

ОБЪЕДИНЕННЫЙ  
ИНСТИТУТ  
ЯДЕРНЫХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ  
ДУБНА

P17-86-314

И.Гочев, В.Лисы, В.К.Федянин

НЕЛИНЕЙНАЯ ДИНАМИКА ОСНОВАНИЙ  
В КONTИНУАЛЬНОЙ МОДЕЛИ  
ДВОЙНОЙ СПИРАЛИ ДНК

Направлено в журнал "Studia Biophysica"

1986

В настоящее время известно, что нативная молекула ДНК, пребывающая при физиологических условиях в В-форме двойной спирали, подвержена значительным тепловым флуктуациям. Изучение этих флуктуаций представляет интерес для понимания ряда процессов, протекающих с участием ДНК. Настоящая работа индуцирована гипотезой Энгланда и др.<sup>/1/</sup>, предположивших существование в молекулах ДНК солитонных возбуждений. Целью этой гипотезы было объяснение экспериментов по изотопному водородному обмену в ДНК. Анализируя кинетические данные по обмену <sup>1</sup>H уотсон-криковских пар оснований на <sup>2</sup>H из раствора, авторы<sup>/1/</sup> заключили, что наблюдаемый интенсивный обмен может быть достигнут в случае, если в ДНК возникают "открытые состояния". Их возникновение приводит к тому, что водород ДНК становится доступным для обмена. Предполагалось, что такие раскрытия пар комплементарных оснований составляют сегменты, содержащие около десяти пар оснований, возникающие в ДНК как тепловые флуктуации и передвигающиеся вдоль молекулы с постоянной скоростью и энергией. Крутильные колебания оснований моделировались с помощью синус-гордонова уравнения (СГ) для соответствующего угла отклонения. Солитонные решения (кинки) СГ уравнения отождествлялись с гипотетическими открытыми состояниями ДНК. Заметим, что в<sup>/1/</sup> по существу рассматривалась только одна нить двойной спирали. Без каких-либо на то оснований влияние второй нити заменялось действием эффективного потенциала, приводящего к СГ модели. Вскоре после появления работы<sup>/1/</sup> в<sup>/2/</sup> был предложен метод экспериментального наблюдения солитонов в ДНК. На основе гипотезы<sup>/1/</sup> в<sup>/2/</sup> (подробное изложение см. в<sup>/3/</sup>) было теоретически рассмотрено неупругое рассеяние нейтронов и света на кинках с учетом спиральности ДНК. Особенности спектров, обусловленные солитонами, могут дать ключ к экспериментальной проверке гипотезы<sup>/1/</sup>. Попытка обоснования этой гипотезы была предпринята в<sup>/4/</sup>. Однако выбранный в<sup>/4/</sup> потенциал взаимодействия  $V$  между комплементарными основаниями приводит к неправильному основному состоянию молекулы. В<sup>/5/</sup> был выбран другой вид энергии взаимодействия, симметричной относительно углов отклонения оснований, что для ДНК также представляется дискуссионным (подробнее эти модели будут обсуждаться нами в другой работе в связи с конкретизацией  $V$ ). В<sup>/6/</sup> строится модель, аналогичная<sup>/4,5/</sup>, однако уравнения движения в<sup>/6/</sup> получены только для одного частного вида колебаний, которое авторы считают энергетически наиболее выгодным.

Последнее предположение без уточнения вида потенциала  $V$  безосновательно.

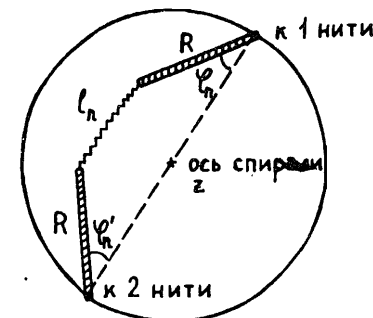
В предлагаемой заметке рассматривается новый вариант модели двойной спирали ДНК в В-форме. Гамильтониан и уравнения движения получены нами в рамках данной модели в общем виде. Рассмотрена также модель в континуальном приближении. Найден первый интеграл уравнений движения для волн, бегущих вдоль спирали, и энергия таких возбуждений в зависимости от потенциала  $V$ . Указывается на возможность возникновения солитонов в системе и кратко обсуждается их возможная роль. Солитонные конформационные возбуждения в этой модели для различных конкретных выборов  $V$  будут изучены нами в отдельной работе.

2. Комплементарные основания двух сахарофосфатных остовов В-формы ДНК моделируются физическими маятниками, совершающими колебания в плоскости, перпендикулярной оси спирали  $z$ . Предполагается, что водородная связь, имеющая место между основаниями в реальной ДНК, может быть описана потенциальной энергией  $V(\ell_n)$ , где  $\ell_n$  - расстояние между основаниями в  $n$ -й паре (см. рисунок):

$$\ell_n^2 = [2\varphi - R(\cos \varphi_n + \cos \varphi'_n)]^2 + R^2[\sin \varphi_n - \sin \varphi'_n]^2. \quad (I)$$

Здесь  $\varphi_n, \varphi'_n$  - углы отклонений маятников от равновесного положения ( $\varphi_n = \varphi'_n = 0$ ),  $R$  - длина маятника,  $\varphi$  - радиус спирали ( $\approx 10 \text{ \AA}$ ).

Схематическое изображение  $n$ -й пары комплементарных оснований.



Минимальное расстояние между маятниками  $\ell_0 = 2(\varphi - R)$ . Считается, что угловая зависимость  $V$  целиком определяется (I):  $V(\varphi_n, \varphi'_n) = V(\ell_n(\varphi_n, \varphi'_n))$  (это, однако, не исключает при необходимости рассмотрение зависимостей  $V$  от  $\varphi_n, \varphi'_n$  другого типа, например<sup>/5/</sup>). Потенциальная энергия крутильных колебаний маятников,  $K$ , зависит от разности углов отклонений соседних маятников вдоль нитей. В предположении взаимодействия ближайших соседей для пары маятников на одной нити имеем  $K = K(\varphi_n - \varphi_{n-1})$ , а на другой  $K = K(\varphi'_n - \varphi'_{n-1})$ .

Энергию  $K$  можно считать известной для малой разности углов  $\Delta\varphi$ :  $K = K_0(\Delta\varphi)^2/2$ ,  $K_0 = K''(0)$ . Как будет видно, при изучении динамики в рамках континуальной модели знание  $K(x)$  для всех значений  $x$  не требуется. Достаточно располагать только крутильной жесткостью  $K_0$ , которая известна из экспериментов. Сама функция  $K(x)$  удовлетворяет свойствам  $K(x) = K(-x)$ ,  $K_0 > 0$ . Момент инерции основания относительно оси вращения обозначим  $I$ . Расчет его должен основываться на распределении составляющих основание молекул и является отдельной задачей (некоторые грубые и сильно различающиеся оценки величины  $I$  приведены в [3-5]). Для простоты мы будем считать, что  $I$  примерно одинаков для всех оснований, т.е. будем рассматривать некий средний момент инерции. Он имеет вид  $I = Mr^2 + \sum_{i=1}^3 I_i \cos^2 \alpha_i$ , где  $M$  — масса основания,  $r$  — расстояние от его центра инерции до оси вращения, а  $I_i$  и  $\cos \alpha_i$  являются главными моментами инерции основания и направляющими косинусами главных осей инерции относительно оси вращения, соответственно.

С учетом сказанного выше гамильтониан такой модельной системы имеет вид

$$\mathcal{H} = \sum_n \left[ \frac{I}{2} (\dot{\varphi}_n^2 + \dot{\varphi}'_n{}^2) + V(\varphi_n, \varphi'_n) + K(\varphi_n - \varphi_{n-1}) + K(\varphi'_n - \varphi'_{n-1}) \right]. \quad (2)$$

Уравнения движения для углов  $\varphi_n$  и  $\varphi'_n$  будут

$$I \ddot{\chi}_n = K'(\chi_{n+1} - \chi_n) - K'(\chi_n - \chi_{n-1}) - \partial V / \partial \chi_n, \quad \chi_n = \left\{ \begin{array}{l} \varphi_n \\ \varphi'_n \end{array} \right\}, \quad (3)$$

где  $K'$  означает производную от  $K$  по аргументу, а  $\dot{\chi}_n$  производную по времени. Поскольку  $V = V(\varphi_n, \varphi'_n)$ , (3) представляет собой систему уравнений для  $\{\varphi_n\}$ ,  $\{\varphi'_n\}$ . Континуальный (длинноволновый) вариант системы уравнений (3),  $\varphi_n(t) \rightarrow \varphi(z, t)$ , можно компактно записать в виде

$$L\chi = 2D^{-2} \partial \bar{V} / \partial \chi, \quad L\Omega = D^{-2} \partial \bar{V} / \partial \Omega, \quad (4)$$

$$L = \partial^2 / \partial z^2 - c_0^{-2} \partial^2 / \partial t^2, \quad c_0^2 = K_0 a_0^2 / I,$$

$$D^2 = K_0 a_0^2 / 2R^2 V''(\ell_0), \quad \bar{V} = V / 4R^2 V''(\ell_0).$$

Постоянная  $a_0$  ( $\approx 3,4 \text{ \AA}$ ) здесь означает расстояние между маятниками вдоль оси  $z$ , и введены удобные переменные

$$\Phi = (\varphi - \varphi') / 2, \quad \Psi = (\varphi + \varphi') / 2 \quad (\Omega = \left\{ \begin{array}{l} \Phi \\ \Psi \end{array} \right\}). \quad (5)$$

Континуальное приближение справедливо, если  $D \gg a_0$ . Численные оценки, приведенные в [3], дают основание предполагать, что это условие для ДНК хорошо выполняется. Гамильтониан в континуальном приближении дается формулой

$$\mathcal{H} \approx \int \frac{dz}{a_0} \left\{ \frac{I}{2} (\dot{\varphi}_z^2 + \dot{\varphi}'_z{}^2) + \frac{1}{2} K_0 a_0^2 (\varphi_z^2 + \varphi'_z{}^2) + V(\varphi, \varphi') \right\}. \quad (6)$$

Поскольку в дальнейшем нас будут интересовать в основном волновые решения модели, рассмотрим случай, когда  $\varphi$  и  $\varphi'$  зависят только от комбинации  $\xi = z - vt$ . Если считать, что  $V(0,0) = -V_0$  и что граничные условия имеют вид  $\varphi = \varphi' = \varphi_\xi = \varphi'_\xi = 0$  при  $\xi \rightarrow \pm \infty$ , то из (4) после первого интегрирования получим

$$\Phi_\xi^2 + \Psi_\xi^2 = 2 \left( \frac{\xi}{D} \right)^2 (\bar{V} + \bar{V}_0), \quad \varphi_\xi^2 + \varphi'_\xi{}^2 = 4 \left( \frac{\xi}{D} \right)^2 (\bar{V} + \bar{V}_0), \quad (7)$$

с лоренцевским фактором  $\gamma = (1 - v^2 c_0^{-2})^{-1/2}$  (появление его естественно вследствие лоренц-инвариантности системы уравнений (4)). Таким образом,  $c_0$  имеет смысл максимальной скорости распространяющихся в системе волн:  $|v| < c_0$ . Если воспользоваться (7), то из (6) следует, что энергия волны, бегущей вдоль спирали, имеет простой вид

$$E = 8 V''(\ell_0) (\gamma R)^2 \int \frac{d\xi}{a_0} (\bar{V} + \bar{V}_0). \quad (8)$$

Таким образом, наиболее важной величиной в модели является потенциальная энергия  $V$ . Конкретные формулы для  $V$  и соответствующие им решения будут рассмотрены нами в отдельной работе. Однако уже сейчас видно из (4), что модель допускает частные решения в виде солитонов. Будет показано, что при некоторых вполне реалистических выборах  $V$  такие конформации возможны. Возникая в системе вследствие тепловых флуктуаций, они распространяются вдоль спирали без изменения скорости и энергии, не рассеиваются на фононах и проходят друг через друга, сохраняя свои частицеподобные свойства.

Таким образом, модель может быть положена в основу исследования различных эффектов дальнего действия в ДНК. В частности, ее можно привлечь для анализа гипотезы [1].

Какую биологическую роль могут играть солитоны в ДНК? В [5] было предложено, что движение солитонов является достаточным для открывания структуры ДНК при дупликации ДНК и транскрипции мРНК и что нет нужды рассматривать такое сложное движение, как постоянное

разматывание нитей ДНК, как это предполагается в настоящее время. Уже этот пример возможной роли солитонов делает задачу дальнейшего анализа количественных следствий вышеуказанной программы актуальной.

Отметим, что в более совершенной модели, нежели предложенная выше, необходимо будет учесть в первую очередь гибкость спирали вдоль ее оси (продольные степени свободы) и различие в массах оснований, что приведет к различию моментов инерции для различных исследуемых полинуклеотидов. Учет не рассматриваемых здесь угловых степеней свободы для оснований (см. напр. /7/) также приведет к значительному усложнению модели, что на данном этапе исследования нелинейной динамики ДНК представляется преждевременным.

Наконец несколько слов о численных значениях постоянных, выступающих в модели. При анализе литературных данных, в /3/ было, например для  $K_0$ , найдено значение  $K_0 \approx 3,2 \cdot 10^{-12}$  эрг, однако аналогичный анализ в /4,5/ привел к значению постоянной, выступающей в теории /4,5/ на месте  $K_0$ , на два порядка меньшему. Подобные противоречивые данные имеются и для абсолютного значения энергии водородных связей. Заметим, что на энергию взаимодействия между основаниями сильно влияет окружение (раствор), и в разных экспериментах ее значение сильно варьирует.

\* Мы признательны Л. В. Якушевич за обсуждение результатов на различных этапах выполнения данной работы.

#### Л и т е р а т у р а

1. Englander S.W. et al. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1980, 77, p.7222.
2. Федянин В.К., Якушевич Л.В. I Всесоюзный биофизический съезд, тезисы.Изд.АН СССР, Москва, 1982, т.1, с.47.
3. Федянин В.К., Якушевич Л.В. ОИЯИ, P17-84-359, Дубна, 1984 ; *Studia Biophysica*, 1984, 103, p. 171.
4. Yomoza S. Phys. Rev., 1983, 27A, p. 2120.
5. Yomoza S. Phys. Rev., 1984, 30A, p. 474.
6. Takeno S., Nomma S. Prog. Theor. Phys., 1983, 70, p. 308.
7. Иванов В.И. Мол. биол., 1983, 17, с. 616.

Рукопись поступила в издательский отдел  
19 мая 1986 года.

Гочев И., Лисы В., Федянин В.К.

P17-86-314

Нелинейная динамика оснований  
континуальной модели двойной спирали ДНК

Изучается динамика оснований в двойной спирали ДНК. Основания моделируются маятниками, совершающими крутильные колебания относительно сахарофосфатного остова. Построены дискретная и континуальная модели таких колебаний. Изучаются волновые решения в континуальном приближении. Указано на существование в системе солитонных конформаций и обсуждается их возможная роль.

Работа выполнена в Лаборатории теоретической физики ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна 1986.

#### Перевод авторов

Gochev I., Lisy V., Fedyanin V.K.

P17-86-314

Nonlinear Dynamics of Bases  
in a Continual Model of DNA Double Helices

The dynamics of bases in the DNA double helix is studied. The bases are modelled by physical pendula that perform torsional vibrations with respect to the sugar-phosphate backbone. The discrete and continual models of such vibrations are given. It is shown that soliton conformations can arise in the system. Their possible role is discussed.

The investigation has been performed at the Laboratory of Theoretical Physics, JINR.

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna 1986