УДК 533.9:534

ФРЕЛИХОВСКИЙ ПОДХОД В МОДЕЛИРОВАНИИ ДИНАМИКИ МЕХАНИЧЕСКИХ КОЛЕБАНИЙ В МОЛЕКУЛЕ ДНК И ЕЕ ИЗМЕНЕНИЯ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА

А. А. Березин

В рамках гипотезы Г. Фрелиха предложены три математические модели механических колебаний в молекуле ДНК. Показано, что такая молекула может рассматриваться как носитель спектра Ферми–Паста–Улама. Кроме того, спектр колебаний в такой молекуле может взаимодействовать с внешним возмущением случайного характера. При моделировании дефектов молекулы, характерных для острого и хронического лейкоза, показано, что характер возврата ФПУ изменяется по сравнению с неповрежденной молекулой.

Целью настоящей работы явилось моделирование динамики колебаний в механической модели двухцепочечной молекулы в соответствии с гипотезой Фрелиха и моделью возврата ФПУ. Двухцепочечная молекула (например, молекула ДНК) в предлагаемой модели представлена в виде механической системы, состоящей из грузиков и пружин.

В ряде своих работ [1 – 4] Г. Фрелиху удалось показать, что простейшей моделью, пригодной для описания продольных электрических колебаний в макромолекулах, является модель эйнштейновской конденсации Бозе газа, в которой бозонные частицы "конденсируются" при низкой температуре в единое квантовое состояние. Фрелих предположил, что электрические колебания могут возбуждаться в молекулах когерентно за счет метаболических процессов. При этом в метаболически стационарном состоянии энергия возбужденных в молекуле мод превышает среднюю тепловую энергию. Затем этот избыток энергии может быть сконцентрирован в самой низкочастотной моде, напоминающей Бозе конденсацию. В этих условиях источник энергии хаотический природы не термализуется полностью, а может частично быть использован для возбуждения когерентных колебаний в молекуле.

Динамика колебаний в предложенной Фрелихом модели соответствует возврату Ферми–Паста–Улама [5]. В 1952 году Э. Ферми совместно с Д. Пастой и С. Уламом исследовали задачу о переходе к тепловому хаосу в цепочке грузиков с нелинейными пружинками [5]. Согласно общепринятому мнению ожидалось, что вследствие нелинейного взаимодействия между грузиками энергия равномерно распределится по всем колебательным степеням свободы этой цепочки, то есть установится тепловое равновесие (термализация). К удивлению авторов оказалось, что термализации не происходит. Цепочка через некоторое время возвращается в начальное возбужденное состояние. При этом наблюдается перекачка энергии из первой интенсивно возбужденной моды в моды более высоких порядков, а затем, с точностью более 1% вся энергия вновь возвращается в первую моду. Этот эффект получил название "явление возврата Ферми–Паста–Улама" (ФПУ). Однако авторов в то время интересовала только одинарная цепочка и принципиальная возможность существования в ней возврата ФПУ.

Модель 1. Целью первого этапа работы явилось моделирование динамики колебаний в механической модели двухцепочечной молекулы в соответствии с гипотезой Фрелиха и моделью возврата ФПУ. Двухцепочечная молекула (например, молекула ДНК) в предлагаемой модели представлена в виде механической системы, состоящей из грузиков и пружин. В модели была использована классическая задача о двумерных колебаниях осциллятора, подвешенного на взаимно перпендикулярных пружинках в жесткой рамке (рис. 1).

Учитывая двухцепочечную структуру молекулы ДНК, в модели рассматривалась система, состоящая из 2 таких рамок с n грузиками в каждой.

Частоты собственных колебаний грузика – аналог конформационных колебаний молекулы дезоксирибозы [6, 7] – определяют вертикальные пружины в рамке, имеющие жесткость K_1 (рис. 1). Горизонтальные пружины, обладающие жесткостью K_2, моделируют механические колебания фосфатных групп, а пружинки, соединяющие "комплементарные" грузики противоположных "рамок" моделируют водородные связи между комплементарными основаниями (K_H).

В построенной таким образом модели задача изучения поведения динамики механических колебаний свелась к нахождению отклонений осцилляторов от положений равновесия. Начальные условия в этой системе задавались отклонением отдельных грузиков от положения равновесия, а изменение величины энергии различных грузиков служи-

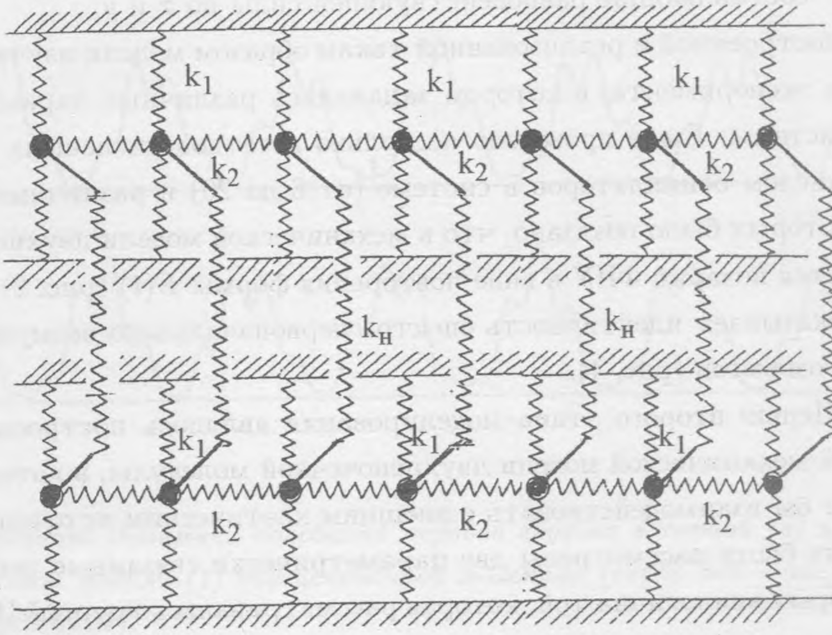


Рис. 1. *Механическая модель двухцепочечной молекулы ДНК в виде двух связанных систем осцилляторов, имеющих вертикальные и горизонтальные степени свободы.*

ло в качестве картины развития колебательного процесса в системе. Компьютерная программа по заданным параметрам и начальным условиям системы рассчитывала координаты, скорости, энергии частиц, силы на них действующие (в том числе вклад нелинейных составляющих), энергию системы, проверяла закон сохранения энергии. Рассчитанные значения выводились на дисплей как в графическом (конфигурация системы в очередной момент времени, либо кривая колебаний выбранной нами частицы), так и в численном виде (энергия системы, процентный вклад нелинейности, процент отклонения системы от начального состояния). Основная цель программы – нахождение отклонения от положения равновесия всех n осцилляторов (максимальное число осцилляторов было равно 20). Динамика грузиков в каждой рамке описывалась следующей системой уравнений.

$$\frac{d^2 x_{i+2}}{dt^2} = 2x_{i+1} - x_i + F_x(\Delta t)^2$$

$$\frac{d^2 y_{i+2}}{dt^2} = 2y_{i+1} - y_i + F_y(\Delta t)^2. \qquad (1)$$

Здесь F_x и F_y – составляющие равнодействующей силы по x и y.

Поведение построенной и реализованной таким образом модели изучалось в процессе компьютерного эксперимента, в котором задавались различные параметры и начальные условия системы. Было проведено несколько десятков численных экспериментов, с различным числом осцилляторов в системе (от 8 до 20) и различными начальными условиями, в которых было показано, что в механической модели двухцепочечной молекулы наблюдается возврат ФПУ в виде повторения формы $E(t)$ (рис. 2). Анализ Фурье качественно показывает идентичность спектра первоначального возмущения (рис. 3) и последующих возвратов (рис. 4).

Модель 2. Целью второго этапа моделирования являлось построение простейшей двухцепочечной механической модели двухцепочечной молекулы, в которой спектр возврата ФПУ мог бы взаимодействовать с внешним хаотическим источником энергии.

В этих целях были рассмотрены две параметрически связанные цепочки грузиков, каждая из которых аналогична той, которая рассматривалась группой Э. Ферми [5]. Их динамика описывалась следующей системой уравнений:

$$\frac{d^2x_i}{dt^2} = -\gamma^2 x_i(1+\alpha_1 y_i) + F_{random} +$$

$$+a_1(1+\beta_1(y_{i+1}+y_{i-1}-2y_i))(x_{i+1}+x_{i-1}-2x_i) - b_1\frac{dx_i}{dt}\left(1+\left(\frac{dy_i}{dt}\right)^2\right),$$

$$\frac{d^2y_i}{dt^2} = -\omega^2 y_i(1+\alpha_2 x_i) + \tag{2}$$

$$+a_2(1+\beta_2(x_{i+1}+x_{i-1}-2x_i))(y_{i+1}+y_{i-1}-2y_i) - b_2\frac{dy_i}{dt}\left(1+\left(\frac{dx_i}{dt}\right)^2\right),$$

где x_i, y_i – горизонтальное смещение i-того грузика в *первой и второй* цепочке грузиков, соответственно γ, ω – собственные частоты колебаний грузиков в первой и второй цепочке грузиков; α, β – постоянные коэффициенты, отражающие параметрическую связь между i-тыми грузиками первой и второй цепочек; a, b – постоянные коэффициенты; F_{random} – случайная возмущающая функция.

Последние члены уравнений системы (2) отражают гипотетический механизм автоколебаний типа Ван-дер-Поля в каждой цепочке. Следует отметить, что в отличие от канонических цепочек ФПУ [5], в приведенной модели присутствует параметрическая связь между каждой парой грузиков в цепочках и соотношение собственных частот колебаний грузиков в цепочках равно двум. В противном случае устойчивых решений

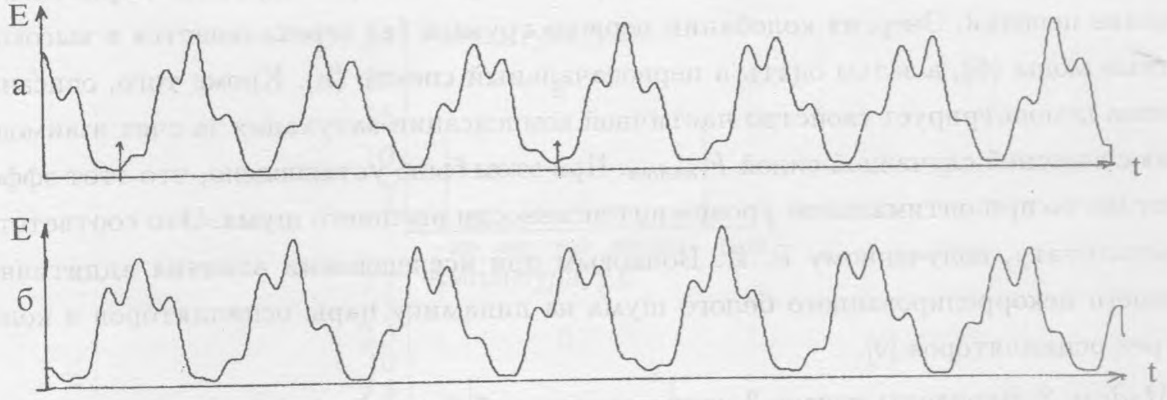
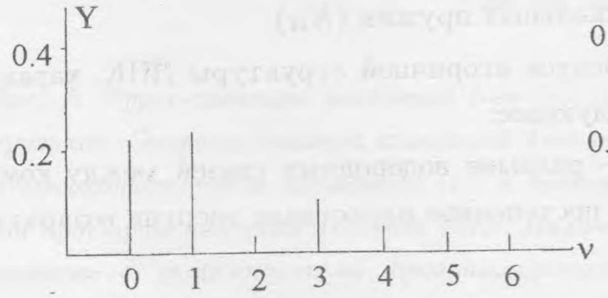


Рис. 2. *Моделирование динамики колебаний первого грузика в первой (а) и во второй (б) рамках механической модели (1) двухцепочечной молекулы (верт. ось – энергия, гор. ось – время, единицы условные).*



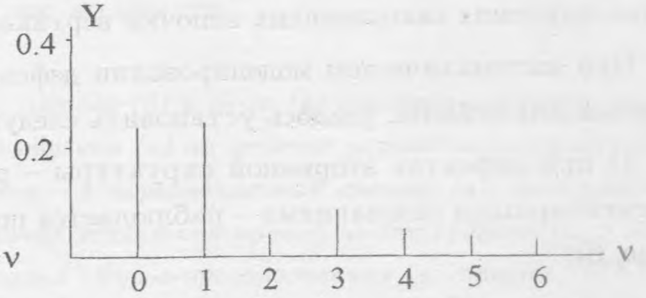


Рис. 3. *Фурье спектр первоначального возмущения первого грузика модели (верт. ось – амплитуда, гориз. ось – частота, единицы условные).*

Рис. 4. *Фурье спектр колебаний первого грузика модели в цикле возврата ФПУ (верт. ось – амплитуда, гориз. ось – частота. единицы условные).*

(2) получить не удается. Непрерывный аналог системы (2) был численно исследован в работе [8], где было показано, что она, несмотря на наличие диссипативных членов, обладает свойством компенсации затухания за счет взаимодействия с внешним хаотическим источником энергии.

Основным результатом численного исследования модели (2) является наличие пространственного возврата ФПУ, как это можно видеть из графиков Фурье спектров колебаний 10 грузиков модели (рис. 5), из которых следует возврат картины Фурье спектра по длине цепочки. Энергия колебаний первого грузика (а) перекачивается в высокочастотные моды (б), а затем опять в первоначальный спектр (в). Кроме того, описанная система демонстрирует свойство частичной компенсации затухания за счет взаимодействия с внешней случайной силой F_{random}. При этом было установлено, что этот эффект имеет место при оптимальном уровне интенсивности внешнего шума. Это соответствует результату, полученному Е. И. Волковым при исследовании влияния аддитивного внешнего некоррелированного белого шума на динамику пары осцилляторов и кольца из трех осцилляторов [9].

Модель 3. Варианты модели 3 представляют собой модель 1 с тремя различными дефектами вторичной структуры. Физически эта модель соответствует двухцепочечной молекуле (ДНК) с повреждениями, характерными для острого лейкоза. В частности, такое характерное повреждение, как разрыв водородных связей, моделировался отсоединением соединяющих цепочки пружинок K_H. Комбинированное повреждение молекулы было представлено как одиночный разрыв K_H и дефект вторичной структуры – разрыв K_2. Некомплементарное спаривание моделировалось при помощи перекрестного пересоединения связывающих цепочки вертикальных пружин (K_H).

При математическом моделировании дефектов вторичной структуры ДНК, характерных для лейкоза, удалось установить следующее:

а) при дефектах вторичной структуры – разрыве водородных связей между комплементарными основаниями – наблюдается постепенное нарастание энергии возврата (рис. 6);

б) при комбинированном повреждении (одиночный разрыв и дефект вторичной структуры) показано нарушение периода возврата для цепочки с одиночным разрывом (рис. 7) и возрастание энергии возврата для второй цепочки;

в) при некомплементарном спаривании наблюдается резкое изменение всего спектра ФПУ, а также нарушение периодичности возврата ФПУ (рис. 8).

Основные результаты моделирования. На первом этапе моделирования (система (1)) удалось показать, что динамика цепочки осцилляторов с горизонтальными и вертикальными степенями свободы демонстрирует возврат ФПУ. Динамика двух таких связанных цепочек также обладает возвратом ФПУ, однако, в этом случае возврат ФПУ носит не простой, а сложный характер. Работы по моделированию возврата ФПУ с помощью нелинейных дифференциально-разностных уравнений показали [10, 11], что возврат, в зависимости от номера первоначально возбужденной моды, имеет место либо

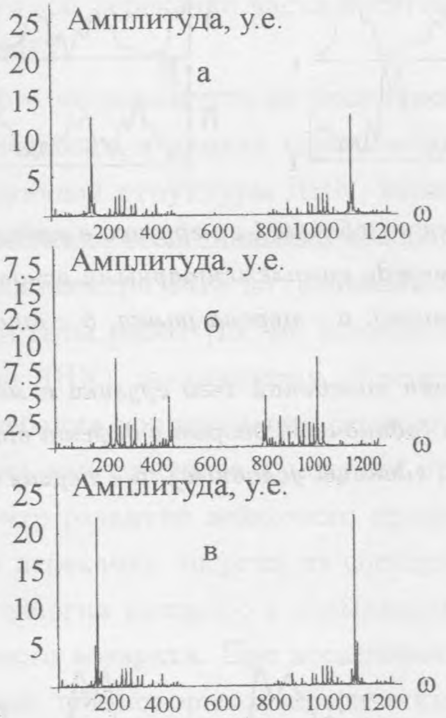
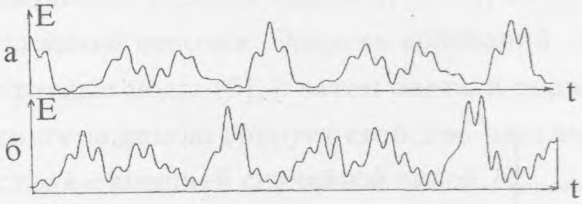


Рис. 5. *Фурье-спектры колебаний 1-го (а), пятого (б) и 10-го (в) грузиков в цепочке из 10 грузиков. Энергия спектра колебаний 1-го грузика (а) по цепочке перекачивается сначала в высокочастотные гармоники (б), а затем – в первоначальный спектр (в), что означает пространственный возврат ФПУ. Наличие зеркальной правой части графика* ($\omega > 600$) *связано с особенностями программирования Фурье-преобразования в пакете МАТЕМАТИКА.*

в низкочастотной части его спектра, либо в высокочастотной.

Объединение двух цепочек в одну систему (1) сформировало модель, в которой перегруппировка энергии происходит по всему спектру, а не только в его длинноволновой или коротковолновой части. Другими словами, модель двухцепочечной молекулы в предложенном виде является носителем всего спектра ФПУ для данной системы осцилляторов.

В процессе второго этапа моделирования удалось продемонстрировать наличие пространственного возврата ФПУ в системе (2). Кроме того, было показано, что эта простая детерминированная система имеет внутреннюю стохастическую динамику, что говорит в пользу существования других сценариев перехода к хаосу в таких цепочках помимо



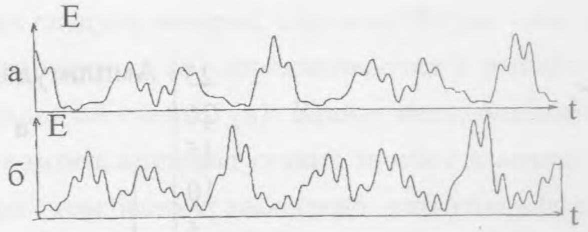


Рис. 6. *Моделирование динамики колебаний 1-го грузика в модели (1) молекулы ДНК при разрыве водородных связей (K_H) между комплементарными основаниями (верт. ось – энергия, гор. ось – время, единицы условные). а – первая рамка, б – вторая рамка.*

Рис. 7. *Моделирование динамики колебаний 1-го грузика в модели (1) молекулы ДНК при комбинированном повреждении (одиночный разрыв и дефект вторичной структуры), (верт. ось – энергия, гор. ось – время, единицы условные). а – первая рамка, б – вторая.*

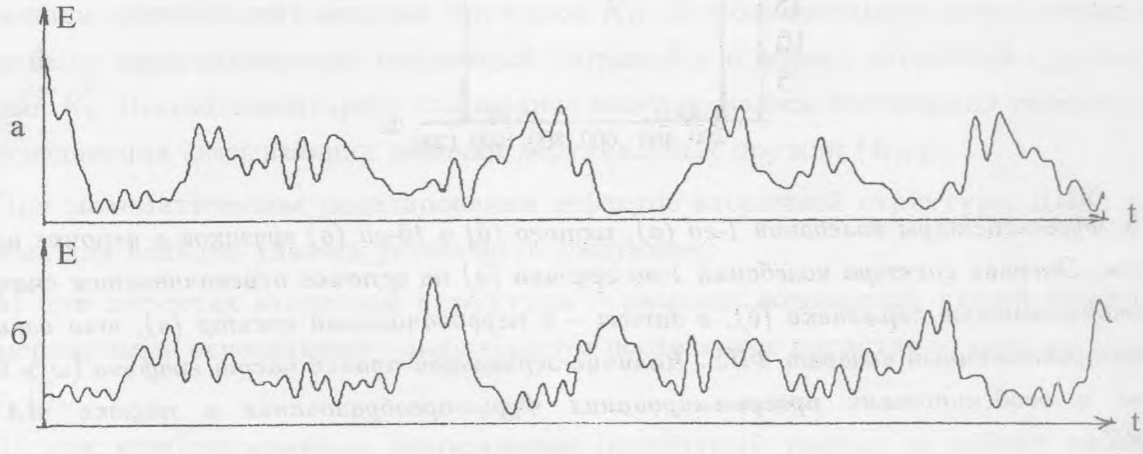


Рис. 8. *Моделирование динамики колебаний 1-го грузика в модели (1) молекулы ДНК при некомплементарном спаривании, (верт. ось – энергия, гор. ось – время, единицы условные). а, б – первая и вторая рамки.*

бифуркаций Хопфа [12], перехода к хаосу через перемежаемость [13] и через удвоение периода [14]. Добавление случайной возмущающей силы в системе (2) моделирует взаимодействие стохастической вариации среды, в которую помещена система (2), с внутренним шумом системы. Как показало численное исследование системы (2), случайный характер внешнего воздействия, по-видимому, способен индуцировать сложное взаимодействие между спектром ФПУ в системе (2) и случайной возмущающей силой, а именно, энергетический обмен между спектром ФПУ и внешним стохастическим источником приводит к обратимой перекачке части энергии спектра этого источника в энергию ряда мод спектра ФПУ.

В процессе компьютерного эксперимента по моделированию процессов, протекающих в молекуле ДНК при лейкозах, в рамках механической модели показано, что при различных нарушениях вторичной структуры ДНК, характерных для этого заболевания, наблюдается резкое изменение всей динамики колебаний в молекуле, выражающееся в качественном изменении спектра ФПУ по сравнению с неповрежденной молекулой.

Эти результаты и результаты работ [15, 16] позволили заключить, что колебания на микроуровне (в молекуле ДНК), по-видимому, определяют характер колебаний на макроуровне (суточные колебания концентраций сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, лимфобластов и их качественные изменения при развитии лейкозного процесса). Следует отметить, что развитие лейкозного процесса в рамках разработанной модели представляет собой перекачку энергии из спектра основного возврата ФПУ в спектр частного возврата, энергия которого в нормальных условиях на несколько порядков ниже энергии основного возврата. При исследовании решений модели были обнаружены режимы колебаний, при которых специфические типы возвратов приводили к саморазрушению модели молекулы ДНК в силу концентрации энергии колебаний в поврежденном участке молекулы. Последнее экспериментально наблюдается при цитологическом исследовании лейкозных клеток в виде разрыва хромосом. Эти данные говорят в пользу возможности самостоятельного разрушения целостности молекулы ДНК и ее примитивизации, что может быть отнесено к процессу малигнизации (озлокачествлению) клеток, носящему универсальный характер при опухолевых заболеваниях. Очевидно, что это может приводить ко многим функциональным нарушениям при лейкозе, одним из которых является изменение естественных колебаний чувствительности к терапевтическим противолейкозным препаратам. Полученные результаты наглядно демонстрируют необходимость учета параметров ритмов здоровых и лейкозных клеток в целях минимизации цитотоксического воздействия на здоровые клетки и сохранения этого влияния на опухолевые.

ЛИТЕРАТУРА

[1] F r o l i c h H. Int. J. Quantum Chem., **2**, 641 (1968).
[2] F r o l i c h H. Phys. Lett., **26A**, 402 (1968).
[3] F r o l i c h H. Nature, **228**, 1093 (1970).

[4] F r o l i c h H. Phys. Lett., **51A**, 21 (1975).

[5] F e r m i E., P a s t a J., and U l a m S. In: Collected Papers of E. Fermi, **2**, 978 (1955).

[6] A l t o n a C. and S u n d a r a l i n g a m M. J. Amer. Chem. Soc., **94**, 8205 (1972).

[7] A l t o n a C. and S u n d a r a l i n g a m M. J. Amer. Chem. Soc., **95**, 2333 (1973).

[8] B e r e z i n A. A. et al. Physica Scripta, **38**, 719 (1988).

[9] В о л к о в Е. И., В о л к о в Д. В. Краткие сообщения по физике ФИАН, N 4, 25 (1998).

[10] B i v i n s R. I. et al. J. Comput. Phys., **12**, 65 (1973).

[11] L i c h t e n b e r g A. J. and L i e b e r m a n M. A. Regular and Chaotic Dynamics. Ed. Springer-Verlag. New York (1992).

[12] H o p f E. Commun. Pure and Appl. Math., **1**, 303 (1948).

[13] P o m e a u Y. and M a n n e v i l l e P. Comm. Math. Phys., **74**, 189 (1980).

[14] F e i g e n b a u m M. J. Stat. Phys., **19**, 25 (1978).

[15] Б е р е з и н А. А., Щ е г л о в В. А. Краткие сообщения по физике ФИАН, N 6, 22 (2002).

[16] Б е р е з и н А. А., Щ е г л о в В. А. Краткие сообщения по физике ФИАН, N 8, 34 (2002).

Поступила в редакцию 29 января 2003 г.