### МИНОБРНАУКИ РОССИИ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»

Кафедра радиофизики и нелинейной динамики

## Исследование локализованных нелинейных возбуждений в молекуле ДНК со свободными концами

### АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки 4 курса 421 группы направления 03.03.03 Радиофизика физического факультета Казаковой Елизаветы Ильиничны

Научный руководитель	
профессор, д.фм.н., профессор	 А.П. Четвериков
Зав. кафедрой	
д.фм.н., профессор	 В.С. Анищенко

### введение

Молекула ДНК в настоящее время рассматривается как базовая биомолекула, используемая в современной нанобиоэлектронике. Выбор именно молекулы ДНК для использования в нанобиоэлектронике обусловлен двумя факторами: 1) способностью ДНК проводить электрический ток, 2) уникальной способностью молекулы ДНК продуцировать саму себя. Существует механизм проводимости, который заключается в том, что заряд взаимодействует с движущимися дискретными нелинейными возмущениями – мобильными бризерами, которые возбуждаются в молекуле ДНК в результате внешнего (механического) воздействия на отдельные нуклеотидные пары. Дискретный бризер – это локализованные в пространстве и периодические по времени колебания нелинейных дискретных решеток осцилляторов. Баббл (пузырек денатурации) представляет собой область молекулы ДНК с сильно удаленными друг от друга нуклеотидами в парах (вплоть до разрыва пары). Транспорт заряда осуществляется мобильными бризерами, а бабблы часто провоцируют расплетение молекулы. Поэтому важно изучать свойства как мобильных бризеров, так и малоподвижных бабблов. Поскольку молекула ДНК может конфигурациях \_\_\_ замкнутой существовать В трех в кольцо, С зафиксированными концами и со свободными концами – то необходимо изучать ее динамику для трех модификаций. Поскольку молекула ДНК – это распределенная дискретная система, то три отмеченных случая отличаются с математической точки зрения различными граничными условиями. Основное внимание исследователей до сих пор уделялось двум первым модификациям ДНК, третья – со свободными концами – изучена хуже, поэтому она является основным объектом исследования в рамках данной работы.

Целью бакалаврской работы является исследование динамики молекулы ДНК со свободными концами в рамках «плоской» модели Пейрарда-Бишопа-Доксуа (ПБД), которая на данный момент наилучшим образом описывает динамические и статистические свойства ДНК, обусловленные динамическими изменениями только радиусов нуклеотидных пар. Для этого будут рассмотрены различные случаи возбуждения бабблов и дискретных бризеров, изучены их характеристики и проведено сравнение полученных данных с данными для других модификаций ДНК.

### 1.1 Модель изолированной нуклеотидной пары

Энергия взаимодействия между нуклеотидами в паре, т.е. энергия водородной связи, описывается нелинейным потенциалом Морзе, который представлен формулой 1:

$$V_{n}(x_{i}) = D(e^{-2\sigma x_{i}} - 2e^{-2\sigma x_{i}}), (1)$$

где D – глубина потенциальной ямы,

σ – коэффициент жесткости связи в нуклеотидной паре.

Производная потенциала *V<sub>n</sub>* по координате определяет силу притяжения/отталкивания между нуклеотидами в n-ой паре.

#### 1.2 Модель Пейрарда-Бишопа-Доксуа (ПБД)

Модель Пейрарда-Бишопа (ПБ) была разработана ДЛЯ изучения денатурации ДНК. Для исследования динамики денатурированных областей любой амплитуды были введены радиальные переменные вместо угловых, так как именно радиальные возмущения обуславливают перемещение зарядов вдоль молекулы. В рамках данной модели водородная связь внутри нуклеотидной пары описывается потенциалом Морзе, формула которого представлена выше. Стэкинг-взаимодействие представлено как обычный гармонический потенциал. В работе рассматривается «плоская» модель (ПБД), Пейрарда-Бишопа-Доксуа которой стэкинг-взаимодействие В определяется нелинейным потенциалом, который представляет собой не обычный параболический потенциал, а дополненный нелинейной поправкой Доксуа. Поскольку радиальное движение нуклеотидов в паре симметрично относительно оси молекулы, можно рассматривать только движение частиц одной полимерной цепочки относительно оси. Таким образом, модель ПБД может представляться как цепочка неизохронных осцилляторов, связанных нелинейными упругими силами.

В рамках этой дополненной модели стэкинг-взаимодействие принимает вид:

где *k* – коэффициент жесткости связи соседних нуклеотидных пар, ρ, α – коэффициенты нелинейной поправки в потенциале связи нуклеотидных пар.

В таком случае гамильтониан, лежащий в основе модели примет следующий вид:

$$H = \sum_{n} \left\{ \frac{m v_{n}^{2}}{2} + D \left[ e^{-2q_{n}} - 2e^{-q_{n}} \right] + \frac{k}{2} \left( q_{n} - q_{n-1} \right)^{2} \left( 1 + \rho e^{-\alpha \left( q_{n} + q_{n-1} \right)} \right) \right\}, (3)$$

3

Из гамильтониана (3) следует уравнение движения частиц в нуклеотидной паре:

$$\overset{\cdots}{q}_{n} + e^{-q_{n}} \left( 1 - e^{-q_{n}} \right) = \omega_{bond}^{2} \left[ (q_{n+1} - 2q_{n} + q_{n-1}) + \rho f \left( q_{n-1,n,n+1} \right) \right], (4)$$

Здесь  $q_n = \sigma y_n$  – безразмерное смещение n-го нуклеотида от положения равновесия  $y_{n_0} = 0$ , точка теперь обозначает производную по безразмерному времени  $\tau = \omega_M t$ , причем производная имеет смысл безразмерной скорости,  $\omega_M = (2 D \sigma^2 / M)^{1/2}$  – частота линейных колебаний Морзе,

 $\omega_{_{bond}} = (k / M)^{1/2} / \omega_{_M}$  — безразмерная частота малых линейных колебаний нуклеотида, возникающих за счет его связи с соседями,

f описывает нелинейность силы взаимодействия.

В процессе моделирования определяются смещения (координаты)  $q_n(\tau)$  и скорости  $v_n(\tau)$ , а взаимное расположение смежных частиц определяет тип коллективных возбуждений (мод). Значения параметров выбираются близкими к реализующимся в реальных молекулах.

### 2 Результаты проведенных исследований

## 2.1 Исследование неизохронных периодических колебаний в изолированной нуклеотидной паре

Проанализируем сначала динамику одной нуклеотидной пары. Так как движение нуклеотидов в паре симметрично относительно оси молекулы, то достаточно исследовать колебания одного нуклеотида при различных начальных возмущениях от состояния равновесия и скорости молекулы. Состояние равновесия определяется длиной «пружинки», один конец которой фиксирован на оси молекулы, а второй «прикреплен» к выбранному нуклеотиду. Начальное смещение обозначим как  $q_0$ , начальную скорость как  $v_0$ , v - скорость движения частицы, q -ее координата, отсчитываемая от положения равновесия, t -безразмерное время. На рисунке 2.1.1 приведены фазовые портреты для колебаний одного нуклеотида при разных отклонениях от состояния равновесия и  $v_0 = 0$ .



Рисунок 2.1.1 – Фазовые портреты одного нуклеотида при различных положительных ("от оси") начальных смещениях  $q_0$ ,  $v_0=0$ : a)  $q_0=0.1$ , б)  $q_0=0.5$ , в)  $q_0=2$ , г)  $q_0=7$ .

Из изображений фазовых портретов видно, что при малых начальных отклонениях колебания гармонические, но при увеличении параметра смещения нуклеотида система становится неизохронной, ее период колебаний существенно растет, а частота падает (рисунок 2.1.2), поскольку при достаточно большом отклонении нуклеотиды долгое время не возвращаются к состоянию равновесия.



Рисунок 2.1.3 – Зависимость частоты колебаний нуклеотида в изолированной паре от начального смещения.

# 2.2. Некоторые результаты моделирования локализованных мобильных бризеров в ДНК с зафиксированными концами

Основной задачей данной работы является исследование динамики молекулы ДНК со свободными концами, но сначала для сопоставления получаемых данных моделирования проведем моделирование динамики

молекулы с закрепленными концами и рассмотрим образование мобильных бризеров в ДНК с разными значениями дискретных параметра р, определяющего влияние нелинейной поправки В силе СВЯЗИ между нуклеотидными парами, которые не рассматривались ранее.. Моделируемая молекула состоит из 200 нуклеотидных пар, безразмерное время t=600. Дискретные бризеры в данном случае будут образовываться за счет начального возмущения координат двух частиц около конца молекулы. Поскольку известны результаты исследований для цепочки с закрепленными концами при нелинейном коэффициенте  $\rho = 0.5$ , интерес представляют случаи с другими  $\rho$ , но при идентичных начальных условиях.

Сравним эволюцию распределения смещения нуклеотидов и распределение смещения нуклеотидов из состояния равновесия в начальный и в последний моменты симуляции при  $\rho = 0.5$  с такими же распределениями для случаев с другими нелинейными коэффициентами (рисунки 2.2.1-2.2.2).



Рисунок 2.2.1 – Эволюции распределения смещения нуклеотидов с начальным смещением  $q_2 = q_3 = -1.5$ : а)  $\rho = 0, \delta$   $\rho = 0.2, B$   $\rho = 0.5$ 



Рисунок 2.2.2 – Распределения смещения частиц из состояния равновесия в начальный момент (красным) и в последний момент

(зеленым) симуляции при: a)  $\rho =0, \delta$ )  $\rho =0.2, B) \rho =0.5$  (стандартный случай), г)  $\rho =1.$ 

Из представленных распределений хорошо видно, что в отсутствие нелинейной поправки в стэкинг-потенциале ( $\rho$ =0) бризер бежит с очень маленькой скоростью и быстро разрушается, при маленьком значении параметра ( $\rho$ =0.2) характеристики мобильного бризера немного улучшаются, а в случае, когда выбирается параметр больше стандартного ( $\rho$ =1), скорость бризера на выбранном временном отрезке постоянная, соответственно бризер пробегает большее расстояние. На основании представленных данных можно сделать вывод, что в молекуле ДНК с закрепленными концами, увеличение коэффициента нелинейной поправки в потенциале межпарного взаимодействия приводит к улучшению характеристик мобильного бризера.

2.3 Динамика ДНК со свободными концами

### 2.3.1 Возбуждение бабблов в молекуле ДНК

### 2.3.1.1Возбуждение бабблов в середине молекулярной цепочки

Моделирование молекулы ДНК со свободными концами особенно интересно тем, что образование бабла в ней может привести к полному расплетению молекулы. Возбуждение баббла в молекуле ДНК со свободными концами возможно при начальном возбуждении частиц у конца молекулы и в середине молекулы. На рисунке 2.3.1.1 показаны эволюции распределения координат частиц при возбуждении одного нуклеотида в середине цепочки. При моделировании рассматривается цепочка, состоящая из 100 нуклеотидных пар, безразмерное время t=200,  $\rho = 0.5$ .



Рисунок 2.3.1.1 – Эволюции распределения смещения нуклеотидов за счет начальных смещений нуклеотида в середине молекулы: а)  $q_{50}$ =-1.4, б)  $q_{50}$ =-1.7, в)  $q_{50}$ =-2, г)  $q_{50}$ =-2.8.

На рисунке 2.3.1 и представлены четыре состояния возбужденной цепочки: а) q<sub>50</sub>=-1.4 – начального смешения недостаточно для образования бризера или баббла,

б) q<sub>50</sub>=-1.7 – образуется немобильный бризер, в) q<sub>50</sub>=-2 – это пороговое значение начального смещения, необходимого для образования баббла, г) q<sub>50</sub>=-2.8 – случай возбуждения баббла, способного привести к полному расплетению молекулы.

### 2.3.1.2 Возбуждение бабблов около свободного конца молекулы

Рассмотрим второй способ образования баббла в молекуле ДНК со свободными концами – начальное возбуждение двух соседних нуклеотидов конца цепочки. При моделировании рассматривается цепочка, около состоящая из 100 нуклеотидных пар, безразмерное время t=200,  $\rho$  =0.5. На 2.3.1.3 2.3.1.2 И представлены соответственно рисунках эволюции распределения смещения нуклеотидов и распределения смещения частиц из состояния равновесия (в начальный и последний моменты симуляции) в трех случаях: а) с пороговым значением начального смещения для образования баббла, б) промежуточный результат, когда баббл существует достаточно долго, но расплетение молекулы не происходит, в) случай с образованием баббла, способного вызвать расплетение молекулы ДНК.



Рисунок 2.3.1.2 – Эволюция распределений смещения нуклеотидов при возбуждении бабблов за счет начальных отрицательных смещений (т.е. при сжатии молекулы) нуклеотидов вблизи конца молекулы: а) q<sub>1</sub>=-1.9, q<sub>2</sub>=-1.9, б) q<sub>1</sub>=-2.1, q<sub>2</sub>=-2.1, в) q<sub>1</sub>=-2.5, q<sub>2</sub>=-2.5.



Рисунок 2.3.1.73 – Распределение смещения частиц из состояния равновесия при возбуждении баббла: в начальный момент (красным) и в последний момент (зеленым) симуляции при а) q<sub>1</sub>=-1.9, q<sub>2</sub>=-1.9, v<sub>1</sub>= v<sub>2</sub>= 0, б) q<sub>1</sub>=-2.1, q<sub>2</sub>=-2.1, v<sub>1</sub>= v<sub>2</sub>= 0, в) q<sub>1</sub>=-2.5, q<sub>2</sub>=-2.5, v<sub>1</sub>= v<sub>2</sub>= 0.

# 2.3.2 Возбуждение мобильных бризеров за счет возмущения координат и скоростей нуклеотидов около свободного конца молекулы

Мобильные бризеры могут образовываться за счет начального возмущения скорости или координат нуклеотидов, расположенных у одного концов молекулы. Мобильные бризеры возбуждаются как при положительном направлении возмущений скорости (от оси), так и при отрицательном (к оси), причем параметры бризеров (скорость, частота, энергия, ширина) примерно одинаковы в обоих случаях, если возбуждается одинаковое число пар и равны энергии возмущений. Также мобильные бризеры эффективно возбуждаются при начальном сжатии или растяжении нескольких нуклеотидов. В данном разделе будут рассматриваться случаи возбуждения мобильных бризеров за счет положительного и отрицательного возмущения координат нуклеотидов около свободного конца и за счет положительного и отрицательного возмущения скоростей нуклеотидов около свободного конца (рисунки 2.3.2.1 и 2.3.2.2). При моделировании рассматривается цепочка, состоящая из 100 нуклеотидов, безразмерное время t=200,  $\rho = 0.5$ .



Рисунок 2.3.2.1 – Эволюция распределения смещений нуклеотидов при возбуждении мобильных бризеров за счет начальных смещений двух нуклеотидов вблизи конца молекулы а) отрицательных, " к оси " q<sub>2</sub>=-1, q<sub>3</sub>=-1.5; б) положительных, " от оси " q<sub>2</sub>=1, q<sub>3</sub>=2.2; и начальных возмущений скорости двух нуклеотидов вблизи конца молекулы в) отрицательных, "к оси", v<sub>2</sub>=-0.3, v<sub>3</sub>=-1.7; г) положительных, "от оси", v<sub>2</sub>=0.3, v<sub>3</sub>=1.7.



Рисунок 2.3.2.2 – Распределение смещения нуклеотидов из состояния равновесия при возбуждении мобильных бризеров за счет начальных смещений двух нуклеотидов вблизи конца молекулы: в начальный момент (красным) и в последний момент (зеленым) симуляции при а) отрицательных, " к оси " q<sub>2</sub>=-1, q<sub>3</sub>=-1.5; б) положительных, " от оси " q<sub>2</sub>=1, q<sub>3</sub>=2.2; и начальных возмущений скорости двух нуклеотидов вблизи конца молекулы в) отрицательных, "к оси", v<sub>2</sub>=-0.3, v<sub>3</sub>=-1.7; г) положительных, "от оси", v<sub>2</sub>=0.3, v<sub>3</sub>=-1.7.

# 2.3.3 Влияние параметра нелинейности потенциала связи между нуклеотидными парами на формирование мобильных бризеров

Поскольку для модели с зафиксированными концами было обнаружено, что с увеличением влияния нелинейной поправки (параметра р) характеристики мобильного бризера улучшаются (его скорость и длина максимального

перемещения растут), то было проведено аналогичное исследование влияния параметра нелинейности стэкинг-потенциала на характеристики бризера и в молекуле со свободными концами.

Отталкиваясь от использованного выше значения  $\rho=0.5$ , было проведено несколько симуляций как с меньшими, так и с большими значениями параметра.

При моделировании опять использовалась цепочка, состоящая из 100 нуклеотидных пар, безразмерное время моделирования t=200, начальное смещение q2=-1, q3=-1.5. На рисунках 2.3.4.1 и 2.3.4.2 представлены, соответственно, эволюции распределения смещения нуклеотидов и распределения смещений в начальный и последний моменты симуляции при различных значениях.



Рисунок 2.3.3.1 – Эволюция распределений смещения нуклеотидов при возбуждении мобильных бризеров за счет начальных смещений нуклеотидов вблизи конца молекулы: a) *ρ* =0, б) *ρ* =0.4, в) *ρ* =0.5, г) *ρ* =1.



Рисунок 2.3.3.2 – Распределение смещения частиц из состояния равновесия при возбуждении мобильного бризера за счет начальных смещений нуклеотидов вблизи конца молекулы в начальный момент (красным) и в последний момент (зеленым) симуляции: а)  $\rho = 0, 6$ )  $\rho = 0.4, B$ )  $\rho = 0.5, \Gamma$ )  $\rho = 1.$ 

Нетрудно видеть, что в отсутствии нелинейности ( $\rho$ =0) бризер начинает бежать с очень маленькой скоростью и быстро разрушается, также как и в цепочке с закрепленными концами, при небольшом значении параметра ( $\rho$ =0.4) характеристики мобильного бризера улучшаются незначительно, а в случае, когда выбирается параметр больше стандартного ( $\rho$ =1), бризер «живет» значительно дольше чем в отмеченных выше случаях, однако его скорость меньше, чем в стандартном случае. Таким образом, можно считать оптимальное значение параметра нелинейной поправки близко к обычно используемому  $\rho$ =0.5.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований динамики молекулы ДНК со свободными концами показано:

1) при высокоэнергетическом локальном возмущении координат или скоростей нуклеотидных пар происходит образование бабблов, которые расширяются из области образования в обе стороны и стимулируют расплетание молекулы при неоднократном отражении фронтов OT незакрепленных концов молекулы,

2) при начальном возмущении меньшей энергии вблизи незакрепленного конца молекулы возможно формирование мобильного бризера, который в состоянии перемещаться вдоль молекулы на большое расстояние до момента разрушения,

3) увеличение нелинейной поправки в потенциале межпарного взаимодействия приводит к улучшению параметров, скорости и величины максимального смещения, в молекуле с закрепленными концами, а в молекуле с незакрепленными концами обеспечивает существование оптимального, с точки зрения упомянутых характеристик, значениях коэффициента нелинейности стэкинг-потенциала.