

УДК: 51-76, 577

Динамика переноса заряда в упорядоченных и неупорядоченных нуклеотидных последовательностях

Н.С. Фиалко*, В.Д. Лахно**

*Институт математических проблем биологии, Российская Академия Наук, Пущино,
Московская область, 142290, Россия*

Аннотация. Исследуется перенос заряда в системах, состоящих из донора, акцептора и мостиковых сайтов – (АТ) нуклеотидных пар. Для мостика из 180 (АТ) пар рассматриваются три случая: однородный, когда все нуклеотиды в каждой нити ДНК одинаковы; регулярный, когда через равное число (АТ) пар встречаются (ТА) пары, и нерегулярный – когда мостик состоит из случайно разбросанных (АТ) и (ТА) пар. Показано, что во всех случаях есть перенос с донора на акцептор. При одинаковых условиях перенос наиболее эффективен в случае однородного полинуклеотида, затем по убыванию – для регулярной и неупорядоченной цепочки. Результаты расчетов согласуются с экспериментальными данными по переносу заряда в ДНК на большие расстояния.

Ключевые слова: ДНК, акцептор, донор, дырка, моделирование, уравнение Шредингера.

Проблема переноса заряда в биомолекулах, в частности, в ДНК, в настоящее время входит в число наиболее важных задач молекулярной биофизики и биохимии, и ей посвящено множество как теоретических, так и экспериментальных работ [1–9].

Идея о том, что ДНК обладает проводящими свойствами, была выдвинута давно. Вскоре после определения структуры ДНК – двойной спирали – было предположено, что, благодаря упорядоченному расположению нуклеотидов в стопке, ДНК может проводить заряд [10]. Две нити ДНК можно рассматривать как цепочки, состоящие из нуклеотидных оснований: аденина (А), гуанина (G), цитозина (С) и тимина (Т), с разными энергиями ионизации и интегралами перекрытия соседних оснований.

Сейчас считается уже установленным, что молекула ДНК в равновесном состоянии не имеет свободных переносчиков заряда. Избыточные электроны (анион-радикалы) или дырки (катион-радикалы) могут вноситься в ДНК либо в результате фотовозбуждения при облучении молекулы в ультрафиолетовой области, либо в результате химических реакций или введения специального типа примесей [1-3,6-8]. Рассматривается также возможность переноса протонов в ДНК [9]. Однако особый интерес для исследований представляет перенос электронов и дырок вдоль цепи пар оснований, потому что передвижение радикалов сквозь молекулу ДНК, возможно, играет решающую роль в процессах мутагенеза и канцерогенеза. Кроме того, понимание механизма переноса заряда необходимо для развития новой области – молекулярных компьютеров на основе ДНК.

Возможность экспериментального изучения переноса заряда по фрагментам ДНК появилась сравнительно недавно, что связано, с одной стороны, с разработкой нано- и фемтосекундной техники, и с другой – с развитием биохимических методов

* fialka@impb.psn.ru

** lak@impb.psn.ru

ковалентной привязки молекулярных комплексов, выполняющих роль донора и акцептора, к фрагменту ДНК. В большинстве экспериментов электроны или дырки специальным образом создавались на фрагментах ДНК с известной последовательностью оснований. Скорость электронного транспорта при этом рассчитывалась либо по измерениям тушения флюоресценции, либо сравнением числа разрушений в нуклеотидах, вызванных переносом заряда, в различных участках спирали ДНК. За последние несколько лет была проделана огромная экспериментальная работа по выяснению механизма переноса заряда в ДНК, однако этот вопрос все еще остается открытым.

Молекула ДНК похожа на твёрдое тело. Пары оснований уложены в ней как в кристалле. Но это кристалл линейный, как бы одномерный – каждая пара оснований имеет только двух ближайших соседей. Основным отличием кристалла ДНК от обычных является его апериодичность, так как последовательность пар оснований в нём нерегулярна.

Мы рассматриваем перенос заряда в нуклеотидных последовательностях разных типов.

Перенос заряда вдоль цепочки нуклеотидных пар (сайтов) описывается гамильтонианом:

$$\mathcal{H} = H_e + T_K + U_P + H_C \quad (1)$$

$$H_e = \sum_i \alpha_i a_i^+ a_i + \sum_{i,j} v_{i,j} a_i^+ a_j, \quad \alpha_i = \alpha_i^0 + \alpha_i' \tilde{u}_i,$$

$$H_C = \frac{1}{2} \sum_{i,j} \gamma_{ij} \tilde{u}_i \tilde{u}_j, \quad T_K = \frac{1}{2} \sum_i M_i \left(\frac{d \tilde{u}_i}{d \tilde{t}} \right)^2, \quad U_P = \frac{1}{2} \sum_i k_i \tilde{u}_i^2.$$

Здесь a_i^+, a_i – операторы рождения и уничтожения возбуждения на i -ом сайте; H_e – оператор энергии возбуждения; v_{ij} – матричные элементы перехода; M_i – масса i -го сайта; \tilde{u}_i – смещение i -го сайта из равновесного положения; U_P – потенциальная энергия сайтов; k_i – константы упругости; H_C – энергия взаимодействия [11]. Если все коэффициенты дисперсии $\gamma_{ij} = 0$, то модель сводится к одночастотной (т.е. эйнштейновский осциллятор). Случай $\gamma_{ij} \neq 0$ соответствует введению дисперсии в колебания. Полагаем, что энергия электрона на сайте α_i линейно зависит от смещения этого сайта, α_i' – константа связи между квантовой и классической подсистемами; $i = 1, \dots, N$, N – число сайтов в цепочке (как в [5]).

Уравнения движения в безразмерной форме для гамильтониана (1) в приближении ближайших соседей имеют вид:

$$i \frac{db_i}{dt} = \eta_i b_i + \eta_{i,i+1} b_{i,i+1} + \eta_{i,i-1} b_{i,i-1} + \kappa_i \omega_i^2 u_i b_i, \quad (2)$$

$$\frac{d^2 u_i}{d t^2} = -\omega_i' \frac{du_i}{dt} - \omega_i^2 u_i - \xi_{i-1,i} u_{i-1} - \xi_{i,i+1} u_{i+1} - |b_i|^2. \quad (3)$$

где (2) – уравнение Шредингера для амплитуд вероятностей нахождения заряда на i -ом сайте, причем амплитуды вероятности удовлетворяют условию нормировки $\sum_n |b_n(t)|^2 = 1$, и (3) – классические уравнения движения сайтов. Для учета процессов диссипации мы добавили в классические уравнения (3) член с трением, ω_i' – коэффициент трения.

Безразмерные коэффициенты системы (2), (3) связаны с размерными параметрами гамильтониана (1) следующим образом:

$$\eta_i = \tau \frac{\alpha_i^0}{\hbar}, \eta_{ij} = \tau \frac{v_{ij}}{\hbar}, \omega_i^2 = \tau^2 \frac{k_i}{M_i}, \kappa_i \omega_i^2 = \tau^3 \frac{(\alpha_i')^2}{M_i \hbar},$$

$$u_i = \beta_i \tilde{u}_i, \beta_i = \tau^2 \frac{\alpha_i'}{M_i}, t = \tau \tilde{t}, \xi_{ij} = \gamma_{ij} \frac{M_i}{\tau^2},$$

где $\tau = 10^{-14}$ сек – характерное время, β_i – характерный масштаб колебаний i -го сайта.

Мы промоделировали динамику распространения возбуждения вдоль цепи сайтов, в которой несколько сайтов на концах цепочки с энергией $\eta_n \neq 0$ служат донором и акцептором заряда.

В численных экспериментах мы рассматривали следующие случаи.

1. Однородная цепочка. Все сайты мостика одинаковы.

Для всех сайтов, за исключением донорных и акцепторных, взяты параметры из [5]: $\tau = 10^{-14}$ сек, $v_{n, n\pm 1} \sim 0.13$ эВ. В безразмерных величинах это соответствует $\eta_{n\pm 1, n} = 2$. На сайтах мостика мы полагаем $\eta_n = 0$; остальные параметры: $\omega_n = 0.002$, $\omega_i' = 0.00001$, $\kappa_n = 2.5$.

Для сайтов донора мы изменили энергию электрона η_D , $D = 1, \dots, 10$, остальные параметры те же. В момент $t = 0$ заряд локализован на доноре. При моделировании акцептора мы увеличили в сотни раз частоты сайтов акцептора ω_A (10 последних сайтов) и положили коэффициент трения ω_A' на них порядка единицы. Расчеты проводились для различных значений η_D ($D = 1, \dots, 10$) на доноре, ω_A , ω_A' и η_A ($A = 191, \dots, 200$) на акцепторе, и дисперсии ξ на всех сайтах.

Хотя время необратимого переноса может отличаться в десятки раз для разных значений параметров, качественная картина переноса возбуждения остается похожей.

В момент $t_0 = 0$ заряд локализован на доноре (обычно мы полагали $|b_1(0)|^2 = 1$). Затем за время $t_1 \sim 1 \cdot 10^{-14}$ сек формируется горбик (рис. 1, b), который перемещается вдоль цепи сайтов со скоростью $\sim 1.3 \cdot 10^7$ см/сек, постепенно размазываясь.

На рис.1, графики b–e, показана динамика распространения заряда вдоль полинуклеотида на интервале 0.8 псек. Возбуждение образует волновой пакет (графики b, c). Видно, что при движении он становится ниже, за ним образуется «хвост» из более мелких волн. Он проходит всю цепочку за ~ 0.5 псек, отражается (график d), движется обратно, накладываясь на свой хвост, и так несколько раз (график e).

После нескольких отражений заряд практически равномерно «размазывается» по всей цепочке (график f) (мы рассчитывали средние вероятности на сайтах за короткие промежутки времени) и остается в таком состоянии сравнительно большое время. Затем вероятность нахождения заряда на акцепторе начинает увеличиваться, стремясь к единице (графики g–i).

Мы проводили расчеты переноса заряда по цепочкам, состоящим из 150, 200 и 250 сайтов. Первые 10 сайтов моделировали донор заряда, последние 10 – акцептор. Мостиковые сайты между ними одинаковы (соответствовали АТ парам оснований). Качественная картина распространения заряда одинакова для цепочек разной длины.

Зависимость динамики переноса заряда от параметров донора и акцептора и начальных условий в отсутствие дисперсии $\xi = 0$ описана в [12].

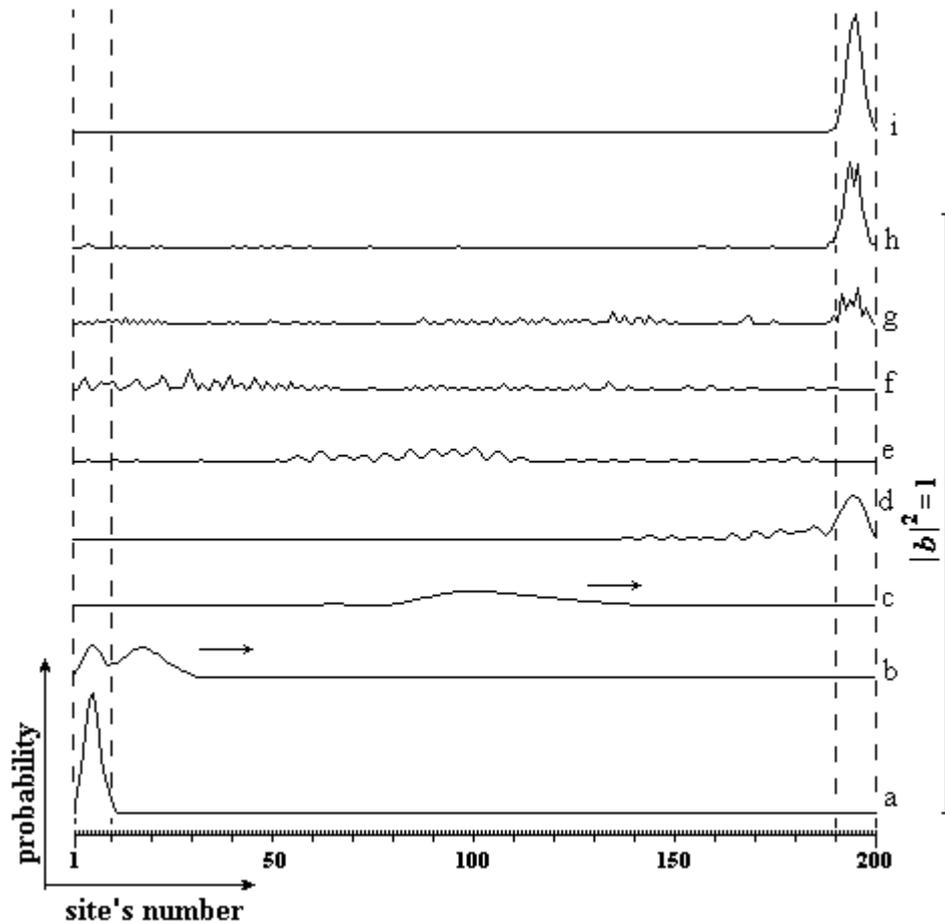


Рисунок 1. Графики распространения возбуждения $|b_n|_{t=const}^2$ по сайтам в последовательные моменты времени. Справа нарисован масштабный единичный отрезок для вероятности нахождения заряда на сайте. Пунктиром выделены сайты донора (слева) и акцептора (справа). Стрелки на графиках b, c показывают направление движения горбика. Параметры расчета: для сайтов донора $\eta_D = -0.4$, на акцепторе $\eta_A = -0.4$, $\omega_A = 3$, $\omega'_A = 2$, $\xi = 0.000002 = \omega_{br}^2 / 2$, ω_{br} - безразмерная частота колебаний сайтов мостика. Для наглядности начальные значения вероятностей на доноре выбраны равными вероятностям на акцепторе в момент, когда перенос практически произошел: $b_i(0) \cong b_{200-i}$ ($t=50$ psec), $i = 1, \dots, 10$.

При малых значениях ξ ($|\xi| \leq \omega_{br}^2 / 2$, ω_{br} - безразмерная частота колебаний сайтов мостика), время переноса дырки слабо меняется по сравнению со случаем $\xi = 0$ (здесь мы называем временем переноса интервал $[0, T]$, по истечению которого вероятность нахождения заряда на сайтах акцептора не меньше 0.9).

Таблица 1. Время переноса в зависимости от частоты ω_A и коэффициента трения ω'_A ($A = 191, \dots, 200$) сайтов акцептора

ω_A	ω'_A	$T, 10^{-12}\text{sec}$ $\xi = 0$	$T, 10^{-12}\text{sec}$ $\xi = 0.000001$	$T, 10^{-12}\text{sec}$ $\xi = 0.000002$
2	2	27.1	27.6	27.6
2	3	26.8	26.2	26.8
3	2	12.3	12.3	12.3

10	2	49.0	50.7	59.6
----	---	------	------	------

В таблице 1 приведены времена переноса в зависимости от параметров акцептора и коэффициента дисперсии ξ_n , $n=1, \dots, 200$ (на всех сайтах); значения остальных параметров – как для рис. 1.

Также мы меняли значение ξ только на сайтах донора и акцептора.

По результатам большого количества численных экспериментов можно предположить следующее.

По сравнению со случаем $\xi = 0$:

- При малых значениях ξ ($|\xi| \leq \omega_{br}^2 / 2$) может как увеличиваться, так и уменьшаться (на 1–2%).
- При малых значениях ξ только на сайтах донора и акцептора ($\xi_{br} = 0$, $br = 11, \dots, 190$) время переноса возрастает (менее чем на 1%).
- При больших положительных величинах ξ_A на акцепторных сайтах ($\xi_A \sim \omega_A$, ω_A – частоты сайтов акцептора) время переноса возрастает (до 30%).
- При отрицательных ξ_A на акцепторе таких, что $-\xi_A \sim 0.1 \omega_A$, время переноса уменьшается (до 10%).
- При отрицательных ξ_A таких, что $-\xi_A \sim \omega_A^2 / 2$, время переноса возрастает в несколько раз (до 700%).

Отметим, что приведенная на рис. 1 картина распространения вероятностей по сайтам качественно сходна для всех физически значимых значений ξ .

Время переноса слабо зависит от расстояния, и сильно – от энергетических характеристик донора и акцептора заряда, а также от начального распределения заряда на сайтах донора. Результаты моделирования предполагают следующий сценарий переноса заряда в ДНК на большие расстояния:

- 1) Скорость окисления акцептора слабо зависит от расстояния [11]. Слабая зависимость скорости переноса от длины нуклеотидной последовательности была продемонстрирована в экспериментах В. Giese и др. [13] для (АТ)-полинуклеотидов.
- 2) При изменении условий эксперимента (параметров донора и акцептора) время переноса может измениться в десятки раз [14].
- 3) Перенос может происходить, только когда энергии электрона на доноре и акцепторе близки по значению к энергиям мостиковых сайтов [15].

Полученные результаты находятся в хорошем соответствии с экспериментальными данными.

2. Регулярный случай. Мостик длиной 180 сайтов между донором и акцептором состоит из (ТА) пар, между которыми через каждые (N-1) сайт вставлены (АТ) пары.

Другими словами, рассматриваются цепочки вида $\left(\underbrace{T \dots T}_N A \right)_n$.

Значения энергии на мостиковых сайтах выбирались соответственно разнице между потенциалами ионизации Т и А $\Delta E \approx 0.21$ эВ [16] (в безразмерных переменных $\eta_k = 0$ для тимина и $\eta_k = -3$ для аденина). Прочие параметры брались в той же области, что и для однородного случая.

Мы рассматривали варианты $N = 2$, $N = 5$ и $N=10$, т.е. цепочки нуклеотидов $\begin{pmatrix} \text{ТА} \\ \text{АТ} \end{pmatrix}_n$, $\begin{pmatrix} \text{ТТТТА} \\ \text{ААААТ} \end{pmatrix}_n$ и $\begin{pmatrix} \text{ТТТТТТТТТА} \\ \text{АААААААААТ} \end{pmatrix}_n$. Нам не удалось найти значения параметров для донора и акцептора, при которых за расчетное время (500 псек) вероятность заряда на акцепторе стала бы не меньше 0.9. В табл.2 приведены распределения вероятности на доноре, мостике и акцепторе (обозначены D, Br и A, соответственно) для этих значений N по истечению 500 псек. На доноре $\eta_D = -1.5$, (остальные параметры как для мостика), на акцепторе $\eta_A = -1.5$, $\omega_A = 3$, $\omega'_A=2$.

Таблица 2. Распределение вероятностей между донором, мостиковыми сайтами и акцептором по окончанию расчета ($t = 500$ псек)

ξ_i , $i = 1, \dots, 200$	$N = 2$			$N = 5$			$N = 10$		
	D	Br	A	D	Br	A	D	Br	A
0	0.47	0.47	0.06	0.27	0.31	0.42	0.12	0.15	0.73
0.000002	0.33	0.66	0.01	0.09	0.30	0.61	0.18	0.10	0.72

Как видно из этой таблицы, при $N = 2$ вероятность переноса почти нулевая, в других случаях происходит частичный перенос, причем чем больше N (т.е. чем крупнее ячейка), тем больше вероятность на акцепторе. В предельном случае $N = 90$ (когда один аденин встроен в середину тиминового мостика) для параметров донора и акцептора $\eta_D = \eta_A = -0.4$, за ~ 21.9 псек вероятность на акцепторе становится в среднем больше 0.9. Таким образом, в случае упорядоченной ДНК перенос сильно зависит не только от характеристик донора и акцептора, но и от свойств самого мостика (от N).

Отметим, что в случаях $\begin{pmatrix} \text{ТТТТА} \\ \text{ААААТ} \end{pmatrix}_n$ и $\begin{pmatrix} \text{ТТТТТТТТТА} \\ \text{АААААААААТ} \end{pmatrix}_n$ дырка перемещается в основном по тиминам, хотя потенциал ионизации у аденина меньше, потому что матричные элементы между тиминами в несколько раз больше, чем между аденинами [17].

3. Нерегулярный случай. Аденины случайным образом разбросаны по цепочке тимinov.

Мы исследовали два варианта – когда среднее количество аденинов 10% и 20% от общего числа мостиковых сайтов (что соответствует $N = 10$ и $N=5$ для регулярного случая). Значения энергии электрона на сайте случайно «разбрасывались» по цепочке с соответствующей вероятностью (например, для $N = 5$ вероятность выпадения на i -ом сайте $\eta_i = 0$ равна 0.8, и вероятность $\eta_i = -3$, соответственно, 0.2). Проводился ряд расчетов со случайным разбросом, осреднение бралось по 12, 16 и 20 реализациям. Считалась средняя вероятность на доноре, мостике и акцепторе. Для 16 и 20 реализаций средние получились близкими по значению. Также отметим, что распределение вероятностей по истечении 300 и 500 псек почти одинаково, т.е. можно считать полученное распределение установившимся.

В таблице 3 для сравнения приведены распределения вероятностей на доноре, мостике и акцепторе для однородного, регулярного и нерегулярного случая при $\xi=0$ (параметры те же, что в таблице 2) по истечении 500 псек.

Таблица 3. Сравнение распределения вероятностей по истечении 500 псек

	Однородный случай	Упорядоченный $N = 10$	Неупорядоченный 10%	Упорядоченный $N = 5$	Неупорядоченный 20%
Донор	0.12	0.12	0.24	0.27	0.36
Мостик	0.02	0.15	0.44	0.31	0.58
Акцептор	0.86	0.73	0.32	0.42	0.06

Эти результаты показывают возможность переноса заряда на большие расстояния в ДНК с неупорядоченной последовательностью, что совпадает с некоторыми экспериментальными данными [18].

Эксперименты по переносу электрона в λ -ДНК на расстояние ~ 600 нм [3], переносу дырки на ~ 10 нм вдоль синтезированных из (GG)-пар фрагментов ДНК [19] и переносу дырки по фрагменту ДНК из 50 пар оснований [20] также демонстрируют возможность переноса заряда в ДНК на большие расстояния.

В заключение мы приведем одно из возможных объяснений результатов эксперимента, выполненного Ф.Д.Левисом и др. [21]. В подавляющем большинстве экспериментов скорость переноса заряда непосредственно не измеряется. Расчет относительной скорости проводится по результатам опыта (например, по количеству разорванных фрагментов). Единственный известный нам эксперимент, в котором скорость переноса дырки (между (GC)-парами, разделенными одной (AT)-парой оснований) измерялась непосредственно, выполнила группа Левиса. [21]. Полученное время переноса имеет порядок 10^{-6} сек. В проведенных нами расчетах время переноса на расстояние 180 (AT)-пар меньше, чем 10^{-9} сек. Поэтому мы предполагаем, что, возможно, авторы [21] измерили не скорость переноса между гуанинами, а скорость реакции заряда с водой, которая является самым медленным процессом при переносе заряда.

Работа выполнена при поддержке РФФИ, гранты № 03-04-49255, 04-07-90402.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ly D., Sanii L. and Schuster G.B. 1999. *J. Am. Chem. Soc.* **121**. 9400-9410.
2. Nunez M., Hall D.B. and Barton J.K. 1999. *Chem. Biol.* **6**. 85-97.
3. Fink H.-W. and Schonenberger C. *Nature*. 1999. **398**. 407-410.
4. Conwell E.M. and Rakhmanova S. 2000. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **97**. 4556-4560.
5. Fialko N.S. and Lakhno V.D. 2000. *Phys. Lett. A*. **278**. 108-111.
6. Spalletta R.A. and Bernhard W.A. 1992. *Radiat. Res.* **130**. 7-14.
7. Razskazovskii Y., Swarts S., Falkone J., Teyloz C. and Sevilla M. 1997. *J. Phys. Chem.* **101**. 1460-1467.
8. Tronche C., Goodman B.K. and Greenberg M.M. 1998. *Chem. Biol.* **5**. 263-271.
9. Steenken S. 1997. *Biol. Chem.* **378**. 1293-1297.
10. Eley D.D. and Spivey D.I. 1962. *Trans. Faraday Soc.* **58**. 409-428.
11. Turro N.J. and Barton J.K. 1998. *J. Biol. Inorg. Chem.* **3**. 201-209.
12. Fialko N.S. and Lakhno V.D. 2002. *Regular & Chaotic Dynamics*. **7**. 299-313.
13. Giese B. and Biland A. 2002. *Chem. Comm.* 667-672.
14. Grinstaff M.W. *Angew. 1999. Chem. Int. Ed.* **38**. 3629-3635.
15. Bixon M. and Jortner J. 2000. *J. Phys. Chem. B* **104**. 3906-3913.
16. Lewis F.D. and Wu Y. 2001. *J. Photochemistry and Photobiology*. **2**. 1-16.

17. Voityuk A.A., Rösch N., Bixon M. and Jortner J. 2000. *J. Phys. Chem.* **104**. 9740-9745.
18. Treadway C.R., Hill M.G. and Barton J.C. 2002. *Chem. Phys.* **281**. 409-428.
19. Porath D., Bezryadin A., DeVries S. and Dekker C. 2000. *Nature* **403**. 635-638.
20. Henderson P.T., Jones D., Hampikian G., Kan Y. and Schuster G.B. 1999. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **96**. 8353-8358.
21. Lewis F.D., Liu X., Liu J., Miller S.E., Hayes R.T. and Wasielewski M.R. 2000. *Nature*. **406**. 51-53.

Материал поступил в редакцию 19 января 2006 г., опубликован 1 февраля 2006 г.