

Поиск оптимального шага интегрирования в задаче моделирования динамики заряда в гетерогенных ДНК

Пятков М.И., Зайцев А.Ю., Ольшевец М.М., Фиалко Н.С.

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

n.fialka@gmail.com

Процессы переноса заряда в ДНК моделируются с помощью вычислительного эксперимента. Мы рассматриваем модель, основанную на гамильтониане Холстейна в полуклассическом приближении, для учета температуры используется ланжевеновский термостат. Характерные времена квантовой и классической подсистем для модели ДНК сильно различны, на два порядка и больше. Ранее было показано, что термодинамические величины – полная энергия системы, электронная часть теплоемкости и т.п. – в термодинамически равновесном состоянии зависят не от значений коэффициентов модели, а от их соотношений. Поэтому сами величины можно рассчитывать, используя «ускоряющие» значения параметров, при которых система приходит к равновесному состоянию за сравнительно небольшое время. Ситуация меняется, если нас интересует динамика заряда в ДНК из начального состояния «заряд локализован на сайте-доноре» до термодинамического равновесия. В этом случае расчетное время может быть очень большим, и появляется вопрос о корректности моделирования. Этот вопрос мы исследовали с помощью тестовых расчетов. Проверено два метода интегрирования с искусственной нормировкой. Расчетные параметры соответствуют гуаниновым и адениновым сайтам. По результатам тестов выбран оптимальный метод для выполнения серийных расчетов и определен максимальный шаг интегрирования при значениях параметров, характерных для гетерогенных фрагментов ДНК.

Ключевые слова: вычислительный эксперимент, модель Холстейна, уравнение Ланжевена, апостериорное правило Рунге.

On the optimal integration step in the numerical experiments on the charge dynamics in heterogeneous DNA

Ryatkov M.I., Zaytsev A.Y., Olshevets M.M., Fialko N.S.

IMPB RAS – Branch of KIAM RAS

The processes of charge transfer in DNA are investigated using computational experiment. We have considered the Holstein model in the semiclassical approximation. Temperature fluctuations are simulated by the Langevin term in the equations of motion. The characteristic times of the quantum and classical subsystems for the model of the DNA are very different, two orders of magnitude or more. Recently it was shown that the thermodynamic values, e.g., total energy of the system or electronic capacity, in a thermodynamic equilibrium state (TDE) depend not on the values of the coefficients themselves, but on their ratios. Thus, the thermodynamic values can be calculated using the «accelerating» values of the coefficients such that the system comes to the TDE in a relatively short time. The situation changes if we are interested in the charge dynamics in DNA from the initial state «the charge is localized on the donor site» to the TDE. The time to reach the TDE can be very large, and questions arise about the correctness of the computations. Test calculations were performed to examine this problem. Two methods of integration with artificial normalization procedure were verified. The parameter values correspond to guanine and adenine sites. Based on the tests results, the optimal method and the maximum integration step were chosen for «big» time consuming numerical experiments with parameter values, suited for heterogeneous DNA.

Key words: computational experiment, Holstein model, Langevin thermostat, a posteriori Runge's rule.

1. Введение

Исследование переноса электрона в ДНК является актуальной задачей. Уже первые эксперименты показали большой разброс в величине скорости переноса (более чем на шесть порядков) и её зависимость от вида нуклеотидной последовательности, способов возбуждения электрона или дырки, типов молекулярных комплексов служащих донорами и акцепторами электронов и др. [1–5]. Обсуждается возможность использования ДНК в наноэлектронике [5–7], например, в качестве молекулярных проводов.

Вычислительные эксперименты, моделирующие процессы переноса заряженной частицы (электрона или дырки) в квази-одномерных молекулярных цепочках, являются одним из инструментов изучения механизмов переноса.

При построении математической модели переноса заряда вдоль квазиодномерной цепочки сайтов традиционно предполагается, что заряд (электрон или дырку) надо рассматривать как квантовую (нерелятивистскую) частицу и описывать уравнением Шредингера, а сайты (нуклеотидные пары в случае ДНК) можно рассматривать как классические объекты, которые описываются уравнениями классической механики.

Мы исследуем модель переноса заряда в цепочке из N сайтов, основанную на гамильтониане Холстейна в полуклассическом приближении. Уравнения движения в безразмерной форме имеют вид

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

$$\ddot{u}_n = -\omega^2 u_n - \chi |b_n|^2 + \gamma \dot{u}_n + \xi Z_n(t), \quad n = 1, \dots, N. \quad (2)$$

Здесь i – мнимая единица, переменные b_n (комплексные величины) и u_n (действительные). Параметры η_{nk} , χ , U , ω , γ , ξ – константы, Z_n – случайная величина со специальными свойствами $\langle Z_n(t) \rangle = 0$, $\langle Z_n(t)Z_m(t') \rangle = \delta_{nm}\delta(t')$. Множитель ξ при случайной силе учитывает температуру термостата. Значения параметров известны из литературных данных [8–11].

Вычислительный эксперимент при заданной температуре T сводится к численному интегрированию множества реализаций (траекторий) системы (1), (2) из разных начальных данных и с разными временными псевдо-случайными последовательностями) и расчету «средних по ансамблю» временных зависимостей.

Если последовательность рассматриваемой цепочки (фрагмента ДНК) известна, и место привнесения дополнительного заряда фиксировано, то вычислительная задача кажется несложной: нужно найти вполне определенное (из заданных начальных условий для подсистемы (1), для (2) u_n и \dot{u}_n в отдельной реализации задаются случайными гауссовыми из распределения при заданной температуре) среднее решение системы ОДУ и

проследить эволюцию этого решения к стационарному режиму. При проведении вычислительных экспериментов мы столкнулись со сложностями, связанными с большой разницей в величинах параметров модели и с необходимостью интегрирования на больших временных интервалах.

В данной работе приведены результаты тестов, и определен максимальный шаг интегрирования для проведения производственных расчетов в области параметров, характерных для модели гетерогенных фрагментов ДНК.

2. О расчете отдельной реализации

Ранее было показано [12], что средние значения в термодинамически равновесном состоянии зависят не от величины коэффициентов модели, а от их соотношений специального вида. Поэтому сами значения можно рассчитывать, используя «ускоряющие» величины параметров (все значения порядка 1), при которых система приходит к равновесному состоянию за сравнительно небольшое время. Расчеты отдельных реализаций выполняются 2o2s1g-методом [13], имеющим примерный порядок точности $h^{3/2}$ (h – шаг интегрирования).

Ситуация меняется, если нас интересует динамика выхода системы к термодинамическому равновесию, например, из начального состояния «заряд локализован на сайте-доноре». Внутримолекулярные колебания в ДНК, отвечающие колебаниям оснований в отдельном сайте, имеют частоты порядка пикосекунд, а характерное время для изменения вероятности нахождения заряда на сайте – десять фемтосекунд. Т.е. в (1) параметры η_{nk} , порядка единицы, а в (2) $\omega^2 \sim 10^{-4}$. Время прихода системы к термодинамически равновесному состоянию при таких значениях параметров очень велико. При моделировании гетерогенных цепочек, в которых есть G и T, для (1) получаем часть параметров $\eta_{mn} = 10$, т.е. расхождение в параметрах еще больше. Здесь для 2o2s1g-метода требуется очень мелкий шаг, и выгоднее использовать метод rk4-2 [14], который формально тоже имеет порядок точности $h^{3/2}$, однако в случае большой разницы между величинами параметров квантовой (1) и классической (2) подсистем он имеет почти четвертый порядок точности в квантовой подсистеме и $\sim 3/2$ – в классической. Здесь выполняется больше машинных операций на один шаг интегрирования h (один шаг выполняется в 1.7 раз медленнее), но сам h выбирается крупнее, чем для 2o2s1g-метода.

3. Результаты тестов

Для детерминированных систем ОДУ методы интегрирования и условия сходимости хорошо известны [15]. Для системы ОДУ со случайной правой частью, очевидно, что необходимые условия

для получения приемлемой точности не меняются. Для проверки результатов расчетов мы применили грубый аналог правила Рунге апостериорной оценки погрешности вычисления. (Напомним правило Рунге для ОДУ: при мельчении шага в 2 раза ошибка должна уменьшиться в $(2^p - 1)$ раз, где p – порядок метода.) В нашем случае просто будем проверять, близки ли средние траектории при мельчении шага.

3.1. Об искусственной нормировке

В системе есть сохраняющаяся величина $S = \sum_{n=1}^n b_n b_n^* \equiv 1$. При расчетах это условие со временем нарушается. В расчетные программы добавлена искусственная нормировка: если для заданного значения ε на каком-то шаге $|S - 1| > \varepsilon$, то рассчитанные значения b_n заменяются на b_n / \sqrt{S} , и дальше расчет продолжается из этих новых данных.

Тесты при фиксированном шаге для разных заданных ε показали, что при различных $\varepsilon \leq 0.01$ средние близки для обоих методов. Т.е. если шаг слишком крупный, то нормировка ситуацию не улучшит.

2o2s1g-метод с нормировкой на каждом шаге работает примерно на 1/40 медленнее, чем с $\varepsilon = 0.001$ – выигрыш из-за замены арифметических операций на оператор сравнения небольшой. В rk4-2 методе разница по времени еще меньше.

3.2. О выборе шага h

Необходимое условие для детерминированных систем ОДУ $\max_p |\lambda_p| h \ll 1$ [15], где λ_p – собственные числа линеаризованной в окрестности решения матрицы. Подсистему (1) перепишем в виде $\dot{\mathbf{b}} = \mathbf{A}\mathbf{b}$, где $\mathbf{b} = (b_1, \dots, b_N)$, матрица \mathbf{A} трехдиагональная, на верхней и нижней диагоналях элементы η_{m+1} , на главной диагонали $\eta_m + \chi u_m$. Как известно [16], модуль собственного числа матрицы не превосходит ее нормы. В нашем случае удобно использовать норму $\|\mathbf{A}\|_1 = \max_m \sum_{k=1}^n |a_{mk}|$. Для двух недиагональных элементов в строке сумма меньше 5, для диагонального $\max |\eta_m| = 10$. Оценим наибольшее смещение. Оно складывается из двух частей: от взаимодействия с зарядом наибольшее $|u_{n1}| = \chi/\omega^2$, и смещения под влиянием температурных толчков. Дисперсия смещений осциллятора [17] $\langle u^2 \rangle = (\tau/\hbar) k_B T / \omega^2$, оценим наибольшее $|u_{n2}|$ как три среднеквадратичных отклонения, для $T = 300$ К получаем $|u_{n1}| + |u_{n2}| = 8$, т.е. $\|\mathbf{A}\|_1 < 23$. Т.е. из необходимого условия получаем, что шаг интегрирования $h \ll 0.04$.

По результатам тестов, h должен быть значительно меньше.

Для 2o2s1g метода в неоднородных последовательностях приемлемый шаг $h \leq 5 \cdot 10^{-4}$. На рисунке 1 приведен пример тестового расчета для GAAAAAAGGG, $\chi = 1.$, $\omega = 0.5$, $\gamma = 2$, $T = 300$ К.

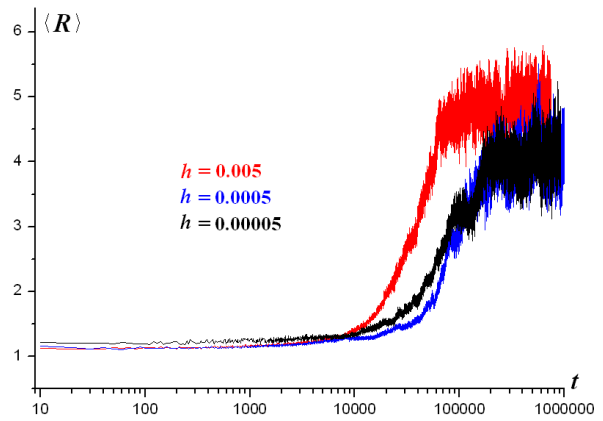


Рис. 1. Средние временные зависимости $\langle R(t) \rangle$ (по 23 траекториям), метод 2o2s1g с разным шагом интегрирования h . Цепочка GAAAAAAGGG, $\chi = 1.$, $\omega = 0.5$, $\gamma = 2$, $T = 300$ К, при $t = 0$ заряд на первом G.

На рисунке 1 видно, что для $h = 0.005$ результат на первый взгляд осмысленный, но время выхода $\langle R(t) \rangle$ к равновесному состоянию (после этого функция должна колебаться около среднего) отличается в три раза, и само значение $\langle R \rangle$ в равновесном состоянии другое, чем посчитанное с более мелкими шагами. Искусственная нормировка ε позволяет получать траектории на больших временах, но на правильность результата влияет выбор шага.

Для rk4-2 метода по результатам тестов шаг $h \leq 5 \cdot 10^{-3}$. На рис. 2 приведен пример тестового расчета с шагом $h = 5 \cdot 10^{-4}$ для 2o2s1g и с разными шагами для rk4-2 метода.

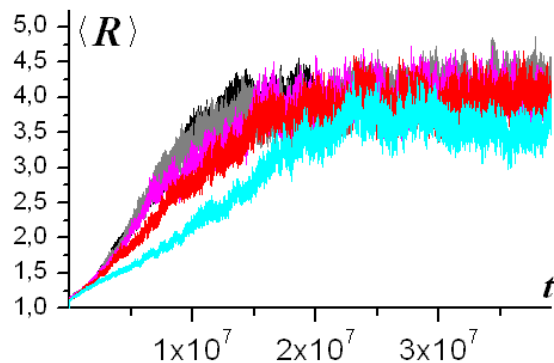


Рис. 2. Средние временные зависимости $\langle R(t) \rangle$ (по 23 траекториям), цепочка GAAAAAAGGG, $\chi = 0.2.$, $\omega = 0.1$, $\gamma = 0.4$, $T = 300$ К, при $t = 0$ заряд на первом G. Черная кривая – расчет 2o2s1g, $h = 0.0005$, нормировка на каждом шаге ($\varepsilon = 0$); серая – расчет 2o2s1g, $h = 0.0005$, $\varepsilon = 0.001$. Результаты, посчитанные rk4-2 методом при $\varepsilon = 0.001$, цветные. Голубая кривая – шаг $h = 0.01$, красная – $h = 0.005$, малиновая – $h = 0.001$.

В большинстве тестовых расчетов мы брали коэффициент трения $\gamma = 4\omega$, из области значений, при которых выход к равновесному состоянию быстрее всего. Очень большой коэффициент трения при крупном шаге может привести к перегреву –

«температура», рассчитанная по средней кинетической энергии $\langle \sum \dot{u}_n^2 / 2 \rangle$, больше, чем заданная. Этот дефект легко определяется и устраняется уменьшением шага, но величины порядка $\gamma = 50 \omega$ в производственных экспериментах, полагаем, не встретятся.

3.3. Тесты с параметрами, близкими к реальным

Для классической подсистемы (2) в случае моделирования ДНК [8, 9] частоты сайтов $\omega \sim 10^{-2}$. Для расчетов применялся только метод rk4-2 с шагом $h = 0.005$ и $h = 0.002$, рассчитанные траектории оказались близки.

Результаты приведены на рисунке 3.

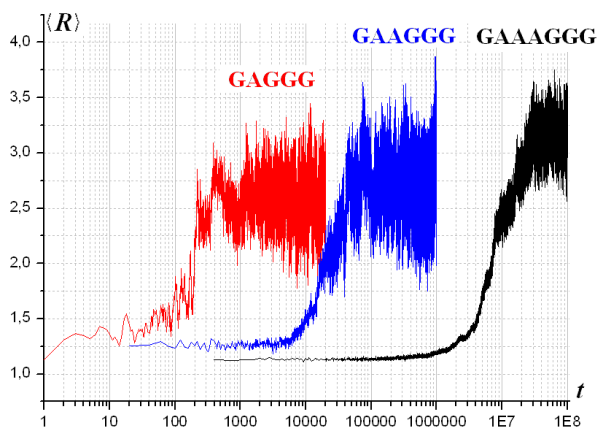


Рис. 3. $\langle R(t) \rangle$ (по 8 траекториям) в цепочках разной длины (указано соответствующим цветом), $\chi = 0.02$, $\omega = 0.01$, $\gamma = 0.04$, $T = 300$ К, при $t = 0$ заряд на первом G.

В тестах выбраны цепочки с последовательностями сайтов, для которых относительные скорости переноса были померены экспериментально [18, 19]. В [19] показано, что скорость экспоненциально падает с добавкой одного А для коротких цепочек $N < 9$ (т.е. от 1 до 4 А), при дальнейшем увеличении количества А скорость почти не меняется. По результатам тестов, добавка одного А увеличивает время выхода к равновесному состоянию в 300 раз, что означает необходимость расчетов для длинных цепочек на временах 10^{10} – 10^{11} .

4. Выводы

Для производственных вычислений по исследованию динамики переноса заряда в гетерогенных фрагментах ДНК надо использовать метод rk4-2 с шагом $h = 0.002$ и проводить интегрирование на временах до 10^{11} . Очевидно, на столь больших временах отдельные траектории не отслеживаются, однако мы полагаем, что при этом шаге (как и при более мелких) средние по реализациям не сильно отклоняются от идеальной средней траектории.

5. Благодарности

Н.Ф. благодарит Лациса А.О. за высокопрофессиональные советы.

Работа выполнена при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проекты 16-07-00305-а и 17-07-00801-а.

6. Список литературы

1. 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).
2. 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).
3. Fink H-W., Schonemberger C. Electrical conduction through DNA molecules. *Nature*. 1999. V. 398. P. 407–410. doi: [10.1038/18855](https://doi.org/10.1038/18855).
4. Ly D., Sanii L., Schuster G.B. Mechanism of Charge Transport in DNA: Internally-Linked Anthraquinone Conjugates Support Phonon-Assisted Polaron Hopping. *J. Am. Chem. Soc.* 1999. V. 121. № 40. P. 9400–9410. doi: [10.1021/ja991753s](https://doi.org/10.1021/ja991753s).
5. *Charge Migration in DNA. Perspectives from Physics, Chemistry, and Biology: Series: NanoScience and Technology.* XVIII. Ed. Chakraborty T. Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2007. 288 p.
6. Lakhno V.D. DNA nanobioelectronics. *Int. J. Quant. Chem.* 2008. V. 108. № 11. P. 1970–1981. doi: [10.1002/qua.2717](https://doi.org/10.1002/qua.2717).
7. *Nanobioelectronics – for Electronics, Biology, and Medicine.* Eds. Offenhausser A., Rinaldi R. New York: Springer, 2009. 337 p.
8. 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).
9. Seidel C.A.M., Schulz A., Sauer M.H.M. Nucleobase-specific quenching of fluorescent dyes. 1. Nucleobase one-electron redox potentials and their correlation with static and dynamic quenching efficiencies. *J. Phys. Chem.* 1996. V. 100. № 13. P. 5541–5553. doi: [10.1021/jp951507c](https://doi.org/10.1021/jp951507c).
10. 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).
11. 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).

12. Фиалко 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).
13. Greenside H.S., Helfand E. Numerical integration of stochastic differential equations – II. *Bell Syst. Tech. J.* 1981. V. 60. P. 1927–1940. doi: [10.1002/j.1538-7305.1981.tb00303.x](https://doi.org/10.1002/j.1538-7305.1981.tb00303.x)
14. Фиалко Н.С. Смешанный алгоритм расчета динамики переноса заряда в ДНК на больших временных интервалах. *Компьютерные исследования и моделирование*. 2010. Т. 2. № 1. С. 63–72. URL: <http://crm.ics.org.ru/journal/article/1651/>
15. Бахвалов Н.С. *Численные методы*. М.: Наука, 1973. 632 с.
16. Фаддеев Д.К., Фаддеева В.Н. *Вычислительные методы линейной алгебры*. М.: ФИЗМАТГИЗ, 1960. 656 с.
17. С. Чандрасекар. *Стохастические проблемы в физике и астрономии*. М.: Изд-во иностр. лит-ры, 1947. 168 с.
18. Giese B., Wessely S., Spormann M., Lindemann U., Meggers E., Michel-Beyerle M.E. On the mechanism of long-range electron transfer through DNA. *Angew. Chem. Int. Edn Engl.* 1999. V. 38. № 7. P. 996–998.
19. Giese B., Amaudrut J., Kohler A.-K., Spormann M., Wessely S. Direct observation of hole transfer through DNA by hopping between adenine bases and by tunnelling. *Nature*. 2001. V. 412. P. 318–320. doi: [10.1038/35085542](https://doi.org/10.1038/35085542).