

ТОПОЛОГИЧЕСКИЕ СОЛИТОНЫ В ДВУХЦЕПОЧЕЧНОЙ МОДЕЛИ ДНК

Ф.К. Закирьянов, С.Р. Хамзин, К.Р. Юлмухаметов

Рассмотрена математическая модель нелинейной динамики ДНК. Получены солитонные решения, описывающие конформационные изменения в процессе функционирования ДНК. Проведено сравнение аналитических решений с результатами численного эксперимента.

Ключевые слова: ДНК, нелинейная динамика, топологические солитоны

Интенсивные исследования последних десятилетий показали, что в нелинейных системах различной физической природы возможны коллективные возбуждения в виде нелинейных уединенных волн - солитонов. Уединенные волны обладают рядом замечательных свойств, сближающих их с частицами - сохранение формы и скорости движения после взаимодействия. Они активно применяются для описания различных кооперативных эффектов в нелинейных динамических системах, в том числе молекулярных цепочках, например, таких как ДНК [1, 2]. Особый интерес представляют квазилинейные молекулярные цепочки, характеризующиеся как геометрическим ангармонизмом, так и ангармонизмом потенциала междоузельного взаимодействия. Учет этих факторов приводит к моделям, описываемым системами нелинейных дифференциальных уравнений, решение которых крайне сложно получить аналитическими методами. Это приводит к необходимости разработки методов компьютерного эксперимента для исследования динамики подобного рода систем.

В работах [3, 4] изучена динамика топологических солитонов, описывающих образование открытого состояния двойной спирали ДНК. Показано, что в двойной спирали ДНК могут появляться четыре типа топологических солитонов (см. рис. 4 из [3]). Изучены взаимодействия между солитонами, их взаимодействие с неоднородностями цепи и устойчивость солитонов по отношению к тепловым колебаниям. Основным методом работ [3, 4] был вычислительный эксперимент с использованием *дискретной* модели ДНК, основанный на разработанной авторами вариационной технике для нахождения солитонов. Вместе с тем такие же решения можно получить и аналитически для модели цепочек в *континуальном приближении*.

В данной работе использовали дискретную модель ДНК [3, 4], основанную на модели Инглэндера [2]. На рис. 1 схематически представлена часть данной модели. Белые и черные прямоугольники соответствуют парам оснований АТ или ГС, а линии - скелету двойной спирали. Гамильтониан для этой модели имеет следующий вид:

$$H = \sum_n \left[\frac{1}{2} (I_1 \dot{\varphi}_{n,1}^2 + I_2 \dot{\varphi}_{n,2}^2) + \varepsilon_1 \sin^2 \frac{\varphi_{n+1,1} - \varphi_{n,1}}{2} + \varepsilon_2 \sin^2 \frac{\varphi_{n+1,2} - \varphi_{n,2}}{2} + V(\varphi_{n,1}, \varphi_{n,2}) \right],$$

где $V(\varphi_{n,1}, \varphi_{n,2}) = k_1(1 - \cos \varphi_{n,1}) + k_1(1 - \cos \varphi_{n,2}) + k_2(1 - \cos(\varphi_{n,1} - \varphi_{n,2}))$.

Здесь $\varphi_{n,1}$ и $\varphi_{n,2}$ - углы поворота азотистых оснований в n -х узлах первой и второй цепочки соответственно, I_1 и I_2 - моменты инерции оснований первой и второй цепочки соответственно, ε_1 и ε_2 - коэффициенты упругой связи, k_1 и k_2 - жесткость взаимодействия соседних оснований в одной и разных цепочках соответственно.

В основе численного метода поиска солитонного решения лежит нахождение условного минимума для лагранжиана системы с соответствующими граничными условиями [3, 4]:

$$\varphi_{1,1} = \varphi_{-\infty,1}, \quad \varphi_{1,2} = \varphi_{-\infty,2}$$

$$\varphi_{N,1} = \varphi_{\infty,1}, \quad \varphi_{N,1} = \varphi_{\infty,2}.$$

Найденные точки минимума служат начальными точками для решения системы уравнений движения. Решалась система дифференциальных уравнений второго порядка (задача Коши)

$$I_{n,1} \frac{d^2 \varphi_{n,1}}{dt^2} = - \frac{\partial H(\varphi_{n,1} \varphi_{n,2})}{\partial \varphi_{n,1}},$$

$$I_{n,2} \frac{d^2 \varphi_{n,2}}{dt^2} = - \frac{\partial H(\varphi_{n,1} \varphi_{n,2})}{\partial \varphi_{n,2}}. \quad (n = 0, \pm 1, \pm 2 \dots)$$

Интегрирование уравнений движения проводилось с помощью неявного метода Розенброка 2-го порядка точности.

Кроме численного анализа дискретной модели нами был проведен и теоретический анализ возможности получения решений с использованием теории возмущений. В континуальном приближении с учетом дисперсии длинноволновых колебаний динамика модели описывается системой двух нелинейных дифференциальных уравнений в частных производных:

$$I_1 \varphi_{1\tau\tau} - \varepsilon_1 \left(\frac{a^4}{12} \varphi_{1yyyy} - \frac{a^4}{2} \varphi_{1y}^2 \varphi_{1yy} + a^2 \varphi_{1yy} \right) + \kappa_1 \sin \varphi_1 + \kappa_2 \sin(\varphi_1 - \varphi_2) = 0,$$

$$I_2 \varphi_{2\tau\tau} - \varepsilon_2 \left(\frac{a^4}{12} \varphi_{2yyyy} - \frac{a^4}{2} \varphi_{2y}^2 \varphi_{2yy} + a^2 \varphi_{2yy} \right) + \kappa_1 \sin \varphi_2 - \kappa_2 \sin(\varphi_1 - \varphi_2) = 0.$$

Коэффициенты перед членом с высшей дисперсией φ_{1yyyy} и членом, содержащим нелинейность по пространственным производным, $\varphi_{2y}^2 \varphi_{2yy}$ при малых скоростях являются малыми. С увеличением скорости характерный размер кинков, определяемых уравнением sin-Гордон, уменьшается. В этом случае роль указанных слагаемых будет возрастать и особенно сильно проявляться именно вблизи предельной скорости солитона.

Для упрощения теоретических выкладок нами рассмотрена модель однородной молекулы ДНК, состоящей из двух *одинаковых* цепочек, где для простоты полагается $I_1 = I_2 = I$, $\varepsilon_1 = \varepsilon_2 = \varepsilon$. Система классических уравнений движения после перехода к новым временным и пространственным переменным путем замены $\tau = t\sqrt{I/k_1}$ и $y = x\sqrt{\varepsilon a/k_1}$ принимает вид:

$$\varphi_{1tt} - \varphi_{1xx} - \frac{\kappa_1}{12\varepsilon} \varphi_{1xxxx} + \frac{\kappa_1}{2\varepsilon} \varphi_{1x}^2 \varphi_{1xx} + \sin \varphi_1 + \alpha \sin(\varphi_1 - \varphi_2) = 0,$$

$$\varphi_{2tt} - \varphi_{2xx} - \frac{\kappa_1}{12\varepsilon} \varphi_{2xxxx} + \frac{\kappa_1}{2\varepsilon} \varphi_{2x}^2 \varphi_{2xx} + \sin \varphi_2 - \alpha \sin(\varphi_1 - \varphi_2) = 0,$$

где безразмерный параметр $\alpha = k_2/k_1$.

Покажем теперь, что рассматриваемая система уравнений допускает аналитические решения, подобные полученным в работе [3] в ходе численного эксперимента.

Решения будем искать в виде ряда

$$\varphi_1 = \varphi_0 + \psi_1 + \psi_2 + \dots, \quad \varphi_2 = \varphi_0 + \nu_1 + \nu_2 + \dots,$$

где φ_0 - решение системы, не учитывающей взаимодействие цепочек. Без учета взаимодействия цепочек (при $a = 0$) рассматриваемая система приводит к известному уравнению sin-Гордон, решение которого в виде 2π -кинка имеет вид

$$\varphi_0 = 4 \arctg \exp(z),$$

где $z = (1-s^2)^{-1/2} \xi$, s - скорость солитона, $\xi = x - st$. Подставляя решение в виде ряда в рассматриваемую систему, получим в первом приближении уравнения для возмущений ψ_1 и ν_1 :

$$\ddot{\psi}_1 - \psi_1'' + \psi_1 \cos \varphi_0 - \frac{\kappa_1}{12\varepsilon} \varphi_{0xxxx} + \frac{\kappa_1}{2\varepsilon} \varphi_{0x}^2 \varphi_{0xx} = 0,$$

$$\ddot{\nu}_1 - \nu_1'' + \nu_1 \cos \varphi_0 - \frac{\kappa_1}{12\varepsilon} \varphi_{0xxxx} + \frac{\kappa_1}{2\varepsilon} \varphi_{0x}^2 \varphi_{0xx} = 0,$$

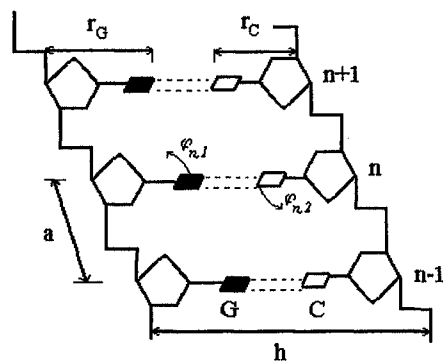


Рис. 1. Фрагмент двойной спирали ДНК, состоящей из трех пар оснований вида GC или (AT). Расстояние между основаниями вдоль цепи $a = 3.4 \text{ \AA}$, расстояние между цепями $h = 16.15 \text{ \AA}$ [3, 4]

где $\cos \varphi_0 = 1 - 2/\text{ch}^2 z$. Полученная система уравнений имеет следующее решение:

$$\psi_1 = \frac{C_1}{\text{ch} z} - \frac{\kappa_1}{24\varepsilon(1-s^2)^2} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\text{th} z - ik}{(1+k^2)\text{ch} \frac{k\pi}{2}} e^{ikz} dk + \frac{15\kappa_1}{12\varepsilon(1-s^2)^2} \frac{\text{th} z}{\text{ch} z},$$

$$\nu_1 = \frac{C_2}{\text{ch} z} - \frac{\kappa_1}{24\varepsilon(1-s^2)^2} \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\text{th} z - ik}{(1+k^2)\text{ch} \frac{k\pi}{2}} e^{ikz} dk + \frac{15\kappa_1}{12\varepsilon(1-s^2)^2} \frac{\text{th} z}{\text{ch} z},$$

где C_1 и C_2 определяются из условия разрешимости уравнений для возмущений второго порядка малости (в нашем случае $C_1 = 0$ и $C_2 = 0$). Эти константы определяют сдвиг кинков друг относительно друга. В нашем приближении этот сдвиг не удается получить аналитически. Таким образом, взаимодействие цепочек изменяет только форму кинка.

Общий вид полученного решения представлен на рис. 2 и качественно соответствует случаю (е) на рис. 4 [3]. Заметим, что при приближении скорости солитона к предельной ($s \rightarrow 1$) теория возмущений дает большие погрешности.

Солитонное решение задачи можно охарактеризовать топологическим зарядом $\mathbf{q} = (q_1, q_2)$, где $q_i = (\varphi_{\infty,i} - \varphi_{-\infty,i})/2\pi$ ($i=1,2$) является целым числом ($q_i = 0, \pm 1, \pm 2, \dots$). Для нахождения солитонного решения с топологическим зарядом \mathbf{q} нужно решить задачу на минимум с граничными условиями:

$$\varphi_{-\infty,1} = \varphi_{-\infty,2} = 0, \quad \varphi_{\infty,1} = 2\pi q_1, \quad \varphi_{\infty,2} = 2\pi q_2.$$

При компьютерном моделировании стационарных солитонов с топологическим зарядом $\mathbf{q} = (1, 1)$ получены результаты, представленные на рис. 3.

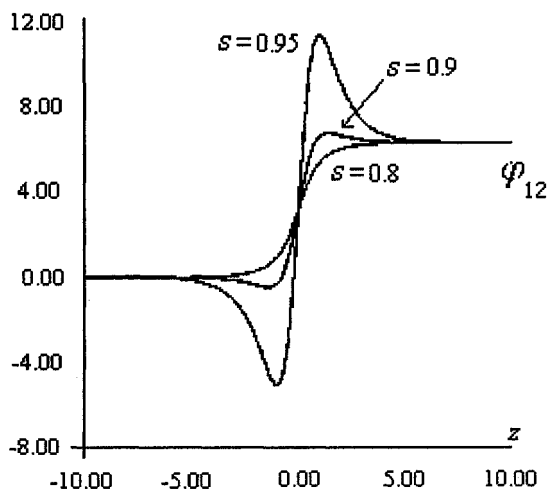


Рис. 2. Вид стационарных солитонов с топологическим зарядом $\mathbf{q} = (1, 1)$ при различных значениях безразмерной скорости солитона

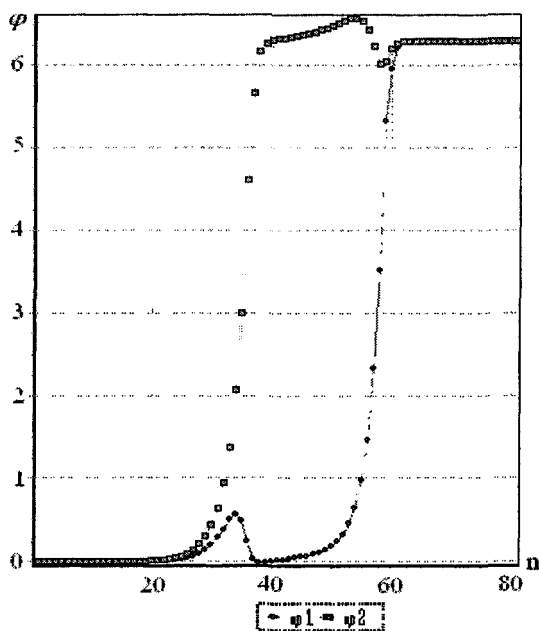


Рис. 3. Вид стационарного солитона с топологическим зарядом $\mathbf{q} = (1, 1)$ при скорости $s = 0,592$. $K = 0,234$ Н/м. Ширина 27 звеньев в каждой цепочке. Тип оснований GC

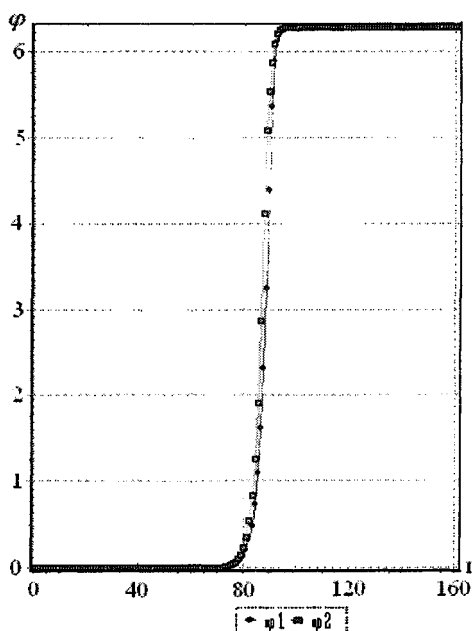


Рис. 4. Вид стационарного солитона с топологическим зарядом $\mathbf{q} = (1, 1)$ при скорости $s = 0,804$. $K = 0,234$ Н/м. Ширина 25 звеньев в каждой цепочке. Тип оснований GC

Видно, что происходит сдвиг кинков между двумя цепочками, то есть в одной из цепи кинк уходит немного вперед относительно другого кинка. Анализ показывает, что такой сдвиг происходит не при всех параметрах цепочки и скоростях уединенной волны, в частности, можно задать параметры таким образом и выбрать скорость солитона так, что сдвиг будет отсутствовать на всем протяжении движения солитона по цепи (рис. 4). Данный сдвиг объясняется неоднородностью цепи - у разных пар азотистых оснований различные параметры взаимодействия, масса и инерция, которые влияют на повороты углов в цепи. В случае теоретического исследования сдвиг отсутствует, так как рассматривалась только *однородная* цепочка (рис. 2). Представленная на рис. 4 динамика кинков без сдвига, имеет хорошее соответствие с аналитическими результатами.

Зависимость энергии топологического солитона $q = (1, 1)$ от его скорости, полученная аналитически, представлена на рис. 5 (E_s). В ходе численного эксперимента была получена зависимость безразмерной энергии топологического солитона (E) от безразмерной скорости (s) для всех трех интересующих нас типов топологических зарядов $q = (1, 1)$, $q = (1, 0)$ и $q = (0, 1)$, которая представлена на рис. 6.

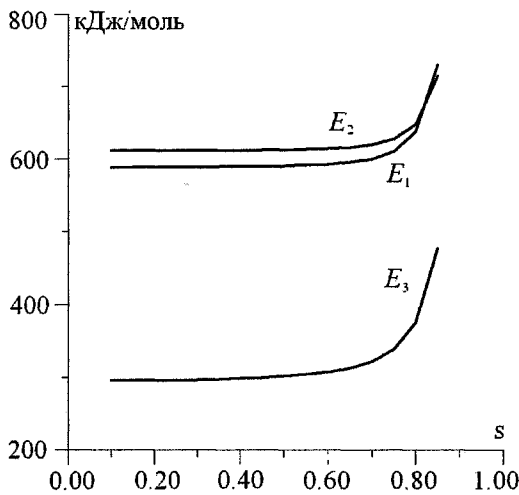


Рис. 5. Зависимости энергий стационарных солитонов с топологическими зарядами $q = (1, 1) - E_1$, $q = (1, -1) - E_2$ и $q = (1, 0) - E_3$ от безразмерной скорости s ($\kappa_1/\varepsilon = 0,1$, $\alpha = 0,1$)

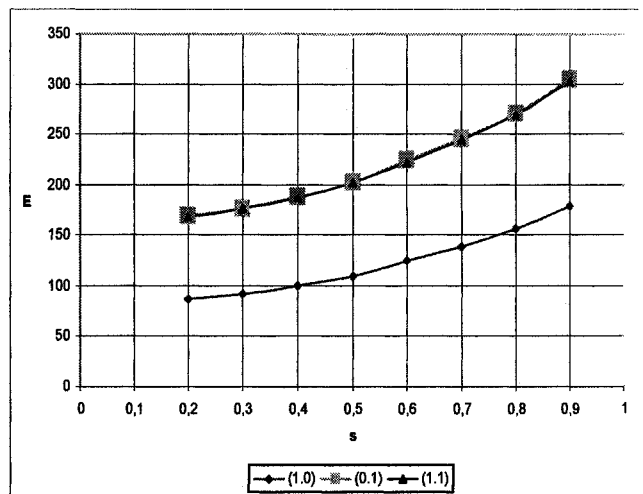


Рис. 6. Графики зависимости безразмерной энергии топологического солитона (E) от безразмерной скорости (s), для оснований GC

Видно, что графики зависимости безразмерной энергии от безразмерной скорости для топологических солитонов $q = (1, 0)$ и $q = (0, 1)$ практически совпадают, так же как и при аналитическом решении.

Для получения аналитических решений, описывающих солитоны с топологическим зарядом $q = (1, -1)$, используем разложение

$$\varphi_1 = \varphi_0 + \psi_1 + \psi_2 + \dots, \quad \varphi_2 = -\varphi_0 + \nu_1 + \nu_2 + \dots,$$

при этом в первом приближении получим для возмущений следующую систему уравнений:

$$\ddot{\psi}_1 - \psi_1'' + \psi_1 \cos \varphi_0 - \frac{\kappa_1}{12\varepsilon} \varphi_{0xxxx} + \frac{\kappa_1}{2\varepsilon} \varphi_{0x}^2 \varphi_{0xx} + \alpha \sin(2\varphi_0) = 0,$$

$$\ddot{\nu}_1 - \nu_1'' + \nu_1 \cos \varphi_0 - \frac{\kappa_1}{12\varepsilon} \varphi_{0xxxx} + \frac{\kappa_1}{2\varepsilon} \varphi_{0x}^2 \varphi_{0xx} - \alpha \sin(2\varphi_0) = 0.$$

Её решение в виде стационарных волн имеет вид

$$\psi_1 = \left(\frac{15\kappa_1}{12\varepsilon(1-s^2)^2} - 2\alpha \right) \frac{\text{th } z}{\text{ch } z} + \left(\alpha - \frac{\kappa_1}{24\varepsilon(1-s^2)^2} \right) \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\text{th } z - ik}{(1+k^2) \text{ch } \frac{k\pi}{2}} e^{ikz} dk,$$

$$\nu_1 = \left(\frac{15\kappa_1}{12\varepsilon(1-s^2)^2} + 2\alpha \right) \frac{\text{th } z}{\text{ch } z} - \left(\alpha + \frac{\kappa_1}{24\varepsilon(1-s^2)^2} \right) \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\text{th } z - ik}{(1+k^2) \text{ch } \frac{k\pi}{2}} e^{ikz} dk.$$

В итоге φ_1 и φ_2 имеет солитонные решения с топологическим зарядом $q = (1, -1)$, представленные на рис. 7 и качественно соответствующие случаю (ж) на рис. 4 [3]. Зависимость энергии топологического солитона $q = (1, -1)$ от скорости солитона представлена на рис. 5 (E_s).

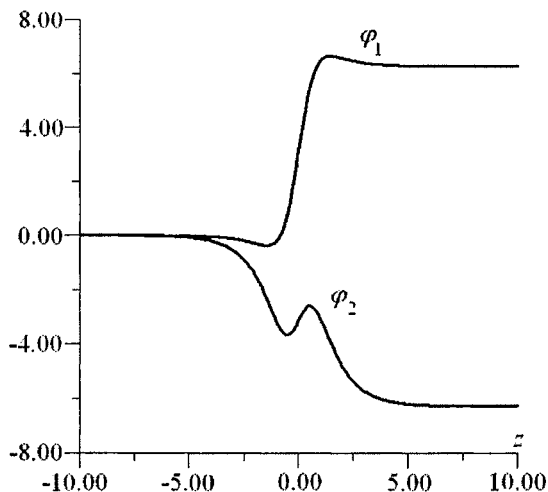


Рис. 7. Вид стационарного солитона с топологическим зарядом $q = (1, -1)$ для значения безразмерной скорости $s = 0,9$

Решения, полученные численно, и представленные на рис. 8, имеют качественное сходство с аналитическими решениями (рис. 7). Отличие их связано с упомянутым выше влиянием неоднородности цепочек, приводящим к расхождению кинков с течением времени.

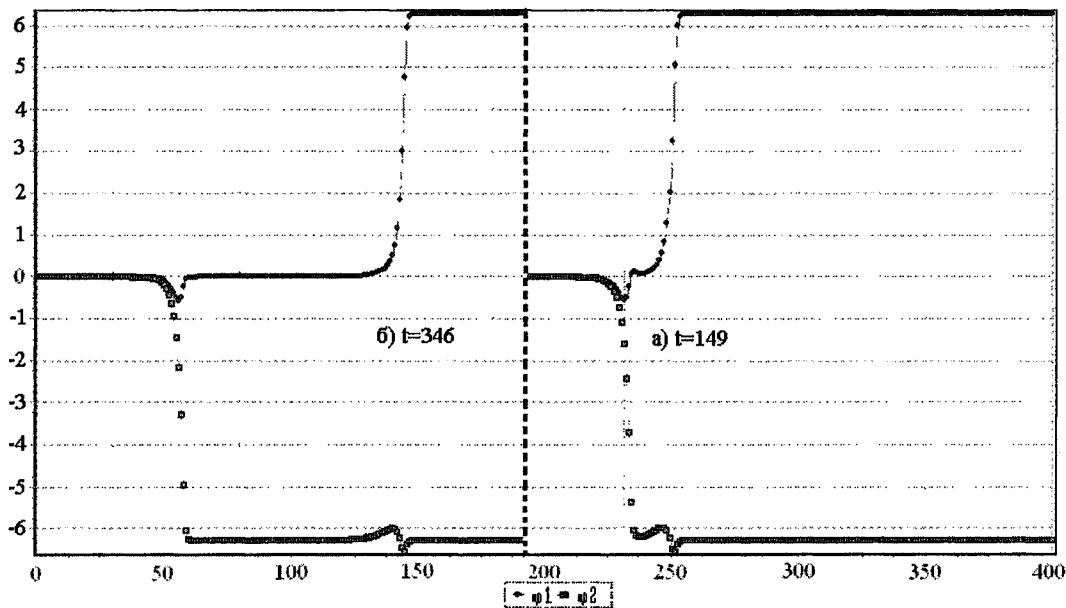


Рис. 8. Вид стационарного солитона с топологическим зарядом $q = (1, -1)$, в разное время численного эксперимента (t – время в программе). Скорости $s = 0,898$. $K = 0,234$ Н/м. Ширина 32 звена в каждой цепочке. Тип основания ГС. Солитон движется справа налево

Солитоны с топологическими зарядами $q = (1, 0)$ и $q = (0, 1)$ будем считать практически эквивалентными, поскольку они соответствуют одной физической ситуации распространения кинка по одной цепочке, сопровождаемого малым возмущением по другой цепочке. Отличие будет только в значениях энергий рассматриваемых солитонов. Решение рассматриваемой модели в данном случае ищется в виде разложения:

$$\varphi_1 = \varphi_0 + \psi_1 + \psi_2 + \dots, \quad \varphi_2 = \nu_1 + \nu_2 + \dots,$$

В первом приближении для возмущений ψ_i и ν_i имеем систему уравнений:

$$\ddot{\psi}_1 - \psi_1'' + \psi_1 \cos \varphi_0 - \frac{\kappa_1}{12\varepsilon} \varphi_{0xxxx} + \frac{\kappa_1}{2\varepsilon} \varphi_{0x}^2 \varphi_{0xx} + \alpha \sin(\varphi_0) = 0,$$

$$\ddot{v}_1 - v_1'' + v_1 - \frac{\kappa_1}{12\varepsilon} \varphi_{0xxxx} + \frac{\kappa_1}{2\varepsilon} \varphi_{0x}^2 \varphi_{0xx} - \alpha \sin(\varphi_0) = 0.$$

Полученная система уравнений имеет следующее решение:

$$\psi_1 = \frac{3\kappa_1}{2\varepsilon(1-s^2)^2} \frac{\text{th } z}{\text{ch } z} - \left(\frac{1}{2} \alpha + \frac{\kappa_1}{24\varepsilon(1-s^2)^2} \right) \int_{-\infty}^{+\infty} \frac{\text{th } z - ik}{(1+k^2) \text{ch } \frac{k\pi}{2}} e^{ikz} dk,$$

$$v_1 = \frac{3\kappa_1}{6\varepsilon(1-s^2)^2} \frac{\text{th } z}{\text{ch } z} + \left(\frac{\kappa_1}{6\varepsilon(1-s^2)^2} - 2\alpha \right) (\text{sh } z \ln(2 \text{ch } z) - z \text{ch } z).$$

Таким образом, взаимодействие цепочек изменяет только форму кинка, вид которого представлен на рис. 9, качественно соответствующем случаям (а-г) на рис. 4 [3]. Численное моделирование (рис. 10) указывает на хорошее качественное соответствие с полученными аналитически результатами. Зависимости энергии топологического солитона $q = (1, 0)$ от его скорости, полученные аналитически и численно представлены на рис. 5 (E_s) и рис. 6.

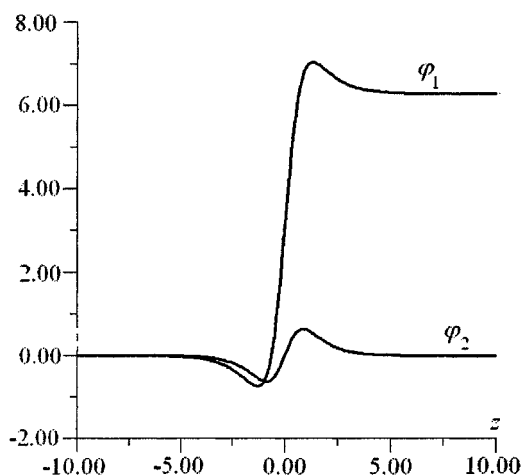


Рис. 9. Вид стационарного солитона с топологическим зарядом $q = (1,0)$ для значения безразмерной скорости $s = 0,9$

Таким образом, теоретический анализ рассматриваемой модели однородной ДНК показал, что в системе могут быть решения в виде солитонов со следующими топологическими зарядами:

1) $q = (1, 0)$ (или $q = (0, 1)$) (по одной цепочке распространяется возмущенный кинк, а по второй цепочке - малое возмущение), соответствующие локальным движениям, возникающим при транскрипции ДНК;

2) $q = (1, 1)$ (по двум цепочкам распространяются в одном направлении и с одинаковыми скоростями два одинаковых возмущенных кинка), который соответствует переходу ДНК из одного конформационного состояния в другое;

3) $q = (1, -1)$ (по двум цепочкам распространяются кинк и антикинк), который описывает процесс репликации ДНК.

Получены зависимости энергии топологических солитонов от безразмерной скорости s . При этом энергетически наиболее выгоден солитон с топологическим зарядом $q = (1, 0)$ (рис. 5, б). Проведено сравнение результатов численного и аналитического решений. Результаты показывают, что решения, полученные аналитическим методом и численным экспериментом, имеют качественное сходство.

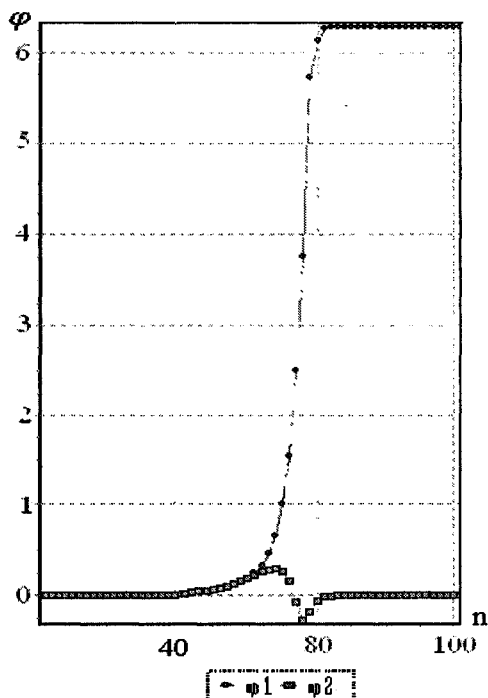


Рис. 10. Вид стационарного солитона с топологическим зарядом $q = (1,0)$ при скорости $s = 0,901$. $K = 0,8714$ Н/м. Ширина 19 звеньев цепи. Тип основания GC

Авторы выражают искреннюю благодарность профессору М.А. Шамсутдинову за полезные обсуждения в ходе выполнения работы.

Литература

1. Yakushevich, L.A. Nonlinear Physics of DNA / L.A. Yakushevich. - Wiley, Chichester, 2004.
2. Englander, S.W. / S.W. Englander *et al.* // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. - 1980. - V. 77. - P. 7222-7226.
3. Ковалева, Н.А. / Н.А. Ковалева, А.В. Савин, Л.И. Маневич и др.// ВМС. - 2006. - Т. 48, № 3. - С. 454-471.
4. Yakushevich, L.V. / L.V. Yakushevich, A.V. Savin, L.I. Manevitch // Phys. Rev. E. - 2002. - V. 66. - P. 016614.
5. Якушевич, Л.В. Методы теоретической физики в исследовании свойств биополимеров / Л.В. Якушевич. - Пушино: ОНТИ НЦБИ АН СССР, 1990.

Поступила в редакцию 12 января 2008 г.

TOPOLOGICAL SOLITONS IN A DNA DOUBLE STRAND MODEL

A mathematical model of nonlinear DNA dynamics is presented. Solitonic solutions describing conformational transitions during DNA functioning are obtained. Analytical solutions are compared with numerical simulations results.

Keywords: DNA, nonlinear dynamics, topological solitons.

Zakir'yanov Farit Kabirovich - Associate Professor of the Theoretical Physics Department of the Bashkir State University.

Закирьянов Фарит Кабирович - доцент кафедры теоретической физики Башкирского государственного университета.

e-mail: farni@rambler.ru

Khamzin Salavat Rifovich - Graduate Student of the Theoretical Physics Department of the Bashkir State university.

Хамзин Салават Рифович - аспирант кафедры теоретической физики Башкирского государственного университета.

Yulmukhametov Konstantin Raisovich - junior research fellow of the Institute of computer research at the scientific research of the Ufa State Aviation Engineering University.

Юлмухаметов Константин Раисович - младший научный сотрудник ИКИ НИЧ УГАТУ (Институт компьютерных исследований при научно-исследовательской части Уфимского государственного авиационного технического университета).