



КОНФОРМАЦИОННЫЙ B - A ПЕРЕХОД В МОДЕЛИ МОЛЕКУЛЫ ДНК С НЕСИММЕТРИЧНЫМ ДВУХЪЯМНЫМ ПОТЕНЦИАЛОМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МЕЖДУ НУКЛЕОТИДАМИ

Ф.К. Закирьянов, М.И. Фахретдинов

В работе рассмотрена модификация модели Пейарда-Бишопа с несимметричным двухъямным потенциалом взаимодействия между нуклеотидами и с учетом диссипации. Показано, что при определенном значении коэффициента диссипации в рассматриваемой модели возможно решение в виде кинков – нелинейных уединенных волн переключения между двумя состояниями. В терминах молекулы ДНК это решение описывает переход между двумя устойчивыми конформационными состояниями молекулы ДНК – B - A переход.

Ключевые слова: ДНК, конформационный переход, нелинейные волны.

Функционирование генетического аппарата биологических систем во многом обусловлено конформационными изменениями молекулы ДНК. Как известно, нативная форма ДНК является B -формой, однако в природных условиях возможны структурные переходы из B -формы в A -форму и обратно [1]. Эти две формы ДНК отличаются различными параметрами: числом пар оснований на один виток, наклоном пары к оси спирали, но, на наш взгляд, самое главное, расстоянием между нуклеотидами в комплементарных цепочках (рис. 1).

Кроме A и B известны и другие формы ДНК, а также Z -форма, отличающаяся от всех остальных направлением закручивания спиралей (левозакрученная двойная спираль) [1].

По-видимому, есть основания полагать, что существуют не разные формы, а два обширных семейства форм [2]. Структуры в пределах каждого из семейств в зависимости от условий могут иметь различные параметры, но все формы A -семейства характеризуются большим расстоянием пар оснований от оси молекулы ДНК.

Считается, что структурные конформационные B - A переходы в ДНК кооперативны и слабо зависят от состава и последовательности нуклеотидов. Вследствие кооперативности конформационные возбуждения имеют коллективный характер и охватывают протяженные участки макромолекулярной цепи. Следовательно, для их описания естественным является привлечение аппарата нелинейных уединенных волн в простой модели однородной ДНК.

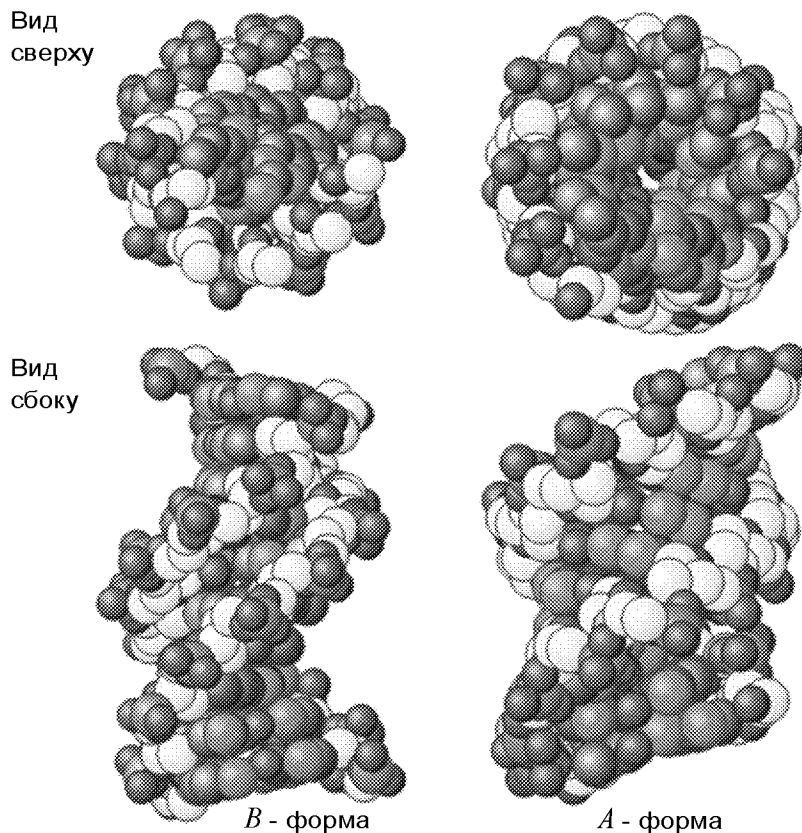


Рис. 1. *A*- и *B*-формы ДНК

Одной из первых работ, в которой были использованы нелинейные уединенные волны для описания конформационных переходов в одномерных молекулярных системах, была работа А.С. Давыдова [3]. В дальнейшем этот подход развивался в большом количестве других работ. В частности, были рассмотрены как однокомпонентные, например, [4–6], так и двухкомпонентные модели, например [7, 8]. Обзор исследований конформационной динамики ДНК представлен в известной монографии Л.В. Якушевич [9].

В данной работе предлагается рассмотреть модель молекулы ДНК, основанную на модификации модели Пейярда–Бишопа [10], но с двухъямным асимметричным потенциалом взаимодействия между нуклеотидами комплементарных цепочек. Эта модель учитывает, что молекула ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепочек, и её можно представить в виде двух эластичных стержней, слабо взаимодействующих между собой и свернутых в двойную спираль. Дискретный механический аналог такой модели представляет собой две цепочки дисков, связанных друг с другом продольными и поперечными пружинами (рис. 2).

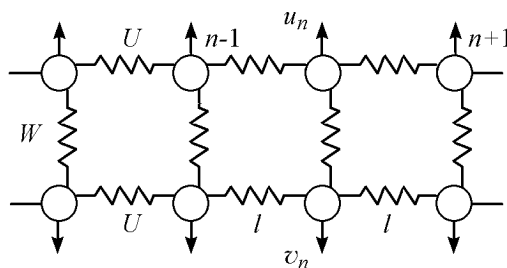


Рис. 2. Модель Пейярда–Бишопа

Обозначим через U энергию взаимодействия узлов одной цепочки, W – энергию взаимодействия узлов разных цепочек, n – номера атомов в цепочке, l – продольное расстояние между атомами в цепочке, u_n, v_n – смещение узлов верхней и нижней цепочки, соответственно (стрелочками на рис. 2 показаны положительные значения смещений узлов).

В качестве U для простоты берется гармонический потенциал

$$U = \sum_n \frac{k}{2} [(u_n - u_{n-1})^2 + (v_n - v_{n-1})^2],$$

где k – константа упругости взаимодействия оснований, принадлежащих одной цепочке.

Наблюдаемые экспериментально переходы между двумя формами ДНК позволяют сделать вывод, что реальный потенциал W взаимодействия комплементарных нуклеотидов имеет вид двухъямной потенциальной функции (рис. 3).

Если ограничиться рассмотрением внутримолекулярных конформационных переходов, не рассматривая плавление и репликацию ДНК, то можно аппроксимировать рассматриваемую сложную потенциальную функцию относительно простым полиномиальным потенциалом (рис. 4)

$$W = \sum_n (u_n - v_n)^2 \left(a (u_n - v_n)^2 + b (u_n - v_n) + c \right).$$

Условие асимметричности и двухъямности потенциала накладывает на параметры W следующие ограничения:

$$c > 0, \quad b < 0, \quad 0 < \frac{b^2}{4c} < a \leq \frac{9b^2}{32c}.$$

Система имеет два стационарных состояния: основное (соответствующее B -форме ДНК) и метастабильное (A -форма). B -форма является более выгодной по энергии. Такая неэквивалентность B - и A -форм соответствует свойствам реальной молекулы ДНК.

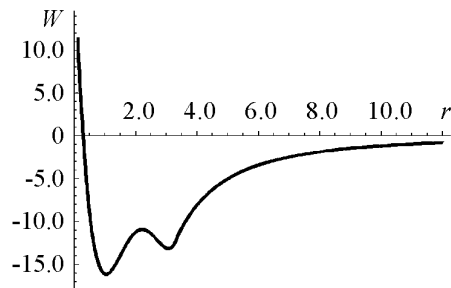


Рис. 3. Зависимость потенциальной энергии взаимодействия от расстояния между комплементарными нуклеотидами в ДНК

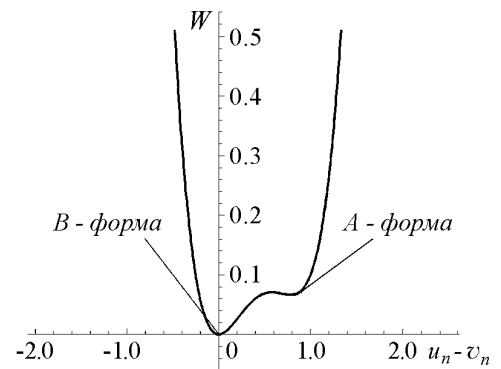


Рис. 4. Вид потенциала взаимодействия комплементарных нуклеотидов

Параметры предлагаемого модельного потенциала выберем из следующих соображений: точка локального минимума потенциальной энергии, соответствующая *A*-форме молекулы ДНК, должна быть порядка величины смещения нуклеотидов при *B*-*A* переходе, то есть 1–2 Å, а значение максимума потенциальной энергии (потенциальный барьер) – порядка энергии *B*-*A* перехода, то есть около 0.1 эВ [6]. Эти условия удовлетворяются, например, при следующих параметрах потенциала: $a = 3.1 \times 10^{20}$ Дж/м⁴, $b = -9.54 \times 10^{10}$ Дж/м³, $c = 8.108$ Дж/м².

Гамильтониан рассматриваемой задачи имеет вид

$$H = \frac{1}{2}m \left(\left(\frac{du_n}{dt} \right)^2 + \left(\frac{dv_n}{dt} \right)^2 \right) + \frac{1}{2}k \left((u_{n+1} - u_n)^2 + (v_{n+1} - v_n)^2 \right) + (u_n - v_n)^2 \left(a (u_n - v_n)^2 + b (u_n - v_n) + c \right).$$

Приведем гамильтониан к безразмерному виду с использованием следующих замен:

$$\check{u}_n = u_n/l, \quad \check{v}_n = v_n/l, \quad \tau = \sqrt{\frac{k}{m}}t, \quad \check{H} = H/(k l^2);$$

$$H = \frac{1}{2} \left(\left(\frac{d\check{u}_n}{d\tau} \right)^2 + \left(\frac{d\check{v}_n}{d\tau} \right)^2 \right) + \frac{1}{2} \left((\check{u}_{n+1} - \check{u}_n)^2 + (\check{v}_{n+1} - \check{v}_n)^2 \right) + (\check{u}_n - \check{v}_n)^2 \left(\frac{a l^2}{k} (\check{u}_n - \check{v}_n)^2 + \frac{b l}{k} (\check{u}_n - \check{v}_n) + \frac{c}{k} \right).$$

Далее сделаем переобозначения параметров a, b, c

$$\frac{a l^2}{k} \Rightarrow a, \quad \frac{b l}{k} \Rightarrow b, \quad \frac{c}{k} \Rightarrow c.$$

В итоге, в континуальном приближении гамильтониан примет следующий вид:

$$H = \int \left\{ \frac{1}{2} (u_\tau^2 + v_\tau^2) + \frac{1}{2} (u_x^2 + v_x^2) + (u - v)^2 \left(a (u - v)^2 + b (u - v) + c \right) \right\} \frac{dx}{l}.$$

Уравнения движения получаются в виде

$$u_{\tau\tau} = u_{xx} - 4a (u - v)^3 - 3b (u - v)^2 - 2c (u - v) - \mu u_\tau,$$

$$v_{\tau\tau} = v_{xx} + 4a (u - v)^3 + 3b (u - v)^2 + 2c (u - v) - \mu v_\tau.$$

Здесь учтено взаимодействие молекулы ДНК с окружающей средой, приводящее к диссипативным членам μu_τ и μv_τ .

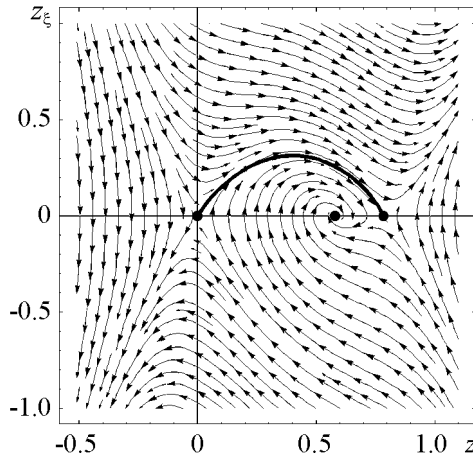


Рис. 5. Фазовый портрет уравнения (1). Гетероклиническая траектория (жирная линия) соответствует переходу ДНК из B -формы в A -форму

От переменных u и v перейдем к переменным ψ и z , имеющим следующий смысл: $\psi = u + v$ соответствует движению центра масс системы, $z = u - v$ соответствует изменению расстояния между комплементарными парами нуклеотидов. Уравнения движения примут вид

$$\psi_{\tau\tau} = \psi_{xx} - \mu \psi_{\tau},$$

$$z_{\tau\tau} = z_{xx} - 8a z^3 - 6b z^2 - 4c z - \mu z_{\tau}.$$

При переходе к волновой переменной $\xi = x - s \tau$, где s – скорость волны, уравнение для z примет вид

$$(1 - s^2) z_{\xi\xi\xi} - 8a z^3 - 6b z^2 - 4c z + \mu s z_{\xi} = 0. \quad (1)$$

Решение уравнения (1), описывающее переход системы из B -состояния в A -состояние, будем искать в виде кинка, соответствующего гетероклинической траектории на фазовом портрете

$$z(\xi) = \frac{A_1}{1 + A_2 \exp(-A_3 \xi)}. \quad (2)$$

Из рис. 5 видно, что переход ДНК из B -формы в A -форму возможен только при определенном значении коэффициента диссипации μ , связанном со значениями параметров a, b, c потенциала и скорости волны s . Действительно, после подстановки (2) в (1) получим систему уравнений для определения параметров решения A_1, A_2, A_3 , решая которую с учетом всех ограничений придем к следующему выражению для параметра μ :

$$\mu = \frac{-3 \left(b + \sqrt{9b^2 - 32ac} \right) \sqrt{9b^2 - 16ac - 3b \sqrt{9b^2 - 32ac} \sqrt{1 - s^2}}}{2\sqrt{2a} \left(-3b + \sqrt{9b^2 - 32ac} \right) s}. \quad (3)$$

Подставляя в формулу (3) границы изменения параметра $a \left(\frac{b^2}{4c} < a \leq \frac{9b^2}{32c} \right)$, получим для коэффициента диссипации максимальное и минимальное значения: $0 < \mu(a, b, c, s) < \frac{\sqrt{2c}}{s} \sqrt{1 - s^2}$.

В размерных переменных зависимость коэффициента диссипации (3) от параметров модели выглядит следующим образом:

$$\mu = \frac{-3 \left(b + \sqrt{9b^2 - 32ac} \right) \sqrt{9b^2 - 16ac - 3b\sqrt{9b^2 - 32ac}} \sqrt{kl^2 - ms^2}}{2\sqrt{2a} \left(-3b + \sqrt{9b^2 - 32ac} \right) s}.$$

Для оценки численного значения коэффициента диссипации воспользуемся полученными выше параметрами рассматриваемого модельного потенциала и данными работы [10] ($m = 5.1 \times 10^{-25}$ кг, $l = 3.4 \times 10^{-10}$ м, $k = 24$ Н/м). Зависимость коэффициента диссипации от скорости представлена на рис. 6. Аналогичные величины коэффициента трения были получены и в работе [10]. При $\mu = 0$ получим максимальное допустимое значение скорости солитона $s \approx 2332.4$ м/с. Это согласуется с оценками, представленными в приложении к монографии Л.В. Якушевич [9].

Решение системы (1) в безразмерных переменных имеет вид

$$z(\xi) = \frac{-3b + \sqrt{9b^2 - 32ac}}{8a} \frac{1}{1 + A_2 \exp \left[- \sqrt{\frac{-2c - 3b \left(\frac{-3b + \sqrt{9b^2 - 32ac}}{8a} \right)}{1 - s^2}} \xi \right]}, \quad (4)$$

где A_2 – произвольная положительная константа, соответствующая сдвигу кинка влево или вправо по оси ξ . Вид решения представлен на рис. 7.

Высота кинка (предел решения на бесконечности)

$$h = \frac{-3b + \sqrt{9b^2 - 32ac}}{8a}.$$

соответствует расстоянию между локальными минимумами функции $z^2(az^2 + bz + c)$ и равна смещению нуклеотидов при $B-A$ переходе. Область, захваченная рассматриваемым возмущением, по аналогии с динамикой магнетиков может рассматриваться как своего рода «доменная стенка», являющаяся областью перехода между двумя различными конформационными состояниями.

Решение типа кинка (4) в рамках нашей модели (см. рис. 2) определяет растяжение нелинейных пружинок, соединяющих узлы разных цепочек.

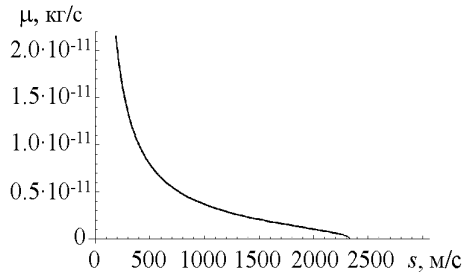


Рис. 6. Зависимость коэффициента диссипации от скорости

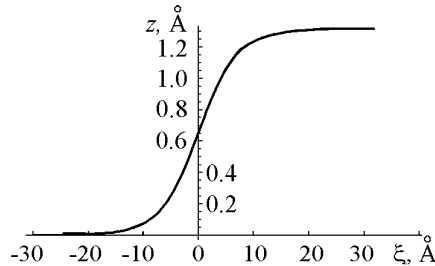


Рис. 7. Вид решения (4) в размерных переменных

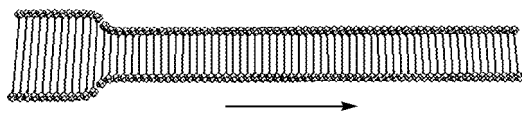


Рис. 8. *B–A* переход

Это растяжение движется вдоль цепочки узлов (рис. 8) по мере того, как бегущая волна – «кинк» – идет по цепочке. В рамках терминов молекулы ДНК это определяет переход между двумя устойчивыми конформационными состояниями молекулы ДНК, то есть *B–A* переход.

Таким образом, нами была рассмотрена модель Пейярда–Бишопа с несимметричным двухъямным потенциалом взаимодействия между нуклеотидами с учетом трения. Показано, что при определенном значении коэффициента диссипации в данной модели возможно решение типа кинк, которое можно интерпретировать как *B–A* переход. Получены численные оценки построенного решения, качественно совпадающие с оценками в других работах.

Библиографический список

1. Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж. Молекулярная биология клетки. В 2 т. М.: 1994.
2. Иванов В.И. А-ДНК // Соросовский образовательный журнал. 1998. № 1. С. 2.
3. Давыдов А.С. Солитоны в молекулярных системах. Киев: Наук. думка, 1984. 287 с.
4. Волков С.Н. Нелинейные волны и конформационная подвижность ДНК. Киев, 1984. 36 с. (Препринт АН УССР. Ин-т теор. физики: № 52Р).
5. Волков С.Н. О возможности распространения нелинейных волн в ДНК // Проблемы нелинейных и турбулентных процессов в физике. Киев: Наук. думка, 1985, ч. 1. С. 161.
6. Khan A., Bhaumic D. and Dutta-Roy B. The possible role of solitonic process during A to B conformational changes in DNA // Bull. Math. Biol. 1985. Vol. 47. P. 783.
7. Волков С.Н. Развитие нелинейной конформационной динамики ДНК // Биополимеры и клетка. 1990. Т. 6, № 4. С. 21.
8. Пономарев В.О., Шиховцева Е.С. Механизм $B \rightarrow A$ перехода в молекуле ДНК с упругим взаимодействием между сахарами и азотистыми основаниями // Биофизика. 2000. Т. 45, вып. 1. С. 27.
9. Якушев Л.В. Нелинейная физика ДНК // Москва; Ижевск: Ин-т компьютерных исследований; Регулярная и хаотическая динамика, 2007. 250 с.
10. Zdravcovic S., Tuszyński J.A., Sataric M.V. Peyrard–Bishop–Dauxois model of DNA dynamics and impact of viscosity // Journal of Computational and Theoretical Nanoscience. 2005. Vol. 2, № 2. P. 1.

Башкирский государственный
университет

Поступила в редакцию 12.05.2009
После доработки 11.06.2009

**CONFORMATIONAL B – A TRANSITION IN THE MODEL OF DNA
MOLECULE WITH ASYMMETRIC DOUBLE-WELL
INTERACTION POTENTIAL OF NUCLEOTIDES**

F.K. Zakir'yanov, M.I. Fakhretdinov

In this paper we consider a modified Peyrard–Bishop model with asymmetric double-well interaction potential of nucleotides and dissipation. It is shown that at the certain value of dissipation coefficient the model solution takes the form of a kink. In terms of DNA molecule it describes the transition between two stable conformational states of DNA molecules – B – A transition.

Keywords: DNA, conformational transitions, nonlinear waves.



Закирьянов Фарит Кабирович – родился в Уфе (1967), окончил Башкирский государственный университет (1989). Защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук в МГУ (1993) по специальности «биофизика». Опубликовал около 50 научных и методических работ. Доцент кафедры теоретической физики БашГУ.

450074, Уфа, ул. З. Валиди, 32
Башкирский государственный университет, кафедра теоретической физики
E-mail: farni@rambler.ru



Фахретдинов Марат Ирекович – родился в Уфе (1984), окончил кафедру теоретической физики Башкирского государственного университета (2007). После окончания БашГУ поступил в аспирантуру, работает ассистентом кафедры теоретической физики физического факультета БашГУ.

450074, Уфа, ул. З. Валиди, 32
Башкирский государственный университет, кафедра теоретической физики
E-mail: fakhretdinovmi@pochta.ru