

А. Н. Камлюк, доцент; В. Б. Немцов, профессор; А. В. Ширко, канд. физ.-мат. наук

МОДЕЛЬ ЛОКАЛЬНОГО РАСПЛЕТЕНИЯ ДНК

The frequency dependence of amplitude of nonlinear transverse waves in DNA molecule is obtained by means of Galerkin method on the bases of the nonlinear Peyrard – Bishop model that describes the transversal oscillations of nucleotides. In this article the frequency dependence of the amplitude of nonlinear transverse waves in DNA molecule is considered with account of the wave number frequency dependence as well.

Введение. Денатурация ДНК заключается в разрыве Н-связей и стэкинг-взаимодействий, что вызывает расплетание и разделение цепей (без разрыва ковалентных связей) под действием температуры или рН (рис. 1). К локальному раскрытию пар оснований может привести также механическое воздействие на молекулу ДНК со стороны других молекул (РНК, белки и др.).

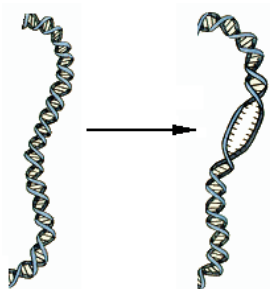


Рис. 1. Схема локального раскрытия пар ДНК

В связи с этим математическое моделирование внутренней подвижности молекулы ДНК и использование построенных моделей для изучения механизмов функционирования биомолекулы – одно из наиболее интересных и перспективных направлений современной теоретической биофизики. Особый интерес представляет моделирование нелинейной динамики ДНК, имитирующее внутренние движения большой амплитуды. Это направление исследований началось с работы [1]. В последующем был создан ряд простых базовых моделей ДНК [2]. Такие простые модели были использованы для интерпретации имеющихся экспериментальных данных, а также для объяснения некоторых элементов в сложном механизме функционирования ДНК [2]. В настоящее время исследования основываются на новых и более надежных экспериментальных данных.

Модель. В данной работе предлагается рассмотреть нелинейную модель функционирования молекулы ДНК на основе модели Пейрарда – Бишопа (РВ) [3]. Модель РВ учитывает, что молекула ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепочек, и ее можно представить в виде двух эластичных стержней, слабо взаимодействующих между собой и свернутых в двойную спираль. Дискретный механический аналог такой модели (см. рис. 2) представляет собой две

цепочки дисков, связанных друг с другом продольными и поперечными пружинами.

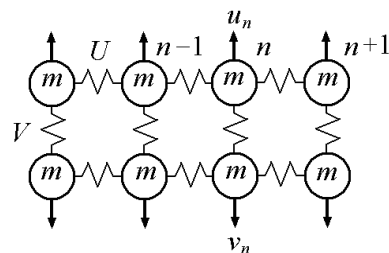


Рис. 2. Модель Пейрарда – Бишопа

Обозначим через U энергию взаимодействия узлов одной цепочки, V – энергию взаимодействия узлов разных цепочек, n – номера атомов в цепочке, u_n и v_n – смещение узлов верхней и нижней цепочки соответственно (стрелками на рис. 2 показаны направления смещений узлов).

В качестве U для простоты возьмем гармонический потенциал:

$$U = \frac{c}{2} \left[(u_n - u_{n-1})^2 + (v_n - v_{n-1})^2 \right], \quad (1)$$

где c – упругая константа.

Взаимодействие узлов разных цепочек, т. е. взаимодействие между парами нуклеотидов АТ или СГ, описывает потенциал Морзе:

$$V = D \left[e^{(-a(u_n - v_n))} - 1 \right]^2, \quad (2)$$

где D и a – параметры потенциала Морзе.

Гамильтониан модели имеет следующий вид:

$$H = \sum \frac{m}{2} (\dot{u}_n^2 + \dot{v}_n^2) + \frac{c}{2} \left[(u_n - u_{n-1})^2 + (v_n - v_{n-1})^2 + D (e^{-a(u_n - v_n)} - 1)^2 \right], \quad (3)$$

где m – масса пары оснований.

Уравнения движения. Уравнения движения записываются в форме

$$m\ddot{u}_n = -\frac{d(U+V)}{du_n}, \quad m\ddot{v}_n = -\frac{d(U+V)}{dv_n}. \quad (4)$$

После замены переменных

$$x_n = \frac{u_n + v_n}{\sqrt{2}}, \quad y_n = \frac{u_n - v_n}{\sqrt{2}} \quad (5)$$

уравнения движения (4) примут вид

$$m\ddot{x}_n = c(x_{n+1} + x_{n-1} - 2x_n), \quad (6)$$

$$m\ddot{y}_n = c(y_{n+1} + y_{n-1} - 2y_n) + 2\sqrt{2}aD(e^{-a\sqrt{2}y_n} - 1)(e^{-a\sqrt{2}y_n}). \quad (7)$$

В континуальном приближении дискретные переменные x_n, y_n являются функциями непрерывной координаты z , направленной вдоль оси молекулы ДНК, и времени t .

Первое уравнение описывает линейные волны – фотоны, а второе уравнение – нелинейные волны, называемые бризерами (осциллирующий солитон).

Нас интересует второе уравнение последней системы. Разделим все члены этого уравнения на h^2 (h – расстояние между соседними парами оснований вдоль оси молекулы):

$$\frac{m}{h^2}\ddot{y}_n = \frac{c}{h^2}(y_{n+1} + y_{n-1} - 2y_n) + \frac{2\sqrt{2}aD}{h^2}(e^{-a\sqrt{2}y_n} - 1)(e^{-a\sqrt{2}y_n}). \quad (8)$$

В континуальном приближении уравнение (8) примет вид

$$\ddot{y}_n - \left(h^2 \frac{c}{m}\right)y_n'' - \frac{2\sqrt{2}aD}{m} \times (e^{-a\sqrt{2}y_n} - 1)(e^{-a\sqrt{2}y_n}) = 0. \quad (9)$$

Уравнение (9) можно переписать в следующей форме:

$$\ddot{y}_n - \left(h^2 \frac{c}{m}\right)y_n'' + \frac{2D}{m} \frac{\partial}{\partial y_n} [1 - e^{-a\sqrt{2}y_n}]^2 = 0. \quad (10)$$

Подставляя $y_n = e^{-i(\omega t - kz)}$ (ω – частота, k – волновой вектор) в линеаризованное уравнение

$$\ddot{y}_n - \left(h^2 \frac{c}{m}\right)y_n'' + \frac{8a^2D}{m}y_n = 0, \quad (11)$$

получим зависимость частоты от волнового вектора:

$$\omega^2 = \frac{h^2c}{m}k^2 + \frac{8a^2D}{m} \quad (12)$$

или с учетом того, что $\omega_0 = \sqrt{c/m}$,

$$\frac{\omega}{\omega_0} = \sqrt{h^2k^2 + \frac{8a^2D}{c}}. \quad (13)$$

Метод решения нелинейного уравнения и анализ результатов расчетов. Для решения нелинейного уравнения (9) будем использовать подход, связанный с рядом ограничений и основанный на идеи перенесения на нелинейную теорию методов геометрической оптики.

Будем полагать, что параметры, характеризующие волну (амплитуда, частота, волновое число и т. д.), изменяются достаточно медленно на расстояниях порядка длины волны и за время порядка периода колебаний. В этом случае стационарные периодические волны мало отличаются от синусоидальных, т. е. пренебрегая кратными гармониками, их можно представить в виде [4]

$$y_n = A \cos(\omega t - knh) = A \cos x, \quad (14)$$

где ω – частота, зависящая от амплитуды A .

После подстановки (14) в уравнение (9) получим

$$\omega^2 A \cos x - \frac{2c}{m} A(1 - \cos kh) \cos x + \frac{2\sqrt{2}aD}{m} [e^{-2a\sqrt{2}A \cos x} - e^{-a\sqrt{2}A \cos x}] = 0. \quad (15)$$

Следуя методу Галеркина, мы умножаем (9) на $\cos x$, а затем интегрируем по x от $-\pi$ до π .

В результате получается уравнение частот $\omega = f(A, k)$

$$\frac{\omega}{\omega_0} = \left(2(1 - \cos kh) + \frac{4\sqrt{2}aD}{cA} \times (I_1(2\sqrt{2}aA) - I_1(\sqrt{2}aA)) \right)^{1/2}, \quad (16)$$

где $I_1(x)$ – функция Бесселя для мнимого аргумента.

Зависимость (16) часто называют нелинейным дисперсионным уравнением. Отклонение решения линеаризованного уравнения (13) от нелинейного (16) наглядно видно в диапазоне $-\pi/h < k < \pi/h$ (первая зона Бриллюэна) на рис. 3.

Уравнение (16) дает быстрое возрастание амплитуды при изменении частоты в ограниченном пределе. Для отношения (16) оптические моды нелинейно зависят от частоты и амплитуды (рис. 4).

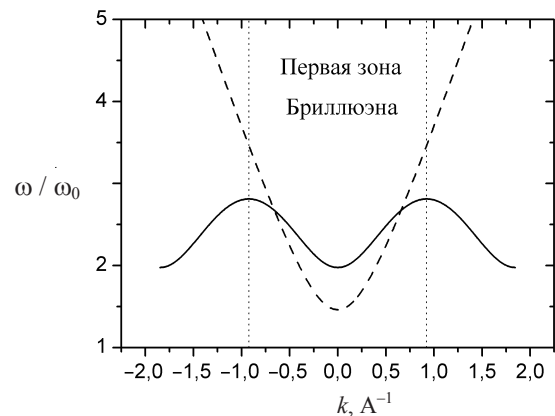


Рис. 3. Решение линеаризованного уравнения (13) (штриховая линия) и нелинейного уравнения (16) (сплошная линия)

При этом были использованы следующие численные значения параметров [5]: $c = 24 \text{ N/m}$, $a = 2 \cdot 10^8 \text{ m}^{-1}$, $D = 0,6 \cdot 10^{-19} \text{ Nm}$.

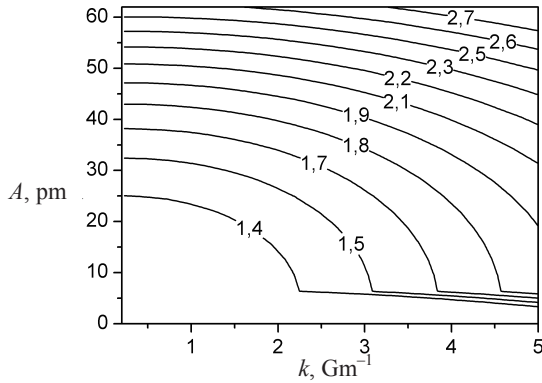


Рис. 4. Зависимость амплитуды нелинейных поперечных волн в молекуле ДНК от волнового вектора. На рисунке представлены графики для различных значений относительных частот вынужденных колебаний

Вынужденные колебания. Рассмотрим вынужденные колебания молекулы ДНК под действием внешней силы $S \cos(\omega t)$. В этом случае уравнение движения (7) получим в виде

$$m\ddot{y}_n = c(y_{n+1} + y_{n-1} - 2y_n) + 2\sqrt{2}aD \times \\ \times (e^{-a\sqrt{2}y_n} - 1)(e^{a\sqrt{2}y_n} + 1) + S \cos(\omega t - knh), \quad (17)$$

где S – амплитуда внешней силы.

Решение уравнения (17) ищем в форме (14). В итоге получим

$$\frac{\omega}{\omega_0} = \left(2(1 - \cos kh) + 4\sqrt{2}aD(cA)^{-1} \times \right. \\ \left. \times (I_1(2\sqrt{2}aA) - I_1(\sqrt{2}aA)) + bA^{-1} \right)^{1/2}, \quad (18)$$

где $b = S/c$ – приведенная амплитуда вынуждающей внешней силы.

На рис. 5 представлены решения уравнения (18) при различных значениях параметра b .

В центре рис. 5 сплошной линией показана скелетная кривая при $b = 0$. Слева от скелетной кривой отражена зависимость при $b = -0,8A$, а справа – при $b = 0,8A$. Итак, имеется возможность получать зависимости амплитуд при различных характеристиках возмущающей силы.

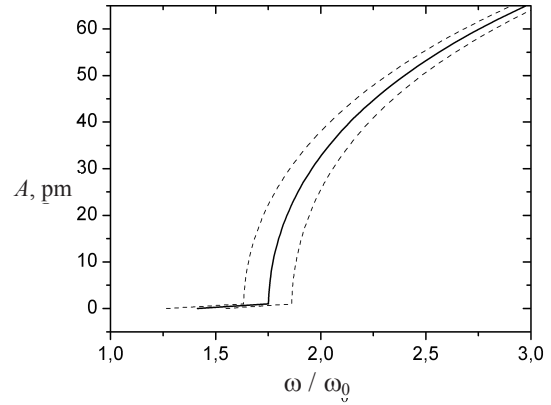


Рис. 5. Зависимости амплитуд от частоты вынуждающей силы

Заключение. Таким образом, на базе нелинейной модели Пейрарда – Бишопа рассчитаны амплитудно-частотные зависимости при вынужденных колебаниях нуклеотидов молекулы ДНК. Показано, что локальное раскрытие пар оснований в спиральных молекулах типа ДНК объясняется появлением больших амплитуд колебаний, которые могут быть инициированы взаимодействием ДНК с высоко- и низкомолекулярными соединениями природного и антропогенного происхождения, при определенных отношениях частоты собственных колебаний нуклеотидов ДНК с частотой вынуждающей силы.

Литература

1. Nature of the open state in long polynucleotide double helices: possibility of soliton excitations / S. W. Englander [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1980. – Vol. 77, № 12. – P. 7222–7226.
2. Yakushevich, L. V. Nonlinear Physics of DNA / L. V. Yakushevich. – Chichester: John Wiley & Sons, 1998. – 204 p.
3. Peyrard, M. Statistical mechanics of a nonlinear model for DNA denaturation / M. Peyrard, A. R. Bishop // Phys. Rev. Lett. – 1989. – Vol. 62. – P. 2755–2757.
4. Карпман, В. И. Нелинейные волны в диспергирующих средах / В. И. Карпман. – М.: Наука, 1973. – 175 с.
5. Zdravkovic, S. Single-molecule unzipping experiments on DNA and Peyrard-Bishop-Dauxois model / S. Zdravkovic, M. Sataric // Phys. Rev. E. – 2006. – Vol. 73. – P. 021905-1–11.