

Моделирование переноса заряда в гетерогенных олигонуклеотидах при биологически значимой температуре.

Фиалко Н.С., Лахно В.Д.

ИМПБ РАН – филиал ИПМ им. М.В. Келдыша РАН

n.fialka@gmail.com

На основе модели Холстейна в полуклассическом приближении численно исследуется динамика заряда в цепочках "донор–мостик–акцептор". Температурные флуктуации имитируются ланжевеновским членом в уравнениях движения. При моделировании часть параметров выбрана соответствующими следующим фрагментам ДНК: GTGGG, GATGGG, GATTGGG, GATATGGG, GACATGGG, GATGTGGG и GAGATGGG. Роль донора играет гуанин G, акцептор – триплет гуанинов GGG, а мостик состоит из аденин-тиминных пар. Ранее было показано, что средние величины в термодинамически равновесном состоянии (ТДР) зависят не от самих значений параметров, а от их соотношений. В данной работе при проведении расчетов мы взяли модельные значения параметров, ускоряющие выход системы к ТДР, в предположении, что процессы выхода к ТДР из одинакового начального состояния будут качественно сходны. Проведены расчеты времени выхода из состояния «заряд в начальный момент возникает на доноре» к термодинамическому равновесию для этих цепочек. Сделана оценка скорости переноса заряда. Результаты моделирования сопоставлены с данными биофизических экспериментов по переносу дырки в таких последовательностях ДНК.

Ключевые слова: модель Холстейна, термостат Ланжевена, термодинамически равновесное состояние, донор, акцептор, дырка.

Modeling of charge transfer in heterogeneous oligonucleotides at a biologically significant temperature

Fialko N.S., Lakhno V.D.

IMPB RAS – Branch of KIAM RAS

Based on the Holstein model in the semiclassical approximation, the charge dynamics in the chains "donor–bridge–acceptor" is studied numerically. The temperature fluctuations are simulated by the Langevin term in the equations of motion. In the numerical experiments, some of the parameters were selected corresponding to DNA fragments: GTGGG, GATGGG, GATTGGG, GATATGGG, GACATGGG, GATGTGGG, GAGATGGG. Guanine G plays the role of the donor, the acceptor is triplet of guanine GGG, and the bridge consists of adenine-thymine pairs. Recently it was shown that the average values in a thermodynamic equilibrium state (TDE) depend not on the values of the parameters themselves, but on their ratios. In this work, when performing the calculations, we took model values of the parameters that accelerate the system achievement of the TDE. We assume that the processes of reaching the TDE from the same initial state will be qualitatively similar. We have calculated the achievement time from the state «charge at the initial instant appear on the donor» to the TDE for these chains. The charge transfer rate is estimated. The simulation results are compared with the data of biophysical experiments on hole transfer in such DNA sequences.

Key words: Holstein model, Langevin bath, thermodynamic equilibrium state, donor, acceptor, hole.

1. Введение

Вопрос о возможных механизмах переноса избыточного заряда в биополимерных цепочках, таких как ДНК, представляет интерес для

биофизики. Перенос заряда является частью важных биохимических процессов, таких как репликация, транскрипция, разрушение и репарация ДНК; передвижение радикалов по молекуле ДНК играет существенную роль в процессах мутагенеза и канцерогенеза [1–3].

Результаты экспериментов по переносу заряда в ДНК показывают, что проводящие свойства сильно зависят от состава фрагмента. В большинстве экспериментов скорость переноса не измерялась непосредственно, результаты представляют собой относительные скорости переноса для разных типов олигонуклеотидов. В экспериментах [4] изучался перенос электрона через 3, 4 и 5 пар оснований между донором и акцептором. В этих экспериментах наблюдалось экспоненциальное убывание скорости переноса электрона с увеличением числа нуклеотидных пар. Аналогичные результаты были получены в экспериментах [5, 6] для 8 нуклеотидных пар, разделяющих донор и акцептор. А в экспериментах [7], в которых изучался перенос электрона на расстояние в 15 нуклеотидных пар, скорость переноса оказалась на три порядка выше.

За последние два десятилетия опубликовано множество работ, посвященных проблеме переноса избыточного заряда (см., например, обзоры [8, 9] и ссылки в них), однако вопрос о механизмах переноса остается открытым.

В экспериментах В. Giese с соавт. [10] были получены относительные значения констант реакций для переноса дырки с донора, возбуждённого катион-радикала G^{+*} , на акцептор, триплет гуанина GGG, разделённые мостиком из одной, двух, трех и четырех (A/T)-пар оснований. Результаты хорошо соответствуют экспоненциальному уменьшению скорости переноса с увеличением числа пар между донором и акцептором. Для 4 пар оснований перенос пренебрежимо мал. Однако, если в мостике из 4 пар вторая или третья заменены на (G/C)-пару, скорость переноса увеличивается на 2 порядка, и близка к скорости переноса для мостика из двух пар оснований.

В данной работе на основе модели Холстейна в полуклассическом приближении [11] проведены расчеты по переносу заряда вдоль олигонуклеотидов вида G-мостик-GGG, где гуаниновые сайты – донор G и акцептор GGG – разделены мостиком, состоящим из аденинов и тиминнов, при температуре термостата 300 К. Последовательность для мостиков взята из [10].

Рассмотрен случай, когда заряд движется по одной из нитей ДНК, т.е. в пренебрежении перехода между комплементарными нитями.

2. Модель

Модель основана на гамильтониане Холстейна для дискретной цепочки сайтов [11] (сайтом в случае ДНК является нуклеотидная пара). В полуклассическом приближении, при выборе волновой функции Ψ в виде $\Psi = \sum_{n=1}^N b_n |n\rangle$, где b_n – амплитуда вероятности нахождения заряда на n -ом сайте ($n = 1, \dots, N$, N – длина цепочки), усредненный гамильтониан имеет вид:

$$\langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle = \frac{1}{2} \sum_n M \dot{u}_n^2 + \frac{1}{2} \sum_n K \tilde{u}_n^2 + \sum_{m,n} v_{mn} b_m b_n^* + \sum_n \alpha' \tilde{u}_n b_n b_n^* \quad (1)$$

Здесь v_{mn} ($m \neq n$) – матричные элементы перехода заряда между m -м и n -м сайтами (зависящие от интеграла перекрытия), v_{nn} – энергия электрона на n -ом сайте. Мы рассматриваем приближение ближайших соседей, т.е. $v_{mn} = 0$, если $m \neq n \pm 1$. Полагаем, что внутрисайтовые колебания \tilde{u}_n относительно центра масс малы и могут считаться гармоническими; полагаем линейной зависимость энергии заряда на сайтах от смещений сайтов \tilde{u}_n , α' – константа связи квантовой и классической подсистем, M – эффективная масса сайта, K – упругая постоянная.

Уравнения движения гамильтониана (1) в безразмерной форме имеют вид:

$$i\dot{b}_n = \eta_{n,n-1} b_{n-1} + \eta_{n,n} b_n + \eta_{n,n+1} b_{n+1} + \chi u_n b_n, \quad (2)$$

$$\ddot{u}_n = -\omega^2 u_n - \chi |b_n|^2 + \gamma \dot{u}_n + \xi Z_n(t). \quad (3)$$

В подсистему (3) для моделирования термостата добавлены член с трением (γ – коэффициент трения) и случайная сила со специальными свойствами, имитирующая тепловые флуктуации окружающей среды. Безразмерные величины связаны с размерными параметрами следующим образом. Выберем характерное время τ , $\tilde{t} = \tau t$, и характерный масштаб колебаний U^* , $\tilde{u}_n = U^* u_n$. Матричные элементы $\eta_{nm} = v_{nm} \tau / \hbar$, частоты колебаний сайтов $\omega = \sqrt{\tau^2 K / M}$. При обезразмеривании константы связи α' квантовой и классической частей системы потребуем равенства коэффициентов при члене $u_n b_n$ в (2) и при члене $-|b_n|^2$ в (3). Тогда $U^* = \sqrt{\tau \hbar / M}$ и $\chi = \alpha' \sqrt{\tau^3 / \hbar M}$. $Z_n(t)$ – случайная величина с распределением

$$\langle Z_n(t) \rangle = 0, \quad \langle Z_n(t) Z_n(t+t') \rangle = \delta(t');$$

$$\xi = \sqrt{2k_B T^* \tau / \hbar} \sqrt{\gamma T},$$

характерная температура T^* (мы выбрали $T^* = 1$ К) связывает размерную T [К] с безразмерной: $T = T/T^*$.

3. Вычислительный эксперимент

Задача сводится к численному интегрированию множества реализаций (траекторий системы (2),(3) из разных начальных данных и с разными временными псевдо-случайными последовательностями) при заданной температуре термостата, и расчету средних по реализациям временных зависимостей.

В данной работе промоделированы цепочки: a) GTGGG, b) GATGGG, c) GATTGGG, d) GATATGGG, e) GATGTGGG, f) GACATGGG (в обозначениях авторов [10]) и GAGATGGG. Для

каждой цепочки был сделан расчет 50 реализаций при температуре $T=300$. Начальные данные: во всех реализациях $b_1(t=0) = 1.$, остальные $b_n(0) = 0$ (т.е. в начальный момент заряд локализован на первом сайте-доноре), скорости $v_n(0)$ и смещения $u_n(0)$ сайтов в начальный момент задаются как независимые гауссовы величины:

$$\langle u \rangle = 0, \quad \langle v \rangle = 0, \quad \langle uv \rangle = 0,$$

$$\langle u^2 \rangle = \xi^2 / 2 \omega^2 \gamma, \quad \langle v^2 \rangle = \xi^2 / 2 \gamma.$$

Часть параметров для квантовой подсистемы (2) взята соответствующей фрагментам ДНК. Характерное время выбрано соответствующим квантовой подсистеме: $\tau = 10^{-14}$ сек. Значения потенциалов окисления (ПО), полученные с помощью электрохимических измерений [12], и соответствующие относительные (за ноль выбирается наименьший ПО) безразмерные значения η_m , которые мы использовали при моделировании переноса заряда в ДНК, приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Основание	ПО, эВ	η_m
G	1.24	0
A	1.69	6.84
T	1.9	10.0
C	1.9	10.0

Матричные элементы $v_{n, n\pm 1}$ взяты из [13, 14], где были рассчитаны квантово-химическими методами. Их значения и соответствующие безразмерные величины $\eta_{n, n\pm 1}$, входящие в уравнения (2): приведены в таблице 2.

Таблица 2.

Соседние сайты	$v_{n, n\pm 1}$, эВ	$\eta_{n, n\pm 1}$
GA	0.089	1.352
AG	0.049	0.744
AT	0.105	1.595
TA	0.086	1.307
AC	0.061	0.927
GT	0.137	2.081
TG	0.085	1.291
TT	0.158	2.4
GG	0.084	1.276
CA	0.029	0.441

В таблице 2 приведены только использованные в данных расчетах параметры.

Внутримолекулярные колебания в ДНК, соответствующие колебаниям оснований в отдельном сайте, имеют частоты порядка пикосекунд [15]. При моделировании мы полагаем частоты всех сайтов одинаковыми. Характерные времена квантовой (2) и классической (3) подсистем различаются на два порядка и больше. Время прихода системы к термодинамически равновесному состоянию при таких значениях параметров очень велико. В работе [16] было показано, что средние величины в термодинамически равновесном состоянии (ТДР) зависят не от самих значений параметров, а от их

соотношений. У систем с параметрами $\{\eta_{nk}, \omega, \chi\}$ и $\{\eta_{nk}, C\omega, C\chi\}$, $C = \text{const}$, средние величины (например, вероятность нахождения заряда на первом сайте $\langle |b_1|^2 \rangle$) или параметр делокализации $\langle R \rangle$ в ТДР будут одинаковыми.

При проведении расчетов для классической подсистемы мы взяли модельные значения параметров, ускоряющие выход системы к ТДР:

$$\omega = 0.5, \quad \chi = 1., \quad \chi/\omega = \chi_{\text{DNA}}/\omega_{\text{DNA}} = 2.$$

Мы полагаем, что не только средние величины в ТДР одинаковы, но и процессы выхода к ТДР из одинакового начального состояния, когда заряд локализован на первом сайте-доноре, будут качественно сходны. Проведенные тестовые расчеты не противоречат этому предположению.

4. Результаты и обсуждение

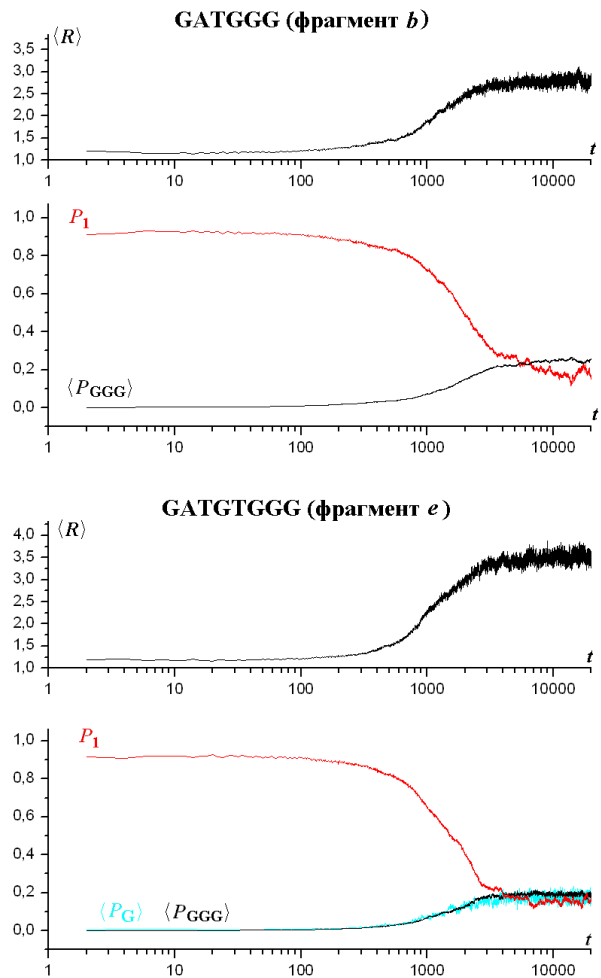


Рис. 1. Средние зависимости $\langle R(t) \rangle$ (сверху) и распределение вероятностей нахождения заряда по гуанинам (снизу) для фрагментов *b* и *e*. Красным цветом – вероятность P_1 на доноре, черным – средняя вероятность на гуанинах акцептора, синим цветом показана вероятность P_G на среднем гуанине в цепочке *e*. По оси абсцисс время в логарифмическом масштабе.

Время выхода к термодинамически равновесному состоянию оценивается по параметру делокализации $\langle R(t) \rangle = \langle 1/\sum_n |b_n(t)|^4 \rangle$ и по значению

вероятностей на G сайтах. На рисунке 1 приведены средние временные зависимости для фрагментов *b* и *e*. Для сайтов акцептора GGG сделано дополнительное усреднение:

$$\langle P_{GGG}(t) \rangle = (1/3) \times (P_{G_2}(t) + P_{G_3}(t)) + P_{G_4}(t).$$

Видно, что на времени $t \sim 10000$ для GATGGG и $t \sim 7000$ для GATGTGGG рассчитанные величины становятся примерно постоянными; полагаем $t_{TDE}(b) = 10000$, $t_{TDE}(e) = 7000$. Таким образом, получаем оценку времени t_{TDE} для всех последовательностей. Если считать, что скорость переноса – величина, обратная времени t_{TDE} , то по результатам моделирования получается картина, на наш взгляд качественно сходная с данными [10].

В таблице 3 приведены результаты эксперимента [10] – относительные скорости переноса в последовательностях *a*)–*f*), рассчитанные значения t_{TDE} и величины $C \cdot (1 / t_{TDE})$, перемасштабированные так, чтобы скорость переноса в цепочке GATGGG совпадала с полученной экспериментально ($C = 32000$). f^* обозначен фрагмент GAGATGGG (в цепочке *f*) цитозин C заменен на комплементарный гуанин G).

Таблица 3.

Тип	Данные [10]	t_{TDE}	$C \cdot 1/t_{TDE}$
<i>a</i>)	30	200	160
<i>b</i>)	3.2	10000	3.2
<i>c</i>)	0.44	60000	0.53
<i>d</i>)	0.03	400000	0.08
<i>e</i>)	3.4	7000	4.6
<i>f</i>)	3.8	500000	0.064
f^*)		8000	4.

Из таблицы 3 видно, что большая разница в результатах для самой короткой цепочки *a*), моделирование дает скорость в 5 раз больше, чем эксперимент. И огромное расхождение – на два порядка – для цепочки *f*). Авторы [10] указывают, что скорость в этом случае определялась по числу разрывов гуанинов на комплементарной цепи, поэтому мы провели расчет для цепочки f^*), в которой цитозин заменен на гуанин, эти результаты оказались близки к экспериментальным.

Ранее в работах [17, 18] подобные результаты – экспоненциальное убывание скорости переноса при моделировании коротких цепочек – были получены для сходных моделей, в которых рассматривался полуклассический гамильтониан в приближении сильной связи, но без случайной силы. Были определены области параметров, при которых результаты близки к экспериментальным. В [17] уход заряда имитируется добавкой мнимой части к энергии электрона на сайтах акцептора, т.е. полная вероятность нахождения заряда в системе со временем убывает. Скорость переноса сопоставлялась с убыванием полной вероятности. Авторам [17] удалось определить коэффициент при мнимой части, при котором для цепочки *a*) тоже получается хорошее соответствие с экспериментом. В [18] в классическую подсистему вводится трение,

определяющее затухание колебаний сайтов. В этом случае полная вероятность нахождения заряда в системе сохраняется, и скорость переноса определяется по времени перехода заряда с донора на акцептор. Полученная в [18] скорость переноса в цепочке *a*) больше экспериментальной в 3–6 раз.

По результатам наших расчетов, в равновесном состоянии заряд распределен по всем гуанинам с почти одинаковой вероятностью (см. рис. 1). Более точно, на среднем сайте триплета GGG вероятность нахождения немного выше, чем по краям. В этом отличие от модели без случайной силы, здесь нельзя получить ситуацию, когда заряд необратимо перешел на акцептор.

5. Благодарности

Работа выполнена при частичной поддержке РФФИ, проекты 16-07-00305-а и 17-07-00801-а.

6. Список литературы

1. Demple B., Harrison L. Repair of oxidative damage to DNA: Enzymology and biology. *Annu. Rev. Biochem.* 1994. V. 63. P. 915–948. doi: [10.1146/annurev.bi.63.070194.004411](https://doi.org/10.1146/annurev.bi.63.070194.004411).
2. Loft S., Poulsen H.E. Cancer risk and oxidative DNA damage in man. *J. Mol. Med.* 1996. V. 74. № 6. P. 297–312. doi: [10.1007/BF00207507](https://doi.org/10.1007/BF00207507).
3. David S.S., Williams S.D. Chemistry of glycosylases and endonucleases involved in base-excision repair. *Chem. Rev.* 1998. V. 98. № 3. P. 1221–1262. doi: [10.1021/cr980321h](https://doi.org/10.1021/cr980321h).
4. Bran A.M., Harriman A.J. Dynamics of Electron transfer between intercalated polycyclic molecules-effects of interspersed bases. *J. Am. Chem. Soc.* 1992. V. 114. № 10. P. 3656–3660. doi: [10.1021/ja00036a013](https://doi.org/10.1021/ja00036a013).
5. Meade T.J., Kayyem J.F. Electron transfer through DNA site-specific modification of duplex DNA with ruthenium donors and acceptors. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1995. V. 34. № 3. P. 352–doi: [10.1002/anie.199503521](https://doi.org/10.1002/anie.199503521).
6. Meade T.J. Electron transfer through the DNA double helix. In: *Metal Ions in Biological Systems*. Ed. Sigel H., Sigel A. New York: Marcel Dekker INC, 1996. V. 32: Interactions of Metal Ions with Nucleotides: Nucleic Acids, and Their Constituents. C. 13. P. 453–478. ISBN 0-8247-9549-0.
7. Murphy C.J., Arkin M.R., Jenkins Y., Ghatlia N.D., Bossman S., Turro N.J., Barton J.K. Long-range photoinduced electron transfer through a DNA helix. *Science*. 1993. V. 262. № 5136. P. 1025–1029. doi: [10.1126/science.7802858](https://doi.org/10.1126/science.7802858).
8. Zhang Y.Q., Zhang W.B., Liu C.R., Zhang P., Balaeff A., Beratan D.N. DNA charge transport: Moving beyond 1D. *Surface Science*. 2016. V. 652. P. 33–38. doi: [10.1016/j.susc.2016.03.011](https://doi.org/10.1016/j.susc.2016.03.011).

9. Genereux J.C., Barton J.K. Mechanisms for DNA Charge Transport. *Chem. Rev.* 2010. V. 110. № 3. P. 1642–1662. doi: [10.1021/cr900228f](https://doi.org/10.1021/cr900228f).
10. Meggers E., Michel-Beyerle M.E., Giese B. Sequence Dependent Long Range Hole Transport in DNA. *J. Am. Chem. Soc.* 1998. V. 120. № 49. P. 12950–12955. doi: [10.1021/ja983092p](https://doi.org/10.1021/ja983092p).
11. Holstein T. Studies of polaron motion: Part I. The molecular-crystal model. *Ann. Phys.* 1959. V. 8. № 3. P. 325–342. doi: [10.1016/0003-4916\(59\)-90002-8](https://doi.org/10.1016/0003-4916(59)-90002-8).
12. Lewis F.D., Wu Ya. Dynamics of superexchange photoinduced electron transfer in duplex DNA. *J. Photochem. Photobiol. C.* 2001. V. 2. № 1. P. 1–16. doi: [10.1016/S1389-5567\(01\)00008-9](https://doi.org/10.1016/S1389-5567(01)00008-9).
13. Voityuk A.A., Rosch N., Bixon M., Jortner J. Electronic Coupling for Charge Transfer and Transport in DNA. *J. Phys. Chem. B.* 2000. V. 104. № 41. P. 9740–9745. doi: [10.1021/jp001109w](https://doi.org/10.1021/jp001109w).
14. Jortner J., Bixon M., Voityuk A.A., Roesh N. Superexchange Mediated Charge Hopping in DNA. *J. Phys. Chem. A.* 2002. V. 106. № 33. P. 7599–7606. doi: [10.1021/jp014232b](https://doi.org/10.1021/jp014232b).
15. Schuster G.B.. Long-Range Charge Transfer in DNA: Transient Structural Distortions Control the Distance Dependence. *Acc. Chem. Res.* 2000. V. 33. № 4. P. 253–260. doi: [10.1021/ar980059z](https://doi.org/10.1021/ar980059z).
16. Фялко Н.С., Соболев Е.В., Лахно В.Д. О расчетах термодинамических величин в модели Холстейна для однородных полинуклеотидов. *ЖЭТФ.* 2017. Т. 151. № 4. С. 744–751. doi: [10.7868/S0044451017040000](https://doi.org/10.7868/S0044451017040000).
17. Grozema F., Berlin Y., Siebbeles L. Mechanism of Charge Migration through DNA: Molecular Wire Behavior, Single-Step Tunneling or Hopping? *J. Am. Chem. Soc.* 2000. V. 122. № 44. P. 10903–10909. doi: [10.1021/ja001497f](https://doi.org/10.1021/ja001497f).
18. Лахно В.Д. Динамика переноса дырки в нуклеотидных последовательностях. В: *Компьютеры и суперкомпьютеры в биологии.* Под ред. Лахно В.Д., Устинина М.Н. Москва: Институт компьютерных исследований, 2002. Т. 1. С. 137–171. ISBN 5-93972-188-5.