

УДК 531/534: [57+61]

ЛОКАЛИЗОВАННЫЕ МОДЫ ДИСТОРСИИ В СТРУКТУРЕ ДВОЙНОЙ СПИРАЛИ ДНК

О.Б. Наймарк

Институт механики сплошных сред Уральского отделения Российской академии наук, Россия, 614013, Пермь, ул. Академика Королева, 1, e-mail: naimark@icmm.ru.

Аннотация. Так как реальные механизмы некоторых биологических процессов, включающие дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), до сих пор неизвестны, биологи уделяют все большее внимание структурным аспектам с целью выяснить действительные механизмы репликации (повторение процесса), транскрипции (первого этапа реализации генетической информации в клетке, результатом которого является биосинтез молекул рибонуклеиновой кислоты (РНК) на матрице ДНК) и денатурации (процесса расщепления белковых молекул). В настоящей работе сделаны попытки на основе решения статистической задачи о поведении ансамбля дефектов предложить уравнение движения в виде специальной формы уравнения Гинзбурга–Ландау для параметров порядка, отражающего поведение локализованных дисторсий в структуре ДНК, и исследовать динамические свойства данной системы. Показано, что динамика локализованных мод дисторсии может быть связана с новым типом критических явлений – *структурно-скейлинговыми переходами*, которые характерны для неравновесных систем с «медленной динамикой». Установлен вид дополнительного параметра порядка для данных систем – структурный параметр скейлинга, который играет роль «эффективных температур» неравновесной системы. Проведенный анализ автомодельных решений выявил существование трех типов коллективных мод в ансамблях дефектов в соответствующих интервалах структурного параметра скейлинга. Показано соответствие характерных коллективных мод трем типам универсальных статистических распределений в суперстатистике неравновесных систем с медленной динамикой. Обсуждается возможная связь динамики коллективных мод с механизмами транскрипции и репликации.

Ключевые слова: дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), двойная спираль, структура, ансамбль дефектов, статистический анализ, параметр порядка, скейлинг, неравновесные системы.

Малые группы атомов, слишком малые, чтобы проявлять точные статистические законы, играют главенствующую роль в весьма упорядоченных и закономерных процессах внутри организма. Они управляют видимыми признаками большого масштаба, которые организм приобретает в течение своего развития; они определяют важные особенности его функционирования, и во всем этом проявляются весьма отчетливые и строгие биологические законы.

Э. Шредингер. Что такое жизнь?

Введение

Знаменитая книга Шредингера [1], цитата из которой вынесена в эпиграф настоящей статьи, явилась одной из первых попыток провести физический анализ основных проявлений «жизни» и, в частности, свойств дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) – молекулы, которая кодирует информацию, необходимую для организма в течение всей его жизни для воспроизведения себя. Спустя 50 лет после открытия структуры двойной спирали Уотсоном и Криком [2], ДНК по-прежнему завораживает как физиков, так и биологов, которые пытаются разгадать ее замечательные свойства. Поскольку реальные механизмы многих биологических процессов, связанных с ДНК, до настоящего времени непонятны, биологи обращают все большее внимание на структурные аспекты с целью объяснения основных механизмов функционирования ДНК – транскрипции и репликации. По сравнению с другими биологическими объектами, например, протеинами, ДНК может рассматриваться как относительно простая «сложная система», так как обладает упорядоченной структурой, которую Шредингер назвал «биологическим кристаллом».

В настоящее время широко обсуждается вопрос о том, что исследования статической структуры биологических молекул недостаточны для познания их функций. Это особенно справедливо для ДНК, которая претерпевает значительные конформационные изменения в процессе транскрипции, то есть считывании генетического кода, или при репликации. Именно поэтому представляется важным исследование динамических свойств молекулы ДНК. Однако, чисто динамические исследования недостаточны, так как термические флуктуации играют исключительную роль в функционировании ДНК. Таким образом, представляется естественным развитие статистической механики ДНК.

Принимая во внимание тот факт, что симметрия ДНК при её формировании может быть связана с дефектами, эффекты дисторсии, обусловленные дефектами в структуре двойной спирали ДНК, могут играть существенную роль. В развиваемых в настоящее время моделях микроскопические параметры порядка структуры ДНК вводятся как характеристики так называемых открытых комплексов, представляющих собой локализованные дисторсии, распределенные на малых сегментах $2d$ (приблизительно 15–20 оснований). В настоящей работе сделана попытка на основе решения статистической задачи о поведении ансамбля дефектов предложить уравнение движения в виде специальной формы уравнения Гинзбурга–Ландау для параметров порядка, отражающего поведение локализованных дисторсий в структуре ДНК, и исследовать динамические свойства данной системы. Показано, что динамика локализованных мод дисторсии может быть связана с новым типом критических явлений – *структурно-скейлинговыми переходами*, которые характерны для неравновесных систем с «медленной динамикой». Установлен вид дополнительного параметра порядка для данных систем – структурный параметр скейлинга, который играет роль «эффективных температур» неравновесной системы. Проведенный анализ автомодельных решений выявил существование трех типов коллективных мод в ансамблях дефектов в соответствующих интервалах структурного параметра скейлинга. Показано соответствие характерных коллективных мод трем типам универсальных статистических распределений в суперстатистике неравновесных систем с медленной динамикой. Обсуждается возможная связь динамики коллективных мод с механизмами транскрипции и репликации.

1. Структура и физические свойства двойной спирали ДНК

Ориентируясь на цели, поставленные в данной статье, приведем некоторые сведения о ДНК как функциональном биологическом объекте.

ДНК в биологии

Существуют два основных класса биологических молекул – протеины и нуклеиновые кислоты. Протеины реализуют основные функции в живом организме, являясь активными механизмами и катализаторами химических реакций, инициируют перенос других молекул, в том числе кислорода (перенос гемоглобина), контролируют проникание ионов через мембраны, выстраивают некоторые жесткие структуры в клетках, активируют деятельность молекулярных «моторов», например, растяжение мышц.

Сценарий строительства протеинов дается генетическим кодом, который сохраняется в структуре ДНК. ДНК выстраивает геном организма и, например, человеческий геном состоит из 46 фрагментов, размещенных в каждой клетке и хромосомах. Эксперименты показывают, что каждая хромосома формируется одной молекулой ДНК, имеющей длину 4–5 см. Геном же, сохраненный в каждой нашей клетке, имеет длину около 2 м.

Структура ДНК [3]

ДНК является полимером, или, более точно, представляет собой два сплетенных полимера. Каждый из мономеров – нуклеотидов, составляющих данный полимер, включает три элемента: фосфатную группу, пятиатомную атомную группу (*sugar ring*) и основание, которое представляет собой сложную органическую группу.

Важнейшее наблюдение, которое привело Уотсона и Крика к знаменитому открытию структуры двойной спирали ДНК, было связано с пониманием, что основания объединяются в пары с помощью водородных связей и что пары, образуемые *purine* и *pyrimidine*, имеющие всегда один размер, дают регулярную структуру двойной цепи нуклеотидов, скрепляемой водородными связями.

Понимание того, почему две связанные цепи нуклеотидов формируют двойную спираль, связано с рассмотрением взаимодействия между группами, формирующими нуклеотиды. Пары оснований представляют собой вытянутые плоские группы, имеющие форму достаточно больших плато, скрепленных друг с другом жесткими сахара-фосфатными связями, допускающими, однако, ротационную подвижность относительно связей.

Таким образом, основная топология группы и их взаимодействие определяют структуру ДНК как геликоидальную. Притом традиционно отмечается, что длина молекул всегда существенно превышает диаметр, что является основанием для модельных представлений, в которых молекула описывается как деформируемая струна, когда ее поведение не ассоциируется с изменением ее внутренней структуры.

Существенны также два типа сил, которые стабилизируют структуру двойной спирали:

- Водородные связи между дополняющими основаниями, которые, следуя Watson-Crick, объединяются в пары *A*(аденин)–*T*(тимин) и *G*(гуанин)–*C*(цитозин), скрепленные, соответственно, двумя и тремя водородными связями.
- Ковалентные связи, которыми основания соединены вдоль цепи ДНК. При этом существенно, что водородные связи являются значительно более слабыми по сравнению со связями вдоль цепи.

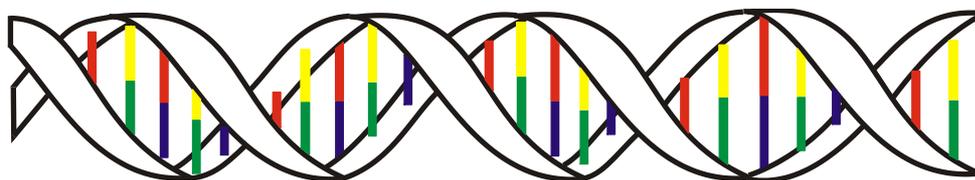


Рис. 1. Структура двойной спирали

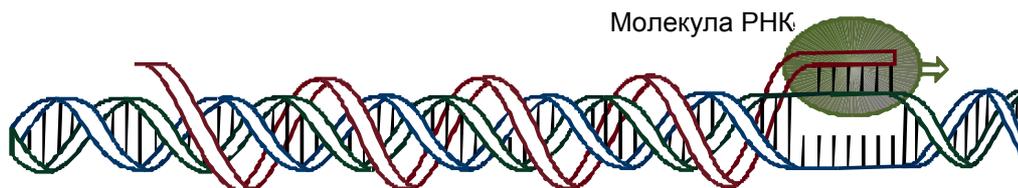


Рис. 2. Формирование открытого комплекса (*transcription bubble*) и механизм считывания

В соответствии с результатами *Watson–Crick* структура ДНК, имеющая так называемую *B-конформацию*, обладает следующими признаками [3].

- ДНК образуется двумя полинуклеотидными цепями (рис. 1), обвивающими с правосторонним поворотом общую ось, образуя двойную спираль с диаметром ~ 20 Å. Двойные цепи являются антипараллельными и обернуты друг относительно друга так, что не могут быть разделены без взаимного расплетения. Основания покрывают поверхность спирали, которая обвита сахаро-фосфатными цепями на периферии, причем таким образом, что достигается минимизация сил отталкивания между заряженными фосфатными группами.
- Плоскости оснований почти перпендикулярны оси спирали и каждая пара расположенных друг против друга оснований имеет водородную связь и образует при этом плоскую пару оснований. Идеальная *B-ДНК* спираль содержит 10 пар оснований (*base pairs*, *pb*) на один поворот (поворот спирали на 1 *pb* составляет 36°), что обеспечивает шаг спирали (*rise per turn*) и пространственную периодичность угла закрутки соответственно $h = 34$ Å и $\omega_0 = 2\pi/h = 1,85 \text{ nm}^{-1}$. Ароматические основания имеют ван-дер-ваальсовский масштаб 3,4 Å и, как следствие этого, наблюдается эффект частичного перекрытия (*base stacking*).
- Персистентные длины поворотных и изгибных мод представляют естественные масштабы для термических флуктуаций (приблизительно 15–20 *h*). ДНК является достаточно жестким полимером вследствие растяжения соответствующих пар аминокислот химическими и водородными связями. Термические персистентные длины ДНК на изгиб и вращение составляют, соответственно, 150 *bp* (50 нм) и 220 *bp* (75 нм).
- При пространственных масштабах в тысячи пар оснований ($\sim 0,5$ мкм) ДНК *in vivo* организованы в топологически независимые петли. Молекулы ДНК с размерами 2–10 *kbp* представляют собой «связанные» множества. Основная часть генов (*prokariotic cells*) организована как единичные замкнутые ДНК с размерами ~ 2 *Mbp*.

Чтение генетического кода

Последовательность пар оснований в ДНК кодирует информацию для синтеза протеинов. Чтение генетического кода является достаточно сложной процедурой, так как основания, содержащие информацию, обнаруживают эффект перекрытия («укладки»). Как следствие, считывание кода предполагает наличие дисторсий, «проявляющих» основания, скрытые до этого за счет «укладки». Считывание реализуется молекулой рибонуклеиновой кислоты РНК (*ribonucleic acid polymerase*),

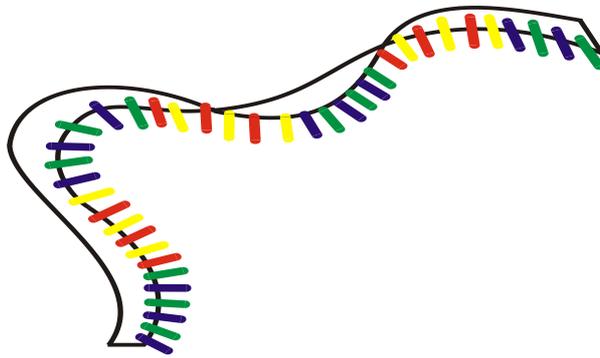


Рис. 3. Распад ДНК

которая сканирует длину молекулы ДНК, определяя место ее иницирования, то есть зарождения гена. После этого происходит «расплетание» двойной спирали на участке ориентировочно в 20 пар оснований и формирование дисторсии (*transcription bubble*) (рис. 2). Основания, которые себя проявили при образовании дисторсии, копируются молекулой РНК, которая выполняет функцию «*template*» для синтеза протеинов. Образовавшаяся «считывающая дисторсия» движется вдоль ДНК, замыкая основания после процедуры считывания и размыкая новые до завершения движения по двойной цепи.

Процесс транскрипции включает дисторсию молекулы, которая имеет настолько большую длину, что ей естественно проявить нелинейную природу силового взаимодействия различных молекулярных групп.

ДНК как динамический объект [4]

Открытие структуры двойной спирали подтвердило определение, что «форма есть функция», но очевидным является также тот факт, что чтение генетического кода предполагает большие конформационные изменения в структуре ДНК. Поэтому ДНК является в высшей степени динамическим объектом, в котором наблюдаются термически активируемые раскрытия участков ДНК, сопровождающие процесс транскрипции. Попытки описания динамики этих процессов предпринимаются последнее время с физических позиций и могут рассматриваться как первые шаги в этом направлении. На «дыхание» (*breathing*) ДНК биологи обращают пристальное внимание последнее десятилетие, отмечая, что это явление сопровождается временным раскрытием пар оснований. Эксперименты показывают [5], что средняя продолжительность «жизни» связанной пары оснований примерно 10 мс, что свидетельствует о существенных конформационных изменениях, которые приводят к локализации раскрытий пар оснований, сопровождающих механизм транскрипции.

2. Структурные модели ДНК

Структурные переходы в ДНК

Имеет место формальная аналогия между механизмами неустойчивости (*melting instability*) в структуре ДНК и фазовыми переходами в однородных системах. Эффекты плавления–распада (*denaturation*) в растягиваемой двойной цепи ДНК (рис. 3) являются одной из фундаментальных проблем в статистической физике биологических систем, которые обнаруживают различные типы критического поведения, наблюдаемые в других нелинейных системах [6].

Ранние модели термического распада ДНК, то есть разделения двух цепей при нагреве, были основаны на моделях типа Изинга, в которых параметр порядка, характеризующий взаимодействие оснований, сводился к расстоянию между последними. Современные исследования связывают эти переходы с нелинейными механизмами зарождения конечно-амплитудных флуктуаций [7–10]. Анализ закономерностей скейлинга указанных переходов был проведен в [7] с использованием асимметричного потенциала, содержащего пологий участок для больших значений перемещений, что соответствует распаду двойной спирали при повышенных температурах. Этот тип потенциала включал также взаимодействие между последовательными основаниями в длинноволновом приближении. В соответствии с этим описанием локальная неустойчивость плавления возникает в «мягком» режиме, что не подтверждается экспериментальными наблюдениями динамики переходов, которые носят резкий характер.

Обобщение данной модели было предложено в [8–10] введением параметра жесткости (“*stacking parameters*”), который, учитывая взаимодействие последовательных пар оснований, позволил описать резкий характер перехода. Исследования однородных ДНК также показали, что данная модель дает возможность описания последовательного распада (плавления), наблюдаемого в эксперименте [11]. В дополнение показано, что в рамках модели возможна генерация «энтропийного барьера», с которым связывается «сужение» перехода. При некоторых значениях параметра жесткости модель демонстрирует признаки переходов первого рода с конечным значением энтропии плавления, нарушение непрерывности для части связей (что типично для ДНК), расходимость продольных и поперечных корреляционных масштабов [8].

Степени свободы

Степени свободы, описывающие дисторсии в молекуле ДНК, могут быть разделены на переменные, определяющие конформации центральной оси, и переменные, определяющие внутренний поворот двойной спирали. Положение оси ДНК может быть описано пространственной кривой, заданной параметром длины s вдоль оси ДНК и радиусом-вектором точки $\vec{r}(s)$. Касательная $\hat{t} \equiv \partial_s r$ задается единичным вектором, положение которого в пространстве определяется двумя углами или локальной кривизной и дисторсией [12].

Поворот измеряется как пространственная интенсивность поворота пар оснований относительно центральной оси, которая для неискаженной структуры ДНК задается как ω_0 . Отклонение в интенсивности поворота от ω_0 может быть описано с использованием скалярного поля $\Omega(s)$. Это дает в целом три степени свободы для каждой координаты s , что необходимо для описания поворотов координатных осей, связанных с парами оснований при перемещении последних вдоль молекулы.

Peyrard–Bishop модель

Проблема распада (*denaturation*) ДНК вызывает большой интерес в контексте процессов, лежащих в основе механизмов транскрипции – важнейшего свойства молекулярных биологических систем. Эксперименты на разбавленных растворах ДНК демонстрируют существование термически иницируемых процессов денатурации, сопровождающихся разрывом связей пар оснований (*opening of base pairs*) и образованием локализованных мод дисторсии при некоторой критической температуре T_m [13]. Показано, что процесс денатурации может быть описан в рамках переходов первого рода при контролируемых внешних параметрах – температуре и внешнего

закручивающего момента. Для описания поведения однородной ДНК в [8] предложен потенциал

$$H = \sum_n \left[\frac{p_n^2}{2m} + W(y_n, y_{n-1}) + V(y_n) + D h a y_n \right], \quad (2.1)$$

где m – приведенная масса пар оснований; y_n определяет трансляционную моду, обусловленную растяжением водородных связей, соединяющих два основания n -й пары, $p_n = m(dy_n/dt)$. Связь между последовательными парами оснований описывается соотношением

$$W(y_n, y_{n-1}) = \frac{K}{2} [1 + \rho \exp(-\delta(y_n + y_{n-1}))](y_n - y_{n-1})^2.$$

Этот выбор потенциала взаимодействия обусловлен выводом, что энергия упаковки в основном определяется свойством пар оснований, а не свойствами одиночных оснований. Эффективная константа связи изменяется от значения $(1 + \rho)K$ до K , когда одна из двух взаимодействующих пар оснований раскрывается. Это предположение находится в качественном соответствии с реальными признаками взаимодействия оснований в ДНК.

Третий член представляет собой одноточечный потенциал, который описывает взаимодействие двух оснований в паре:

$$V(y_n) = D(e^{-a y_n} - 1)^2.$$

Последний член описывает влияние продольных внешних усилий h . Относительная простота постановки позволяет моделирование в широком временном интервале, что необходимо для оценки экспериментальных условий.

Оценка основных параметров модели принимается для единиц длины в ангстремах Å и энергии в электрон-вольтах eV . За единицы измерений времени и силы приняты $1,021 \cdot 10^{-14}$ с и 1602 пН, в соответствии с которыми параметры модели оценивались, как

$$D = 0,04 eV, \quad K = 0,04 eV/\text{Å}^2, \quad a = 4,5 \text{ Å}, \\ \alpha = 0,35 \text{ Å}^{-1}, \quad m = 300 \text{ а.е.м.}, \quad \rho = 0,5, \quad \delta = 0,35,$$

и давали значение температуры денатурации 360 К.

Вращательная мода в ДНК

Реакция молекулы ДНК на внешнее закручивающее напряжение интенсивно исследуется последние десятилетия [12, 14, 15] с целью более глубокого понимания механизмов денатурации. С биологической точки зрения появление закручивающих напряжений в живой клетке не является необычным и может существенно влиять на функционирование ДНК. Было показано, что денатурация может быть описана в рамках фазового перехода первого рода, когда контролирующими параметрами являются температура и приложенная величина внешнего вращения. Эта теория дает объяснение *BDNA-dDNA* фазового перехода в экспериментах с единичными молекулами [16, 17].

Эта модель воспроизводит спираль *Watson-Crick* (*BDNA*) и схематически представлена на рис. 4. В плоскости, перпендикулярной к оси спирали, для каждой пары оснований ($n=1, \dots, N$) вводится полярная система координат r_n и ϕ_n . Сахаро-

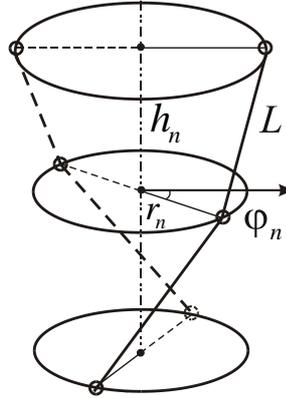


Рис. 4. Модель спирали Уотсона–Крика

фосфатное основание моделируется жесткими стержнями с фиксированной длиной L , в то время как расстояние h_n между плоскостями оснований $(n-1)$ и n может флуктуировать.

Потенциальная энергия V в переменных r_n, φ_n записывается в форме

$$V = \sum_n [V_m(r_n) + V_s(r_n, r_{n-1}) + V_b(r_n, r_{n-1}, \theta_n) + V_\Gamma(\theta_n)], \quad (2.2)$$

где $\theta_n = \varphi_n - \varphi_{n-1}$ – угол закручивания спирали.

Первый член $V_m(r_n) = D(e^{-a(r-R)} - 1)^2$ представляет энергию водородной связи для заданной пары оснований. В данной модели пара оснований с диаметром $r > r_d = R + 6/a$ рассматривается как открытая. Глубина потенциала D , обычно порядка $0,1 \text{ eV}$, зависит от типа пары оснований (AT – аденин-тимин, или GC – гуанин-цитозин), а также от прочности ионной связи.

Сдвиговые усилия, которые оказывают сопротивление скольжению одного основания относительно другого, характеризуются потенциалом упаковки (*stacking potential*)

$$V_s(r_n, r_{n-1}) = E e^{-b(r_n r_{n-1} - 2R)} (r_n - r_{n-1})^2.$$

Вследствие уменьшения молекулярной упаковки с появлением открытых пар, сдвиговой фактор экспоненциально уменьшается и становится пренебрежимо малым на расстояниях, превышающих $\approx 5b^{-1} = 10 \text{ \AA}$, которые близки к диаметру пар оснований.

Флуктуации аксиального расстояния h_n между соседними парами оснований описывается упругим потенциалом

$$V_b(r_n, r_{n-1}, \theta_n) = K[h_n - H]^2 = K \left[\sqrt{L^2 - r_n^2 - r_{n-1}^2 + 2r_n r_{n-1} \cos \theta_n} - H \right]^2.$$

Геликоидальные структуры возникают при $H < L$: в B -конформации $r < r_d$ минимум потенциала $V_b (= 0)$ достигается при ненулевом угле поворота (рис. 3).

Нелинейные локализованные моды дисторсии в структуре ДНК

Peyrard–Bishop модель позволила провести разнообразные исследования локализованных мод в структуре ДНК. Приближенное решение, полученное на основе данной структуры гамильтониана для одномерной ДНК решетки, показало

существование периодических и пространственно-локализованных решений, получивших название *Peyrar–Bishop (PB)* бризеры. Эти коллективные моды исследуются применительно к механизмам термической денатурации ДНК и проявляются на кривой «плавления» в виде локализованных мод тонкой структуры, с динамикой которых связываются основные механизмы транскрипции. Эти локализованные моды, являясь устойчивыми в малоамплитудном пределе, могут распространяться вдоль молекулярной цепи в течение конечного интервала времени с незначительным изменением их энергии и без изменения формы. Имея малую амплитуду, движущиеся *PB* бризеры играют роль предвестников, формирующих считывающие домены (*transcription bubble*) в термолизованной цепи со спонтанно локализованной энергией, и обеспечивают переход к активирующим дисторсиям и связанным с ними механизмами транскрипции и репликации. Бризеры обладают способностью к росту, аккумулируя энергию малых возмущений до возникновения больших доменов денатурации, и в завершение – к полному разделению цепей. Природа этих флуктуаций связана с широкой вариацией скоростей, с которыми растет число денатурированных пар оснований. Такие большие флуктуации, соответствующие «дыханию ДНК», наблюдаются экспериментально [18]. Вследствие экспериментов установлено, что изолированный бризер останавливается, если его фронт достигает «холодной» области. Таким образом, настоящий результат показывает, что разрывы водородных связей не являются чисто механическим процессом и важную роль играют термические флуктуации.

PB-модель служит удачным базовым приближением, позволяющим интерпретировать ряд механизмов, связанных с динамикой энергетических флуктуаций в ДНК. Однако наблюдаемые при растяжении ДНК локальные вращения спиральной молекулы играют также важную роль в различных биологических функциях ДНК. Вращательная мода «*constraining local twist*» может быть введена как локальная степень свободы в рамках рассматриваемой «одномерной модели» ДНК.

Численный эксперимент, основанный на использовании *PB*-модели, позволил установить связь микроскопических механизмов денатурации с конечно-амплитудными флуктуациями растягивающих усилий. Аналогичные сценарии нелинейной динамики были исследованы экспериментально и теоретически в [19] при возбуждении колебаний в струнах никелида титана при температурах и уровнях напряжений, соответствующих переходам в режим сверхупругости.

3. Эволюция дефектов и механизмы дисторсии в структуре двойной спирали ДНК

Последовательность переходов в структуре ДНК может быть рассмотрена как свойство эволюции дефектов при структурно-скейлинговых переходах в полимерном кристалле двойной спирали в соответствующем температурном интервале. Роль дефектов представляется важной при формировании полинуклеотидной цепи, если последняя рассматривается как непериодический одномерный кристалл, для которого наиболее устойчивое состояние может быть достигнуто вследствие поворотов, обусловленных дисклинациями, расположенными между соседними парами оснований. Именно с дисклинационной частью дисторсии связан эффект закручивания спирали (рис. 3) на определенный угол, приходящийся на шаг спирали, и, возможно, напряженное (*stretching*) состояние молекулы ДНК. Данный факт подчеркнул *Watson* при обсуждении устойчивости структуры двойной спирали *BDNA* и в [7–10] при обсуждении роли структурных деформаций в реализации биологических механизмов транскрипции, длиннокорреляционных активационных эффектах и, в том числе, при

формировании открытых комплексов. Например, имеются многочисленные данные по усилению эффектов в последовательностях геликоидальных мод, то есть в областях, где повороты между соседними парами оснований, или углы поворота, изменяются с учетом величин, характеризующих условия равновесия. Деформации, обусловленные вращениями, жестко связаны геометрическими соотношениями с условиями формирования открытых комплексов.

Локализованные моды дисторсии в цепи двойной спирали ДНК могут рассматриваться как дислокационные субструктуры. Увеличение дислокационной плотности (в случае «кристалла» двойной спирали ДНК – концентрации разорванных пар оснований) сопровождается уменьшением расстояния между дислокациями и увеличением взаимодействия (за счет роста структурных напряжений) в соответствующих дислокационных субструктурах.

Таким образом, коллективные свойства в дислокационных ансамблях начинают играть определяющую роль при формировании дислокационных субструктур новых структурных масштабов и их эволюции. «Движущей» силой переходов в дислокационных ансамблях является стремление системы достичь относительного минимума полной энергии при формировании дислокационных субструктур [20, 21]. Энергия дислокационных субструктур включает две части: собственную энергию – энергию дислокационной субструктуры и энергию взаимодействия последних. Изменение типа дислокационных субструктур ведет к изменению обеих частей и сопровождается, в целом, уменьшением энергии системы, содержащей новые дислокационные субструктуры.

Основная часть энергии дислокационных субструктур принадлежит собственной энергии дислокаций [22]

$$\Delta U = \frac{\rho G b^2}{2\pi} \ln \frac{L}{r_0}, \quad (3.1)$$

где ρ – плотность дислокаций в дислокационной субструктуре, b – вектор Бюргерса, G – модуль сдвига, r_0 – радиус ядра дислокации, L – масштаб возмущения упругого поля, создаваемого дислокацией. Последний масштаб играет важную роль в эволюции дислокационных субструктур: рост дислокационной плотности приводит к уменьшению L при последовательном изменении типов дислокационных субструктур.

Некоторые результаты теории калибровочных полей

Теория калибровочных полей широко используется в настоящее время для анализа структурных и физических свойств сред с дефектами, и ее результаты могут быть применены к системам, содержащим дефекты, но не являющимися кристаллическими. Универсальность приложений теории калибровочных полей обусловлена фундаментальным признаком сред с дефектами – нарушением локальной симметрии среды вследствие изменения дефектами так называемой диффеоморфной структуры поля смещений. Используя формализм теории калибровочных полей (подход Янга–Миллса [22]), указанные изменения могут быть учтены как локализация соответствующей группы симметрии тензора дисторсии и рассматриваться как дополнительные внутренние переменные, кинематически согласованные с полем смещений среды.

Структура так называемых калибровочных полей, сопряженных переменным, связанных с дефектами, определяется типом описываемых дефектов. Основой для приложений теории калибровочных полей является установление внутренней группы симметрии для среды с дефектами. Так, основные механические модели

деформируемого континуума инвариантны относительно однородной группы трансляций $T(3)$ и вращений $SO(3)$, что означает инвариантность лагранжиана системы относительно преобразований

$$x \rightarrow x' = g(\xi, t) + \tau(\xi, t),$$

где x и ξ – текущие и начальные координаты, $g(\xi, t)$ и $\tau(\xi, t)$ – операторы вращения и трансляции, соответственно.

Дифференциальные операторы должны быть также инвариантными по отношению к преобразованиям $T(3)$ и $SO(3)$, что учитывается видом ковариантной производной.

$$D_\mu x = \partial_\mu x + \Gamma_\mu x + \beta_\mu,$$

где Γ_μ и β_μ – дифференциальные операторы вращения и трансляции. Для среды с дефектами однородность преобразований $T(3)$ и $SO(3)$ нарушается, так как в этом случае локальные вращения и трансляции привносятся дефектами. Внутренняя группа симметрии такой среды определяется так называемым полупрямым произведением групп $SO(3)T(3)$, которые, как функции координат и времени, задают структуру калибровочного поля.

Другим важным результатом теории калибровочных полей является установленная структура лагранжиана среды с дефектами. С учетом введенных дополнительных переменных Γ_μ и β_μ лагранжиан может быть записан в виде

$$L = -\frac{1}{2}C_1 g_{\mu\lambda}^{(1)} g_{\nu\chi}^{(1)} \alpha_{\mu\nu} \alpha_{\lambda\chi} - \frac{1}{2}C_2 g_{\mu\nu}^{(2)} g_{\nu\chi}^{(2)} \theta_{\mu\nu} \theta_{\lambda\chi}, \quad (3.2)$$

где

$$\begin{aligned} \theta_{\mu\nu} &= \partial_\mu \Gamma_\nu - \partial_\nu \Gamma_\mu + \Gamma_\mu \Gamma_\nu - \Gamma_\nu \Gamma_\mu, \\ \alpha_{\mu\nu} &= \partial_\mu \beta_\nu - \partial_\nu \beta_\mu + \Gamma_\mu \beta_\nu - \Gamma_\nu \beta_\mu + \theta_{\mu\nu} x, \end{aligned}$$

так называемые интенсивности калибровочного поля, относящиеся к локальным ротациям и трансляциям, привносимым дефектами; g_{ik} – компоненты метрического тензора. Феноменологические параметры C_1 и C_2 в лагранжиане L являются константами дислокационного (дисклинационного) взаимодействия. Представление лагранжиана в форме (3.2) будет использовано в дальнейшем при статистическом анализе поведения ансамбля дефектов.

Параметры порядка структуры ДНК с локализованными дисторсиями

Структурные параметры, ассоциированные с трансляционными дефектами, были введены [21] в виде, аналогичном тензору дислокационной плотности. Микроскопический параметр порядка s_{ik} характеризует открытые комплексы (*open complex*), локальная дисторсия которых охватывает сегмент $2d$ (приблизительно 15–20 пар оснований) с нормальной трансляционной модой $\vec{B} = B\vec{v}$ к площади сегмента $\vec{S}_d = S_d \vec{v}$ ($S_d = \pi d^2$)

$$s_{ik} = s v_i v_k, \quad (3.3)$$

где $s = S_d B$.

Для сдвиговой моды микроскопический параметр порядка имеет вид

$$s_{ik} = 1/2s(v_i l_k + l_i v_k), \quad (3.4)$$

где \vec{l} – единичный вектор в направлении сдвига; $s = S_d B$ – интенсивность сдвига с величиной вектора Бюргера $\vec{B} = B\vec{l}$. Оба параметра порядка характеризуют трансляционные степени свободы для выделенной ячейки двойной спирали ДНК.

Дисклинационные моды ДНК могут быть представлены как антисимметричная мода дисторсии, индуцированная дефектами

$$s_{ik} = 1/2s(v_i l_k - l_i v_k). \quad (3.5)$$

Вышеприведенные степени свободы не являются независимыми, и поэтому могут быть приведены физические аргументы для рассмотрения в первую очередь поведения симметричных мод дисторсии в структуре ДНК.

Статистическая модель структуры ДНК с локализованными дисторсиями.

Метод эффективного поля

Метод эффективного поля часто используется в теоретических моделях в виде вспомогательного (реального или предполагаемого) воздействия для описания сложных межчастичных взаимодействий, которые невозможно (или сложно) описать детально, или же когда характер этих взаимодействий неизвестен. В нашем рассмотрении определение «эффективного поля» предполагает введение вспомогательного многокомпонентного поля, сконструированного таким образом, что гамильтониан системы с учетом структуры эффективного поля соответствует условиям равновесия для данного текущего состояния. Впервые эта идея была предложена Леонтовичем [23] для определения термодинамических потенциалов неравновесных состояний и развита в [24] применительно к некоторым классам конденсированных сред. В соответствии с этим подходом произвольное неравновесное состояние термически однородной системы, которое описывается некоторыми параметрами порядка, может соответствовать этим же параметрам порядка в случае равновесия системы в присутствии некоторого эффективного силового поля. Следуя данному определению, энтропия этого неравновесного состояния будет соответствовать энтропии равновесного состояния в присутствии дополнительного силового поля и зависеть от тех же значений материальных параметров.

Микроскопическая кинетика параметров s_{ik} определяется уравнением Ланжевена

$$\dot{s}_{ik} = K_{ik}(s_{lm}) - F_{ik}, \quad (3.6)$$

где $K_{ik} = \partial E / \partial s_{ik}$, E – энергия дефектов; F_{ik} – случайная δ -коррелированная часть случайного усилия, удовлетворяющая соотношениям: $\langle F_{ik}(t) \rangle = 0$ и $\langle F_{ik}(t') F_{ik}(t) \rangle = Q \delta(t - t')$. Параметр Q характеризует дисперсионные свойства системы и в нашем случае соответствует средней энергии зародышей дефектов. Принимая во внимание данные о роли исходной «скрученности» (*supercoiling*) в структурных превращениях ДНК, величина Q может быть связана со значениями начальной скрученности цепей двойной спирали, что, в свою очередь, может соответствовать

предположению о существовании исходных дефектов дисклинационного типа между соседними парами оснований (*stacking nucleotides*) вдоль двойной спирали.

Статистическая модель поведения ансамбля дефектов была развита в [21]. В соответствии с методом эффективного поля функция распределения для неравновесного состояния, определяемая решением уравнения Фоккера-Планка

$$\frac{\partial}{\partial t} W = - \frac{\partial}{\partial s_{ik}} K_{ik} W + \frac{1}{2} Q \frac{\partial^2}{\partial s_{ik} \partial s_{ik}} W, \quad (3.7)$$

может быть представлена в виде $W = Z^{-1} \exp\left(-\frac{E}{Q}\right)$, где Z – нормирующий множитель. Как следует из (3.7), статистические свойства ансамбля дефектов могут быть описаны после определения энергии дефектов E и дисперсионных свойств системы, определяемых величиной Q . С использованием микроскопических и макроскопических переменных и в соответствии с представлением открытых комплексов как дислокационных субструктур, энергия которых может быть записана в виде:

$$E = E_0 - H_{ik} s_{ik} + \alpha s_{ik}^2, \quad (3.8)$$

где квадратичный член представляет собственную энергию дефекта (2.2), член $H_{ik} s_{ik}$ описывает взаимодействие между дефектами, а также внешним тензорным полем усилий σ_{ik} с использованием приближения эффективного поля, вид которого предполагается следующим

$$H_{ik} = \sigma_{ik} + \lambda n p_{ik}, \quad p_{ik} = \langle s_{ik} \rangle, \quad (3.9)$$

где α, λ – константы взаимодействия, определяемые структурой двойной спирали. Среднее значение тензора дисторсии p_{ik} для открытого комплекса дается процедурой усреднения

$$p_{ik} = \int s_{ik} W(s, \vec{v}, \vec{l}) ds_{ik}. \quad (3.10)$$

Переход к безразмерным переменным

$$\hat{p}_{ik} = \frac{1}{n} \sqrt{\frac{\alpha}{Q}} p_{ik}, \quad \hat{s}_{ik} = \sqrt{\frac{\alpha}{Q}} s_{ik}, \quad \hat{\sigma}_{ik} = \frac{\sigma_{ik}}{\sqrt{Q\alpha}}$$

позволяет представить уравнение самосогласования в виде

$$\hat{p}_{ik} = \int \hat{s}_{ik} Z^{-1} \exp\left(\left(\hat{\sigma}_{ik} + \frac{1}{\delta} \hat{p}_{ik}\right) \hat{s}_{ik} - \hat{s}_{ik}^2\right) d\hat{s}_{ik}, \quad (3.11)$$

которое включает единственный безразмерный параметр $\delta = \frac{\alpha}{\lambda n}$. Размерностный анализ величин, входящих в (3.8), позволяет получить оценку

$$\alpha \sim \frac{G}{V_0}, \quad \lambda \sim G, \quad n \sim R^{-3},$$

где G – эффективная характеристика упругости двойной спирали при образовании открытого комплекса; $V_0 \sim r_0^3$ – характерный объем зародыша данного дефекта; R – расстояние между открытыми комплексами. В результате мы получаем для δ значение

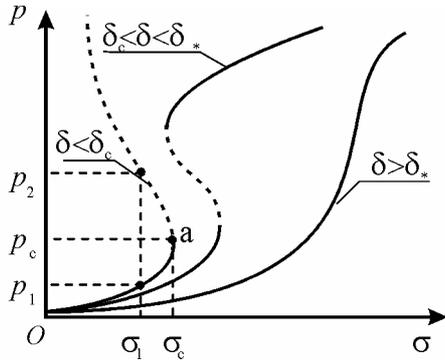


Рис. 5. Характерные реакции системы на рост дефектов

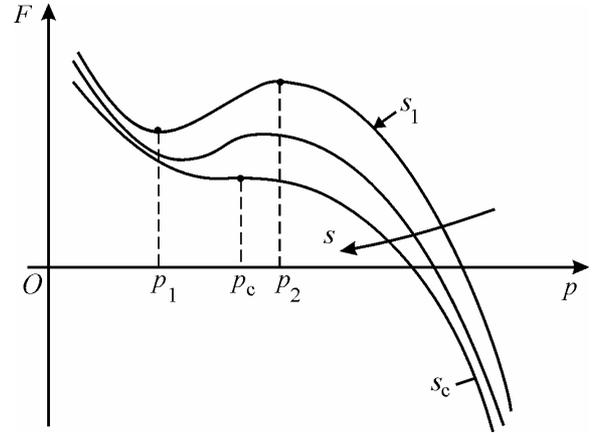


Рис. 6. Зависимость свободной энергии от величины дисторсии при $\delta < \delta_c \approx 1$

$\delta \sim \left(\frac{R}{r_0}\right)^3$, что отражает так называемую «статистическую автомодельность» в поведении дефектов различных структурных уровней. Решение уравнения самосогласования (3.11) приведено на рис. 5, 6 [20].

Решение установило существование трех характерных нелинейных режимов, соответствующих различным областям значений параметра структурного скейлинга δ ($\delta > \delta_* \approx 1,3$, $\delta_c < \delta < \delta_*$, $\delta < \delta_c \approx 1$), разделенных точками бифуркации решений δ_c и δ_* .

Статистическое описание позволило предложить вид мезоскопического неравновесного потенциала, описывающего эволюцию открытых комплексов в зависимости от эффективных характеристик жесткости двойной спирали ДНК. Представленные на рис. 5 зависимости соответствуют решениям уравнения $\frac{\partial F}{\partial p} = 0$, где F – мезоскопический потенциал системы. Для одномерного случая ($p = p_{zz}$, $\sigma = \sigma_{zz}$, $\varepsilon = \varepsilon_{zz}$) «минимальное разложение» дается полиномом 6-го порядка по переменной p и имеет вид аналогичный разложению Гинзбурга–Ландау [20].

$$F = \frac{1}{2} A \left(\frac{\delta}{\delta_*}\right) p^2 - \frac{1}{4} B p^4 + \frac{1}{6} C \left(\frac{\delta}{\delta_c}\right) p^6 - D \sigma p + \chi (\nabla_1 p)^2. \quad (3.12)$$

Точки бифуркации δ_* , δ_c играют роль, аналогичную критическим температурам в теории фазовых переходов Ландау. Градиентный член в (3.12) описывает эффекты нелокальности при взаимодействии дефектов («диффузию» мод дисторсии – открытых комплексов); A, B, C, D и χ – параметры, характеризующие структуру ДНК. Отметим, что с учетом вида энергии дислокационного дефекта (3.8) разложение (3.12) отражает вклад основных слагаемых в выражении для гамильтониана (2.1) при формулировке модели *Peyrard–Bishop*.

Вид разложения по δ отражает роль данного параметра, как второго параметра порядка, величина которого связана, что будет показано в дальнейшем, с новыми условиями термализации мезоскопической системы, которые не определяются обычной температурой. Роль последней заключается в формировании критических зародышей (начального значения δ), приводящих при соответствующих условиях к формированию открытых комплексов, обладающих различной динамикой в структуре

двойной спирали ДНК, с которыми могут быть связаны различные механизмы функционирования последней. Появление структурного параметра, который выполняет роль эффективной температуры, представляется важным, так как это обеспечивает независимость динамического поведения системы от обычных условий термализации, которые инициировали процессы «медленной динамики» в рассматриваемых системах, например, формирование «бризеров».

Кинетика введенных параметров порядка соответствует эволюционному неравенству [20]

$$\frac{\delta F}{\delta t} = \frac{\partial F}{\partial p} \frac{dp}{dt} + \frac{\partial F}{\partial \delta} \frac{d\delta}{dt} \leq 0, \quad (3.13)$$

из которого следуют уравнения движения для параметра дисторсии, характеризующего открытые комплексы, и параметра структурного скейлинга, характеризующего текущую восприимчивость структуры ДНК к формированию открытых комплексов, и, как это будет показано ниже, их динамику

$$\frac{dp}{dt} = -\Gamma \left(A \left(\frac{\delta}{\delta_*} \right) p - B p^3 + C \left(\frac{\delta}{\delta_c} \right) p^5 - D \sigma - \frac{\partial}{\partial x_l} \left(\chi \frac{\partial p}{\partial x_l} \right) \right), \quad (3.14)$$

$$\frac{d\delta}{dt} = -\Gamma_\delta \left(\frac{1}{2} \frac{\partial A}{\partial \delta} p^2 - \frac{1}{4} \frac{\partial C}{\partial \delta} p^6 \right). \quad (3.15)$$

Локализованные моды дисторсии, индуцированные дефектами

Как следует из решения уравнения (3.11), представленного на рис. 5, переходы через точки бифуркации δ_c и δ_* приводят к резким изменениям в функции распределения и формированию коллективных мод тензора дисторсии p_{ik} . Тип перехода через критические точки определяется видом бифуркации – групповыми свойствами уравнений эволюции (4.9)–(4.10) в различных областях значений параметра структурного скейлинга δ ($\delta > \delta_*$, $\delta_c < \delta < \delta_*$, $\delta < \delta_c$). Качественные изменения в поведении системы представлены на рис. 7 в виде семейства гетероклиник, соответствующих решениям правой части уравнения (3.16) для различных δ

$$A \left(\frac{\delta}{\delta_*} \right) p - B p^3 + C \left(\frac{\delta}{\delta_c} \right) p^5 - D \sigma - \frac{\partial}{\partial x_l} \left(\chi \frac{\partial p}{\partial x_l} \right) = 0. \quad (3.16)$$

В области $\delta > \delta_*$ это уравнение имеет эллиптический тип, которому соответствуют собственные формы в виде пространственно-периодических мод дисторсии на некоторых масштабах Λ со слабой анизотропией формы, определяемой величиной усилия. При $\delta \rightarrow \delta_*$ и пересечении сепаратрисы S_2 собственные формы уравнения (3.16) претерпевают качественные изменения, связанные с вырождением пространственного периода Λ при его стремлении к значениям $\Lambda \approx -\ln(\delta - \delta_*)$. Решение в этом случае трансформируется к волновому виду бризеров (*breather*) при $\delta = \delta_*$ и к автосолитонным волнам $p(\zeta) = p(x - Vt)$ при появлении метастабильности при $\delta < \delta_*$. Амплитуда волны, ее скорость и ширина волнового фронта определяются в этом случае условиями неравновесного перехода

$$p = \frac{1}{2} p_a \left[1 - \tanh(\zeta L_B^{-1}) \right], \quad L_B = \frac{4}{p_a} \left(2 \frac{\chi}{A} \right)^{1/2}. \quad (3.17)$$

Скорость волновых фронтов определяется соотношением $V = \chi A(p_a - p_m)/\Gamma^2$, где $(p_a - p_m)$ – скачок в значении p в области метастабильности. Переход через точку бифуркации δ_c (сепаратриса S_3) сопровождается появлением пространственно-временных структур качественно нового типа, характеризующихся резкой кинетикой роста дефекта («*blow-up*» режим) при $t \rightarrow t_c$ на спектре некоторых пространственных масштабов [20, 21].

Предполагая степенной вид зависимостей интенсивности источника и коэффициента нелокальности при $\delta < \delta_c$ и $p > p_c$, кинетическое уравнение (3.14) может быть записано в форме

$$\frac{\partial p}{\partial t} \approx S(p_c) p^\omega + \frac{\partial}{\partial x} \left(\chi_0(p_c) p^\beta \frac{\partial p}{\partial x} \right), \quad (3.18)$$

где S, χ_0, ω, β – параметры разложения.

В [20] показано, что для данного вида уравнений развитая стадия кинетики p в пределе некоторых характерных времен $t \rightarrow t_c$ соответствует автомодельному решению вида

$$p(x, t) = \phi(t) f(\zeta), \quad \zeta = \frac{x}{L_c}, \quad \phi(t) = \Phi_0 \left(1 - \frac{t}{t_c} \right)^{-m}, \quad (3.19)$$

где $m > 0$, $\Phi_0 > 0$ – параметры, определяемые типом нелинейности уравнения (4.9); L_c и t_c – характерные пространственные и временные масштабы автомодельного решения. Вид функции $f(\zeta)$ определяется решением соответствующей проблемы на собственные формы и собственные значения данной задачи. Например, для случая $\omega = \beta + 1$ автомодельное решение уравнения (3.14) имеет вид

$$p(x, t) = [S(t - t_c)]^{\frac{1}{\beta}} \left(\frac{2(\beta + 1)}{\beta(\beta + 2)} \sin^2 \left(\frac{\pi x}{L_c} + \pi \theta \right) \right)^{\frac{1}{\beta}}, \quad (3.20)$$

где θ – случайное значение в интервале $(0, 1)$. Масштаб L_c , так называемая фундаментальная длина [25], имеет смысл пространственного периода решения (3.20)

$$L_c = \frac{2\pi}{\beta} \left((\beta + 1) \chi_0 S^{-1} \right)^{\frac{1}{2}}.$$

Аutomодельное решение (3.20) описывает кинетику режима роста величины дисторсии в так называемом режиме с обострением при $t \rightarrow t_c$ на спектре пространственных масштабов $L_H = kL_c, k = 1, 2, \dots, K$. В этом случае на масштабах $L_H = kL_c$ развиваются сложные диссипативные структуры обострения, представляющие каскады простых диссипативных структур этого типа (рис. 7).

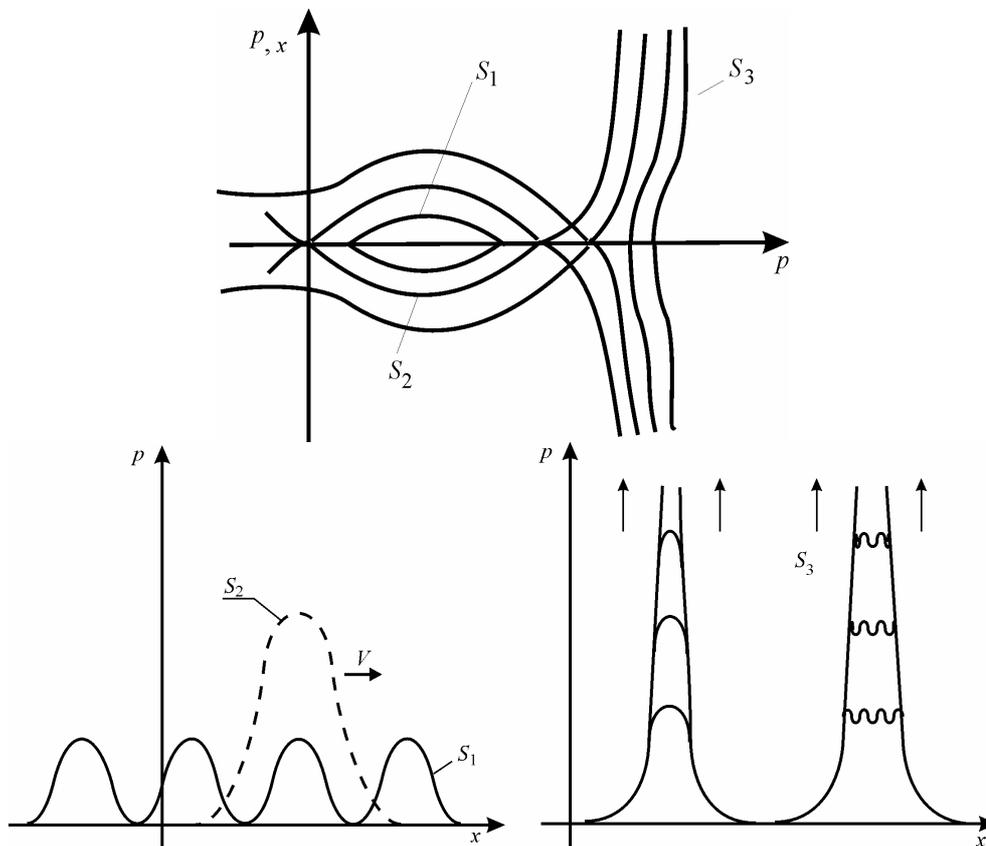


Рис. 7. Типы гетероклиник и соответствующие собственные формы

Возможные сценарии эволюции локализованных мод дисторсии, зарождающихся первоначально в форме бризеров при некоторых характерных температурах T_m , когда $\delta \rightarrow \delta_*$, представлены на рис. 7. Появление новых структурных масштабов (соответствующих бризерам) приводит к резкому изменению значений структурного параметра скейлинга δ , переходу системы в область метастабильности и зарождению автосолитонных мод, способных к перемещению вдоль двойной спирали ДНК. Данная способность локализованной моды дисторсии – открытого комплекса – может лежать в основе важнейших функций ДНК – транскрипции и репликации. Механизм транскрипции в этом случае связывается с движением уединенной волны в выделенном направлении, механизм репликации может быть обусловлен движением волновых фронтов в противоположные направления вдоль двойной спирали, обеспечивая разделение ее цепей. Устойчивость данных механизмов связана с особенностями кинетики для структурного параметра скейлинга, играющего роль структурной восприимчивости двойной спирали к росту локализованной дисторсии. Достижение структурным параметром скейлинга критического значения δ_c должно приводить к неограниченному росту локализованных мод дисторсии и нарушению функций ДНК.

Описанный на основе уравнений (3.14) сценарий эволюции коллективных мод дисторсии в структуре двойной спирали ДНК носит характер «самоорганизованной критичности» в зависимости от значений текущей структурной восприимчивости – структурного параметра скейлинга и позволяет проведение анализа поведения биологической системы на основе спектрального анализа типов коллективных мод, контролирующих поведение последней.

Учитывая роль, которую может играть структурный параметр скейлинга в механизмах, происходящих в двойной спирали ДНК, представляется важным более

детальное исследование влияния данного параметра на статистическое поведение реальных биологических объектов, характеризующихся различной «восприимчивостью» к зарождению и эволюции коллективных мод дисторсии.

4. Динамика ДНК и суперстатистика систем с «медленной динамикой»

Динамические процессы, происходящие в структуре двойной спирали ДНК, учитывая существенную неравновесность последних, можно отнести к процессам с так называемой «медленной динамикой» [26]. Идеи, впервые высказанные Леонтовичем об обобщении статистики Больцмана–Гиббса на случай систем, далеких от равновесия и обнаруживающих черты медленной динамики, получили развитие в последние годы в [27, 28] и известны как неэкстенсивная статистическая механика и термодинамика (*nonextensive statistical mechanics and thermodynamics*), а также как суперстатистика (*superstatistics*). Как оказалось, областью приложений этих подходов является описание широкого класса сложных систем, поведение и свойства которых характеризуются как аномальные с точки зрения термодинамики и статистики равновесных или близких к равновесию систем. Основной проблемой при изучении таких сложных систем, к которым относятся и биологические системы, является описание связи между статистическими и динамическими (флуктуационными) закономерностями поведения в ситуациях, когда предположение об эргодичности систем в общем случае не выполняется при развитии неустойчивостей, приводящих к стохастической динамике с высокой чувствительностью макроскопического поведения систем к флуктуациям и, как следствие, развитию пространственно-локализованных коллективных мод с большими временами динамики. Сложная пространственно-временная структура таких систем приводит к тому, что нарушается принцип аддитивности для такой важнейшей термодинамической величины, как энтропия.

Обобщение статистики Больцмана–Гиббса для систем с медленной динамикой получило название *Tsallis* статистики (*T-statistics*) [27]. Формализм *T-statistics* аналогичен статистике Больцмана–Гиббса за исключением определения энтропии и специальных преобразований Лежандра, необходимых для формулировки соответствующей термодинамики. На уровне описания динамики систем с «медленной динамикой» предположение об эргодичности заменяется неэргодичностью *T-statistics*. Отметим, что теория Больцмана–Гиббса охватывает системы с экспоненциальным видом вероятности распределений интенсивных величин, *T-statistics* описывает степенные законы распределений, которые наблюдаются для большинства неравновесных состояний в системах с медленной динамикой.

Формализм *T-statistics*, а также предложенной в [28] суперстатистики, можно рассматривать как попытку суперпозиции двух различных статистик, относящихся к неравновесным системам под действием медленно меняющихся или постоянных внешних сил и обнаруживающих макроскопически состояния, близкие к стационарным или с медленной динамикой, но сопровождающихся флуктуациями интенсивных параметров. Таким образом, формализм суперстатистики можно определить как статистику статистик, суть которой заключается в следующем. Рассматриваются системы с медленной динамикой как совокупность доменов, статистика величин для которых может быть охарактеризована известным больцмановским фактором $\exp(-\beta E)$, где E – эффективная энергия данного домена, β – интенсивный флуктуирующий параметр – обратная эффективная температура, значения которого принимаются постоянными по результатам усреднения для каждого домена на характерном масштабе времени. Предполагается существование независимой

статистики для интенсивного параметра β и вводится в рассмотрение усредненный бoльцмановский фактор

$$B(E) = \int_0^{\infty} f(\beta) \exp(-\beta E) d\beta, \quad (4.1)$$

где $f(\beta)$ – функция распределения для β . Условие нормировки эффективного бoльцмановского фактора для стационарной (длинновременной) функции распределения имеет вид:

$$p(E) = \frac{1}{Z} B(E), \quad (4.2)$$

где $Z = \int_0^{\infty} B(E) dE$.

Частным случаем суперстатистики является вариант с определением процедуры нормализации в виде

$$p(E) = \int_0^{\infty} f(\beta) \frac{1}{Z(\beta)} e^{-\beta E} d\beta, \quad (4.3)$$

где $Z(\beta)$ – нормализующий коэффициент для $e^{-\beta E}$ при заданном β .

Сопоставляя результаты развитого статистического описания и динамики коллективных мод дисторсии в структуре ДНК, представляется естественным обобщение соотношения (4.3) на случай конкретных типов распределений начальных значений структурного параметра скейлинга. Данное обобщение может быть предложено на основе введения функции распределения, имеющей вид

$$N(E) = \int_0^{\infty} f(\delta) \frac{1}{Z(\delta)} \exp\left(-\frac{1}{\delta} \hat{E}\right) d\delta,$$

где $f(\delta)$ – функция распределения начальных значений восприимчивости; $\hat{E} = E/\delta$.

Предложенное обобщение дает возможность более реалистического описания возможных сценариев развития локализованных мод дисторсии в структуре ДНК, для которых не исключается присутствие всех обсуждаемых выше коллективных мод в представительном объеме, содержащих ансамбли ДНК. Эволюция данных коллективных мод и их взаимодействие формируют в течение заданного интервала времени «флуктуационный рельеф», характеризующий состояние системы в присутствии всех коллективных мод, являющихся степенями свободы системы, по отношению к которым может быть определено понятие «эффективных температур» неравновесной системы.

Суперстатистика и классы универсальности статистического поведения неравновесных систем с медленной динамикой

Стационарные функции распределения систем, рассматриваемых в суперстатистике (в дальнейшем *S-систем*), обычно обнаруживают негауссово поведение с широкими «хвостами» (*fat tails*), которые могут затухать по степенному закону, или как «растянутые» (*stretched*) распределения, или же более сложные. Важный признак *S-моделей* – существование интенсивного параметра β ,

флуктуирующего на больших пространственно-временных масштабах. В [29] показано, что многочисленные экспериментальные данные достаточно хорошо описываются тремя универсальными типами *S-распределений*: χ^2 , обратное χ^2 и *Log-нормальное* распределения. Указанные типы *S-распределений*, по-видимому, представляют универсальный статистический предел для широкого класса динамических систем. Рассмотрим эту особенность данных распределений более детально применительно к обсуждаемым классам неравновесных систем с медленной динамикой.

Данные неравновесные неоднородные системы содержат много пространственных доменов (ячеек), характеризующихся различными значениями интенсивного параметра β (обратной температурой). Размер домена определяется его корреляционной длиной в непрерывно изменяющемся поле β . Предполагается, что в каждой ячейке достигается состояние локального равновесия, то есть времена соответствующих релаксационных процессов предполагаются малыми. Параметр β предполагается постоянным в каждой ячейке на временном масштабе T , а затем он принимает другие значения. Для больших времен $\tau > T$ стационарные распределения таких неоднородных систем возникают как суперпозиция распределений Больцмана $\exp(-\beta E)$, «взвешенного» с плотностью вероятности $f(\beta)$ наблюдаемой переменной β в случайно выбранной ячейке

$$P(E) = \int_0^{\infty} f(\beta) \frac{1}{Z(\beta)} \rho(E) e^{-\beta E} d\beta. \quad (4.4)$$

Здесь E – эффективная энергия каждой ячейки; $\rho(E)$ – плотность состояний; $Z(\beta)$ – нормирующий коэффициент для $\rho(E)e^{-\beta E}$ для данного β . Строго говоря, распределение $f(\beta)$ определяется пространственно-временной динамикой распределенной системы. Однако ряд содержательных выводов может быть получен при следующем рассмотрении. Так как по смыслу β – величина положительная, распределение $f(\beta)$ не может быть гауссовым. Типичные распределения $f(\beta)$ для распространенных экспериментальных ситуаций следующие:

а) В случае множественных независимых микроскопических случайных переменных ξ_i , $i = 1, \dots, I$, определяющих β в «аддитивном» смысле, нормированная сумма

$$X_1 = \frac{1}{\sqrt{I}} \sum_{i=1}^I \xi_i$$

приближается в соответствии с центральной предельной теоремой к гауссовому распределению X_1 для больших значений I . Так как в общем случае могут существовать много различных случайных переменных, содержащих микроскопические случайные переменные, то имеет место совокупное гауссово распределение переменных X_1, \dots, X_n , соответствующее макроскопическим степеням свободы системы. Так как β является величиной положительной, то ее значение получается возведением в квадрат этих случайных по Гауссу переменных. В результате

$$\beta = \sum_{i=1}^I X_i^2$$

дается χ^2 – распределением n степеней свободы

$$f(\beta) = \frac{1}{\Gamma\left(\frac{n}{2}\right)} \left(\frac{n}{2\beta_0}\right)^{n/2} \beta^{n/2-1} e^{-n\beta/2\beta_0},$$

где β_0 есть среднее значение β . В [28, 29] показано, что данный вариант S -статистики соответствует T -statistics и обнаруживает степенные «хвосты» для больших значений переменных. Таким образом, T -statistics возникает как универсальный динамический предел, то есть когда детали поведения микроскопических случайных переменных ξ_i (а также их распределений вероятности) несущественны.

б) Аналогичное вышеприведенному рассмотрению может быть проведено, если «температура» β^{-1} более, чем сама величина β , представляет сумму множества квадратов гауссовых случайных переменных, возникающих в ансамбле микроскопических степеней свободы ξ_i . В результате $f(\beta)$ равно обратному χ^2 -распределению вида

$$f(\beta) = \frac{1}{\Gamma\left(\frac{n}{2}\right)} \left(\frac{n\beta_0}{2}\right)^{n/2} \beta^{-n/2-2} e^{-n\beta_0/2\beta}.$$

Последнее производит S -распределение, которое характеризуется экспоненциальным затуханием микроскопических переменных и обладает признаками универсальности, так как детали поведения ξ_i также не существенны.

в) В отличие от ситуации, когда величина β дается суммой многочисленных вкладов, для других систем, в частности для турбулентности, случайная переменная β может быть генерирована мультипликативными случайными процессами. В этом случае мы имеем дело с локальными каскадами случайных переменных $X_1 = \prod_{i=1}^I \xi_i$, где I – число

«участников» каскада и ξ_i – положительные микроскопические случайные переменные. В соответствии с центральной предельной теоремой для больших I случайные переменные

$$\frac{1}{\sqrt{I}} X_1 = \frac{1}{\sqrt{I}} \sum_{i=1}^I \log \xi_i$$

имеют гауссово распределение. Как следствие, X_1 имеет Log-нормальное распределение. В общем случае в β имеют вклад n произведений переменных X

$$\beta = \prod_{i=1}^n X_i,$$

и, как следствие, $\log \beta = \sum_{i=1}^n X_i$ представляет собой сумму гауссовых случайных распределений. Таким образом, β имеет вид Log-нормального распределения

$$f(\beta) = \frac{1}{\sqrt{2\pi} s \beta} \exp \left\{ - \frac{(\ln \beta / \mu)^2}{2 s^2} \right\},$$

где μ и s^2 – соответствующие величины среднего значения и дисторсии. Очевидно, что этот Log-нормальный результат для β также независим от деталей случайного каскада микроскопических переменных ξ_i и, таким образом, Log-нормальная статистика является также универсальной.

Несмотря на то, что могут быть рассмотрены и более сложные случаи, в [29] утверждается, что большинство экспериментальных данных соответствуют трем рассмотренным типам универсальности или простым их комбинациям. В [30] отмечается, что формализм суперстатистики связан с необходимостью определения функций распределения для интенсивного параметра β , что является следствием недостаточного понимания поведения неравновесных систем с «медленной динамикой». Поскольку системы с дефектами обнаруживают яркие черты «медленной динамики» вследствие зарождения коллективных мод различного типа, то естественно провести сопоставление сценариев эволюции динамических систем этого класса с обсуждаемыми выше типами универсальных статистических распределений.

Периодические возмущения при значениях интенсивного параметра $\delta > \delta_*$, переходящие в бризерные моды при $\delta \rightarrow \delta_*$, инициируются термическими флуктуациями. Тип собственных форм, определяемый нелинейностью неравновесного потенциала и эффектами нелокальности, формирует в системе пространственно-распределенные возмущения, соответствующие признакам аддитивности случая а) и χ^2 -статистики, когда в приближении больших времен микроскопические переменные подчиняются коллективным модам установленного для $\delta > \delta_*$ типа.

Переход системы в интервал «эффективных температур» $\delta_* > \delta > \delta_C$, связанный с увеличением энергии дефекта при появлении зародыша с размерами, соответствующими масштабам бризера при δ_* , приводит, как это показано выше, к формированию локализованных автосолитонных конечно-амплитудных мод. При этом наблюдается вырождение пространственных и временных масштабов возмущений, существовавших в интервале $\delta > \delta_*$. Данный переход сопровождается резким изменением симметрии неравновесной системы в смысле числа значимых динамических координат системы, поведение которой, однако, также контролируется системой макроскопических переменных, представляющих собой коллективные (автосолитонные) моды. По отношению к данной системе автомодельных переменных, которые допускают аддитивность вышерассмотренного типа, естественной является аналогия с обратной χ^2 -статистикой.

Зарождение каскадов диссипативных обостряющихся структур в интервале $\delta < \delta_C$ естественно связать с мультипликативностью случайного процесса при подчинении динамики системы спектру коллективных мод (автомодельных решений) данного типа и Log-нормальной статистикой, характеризующей поведение неравновесной системы.

Установление соответствия динамических свойств биологических систем со статистическими закономерностями, которые могут быть исследованы экспериментально, представляется важным для возможных приложений.

Обсуждение результатов

В литературе обсуждается, что важным для понимания динамики ДНК представляется наблюдение локализованных мод, аналогичных тем, которые имеют место в кристаллических решетках и которые возникают при термической активации. Имея в виду эту аналогию и поведение дефектов дислокационного типа в реальных кристаллических решетках [21], можно высказать предположение, что локализованные моды в ДНК существуют, как и бризеры, механизм зарождения и динамика которых объясняется в рамках *Peyrard–Bishop* модели.

В реальных ДНК, содержащих генетический код, неоднородность и нелинейность является естественным источником для неоднородности флуктуаций и их развития в коллективные моды различной природы, с которыми могут быть связаны уникальные свойства ДНК. Значимость данных эффектов в настоящее время окончательно не оценена для биологии, однако ряд экспериментов определенно указывают на то, что флуктуационно-индуцированные эффекты локального раскрытия в структуре двойной спирали ДНК имеют место.

Другим важным направлением исследований, которое может ярко проявиться в ближайшее время, является изучение свойств и применение ДНК для чисто физических приложений, имея в виду замечательное свойство ДНК демонстрировать высоко-селективную самосборку (*self-assembly*). Основанием для такого оптимизма служит уровень экспериментальных исследований, реализуемых с единичными ДНК, и позволяющий контроль за их конформационной способностью. Понимание закономерностей денатурации и самосборки ДНК может служить основой для создания наномеханизмов, а также для построения объектов с нанометрической точностью.

Благодарности

Автор благодарит *Michel Peyrard* и *Alain Arneodo* за содержательные и стимулирующие дискуссии по обсуждаемой проблеме.

Список литературы

1. *Schrodinger, E.* What is Life? / E. Schrodinger. – Cambridge: Cambridge University Press, 1944.
2. *Watson, J.D.* Molecular structure of nucleic acids / J.D. Watson and F.Y.C.Crick // *Nature*. – 1953. – Vol. 171. – P. 737–745.
3. *Calladine, C.R.* Understanding DNA / C.R. Calladine and H.R. Drew. – London: Academic, 1992.
4. *Peyrard, M.* Nonlinear dynamics and statistical physics of DNA / M. Peyrard // *Nonlinearity*. – 2004. – Vol. 17. – P. 1–40.
5. *Frank-Kamenetskii, M.* DNA chemistry. How the double helix breathes / M. Frank-Kamenetskii // *Nature*. – 1987. – Vol. 328. – P. 17–25.
6. *Wartell, R.M.* Thermal denaturation of DNA molecules: a comparison of theory and experiments / R.M. Wartell, A.S. Benight // *Phys. Rev.* – 1985. – Vol. 126. – P. 67–98.
7. *Peyrard, M.* Statistical mechanics of a nonlinear model for DNA denaturation / M. Peyrard, A.R. Bishop // *Phys. Rev. Lett.* – 1989. – Vol. 62. – P. 2755–2758.
8. *Dauxois, T.* Entropy-driven transition in one dimension system / T. Dauxois and M. Peyrard // *Phys. Rev. E*. – 1995. – Vol. 51. – P. 4027–4040.
9. *Peyrard, M.* Using DNA to probe nonlinear localized excitations / M. Peyrard // *Europhys. Lett.* – 1998. – Vol. 44. – P. 271–277.
10. *Peyrard, M.* The pathway to energy localization in nonlinear lattices / M. Peyrard // *Physica D*. – 1998. – Vol. 119. – P. 184–199.

11. *Cule, D.* Denaturation of heterogeneous DNA / D. Cule, T. Hwa // *Phys. Rev. E.* – 1977. – Vol. 79. – P. 2375–2378.
12. *Marko, J.F.* Statistical mechanics of supercoiled DNA / J.F. Marko, E.D. Siggia // *Phys. Rev. E.* – 1995. – Vol. 52. – P. 2912–2937.
13. *Saenger, W.* Principles of Nucleic Acid Structure / W. Saenger. – New York: Springer-Verlag, 1984.
14. *Barbi, M.* A twist opening model for DNA / M. Barbi, S. Cocco, M. Peyrard, et al // *J. of Biological Physics.* – 1999. – Vol. 24. – P. 358–369.
15. *Cocco, S.* Statistical mechanics of torque induced denaturation of DNA / S. Cocco, R. Monasson // *Phys. Rev. Lett.* – 1999. – Vol. 83. – P. 5178–5181.
16. *Austin, R.H.* Stretch genes / R.H. Austin, J.R. Brody, E.C. Cox, et al // *Physics Today.* – 1997. – Vol. 50. – P. 32–38.
17. *Strick, T.R.* Phase coexistence in single DNA molecule / T.R. Strick, J.F. Allemand, D. Benson, et al // *Physica A.* – 1999. – Vol. 263. – P. 392–404.
18. *Wartel, R.M.* Thermal denaturation of DNA molecules: a comparison of theory with experiments / R.M. Wartel, A.S. Baldwin // *Phys. Rep.* – 1985. – Vol. 126. – P. 67.
19. *Наймарк, О.Б.* Нелинейная динамика обратимой пластичности в сплавах с эффектом памяти формы / О.Б. Наймарк, Л.В. Филимонова, В.А. Баранников и др. // *Физическая мезомеханика.* – 2001. – Т. 4, № 5. – С. 13–27.
20. *Наймарк, О.Б.* Неустойчивости в конденсированных средах, обусловленные дефектами / О.Б. Наймарк // *Письма в ЖЭТФ.* – 1998. – Т. 67, № 9. – С. 751–757.
21. *Naimark, O.B.* Defect Induced Transitions as Mechanisms of Plasticity and Failure in Multifield Continua / O.B. Naimark // *Advances in Multifield Theories of Continua with Substructure* / Ed. G. Capriz and P. Mariano, Birkhauser, Boston. – 2004. – P. 75–114.
22. *Наймарк, О.Б.* Коллективные свойства ансамблей дефектов и некоторые нелинейные проблемы пластичности и разрушения / О.Б. Наймарк // *Физическая мезомеханика.* – 2003. – Т. 6, № 4. – С. 45–72.
23. *Леонтович, М.А.* О свободной энергии неравновесного состояния / М.А. Леонтович // *ЖЭТФ.* – 1938. – Т. 8, № 7. – С. 844–854.
24. *Raikher, Yu.L.* The effective field method in the orientational kinetics of magnetic fluids and liquid crystals / Yu.L. Raikher, M.I. Shliomis // *Relaxation Phenomena in Condensed Matter*, W.Coffey (Ed.), *Advances in Chemical Physics Series*, Vol. LXXXVI, John Wiley&Sons. – 1994. – P. 595–751.
25. *Kurdjumov, S.P.* Evolution and self-organization laws of complex systems / S.P. Kurdjumov // *International Journal of Modern Physics.* – 1988. – Vol. 1, No. 4. – P. 299–327.
26. *Cugliandolo, L.F.* Energy flow, partial equilibration and effective temperatures in systems with slow dynamics / L.F. Cugliandolo, J. Kurchan, L. Peliti // *Phys. Rev. E.* – 1997. – Vol. 55, No. 4. – P. 3898–3914.
27. *Tsallis, C.* Possible generalization of Boltzmann-Gibbs statistics / C. Tsallis // *J. Stat. Phys.* – 1988. – Vol. 52. – P. 479–487.
28. *Beck, C.* Superstatistics / C. Beck, E.C.D. Cohen // *Physica A.* – 2003. – Vol. 322. – P. 267–275.
29. *Beck, C.* From time series to superstatistics / C. Beck, E.C.D. Cohen, H.I. Swinney // *Phys. Rev. E.* – Vol. 72. – P. 56133.
30. *Tsallis, C.* What should a statistical mechanics satisfy to reflect nature / C. Tsallis // *Physica D.* – 2004. – Vol. 193. – P. 3–34.

THE LOCALIZED DISTORTION MODES OF THE DNA DOUBLE HELIX STRUCTURE

O.B. Naimark (Perm, Russia)

Up to the present, real mechanisms of some biological process including deoxyribonucleic acid (DNA) are unknown. Because of this, the biologists concentrate detailed attention to structural aspects to elucidate real mechanisms of replication (processes repetition), transcription (the first stage of genetic cellular information realization which results in biosynthesis of ribonucleic acid (RNA) molecules on the matrix of DNA), and denaturation (process of protein molecules decomposition). In the present study, the attempt is made to suggest the equation of motion as the special form of Ginsburg–Landau equation for

the order parameters, and to investigate the dynamic properties of the system under consideration. The equation is based on the solution of statistical problem of the defects ensemble behavior and describes the localized distortions in the DNA structure. It is shown that the dynamics of localized distortion modes is connected with the new type of critical phenomena – *structural-scaling transitions*, which are typical for the nonequilibrium systems with “slow dynamics”. The form of the new order parameter – the structural scaling parameter – is established, which plays the role of “effective temperature” for the nonequilibrium system. The analysis of the automodel equations reveals the existence of three types of collective modes in the defects ensembles in the corresponding intervals of structural scaling parameter. The correspondence between the typical collective modes and three types of universal statistical distributions is shown in the superstatistics of nonequilibrium systems with slow dynamics. The presumable connection between collective modes dynamics and transcription and replication mechanisms is discussed.

Key words: deoxyribonucleic acid (DNA), double helix, structure, defects ensemble, statistical analysis, structural scaling parameter, scaling, nonequilibrium systems.

Получено 24 апреля 2006