

УДК: 577.323

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

## МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ, ИМИТИРУЮЩАЯ ДВИЖЕНИЕ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ПУЗЫРЕЙ В МОЛЕКУЛЕ ДНК

<sup>1</sup>Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>2</sup>Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск

<sup>3</sup>Институт биофизики клетки РАН, г. Пущино

Для моделирования динамики угловых колебаний оснований ДНК мы использовали: метод концентрации, который позволил учесть неоднородность последовательности гена во всех параметрах модели, и блочный метод, в котором параметры математической модели усреднялись отдельно по каждому из трех блоков последовательности гена IFNA17. Для анализа особенностей динамического поведения транскрипционных пузырей - кинков был рассчитан энергетический профиль гена, показано, что область CDS отвечает энергетическому барьеру, построены траектории движения кинков с различными начальными скоростями.

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

Молекула ДНК принадлежит к классу биополимеров и выполняет важную биологическую функцию, заключающуюся в способности сохранять и передавать генетическую информацию, и представляет интерес для широкого круга исследователей из различных областей биологии, биофизика, биоинформатики и медицинской физики. Среди разнообразных внутренних движений молекулы ДНК особую роль играют вращательные движения оснований ДНК вокруг сахаро-фосфатного остова, которые могут привести к локальному расплетанию двойной спирали ДНК.

В работах [1,2] была построена математическая модель вращательных колебаний азотистых оснований в последовательности гена, кодирующего интерферон alpha 17 (IFNA17), который известен как противовирусное лекарственное средство [3,4]. Группа белков – интерферонов – играет важную роль в медицине. Благодаря им клетки становятся невосприимчивыми по отношению к вирусам. Поэтому изучение генов, кодирующих эти белки, представляется интересной и актуальной задачей. Согласно данным GenBank [5], этот ген содержит один CDS участок (50..619) и две области (1..49 и 620..980), функциональная значимость которых неизвестна (рис.1). Детали структуры последовательности гена IFNA 17, представлены в Таблице 1.

```

1 gttcaagggtt acccatctca agtagcctag caacatttgc aacatccca tggccctgtc
61 cttttcttta ctgatggcgg tgctgggtgct cagctacaaa tccatctggt ctctaggctg
121 tgatctgcct cagaccacaca gcctgggtaa taggagggcc ttgatactcc tggcacaat
181 ggaagaatc tctcctttct cctgcctgaa ggacagacat gactttggac ttccccagga
241 ggagttgat ggcaaccagt tccagaagac tcaagccatc tctgtcctcc atgagatgat
301 ccagcagacc ttcaatctct tcagcacaga ggactcatct gctgcttggg aacagagcct
361 cctagaaaaa ttttccactg aactttacca gcaactgaat aacctggaag catgtgtgat
421 acaggagggtt gggatggaag agactcccct gatgaatgag gactccatcc tggctgtgag
481 gaaatacttc caaagaatca ctctttatct aacagagaag aaatacagcc cttgtgcctg
541 ggaggttqtc agagcagaaa tcatgagatc tctctctttt tcaacaaact tgcaaaaaat
601 attaaaggag aagqattgaa aactggttca acatggcaat gatcctgatt gactaataca
661 ttatctcaca ctttcatgag ttctccatt tcaaagactc acttctataa ccaccacgag
721 ttgaatcaaa attttcaaat gttttcagca gtgtaaagaa gcgctcgtgta tacctgtgca
781 ggcactagta ctttacagat gaccatgctg atgtctctgt tcacttattt atttaaatat
841 ttatttaatt atttttaaga tttaaattat ttttttatgt aatatcatgt gtaccctttac
901 attgtggtga atgtaacaat atatgttctt catatttagc caatatatta atttcctttt
961 tcattaaatt tttactatac

```

Рис. 1 – Последовательность гена IFNA 17. Черным цветом выделена первая область, серым – область CDS, без цвета – третья область

Таблица 1

Название области	Координаты участка	Количество аденинов в участке	Количество тиминов в участке	Количество гуанинов в участке	Количество цитидинов в участке	Общее количество оснований в участке
Первая	1..49	15	12	7	15	49
<u>CDS</u>	50..619	156	145	130	138	569
Третья	620..980	109	146	44	61	360

Среди задач, связанных с исследованием свойств CDS участков, особого внимания заслуживает задача о прохождении через CDS участок транскрипционных пузырьков (*bubbles*), называемых также открытыми состояниями (*open states*) [6] или кинками ДНК [7]. В настоящее время математический аппарат, позволяющий моделировать движение этих пузырьков достаточно хорошо развит поэтому данное моделирование представляется актуальной и интересной задачей.

В настоящей работе применение метода концентрации, благодаря которому неоднородность последовательности учитывается во всех модельных параметрах, и блочного метода, в котором параметры математической модели усредняются не по всей последовательности, а отдельно по каждому из трех участков, позволили рассчитать энергетический профиль гена и построить траекторию движения кинка.

### Материал и методы

В отсутствие диссипации и внешних воздействий угловые колебания оснований в гене, кодирующем интерферон alpha 17, можно приближенно описать уравнением [2]:

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

где  $\phi$  – угловое отклонение азотистого основания от положения равновесия;  $\tilde{I}$  – момент инерции азотистого основания;  $\tilde{K}'$  – константа, характеризующая крутильную жесткость сахаро-фосфатной цепочки;  $\tilde{V}$  – константа, характеризующая взаимодействие между основаниями внутри пар. Волнистая линия вверху означает усреднение по длине каждого из трех участков последовательности гена IFNA17. Значения усредненных коэффициентов уравнения (1) представлены в Таблице 2.

Таблица 2

Параметры модели, усредненные по длине каждой из трех областей

Название области	$\tilde{I} \times 10^{-44}$ (кг·м <sup>2</sup> )	$\tilde{K}' \times 10^{-18}$ (Нм)	$\tilde{V} \times 10^{-20}$ (Н/м)
Первая	5,95	1,91	2,08
<u>CDS</u>	6,20	1,95	2,16
Третья	5,98	1,90	1,95

Решение уравнения (1) в виде кинка имеет вид:

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

где  $v_k$  – скорость кинка, которая постоянна и равна начальной скорости кинка,  $\tilde{\gamma} = (1 - (v_k/\tilde{C}_0)^2)^{-1/2}$ ,  $\tilde{C}_0 = (\tilde{K}' a^2 / \tilde{I})^{1/2}$  – скорость звука в ДНК,  $\tilde{d} = (\tilde{K}' a^2 / \tilde{V})^{1/2}$  – размер кинка,  $a = 3,4 \times 10^{-10}$  м.

**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 3.

Таблица 3. Энергия покоя, активированного в каждой из трех областей

Название области	$\tilde{E}_0 \times 10^{-18}$ (Дж)
Первая	1,60
<u>CDS</u>	1,64
Третья	1,54

С помощью Таблиц 2 и 3, мы построили энергетический профиль (рис. 2).

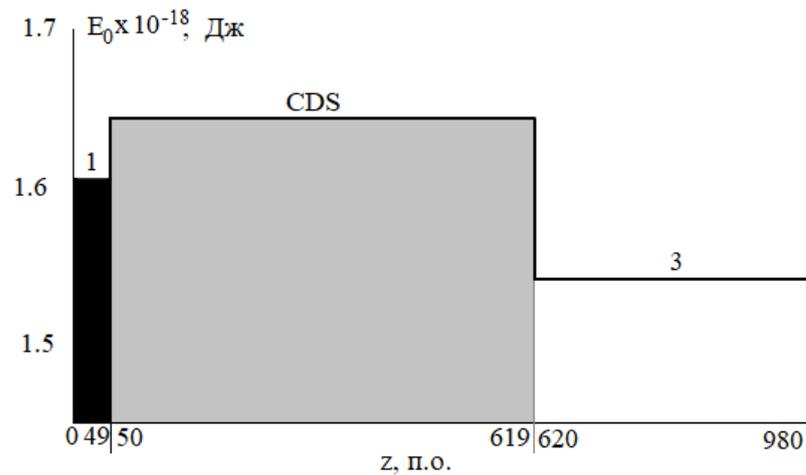


Рис. 2. Энергетический профиль гена, кодирующего интерферон alpha 17

Из рис. 2 видно, что энергетический профиль гена содержит один барьер, отвечающий области CDS. Таким образом, можно ожидать, что поведение кинка в гене, кодирующем интерферон alpha 17, будет определяться тем, сможет он или нет преодолеть этот энергетический барьер.

**Размер кинка.** Для оценки численных значений размера кинка в трех областях последовательности гена IFNA17, подставим численные значения параметров из Таблицы 2 в формулу для размера кинка. Полученные численные значения представлены в Таблице 4.

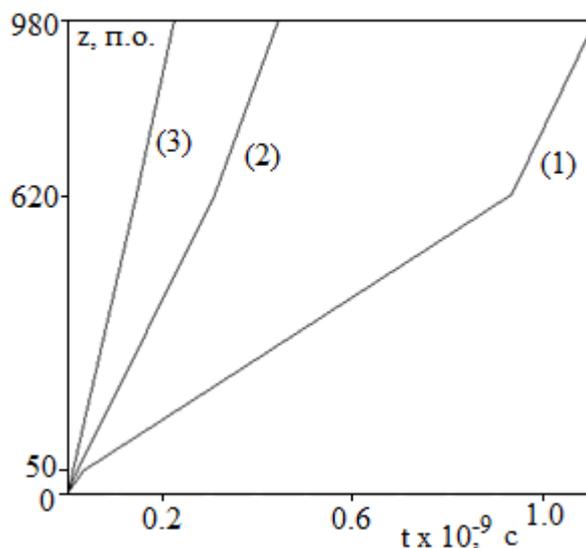
**Таблица 4**

**Размер кинка**

Название области	$\tilde{a} \times 10^{-9}$ (м)
Первая	3,25
<u>CDS</u>	3,23
Третья	3,37

Из Таблицы 4 видно, что области CDS соответствует наименьшее значение размера кинка.

**Траектории кинка.** На рис.3 представлена рассчитанные нами траектория движения кинка на плоскости  $(z, t)$ .



**Рис. 3.** Траектории движения кинка в гене, кодирующем интерферон alpha 17. Расчеты проводились без учета диссипации и для трех значений начальной скорости кинка:

$$(1) v_{01} = 500 \text{ м/с}, (2) v_{01} = 800 \text{ м/с} \text{ и } (3) v_{01} = 1500 \text{ м/с}$$

Из рис. 3 видно, что с увеличением начальной скорости кинка его траектория становится менее чувствительной к неоднородной структуре последовательности гена IFNA17.

#### **Заключение 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, рассчитаны значения размера кинка для разных участков гена и построены траектории движения кинка для разных значений начальной скорости. Предложенный нами подход применим не только для исследования динамического поведения транскрипционных пузырей – кинков, в гене IFNA17, но и в любом другом фрагменте ДНК с известным расположением основных функциональных областей.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Yakushevich L.V., Krasnobaeva L.A. Trajectories of the DNA Kinks in the Sequences Containing CDS Regions // *Mathematical Biology and Bioinformatics*. – 2017. – V. 12. – № 1. – P. 1-13.
2. 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. – V. 13. – P 1-13.
3. Dubois A, Francois C, Descamps V, Fournier C, Wychowski C, Dubuisson J, Castelain S, Duverlie G, Enhanced anti-HCV activity of interferon alpha 17 subtype // *Virology*. – 2009 – V. 70. – № 6. – P.232-237

4. Бычкова В.А., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Анализ совместного влияния полиморфизмов генов системы интерферона OAS1, OAS3, PKR, IFNA17 и IFNG на предрасположенность к хроническому вирусному гепатиту С // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – Т. 3. – С. 19–23.
5. GenBank: Homo sapiens interferon alpha 17 (IFNA17), mRNA. URL: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM\\_021268.2](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/NM_021268.2)
6. Englander S.W., Kallenbach N.R., Heeger A.J. et al. Nature of the open state in DNA structure // Proceedings of the National Academy of Sciences – 1980. – Vol. 77. – P. 7222–7226.
7. Sanchez D.S., Qu H., Bulla D., Zocchi G. DNA kinks and bubbles: temperature dependence of the elastic energy of sharply bent 10-nm-size DNA molecules // Phys. Rev. E. Stat. Nonlin. Soft. Matter. Phys. – 2013. – V. 87, № 2. – P. 022710.