ИПМ им.М.В.Келдыша РАН • Электронная библиотека

Препринты ИПМ • Препринт № 48 за 2025 г.

ISSN 2071-2898 (Print)
ISSN 2071-2901 (Online)

А.С. Шигаев, В.Д. Лахно

Как правильно опираться на экспериментальные данные при параметризации простых моделей ДНК

Рекомендуемая форма библиографической ссылки: Шигаев А.С., Лахно В.Д. Как правильно опираться на экспериментальные данные при параметризации простых моделей ДНК // Препринты ИПМ им. М.В.Келдыша. 2025. № 48. 17 с. EDN: JHXDVW
https://library.keldysh.ru/preprint.asp?id=2025-48

Ордена Ленина
ИНСТИТУТ ПРИКЛАДНОЙ МАТЕМАТИКИ
имени М.В. Келдыша
Российской академии наук

А.С. Шигаев, В.Д. Лахно

Как правильно опираться на экспериментальные данные при параметризации простых моделей ДНК

Москва — 2025

Шигаев А.С., Лахно В.Д.

Как правильно опираться на экспериментальные данные при параметризации простых моделей ДНК

Правильная параметризация простых механических моделей ДНК является одной из важнейших задач при теоретических исследованиях данной макромолекулы. Одной из главных помех для выполнения задач параметризации является неверная интерпретация многих экспериментальных данных при сравнении с простыми моделями. Настоящее исследование посвящено путям решения данной проблемы. На примере модели Пейярда-Бишопа-Докуса рассмотрены проблемы учёта степеней свободы оснований в механической модели ДНК. Показано, что при правильной интерпретации данных расхождения теории и эксперимента оказываются на порядки меньше, чем принято было считать ранее. Сформулированы основные концепции сравнения теории с экспериментом: концепция локальной кооперативности при радиальном открывании дуплекса и концепция эффективной пороговой координаты при описании открытого состояния ДНК в радиальных механических моделях. Показано, что в рамках данных концепций правильная интерпретация экспериментальных данных может нивелировать их расхождение с теорией.

Ключевые слова: открытые состояния ДНК, механические модели ДНК, модель Пейярда-Бишопа-Доксуа, параметризация моделей, локальная кооперативность, радиальная модель ДНК

Alexey Sergeevich Shigaev, Victor Dmitrievich Lakhno

How to Rely Correctly on Experimental Data When Parameterizing Simple DNA Models

Correct parameterization of simple mechanical models of DNA is one of the most important tasks in theoretical studies of this macromolecule. One of the main obstacles to solving this problem is the incorrect interpretation of many experimental data when compared with simple DNA models. The present study is devoted to ways of solving this problem. We consider the problems of taking account of degrees of freedom in a mechanical model of DNA using the example of the Peyrard-Bishop-Dauxois model. It has been shown that the discrepancies between theory and experiments are orders of magnitude smaller than previously believed if interpretations of the experimental data are correct. The main concepts of comparison of theory with experiment was formulated – the concept of local cooperativity in radial opening of the duplex and the concept of an effective threshold coordinate in describing the open state of DNA in radial mechanical models. The interpretation of experimental data is shown to be practically correct within the framework of these concepts.

Key words: DNA open states, mechanical models of DNA, Peyrard-Bishop-Dauxois model, parametrization of models, local cooperativity, radial DNA model

Введение

Одним из важнейших свойств ДНК как биомолекулы является способность образовывать так называемые открытые состояния. Открытое состояние – изменение участка дуплекса, возникающее в результате полного или частичного разрыва комплементарных Н-связей в одной или нескольких соседних нуклеотидных парах и делающее протоны, участвующие в образовании этих связей, доступными для молекул раствора [1]. «Стереометрия» данной доступности является ключом к правильному сравнению поведения моделей с экспериментами.

В исследованиях динамики открытых состояний ДНК важную роль играют так называемые механические модели. Наиболее хорошо изученной и опараметризованной из них является модель Пейярда-Бишопа-Доксуа (далее ПБД) [2]. Поэтому модель ПБД наиболее удобно использовать для иллюстрации факторов, которые необходимо учитывать при сравнении теории с различными экспериментами.

Основным преимуществом механических моделей перед полноатомной молекулярной динамикой является значительно меньший расход вычислительных ресурсов. Однако данное преимущество достигается за счёт снижения числа переменных, необходимых для описания состояния каждой пары оснований – вплоть до одной переменной на пару. Неверное упрощение той или иной модели ДНК может привести к её полной бесполезности. Поэтому оптимизация потенциалов и параметров простых моделей ДНК является важной областью теоретических исследований.

Правильный выбор потенциалов и параметров простых механических моделей ДНК – важнейшая задача. Без её решения невозможно успешное исследование какой-либо модели. В то же время опорой для данного выбора являются прежде всего экспериментальные данные. Поэтому не менее важной задачей является правильная интерпретация экспериментов. К сожалению, данную задачу исследователи далеко не всегда решают успешно.

В настоящей работе рассмотрена проблема интерпретации экспериментов при параметризации механических моделей на примере модели ПБД. Показано, что реальные расхождения между результатами исследования модели ПБД и экспериментальными данными значительно меньше, чем принято считать в научном сообществе. Если механическая модель ДНК учитывает изменения радиальной степени свободы («unwinding of duplex»), верная интерпретация экспериментальных данных возможна только в рамках двух основных концепций:

1) концепции локальной кооперативности при радиальном открывании дуплекса ДНК;

2) концепции эффективной пороговой координаты при описании открытого состояния.

Далее мы приведём обоснование данных утверждений, пояснив суть каждой из концепций.

1. Локальная кооперативность радиального открывания дуплекса ДНК

Модель ПБД относится к так называемым лестничным моделям ДНК. В данной модели состояние каждой пары оснований описывается единственной переменной – радиальным удлинением пучка комплементарных Н-связей в паре оснований. Данная переменная соответствует радиальной степени свободы пары оснований. Гамильтониан данной модели имеет вид [2]

$$H = \sum \left[\frac{m\dot{y}_n^2}{2} + V\left(y_n\right) + W\left(y_n, y_{n-1}\right) \right]. \qquad (1)$$

Первое слагаемое – кинетическая энергия пары оснований; m – эффективная масса сайта модели, соответствующего паре оснований. Координата y_n отражает удлинение комплементарного пучка Н-связей в n-й паре оснований. Она соответствует радиальной степени свободы нуклеотидной пары.

Второе слагаемое $V(y_n)$ соответствует внутрисайтовому потенциалу:

$$V\left(y_n\right) = D_n \left(\exp\left[-a_n y_n\right] - 1\right)^2, \qquad (2)$$

где D_n – глубина потенциальной ямы, a_n – её обратная ширина.

Третье слагаемое – межсайтовый потенциал W (y_n, y_{n-1}):

$$W\left(y_n, y_{n-1}\right) = \frac{k}{2}\left(1 + \rho \cdot \exp\left[-\alpha\left(y_n + y_{n-1}\right)\right]\right) \cdot \left(y_n - y_{n-1}\right)^2, \qquad (3)$$

где k – эластическая константа, описывающая стэкинг-взаимодействия, α – постоянная затухания, косвенно учитывающая конечный характер стэкинг-взаимодействий. Безразмерный параметр кооперативности ρ учитывает нелинейный характер стэкинг-взаимодействий в ДНК.

Среди простых механических моделей ДНК также популярны так называемые комбинированные подходы, см. [3–9]. В моделях данного типа состояние каждой пары оснований описывается двумя переменными, радиальной и торсионной. Соответствующие степени свободы обозначены римскими цифрами **I** и **II** на рис. 1.

Радиальная степень свободы (**I**) соответствует координате y_n в модели ПБД, см. выражения (1), (2) и (3). Модель ПБД относится к так называемым «лестничным моделям» (англ. «ladder models»). В моделях данного типа радиальная степень свободы пары оснований является единственной.

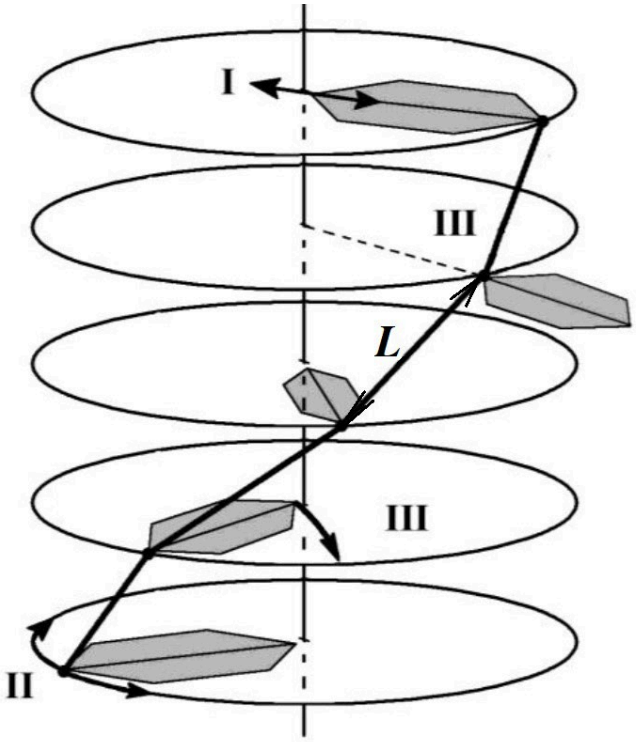

Рис. 1. Схема основных степеней свободы оснований ДНК, принимающих участие в денатурации [1].
(**I**) радиальная степень свободы – удаление оснований в комплементарной паре, коллинеарное направлению комплементарного пучка Н-связей;
(**II**) торсионная степень свободы – отклонение угла между направлениями оснований одной цепи от 36°;
(**III**) угловая степень свободы – угол поворота основания вокруг точки прикрепления к сахарофосфатному остову. Показана только одна цепь ДНК. Буквой *L* показано расстояние между условными точками прикрепления оснований к сахарофосфатному остову.

Торсионная степень свободы (**II**), как правило, не используется в механических моделях ДНК вне связи с радиальной. Угловая степень свободы, обозначенная на рис. 1 римской цифрой **III**, связана с остальными достаточно слабо. Указанные степени свободы являются достаточными для упрощённого понимания «стереометрии» денатурации ДНК.

Первая и вторая степени свободы тесно взаимосвязаны. Данная взаимосвязь подробно рассмотрена нами ранее [1]. На рис. 1 жирными точками показаны положения остатков дезоксирибозы – условные места прикрепления оснований к сахарофосфатному остову. Система валентных углов последнего обладает большой упругостью. В силу этого расстояние L между точками прикрепления оснований можно условно считать неизменным, $L = \text{const}$.

Предположим, происходит удлинение комплементарного пучка Н-связей – положительное изменение степени свободы **I** (координаты y_n). В случае $L = \text{const}$ единственным путём компенсации является отрицательное изменение

степени свободы **II**. Другими словами, происходит снижение угла между направлениями комплементарных Н-связей смежных пар и локальное увеличение числа пар оснований на полный виток спирали. При тесной связи первой и второй степеней свободы радиальное открывание отдельной пары оснований становится маловозможным.

Потенциальная энергия высокоамплитудных радиальных флуктуаций всегда распределяется на несколько соседних пар. В результате радиальные открывания смежных пар оснований связаны между собой. Здесь и далее мы будем называть данный эффект локальной кооперативностью. В силу локальной кооперативности радиальное (точнее, радиально-торсионное) открывание дуплекса приводит к образованию пузырька денатурации.

Масштабы локальной кооперативности легко оценить по некоторым экспериментальным данным. Так, в экспериментах, проведённых группой G. Zocchi, обнаружен так называемый феномен «критической длины» олигомера ДНК [10]. Многие из исследованных олигомеров ДНК имели структуру вида 5'-$G_nA_mG_n$-3', где A – AT-пары, G – GC-пары [10–13]. Для простоты мы не приводим детали первичной структуры: AT ≡ TA, GC ≡ CG. В случае $2n + m > 20$ специфическая методика позволяла регистрировать интермедиаты плавления – олигомеры с денатурированной AT-богатой серединой. Олигомеры, у которых $2n + m \leq 20$, диссоциируют без образования интермедиата, как простые химические комплексы. В то же время ДНК, имеющие структуру 5'-G_nA_m-3', не плавились «враз», а образовывали интермедиаты даже при малой длине цепочки [10].

Феномен критической длины является наглядной иллюстрацией локальной кооперативности. Одновременное открывание нескольких смежных AT-пар в серединном домене олигомера со структурой вида 5'-$G_nA_mG_n$-3' создаёт напряжение сахарофосфатного остова в силу связи первой (**I**) и второй (**II**) степеней свободы. Данное напряжение сбрасывается на концах короткой ДНК – в результате общая сумма изменений второй степени свободы (**II**) некоторое время остаётся отрицательной. Отрицательно спирализованная ДНК нестабильна и легко денатурирует, см. [14–16].

Напротив, расплетание концевого AT-богатого домена в ДНК со структурой вида 5'-G_nA_m-3' связано со сбросом напряжений только на расплетённом AT-богатом конце. Поэтому для двухдоменных олигомеров феномен критической длины не обнаружен [10]. Очевидно, протяжённость эффектов локальной кооперативности соизмерима с длиной полного витка уотсон-криковской спирали, то есть составляет около 10 пар оснований.

Отдельного внимания заслуживает третья степень свободы (**III**), см. рис. 1. Она почти не связана с остальными, поэтому угловые выходы оснований из уотсон-криковской спирали – так называемые флип-ауты – происходят некооперативно [17–20]. Одиночный характер открытых состояний, возникающих за счёт угловой степени свободы (**III**), подтверждён многочисленными экспериментами. Исключение составляют только парные

флип-ауты в так называемых А-трактах – особых структурах с трёхцентровыми комплементарными Н-связями [21–24]. Экспериментальный материал по открытым состояниям данного типа суммирован в Главе 5 работы [1].

В то же время во многих механических моделях ДНК центральной степенью свободы является именно угловое смещение оснований [25–30]. В моделях угловые смещения являются кооперативными. Однако противоречий между моделями и экспериментами в этом случае нет: при умеренной амплитуде изменений степени свободы (**III**) фононные угловые смещения оснований вполне способны перемещаться по дуплексу ДНК. Так реализуется один из механизмов переноса и локализации энергии колебаний атомных группировок. В случае превышения некоторой пороговой амплитуды происходит замена комплементарных Н-связей в паре оснований на связи с молекулами воды – то есть образование открытого состояния. Оценки соответствующих амплитуд и энергий проведены в Разделе 6.4 работы [1].

Чтобы подчеркнуть ключевую роль разных степеней свободы оснований в образовании различных открытых состояний ДНК здесь и далее будем называть угловые выходы отдельных оснований флип-аутами. Результат коллективного радиального открывания нескольких смежных пар оснований будем называть пузырьками денатурации или просто пузырьками.

В обычной ДНК флип-ауты не связаны напрямую с образованием пузырьков денатурации. Однако наиболее богатый экспериментальный материал накоплен именно по флип-аутам оснований ДНК, см. [1]. В результате возникает непонимание при сравнении поведения моделей и экспериментов: именно экспериментальные данные по одиночным открываниям нуклеотидных пар используются как основа для критики радиальных механических моделей ДНК. Имеют место такие высказывания, как «...the PBD model is extremely attractive to physicists since it requires little knowledge about DNA biophysics...», и даже критика любых механических моделей ДНК как целой области исследований [31].

При этом критика выглядит весьма убедительной: многие просто не задумываются о том, что в образовании различных открытых состояний ДНК участвуют разные степени свободы оснований. Экспериментальные константы равновесия K_d для реакции флип-аута действительно очень малы: они составляют около 10^{-5} для АТ-пар и примерно 10^{-6} для GC-пар [17–20]. Аналогичные константы для одиночных радиальных открываний пар оснований в модели ПБД составляют примерно 0,016 и 0,004 соответственно, см. [32].

Однако указанная разница почти в три порядка величины связана с тем, что критики просто сопоставляют несопоставимое. Это легко показать в рамках концепции эффективной радиальной координаты, которую мы опишем далее.

2. Эффективная пороговая координата и её использование для описания пузырька денатурации

Любая простая механическая модель ДНК рассматривает дуплекс без учёта растворителя. В то же время доступность оснований для молекул раствора является ключевым критерием открытого состояния, см. выше. Поэтому исследователи механических моделей вынуждены искусственно задавать специфические значения радиальной координаты y_n – пороги y_{thres} («threshold value»). При $y_n > y_{\text{thres}}$ пара оснований считается в модели открытой.

Специфические значения задаваемых порогов y_{thres}, путаница в терминологии и степенях свободы являются главными причинами неверной интерпретации многих экспериментов при сравнении их с поведением моделей. Радиальная координата y_n в модели ПБД соответствует удлинению комплементарного пучка Н-связей, делённому на $\sqrt{2}$, см. [33].

В ранних стохастических исследованиях поведения ДНК при умеренных температурах (T = 301 K) фигурировало значение y_{thres} = 2,1 Å [34, 35]. Это представляется вполне логичным: $2{,}1 \cdot \sqrt{2} \approx 3$ Å, что соответствует размеру молекулы воды. То есть цепи ДНК должны разойтись настолько, чтобы поместилась молекула H_2O. Подобные значения y_{thres} считаются нормой при исследованиях модели ПБД и её расширенной версии с гетерогенным межсайтовым потенциалом (2), в котором k зависит от сочетания соседних пар оснований [36]. В многочисленных дальнейших исследованиях были использованы значения y_{thres} = 1,5 Å [37–40], y_{thres} = 1 Å [30] и даже $y_{\text{thres}} \leq 0{,}24$ Å [41, 42]. В работе S. Ares и G. Kalosakas, приведённой выше, константы K_d порядка $10^{-2} – 10^{-3}$ были получены для значений ythres = 1,5 Å [32].

Однако путём несложного анализа можно доказать, что данные значения y_{thres} слишком малы для сравнения с реальными экспериментами, когда речь идёт об одиночных открываниях. Поэтому полученные кинетические характеристики открытых состояний нельзя сравнивать с экспериментами напрямую. И в первую очередь это справедливо именно для углового выхода одиночных оснований (флип-аута), с кинетикой которого обычно проводятся сравнения.

В самом деле, к примеру, в АТ-паре обмениваемый протон иминогруппы расположен на остатке тимина, имеющем линейный размер около 3,5 Å. Угол выхода основания при флип-ауте составляет порядка 180° [43]. Соответственно, длина траектории имино-протона составляет $3{,}5 \cdot \pi = 11$ Å, то есть $3.5 \cdot \pi \cdot \sqrt{2} \approx 7{,}5$ единиц радиальной координаты. Это в 4-5 раз превышает значения y_{thres}, задаваемые в теоретических работах. Для гуанина аналогичные расчёты дают свыше 13 единиц!

При таких высоких порогах y_{thres} результаты сравнения теории и эксперимента оказываются абсурдными. Подавляющее большинство исследований модели ПБД проводилось при наборе параметров, полученных в 1998 году A. Campa и A. Giansanti: k = 0,025 эВ·Å^{-2}, ρ = 2, α = 0,35 Å^{-1},

$D_{AT} = 0{,}05$ эВ, $D_{GC} = 0{,}075$ эВ, $a_{AT} = 4{,}2$ Å^{-1}, $a_{GC} = 6{,}9$ Å^{-1} [44]. Зададим открывание одиночной AT-пары как условие равенства нулю координат её соседей: $y_n = y_{thres}$, $y_{n-1} = y_{n+1} = 0$. Подставим $k = 0{,}025$ эВ·Å^{-2} и $D_{AT} = 0{,}05$ эВ в выражение для константы равновесия [45, 46]

$$K_d = \frac{1}{Z}\exp\left[-\frac{D_{AT} + k\left(1+\rho\cdot\exp\left[-\alpha\cdot y_n\right]\right)y_n^2}{k_B T}\right], \qquad (4)$$

где k_B – постоянная Больцмана, а Z – статистическая сумма, соответствующая модели ПБД. Для AT-пары при 300 K она составляет примерно $Z = 7{,}8$ [45], в силу чего мы получаем оценку $K_d \approx 0{,}24 \cdot 10^{-28}$ для $y_n = y_{thres} = 7{,}5$. Данное значение убедительно показывает, что радиальные модели не подходят для исследования угловых выходов оснований из уотсон-криковской спирали.

В случае радиального расхождения цепей ДНК требования к порогам регистрации открытых состояний другие. Жёсткость сахарофосфатного остова и тесная связь радиальной и торсионной степеней свободы (см. рис. 1) создают локальную кооперативность радиальных открываний. В результате большие радиально-торсионные флуктуации приводят к разрывам комплементарных H-связей сразу в нескольких смежных парах оснований. Поэтому во многих теоретических исследованиях полноценным открытым состоянием считается расхождение именно нескольких смежных пар оснований N выше порога y_{thres}, см. [34,35,47]. Для проникновения молекулы H_2O в этом случае действительно достаточно небольшого расхождения цепей, на 3-4 Å. Однако необходим разрыв комплементарных H-связей именно в ряде соседних пар оснований!

Радиальные открывания дуплекса ДНК имеют свои термодинамические особенности. Расхождение комплементарных цепей ДНК является результатом высокоамплитудных флуктуаций, приводящих к открываниям как минимум 8-10 пар оснований. Это следует из ряда экспериментальных данных, в том числе из описанного выше явления «критической длины» [10]. Совпадение степеней свободы, играющих ключевую роль при локальном радиальном открывании и при образовании денатурированной области, приводит к некоторым терминологическим проблемам, которые необходимо проанализировать.

Устоявшееся название стабильной денатурированной области ДНК – «пузырёк денатурации» [1]. Оценки вероятности образования денатурированной области в однородных цепочках ДНК проведены нами в работе [46]: показано, что данная вероятность весьма низка, порядка 10^{-9}. Более того, эта вероятность остаётся невысокой даже вблизи температуры плавления. Наш последний анализ термодинамических свойств модели ПБД посредством вычислительных экспериментов подтвердил, что денатурация ДНК соответствует фазовому переходу первого рода [45]. Общеизвестно, что при фазовом переходе первого рода высокоамплитудные флуктуации в идеальной однородной цепочке отсутствуют.

В то же время, в неидеальной цепочке ДНК возможно образование зародышей и даже целых областей другой фазы, то есть денатурированных участков. В этом случае области локальной денатурации являются устойчивыми вблизи критической температуры и могут существовать в двойной спирали сколь угодно долго. Может показаться, что существование фазовых переходов в ДНК как квазиодномерной системе противоречит общим соображениям физики. В частности, оно не соответствует утверждению Ландау-Лифшица о невозможности фазовых переходов в одномерных системах, а также теореме Мермина-Вагнера о невозможности фазовых переходов в подобных системах. Однако данные утверждения справедливы только для континуальных систем и опираются на некоторые предположения об их спектре. Модель ПБД, хорошо зарекомендовавшая себя в исследованиях ДНК, не относится к числу континуальных механических моделей. Она является полуконтинуальной (или полудискретной) моделью. Спектр модели ПБД содержит щель, стабилизирующую систему относительно длинноволновых флуктуаций, разрушающих молекулу.

Однако, коллективное радиальное открывание ряда смежных пар оснований при умеренных температурах тоже известно в литературе как «пузырёк» (см. [1]) – хотя время его жизни не превышает нескольких миллисекунд [48, 49]!

Если вернуться к рис. 1, то легко видеть, что при условии L = const радиальное расхождение цепей ДНК приводит к локальному раскручиванию спирали; не случайно англоязычным синонимом денатурации ДНК является слово «unwinding». Однако увеличение количества пар оснований на полный виток уотсон-криковской спирали в области радиального расхождения цепей неизбежно создаёт напряжения сахарофосфатного остова в силу локальной кооперативности. Это приводит к увеличению «скрученности», то есть снижению числа пар оснований на полный виток двойной спирали в соседних областях. Похожий эффект наглядно показан на примере движущейся открытой области, показанной на рис. 23 работы [50] (данная работа есть в Интернете в свободном доступе, поэтому мы не приводим здесь указанный рисунок).

Конечно, время жизни открытой области может заметно повышаться при возможности сброса напряжений сахарофосфатного остова, см. выше. Однако данный сброс меняет саму природу открытой области, превращая коллективное радиальное открывание смежных пар оснований в полноценную устойчивую денатурированную область. Если радиальное открывание дуплекса приводит к простому обратимому перераспределению напряжений ковалентных углов, то основным фактором стабилизации является замена комплементарных Н-связей на взаимодействия с растворителем – то есть формирование собственно открытого состояния [1].

Суммируя все изложенное выше, можно сделать два простых вывода:

1) кратковременное радиальное расхождение цепей ДНК далеко не всегда приводит к образованию устойчивой денатурированной области;

2) денатурированный участок дуплекса либо не образуется совсем, либо своим образованием сильно дестабилизирует крупный участок спирали ДНК.
На соответствующее поведение дуплекса явно указывает как описанное выше явление локальной кооперативности, так и скачок теплоёмкости, полученный в наших недавних стохастических исследованиях модели ПБД для гомогенных ДНК [45].

Безусловно, модель ПБД, как и другие простые модели ДНК, является всего лишь «одномерной проекцией» сложнейшей биомакромолекулы, существующей в трёх измерениях. Поэтому ни одна простая модель не способна описать все аспекты поведения реальной ДНК. И именно поэтому необходима правильная интерпретация экспериментов – образно говоря, их тоже нужно «проецировать» на одномерные модели.

Если вернуться к вопросу интерпретации экспериментальных данных, то необходимо суммировать результаты анализа в двух выводах.

Во-первых, далеко не всякие изменения координат в модели ПБД могут быть поставлены в соответствие открытым состояниям ДНК. Так, регистрация полноценного пузырька при $y > y_{\text{thres}} = 3$ Å в $M = 10$ смежных парах оснований является примером правильного подхода [47]. Значение константы равновесия K_d, полученное в приведённой работе для указанных параметров, вполне правдоподобно – порядка 10^{-5}. Данная величина вполне верно отражает кратковременный характер локального радиального открывания. Всё же, что связано с меньшими значениями M и/или y_{thres}, может отражать только те конформационные изменения ДНК, которые не являются открытыми состояниями – то есть не приводят даже к гидратации оснований. Например, энергия осцилляций нуклеотидов может «сбрасываться» в потенциальную энергию так называемых β-премелтонов [51], см. также рис. 6.3 в работе [1].

Иными словами, при интерпретации результатов моделирования порог y_{thres} должен быть заменён на «эффективную пороговую координату», [M , y_{thres}], где число открывшихся смежных пар оснований $M \geq 8$. При $M < 8$ и/или $y < y_{\text{thres}}$ радиальное расхождение цепей дуплекса в модели не является даже открытым состоянием. Поэтому сравнивать соответствующую статистику с экспериментами недопустимо. Данная концепция эффективной пороговой радиальной координаты является «дочерней» по отношению к концепции локальной кооперативности радиальных открываний дуплекса.

Во-вторых, анализ, проведённый в текущей работе, может быть полезен при репараметризации модели ПБД или любой другой. К примеру, показано, что параметры Campa и Giansanti [44], традиционно используемые в большинстве исследований модели ПБД, позволяют, в том числе, воспроизводить эффект критической длины олигомера [52]. Следовательно, при k = 0,025 эВ·Å^{-2} и ρ = 2 (см. выше) модель ПБД вполне способна учитывать локальную кооперативность в ДНК. В то же время существует альтернативная параметризация модели ПБД: k = 0,00045 эВ·Å^{-2}, ρ = 50, α = 0,2 Å^{-1}, D_{AT} = 0,1255 эВ, D_{GC} = 0,1655 эВ, $a_{\text{AT}} = 4{,}2$ Å^{-1}, a_{GC} = 6,9 Å^{-1} [53, 54]. Степень

локальной кооперативности в модели ПБД при таком малом значении эластической константы *k* уже нуждается в дополнительной проверке.

На наш взгляд, улучшение согласия модели ПБД с экспериментами не требует радикальной репараметризации. Для оптимизации модели достаточно умеренной коррекции значений основных параметров – глубин ям внутрисайтовых потенциалов DAT и DGC, эластической константы k и параметра кооперативности ρ – в пределах 20-35%. Даже при небольших изменениях данных параметров есть перспектива получить фактически точное соответствие теории и эксперимента в рамках концепции эффективной пороговой радиальной координаты.

Список литературы

1. Shigaev A.S., Ponomarev O.A., Lakhno V.D. Theoretical and Experimental Investigations of DNA Open States. // Mathematical biology and bioinformatics, 2018. V. 13 (Suppl.). P. t162–t267. – https://doi.org/10.17537/2018.13.t162
2. Dauxois T., Peyrard M., Bishop A.R. Entropy-driven DNA denaturation. // Physical Review E, 1993. V. 47. P. R44–R47. – https://doi.org/10.1103/PhysRevE.47.R44
3. Zoli M. Non-linear Hamiltonian models for DNA. // European Biophysics Journal, 2022. V. 51. P. 431–447. https://doi.org/10.1007/s00249-022-01614-z
4. Leal M.R., Weber G. Sharp DNA denaturation in a helicoidal mesoscopic model. // Chemical Physics Letters, 2020. V. 755. P. 137781. – https://doi.org/10.1016/j.cplett.2020.137781
5. Maciá E. Base-Pairs' Correlated Oscillation Effects on the Charge Transfer in Double-Helix B-DNA. // Molecules. Materials, 2020. V. 13. P. 5119. – https://doi.org/10.3390/ma13225119
6. Barbi M., Lepri S., Peyrard M., Theodorakopoulos N. Thermal denaturation of a helicoidal DNA model. // Physical Review E, 2003. V. 68. Article No. 061909. – https://doi.org/10.1103/PhysRevE.68.061909
7. Cocco S., Monasson R. Theoretical study of collective modes in DNA at ambient temperature. // The Journal of Chemical Physics, 2000. V. 112. P. 10017–10033. – https://doi.org/10.1063/1.481646
8. Cocco S., Monasson R. Statistical Mechanics of Torque Induced Denaturation of DNA. // Physical Review Letters, 1999. V. 83. P. 5178–5181. – https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.83.5178
9. Barbi M., Cocco S., Peyrard M. Helicoidal model for DNA opening. // Physics Letters A, 1999. V. 253. P. 358–369. – https://doi.org/10.1016/S0375-9601(99)00059-6
10. Zeng Y., Montrichok A., Zocchi G. Bubble nucleation and cooperativity in DNA melting. // Journal of Molecular Biology, 2004. V. 339. P. 67–75. – https://doi.org/10.1016/j.jmb.2004.02.072

11. Montrichok A., Gruner G., Zocchi G. Trapping intermediates in the melting transition of DNA oligomers. // Europhysics Letters, 2003. V. 62. P. 452–458. – https://doi.org/10.1209/epl/i2003-00417-3
12. Zeng Y., Montrichok A., Zocchi G. Length and statistical weight of bubbles in DNA melting. // Physical Review Letters, 2003. V. 91. Article No. 148101. – https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.91.148101
13. Ivanov V., Zeng Y., Zocchi G. Statistical mechanics of base stacking and pairing in DNA melting. // Physical Review E,. 2004. V. 70. Article No. 051907. – https://doi.org/10.1103/PhysRevE.70.051907
14. Hatfield G.W., Benham C.J. DNA topology-mediated control of global gene expression in Escherichia coli. // Annual Review of Genetics, 2002. V. 36. P. 175–203. – https://doi.org/10.1146/annurev.genet.36.032902.111815
15. Mielke S.P., Gronbech-Jensen N.G., Krishnan V.V., Fink W.H., Benham C.J. Brownian dynamics simulations of sequence-dependent duplex denaturation in dynamically superhelical DNA. // The Journal of chemical physics, 2005. V. 123. Article No. 124911. – https://doi.org/10.1063/1.2038767
16. Wang H., Benham C.J., Promoter prediction and annotation of microbial genomes based on DNA sequence and structural responses to superhelical stress. // BMC Bioinformatics, 2006. V. 7. Article No. 248. – https://doi.org/10.1186/1471-2105-7-24
17. Gueron M., Kochoyan M., Leroy J.L. A single mode of DNA base-pair opening drivesimino proton exchange. // Nature, 1987. V. 328. P. 89–92. – https://doi.org/10.1038/328089a0
18. Kochoyan M., Leroy J.L., Gueron M. Proton Exchange and Base-pair Lifetimes in a Deoxy-duplex Containing a Purine-Pyrimidine Step and in the Duplex of Inverse Sequence. // Journal of Molecular Biology, 1987. V. 196. P. 599–609. – https://doi.org/10.1016/0022-2836(87)90036-2
19. Leroy J.L., Kochoyan M., Huynh-Dinh T., Gueron M. Characterization of base-pair opening in deoxynucleotide duplexes using catalyzed exchange of the imino proton. // Journal of Molecular Biology, 1988. V. 200. P. 223–238. – https://doi.org/10.1016/0022-2836(88)90236-7
20. Kochoyan M., Lancelot G., Leroy J.L. Study of structure, base-pair opening kinetics and proton exchange mechanism of the d(AATTGCAATT) self-complementary oligodeoxynucleotide in solution. // Nucleic Acids Research, 1988. V. 16. P. 7685–7702. – https://doi.org/10.1093/nar/16.15.7685
21. Leroy J.L., Charretier E., Kochoyan M., Gueron M. Evidence from base-pair kinetics for two types of adenine tract structures in solution: their relation to DNA curvature. // Biochemistry, 1988. V. 27. P. 8894–8898. – https://doi.org/10.1021/bi00425a004
22. Yoon C., Prive G.G., Goodsell D.S., Dickerson R.E. Structure of an alternating-B DNA helix and its relationship to A-tract DNA. // PNAS USA, 1988. V. 85. P. 6332–6336. – https://doi.org/10.1073/pnas.85.17.6332

23. Edwards K.J., Brown D.G., Spink N., Skelly J.V., Neidle S. Molecular structure of the B-DNA dodecamer d(CGCAAATTTGCG)$_2$. An examination of propeller twist and minor-groove water structure at 2.2 Å resolution. // Journal of Moleclar Biology, 1992. V. 226. P. 1161–1173. – https://doi.org/10.1016/0022-2836(92)91059-x
24. Shatzky-Schwartz M., Arbuckle N.D., Eisenstein M., Rabinovich D., Bareket-Samish A., Haran T.E., Luisi B.F., Shakked Z. X-ray and solution studies of DNA oligomers and implications for the structural basis of A-tract-dependent curvature. // Journal of Molecular Biology, 1997. V. 267. P. 595–623. – https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0878
25. Englander S.W., Kallenbach N.R., Heeger A.J., Krumhansl J.A., Litwin S. Nature of the open state in long polynucleotide double helices: possibility of soliton excitations. // PNAS USA, 1980. V. 77. P. 7222–7226. – https://doi.org/10.1073/pnas.77.12.7222
26. Yomosa S. Soliton excitations in deoxyribonucleic acid (DNA) double helices. // Physical Review A, 1983. V. 27. P. 2120–2125. – https://doi.org/10.1103/PhysRevA.27.2120
27. Yomosa S. Solitary excitations in deoxyribonucleic acid (DNA) double helices. // Physical Review A, 1984. V. 30. P. 474–480 – https://doi.org/10.1103/PhysRevA.30.474
28. Takeno S., Homma S. Topological Solitons and Modulated Structure of Bases in DNA Double Helices – A Dynamic Plane Base-Rotator Model. // Progress of Theoretical Physics, 1983. V. 70. P. 308–311. – https://doi.org/10.1143/PTP.70.308
29. Homma S., Takeno S. A Coupled Base-Rotator Model for Structure and Dynamics of DNA – Local Fluctuations in Helical Twist Angles and Topological Solitons. // Progress of Theoretical Physics, 1984. V. 72. P. 679–693. – https://doi.org/10.1143/PTP.72.679
30. Zhang C.-T. Soliton excitations in deoxyribonucleic acid (DNA) double helices. // Physical Review A, 1987. V. 35. P. 886–891. – https://doi.org/10.1103/PhysRevA.35.886
31. Frank-Kamenetskii M.D., Prakash S. Fluctuations in the DNA double helix: A critical review. // Physics of Life Reviews, 2014. V. 11. P. 153-170. – https://doi.org/10.1016/j.plrev.2014.01.005
32. Ares S., Kalosakas G. Distribution of Bubble Lengths in DNA. // Nano Letters, 2007. V. 7. P. 307–311. – https://doi.org/10.1021/nl062304a
33. Peyrard M., Bishop A.R. Statistical Mechanics of a Nonlinear Model for DNA Denaturation. // Physical Review Letters, 1989. V. 62. P. 2755–2758. – https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.62.2755
34. Choi C.H., Kalosakas G., Rasmussen K.O., Hiromura M., Bishop A.R., Usheva A. DNA dynamically directs its own transcription initiation. // Nucleic Acids Research, 2004. V. 32. P. 1584–1590. – https://doi.org/10.1093/nar/gkh335

35. Kalosakas G., Rasmussen K.O., Bishop A.R., Choi C.H., Usheva A. Sequence-specific thermal fluctuations identify start sites for DNA transcription. // Europhysics Letters, 2004. V. 68. P. 127–133. – https://doi.org/10.1209/epl/i2004-10167-8
36. Alexandrov B.S., Gelev V., Monisova Y., Alexandrov L.B., Bishop A.R., Rasmussen K.O., Usheva A. A nonlinear dynamic model of DNA with a sequence-dependent stacking term. // Nucleic Acids Research, 2009. V. 37. P. – 2405–2410 https://doi.org/10.1093/nar/gkp016
37. Choi C.H., Rapti Z., Gelev V., Hacker M.R., Alexandrov B., Park E.J., Park J.S., Horikoshi N., Smerzi A., Rasmussen K.O., Bishop A.R., Usheva A. Profiling the Thermodynamic Softness of Adenoviral Promoters. // Biophysical Journal, 2008. V. 95. P. 597–608. – https://doi.org/10.1529/biophysj.107.123471
38. Alexandrov B., Voulgarakis N.K., Rasmussen K.Ø., Anny Usheva A., Bishop A.R. Pre-melting dynamics of DNA and its relation to specific functions. // Journal of Physics: Condensed Matter, 2009. V. 21. P. 034107. – https://doi.org/10.1088/0953-8984/21/3/034107
39. Tapia-Rojo R., Prada-Gracia D., Mazo J.J., Falo F. Mesoscopic model for free-energy-landscape analysis of DNA sequences. // Physical Review E, 2012. V. 86. P. 021908. – https://doi.org/10.1103/PhysRevE.86.021908
40. Alexandrov B.S., Gelev V., Yoo S.W., Alexandrov L.B., Fukuyo Y., Bishop A.R., Rasmussen K.O., Usheva A. DNA dynamics play a role as a basal transcription factor in the positioning and regulation of gene transcription initiation. // Nucleic Acids Research, 2010. V. 38. P. 1790–1795. – https://doi.org/10.1093/nar/gkp1084
41. Hillebrand M., Kalosakas G., Bishop A.R., Skokos Ch. Bubble lifetimes in DNA gene promoters and their mutations affecting transcription. // Journal of Chemical Physics, 2021. V. 155. P. 095101. – https://doi.org/10.1063/5.0060335
42. Hillebrand M., Kalosakas G., Skokos Ch., Bishop A.R. Distributions of bubble lifetimes and bubble lengths in DNA.// Physical Review E, 2020. V. 102. P. 062114. – https://doi.org/10.1103/PhysRevE.102.062114
43. Banavali N.K., MacKerell A.D.Jr. Free energy and structural pathways of base flipping in a DNA GCGC containing sequence. // Journal of Molecular Biology, 2002. V. 319. P. 141–160. – https://doi.org/10.1016/S0022-2836(02)00194-8
44. Campa A., Giansanti A. Experimental tests of the Peyrard-Bishop model applied to the melting of very short DNA chains. // Physical Review E, 1998. V. 58. P. 3585–3588. – https://doi.org/10.1103/PhysRevE.58.3585
45. Likhachev I.V., Shigaev A.S., Lakhno V.D. On the thermodynamics of DNA double strand in the Peyrard-Bishop-Dauxois model. // Physics Letters A, 2024. V. 510. P. 129547. – https://doi.org/10.1016/j.physleta.2024.129547
46. Шигаев А.С., Лахно В.Д. Исследование равновесной кинетики нуклеации пузырьков денатурации в модели ПБД при физиологических температурах. // Доклады Международной конференции «Математическая биология и

биоинформатика». Под ред. В.Д. Лахно. Том 10. Пущино: ИМПБ РАН, 2024. Статья № e28. – https://doi.org/10.17537/icmbb24.3
47. Alexandrov B.S., Gelev V., Yoo S.W., Bishop A.R., Rasmussen K.O., Usheva A. Toward a Detailed Description of the Thermally Induced Dynamics of the Core Promoter. // PLoS Computational Biology, 2009. V. 5. P. 1–10. – https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000313
48. Altan-Bonnet G., Libchaber A., Krichevsky O. Bubble Dynamics in Double-Stranded DNA. // Physical Review Letters, 2003. V. 90. Article No. 138101 – https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.90.138101
49. Phelps C., Lee W., Jose D., von Hippel P.H., Marcus A.H. Single-molecule FRET and linear dichroism studies of DNA breathing and helicase binding at replication fork junctions. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2013. V. 110. P. 17320-17325. – https://doi.org/10.1073/pnas.1314862110
50. Peyrard M. Nonlinear dynamics and statistical physics of DNA. // Nonlinearity, 2004. V. 17. P. R1–R40. – https://doi.org/10.1088/0951-7715/17/2/R01
51. Banerjee A., Sobell H.M. Presence of nonlinear excitations in DNA structure and their relationship to DNA premelting and to drug intercalation. // Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 1983. V. 1. P. 253–262. – https://doi.org/10.1080/07391102.1983.10507438
52. Ares S., Voulgarakis N.K., Rasmussen K.O., Bishop A.R. Bubble Nucleation and Cooperativity in DNA Melting. // Physical Review Letters, 2005. V. 94. Article No. 035504. – https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.94.035504
53. Theodorakopoulos N. Melting of genomic DNA: Predictive modeling by nonlinear lattice dynamics. // Physical Review E, 2010. V. 82. P. 021905. – https://doi.org/10.1103/PhysRevE.82.021905
54. Theodorakopoulos N. Bubbles, Clusters and Denaturation in Genomic DNA: Modeling, Parametrization, Efficient Computation. // Journal of Nonlinear Mathematical Physics, 2011. V. 18. P. 429–447. https://doi.org/10.1142/S1402925111001611

Оглавление

Введение 4
Локальная кооперативность радиального открывания дуплекса ДНК 5
Эффективная пороговая координата и её использование для описания пузырька денатурации 8
Список литературы 12