



Научная статья

DOI: 10.15593/RZhBiomeh/2023.4.05

УДК 531/534: [57+61]

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЛИНЕЙНЫХ ДИНАМИЧЕСКИХ РЕЖИМОВ НАТИВНОЙ ДНК МЕТОДАМИ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

А.С. Никитюк, Ю.В. Баяндин, О.Б. Наймарк

Институт механики сплошных сред, Пермь, Россия

О СТАТЬЕ

Получена: 31 октября 2023

Одобрена: 10 декабря 2023

Принята к публикации: 12 декабря 2023

Ключевые слова:

ДНК, открытое состояние, статистическая термодинамика, автомодельность, бризеры, солитоны, режимы с обострением

АННОТАЦИЯ

Одной из основных проблем нелинейной динамики ДНК является идентификация физических механизмов, отвечающих за механические особенности её поведения. В качестве одного из таких механизмов может выступать образование и взаимодействие открытых состояний в структуре ДНК. В работе обсуждается математическая модель нативной ДНК, позволяющая описать её термодинамические и кинетические свойства с учетом коллективного поведения ансамбля открытых состояний. Вводятся понятие микроскопического открытого состояния в ДНК и ассоциированный с ним параметр – вектор смещения азотистых оснований. Путем осреднения векторов смещений оснований по ансамблю состояний определяется термодинамическая переменная, соответствующая представительному участку ДНК. Согласно статистической модели в приближении самосогласованного поля выводится структурный параметр термализации системы. Данный параметр отражает статистическую автомодельность в поведении ансамбля открытых состояний. Устанавливаются закономерности «критичности» для различных диапазонов структурного параметра и предлагается феноменологическое представление свободной энергии в рамках подхода Гинзбурга-Ландау. Выполнено численное моделирование динамики нативной ДНК для различных диапазонов структурного параметра, позволившее установить типы автомодельных решений и соответствующие им коллективные моды открытых состояний. Показано, что последние имеют природу конечно-амплитудных флуктуаций в виде мод бризерного и автосолитонного типа, а также диссипативных структур обострения. Проведено исследование чувствительности модели к начальным условиям, в ходе которого установлено влияние нелинейности, заложенной в модель, на результаты моделирования. Обсуждаются ограничения и перспективы использования предложенного в работе подхода к математическому моделированию нативной ДНК.

© ПНИПУ

Введение

Как известно, клетка является структурно-функциональной элементарной единицей строения и жизнедеятельности любого живого организма, представляет собой упорядоченную систему биополимеров (белков, нуклеиновых кислот), а также их макромолекулярных комплексов. На протяжении

всего жизненного цикла внутри клетки происходит непрерывное взаимодействие макромолекул, обусловленное способностью к самоорганизации и внешними факторами. При этом клетки подчиняются вполне определенным сценариям своего развития. Тем не менее при столь высоком уровне организации внутриклеточных процессов межмолекулярное

© Никитюк Александр Сергеевич – научный сотрудник, e-mail: nas@icmm.ru ID: 0000-0001-6777-7525

© Баяндин Юрий Витальевич – старший научный сотрудник, e-mail: buv@icmm.com ID: 0000-0002-1824-1940

© Наймарк Олег Борисович – заведующий лабораторией, e-mail: naimark@icmm.ru ID: 0000-0001-6537-1177



Эта статья доступна в соответствии с условиями лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0)

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0)

взаимодействие оказывается чрезвычайно чувствительным к различным видам воздействия, в том числе механического характера. Исследования механических изменений в ДНК, макромолекулярном комплексе, из которого состоит ядро, позволяют пролить свет на закономерности дифференцировки клеток, имеющих изначально одинаковый генотип. Согласно последним исследованиям [6, 12] формирование открытых состояний в ДНК, пар нуклеотидов, в которых происходит растяжение или разрыв водородных связей между комплементарными азотистыми основаниями, отвечает за «узнавание» точки начала транскрипции и, соответственно, является более ранним событием по сравнению с моментом связывания фермента с её специфическим участком. Данные прямые доказательства позволяют выдвинуть гипотезу о том, что в качестве основного физического механизма инициации и развития процессов, в которых участвует ДНК, могут выступать процессы формирования и последующего взаимодействия друг с другом открытых состояний.

В настоящее время широко обращается внимание на то, что формирование и наследование определенного фенотипа клетки можно рассматривать как влияние некоторого «аттрактора», характеризующего динамическое состояние системы на молекулярном уровне [10, 33]. Концепция аттрактора предполагает, что система эволюционирует к предпочтительному (минимальному по энергии) состоянию, являющемуся компактным подмножеством фазового пространства динамической системы. Наличие аттракторов системы, соответствующих определенным фенотипам клетки, означает, что существует некое «энергетическое поле», описывающее процесс реализации генома в тот или иной фенотип и представляющее собой множество метастабильных «притягивающих» состояний системы.

В 1942 году К. Уоддингтон предложил образное представление данного энергетического поля, названное им эпигенетическим ландшафтом [34]. В оригинальной формулировке эпигенетический ландшафт представляет собой рельеф горного склона, по которому с вершины к подножью по различным траекториям скатывается мраморный шарик, ассоциируемый с некоторым состоянием клетки. В данном описании траектория, которую проходит шарик, символизирует сценарии развития клетки, а рельеф склона горы определяется множеством факторов, в том числе наличием открытых состояний ДНК. Таким образом, эпигенетический ландшафт определяет воздействие открытых состояний на развитие фенотипа клетки и может быть интерпретирован как профиль энергии ДНК, определяющий фенотип клетки [19, 21].

Одной из первых работ, в которой было предложено теоретическое описание изменения энергии ДНК, является исследование А.В. Инглэндера с соавторами, посвященное исследованию природы открытых состояний в длинных полинуклеотидных двойных

спиралях. В работе был предложен нелинейный гамильтониан и впервые получено решение в виде солитона, имитирующее локальное расплетание двойной спирали. Дальнейшее развитие исследований в данном направлении получило в работах С. Ямосу, С. Такено и С. Хомма, Дж.А. Крумхансла с соавторами, В.К. Федянина с соавторами, Л.В. Якушевич, Ч.-Т. Жанга, Е.В. Проховского, В. Муто с соавторами, Л.Л. Ван Зандта, М. Пейрара, Т. Доксуа, Г. Гаету, М. Салерно, А.А. Боголюбского и И.Л. Боголюбской, В. Хаи, Дж.А. Гонзализа и М. Мартина-Ландрова. Отличительной чертой результатов, полученных этой группой авторов, является учёт структурно-динамических параметров применительно к изучению функциональных свойств молекулы ДНК.

В работах М. Пейрара отмечается, что исследования статической структуры и динамических свойств ДНК без учета в явном виде температурных эффектов недостаточны для понимания процессов инициации и поддержания фенотипа клетки. Это связано с тем, что термические флуктуации играют важную роль при устойчивых и наследуемых изменениях экспрессии генов. Поэтому для описания изменения энергии молекулы ДНК целесообразным представляется использование концепции свободной энергии системы и как следствие континуального подхода, а для изучения процессов формирования и развития фенотипа клетки – применение этих концепций в рамках статистической механики.

Статистико-термодинамический подход к описанию ДНК применялся многими исследователями, среди них: Дж.Ф. Марко, Е.Д. Сиггиа, М. Пейрар, А.Р. Бишоп, Т. Доксуа и др [15, 28].

В литературе отмечается роль «микроскопических» переменных в термодинамике структурных превращений и динамике ДНК. Эти переменные ассоциируются с открытыми состояниями. В работах [19, 22] показано, что эффекты коллективного поведения открытых состояний, образующихся и взаимодействующих в структуре цепи ДНК, играют значительную роль в функциональных процессах данной макромолекулы, в частности транскрипции, репликации, репарации, денатурации и пр. В связи с этим актуальным представляется учет коллективного поведения ансамбля открытых состояний при исследовании закономерностей нелинейной динамики ДНК, основанный на подходах статистической термодинамики.

Цель работы – исследование характерных нелинейных динамических режимов ДНК на основе математической модели, позволяющей описать её термодинамические и кинетические свойства с учетом коллективного поведения ансамбля открытых состояний.

Данная статья организована следующим образом. В введении обсуждается актуальность и цель разработки новой модели ДНК. Во 2 разделе приводится

концептуальное описание статистико-термодинамической модели ДНК, учитывающей открытые состояния, а также обсуждается математическая постановка задачи моделирования нелинейной динамики ДНК. Раздел 3 посвящен описанию и анализу результатов моделирования, полученных на основе предложенной модели. В разделе 4 содержатся обсуждение и выводы работы.

Статистико-термодинамическая модель ДНК

Гипотезы модели

Объектом моделирования является ДНК, состоящая из совокупности пар нуклеотидов. Каждый нуклеотид состоит из трёх элементов: фосфатной группы, сахарного кольца (пятиатомной циклической группы) и азотистого основания. Объект моделирования рассматривается в рамках квазиравновесной термодинамики. Группа, состоящая из сахарного кольца и связанного с ним азотистого основания, трактуется как сосредоточенный объект (точечная масса). Каждая точечная масса имеет две степени свободы: радиальную и угловую.

Микроскопическим открытым состоянием считается смещение точечной массы относительно своего равновесного состояния, определяющего величину отклонения от равновесных значений: расстояния между точечными массами R_0 и углового смещения основания θ_0 . Микроскопическое открытое состояние описывается вектором смещений точечных масс $\mathbf{q}(r, \varphi)$, где r, φ – это отклонения точечных масс от равновесных значений в радиальном и угловом направлениях соответственно.

Внешнее воздействие на молекулу ДНК описывается вектором обобщенной внешней силы \mathbf{f} .

Изменение энергии системы, связанное с формированием локализованных открытых состояний, может быть представлено как разность «собственной» энергии открытого состояния и слагаемого, описывающего в приближении «эффективного поля» взаимодействие между открытыми состояниями, а также внешним полем сил \mathbf{f} . Вид эффективного поля определяется в рамках приближения «среднего поля».

Термодинамическая переменная ансамбля открытых состояний \mathbf{Q} рассматриваемой системы в характерном объеме определяется усреднением \mathbf{q} по статистическому ансамблю состояний открытых состояний и зависит от пространственной координаты z .

В качестве функции распределения модулей и ориентаций вектора \mathbf{Q} принимается функция распределения в виде обобщенного распределения Больцмана-Гиббса (или каноническое распределение Гиббса для взаимодействующих частей системы).

Считается, что в рассматриваемой системе имеются нелокальные эффекты взаимодействия мезоскопических открытых состояний ДНК в продольном направлении (координата z).

Свободная энергия системы описывается неравновесным термодинамическим потенциалом F , который полностью определяется вектором \mathbf{Q} и приложенным усилием \mathbf{f} .

Таким образом, параметром, описывающим кинетику молекулы ДНК, является термодинамическая переменная \mathbf{Q} , соответствующая ансамблю открытых состояний молекулы ДНК. Для определения данного параметра модели в произвольный момент времени необходимо вывести и решить эволюционное уравнение, которое является дифференциальным уравнением в частных производных.

Математическая постановка задачи моделирования нелинейной динамики ДНК

Микроскопическое открытое состояние ДНК описывается вектором $\mathbf{q}(r, \varphi)$. Тогда изменение энергии системы, связанное с формированием локализованных открытых состояний, может быть определено следующим соотношением:

$$E - E_0 = D\alpha^2 \mathbf{q} \cdot \mathbf{q} - \mathbf{H} \cdot \mathbf{q}, \quad (1)$$

где первое слагаемое в правой части отвечает за взаимодействие между открытыми состояниями и внешним полем сил, а второе слагаемое – за «собственную» энергию открытого состояния; α – это константа взаимодействия, определяемая эффективными характеристиками среды (α характеризует восприимчивость молекулы ДНК к образованию открытого состояния [25]). Как было указано в концептуальной постановке, вид эффективного поля \mathbf{H} имеет форму «среднего поля»:

$$\mathbf{H} = \mathbf{f} + J(\mathbf{Q} - \mathbf{q}), \quad (2)$$

где J – константа взаимодействия, определяемая эффективными характеристиками среды, \mathbf{f} и \mathbf{Q} – это вектор обобщенной внешней силы и термодинамическая переменная ансамбля открытых состояний (макроскопический вектор открытых состояний). Слагаемое $J\mathbf{Q}$ определяет силовое воздействие на микроскопическое открытое состояние, приписываемое дальнедействующим полям других микроскопических состояний и вызывающее рост открытого состояния в поле перенапряжения, создаваемом ансамблем открытых состояний окружения.

Термодинамическая переменная ансамбля открытых состояний рассматриваемой системы в характерном объеме Ω определяется соотношениями

$$\mathbf{Q} = N \int_{\Omega} \mathbf{q} W(\mathbf{q}) d\Omega, \quad (3)$$

$$W(\mathbf{q}) = Z(\mathbf{q})^{-1} \exp\left(-\frac{E - E_0}{\Theta}\right), \quad (4)$$

$$Z(\mathbf{q}) = \int_{\Omega} \exp\left(-\frac{E - E_0}{\Theta}\right) d\Omega, \quad (5)$$

где W и Z – функция распределения модулей и ориентаций векторов микроскопических открытых состояний и её нормирующий фактор, соответственно; N – количество взаимодействующих микроскопических открытых состояний; Θ – эффективный температурный фактор, характеризующий среднее значение энергии системы.

Подставив (5) в (4) получаем

$$Q = N \int_{\Omega} \mathbf{q} Z^{-1} \exp\left(\frac{(\mathbf{f} + J\mathbf{Q}) \cdot \mathbf{q} - (D\alpha^2 + J)\mathbf{q} \cdot \mathbf{q}}{\Theta}\right) d\Omega. \quad (6)$$

Введем следующие безразмерные параметры:

$$Q' = \sqrt{\frac{D\alpha^2 + J}{\Theta}} Q, \quad (7)$$

$$\mathbf{q}' = \sqrt{\frac{D\alpha^2 + J}{\Theta}} \mathbf{q}, \quad (8)$$

$$f' = \frac{f}{\sqrt{\Theta(D\alpha^2 + J)}}. \quad (9)$$

С учетом предложенных безразмерных параметров соотношение (7) преобразуется к следующему виду:

$$Q' = N \int_{\Omega} \mathbf{q}' Z^{-1} \exp(\xi \cdot \mathbf{q}' - \mathbf{q}' \cdot \mathbf{q}') d\mathbf{y}', \quad (10)$$

$$\xi = f' + \frac{1}{\chi} Q', \quad (11)$$

$$\chi = \frac{D\alpha^2 + J}{J}. \quad (12)$$

Выполним анализ размерностей параметров взаимодействия α и J . Параметр α определяет изменение энергии локализованного объема при увеличении открытого состояния и в соответствии с размерностью ($[\alpha] = \text{эВ}/\text{Å}^2$) представляет собой отношение параметра описывающего минимум потенциала Морзе D к квадрату среднего размера зародыша Q_0 . Согласно работам [2, 13, 24, 29, 42] показано, что потенциал Морзе достаточно хорошо описывает изменение энергии водородной связи между основаниями молекулы ДНК. Параметр «среднего» поля J – это параметр диполь-дипольной связи, отвечающей за эффект дальнего действия зародышей мезоскопических открытых состояний [3]

$$J = \frac{q^2}{4\pi\epsilon_0 \sum_{i \neq n} |h_{(n-i)}|^3}. \quad (13)$$

В соотношении (13) q – это заряд, выделяющийся при растяжении водородных связей: ϵ_0 – это электрическая постоянная; $h_{(n-i)}$ – сумма расстояний

между n -й парой оснований и i -ми парами оснований. Отношение $l/Q_0 \sim (Ja/D)^{1/2}$ определяет реакцию системы на процесс образования открытых состояний. Параметр l есть не что иное, как среднее расстояние между открытыми состояниями. При отношении $l/Q_0 \sim 1$ расстояние между соседними зародышами открытых состояний становится равно расстоянию между соседними основаниями, что приводит к их слиянию и образованию свободного объема ДНК («DNA bubbles»).

Структурный параметр χ отвечает за восприимчивость системы и отражает, так называемую, «статистическую автомодельность» (структурный скейлинг) в поведении микроскопических открытых состояний различных структурных уровней. Под восприимчивостью понимается значение отношения характерного отклика системы на приложенные воздействия.

Соотношение (6) является уравнением самосогласования между введенными векторными параметрами Q и q и является аналогом уравнения стационарности для свободной энергии

$$\frac{\partial F}{\partial Q} = 0 \quad (14)$$

или в безразмерном виде

$$\frac{\partial \Psi}{\partial Q'} = 0, \quad (15)$$

$$\Psi = \frac{F}{F_d}, \quad (16)$$

$$F_d = \frac{JT}{(D\alpha^2 + J)^2}. \quad (17)$$

Для того чтобы определить вид потенциала свободной энергии, необходимо построить аппроксимацию численно рассчитанного интеграла (10)

$$Q'(\xi) = \frac{\int_0^\infty \int_0^\pi r' \theta \exp(\xi r' \theta - r'^2) d\theta dr'}{\int_0^\infty \int_0^\pi \exp(\xi r' \theta - r'^2) d\theta dr'}. \quad (18)$$

Для удобства расчетов выполняется переход к обратной функции (рис. 1, а)

$$\xi = \xi(Q'), \quad (19)$$

со следующими свойствами:

$$\xi|_{Y' \rightarrow \infty} = 2Q', \quad (20)$$

$$\xi|_{Y' \rightarrow 0} = -\infty. \quad (21)$$

Таким образом, с учетом замены (19) и линейной асимптотики (20), (21) производилась аппроксимация функции

$$\phi = \xi(Y') - Y' + 0,0436. \quad (22)$$

На рис. 1, б представлена аппроксимация функции $\phi(Q')$, в качестве которой использовался аппроксимант Паде в виде отношения двух полиномов третьей $P_3(Q')$ и четвертой $M_4(Q')$ степени.

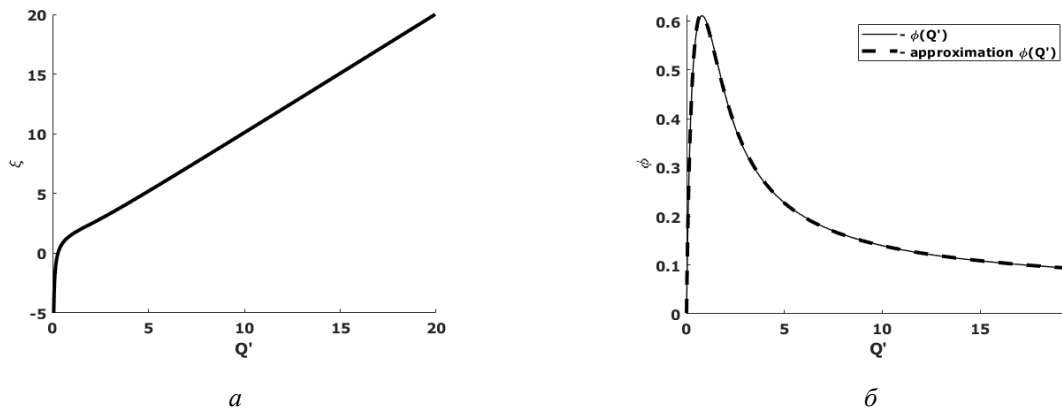


Рис. 1. Результаты численного интегрирования (18) (а), представленные в виде обратной функции (22) (сплошная линия) (б), и её аппроксимация отношением полиномов третьей и четвертой степени (пунктирная линия)

$$\phi(Q') = \frac{P_3(Q')}{M_4(Q')} = \frac{(0,80 \cdot Q'^3 + 18,77 \cdot Q'^2 + 23,14 \cdot Q' + 0,07)}{(-0,06 \cdot Q'^4 + 19,50 \cdot Q'^3 + 18,49 \cdot Q'^2 + 25,70 \cdot Q' + 8,20)}. \quad (23)$$

$$\frac{Q'}{\chi} = \xi - f'. \quad (24)$$

$$\Psi_\chi + \Psi_{Q'} = \frac{Q'^2}{2} \left(\frac{1}{\chi} - 1 \right) - 0,48 \arctg(0,50(0,57 + 2|Q'|)) + 13,45 \ln(304,69 - |Q'|) + 0,3 \ln(0,38 + |Q'|) - 0,61 \ln(1,10 + 0,57|Q'| + Q'^2) - 0,04|Y'| + f' \cdot Q' + \frac{1}{2} A'(\nabla Q')^2. \quad (25)$$

Вектор обобщенных сил и параметры порядка связаны через параметр χ соотношением (24).

Соотношение (24) является аналогом уравнения стационарности для свободной энергии. Поэтому по аналогии с подходом Ландау-Гинзбурга, подставляя (22) в (15), получаем безразмерную функцию свободной энергии.

Таким образом, согласно работе [25], из (25) математическая постановка задачи моделирования нелинейной динамики ДНК сводится к поиску решения дифференциального уравнения в частных производных с заданными граничными и начальными условиями. Начальные условия для рассматриваемой системы могут быть заданы в гармоническом виде. В качестве граничных условий принимаются граничные условия второго рода. Тогда окончательный вид математической постановки выглядит следующим образом:

$$\begin{cases} \dot{Q}' = -L_Q \left((\chi^{-1} - 1) \cdot Q' - \frac{P_3(Q')}{M_4(Q')} - 0,04 + f' + A' \Delta Q' \right) \\ \dot{\chi} = -\frac{L_\chi}{2\chi^2} H(\chi - 1) Q' \cdot Q' \\ Q'(g, 0) = A \cos(2\pi\zeta / \phi), \chi(g, 0) = \chi_0 \\ \left. \frac{\partial Q'}{\partial g} \right|_{g \rightarrow 0} = 0, \left. \frac{\partial Q'}{\partial g} \right|_{g \rightarrow G} = 0, \left. \frac{\partial \chi}{\partial g} \right|_{g \rightarrow 0} = \chi_1, \left. \frac{\partial \chi}{\partial g} \right|_{g \rightarrow G} = \chi_G \end{cases} \quad (26)$$

где A – амплитуда гармонических начальных условий, ϕ – фаза гармонических начальных условий; G – количество генов ДНК.

Результаты исследования статистико-термодинамической модели ДНК

На первом этапе исследования математической модели ДНК была решена квазистатическая задача (т.е. рассматривался случай, когда скорость изменения значения термодинамической переменной равна 0) с целью определения чувствительности модели к структурному параметру χ . На рис. 2 представлены зависимости изменения термодинамической переменной ансамбля открытых комплексов Q' от приложенной силы f' без учета эффектов нелокальности при различных значениях структурного параметра χ , соответствующие различным видам реакций ДНК в зависимости от разных значений χ .

Установлены два критических значения структурного параметра, относительно которых ДНК демонстрирует качественно различное поведение (χ_c ; χ_l), равных (1; 1,16) соответственно. Критическое значение χ_c получено путем анализа первого слагаемого соотношения (26)₁. Критическое значение χ_l определялось как максимальное значение структурного параметра, при котором вторая производная свободной энергии обращается в ноль.

Используя соотношение (12), для одного гена ДНК, находящейся в В-форме (наиболее распространенной своей конформации), можно определить значения среднего расстояния l между микроскопическими открытыми комплексами. Для χ_c величина расстояния между микроскопическими комплексами составила

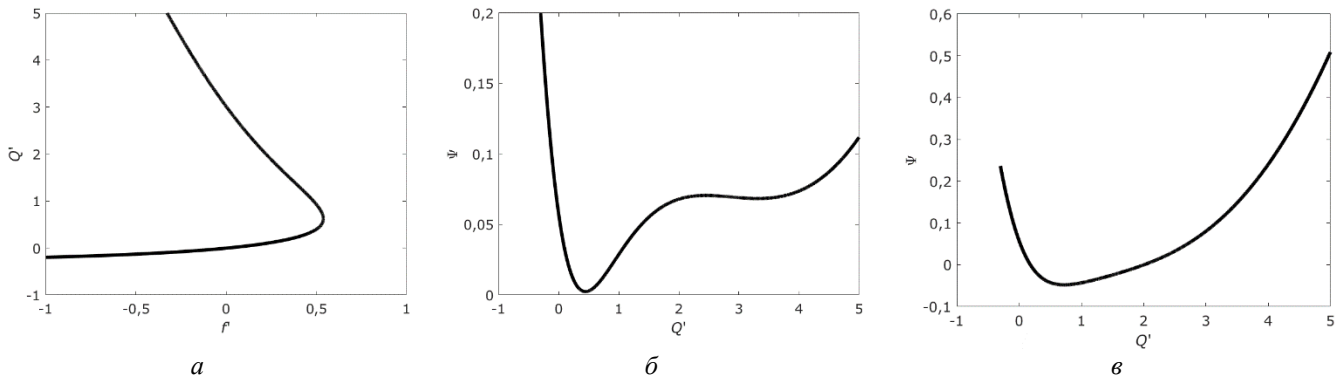


Рис. 2. Зависимость изменения термодинамической переменной ансамбля открытых состояний \bar{Q} от приложенной силы f без учета эффектов нелокальности: a – при $\chi = 0,9$; $б$ – при $\chi = 1,1$; $в$ – при $\chi = 1,2$

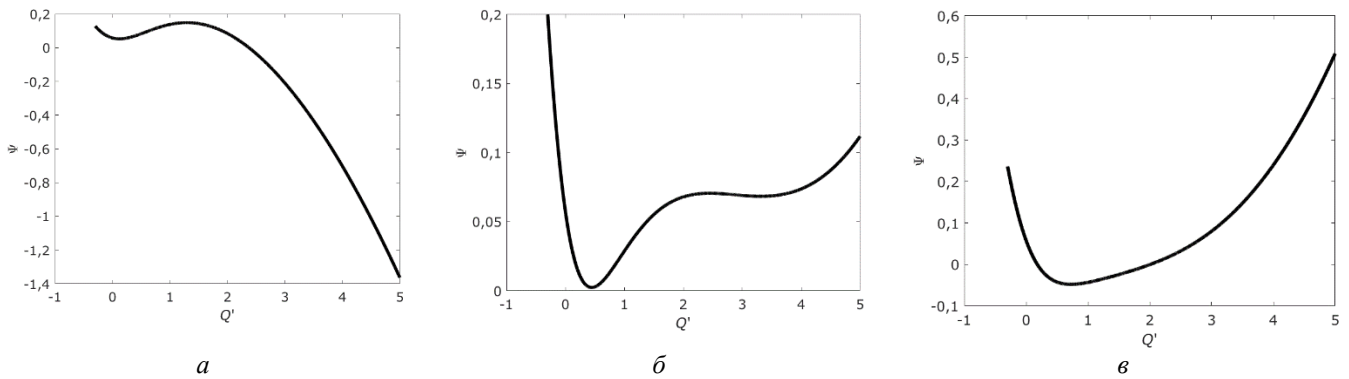


Рис. 3. Профили неравновесной свободной энергии $\Psi(Q')$ при различных значениях структурного параметра χ и внешней силы $a - \chi = 0,9$ и $f = 0,45$; $б - \chi = 1,1$ и $f = 0,66$; $в - \chi = 1,2$ и $f = 0,77$

Параметры модели для В-формы ДНК [3, 4]

№	Параметр	Единицы измерения	Значение
1	D	эВ	0,04
2	α	Å^{-1}	4,45
2	J	эВ/ Å^2	0,31
3	Q_0	Å	11,2

примерно 3,17 нм, для $\chi_i - 3,36$ нм. Параметры соотношения (16) представлены в таблице.

На втором этапе исследования предложенной математической модели ДНК для выделенных диапазонов значений параметра χ были построены профили свободной энергии (рис. 3). Зависимости $\Psi(Q')$, представленные на рис. 3, соответствуют переходам между тремя характерными нелинейными режимами, связанными с изменением симметрии системы вследствие накопления и взаимодействия большого количества открытых состояний.

Данный результат позволяет сделать вывод, что параметр χ определяет новые условия термализации системы, которые не зависят от обычной температуры. Под термализацией понимается процесс перехода неравновесной системы между различными

структурными состояниями, который зависит от величины некоторого структурного параметра.

На следующем этапе исследования статистической модели ДНК было выполнено численное моделирование динамики ДНК для различных диапазонов структурного параметра χ . Система (26) соответствует одномерной краевой задаче. Алгоритм решения одномерной краевой задачи, использованный в данной работе, заключается в следующем. Соотношение (26)₁ параболического типа дискретизируется по времени, и полученное дифференциально-алгебраическое уравнение решается с помощью разностной схемы неявного метода Гира пятого порядка при заданных начальных и граничных условиях (26)₂₋₄. Данный алгоритм расчета реализован в пакете прикладных программ *MathWorks Matlab* на высокоуровневом языке программирования *Matlab*. Результаты моделирования получены путем решения системы (26) при значениях кинетического коэффициента $L = 10$ и коэффициента нелокальности $A' = 1$. Более детальное исследование модели при различных значениях параметра нелокальности представлено в работе [25].

По результатам моделирования были установлены типы автомодельных решений и соответствующие им коллективные моды открытых состояний. Решения, зависящие от времени, являются автомодельными, если распределения их характеристик по пространству в

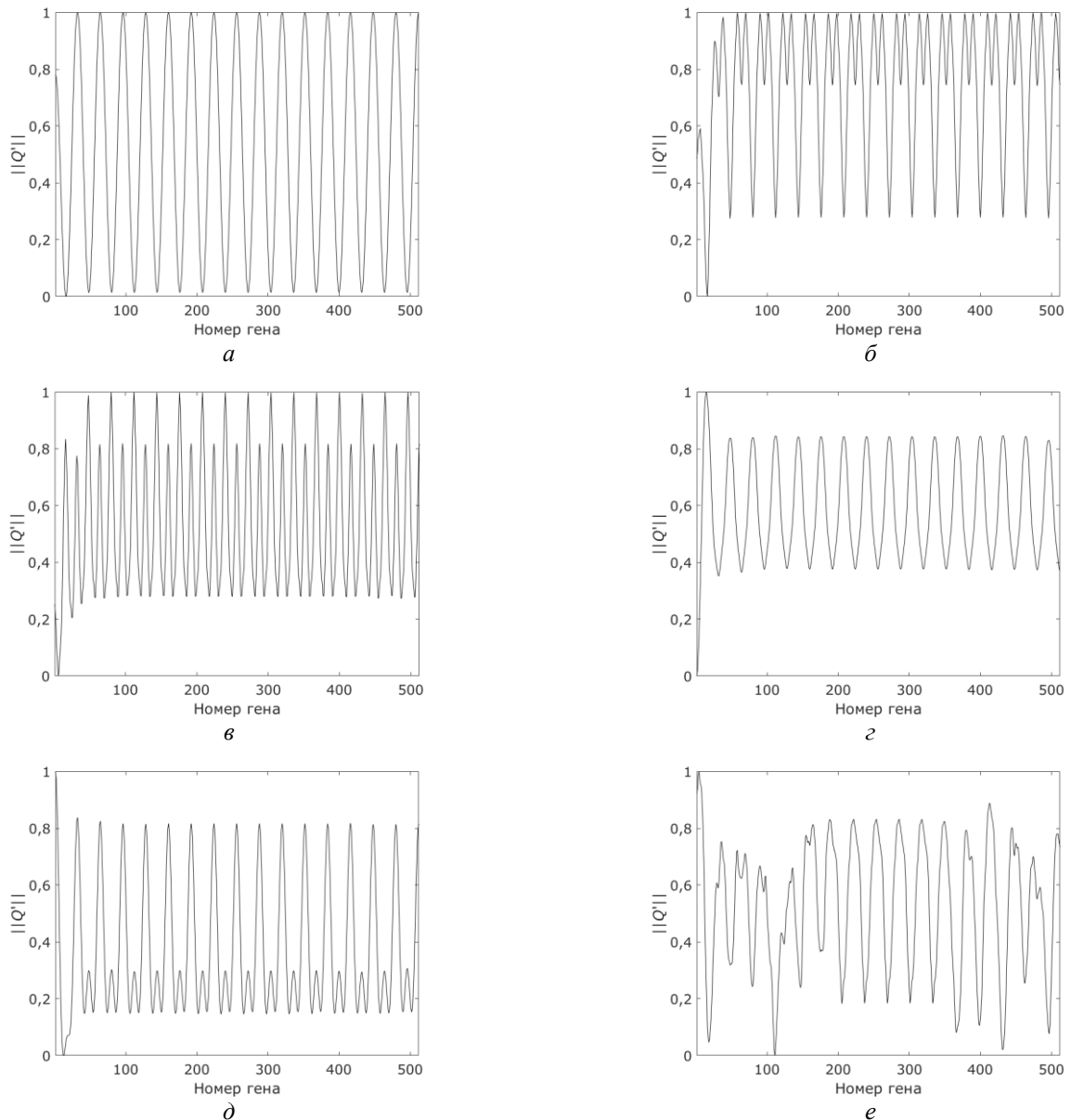


Рис. 4. Бризерное решение кинетического уравнения (26), представленное в виде зависимости нормированного значения Q' от номера гена ДНК для $\chi = 1,2$ и $f = 0,77$ в различные моменты времени: $a - t = 10$; $б - t = 30$; $в - t = 50$; $г - t = 70$; $д - t = 80$; $e - t = 90$

различные моменты могут быть получены одно из другого преобразованием подобия. Полученные автомодельные решения имеют природу конечно-амплитудных флуктуаций в виде мод бризерного типа, автосолиitonного типа и диссипативных структур обострения.

На рис. 4 представлено бризерное решение кинетической системы (26), представленное в виде зависимости нормированного значения Q' от номера гена молекулы ДНК для $\chi = 1,2$ и $f = 0,77$ в различные моменты расчётного времени. Бризером в ДНК называется локализованное в пространстве и времени колебание.

На рис. 5 представлено автосолиitonное решение кинетической системы (26) в виде зависимости нормированного значения Q' от номера гена молекулы

ДНК для $\chi = 1,1$ и $f = 0,66$ в различные моменты расчётного времени. Автосолиitonное решение описывает автомодельную уединенную волну (автосолиiton), распространяющуюся вдоль ДНК.

На рис. 6 представлены диссипативные структуры обострения, полученные при решении кинетической системы (26) в виде зависимости нормированного значения Q' от номера гена ДНК для $\chi = 0,9$ и $f = 0,54$ в различные моменты расчётного времени. Данные структуры могут соответствовать сценарию локализованного распада (плавления) ДНК. Существование бризеров в диапазоне структурного параметра $\chi > \chi_c$ является подтверждением достоверности предложенной в работе математической модели нелинейной динамики ДНК. Решение бризерного типа описывает наблюдаемый

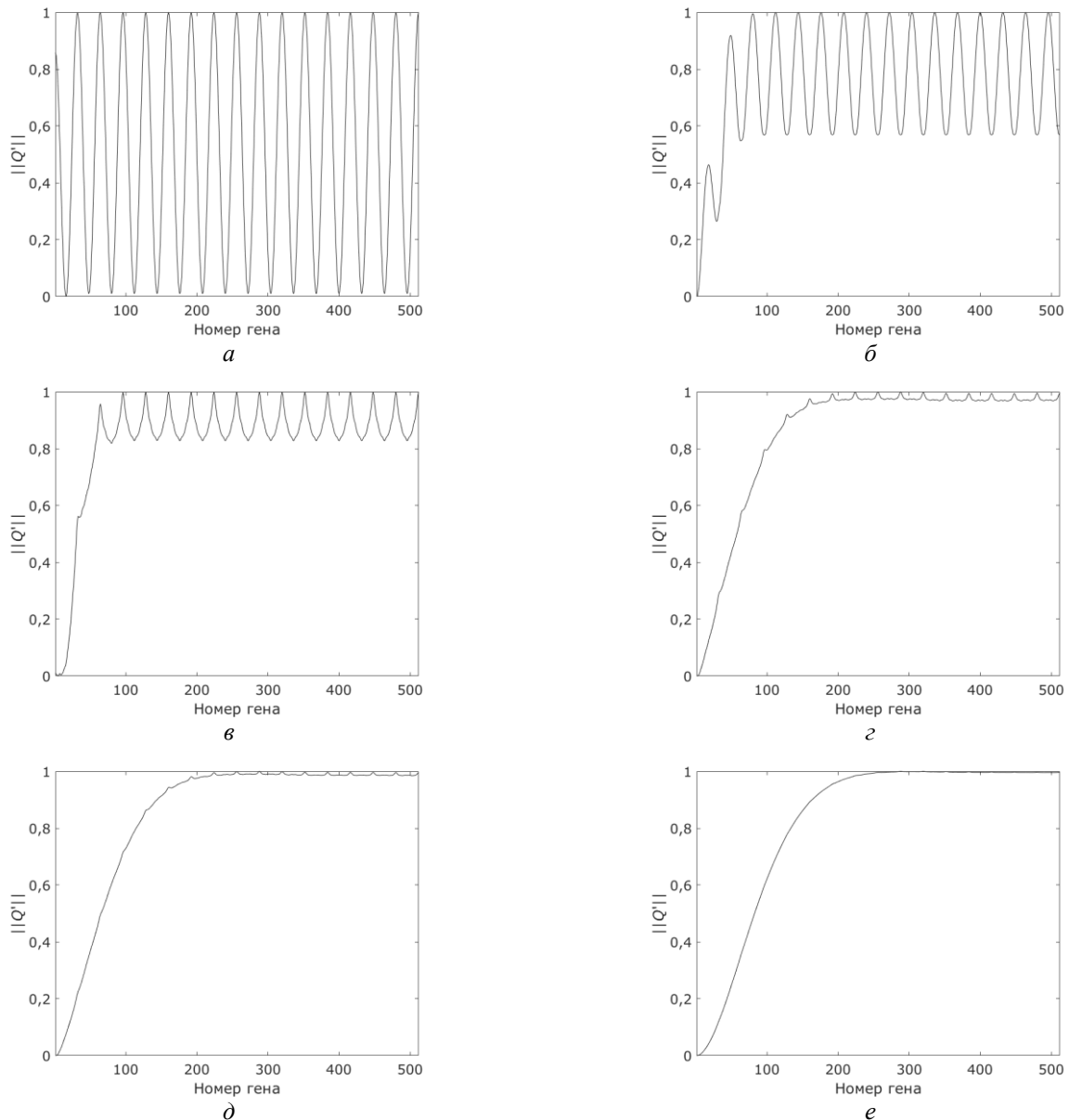


Рис. 5. Автосолитонное решение кинетического уравнения (26), представленное в виде зависимости нормированного значения Q от номера гена ДНК для $\chi = 1,1$ и $f = 0,66$ в различные моменты времени: $a - t = 10$; $b - t = 30$; $c - t = 50$; $d - t = 70$; $e - t = 80$; $f - t = 90$

экспериментально и теоретически [1, 2, 14, 22, 26, 32, 41] процесс локального раскрытия двойной спирали ДНК с последующим закрытием пар оснований, т.е. восстановлением водородных связей между комплементарными азотистыми основаниями. Наличие автосолитонов для диапазона $\chi_c < \chi < \chi_c$ подтверждает факт распространения возбуждений вдоль ДНК, характеризующих процесс транскрипции на стадии элонгации [9, 18, 38, 40]. Возникновение диссипативных структур обострения для $\chi < \chi_c$ означает нарушение нормальных функций ДНК и может приводить к инициации патологических процессов внутри клетки.

На заключительном этапе было выполнено исследование результатов моделирования, полученных с помощью модели при различных начальных условиях для $\chi > \chi_c$ с применением одномерного Фурье-анализа. В качестве анализируемого сигнала использовалась

зависимость суммарной свободной энергии системы от времени $\Psi_\Sigma(t)$. Данная зависимость рассчитывалась по результатам численного моделирования задачи (26). На рис. 7 представлены спектры мощности суммарной свободной энергии системы в зависимости от времени $\Psi_\Sigma(t)$ гармонических, локализованных и постоянных начальных условиях.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что спектры мощности $S(k)$ не отличаются друг от друга и имеют одинаковый наклон $\beta \approx 2$ (где β определяется согласно соотношению $S(k) \sim k^{-\beta}$). Данный наклон соответствует наклону спектра мощности, вычисленного для броуновского («коричневого») шума. На основании данных результатов можно сделать вывод о том, что результат моделирования зависит от вида нелинейности модели.

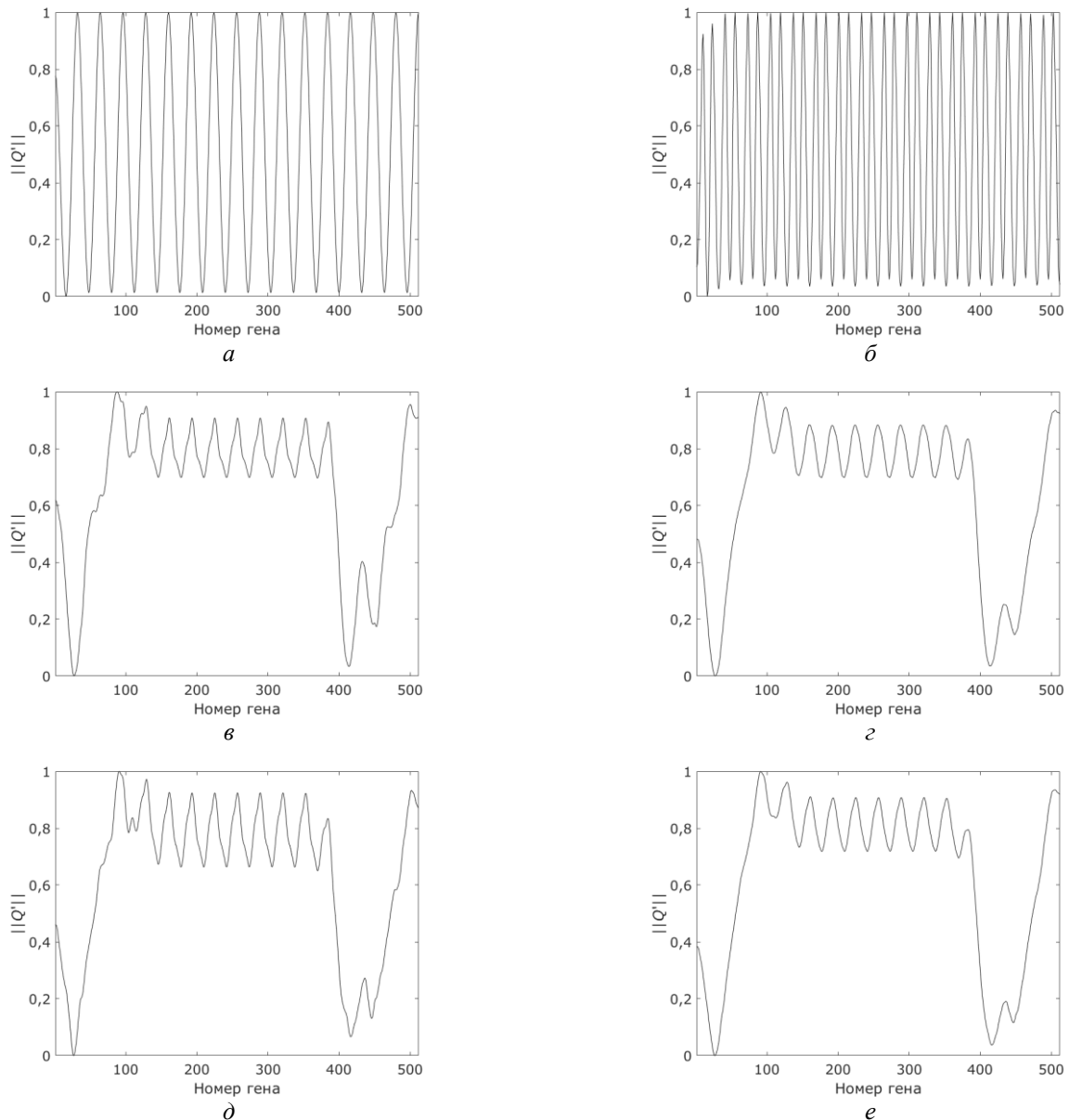


Рис. 6. Диссипативные структуры обострения, полученные при решении кинетического уравнения (26), представленные в виде зависимости нормированного значения Q' от номера гена ДНК для $\chi = 0,9$ и $f' = 0,54$ в различные моменты времени: *a* – $t = 10$; *б* – $t = 30$; *в* – $t = 50$; *г* – $t = 70$; *д* – $t = 80$; *e* – $t = 90$

Заключение

Представленное в работе исследование посвящено изучению нелинейных динамических свойств нативной ДНК на основе континуальной модели, учитывающей коллективное поведение ансамбля открытых состояний. Данная модель была предложена в работе [25] и позволяет описать термодинамические и кинетические свойства ДНК в условиях неравновесных структурно-скейлинговых переходов. Необходимость исследования нелинейной динамики ДНК обусловлена тенденциями по разработке механобиологических подходов, связывающих механические и биологические функции клеток в условиях жизненного цикла и патологических трансформаций. Для достижения поставленной цели в работе используется статистико-

термодинамическая теория, основанная на методе самосогласованного поля и подходах неравновесной термодинамики.

В теоретической части обсуждаются вопросы, связанные с постановкой задачи моделирования динамики ДНК. Приводятся гипотезы и формулируется математическая постановка, согласующиеся с общепринятыми постулатами и подходами к моделированию ДНК [8, 19, 30, 35–37, 42]. Также приводится верифицирующее исследование свойств модели, а именно: на основе предложенных соотношений был получен вид свободной энергии, зависящий от коллективного поведения ансамбля открытых состояний, температуры и внешней нагрузки. Данные результаты согласуются с результатами, представленными в работах [5, 11, 20, 31].

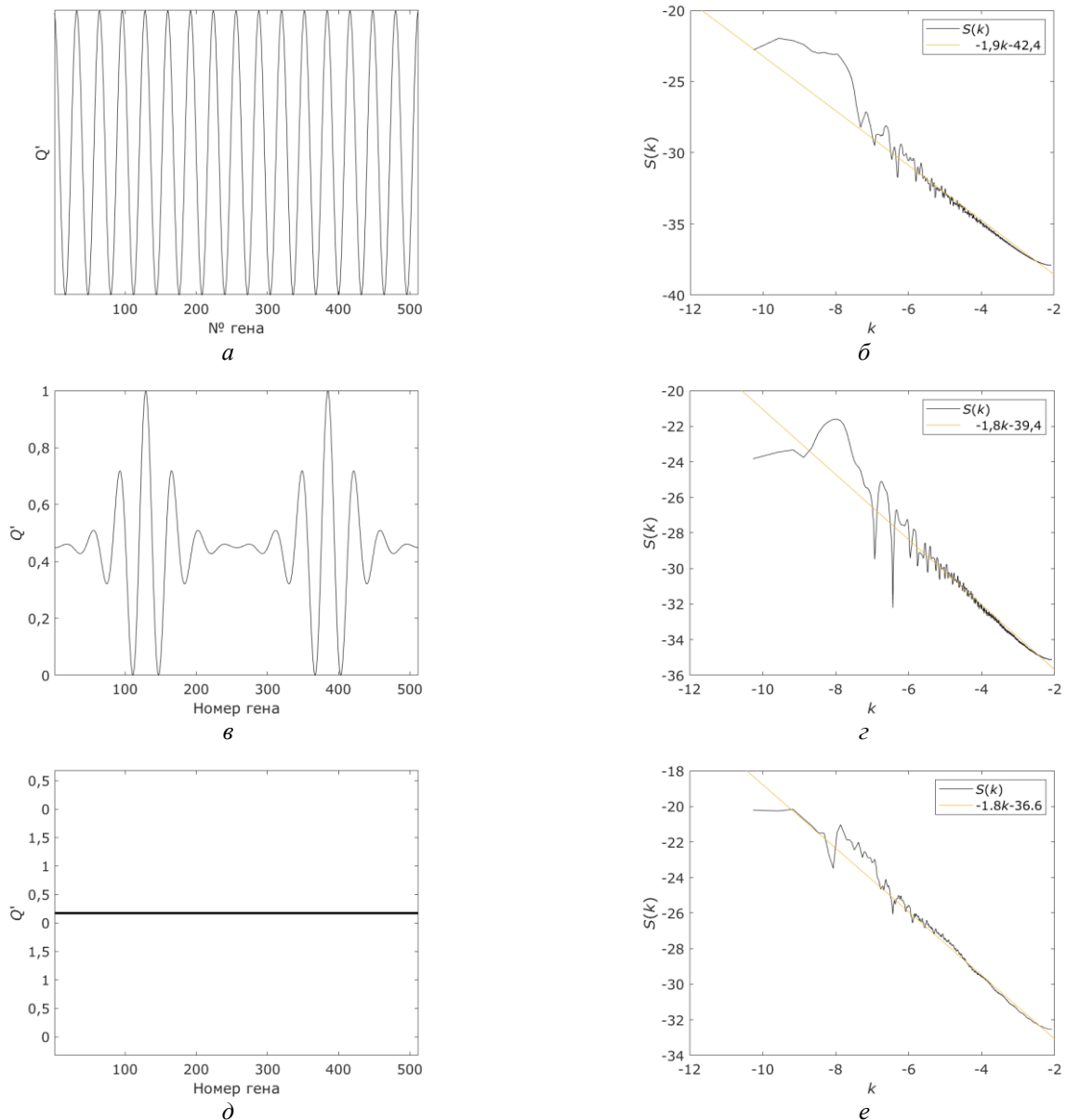


Рис. 7. Начальные условия системы: *a* – гармонические; *в* – локализованные; *д* – постоянные и спектры мощности суммарной свободной энергии системы от времени $\Psi_2(t)$; *б* – гармонических; *г* – локализованные и *е* – постоянных начальных условиях, построенные в логарифмических координатах

По результатам моделирования динамики ДНК установлены критические значения параметра структурного скейлинга χ , имеющего смысл «эффективной температуры» и определяющего качественные изменения нелинейной динамики ДНК при формировании коллективных мод открытых состояний.

Установлены типы метастабильных состояний, соответствующие различным значениям параметра структурного скейлинга и типы автомодельных решений, определяющие динамику открытых состояний имеющие структуру конечно-амплитудных решений бризерного, автосолиitonного и обостряющегося типа. Наличие бризеров в ДНК показано в ряде работ [3, 4, 7, 17, 22, 27, 32, 40, 41] и подтверждает адекватность полученного результата. В

других исследованиях широко обсуждаются и получены теоретические и экспериментальные результаты касательно наличия в структуре ДНК мод автосолиitonного типа, являющихся теоретическим описанием свободного объема ДНК («DNA bubble»), в частности работы [2, 16, 23, 35, 37, 39]. Что касается связи диссипативных структур обострения и нарушения нормальных функций ДНК, это предположение ещё требует тщательного анализа, и в первую очередь экспериментального характера. Но осторожно можно выделить полученное решение как реализацию потенциальности (предсказательности) рассматриваемой статистико-термодинамической модели ДНК. Также показано, что полученные результаты не зависят от начальных условий и являются следствием нелинейности, заложенной в модель.

Что касается ограничений и дальнейших перспектив исследования модели ДНК с открытыми состояниями, по-прежнему остаются открытыми вопросы идентификации и верификации кинетических коэффициентов на основе экспериментов, более

детальное изучение поведения ДНК в зависимости от различных законов внешнего воздействия и нелокальных эффектов, а также применение модели к описанию различных функциональных процессов ДНК.

Список литературы

1. Barbi M., Cocco S., Peyrard M. Helicoidal model for DNA opening // *Phys. Lett. Sect. A Gen. At. Solid State Phys.* – 1999. – Vol. 253, No. 5–6. – P. 358–369.
2. Campa A. Bubble propagation in a helicoidal molecular chain // *Phys. Rev. E – Stat. Physics, Plasmas, Fluids, Relat. Interdiscip. Top.* – 2001. – Vol. 63, No. 2. – P. 1–10.
3. Cuevas J. Moving breathers in a DNA model with competing short-and long-range dispersive interactions // *Phys. D: Nonlinear Phenom.* – 2002. – Vol. 163, No. 1–2. – P. 106–126.
4. Cuevas J. Moving breathers in a bent DNA model // *Phys. Lett. Sect. A Gen. At. Solid State Phys.* – 2002. – Vol. 299, No. 2–3. – P. 221–225.
5. Ebrahimi S., Kompany-Zareh M. Investigation of kinetics and thermodynamics of DNA hybridization by means of 2-D fluorescence spectroscopy and soft/hard modeling techniques // *Anal. Chim. Acta.* – Elsevier Ltd, 2016. – Vol. 906. – P. 58–71.
6. Feklistov A., Darst S.A. Structural basis for promoter -10 element recognition by the bacterial RNA polymerase σ subunit // *Cell.* – Elsevier Inc., 2011. – Vol. 147, No. 6. – P. 1257–1269.
7. Flach S., Gorbach A. V. Discrete breathers - Advances in theory and applications // *Phys. Rep.* – 2008. – Vol. 467, No. 1–3. – P. 1–116.
8. Forinash K., Cretegnny T., Peyrard M. Local modes and localization in a multicomponent nonlinear lattice // *Phys. Rev. E - Stat. Physics, Plasmas, Fluids, Relat. Interdiscip. Top.* – 1997. – Vol. 55, No. 4. – P. 4740–4756.
9. Grinevich A.A., Ryasik A.A., Yakushevich L.V. Motion of DNA open states influenced by random force // *Comput. Res. Model.* – 2015. – Vol. 7, No. 6. – P. 1295–1307.
10. Huang S. Cell fates as high-dimensional attractor states of a complex gene regulatory network // *Phys. Rev. Lett.* – 2005. – Vol. 94, No. 12. – P. 128701.
11. Kostina A., Plekhov O. The entropy of an Armc0 iron under irreversible deformation // *Entropy.* – 2015. – Vol. 17, No. 1. – P. 264–276.
12. Liu X., Bushnell D.A., Kornberg R.D. Lock and key to transcription: σ -DNA interaction // *Cell.* – 2011. – Vol. 147, No. 6. – P. 1218–1219.
13. Manghi M., Destainville N., Brunet A. Statistical physics and mesoscopic modeling to interpret tethered particle motion experiments // *Methods.* – Elsevier, 2019. – Vol. 169, No. 2019. – P. 57–68.
14. Marín J.L., Aubry S., Floría L.M. Intrinsic localized modes: Discrete breathers. Existence and linear stability // *Phys. D Nonlinear Phenom.* – 1998. – Vol. 113, No. 2–4. – P. 283–292.
15. Marko J.F., Siggia E.D. Statistical mechanics of supercoiled DNA // *Phys. Rev. E.* – 1995. – Vol. 52, No. 3. – P. 2912.
16. Miloshevich G. Traveling solitons in long-range oscillator chains // *J. Phys. A Math. Theor.* – 2017. – Vol. 50, No. 12.
17. Mvogo A., Ben-Bolie G.H., Kofané T.C. Fractional nonlinear dynamics of DNA breathing // *Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simul.* – Elsevier B.V., 2017. – Vol. 48. – P. 258–269.
18. Naimark O. Nonlinear dynamics and damage induced properties of soft matter with application in oncology // *AIP Conf. Proc.* – 2017. – Vol. 1882.
19. Naimark O.B. Structural-scaling transitions and localized distortion modes in the DNA double helix // *Phys. Mesomech.* – 2007. – Vol. 10, No. 1–2. – P. 33–45.
20. Naimark O.B., Bayandin Y. V., Zocher M.A. Collective properties of defects, multiscale plasticity, and shock induced phenomena in solids // *Phys. Mesomech.* – 2017. – Vol. 20, No. 1. – P. 10–30.
21. Naimark O.B. Bayandin Y.V., Grishko V.V., Nikitiuk A.S. Mesoscopic cell mechanobiology and the problem of cancer // *Organisms.* – 2020. – Vol. 4, No. 1. – P. 42–56.
22. Nikitiuk A., Korznikova E., Dmitriev S., Naimark O. Nonlinear dynamics of DNA with topological constraints // *Lett. Mater.* – 2018. – Vol. 8, No. 4. – P. 489–493.
23. Nikitiuk A.S., Koshkina A.A., Bayandin Yu.V., Naimark O.B. On thermodynamics and relaxation properties of eukaryotic cells // *Int. J. Non. Linear. Mech.* – Elsevier Ltd, 2023. – Vol. 157. – P. 104532.
24. Nikitiuk A.S., Burmistrova O.S., Naimark O.B. Study of the DNA Denaturation Based on the Peyrard-Bishop-Dauxois Model and Recurrence Quantification Analysis // *Russ. J. Biomech.* – 2022. – Vol. 26, No. 4. – P. 34–44.
25. Nikitiuk A.S., Bayandin Y. V., Naimark O.B. Statistical thermodynamics of DNA with open states // *Phys. A Stat. Mech. its Appl.* – Elsevier B.V., 2022. – Vol. 607. – P. 128156.
26. Okaly J.B., Mvogo A., Woulache R.L., Kofane T.C. Nonlinear dynamics of damped DNA systems with long-range interactions // *Commun. Nonlinear Sci. Numer. Simul.* – 2018. – Vol. 55. – P. 183–193.
27. Okaly J.B. Mvogo A., Woulache R.L., Kofane T.C. Nonlinear dynamics of DNA systems with inhomogeneity effects // *Chinese J. Phys.* – Elsevier, 2018. – Vol. 56, No. 5. – P. 2613–2626.
28. Peyrard M., Bishop A.R. Statistical mechanics of a nonlinear model for DNA denaturation // *Phys. Rev. Lett.* – 1989. – Vol. 62, No. 23. – P. 2755.
29. Peyrard M., Cuesta-López S., James G. Nonlinear analysis of the dynamics of DNA breathing // *J. Biol. Phys.* – 2009. – Vol. 35, No. 1. – P. 73–89.
30. Peyrard M. Nonlinear dynamics and statistical physics of DNA // *Nonlinearity.* – 2004. – Vol. 17, No. 2.
31. Shliomos M.I., Raikher Y.L. Orientational ordering and mechanical properties of solid polymers // *J. Exp. Theor. Phys.* – 1978. – Vol. 5. – P. 1760–1783.
32. Sulaiman A. Zen F.P., Alatas H., Handoko L.T. Dynamics of DNA breathing in the Peyrard-Bishop model with damping and external force // *Phys. D: Nonlinear Phenom.* – Elsevier B.V., 2012. – Vol. 241, No. 19. – P.

- 1640–1647.
33. Tsuchiya M., Piras V., Giuliani A., Tomita M., Selvarajoo K. Collective dynamics of specific gene ensembles crucial for neutrophil differentiation: The existence of genome vehicles revealed // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5, No. 8. – P. e12116.
34. Waddington C.H. Canalization of development and the inheritance of acquired characters // *Nature*. – 1942. – Vol. 150, No. 3811. – P. 563–565.
35. Yakushevich L. V. Nonlinear dynamics of DNA: Velocity of the kinks activated in homogeneous polynucleotide chains // *Int. J. Quantum Chem.* – 2010. – Vol. 110, No. 1. – P. 270–275.
36. Yakushevich L.V. Theoretical physics of DNA: New ideas and tendencies in the modeling of the DNA nonlinear dynamics // *Electron. J. Theor. Phys.* – 2007. – Vol. 4, No. 16 PART 2.
37. Yakushevich L.V., Balashova V.N., Zakiryunov F.K. Features of the DNA kink motion in the asynchronous switching on and off of the constant and periodic fields // *Comput. Res. Model.* – 2018. – Vol. 10, No. 4. – P. 545–558.
38. Yakushevich L.V., Ryasik A.A. Dynamical characteristics of DNA kinks and antikinks // *Comput. Res. Model.* – 2012. – Vol. 4, No. 1. – P. 209–217.
39. Yakushevich L.V., Grinevich A.A., Ryasik A.A. Simulation of a kink movement in homogeneous and heterogeneous DNA sequences taking into account the dissipation // *Russ. J. Numer. Anal. Math. Model.* – 2014. – Vol. 29, No. 3. – P. 197–204.
40. Zakir'yanov F.K., Fakhretidinov M.I. Discrete breathers in quasi-one-dimensional nano-structures // *Lett. materials.* – 2012. – Vol. 2. – P. 95–98.
41. Zdravković S., Satarić M., Tuszyński J. Biophysical implications of the Peyrard-Bishop-Dauxois model of DNA dynamics // *J. Comput. Theor. Nanosci.* – 2004. – Vol. 1, No. 2. – P. 169–179.
42. Zdravković S. Nonlinear Dynamics of DNA Chain // *Nonlinear Dyn. Nanobiophysics.* – 2022. – P. 29–65.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Государственный контракт № АААА-А19-119013090021-5), а также поддержана Грантом Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (№ МК-44.2022.1.1).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

STUDY OF NONLINEAR DYNAMIC MODES OF NATIVE DNA VIA MATHEMATICAL MODELING METHODS

A.S. Nikitiuk, Yu.V. Bayandin, O.B. Naimark

Institute of Continuous Media Mechanics UrB RAS, Perm, Russian Federation

ARTICLE INFO

Received: 31 October 2023
 Approved: 10 December 2023
 Accepted for publication: 12 December 2023

Key words:

DNA, open state, statistical thermodynamics, self-similarity, breathers, solitons, blow-up regimes

ABSTRACT

One of the main problems in the nonlinear dynamics of DNA is the identification of physical mechanisms responsible for the mechanical features of its behaviour. The formation and interaction of open states in the DNA structure may be one such mechanism. In this paper we propose a mathematical model of native DNA, which allows us to describe its thermodynamic and kinetic properties taking into account the collective behaviour of the ensemble of open states. The concept of a microscopic open state in DNA and its associated parameter, the displacement vector of nitrogenous bases, are introduced. By averaging the base displacement vectors over the ensemble of states, the thermodynamic variable is determined. According to the statistical model of DNA in the self-consistent field approximation, the structural parameter of the system thermalization is derived. This parameter reflects the statistical self-similarity in the behaviour of the ensemble of open states. Regularities of "criticality" for different ranges of the structural parameter are established and phenomenological representations of the free energy in the framework of the Ginzburg-Landau approach are proposed. Numerical modelling of the dynamics of native DNA is carried out for different ranges of the structural parameter, which has allowed us to establish the types of self-similar solutions and the corresponding open-state collective modes. It is shown that the latter have the nature of finite-amplitude fluctuations in the form of breathers and autosoliton modes, as well as blow-up dissipative structures. The sensitivity of the model to initial conditions is investigated, and the influence of nonlinearity inherent in the model on the modelling results is established. The limitations and prospects of using the approach proposed in this work for mathematical modelling of native DNA are discussed.

© PNRPU