

===== КОММЕНТАРИИ =====

Комментарий к работе N. Theodorakopoulos “Melting of genomic DNA: Predictive modeling by nonlinear lattice dynamics”. Проблема энтропии и концевых эффектов в модели Пейярда – Бишопа – Доксуа

Шигаев А.С.*

Институт математических проблем биологии РАН – филиал Института прикладной математики им. М.В. Келдыша Российской академии наук, Пуцзино, Россия

Аннотация. Проблема поиска оптимального сочетания параметров модели Пейярда – Бишопа – Доксуа рассмотрена на примере одной из новых репараметризаций, проведённой в 2010 году N. Theodorakopoulos. Проанализирована связь параметров межсайтового потенциала модели с энтропийным выигрышем при образовании крупных открытых областей ДНК. На основе данного анализа показано, что прямой перенос свойств длинных ДНК на короткие цепочки недопустим в силу разных вкладов энтропии петли при плавлении. Продемонстрирована ошибочность учёта конечного характера стэкинг-взаимодействий «напрямую» через радикальное изменение параметров межсайтового потенциала модели Пейярда – Бишопа – Доксуа.

Ключевые слова: модель Пейярда – Бишопа – Доксуа, параметризация, энтропия петли, открытые состояния ДНК

ВВЕДЕНИЕ

Работа N. Theodorakopoulos “Melting of genomic DNA: Predictive modeling by nonlinear lattice dynamics” [1] посвящена репараметризации широко известной механической модели Пейярда – Бишопа – Доксуа (далее ПБД) [2]. Модель ПБД относится к типу так называемых «лестничных моделей» ДНК, не учитывающих спиральную структуру данной макромолекулы. В то же время, минимальное количество переменных, необходимое для описания динамики оснований ДНК – всего одна переменная на пару оснований (сайт) – делает модель ПБД весьма удобной для исследователей.

Ни одна простая модель ДНК не способна описать все аспекты её денатурации. При всей очевидности данного утверждения, модель ПБД является мишенью разнообразной критики, см. [3]. В работе «Melting of genomic DNA: Predictive modeling by nonlinear lattice dynamics» N. Theodorakopoulos предпринял попытку устранить расхождения между поведением ДНК в экспериментах и модели ПБД путём репараметризации последней [1]. Автор утверждает, что радикальное изменение параметров модели ПБД заметно улучшает согласие её поведения с экспериментами по двум важным критериям. Первый критерий – мультипиковый характер дифференциальных профилей плавления длинных гетерогенных ДНК. Второй – кинетика открытых состояний при умеренных температурах.

Данная работа посвящена проблеме репараметризации модели ПБД. На примере указанного выше исследования N. Theodorakopoulos рассмотрены два важных аспекта поиска оптимального сочетания параметров типичной лестничной модели ДНК.

*shials@rambler.ru

Первый – связь параметров межсайтового потенциала модели с энтропией петли при плавлении длинных ДНК. Второй – реалистичность соотношений энергии межсайтового взаимодействия (стэкинга) и энергии пучка комплементарных водородных связей в паре оснований при различных параметризациях модели ПБД.

1. ЭНТРОПИЯ ПЕТЛИ ПРИ ОБРАЗОВАНИИ ОТКРЫТЫХ ОБЛАСТЕЙ ДНК

Приведём гамильтониан модели ПБД в качестве примера типичной лестничной модели. Он имеет вид:

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

где y_n – координата, соответствующая удлинению комплементарного пучка Н-связей, делённому на $\sqrt{2}$, m – эффективная масса сайта; $V(y_n)$ и $W(y_n, y_{n-1})$ – внутрисайтовый и межсайтовый потенциалы соответственно:

$$V(y_n) = D_n \cdot (\exp[-a_n y_n] - 1)^2, \quad (2)$$

$$W(y_n, y_{n-1}) = \frac{k}{2} (1 + \rho \cdot \exp[-\chi(y_n + y_{n-1})]) \cdot (y_n - y_{n-1})^2. \quad (3)$$

Во внутрисайтовом потенциале (2) D_n – глубина потенциальной ямы, a_n – её обратная ширина. В межсайтовом потенциале (3) буквой k обозначена эластическая константа, ρ – безразмерный параметр, через который в модель введена кооперативность денатурации ДНК, χ – коэффициент затухания, учитывающий конечный характер стэкинг-взаимодействий между смежными парами оснований.

Энтропия открытых областей ДНК в модели ПБД зависит от параметров межсайтового потенциала. Упругость закрытой ДНК равна $k \cdot (1 + \rho)$. Таким образом, жёсткость закрытой ДНК при малых смещениях в модели ПБД учитывает вклад стэкинг-взаимодействий. В крупных открытых областях, где стэкинг нарушен, потенциальная энергия смещений целиком определяется значением k .

Рассмотрим случай длинной ДНК. Очевидно, образование открытой области приводит к увеличению разнообразия конфигураций ДНК в растворе. Соответствующий энтропийный выигрыш, в свою очередь, несколько стабилизирует открытые области. Исследования конфигурационной энтропии петли (“loop entropy”) в длинных цепочках напрямую связаны с изучением рода фазового перехода при плавлении ДНК: теоретические исследования в данной области начались задолго до появления модели ПБД [4]. Обычно подобные исследования выполняются на моделях ДНК, использующих бинарную переменную для описания состояния нуклеотидной пары, см. [4–11].

В модели ПБД, как в любой простой механической модели ДНК, прямые исследования вклада энтропии петли невозможны. В то же время, скачок энтропии при образовании открытой области ДНК в данной модели учтён косвенно, через условие $\rho \neq 0$. Не случайно первая работа, где описаны свойства модели ПБД, называется “Entropy-driven DNA denaturation” [2].

Традиционное сочетание параметров модели ПБД было получено в 1998 году А. Сампа и А. Giansanti [12]: $k = 0.025$ эВ·Å⁻², $\rho = 2$, $\chi = 0.35$ Å⁻¹, $D_{AT} = 0.05$ эВ, $D_{GC} = 0.075$ эВ, $a_{AT} = 4.2$ Å⁻¹, $a_{GC} = 6.9$ Å⁻¹. Большинство исследований модели ПБД для случая гетерогенной ДНК выполнено именно на основе данных параметров, см. [13–20]. Здесь и далее мы будем называть данную параметризацию традиционной. В свою очередь, параметризацию N. Theodorakopoulos будем называть альтернативной; соответствующие значения: $k = 0.00045$ эВ·Å⁻², $\rho = 50$, $\alpha = 0.2$ Å⁻¹, $D_{AT} = 0.1255$ эВ, $D_{GC} = 0.1655$ эВ, $a_{AT} = 4.2$ Å⁻¹, $a_{GC} = 6.9$ Å⁻¹ [1]. Что характерно, значение ρ в данной

параметризации в 25 раз выше, чем в традиционной: задавая условие $\rho = 50$, N. Theodorakopoulos ориентировался на соотношение жёсткостей изгиба двухцепочечной и одноцепочечной ДНК [21, 22].

Повышенное значение ρ компенсировано снижением k почти на три порядка: $0.00045 \text{ эВ} \cdot \text{\AA}^{-2}$ против $0.025 \text{ эВ} \cdot \text{\AA}^{-2}$ в традиционной параметризации, см. выше. Данное изменение приводит к тому, что для любого $y_n \geq 7 \text{ \AA}$ появляется огромное количество таких сочетаний $[y_n, y_{n+1}]$, при которых потенциальная энергия $W(y_n, y_{n+1})$ становится менее $0,027 \text{ эВ}$ (см. (2)) – то есть, меньше энергии частиц при 301 К. Согласно оценкам самого N. Theodorakopoulos, данные изменения приводят к увеличению удельной энтропии плавления примерно в 4.5 раза по сравнению с традиционной параметризацией модели ПБД [1, 23].

В то же время, N. Theodorakopoulos получил свой набор параметров на основе сравнения с профилями плавления ДНК длиной от 1695 до 159662 пар оснований. В этом состоит главное отличие его исследований от работы A. Campa и A. Giansanti, которые опирались на профили плавления ДНК длиной не более 27 пар оснований [12]. Персистентная длина одноцепочечного участка ДНК составляет примерно 4 пары оснований [24]. Данная длина соответствует сегменту-вектору – элементарной единице длины одноцепочечного участка в исследованиях вклада энтропии петли при денатурации ДНК, см. [6]. Таким образом, ДНК длиной от 1500 пар оснований могут включать десятки и даже сотни статистических сегментов!

Логично предположить, что если в новых значениях параметров межсайтового потенциала учтён вклад конфигурационной энтропии петли длинных ДНК, то к коротким цепочкам данная параметризация неприменима. Более того, проблемы альтернативного набора параметров не ограничиваются свойствами межсайтового потенциала. Возникают дополнительные вопросы к учёту эффектов, требующих физически реалистичного соотношения параметров межсайтового и внутрисайтового потенциалов.

2. СООТНОШЕНИЕ ЭНЕРГИЙ МЕЖСАЙТОВОГО И ВНУТРИСАЙТОВОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ РАЗНЫХ ПАРАМЕТРАХ МЕХАНИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ДНК

Перейдём теперь к параметрам внутрисайтового потенциала модели ПБД. В работе A. Campa и A. Giansanti параметры потенциала (2) имеют значения $a_{AT} = 4.2 \text{ \AA}^{-1}$, $a_{GC} = 6.9 \text{ \AA}^{-1}$, $D_{AT} = 0.05 \text{ эВ}$, $D_{GC} = 0.075 \text{ эВ}$ [12]. В альтернативной параметризации N. Theodorakopoulos обратная ширина каждой потенциальной ямы оставлена без изменений, тогда как их глубины увеличены в 2–2.5 раза: $a_{AT} = 4.2 \text{ \AA}^{-1}$, $a_{GC} = 6.9 \text{ \AA}^{-1}$, $D_{AT} = 0.1255 \text{ эВ}$, $D_{GC} = 0.1655 \text{ эВ}$ [1, 23].

N. Theodorakopoulos, по-видимому, счёл свою репараметризацию удачной на основе улучшения согласия поведения модели ПБД с экспериментами [25]. В то же время, для температур субкритического интервала (значительно ниже температуры плавления) он опирался на экспериментальные данные, полученные методами ЯМР. В одной из наших работ показано, что эти данные не имеют прямого отношения к радиальному расхождению цепей дуплекса ДНК [26]. Иными словами, сопоставление некорректно.

Более того, вариации D_{AT} и D_{GC} – ключ к регуляции температуры плавления ДНК в модели ПБД. Увеличение глубины внутрисайтового потенциала в альтернативной параметризации эффективно компенсирует снижение жёсткости межсайтового взаимодействия, понижающего температуру денатурации ДНК: из сравнения, приведённого выше, хорошо видно, что произведение $k \cdot (1 + \rho)$ при альтернативной параметризации [1] в 3 раза меньше аналогичного произведения в традиционной [13].

Изменение соотношения вкладов внутрисайтового и межсайтового потенциалов в стабильность дуплекса может привести к неверному описанию переноса энергии колебаний оснований вдоль цепочки. Возможность данного учёта является главным

преимуществом механических моделей ДНК, в частности модели ПБД. Данные вопросы рассмотрены в работе [27].

Более того, ослабление связи между соседними нуклеотидными парами в модели способно привести к неверному учёту эффектов локальной кооперативности. Под «локальной кооперативностью» мы традиционно понимаем согласованность радиального открывания ряда смежных пар оснований ДНК [26]. Иными словами, при альтернативной параметризации в модели ПБД становится возможным расхождение отдельной пары оснований на большие расстояния без затрагивания соседей. Совершенно очевидно, что данное расхождение является нефизичным: смежные основания ДНК соединены ковалентными связями, которые делают невозможными большие значения $|y_n - y_{n-1}|$.

Строго говоря, в механических моделях допустим некоторый «зазор» координат, в пределах которого основания могут смещаться с малыми затратами энергии после разрушения стэкинг-взаимодействий. Данный зазор вполне физичен за счёт возможности свободного вращения вокруг одинарных ковалентных связей. Тем не менее, за его пределами необходимо задавать барьер большой жёсткости, моделирующий ковалентную связь. Подобные модификации требуют изменений формы межсайтового потенциала, не говоря уже о подборе соответствующих параметров.

Подводя итог, можно сказать, что само направление изменений параметров модели ПБД в работе N. Theodorakopoulos является верным. Однако, отклонение от традиционного набора параметров предложенного A. Campa и A. Giansanti [12] допустимо лишь в некоторых пределах, которые явно превышены N. Theodorakopoulos. По-видимому, значительные изменения параметров должны сопровождаться модификациями потенциалов (2) и (3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Theodorakopoulos N. Melting of genomic DNA: Predictive modeling by nonlinear lattice dynamics. *Physical Review E*. 2010. V. 82. Article No. 021905. doi: [10.1103/PhysRevE.82.021905](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.82.021905)
2. 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)
3. 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. doi: [10.1016/j.plrev.2014.01.005](https://doi.org/10.1016/j.plrev.2014.01.005)
4. Poland D., Scheraga H.A. Occurrence of a phase transition in nucleic acid models. *The Journal of Chemical Physics*. 1966. V. 45. P. 1464–1469. doi: [10.1063/1.1727786](https://doi.org/10.1063/1.1727786)
5. Kafri Y., Mukamel D., Peliti L. Why is the DNA Denaturation Transition First Order? *Physical Review Letters*. 2000. V. 85. P. 4988–4991. doi: [10.1103/PhysRevLett.85.4988](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.85.4988)
6. Causo M.S., Coluzzi B., Grassberger P. Simple model for the DNA denaturation transition. *Physical Review E*. 2000. V. 62. P. 3958–3973. doi: [10.1103/physreve.62.3958](https://doi.org/10.1103/physreve.62.3958)
7. Coluzzi B., Yeramian E. Numerical evidence for relevance of disorder in a Poland-Scheraga DNA denaturation model with self-avoidance: scaling behavior of average quantities. *The European Physical Journal B*. 2007. V. 56. P. 349–365. doi: [10.1140/epjb/e2007-00140-5](https://doi.org/10.1140/epjb/e2007-00140-5)
8. Coluzzi B. Numerical study of a disordered model for DNA denaturation transition. *Physical Review E*. 2006. V. 73. Article No. 011911. doi: [10.1103/PhysRevE.73.011911](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.73.011911)
9. Blossey R., Carlon E. Reparametrizing the loop entropy weights: Effect on DNA melting curves. *Physical Review E*. 2003. V. 68. Article No. 061911. doi: [10.1103/PhysRevE.68.061911](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.68.061911)

10. Baiesi M., Carlon E., Kafri Y., Mukamel D., Orlandini E., Stella A.L. Interstrand distance distribution of DNA near melting. *Physical Review E*. 2003. V. 67. Article No. 021911. doi: [10.1103/PhysRevE.67.021911](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.67.021911)
11. Garel T., Monthus C. Numerical study of the disordered Poland–Scheraga model of DNA denaturation. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment*. 2005. V. 2005. Article No. P06004. doi: [10.1088/1742-5468/2005/06/P06004](https://doi.org/10.1088/1742-5468/2005/06/P06004)
12. 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)
13. Hillebrand M., Kalosakas G., Schwellnus A., Skokos Ch. Heterogeneity and chaos in the Peyrard-Bishop-Dauxois DNA model. *Physical Review E*. 2019. V. 99. Article No. 022213. doi: [10.1103/PhysRevE.99.022213](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.99.022213)
14. Alexandrov B.S., Gelev V., Yoo S.W., Bishop A.R., Rasmussen K.Ø., Usheva A. Toward a Detailed Description of the Thermally Induced Dynamics of the Core Promoter. *PLOS Computational Biology*. 2009. V. 5. Article No. e1000313. doi: [10.1371/journal.pcbi.1000313](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000313)
15. Kalosakas G., Ares S. Dependence on temperature and guanine-cytosine content of bubble length distributions in DNA. *The Journal of Chemical Physics*. 2009. V. 130. Article No. 235104. doi: [10.1063/1.3149859](https://doi.org/10.1063/1.3149859)
16. 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)
17. Alexandrov B.S., Wille L.T., Rasmussen K.O., Bishop A.R., Blagoev K.B. Bubble statistics and dynamics in double-stranded DNA. *Physical review E*. 2006. V. 74. Article No. 050901(R). doi: [10.1103/PhysRevE.74.050901](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.74.050901)
18. Kalosakas G., Rasmussen K.Ø., Bishop A.R. Non-exponential decay of base-pair opening fluctuations in DNA. *Chemical Physics Letters*. 2006. V. 432. P. 291–295. doi: [10.1016/j.cplett.2006.10.045](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2006.10.045)
19. van Erp T.S., Cuesta-Lopez S., Peyrard M. Bubbles and denaturation in DNA. *European Physical Journal E*. 2006. V. 20. P. 421–434. doi: [10.1140/epje/i2006-10032-2](https://doi.org/10.1140/epje/i2006-10032-2)
20. 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. doi: [10.1103/PhysRevLett.94.035504](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.94.035504)
21. Baumann C.G., Smith S.B., Bloomfield V.A., Bustamante C. Ionic effects on the elasticity of single DNA molecules. *PNAS USA*. 1997. V. 94. P. 6185–6190. doi: [10.1073/pnas.94.12.6185](https://doi.org/10.1073/pnas.94.12.6185)
22. Kuznetsov S.V., Shen Y., Benight A.S., Ansari A. A semiflexible polymer model applied to loop formation in DNA hairpins. *Biophysical Journal*. 2001. V. 81. P. 2864–2875. doi: [10.1016/S0006-3495\(01\)75927-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(01)75927-9)
23. Theodorakopoulos, N. Bubbles, Clusters and Denaturation in Genomic DNA: Modeling, Parametrization, Efficient Computation. *Journal of Nonlinear Mathematical Physics*. 2011. V. 18 (Suppl. 2). P. 429–447. doi: [10.1142/S1402925111001611](https://doi.org/10.1142/S1402925111001611)
24. Mills J.B., Vacano E., Hagerman P.J. Flexibility of single-stranded DNA: use of gapped duplex helices to determine the persistence lengths of Poly(dT) and Poly(dA). *Journal of Molecular Biology*. 1999. V. 285. P. 245–257. doi: [10.1006/jmbi.1998.2287](https://doi.org/10.1006/jmbi.1998.2287)
25. Gueron M., Kochoyan M., Leroy J.L. A single mode of DNA base-pair opening drives imino proton exchange. *Nature*. 1987. V. 328. P. 89–92. doi: [10.1038/328089a0](https://doi.org/10.1038/328089a0)
26. 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). URL: <https://library.keldysh.ru/preprint.asp?id=2025-48> (дата обращения: 01.09.2025).

27. Shigaev A.S., Ponomarev O.A., Lakhno V.D. Theoretical and Experimental Investigations of DNA Open States. *Mathematical Biology and Bioinformatics*. 2018. V. 13. P. t162–t267. doi: [10.17537/2018.13.t162](https://doi.org/10.17537/2018.13.t162)

Рукопись поступила в редакцию 18.08.2025, переработанный вариант поступил 30.08.2025.
Дата опубликования 01.09.2025.

===== COMMENTS =====

Comment to “Melting of genomic DNA: Predictive modeling by nonlinear lattice dynamics”. The problem of entropy and end effects in the Peyard – Bishop – Dauxois model

Shigaev A.S.

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

Abstract. The problem of finding the optimal combination of parameters of the Peyard – Bishop-Dauxois model is considered using one of the new reparametrizations proposed by N. Theodorakopoulos. The relationship between the parameters of the inter-site potential of the model and the entropy gain in large open regions of DNA is analyzed. The direct transfer of the properties of long DNAs to short chains is shown to be unacceptable due to different contributions of the loop entropy during melting. The erroneousness of taking into account the finite nature of stacking interactions “directly” through a radical change in the parameters of the inter-site potential of the Peyard – Bishop – Dauxois model is demonstrated.

Key words: *Peyrard – Bishop – Dauxois model, parametrization, loop entropy, DNA open states*