



## МОДЕЛИРОВАНИЕ НЕЛИНЕЙНОЙ ДИНАМИКИ ДНК

*Л.В. Якушевич*

Молекула ДНК рассматривается как существенно нелинейная динамическая система. Приводятся основные элементы математического моделирования ее нелинейных свойств и два примера построения моделей.

Молекула ДНК, имеющая форму двойной спирали, - одна из самых интересных и загадочных молекул биологии. Данные о структурной организации молекулы, первоначально полученные авторами работы [1], неоднократно дополнялись и уточнялись в последующие годы [2]. Было показано, что наряду со структурой [1], названной *B*-формой ДНК, существуют и другие структурные формы молекулы: *A*-форма, *Z*-форма и т.д. Многочисленные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ни одна из этих форм не является жестко фиксированной. Напротив, отдельные атомы и атомные группы, представляющие основные элементы структуры - основания, сахара, фосфатные группы - находятся в постоянном движении и общая картина внутренней подвижности молекулы ДНК довольно сложна [3, 4]. Кроме небольших колебаний атомов и атомных групп вблизи положений равновесия, возможны внутренние движения большой амплитуды, связанные с раскрытием пар оснований, локальным расплетанием двойной спирали, локальными переходами между разными формами ДНК и т.д. Зачастую эти движения играют важную роль, как необходимые элементы для осуществления биологической функции ДНК.

В настоящей работе рассматриваются основные элементы математического моделирования внутренних движений большой амплитуды: 1) отбор основных, доминантных движений, характеризующих внутреннюю подвижность ДНК; 2) поиск механического аналога с таким же набором движений и взаимодействий; 3) составление нелинейных дифференциальных уравнений, описывающих эти движения, и их решение; 4) интерпретация полученных решений в терминах внутренней динамики ДНК.

В качестве примеров, иллюстрирующих вышесказанное, приведены алгоритмы построения двух простейших математических моделей, имитирующих движения большой амплитуды в ДНК. Оба алгоритма основаны на результатах, полученных в работах [5] по созданию механического аналога нелинейного синус-уравнения Гордона и [6] по моделированию вращательных движений оснований в ДНК.

## Алгоритм построения первой модели

**1. Отбор внутренних движений.** Так как общая картина внутренней подвижности очень сложна, ее полное математическое описание хотя и возможно, все же представляется чрезвычайно громоздким. Поэтому построение математической модели внутренней динамики ДНК обычно начинают с упрощения общей картины движений. С этой целью проводят отбор основных, наиболее важных в функциональном отношении движений. Разнообразие подходов к такому отбору, а также разнообразие используемых при этом аппроксимаций приводят к довольно большому числу нелинейных моделей (см. обзоры [7, 8]). В данном примере для упрощения общей картины движений мы ограничимся рассмотрением только одного типа внутренней подвижности, а именно, вращательных движений оснований.

**2. Поиск механического аналога.** На этом этапе необходимо установить аналогию между упрощенной картиной внутренней подвижности ДНК и какой-либо известной и хорошо разработанной математической или физической моделью. В случае ДНК такая аналогия была найдена авторами [6]. В качестве аналога была использована механическая модель, разработанная А.Скоттом [5] в 1969 году для визуальной демонстрации распространения нелинейных волн. Модель представляла собой длинную горизонтальную нить, на которой подвешены на равном расстоянии  $a$  друг от друга крутильные маятники одинаковой массы  $m$  и одинаковой длины  $l$ .

Аналогия между ДНК и моделью Скотта основывалась на сходстве между вращательными движениями оснований ДНК и вращательными колебаниями маятников, между упругостью сахаро-фосфатной цепочки одной из двух полинуклеотидных цепей ДНК и упругостью горизонтальной нити, на которой подвешены маятники, между действием поля, наводимого второй полинуклеотидной цепью ДНК, и действием гравитационного поля в механической модели.

**3. Математическое описание.** Движение произвольного  $n$ -го маятника в механической модели определяется уравнением

$$ml^2\ddot{\varphi}_n = Kl^2(\varphi_{n+1} - 2\varphi_n + \varphi_{n-1}) - mgl\sin\varphi_n, \quad (1)$$

где  $\varphi_n(t)$  - угловое отклонение  $n$ -го маятника,  $K$  - жесткость горизонтальной нити,  $g$  - гравитационная постоянная;  $n=1,2,\dots,N$ . Сделав обычное предположение о том, что искомые решения уравнения (1) представляют собой плавно меняющиеся функции, перепишем уравнение (1) в континуальном приближении

$$I\varphi_{zz} = Kl^2a^2\varphi_{zz} - mgl\sin\varphi, \quad (2)$$

где  $I=ml$ . Воспользовавшись теперь стандартной процедурой, приведем уравнение (2) к каноническому виду

$$\varphi_{zz} - \varphi_{TT} = \sin\varphi, \quad (3)$$

где  $Z=[mg/(Kla^2)]^{1/2}z$ ;  $T=(g/l)^{1/2}t$ . Уравнение (3) называют в математической литературе синус-уравнением Гордона, а механическую модель, предложенную А.Скоттом, - механическим аналогом синус-уравнения Гордона.

Среди решений уравнения (3) наиболее интересными для приложений являются решения, имеющие форму кинка и антикинка [9]

$$\varphi_{\text{кинк, антикинк}}(Z,T) = 4\arctg\{\exp\pm[(1-v^2)^{-1/2}(Z-vT-Z_0)]\}, \quad (4)$$

где  $v$  - скорость перемещения кинка,  $Z_0$  - произвольная константа.

**4. Интерпретация решений.** Легко установить аналогию между упрощенной картиной внутренней подвижности ДНК, описанной в пункте 1, и механической моделью Скотта, описанной в пункте 2. Для этого достаточно сравнить основные структурные элементы, их взаимодействия и движения в обеих системах. В ДНК роль маятников играют основания, роль горизонтальной нити - одна из сахаро-фосфатных цепей, а роль внешнего гравитационного поля - поле, наводимое второй полинуклеотидной цепью, взаимодействующей с первой через водородные связи. В таком случае можно утверждать, что крутильные движения маятников в механической модели и вращательные движения оснований в ДНК должны описываться одним и тем же уравнением (3), а соответствующие решения в виде кинков и антикинков (4) могут быть интерпретированы как локальные конформационные возмущения, движущиеся вдоль ДНК [6].

### Алгоритм построения второй модели

**1. Отбор внутренних движений.** Предположим, что вторая модель отличается от первой только более точным описанием вращательных движений оснований ДНК. Такое уточнение легко выполнить, если учесть вращательные движения оснований как в первой, так и во второй цепях ДНК.

**2. Поиск механического аналога.** Формально механический аналог второй модели можно получить, заменив гравитационное поле в модели Скотта второй цепочкой маятников и добавив поперечные пружинки, имитирующие слабое взаимодействие между маятниками разных цепочек.

**3. Математическое описание.** Движение произвольного  $n$ -го маятника 1-й цепочки будет определяться уравнением

$$I\ddot{\varphi}_{n,1} = Kl^2(\varphi_{n+1,1} - 2\varphi_{n,1} + \varphi_{n-1,1}) - kl^2[2\sin\varphi_{n,1} - \sin(\varphi_{n,1} + \varphi_{n,2})], \quad (5)$$

а движение  $n$ -го маятника 2-й цепочки - уравнением

$$I\ddot{\varphi}_{n,2} = Kl^2(\varphi_{n+1,2} - 2\varphi_{n,2} + \varphi_{n-1,2}) - kl^2[2\sin\varphi_{n,2} - \sin(\varphi_{n,1} + \varphi_{n,2})]. \quad (6)$$

Перепишывая уравнения (5), (6) в континуальном приближении, получим искомую математическую модель в виде

$$I\ddot{\varphi}_{1,z} = Kl^2a^2\varphi_{1,z} - kl^2[2\sin\varphi_1 - \sin(\varphi_1 + \varphi_2)], \quad (7)$$

$$I\ddot{\varphi}_{2,z} = Kl^2a^2\varphi_{2,z} - kl^2[2\sin\varphi_2 - \sin(\varphi_1 + \varphi_2)]. \quad (8)$$

Хотя нелинейные уравнения типа (7), (8) были получены во многих работах [8,10-15], полное исследование их решений пока провести не удалось. Однако было показано, что среди частных решений, найденных авторами [16-19], а также Neurga Kintego\*, существуют солитонные решения в виде пар: кинк-кинк, кинк-антикинк, антикинк-кинк и антикинк-антикинк [16].

**4. Интерпретация решений.** Сравним механическую модель, описанную в предыдущем пункте, и упрощенную динамическую модель ДНК, описанную в пункте 1. Легко убедиться, что эти две модели действительно аналогичны. Причем в ДНК роль маятников по-прежнему будут играть основания, роль двух горизонтальных нитей - сахаро-фосфатные цепочки, а роль поперечных

\* Частное сообщение.

пружинок - водородные связи между основаниями внутри пар. Следовательно, можно утверждать, что уравнения (7), (8) описывают не только динамику вращательных движений в механической системе, но и вращательную динамику оснований ДНК. Однако в отличие от первого примера, это описание является более точным.

В заключение следует отметить, что с появлением достаточно мощных компьютеров появилась возможность моделировать нелинейное поведение механических систем на экране компьютеров. Это позволяет облегчить выполнение пунктов 2 и 3 алгоритмов моделирования. Такая возможность была успешно использована недавно в работе [20].

## Библиографический список

1. *Watson J.D., Crick F.N.C.* Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid // *Nature*. 1953. Vol. 171. P. 737.
2. *Зенгер В.* Принципы структурной организации нуклеиновых кислот. М.: Мир, 1987.
3. *McCammon J.A., Harvey S.C.* Dynamics of Proteins and Nucleic Acids. Cambridge: Cambridge University Press, 1987.
4. *Якушевич Л.В.* Динамика ДНК // Молекулярная биология. 1989. 23. 652.
5. *Scott A.C.* Nonlinear Klein - Gordon equation // *Am. J. Phys.* 1969. Vol. 37. P. 52.
6. *Englander S.W., Kallenbach N.R., Heeger A.J., Krumhansl J.A., Litwin S.* Nature of the open state in long polynucleotide double helices: possibility of soliton excitations // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1980. Vol. 77. P. 7222.
7. *Yakushevich L.V.* Nonlinear dynamics of biopolymers: theoretical models, experimental data // *Quart. Rev. Biophys.* 1993. Vol. 26. P. 201.
8. *Yakushevich L.V.* Nonlinear dynamics: hierarchy of the models // *Physica D*. 1994. Vol. 79. P. 77.
9. *Scott A.C., Chu F.Y., McLaughlin D.W.* The soliton: a new concept in applied science // *Proc. IEEE*. 1973. Vol. 61. P. 1443.
10. *Yomosa S.* Solitary excitations in deoxyribonucleic acid (DNA) double helices // *Phys. Rev. A*. 1984. Vol. 30. P. 474.
11. *Takeo S., Homma S.* Topological solitons and modulated structure of bases in DNA double helices // *Prog. Theor. Phys.* 1983. Vol. 70. P. 308.
12. *Homma S., Takeo S.* A coupled base-rotator model for structure and dynamics of DNA // *Prog. Theor. Phys.* 1984. Vol. 72. P. 679.
13. *Fedyanin V.K., Gochev I., Lisy V.* Nonlinear dynamics of bases in a continual model of DNA double helices // *Studia biophys.* 1986. Vol. 116. P. 59.
14. *Fedyanin V.K., Lisy V.* Soliton conformational excitations in DNA // *Studia biophys.* 1986. Vol. 116. P. 65.
15. *Zhang Ch.-T.* Soliton excitations in deoxyribonucleic acid (DNA) double helices // *Phys. Rev. A*. 1987. Vol. 35. P. 886.
16. *Yakushevich L.V.* Investigation of a system of nonlinear equations simulating DNA torsional dynamics // *Studia biophys.* 1991. Vol. 140. P. 163.
17. *Hai W.* Kink couples in deoxyribonucleic acid (DNA) double helices // *Phys. Lett. A*. 1994. Vol. 186. P. 309.
18. *Якушевич Л.В.* Известия РАН (в печати).
19. *Якушевич Л.В.* Иерархия динамических моделей ДНК // *Журнал физической химии*. 1995. Vol. 69. P. 180.
20. *Salerno M.* Discrete model for DNA-promotor dynamics // *Phys. Rev. A*. 1991. Vol. 44. P. 5292.

Институт биофизики клетки РАН  
Пушкино, Московская область

Поступила в редакцию 9.10.95  
после переработки 30.05.96

## MODELING OF THE NONLINEAR DYNAMICS OF DNA

*L.V. Yakushevich*

The DNA molecule is considered as a nonlinear dynamic system. We discuss here one of the methods of theoretical studying the molecule, which is based on the mathematical modeling of the DNA nonlinear properties. The main points of the method and two examples illustrating its application are presented.



*Якушевич Людмила Владимировна* родилась в Черновцах (1947). Окончила Физический факультет Московского государственного университета (1971). После окончания МГУ работает в Институте биофизики клетки РАН. Защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата физико-математических наук в МГУ (1978) в области теоретической и математической физики. Автор монографии «Методы теоретической физики в исследованиях свойств биополимеров». Опубликовала много научных статей по нелинейной динамике биополимеров.