

На правах рукописи

ХАМЗИН САЛАВАТ РИФОВИЧ

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ НЕЛИНЕЙНЫХ
УЕДИНЕННЫХ ВОЛН В НЕОДНОРОДНЫХ
ПОЛИМЕРНЫХ ЦЕПОЧКАХ**

Специальность 05.13.18 - Математическое моделирование,
численные методы и комплексы программ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Уфа – 2011

Работа выполнена на кафедре теоретической физики физико-технического
института ФГБОУ ВПО "Башкирский государственный университет"

Научный руководитель:– канд. физ.-мат. наук, доцент
ЗАКИРЬЯНОВ Фарит Кабирович.

Официальные оппоненты:–

доктор физ.-мат. наук, профессор
КИСЕЛЕВ Олег Михайлович
(Институт математики с вычислительным центром УНЦ РАН г. Уфа);

доктор физ.-мат. наук,
САВИН Александр Васильевич
(Институт химической физики им.
Н.Н.Семенова РАН г. Москва).

Ведущая организация:– Институт биофизики клетки РАН, г. Пущино.

Защита состоится « 21 » декабря 2011 г. в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д. 212.288.06 при ФГБОУ ВПО «Уфимский государственный авиационный технический университет» по адресу: 450000, г. Уфа, Республика Башкортостан, ул. К. Маркса, д. 12, корп. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Уфимского государственного авиационного технического университета.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2011 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор физ.-мат. наук, профессор

БУЛГАКОВА Г. Т.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы.

Работа посвящена математическому и компьютерному моделированию внутренней подвижности полимерных объектов и разработке программного комплекса для моделирования динамики нелинейных уединенных волн в неоднородных макромолекулярных цепях. Фундаментальные исследования в данной области подразумевают построение адекватной микроскопической структуры системы, с учетом ярко выраженной иерархии взаимодействий, анизотропии и гибкости макромолекулярных цепей, в которых значительную роль играет ангармонизм. Особое внимание уделяется термодинамическим аспектам функционирования в средах, прохождению различных физико-химических процессов. Исследования основываются на уже известной из эксперимента информации о внутреннем строении молекул, различных межатомных и межмолекулярных взаимодействиях.

Развитие современных компьютерных технологий позволяет решать научные и фундаментальные проблемы, используя эффективные вычислительные методы. Методы математического моделирования предоставляют возможность изучать объекты, состоящие из огромного числа частиц, обладающих множеством параметров и условий. Актуальным на сегодняшний день является изучение наноструктурных объектов, таких как различные полимеры (полиэтилен, политетрафторэтилен, фуллерены, белки, дезоксирибонуклеиновые кислоты (ДНК), рибонуклеиновые кислоты (РНК) и т.д.). Исследования в данных областях подразумевают изучение внутренней структуры соединений и описание их функциональных свойств.

В ходе описания реальных систем (макромолекул) необходимо учитывать явления, связанные с наличием границ, других степеней свободы, диссипации и малых физических возмущений со стороны окружающих тел (полная изоляция невозможна). В большинстве случаев возникает необходимость приблизить нелинейные уравнения к "реальности", дополнив их слагаемыми, учитывающими реальные условия протекания изучаемого процесса. Для описания реальных систем могут быть существенны даже неустойчивые уединенные волны, если время их жизни велико по сравнению со временем, характерным для исследуемого явления.

Аналитические исследования в области нелинейных динамических систем хорошо разработаны только для одномерных систем с малым набором параметров. Поэтому актуальным направлением является разработка численных методов математического моделирования для изучения более сложных систем, охватывающих несколько степеней свободы. Методы математического моделирования являются своего рода связующим звеном между чисто теоретическими аналитическими методами и натурным экспериментом. В нелинейной физике полимеров такой подход активно используется многими авторами:

Л.В. Якушевич, А.В. Савин, Л.И. Маневич, Дж. Гаета, М. Салерно, Д. Хенниг, Ж.Ф.Р. Ачилла и т.д.

Целью диссертационной работы является разработка вычислительного метода и комплекса проблемно-ориентированных программ и их практическое применение для математического моделирования физических аспектов взаимосвязи функциональных свойств и вторичной структуры неоднородных полимерных молекул.

Реализация поставленной цели включала в себя решение следующих задач:

- моделирование нелинейных уединенных волн на различных моделях молекулы ДНК с искусственными и реальными последовательностями оснований;
- моделирование различных процессов конформационных подвижностей и конформационных состояний молекулы ДНК;
- моделирование процессов транскрипции одного и нескольких генов.

Научная новизна работы заключается в следующем:

- эффективный вычислительный метод для исследования динамики нелинейных возмущений в различных *неоднородных* полимерах;
- в рамках разработанной численной методики установлено, что в сильно неоднородной модели молекулы ДНК могут распространяться нелинейные локализованные возбуждения солитонного типа;
- впервые проведено численное моделирование динамики уединенных волн в случае, когда начальное импульсное возбуждение (взятое в виде «колоколообразного» профиля) задается в различных местах промоторной области гена, с последующим затуханием волны в одной из трех функциональных областей, или полным прохождением всего участка цепи ДНК (гена) без потерь энергии и скорости волны;
- впервые проведено численное моделирование процесса транскрипции для реальных генов прокариот и эукариот в рамках теории нелинейных волн.

На защиту выносятся следующие положения:

- вычислительный метод и комплекс проблемно-ориентированных программ для исследования динамики топологических солитонов в макромолекулярных цепях в зависимости от параметров цепи и параметров начального возбуждения;
- результаты численного моделирования нелинейных уединенных волн в неоднородных полинуклеотидных цепочках;
- результаты проведенного имитационного моделирования процесса транскрипции ДНК в терминах распространения нелинейных возмущений.

Методы исследования. Поставленные в работе задачи решались с использованием методов математического моделирования и численного решения дифференциальных уравнений. Основные результаты в диссертации получены при проведении вычислительного эксперимента. В основе численного метода поиска солитонного решения лежит нахождение условного минимума для лагранжиана системы.

Найденные точки минимума служат начальными точками для решения системы уравнений движения. Решалась система дифференциальных уравнений второго порядка (задача Коши). Интегрирование уравнений движения проводилось с помощью неявного метода Розенброка 2-го порядка точности.

Достоверность полученных результатов и выводов диссертационной работы обуславливаются использованием современных методов математического моделирования и теоретической физики, подтверждается сравнением полученных результатов с ранее известными теоретическими и экспериментальными работами.

Теоретическая и практическая ценность работы. Учёт неоднородности и сложной геометрической структуры молекулы ДНК позволил приблизиться к более полному описанию нелинейных свойств макромолекулы, связанных с её конформационной подвижностью. В компьютерном эксперименте показана возможность распространения нелинейных уединённых волн в сильно неоднородных системах. Разработанные программные продукты позволяют моделировать некоторые процессы функционирования молекулы ДНК.

Апробация работы. Основные результаты, приведенные в работе, докладывались и обсуждались на следующих научных конференциях, семинарах и школах-семинарах: V, VI региональная школа конференция для студентов, аспирантов и молодых ученых по математике, физике и химии, 2005, 2006 – г. Уфа; Международная Уфимская зимняя школа – конференция по математике и физике для студентов, аспирантов и молодых ученых, 2005 – г. Уфа; Всероссийская школа-конференция для студентов, аспирантов и молодых ученых "Фундаментальная математика и её приложения в естествознании", 2007, 2008 – г. Уфа; Четырнадцатая Всероссийская научная конференция студентов-физиков и молодых ученых (ВНКСФ-14), 2008 – г. Уфа-Екатеринбург; Международная школа-конференция для студентов, аспирантов и молодых ученых "Фундаментальная математика и её применение в естествознании", 2009, 2010 – г. Уфа; X, XI Всероссийская молодёжная школа-семинар по проблемам физики конденсированного состояния вещества (СПФКС-10, 11), 2009, 2010 – г. Екатеринбург; Шестнадцатая, семнадцатая международная конференции "Математика, Компьютер, Образование", 2009, 2010 – г. Дубна.

Публикации. Основные материалы диссертационной работы опубликованы в 17 работах, в том числе 3 опубликованные статьи в изданиях, рекомендованных ВАК, 11 – в материалах и трудах конференций, 3 – свидетельства об официальной регистрации программного продукта.

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, пяти разделов, заключения, списка литературы. Объем диссертации составляет 137 страниц основного машинописного текста, включая: 53 рисунка, 3 таблицы, список литературы из 116-ти наименований.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель работы и защищаемые научные положения, отмечена научная новизна и теоретическая ценность полученных результатов. Даны сведения о структуре и содержании диссертации.

Во первой главе диссертации проведен обзор работ, посвященных математическому моделированию динамики полимеров, как линейных, так и имеющих более сложную структуру, таких как фуллерены и нанотрубки. Наибольший интерес вызывают процессы в неоднородных полимерных цепочках, в частности, в молекуле ДНК. Дано краткое описание различных типов моделей, использующих для исследования методы молекулярного моделирования.

Во второй главе формулируются основные принципы и методы проведения численного моделирования сформулированных задач. Проводится описание комплекса проблемно-ориентированных программ, в котором, в качестве примера сложных неоднородных полимерных цепочек, рассматриваются три гетерогенные модели молекулы ДНК.

В первом параграфе рассматривается дискретная модель В-формы молекулы ДНК. Плоская модель ДНК представляет собой две параллельные цепочки, расстояние между которыми равно h (рисунок 1). Для удобства описания модели левой цепи будем приписывать индекс 1, а правой 2.

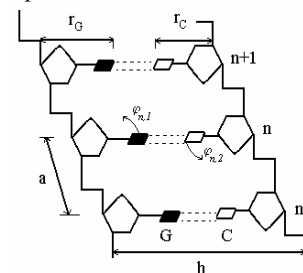


Рисунок. 1 – Фрагмент двойной спирали ДНК, состоящей из трех пар оснований. Расстояние между основаниями вдоль цепи a , расстояние между цепями h .

В данной модели основания совершают вращение вокруг оси цепочки и всегда остаются перпендикулярными ей, и соответственно этому: $\varphi_{n,1}$ – угол поворота n -го основания первой цепочки, $\varphi_{n,2}$ – угол поворота n -го основания второй цепочки. В литературе такие модели принято называть Y-моделями. Функция Гамильтона двойной цепи для данной модели:

$$H = \sum_{n=1}^N \left[\frac{1}{2} I_{n,1} \dot{\varphi}_{n,1}^2 + \frac{1}{2} I_{n,2} \dot{\varphi}_{n,2}^2 + \varepsilon_{n,1} \sin^2 \frac{\varphi_{n+1,1} - \varphi_{n,1}}{2} + \varepsilon_{n,2} \sin^2 \frac{\varphi_{n+1,2} - \varphi_{n,2}}{2} + \gamma \dot{\nu} + V_{\alpha\beta}(\varphi_{n,1}, \varphi_{n,2}) + V_h(\varphi_{n,1}, \varphi_{n,2}) \right]. \quad (1)$$

Опишем слагаемые, входящие в функцию Гамильтона (1): первое и второе слагаемое описывают кинетическую энергию n -х пар основания ($I_{n,1}$ – момент

инерции n -го основания первой цепи; $I_{n,2}$ – момент инерции n -го основания второй цепи, точкой обозначено дифференцирование по времени t , N – количество звеньев в цепи. Основания двойной цепи обозначим индексами α и β (где $\alpha\beta=AT, TA, CG, GC$). За взаимодействие соседних пар оснований вдоль цепочек отвечают третий и четвертый член. Здесь параметр $\varepsilon_{n,i}$ характеризует энергию взаимодействия n -го основания с $(n+1)$ -м основанием i -й цепи ($i=1,2$). Пятое слагаемое учитывает вязкость в среде, в которой находится молекула ДНК (γ – коэффициент вязкости, v – скорость уединенной волны). Шестое слагаемое описывает энергию взаимодействия между связанными парами оснований цепочек, соответственно четыре типа пар оснований AT, TA, CG, GC .

Во втором параграфе рассматривается дискретная "композитная" модель B -формы молекулы ДНК. Данная усовершенствованная плоская Y -модель обеспечивает более реалистичное описание молекулы ДНК, позволяя, таким образом, изучить вклад сахаро-фосфатной группы в конформационную динамику макромолекулы и, соответственно, более подробно изучить ряд фундаментальных процессов функционирования ДНК – транскрипцию и репликацию.

Лагранжиан данной модели имеет следующий вид:

$$L = \sum_{n=1}^N \sum_{i=1}^2 \left\{ \frac{1}{2} I_{s-ph} \dot{\varphi}_{n,i}^2 + \frac{1}{2} I_{bases,i} \left[\dot{\varphi}_{n,i}^2 + 2(1 + \alpha \cdot \cos(\varphi_{n,i})) \dot{\varphi}_{n,i}^2 + \right. \right. \quad (2)$$

$$\left. \left. + (1 + 2\alpha \cos(\varphi_{n,i}^2) + \alpha^2) \dot{\vartheta}_{n,i}^2 \right] - \gamma \dot{v} - V_t - V_s - V_p - V_h \right\},$$

Соответственно здесь: I_{s-ph} – момент инерции сахаро-фосфатной группы, $I_{bases,i}$ – момент инерции азотистого основания для каждой из цепочек; $\alpha = \frac{R}{d_{bs} + r}$; R – радиус сахаро-фосфатной группы; d_{bs} – расстояние от центра основания до соответствующего сахаро-фосфатного остова; r – радиус азотистого основания; $\varphi_{n,i}$ – угол поворота n -го основания в i -ой цепочке, $\vartheta_{n,2}$ – угол поворота n -ой сахаро-фосфатной группы в i -ой цепочке. Потенциалы, входящие в уравнение: V_t – потенциал торсионного взаимодействия между сахаро-фосфатными группами на одной цепи; V_s – потенциал стэкинг-взаимодействия между соседними основаниями одной цепи; V_p – потенциал парного взаимодействия между комплементарными основаниями двух цепочек; V_h – потенциал спирального взаимодействия между нуклеотидами двойной спирали.

В третьем параграфе рассматривается трехмерная модель, состоящая из двух полимерных квазипериодических цепочек, закрученных вокруг общей оси, образующих, таким образом, двойную спираль. Каждая из цепочек состоит из мономеров (нуклеотидов), соответствующих химической структуре молекулы ДНК. Мономер образован из сахаро-фосфатного остова и азотистого основания. В рамках модели учитываются деформации валентной связи и валентных углов. Каждое звено в цепи (нуклеотид) может совершать поперечные, продольные и угловые смещения относительно положения равновесия.

Наряду с этим учитывается поворот азотистого основания относительно сахаро-фосфатного остова (рисунок 2).

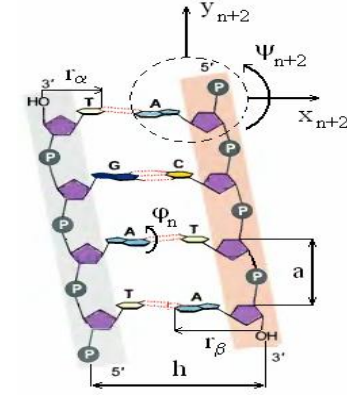


Рисунок 2 – Фрагмент двойной спирали ДНК, состоящей из четырех пар оснований. Расстояние между основаниями вдоль цепи a , расстояние между цепями h , r_α и r_β – расстояние от центра масс основания до сахаро-фосфатного остова в первой и второй цепочках соответственно.

Функцию Гамильтона двойной цепочки для данной модели молекулы ДНК удобнее всего записать в виде:

$$H_{модели} = H_{мономера} + H_{азот.о.} \quad (3)$$

Первое слагаемое $H_{мономера}$ учитывает энергию движения и взаимодействия отдельных звеньев (мономеров) цепи:

$$H_{мономера} = \sum_{n=1}^N \left[\frac{1}{2} M_{n,i} \left[\dot{x}_{n,i}^2 + \dot{\psi}_{n,i}^2 (R_0 + x_{n,i})^2 + \dot{y}_{n,i}^2 \right] + V(\rho_{n,i}) + V(\theta_{n,i}) + \gamma \dot{v} \right], \quad (4)$$

где $M_{n,i}$ – масса нуклеотида, складывается из массы сахаро-фосфатной группы (167.66×10^{-27} кг.) и массы одного из четырех азотистых оснований m_α ; R_0 – радиус спирали; x_n, y_n, ψ_n – соответственно поперечное, продольное и угловое смещения n -го в i -ой цепи звена (точкой обозначено дифференцирование по времени t); $\rho_{n,i}(x_{n,i}, y_{n,i}, \psi_{n,i})$ – длина n -ой валентной связи для i -ой цепи; $\theta_{n,i}$ – значение n -го валентного угла для i -ой цепи ($i = 1, 2$). Первое слагаемое уравнения (4) описывает кинетическую энергию n -го мономера цепи, второе слагаемое это потенциал валентной связи, а третий член описывает энергию деформации валентного угла.

Второе слагаемое $H_{азот.о.}$ отвечает за взаимодействие азотистых оснований, входящих в состав нуклеотида, между собой в цепочках:

$$H_{азот.о.} = \sum_{n=1}^N \left[\frac{1}{2} I_{n,1} \dot{\varphi}_{n,1}^2 + \frac{1}{2} I_{n,2} \dot{\varphi}_{n,2}^2 + \varepsilon_{n,1} \sin^2 \frac{\varphi_{n+1,1} - \varphi_{n,1}}{2} + \varepsilon_{n,2} \sin^2 \frac{\varphi_{n+1,2} - \varphi_{n,2}}{2} + \right. \quad (5)$$

$$\left. + V_{стип}(\varphi_{n,1}, \varphi_{n,2}) + V_{\alpha\beta}(\varphi_{n,1}, \varphi_{n,2}, \psi_{n,1}, \psi_{n,2}, y_{n,1}, y_{n,2}) + V_p(\varphi_{n,1}, \varphi_{n,2}, \psi_{n,1}, \psi_{n,2}, x_{n,1}, x_{n,2}) \right].$$

Здесь $\varphi_{n,i}$ – угол поворота n -го основания в i -ой цепочке, $V_{\text{спир}}$ описывает спиральное взаимодействие между азотистыми основаниями; $V_{\alpha\beta}$ – парное взаимодействие между противоположными азотистыми основаниями первой и второй цепочки; слагаемое (V_p) описывает энергию взаимодействия соседних оснований в одной цепи.

В четвертом параграфе изложена методика нахождения численных решений на дискретных неоднородных моделях макромолекул.

Решается система дифференциальных уравнений второго порядка (задача Коши):

$$I_{n,1} \frac{d^2 \varphi_{n,1}}{dt^2} = -\frac{\partial H(\varphi_{n,1}, \varphi_{n,2})}{\partial \varphi_{n,1}}; I_{n,2} \frac{d^2 \varphi_{n,2}}{dt^2} = -\frac{\partial H(\varphi_{n,1}, \varphi_{n,2})}{\partial \varphi_{n,2}}. \quad (6)$$

Решение уравнений движения (6) проводится при помощи неявного метода Розенброка 2-го порядка.

Решение системы уравнений движения (6) ищется в виде бегущей волны с постоянным профилем $\varphi_{n,1}(t) = \varphi_1(\xi)$, $\varphi_{n,2}(t) = \varphi_2(\xi)$, $\xi = na - vt$, где v – скорость волны.

Начальными точками для решения системы уравнений движения служат значения переменных, полученных в результате поиска условного минимума для лагранжиана системы, с соответствующими граничными условиями:

$$-\bar{L}^2 \rightarrow \min_{\varphi_{2,i} \dots \varphi_{N-1,i}} : \varphi_{1,1} = \varphi_{-\infty,1}, \varphi_{1,2} = \varphi_{-\infty,2}, \varphi_{N,1} = \varphi_{\infty,1}, \varphi_{N,2} = \varphi_{\infty,2}. \quad (7)$$

Ввиду наличия двух цепочек в макромолекуле ДНК, солитонное решение задачи можно охарактеризовать топологическим зарядом $\mathbf{q} = (q_1, q_2)$, где $q_i = (\varphi_{\infty,i} - \varphi_{-\infty,i})/2\pi$ ($i = 1, 2$) является целым числом ($q_i = 0, \pm 1, \pm 2 \dots$).

Поиск условного минимума задачи (6) проводится методом сопряженных градиентов (или методом Флетчера – Ривса) с граничными условиями в зависимости от профиля начального спуска. Численное решение этой задачи позволяет найти все солитонные решения (уединенные волны постоянного профиля). Отсутствие таких решений при каких-либо параметрах системы или начального возбуждения означает невозможность движения солитона при данных параметрах.

В численном эксперименте рассматривался диапазон скоростей $0 \leq s < 1$, где $s = v/v_0$ – безразмерная скорость (v_0 – скорость звука в ДНК). Экспериментальные данные, полученные, в том числе и спектральными методами, дают некоторый разброс значений скорости звука в ДНК (1890-3500 м/с). В настоящей работе принимаем значение 2169.7 м/с, как наиболее распространенное значение в литературе.

В пятом параграфе проводится описание разработанного комплекса программ. В комплекс программ входят три программных модуля: "Численное исследование динамики уединенных волн на плоской модели молекулы ДНК", "Численное исследование динамики уединенных волн на трехмерной спираль-

ной модели молекулы ДНК", "Исследование динамических свойств уединенных волн на гетерогенной «композиционной» модели молекулы ДНК", написанных на языке программирования Object Pascal, в среде программирования Borland Delphi 7. Программный комплекс предоставляет возможность исследования различных характеристик возбуждаемых волн в зависимости от параметров: скорости волны, коэффициентов междоузельного взаимодействия, топологии возбуждаемых волн, коэффициента вязкости среды, кинетических параметров азотистых оснований.

В третьей главе на основе разработанного комплекса проблемно-ориентированных программ проведено математическое моделирование динамики уединенных волн в модели молекулы ДНК, описывающих различные процессы функционирования макромолекулы.

В первом параграфе проведено моделирование динамики уединенных волн в случае, когда начальное импульсное возбуждение можно задать в любом месте двойной цепочки. Первое импульсное возбуждение взято в виде:

$$\varphi_{n,i} = \frac{1}{\cosh(\mu(n-f))} \pi q_i, \quad i=1,2 \quad (8)$$

где f – параметр, который задает место начального возбуждения (зависит от n), μ – изменяемый параметр (с увеличением параметра ширина начального возбуждения увеличивается), q – параметр, определяющий топологию солитона..

В таком виде (8) данное возбуждение быстро затухает со временем, но если множитель πq_i заменить на $2\pi q_i$, то при определенных соотношениях параметров, задающих скорость уединенной волны (s) и коэффициент кооперативности (g), данное возбуждение становится устойчивым 2π -кинком, то есть аналогичным возбуждению $\varphi_{n,i} = [1 + \text{th}(\mu(n-f))] \pi q_i$ (рисунок 3).

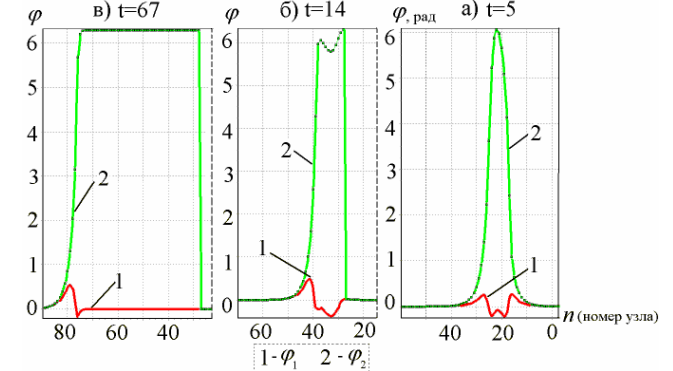


Рисунок 3 – Динамика возбуждения и прохождения по цепи уединенной волны топологии $q=(0, 1)$. Солитон движется справа налево.

В качестве начального импульсного возбуждения изучены еще два вида «колоколообразного» профиля для уединенных волн:

$$\varphi_{n,i} = \frac{1}{(1 + e^{-\mu(n-f)})} \pi q_i, \quad \varphi_{n,i} = \frac{1}{(1 + (\mu(n-f))^2)} \pi q_i, \quad i = 1, 2 \quad (9)$$

Расчеты показали, что со временем данные два вида возбуждения затухают. То есть, волны с таким профилем могут существовать, но лишь на небольших участках цепи (200-400 звеньев). С увеличением амплитуды этих начальных возмущений они ведут себя аналогично рассмотренному выше.

Таким образом, в рамках модели уединенные волны можно возбуждать не только задавая «кинковые» начальные условия, но и начальные условия в виде «колоколообразных» импульсов. Заметим также, что с точки зрения биологического значения решения не обязательно должны быть «настоящими» солитонами, распространяющимися без дисперсии и не меняющими формы – достаточно лишь, чтобы они были устойчивы на относительно длинных пространственных и временных интервалах, соответствующих тому или иному гену.

Во втором параграфе проводится численное исследование зависимости энергии и ширины устойчивых солитонов (2π -кинка) от различных параметров азотистых оснований для различных топологий в изолированной однородной модели двойной полимерной цепи ДНК.

Увеличение расстояния от центра масс основания до сахаро-фосфатного остова r , момента инерции основания I , коэффициента взаимодействия связанных оснований соседних цепочек k , параметра кооперативности g (коэффициент взаимодействия между соседними основаниями одной цепи.), безразмерной скорости s приводит к увеличению энергии возбуждаемой волны. Ширина солитона уменьшается с увеличением параметров r и k , но, увеличивается и достигает некоторого постоянного значения при увеличении значений параметров I , g , s .

В третьем параграфе исследована зависимость энергии уединенных волн (топологий $(1, 0)$, $(0, 1)$, $(1, 1)$ и $(1, -1)$) от коэффициента вязкости и скорости волны на модели с неоднородной последовательностью азотистых оснований.

Проведено моделирование динамики прохождения уединенной волны через границу раздела между двумя областями двойной цепи, состоящими из различных пар оснований. Дискретная модель молекулы ДНК в виде B -формы составлена таким образом, что половина цепи состоит из пары AT оснований, а вторая из GC оснований. В ходе численного эксперимента было установлено, что при переходе солитона из одной части (AT) цепи в другую её часть (GC) изменяется энергия солитона. При переходе солитона $AT \rightarrow GC$ его энергия уменьшается, а при переходе $GC \rightarrow AT$ энергия увеличивается. Это связано с тем, что пара AT стабилизируется двумя водородными связями, а пара GC – тремя водородными связями.

В четвертой главе на основе разработанной трехмерной модели молекулы ДНК проведено моделирование динамики уединенных волн.

Найдены устойчивые конформационные состояния в модели двойной спирали молекулы ДНК, решалась задача на минимум потенциальной энергии одного звена цепи (нуклеотида):

$$E \rightarrow \min H, \quad (10)$$

$\Delta\psi, \Delta h, \Delta y$

где H функция Гамильтона, кинетическая энергия равна нулю. Анализ рассматриваемой трехмерной модели показывает, что двойная спираль имеет по крайней мере два устойчивых конформационных состояния: основное (начальное) состояние, соответствующие B -форме молекулы ДНК, и более высокое по энергии состояние, соответствующие метастабильной A -форме.

В первом параграфе моделировалась торсионная динамика нелинейных волн на трехмерной модели молекулы ДНК.

В рассматриваемой модели, изменения в углах поворота азотистых оснований сопровождаются также изменениями в геометрическом расположении всех нуклеотидов как целого звена цепи. То есть для трехмерной модели, волны, возбужденные на углах поворота азотистых оснований, влияют на все типы движения нуклеотидов в пространстве, как и предполагалось.

Во втором параграфе проведено моделирование процесса локальной тепловой денатурации. В основе этого процесса лежит предположение о том, что локальная денатурация ДНК происходит в основном благодаря разрыву водородных связей при плавлении и разделению нитей ДНК. Локальное разделение нитей может происходить также и при сильных механических нагрузках на макромолекулу.

Показано, что на трехмерной модели можно качественно рассмотреть локальный процесс денатурации в рамках теории нелинейных волн относительно подвижности молекулы ДНК. Волна (в нашем случае кинк – имитирует механическую нагрузку на макромолекулу), возбужденная на поперечных движениях мономеров цепи, имитирует процесс распада регулярных водородных связей между комплементарными основаниями в цепочках, вследствие этого, происходит разделение (на расстояние большее радиуса водородных связей $6-9 \text{ \AA}$) друг от друга нитей ДНК.

В пятой главе на основе разработанного программного обеспечения проводится моделирование начальной стадии процесса транскрипции ДНК.

Процесс транскрипции включает три основных стадии: 1) инициацию, 2) элонгацию, 3) терминацию. Во время инициации РНК-полимераза связывается с промоторной областью молекулы ДНК. На стадии элонгации так называемая σ -субъединица отделяется от РНК-полимеразы, а остальная её часть движется вдоль ДНК и удлиняет шаг за шагом молекулу РНК. На заключительной стадии РНК-полимераза, достигнув специальной области – терминатора, отделяется от молекулы ДНК, останавливая процесс транскрипции. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что связывание РНК-полимеразы с промотором сопровождается значительным локальным возмущением конформации ДНК, которое в свою очередь перемещается вдоль цепи молекулы ДНК. Дан-

ный процесс можно интерпретировать как возбуждение нелинейной конформационной волны в регуляторных областях или промоторе гена.

Рассматривались гетерогенные модели некоторого фиксированного фрагмента молекулы ДНК, который содержит основные функциональные области, необходимые для синтеза РНК и его регуляции: промотор P , кодирующую область C и терминатор T .

В первом параграфе проведено моделирование процесса транскрипции в генах эукариот. Рассмотрен реальный ген IFNA17 (interferon, alpha 17) девятой хромосомы человека. Данный ген состоит из 981 основания, основные функциональные области представлены на рисунке 4. Первые 50 пар оснований соответствуют промоторной P области гена, последовательность нуклеотидов с 50 по 619 отвечает за кодирующую область C , области терминации T соответствуют номера пар оснований 619-981.

Рассматривая процесс в энергетическом контексте, заметим, что, каждая из областей гена характеризуется своей средней энергией водородных связей нуклеотидов. В нашем случае «энергетический спектр» гена имеет вид «впадины» (рисунок 5). Наименьшая средняя энергия связи на одну пару оснований приходится на кодирующую область ($0.843 e/N$, $N = 569$ – количество оснований в одной цепочке), самая сильная энергетическая связь в терминаторе ($0.9 e/N$, $N = 362$), на промотор приходится средняя энергия связи равная $0.853 e/N$, $N = 50$.

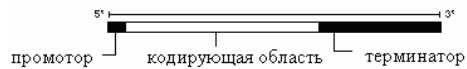


Рисунок 4 – Основные функциональные области гена IFNA17.

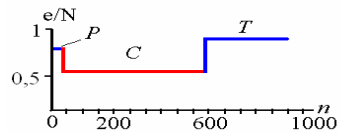


Рисунок 5 – Средняя энергия связи пар оснований нуклеотидов основных функциональных областей гена IFNA17.

В ходе численного эксперимента установлено, что волна, возбужденная в промоторе, которая приобретает профиль 2π -кинка, может либо 1) пройти границу промотора с кодирующей областью и затухнуть в кодирующей области, либо 2) может пройти промотор, всю кодирующую область и затухнуть в терминаторе. Таким образом моделируется процесс транскрипции одного гена (рисунок 5).

При возбуждении солитонов топологии $(1, 1)$ динамика таких уединенных волн характеризуется только затуханием возмущений в обеих цепочках в одной из функциональных областей ДНК, во всем диапазоне значений рассматриваемых параметров.

С топологией $(1, -1)$ наблюдались два случая поведения волны в цепочках: 1) как и в случае с топологией $(1, 1)$ возмущения, имея колоколообразный про-

филь, совместно затухали в различных областях гена; 2) в одной из цепочек волна приобретала вид 2π -кинка, в то же время возмущение в виде колоколообразного профиля в другой цепочке затухало. В последнем случае поведение волны зависело от места затухания (промотор, кодирующая область или терминатор). Если в одной из цепочек колоколообразный профиль сменялся на 2π -кинк в промоторе или кодирующей области, то пройдя несколько десятков оснований возмущение затухало (то есть солитон с топологией $(1, -1)$ полностью затухал). Если же это происходило в терминаторе, то 2π -кинк продолжал свое движение до конца цепочки.

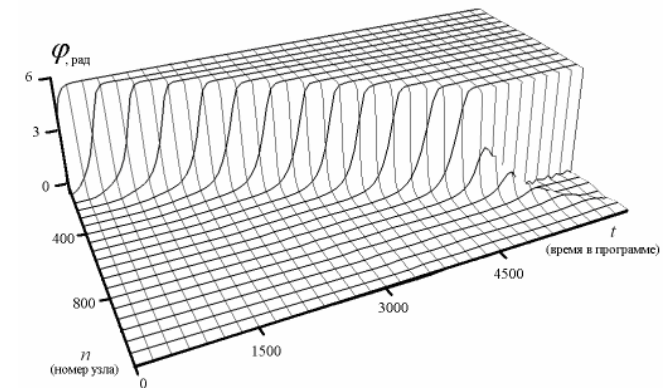


Рисунок 6 – Прохождение топологического солитона $(0, 1)$ через три функциональные области (P , C , T). В терминаторе (на 782 узле) происходит полное затухание возмущения.

В связи с этим рассмотрена динамика солитона с топологией $(1, -1)$ на двух последовательных генах. В качестве простого случая рассмотрели два идущих друг за другом одинаковых гена IFNA17. В первом гене возбуждаем солитон топологии $(1, -1)$ при следующих параметрах: $g = 53$, $s = 0.27$, $f = 10$. В кодирующей области происходит затухание «колоколообразного» профиля в первой цепочке, а во второй – возмущение сохраняет вид «колокола». Позже данная волна в терминаторе второго гена приобретает вид 2π -кинка. Следовательно, колоколообразная топология $(1, -1)$ переходит в кинковую топологию $(0, -1)$. Далее волна из терминатора первого гена попадает в промотор второго гена, проходит промотор и кодирующую область второго гена и затухает в терминаторе. Таким образом моделируется процесс транскрипции в двух последовательных генах.

Во втором параграфе проведено моделирование процесса транскрипции на моделях молекул ДНК прокариот. Так как в используемой нами базе данных для молекул ДНК прокариот не обозначены границы функциональных областей промотора и терминатора, то для определения этих областей использовались следующие критерии: промотор – 30-50 пар оснований до стартового кодона (AUG), терминатор – 30-50 пар оснований после стоп кодонов (UGA ,

UAA, UAG). В качестве исследуемых образцов были взяты две последовательности генов молекулы ДНК E.coli SE11 YP_002294012.1 и YP_002294013.1 (названия генов даны по базе данных *GenBank*). Полученные результаты качественно совпадают с описанными в предыдущем параграфе.

Существенным отличием процесса транскрипции у прокариот и эукариот является двукратное отличие в скоростях прохождения процесса транскрипции. Если у эукариот процесс транскрипции осуществлялся при скорости волны $5 \cdot 10^{-7}$ м/с на гене IFNA17, то на гене прокариот YP_002294022.1 молекулы ДНК E.coli SE11 – при скорости 10^{-6} м/с. Этот результат качественно согласуется с данными наблюдения процессов транскрипции ДНК у прокариот и эукариот: в молекулах прокариот процесс транскрипции проходит на скоростях больших, чем у эукариот.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Предложен эффективный вычислительный метод для исследования динамики нелинейных возбуждений в *неоднородных* полинуклеотидных цепочках, на основе которого разработан оригинальный комплекс проблемно-ориентированных программ для исследования динамики топологических солитонов в макромолекулярных цепях. Разработанные программы были применены для комплексного анализа внутренней подвижности двойной спирали в моделях молекулы ДНК. В вычислительном эксперименте рассматривались однородные и неоднородные последовательности в двухцепочечной молекуле ДНК, как на плоской модели, так и на трехмерной модели.

2. На основе разработанного вычислительного метода и комплекса программ методами математического моделирования получена зависимость динамики и характеристик топологических солитонов от различных параметров модели.

3. Разработаны методы математического моделирования для численного исследования динамики уединенных волн в случае, когда начальное импульсное возбуждение (взятое в виде «колоколообразного» профиля) задается в различных местах промоторной области реального гена, с последующим затуханием волны в одной из трех функциональных областей, или полным прохождением всего участка цепи ДНК (гена) без потерь энергии и скорости волны.

4. В результате вычислительного эксперимента установлено, что имитация процесса транскрипции на плоской модели и на трехмерной модели качественно совпадают. Отличие заключается в том, что на трехмерной модели можно наблюдать структурные изменения и по другим степеням свободы узлов цепи (нуклеотидов). Использование трехмерной модели имеет ряд преимуществ ввиду наличия большего числа степеней свободы, которые дают возможность более подробного изучения процесса.

ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В рецензируемых журналах из списка ВАК РФ

1. Закирьянов, Ф.К. Топологические солитоны в двухцепочечной модели ДНК / Ф.К. Закирьянов, **С.Р. Хамзин**, К.Р. Юлмухаметов // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Сер. «Математика. Физика. Химия» / Челябинск: ИЦ ЮУрГУ. – 2009. – вып. №12. – с. 8-14.
2. Закирьянов, Ф.К. Топологические солитоны в однородной асимметричной модели молекулы ДНК / Ф.К. Закирьянов, **С.Р. Хамзин** // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Сер. «Математика. Механика. Физика» / Челябинск: ИЦ ЮУрГУ. – 2010. – вып. №3. – с. 60-67.
3. Закирьянов, Ф.К. Компьютерное моделирование процесса транскрипции в дискретной модели молекулы ДНК / Ф.К. Закирьянов, **С.Р. Хамзин** // Биофизика / М.: МАИК «Наука/Интерпериодика». – 2011. – т. 56. №4. – с. 635-641.

В других изданиях

4. **Хамзин, С.Р.** Исследование колебаний полимерной цепочки методом молекулярной динамики / С.Р. Хамзин // Международная уфимская зимняя школа – конференция по математике и физике для студентов, аспирантов и молодых ученых: материалы конференции / Уфа: РИО БашГУ. – 2005. – с. 230.
5. **Хамзин, С.Р.** Численное исследование нелинейных уединенных волн в молекулярных цепочках методом молекулярной динамики / С.Р. Хамзин // VI региональная школа конференция для студентов, аспирантов и молодых ученых по математике, физике и химии : материалы конференции / Уфа: РИО БашГУ. – 2006. – с. 174.
6. **Хамзин, С.Р.** Численное исследование нелинейных уединенных волн в модели молекулы ДНК / С.Р. Хамзин // Фундаментальная математика и её приложения в естествознании. Материалы всероссийской школы-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых / Уфа: РИО БашГУ. – 2007. – с. 43.
7. **Хамзин, С.Р.** Численное исследование нелинейных уединенных волн в молекулярных цепочках методом молекулярной динамики / С.Р. Хамзин, Ф.К. Закирьянов // Фундаментальная математика и её приложения в естествознании. Материалы всероссийской школы-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых / Уфа: РИО БашГУ. – 2008. – с. 300-303.
8. **Хамзин, С.Р.** Численное исследование нелинейных уединенных волн в молекулярных цепочках методом молекулярной динамики / С.Р. Хамзин // Четырнадцатая всероссийская научная конференция студентов-физиков и молодых ученых (ВНКСФ-14) : материалы конференции / Уфа-Екатеринбург: АСФ России. – 2008. – с. 416-417.
9. Закирьянов, Ф.К. Численное исследование топологических солитонов в молекуле ДНК / Ф.К. Закирьянов, **С.Р. Хамзин** // Структурные и динамические эффекты в упорядоченных средах “Посвящается 100-летию Башкирского го-

сударственного университета” : сб. науч. тр. / Уфа: РИЦ БашГУ. – 2009. – с. 234-243.

10. **Хамзин, С.Р.** Топологические солитоны в двухцепочечной модели ДНК / С.Р. Хамзин, К.Р. Юлмухаметов, Ф.К. Закирьянов // Математика, Компьютер, Образование. Шестнадцатая международная конференция : материалы конференции / Москва-Ижевск: НИЦ РХД. – 2009. – с. 298.

11. **Хамзин, С.Р.** Моделирование процесса транскрипции в гетерогенной модели ДНК / С.Р. Хамзин, Ф.К. Закирьянов // Фундаментальная математика и её приложения в естествознании. Всероссийская школа-конференция для студентов, аспирантов и молодых ученых : сб. трудов / Уфа: РИЦ БашГУ. – 2009. – с. 198-202.

12. **Хамзин, С.Р.** Численное исследование нелинейных уединенных волн в спиральной модели молекулярных цепочек ДНК / С.Р. Хамзин, Ф.К. Закирьянов // XI всероссийская молодёжная школа-семинар по проблемам физики конденсированного состояния вещества (СПФКС–11) : материалы конференции / Екатеринбург: Уральский центр академического обслуживания. – 2010. с. 238.

13. **Хамзин, С.Р.** Моделирование процесса транскрипции на трехмерной модели молекулы ДНК с учетом реальной последовательности азотистых оснований / С.Р. Хамзин, Ф.К. Закирьянов // Фундаментальная математика и её приложения в естествознании. Всероссийская школа-конференция для студентов, аспирантов и молодых ученых : сб. трудов / Уфа: РИЦ БашГУ. – 2010. – с. 248-251.

14. **Хамзин, С.Р.** Численное моделирование процесса транскрипции в модели молекулы ДНК с учетом реальной последовательности азотистых оснований / С.Р. Хамзин, Ф.К. Закирьянов // Математика, Компьютер, Образование. Семнадцатая международная конференция : материалы конференции / Москва-Ижевск: НИЦ РХД. – 2010. – с. 239.

Патентные документы

15. Свидетельство о регистрации электронного ресурса № 16341: <Численное исследование динамики уединенных волн на плоской модели молекулы ДНК> / **С.Р. Хамзин**, Ф.К. Закирьянов. М.:Роспатент, 2010. – Свидет. о гос. рег. № 50201050073 от 28.09.2010.

16. Свидетельство о регистрации электронного ресурса № 16576: <Численное исследование динамики уединенных волн на трехмерной спиральной модели молекулы ДНК> / **С.Р. Хамзин**. М.:Роспатент, 2011. – Свидет. о гос. рег. № 50201150030 от 12.01.2011.

17. Свидетельство о регистрации электронного ресурса № 16644: <Исследование динамических свойств уединенных волн на гетерогенной «композитной» модели молекулы ДНК> / **С.Р. Хамзин**. М.:Роспатент, 2011. – Свидет. о гос. рег. № 50201150106 от 25.01.2011.

ХАМЗИН САЛАВАТ РИФОВИЧ

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ НЕЛИНЕЙНЫХ УЕДИНЕННЫХ ВОЛН В НЕОДНОРОДНЫХ ПОЛИМЕРНЫХ ЦЕПОЧКАХ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук