

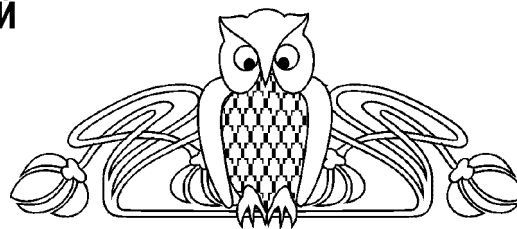


УДК 577.213.44; 577.31; 577.212.3

## КИНЕТИКА ДИФФУЗИОННО-ОГРАНИЧЕННОЙ ЭЛОНГАЦИИ ФРАГМЕНТА ДНК

А. В. Григорьев, А. О. Мантуров

Саратовский государственный технический университет  
E-mail: manturovao@gmail.com



Предложена и исследована численная модель кинетики процесса элонгации одноцепочечного фрагмента ДНК. Модель построена на принципах феноменологического моделирования и реализована в форме диффузионного клеточного автомата. Получены аналитические и численные оценки скорости реакции элонгации и показана возможность возникновения временных задержек присоединения нуклеотидов при снижении концентрации одного из нуклеотидов в растворе, что обусловливается конечным временем транспорта нуклеотидов.

**Ключевые слова:** дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), элонгация, диффузия, кинетика полимеризации, нуклеотиды, ДНК-полимераза.

### Kinetics of Diffusion-limited Elongation of DNA Fragments

A. V. Grigoryev, A. O. Manturov

The numerical model of the elongation kinetics of the single-stranded DNA has been proposed and studied. The proposed model is based on the principles of the phenomenological modelling and implemented as diffusion cellular automata. The analytical and numerical estimates of the elongation reaction rate for different concentrations of nucleotides has been obtained. The possibility of nucleotide binding delays with reducing the concentration of one of the nucleotides in the solution is shown.

**Key words:** deoxyribonucleic acid (DNA), elongation, diffusion, kinetics of the polymerization, nucleotides, DNA polymerase.

Реакция элонгации молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) представляет собой процесс синтеза из нуклеотидов (А, Т, G, С) дочерней молекулы на матрице родительской молекулы ДНК, катализируемого ДНК-полимеразой [1]. Молекулы нуклеотидов перемещаются за счет теплового движения, обеспечивающего их равновесный диффузионный транспорт к сайту элонгации. Традиционно предполагается [2], что если присоединение нуклеотидов есть процесс, ограниченный диффузией, и диффузионные коэффициенты для нуклеотидов в элонгационном комплексе сравнимы по величине с диффузионными коэффициентами в объеме раствора, то равновесие будет реализовано при достаточно больших количествах нуклеотидов.

В настоящей работе выполнено численное моделирование процесса элонгации на лидирующей цепи ДНК [1] с учетом ограничения диффузии нуклеотидов, реализуемого за счет понижения объемной концентрации одного из нуклеотидов. Численная модель представляла собой клеточный автомат с окрестностью Марголуса и дискретным временем, заданным в тактах [3] (рис. 1). При моделировании был использован матричный фрагмент ДНК длиной в 2000 нуклеотидов из ДНК *Yersinia pestis CO92 plasmid pCD1*, заданный над полем клеточного автомата размером  $100 \times 2200$  ячеек.



Рис. 1. Модель процесса элонгации ДНК. Над регулярной решеткой ячеек расположена собираемая ДНК-последовательность, состоящая из исходной цепи – матричной ДНК-последовательности и комплиментарной ей недостроенной ДНК-последовательности. Сборка ДНК-последовательности происходит слева направо. Сайт элонгации обозначен сплошным квадратом, представленный фрагмент поля клеточного автомата имеет размер  $6 \times 6$ . Ячейки содержат нуклеотиды А, Т, G, С

Оценки зависимости вероятности встраивания нуклеотида от номера такта приведены на рис. 2 а, б. Видно, что с увеличением количества прошедших тактов вероятность встраивания нуклеотида существенно снижается. Из этого следует, что интервалы времени перед встраиванием



следующего нуклеотида будут минимальными. Также из рис. 2, *а* видно, что, начиная с 20-го такта, значение вероятности возникновения интервалов (фактически – задержек движения ДНК-полимеразы) больших, чем 20 тактов, очень мала. На рис. 2, *б* представлены вероятности встраивания нуклеотида для случая, когда концентрация одного нуклеотида в растворе понижена (жирная кривая соответствует значениям для нуклеотида с пониженной концентрацией). Как видно из рис. 2, *б*, профиль для остальных нуклеотидов остался неизменным (обозначен тонкой кривой), для нуклеотида с пониженной концентрацией наблюдается резкое падение математического ожидания встраивания на тактах от 0 до 7. Это можно объяснить тем, что концентрация нуклеотидов понижается

за счет уменьшения количества их объемных долей в растворе, и, соответственно, доставка обедненных нуклеотидов будет занимать большее время.

На рис. 2, *в* и 2, *г* представлены зависимости вероятности встраивания, полученные в результате проведения численного эксперимента на вышеприведенной модели. Видно, что случаи для одинаковой концентрации нуклеотидов (рис. 2, *в*) и понижения концентрации одного из нуклеотидов (рис. 2, *г*) вполне согласуются с аналитическими оценками (рис. 2, *а* и рис. 2, *б* соответственно). Это означает, что интервалы времени перед встраиванием нуклеотида с пониженной концентрацией будут в среднем заметно больше, чем интервалы времени перед встраиванием нуклеотидов с нормальной концентрацией.

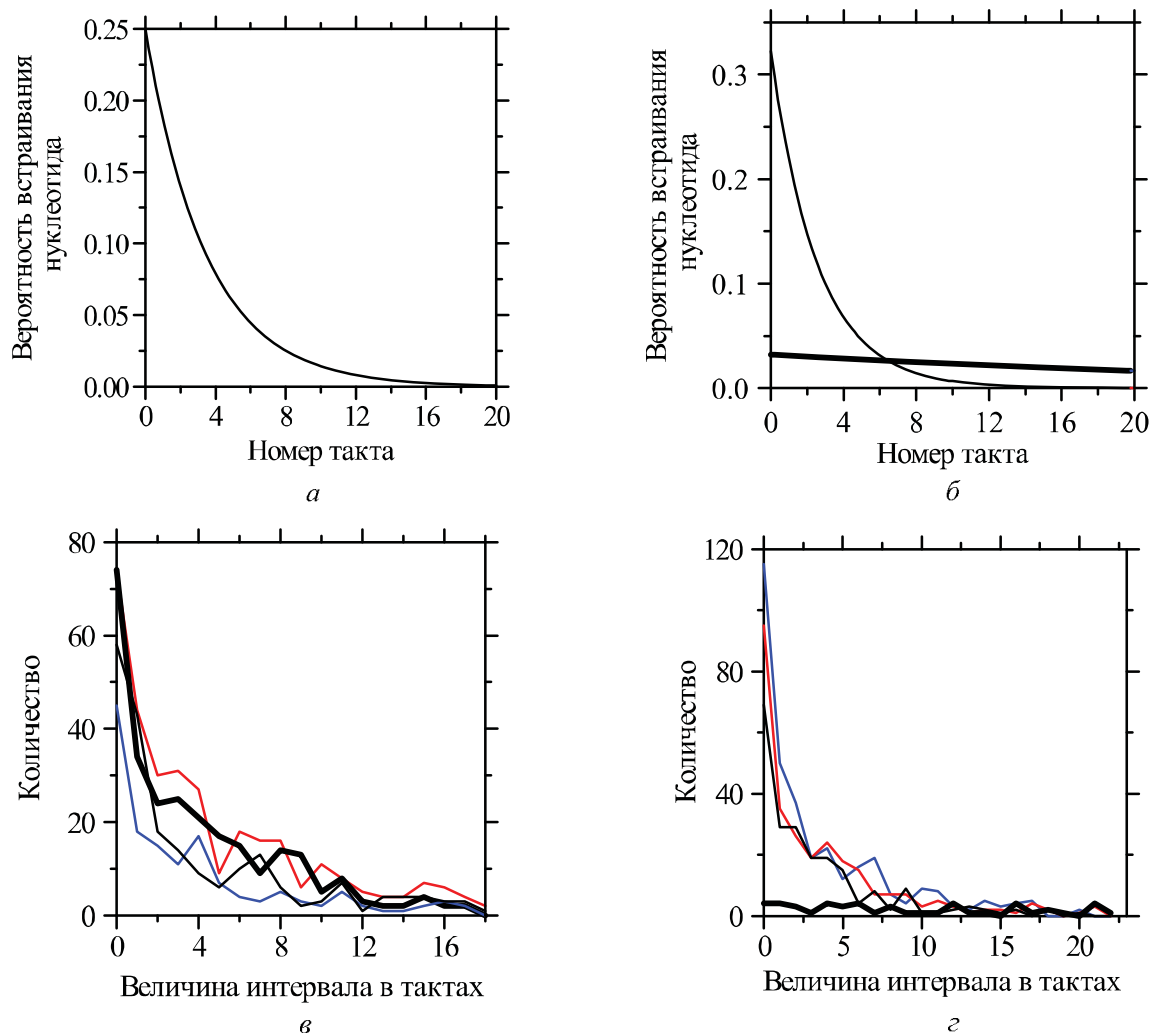


Рис. 2. Аналитическая оценка вероятности встраивания комплементарного нуклеотида на данном такте: *а* – при одинаковой концентрации нуклеотидов, *б* – при понижении концентрации одного из нуклеотидов в 10 раз (жирная кривая); *в*, *г* – зависимости числа интервалов задержек ДНК-полимеразы от их длительности в тактах (численный эксперимент)



Таким образом, можно сделать вывод, что при понижении объёмной доли концентрации одного из нуклеотидов до 0.1 от концентраций остальных видов нуклеотидов в растворе, возможно появление существенных (десятки тактов) временных задержек – пауз в движении ДНК-полимеразы, обусловленных ограничением диффузии свободных нуклеотидов из раствора. Во время этих пауз молекула ДНК-полимеразы неподвижно находится на 3'-конце растущей цепи ДНК, «ожидая» появления комплементарного нуклеотида.

## Список литературы

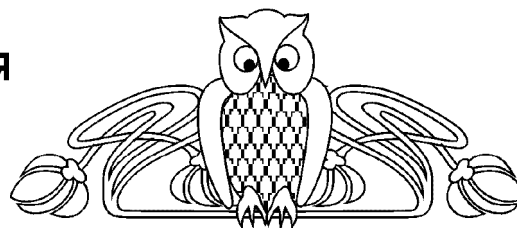
1. *Brooker R. J. Genetics : Analysis and Principles / 4th ed. McGraw-Hill, 2012. 868 p.*
2. *Bai L., Shundrovsky A., Wang M. D. Sequence-dependent Kinetic Model for Transcription Elongation by RNA Polymerase // J. of Molecular Biology. 2004. Vol. 344. P. 335–349.*
3. *Марголюс Н., Тоффоли Т. Машины клеточных автоматов / пер. с англ. М. : Мир, 1991. 280 с.*

УДК 530.182, 537.86

## ИССЛЕДОВАНИЕ СТОХАСТИЧЕСКОЙ БИФУРКАЦИИ АНДРОНОВА – ХОПФА В АВТОГЕНЕРАТОРЕ МЕТОДОМ ЧИСЛЕННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

А. А. Купцова, В. В. Семенов, А. С. Листов

Саратовский государственный университет  
E-mail: a.a.kuptsova@rambler.ru



В работе исследуется мягкая бифуркация Андронова – Хопфа в генераторе Ван дер Поля, находящемся под действием аддитивного гауссова белого шума. Для определения бифуркации используется численное решение уравнения Фоккера – Планка – Колмогорова. Полученные результаты сравниваются с данными численного интегрирования стохастических уравнений. Показано существование бифуркационного интервала, рассчитанного теоретически в [6].

**Ключевые слова:** стохастические бифуркации, бифуркация Андронова – Хопфа, уравнение Фоккера – Планка – Колмогорова: схема метода дробных шагов (МДШ) и схема метода переменных направлений (МПН).

### Study of Stochastic Andronov – Hopf Bifurcation in the Oscillator by a Numerical Method

A. A. Kuptsova, V. V. Semenov, A. S. Listov

We investigate soft Andronov – Hopf bifurcation in the Van der Pol self – sustained oscillator, which is under the influence of additive Gaussian white noise. To determine the bifurcation used numerical solution of the Fokker – Planck – Kolmogorov equation. The results are compared with the data of numerical integration of stochastic equations. Demonstrated the existence of a bifurcation interval calculated theoretically in [6].

**Key words:** stochastic bifurcations, Andronov – Hopf bifurcation, Fokker – Planck – Kolmogorov equation, two finite – difference scheme: outline of the method of fractional steps scheme and variable directions method.

### Введение

Бифуркационный анализ в детерминированной нелинейной динамике играет очень важную

роль. Он позволяет выявить возможные сценарии перехода системы от простого поведения к сложному, проанализировать структуру возникающих предельных множеств и разработать методы управления этой структурой [1, 2]. Возникает вопрос: как повлияет шум на бифуркации, и что собой представляют бифуркации в присутствии шума? Этот вопрос является весьма важным в силу двух причин: во-первых, шум всегда присутствует в любой реальной системе, и, во-вторых, вблизи бифуркации система особенно чувствительна к действию шума, так как в бифуркационной точке нарушаются свойства структурной устойчивости [3]. Бифуркации в системах, содержащих источники шума, называются *стохастическими бифуркациями*. Имеется ряд работ, посвященных исследованию стохастических бифуркаций, среди которых, прежде всего, нужно назвать известную монографию В. Хорстнемке и Р. Лефевра [4], а также книгу Л. Арнольда [5], одна из глав которой посвящена стохастическим бифуркациям. Аддитивный гауссов шум приводит к объединению различных инвариантных множеств в фазовом пространстве динамической системы и установлению единой инвариантной вероятностной меры, характеризующейся стационарной плотностью вероятности, не зависящей от начального распределения. В этом случае стохастические бифуркации