

## Дискретные бризеры в модели ДНК Пейрара–Бишопа

© М.И. Фахретдинов, Ф.К. Закирьянов

Башкирский государственный университет,  
450074 Уфа, Россия  
e-mail: fakhretdinovmi@pochta.ru

(Поступило в Редакцию 6 марта 2012 г. В окончательной редакции 3 июля 2012 г.)

Рассмотрена модель Пейрара–Бишопа, описывающая динамику молекулы ДНК. Для данной модели получены решения в виде дискретных бризеров. Исследована динамическая устойчивость стационарных дискретных бризеров по отношению к малым возмущениям. Найденные решения можно интерпретировать как экспериментально наблюдаемые раскрытия пар оснований в двойной спирали ДНК в начальных стадиях процесса денатурации. Показано также, что в исследуемой модели молекулы ДНК возможно существование мобильных бризеров, движущихся без возмущения окружения. Численно промоделировано взаимодействие между мобильными бризерами. Проведены оценки величины барьера Пайерлса–Набаро, а также эффективной массы и скорости бризера.

Дискретные бризеры (ДБ) — локализованные периодические колебания, возникающие в дискретных нелинейных системах, в частности в квазилинейных молекулярных цепочках [1]. Одним из интересных примеров такого рода объектов является модель ДНК Пейрара–Бишопа (ПБ-модель) [2] и ее модификация — модель ДНК Пейрара–Бишопа–Доксуа (ПБД-модель) [3]. В этих моделях ДБ предшествуют возникновению „денатурационных глазков“ (denaturation bubbles) — областей разделения комплементарных цепочек в процессе плавления ДНК. Кроме того, при определенных условиях такие локализованные осцилляции могут двигаться — обычно их называют мобильными бризерами (МБ) [1]. МБ можно рассматривать как квазичастицу с некоторой эффективной массой, являющейся мерой инерции к действию внешних сил (большая эффективная масса соответствует меньшей подвижности). В реальных дискретных системах МБ могут возникать в произвольных местах молекулярной цепочки, поэтому представляет интерес рассмотрение их взаимодействия.

Одно из первых упоминаний о численном исследовании ДБ в молекуле ДНК можно найти в работе [4] 1997 г. Метод получения ДБ был разработан и изложен впервые в работе Марин, Обри [5]. В работе [4] рассматривается двухкомпонентная модель ПБ с разными константами стэкинг-взаимодействия в разных комплементарных цепочках. Получены стационарные ДБ и исследована их устойчивость. Однако параметры модели были взяты произвольно (порядка единицы) и не указана связь динамических характеристик бризера (частота, амплитуда, ширина) с реальными параметрами ДНК. В более поздней работе [6] модель ПБ была модифицирована для учета дальнедействующего диполь-дипольного взаимодействия. В работах [7,8] рассматривалась модель ПБ с модифицированным потенциалом водородных связей, учитывающим энергетический барьер для закрытия открытых водородных связей. Это позволило описать наблюдаемые в методе молекулярной динамики времена раскрытия пар оснований в наносекундном

диапазоне вместо времен раскрытия пар оснований в пикосекундном диапазоне при моделировании ДНК с обычным потенциалом Морса в классической модели ПБ [2]. Известны также работы, учитывающие действие внешней силы и диссипации, в частности, в работе [9] рассматривалась модификация ПБД-модели ДНК.

Характерной особенностью упомянутых в этом кратком обзоре работ является использование модификаций классической модели ПБ и отсутствие сопоставления модельных (безразмерных) значений параметров с реальными параметрами молекулы ДНК. Кроме того, представляет интерес получение и других характеристик ДБ, в частности эффективных масс и скоростей мобильных ДБ. В настоящей работе нами используется точный метод получения ДБ в классической ПБ-модели ДНК и исследуются динамические свойства бризеров в зависимости от параметров модели.

Как известно, ПБ-модель учитывает, что молекула ДНК состоит из двух полинуклеотидных цепочек и представляет собой две цепочки дисков, связанных друг с другом продольными и поперечными пружинами (рис. 1).

Взаимодействие между соседними узлами одной цепочки описывается гармоническим потенциалом  $k(u_n - u_{n-1})^2/2$  — для верхней и  $k(v_n - v_{n-1})^2/2$  — для нижней цепочек соответственно, где  $k$  — константа

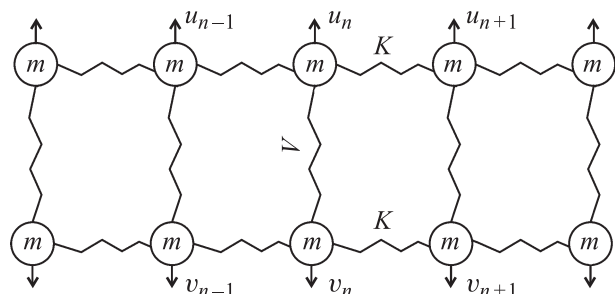


Рис. 1. Модель ДНК Пейрара–Бишопа.

взаимодействия вдоль цепи,  $u_n, v_n$  — смещение нуклеотидов массы  $m$  из положения равновесия в направлениях, показанных стрелочкой. Константа взаимодействия  $k$  и массы нуклеотидов  $m$  в классической ПБ-модели предполагаются одинаковыми вдоль цепи ДНК.

Взаимодействие между узлами разных цепочек моделирует потенциал Морса  $V(u_n - v_n) = D \{ \exp[-a(u_n - v_n)] - 1 \}^2$  — потенциал, имитирующий водородные связи, соединяющие основания комплементарных пар. Здесь  $D$  — энергия диссоциации полинуклеотидных цепочек,  $a$  — параметр, обратный длине (пространственный масштаб потенциала).

Гамильтониан ПБ-модели имеет вид

$$H = \sum_n \frac{1}{2} m (\dot{u}_n^2 + \dot{v}_n^2) + \frac{1}{2} k [(u_n - u_{n-1})^2 + (v_n - v_{n-1})^2] + D \{ \exp[-a(u_n - v_n)] - 1 \}^2. \quad (1)$$

Применим к (1) замену переменных  $x_n = (u_n + v_n)/\sqrt{2}$ ,  $y_n = (u_n - v_n)/\sqrt{2}$ . Координата  $x_n$  описывает положения центра масс пар оснований, а координата  $y_n$  — растяжение водородных связей оснований. Тогда гамильтониан (1) можно записать в следующем виде:

$$H(x_n, y_n) = \frac{1}{2} m \dot{x}_n^2 + \frac{1}{2} k (x_n - x_{n-1})^2 + \frac{1}{2} m \dot{y}_n^2 + \frac{1}{2} k (y_n - y_{n-1})^2 + D \exp(-2\sqrt{2}a y_n) [\exp(\sqrt{2}a y_n) - 1]^2. \quad (2)$$

Уравнения движения, соответствующие гамильтониану (2), имеют вид

$$\begin{cases} m\ddot{x}_n = k(x_{n-1} - 2x_n + x_{n+1}), \\ m\ddot{y}_n = k(y_{n-1} - 2y_n + y_{n+1}) - \\ - 2\sqrt{2}aD \exp(-\sqrt{2}a y_n) (1 - \exp(-\sqrt{2}a y_n)). \end{cases} \quad (3)$$

Сосредоточим внимание на решении нелинейного уравнения для  $y_n$ :

$$m\ddot{y}_n = k(y_{n-1} - 2y_n + y_{n+1}) - 2\sqrt{2}aD \exp(-\sqrt{2}a y_n) (1 - \exp(-\sqrt{2}a y_n)). \quad (4)$$

Перейдем в уравнении (4) к безразмерным времени и смещению:  $\tau = t\sqrt{Da^2/m}$ ,  $u_n = ay_n$  и вернемся к „старым“ переменным  $\tau \rightarrow t$ ,  $u \rightarrow y$ . Получим уравнение

$$\ddot{y}_n = S(y_{n-1} - 2y_n + y_{n+1}) - 2\sqrt{2} \exp(-\sqrt{2}y_n) (1 - \exp(-\sqrt{2}y_n)), \quad (5)$$

где  $S = k/Da^2$  — безразмерный параметр связи осцилляторов. Числовые параметры  $a, k, D$  в разных работах принимают разные значения:  $D = 0.33 \text{ eV}$ ,  $a = 1.8 \text{ \AA}^{-1}$ ,  $k = 0.003 \text{ eV/\AA}^2$  [2],  $D = 0.1 \text{ eV}$ ,  $a = 2 \text{ \AA}^{-1}$ ,  $k = 1.5 \text{ eV/\AA}^2$  [3], величина параметра стэкинг-взаимодействия  $k$  лежит в широком диапазоне значений

$k = 0.003 - 4.8 \text{ eV/\AA}^2$  [10]. При этом безразмерный параметр  $S$  может изменяться от 0.002 до 3.75.

Дискретные бризеры — это пространственно локализованные и периодические во времени решения нелинейной системы уравнений движения для  $y_n(t)$ , такие, что выполняются условия

$$y_n(t) = y_n(t + T_b) = y_n\left(t + \frac{2\pi}{\omega_b}\right),$$

$$y_{n \rightarrow \pm\infty} \rightarrow 0,$$

где  $T_b$  — период,  $\omega_b$  — частота бризера. Обычно для гамильтоновых систем рассматривают решения, обратимые во времени:  $y_n(t) = y_n(-t)$ , откуда следует условие  $\dot{y}_n(0) = 0$ . Необходимым условием существования дискретного бризера в системе является  $z\omega_b \neq \omega(q)$ , где  $\omega$  — частота линейного спектра системы,  $z$  — целое число.

Линейный спектр уравнения (5) имеет вид  $\omega = \sqrt{4 + 4S \sin^2(q/2)}$ . Спектр лежит в интервале  $2 < \omega < (4 + 4S)^{1/2}$ . Чтобы найти бризерные решения, нужно искать бризеры с частотами выше или ниже границы фононного спектра. Известно, что для систем с потенциалом типа Морса частота бризеров лежит ниже нижней границы фононного спектра, т.е.  $0 < \omega_b < 2$  [1].

Для того чтобы найти решения уравнения (5) в виде дискретных бризеров, можно использовать разные методы. Мы будем использовать метод Ньютона, описанный в работе [5], с помощью которого можно найти бризерные решения с высокой точностью. Для анализа возможных решений бризеров найдем решение (5) в антиконтинуальном пределе при  $S = 0$ . В этом пределе уравнение (5) переходит в систему несвязанных ангармонических осцилляторов, решая которую с соответствующими начальными условиями (6) и используя условие периодичности  $y_n(0) = y_n(T_b)$ , можно получить начальную амплитуду решения  $A$  как нули функции  $y_n(0) - y_n(T_b)$ :

$$\begin{cases} \ddot{y}_n = -2\sqrt{2} \exp(-\sqrt{2}y_n) (1 - \exp(-\sqrt{2}y_n)), \\ y_n(0) = A, \\ \dot{y}_n(0) = 0. \end{cases} \quad (6)$$

В настоящей работе рассматриваются бризеры с частотой  $\omega_b = 1.8$ . Соответствующая этой частоте начальная амплитуда решения в антиконтинуальном пределе равна  $A = 0.404$ . Используя указанные ранее численные значения параметров модели ДНК, получим бризер с частотами, лежащими в интервале 3.58–5.86 THz. Рассматривалась система с 65 узлами и периодическими граничными условиями. На рис. 2 показано решение системы (5) в виде дискретного бризера для  $S = 1.7$ . Ширина бризера составляет примерно 14 узлов.

Используя в качестве начальных условий бризерные решения, система (5) численно интегрировалась на временах от 0 до  $9000 T_b$ . Решения оставались локализованными, и для них строго выполнялось условие

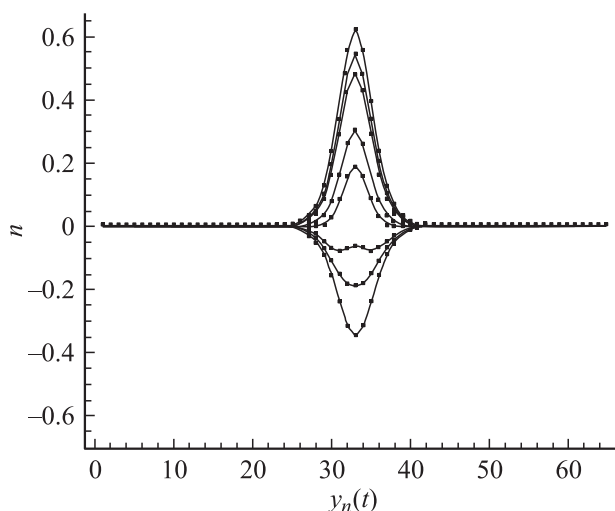


Рис. 2. Стробоскопическая картина движения бризера.

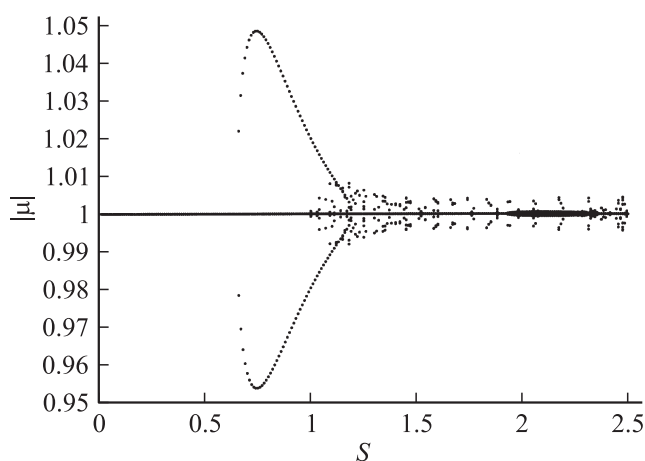


Рис. 3. Зависимость модуля мультипликаторов Флоке от параметра связи  $S$ .

периодичности  $y_n(t) = y_n(t + T_b)$  на всем промежутке времени интегрирования.

В физических приложениях имеет смысл рассматривать только решения, обладающие устойчивостью по отношению к малым возмущениям. Стандартным методом исследования устойчивости дискретных бризеров является метод Флоке [1,5,11]. На рис. 3 представлено абсолютное значение мультипликаторов Флоке  $\mu$  в зависимости от параметра связи осцилляторов  $S$ . Видно, что бризерные решения устойчивы при  $S < 0.65$ . При  $0.65 < S < 1.21$  нет устойчивых решений, а при  $S > 1.21$  есть как устойчивые, так и не устойчивые бризерные решения.

На рис. 4 показана зависимость амплитуды бризера от параметра связи. Как видно, амплитуда бризера имеет максимальное значение при определенной величине параметра связи  $S$ . Максимальная амплитуда достигается при  $S = 0.403$  и равна  $\max(y_n(0)) = 0.6724$ . Принимая

$a = 1.8 - 2 \text{ \AA}^{-1}$ , получим величину амплитуды бризера в размерных переменных  $\max(y_n(0)) = 0.33 - 0.37 \text{ \AA}$ .

Как было указано ранее, параметр  $S = k/(Da^2)$ . Принимая данные [10], получим, что для получения устойчивых бризерных решений параметр стэкинг-взаимодействия  $k$  должен лежать в интервале  $0 < k < 0.26 \text{ eV/\AA}^2$  или  $k > 0.48 \text{ eV/\AA}^2$ .

Как уже упоминалось выше, при определенных условиях в системе могут возникать мобильные бризеры (МБ). Для получения приближенных МБ используются различные методы. Наилучшим, на наш взгляд, методом является возмущение стационарного бризера мнимой частью собственного вектора, который соответствует так называемой пиннинг-моду линеаризованной задачи [11]. Альтернативный метод предлагается в работе [12], но получаемые этим методом МБ сильно излучают и имеют меньшую мобильность, чем дает метод, используемый нами. В дальнейшем мы будем использовать подход работы [11].

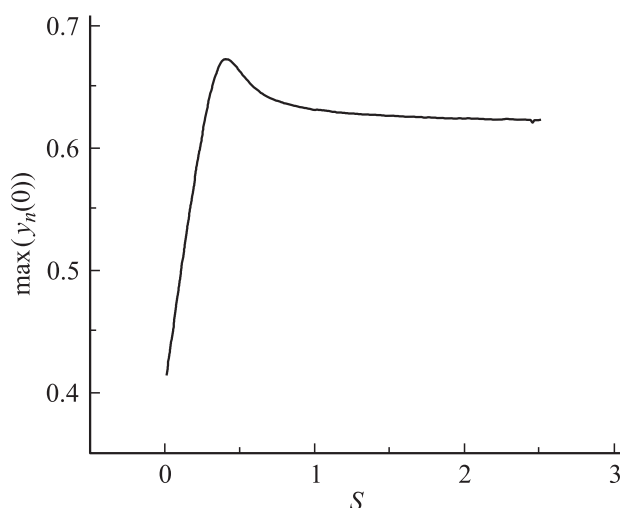


Рис. 4. Зависимость амплитуды бризера от параметра связи  $S$ .

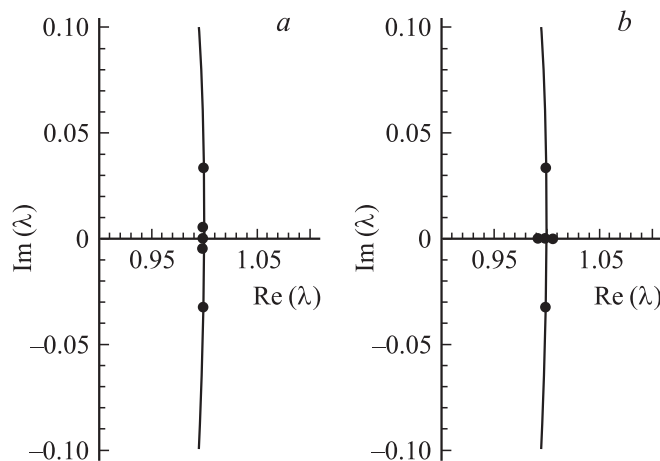


Рис. 5. Распределение мультипликаторов Флоке при  $a$  —  $S = 0.6519$ ,  $b$  —  $S = 0.6520$ .

Пиннинг-мода — это асимметричная локализованная мода, возникающая при приближении изолированной пары собственных значений мультипликаторов Флоке к реальной оси (рис. 5). Для исследуемой модели это происходит при значении параметра  $S = 0.6519$  (рис. 5, *a*), что соответствует значению  $k = 0.69 \text{ eV/\AA}^2$  при использовании численных значений параметров модели из работы [2] и  $k = 0.26 \text{ eV/\AA}^2$  при использовании данных [3]. Видно, что при значении параметра  $S = 0.6520$  данные собственные значения располагаются на вещественной оси, и брызренное решение теряет устойчивость (рис. 5, *b*).

Возмущение брыззера берется в виде

$$\begin{pmatrix} y'_n \\ \dot{y}'_n \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} y_n \\ 0 \end{pmatrix} + \lambda \begin{pmatrix} 0 \\ \delta p_n \end{pmatrix},$$

где  $y_n$  — решение в виде стационарного брыззера.  $\delta p_n$  — нормализованная „скоростная“ часть собственного вектора пиннинг моды,  $\lambda$  — параметр, определяющий величину возмущения. Кинетическая энергия, добавляемая к брыззеру в результате такого возмущения, равна  $\lambda^2/2$ . Соответствующая скорость МБ будет пропорциональна  $\lambda$ . Поэтому для описания динамики МБ можно ввести понятие эффективной массы  $m^*$  через соотношение  $m^*v^2/2 = \lambda^2/2$ , где  $v$  — скорость брыззера. Эффективная масса является мерой инерции брыззера к действию внешних сил. Чем больше величина эффективной массы  $m^*$ , тем меньше мобильность МБ.

Введем понятие локальной энергии на сайте с номером  $n$   $E_n = y_n^2/2 + S[(y_{n+1} - y_n)^2 + (y_n - y_{n-1})^2]/2 + [1 - \exp(-\sqrt{2}y_n)]^2$  и центра энергии  $X_E = \sum_n (nE_n)/H$ . На рис. 6 показаны зависимости эволюции центра энергии брыззера в зависимости от величины возмущения  $\lambda$ . Видно, что МБ движутся с постоянной скоростью. При значениях  $\lambda > 0.4$  движение МБ становится неравномерным. При  $\lambda_{cr} = 0.0002322$  МБ прекращает свое поступательное движение, колеблясь вблизи стационарного состояния. Величина  $E_{PN} = \lambda_{cr}^2/2 = 2.69584 \cdot 10^{-8}$  называется потенциальным барьером Пайерлса–Набарро.

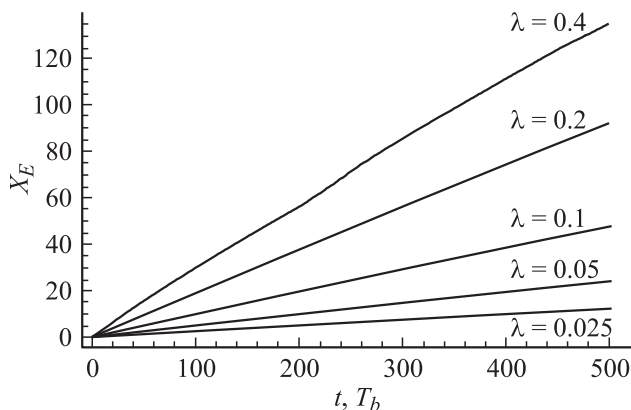


Рис. 6. Центр энергии МБ в модели ПБ в зависимости от  $\lambda$ .

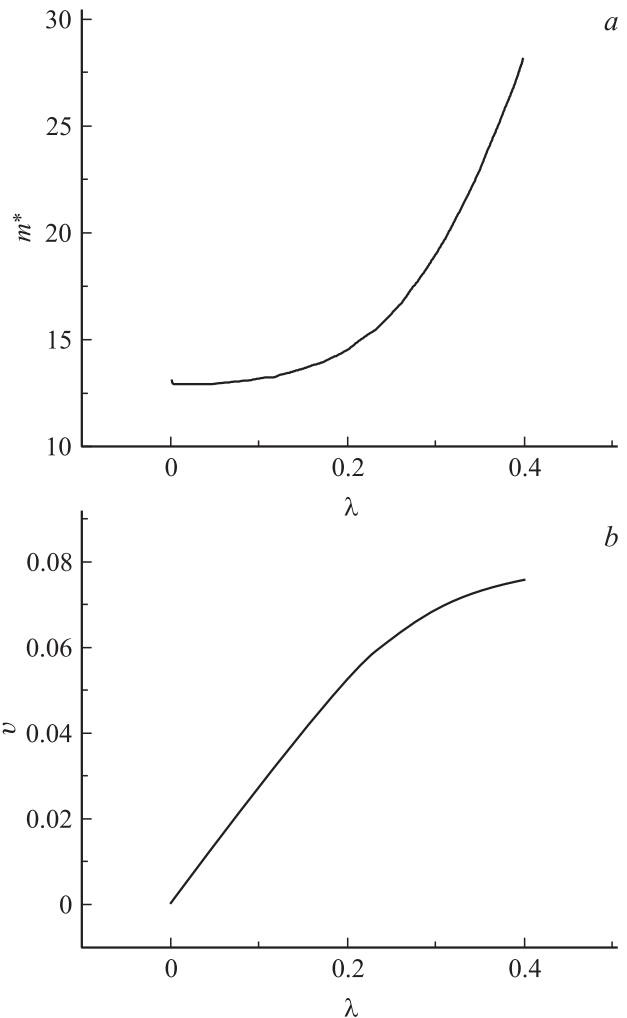


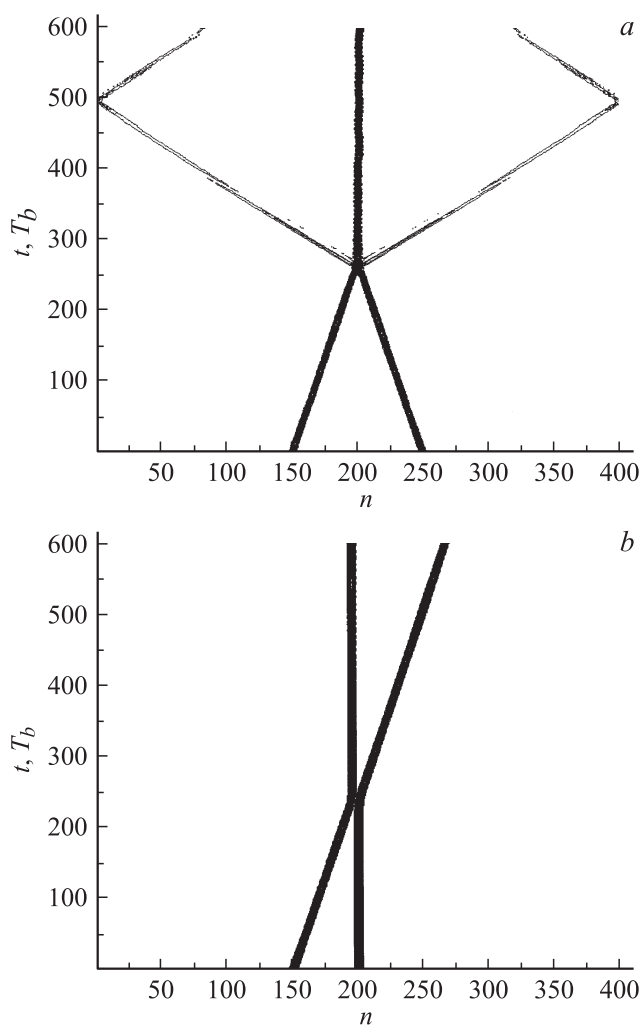
Рис. 7. Эффективная масса и скорость МБ в зависимости от  $\lambda$ .

Она определяет энергию, необходимую МБ для начала движения в дискретной цепочке.

На рис. 7 показана эффективная масса (7, *a*) и скорость (7, *b*) МБ в зависимости от величины возмущения  $\lambda$ . Скорость дана в узлах на единицу модельного времени. Возьмем максимальную скорость брыззера, равную  $v = 0.0755$  узлов, за единицу времени при  $\lambda = 0.4$  (при больших значениях возмущения  $\lambda$  МБ движется неравномерно). Если примем данные работы [3], то получим скорость брыззера примерно 92 м/с.

При столкновении МБ, движущихся навстречу друг другу, происходит их взаимодействие, порождающее брыззер, сопровождаемый фоновым излучением (рис. 8, *a*). При столкновении покоящегося и движущегося брыззера МБ продолжает свое движение, а стационарный брыззер приобретает некоторую скорость и становится МБ (рис. 8, *b*).

Таким образом, в настоящей работе была рассмотрена модель Пейрара–Бишопа, описывающая динамические свойства молекулы ДНК через растяжения ее водородных связей. Показано, что для известных из литературы



**Рис. 8.** Столкновение мобильных бризеров в модели ПБ,  $\lambda = 0.2$ .

значений параметров молекулы ДНК в данной модели возможны решения в виде дискретных бризеров. Построены решения в виде ДБ для безразмерного значения частоты  $\omega_b = 1.8$ , что при подстановке значений параметров модели [2,3] соответствует частотам 3.58–5.86 THz. Исследована динамическая устойчивость бризеров по отношению к малым возмущениям. Для бризеров с рассмотренным значением частоты устойчивые решения возможны, когда параметр стэкинг-взаимодействия  $k$  лежит в интервале  $0 < k < 0.26 \text{ eV/\AA}^2$  или  $k > 0.48 \text{ eV/\AA}^2$ . Найденные решения можно интерпретировать как экспериментально наблюдаемые раскрытия пар оснований в двойной спирали ДНК в начальных стадиях процесса денатурации [2,3].

Показано, что в исследуемой модели ДНК возможно существование МБ, движущихся без возмущения окружения. При определенном значении параметра стэкинг-взаимодействия в дискретной цепочке уменьшается потенциал Пайерлса–Набарро — энергетический барьер, необходимый для начала движения бризера, и становит-

ся возможным возбудить движение МБ с постоянной скоростью.

Численно продемонстрировано взаимодействие между МБ. При столкновении МБ, движущихся навстречу друг другу, происходит их взаимодействие, порождающее бризер, сопровождаемый фоновым излучением. При столкновении покоящегося и движущегося бризера МБ продолжает свое движение, а стационарный приобретает некоторую скорость и становится мобильным. МБ ответственны за перенос энергии в молекулярных системах и могут быть также интерпретированы как предвестники репликации и транскрипции в молекуле ДНК [2,3].

### Список литературы

- [1] Flash S., Gorbach A.V. // Phys. Rep. 2008. Vol. 467. P. 1–116.
- [2] Peyrard M., Bishop A.R. // Phys. Rev. Lett. 1989. Vol. 62. P. 2755.
- [3] Dauxois T. // Phys. Lett. A. 1991. Vol. 159. P. 390–395.
- [4] Forinash K., Cretegny T., Peyrard M. // Phys. Rev. E. 1997. Vol. 55. P. 4740.
- [5] Marin J.L., Aubry S. // Nonlinearity. 1996. Vol. 9. N 6. P. 1501.
- [6] Cuevas J., Archilla J.F.R., Gaididei Yu.B., Romero F.R. // Physica D. 2002. Vol. 163. P. 106–126.
- [7] Peyrard M., Cuesta-Lopez S., James G. // J. Biol. Phys. 2009. Vol. 35. N 1. P. 73–89.
- [8] James G., Levitt A., Ferreira C. // Appl. Analysis. 2010. Vol. 89. N 9. P. 1447–1465.
- [9] Maniadi P., Alexandrov B.S., Bishop A.R., Rasmussen K.O. // Phys. Rev. E. Vol. 33. P. 011 904–1–4.
- [10] Zdravkovic S., Sataric M.V. // J. Comput. and Theor. Nanoscience. 2010. Vol. 7. N 10. // P. 2031–2035.
- [11] Chen D., Aubry S., Tsironis G. // Phys. Rev. Lett. 1996. Vol. 77. P. 4776.
- [12] Alvarez A., Romero F.R., Cuevas J., Archilla J.F.R. // Lecture Notes of the Institute for Computer Sciences, Social Informatics and Telecommunications Engineering. 2009. Vol. 4. Part 1. P. 411–416.