

## 3D ТРАЕКТОРИИ ДВИЖЕНИЯ КИНКОВ В НЕОДНОРОДНОЙ КОЛЬЦЕВОЙ ДНК

Краснобаева Л.А.<sup>1,2</sup>, Якушевич Л.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Сибирский государственный медицинский университет,  
Московский тр-т, 2, г. Томск, 634050, РФ

<sup>2</sup>Томский государственный университет,  
пр. Ленина, 36, г. Томск, 634050, РФ: e-mail: kla1983@mail.ru

<sup>3</sup>Институт биофизики клетки РАН,  
ул. Институтская 3, г.Пуццино, 142290, РФ: e-mail: yakushev@icb.psn.ru

Поступила в редакцию: 13.06.2018

**Аннотация.** Несмотря на большое количество публикаций, посвященных нелинейной динамике ДНК, и, в частности, изучению особенностей движения кинков в неоднородных последовательностях, многие задачи в этой области остаются нерешенными. Среди них задача о движении кинков в последовательности кольцевой ДНК - плазмиды pBR322. В настоящей работе эта задача исследуется методами математического моделирования. Для имитации движения кинков используется уравнение МакЛафлина-Скотта, а решение этого уравнения находится с помощью блочного метода. Результаты расчета представлены в виде траекторий движения в 3D пространстве.

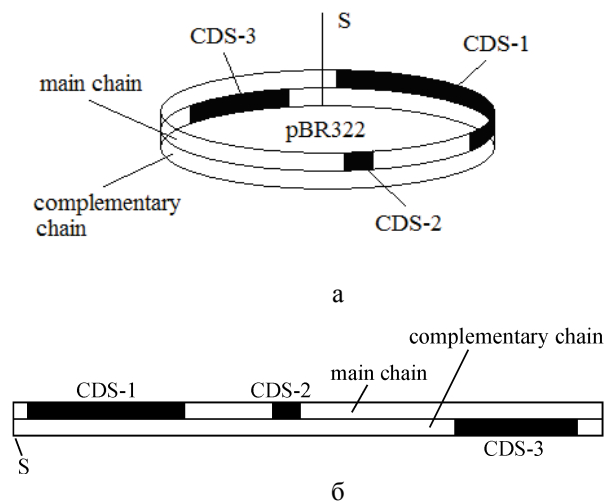
**Ключевые слова:** нелинейная динамика неоднородной ДНК, уравнение МакЛафлина-Скотта, кинки, блочный метод, 3D траектории, плазида pBR322.

### ВВЕДЕНИЕ

Особенности движения кинков в неоднородных последовательностях ДНК – одна из наиболее интересных задач современной математической биофизики. Она тесно связана с другой важной задачей молекулярной биологии – задачей о динамике транскрипционных пузырей, образующихся в начальной стадии процесса транскрипции [1]. Несмотря на большое количество публикаций, посвященных этой теме, многие вопросы, касающиеся движения кинков все еще остаются нерешенными. Среди них задача о движении кинков в последовательности плазмиды pBR322.

Плазида pBR322 представляет собой кольцевую ДНК (рис. 1а), последовательность которой состоит из 4361 оснований [2]. Из них 983 аденинов, 1034 тимина, 1134 гуанинов и 1210 цитозина. Плазида pBR322 широко используется в генных исследованиях, а ее компоненты – при создании новых инструментальных плазмид [3]. На рис. 1б представлен линейный аналог плазмиды, полученный путем разрезания кольцевой ДНК в точке S. Известно, что основная цепь плазмиды (рис. 1б) содержит два кодирующих участка CDS-1 и CDS-2 с координатами (86..1276) и (1915..2106), соответственно, а комплементарная цепь содержит один кодирующий участок CDS-3 с координатами (3293..4153).

В настоящей работе задача о движении кинков в плазмиде pBR322 решается методами математического моделирования. Для имитации движения кинков используется уравнение МакЛафлина-Скотта [4], а решение этого уравнения находится с помощью блочного метода [5]. Результаты расчета представлены в виде траекторий движения в 3D пространстве.



**Рисунок 1.** Схематическое изображение (а) кольцевой плазмиды pBR322 и (б) ее линейного аналога, S – точка разреза. Черным цветом показаны кодирующие участки CDS-1, CDS-2 и CDS-3. В основной полинуклеотидной цепи расположены CDS-1, CDS-2, в комплементарной цепи - CDS-3

МОДЕЛЬ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для моделирования движения кинка воспользуемся уравнением МакЛафлина-Скотта [4]:

$$\frac{dv_k(t)}{dt} = -\frac{\beta}{I} v_k(t) \left[ 1 - \left( \frac{v_k(t)}{C} \right)^2 \right], \tag{1}$$

для скорости движения кинка в однородной полинуклеотидной цепочке [6]. Здесь  $\beta = \alpha R^2$ ;  $\alpha$  – коэффициент диссипации;  $R$  – расстояние от центра масс азотистого основания цепочки до сахаро-фосфатной цепочки;  $I$  – момент инерции основания;  $C = (K'a^2/I)^{1/2}$  – скорость звука,  $K'$  – константа, характеризующая крутильную жесткость сахаро-фосфатной цепочки;  $a$  – расстояние между ближайшими парами оснований.

Решение этого уравнения – скорость кинка, имеет вид [6]:

$$v_k(t) = \frac{v_0 \gamma_0 \exp\left(-\frac{\beta}{I}(t-t_0)\right)}{\sqrt{1 + \left(\frac{v_0 \gamma_0}{C}\right)^2 \exp\left(-\frac{2\beta}{I}(t-t_0)\right)}}, \tag{2}$$

где  $v_0 = v_k(t_0)$  – скорость кинка в начальный момент времени  $t_0$ ,  $\gamma_0 = (1 - v_0^2/C^2)^{-1/2}$ .

Координата кинка  $z_k(t)$ , связанная со скоростью соотношением:  $v_k(t) = \frac{dz_k(t)}{dt}$ , определяется выражением [7]:

$$z_k(t) = z_0 - C \frac{I}{\beta} \operatorname{arc\,sinh}\left(\frac{v_0}{C} \gamma_0 \exp\left(-\frac{\beta}{I}(t-t_0)\right)\right) + C \frac{I}{\beta} \operatorname{arc\,sinh}\left(\frac{v_0}{C} \gamma_0\right), \tag{3}$$

где  $z_0$  – координата кинка в начальный момент времени  $t_0$ .

Полная энергия кинка определяется формулой:

$$E_k(t) = \frac{E_0}{\sqrt{1 - \frac{v_k^2(t)}{C^2}}}, \tag{4}$$

где  $E_0 = 8\sqrt{K'V}$  – энергия покоя кинка;  $V = k_{1-2}R^2$ ;  $k_{1-2}$  – константа, характеризующая взаимодействие между основаниями внутри пар.

Чтобы распространить подход МакЛафлина-Скотта на неоднородные последовательности, в частности, на последовательность плазмиды pBR322, воспользуемся блочным методом. Из рисунка 1б видно, что основная последовательность плазмиды pBR322 состоит из пяти таких участков (блоков): двух кодирующих участков CDS-1 и CDS-2, а также трех промежуточных областей с координатами (1..85), (1277..1914) и (2107..4361). Перенумеруем все эти участки, как показано на рисунке 2.

В таблице 1 представлены данные о структуре этих участков.  $N^{(i)}$  означает там общее количество оснований в  $i$ -м участке,  $N_A^{(i)}$  – количество аденинов в  $i$ -м участке,  $N_T^{(i)}$  – количество тиминнов в  $i$ -м участке,  $N_G^{(i)}$  – количество гуанинов в  $i$ -м участке,  $N_C^{(i)}$  – количество цитидинов в  $i$ -м участке,  $i = 1, 2, 3, 4, 5$ .



Рисунок 2. Нумерация участков в основной цепи плазмиды pBR322

Таблица 1. Детали структуры последовательности плазмиды pBR322

Номер участка	Координаты участка	$N_A$	$N_T$	$N_G$	$N_C$	$N$
1	1..85	597	584	573	586	2340
2 (CDS-1)	86..1276	190	268	353	380	1191
3	1277..1914	142	145	160	191	638
4 (CDS-2)	1915..2106	54	37	48	53	192
5	2107..4361	597	584	573	586	2340

Усредним коэффициенты модельного уравнения (1) по каждому ( $i$ -му) участку (блоку):

$$\begin{aligned}
 \tilde{I}^{(i)} &= I_A C_A^{(i)} + I_T C_T^{(i)} + I_G C_G^{(i)} + I_C C_C^{(i)}, \\
 \tilde{K}^{(i)} &= K'_A C_A^{(i)} + K'_T C_T^{(i)} + K'_G C_G^{(i)} + K'_C C_C^{(i)}, \\
 \tilde{V}^{(i)} &= V_A C_A^{(i)} + V_T C_T^{(i)} + V_G C_G^{(i)} + V_C C_C^{(i)}, \\
 \tilde{\beta}^{(i)} &= \beta_A C_A^{(i)} + \beta_T C_T^{(i)} + \beta_G C_G^{(i)} + \beta_C C_C^{(i)},
 \end{aligned} \tag{5}$$

где  $C_j^{(i)} = N_j^{(i)} / N^{(i)}$  – концентрация оснований  $j$ -го типа ( $j = A, T, G, C$ ) в  $i$ -м участке.

В результате для каждого из пяти участков получим свой набор коэффициентов уравнения МакЛафлина-Скотта (1). Однако, чтобы учесть кольцевой характер структуры ДНК (рис. 1а), объединим участки 1 и 5 и рассчитаем средние значения коэффициентов уравнения МакЛафлина-Скотта путем усреднения по объединенному участку 5 + 1. Значения усредненных коэффициентов, рассчитанные для каждого из пяти участков с учетом кольцевого характера структуры ДНК, представлены в табл. 2.

С учетом данных таблицы 2 находим формулы, определяющие основные динамические характеристики кинка: скорость, координату и полную энергию, на каждом из пяти участков:

$$v_k^{(i)}(t) = \frac{\left[ v_0^{(i)} \tilde{\gamma}_0^{(i)} \exp\left(-\frac{\tilde{\beta}^{(i)}}{\tilde{I}^{(i)}}(t-t_{0i})\right) \right]}{\sqrt{1 + \left[ \frac{v_0^{(i)}}{\tilde{C}^{(i)}} \tilde{\gamma}_0^{(i)} \exp\left(-\frac{\tilde{\beta}^{(i)}}{\tilde{I}^{(i)}}(t-t_{0i})\right) \right]^2}}, \tag{6}$$

$$z_k^{(i)}(t) = z_0^{(i)} - \tilde{C}^{(i)} \frac{\tilde{I}^{(i)}}{\tilde{\beta}^{(i)}} \operatorname{arcsinh} \left( \frac{v_0^{(i)}}{\tilde{C}^{(i)}} \tilde{\gamma}_0^{(i)} \exp\left(-\frac{\tilde{\beta}^{(i)}}{\tilde{I}^{(i)}}(t-t_{0i})\right) \right) + \tilde{C}^{(i)} \frac{\tilde{I}^{(i)}}{\tilde{\beta}^{(i)}} \operatorname{arcsinh} \left( \frac{v_0^{(i)}}{\tilde{C}^{(i)}} \tilde{\gamma}_0^{(i)} \right), \tag{7}$$

$$\tilde{E}^{(i)}(t) = \frac{8\sqrt{\tilde{K}^{(i)} \tilde{V}^{(i)}}}{\sqrt{1 - \left( \frac{v_k^{(i)}(t)}{\tilde{C}^{(i)}} \right)^2}}, \tag{8}$$

где  $v_0^{(i)}$  – начальная скорость кинка на  $i$ -м участке,  $\tilde{C}^{(i)} = (\tilde{K}^{(i)} a^2 / \tilde{I}^{(i)})^{1/2}$  – скорость звука на  $i$ -м участке,  $\tilde{\gamma}_0^{(i)} = (1 - (v_0^{(i)} / \tilde{C}^{(i)})^2)^{-1/2}$ ,  $z_0^{(i)}$  – координата кинка в начальный момент времени,  $t_{0i}$  – время начала движения кинка на  $i$ -м участке,  $i = 1, 2, 3, 4, 5$ .

Для получения временных зависимостей динамических характеристик кинков на всем временном интервале остается только «сшить» решения (6-8) на границах между участками. Наиболее простым способом это можно сделать, если предположить, что при пересечении границ потерь энергии кинка нет. В этом случае условия «сшивки» сводятся к приравнованию полной энергии (8) справа и слева от границы.

Таблица 2. Коэффициенты уравнения (1), усредненные по длине каждого из участков

Номер участка	Координаты участка	$\tilde{I}^{(i)} \times 10^{-44}$ (кг·м <sup>2</sup> )	$\tilde{K}^{(i)} \times 10^{-18}$ (Н·м)	$\tilde{V}^{(i)} \times 10^{-20}$ (Н/м)	$\tilde{\beta}^{(i)} \times 10^{-34}$ (Дж·с)
1	1..85	6,19	1,94	2,18	3,51
2 (CDS-1)	86..1276	6,05	1,90	2,26	3,44
3	1277..1914	6,09	1,92	2,21	3,47
4 (CDS-2)	1915..2106	6,26	1,96	2,23	3,55
5	2107..4361	6,19	1,94	2,18	3,51

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для того, чтобы построить 3D траектории движения кинков, были найдены численные решения системы связанных дифференциальных уравнений для скорости и координаты кинка:

$$\frac{d\tilde{z}_k^{(i)}(t)}{dt} = \tilde{v}_k^{(i)}(t), \tag{9}$$

$$\frac{d\tilde{v}_k^{(i)}(t)}{dt} = -\frac{\tilde{\beta}^{(i)}}{\tilde{I}^{(i)}} \tilde{v}_k^{(i)}(t) \left[ 1 - \left( \frac{\tilde{v}_k^{(i)}(t)}{\tilde{C}^{(i)}} \right)^2 \right], \quad i = 1, 2, 3, 4, 5. \tag{10}$$

Первое уравнение описывает связь координаты и скорости кинка на  $i$ -м участке. Второе – уравнение МакЛафлина-Скотта для скорости кинка на  $i$ -м участке. Результаты численного решения этих уравнений были использованы для построения траекторий движения кинка в пространстве  $\{v, z, t\}$ , рассчитанных для трех различных значений начальной скорости кинка (рис. 3).

Эти три значения начальной скорости были выбраны следующим образом. Первое модельное значение начальной скорости ( $v_0^{(1)} = 150$  м/с) подбиралось так, чтобы кинк остановился внутри 1-го участка, не достигнув первой кодирующей области CDS-1.

Второе модельное значение ( $v_0^{(1)} = 1650$  м/с) подбиралось таким образом, чтобы кинк смог пройти первую кодирующую область CDS-1, но не достиг второй кодирующей области CDS-2.

Третье модельное значение было подобрано так, чтобы кинк прошел через обе кодирующие области (CDS-1 и CDS-2).

Из рисунка 3 видно, что все три кривые убывают, что объясняется эффектами диссипации. На второй кривой наблюдается зигзаг (резкое увеличение скорости) в момент  $t_2^{end,1650} = 7,99 \times 10^{-10}$  с. В этот момент кинк пересекает границу между 2-м и 3-м участками и, таким образом, выходит из первой кодирующей области CDS-1. На третьей кривой наблюдаются два зигзага. Первый зигзаг (резкое уменьшение скорости) наблюдается в момент  $t_3^{end,1879} = 4,10 \times 10^{-10}$  с, когда кинк пересекает границу между 3-м и 4-м участками и входит во вторую кодирующую область CDS-2. Второму зигзагу (резкое увеличение скорости) наблюдается в момент  $t_4^{end,1879} = 4,96 \times 10^{-10}$  с, когда кинк пересекает границу между 4-м и 5-м участками и, таким образом, выходит из первой кодирующей области CDS-2.

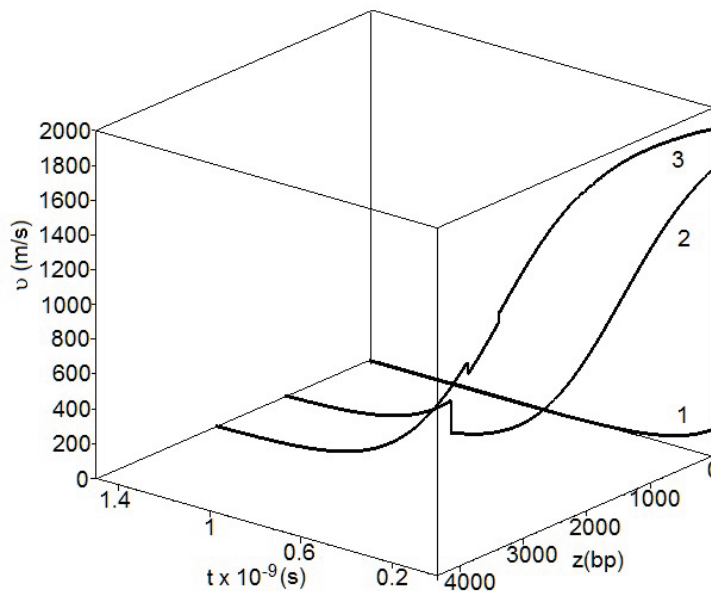


Рисунок 3. 3D траектории кинка в плазмиде pBR322. Кривая 1 соответствует начальной скорости 150 м/с, кривая 2 - начальной скорости 1650 м/с и кривая 3 - начальной скорости 1879 м/с

## ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

В настоящей работе методами математического моделирования были построены 3D траектории движения кинка в плазмиде pBR322. Значения коэффициентов модельного уравнения МакЛафлина-Скотта рассчитывались с учетом кольцевой структуры молекулы ДНК. Расчеты проводились для трех специальным образом подобранных значений начальной скорости кинка: 150 м/с, 1650 м/с и 1879 м/с.

Преимущество 3D представления в том, что оно компактно и в то же время информативно. В частности, проекции 3D траекторий на плоскости  $\{v, t\}$  и  $\{z, t\}$  представляют собой графики зависимости скорости и координаты кинка от времени, а проекция на плоскость  $\{v, z\}$  является фазовым портретом кинка.

Заметим, однако, что все описанные выше результаты, получены в рамках упрощенной модели, которая учитывает подвижность азотистых оснований только в одной из двух полинуклеотидных цепей ДНК. При этом вторая цепочка моделируется лишь как среднее поле. Также следует отметить, что для расчета динамических характеристик кинка было использовано уравнение МакЛафлина-Скотта, которое справедливо лишь для случая малой диссипации. Определенные ограничения накладывает также применение блочного метода, в котором реальную (нативную) последовательность оснований заменяют приближенной, полученной путем разбиения реальной последовательности на блоки и усреднения параметров модели внутри каждого блока.

Однако, несмотря на все эти ограничения, можно ожидать, что описанный в статье простой и удобный подход, основанный на использовании аналитических и численных методов, передает основные закономерности поведения кинка в плазмиде pBR322.

**Список литературы / References:**

1. Алейникова Т.Л. *Биохимия*. М.: ГЭОТАР-МЕД, ред. Е.С. Северин, 2003, 779 с. [Aleynikova T.L. *Biochemistry*. Moscow: GEOTAR-MED, ed. E.S. Severin, 2003, 779 p. (In Russ.)]
2. GenBank: URL: ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/J01749.1
3. Watson N.A new revision of the sequence of plasmid pBR322. *Gene*, 1988, vol. 70, pp. 399-403.
4. McLaughlin D.W., Scott A.C. Perturbation analysis of fuxon dynamics. *Phys. Rev. A*, 1978, vol. 18, p. 1652.
5. Grinevich A.A., Ryasik A.A., Yakushevich L.V. Trajectories of DNA bubbles. *Chaos, Solitons & Fractals*, 2015, vol. 75, pp. 62-75.
6. Yakushevich L.V., Krasnobaeva L.A. Effects of dissipation and external fields on the dynamics of conformational distortions in DNA. *Biophysics*, 2007, vol. 52, pp. 237-243.
7. Yakushevich L.V., Grinevich A.A., Ryasik A.A. Simulation of a kink movement in homogeneous and heterogeneous DNA. *RJNMM*, 2014, vol. 29, pp.197-204.

**3D TRAJECTORIES OF THE MOVEMENT OF KINKS IN INHOMOGENEOUS CIRCULAR DNA**

**Krasnobaeva L.A.<sup>1,2</sup>, Yakushevich L.V.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Siberian State Medical University,

*Moskovskii trakt, 2, Tomsk, 634050, Russia*

<sup>2</sup>Tomsk State University

*Lenin av., 36, Tomsk, 634050, Russia: e-mail: kla1983@mail.ru*

<sup>3</sup>Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences,

*Institutskaya str., 2, Pushchino, 142290, Russia: e-mail: yakushev@icb.psn.ru*

**Abstract.** Despite a large number of publications devoted to nonlinear DNA dynamics, and, in particular, to the study of the features of the movement of kinks in inhomogeneous sequences, many problems in this area remain unresolved. The problem of kinks movement in the sequence of the circular DNA - plasmid pBR322, is among them. In this paper, the problem is considered by the methods of mathematical modeling. To simulate the movement of kinks, the McLaughlin-Scott equation is used, and the solution of this equation is found by the block method. The results of the calculations are presented in the form of trajectories in 3D space.

**Key words:** *nonlinear dynamics of inhomogeneous DNA, McLaughlin-Scott equation, kinks, block method, 3D trajectories, plasmid pBR322.*