

Моделирование переноса заряда в нуклеотидных фрагментах вида GA...AGGG

Фиалко Н.С., Лахно В.Д.

Институт математических проблем биологии РАН – филиал ИПМ РАН
им. М.В. Келдыша

fialka@impb.ru

Исследуемая модель переноса заряда основана на гамильтониане Холстейна для дискретной цепочки сайтов с ланжевенским термостатом. В работе рассмотрены гетерогенные цепочки «донор-мостик-акцептор». Значения расчетных параметров выбраны соответствующими фрагментам ДНК вида GA...AGGG, в которых донор гуанин G и акцептор – триплет GGG – разделены мостиком из нескольких аденинов A. Проведены расчеты динамики системы из начального состояния «заряд локализован на сайте-доноре» к термодинамически равновесному состоянию для мостиков разной длины при температуре 300 К. Рассмотрены разные значения разности энергии электрона на G и A от 0.2 до 0.45 эВ. Результаты моделирования обсуждаются в сравнении с данными биофизических экспериментов.

Ключевые слова: модель Холстейна, термостат Ланжевена, гетерогенные ДНК, катион-радикал, вычислительный эксперимент.

Simulation of charge transfer in GA...AGGG nucleotide chains

Fialko N.S., Lakhno V.D.

Institute of mathematical problems of biology RAS – the Branch of Keldysh Institute of Applied Mathematics RAS

Based on Holstein Hamiltonian with Langevin term, the processes of charge transfer in the chain of molecular sites are modeling. We consider a charge transfer along ununiform chains “donor-bridge-acceptor”. The parameter values correspond to DNA fragments GA...AGGG, in which the guanine G donor and the GGG triplet acceptor are separated by a bridge of several adenines A. The simulations of the charge dynamics in DNA from the initial state «the charge is localized on the donor site» to equilibrium state have made for different bridge lengths at $T = 300$ K. Values of the difference in the electron energy on G and A from 0.2 to 0.45 eV are considered. The simulation results are compared with the data of biophysical experiments.

Key words: Holstein model, Langevin thermostat, heterogeneous DNA, cation-radical, computational experiment.

1. Введение

Изучение процессов переноса заряда в ДНК привлекает внимание исследователей в области биофизики, биохимии и нанобиоэлектроники [1–4]. Эксперименты в гетерогенных фрагментах ДНК по переносу дырки с донора, возбужденного катион-радикала G^{+*} , на акцептор, триплет гуанина GGG, разделенные мостиком из (A/T)-пар, показали, что для коротких (до 3 АТ-пар мостика) фрагментов добавление одной АТ-пары увеличивает относительную скорость переноса на порядок. Начиная с 4 АТ-пар скорость меняется медленно, после 7 АТ-пар скорость одинакова [5–7]. Ряд экспериментов других групп показал сходные результаты для ДНК [1, sec. 4, 5; 8–10] и других

биополимеров [11, 12], см. также обзоры [13, 14]: в коротких цепочках относительная скорость переноса убывает экспоненциально с увеличением числа сайтов, а в длинных – скорость почти одинакова.

Ранее для модели Холстейна прямым моделированием было показано, что в однородных цепочках при фиксированной температуре термостата в термодинамически равновесном состоянии системы с увеличением длины цепочки меняется тип распределения заряда от поляронного состояния к делокализованному [15, 16]. Вычислительные эксперименты по переносу заряда в неоднородных цепочках [17, 18] позволяют предположить сходный механизм: в коротких фрагментах заряд образует поляронное состояние, а

в длинных цепочках заряд находится в делокализованном состоянии. Распространение заряда происходит по разным механизмам, и время выхода системы из начального состояния «заряд локализован на доноре» к равновесию в поляризованном режиме экспоненциально растет с увеличением длины фрагмента, а при дальнейшем удлинении мостика система переходит в делокализованный режим, где время выхода слабо зависит от расстояния.

Моделирование в [17, 18] было проведено при адаптированных значениях параметров, которые ускоряют выход системы к равновесному состоянию. Здесь мы приводим результаты расчетов для величин параметров, близких к характеристикам фрагментов ДНК.

2. Постановка задачи

Мы исследуем модель переноса заряда в цепочке из N сайтов, основанную на гамильтониане Холстейна в полуклассическом приближении. В случае ДНК комплементарная пара оснований соответствует сайту – осциллятору, пружина моделирует водородные связи между основаниями. 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 переменные: b_n – амплитуда вероятности нахождения заряда на n -ом сайте, u_n – смещение n -ого сайта из равновесного положения. Z_n – случайная величина со свойствами $\langle Z_n(t) \rangle = 0$, $\langle Z_n(t)Z_m(t+t') \rangle = \delta_{mn}\delta(t')$. Множитель ξ при случайной силе учитывает температуру термостата (подробно о модели и переходе от размерной системы к безразмерной см., например, [16, 17]). Рассматриваем цепочки, в которых между сайтом-донором G и 3 сайтами акцептора GGG добавлен мостик из аденинов A, длиной от 1 до 6 сайтов, т. е. цепочки GAGGG ($N=5$), ..., GAAAAAGGG ($N=10$). Матричные элементы перехода между сайтами η_{nk} взяты из литературных данных [19, 20]. При выборе характерного времени $\tau = 10^{-14}$ сек $\eta_{GA} = 1.352$, $\eta_{AA} = 0.456$, $\eta_{AG} = 0.744$, $\eta_{GG} = 1.276$. Колебания оснований в отдельном сайте имеют частоту порядка пикосекунд [21]: $\omega = 0.01$. При моделировании мы рассматриваем довольно большой коэффициент трения $\gamma = 4\omega$, при котором движение сайтов апериодическое. Константа связи квантовой (1) и классической (2) подсистем $\chi = 0.02$ соответствует размерной величине 0.13 эВ/Å, близкой к значениям констант связи, принятым в

других работах [22–24]. Разность потенциалов окисления для G и A 0.45 эВ [25] соответствует значениям энергии заряда на сайте $\eta_G = 0$, $\eta_A = 6.84$.

При проведении вычислительного эксперимента при заданной температуре $T = 300$ К проводился расчет 100 реализаций (траекторий системы (1,2)) и расчет средних по реализациям временных зависимостей. Начальные данные: во всех реализациях $b_1(t=0) = 1$ (заряд локализован на первом сайте G), скорости и смещения сайтов задаются как независимые гауссовы величины с распределением, соответствующим температуре. Время переноса заряда сопоставляется с временем выхода к равновесному состоянию и оценивается по графику параметра делокализации

$$\langle R(t) \rangle = 1 / \sqrt{\sum_{n=1}^N (b_n b_n^*)^2}, \quad (3)$$

а также по среднему значению вероятности $\langle p_n(t) \rangle = \langle b_n b_n^* \rangle$ на доноре G и суммы вероятностей на сайтах акцептора GGG.

Результаты биофизических экспериментов [7] показывают, что отношение заселенностей на доноре и акцепторе, с которым сопоставлена скорость переноса, в фрагментах GAGGG : GAAGGG : GAAAGGG : GAAAAGGG : GAAAAAGGG следующее: $(\geq 250) : (30 \pm 5) : (4 \pm 0.5) : (3.5 \pm 0.5) : (3 \pm 0.3) : (2.5 \pm 0.5)$. При моделировании динамики переноса [17, 18] для близких значений параметров $\eta \sim \omega$ были получены близкие отношения времен выхода системы к равновесному состоянию. Для матричных элементов $\eta_{nk} \sim 1$ и $\omega = 0.01$ по результатам расчетов отношение времен может отличаться на два порядка. При моделировании мы кроме разности энергии на сайтах мостика и донора/акцептора $\Delta\eta = \eta_A - \eta_G = 6.84$ (0.45 эВ) также рассмотрели случаи меньшей разности $\Delta\eta = \eta_A - \eta_G = 5$ (0.33 эВ) и $\Delta\eta = 3$ (0.2 эВ).

Динамика отдельных реализаций рассчитывалась методом [26] с шагом интегрирования $h = 0.002$. Для $N = 7$, кроме того, выполнены проверочные тесты: по 50 траекторий с шагом $h = 0.001$ для всех $\Delta\eta$; средние по реализациям близки к средним с шагом $h = 0.002$.

3. Результаты моделирования

Время выхода к равновесному значению $t_{eq}(R)$ параметра делокализации (3) оценивается как интервал от нуля до момента, когда $\langle R(t) \rangle$ колеблется вокруг константы. На рисунке 1 приведены результаты моделирования для цепочек длиной от $N = 5$ до $N = 10$ при разных $\Delta\eta$.

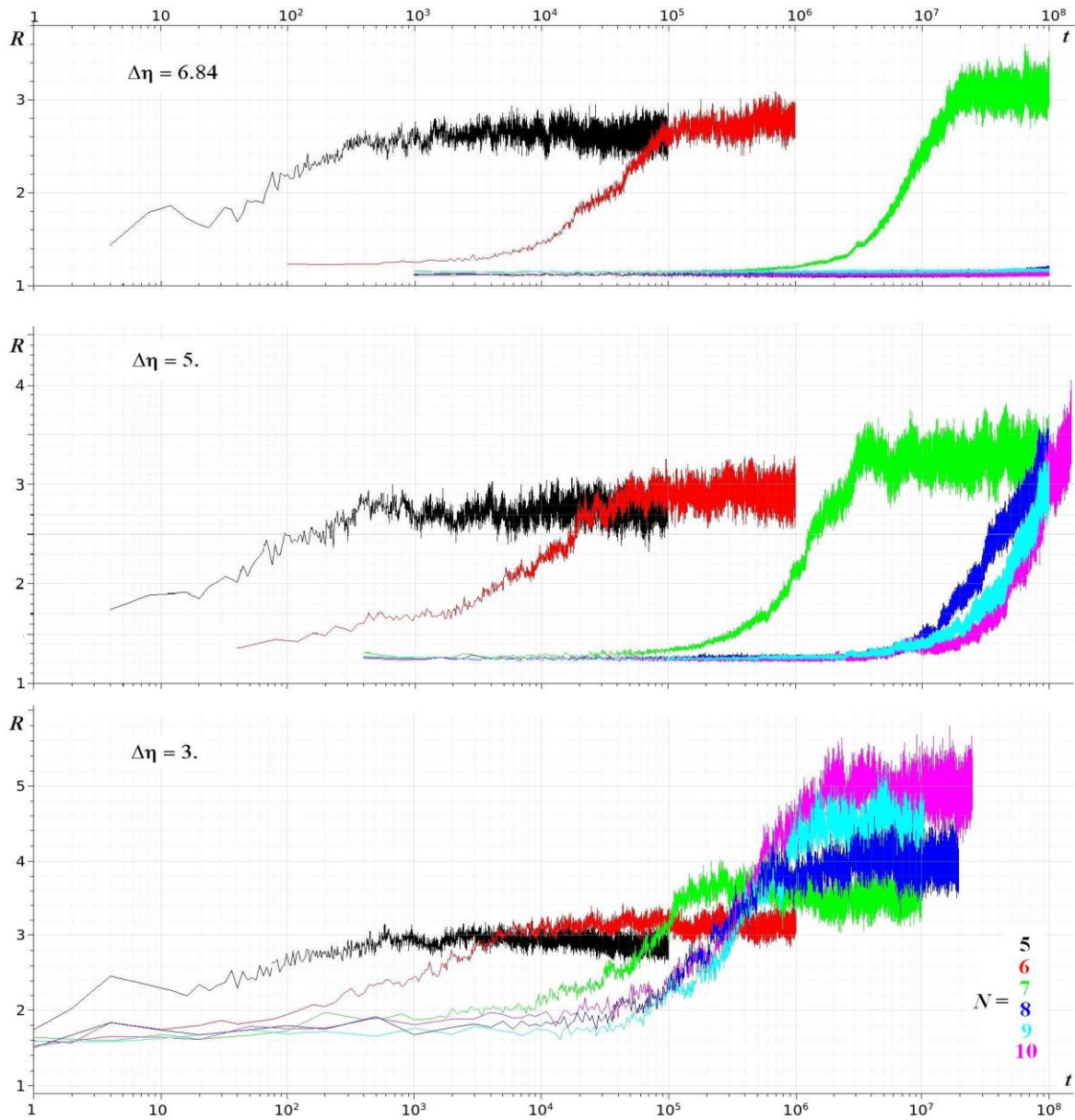


Рис. 1. Зависимости $\langle R(t) \rangle$ для фрагментов GAGGG ($N = 5$, черные кривые), GAAGGG ($N = 6$, красные), GAAAGGG ($N = 7$, зеленые), GAAAAGGG ($N = 8$, синие), GAAAAAGGG ($N = 9$, голубые), GAAAAAAGGG ($N = 10$, малиновые кривые). Средние по 100 реализациям. Сверху вниз: результаты моделирования для разности энергий заряда на сайте $\eta_A - \eta_G = \Delta\eta = 6.84$, $\Delta\eta = 5$ и $\Delta\eta = 3$. Графики совмещены по времени.

По экспериментальным данным [5–7], отношение скоростей переноса ($N = 7$) : ($N = 8$) составляет 0.9–1.5. Расчеты показывают, что $t_{\text{eq}}(R(N = 7)) < 3 \cdot 10^7$ (рис. 1), поэтому мы ограничились интервалом $t < 10^8$ (что соответствует 10^{-6} сек). По результатам моделирования, время прихода параметра делокализации к равновесному значению (рис. 1):

- $\Delta\eta = 6.84$ $t_{\text{eq}}(R(N = 5)) \sim 8 \cdot 10^2$, $t_{\text{eq}}(R(N = 6)) \sim 2 \cdot 10^5$, $t_{\text{eq}}(R(N = 7)) \sim 2 \cdot 10^7$ (отметим, что $t_{\text{eq}}(R(N = 8)) \sim 5 \cdot 10^9$).
- $\Delta\eta = 5$ $t_{\text{eq}}(R(N = 5)) \sim 5 \cdot 10^2$, $t_{\text{eq}}(R(N = 6)) \sim 8 \cdot 10^4$, $t_{\text{eq}}(R(N = 7)) \sim 3 \cdot 10^6$, $t_{\text{eq}}(R(N = 8)) > 10^8$.

- $\Delta\eta = 3$ $t_{\text{eq}}(R(N = 5)) \sim 6 \cdot 10^2$, $t_{\text{eq}}(R(N = 6)) \sim 2 \cdot 10^4$, $t_{\text{eq}}(R(N = 7)) \sim 3 \cdot 10^5$, $t_{\text{eq}}(R(N = 8)) \sim 8 \cdot 10^5$, $t_{\text{eq}}(R(N = 9)) \sim 2 \cdot 10^6 \sim t_{\text{eq}}(R(N = 10))$.

Предположим, что скорость переноса обратно пропорциональна времени выхода параметра системы из начального «заряд возникает на первом гуанине G» к равновесному значению, тогда отношение скорости переноса в цепочках разной длины $v(N_1) / v(N_2) = t_{\text{eq}}(N_2) / t_{\text{eq}}(N_1)$. По результатам экспериментов [7] отношения следующие: $v(6) / v(5)$ (т.е. GAGGG : GAAGGG) ≥ 10 , $v(7) / v(6) \sim 6$ –10, $v(8) / v(7) \sim 0.9$ –1.5, $v(9) / v(8) \sim 0.9$ –1.5. Другими словами, для цепочек 7 сайтов и больше скорость переноса почти одинакова. Результаты моделирования показывают, что времена $t_{\text{eq}}(R)$

близки для цепочек длиной 9 сайтов и больше. Перемасштабируем результаты расчетов так, чтобы скорость переноса в 7-сайтовой цепочке $Const / t_{eq}(R(N=7)) = 4$, аналогично данным [7]. Получаем оценку отношения скоростей (5 : 6 : 7 : 8 сайтов):

- для $\Delta\eta = 6.84$ ($10^5 : 400 : 4 : 0.016$);
- для $\Delta\eta = 5$. ($2.4 \cdot 10^4 : 150 : 4 : (< 0.4)$);
- для $\Delta\eta = 3$. ($2000 : 60 : 4 : 1.5$).

4. Обсуждение

Ранее мы провели расчеты в цепочках GA...AGGG ($\Delta\eta = 6.84$) при адаптированных значениях параметров $\chi = 1.$, $\omega = 0.5$ [17, 18], при которых система быстрее выходит к равновесному состоянию. В данной работе мы показали, что зависимость времени выхода t_{eq} от длины цепочки N имеет сходный вид при более реалистичных параметрах. Однако количественного соответствия с результатами биофизических экспериментов пока не получено.

Величина потенциала окисления нуклеотидов, определяющая $\Delta\eta$ в модели, была измерена в полярном растворителе ацетонитрил [25]. Квантово-химические расчеты [27] показали, что потенциал окисления гуанина зависит от его окружения, поэтому мы рассмотрели несколько значений $\Delta\eta$. Уменьшение $\Delta\eta$ приводит к уменьшению выхода системы к равновесному состоянию. Однако важным, на наш взгляд, расхождением с экспериментальными данными является то, что в экспериментах скорость переноса почти одинакова для цепочек 7 сайтов и больше, а при моделировании t_{eq} близкое для $N \geq 8$.

Результаты расчетов показывают, что в равновесном состоянии системы с увеличением длины цепочки меняется тип распределения заряда. В коротких фрагментах заряд образует полярное состояние, а в длинных цепочках заряд находится в делокализованном состоянии. Распространение заряда происходит по разным механизмам, и время выхода системы к равновесию в полярном режиме экспоненциально растет с увеличением длины фрагмента, а при дальнейшем удлинении мостика система переходит в делокализованный режим, где время выхода слабо зависит от расстояния. Поэтому важным параметром является константа связи χ квантовой и классической подсистем (1),(2). Рассмотренное нами значение $\chi = 0.02$ соответствует размерной величине 0.13 эВ/Å. Оценка верхней границы этой величины [23, 24, 28] 0.3 эВ/Å позволяет изменять χ , находясь в области значений параметров, характерных для ДНК. В случае однородных цепочек величина χ влияет на тип полярона в цепочке и, соответственно, на его динамику. Мы полагаем, что в неоднородном случае увеличение χ приведет к уменьшению граничной длины цепочки, при

которой зависимость $t_{eq}(N)$ меняется с сильной экспоненциальной на слабую.

5. Благодарности

Расчеты проводились на суперкомпьютерах k-60 и k-100 ИПИМ им. М.В.Келдыша РАН.

Работа выполнена при частичной поддержке Российского научного фонда, проект 16-11-10163, и Российского фонда фундаментальных исследований, грант № 19-07-00406-а.

6. Список литературы

1. *Long-Range Charge Transfer in DNA I*. Ed. G.B. Schuster. Top. Curr. Chem. 2004. V. 236.
2. *Charge Migration in DNA. Perspectives from Physics, Chemistry, and Biology*. Ed. Chakraborty T. Berlin Heidelberg New York: Springer, 2007. 288 p. (Series: NanoScience and Technology. XVIII).
3. Lakhno V.D. DNA nanobioelectronics. *Int. J. Quant. Chem.* 2008. V. 108. № 11. P. 1970–1981. doi: [10.1002/qua.21717](https://doi.org/10.1002/qua.21717).
4. *Nanobioelectronics – for Electronics, Biology, and Medicine*. Eds. Offenhausser A., Rinaldi R. New York: Springer, 2009. 337 p.
5. Meggers E., Michel-Beyerle M.E., Giese B.J. 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).
6. 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. doi: [10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19990401\)38:7<996::AID-ANIE996>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19990401)38:7<996::AID-ANIE996>3.0.CO;2-4).
7. Giese B., Amaudrut J., Koehler 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. № 6844. P. 318–320. doi: [10.1038/35085542](https://doi.org/10.1038/35085542).
8. Sartor V., Boone E., Schuster G.B. Long-distance radical cation migration through A/T base pairs in DNA: An experimental test of theory. *J. Phys. Chem. B*. 2001. V. 105. № 45. P. 11057–11059. doi: [10.1021/jp011354v](https://doi.org/10.1021/jp011354v).
9. Xu B., Zhang P., Li X., Tao N. Direct conductance measurement of single DNA molecules in aqueous solution. *Nano Lett.* 2004. V. 4. № 6. P. 1105–1108. doi: [10.1021/nl0494295](https://doi.org/10.1021/nl0494295).
10. Augustyn K.E., Genereux J.C., Barton J.K. Distance-independent DNA charge transport across an adenine tract. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2007. V. 46. № 30. P. 5731–5733. doi: [10.1002/anie.200701522](https://doi.org/10.1002/anie.200701522).
11. Xing Y., Park T.-H., Venkatramani R., Keinan S., Beratan D.N., Therien M.J., Borguet E. Optimizing single-molecule conductivity of

- conjugated organic oligomers with carbodithioate linkers. *J. Am. Chem. Soc.* 2010. V. 132. № 23. P. 7946–7956. doi: [10.1021/ja909559m](https://doi.org/10.1021/ja909559m).
12. Goldsmith R.H., De Leon O., Wilson T.M., Finkelstein-Shapiro D., Ratner M.A., Wasielewski M.R. Challenges in distinguishing superexchange and hopping mechanisms of intramolecular charge transfer through fluorene oligomers. *J. Phys. Chem. A*. 2008. V. 112. № 19. P. 4410–4414. doi: [10.1021/jp801084v](https://doi.org/10.1021/jp801084v).
 13. Genereux J.C., Barton J.K. Mechanisms for DNA charge transport. *Chem. Rev.* 2010. V. 110. P. 1642–1662. doi: [10.1021/cr900228f](https://doi.org/10.1021/cr900228f).
 14. Luo L., Ho Choi S., Frisbie C.D. Probing hopping conduction in conjugated molecular wires connected to metal electrodes. *Chemistry of Materials*. 2011. V. 23. № 3. P. 631–645. doi: [10.1021/cm102402t](https://doi.org/10.1021/cm102402t).
 15. Лахно В.Д., Фиалко Н.С. О динамике полярона в классической цепочке с конечной температурой. *ЖЭТФ*. 2015. Т. 147. № 1. С. 142–148. doi: [10.7868/S0044451015010125](https://doi.org/10.7868/S0044451015010125).
 16. 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).
 17. Фиалко Н.С., Лахно В.Д. Перенос заряда в 1D-цепочке «донор-мостик-акцептор» при T = 300 К. *Препринты ИПМ им. М.В.Келдыша*. 2018. № 77. 17 с. doi: [10.20948/prepr-2018-77](https://doi.org/10.20948/prepr-2018-77).
 18. Fialko N., Lakhno V.D. Numerical modeling of the charge transfer along 1D molecular chain “Donor-Bridge-Acceptor” at T = 300 K. *Lect. Notes Comput. Sci.* 2019. V. 11386. P. 225–232. doi: [10.1007/978-3-030-11539-5_24](https://doi.org/10.1007/978-3-030-11539-5_24).
 19. 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).
 20. 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).
 21. Borer P.N., Pante S.R., Kumar A., Zunatta N., Martin A., Hakkinen A., Levy G.C. ¹³C-NMR relaxation in three DNA oligonucleotide duplexes: Model-free analysis of internal and overall motion. *Biochemistry*. 1994. V. 33. № 9. P. 2441–2450. doi: [10.1021/bi00175a012](https://doi.org/10.1021/bi00175a012).
 22. Grozema F.C., Berlin Y.A., Siebbeles L.D.A. Sequence-dependent charge transfer in donor-DNA-acceptor systems: A theoretical study. *Int. J. Quantum Chem.* 1999. V. 75. № 6. P. 1009–1016. doi: [10.1002/\(SICI\)1097-461X\(1999\)75:6<1009::AID-QUA5>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-461X(1999)75:6<1009::AID-QUA5>3.0.CO;2-A).
 23. Neill P.O., Parker A.W., Plumb M.A., Siebbeles L.D.A. Guanine modifications following ionization of DNA occurs predominantly via intra- and not interstrand charge migration: An experimental and theoretical study. *J. Phys. Chem. B*. 2001. V. 105. № 22. P. 5283–5290. doi: [10.1021/jp003514t](https://doi.org/10.1021/jp003514t).
 24. Basko D.M., Conwell E.M. Self-trapping versus trapping: Application to hole transport in DNA. *Phys. Rev. E*. 2002. V. 65. № 6. P. 061902. doi: [10.1103/PhysRevE.65.061902](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.65.061902).
 25. 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).
 26. 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. doi: [10.20537/2076-7633-2010-2-1-63-72](https://doi.org/10.20537/2076-7633-2010-2-1-63-72).
 27. Chakrabortya R., Ghosh D. The effect of sequence on the ionization of guanine in DNA. *Phys. Chem. Chem.* 2016. V. 18. P. 6526–6533. doi: [10.1039/c5cp07804k](https://doi.org/10.1039/c5cp07804k).
 28. Genereux J.C., Barton J.K. Mechanisms for DNA Charge Transport. *Chem. Rev.* 2010. V. 110. P. 1642–1662. doi: [10.1021/cr900228f](https://doi.org/10.1021/cr900228f).