

Исследование модели ДНК с нелокальной связью в столкновительном термостате

Шигаев А.С. *, Лихачёв И.В. **, Лахно В.Д.

*Институт математических проблем биологии РАН – филиал ИПМ
имени М.В. Келдыша РАН, Пушино, Россия*

Аннотация. Модифицированная модель Пейярда – Бишоп – Доксуа с нелокальной связью в inter-site потенциале исследована в столкновительном термостате с максвелловским распределением короткоживущих виртуальных частиц по скоростям при температуре 310 К. Обнаружено, что ввод нелокальности в inter-site потенциал существенно снижает константы равновесия для реакции образования пузырьков денатурации и улучшает согласие расчётных данных с экспериментами. Данный эффект особенно выражен для пузырьков крупного размера. Исследованы концевые эффекты в новой версии модели. Показан существенный вклад энтропии и связанная с ним важная роль процессов переноса и локализации механической энергии на концевых участках ДНК.

Ключевые слова: ДНК, модель Пейярда – Бишоп – Доксуа, столкновительный термостат, пузырёк денатурации, концевые эффекты, нуклеация.

ВВЕДЕНИЕ

Инициация транскрипции ДНК в живой клетке является одним из ключевых процессов в клеточном цикле. Тем не менее, вопрос о том, как специфические белки узнают точки старта транскрипции, до сих пор является открытым. В последнее время всё больше подтверждений получает гипотеза, согласно которой первичным событием в инициации транскрипции является не связывание фермента со специфическим участком ДНК, находящимся в форме нативной двойной спирали, а локальная кратковременная денатурация данного участка. Иными словами, фермент не «открывает» дуплекс ДНК, а связывается с уже расплетённым участком.

Данный вопрос подробно описан в работе [1], где также дано само определение открытых состояний ДНК и описаны известные типы таких состояний. В частности, для первичности открываний одиночных оснований ДНК в инициации транскрипции существуют прямые доказательства [2, 3]. При этом наименее стабильные участки нативной двойной спирали ДНК далеко не всегда имеют наименьшую суммарную энтальпию комплементарных водородных связей (Н-связей) и стэкинг-взаимодействий. Тем не менее, именно энтальпийный вклад является решающим при локальном открывании нескольких соседних оснований, отличая данный вид открывания дуплекса от открываний одиночных нуклеотидных пар [1].

На наш взгляд, ключом к пониманию динамики открытых состояний ДНК при умеренных температурах (293–310 К) и её зависимости от последовательности нуклеотидов является исследование процессов переноса и нелинейной локализации энергии колебаний пар оснований вдоль комплементарных водородных связей. Говоря упрощённо, подобные возбуждения, возникая в результате тепловых флуктуаций в

*shials@rambler.ru

**ilya_lihachev@mail.ru

одних точках ДНК, способны переноситься вдоль дуплекса, накапливаясь и приводя к образованию открытых состояний в совершенно других его местах.

Эти процессы удобнее всего исследовать при помощи простых математических моделей, в которых каждая пара оснований описывается единственной переменной. Наиболее хорошо в этом плане зарекомендовала себя механическая модель Пейярда – Бишоп – Доксуа (ПБД) [4]. В качестве характерного примера можно привести работу Ting и Reygard, в которой описан механизм улавливания нелинейных колебаний искривлённым участком ДНК, приводящий к образованию в ней достаточно стабильных открытых состояний [5]. Аналогичный механизм показан в несколько другой модификации модели, где искажение структуры задавалось через диполь-дипольные взаимодействия [6].

Тем не менее, серьёзным недостатком модели ПБД являются слишком высокие значения констант равновесия в реакции образования открытых состояний. Например, для последовательности АТ-пар, в случае открытых состояний длиной 2–3 пары оснований, данная константа находится при 310 К в интервале 0.002–0.004 [7]. При этом экспериментальные значения аналогичных констант не превышают 0.00001 см. [8]. Более того, вероятности образования пузырьков с АТ- и GC-парой в центре отличаются всего в 4–5 раз, что приводит к очень низкой гетерогенности констант равновесия для реакций образования пузырьков в разных точках дуплекса. В то же время, даже для одиночных открываний данная гетерогенность составляет, в среднем, около одного порядка величины (см. таблицы в разделе 5 статьи [1]).

В настоящей работе проведено тестирование модификаций модели ПБД с нелокальной связью в потенциале, описывающем стэкинг-взаимодействия между основаниями одной цепи ДНК (далее: inter-site потенциал). Проведено подробное исследование одной из модификаций в столкновительном термостате с максвелловским распределением короткоживущих виртуальных частиц по скоростям. Обнаружено существенное снижение констант равновесия в реакции образования пузырьков по сравнению с моделью ПБД. Показано, что концевые эффекты играют огромную роль в динамике открытых состояний за счёт существенного повышения энтропии при открывании. Более того, данный эффект способен сделать открытые концы ДНК основными местами локализации энергии колебаний пар оснований, которая может переноситься на них с весьма удалённых участков дуплекса. На основании анализа поведения модели сделан ряд выводов о путях её дальнейшего развития.

1. ВЫБОР И ПАРАМЕТРИЗАЦИЯ НОВОГО INTER-SITE ПОТЕНЦИАЛА. СТОЛКНОВИТЕЛЬНЫЙ ТЕРМОСТАТ

Мы предполагаем, что основной причиной недостатков модели ПБД является вид потенциала, описывающего связь между соседними парами оснований. Гамильтониан модели ПБД имеет вид [4]:

$$\begin{aligned} H &= V + W \\ V &= D(e^{-a \cdot y_n} - 1)^2, \\ W &= \frac{k}{2} (1 + \rho \cdot e^{-\beta(y_n + y_{n-1})}) (y_n - y_{n-1})^2 \end{aligned} \quad (1)$$

где W – inter-site потенциал, V – on-site потенциал, описывающий пучок водородных связей в комплементарной паре оснований; D – глубина потенциальной ямы on-site потенциала [эВ], a – её ширина [Å^{-1}], k – эластическая константа inter-site потенциала, описывающего стэкинг-взаимодействия и сопротивление системы ковалентных связей сахарофосфатного остова при открывании дуплекса [$\text{эВ} \cdot \text{Å}^{-2}$]; β – коэффициент затухания ангармонической части inter-site потенциала [Å^{-1}], ρ – безразмерный

коэффициент, учитывающий относительное снижение жёсткости одиночной цепи ДНК после её разделения с комплементарной цепью-партнёром.

Основной целью данной работы являлась такая модификация модели ПБД, которая приблизила бы кинетику образования открытых состояний ДНК к экспериментальным значениям. Расчёт параметров модели ПБД для гетерогенной ДНК был проведён Самра и Giansanti [9] для коротких цепей при температурах их плавления. Можно считать, что параметры потенциала Морзе V вычислены для состояния, близкого к химическому равновесию в реакции диссоциации короткой ДНК как цельного химического комплекса без интермедиатов в виде дуплекса с открытыми состояниями, и потому весьма точны.

Поэтому, на наш взгляд, крайне нежелательно – по крайней мере, на данной стадии исследований – изменять параметры on-site потенциала V , описывающего связь в комплементарной паре оснований. Мы взяли классические величины данных параметров: $D_{AT} = 0.05$ эВ, $a_{AT} = 4.2 \text{ \AA}^{-1}$, $D_{GC} = 0.075$ эВ, $a_{GC} = 6.9 \text{ \AA}^{-1}$ [9].

Базовым критерием выбора inter-site потенциала являлась его способность учитывать жёсткость сахарофосфатного остова ДНК, а также специфический характер стэкинг-взаимодействий между основаниями одной цепи, обусловленный частичной делокализацией π -электронов [10, 11]. Эти причины должны приводить к коллективному открыванию пар оснований при нуклеации пузырька денатурации, что подтверждено результатами анализа целого ряда экспериментальных данных, см. [1]. Следовательно, основным свойством нового inter-site потенциала должна стать максимальная локальная кооперативность, затрудняющая открывание отдельной пары оснований без нарушения целостности смежных с ней пар.

Данное свойство должно открывать широкие возможности для регуляции констант равновесия в реакции образования пузырьков денатурации. Во-первых, сами константы должны снижаться в силу необходимости синхронного разрыва большего числа комплементарных Н-связей. Во-вторых, затруднение нуклеации пузырька должно приводить к увеличению дальности переноса механической энергии колебаний нуклеотидных пар. Этот эффект должен быть особенно выражен при низких температурах. В-третьих, в силу логарифмического характера уравнения Аррениуса должна существенно увеличиться разница скоростей нуклеации для АТ- и GC-богатых участков. Третий фактор, в отличие от второго, не зависит от температуры.

Модификация модели ПБД была произведена путём замены inter-site потенциала W , описывающего связь между соседними парами оснований, на одну из математических форм, где помимо y_n и y_{n-1} фигурируют более удалённые пары оснований – y_{n-2} и y_{n+1} . Ранее мы уже исследовали подобную модель с точки зрения динамики распространения высокоамплитудных нелинейных возбуждений [12]. В той же работе кратко описаны основные проблемы оценки нуклеационного числа N – количества смежных пар оснований, открывающихся синхронно при зарождении пузырька. Также кратко описан алгоритм предварительного тестирования форм inter-site потенциала.

В настоящей работе было протестировано, в общей сложности, 23 формы inter-site потенциалов с нелокальной связью. Для каждой из форм ключевые параметры варьировались в широких пределах с переменным шагом. Алгоритм, использованный в работе [12], был модифицирован под минимальный шаг Q . Наиболее важным критерием отбора был выбран нуклеационный порог – наименьшая величина Q , выше которой форма образующегося пузырька меняется с астроидной на синусоидную, то есть начинает выполняться условие $N > 1$. Обязательными критериями контроля являлись также реалистичность потенциальной энергии открытого пузырька и достаточно высокое значение энергии вилки – открытого конца ДНК. В частности, вилка в поли-GC ДНК не должна была обладать большей энергией нуклеации, чем пузырёк в середине поли-АТ цепи.

Одним из наиболее подходящих оказался inter-site потенциал вида:

$$W = \frac{k}{2} \left(1 + \frac{A \cdot B}{(y_{n+1} + y_{n-2})^2 + B^2} \right) (y_n - y_{n-1})^2, \quad (2)$$

где A и B – параметры, отражающие характеристический масштаб смещений, необходимых для разрушения стэкинг-взаимодействий в двухцепочечной ДНК и имеющие размерность длины.

Модифицированная модель ПБД с данным потенциалом была исследована в столкновительном термостате с максвелловским распределением короткоживущих виртуальных частиц по скоростям, определяемым заданной температурой T_{ref} . В случайные моменты времени виртуальные частицы испытывают упругие столкновения с основаниями ДНК в модели. Изменение скорости основания в результате столкновения рассчитывается в данной методике по формуле:

$$\Delta v(t) = \frac{2m_0}{m_0 - m} (v_0(t) - v(t)) \quad (3)$$

где v и v_0 – скорости основания и виртуальной частицы до столкновения, а m и m_0 – их массы. Более подробное математическое описание, лежащее в основе программной реализации столкновительного термостата, приводится в работах [13–15].

Исследованная нами первичная структура соответствовала одной из немногих последовательностей ДНК, для которых известна динамика локальной кратковременной денатурации при физиологических температурах [16]. Она имеет вид:

GGGGGGGGGAAAAAAGGGGGGAGGAGAGAAGGAGGAG(А)GAGAGAAGG
GGA,

где буквами А и G обозначены, соответственно, АТ- и GC-пары. Данная структура соответствует фрагменту аденовирусной ДНК, включающему точку начала транскрипции – соответствующая нуклеотидная пара в показанной структуре взята в скобки и подчёркнута. Важной горячей точкой является также ТАТА-блок (ТАТА-box) – место связывания регуляторного ТВР-белка. Последний соответствует основаниям с номерами 11–14 в указанной структуре и выделен жирным шрифтом.

2. ДИНАМИКА ЛОКАЛЬНОЙ ДЕНАТУРАЦИИ В СТОЛКНОВИТЕЛЬНОМ ТЕРМОСТАТЕ. КОНЦЕВЫЕ ЭФФЕКТЫ

Процесс расчёта кинетики локальной кратковременной денатурации, согласно методу нисходящего программирования, состоял из следующих процедур:

1. Получение, методом одномерной молекулярной динамики, 256 реализаций на суперкомпьютерном комплексе ИПМ им. М.В. Келдыша РАН [17–19].

2. Запись всех траекторий молекулярной динамики для последующей их обработки.

3. Обработка траекторий на персональном компьютере для расчета профиля неустойчивости – графика константы равновесия в реакции образовании пузырька денатурации, как функции целочисленной координаты, соответствующей номеру сайта (соответствующего АТ- либо GC-паре).

Состояние считалось открытым, если координата центральной нуклеотидной пары, а также соседних $2M$ пар (M – число смежных пар с каждой из сторон от данной пары) превышала порог в 2.1 ангстрема, аналогично работе [16].

Как уже сказано, обязательным критерием контроля являлась разность потенциальных энергий вилки на конце поли-GC-ДНК и пузырька посередине поли-АТ-цепи как функция Q . Отбор проходили только те сочетания потенциалов и параметров, для которых данная функция была положительной на участке Q от 0.5 ангстрем и выше. Кроме того, для исследования случая, в котором какие-либо концевые эффекты исключены полностью, были введены фиктивные нуклеотидные пары с буквенным

обозначением Z . Для них были заданы параметры $D_Z = 0.75$ эВ и $a_Z = 6.9 \text{ \AA}^{-1}$ (Z -пары считались квазиковалентными).

На рис. 1 показан профиль нестабильности для указанной выше последовательности нуклеотидов при следующих значениях параметров потенциала W : $k = 0.068$ эВ $\cdot \text{ \AA}^{-2}$, $A = 2 \text{ \AA}$, $B = 0.25 \text{ \AA}$. В данном случае концы зафиксированы двумя Z -парами с каждой из сторон. Профиль нестабильности на рисунке 1 построен для пузырька длиной в 3 пары оснований.

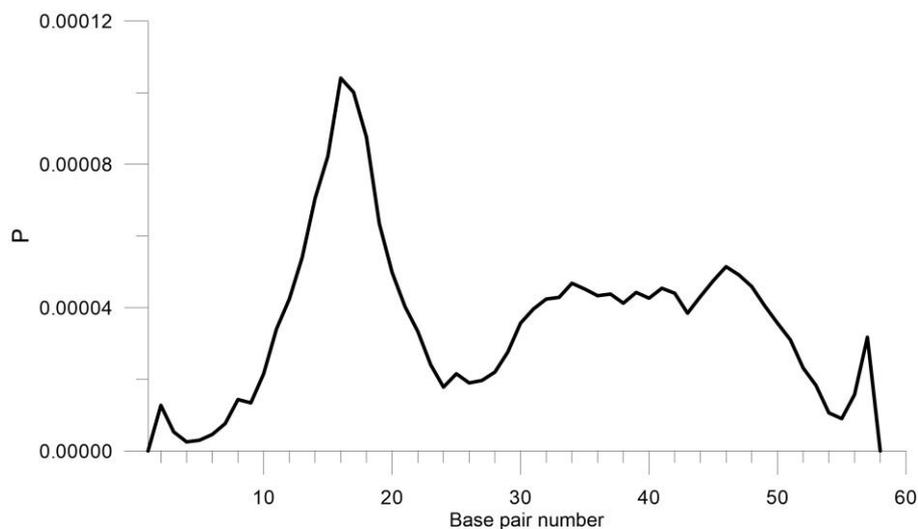


Рис. 1. Расчётный профиль нестабильности для пузырьков длиной 3 пары оснований в олигомере ДНК из работы [16]. Абсцисса соответствует номеру нуклеотидной пары: поскольку с каждого из концов прибавлено по 2 Z -пары, длина ДНК в этой серии вычислений составляет не 54, а 58 пар оснований. ТАТА-блок соответствует здесь основаниям с номерами 13–16, точка старта транскрипции – 44-му основанию. Ордината фактически равна константе равновесия для реакции образования пузырька денатурации.

Хорошо видно, что места преимущественного образования пузырьков почти совпадают с биологически активными сайтами промоторной последовательности: как пик профиля нестабильности, совпадающий с ТАТА-блоком, так и пик, соответствующий координате точки старта транскрипции (TSS), смещены на два сайта вправо. Кроме того, в результате модификации *inter-site* потенциала существенно снизились средние значения констант равновесия. Для пузырька длиной 3 они находятся в интервале от $2 \cdot 10^{-5}$ до 10^{-4} . Это примерно на порядок ниже аналогичных показателей для модели ПБД [7].

Более того, анализ пузырьков длиной в 7 пар оснований показал, что снижение константы равновесия в этом случае намного существеннее. Если в модели ПБД интервал составляет $2 \cdot 10^{-4}$ – $2 \cdot 10^{-5}$, то модификация даёт уже почти 2 порядка разницы. При этом интересно, что пик, соответствующий ТАТА-блоку, для таких пузырьков теперь точно совпадает с сайтами 13–16. Картина распределения констант равновесия для пузырьков длиной в 7 пар оснований показана на рисунке 2.

В то же время, уровень гетерогенности констант равновесия в новой модели почти не изменился по сравнению с моделью ПБД. Что характерно, данный эффект проявился не только у данного потенциала, но практически у всех остальных потенциалов, для которых были проведены предварительные исследования в термостате.

Сопоставление особенностей поведения новой модели указывает на то, что предложенные модификации *inter-site* потенциала затрудняют не столько нуклеацию, сколько рост уже образовавшихся пузырьков. С другой стороны, показано, что ввод нелокальности в *inter-site* потенциал представляет собой перспективный путь для

приближения расчётных данных к экспериментам, а сам уровень соответствия – скорее количественная проблема, решаемая через оптимизацию параметров модели.

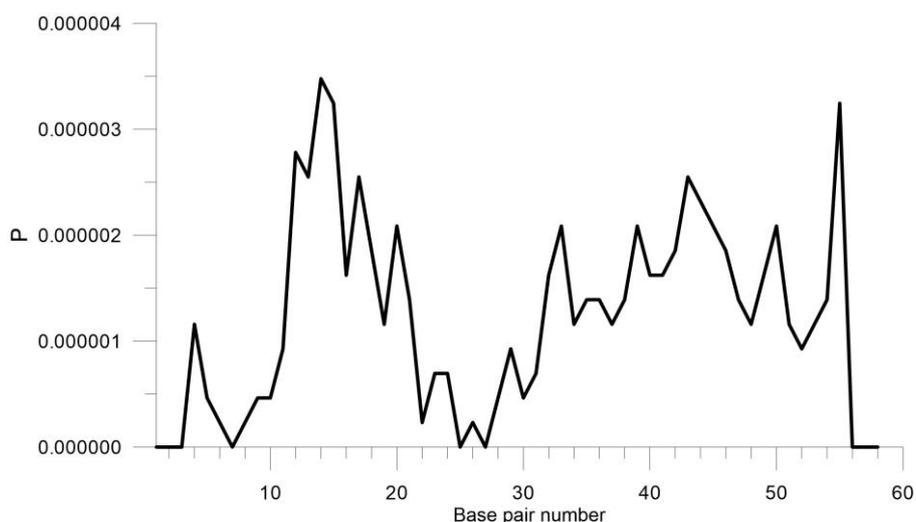


Рис. 2. Расчётный профиль нестабильности для пузырьков длиной 7 пар оснований в олигомере ДНК из работы [16]. Сущность абсциссы и ординаты – прежние; с каждого из концов олигомера прибавлено по 2 фиксирующих Z-пары. TATA-блок соответствует основаниям с номерами 13–16, TSS – 44-му основанию.

Второй характерной особенностью модели оказались выраженные концевые эффекты. Эффект концевого расщепления (end-fraying) хорошо известен благодаря ЯМР-исследованиям [20, 21]. Профиль нестабильности ДНК без Z-пар показан на рисунке 3.

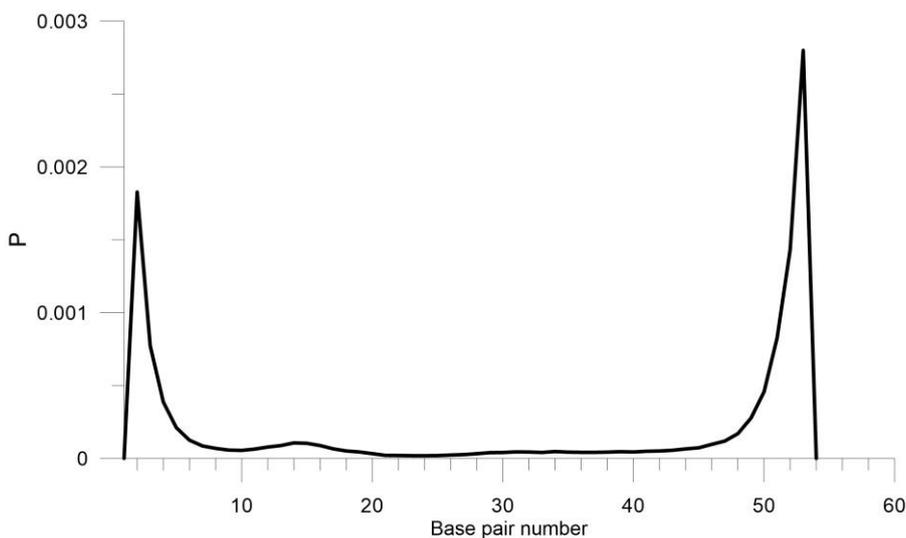


Рис. 3. Расчётный профиль нестабильности для пузырьков длиной 3 пары оснований в олигомере ДНК из работы [16] без фиксирующих концы Z-пар. Абсцисса соответствует номеру нуклеотидной пары: длина ДНК в этой серии вычислений составляет 54 пары оснований, TATA-блок соответствует основаниям с номерами 11–14, TSS – 42-му основанию. Ордината аналогична остальным графикам.

С одной стороны, диапазон констант равновесия для образования пузырьков длиной 3 пары оснований в модели составляет 0.0015–0.003 и хорошо согласуется с экспериментальным значением 0.008 для концевых пар [21]. С другой стороны, протяжённость концевых эффектов даже для левого GC-богатого конца достигает 5–6

пар оснований в глубину дуплекса, что явно расходится с протяжённостью концевых эффектов в пределах 3 пар оснований, хорошо известной по экспериментам [20]. Что характерно, пик профиля нестабильности, соответствующий ТАТА-блоку, при устранении концевых Z-пар фактически не меняется ни по положению, ни по высоте – однако в остальной части гетерогенность констант равновесия снижается.

Причиной подобного поведения является существенный вклад энтропии на открытых концах дуплекса, в результате которого именно концевые участки становятся основными местами локализации механической энергии, даже в гетерогенной ДНК. В дальнейших предварительных исследованиях модели ПБД с модификациями on-site потенциала (не опубликованы) выявлено, что присутствие метастабильных минимумов, соответствующих открытым состояниям, серьёзно дестабилизирует ДНК и может снижать температуру её плавления на десятки градусов.

Следовательно, мы предполагаем, что даже небольшая дополнительная стабилизация открытых состояний на концах ДНК (вилок) за счёт энтропии способна увеличить время их жизни, сделав основными местами локализации тепловой энергии. Постоянно поступающие к открытым концевым областям фононы препятствуют их закрыванию – а это, в свою очередь, отражается на константах равновесия для реакции открывания «вилок».

Таким образом, исследование концевых эффектов косвенно продемонстрировало большую роль процессов переноса и локализации энергии в динамике локальной низкотемпературной денатурации ДНК. Кроме того, данные выводы указывают важный путь оптимизации – ввод таких модификаций, благодаря которым открытым состояниям в середине дуплекса станут соответствовать метастабильные минимумы, более глубокие, чем у концевых участков.

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе проведено тестирование ряда альтернативных математических форм *inter-site* потенциала для модели Пейярда – Бишопа – Доксуа с нелокальной связью между нуклеотидами одной цепи. Отдельные их варианты были исследованы в столкновительном термостате с максвелловским распределением короткоживущих виртуальных частиц по скоростям, определяемым заданной температурой T_{ref} . В работе приведено подробное описание поведения одной из форм при температуре 310 К.

Продемонстрировано, что нелокальность в *inter-site* потенциале действительно способна приводить к существенному снижению констант равновесия в реакции образования пузырьков денатурации. Данный эффект особенно выражен для пузырьков крупного размера. Расчётные результаты хорошо согласуются с экспериментами по целому ряду критериев.

Кроме того, регуляция количества фиктивных квазиковалентных Z-пар на концах исследуемого олигонуклеотида позволила исследовать концевые эффекты в данной модификации модели ПБД. Несмотря на предельно жёсткий отбор математических форм и параметров в плане минимизации концевых эффектов, серьёзное влияние энтропии при моделировании в столкновительном термостате привело к относительно большим константам равновесия для открывания концевых участков (то есть, образования вилок).

На основе сопоставления предварительных расчётов с результатами вычислительных экспериментов сделан вывод о том, что решающий вклад в стабилизацию открытых концов вносит перенос механической энергии колебаний нуклеотидных пар вдоль дуплекса и её локализация на его открытых концах. Данный эффект существенно повышает время жизни открытых вилок, хотя практически не влияет на скорость их открывания. Следовательно, в дальнейших исследованиях большое значение может иметь поиск таких модификаций on-site и/или *inter-site* потенциала, благодаря которым открытым состояниям ДНК станут соответствовать метастабильные минимумы.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект РНФ № 16-11-10163) и Российского фонда фундаментальных исследований (проект РФФИ № 19-07-00406-«а»).

Расчеты проводились с использованием суперкомпьютерного комплекса ИПМ им. М.В. Келдыша РАН, а также оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова [22].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шигаев А.С., Пономарёв О.А., Лахно В.Д. Теоретические и экспериментальные исследования открытых состояний ДНК. *Математическая биология и биоинформатика*. 2013. Т. 8. № 2. С. 553–664. doi: [10.17537/2013.8.553](https://doi.org/10.17537/2013.8.553).
2. Feklistov A., Darst S.A. Structural basis for promoter-10 element recognition by the bacterial RNA polymerase sigma subunit. *Cell*. 2011. V. 147. P. 1257–1269. doi: [10.1016/j.cell.2011.10.041](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.10.041).
3. Liu X., Bushnell D.A., Kornberg R.D. Lock and key to transcription: sigma-DNA interaction. *Cell*. 2011. V. 147. P. 1218–1219. doi: [10.1016/j.cell.2011.11.033](https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.033).
4. Dauxois T., Peyrard M., Bishop A.R. Entropy-driven DNA denaturation. *Physical Review E*. 1993. V. 47. P. R44–R47. doi: [10.1103/PhysRevE.47.R44](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.47.R44).
5. Ting J.J.-L., Peyrard M. Effective breather trapping mechanism for DNA transcription. *Physical Review E*. 1996. V. 53. P. 1011–1020. doi: [10.1103/PhysRevE.53.1011](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.53.1011).
6. Larsen P.V., Christiansen P.L., Bang O., Archilla J.F.R., Gaididei Yu.B. Energy funneling in a bent chain of Morse oscillators with long-range coupling. *Physical Review E*. 2004. V. 69. Article No. 026603. doi: [10.1103/PhysRevE.69.026603](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.69.026603).
7. Ares S., Kalosakas G. Distribution of Bubble Lengths in DNA. *Nano Letters*. 2007. V. 7. P. 307–311. doi: [10.1021/nl062304a](https://doi.org/10.1021/nl062304a).
8. 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. doi: [10.1016/0022-2836\(87\)90036-2](https://doi.org/10.1016/0022-2836(87)90036-2).
9. 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. doi: [10.1103/PhysRevE.58.3585](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.58.3585).
10. Tewari A.K., Dubey R. Emerging trends in molecular recognition: utility of weak aromatic interactions. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2008. V. 16. P. 126–143.
11. Gago F. Stacking Interactions and Intercalative DNA Binding. *Methods*. 1998. V. 14. P. 277–292.
12. Гераськин Е.И., Лахно В.Д., Четвериков А.П., Шигаев А.С. Исследование бризерной динамики ДНК в модели с нелокальной связью между нуклеотидными парами. *Математическая биология и биоинформатика*. 2020. Т. 15. № 1. С. 93–105. doi: [10.17537/2020.15.93](https://doi.org/10.17537/2020.15.93).
13. Balabaev N.K., Lemak A.S. Molecular-dynamics of linear polymer in hydrodynamic flow. *J. Phys. Chem*. 1995. V. 69 P. 28–32.
14. Lemak A. S., Balabaev N. K. A comparison between collisional dynamics and brownian dynamics. *Molecular Simulation*. 1995. V. 15. P. 223–231. doi: [10.1080/08927029508022336](https://doi.org/10.1080/08927029508022336).
15. Lemak A.S., Balabaev N.K. Molecular dynamics simulation of polymer chain in solution by collisional dynamics method. *J. Comput. Chem*. 1996. V. 17. P. 1685–1695. doi: [10.1002/\(sici\)1096-987x\(19961130\)17:15<1685::aid-jcc1>3.0.co;2-l](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-987x(19961130)17:15<1685::aid-jcc1>3.0.co;2-l).
16. 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. doi: [10.1093/nar/gkh335](https://doi.org/10.1093/nar/gkh335).

17. Likhachev I.V., Lakhno V.D. Investigation of DNA denaturation in Peyrard-Bishop-Dauxois model by molecular dynamics method. *arXiv*: 1811.03405 [cond-mat.soft]. 2018. 6 p. doi: [10.1016/j.cplett.2019.04.027](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2019.04.027)
18. Likhachev I.V., Lakhno V.D. The direct investigation of DNA denaturation in Peyrard-Bishop-Dauxois model by molecular dynamics method. *Chemical Physics Letters*. 2019. V. 727. P. 55–58.
19. Likhachev I.V., Lakhno V.D. Investigation of DNA denaturation in Peyrard-Bishop-Dauxois model by molecular dynamics method. *Eur. Phys. J. B*. 2019. V. 92. P. 253. doi: [10.1140/epjb/e2019-90741-6](https://doi.org/10.1140/epjb/e2019-90741-6).
20. Leijon M., Graslund A. Effects of sequence and length on imino proton exchange and base pair opening kinetics in DNA oligonucleotide duplexes. *Nucleic Acids Research*. 1992. V. 20. P. 5339–5343.
21. Nonin S., Leroy J.L., Gueron M. Terminal base pairs of oligodeoxynucleotides: imino proton exchange and fraying. *Biochemistry*. 1995. V. 34. P. 10652–10659.
22. Sadovnichy V., Tikhonravov A., Voevodin V., Opanasenko V. "Lomonosov": Supercomputing at Moscow State University. In: *Contemporary High Performance Computing: From Petascale toward Exascale*. Ed. Vetter J.S. Boca Raton, USA: CRC Press, 2013. P. 283–307. (Chapman & Hall/CRC Computational Science Series)

Рукопись поступила в редакцию 18.06.2020, переработанный вариант поступил 10.07.2020.
Дата опубликования 26.07.2020.

DNA Model with Non-Local Inter-Site Interaction in Collisional Thermostat

Shigaev A.S., Lihachev I.V., Lakhno V.D.

Institute of Mathematical Problems of Biology RAS, Keldysh Institute of Applied Mathematics of Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russia

Abstract. A modified Peyrard-Bishop-Dauxois model with non-local nature of the inter-site potential was studied in a collisional thermostat with a Maxwell velocity distribution of short-lived virtual particles at a temperature of 310 K. Introduction of non-locality to the inter-site potential was found to reduce significantly the equilibrium constants for the denaturation bubble formation reaction. This property improves the agreement of calculated data with experiments. The effect is especially pronounced for large bubbles. The end effects in the new version of the model are investigated. The significant contribution of entropy and the important role of the processes of transfer and localization of mechanical energy at the end sections of DNA are shown.

Key words: DNA, Peyrard-Bishop-Dauxois model, collisional thermostat, denaturation bubble, end effects, nucleation.