

На правах рукописи

**КОВАЛЕВА НАТАЛЬЯ АЛЕКСЕЕВНА**

**НЕЛИНЕЙНАЯ КРУТИЛЬНАЯ ДИНАМИКА ДВУХЦЕПНОЙ  
ДИСКРЕТНОЙ МОДЕЛИ ДНК**

20.00.06 - Высокомолекулярные соединения

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата физико-математических наук

Москва - 2006

Работа выполнена в институте Химической Физики им. Н.Н. Семенова  
Российской Академии Наук

Научный руководитель: доктор технических наук, профессор  
Леонид Исакович Маневич

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук, профессор  
Константин Вольдемарович Шайтан;  
доктор физико-математических наук  
Илья Владимирович Кумпаненко

Ведущая организация: Институт математических проблем  
биологии РАН

Защита состоится "14" декабря 2006 г. в 11 часов на заседании  
диссертационного совета Д 002.012.01 в Институте Химической Физики им.  
Н.Н. Семенова РАН по адресу: 119991, Москва, ул. Косыгина, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИХФ РАН

Автореферат диссертации разослан 14 декабря 2006 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
кандидат химических наук



Ладыгина Т.А.

2006 А

2373 0

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

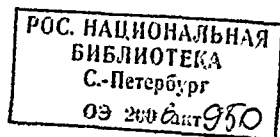
Актуальность темы диссертации. Основная биологическая функция молекулы ДНК состоит в хранении и передаче генетической информации, записанной в виде определенной последовательности нуклеотидов в двойной спирали. Связанное с этим основное требование к структуре ДНК - стабильность и сохранность генов - должно вполне определенным образом сочетаться с конкретными изменениями ее структуры, в частности, в процессах взаимодействия с белками. Обычные тепловые флуктуации вызывают структурные изменения ДНК, не приводящие ни к разрыву водородных связей, ни к изменению межплоскостных расстояний между основаниями. В то же время спираль ДНК сохраняется не только при тепловых флуктуациях, но и при более сильных внешних воздействиях.

Для оценки потенциальных структурных трансформаций ДНК большое значение имеют теоретические методы и модели. Исследование нелинейных возбуждений в ДНК-структурах привлекает значительное внимание в связи с их возможной ролью в процессах генетического регулирования. Несмотря на большой интерес к этой проблеме, ее решение затрудняют сложность самой системы и недостаток прямых наблюдений нелинейных явлений в ДНК.

Уникальные свойства молекул ДНК начинают привлекать внимание не только биологов, но и исследователей, работающих в области нанотехнологии. В последние годы, наряду с традиционным биофизическим направлением теоретико-экспериментального исследования молекул ДНК, успешно развивается параллельное физическое направление, основанное на использовании ДНК в различных нанотехнологиях.

Начало этому направлению было положено рядом пионерских экспериментов, продемонстрировавших возможность манипуляций с отдельными макромолекулами ДНК, в частности, путем приложения к их концам внешних напряжений. В этом случае отступают на второй план такие сложные и с трудом поддающиеся строгому физическому анализу вопросы как роль жидкого окружения, заряженных ионов и т. д., а сама макромолекула ДНК становится весьма своеобразным объектом физики конденсированного состояния, к которому в полной мере применим весь арсенал методов современной нелинейной динамики и статистической физики.

Быстрый рост исследований в этой области позволяет говорить уже о возникновении нескольких направлений использования ДНК в нанотехнологиях, таких как управляемая самосборка молекул ДНК, ДНК-наномашин, использование в электронике, в наноконструировании и др. Хорошо определенная и кон-



тролируемая первичная структура этих молекул позволяет создавать относительно большие упорядоченные 2-мерные молекулярные структуры. Короткие молекулы ДНК с определенной третичной структурой, так называемые аптамеры, могут использоваться для определения (детектирования), связывания или контроля молекул белка, малых молекул или ионов. Молекулы ДНК используются также для построения управляемых наночастиц на твердой поверхности. Такие ячейки можно применять как молекулярные ловушки, открывающиеся или закрывающиеся при температурном или химическом воздействии, которые вызывают обратимое плавление ДНК. Высокая активность прикладных исследований в области ДНК-технологий стимулирует разработку связанных с ними теоретических проблем.

Различные локальные конформационные переходы и локализованные возбуждения в упорядоченных системах аппроксимируются солитонными решениями. В частности, предпринимались попытки описать процесс разрушения комплиментарных водородных связей в двойной спирали, т.е. "плавление" ДНК, в терминах нелинейной динамики. Такой подход привел к положительным результатам при аналитическом и численном исследовании локализованных мод в различных нелинейных решетках, когда локализация достигается при отсутствии каких-либо дефектов.

Открытым состоянием ДНК называют выворачивание оснований из двойной спирали ДНК, которое инициирует разрушение водородной связи между ними. Так, открытое состояние формируется в момент репликации, чтобы РНК-полимераза имела возможность считать последовательность оснований молекулы ДНК, но данное свойство может быть важно и для целого ряда других приложений. К настоящему моменту времени предложены несколько механизмов формирования открытого состояния ДНК, обусловленных подвижностью указанного типа. Однако для получения обоснованных выводов о значимости различных механизмов требуется учет не рассматривавшихся ранее типов нелинейных локализованных возбуждений, а в ряде случаев – уточнение существующих моделей. Эти вопросы являются центральными в данной работе, что и определяет ее актуальность.

Объектом исследования в данной работе является двухцепочечная модель макромолекулы ДНК, описывающая раскрытие двойной спирали за счет крутильной подвижности нуклеотидных оснований. В модели учтена асимметрия, связанная с наличием комплиментарной пары нуклеотидных оснований, а также возможен учет различных типов оснований (Аденин, Тимин, Гуанин, Цитозин). Рассматриваются возможные механизмы передачи импульсного возбуждения вдоль длинного фрагмента молекулы посредством пространственно ло-

кализованных нелинейных мод.

**Цель диссертационного исследования** заключается в теоретическом исследовании возможных механизмов раскрытия двойной спирали макромолекулы ДНК и распространения возмущенных областей вдоль цепи. С использованием аналитических и численно-вариационных методов исследовались длинноволновые локализованные нелинейные возбуждения солитонного типа.

**Научная новизна.** В отличие от предыдущих работ, в которых изучались солитонные возбуждения в молекуле ДНК, в данной работе:

1. Используется модель, учитывающая асимметрию цепей двойной спирали, которая связана с наличием комплиментарной пары оснований. Предусмотрен также учет неоднородности цепи в связи с наличием различных типов нуклеотидных оснований. Большинство исследований, в рамках существующих моделей опираются на гомополимерные цепи, т.е. однородные молекулы ДНК, состоящие полностью из АТ или GC пар оснований. Было выполнено обобщение однокомпонентной модели ДНК, включающее явное рассмотрение обеих цепей двойной спирали. В рамках этой модели аналитически и численно изучена динамика как топологических солитонов, описывающих раскрытие двойной спирали молекулы ДНК, так и малоамплитудных локализованных колбательных возбуждений – бризеров.

2. С учетом проведенной оценки реальных значений жесткостных характеристик макромолекулы показано, что в двойной спирали ДНК могут существовать четыре типа топологических солитонов. Изучено взаимодействие между солитонами, а также их взаимодействие с неоднородностями цепи и устойчивость к тепловым колебаниям.

3. Впервые получено решение, соответствующее режиму полного обмена энергией между цепями молекулы. Показано, что такой режим может реализовываться как через бризеры, так и через коллективные периодические волны.

**Теоретическая значимость** результатов диссертационного исследования заключается в том, что исследуемая модель молекулы ДНК и полученные результаты могут способствовать дальнейшему исследованию механизмов раскрытия и внутренней подвижности двойной спирали ДНК на более сложных моделях.

**Научная и практическая ценность работы.** Полученные результаты могут быть использованы для выявления роли локализованных нелинейных возбуждений в макромолекуле ДНК в формировании ее физико-механических свойств.

**Личный вклад автора** состоит в том, что самостоятельно получены и проанализированы теоретические и численные результаты. Научный руководитель д.т.н., профессор Маневич Л.И. и д.ф.-м.н. Савин А.В. принимали участие в по-

становке задачи исследования, обсуждении полученных результатов и выводов работы.

## ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. В рассматриваемой модели двойной спирали ДНК могут существовать четыре типа топологических солитонов, описывающих локализованные состояния с открытыми парами нуклеотидных оснований. Солитоны могут двигаться по однородной макромолекуле с постоянной дозвуковой скоростью.

2. В неоднородной цепи характер движения солитонов зависит от последовательности пар оснований. При распространении солитона вдоль неоднородной молекулы ДНК наличие фононов способствует проникновению солитона в неоднородную область.

3. В рассматриваемой модели двойной спирали ДНК могут существовать нелинейные локализованные колебания (бризеры). Бризеры могут распространяться вдоль цепи с дозвуковыми скоростями, а их взаимодействие является упругим.

4. Показано, что при достаточно сильном взаимодействии между цепями могут существовать только синфазные бризеры. В случае же относительно слабого взаимодействия может реализовываться режим полного обмена энергией между цепями посредством как бризеров, так и коллективных периодических волн. При увеличении интенсивности возбуждения полный обмен энергией сменяется ее локализацией на первоначально возбужденной цепи.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертации докладывались и обсуждались на 8-ой международной конференции "Dynamical Systems-Theory and Application" (Польша, Лодзь, 2005г.), на 5-ом Международном симпозиуме "Molecular Mobility and Order in Polymer Systems" (Санкт-Петербург, 2005 г.), на XXXIII, XXXIV Летней школе-конференции "Advanced Problems in Mechanics" (Санкт-Петербург, Репино, 2005г., 2006г.), на Европейском Полимерном конгрессе (Москва, 2005г.), на научных конференциях отдела полимеров и композиционных материалов ИХФ РАН (Звенигород, 2005г., 2006г.), на конференции молодых ученых "Современные проблемы науки о полимерах" (Санкт-Петербург, 2005г.), на 12-ой международной конференции "Математика. Компьютер. Образование" (Пушино, 2005г.), на 3-ей Всероссийской школе-симпозиуме "Динамика и структура в химии и биологии" (Москва, 2005г.), на Всероссийской школе по математическим методам для исследования полимеров и биополимеров (Петрозаводск, 2006г.), на XIII симпозиуме по межмолекулярному взаимодействию и конформациям молекул (Санкт-Петербург, 2006г.). Работа обсуждалась на научных семинарах отдела полимеров и композиционных материалов ИХФ РАН им. Н.Н. Семенова.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (коды проектов 04-02-17306 и 04-03-32119).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ.

**Структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав основного текста, заключения и списка цитируемой литературы. Объем диссертации составляет 130 страниц текста, имеет 30 рисунков и 6 таблиц. Список цитируемой литературы включает 158 работ.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении (глава 1) обоснована актуальность исследуемой проблемы, сформулированы цели исследования, раскрыты новизна и практическая значимость полученных результатов, приведены основные положения, выносимые на защиту.

В главе 2 "Модели различных внутренних движений ДНК" проведен обзор современных динамических моделей, применяемых для описания раскрытия двойной спирали за счет как крутильной, так и трансверсальной подвижности, а также динамики переходов молекулы ДНК из В- в А-конформацию. В этой главе обсуждается также применение такого рода моделей к нанотехнологиям. Модель, используемая в данной работе, разработана на основе подходов, изложенных в пункте 1 этой главы.

В главе 3 "Дискретная модель двойной спирали ДНК" подробно охарактеризована используемая в работе модель, которая описывает молекулы ДНК в В-форме; при этом двойная спираль представляется двумя цепочками связанных маятников вращения (рис. 1).

Функция Гамильтона двойной цепи выражается через угловые перемещения  $\varphi_{n,1}$ ,  $\varphi_{n,2}$   $n$ -го основания первой и второй цепи соответственно:

$$H = \sum_n \left\{ \frac{1}{2} I_{n,1} \dot{\varphi}_{n,1}^2 + \frac{1}{2} I_{n,2} \dot{\varphi}_{n,2}^2 + \varepsilon_{n,1} \sin^2 \frac{\varphi_{n+1,1} - \varphi_{n,1}}{2} + \varepsilon_{n,2} \sin^2 \frac{\varphi_{n+1,2} - \varphi_{n,2}}{2} + V_{\alpha\beta}(\varphi_{n,1}, \varphi_{n,2}) \right\}. \quad (1)$$

$$V_{\alpha\beta}(\varphi_{n,1}, \varphi_{n,2}) = C_1(1 - \cos \varphi_{n,1}) + C_2(1 - \cos \varphi_{n,2}) - C_{12}[1 - \cos(\varphi_{n,1} - \varphi_{n,2})], \quad (2)$$

где параметры определяются выражениями  $C_1 = K_{\alpha\beta} r_{\alpha}(r_{\alpha} + r_{\beta})$ ,  $C_2 = K_{\alpha\beta} r_{\beta}(r_{\alpha} + r_{\beta})$ ,  $C_{12} = K_{\alpha\beta} \frac{1}{4} \left( 1 - \frac{\omega_{\alpha\beta 2}}{\omega_{\alpha\beta 1}} \right) (r_{\alpha} + r_{\beta})^2$ ;  $\omega_{\alpha\beta 1}$ ,  $\omega_{\alpha\beta 2}$  – частоты вращательных колебаний оснований при движении в одном и в противоположных направлениях, полученные из квантово-химических расчетов;  $K_{\alpha\beta}$  отвечает за жесткость взаимодействия оснований в комплиментарной паре. Взаимодействие вдоль цепи учитывается в приближении ближайших соседей.

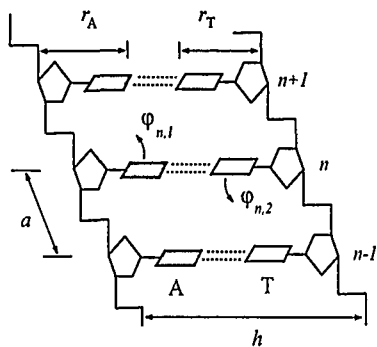


Рис. 1: Фрагмент двойной спирали ДНК, состоящей из трех пар оснований вида АТ. Расстояние между основаниями вдоль цепи  $a = 3.4 \text{ \AA}$ , расстояние между цепями  $h = 16.15 \text{ \AA}$ .

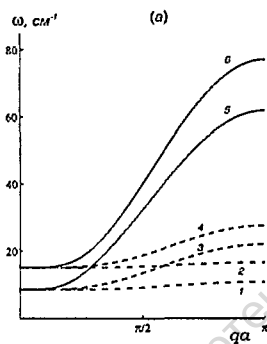


Рис. 2: Ветви дисперсионных кривых, соответствующие вращательному движению оснований в одну сторону (1, 3, 5) и в разные стороны (2, 4, 6) для однородной цепи ( $\alpha\beta = AT$ ), с характеристической энергией взаимодействия  $n$ -го основания с  $n + 1$ -м основанием одной цепи  $\epsilon_{al} = 60$  (1, 2), 600 (3, 4) и 6000 (5, 6) кДж/моль, с поперечной жесткостью  $K = 0.234$  (а) и 4.707 Н/м (б).

Два первых слагаемых в функции Гамильтона (1) отвечают кинетической энергии  $n$ -х пар оснований. Здесь  $I_{n,1}$  – момент инерции  $n$ -го основания первой цепи;  $I_{n,2}$  – момент инерции  $n$ -го основания второй цепи, точка обозначает дифференцирование по времени  $t$ . Для пары оснований  $\alpha\beta$  ( $\alpha\beta = AT, TA, CG, GC$ ) момент инерции равен  $I_{n,1} = m_\alpha r_\alpha^2$  и  $I_{n,2} = m_\beta r_\beta^2$  соответственно. Третий и четвертый члены описывают взаимодействие соседних оснований вдоль каждой макромолекулярной цепи. Параметр  $\epsilon_{n,1} \equiv \epsilon_{n,2} \equiv \epsilon_{al}$  характеризует энергию взаимодействия  $n$ -го основания с  $n + 1$ -м основанием  $i$ -й цепи ( $i = 1, 2$ ). Пятый член соответствует энергии взаимодействия между связанными основаниями различных цепей.

Рассчитаны дисперсионные кривые линеаризованной системы уравнений движения (рис. 2).

**Глава 4 "Солитонные решения"** посвящена высокоамплитудным возбуждениям солитонного типа.

**В параграфе 4.1** путем перехода к квазиконтинууму уравнения движения сводятся к уравнению синус-Гордон в случае симметричного движения оснований обеих цепей, и к двойному уравнению синус-Гордон в случае их асимметричного движения. Во втором, более сложном случае приведено аналитическое решение в виде двухкомпонентного солитона, который может быть описан



следующим образом:

$$\varphi_{n,1} = -\varphi_{n,2} = 2 \operatorname{arctg} \left[ -\sqrt{1 - \frac{C_{12}}{2C_1} \operatorname{sh} \theta} \right],$$

$$\theta = q \sqrt{\frac{4C_{12}}{\varepsilon a l}} n a - \omega \sqrt{\frac{C_{12}}{I_{n,1}}} t + \delta + \ln \left[ \frac{\varepsilon}{2} \sqrt{\frac{1}{1 - \frac{C_{12}}{2C_1}}} \right],$$

где  $\omega q = -1 + \frac{2C_1}{C_{12}}$ .

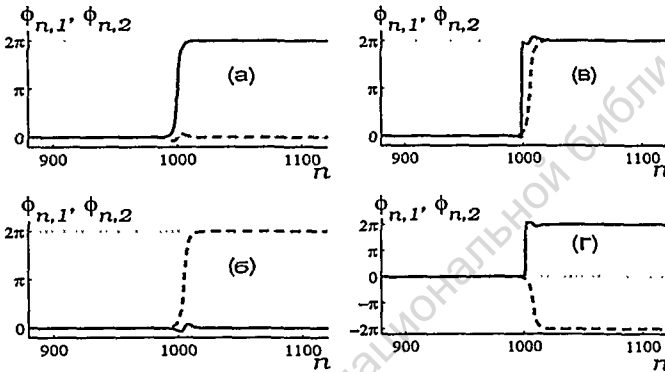


Рис. 3: Вид стационарного солитона с топологическими зарядами  $q = (1, 0)$  (а);  $q = (0, 1)$  (б);  $q = (1, 1)$  (в);  $q = (1, -1)$  (г). Топологический заряд равен 1, если в цепи есть перекручивание, и 0, если его нет. Сплошные линии соответствуют первой переменной  $\varphi_{n,1}$ , штриховые – второй переменной  $\varphi_{n,2}$ . Параметр кооперативности  $g = 10$ .

**Параграф 4.2** посвящен численной реализации солитонного решения. Дискретная система нелинейных уравнений, соответствующих функции Гамильтона (1)-(2), интегрировалась методом Рунге-Кутты четвертого порядка. Получены четыре типа топологических солитонов (рис. 3). Подобные солитонные возмущения способны распространяться вдоль однородной двойной цепочки без потери энергии. Исследованы их энергия и пространственная протяженность в зависимости от скорости распространения. Установлено наличие пороговой скорости, при превышении которой солитон разрушается, при этом пороговая скорость оказалась ниже скорости звука.

Исследовано взаимодействие солитонов и было обнаружено, что его характер зависит от типа вступающих во взаимодействие солитонов. Это могут быть отталкивание, прохождение одного солитона сквозь другой, рекомбинация и распад.

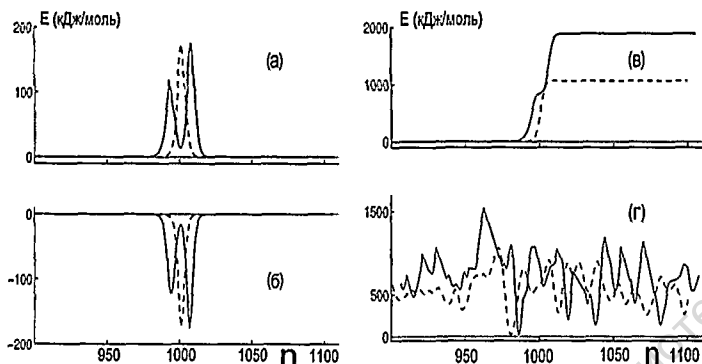


Рис. 4: Вид энергетических профилей для солитонов в неоднородной цепи. а – в однородной АТ-цепи с одной GC-парой оснований; б – в однородной GC-с одной АТ-парой оснований; в – первая субцепь состоит из АТ оснований, вторая – из GC; г – в цепи со случайной последовательностью пар оснований, аналогичной реальной молекуле ДНК; Штриховые кривые показывают энергетический профиль для солитона с топологическим зарядом  $q=(1, 0)$ , сплошные – для солитона с зарядом  $q=(1, 1)$ .

Было проведено также исследование взаимодействия солитонов с неоднородностями в последовательности оснований. Установлено, что распространение солитона по неоднородной цепи сопровождается потерей энергии на преодоление потенциальных барьеров, возникающих при смене типа пары оснований (рис. 4). Таким образом, время жизни солитона в цепи с неоднородной последовательностью оснований ограничено, но оно достаточно для прохождения нескольких сотен пар оснований (рис. 5).

Показано, что тепловые колебания способствуют распространению солитонов в неоднородной области, увеличивая дальность пробега. В однородной области солитоны, взаимодействующие с фононами и не взаимодействующие с ними, распространяются примерно одинаково. Но когда солитоны проникают в неоднородную область, фононы сглаживают потенциальные барьеры на неоднородностях, что способствует прохождению солитона (рис. 6).

В главе 5 "Бризеры и периодические волны" аналитически и численно исследуются низкоамплитудные возмущения: бризеры и периодические волны. После перехода к квазиконтинууму и применения метода многомасштабных разложений получено нелинейное уравнение Шредингера, что позволяет найти локализованные возбуждения, соответствующие симметричным синфазным локализованным колебаниям (бризерам) и периодическим волнам на двух цепях, противофазным локализованным колебаниям, а также режимам с периодическим обменом энергией между цепями. При этом соответствующий малый

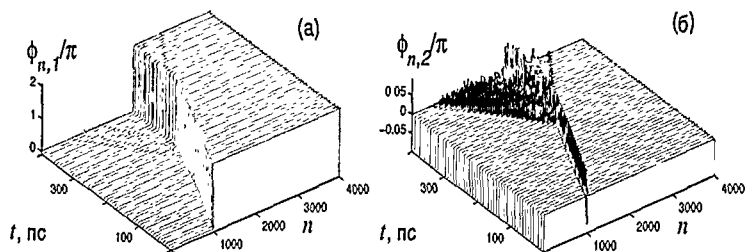


Рис. 5: Распространение солитона по последовательности пар оснований, соответствующей фрагменту реальной молекулы ДНК.  $n < 2000$  – АТ- область,  $n > 2000$  – случайная последовательность.

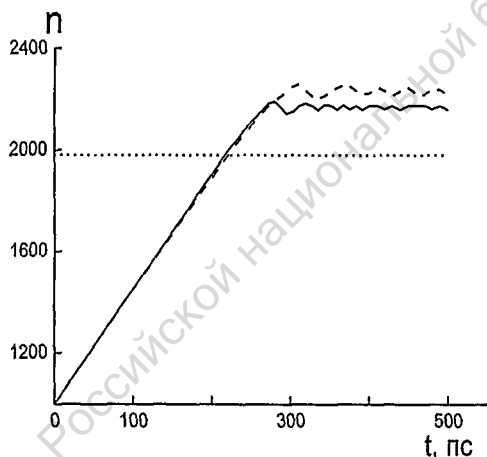


Рис. 6: Зависимость положения центра солитона от времени: сплошная линия – без взаимодействия фононов, штриховая линия – при взаимодействии солитона с тепловыми фононами; пунктирная линия разделяет однородную и неоднородную области.  $T=300$  K.

параметр  $\epsilon$  характеризует как относительную малость межчастичных расстояний по сравнению с характерной длиной волны, так и малость амплитуды по сравнению с межчастичным расстоянием.

Получено аналитическое решение в виде локального нелинейного возбуждения (бризера), описывающего раскрытие двойной цепи в пространственно ло-

кализованной области:

$$\varphi_1 = \varphi_2 = \sqrt{\frac{\varepsilon\alpha}{2\nu}} \operatorname{sech} \left\{ \alpha^{1/2} (\sqrt{\varepsilon na} - U\varepsilon\sqrt{\gamma_1 t}) \right\} \sin \left( r\sqrt{\varepsilon na} + \sqrt{\gamma_1 t} (1 - \varepsilon s + \frac{\varepsilon_1 \varepsilon}{4}) \right),$$

где параметры решения определяются выражениями:  $\alpha = \frac{4C_1}{\varepsilon a_1} s + r^2$ ,  $r = -\frac{2UC_1}{\varepsilon a_1}$ ,  $\nu = \frac{C_1}{8\varepsilon a_1}$ ,  $a_1 = \frac{1}{\varepsilon} \left( \frac{C_1}{C_2} - 1 \right)$ ,  $\gamma_1 = \frac{C_1}{I_{n,1}}$ ,  $s, r$  – параметры, отвечающие за частоту и скорость бризера. Устойчивость всех полученных режимов анализируется численно. При сильной связи между цепями синфазные локализованные нелинейные колебания (бризеры) устойчивы (рис. 7). Противофазные бризеры при численном моделировании оказываются неустойчивыми. Отмечено соответствие между аналитическим решением и результатами численного моделирования. На рис. 8 продемонстрировано упругое взаимодействие двух полученных возбуждений, что подтверждает их солитонную природу.

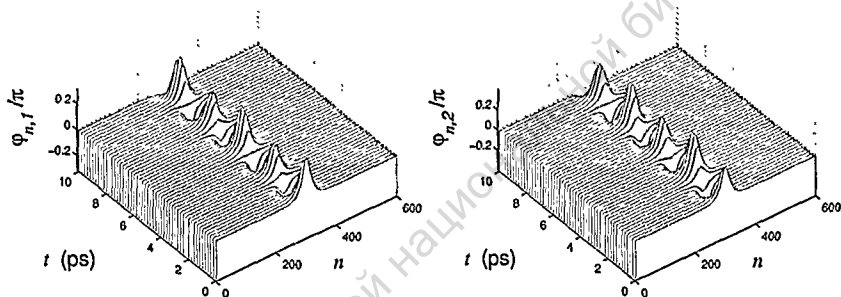


Рис. 7: Решение, соответствующее локализованным нелинейным колебаниям – бризерам. Параметры начального условия:  $s = 0.6$ ,  $r = 0$ ,  $\varepsilon = 0.1$ ; AT цепь, но начальные условия соответствуют A-цепи

Все полученные решения имеют частоты в щели ИК-спектра, т.е. они соответствует длинноволновым бризерам.

В случае слабой связи между цепями возможна реализация режима, который соответствует периодическому блужданию бризера между цепями:

$$\varphi_{n,1} = \sqrt{\varepsilon N} \frac{\cos(\theta) \sin \left( q\sqrt{\varepsilon na} + t(\sqrt{\gamma_1} - \varepsilon\sqrt{\gamma_1}[\Omega - \beta]) + \delta_1 \right)}{\operatorname{ch} \left( q_1 (\sqrt{\varepsilon na} - V\varepsilon\sqrt{\gamma_1 t}) \right)},$$

$$\varphi_{n,2} = \sqrt{\varepsilon N} \frac{\sin(\theta) \sin \left( q\sqrt{\varepsilon na} + t(\sqrt{\gamma_1} - \varepsilon\sqrt{\gamma_1}[\Omega - \beta]) + \delta_2 \right)}{\operatorname{ch} \left( q_2 (\sqrt{\varepsilon na} - V\varepsilon\sqrt{\gamma_1 t}) \right)},$$

где  $\beta = \frac{\eta_1}{2C_1}$ ,  $V = -\frac{\varepsilon a_1 q}{4C_1}$ ,  $q_1^2 = \frac{C_1 N \cos^2 \theta}{8\varepsilon a_1}$ ,  $q_2^2 = \frac{C_1 N \sin^2 \theta}{8\varepsilon a_1}$ ,  $\Omega = \frac{N}{32} - \frac{\varepsilon a_1}{C_1} q^2$ ,  $N = 128\beta k$ ,  $\delta_1, \delta_2$  – характеризуют сдвиги фазы колебаний;  $\theta$  выражается через кусочно-линейные функции и зависит от параметра  $\eta_1$ , который отвечает за связь между

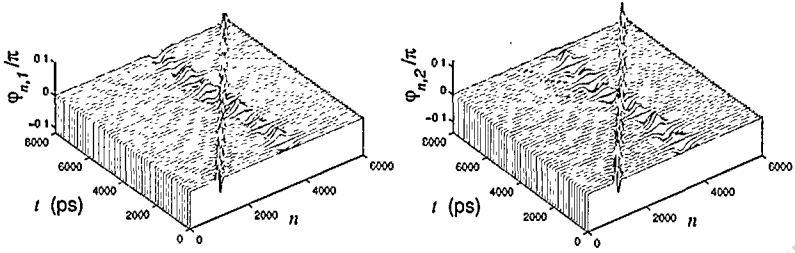


Рис. 8: Столкновение двух синфазных бризеров (параметры:  $s_1 = 0.6$ ,  $r_1 = 0.0$  и  $s_2 = 0.6$ ,  $r_2 = 1.0$ )

цепями. Исследования также показали, что для обеспечения подобного поведения системы достаточно уменьшить параметр связи между цепями в два раза по сравнению с верхней оценкой. Данное решение описывает два динамических режима: обмен энергией между цепями ( $k < 1$ ), реализованный через бризеры, и локализацию энергии на одной из цепей ( $k > 1$ ). В численных исследованиях учитывались до 3000 пар оснований. В зависимости от величины параметра  $k$  получены различные зависимости для энергии двух цепей. Конкретные результаты приведены для значения параметра связи между цепями  $\eta_1$ , на порядок меньшего его верхней оценки  $C_{12}$  (рис.9).

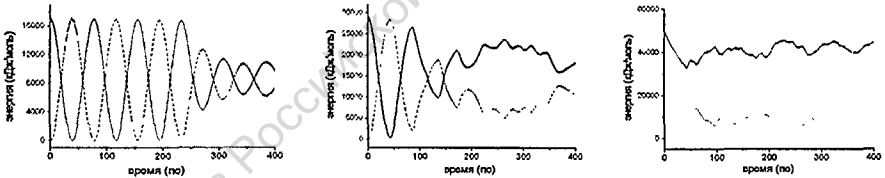


Рис. 9: Обмен энергией между двумя цепями при различных значениях параметра  $k$ : 0.2; 0.6; 2.0. Сплошная линия соответствует энергии первой цепи, штриховая – энергии второй цепи. Полная энергия системы сохраняется. Значения параметров:  $q = 3.14$ ,  $\varepsilon = 0.1$ , число пар оснований -  $n=2000$ .

С увеличением значения параметра  $k$  перенос энергии становится менее выраженным, исчезая при  $k > 1$ , когда энергия остается локализованной на возбужденной цепи. При этом на больших временах энергии обеих цепей оказываются близкими по величине, так что происходит обмен лишь малыми их долями. В этом случае также происходит распад бризера на серию более узких, но высокоамплитудных бризеров. Если же параметр  $\eta_1$  соответствует его верхней оценке, то энергия, сообщенная одной из цепей, перераспределяется практи-

чески поровну между обеими цепями, и наблюдаемое поведение в этом случае согласуется с решением типа спаренного бризера. Все эти результаты справедливы и в случае коллективных периодических волн.

В Заключении сформулированы основные результаты, полученные в диссертации.

## ВЫВОДЫ

1. Предложенная двухцепочечная модель молекулы ДНК позволяет исследовать нелинейные локализованные возмущения солитонного типа, такие как топологические солитоны и бризеры.

2. На основе разрабатываемой модели рассчитан полный спектр нелинейных элементарных возбуждений двойной спирали ДНК и проанализированы изменения их динамических характеристик при наличии температурного воздействия.

3. В рассматриваемой асимметричной модели двойной спирали ДНК могут существовать четыре типа топологических солитонов, описывающих раскрытие двойной спирали ДНК. В неоднородной цепи характер движения солитона зависит от последовательности пар оснований в молекуле. В цепи со случайной неоднородной последовательностью пар оснований время жизни солитона достаточно для прохождения нескольких сотен пар оснований, что предопределяет его возможную роль в раскрытии двойной спирали. Солитоны устойчивы по отношению к тепловым колебаниям в цепи; следовательно, учет реальной температуры не изменяет сделанного выше вывода.

4. Проведено аналитическое исследование модели двойной спирали ДНК в комплексных переменных с использованием техники многомасштабных разложений. В результате получена система двух связанных нелинейных уравнений типа нелинейного уравнения Шредингера. Показано, что в молекуле ДНК могут существовать устойчивые локализованные нелинейные колебания – бризеры. Получено аналитическое решение в виде нелинейного возбуждения, описывающего малоамплитудные колебания в пространственно локализованной области. Для крутильных колебаний нуклеотидных оснований существуют более выгодная для формирования локализованных возбуждений синфазная конфигурация и менее выгодная – противофазная.

5. При помощи техники, использующей негладкие базисные функции, описан динамический режим, в котором реализуется полный обмен энергией между цепями двойной спирали. Такой режим может быть реализован посредством кооперативных волн различной длины, а также "блуждающего бризера" – локализованного нелинейного возбуждения с колебательными степенями свободы.

Сформулированы условия, определяющие переход: "энергообмен–локализация энергии".

6. Полученные в работе результаты могут быть использованы для дальнейшего исследования подвижности молекулы ДНК на основе более детальных моделей. Продемонстрировано соответствие аналитических решений с результатами численного моделирования.

#### **Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:**

1. Ковалева Н.А., Савин А.В., Маневич Л.И., Кабанов А.В., Комаров В.М., Якушевич Л.В. Топологические солитоны в неоднородной молекуле ДНК // Высокмолекулярные соединения. 2006 г.- Vol. 45, N. 2 стр.1-19.

2. Ковалева Н.А. Особенности нелинейной динамики топологических солитонов в ДНК, вызванные структурными неоднородностями // XI том межвузовского тематического сборника научных трудов "Физико-химия полимеров: Синтез, свойства и применение" под ред. Горелова И.П., Никифорова В.А., Сб. науч. тр.- Тверь: Твер. гос. ун-т, 2005. Вып. 11. 264 с. стр. 167-172.

3. Ковалева Н.А., Маневич Л.И., "Нелинейные низкочастотные возбуждения в молекуле ДНК XII том межвузовского тематического сборника научных трудов "Физико-химия полимеров: Синтез, свойства и применение" под ред. Горелова И.П., Никифорова В.А., Сб. науч. тр.- Тверь: Твер. гос. ун-т, 2005. Вып. 12. 264 с. стр.

4. Kovaleva N.A., Manevich L.I., Localized nonlinear oscillation of DNA molecule // 8th conference on Dynamical Systems-Theory and Applications. Proceedings. Eds. J.Awrejcewicz, D. Sendkowski, J.Mrozowski. 2005.-pp.103-110.

5. Ковалева Н.А., Маневич Л.И. Локализованные нелинейные колебания молекулы ДНК // Сборник научных трудов конференции "Математика. Компьютер. Образование." под ред. Г.Ю. Ризниченко, Москва-Ижевск, 2005г. вып. 12, том 3, стр. 852.

6. Ковалева Н.А., Маневич Л.И. Локализованные нелинейные колебания молекулы ДНК // Тезисы докладов 12-ой международной конференции "Математика. Компьютер. Образование." г.Пушино. 2005. стр. 189.

7. Ковалева Н.А., Маневич Л.И. Моделирование динамики нелинейных волн (солитонов и бризеров) в молекуле ДНК // Тезисы докладов Санкт-Петербургской конференции молодых ученых "Современные проблемы науки о полимерах". Санкт-Петербург 2005, стр.57.

8. Ковалева Н.А., Маневич Л.И. Локализованные нелинейные возбуждения в молекуле ДНК //Тезисы докладов Научной конференции отдела полимеров и композиционных материалов ИХФ РАН "Полимеры 2005" Звенигород 2005.

стр. 46.

9. Nonlinear twist dynamics of DNA macromolecule // The Abstract of 5-th Intern.Symp. "Molecular Mobility and Order in Polymer Systems". S.-Pb.: 2005.-P.025

10. Nonlinear twist dynamics of DNA macromolecule // The Abstract of XXXIII-th Summer School-Conference "Advanced Problems in Mechanics"APM-2005. S.-Pb.: 2005.-P.56.

11. Kovaleva N.A., Manevitch L.I, Savin A.V., Localized nonlinear oscillations of DNA macromolecule // The Abstracts of European Polymer Congress-2005.-Moscow:2005.-P.209.

12. Kovaleva N.A., Manevitch L.I. Localizes nonlinear oscillation of DNA molecule // The Book of Abstracts of 8-th conference on Dynamics Systems - Theory and Application.- Lodz.- Poland.-2005. P.58.

13.Ковалева Н.А., Маневич Л.И. Закономерности межцепного обмена энергией и переход к её локализации в ДНК // Тезисы докладов научная конференция отдела полимеров и композиционных материалов ИХФ РАН "Полимеры 2006"Звенигород.-:2006.-стр.18.

14. Kovaleva N.A., Manevitch L.I, Energy exchange in DNA helix // The Abstracts of XXXIV-th Summer School-Conference "Advanced Problems in Mechanics"APM-2006. S.-Pb.: 2006.-P.52.

15.Ковалева Н.А., Маневич Л.И.. Локализация энергии и межцепной обмен в молекуле ДНК // XIII Симпозиум по межмолекулярному взаимодействию и конформациям молекул. Санкт-Петербург. 2006.



Для заметок

Из фондов Российской национальной библиотеки

Для заметок

Из фондов Российской национальной библиотеки

Из фондов Российской национальной библиотеки

---

Заказ № 80/11/06 Подписано в печать 09.11.2006 Тираж 100 экз. Усл. п.л. 1

---



ООО "Цифровичок", тел. (495) 797-75-76; (495) 778-22-20  
[www.cfr.ru](http://www.cfr.ru); e-mail: [info@cfr.ru](mailto:info@cfr.ru)

2006 А  
23730

№ 2 37 30

Из фондов Российской национальной библиотеки