

## Исследование бризерной динамики ДНК в модели с нелокальной связью между нуклеотидными парами

Гераськин Е.И.<sup>\*1</sup>, Лахно В.Д.<sup>2</sup>, Четвериков А.П.<sup>1</sup>, Шигаев А.С.<sup>\*\*2</sup>

<sup>1</sup>Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, Саратов, Россия

<sup>2</sup>Институт математических проблем биологии – филиал ИПМ имени М.В. Келдыша РАН, Пуццино, Россия

**Аннотация.** Предложен вариант модели Пейярда – Бишопа – Доксуа, в котором учтён частично делокализованный характер стэкинг-взаимодействий ДНК. Показано, что нелокальный inter-site потенциал способен приводить к повышению локальной кооперативности открывания баббл и увеличению числа синхронно открывающихся смежных нуклеотидных пар при его зарождении. Изучен процесс формирования и распространения мобильных бризеров, возбуждаемых за счет начальных смещений нескольких нуклеотидных пар. Установлено, что учет в модели ПБД нелокальной связи приводит, при сохранении остальных параметров модели, к уменьшению скорости мобильного бризера и повышению вероятности нуклеации пузырька денатурации.

**Ключевые слова:** ДНК, мобильный бризер, стэкинг-взаимодействия, баббл, нуклеация, модель Пейярда – Бишопа – Доксуа.

### ВВЕДЕНИЕ

Макромолекулярные ДНК являются одним из наиболее перспективных материалов для создания нанобиоэлектронных устройств [1–4]. Наряду с поляронным механизмом транспорта заряда в ДНК ([5–7]) в последнее время активно обсуждаются возможные механизмы проводимости, основанные на нелинейности комплементарных водородных связей в нуклеотидных парах и не требующие внешнего электрического поля [8–10].

Перенос заряда мобильными дискретными бризерами, способными захватывать электроны и перемещать их на значительные расстояния, исследован в рамках квантово-классической модели Пейярда – Бишопа – Доксуа – Холстейна (ПБДХ) [11]. Показано, что скорость бризеров и, соответственно, захваченных электронов, увеличивается с ростом их энергии до тех пор, пока при превышении некоторого энергетического порога не начинают образовываться открытые состояния в виде пузырьков денатурации (бабблов) [11]. Баббл представляет собой ряд смежных пар оснований с разорванными водородными связями и частично или полностью разрушенным стэкинг-взаимодействием [12]. Нарушение стэкинга оснований, характерное, в общем случае, для любых типов открытого состояния ДНК, способно блокировать перенос заряда, являясь естественным ограничением его транспорта.

К тому же, следует учесть, что модель Пейярда – Бишопа – Доксуа – Холстейна разработана на основе модели Пейярда – Бишопа – Доксуа (ПБД) [13]: уравнения движения последней совпадают с классической подсистемой модели ПБДХ. Модель ПБД обладает двумя существенными недостатками. Во-первых, это превалирующая односайтовая нуклеация пузырька денатурации с  $N=1$ , где  $N$  – минимальное

\*gerasijask@yandex.ru

\*\*shials@rambler.ru

нуклеационное число, то есть количество открывающихся смежных пар оснований, с которых начинается зарождение пузырька [12]. Известно, что в результате перекрывания р-орбиталей при контакте плоскостей азотистых оснований  $\pi$ -электроны частично делокализованы по всей стопке оснований [14, 15]. Такая делокализация, наряду с жёсткостью сахарофосфатного остова ДНК является фактором, определяющим нуклеационное число. Свойство  $N = 1$  кажется естественным, однако находится в противоречии с многочисленными данными, косвенно указывающими на типичное для реальной ДНК свойство  $N > 1$  [12].

Во-вторых, как следствие, константы равновесия для реакции образования пузырьков при  $N = 1$  в рамках модели ПБД получаются завышенными на несколько порядков [16], а степень их гетерогенности в гетерополимерной (то есть, включающей как АТ-, так ГЦ-пары, расположенные нерегулярно) ДНК – не более половины порядка. В то же время, результаты экспериментальных исследований показывают, что данная гетерогенность превышает 2 порядка [17, 18].

Поскольку нуклеация (зарождение) бабблов, как любой химический процесс, подчиняется уравнению Аррениуса, ввод в модель свойства  $N > 1$  представляется естественным способом решения обеих проблем. Даже повышение  $N$  с 1 до 3 приведёт к расширению диапазона числа комплементарных Н-связей, разрывающихся при нуклеации баббла, с 2–3 до 4–9, поскольку АТ-пара связана двумя Н-связями, а ГЦ-пара – тремя.

В данной работе представлены результаты исследования динамики модифицированной модели ПБД, в которой предполагается возможность превалирующей неодносайтовой нуклеации бабблов. Исследован один из вариантов ввода условия  $N > 1$  – через нелокальность стэкингового взаимодействия, учитывающую состояние целого ряда смежных сайтов. Показана возможность регулирования нуклеационной длины пузырька и определены условия преимущественной нуклеации многосайтовых пузырьков ( $N > 1$ ) в гомогенной ДНК. Проведено исследование условий формирования мобильных бризеров в ДНК и их характеристик в рамках модифицированной модели.

## 1. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПЕЙЯРДА – БИШОПА – ДОКСУА С НЕЛОКАЛЬНОЙ СВЯЗЬЮ

### 1.1. Уравнения движения модифицированной модели

Попытки решить проблему высоких констант равновесия для образования пузырьков денатурации и их слабой гетерогенности в гетеродуплексе в рамках модели ПБД предпринимались неоднократно [19–21]. Они действительно привели к некоторому улучшению согласия данных моделирования и результатов экспериментальных исследований, однако добиться кардинального соответствия указанных характеристик фактически не удалось. В то же время, предположение о том, что  $N > 1$ , даже в простой термодинамической модели привело к серьёзному улучшению соответствия результатов моделирования и целого ряда экспериментальных данных [22].

За счет чего многосайтовая (т.е., в определенной мере, «коллективная») нуклеация может превалировать над односайтовой? Первым естественным предположением является гипотеза о возможной дополнительной нелокальности связей между нуклеотидными парами в цепочке, ведущая к модификации соответствующего потенциала связи (inter-site потенциала) без изменений комплементарных Н-связей в нуклеотидных парах.

В основе приближенной модели Пейярда – Бишопы – Доксуа [13] лежит гамильтониан:

$$H_{lat} = \sum_n \left\{ \frac{1}{2} M (\dot{w}_n^2 + \dot{v}_n^2) + V_n(w_n, v_n) + W_n(w_{n,n-1}, v_{n,n-1}) \right\}, \quad (1)$$

где  $M$  – масса нуклеотида,  $w_n$  и  $v_n$  – смещения двух нуклеотидов в  $n$ -ой нуклеотидной паре от положений равновесия, точка означает дифференцирование по времени, а соответствующие величины – скорости нуклеотидов в  $n$ -ой нуклеотидной паре. Потенциал  $V_n$  описывает взаимодействие частиц в  $n$ -ой нуклеотидной паре. Это так называемый on-site потенциал [13]. Потенциал  $W_n$  описывает взаимодействие смежных нуклеотидных пар с номерами  $n$  и  $n - 1$ , то есть стэкинг-взаимодействие, и известен как inter-site потенциал.

При введении стандартных переменных [8–10]

$$x_n = (w_n + v_n) / \sqrt{2}, y_n = (w_n - v_n) / \sqrt{2}, \quad (2)$$

и использовании потенциала Морзе для описания связи частиц нуклеотида

$$V_n = D(e^{-2\sigma y_n} - 2e^{-\sigma y_n}), \quad (3)$$

а также параболического потенциала с поправкой, определяющей нелинейность силы стэкинг-взаимодействия

$$W_n = \frac{k}{2} (y_n - y_{n-1})^2 \left[ 1 + \rho e^{-\alpha(y_n + y_{n-1})} \right], \quad (4)$$

гамильтониан переписывается в виде

$$H = \sum_n \left\{ \frac{1}{2} M \dot{y}_n^2 + D(e^{-2\sigma y_n} - 2e^{-\sigma y_n}) + \frac{k}{2} (y_n - y_{n-1})^2 \left[ 1 + \rho e^{-\alpha(y_n + y_{n-1})} \right] \right\}, \quad (5)$$

где параметры  $D$  и  $\sigma$  определяют глубину потенциальной ямы и коэффициент жёсткости потенциала Морзе, соответственно,  $k$  – коэффициент жесткости стэкингового потенциала, а параметры  $\rho$  и  $\alpha$  задают нелинейность силы стэкинг- взаимодействия пар оснований.

В предлагаемой модификации модели нелокальность стэкинг потенциала (в результате частичной делокализованности  $\pi$ -электронов) и жёсткость сахарофосфатного остова ДНК учитываются посредством представления inter-site потенциала в форме:

$$W_n = \frac{k}{2} (y_n - y_{n-1})^2 \left[ 1 + \rho e^{-\alpha(Ay_{n+1} + y_n + y_{n-1} + Ay_{n-2})} \right]. \quad (6)$$

Здесь  $A$  – дополнительный безразмерный параметр модели, характеризующий нелокальность стэкинговой связи.

В этом случае гамильтониан (5) преобразуется к виду:

$$H = \sum_n \left\{ \frac{1}{2} M \dot{y}_n^2 + D(e^{-2\sigma y_n} - 2e^{-\sigma y_n}) + \frac{k}{2} (y_n - y_{n-1})^2 \left[ 1 + \rho e^{-\alpha(Ay_{n+1} + y_n + y_{n-1} + Ay_{n-2})} \right] \right\}, \quad (7)$$

Тогда уравнения движения частиц в каждой нуклеотидной паре можно записать следующим образом:

$$\ddot{q}_n + \Gamma \dot{q}_n = e^{-q_n} (e^{-q_n} - 1) - \omega_{\text{bond}}^2 \frac{\partial W}{\partial q_n}, \text{ где}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial W}{\partial q_n} = & (q_n - q_{n-1}) \left[ 1 + \rho e^{-\alpha(Aq_{n+1} + q_n + q_{n-1} + Aq_{n-2})} \right] + \frac{1}{2} (q_n - q_{n-1})^2 \left[ -\alpha \rho e^{-\alpha(Aq_{n+1} + q_n + q_{n-1} + Aq_{n-2})} \right] + \\ & + (q_n - q_{n+1}) \left[ 1 + \rho e^{-\alpha(Aq_{n+2} + q_{n+1} + q_n + Aq_{n-1})} \right] + \frac{1}{2} (q_{n+1} - q_n)^2 \left[ -\alpha \rho e^{-\alpha(Aq_{n+2} + q_{n+1} + q_n + Aq_{n-1})} \right] + \\ & + \frac{1}{2} (q_{n+2} - q_{n+1})^2 \left[ -\alpha A \rho e^{-\alpha(Aq_{n+3} + q_{n+2} + q_{n+1} + Aq_n)} \right] + \frac{1}{2} (q_{n-1} - q_{n-2})^2 \left[ -\alpha A \rho e^{-\alpha(Aq_n + q_{n-1} + q_{n-2} + Aq_{n-3})} \right] \end{aligned} \quad , (8)$$

Здесь учтено, что движения нуклеотидов в каждой паре симметричны относительно продольной оси молекулы,  $q_n = \sigma y_n$  – безразмерное смещение  $n$ -го нуклеотида от положения равновесия  $y_{n0} = 0$ . Точка теперь обозначает производную по безразмерному времени  $\tau = \omega_M t$ , причем производная имеет смысл безразмерной скорости;  $\omega_M = (2\sigma^2 D \cdot M^{-1})^{1/2}$  – частота линейных колебаний нуклеотидов около положения равновесия, а  $\omega_{\text{bond}} = (k \cdot M^{-1})^{1/2} / \omega_M$  – безразмерная частота линейных колебаний нуклеотидов вдоль комплементарных водородных связей (так называемые stretched oscillations), способных распространяться вдоль оси ДНК.

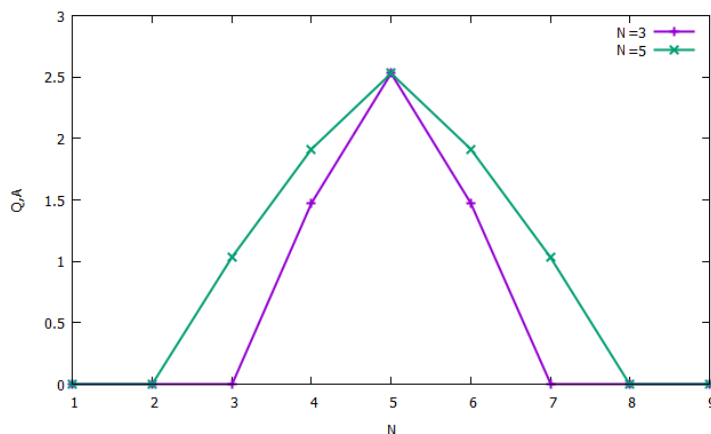
Коэффициент  $\alpha$  теперь имеет смысл нормированного коэффициента ( $\alpha \rightarrow \alpha/\sigma$ ) вследствие введения безразмерного смещения (координаты)  $q$ ; коэффициент трения  $\Gamma \ll 1$  добавлен стандартным образом (см. [5, 6, 9, 10]) в уравнения для учета разного рода малых потерь энергии частиц при движении.

Поскольку процесс распространения бризеров – явление принципиально нелинейное, решение соответствующих уравнений движения проводилось посредством численного решения дифференциальных уравнений методом Рунге – Кутты четвертого порядка с шагом интегрирования 0.001–0.0001.

## 1.2. Параметризация модифицированной модели

Строго говоря, в рамках модели ПБД невозможно однозначно сформулировать критерий «открытости» нуклеотидной пары. В отличие от типовых термодинамических моделей, в которых состояние пары оснований описывается бинарной переменной (так называемые nearest-neighbor models), «выход» потенциальной энергии на плато в потенциале Морзе происходит весьма плавно. Следовательно, невозможно однозначно зафиксировать момент «выхода» и определить  $N$ , а значит, и отследить соответствие критерию  $N > 1$ .

Разумное решение данной проблемы связано с численным критерием формы открывающегося пузырька. Выполнение такого критерия легко отслеживать на стадии предварительной параметризации модифицированной модели, выполняемой на модельном гомогенном олигомере ДНК длиной не более 9 пар оснований с ковалентно связанными концевыми парами, если предполагать, что  $N$  не превышает пяти. Численный алгоритм поиска пузырька с наименьшей энергией основывается на постепенном увеличении смещения центрального (пятого) сайта олигомера  $y_5$ , которое рассматривается как задаваемый параметр  $Q$ . При этом отслеживается отношение  $Q$  к координатам соседних оснований  $y_4$  и  $y_6$ . К примеру, для небольших значений  $Q$  свойство  $y_4 = y_6 < 0.5Q$  указывает на то, что пузырёк имеет астроидную форму: при этом нуклеационное число считается равным единице,  $N = 1$ . Переход к синусоидной форме пузырька с  $y_4 = y_6 > 0.5Q$  соответствует  $N = 3$ . На рисунке 1 показаны пузырьки с  $N = 3$  и  $N = 5$  для модельного олигомера из АТ-пар. Исследования нуклеационных свойств «статических» пузырьков выполнялись для интервалов значений  $0.5 \leq \rho \leq 2$ ,  $0 \leq A \leq 2$  и  $1 \text{ \AA} \leq Q \leq 2.7 \text{ \AA}$ .

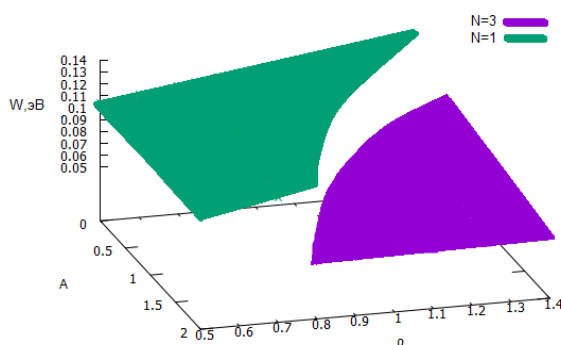


**Рис. 1.** Схема модельного АТ-олигонуклеотида и пузырьков синусоидной формы с нуклеационными числами  $N = 3$  и  $N = 5$  при различных параметрах модели;  $Q = 2.5 \text{ \AA}$ . По оси абсцисс – номер нуклеотидной пары; первая и последняя пары связаны не-Н-связями, а ковалентно.

Значения остальных параметров модели ПБД соответствовали при данном исследовании традиционно используемым при моделировании гетерогенной ДНК с 1998 года [23]:  $D_{AT} = 0.05 \text{ эВ}$ ,  $a_{AT} = 4.2 \text{ \AA}^{-1}$  для АТ-пар и  $D_{GC} = 0.075 \text{ эВ}$ ,  $a_{GC} = 6.9 \text{ \AA}^{-1}$  для GC-пар; параметры стэкинг-взаимодействия:  $k = 0.025 \text{ эВ} \cdot \text{\AA}^{-2}$  и  $\alpha = 0.35 \text{ \AA}^{-1}$ .

### 1.3. Условия преимущественного возбуждения многосайтовых бабблов

В ходе предварительных исследований нуклеационных свойств ДНК в рамках модифицированной модели было обнаружено, что переход от односайтовой нуклеации к трехсайтовой при росте  $Q$  сопровождается некоторым снижением потенциальной энергии открывающегося пузырька в момент смены его формы с астроидной на синусоидную. Значения  $Q$ , при которых происходит рост количества открывшихся сайтов, зависят от ключевых параметров модифицированной модели –  $A$  и  $\rho$ . На рисунке 2 показаны области преимущественной реализации односайтовой и трехсайтовой нуклеаций на плоскости параметров  $(A, \rho)$  для поли-АТ олигомера при значении  $Q = 1.9 \text{ \AA}$ . Хорошо видно, что при выраженной кооперативности, соответствующей высоким значениям  $\rho$ , многосайтовая нуклеация может происходить даже для  $A = 0$ , то есть даже в обычной модели ПБД.



**Рис. 2.** Нуклеационное число  $N$  как функция параметров  $A$  и  $\rho$  при  $Q = 1.9 \text{ \AA}$ .

Оптимизация модели может быть в этом случае сведена к максимальному снижению значения  $Q$ , при котором меняется нуклеационное число – идеально, до значений  $y_5$  в диапазоне  $0.5\text{--}0.7 \text{ \AA}$ , что соответствует области наибольших производных энергии по координате в потенциале Морзе. С другой стороны, при малых значениях  $\rho$  многосайтовая нуклеация практически не возникает. Это вполне согласуется, хотя и

косвенно, с результатами работы [13] о резком кооперативном фазовом переходе при плавлении ДНК в модели ПБД в отличие от модели Пейярда – Бишопа, в которой невозможно воспроизвести такой переход.

## 2. ВОЗБУЖДЕНИЕ БРИЗЕРОВ В МОДИФИЦИРОВАННОЙ МОДЕЛИ ПЕЙЯРДА – БИШОПА – ДОКСУА

Исследуем теперь возможность возбуждения мобильных бризеров в модифицированной модели, имея в виду возможность захвата и транспорта ими заряда вдоль молекулы, предсказанными на основе изучения и моделирования динамики обычной модели ПБДХ [8–10]. Будем рассматривать области значений параметров, близкие к определенным ранее в качестве оптимальных для модели ПБДХ [8]. Поэтому, прежде чем переходить к анализу результатов численных экспериментов, приведем некоторые численные оценки параметров и характеристик ДНК. Если исходить из того, что  $D = 0.04$  эВ,  $\sigma = 4.45 \text{ \AA}^{-1}$  [20], а  $m = 300$  а. е. м, то  $\omega_M \approx 7.1 \cdot 10^{12} \text{ с}^{-1}$ . Вместо часто упоминаемого значения  $k = 0.06$  эВ/Å, которому соответствует значение  $\omega_{bond} \approx 0.2$ , будем рассматривать молекулу с более жесткой связью между нуклеотидными парами:  $k = 0.24$  эВ/Å и  $\omega_{bond} \approx 0.4$ . Это обеспечивает условия существования мобильных бризеров, как показано в работе [8]. Кроме того, с учетом стандартных пространственных характеристик ДНК (расстояние между нуклеотидными парами  $a = 0.34$  нм, радиус  $R = 1$  нм) и использования в качестве единицы времени  $\Delta t = 1/\omega_M = 0.14 \cdot 10^{12} \text{ с}^{-1}$  ясно, что единичной безразмерной скорости вдоль оси молекулы соответствует скорость  $2.43 \cdot 10^3$  м/с. При этом безразмерной единице смещения нуклеотидов в поперечной плоскости  $q$  соответствует величина  $\Delta y = \sigma^{-1} = 2.2 \cdot 10^{-11}$  м и единичная поперечная скорость  $\Delta y/\Delta t \approx 161$  м/с. Из этого следует, что максимальное отклонение от положения равновесия не может превышать значения  $|q| = 44.5$ , что, как показано ниже, в проведенных численных экспериментах выполняется с большим запасом.

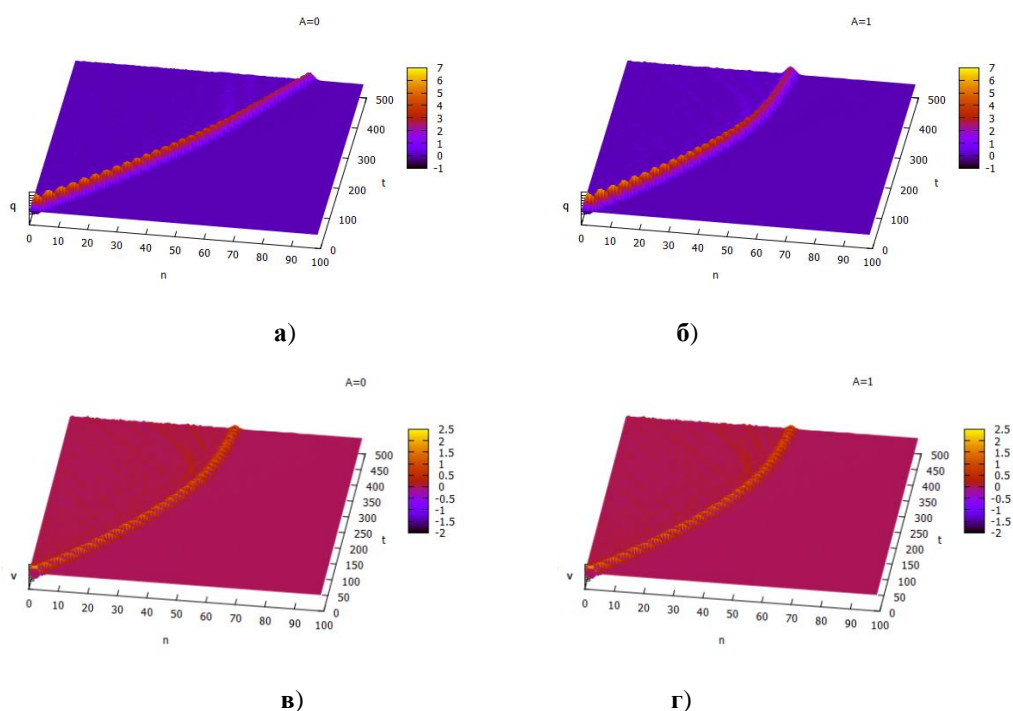
Пусть в начальный момент времени  $K$  смежных нуклеотидных пар вблизи закрепленного конца молекулы получают одинаковый, достаточно сильный, начальный импульс, направленный к оси молекулы. В последующий момент времени нуклеотиды в каждой паре сближаются, а затем отдаляются друг от друга. Затем процесс периодически повторяется. При определенном выборе параметров колебательное возбуждение группы нуклеотидных пар может смещаться вдоль оси молекулы: при малой энергии возбуждения – в виде линейных волн (фононов), а при существенной энергии, не превышающей, однако энергию возникновения бабблов – в виде локализованных нелинейных возбуждений – мобильных дискретных бризеров.

На рисунке 3 представлены результаты моделирования переноса возбуждения в рамках традиционной ( $A = 0$ ) и модифицированной ( $A = 1$ ) моделей ПБД в виде временных зависимостей координат  $q_n$  и скоростей  $v_n$  нуклеотидов. Показано поведение системы при существенном начальном возмущении трех пар, приобретающих безразмерные скорости  $v_1 = v_2 = v_3 = -2$ . Нумерация нуклеотидных пар начинается с нуля: для нулевой и последней пар заданы условия  $q_n = 0$  и, соответственно,  $v_n = 0$ .

Такие стандартные количественные характеристики, как частоту  $\omega_{br}$  и декремент бризера, нетрудно оценить из зависимости кинетической энергии от времени, а скорость бризера  $v_{br}$  – из наклона его траектории. Видно, что в обоих случаях формируются хорошо локализованные мобильные бризеры (МБ). Характеристики их распространения на начальных участках траекторий почти не отличаются – это свидетельствует о том, что известные результаты исследования динамики мобильных бризеров, выполненные в рамках классической модели ПБД [8], сохраняют силу. Напомним, что скорость бризера определяет проводимость молекулы, а частота показывает, насколько сильно уменьшается частота колебаний нуклеотидов вследствие нелинейности сил потенциала

Морзе, связывающих нуклеотиды в каждой паре [8]. Поскольку движение бризера в целом неравномерно, оценка скорости проводилась на начальном участке траектории с почти равномерным движением. Для определенности во всех случаях выбирался участок траектории  $1 < n < 30$ .

В то же время, из данных более тщательного количественного анализа следует, что учет нелокального взаимодействия приводит к тому, что мобильный бризер в модели с нелокальным взаимодействием распространяется медленнее, чем аналогичный бризер в стандартной модели ПБД с такими же значениями параметров. Например, за время  $t = 200$  бризер на рисунке 3,а проходит дистанцию примерно  $37$  межпарных расстояний  $a$ , а на рисунке 3,б – только примерно  $34 a$ . На этом этапе бризеры лишь слабо замедляются за счет малых потерь энергии, возникающих вследствие слабого возмущения цепочки позади бризера с высокой энергией.



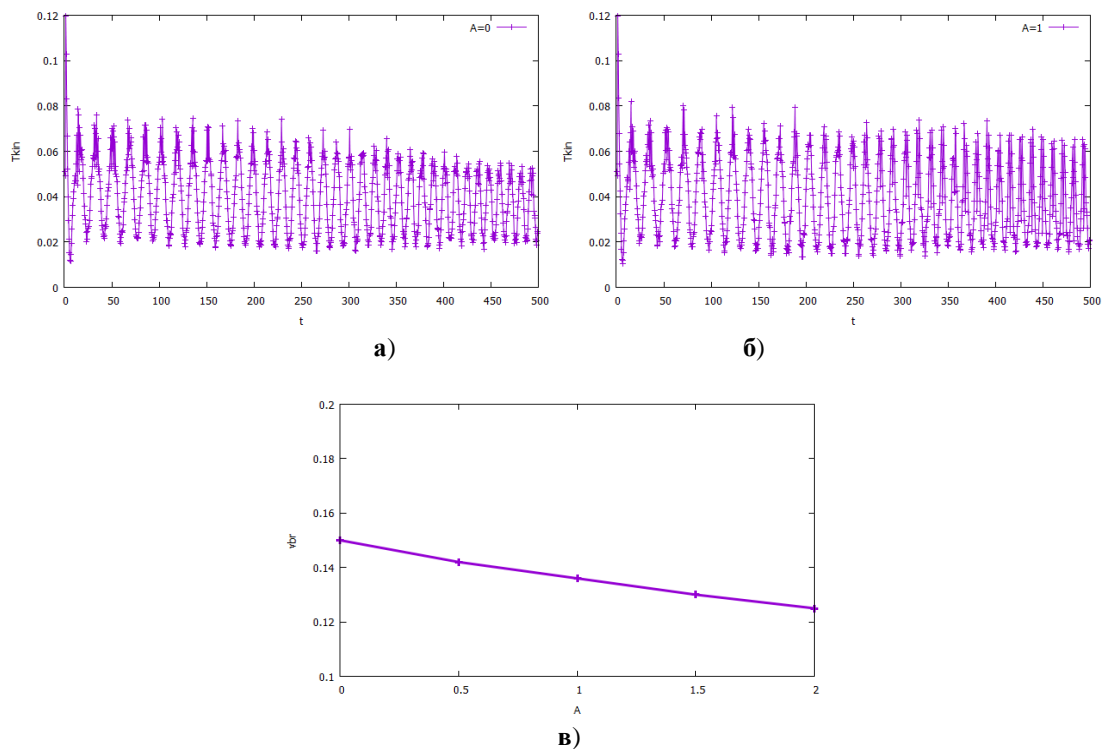
**Рис. 3.** Мобильный бризер в ДНК с закрепленными концами при  $v_1 = v_2 = v_3 = -2$ . Эволюция распределений: **а), б)** – смещений  $q_n(t)$  и **в), г)** – скоростей  $v_n(t)$  в традиционной ( $A = 0$ ) и модифицированной ( $A = 1$ ) версиях модели ПБД.  $\omega_{\text{bond}} = 0.4$ ,  $\rho = 0.5$ ,  $\alpha = 0.08$ ,  $\Gamma = 0.001$ ,  $N_L = 100$ ,  $t = 500$ .

Из рисунка 3 хорошо видно, что с течением времени оба бризера замедляются, и, в конце концов, останавливаются в некоторых конечных точках траектории. Данные точки соответствуют максимальной дальности перемещения МБ в обоих случаях. Нетрудно видеть, что бризер в модифицированной модели ПБД теряет энергию быстрее, а максимальная длина его перемещения меньше, чем в модели с локальной связью. Причина более медленного распространения бризера в первой модели связана с тем, что при нелокальной связи реализуется тенденция выравнивания скоростей сайтов в бризере. Бризер хорошо «бежит» только в том случае, когда существует достаточно выраженный градиент скоростей у составляющих его сайтов. Поэтому введение нелокальной связи скорее способствует образованию маломобильных пузырьков, у которых градиент скоростей и смещений сайтов небольшой.

В частности, при большом значении параметра  $A = 2$  бризер перестает распространяться вдоль молекулы уже через время  $t = 250$  после старта, пройдя всего  $35$

межнуклеотидных расстояний. После этого он трансформируется в немобильный бризер, который через некоторое время прекращает существование, рассеивая энергию вдоль решетки.

В модели с нелокальным взаимодействием образовавшийся локализованный мобильный «кластер», обладающий свойствами мобильного бризера, движется со скоростью  $v_{br} \approx 0.14$  при  $A = 1$ , что близко к скорости бризера  $v_{br} \approx 0.15$ , рассчитанной в рамках модели с локальным взаимодействием. С ростом параметра  $A$  в широком диапазоне от 0 до 2 безразмерная скорость бризера  $v_{br}$  падает от 0.15 до 0.125, т.е. примерно на 17 % – см. рис. 4.



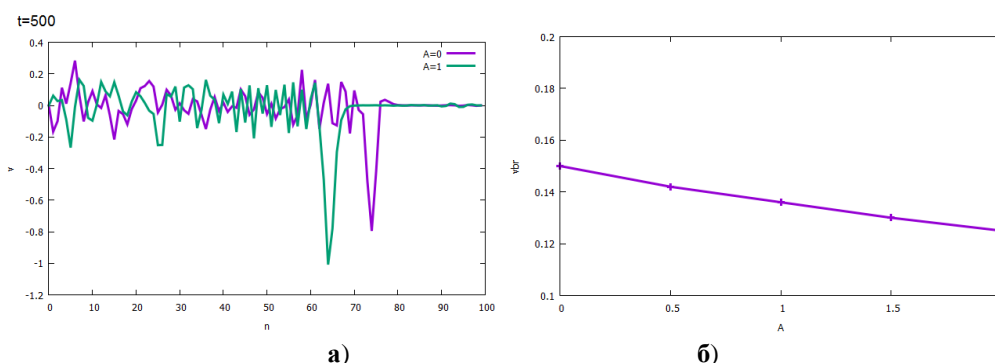
**Рис. 4.** Зависимость кинетической энергии  $T_{kin}(t)$  цепочки: **а)** модель ПБД, **б)** модифицированная модель ПБД при  $A = 1$ ; **в)** зависимость скорости бризера  $v_{br}$  от величины параметра  $A$  в модифицированной модели ПБД ( $A = 0$  соответствует традиционной модели ПБД).  
 $\omega_{bond} = 0.4$ ,  $\rho = 0.5$ ,  $\alpha = 0.08$ ,  $\Gamma = 0.001$ ,  $N_L = 100$ ,  $t = 500$ ;  $v_1 = v_2 = v_3 = -2$ .

Частота колебаний мобильного бризера также изменяется (растет) по мере распространения бризера – поэтому для определенности оценивалась частота на начальном участке траектории. В модели с локальным взаимодействием она составляет  $\omega_{br} = 0.38$ ; в модели с нелокальным взаимодействием  $\omega_{br} = 0.34$  при  $A = 1$ , как это следует из рисунка 4. Таким образом, изменение частоты колебаний также свидетельствует об ослаблении сил взаимодействия между нуклеотидными парами при учете нелокального взаимодействия. Аналогичная динамика процессов в модели с нелокальной связью наблюдается и при неодинаковых начальных возмущениях скорости в кластере из трех частиц:  $v_1 = -2$ ;  $v_2 = -1.5$ ;  $v_3 = -1$ .

Несмотря на то, что энергия начального возбуждения в этом случае ниже, чем в рассмотренном выше эксперименте с равномерным распределением скоростей в начальном возбуждении ( $2^2/2 + 1.5^2/2 + 1^2/2 = 3.625$  по сравнению с  $2^2/2 + 2^2/2 + 2^2/2 = 6$ ), такой мобильный бризер с неравномерным профилем начальной скорости существует гораздо дольше и распространяется на большее расстояние. Объясняется это тем, что начальное распределение скоростей гораздо лучше соответствует распределению скоростей в мобильном бризере – поэтому бризер теряет



гораздо меньше энергии в процессе «перестройки» начального возбуждения в бризер. В частности, об этом можно судить по распределению скорости вдоль цепочки в последний момент времени – для бризера, формирующегося из начального распределения с неравномерным профилем, флуктуации скорости частиц позади бризера не превышают значения 0.2 (см. рис. 5).



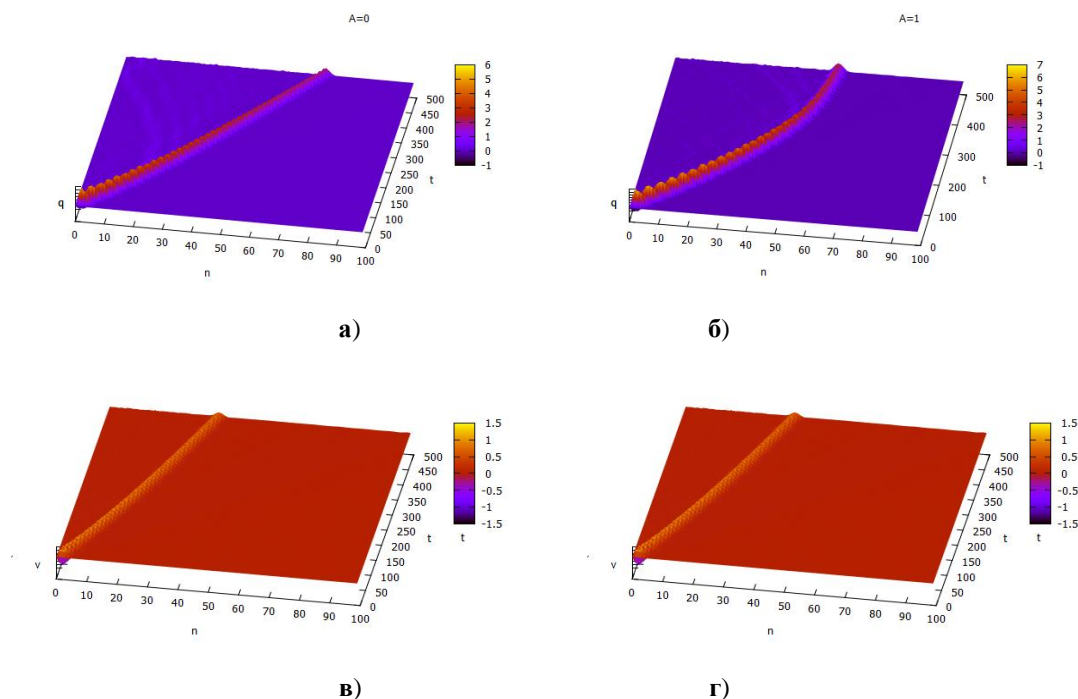
**Рис. 5. а)** Распределение скоростей в конечный момент симуляции  $t = 500$  для модели ПБД (синим цветом) и модифицированной модели ПБД при  $A = 1$  (фиолетовым цветом); **б)** зависимость скорости бризера  $v_{br}$  от величины параметра  $A$  модифицированной модели ПБД (значение  $A = 0$  соответствует «традиционной» модели);  $\omega_{bond} = 0.4$ ,  $\rho = 0.5$ ,  $\alpha = 0.08$ ,  $\Gamma = 0.001$ ,  $N_L = 100$ ,  $t = 500$ ;  $v_1 = -2$ ,  $v_2 = -1.5$ ,  $v_3 = -1$ .

При малом начальном идентичном возмущении скорости трех частиц,  $v_1 = v_2 = v_3 = -1$ ; в моделях с локальной и нелокальной связями бризеры за одинаковое время  $t = 500$  проходят приблизительно одинаковое расстояние  $l = 40$  и их скорости равны  $v_{br} \approx 0.08$  – это существенно ниже, чем в рассмотренных выше случаях. Объяснение данного эффекта заключается в том, что начальная (кинетическая) энергия возбуждения в последнем случае существенно ниже (в 4 раза, например, по сравнению с первым рассмотренным выше случаем). Поэтому нелинейность сил связи в нуклеотидных парах и взаимодействия между парами также ниже, а скорость бризера падает почти линейно с уменьшением его энергии.

При дальнейшем уменьшении величины начального возмущения низкие скорости частиц в молекуле и отсутствие флуктуаций приводят к тому, что динамика мобильных бризеров становится практически одинаковой в моделях с локальной и нелокальной кооперацией, поскольку разница между моделями обусловлена разными нелинейными поправками в потенциале взаимодействия. С уменьшением энергии возбуждения нелинейные поправки в обоих случаях уменьшаются (соответствующие экспоненциальные множители в обоих случаях близки к единице) и разница в поведении моделей практически исчезает.

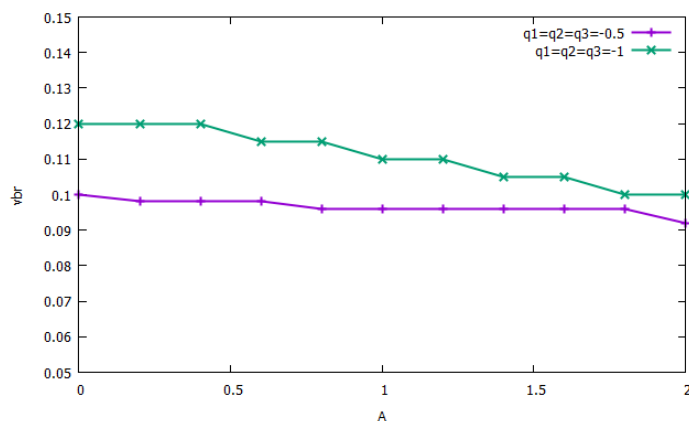
Мобильные бризеры возбуждаются в ДНК и при возмущении координат (то есть, задаваемых начальных отклонениях от положения равновесия) частиц в нуклеотидных парах. Если в начальный момент времени несколько смежных нуклеотидных пар вблизи закрепленного конца молекулы сжимаются или растягиваются, то также формируются бризеры, которые начинают двигаться вдоль оси молекулы. В первом случае, при одинаковом сжатии трех нуклеотидных пар ( $q_1 = q_2 = q_3 = -1$ ), обеспечивающем существенную энергию начального возмущения, формируется узкий мобильный бризер, проходящий дистанцию 70 межпарных расстояний со скоростью  $v_{br} = 0.14$ .

При этом, в модифицированной модели за то же время  $t = 500$  он проходит дистанцию 55 межпарных расстояний со скоростью  $v_{br} = 0.11$  (см. рис. 6).



**Рис. 6.** Мобильный бризер в ДНК с закрепленными концами при начальном «сжатии» фрагмента молекулы ( $q_1 = q_2 = q_3 = -1$ ). Эволюция распределений: **а), б)** – смещений  $q_n(t)$  и **в), г)** – скоростей  $v_n(t)$  для модели ПБД (слева) и модифицированной модели ПБД при умеренном значении параметра  $A = 1$  (справа).  $\omega_{\text{bond}} = 0.4$ ,  $\rho = 0.5$ ,  $\alpha = 0.08$ ,  $\Gamma = 0.001$ ,  $N_L = 100$ ,  $t = 500$ .

Если же начальное сжатие трех пар, а соответственно, и начальная энергия, малы ( $q_1 = q_2 = q_3 = -0.5$ ), то так же, как и случае с небольшим начальным возмущением скоростей трех пар (см. выше), динамика бризера в модифицированной модели практически не отличается от динамики в классической модели. При этом за время  $t = 500$  бризеры проходят дистанцию  $l = 50$  межпарных расстояний и имеют скорость  $v_{br} = 0.1$  – это меньше, чем при отклонениях трех пар с  $q_1 = q_2 = q_3 = -1$  (рис. 7).



**Рис. 7.** Зависимость скорости мобильного бризера  $v_{br}$  от величины параметра  $A$  в модифицированной модели ПБД ( $A = 0$  соответствует «традиционной» модели) при начальных смещениях  $q_1 = q_2 = q_3 = -1$  (зеленым)  $q_1 = q_2 = q_3 = -0.5$  (фиолетовым).  $\omega_{\text{bond}} = 0.4$ ,  $\rho = 0.5$ ,  $\alpha = 0.08$ ,  $\Gamma = 0.001$ ,  $N_L = 100$ ,  $t = 500$ .

Таким образом, из анализа динамики мобильных бризеров, возбуждаемых за счет начального возмущения скорости или смещения нуклеотидов в трех смежных парах в модифицированной модели ПБД, можно сделать вывод, что нелокальность связи приводит к уменьшению разницы в значениях скорости и смещений частиц в области

бризера и ослаблению в нем сил взаимодействия. Это выражается в уменьшении скорости бризера и его частоты колебаний по сравнению с этими величинами в модели с локальной связью. Разница почти незаметна в слабо-нелинейном режиме, но растет с увеличением энергии возбуждения и повышением роли нелинейности сил связи между нуклеотидами в паре и сил взаимодействия между нуклеотидами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложена и исследована модифицированная модель Пейярда – Бишопа – Доксуа, в которой учтён частично делокализованный характер стэкинг-взаимодействий, поддерживающих структуру ДНК. Показано, что нелокальность потенциала межпарных взаимодействий приводит к увеличению кооперативности процесса нуклеации пузырька денатурации, повышая число синхронно открывающихся нуклеотидных пар с одной до трёх и более. Возможная модификация математического описания комплементарных Н-связей в нуклеотидных парах при этом не учитывалась.

В рамках модифицированной модели изучен процесс формирования и распространения мобильных бризеров, возбуждаемых за счет начальных смещений ряда нуклеотидных пар, находящихся вблизи одного из зафиксированных концов моделируемого полинуклеотида, из положения равновесия. Проведено сравнение рассчитанных значений скоростей и частот колебаний мобильных бризеров в обеих моделях. Проведён сравнительный анализ поведения возмущений разной амплитуды.

Установлено, что учет в модели ПБД нелокальной связи приводит, при сохранении остальных параметров модели, к уменьшению скорости мобильного бризера и повышению вероятности нуклеации пузырька денатурации. Однако, возможно, что подобное нелинейное «смягчение» потенциала межпарного взаимодействия может быть скомпенсировано повышением жёсткости «стэкинговой пружины»  $k$ , причём без потери у новой модели свойства многосайтовой нуклеации пузырька денатурации.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект РНФ № 16-11-10163) и Российского фонда фундаментальных исследований (проект РФФИ № 19-07-00406-«а»).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Triberis G.P., Dimakogianni M. DNA in the material world: electrical properties and nano-applications. *Recent Patents on Nanotechnology*. 2009. V. 3. P. 135–153
2. *Nanobioelectronics-for Electronics, Biology, and Medicine*. Eds. Offenhauser A., Rinaldi R. Springer Science & Business Media, 2009.
3. Lakhno V.D. DNA Nanobioelectronics. *International Journal of Quantum Chemistry*. 2008. V. 108. P. 1970–1981.
4. Lakhno V.D., Sultanov V.B. Baseline logical elements on the basis of DNA. *International Journal of Quantum Chemistry*. 2008. V. 108. P. 1913–1920.
5. Коршунова А.Н., Лахно В.Д. Быстрое формирование движущегося поляронного состояния в однородной молекулярной полинуклеотидной цепочке конечной длины. *Препринты ИПМ им. М.В.Келдыша*. 2018. № 231. 22 с.
6. Lakhno V.D., Korshunova A.N., Formation of stationary electronic states in finite homogeneous molecular chains. *Math. Biol. Bioinf.* 2010. V. 5. P. 1–29. doi: [10.17537/2010.5.1](https://doi.org/10.17537/2010.5.1)
7. Conwell E.M., Rakhmanova S.V. Polarons in DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2000. V. 97. P. 4556–4560.
8. Четвериков А.П., Сергеев К.С., Лахно В.Д. Захват и транспорт зарядов в ДНК мобильными дискретными бризерами. *Мат. биол. и биоинф.* 2018. Т. 13. С. 1–12. doi: [10.17537/2018.13.1](https://doi.org/10.17537/2018.13.1).

9. Chetverikov A.P., Ebeling W., Lakhno V.D., Shigaev A.S., Velarde M.G. *Eur. Phys. J. B*. 2016. V. 89. P. 101111.
10. Chetverikov A.P., Ebeling W., Lakhno V.D., Velarde M.G. Discrete-breather-assisted charge transport along DNA-like molecular wires. *Physical Review E*. 2019. V. 100. P. 052203
11. Chakraborty T. Charge Migration in DNA. *Nano Science and Technology*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2007.
12. Шигаев А.С., Пономарёв О.А., Лахно В.Д. Теоретические и экспериментальные исследования открытых состояний ДНК. *Мат. биол. и биоинф.* 2013. Т. 8. С. 553–664. doi: [10.17537/2013.8.553](https://doi.org/10.17537/2013.8.553).
13. Dauxois T., Peyrard M., Bishop A.R. Entropy-driven DNA denaturation. *Physical Review E*. 1993. V. 47. P. R44–R47.
14. Tewari A.K., Dubey R. Emerging trends in molecular recognition: utility of weak aromatic interactions. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2008. V. 16. P. 126–143.
15. Gago F. Stacking Interactions and Intercalative DNA Binding. *Methods*. 1998. V. 14. P. 277–292.
16. Ares S., Kalosakas G. Distribution of Bubble Lengths in DNA. *Nano Letters*. 2007. V. 7. P. 307–311.
17. Choi C.H., Kalosakas G., Rasmussen K.O., Hiromura M., Bishop A.R., Usheva A. DNA dynamically directs its own transcription initiation. *Nucleic Acids Research*. 2004. V. 32. P. 1584–1590.
18. Kalosakas G., Rasmussen K.O., Bishop A.R., Choi C.H., Usheva A. Sequence-specific thermal fluctuations identify start sites for DNA transcription. *Europhysics Letters*. 2004. V. 68. P. 127–133.
19. Alexandrov B.S., Gelev V., Monisova Y., Alexandrov L.B., Bishop A.R., Rasmussen K.O., Usheva A. A nonlinear dynamic model of DNA with a sequence-dependent stacking term. *Nucleic Acids Research*. 2009. V. 37. P. 2405–2410.
20. Alexandrov B.S., Gelev V., Yoo S.W., Alexandrov L.B., Fukuyo Y., Bishop A.R., Rasmussen K.O., Usheva A. DNA dynamics play a role as a basal transcription factor in the positioning and regulation of gene transcription initiation. *Nucleic Acids Research*. 2010. V. 38. P. 1790–1795.
21. Alexandrov B.S., Valtchinov V.I., Alexandrov L.B., Gelev V., Dagon Y., Bock J., Kohane I.S., Rasmussen K.O., Bishop A.R., Usheva A. DNA Dynamics Is Likely to Be a Factor in the Genomic Nucleotide Repeats Expansions Related to Diseases. *PLoS One*. 2011. V. 6. P. 1–6.
22. Kantorovitz M.R., Rapti Z., Gelev V., Usheva A. Computing DNA duplex instability profiles efficiently with a two-state model: trends of promoters and binding sites. *BMC Bioinformatics*. 2010. V. 11. № 1. P. 604. doi: [10.1186/1471-2105-11-604](https://doi.org/10.1186/1471-2105-11-604).
23. Campa A., Giansanti A. Melting of DNA oligomers: dynamical models and comparison with experimental results. *Journal of Biological Physics*. 1999. V. 24. P. 141–155.

Рукопись поступила в редакцию 02.04.2020, переработанный вариант поступил 27.05.2020.  
Дата опубликования 10.06.2020.

# Investigation of DNA Breather Dynamics in A Model with Non-Local Inter-Site Interaction

Geraskin E.I.<sup>1</sup>, Lakhno V.D.<sup>2</sup>, Chetverikov A.P.<sup>1</sup>, Shigaev A.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Saratov National Research State University n.a. N.G. Chernyshevsky, Saratov, Russia*

<sup>2</sup>*Institute of Mathematical Problems of Biology RAS, Keldysh Institute of Applied Mathematics of Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russia*

**Abstract.** A variant of the Peyrard-Bishop-Dauxois model is proposed, which takes account of the partially delocalized nature of DNA stacking interactions. It is shown that the nonlocal nature of the inter-site potential can lead to an increase in the local cooperativity of the base pairs' opening an increasing in the number of simultaneously opening adjacent nucleotide pairs during the denaturation bubble's nucleation. The process of the formation and propagation of mobile breathers excited by the initial displacements of a number of nucleotide pairs has been studied. It is revealed that taking account of the non-local coupling in the Peyrard-Bishop-Dauxois model, while maintaining the remaining parameters of the model, leads to a decrease in the speed of the mobile breather and an increase in the probability of nucleation of the denaturation bubble.

**Key words:** DNA, mobile breather, stacking interactions, denaturation bubble, nucleation, Peyrard-Bishop-Dauxois model.