УДК 530.182.1

МОДЕЛИРОВАНИЕ ДВИЖЕНИЯ КОНФОРМАЦИОННЫХ ВОЗМУЩЕНИЙ В МОЛЕКУЛЕ ДНК С УЧЕТОМ ДЕЙСТВИЯ РНК-ПОЛИМЕРАЗЫ

© Ф. К. Закирьянов^{1*}, В. Ю. Мельников¹, Г. Т. Закирьянова²,
Г. К. Галина¹, Л. Ф. Закирьянова²

¹ Башкирский государственный университет
Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32.

² Башкирский государственный медицинский университет
Россия, Республика Башкортостан, 450000 г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Тел.: +7 (347) 229 96 45.

*Email: farni@rambler.ru

В работе исследована динамика движения конформационных возмущений в однородной и неоднородной моделях молекулы ДНК под воздействием РНК-полимеразы (РП). Показано, что в однородных и неоднородных цепочках наблюдаются решения в виде движущихся бризеров. С ростом начальных скоростей время превращения начальных возмущений в виде двухсолитонных решений в движущиеся бризеры уменьшается. Показано, что в однородных цепочках наблюдается замедление движения бризера из-за взаимодействия ДНК с РП. В неоднородных цепочках благодаря РП солитон не подвергается пиннингу. Динамика солитона с учетом РП полностью зависит от начальной скорости РП и не зависит от скорости начального возмущения, а также не чувствительна к неоднородности молекулы ДНК.

Ключевые слова: конформационная динамика ДНК, солитоны, бризеры.

Нуклеиновые кислоты играют основную роль в сохранении и реализации генетической информации. ДНК – одна из важнейших молекул в живых организмах, которая отвечает за хранение и передачу генетической информации, записанной в виде определенной последовательности нуклеотидов в двойной спирали. При считывании информации с молекулы ДНК в процессе взаимодействия с белками возникает так называемое открытое состояние (open state), в котором происходит разрыв водородных связей комплементарных полинуклеотидных оснований и движение транскрипционного пузыря (transcription bubble) вдоль цепочки. Такой пузырь представляет собой небольшую (~10 пар оснований) расплетенную область двойной спирали ДНК (рис. 1), которая возникает в результате взаимодействия РНК-полимеразы (РП) с промоторной обла-

стью ДНК на стадии инициации процесса транскрипции [1].

Более тридцати пяти лет назад Инглэндер с соавторами выдвинул идею о том, что солитоны являются удобным математическим образом, подходящим для описания конформационных изменений в процессе функционирования ДНК [2]. Позже началась активная разработка мезоскопических моделей динамики ДНК, которые в настоящее время можно условно разделить на две основные группы:

1) РВ-модели, в которых открытое состояние молекулы ДНК описывается смещением азотистых оснований в направлении, перпендикулярном оси ДНК [3–4].

2) Y-модели, в которых открытое состояние описывается вращением азотистых оснований вокруг сахара-фосфатного остова [5–6].

Рис. 1. Схема процесса транскрипции [1].

Подавляющее большинство ранее проведенных исследований имели дело с одиночной молекулой ДНК. Этого достаточно в определенных случаях, например, при рассмотрении денатурации ДНК с использованием модели РВ, исследовании дискретных бризеров [7] или при изучении влияния внешних воздействий на динамику ДНК [8]. Но, например, в транскрипции ДНК участвует и РП, без которой описание процесса не будет полным. Поэтому, основной проблемой моделирования является необходимость учета участия РП в транскрипции ДНК, что довольно сильно усложняет модель.

Целью данной работы является исследование упрощенной модели динамики ДНК с учетом взаимодействия с РП.

Методика моделирования.

С точки зрения физики молекула ДНК представляет собой сложную динамическую систему, состоящую из большого числа связанных и определенным образом расположенных в пространстве атомов и атомных групп. Такая система не статична, а обладает внутренней подвижностью, обусловленной воздействием температуры, столкновением с молекулами раствора, взаимодействием с белками. Среди множества внутренних движений ДНК мы выделим только один вид движений – угловые колебания азотистых оснований вокруг сахарофосфатных цепочек. Именно эти движения вносят наиболее существенный вклад в раскрытие пар оснований, расплетание двойной спирали и образование транскрипционного пузыря.

Механический аналог для вращательных движений оснований ДНК был предложен в работе [2]: для этой цели они использовали простую механическую систему, состоящую из цепочки связанных маятников, причем каждый маятник может вращаться только в плоскости, перпендикулярной оси цепочки (рис. 2). Такая система была впервые построена Скоттом для демонстрации распространения нелинейных волн [9].

Рис. 2. Схема модели ДНК

Для простоты мы ограничимся рассмотрением вращательных движений только в одной из двух цепочек ДНК и будем рассматривать вторую це-

почку только как источник некоторого стабилизирующего потенциального поля.

Вращательное движение n -го маятника механической системы описывается уравнением

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

где $\varphi_n(t)$ – угловое отклонение n -го маятника от положения равновесия, K – крутильная жесткость горизонтальной нити, m и l – масса маятника и его длина, соответственно, g – гравитационная постоянная. Если предположить, что интересующие нас решения являются гладкими функциями, то уравнение можно переписать в континуальном приближении

$$I\varphi_{tt} = Ka^2\varphi_{zz} - mgl \sin\varphi,$$

где $I = ml^2$. После ренормировки уравнение приобретает вид

$$\varphi_{ZZ} - \varphi_{TT} = \sin\varphi,$$

где $Z = (mgl/Ka^2)^{1/2}z$; $T = (g/l)^{1/2}t$. Таким образом, получаем, что вращательные движения маятников в механической модели описываются хорошо известным уравнением синус-Гордона.

Учитывая аналогию между вращательными движениями оснований ДНК и вращательными движениями маятников, полем, образованным второй цепочкой ДНК и гравитационным полем в механической модели, упругостью сахарофосфатного остова, в работе [2] сделан вывод о том, что вращательные движения оснований также могут быть описаны уравнением синус-Гордона, а солитоноподобные решения этого уравнения, имеющие форму кинков и антикинков, будут описывать открытые состояния ДНК (рис. 3).

$$\varphi_{\text{antikink}}^{\text{kink}}(Z, T) = 4 \arctg \left\{ \exp \left[\frac{Z - vT - Z_0}{\sqrt{1 - v^2}} \right] \right\},$$

где v – скорость солитона; Z_0 – произвольная константа.

Такое решение описывает конформационные возмущения, возникающие при взаимодействии ДНК и РП в процессе транскрипции. Воздействие РП на некоторую часть ДНК вызывает вращение пар азотистых оснований и образование открытого состояния ДНК.

Также открытые состояния могут быть описаны двухсолитонным решением в виде совокупности кинка и антикинка:

$$\varphi(Z, T) = 4 \arctg \left\{ \frac{\text{sh} \left(\frac{\Delta v(T - vZ)}{\sqrt{1 - \Delta v^2} \sqrt{1 - v^2}} \right)}{\Delta v \text{ch} \left(\frac{Z - vT}{\sqrt{1 - \Delta v^2} \sqrt{1 - v^2}} \right)} \right\},$$

где Δv – разность скоростей кинка и антикинка.

Рис. 3. Решение уравнения синус-Гордона в виде кинка и качественная картина, отвечающая этому решению

Рис. 4. Двухсолитонное решение уравнения синус-Гордона и качественная картина, отвечающая этому решению.

Известно, что двухсолитонные решения энергетически менее выгодны, чем односолитонные решения типа кинка [10]. В то же время, с точки зрения топологии, такие решения более предпочтительны, чем односолитонные, так как их топологические заряды равны нулю. Поэтому в дальнейшем в данной работе наше внимание будет сосредоточено именно на двухсолитонных решениях (рис. 4).

Объектом моделирования были выбраны 1) однородные последовательности оснований в АТ- и ГЦ-цепочках, которые можно синтезировать искусственно, и 2) неоднородная последовательность плазмиды рТТQ18 – кольцевой замкнутой ДНК, которая широко используется в генной инженерии для переноса генетической информации и генетических манипуляций (рис. 5).

Рис. 5. Плазмида рТТQ18.

Последовательность нуклеотидов промотора:

1 GCGCCCAATA CGCAAACCGC CTCTCCCCGC GCGTTGGCCG ATTCATTAAT GCAGAATTAA
 61 TTCTCATGTT TGACAGCTTA TCATCGACTG CACGGTGCAC CAATGCTTCT GCGTCAGGC
 121 AGCCATCGGA AGCTGTGGTA TGGCTGTGCA GGTCGTAAAT CACTGCATAA TTCGTGTGCG
 181 TCAAGGCGCA STCCCGTTCT GGATAATGTT TTTGCGCCG ACATCATAAC GGTTCGTGCA
 241 AATATTCTGA AATGAGCTGT TGACAAATTA TCATCGGCTC GTATAATGTG TGGAAATTGTG
 301 AGCGGATAAC AATTTACAC AGGAAACAGC GATGAATTCG AGCTCGGTAC CCGGGGATCC

Последовательность плазмиды имеет длину 4563 пары оснований и содержит 4 функциональные области: промотор (Pr), терминатор (Term) и две кодирующие области (CDS-1 и CDS-2). В данной работе была выбрана последовательность нуклеотидов промотора, выделенная полужирным шрифтом.

Простейшее описание взаимодействия ДНК с РП может быть таким [11]: РП присоединяется к ДНК и движется вдоль нее. Присоединение происходит в специфической области (промотора) и захватывает несколько последовательностей оснований. Положение центра масс полимеразы вдоль цепи ДНК обозначим $\xi(t)$. Область присоединения удовлетворяет неравенству $|n - \xi| \leq k$, где n – это номер сайта, а k – число сайтов от центра присоединения РП до края области присоединения.

Взаимодействие ДНК с РП описывается потенциалом W :

$W = W_0 R$, где $R = \begin{cases} 1, & \text{в области присоединения} \\ 0, & \text{вне области присоединения} \end{cases}$

$R(\xi, n) = \theta[k^2 - (\xi - n)^2]$, где θ – функция Хэвисайда.

$W_0(\varphi)$ описывает эффект от присоединения РП к ДНК. Поскольку при этом происходит разрыв водородных связей комплементарных оснований и образование открытого состояния, то это должен

быть потенциал с минимумом при $\varphi = \pi$, например, $W(\varphi) = K_r \cos \varphi$.

В случае однородной Y-модели [11] уравнения движения принимают вид:

$$\{ml^2\ddot{\varphi}_n = K(\varphi_{n+1} - 2\varphi_n + \varphi_{n-1}) - mgl \sin \varphi_n + k_r R(\xi, n) \sin \varphi_n$$

Предполагая, что РП движется вдоль ДНК с постоянной скоростью v , что справедливо в случае избытка АТФ, уравнение движения центра масс РП имеет вид: $\xi(t) = \xi_0 + vt$.

Результаты и их обсуждение

С использованием разработанной нами программы расчетов получены следующие результаты.

Динамика двухсолитонного возбуждения в однородной цепи

Рассмотрим отдельно движение двухсолитонного решения в однородных АТ- и ГЦ-цепочках.

АТ-цепочка. После начала движения через некоторый момент времени наблюдается превращение солитона в бризер, который продолжает идти в том же направлении и достигает границы (рис. 6). При увеличении начальной скорости время процесса преобразования солитона в бризер и достижения границы уменьшается.

Рис. 6. «Стробоскопическая» картина процесса преобразования солитона в движущийся бризер на АТ-цепочке ($v = 0.4$).

Рис. 6 (продолж.). «Стробоскопическая» картина процесса преобразования солитона в движущийся бризер на АТ-цепочке ($\nu = 0.4$)

Рис. 7. «Стробоскопическая» картина процесса преобразования солитона в движущийся бризер на ГЦ-цепочке ($\nu = 0.4$).

На ГЦ-цепочке движения солитона и преобразования в бризер происходят аналогичным образом, что и в предыдущей последовательности. Однако эти процессы осуществляются медленнее. Это связано с тем, что АТ-пары связаны двумя водородными связями, а ГЦ – тремя связями, и для этого нужно приложить больше энергии, чтобы разорвать их. Следовательно, время движения солитона и превращение в бризер увеличивается (рис. 7).

Динамика двухсолитонного возбуждения в неоднородной цепи

Как говорилось ранее, в качестве примера неоднородной цепи была выбрана часть кольцевой ДНК плазмиды рТТQ18 – промотор (Pr).

Движение солитона в неоднородной цепи зависит от начальных параметров. Возьмем, к примеру, параметры $v = 0.4$.

Из рис. 8 видно, что солитон не только превратился в движущийся бризер, но и постепенно затухал, передавая свою энергию всей системе, тем самым теряя свою локализованность. Такое поведение можно объяснить наличием потенциала Пайерлса-Набарро в дискретных системах [12]. Кроме того, при увеличении начальной скорости время преобразования в бризер и затухания уменьшается.

Рис. 8. «Стробоскопическая» картина процесса преобразования солитона в движущийся бризер в промоторе плазмиды рТТQ18 ($v = 0.4$)

Воздействие РНК-полимеразы на двухсолитонное решение

Рассмотрим отдельно движение двухсолитонного решения в однородных АТ- и ГЦ-цепочках и в неоднородном промоторе с воздействием РП.

На *рис. 9* представлено движение двухсолитонного решения УСГ в однородной АТ- цепочке молекул под действием РП. В результате мы получаем движущийся бризер.

На *рис. 10* представлено движение двухсолитонного решения УСГ в однородной ГЦ-цепочке молекул под действием РП. В этом случае мы также получаем движущийся бризер, однако, скорость этого бризера немного увеличилась.

На *рис. 11* представлено движение двухсолитонного решения УСГ в неоднородной цепочке молекул (в промоторе) под действием РП. Также получаем движущийся бризер без особых изменений.

Рис. 9. Движение бризера в однородной АТ- цепочке под воздействием РП.

Рис. 10. Движение бризера в однородной ГЦ-цепочке под воздействием РП.

Рис. 11. Движение бризера в неоднородной цепочке под воздействием РП.

Данные, представленные в табл. 1, позволяют сделать вывод о том, что динамика солитона с учетом РП полностью зависит от начальной скорости РП и не зависит от начальной скорости солитона.

Таблица

Времена прохождения солитоном заданного числа сайтов (усл. ед.) в зависимости от скоростей солитона и РП

Скорость РП	Скорость солитона			
0.2	0.2	0.4	0.6	0.8
0.4	997	998	1000	999
0.6	502	500	504	501
0.8	334	334	333	334
0.2	251	252	251	251

Таким образом, в данной работе рассмотрена динамика движения двухсолитонного решения УСГ в однородной и неоднородной моделях молекулы ДНК под воздействием РНК-полимеразы (РП). Получены уравнения движения модели с учетом действия РП. Показано, что в рассматриваемой дискретной модели возможны двухсолитонные решения в виде мобильных бризеров. Исследована зависимость распространения солитонов как от начальных скоростей солитона, так и от скорости РП. Показано, что в однородных цепочках наблюдается замедление движения ДНК с учетом РП, а в неоднородных цепочках благодаря РП солитон не подвергается пиннингу. Динамика солитона с учетом РП полностью зависит от начальной скорости РП и

не зависит от начальной скорости солитона, а также не чувствительна к неоднородности молекул ДНК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Molecular Biology of the Cell / Bruce Alberts et al. Garland Science, 2015. 1465 p.
2. S. W. Englander, N. R. Kallenbach, A. J. Heeger, J. A. Krumhansl, A. Litwin. Nature of the open state in long polynucleotide double helices: possibility of soliton excitations // PNAS USA 77, 1980. P. 7222–7226.
3. M. Peyrard and A. R. Bishop. Statistical mechanics of a nonlinear model for DNA denaturation // Phys. Rev. Lett. 62, 1989. P. 2755–2758.
4. M. Peyrard, A. R. Bishop and Th. Dauxois. Dynamics and thermodynamics of a nonlinear model for DNA denaturation // Phys. Rev. E 47, 1993. P. 684–697.
5. L. V. Yakushevich Nonlinear DNA dynamics: a new model // Phys. Lett. A 136, 1989. P. 413–417.
6. Якушевич Л. В. Нелинейная физика ДНК // М.: Ижевск: НИЦ «РХД», 2007. 252 с.
7. Фахретдинов М. И., Закирьянов Ф. К., Екомасов Е. Г. Дискретные бризеры и мультибризеры в модели ДНК Пейрара-Бишоп // Нелинейная динамика. 2015. Т. 11. №1. С. 77–87.
8. Закирьянов Ф. К., Якушевич Л. В. Управление динамикой кинки модифицированного уравнения синус-Гордона внешним воздействием в меняющихся параметрах // Компьютерные исследования и моделирование. 2013. Т. 5. №5. С. 821–834.
9. Scott A. C. Solitons in biological molecules // Comments Mol. Cell. Biol., 3. 1985. P. 5–57.
10. Шаповалов А. В., Краснобаева Л. А. Солитоны уравнения синус-Гордон // Томский гос. ун-т. Томск: Томский гос. ун-т, 2009. 191 с.
11. G. Derks, G. Gaeta. A minimal model of DNA dynamics in interaction with RNA-Polymerase // Department of Mathematics, University of Surrey Guildford. P. 22.
12. Браун О. М., Кившарь Ю. С. Модель Френкеля-Контровой. Концепции, методы, приложения // М.: Физматлит, 2008. 536 с.

Поступила в редакцию 25.02.2018 г.

MODELING OF MOTION OF CONFORMATIONAL PERTURBATIONS IN DNA MOLECULE WITH ACCOUNT OF RNA POLYMERASE

© F. K. Zakirianov^{1*}, V. Yu. Melnikov¹, G. T. Zakirianova²,
G. K. Galina¹, L. F. Zakirianova²

¹*Bashkir State University
32 Zaki Validi Street, 450076 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

²*Bashkir State Medical University
3 Lenin Street, 450000 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.*

Phone: +7 (347) 229 96 45.

**Email: fami@rambler.ru*

The dynamics of the motion of conformational perturbations in homogeneous and inhomogeneous models of the DNA molecule under the influence of RNA polymerase is studied. It is shown that solutions in the form of moving breathers are observed in homogeneous and inhomogeneous chains. With the increase of initial velocities, the time of transformation of the initial perturbations in the form of two-soliton solutions into moving breathers decreases. It is shown that slow motion of the breather is observed in homogeneous chains due to the interaction of DNA with RNA polymerase. In inhomogeneous chains, owing to the RNA polymerase, the soliton is not subjected to pinning. The dynamics of a soliton at the presence of RNA polymerase depends entirely on the initial velocity of the polymerase and it is independent on the velocity of the initial perturbation. It is also insensitive to the heterogeneity of the DNA molecule.

Keywords: conformational dynamics, DNA, solitons, breathers.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

REFERENCES

1. Molecular Biology of the Cell. Bruce Alberts et al. Garland Science, 2015.
2. S. W. Englander, N. R. Kallenbach, A. J. Heeger, J. A. Krumhansl, A. Litwin. Nature of the open state in long polynucleotide double helices: possibility of soliton excitations. PNAS USA 77, 1980. Pp. 7222–7226.
3. M. Peyrard and A. R. Bishop. Statistical mechanics of a nonlinear model for DNA denaturation. Phys. Rev. Lett. 62, 1989. Pp. 2755–2758.
4. M. Peyrard, A. R. Bishop and Th. Dauxois. Dynamics and thermodynamics of a nonlinear model for DNA denaturation. Phys. Rev. E 47, 1993. Pp. 684–697.
5. L. V. Phys. Lett. A 136, 1989. Pp. 413–417.
6. Yakushevich L. V. Nelineinaya fizika DNK [Nonlinear physics of DNA]. Moscow: Izhevsk: NITs «RKhD», 2007.
7. Fakhretdinov M. I., Zakir'yanov F. K., Ekomasov E. G. Nelineinaya dinamika. 2015. Vol. 11. No. 1. Pp. 77–87.
8. Zakir'yanov F. K., Yakushevich L. V. Komp'yuternye issledovaniya i modelirovanie. 2013. Vol. 5. No. 5. Pp. 821–834.
9. Scott A. C. Comments Mol. Cell. Biol., 3. 1985. Pp. 5–57.
10. Shapovalov A. V., Krasnobaeva L. A. Solitony uravneniya sinus-Gordon [Solitons of the sine-Gordon equation]. Tomskii gos. un-t. Tomsk: Tomskii gos. un-t, 2009.
11. G. Derks, G. Gaeta. A minimal model of DNA dynamics in interaction with RNA-Polymerase. Department of Mathematics, University of Surrey Guildford. Pp. 22.
12. Braun O. M., Kivshar Yu. S. Model' Frenkelya-Kontorovoi. Kontseptsii, metody, prilozheniya [The Frenkel-Kontorova model. Concepts, methods, applications] / Moscow: Fizmatlit, 2008.

Received 25.02.2018.