

Нуклеационная длина пузырька денатурации в модели Пейярда–Бишопа–Доксуа и её модификациях

Гераськин Е.И.¹, Четвериков А.П.^{1,2}, Шигаев А.С.²

¹Национальный исследовательский Саратовский государственный университет

²ИМПБ РАН – филиал ИПМ им. М.В. Келдыша РАН

chetverikovap@info.sgu.ru

Сформулированы модифицированные уравнения нелинейной модели ДНК с Морзе *on-site* и *inter-site* потенциалами взаимодействия. Проведено моделирование динамики ДНК на их основе. Такая модель рассматривается как альтернативная модели Пейярда–Бишопа–Доксуа. Исследован простейший случай с пузырьком в виде полупериода синусоиды. Показано, что оптимальная нуклеационная длина пузырька денатурации зависит от ряда параметров модели, в отличие от случая модели Пейярда–Бишопа–Доксуа, где нуклеационная длина всегда равна 1–2 парам оснований. В общем случае, для любого сочетания параметров модифицированной модели существует оптимальная нуклеационная длина пузырька денатурации, которая характеризуется соответствующей минимальной энергией нуклеации; при этом энергия нуклеации более коротких пузырьков получается значительно выше.

Ключевые слова: ДНК, модель Пейярда–Бишопа–Доксуа, пузырёк денатурации, нуклеационная длина.

Nucleation length of denaturation bubble in Peyrard–Bishop–Dauxois model and its modifications

Geraskin E.I.¹, Chetverikov A.P.^{1,2}, Shigaev A.S.²

¹National research Saratov state university

²IMPB RAS – Branch of KIAM RAS

Equations of modified nonlinear model of DNA with both Morse on-site and inter-site interactions potentials have been formulated. Simulation of DNA dynamics have been performed on their base. The model is considered to be an alternating one to Peyrard–Bishop–Dauxois model. The simplest case with the sine-shaped (half-cycle) form of the bubble is investigated. The optimal nucleation length of the denaturation bubble was shown to be dependent of the model parameters, contrary to the case of Peyrard–Bishop–Dauxois model, where the nucleation length is always equal to 1–2 base pairs. In the general case, for each combination of parameters of the modified model the optimal nucleation bubble length exists, with the appropriate minimal energy of nucleation. Herewith, nucleation energies of more short bubbles is much higher.

Key words: DNA, Peyrard–Bishop–Dauxois model, denaturation bubble, nucleation length.

1. Введение

Модель Пейярда–Бишопа–Доксуа (ПБД) широко применяется для исследования денатурации гомогенных и гетерогенных ДНК [1–4]. Несмотря на то, что модель ПБД хорошо описывает плавление ДНК, ее применение для описания локальной денатурации дуплекса при субкритических температурах вызывает целый ряд трудностей. Прежде всего, константа равновесия в реакции локального расплетания ДНК в модели ПБД [5] отличается от экспериментальных данных [6] на

несколько порядков. Кроме того, модель ПБД плохо воспроизводит большие различия указанной константы равновесия локальной денатурации гетерогенной ДНК на различных её участках, как установлено в молекулярно-биологических экспериментах [7, 8]. Причина этих расхождений связана со свойственной модели ПБД малой нуклеационной длиной пузырька денатурации, составляющей всего 1–2 пары оснований (сайтов) [9]. Данная особенность является неотъемлемым свойством самой модели ПБД и не зависит от выбора её параметров. К примеру, моделирование

промоторных участков ДНК методами ланжевеновской динамики показало, что пузырьки длиной всего в 1 пару оснований преобладают как в обычной модели ПБД [10, 11], так и в модифицированном варианте, учитывающем гетерогенность стэкинг-взаимодействий [12]. С другой стороны, учёт «неединичной» нуклеационной длины пузырька в простой модели Kantorovitz с соавторами привёл к существенному улучшению описания денатурационной динамики ДНК при субкритических температурах (порядка 300 К) [13]. Другой особенностью ДНК, указывающей на достаточно большую нуклеационную длину, является наличие силового барьера при микромеханическом расплетании дуплекса [14]. Хотя эту особенность удалось интерпретировать, в том числе, в рамках модели ПБД [15], он может указывать, в том числе, и на необходимость одновременного разрыва нескольких Н-связей в начале процесса силовой денатурации.

Указанные особенности послужили основой для подробного анализа теоретических и экспериментальных исследований денатурационной динамики ДНК при различных температурах [16]. В работе [16] показана необходимость модификации модели ПБД путём ввода в её уравнения «локальной кооперативности», зависящей от нуклеационной длины N . Задача данной модификации – создать барьер свободной энергии, который затруднит открывание менее N пар одновременно.

В настоящей работе представлены результаты исследования новой версии модели ПБД с модифицированным потенциалом взаимодействия, позволяющим регулировать нуклеационную длину пузырька.

2. Математическая модель ДНК с нелокальной связью

Модифицированные уравнения модели Пейрарда–Бишопа–Доксуа позволяют учитывать нелокальную связь между нуклеотидными парами. При этом в простейшем случае можно полагать, что каждая пара связана лишь с одной дополнительной парой с каждой стороны в дополнение к связи с соседними парами, причем связи являются симметричными и стэкинг-потенциал имеет следующий вид:

$$W'(q_{n+1}, \dots, q_{n-2}) = \frac{k'}{2}(q_n - q_{n-1})^2 \cdot (1 + \rho \cdot \exp[-\alpha'(A'q_{n+1} + q_n + q_{n-1} + A'q_{n-2})]) \quad (1)$$

Здесь координата q_n описывает отклонение n -го нуклеотида от положения равновесия, k' – коэффициент упругости стэкинг-взаимодействий, ρ и α – коэффициенты нелинейной поправки Доксуа для стэкинг-взаимодействия, A' – дополнительный параметр модели для учета нелокальной связи, обеспечивающей дополнительную кооперативность

денатурации ($A' = 0$ соответствует «классической» модели ПБД с локальной связью). Потенциал связи в каждой нуклеотидной паре вводится стандартным образом (потенциал Морзе):

$$V'(q_n) = \frac{1}{2}(\exp[-q_n] - 1)^2 \quad (2)$$

Полная потенциальная энергия E является суммой обоих потенциалов:

$$E = \sum_n (V'_n + W'_n) \quad (3)$$

В работе рассчитывались величины (1), (2), (3) в широком диапазоне параметров с целью найти комбинацию параметров, при которых величина E имеет минимальное значение.

3. Подбор оптимальной длины пузырька

В простейшем случае предполагалось, что форма баббля (пузырька денатурации) описывается полупериодом синусоидальной функции, т.е. $q_n = Q \cdot \sin((\pi n)/M)$. Здесь n – число нуклеотидных пар в молекуле, M – количество возбужденных нуклеотидных пар (длина баббля), Q – максимальное значение отклонения в середине баббля. Система исследовалась при следующих ограничениях на параметры модели: $\alpha = 0.1$, $k = 0.025$, $n = 20$, $A' \in [0.05:1]$, $\rho \in [1:50]$, $M \in [4:12]$, т.е. баббл предполагался достаточно коротким, $Q = 0.1, 1, 10$.

Сначала были выполнены расчеты для двух значений $\rho = 1$ и $\rho = 40$ при варьировании параметра A' для цепочек разной длины M . Показано, что в первом случае величина потенциальной энергии падает с ростом параметра «кооперативности», а во втором – растет (рис. 1).

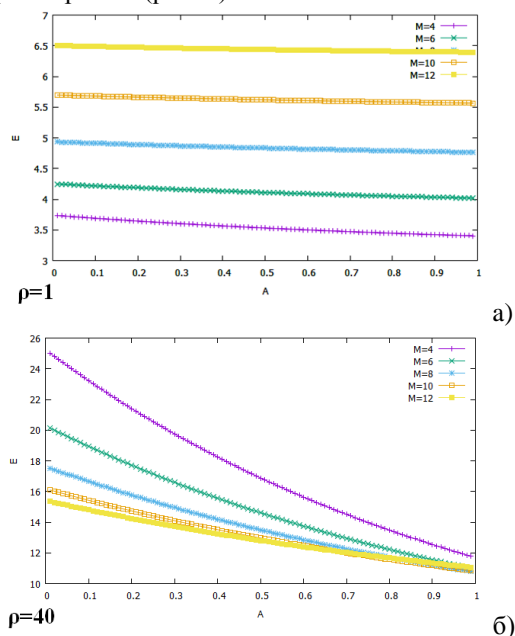


Рис. 1. Зависимости полной потенциальной энергии от параметра A' . а) $\rho = 1$, энергия возрастает с увеличением длины баббля; б) $\rho = 40$, энергия уменьшается с увеличением длины баббля.

Затем были выполнены расчеты полной потенциальной энергии для промежуточного значения $\rho = 16$. Показано, что зависимость энергии E от длины бабблы не является монотонной функцией (рис. 2). Таким образом, было получено оптимальное значение числа сайтов в баббле $M_{\text{опт}}$, при котором энергия, необходимая для возбуждения бабблы, минимальна. При этом были подобраны такие значения параметров, что в диапазоне $M \in [4; 12]$ оптимальное значение $M_{\text{опт}} = 6$ находится в середине этого диапазона (рис. 2).

Существование минимума энергии связано с тем, что потенциальная энергия взаимодействия при нелокальной связи, необходимая для возбуждения бабблы, уменьшается с ростом количества нуклеотидных пар в баббле, причем уменьшается быстрее, чем растет собственная энергия нуклеотидных пар.

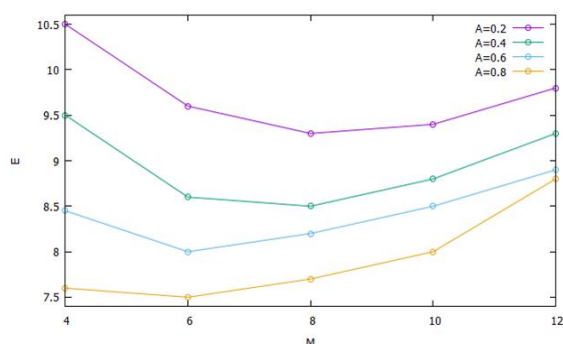


Рис. 2. Зависимость полной потенциальной энергии от длины бабблы при различных значениях параметра «кооперативности». Параметры: $Q = 10$, $\rho = 16$, $M_{\text{опт}} = 6$ ($E = 7.45$).

В общем случае, при определенных значениях параметров существует оптимальное значение числа сайтов в баббле $1 < M < \infty$, при котором энергия, необходимая для возбуждения бабблы, также минимальна. При варьировании значений параметров эта величина изменяется, что позволяет подобрать значения параметров, соответствующие наблюдаемым в экспериментальных исследованиях ДНК.

4. Благодарности

Работа выполнена в рамках гранта РФФИ № 16-11-10163.

5. Список литературы

1. Dauxois T., Peyrard M. *Physical Review E*. 1995. V. 51. P. 4027–4040.
2. Zoli M. *Physical Review E*. 2009. V. 79. P. 041927.
3. Ares S., Sanchez A. *European Physical Journal B*. 2007. V. 56. P. 253–258.
4. Ares S., Voulgarakis N.K., Rasmussen K.O., Bishop A.R. *Physical Review Letters*. 2005. V. 94. Article No. 035504.

5. Ares S., Kalosakas G. *Nano Letters*. 2007. V. 7. P. 307–311.
6. Frank–Kamenetskii M.D. Fluctuational Motility of DNA. In: *Structure and Motion: Membranes, Nucleic Acids and Proteins*. Eds.: Clemeti E., Corongiu G., Sarma M.H., Sarma R.H. Guilderland: Adenine Press, 1985. P. 417–422.
7. Choi C.H., Kalosakas G., Rasmussen K.O., Hiromura M., Bishop A.R., Usheva A. *Nucleic Acids Research*. 2004. V. 32. P. 1584–1590.
8. Kalosakas G., Rasmussen K.O., Bishop A.R., Choi C.H., Usheva A. *Europhysics Letters*. 2004. V. 68. P. 127–133.
9. Ares S., Kalosakas G. *Nano Letters*. 2007. V. 7. P. 307–311.
10. Alexandrov B.S., Wille L.T., Rasmussen K.O., Bishop A.R., Blagoev K.B. *Physical review E*. 2006. V. 74. P. 050901(R).
11. Alexandrov B.S., Gelev V., Yoo S.W., Bishop A.R., Rasmussen K.O., Usheva A. *PLoS Computational Biology*. 2009. V. 5. P. 1–10.
12. Alexandrov B.S., Gelev V., Monisova Y., Alexandrov L.B., Bishop A.R., Rasmussen K.O., Usheva A. *Nucleic Acids Research*. 2009. V. 37. P. 2405–2410.
13. Kantorovitz M.R., Rapti Z., Gelev V., Usheva A. *BMC Bioinformatics*. 2010. V. 11. P. 604.
14. Krautbauer R., Rief M., Gaub H.E. *Nano Letters*. 2003. V. 3. P. 493–496.
15. Singh N., Singh Y. *European Physical Journal E*. 2005. V. 17. P. 7–19.
16. Шигаев А.С., Пономарёв О.А., Лахно В.Д. Теоретические и экспериментальные исследования открытых состояний ДНК. *Мат. биол. и биоинф.* 2013. Т. 8. № 2. С. 553–664.