

УДК 536.758

А. В. Ширко, кандидат физико-математических наук, старший преподаватель (БГТУ);
А. Н. Камлюк, кандидат физико-математических наук, доцент, начальник отдела КИИ МЧС РБ

СОБСТВЕННЫЕ ЧАСТОТЫ И СОБСТВЕННЫЕ ФОРМЫ КОЛЕБАНИЙ ПОВРЕЖДЕННОЙ МОЛЕКУЛЫ ДНК

Исследована динамическая модель молекулы ДНК, подвергшейся воздействию ионизирующего излучения. Модель представлена цепочкой линейно взаимодействующих частиц. Взаимодействие между частицами модели дискретно изменяется в месте возможного повреждения цепочки в результате действия ионизирующего излучения. Найдены собственные частоты и собственные формы колебаний поврежденной цепочки, которые могут быть использованы для определения числа и места повреждений.

The dynamic model of a DNA molecule under the influence of ionizing radiation is investigated. The model is presented by a one dimensional chain of linearly interactions particles. The inter-particle interaction discretely changes in the place where damage of the chain occurs as a result of ionizing radiation action. The distribution of the eigenfrequencies and normal modes of the damaged chain can be used to define the number and the location of damage inter-particle connections.

Введение. Ионизирующее излучение, воздействуя на живой организм, вызывает в нем цепочку обратимых и необратимых изменений, которые приводят к определенным биологическим последствиям [1]. Среди разнообразных форм повреждений клетки, вызванных излучением, наиболее важной является повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), в которой закодирована информация, контролирующая структуру и функции клетки, а также ее воспроизведение. Ионизирующее излучение может причинить различные типы повреждений ДНК: образование перекрестных связей между цепями ДНК, оксидацию и разрушение оснований, разрыв одной или двух цепей ДНК. Эти повреждения возникают как в результате непосредственного действия элементарных частиц с высокой энергией (альфа-частицы, нейтроны, электроны) [2] и коротковолнового излучения (гамма, рентгеновское, ультрафиолетовое излучение), так и вследствие действия свободных радикалов и растворимых веществ.

Разрывы цепей ДНК являются основной причиной гибели делящихся клеток. В клетке существует система репарации наследственного материала, которая исправляет (сшивает) часть однонитевых разрывов ДНК (двухнитевой разрыв неустраним). Каким образом происходит определение места повреждения в молекуле представляется актуальной задачей.

Данная работа посвящена теоретическому определению числа и места однонитевых разрывов ДНК на основе исследования собственных частот и собственных форм колебаний цепочки взаимодействующих частиц (на первом этапе взаимодействие предполагается линейным). При этом жесткость цепочки является величиной, дискретно изменяющейся в месте однонитевого разрыва молекулы.

Модель. Одной из наиболее простых и распространенных моделей молекулы ДНК является

линейная цепочка n взаимодействующих частиц. Каждая частица представляет нуклеотид (пара азотистых оснований и фосфат) и имеет массу $m = 513$ а. е. м. Взаимодействие между двумя соседними нуклеотидами (частицами) в цепочке моделируется парой пружин (сахарофосфатные остовы). Причем в модели учитывается взаимодействие только ближайших соседей (рис. 1).

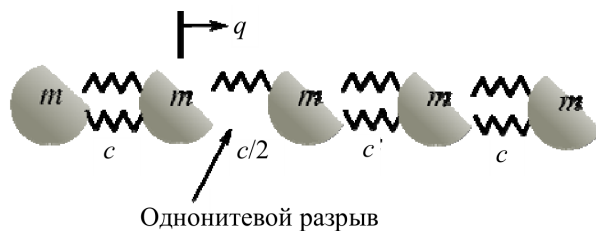


Рис. 1. Модель молекулы ДНК

Если участок ДНК не поврежден (нет выбитых оснований или однонитевых разрывов), то он должен иметь «правильный» спектр частот. Такой участок можно моделировать регулярной цепочкой линейно взаимодействующих частиц, которая хорошо изучена на примере одномерных кристаллов [3–5]. Для такой системы имеются аналитические выражения для собственных частот и собственных форм колебаний [3, 4], а результаты расчетов по этим выражениям достаточно неплохо сопоставимы с результатами экспериментальных исследований [2]. Естественно, что любое изменение динамических характеристик системы (например, изменение жесткости цепочки вследствие однонитевого разрыва или изменение инерционных характеристик в результате выбивания азотистого основания) приводит к искажению «правильного» спектра частот. Наша задача в данной работе не только установить наличие повреждения цепочки ДНК, однако и локализовать (определить) место этого повреждения.

В качестве обобщенных координат q_i выбираем отклонения частиц от их равновесных положений. Составим систему уравнений Лагранжа для цепочки n частиц, находящихся в среде:

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{\partial T}{\partial \dot{q}_i} \right) + \frac{\partial U}{\partial q_i} + \frac{\partial R}{\partial \dot{q}_i} = 0, \quad i = 1 \dots n. \quad (1)$$

Как было показано, возмущение в цепочку можно вносить тремя способами:

1) изменением массы нуклеотида в результате выбивания азотистого основания (масса нуклеотида уменьшается) или интерколяцией молекул лекарственных препаратов (масса нуклеотида увеличивается);

2) изменением силы взаимодействия между нуклеотидами вследствие одонитевого разрыва сахарафосфатного остова;

3) одновременным изменением и массы и взаимодействия.

В данной работе мы остановились на втором варианте повреждения цепочки в результате одонитевого разрыва. Кинетическая энергия системы записывается как $T = 1/2 m \sum \dot{q}_i^2$ (массы частиц не изменяются). Потенциальная энергия взаимодействия $U = 1/2 \sum c_i (q_i - q_{i-1})^2$. В первом приближении взаимодействие будем считать линейным, хотя более точные результаты можно получить, используя потенциал Леннарда-Джонса. Место и число одонитевых разрывов в модели задается произвольно (случайным образом), при этом сила взаимодействия между двумя частицами в месте разрыва уменьшается в два раза. $R = 1/2 \mu \sum (\dot{q}_i - \dot{q}_{i-1})^2$ – диссипативная функция Релея.

Собственные частоты колебаний. Собственные частоты колебаний системы определим из матричного уравнения, описывающего свободное движение консервативной системы:

$$\mathbf{M}\ddot{\mathbf{q}} + \mathbf{C}\mathbf{q} = 0, \quad (2)$$

где \mathbf{M} – матрица инерционных коэффициентов; \mathbf{C} – матрица коэффициентов взаимодействия.

Матрицы \mathbf{M} и \mathbf{C} формируются из системы уравнений Лагранжа (1), их вид зависит от конкретного выбора обобщенных координат. Например, если в качестве обобщенных координат \mathbf{q} принять отклонения частиц от положений равновесия (как в нашем случае), то \mathbf{M} будет диагональной матрицей, элементами которой являются массы частиц системы. Решение уравнения (2) ищем в традиционном виде

$$\mathbf{q} = \mathbf{V} \sin(kt + \varphi), \quad (3)$$

где \mathbf{V} – вектор-столбец амплитуд обобщенных координат.

Подстановка выражения (3) в (2) дает алгебраическое матричное однородное уравнение

$$(\mathbf{C} - k^2 \mathbf{M}) \mathbf{V} = 0. \quad (4)$$

Условие существования нетривиального решения уравнения (4) приводит к характеристическому уравнению задачи

$$\det(\mathbf{C} - k^2 \mathbf{M}) = 0. \quad (5)$$

В общем случае это уравнение имеет n корней для искомой неизвестной k^2 . Поскольку в положении равновесия потенциальная энергия имеет изолированный минимум, то все корни будут положительными. Совокупность решений уравнения (5), упорядоченная в порядке возрастания $k_1 < k_2 < \dots < k_n$, образует спектр собственных частот.

Аналитическое выражение для определения собственных частот регулярной одномерной цепочки (частота фононов) линейно взаимодействующих частиц имеет вид [3, 4]

$$k_i = 2 \sqrt{\frac{c}{m}} \sin \frac{\pi i}{2(n+1)}, \quad (6)$$

где c – коэффициент взаимодействия между частицами (жесткость пружины).

При одонитевом разрыве цепочки хотя бы в одном месте происходит нарушение симметрии матрицы \mathbf{C} и отыскать аналитическое решение уравнения (5) невозможно. Эта задача решается только численными методами. На рис. 2 в логарифмической шкале представлен спектр собственных частот для участка ДНК с двумя разрывами (цепочка содержит $n = 100$ нуклеотидов).

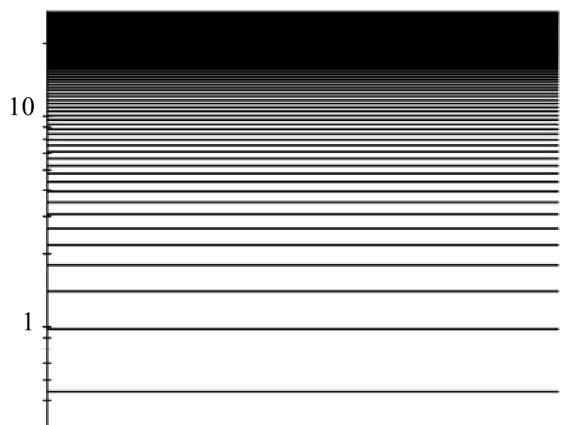


Рис. 2. Спектр собственных частот участка ДНК длиной 100 нуклеотидов

Если построить спектр собственных частот неповрежденного участка ДНК той же длины, то визуально он практически не будет отличаться от спектра, показанного на рис. 2. Осо-

бенно сложно это различие установить на высоких частотах, где спектр стремится к непрерывному распределению. Однако различия имеются и они существенны. Построим график зависимости расстояния между соседними частотами при движении вдоль спектра (рис. 3).

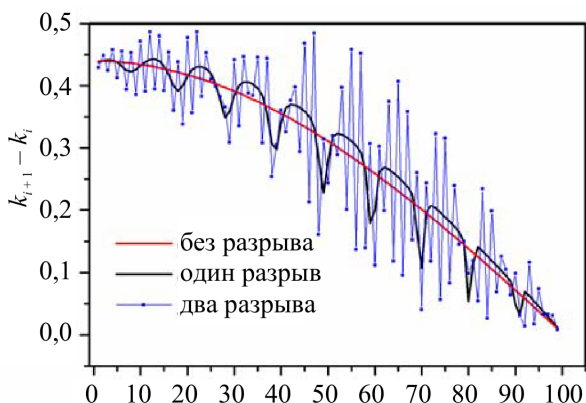


Рис. 3. Зависимость расстояния между соседними частотами при движении вдоль спектра $k_{i+1} - k_i$

Как видно из рис. 3, распределение расстояния между соседними частотами вдоль спектра для неповрежденной ДНК имеет гладкий характер. Эта кривая так же служит для сопоставления результатов численных расчетов с аналитическим выражением (6). При одном повреждении (разрыве) гладкий характер кривой нарушается. При двух разрывах распределение расстояний между соседними частотами носит скачкообразный характер, причем если число разрывов будет расти, размах этих скачков также будет увеличиваться. Таким образом, по рис. 3 можно судить о наличии повреждений в цепочке, а исследуя характер скачков, – даже о возможном числе этих повреждений. Однако анализируя распределение частот, невозможно сказать, где именно произошел разрыв цепочки. Для решения этой задачи необходимо исследовать собственные формы колебаний.

Собственные формы колебаний. Каждой собственной частоте k_i ($i = 1, 2, \dots, n$) соответствует свой вектор \mathbf{V}_i амплитуд обобщенных координат, удовлетворяющий уравнению

$$(\mathbf{C} - k_i^2 \mathbf{M}) \mathbf{V}_i = 0. \quad (7)$$

Уравнение (7) содержит n неизвестных компонент вектора \mathbf{V}_i для выбранной собственной частоты k_i . Однако поскольку матрица коэффициентов однородной системы алгебраических уравнений является вырожденной, то не все уравнения являются линейно независимыми. В нашем случае характеристическое уравнение (5) имеет простые корни (т. е. в спектре частот нет кратных корней), поэтому число независимых уравнений будет $n - 1$, и компоненты вектора амплитуд находятся с точностью до

множителя. Задание множителя определяет процедуру нормировки. В качестве нормирующего множителя примем первый компонент вектора амплитуд V_{i1} . Найденное таким образом распределение амплитуд (с точностью до множителя) в собственной колебании k_i образует собственную форму колебаний, которая определяется вектором формы

$$\boldsymbol{\eta}_i = \frac{\mathbf{V}_i}{V_{i1}},$$

первый компонент вектора $\boldsymbol{\eta}_i$ в каждой форме колебаний $\eta_{i1} = 1$.

Решая нормированную систему уравнений (7) для каждой собственной частоты, получим спектр собственных форм колебаний системы $\boldsymbol{\eta}_1, \boldsymbol{\eta}_2, \dots, \boldsymbol{\eta}_n$. Индекс вектора формы соответствует порядковому индексу частоты, на которой этот вектор был получен.

Форма собственных колебаний неповрежденной цепочки (длиной 100 нуклеотидов) на 100-й частоте показана на рис. 4.

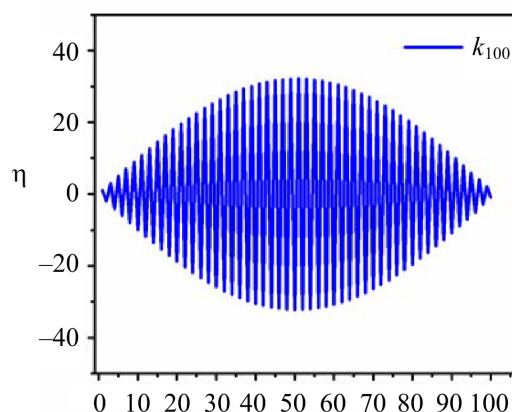


Рис. 4. Форма собственных колебаний неповрежденной цепочки (длиной 100 нуклеотидов) на 100-й частоте

Как видно из рис. 4, в случае неповрежденной молекулы форма колебаний имеет «правильные» очертания. Покажем, что при наличии повреждений эта форма искажается. Так, на рис. 5 представлена форма колебаний цепочки при одном одностороннем разрыве.

По искажению формы колебаний хорошо заметно, что разрыв произошел в районе 10-й частицы. Следует отметить, что место повреждения хорошо определяется на высоких частотах. Так, на рис. 5 видно, что на 91-й частоте распределение компонент форм претерпевает существенный скачок в месте разрыва молекулы (10-я частица), в то же время на низкой частоте (на рис. 5 это 10-я частота) никаких скачков не наблюдается. В общем случае разрывы в цепочке, состоящей из 100 нуклеотидов, можно детектировать, начиная с 60-й частоты.

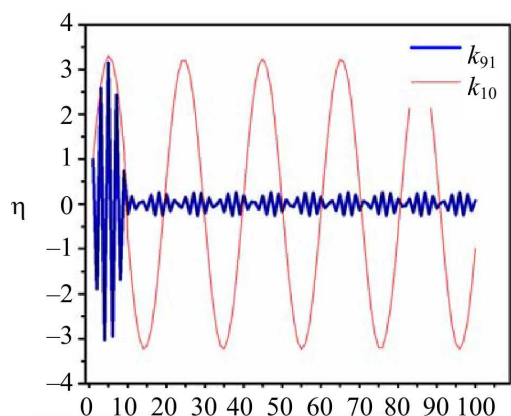


Рис. 5. Форма собственных колебаний цепочки (длиной 100 нуклеотидов) на 10-й и 91-й частотах при одностороннем разрыве в районе 10-й частицы

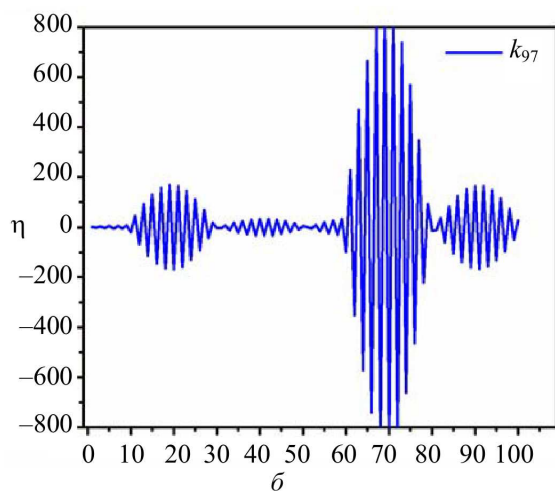
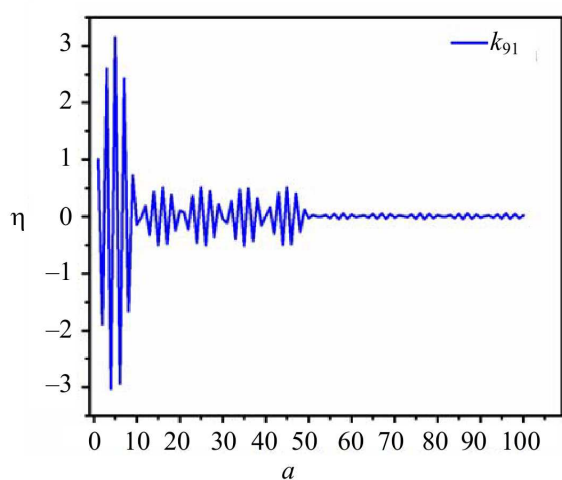


Рис. 6. Форма собственных колебаний цепочки, содержащей 100 нуклеотидов: *a* – на 91-й частоте при двух повреждениях в районе 10-й и 51-й частиц; *б* – на 97-й частоте при четырех повреждениях в районе 10, 30, 60 и 80-й частиц

При реализации численных методов определения собственных частот и форм колебаний программа расчета была написана таким образом, что заранее мы не знали ни места повреж-

дения, ни количества этих повреждений. В итоге анализируя собственные формы колебаний в рамках модельной задачи, удается определить места повреждений и их количество. На рис. 6 показаны еще две формы колебаний.

Как отмечалось, выбирать частоты, на которых исследуются формы колебаний, необходимо из высокочастотной области спектра. Так, на рис. 6, *a* определение повреждений производится на 91-й частоте, на рис. 6, *б* – на 97-й, хотя на любой частоте из высокочастотной области поврежденные участки будут хорошо детектироваться.

Заключение. Каждая клетка обладает несколькими механизмами восстановления, которые сегодня частично известны вплоть до всех биохимических подробностей. Как следует из соответствующих экспериментов, каждая клетка оснащена таким большим количеством энзимовосстанавливающих молекул, что за 1 мин в ДНК каждой клетки может быть восстановлено около 1000 нарушений. Очевидно, такая огромная способность восстановления необходима для возможности быстрого (т. е. менее чем за 1 мин) устранения нарушений, возникших из-за ненормальных условий окружающей среды.

Исследования собственных частот колебаний и особенно собственных форм для достаточно простой модели молекулы ДНК в виде цепочки линейно взаимодействующих частиц позволяют решить важную задачу о возможности теоретического определения повреждений в рассматриваемой цепочке и их количества. Естественно, что для представленной модельной задачи собственные формы колебаний рассчитываются теоретически. Гораздо более сложная задача выделить эти формы экспериментально при изучении реальной молекулы ДНК.

Литература

1. Кудряшов, Ю. Б. Радиационная биофизика (ионизирующие излучения) / Ю. Б. Кудряшов; под ред. В. К Мазурика, М. Ф. Ломанова. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2004. – 448 с.
2. Минаев, Б. Ф. Квантово-химическое моделирование радиационных повреждений компонентов ДНК при неупругом взаимодействии с медленными электронами. Облучение дезоксирибозы / Б. Ф. Минаев, Ю. В. Евтухов, В. А. Минаева // Біополімери і клітина. – 2005. – Т. 21, № 4. – С. 351–357.
3. Киттель, Ч. Введение в физику твердого тела / Ч. Киттель. – М.: Наука, 1978. – 790 с.
4. Давыдов, А. В. Теория твердого тела / А. В. Давыдов. – М.: Наука, 1976. – 639 с.
5. Марадулин, А. Дефекты и колебательный спектр кристаллов / А. Марадулин. – М.: Мир, 1968. – 432 с.

Поступила 03.03.2011