z)k_BT}\zeta(z, t), \tag{12}$$

которая является обобщением формулы (2) на непрерывный случай. Случайная функция, входящая в формулу (12), обладает следующими свойствами:

$$\langle\zeta(z, t)\rangle = 0, \quad \langle\zeta(z, t), \zeta(z', t')\rangle = \delta(z - z')\delta(t - t'). \tag{13}$$

Значение коэффициента k_z в формуле (12) будет определено позже из условия теплового равновесия между термостатом и ДНК.

В дальнейших расчетах будем использовать другую, более удобную эквивалентную форму уравнения (11):

$$I(z)\frac{\partial^2\phi}{\partial t^2} - K'(z)a^2\frac{\partial^2\phi}{\partial z^2} + V(z)\sin\phi = \tag{14}$$

$$= \frac{K'(z)a^2}{R(z)}\left(2\frac{\partial\phi}{\partial z}\frac{\partial R}{\partial z} + \phi\frac{\partial^2 R}{\partial z^2}\right) - \lambda(z)\frac{\partial\phi}{\partial t} + M^{\text{случ}}(z, t),$$

где $K'(z) = KR^2(z)$.

Начальные условия зададим в виде однсолитонного решения — кинка, обыкновенного однородного уравнения синус-Гордона [Якушевич, Рясик, 2012]. Кинк является нелинейной уединенной волной с фронтом в десять и более пар оснований, что является хорошим приближением для описания открытого состояния ДНК [Montrichok et al., 2003; Zeng et al., 2003]. Кинк описывается следующей формулой:

$$\phi(z, t) = 4\arctan\left(\exp\left(\frac{\gamma}{d}(z - vt - z_0)\right)\right). \tag{15}$$

Здесь v — скорость кинка, z_0 — начальное положение кинка в момент времени $t = 0$, $\gamma = \sqrt{1/\left(1 - (v/c_0)^2\right)}$ — фактор Лоренца, $c_0 = \sqrt{K'a^2/I}$ — скорость звука в ДНК, $d = \sqrt{K'a^2/V}$ —

размер кинка. В начальный момент времени $t = 0$ имеем

$$\phi(z,0) = 4\arctan\left(\exp\left(\frac{\gamma}{d}z\right)\right), \qquad (16)$$
$$\frac{\partial}{\partial t}\phi(z,0) = \frac{-2v_0\gamma}{d\cosh\left(\frac{\gamma}{d}z\right)},$$

где $z_0 = 0$, v_0 — начальная скорость кинка.

Краевые условия зададим в виде

$$\phi(z_L,t) = \phi(z \to -\infty, t) = 0, \qquad (17)$$
$$\phi(z_R,t) = \phi(z \to +\infty, t) = 2\pi,$$

где z_L и z_R — координаты левого и правого концов последовательности соответственно.

Если последовательность ДНК состоит из нескольких однородных областей, разделенных границами, то внутри однородных участков коэффициенты уравнения (14) являются константами. Их значения представлены в таблице 1 [Якушевич и др., 2005].

Таблица 1. Коэффициенты уравнения

Вид цепочки	I (кг× м^2) $\times 10^{-44}$	K' (Дж) $\times 10^{-18}$	V (Дж) $\times 10^{-20}$	a (м) $\times 10^{-10}$	λ (Дж×с) $\times 10^{-34}$	R (м) $\times 10^{-10}$
polyA	7.6	2.27	2.09	3.4	4.25	5.8
polyT	4.8	1.55	1.43	3.4	2.91	4.8
polyG	8.2	2.2	3.12	3.4	4.10	5.7
polyC	4.1	1.49	2.12	3.4	2.79	4.7

На границах однородных участков коэффициенты резко меняются. Для описания изменения коэффициентов уравнения на границах между участками мы используем сигмоиду, которая, в отличие от функции Хевисайда, позволяет получить плавное изменение коэффициентов:

$$I(z) = I_1 + \sum_{p=2}^{n} \frac{I_p - I_{p-1}}{1 + \exp\left((z^b_{p-1} - z)/\sigma\right)}, \qquad (18)$$
$$K'(z) = K'_1 + \sum_{p=2}^{n} \frac{K'_p - K'_{p-1}}{1 + \exp\left((z^b_{p-1} - z)/\sigma\right)},$$
$$V(z) = V_1 + \sum_{p=2}^{n} \frac{V_p - V_{p-1}}{1 + \exp\left((z^b_{p-1} - z)/\sigma\right)},$$
$$\lambda(z) = \lambda_1 + \sum_{p=2}^{n} \frac{\lambda_p - \lambda_{p-1}}{1 + \exp\left((z^b_{p-1} - z')/\sigma\right)},$$
$$R(z) = R_1 + \sum_{p=2}^{n} \frac{R_p - R_{p-1}}{1 + \exp\left((z^b_{p-1} - z)/\sigma\right)}.$$

Здесь $I_p, K'_p, V_p, \lambda_p$ и R_p — значения коэффициентов уравнения в однородной области p, где $p = 2, \ldots, n$; z^b_p — координата, разделяющая $p-1$-ю и p-ю однородные области; σ — параметр, отвечающий за наклон сигмоиды. При $\sigma \to 0$ сигмоида переходит в функцию Хевисайда.

Для повышения устойчивости операции численного интегрирования обезразмерим уравнение (16). Для этого используем замену переменных z, t на z', t', где z', t' — новые координата и время:

$$t' = \mu t, \quad z' = \eta z, \tag{19}$$
$$\mu = \sqrt{V_1/I_1}, \quad \eta = \sqrt{V_1/(K_1' a^2)}.$$

Здесь I_1, V_1 и K_1' — момент инерции азотистого основания, энергия взаимодействия между комплементарными основаниями и крутильная жесткость сахарофосфатного остова в первой однородной области соответственно. После замены переменных модельное уравнение (14) приобретает следующий вид:

$$\tilde{I}(z')\frac{\partial^2\phi}{\partial t'^2} - \tilde{K}'(z)a^2\frac{\partial^2\phi}{\partial z'^2} + \tilde{V}(z')\sin\phi = \tag{20}$$
$$= \frac{\tilde{K}'(z')a^2}{\tilde{R}(z')}\left(2\frac{\partial\phi}{\partial z'}\frac{\partial\tilde{R}}{\partial z'} + \phi\frac{\partial^2\tilde{R}}{\partial z'^2}\right) - \tilde{\lambda}(z')\frac{\partial\phi}{\partial t'} + \tilde{\kappa}_z\sqrt{2\tilde{\lambda}(z')\frac{k_B T}{\sqrt{V_1 K_1'}}}\tilde{\zeta}(z', t').$$

При этом $\tilde{\kappa}_z = \kappa_z/\sqrt{a}$. $\tilde{\zeta}(z', t')$ — безразмерная случайная величина, обладающая следующими свойствами:

$$\langle\tilde{\zeta}(z', t')\rangle = 0, \quad \langle\tilde{\zeta}(z', t'), \tilde{\zeta}(z'^*, t'^*)\rangle = \tilde{\delta}(z' - z'^*)\tilde{\delta}(t' - t'^*),$$

где $\tilde{\delta}(x')$ — безразмерная дельта-функция Дирака.

Безразмерные коэффициенты $\tilde{I}(z), \tilde{K}'(z'), \tilde{V}(z'), \tilde{R}(z')$ и $\tilde{\lambda}(z')$ определяются формулами

$$\tilde{I}(z') = \frac{I(z')}{I_1} = 1 + \frac{1}{I_1}\sum_{p=2}^{n}\frac{I_p - I_{p-1}}{1 + \exp\left((z'_{b_{p-1}} - z')/\sigma'\right)}, \tag{21}$$
$$\tilde{K}'(z') = \frac{K'(z')}{K_1'} = 1 + \frac{1}{K_1'}\sum_{p=2}^{n}\frac{K_p' - K_{p-1}'}{1 + \exp\left((z'_{b_{p-1}} - z')/\sigma'\right)},$$
$$\tilde{V}(z') = \frac{V(z')}{V_1} = 1 + \frac{1}{V_1}\sum_{p=2}^{n}\frac{V_p - V_{p-1}}{1 + \exp\left((z'_{b_{p-1}} - z')/\sigma'\right)},$$
$$\tilde{\lambda}(z') = \frac{\lambda(z')}{\sqrt{V_1 I_1}} = \frac{\lambda_1}{\sqrt{V_1 I_1}}\left(1 + \frac{1}{\lambda_1}\sum_{p=2}^{n}\frac{\lambda_p - \lambda_{p-1}}{1 + \exp\left((z'_{b_{p-1}} - z')/\sigma'\right)}\right),$$
$$\tilde{R}(z') = \frac{R(z')}{R_1} = 1 + \frac{1}{R_1}\sum_{p=2}^{n}\frac{R_p - R_{p-1}}{1 + \exp\left((z'_{b_{p-1}} - z')/\sigma'\right)},$$

где $z'_{b_{p-1}}$ — безразмерная координата $(p-1)$-ой границы, $\sigma' = \eta\sigma$ — безразмерный параметр сигмоиды. Во всех последующих вычислениях он будет иметь значение $\sigma' = 0.7$, что соответствует порядку значения размера кинка d (~ 10 пар оснований). Значения обезразмеренных параметров модели представлены в таблице 2.

Будем моделировать случайный член уравнения (20) кусочно-постоянным (на промежутке времени ε_t и пространственном интервале ε_z) случайным процессом с независимыми значениями на этих промежутках и со спектральной плотностью, похожей на спектр белого шума [Кузнецов,

Таблица 2. Обезразмеренные параметры модели

Участок последовательности	$\tilde{I}$	$\tilde{K}'$	$\tilde{V}$	$\tilde{\lambda}$	$\tilde{R}$
polyA	1	1	1	0.0107	1
polyT	0.6316	0.6828	0.6842	0.0073	0.8276
polyC	0.5395	0.6564	1.0144	0.0070	0.8103
polyG	1.0789	0.9692	1.4928	0.0103	0.9828

1998]. Такое приближение позволяет использовать обычную схему численного интегрирования для уравнений гиперболического типа, в которой рассматривается обычная случайная величина с нормальным распределением, с нулевым средним и единичной дисперсией.

Для решения уравнения (20) используем безразмерную сетку с шагами $h = 0.05$ по координате и $\tau = 0.025$ по времени:

$$t'_i = \tau i = 0, \ldots, t'_{\text{total}} \quad i = 0, \ldots, N_t, \qquad (22)$$
$$z'_j = Z'_L + hj = Z'_L, \ldots, Z'_R \quad j = 0, \ldots, N_z.$$

Здесь t'_{total} — общее безразмерное время численного расчета (число точек по оси $t' = 160000$), а Z'_L и Z'_R — безразмерные координаты левого и правого концов молекулы (общее число точек по оси $z' = 2303$). Соотношения между размерными и безразмерными параметрами сетки следующие:

$$\tau = \mu\Delta t, \quad t'_{\text{total}} = \mu t_{\text{total}}, \qquad (23)$$
$$h = \eta\Delta z, \quad Z' = \eta Z.$$

Значения неизвестной функции $\phi(t_i, z_j)$ в узлах сетки приближенно определяются сеточной функцией $\tilde{\phi}^i_j$, которая является решением разностного уравнения:

$$\tilde{\phi}^{i+1}_j - 2\tilde{\phi}^i_j + \tilde{\phi}^{i-1}_j + \frac{\tilde{\lambda}_j}{\tilde{I}_j}\tau\left(\tilde{\phi}^{i+1}_j - \tilde{\phi}^i_j\right) = \qquad (24)$$
$$= \frac{\tilde{K}_j}{\tilde{I}_j}\frac{\tau^2}{h^2}\left(\theta\left(\tilde{\phi}^{i+1}_{j+1} - 2\tilde{\phi}^{i+1}_j + \tilde{\phi}^{i+1}_{j-1}\right) + (1-\theta)\left(\tilde{\phi}^i_{j+1} - 2\tilde{\phi}^i_j + \tilde{\phi}^i_{j-1}\right)\right) -$$
$$- \tau^2\frac{\tilde{V}_j}{\tilde{I}_j}\sin(\tilde{\phi}^i_j) + \frac{\tilde{K}_j}{\tilde{I}_j\tilde{R}_j}\tau^2\left(\frac{2\partial_{z'}\tilde{R}_j}{h}\left(\theta\left(\tilde{\phi}^{i+1}_{j+1} - \tilde{\phi}^{i+1}_j\right) + (1-\theta)\left(\tilde{\phi}^i_{j+1} - \tilde{\phi}^i_j\right)\right) + \tilde{\phi}^i_j\partial_{z'z'}\tilde{R}_j\right) +$$
$$+ \frac{\tilde{\kappa}}{\tilde{I}_j\sqrt{\varepsilon_t\varepsilon_z}}\sqrt{2\tilde{\lambda}_j\frac{k_BT}{\sqrt{V_1K'_1}}}\tilde{\zeta}^i_j\tau^2,$$

где θ — параметр схемы интегрирования, а $\tilde{\zeta}^i_j$ – матрица независимых гауссовых случайных величин с нулевым средним и единичной дисперсией. Полученная система алгебраических уравнений была решена методом прогонки, где корреляционные интервалы выбирались равными безразмерным шагам интегрирования: $\varepsilon_t = \tau,\ \varepsilon_z = h$.

Результаты

Мы рассмотрели искусственную последовательность ДНК, состоящую из четырех равных однородных участков по 300 пар оснований. Участки расположены в следующем порядке: polyA, polyT, polyC и polyG. Последовательность была специально составлена таким образом, чтобы продемонстрировать на одной и той же последовательности три типа поведения кинка вблизи

границы [Гриневич и др., 2013]: отражение от границы, прохождение границы с увеличением скорости и прохождение с уменьшением скорости. Для того чтобы можно было в дальнейшем анализировать траектории кинков, мы построили энергетический профиль этой последовательности (рис. 1), рассчитаный для каждого участка по формуле

$$E(z) = 8\sqrt{V(z)K'(z)}. \tag{25}$$

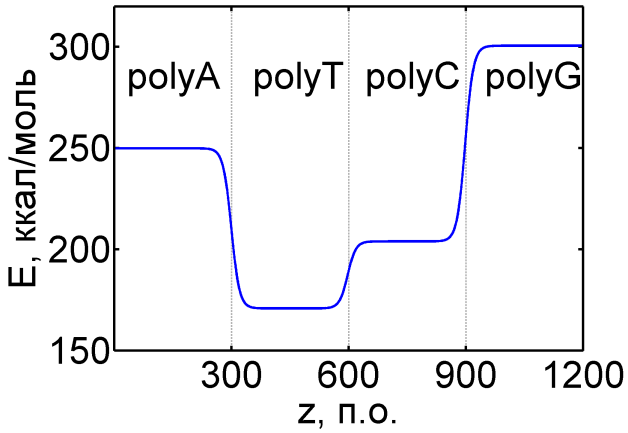

Рис. 1. Энергетический профиль искусственной последовательности. Вертикальная ось — энергия E в ккал/моль, горизонтальная ось — номер основания n

Данный профиль показывает минимальные значения энергии, при которых возможно существование кинка с нулевой скоростью на каждом из участков. Назовем эти энергии энергиями активации открытых оснований. Расчеты траекторий движения кинка проводились с учетом и без учета случайной силы в системе. Это позволило нам определить, какой вклад в поведение кинка вносит случайная сила, а также выяснить, насколько ее роль является определяющей по сравнению с трением.

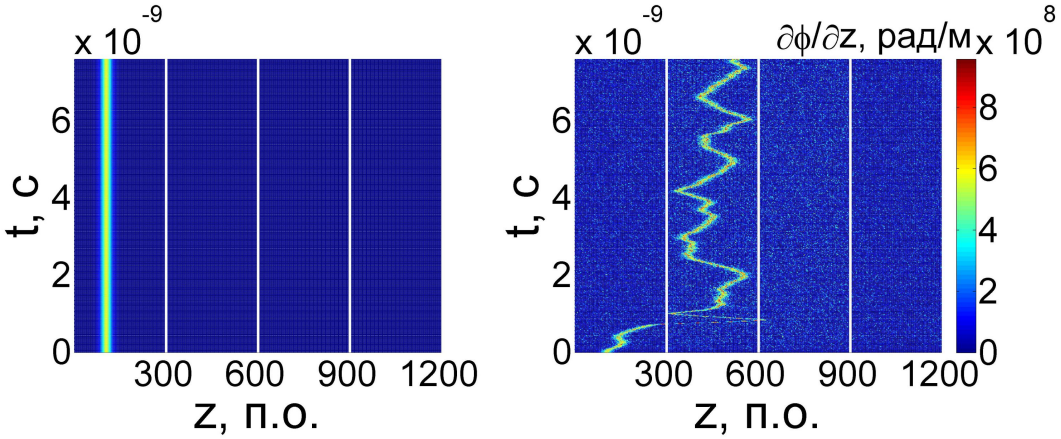

Рис. 2. Траектории кинка с начальной скоростью 0 м/с. По вертикальной оси — время t в секундах, по горизонтальной оси — координата z в парах оснований (п.о.). Слева – случай без учета случайной силы, справа — случай со случайной силой в системе. В обоих случаях показана только одна из возможных реализаций

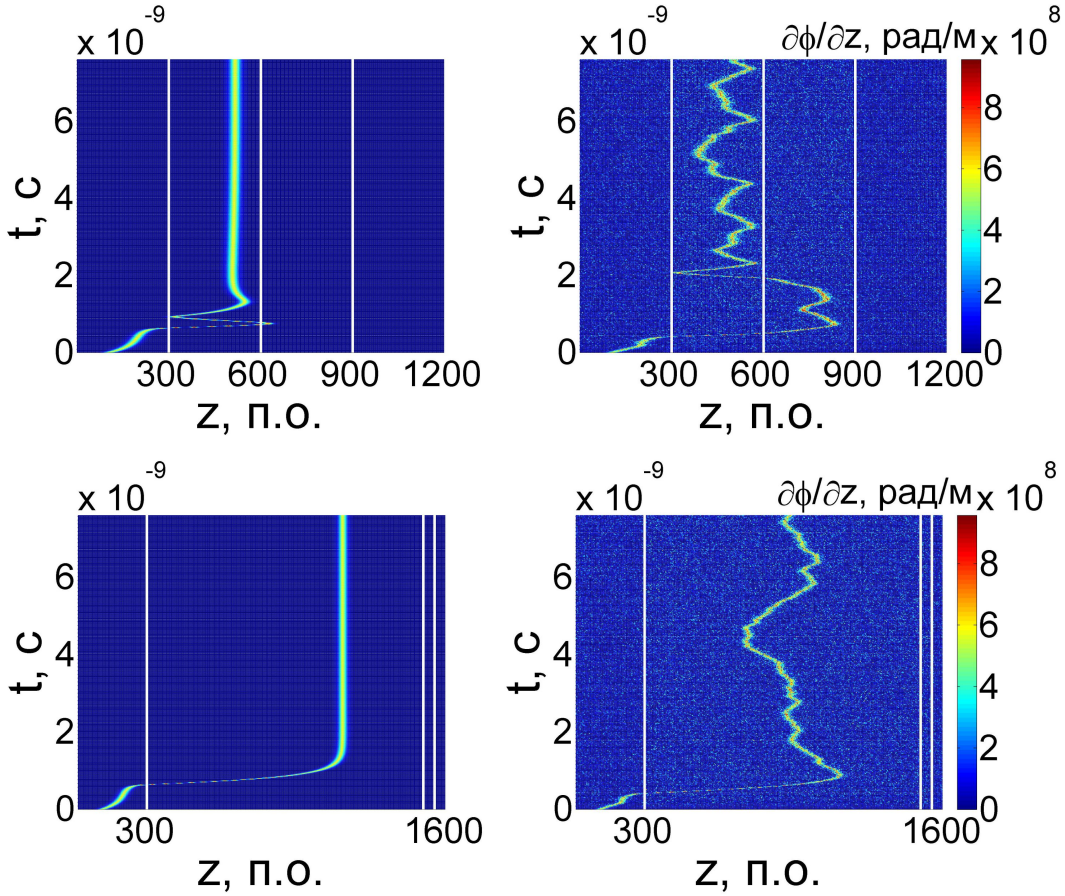

Рис. 3. Траектории кинка с начальной скоростью 190 м/с. Слева — случай без учета случайной силы, справа — случай со случайной силой в системе. В верхнем ряду все участки одинаковые. В нижнем ряду вторая область (poly T) увеличена до 1000 пар оснований. Во всех случаях показана только одна из возможных реализаций

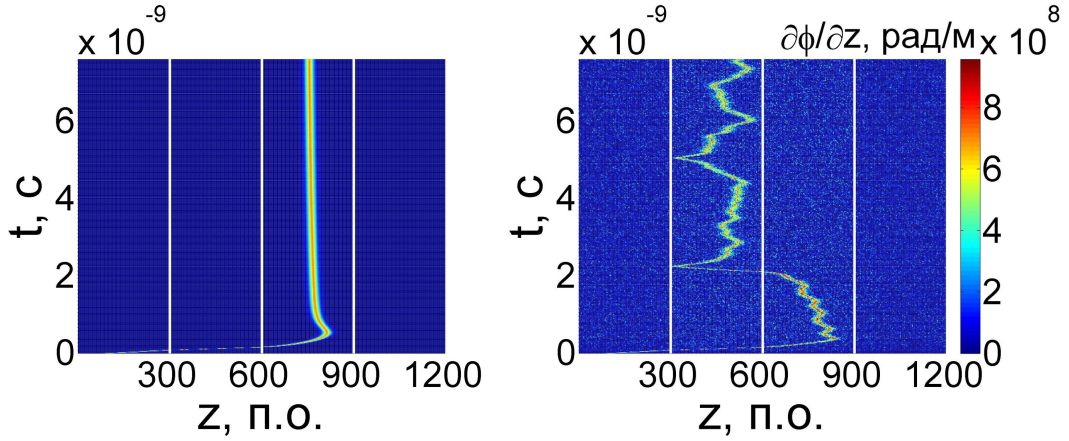

Рис. 4. Траектории кинка с начальной скоростью 900 м/с. Слева — случай без учета случайной силы, справа — случай со случайной силой в системе. В обоих случаях показана только одна из возможных реализаций

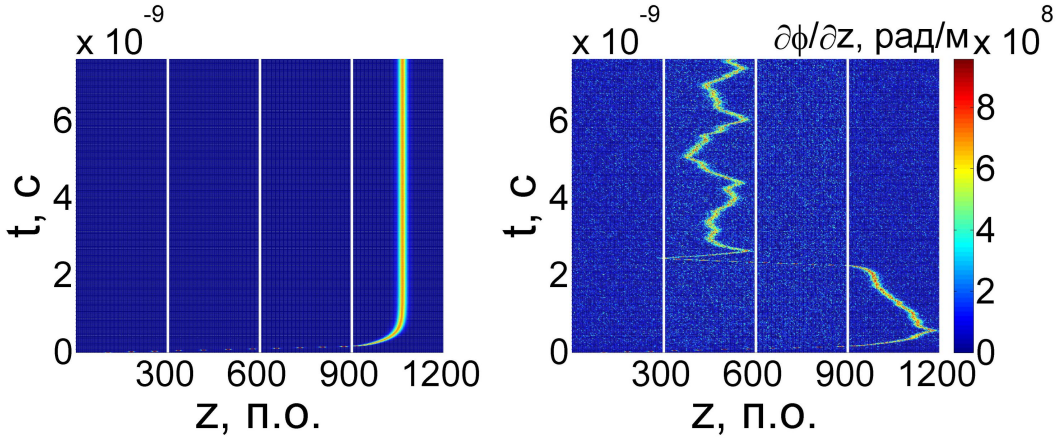

Рис. 5. Траектории кинка с начальной скоростью 1710 м/с. Слева — случай без учета случайной силы, справа — случай со случайной силой в системе. В обоих случаях показана только одна из возможных реализаций

Расчеты проводились для различных начальных значений скорости кинка, движение которого начиналось из одного и того же начального положения $z_0 = 135$ п.о. На рис. 2 изображен случай, когда начальная скорость кинка v_0 равна нулю. Из рис. 2 (слева) видно, что за все время проведения расчетов кинк продолжает оставаться в состоянии покоя внутри первого участка, не совершая поступательного движения вдоль последовательности. Координату, где кинк покоится или прекращает свое поступательное движение в следствии диссипации, будем называть точкой покоя. Из рис. 2 (справа) видно, что после добавления в систему случайной силы кинк начинает совершать случайные блуждания возле точки покоя. Через некоторое время это приводит к тому, что кинк, достигнув границы между первым и вторым участками, «сваливается» в потенциальную яму, формируемую последовательностью оснований на втором участке (polyT). В результате точка покоя перемещается во второй участок, но при этом кинк не прекращает движение, а продолжает совершать случайные блуждания вблизи точки покоя. Однако энергии флуктуаций недостаточно для того, чтобы кинк покинул вторую область (polyT), по крайней мере за время расчета.

На рис. 3 показана траектория движения кинка с начальной скоростью 190 м/с. Видно (верхний ряд, слева), что после преодоления границы кинк значительно увеличивает свою скорость, что объясняется тем, что энергия активации кинка во второй (polyT) области значительно ниже, чем в первой области (polyA) (см. рис. 1). Вследствие эффектов диссипации энергия кинка постепенно уменьшается и становится в конце концов меньше энергии активации кинка в третьей области (polyC). В реультате кинк отражается от границы и уже не выходит за пределы второй области. Следствием влияния случайной силы на движение кинка (рис. 3 верхний ряд, справа) является прохождение кинком не только первой, но и второй границы. Однако к этому времени, вследствие эффектов диссипации, кинк теряет значительную часть энергии и уже не может преодолеть третью границу. Отразившись от нее, он некоторое время находится в третьей области и затем вовращается во вторую. Для того чтобы кинк не отражался от третьей границы, а двигался, не встречая на своем пути препятствий, мы попробовали увеличить эту область до 1000 пар оснований (рис. 3, нижний ряд). Видно, что в таком случае точка покоя кинка находится вдали от границ и его движение приобретает характер случайных блужданий вблизи точки покоя.

Из рис. 4 (слева) можно видеть, как кинк, начальная скорость которого составляет $v_0 =$ $= 900$ м/с, двигаясь из точки старта, преодолевает две границы и локализуется в третьей области

(polyC). Влияние случайной силы в этом случае не достаточно, чтобы преодолеть третью границу. Через некоторе время под действием случайной силы кинк совершает спонтанный переход из третьей области (polyC) во вторую (polyT) (см. рис. 4, справа). Этот случай будет рассмотрен детально в следующем разделе.

Когда начальная скорость кинка $v_0 = 1710$ м/с (рис. 5, слева), кинк преодолевает все три границы и попадает в четвертую область (polyG), которая обладает самой высокой энергией активации. Заметим также, что данная скорость очень близка к максимально возможной скорости кинка — к скорости звука в ДНК. Воздействие случайной силы и диссипации приводит к тому, что кинк отражается от правого края последовательности и возвращается во вторую область (polyT) (см. рис. 5, справа).

Вероятность спонтанного перехода границы между однородными областями

Рассмотрим случай, когда кинк под действием случайной силы может совершать спонтанные переходы из третьей области (polyC) во вторую (polyT) (рис. 6). Мы рассчитали вероятность таких переходов по формуле

$$P = 1 - \frac{\langle t'_2 - t'_1 \rangle}{\langle t'_{\text{total}} - t'_1 \rangle}. \tag{26}$$

Здесь t'_{total} — общее время расчета, t'_1 — время перехода кинка из точки старта в область polyC, t'_2 — время перехода кинка из области polyC в область polyT.

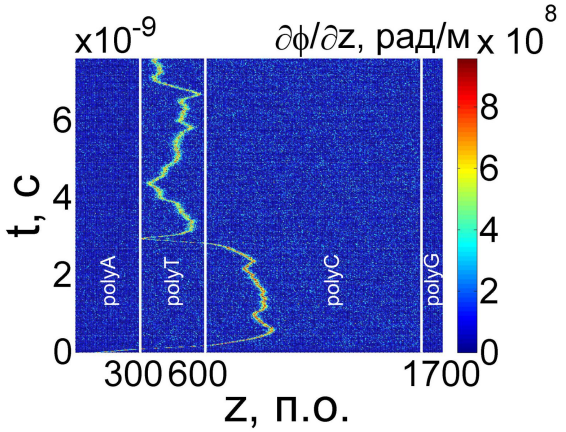

Рис. 6. Траектория кинка при начальной скорости $v_0 = 900$ м/с и в присутствии случайной силы в системе. Показана только одна из возможных реализаций

Зависимость изменения вероятности перехода от начальной энергии кинка представлена на рис. 8. Из графика можно видеть, что вероятность перехода уменьшается с увеличением начальной энергии. Можно предположить, что на больших временах ожидания (расчета) возможны высокоэнергетические флуктуации, которые позволят кинку преодолеть значительное расстояние. Вследствие таких редких событий кинк может перейти через границу, даже находясь на достаточно большом расстоянии от границы, при условии, что направление случайной силы будет совпадать с направлением движения кинка в сторону границы. Расчеты проводились для 11 точек, при этом для каждой точки было проведено 10 численных экспериментов. Из графика на рис. 8 видно, что вероятность спонтанного перехода уменьшается с увеличением значения начальной энергии.

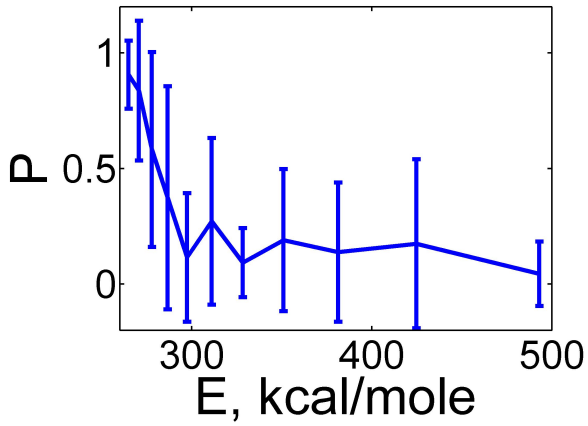

Рис. 7. Вероятность P перехода кинка из области polyC в область polyT в зависимости от начальной энергии кинка E (ккал/моль)

Обсуждение

В работе представлены результаты исследования влияния термостата на динамику открытых состояний (кинков) в искусственной последовательности, состоящей из четырех однородных участков. Построены траектории движения открытых состояний при различных значениях начальной скорости.

Показано, что случайная сила добавляет новые черты в поведение кинков: хаотические блуждания вблизи точки покоя, возможность спонтанных переходов между однородными областями. Рассчитана вероятность спонтанного перехода кинка из одной области в другую в случае, когда такой переход обусловлен только влиянием случайной силы.

Заметим, что в модельном уравнении (1) была использована явная зависимость коэффициента λ_n от расстояния R_n. Хорошо известно, что момент силы трения, действующий на n-е основание, равен

$$M_n^{\text{трен}} = F_n^{\text{трен}} R_n. \tag{27}$$

Здесь $F_n^{\text{трен}}$ — сила трения, действующая на n-е основание, которая, в свою очередь, определяется формулой

$$F_n^{\text{трен}} = \alpha \frac{dl_n}{dt}, \tag{28}$$

где α — коэффициент трения, dl_n — малый фрагмент окружности, по которому перемещается центр масс n-го основания при смещении на угол $d\phi_n$. Этот малый фрагмент окружности приблизительно равен

$$dl_n \approx R_n d\phi_n. \tag{29}$$

Подставляя (29) в (28), получим формулу для силы трения:

$$F_n^{\text{трен}} = \alpha R_n \frac{d\phi_n}{dt}, \tag{30}$$

Подставляя (30) в (27), получим формулу для момента силы трения:

$$M_n^{\text{трен}} = \alpha R_n^2 \frac{d\phi_n}{dt}. \tag{31}$$

Отсюда следует, что

$$\lambda_n = \alpha R_n^2. \tag{32}$$

Отметим еще один важный момент. При проведении численных расчетов мы предполагали, что через некоторый достаточно долгий интервал времени наша модельная система достигнет теплового равновесия и ее средняя температура $\overline{T}$ станет равной температуре термостата. Температуру $\overline{T}$ можно определить через удельное среднее значение кинетической энергии ϵ_k [Шайтан, Терёшкина, 2004]. Действительно, с одной стороны, ϵ_k равно

$$\epsilon_k = \sum_n \frac{I_n \left(\frac{d\phi_n}{dt}\right)^2}{2N}. \tag{33}$$

С другой стороны, для одномерной системы ϵ_k равно

$$\epsilon_k = \frac{k_B T}{2}. \tag{34}$$

Отсюда находим сначала мгновенное значение температуры для нашей модели:

$$T = \sum_n I_n \frac{\left(\frac{d\phi_n}{dt}\right)^2}{N k_B}. \tag{35}$$

А затем, усреднив (35) по времени, получим среднюю температуру модели:

$$\overline{T} = \frac{1}{N k_B \tau} \int_{t_0}^{t_0+\tau} \sum_n I_n \left(\frac{d\phi_n}{dt}\right)^2 dt = \frac{2}{k_B \tau} \int_{t_0}^{t_0+\tau} \epsilon_k dt. \tag{36}$$

Построим временную зависимость ϵ_k для первого участка нашей последовательности. Уравнение (11) на этом участке имеет вид

$$I_A \frac{\partial^2 \phi}{\partial t^2} - K'_A a^2 \frac{\partial^2 \phi}{\partial z^2} + V_A \sin\phi = -\lambda_A \frac{\partial \phi}{\partial t} + M_A^{\text{случ}}(t). \tag{37}$$

Выберем следующие начальные и граничные условия:

$$\phi(z,0) = 0, \quad \partial_t \phi(z,0) = 0. \tag{38}$$

$$\phi(0,t) = \phi(L,t) = 0. \tag{39}$$

Используя описанную выше схему численного решения модельного уравнения, а также формулу (33), получим график временной зависимости удельной кинетической энергии ϵ_k (рис. 8). Чтобы избежать влияния «замороженных оснований» на концах последовательности, при проведении расчетов были исключены краевые области по 50 оснований слева и справа.

Из рисунка (8) видно, что время разогрева (релаксации) модельной системы мало. Оно примерно равно $\tau \approx 0.7 \times 10^{-9}$ с, в то время как общее время счета равно $t_{\text{total}} = 8 \times 10^{-9}$ с. Кроме того, полагая, что в области, соответствующей 2-ой половине времени счета, система находится в термодинамическом равновесии, можно найти значение $\tilde{\kappa}_A = 0.894$, при котором средняя температура на первом участке нашей модельной системы совпадает с температурой термостата ($T \approx 310$ K).

Все полученные в работе результаты позволяют сделать вывод о том, что случайная сила действительно может влиять на движение открытого состояния ДНК, образованного, например, в начальной стадии процесса транскрипции в результате взаимодействия РНК-полимеразы с промоторной областью ДНК, и действует на него как на нелинейную волну (кинк), которая, возможно, выполняет функцию по транспортировке фермента вдоль цепочки ДНК.

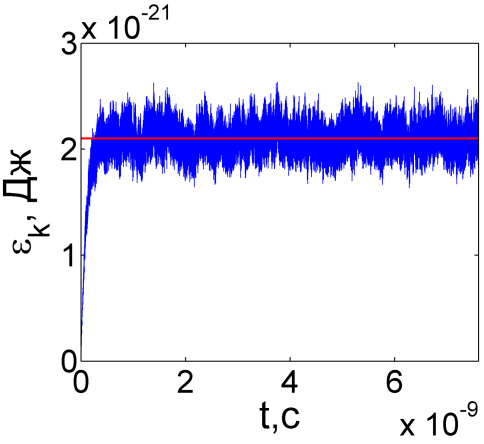

Рис. 8. Зависимость удельной кинетической энергии ϵ_k от времени (синяя кривая) и ее среднее значение (красная линия). Расчеты выполнены для однородной последовательности оснований (polyA)

Список литературы

Гриневич А. А., Рясик А. А., Якушевич Л. В. Динамические свойства полинуклеотидной цепи, состоящей из двух неодинаковых однородных последовательностей, разделенных границей // Компьютерные исследования и моделирование. — 2013. — Т. 5, № 2. — С. 241–253.

Гриневич А. А., Рясик А. А., Якушевич Л. В. Траектории движения кинков в неоднородном потенциальном поле ДНК // Математическая биология и биоинформатика: V Международная конференция. — 2014. — С. 34.

Кузнецов Д. Ф. Некоторые вопросы теории численного решения стохастических дифференциальных уравнений Ито // Дифференциальные уравнения и процессы управления. — 1998. — Т. 1. — С. 66–367.

Шайтан К. В., Терёшкина К. Б. Молекулярная динамика белков и пептидов: Методическое пособие. — М.: Кафедра биоинженерии биологического факультета МГУ, 2004.

Якушевич Л. В., Краснобаева Л. А., Шаповалов А. В., Кинтеро Н. Р. Одно- и двухсолитонные решения уравнения синус-Гордона в приложении к ДНК // Биофизика. — 2005. — Т. 50. — С. 450–455.

Якушевич Л. В., Рясик А. А. Динамические характеристики кинков и антикинков ДНК // Компьютерные исследования и моделирование. — 2012. — Т. 4, № 1. — С. 209–217.

Englander S. W., Kallenbach N. R., Heeger A. J. et al. Nature of the open state in long polynucleotide double helices: possibility of soliton excitations // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 1980. — Vol. 77, No. 12. — P. 7222–7226.

Giudice E., Várnai P., Lavery R. Base pair opening within B-DNA: free energy pathways for GC and AT pairs from umbrella sampling simulations // Nucleic acids research. — 2003. — Vol. 31, No. 5. — P. 1434–1443.

Montrichok A., Gruner G., Zocchi G. Trapping intermediates in the melting transition of DNA oligomers // EPL (Europhysics Letters). — 2003. — Vol. 62, No. 3. — P. 452.

Muto V., Lomdahl P. S., Christiansen P. L. Two-dimensional discrete model for DNA dynamics: Longitudinal wave propagation and denaturation // Physical Review A. — 1990. — Vol. 42, No. 12. — P. 7452–7459.

Yakushevich L. V. Nonlinear physics of DNA. — John Wiley & Sons, 2006.

Yakushevich L. V., Grinevich A. A., Ryasik A. A. Simulation of a kink movement in homogeneous and heterogeneous DNA // RJNAMM. — 2014. — Vol. 29, No. 3. — P. 197–204.

Zeng Y., Montrichok A., Zocchi G. Length and statistical weight of bubbles in DNA melting // Physical review letters. — 2003. — Vol. 91, No. 14. — P. 148101.