

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра радиофизики и нелинейной динамики

**Возбуждение мобильных бризеров в модифицированной модели ДНК
начальными возмущениями нуклеотидных пар**

АВТОРЕФЕРАТ МАГИСТЕРСКОЙ РАБОТЫ
студента 2 курса 241 группы
направления 03.04.03 Радиофизика
физического факультета
Гераськина Евгения Ивановича

Научный руководитель
профессор, д.ф.-м.н., профессор _____ А.П. Четвериков

Зав. кафедрой
д.ф.-м.н., профессор _____ В.С. Анищенко

Саратов 2019

ВВЕДЕНИЕ

В качестве одного из основных элементов нанобиоэлектроники предполагается использовать молекулу ДНК. Она рассматривается как сорт молекулярных проводников для соединения различных элементов биомолекулярных цепей. Наряду с полярным механизмом транспорта заряда в ДНК в последнее время активно обсуждается механизм проводимости, основанный на нелинейных свойствах ДНК и не требующий для реализации электрического поля. Известно, что в цепочках нелинейных элементов-осцилляторов, связанных нелинейными силами, происходит локализация возмущений цепочки благодаря влиянию дисперсии. При разных соотношениях параметров, характеризующих нелинейность и дисперсию, локализованные возмущения могут быть солитоноподобными или бризероподобными типов.

Транспорт заряда реализуется за счет связи внешних частиц (электронов или дырок) с возмущениями радиусов нуклеотидных пар, в каждой из которых частицы-нуклеотиды колеблются относительно положения равновесия, определяемого нелинейной упругой связью между нуклеотидами в паре. Поэтому внешний заряд в ДНК взаимодействие с локальными мобильными возбуждениями бризерного типа. Ранее было показано, что мобильные (движущиеся) бризеры могут возбуждаться, например, на фронтах высокоэнергетических баблов, которые могут захватывать и перемещать заряд, но на небольшое (~ 10 межпарных расстояний) расстояние. Мобильные же бризеры могут возбуждаться без существенных затрат энергии только, если величина связи превышает некоторый порог.

Основной моделью для исследования нелинейных колебаний и волн, обусловленных возмущениями радиуса нуклеотидов, в течение долгого времени является так называемая модель Пейрарда–Бишопа–Доксуа. В ее рамках было показано, что возбуждения, похожие на мобильные бризеры, возникают часто, как отмечено выше, лишь как «составные части» сложных высокоэнергетических колебаний, например, на фронтах высокоэнергетических баблов. Однако в этом случае молекула сильно деформируется, а энергия,

необходимая на возбуждение баббла, неоправданно большая. Поэтому разумно обеспечить условия возбуждения низкоэнергетических автономных мобильных бризеров, которые, могут захватывать электроны, образуя с ними мобильные заряженные квазичастицы. Модель Пейрарда-Бишопа-Доксуса позволяет достаточно точно описывать такой механизм формирования локализованных возбуждений. Однако, как показывают результаты последних исследований, в некоторых случаях результаты, полученные с помощью модели ПБД, оказываются не слишком корректными. В частности, характеристики процессов нагрева молекулы, денатурации («расплетания») молекулы иногда расходятся с данными экспериментальных исследований. Данная модель также не точно отражает существенную гетерогенность константы равновесия реакции нуклеации пузырьков денатурации в разных точках гетерогенной ДНК. Предполагается, что это связано с неточным определением формы потенциала межпарного взаимодействия. В частности, возможной причиной расхождения данных является нелокальность связи нуклеотидных пар. Обнаружено, что в некоторых случаях «групповое» возбуждение нуклеотидных пар превалирует перед локальными возбуждениями отдельных нуклеотидных пар, которое не наблюдается в модели ПБД. Поэтому актуальным представляется уточнить потенциал межпарного взаимодействия, а затем исследовать процессы формирования мобильных бризеров в рамках модели с уточненным потенциалом, подобных тем, которые обнаружены в численных экспериментах, выполненных в рамках обычной (с локальной связью) модели Пейрарда-Бишопа-Доксуса.

Целью выпускной квалификационной работы является, во-первых, уточнение стэкинг-потенциала (межпарного потенциала) модели Пейрарда-Бишопа-Доксуса (ПБД) за счет учета взаимодействия каждой пары не только с ближайшими соседями, но и с «соседями соседей». При этом в модифицированной модели должно сохраняться важнейшее свойство модели ПБД – возможность учёта процессов переноса и локализации энергии механических колебаний пар оснований вдоль оси молекулы (Н-связей). И во-

вторых, предусмотрено исследование условий формирования мобильных бризеров в ДНК и их характеристик в рамках уточненной модели Пейрарда-Бишопа-Доксуса.

Материалы исследования. Исследования проводились на основе математического моделирования и анализа его результатов.

Выпускная квалификационная работа содержит введение, два раздела (1. Краткие теоретические сведения о строении, физике и динамике ДНК; 2. Результаты проведенных исследований), заключение и список использованных источников. Общий объем работы 51 стр.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Систематизация сведений об исследуемой проблеме. Стандартной плоской моделью ДНК является модель Пейрарда-Бишопа-Доксуса (ПБД), в которой взаимодействие между нуклеотидами в паре описывается нелинейным потенциалом Морзе, а взаимодействие между парами нелинейным потенциалом, который представляет собой параболический потенциал, «подправленный» нелинейной поправкой Доксуса. Поскольку радиальное движение нуклеотидов в паре симметрично относительно оси молекулы, можно рассматривать только движение частиц одной полимерной цепочки относительно оси. Таким образом, модель ПБД может представляться как цепочка неизохронных осцилляторов, связанных нелинейными упругими силами.

Модель Пейрарда-Бишопа-Доксуса является наиболее популярной из простых механических моделей, используемых для исследования денатурационной динамики ДНК. В то же время, результаты численных экспериментов, выполненных с ее помощью, существенно расходятся с данными реальных экспериментов по динамике ДНК при низких температурах. К примеру, расчётная константа равновесия в реакции образования пузырька денатурации отличается от экспериментальных значений на 3-5 порядков.

Кроме того, она не способна воспроизвести выраженную гетерогенность данной константы для гетерополимерной ДНК.

Можно предполагать, что проблема состоит в неточном задании вида стэкингового межпарного потенциала в модели ПБД. Жёсткость сахарофосфатного остава предполагает большую нуклеационную длину пузырька денатурации (3 пары оснований или более): это продемонстрировано, в частности, в работе.

Уточнение стэкингового потенциала в модели Пейрарда-Бишопа-Доксуса для гетерогенной ДНК ранее сводилась к вводу гетерогенности стэкинг-взаимодействий. Данный подход несколько улучшил модель, однако не решил указанных проблем. Для их устранения необходимо принудительное увеличение нуклеационной длины (число пар оснований, одновременно переходящих в открытое состояние при образовании пузырька денатурации) в модели ПБД. В частности, показано, что фактически все современные экспериментальные данные по денатурационной динамике ДНК указывают на то, что нуклеационная длина пузырька всегда выше, чем 1-2 пары оснований. Рассмотрим основные особенности математической модели ПБД.

Описание модели. В основе приближенной модели Пейрарда-Бишопа-Доксуса лежит гамильтониан

$$H_{lat} = \sum_n \left\{ \frac{1}{2} M (\dot{W}_n^2 + \dot{V}_n^2) + V_n(W_n, V_n) + W_n(W_{n,n-1}, V_{n,n-1}) \right\} \quad (1.1)$$

При введении стандартных переменных

$$x_n = (W_n + V_n)/\sqrt{2}, \quad y_n = (W_n - V_n)/\sqrt{2} \quad (1.2)$$

и использовании потенциала Морзе для описания связи частиц внутри нуклеотида

$$V_n = D(e^{-2\sigma y_n} - 2e^{-\sigma y_n}) \quad (1.3)$$

а также параболического потенциала с поправкой, определяющей нелинейность силы стэкинг взаимодействия,

$$W_n = \frac{k}{2} (y_n - y_{n-1})^2 \left[1 + \rho e^{-\alpha(y_n + y_{n-1})} \right] \quad (1.4)$$

гамильтониан переписывается в виде

$$H = \sum_n \left\{ \frac{1}{2} M \dot{y}_n^2 + D(e^{-2\sigma y_n} - 2e^{-\sigma y_n}) + \frac{k}{2} (y_n - y_{n-1})^2 \left[1 + \rho e^{-\alpha(y_n + y_{n-1})} \right] \right\} \quad (1.5)$$

где параметры D и σ – глубина потенциальной ямы и коэффициент жёсткости потенциала Морзе, соответственно, k – коэффициент жесткости стэкингового потенциала, параметры ρ и α задают нелинейность силы стэкингового взаимодействия нуклеотидных пар.

Из гамильтониана (1.5) следует уравнение движения частиц в каждой нуклеотидной паре,

$$\ddot{q}_n + \Gamma \dot{q}_n = e^{-q_n} (e^{-q_n} - 1) + \omega_{bond}^2 \{ (q_{n+1} - 2q_n + q_{n-1}) + \rho f_n(q_{n,n-1,n+1}) \} \quad (1.6)$$

$$f_n = (q_{n+1} - q_n) [1 + 0.5\alpha(q_{n+1} - q_n)] e^{-\alpha(q_{n+1} + q_n)} + (q_{n-1} - q_n) [1 + 0.5\alpha(q_{n-1} - q_n)] e^{-\alpha(q_{n-1} + q_n)} \quad (1.7)$$

Результаты исследований. Решение первой поставленной задачи по определению возможности реализации коллективных низкоэнергетических возбуждений, сводящееся к поиску низкоэнергетического стэкинг-потенциала проводились посредством численных вычислений с помощью программы расчета энергии и нуклеационной длины пузырька для заданной формы потенциала, предоставленной в пользование Институтом математических проблем биологии РАН.

Главным критерием выбора нового варианта модели ПБД является меньшая энергия открытия пузырька. Для этого аналитически были исследованы 7 возможных форм стэкинг-потенциала, которые позволяют учитывать нелокальную связь между нуклеотидными парами.

Уточнить потенциал межпарного взаимодействия можно разными способами. В частности, в рассмотрены следующие формы (формулы 2.1-2.7) стэкинг-потенциала:

$$W_n = \frac{k}{2} (y_n - y_{n-1})^2 \left[1 + \rho e^{-\alpha(y_n + Ay_{n-1} + By_{n-2})} \right] \quad (2.1)$$

$$W_n = \frac{k}{2} (y_n - y_{n-1})^2 \left[1 + \rho e^{-\alpha(Ay_{n+1} + y_n + y_{n-1} + Ay_{n-2})} \right] \quad (2.2)$$

$$W_n = \frac{k}{2} (y_n - y_{n-1})^2 \left[1 + \rho e^{-\alpha(y_n + y_{n-1} + Ay_{n-2})} \right] \quad (2.3)$$

$$W_n = k_1 (y_n - y_{n-1})^2 - k_2 (y_n - y_{n-2})^2 \quad (2.4)$$

$$W_n = k_1 |(y_n - y_{n-1})| - k_2 |(y_n - y_{n-2})| \quad (2.5)$$

$$W_n = k_1 |(y_n - y_{n-1})| - k_2 |(y_n - y_{n-2})| \quad (2.6)$$

$$W_n = k_1 \left[(y_n - y_{n-1})^2 - (y_n - y_{n+1})^2 \right] - k_2 \left[(y_n - y_{n-2})^2 - (y_n - y_{n+2})^2 \right] \quad (2.7)$$

Каждый из представленных потенциалов был подробно проанализирован с целью выяснить, возможно ли и при каких значениях параметров для локализованного коллективного (не менее двух нуклеотидных пар) возбуждения требуется меньше энергии, чем для одиночного (только одной пары из всей цепочки) возбуждения молекулы ДНК. Для этого были рассчитаны энергия потенциала связи нуклеотидов в паре (потенциала Морзе), значение которой было фиксированным и составило 0.035 эВ, и полная потенциальная энергия (сумма потенциальных энергий связи нуклеотидов в паре для всех пар и потенциальных энергий связи всех нуклеотидных пар для каждого потенциального закона из упомянутых выше (описываемых формулами (2.1) – (2.7)), результаты представлены в таблице (1).

Таблица 1

Формула	W_{in} , эВ	W_{in+on} , эВ
без модификации	0.0664	0.1014

2.1	0.0596	0.0946
2.2	0.0639	0.0989
2.3	0.0644	0.0994
2.4	0.1152	0.1502
2.5	0.1024	0.1374
2.6	0.1211	0.1561
2.7	0.1400	0.1700

Анализ представленных данных показывает, во-первых, что во всех системах с «полиномиальными потенциалами» (формулы 2.4-2.7) потенциальная энергия возбуждения бабблов заданной выше формы оказывается выше, чем в системах с потенциалами с экспоненциальной поправкой (формулы 2.1-2.3), т.е. исходя из критерия обеспечения минимальной энергии возбуждения последние имеют существенные преимущества. Во-вторых, среди систем с потенциалами с экспоненциальной поправкой минимальное значение энергии возбуждения $W_{\text{in+on}}=0.0946$ эВ реализуется в модели с потенциалом, описываемым формулой (2.1), и это значение на 0.008 эВ ниже значения энергии возбуждения в модели с немодифицированным потенциалом. Поэтому в дальнейшем анализируется только модель с нелокальным потенциалом межпарного взаимодействия, задаваемым формулой (2.1).

Расчеты проводились с помощью разработанной программы численных расчетов, в которой реализован алгоритм перебора всех возможных вариантов формы баббла в цепочке ДНК, и отбираются наиболее «энергетически выгодные» (с минимальной энергией возбуждения) для определенной области значений параметров. В частности, в расчетах, результаты которых представлены здесь, параметры модели для цепочки длиной $N=9$ нуклеотидных пар варьировались в следующих пределах: $\rho \in [0.5: 1.4]$, $A \in [0: 2]$, $Q \in [1: 2.7]$. Более широкая область значений параметров рассмотрена в нашей работе.

Первый переход от одно-сайтовой нуклеации к трех-сайтовой реализуется в АТ цепочке при смещение $Q=1.5$ Å (рисунок 1), когда потенциальная энергия пузырька из трех пар становится ниже потенциальной энергии одной пары.

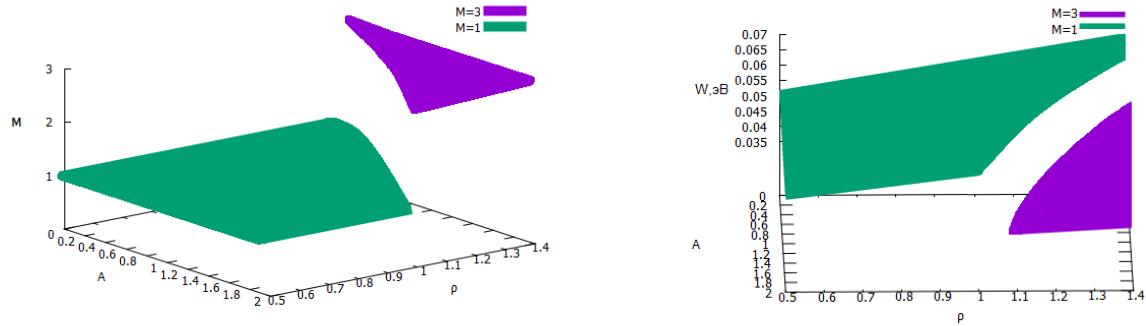


Рисунок 1 – Количество открытых пар M в зависимости от параметров ρ и A (рисунок слева), зависимость потенциальной энергии от ρ и A для АТ-пар, $Q=1.5$ Å (рисунок справа).

В общем случае, при фиксированных значениях параметров потенциалов существуют диапазоны значений энергии, в которых превалирующим процессом является возбуждение бабблов с числом сайтов $1 < M < \infty$, причем величина M растет с ростом энергии.

При варьировании значений параметров граничные значения соответствующих диапазонов энергии изменяются, что позволяет подобрать значения параметров, соответствующие наблюдаемым в экспериментальных исследованиях ДНК.

Рассмотрим влияние нелокальности (даленодействия) потенциала связи нуклеотидных пар на процессы возбуждения и распространения мобильных бризеров. Поскольку процесс распространения бризеров явление принципиально нелинейное, решение соответствующих уравнений движения проводилось посредством численного интегрирования с помощью специально созданной программы, написанной на языке программирования СИ и реализующей численный метод решения дифференциальных уравнений Рунге-Кутты четвертого порядка.

Количество элементов n в исследуемой цепочке может быть задано любым, но в основном расчеты проводились для ДНК с числом нуклеотидных пар $n=100$.

С учетом нелокальной связи уравнение движения частиц в каждой нуклеотидной паре можно записать следующим образом:

$$\ddot{q}_n + \Gamma \dot{q}_n = e^{-q_n} (e^{-q_n} - 1) - \omega_{bond}^2 \frac{\partial W}{\partial q_n}, \text{ где}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial W}{\partial q_n} = & (q_n - q_{n-1}) \left[1 + \rho e^{-\alpha(Aq_{n+1} + q_n + q_{n-1} + Aq_{n-2})} \right] + \\ & \frac{1}{2} (q_n - q_{n-1})^2 \left[-\alpha \rho e^{-\alpha(Aq_{n+1} + q_n + q_{n-1} + Aq_{n-2})} \right] + \\ & (-q_{n+1} + q_n) \left[1 + \rho e^{-\alpha(Aq_{n+2} + q_{n+1} + q_n + Aq_{n-1})} \right] + \\ & \frac{1}{2} (q_{n+1} - q_n)^2 \left[-\alpha \rho e^{-\alpha(Aq_{n+2} + q_{n+1} + q_n + Aq_{n-1})} \right] + \\ & \frac{1}{2} (q_{n+2} - q_{n+1})^2 \left[-\alpha A \rho e^{-\alpha(Aq_{n+3} + q_{n+2} + q_{n+1} + Aq_n)} \right] + \\ & \frac{1}{2} (q_{n-1} - q_{n-2})^2 \left[-\alpha A \rho e^{-\alpha(Aq_n + q_{n-1} + q_{n-2} + Aq_{n-3})} \right] \end{aligned}$$

На рисунке 2 представлены результаты моделирования в рамках классической и модифицированной моделей ПБД ($A=1$) при существенном возмущении трех ($K = 3$) частиц, приобретающих безразмерные значения скорости $v_{01} = v_{02} = v_{03} = -2$ (индекс 0 соответствует закрепленной «концевой» паре, для которой всегда $v_{00}, q_{00} = 0$)

Видно, что в обоих случаях формируются хорошо локализованные МБ, характеристики распространения которых на начальных участках траекторий почти не отличаются, что свидетельствует о том, что известные результаты исследования динамики мобильных бризеров, выполненные в рамках классической модели ПБД, сохраняют силу. В то же время, из данных более

тщательного анализа следует, что учет нелокального взаимодействия приводит к тому, что мобильный бризер распространяется слегка медленнее. Например, за время $t=200$ МБ на верхнем рисунке 2 проходит расстояние примерно 37, а на нижнем только примерно 34. На этом этапе бризеры лишь слабо тормозятся. Нетрудно видеть, что бризер в «нелокальной» модели теряет энергию быстрее и максимальная длина его перемещения меньше, чем в модели с локальной связью. Причина более медленного распространения бризера во второй модели связана с тем, что при нелокальной связи реализуется тенденция выравнивания скоростей сайтов в бризере. А бризер хорошо бежит, только если существует достаточно сильный градиент скоростей. Поэтому введение нелокальной связи скорее способствует образованию маломобильных бабблов, у которых градиент скоростей частиц и смещений небольшой, что согласуется с экспериментальными данными.



Рисунок 2 - Мобильный бризер в ДНК с закрепленными концами при $v_{01} = v_{02} = v_{03} = -2$, $q_{0n} = 0$. Эволюция распределений смещений $q_n(t)$ для модели ПБД (рисунок слева) и модифицированной модели ПБД при умеренном значении параметра $A=1$ (рисунок справа). $\omega_{bond} = 0.4$, $\rho = 0.5$, $\alpha = 0.08$, $\Gamma = 0.001$, $N = 100$, $t = 500$.

Из полученных данных следует, что в модели с нелокальным взаимодействием образовавшийся локализованный мобильный «кластер», обладающий свойствами мобильного бризера, движется со скоростью $v_{br} \approx 0.14$ при $A=1$, что близко к скорости бризера $v_{br} \approx 0.15$, рассчитанной в рамках модели с локальным взаимодействием. С ростом величины параметра A в широком диапазоне от 0 до 2 скорость бризера v_{br} падает от 0.15 до 0.125, т.е. примерно на 17%.

Из анализа динамики мобильных бризеров, возбуждаемых за счет начального возмущения скорости и смещения нуклеотидов в трех смежных парах в модели с нелокальной связью можно сделать вывод, что нелокальность связи приводит к уменьшению градиентов в значениях скорости и смещений частиц в области бризеров и ослаблению сил взаимодействия. Это выражается в уменьшении скорости бризера и его частоты колебаний по сравнению с этими величинами в модели с локальной связью. Разница почти незаметна в слабонелинейном режиме, но растет с увеличением энергии возбуждения и повышением роли нелинейности сил связи между нуклеотидами в паре и сил взаимодействия между нуклеотидами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Посредством численного моделирования в рамках модели Пейрарда-Бишопа-Доксуса показано, что при учете нелокального взаимодействия нуклеотидных пар в молекуле ДНК энергия коллективных возбуждений – много-сайтовых бабблов – может быть ниже энергии возбуждения односайтовых возбуждений. Определена одна из форм потенциала взаимодействия нуклеотидных пар и его параметров, при которых возможна реализация этого эффекта, известного из данных экспериментальных исследований динамики ДНК.

Для цепочки с фиксированными концами исследовано формирование и распространение мобильных бризеров, возбуждаемых на счет начальных возмущений смещений от положения равновесия и скорости нуклеотидов в нескольких смежных парах, дислоцированных около одного из концов. Рассчитаны скорость и частота колебаний бризера в широком диапазоне параметров модели. Установлено, что нелокальная связь сглаживает величины скорости и смещения частиц, составляющих мобильный бризер. Это приводит к ухудшению характеристик мобильного бризера, но способствует возникновению в цепочке бабблов.