

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОФИЗИКА И ФИЗИКА БИОМОЛЕКУЛ

MOLECULAR BIOPHYSICS AND PHYSICS OF BIOMOLECULES

ТРАЕКТОРИЯ ДВИЖЕНИЯ КИНКА В ГЕНЕ, КОДИРУЮЩЕМ ИНТЕРФЕРОН ALPHA 17 (IFNA17)

Якушевич Л.В.¹, Краснобаева Л.А.^{2,3}

¹Институт биофизики клетки РАН,
ул. Институтская, 3, г. Пущино, 142290, РФ
e-mail: yakushev@icb.psn.ru

²Сибирский государственный медицинский университет,
Московский тр-т, 2, г. Томск, 634050, РФ,

³Томский государственный университет,
пр. Ленина, 36, г. Томск, 634050, РФ
e-mail: kla1983@mail.ru

Аннотация. В наших предыдущих работах для моделирования динамики угловых колебаний оснований гена, кодирующего интерферон alpha 17 (IFNA17), мы применяли квазиоднородное приближение, в рамках которого параметры математической модели усреднялись по всей длине последовательности гена. В настоящей работе учитывается неоднородный характер последовательности гена, которая состоит из трех участков: кодирующей области (50..619) и двух областей (1..49 и 620..980), функциональная значимость которых неизвестна. Мы используем приближение, в котором параметры математической модели усредняются не по всей последовательности, а отдельно по каждому из трех участков. Это позволило рассчитать энергетический профиль гена и построить траекторию движения кинка ДНК в потенциале с таким профилем.

Ключевые слова: интерферон, энергетический профиль гена, траектория движения кинка ДНК.

THE TRAJECTORY OF MOTION OF THE KINK IN THE GENE CODING INTERFERON ALPHA 17 (IFNA 17)

Yakushevich L.V.¹, Krasnobaeva L.A.^{2,3}

¹Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences
Institutskaya st., 2, Pushchino, 142290, Russia
e-mail: yakushev@icb.psn.ru

²Siberian State Medical University,
Moskovskii trakt, 2, Tomsk, 634050, Russia

³Tomsk State University,
pr. Lenina, 36, Tomsk, 634050, Russia
e-mail: kla1983@mail.ru

Abstract. In our previous works, to model the dynamics of angular oscillations of the bases of the gene coding interferon alpha 17 (IFNA17), we used a quasi-homogeneous approach where parameters of the mathematical model were averaged over all length of the gene sequence. In this paper, we take into account the inhomogeneous character of the gene sequence which consists of three regions: the coding region (50..619) and the two regions (1..49 and 620..980) with unknown functional significance. We use the approach in which the parameters of the mathematical model are averaged separately over each of the three regions. This gave us a possibility to calculate the energy profile of the gene and to build the trajectory of DNA kink in the potential with the profile.

Key words: interferon, gene energy profile, trajectory of the DNA kink motion.

Введение. Интерферон alpha 17 (IFNA17) хорошо известен как противовирусное лекарственное средство, широко применяемое в медицине [1, 2]. В последовательности гена, кодирующего интерферон alpha 17, можно выделить три участка: кодирующую область (50..619) и две области (1..49 и 620..980), функциональная значимость которых неизвестна (см. рис. 1). Детали структуры последовательности гена, кодирующего интерферон alpha 17, представлены в таблице 1.

В наших предыдущих работах [3, 4] для моделирования динамики угловых колебаний оснований гена, кодирующего интерферон alpha 17, мы применяли простую модель, основанную на уравнении синус-Гордона, параметры которого усреднялись по всей последовательности гена. В настоящей работе мы учтем неоднородный характер последовательности и наличие в ней трех участков: кодирующей области (50..619) и двух областей (1..49 и 620..980), функциональная значимость которых неизвестна. Мы используем приближение, в котором параметры математической модели усредняются не по всей последовательности, а отдельно по каждому из трех

участков. Будет показано, что такой подход позволит рассчитать энергетический профиль гена и построить траекторию движения кинка.



Рисунок 1 – Схематическое изображение трех участков в последовательности гена, кодирующего интерферон alpha 17 (IFNA17). Первый показан черным цветом, второй – белым, третий – серым

Таблица 1 – Детали структуры последовательности гена, кодирующего интерферон alpha 17

№	Название участка	Координаты участка	Количество аденинов в участке	Количество тиминов в участке	Количество гуанинов в участке	Количество цитидинов в участке	Общее количество оснований в участке
1	Первая область	1..49	15	12	7	15	49
2	CDS	50..619	156	145	130	138	569
3	Вторая область	620..980	109	146	44	61	360

Математическая модель. В отсутствие диссипации и внешних воздействий угловые колебания оснований в гене, кодирующем интерферон alpha 17, можно приближенно описать уравнением [4]:

$$\bar{I}\phi'' - \bar{K}'a^2\phi_{zz} + \bar{V}\sin\phi = 0, \quad (1)$$

где $\phi(z,t)$ – угловое отклонение азотистого основания от положения равновесия; \bar{I} – момент инерции азотистого основания; \bar{R} – расстояние от центра масс азотистого основания до сахаро-фосфатной цепочки; \bar{K}' – константа, характеризующая крутильную жесткость сахаро-фосфатной цепочки; \bar{V} – константа, характеризующая взаимодействие между основаниями внутри пар. Черточка сверху означает усреднение по всей длине последовательности гена. Значения усредненных коэффициентов уравнения (1) представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Коэффициенты модельного уравнения (1), усредненные по всей длине гена

Вид последовательности	$\bar{I} \times 10^{-44}$ (кг·м ²)	$\bar{K}' \times 10^{-18}$ (Нм)	$\bar{V} \times 10^{-20}$ (Н/м)
Ген, кодирующий IFNA17	6,11	1,93	2,08

Решение уравнения (1) в виде кинка имеет вид:

$$\phi_k(z,t) = 4 \arctg\{\exp[(\bar{\gamma}/\bar{d}) \cdot (z - v_k t)]\}, \quad (2)$$

где v_k – скорость кинка, которая постоянна и равна начальной скорости кинка; $\bar{\gamma} = (1 - (v_k/\bar{C}_0)^2)^{-1/2}$, $\bar{C}_0 = (\bar{K}'a^2/\bar{I})^{1/2}$ – скорость звука в ДНК; $\bar{d} = (\bar{K}'a^2/\bar{V})^{1/2}$ – размер кинка.

Такое приближенное моделирование угловых колебаний оснований можно улучшить, заменив усреднение параметров уравнения по всей длине последовательности гена усреднением отдельно по каждому из трех участков. Значения коэффициентов уравнения (1), усредненные по длине каждой из трех областей, представлены в таблице 3. Волнистая линия над каждым из коэффициентов означает усреднение по длине отдельного участка.

Таблица 3 – Параметры модели, усредненные по длине каждой из трех областей

№	Название участка	$\tilde{I} \times 10^{-44}$ (кг·м ²)	$\tilde{K}' \times 10^{-18}$ (Нм)	$\tilde{V} \times 10^{-20}$ (Н/м)
1	Первая область	5,95	1,91	2,08
2	CDS	6,20	1,95	2,16
3	Вторая область	5,98	1,90	1,95

Энергетический профиль последовательности. Для построения энергетического профиля мы рассчитали энергию покоя кинка $\tilde{E}_0 = 8\sqrt{\tilde{K}'\tilde{V}}$ на каждом из трех участков. Полученные численные значения представлены в таблице 4.

С помощью таблиц 1 и 4, мы построили энергетический профиль (см. рис. 2).

Таблица 4 – Энергия покоя, активированного в каждой из трех областей

№	Название области	$\tilde{E}_0 \times 10^{-18}$ (Дж)
1	Первая область	1,60
2	CDS	1,64
3	Вторая область	1,54

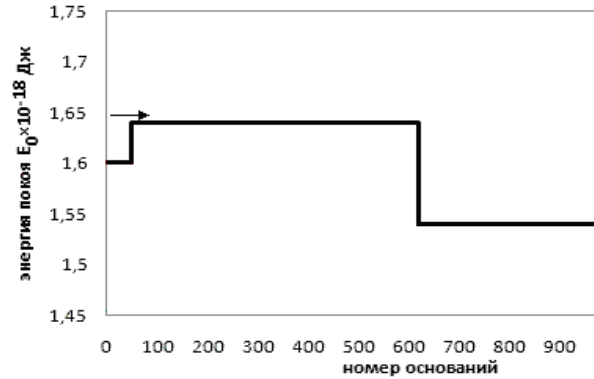


Рисунок 2 – Энергетический профиль гена, кодирующего интерферон alpha 17. Стрелкой показан уровень полной энергии и направление движения кинка с начальной скоростью 500 м/с

Из рисунка 2 видно, что энергетический профиль гена содержит один барьер, отвечающий области CDS.

Критическое значение скорости кинка. Определим критическое значение начальной скорости кинка, как значение начальной скорости кинка, отвечающее минимальной полной энергии, необходимой для преодоления энергетического барьера.

Предположим, что в начальный момент ($t = 0$) скорость кинка равна v_{01} . Тогда полная энергия кинка на первом участке равна:

$$\tilde{E}_1(t) = \frac{\tilde{E}_{01}}{\sqrt{1 - \left(\frac{v_{01}}{\tilde{C}_{01}}\right)^2}}, \quad (3)$$

где $\tilde{E}_{01} = 8\sqrt{\tilde{K}_1 \tilde{V}_1}$ – энергия покоя кинка на первом участке; $\tilde{C}_{01} = (\tilde{K}' a^2 / \tilde{I})^{1/2}$ – скорость звука на первом участке.

Далее найдем минимальную энергию \tilde{E}_1^{\min} , необходимую для того, чтобы кинк преодолел барьер и остановился во второй области:

$$\tilde{E}_1^{\min} = \frac{\tilde{E}_{01}}{\sqrt{1 - \left(\frac{v_{01}^{crit}}{\tilde{C}_{01}}\right)^2}} = \tilde{E}_{02}. \quad (4)$$

Здесь v_{01}^{crit} – критическое значение скорости.

Наконец, из формулы (4) получим

$$v_{01}^{crit} = \tilde{C}_{01} \sqrt{1 - \left(\frac{\tilde{E}_{01}}{\tilde{E}_{02}}\right)^2}. \quad (5)$$

Подставляем в (5) численные значения энергий покоя кинка в первой и второй области, а также скорость звука в первой области, получим критическое значение начальной скорости кинка $v_{01}^{crit} = 452,63$ м/с.

Значение начальной скорости кинка во втором участке. Чтобы построить траекторию движения кинка, необходимо рассчитать начальные скорости кинка на каждом из участков. Предположим, что начальная скорость кинка на первом участке равна $v_{01} = 500$ м/с. Чтобы рассчитать скорость кинка во второй области v_2 , приравняем полную энергию кинка в первой и во второй областях:

$$\frac{\tilde{E}_{01}}{\sqrt{1 - \left(\frac{v_{01}}{\tilde{C}_{01}}\right)^2}} = \frac{\tilde{E}_{02}}{\sqrt{1 - \left(\frac{v_2}{\tilde{C}_{02}}\right)^2}}. \quad (6)$$

Из формулы (6) получим искомую скорость:

$$v_2 = \tilde{C}_{02} \sqrt{1 - \frac{\tilde{E}_{02}^2}{\tilde{E}_{01}^2} \left(1 - \left(\frac{v_{01}}{\tilde{C}_{01}}\right)^2\right)}. \quad (7)$$

Подставляя в формулу (7) численные значения энергий покоя и скоростей звука в первой и второй областях, получим $v_2 = 216,20$ м/с.

Значение начальной скорости кинка в третьем участке. Пусть начальная скорость кинка по-прежнему равна $v_{01} = 500$ м/с. Действуя аналогично предыдущему случаю, рассчитаем скорость кинка в третьей области v_3 .

$$\frac{\tilde{E}_{02}}{\sqrt{1 - \left(\frac{v_{02}}{\tilde{C}_{02}}\right)^2}} = \frac{\tilde{E}_{03}}{\sqrt{1 - \left(\frac{v_3}{\tilde{C}_{03}}\right)^2}}, \quad (8)$$

где $v_{02} = 216,20$ м/с. Из формулы (8) получим

$$v_3 = \tilde{C}_{03} \sqrt{1 - \frac{\tilde{E}_{03}^2}{\tilde{E}_{02}^2} \left(1 - \left(\frac{v_{02}}{\tilde{C}_{02}}\right)^2\right)}. \quad (9)$$

Подставляя в формулу (9) численные значения энергий покоя и скоростей звука, получим $v_3 = 690,67$ м/с.

Траектория движения кинка. Построим траекторию движения кинка на плоскости (t, z) . Пусть точки z_1, z_2 и z_3 на горизонтальной оси обозначают координаты границ между областями. Тогда точки t_1, t_2 и t_3 на вертикальной оси, которые соответствуют моментам прохождения кинком этих границ, будут определяться следующими простыми соотношениями:

$$t_1 = \frac{z_1}{v_1}, \quad t_2 = \frac{(z_2 - z_1) + v_2 t_1}{v_2}, \quad t_3 = \frac{(z_3 - z_2) + v_3 t_2}{v_3}. \quad (10)$$

Соединив точки $(0, 0)$, (t_1, z_1) , (t_2, z_2) и (t_3, z_3) , строим траекторию кинка (см. рис. 3).

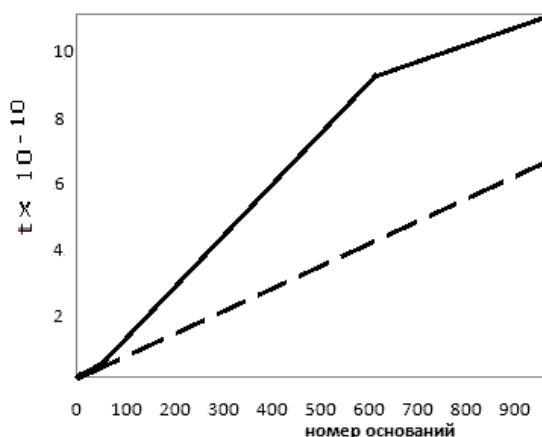


Рисунок 3 – Траектория движения кинка в гене, кодирующем интерферон alpha 17. Штриховой линией показана траектория движения кинка в квазиоднородном случае, когда коэффициенты усреднялись по всей последовательности гена

Обсуждение и выводы. В настоящей работе при моделировании динамики угловых колебаний оснований гена, кодирующего интерферон alpha 17, учтен неоднородный характер последовательности гена, а именно наличие трех участков: кодирующей области (50..619) и двух областей (1..49 и 620..980), функциональная значимость которых неизвестна. Был рассчитан энергетический профиль гена и построена траектория движения кинка ДНК в потенциале с таким профилем. Предложенный нами подход применим не только для исследования динамики гена, кодирующего интерферон alpha 17, но и для любой другой последовательности с известным расположением основных функциональных областей.

Необходимо отметить, однако, что представленные выше результаты были получены в рамках простой модели, основанной на уравнении синус-Гордона. Эта модель имеет целый ряд ограничений. Она учитывает угловые колебания оснований только в одной из двух полинуклеотидных цепей ДНК. Вторая цепь моделируется как некоторое среднее поле, в котором происходят эти колебания. Модель не учитывает спиральный характер структуры ДНК, взаимодействие угловых колебаний с другими видами внутренних движений, взаимодействие со средой. Тем не менее, можно ожидать, что предложенный нами подход имеет более общее значение и может быть распространен и на более точные и сложные модели ДНК.

Список литературы / References:

1. Dubois A., Francois C., Descamps V., Fournier C., Wychowski C., Dubuisson J., Castelain S. Enhanced anti-HCV activity of interferon alpha 17 subtype. *Virology Journal*, 2009, vol. 6, p. 70.

2. Бычков В.А., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Анализ совместного влияния полиморфизмов генов системы интерферона *OAS1*, *OAS2*, *IFNA17* и *IFNG* на предрасположенность к хроническому вирусному гепатиту С. *Бюллетень сибирской медицины*, 2011, № 3, с. 19-23. [Bychkov V.A., Ryazantseva N.V., Novitsky V.V. Analysis of the combined effect of polymorphisms interferon genes *OAS1*, *OAS3*, *PKR*, *IFNA17* and *IFNG* in susceptibility to chronic viral hepatitis C. *Bulletin of Siberian medicine*, 2011, no. 3, pp. 19-23. (In Russ.)]

3. Krasnobaeva L.A., Yakushevich L.V. Rotational dynamics of bases in the gene coding interferon alpha 17 (*IFNA17*). *Journal of Bioinformatics and Computational Biology*, 2015, vol. 13, pp. 1540002 (13 pages).

4. Якушевич Л.В., Краснобаева Л.В. Вынужденные колебания оснований ДНК. *Биофизика*, 2016, т. 61, № 2, с. 286-296. [Yakushevich L.V., Krasnobaeva L.A. Forced Oscillations of DNA bases. *Biophysics*, 2016, vol. 61, no. 2, pp. 286-296. (In Russ.)]

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА АНАЛОГА [VAL5] МОЛЕКУЛЫ ОКТАРФИНА

Ахмедов Н.А., Аббаслы Р.М., Исмаилова Л.И., Ахмедова С.Р.
Бакинский государственный университет, Институт физических проблем
ул. Акад. Захида Халилова, 23, г. Баку, AZ-1148, Азербайджан
e-mail: Namig.49@bk.ru

Аннотация. Методом теоретического конформационного анализа исследована пространственная структура аналога [Val5] молекулы октарфина. Аминокислотная последовательность октарфина Thr1-Pro2-Leu3-Val4-Thr5-Leu6-Phe7-Lys8-NH₂ соответствует фрагменту 12-19 β -эндорфина. Установлено, что октарфин связывается с макрофагами с высокой аффильностью и специфичностью. Расчет молекулы выполнен с помощью метода теоретического конформационного анализа. Потенциальная функция системы выбрана в виде суммы невалентных, электростатических и торсионных взаимодействий и энергии водородных связей. Пространственная структура молекулы Thr1-Pro2-Leu3-Val4-Val5-Leu6-Phe7-Lys8-NH₂ рассчитана на основе низкоэнергетических конформаций молекулы октарфина. Показано, что пространственная структура аналога [Val5] молекулы октарфина может быть представлена 13-ю низкоэнергетическими формами основной цепи. Найдены низкоэнергетические конформации молекулы, значения двугранных углов основных и боковых цепей аминокислотных остатков, оценена энергия внутри- и межостаточных взаимодействий.

Ключевые слова: октарфин, аналог, теоретический конформационный анализ, пространственная структура, конформация.

SPATIAL STRUCTURE OF ANALOGUE [VAL5] OF OCTARPHIN MOLECULE

Akhmedov N.A., Abbasli R.M., Ismailova L.I., Akhmedova S.R.
Baku State University, Institute for Physical Problems,
Z. Khalilov Str., 23, Baku, AZ-1148, Azerbaijan
e-mail: Namig.49@bk.ru

Abstract. The spatial structure of analogue [Val5] of octarphin molecule has been investigated using theoretical conformational analysis method. Amino acid sequence Thr1-Pro2-Leu3-Val4-Thr5-Leu6-Phe7-Lys8-NH₂ of octarphin conforms to the fragment 12-19 of β -endorphin. It is established that octarphin is related to macrophages of high affinity and specificity. Spatial structure of octarphin molecule Thr1-Pro2-Leu3-Val4-Thr5-Leu6-Phe7-Lys8-NH₂ has been investigated by method of theoretical conformational analysis. Calculations of conformational states of octarphin molecule are carried out regarding nonvalent, electrostatic and torsional interactions, hydrogen bonds as well. The spatial structure of the molecule Thr1-Pro2-Leu3-Val4-Val5-Leu6-Phe7-Lys8-NH₂ was estimated on the low-energy conformations of this molecule.

It is shown that the spatial structure of the octarphin molecule can be presented by 13 low-energy forms of the main chain. The low-energy conformations of this molecule, the values of dihedral angles of the backbone and side chains of the amino acid residues were founded and the energies of intra- and inter-residual interactions were determined.

Keywords: octarphin, analogue, theoretical conformational analysis, spatial structure, conformation

Аминокислотная последовательность октарфина Thr1-Pro2-Leu3-Val4-Thr5-Leu6-Phe7-Lys8-NH₂ соответствует фрагменту 12-19 β -эндорфина. Установлено, что октарфин связывается с макрофагами с высокой аффильностью и специфичностью. Молекула октарфина представляет большой биологический интерес, поэтому для этой молекулы были синтезированы следующие аналоги октарфина:

Leu1-Pro2-Leu3-Val4-Thr5-Leu6-Phe7-Lys8-NH₂
Thr1-Leu2-Leu3-Val4-Thr5-Leu6-Phe7-Lys8-NH₂
Thr1-Pro2-Leu3-Val4-Val5-Leu6-Phe7-Lys8-NH₂
Thr1-Pro2-Leu3-Val4-Thr5-Leu6-Leu7-Lys8-NH₂
Thr1-Pro2-Leu3-Val4-Thr5-Leu6-Phe7-Lys8-NH₂

Ингибирующая активность аналогов оказалась в 100 и более раз ниже, чем у октарфина. Показано, что октарфин стимулирует активность иммунокомпетентных клеток мыши *in vitro* и *in vivo*: при концентрации