

Академия наук Украины  
Институт теоретической физики  
им. Н.Н.Боголюбова

На правах рукописи

Волков  
Сергей Наумович

КОЛЛЕКТИВНЫЕ КОНФОРМАЦИОННЫЕ ВОЗБУЖДЕНИЯ  
В МАКРОМОЛЕКУЛАХ ТИПА ДНК

/01.04.02 - теоретическая физика/

А в т о р е ф е р а т  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора физико-математических наук

Киев - 1992

№ 26.460

Работа выполнена в Институте теоретической физики им.Н.Н.Боголюбова АН Украины

Официальные оппоненты: доктор физ.-мат. наук Гайдидей Ю.Б.  
доктор физ.-мат. наук, профессор  
Малеев В.Я.  
доктор физ.-мат. наук, профессор  
Манович Л.И.

Ведущая организация - Институт физики АН Украины

Защита состоится " 4 " 02 199 3 г.  
в 11 час. на заседании специализированного совета по защите  
Д 016.34.01 при Институте теоретической физики АН Украины,  
252143, Киев-143, ул.Метрологическая 146.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИТФ АН Украины.

Автореферат разослан 25.12 199 2 г.

Ученый секретарь  
специализированного совета

В.В.Пересыпкин

ЛНБ України ім.В.Стефаника



00814463 (Q)

ЛНБ ім. В. Стефаника  
АН УРСР

Актуальность темы. Теория коллективных возбуждений в квази-одномерных системах является одной из наиболее активно развивающихся областей теоретической физики, которая привлекает исследователей возможностью формулировки точно решаемых моделей и наличием реальных объектов с выраженными одномерными свойствами /таких, например, как макромолекулы и молекулярные цепочки/. В последние годы все большее внимание уделяется изучению коллективных возбуждений в биологических макромолекулах. Развитие исследований в этом направлении, должно привести к формированию нового уровня понимания механизмов функционирования биологических систем, а полученные результаты могут иметь разнообразные приложения в биологии и медицине.

Особый интерес вызывает исследование коллективных возбуждений в структуре макромолекул типа ДНК /дезоксирибонуклеиновая кислота/ - центрального объекта молекулярной биологии. Имея сравнительно небольшие барьеры переходов между устойчивыми соотношениями и малые отличия свободной энергии различных форм упорядоченной структуры, эти макромолекулы могут в широких пределах менять расположение своих структурных элементов /конформацию/. Коллективные конформационные возбуждения такой макромолекулы как ДНК являются относительно низкоэнергетичными и могут принимать непосредственное участие в выполнении макромолекулами своих биологических функций.

Исследованию коллективных возбуждений в макромолекулах ДНК посвящено большое количество теоретических работ. Однако из-за неучета ряда принципиальных для физики ДНК моментов и отсутствия общего подхода к описанию подвижности структурных элементов такого типа макромолекул публикуемые результаты не давали реальную новую информацию.

В последнее 10-е появились экспериментальные данные по конформационной подвижности макромолекул нуклеиновых кислот и полинуклеотидов. Это прежде всего результаты изучения низкочастотных спектров комбинационного рассеяния /КР/, а также различные биофизические эксперименты по динамике и кинетике конформационных превращений этих макромолекул. Для интерпретации эксперимента также требовалось развитие адекватной теории.

Целью настоящей работы является развитие теории коллективных конформационных возбуждений в макромолекулах типа ДНК с учетом их реальных свойств /полиморфизма вторичной структуры, многоком-

понтности конформационных изменений и гетерогенности мономерного состава/ и исследование линейной и нелинейной конформационной динамики этих макромолекул.

Научная новизна работы заключается в том, что в ней на основании динамической теории кристаллической решетки и феноменологического подхода разработана целостная концепция теоретического описания конформационной динамики макромолекул типа ДНК. Впервые последовательно изучены конформационные возбуждения фононного и солитонного типов в этих макромолекулах.

Построена теория низкочастотных конформационных колебаний макромолекул типа ДНК и впервые дана интерпретация спектров их комбинационного рассеяния в диапазоне  $10 + 100 \text{ см}^{-1}$ . Объяснена конформационная чувствительность низкочастотных колебаний, их зависимость от нуклеотидного содержания макромолекулы. Предсказана возможность наблюдения мягких мод в спектрах ИР макромолекул типа ДНК.

Впервые получены солитонные решения нелинейных уравнений движения бистабильной одномерной системы с неэквивалентными по энергии стабильными состояниями. Решения представляют собой динамические двухкомпонентные солитоны. Найдены режимы устойчивой динамики солитонов в дискретной цепочке.

Впервые изучена динамика конформационных переходов в макромолекулах ДНК и показана возможность передвижения вдоль цепи локальных В-А переходов в виде конформационных солитонов. Сформулирована гипотеза о солитонном механизме эффектов дальнего действия в макромолекулах типа ДНК.

Практическая значимость полученных в диссертации результатов определяется возможностью анализа на их основе динамики структурных превращений и конформационного состояния макромолекулярных систем, включающих важнейшие биологические макромолекулы. Построенная теория доведена до количественных оценок для реальных объектов и может быть использована для интерпретации и предсказания экспериментальных данных по конформационной подвижности макромолекул типа ДНК. В связи с особой ролью, выполняемой макромолекулами нуклеиновых кислот в клетке, результаты исследования имеют непосредственное значение для понимания фундаментальных генетических процессов и механизмов действия биологически активных веществ.

Развитые в диссертации подходы могут быть использованы для изучения структурной динамики квазиодномерных систем в условиях

неэквивалентности их стабильных состояний. Полученные результаты позволяют сформулировать требования к упругим параметрам полимера, необходимые для передачи возбуждения вдоль полимерной цепи.

На защиту выдвигаются следующие основные положения:

1. Концепция описания конформационной подвижности макромолекул типа ДНК. Построение на основе концепции моделей для изучения коллективных конформационных возбуждений линейного и нелинейного типов.

2. Расчет спектра колебаний и амплитуд смещений структурных элементов макромолекул ДНК /B-форма/ в низкочастотном диапазоне:  $10 + 100 \text{ см}^{-1}$ .

3. Интерпретация низкочастотных спектров ИР макромолекул ДНК и полинуклеотидов. Определение иерархии частот колебаний в длинноволновом спектре. Выяснение природы конформационной зависимости низкочастотных колебаний и их чувствительности к температуре.

4. Существование двухкомпонентных солитонных возбуждений в бистабильных одномерных системах с неэквивалентными по энергии стабильными состояниями. Солитоны представляют собой локальное возбуждение основного состояния системы и имеют вид импульса для внутренней подрешетки и ступеньки - для внешней.

5. Динамическая устойчивость в дискретной цепочке солитонов с асимптотикой основного состояния системы. Существование оптимальных условий распространения солитонных возбуждений.

6. Возможность распространения по макромолекулам типа ДНК двухкомпонентных солитонов в виде локальных конформационных переходов /B  $\rightarrow$  A/ при условии перевода макромолекулы в напряженное состояние.

7. Гипотеза о солитонной природе механизма дальнего действия в макромолекулах типа ДНК.

Апробация работы и публикации. Основные результаты работы докладывались и обсуждались на I-ом Всесоюзном биофизическом съезде /Москва, 1982/, Всесоюзных совещаниях по применению математических методов для исследования полимеров и биополимеров /Пуццо, 1983; 1985/, Всесоюзном симпозиуме по конформационным изменениям биополимеров в растворах /Тбилиси, 1985/, Всесоюзной конференции по математическим и вычислительным методам в биологии /Пуццо, 1987/, Симпозиуме по равновесной динамике структуры биополимеров /Пуццо, 1987/, Конференциях по спектроскопии биополимеров /Харьков, 1988; 1991/, Симпозиуме по молекулярной биологии /Москва,

1989/, Всесоюзной школе по физике нуклеиновых кислот /Харьков, 1990/, Международных рабочих группах по нелинейным и турбулентным процессам в физике /Киев, 1984; 1989/, Международном симпозиуме по физико-химическим свойствам биополимеров /Лудино, 1985/, Международной конференции "ДНК, белки, узнавание в биологических системах" /Санкт-Петербург, 1992/, на научных семинарах ИБФ, ИМБ и ИХБ АН СССР, ИТНТА, ИФ и ИТФ АН УССР.

Основное содержание диссертации опубликовано в 33 работах.

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения, пяти глав, заключения, двух приложений и списка цитируемой литературы. Содержание диссертации изложено на 254 страницах машинописного текста, включая 60 рисунков /на 59 страницах/ и 9 таблиц. Список литературы содержит 241 наименования.

### СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении дано обоснование актуальности рассматриваемых в диссертации проблем, сформулированы цели и задачи исследования. В §1 кратко описаны структура и конформационные возможности макромолекул типа ДНК и показана роль теоретических подходов в исследовании их физических свойств. В §2 обоснована необходимость построения теории конформационных возбуждений в макромолекулах типа ДНК, намечены основные направления работы: линейная и нелинейная динамика, дано краткое изложение содержания диссертации по главам и сформулированы положения, которые выносятся на защиту.

Часть I диссертации посвящена изучению конформационных колебаний макромолекул типа ДНК. Конформационные колебания являются слабыми /фонными/ возбуждениями основного состояния макромолекулы и могут быть изучены в рамках линейной теории.

В первой главе работы развита концепция описания конформационной подвижности макромолекул типа ДНК. Вначале /§3/ рассмотрены известные экспериментальные данные и теоретические подходы к исследованию низкочастотной динамики макромолекул нуклеиновых кислот и полинуклеотидов. Конформационные колебания макромолекул видны в низкочастотных спектрах  $KP /1 + 200 \text{ см}^{-1}/$ . Эти колебания представляют собой сложные движения структурных элементов и происходят за счет вращательных степеней свободы системы. В экспериментальных работах установлено, что наблюдаемые для макромолекул ДНК колебания имеют интраспиральный характер и поперечную относительно оси

двойной спирали поляризацию.

К началу настоящих исследований выполнены расчеты колебательных спектров полинуклеотидов в рамках валентно-оптического подхода. Эти расчеты и их последующие модификации нельзя использовать для интерпретации имеющегося эксперимента из-за неопределенности выбора силовых постоянных /это принципиальная трудность в валентно-оптическом подходе для низкочастотных колебаний/. Нельзя использовать здесь и модель упругого стержня, диапазон применения которой для ДНК ограничен колебаниями с частотой  $< 1 \text{ см}^{-1}$ .

В §4 предложена концепция описания конформационной подвижности макромолекул типа ДНК. Концепция основана на подходе динамической теории кристаллической решетки, который в данном случае опирается на конкретную модель подвижности структурных элементов макромолекулы. Исходя из результатов конформационной механики макромолекул типа ДНК, подвижность их структурных элементов разделена на три типа движений. Во-первых, качания нуклеиновых оснований совместно с сахарами в составе нуклеозидов относительно цепей остова - аналог либрационных движений в молекулярных кристаллах. Во-вторых, движения нуклеиновых оснований при изменении конформации нуклеозида /геометрии сахарного кольца и угла глинозидной связи/ - внутринуклеозидная подвижность. И в-третьих, движения нуклеиновых оснований совместно с сахаром и фосфатом в составе нуклеотида как целого.

Для описания подвижности структурных элементов в макромолекулах типа ДНК достаточно использовать модель четырех масс: две массы нуклеозидов и две массы фосфатных групп остова. Массы остова ( $m_o$ ) гомогенны вдоль цепи макромолекулы, а массы нуклеозидов ( $m_i$ ) различны, так как включают массы нуклеиновых оснований. Здесь индекс  $i = 1, 2$  нумерует цепи двойной спирали. В предлагаемой модели /рис.1/ макромолекула представляет собой двойную цепь масс основа, к которым прикреплены нуклеозиды. Расположение масс в мономерном звене двойной спирали определяется параметрами  $l_{oi}$  и  $\theta_{oi}$ , которые представляют собой приведенную длину физического маятника-нуклеозида и угол "подвеса" нуклеозида к остову.

Выражение для энергии конформационных возбуждений макромолекулы типа ДНК в модели четырех масс имеет вид:

$$E = \frac{1}{2} \sum_{n,i} \left\{ m_o \dot{R}_i^2(n) + m_i \dot{r}_i^2(n) + \right.$$

$$+ U[\bar{z}_i(n); \bar{R}_i(n)] \}, \quad /1/$$

где суммирование по  $n$  ведется по всем мономерам цепи, радиус векторы  $\bar{R}_i$  и  $\bar{z}_i$  описывают смещения центров тяжести масс остова и нуклеозидов, соответственно. Функция  $U$  - потенциальная энергия конформационных смещений структурных элементов двойной спирали.

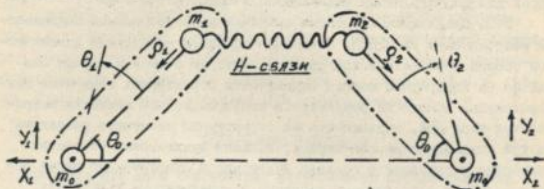


Рис. 1. Модель четырех масс для мономерного звена макромолекулы типа ДНК  $/R(X, Y); z(X, Y, \theta, \rho)/$ .

Принимая во внимание структурную организацию макромолекулы, потенциальная энергия системы может быть записана следующим образом:

$$U = U_1 [|\bar{z}_1(n) - \bar{z}_2(n)|] + U_2 [|\bar{z}_i(n) - \bar{R}_i(n)|] + \\ + U_3 [|\bar{z}_i(n) - \bar{z}_i(n-1)|] + U_4 [|\bar{R}_i(n) - \bar{R}_i(n-1)|] + \\ + U_5 [|\bar{z}_i(n) - \bar{R}_i(n)|; |\bar{R}_i(n+1) - \bar{R}_i(n)|, |\bar{R}_i(n) - \bar{R}_i(n-1)|]. \quad /2/$$

В выражении /2/ приняты обозначения:  $U_1$  - энергия растяжения /сжатия/ водородных связей в парах оснований,  $U_2$  - энергия внутринуклеозидной подвижности,  $U_3$  и  $U_4$  энергия взаимодействия с ближайшими соседями вдоль макромолекулярной цепи,  $U_5$  - энергия взаимосвязи внутринуклеозидных смещений со смещениями структурных звеньев как целых. Последнее слагаемое следует учитывать лишь при рассмотрении динамики значительных структурных изменений, таких как конформационные переходы.

Предложенная концепция апробирована в §5, где в приближении "жесткого" нуклеотида рассмотрены конформационные колебания двукратных полинуклеотидов. В этом приближении считали, что соединение нуклеиновое основание + сахар /нуклеотид/ мало меняет свою конформацию. Учитывали малые смещения масс нуклеотидов и остова поперек двойной спирали вдоль линии растяжения водородных связей в парах и качания нуклеотидов вокруг цепей остова.

Получено выражение для энергии конформационной подвижности макромолекулы типа ДНК в приближении "жесткого" нуклеотида. Показана возможность пренебрежения слагаемыми с производными второго порядка при описании изгибной энергии полинуклеотидной цепи для длинноволновых колебаний. Параметры модели  $\ell_0$  и  $\theta_0$  рассчитали по данным рентгеноструктурного анализа, а силовые постоянные оценили из известных результатов конформационных расчетов. Полученные значения усреднили по нуклеотидному содержанию макромолекулы.

С помощью модели "жесткого" нуклеотида в работе найдены нормальные колебания макромолекулы и получены дисперсионные соотношения. Вблизи  $K=0$  вид дисперсионных зависимостей имеет вид, характерный для оптических и акустических ветвей колебаний. Для ветвей оптического типа:  $\omega_j(K) = \omega_j(0) + c_j^2 K^2$ , где  $j=1,2,3$  и  $\omega_j(0)$  - предельная частота,  $c_j^2$  - постоянные. В работе показано, что  $c_3^2 > c_2^2 > c_1^2 > 0$ , а для предельно длинноволновых частот справедливо:  $\omega_1(0) > \omega_2(0) \approx \omega_3(0)$ . Нижайшие колебания оптического типа в силу структурных особенностей макромолекулы оказались двукратно вырожденными, однако это вырождение снимается при  $K \neq 0$ .

Количественные оценки предельных частот оптических колебаний показали, что теоретические расчеты воспроизводят черты экспериментального спектра, однако для полного описания эксперимента приближение "жесткого" нуклеотида недостаточно. Проведенная оценка величин погрешностей, связанных с гетерогенностью параметров нуклеотидов, показала, что гетерогенность существенна при описании колебаний связанных с растяжениями водородных связей в парах /здесь  $\omega_1$  /.

Во второй главе в рамках предложенной концепции изучены конформационные колебания макромолекул типа ДНК и дана интерпретация их низкочастотных спектров КР.

В §6 представлена модель для описания конформационных колеба-

ний двутяжевых макромолекул типа ДНК, где в соответствии с концепцией учтены все основные степени свободы структурных элементов макромолекулы. Выражение для энергии конформационных колебаний в континуальном приближении имеет вид:

$$E = \sum_i \int \frac{dz}{2k} \left[ M(\dot{X}_i^2 + \dot{Y}_i^2) + m(\ell_0^2 \dot{\theta}_i^2 + \dot{\rho}_i^2) + \right. \\ \left. + 2l_a \theta_i \dot{X}_i + 2l_b \theta_i \dot{Y}_i + 2b \rho_i \dot{X}_i - 2a \rho_i \dot{Y}_i + 1/3 \right. \\ \left. + \alpha (\delta)^2 + \beta \theta_i^2 + \epsilon \rho_i^2 + f_1 k^2 (\theta_i')^2 + \right. \\ \left. + f_2 k^2 (\rho_i')^2 + g_1 k^2 (X_i')^2 + g_2 k^2 (Y_i')^2 \right].$$

Здесь:  $k$  - расстояние между звеньями,  $X_i$  и  $Y_i$  - поперечные смещения нуклеотидов ( $M = m_0 + m$ ),  $\theta_i$  - качание нуклеозидов,  $\rho_i$  - внутринуклеозидная подвижность,  $\delta$  - растяжение водородных связей в парах;  $\alpha, \beta, \epsilon$  - силовые постоянные энергии водородных связей, качания нуклеозидов и внутринуклеозидной подвижности;  $f$  и  $g$  - силовые постоянные взаимодействий вдоль цепи макромолекулы. В выражении /3/ приняты обозначения:  $a = \sin \theta_0$ ,  $b = \cos \theta_0$ ,  $l_a = a \cdot \ell_0$ ,  $l_b = b \cdot \ell_0$ .

Анализ нормальных колебаний модели /3/ показал, что в системе присутствует пять ветвей колебаний оптического типа и три - акустического. Выражения для частот предельно длинноволновых оптических колебаний имеют вид:

$$\omega_{1,2}^2 = \left[ \epsilon + \alpha_0 \pm \sqrt{(\epsilon + \alpha_0)^2 - 4q\epsilon\alpha_0} \right] M / 2m \cdot m_0; \\ \omega_3^2 \approx \omega_5^2 = \beta M / m \cdot m_0 \cdot \ell_0^2; \quad \omega_4^2 = \epsilon M / m \cdot m_0. \quad /4/$$

В выражениях /4/:  $\alpha_0 = 2L m_0 / M$ ,  $q = a^2 + b^2 m / M$ .

Изучение выражений /4/ для возможных значений параметров и силовых постоянных макромолекул типа ДНК позволило установить иерархию частот в длинноволновом спектре оптических ветвей колебаний. Так, для макромолекулы в спиральном состоянии справедливо:

$$\omega_1 > \omega_4 > \omega_2 > \omega_5 \approx \omega_3, \quad /5a/$$

а для клубкообразного состояния:

$$\omega_1 = \omega_4 > \omega_2 = \omega_5 > \omega_3 = 0. \quad /5б/$$

Показано также, что колебания в ветвях  $\omega_3$  и  $\omega_5$  происходят без участия внутринуклеозидных степеней свободы и существенно-го растяжения водородных связей в порах. Колебания же в ветви  $\omega_4$  сопровождаются только внутринуклеозидной подвижностью. Ветви колебаний  $\omega_1$  и  $\omega_2$  связаны с растяжением водородных связей и внутринуклеозидной подвижностью. При учете внутринуклеозидной подвижности более высокочастотная ветвь колебаний превращается в полосу:  $\omega_1, \omega_2, \omega_4$ , а низкочастотные ветви  $\omega_5$  и  $\omega_3$  остаются вырожденными.

Проведенный анализ позволяет заключить, что ветви колебаний  $\omega_1$  и  $\omega_2$  наиболее чувствительны к гетерогенности состава макромолекулы и в реальных спектрах должны быть представлены в виде широких полос, а колебания  $\omega_3, \omega_4$  и  $\omega_5$  - в виде относительно узких пиков. Из полученных результатов следует, что широкая полоса, видная в спектрах КР ДНК, с максимумом около  $85 \text{ см}^{-1}$  состоит из трех ветвей колебаний:  $\omega_1, \omega_4$  и  $\omega_2$ . Ее ширина определяется расположением ветвей колебаний  $\omega_1$  и  $\omega_2$  и их чувствительностью к гетерогенности. При изменении содержания пар А·Т в макромолекуле форма полосы  $85 \text{ см}^{-1}$  должна меняться:  $\omega_1 \rightarrow \omega_4$  а  $\omega_2 \rightarrow \omega_5$  /увеличение А·Т пар/. Более низкочастотный пик /16  $\text{см}^{-1}$ / в спектрах КР обусловлен колебаниями  $\omega_3 \approx \omega_5$ , которые слабо чувствительны к гетерогенности и вырождены в длинноволновом пределе.

В §7 рассчитаны значения частот предельно длинноволновых колебаний макромолекулы ДНК в В-форме. Параметры модели вычислены из рентгеноструктурных данных, а силовые постоянные получены на основании независимых результатов конформационного анализа фрагментов полинуклеотидов. Рассчитанные значения частот хорошо согласуются с имеющимися спектрами КР ДНК /табл. I/

Таблица I. Сравнение экспериментальных значений частот колебаний / $\text{см}^{-1}$ / с рассчитанными для В-формы ДНК

Эксперимент	Пик	Полоса
Урабе и др., 1965 /волокна ДНК/	16	$85 \pm 30$
Ламба и др., 1969 /кристалл полинуклеотида/	18	68 96 120
Вейдлич и др., 1970 /пленка ДНК/	15	41 76 98
Наши расчеты	16, 17	62 85 114

Для количественного охарактеризования низкочастотной динамики макромолекулы рассчитаны также амплитуды нормальных колебаний ДНК в В-форме для комнатной температуры. Как и следовало ожидать, движения в ветвях  $\omega_3$  и  $\omega_5$  имеют наибольшие амплитуды смещений  $0.5 + 0.7 \text{ \AA}$ , а движения в ветвях  $\omega_1$  и  $\omega_2$  происходят с растяжением водородных связей в парах  $\sim 0.1 \text{ \AA}$ . Амплитуды внутринуклеозидных смещений достигают величины  $\sim 0.2 \text{ \AA}$  /ветви  $\omega_4, \omega_6, \omega_7$  /.

В §8 показано, что разработанный теоретический подход позволяет дать интерпретацию наблюдаемой зависимости низкочастотного спектра ИР ДНК от конформационного состояния макромолекулы. Исследована трансформация ветвей низкочастотных колебаний при конформационных переходах макромолекулы типа В  $\rightarrow$  А и спираль  $\rightarrow$  клубок. Учитывая, что для рассматриваемых конформационных изменений выполняются соотношения /5/, были рассчитаны спектры колебаний для А, В-форм и клубка ДНК, а также сделана экстраполяция конформационной зависимости спектра от влажности в интервале 100+50%/рис.2а/. Из вида зависимостей для ветвей колебаний становится понятным появление пика  $34 \text{ см}^{-1}$  при В  $\rightarrow$  А перехода и наличие только двух ветвей для клубка.

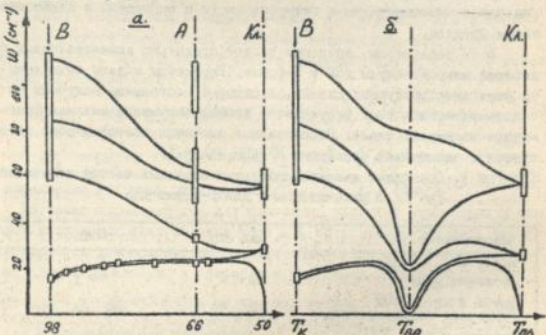


Рис.2. Трансформация спектра низкочастотных колебаний макромолекул ДНК при изменении влажности /в %/ /а/ и температуры /б/. Теория - сплошные линии, эксперимент - прямоугольники.

Полученные результаты позволяют представить характер изменения силового поля макромолекулы при структурных переходах. Так при  $B \rightarrow A$  переходах силовые постоянные модели меняются следующим образом:  $\alpha^B > \alpha^A$ ,  $\beta^B < \beta^A$  и  $\epsilon^B \approx \epsilon^A$ , что указывает на уменьшение жесткости подсистемы, связанной с подвижностью оснований в парах, и увеличении жесткости подсистемы остова. Сделан вывод, что в процессе конформационного перехода типа  $B \rightarrow A$  макромолекула ДНК ведет себя как двухкомпонентная система.

В рамках концепции мягкой моды изучена температурная зависимость низкочастотных колебаний макромолекул ДНК и показана возможность наблюдения процесса смягчения моды и перехода макромолекулы в предденатурационное состояние /рис.26/.

В качестве приложения, на основании полученных для макромолекул ДНК результатов и известного спектра конформационных колебаний  $\alpha$ -белка подтверждена гипотеза Иванова /1985/ о геометрии комплекса ДНК с белком-активатором.

Часть II диссертации посвящена исследованиям нелинейной конформационной динамики макромолекул типа ДНК.

В третьей главе проанализировано развитие нелинейной теории конформационной подвижности макромолекул нуклеиновых кислот и рассмотрены возможные модели их нелинейной конформационной динамики.

Проведенный в §9 анализ основных направлений развития нелинейной динамики макромолекул типа ДНК и используемых в этих целях феноменологических моделей показал, что в разрабатываемых подходах не учитывает ряд принципиальных для физики ДНК моментов. Так, предлагаемые модельные структуры конформационно-возбужденного состояния макромолекулы не соответствуют требованиям кооперативности возбуждения и не учитывают гетерогенность нуклеотидов в макромолекуле. Не всегда ясна природа нелинейностей, рассматриваемых в моделях.

Наиболее перспективным является направление, связанное с исследованиями динамики конформационных переходов в рамках спирального состояния макромолекулы. Здесь понятна необходимость использования нелинейных моделей, возможно выделение движений, слабо чувствительных к гетерогенности и имеются необходимые экспериментальные предпосылки для построения модели.

В §9 также рассмотрены возможные ангармонические потенциалы для описания конформационных перестроек макромолекулы. Для изучения значительных отклонений мономерного звена от равновесного по-

ложения предложена потенциальная функция вида:

$$\Phi(z) = \alpha [\operatorname{ch}(z/a_0) - 1], \quad /6/$$

а для описания перехода в метастабильное состояние:

$$\Phi(z) = \epsilon_1 \frac{z}{a} + \epsilon_2 \left(1 - \frac{z^2}{a^2}\right)^2. \quad /7/$$

Здесь  $\alpha, \epsilon_1, \epsilon_2$  и  $a_0, a$  - силовые постоянные и структурные параметры моделей, соответственно.

В §10 обсуждается возможность распространения конформационных возбуждений в молекулярных цепочках с потенциальными функциями /6/ и /7/. Решения идем в виде волны стационарного профиля:  $z(z, t) = z(\xi), \xi = z - vt$ . Рассмотрены однокомпонентные модели. Для таких макромолекул как ДНК однокомпонентное приближение соответствует изучению конформационной подвижности при условии заторможенности остова и может представлять интерес для ряда специальных случаев, например, при анализе динамики макромолекулы в комплексе с другими соединениями.

В континуальном приближении уравнение движения конформационного возбуждения имеет вид уравнения Клейна-Гордона. Анализ фазовых диаграмм системы для потенциалов /6/ и /7/ позволяет заключить, что в однокомпонентном приближении не имеется решений, представляющих собой локализованные возбуждения с асимптотикой основного состояния макромолекулы.

Получен аналитический вид волновых решений уравнений движения системы с потенциальными функциями /6/ и /7/. Для потенциала /6/ решение представляет собой периодическую нелинейную волну:

$$z(u) = 2a_0 \operatorname{arsh} [\sqrt{K} \operatorname{sd}(u, K)], \quad /8/$$

где  $K$  - модуль эллиптической функции Якоби,  $u = \pm C_0 \xi (v^2 - S_0^2)^{1/2}$ ,  $C_0$  - постоянная интегрирования,  $S_0$  - скорость звука в цепи. Волна /8/ является сверхзвуковой, ее амплитуда, период и энергия зависят от скорости движения возбуждения ( $v$ ).

Для потенциала /7/ решение в аналитическом виде может быть получено с помощью эллиптических функций Вейерштрасса. Среди возможных ограниченных решений в системе имеется уединенная волна, которая представляет собой локальный переход из метастабильного состояния макромолекулы в положение основного состояния:

$$\chi(u) = A_0 + A_1 / (\alpha h^2 u - A_2). \quad /9/$$

В выражении /9/:  $u = \pm \xi \gamma (s^2 - v^2)^{-1/2}$ ,  $\gamma$  - комбинация параметров модели;  $A_0$ ,  $A_1$  и  $A_2$  - функции скорости движения волны и параметров задачи. При  $\xi \rightarrow \pm \infty$ ,  $\chi(u) \rightarrow \chi_2$  - устойчивое положение системы в метастабильном состоянии. Таким образом, волна /9/ может существовать в системе, если цепочка переведена в метастабильное состояние, что трудно реализовать для макромолекулы в нормальных условиях.

Сделанный вывод об отсутствии солитонных возбуждений основного состояния не является окончательным для макромолекул типа ДНК, поскольку для описания их конформационной динамики использованное однокомпонентное приближение является слишком грубым. В работе показано, что при учете связи внутримonomерных перестроек со смещениями monомеров как целых /слагаемое  $U_S$  в энергии /1//, в двухкомпонентной модели может существовать солитонное возбуждение в виде локального перехода из основного в метастабильное состояние.

В четвертой главе исследована нелинейная динамика одномерной двухкомпонентной системы с неэквивалентными по энергии стабильными состояниями. Хорошим примером такого рода систем являются биологические макромолекулы /типа ДНК/, которые обладают полиморфизмом вторичной структуры и квазиодномерны по своему строению.

В §II изучены солитонные возбуждения двухкомпонентной бистабильной цепочки /рис.3/. Звенья цепи имеют возможность совершать переходы в менее выгодные по энергии состояния. Компонента  $R_n(t)$  описывает смещение  $n$ -го monомерного звена цепи, а компонента

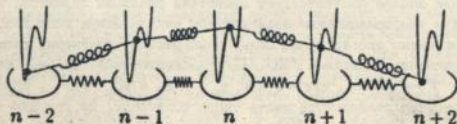


Рис.3. Двухкомпонентная модель бистабильной системы с неэквивалентными состояниями.

$x_n(t)$  является обобщенной координатой структурного перехода. Выражение для энергии конформационного возбуждения имеет вид:

$$E = \frac{1}{2} \sum_n \left[ M \dot{R}_n^2 + K (R_n - R_{n-1})^2 + \mu \dot{x}_n^2 + g (x_n - x_{n-1})^2 + \Phi(x_n) + \chi F(x_n) (R_{n+1} - R_{n-1}) \right] \quad /10/$$

В выражении /10/  $M$  и  $\mu$  - полная и приведенная масса мономерного звена цепи,  $K$  и  $g$  - силовые постоянные взаимодействия вдоль цепи,  $\Phi(x_n)$  - двухъямная потенциальная функция структурного перехода между стабильными состояниями мономера. В силу неэквивалентности стабильных состояний системы функция  $\Phi(x_n)$  является несимметричной. Последнее слагаемое в выражении /10/ описывает взаимодействие подрешеток /  $\chi$  - параметр взаимосвязи/, которое необходимо учитывать при рассмотрении таких значительных перестроек, как структурные переходы. Потенциальная функция  $F(x_n)$  не зависит от внешних факторов и в общем случае может быть выбрана в симметричном виде. Явные выражения для потенциальных функций выбраны в виде:

$$\Phi(x) = \epsilon_0 + \epsilon_1 \frac{x}{a} + \epsilon_2 \left(1 - \frac{x^2}{a^2}\right)^2, \quad F(x) = (x_0^2 - x)/a^2 \quad /11/$$

где  $\epsilon_0, \epsilon_1, \epsilon_2$  и  $a$  - параметры, определяющие форму потенциалов. В основном состоянии системы ( $x = x_0$ )  $\Phi(x_0) = F(x_0) = 0$ .

Анализ модели /10/, /11/ показывает, что двухкомпонентная система имеет два стабильных состояния: основное  $\{x = x_0, \rho = 0\}$  /  $\theta$ -состояние/ и метастабильное  $\{x = x_2, \rho = \rho(x_2)\}$  /  $m$ -состояние/. Здесь  $\rho = R_n - R_{n-1}$  обозначает сдвиг внешней подрешетки. Состояние  $\theta$  более выгодно по энергии, а в  $m$ -состоянии внешняя подрешетка имеет другой шаг. Такая неэквивалентность стабильных состояний вполне соответствует свойствам реальных объектов, в частности конформационным возможностям макромолекул типа ДНК.

Выполнено исследование солитонных решений уравнений движения двухкомпонентной системы /10/, /11/ с асимптотикой  $\theta$ - и  $m$ -состояний:  $\xi \rightarrow \pm \infty, x(\xi) \rightarrow x_0$  или  $x_2, x_3$  и  $R_\xi \rightarrow 0$ . Показано, что в системе реализуются шесть типов солитонов, по три для каждого из состояний. Для всех типов солитонов получены решения для внутренней и внешней компоненты. Они имеют вид:

$$\tau_{jk}(\xi) = \tau_{0j} + \frac{2\tau_{0j} - D_j}{P_{jk} \operatorname{ch}^2(q_j \xi) - 1}; \quad /12/$$

$$R_{jk}(\xi) = P_{jk} \operatorname{sh}(2q_j \xi) [\tau_{jk}(\xi) - \tau_{0j}]. \quad /13/$$

В выражениях /12/, /13/  $j = \ell, m$ ;  $k = 1, 2, 3$ ;  $\tau_{0j} = \tau_0$  для  $j = \ell$  и  $= \tau_2$  для  $j = m$ ;  $D_j$ ,  $P_{jk}$ ,  $P_{jk}$  и  $q_j$  - функции параметров модели и скорости движения возбуждения в цепи.

Найденные решения имеют вид импульса для внутренней компоненты /12/ и ступеньки для внешней /13/. Решение  $\ell_1$  описывает локальный переход из основного в метастабильное состояние, а решение  $m_1$  - обратный переход. Решения  $\ell_2, \ell_3$  и  $m_2, m_3$  описывают локальные возбуждения системы, происходящие с амплитудами  $\tau < \tau_0$  и  $\tau > \tau_2$ , то есть для тех значений  $\tau$ , где вид потенциальных функций недостаточно определен для моделируемых конформационных перестроек в физических объектах. Поэтому решения  $\ell_2, \ell_3, m_2$  и  $m_3$  фактически являются артефактами такого типа моделей и возможность их реализации требует дополнительного изучения в каждом конкретном случае.

Наибольший интерес для возможных приложений представляют решения  $\ell_1$ , которые описывают движение локальных конформационных переходов. Движение солитонов  $\ell_1$  происходит в рамках определенного скоростного интервала:  $S_x < S_p < v < S_x$ , где  $S_x$  и  $S_x$  - упругие постоянные внутренней и внешней подрешеток,  $S_p$  - скорость звука в рассматриваемой двухкомпонентной системе. При уменьшении скорости движения энергия и амплитуда возбуждения уменьшается, а ширина локализации возбуждения /длина солитона/ увеличивается и в пределе  $v \rightarrow S_p$  солитоны исчезают. В работе рассчитаны зависимости энергии, длины и амплитуд обеих компонент солитонов  $\ell_1$  от скорости их движения. Для сравнения выполнены аналогичные расчеты для топологических  $i$ -солитонов /кинок/. При  $S_x \rightarrow 0$  потенциал  $\Phi(\tau)$  стремится к симметричному двухъямному виду и характеристики  $\ell_1$ -солитонов приближаются к аналогичным для  $i$ -солитонов. Соответственно, в пределе из одного  $\ell_1$ -солитона получается два кинка.

В §12 с помощью численного моделирования изучена динамика солитонов  $\ell_1$  в дискретной цепи. Полученные результаты показали, что устойчивость солитонов связана с видом зависимости  $E(v)$ . Если  $E(v)$  представляет собой немонотонную функцию, то для

участков с "отрицательным" наклоном ( $\partial E/\partial v < 0$ ) движение солитонов неустойчиво. При немонотонном характере  $E(v)$  скоростной интервал существования солитонов разбивается на зоны устойчивого движения, для которых зависимость  $E(v)$  имеет "положительный" наклон.

Сделанный вывод об устойчивости солитонов на "положительном" склоне  $E(v)$  подтвердило изучение динамики топологических  $\xi$ -солитонов, для которых вид зависимости  $E(v)$  также имеет немонотонные участки для верхнего скоростного интервала.

Исследование устойчивости солитонов при взаимодействии с другими возмущениями и в присутствии внешнего трения показало, что при движении солитонов  $\xi$  в зонах устойчивости возмущения имеют продолжительное время жизни и остаются локализованными в пространстве /рис.4/. Для  $\xi$ -солитонов с немонотонной  $E(v)$  наблюдали

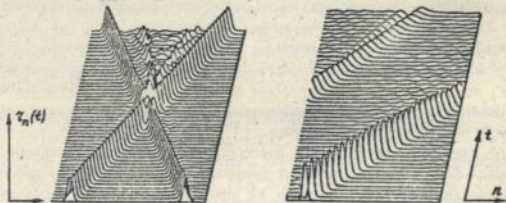


Рис.4. Устойчивость солитонов в дискретной цепи при столкновениях и торможении на "положительном" склоне  $E(v)$ .

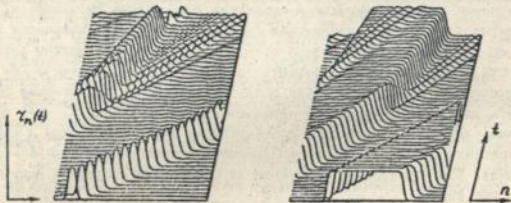


Рис.5. Переход солитонов и топологических сверхзвуковых солитонов из верхней по скорости зоны устойчивости в нижнюю.

переход из одной зоны устойчивости в другую в присутствии трения /рис.5/. Аналогичные свойства демонстрируют сверхзвуковые  $\epsilon$ -солитоны, они устойчивы при столкновениях и переходят в нижние по скорости зоны устойчивости движения при введении трения.

Неустойчивую динамику в дискретной цепи показывают солитоны  $m_1$ . Как правило, они распадаются на два кинка, переводящих цепочку из метастабильного состояния в основное.

Пятая глава диссертации посвящена исследованию возможности распространения конформационных солитонов в макромолекулах ДНК.

В §13 сформулирована гипотеза о солитонном механизме передачи действия вдоль макромолекулы ДНК. Ключевым моментом гипотезы является предположение о возможности распространения по ДНК локальных  $B \rightarrow A$  переходов в виде конформационных солитонов. Это предположение не противоречит известным свойствам макромолекул ДНК.

Исходя из общей концепции конформационной подвижности макромолекул типа ДНК, развитой в §4 настоящей работы, в модели четырех масс сделан переход к описанию совместных движений структурных элементов, характерных для динамики конформационных переходов. Вводя смещения центра масс пары нуклеозидов ( $\bar{z}_p$ ) и масс остова ( $\bar{z}_q$ ), в работе показана возможность описания динамики конформационного перехода с помощью двух типов компонент:  $R = (m_p \bar{z}_p + 2m_o \bar{z}_q) / M$  - смещения мономерного звена, как целого /  $m_p$  - масса пары,  $M = m_p + 2m_o$  / и  $\bar{z} = \bar{z}_p - \bar{z}_q$  - смещения пар нуклеозидов относительно остова. Возможность такого описания обусловлена пренебрежением в модели относительными смещениями нуклеозидов в парах ( $\bar{z}_1 - \bar{z}_2 \sim 0$ ), что справедливо для переходов типа  $B \rightarrow A$  в ДНК. Существенно, что массовые коэффициенты в кинетической энергии и результирующей гамильтониан в целом оказываются не чувствительными к гетерогенности макромолекулы.

Для описания динамики  $B \rightarrow A$  переходов компонентам  $R$  и  $z$  может быть придан конкретный смысл:  $R$  - кручение мономерного звена цепи,  $z$  - сдвиг пары оснований вдоль дидной оси поперек двойной спирали. В этом случае выражение для энергии конформационного возбуждения записывается в скалярном виде и соответствует выражению /10/. Важная для  $B \rightarrow A$  перестроек изгибная компонента меняется синбатно крутильной и, как показано в работе, ее учет не приводит к качественно новым результатам.

Изучены условия распространения локального  $B \rightarrow A$  перехода по ДНК в виде конформационного солитона. Как показано в §11, для

реализации солитонного режима необходимо выполнение условия:  $S_2' < S_2$  /внешняя подрешетка более жесткая чем внутренняя/. Необходимым условием также является кооперативность конформационного возбуждения. Из проведенных количественных оценок следует, что для макромолекулы ДНК в обычном состоянии эти условия не выполняются. Однако, при переводе макромолекулы в напряженное состояние /увеличение  $S_2$  в 3 или более раза/ условия для распространения солитона могут быть выполнены. Этот вывод позволяет с единых позиций интерпретировать результаты экспериментальных работ, где наблюдали эффекты дальнего действия в присутствии в цепи ДНК упругих напряжений /Крозерс, 1983; Рич, 1983; Камзолова, 1983; Лазуркин, 1986/. Отметим, что для проверки гипотезы достаточно заменить участок ДНК, где наблюдается дальнее действие, полинуклеотидной цепью, не способной к В-А переходам /например, РНК-ой последовательностью/.

В §14 исследована солитонная динамика локальных В-А переходов в напряженных макромолекулах ДНК. Параметры двухкомпонентной модели найдены из сравнения с известными экспериментальными данными, результатами конформационных расчетов и значениями параметров для модели конформационных колебаний макромолекулы. Рассчитаны энергия, ширина и амплитуды обеих компонент конформационного солитона в зависимости от скорости его движения и значений упругих напряжений в цепи /постоянная  $S_2$  /. Для параметра  $\epsilon_2$  использовали несколько значений так как для него известна лишь верхняя оценка. Найдены зоны устойчивого распространения солитонов и оптимальный режим их движения:  $S_2'/S_2 > 1,5$  и  $0,5 \leq \epsilon_2 \leq 1$  ккал/моль. Интервал скоростей движения в оптимальном режиме довольно широк /1100-1400 м/сек/, что позволяет возбуждению "выжить" при флуктуациях скорости. Существенно, что в оптимальном режиме амплитуда внешней компоненты практически не меняется. Это также способствует устойчивости движения возбуждения.

Для одного из реальных режимов распространения конформационных солитонов в ДНК выполнено численное моделирование и показана устойчивость солитонов на достаточно большом протяжении дискретной цепи и при столкновениях.

По своим характеристикам в оптимальном режиме конформационные солитоны в ДНК являются стационарными возбуждениями системы. Для них, как и для гармонических волн, должна быть присуща частота:

$\omega_s \sim v/L$ , здесь  $L$  - ширина солитона. По нашим оценкам  $\omega_s \sim 20 \text{ см}^{-1}$ , что указывает на возможность обнаружения солитонов

в низкочастотном спектре. Другую возможность регистрации солитонов предоставляет их температурная зависимость. Для конформационных солитонов должна существовать критическая температура /  $T_{кр}$ , большая физиологической, но меньше плавления/, превышение которой приводит к их разрушению. Соответственно, при  $T \rightarrow T_{кр}$  должны исчезать и эффекты дальнего действия в цепи ДНК.

В приложении А изучен механизм обмена протонов водородных связей пар нуклеиновых оснований в макромолекулах типа ДНК с протонами раствора. Рассмотрен процесс образования конформационно-возбужденного состояния комплементарной пары оснований, в результате которого может произойти экспонирование оснований в раствор и водородный обмен. Показано, что для обмена протонов не требуется полного раскрытия пары, рассматриваемого в некоторых солитонных моделях, а достаточно "приоткрытия", которое может образоваться в результате флуктуационного движения нуклеозидов в двутижевой структуре. Выполнен расчет потенциала двухпротонного перехода и показана возможность миграции протона в "приоткрытом" комплексе, состоящем из двух оснований и молекулы воды. Предложена схема реакции обмена протонов в паре  $A \cdot U$  и дана интерпретация экспериментальных данных по водородному обмену в двухтижевых полинуклеотидах.

В приложении В проанализированы возможные решения уравнения движения нелинейного осциллятора, которое обычно возникает при изучении динамики структурных переходов в квазиодномерных бистабильных системах. В работе рассмотрен случай, когда двухъямный потенциал нелинейного осциллятора имеет несимметричный вид. Потенциал выбран в форме полинома четвертого порядка. Из анализа явного вида уравнения движения нелинейного осциллятора следует, что реализация возможных динамических режимов зависит от скорости движения возбуждения в квазиодномерной системе и соотношения параметров модели. Исследование фазовых диаграмм нелинейного осциллятора позволило определить условия появления динамического режима, которому соответствует сепаратрисная петля - локальный переход. Для найденных условий с помощью эллиптических функций Вейерштрасса выполнено обращение интеграла уравнения движения и получен аналитический вид решения, представляющего собой локальный переход из основного в метастабильное состояние.

В заключении сформулированы основные результаты работы:

I. Предложена концепция описания конформационной подвижности макро-

молекул типа ДНК. Показано, что движения структурных элементов двутяжевых полинуклеотидов могут быть изучены с помощью модели четырех масс для мономерного звена. При рассмотрении линейной динамики гетерогенных макромолекул типа ДНК достаточно пользоваться усредненными по нуклеотидному содержанию параметрами модели. В случае исследования динамики нелинейных конформационных возбуждений имеется возможность выделения видов подвижности макромолекулы слабо чувствительных к гетерогенности.

2. В приближении "жесткого" нуклеотида найдены нормальные колебания двутяжевого полинуклеотида и определены ветви колебаний акустического и оптического типов. Низчайшее оптическое колебание в длинноволновом пределе двукратно вырождено в силу структурных особенностей макромолекулы, но для более коротких волн вырождение снимается.

3. В рамках предложенной концепции и с учетом внутринуклеозидной подвижности развита модель для количественного исследования конформационных колебаний макромолекулы типа ДНК. Параметры модели рассчитаны по данным рентгеноструктурного анализа для конкретных форм ДНК, силовые постоянные получены на основании известных результатов конформационных расчетов. Показано согласие теории с данными КР спектроскопии для ДНК в В- $\zeta$ -форме. Вычислены амплитуды колебаний структурных элементов макромолекулы для оптических мод спектра. Определены ветви колебаний, ответственные за растяжение водородных связей в парах оснований, изгибание остова и внутринуклеозидную подвижность. Установлены пределы применимости приближения "жесткого" нуклеотида. Показано, что при учете внутринуклеозидной подвижности более высокочастотная ветвь оптических колебаний превращается в полосу, а низкочастотные ветви остаются вырожденными.

4. Установлена иерархия ветвей колебаний в длинноволновом пределе для спирального и клубкообразного состояний макромолекулы. Дана интерпретация конформационной зависимости низкочастотного спектра макромолекул ДНК и его трансформации при переходах В  $\rightarrow$  А-форма и спираль  $\rightarrow$  клубок. Показана возможность определения конформационного состояния макромолекулы по ее низкочастотным спектрам. Получен вид температурной зависимости низкочастотных спектров при структурных превращениях двойной спирали, показана возможность наблюдения мягких мод в ДНК и перехода макромолекулы в предденатурационное состояние.

5. Для изучения распространения конформационного возбуждения по макромолекулярной цепи рассмотрена динамика двух типов нелинейных структурных перестроек: первый - значительное отклонение от положения равновесия в рамках стабильного состояния макромолекулы и второй - переход между стабильными состояниями. В однокомпонентном приближении показано, что для первого типа возбуждения могут реализоваться нелинейные периодические волны, а для второго - уединенные волны, представляющие собой переход из метастабильного состояния в основное. Последнее решение не может осуществляться в реальных условиях, поскольку для этого необходимо, чтобы вся цепь находилась в метастабильном состоянии.

6. В рамках двухкомпонентной модели макромолекулы с неэквивалентными по энергии стабильными состояниями показана возможность распространения по цепи локализованных возбуждений с асимптотикой основного состояния системы - двухкомпонентного конформационного солитона. Одна компонента имеет вид импульса, а другая - ступеньки. Изучены все солитонные решения бистабильной одномерной системы с асимптотикой основного и метастабильного состояний. Определены интервалы скоростей существования солитонных возбуждений и изучена зависимость энергии и формы солитонов от степени неэквивалентности состояний, жесткости подрешеток и скорости движения. Зависимость энергии солитона от скорости может иметь немонотонный характер.

7. Численное моделирование динамики солитонов в бистабильной дискретной цепочке с неэквивалентными по энергии стабильными состояниями позволило определить интервалы устойчивой динамики конформационных солитонов. Показана связь динамической устойчивости солитонов и вида зависимости энергии солитона от скорости их движения: на участках, где  $\partial E / \partial v < 0$  - движение солитонов в дискретной цепочке неустойчиво.

8. Используя развитую концепцию построена двухкомпонентная модель для описания динамики локальных конформационных переходов В→А в ДНК. Модель учитывает кручение двойной спирали и смещение пар оснований в двутяжевой цепи. Параметры двухкомпонентной модели не зависят от гетерогенности нуклеотидов в макромолекуле. Показана возможность перемещения по цепи ДНК солитонных возбуждений в виде локальных В→А переходов при условии перевода макромолекулы в напряженное состояние. Сформулирована гипотеза о солитонном механизме эффектов дальнего действия в ДНК.

9. Рассчитаны энергия, ширина и амплитуды обеих компонент конформационных солитонов в ДНК в зависимости от скорости их движения и величин упругих постоянных макромолекулярной цепи. Найден оптимальный режим распространения конформационных солитонов в макромолекулах типа ДНК. Показана возможность регистрации солитонных возбуждений и их чувствительность к температуре.

10. Дано объяснение механизма водородного обмена имино- и амино-протонов водородных связей пар оснований в ДНК. Предложена структура "приоткрытого" состояния макромолекулы, которое представляет собой комплекс из двух комплементарных оснований и молекулы воды и дана схема реакции водородного обмена.

Основные результаты, изложенные в диссертации, опубликованы в следующих работах:

1. Волков С.Н. Нелинейные волны и конформационная подвижность в ДНК// Препринт ИТФ-82-52Р, Киев, 1984, 35 с.
2. Volkov S.N. On the possibility of nonlinear wave propagation in DNA// In b. "Nonlinear and turbulent processes in physics", Harwood Ac. Publ., 1984, v.2, p.1085-1088.
3. Pechenay V.I., Volkov S.N. On the hydrogen exchange mechanism in DNA// Preprint ITP-83-84K, Kiev, 1984, 18 p.
4. Леченая В.И., Волков С.Н. О механизме водородного обмена в ДНК//Молекуляр. биол., 1984, т.16, №4, с.1134-1140.
5. Волков С.Н. К динамике конформационных переходов в ДНК//Тез. докл. Всесоюз. совещания "Мат. методы для исследования полимеров и биополимеров", Пуцдино, 1985, с.67-68.
6. Волков С.Н., Косевич А.М. Теоретическое изучение поперечной подвижности оснований в ДНК//Материалы симпозиума по конформационным изменениям биополимеров в растворе, Тбилиси, 1985, 6.96.
7. Волков С.Н. О возможности распространении нелинейных волн в ДНК //Проблемы нелинейных и турбулентных процессов в физике, Наук. думка, Киев, 1985, ч.1, с.161-165.
8. Волков С.Н., Косевич А.М. Конформационные колебания двутреховой ДНК//Препринт ИТФ-86-119', 1986, 25 с.
9. Волков С.Н. Моделирование низкочастотной динамики структуры ДНК//Тез. докладов Всесоюз. конференции "Математические и вычислительные методы в биологии. Биомолекулярные системы", Пуцдино, 1987, с.64-65.

10. Волков С.Н. К динамике локальных конформационных переходов в квазиодномерных молекулярных системах//Препринт ИТФ-87-78Р, Киев, 1987, 28 с.
11. Волков С.Н., Косевич А.М. О конформационных колебаниях ДНК//Молекуляр. биол., 1987, т.21, №3, с.797-806.
12. Volkov S.N. Conformational transitions and the mechanism of transmission of long-range effects in DNA//Preprint ITP-88-12E, Kiev, 1988, 21 p.
13. Волков С.Н. Механизм дальнего действия в ДНК//ДАН УССР, 1988, с.А, №2, с.46-49.
14. Волков С.Н., Косевич А.М. Низкочастотные колебания ДНК. Спектральные проявления//Тез. докладов У1-й конференции по спектроскопии биополимеров, Харьков, 1988, с.76-77.
15. Волков С.Н., Косевич А.М., Вайнреб Г.Е. В-А переход в низкочастотных спектрах комбинационного рассеяния ДНК//Там же, с.77-78.
16. Volkov S.N. On propagation of local conformational transitions in molecular chains//Phys.Letters, A., 1989, v.136, N1,2, p.41-44.
17. Volkov S.N., Kosevich A.M., Wainreb G.E. Spectrum of low-frequency vibrations of DNA macromolecules//Preprint ITP-88-177E, Kiev, 1989, 20 p.
18. Volkov S.N. Nonlinear dynamics of DNA type macromolecules//In b. "Nonlinear world", Proc. Int. Workshop on nonlinear and turbulent processes in physics, Nauk. Dumka, Kiev, 1989, p.195-198.
19. Волков С.Н., Косевич А.М., Вайнреб Г.Е. Теоретическое изучение низкочастотных колебаний макромолекул ДНК//Биополимеры и клетка, 1989, т.5, №6, с.32-39.
20. Волков С.Н. Нелинейная динамика макромолекула типа ДНК//Препринт ИТФ-89-87Р, Киев, 1989, 21 с.
21. Volkov S.N. Conformational transition dynamics and the mechanism of long-range effects in DNA//J.Theor.Biol., 1990, v.143, N4, p.485-496.
22. Volkov S.N. Conformational dependence of low-frequency vibration of DNA macromolecules//Preprint ITP-90-32E, Kiev, 1990, 21 p.
23. Волков С.Н. Развитие нелинейной конформационной динамики ДНК//Биополимеры и клетка, 1990, т.6, №4, с.21-31.

24. Волков С.Н. Динамика локальных конформационных переходов в молекулярной цепочке//Физика многочастичных систем, 1991, в.18, с.13-21.
25. Волков С.Н., Савин А.В. Солитонная динамика бистабильной одномерной системы с неэквивалентными стабильными состояниями//Препринт ИТФ-91-20Р, Киев, 1991, 24 с.
26. Volkov S.N., Kosevich A.M. Theory of low-frequency vibrations in DNA macromolecules//J. Biomolecular Structure & Dynamics, 1991, v.8, N5, p.1069-1083.
27. Волков С.Н. Конформационная зависимость низкочастотных колебаний макромолекул ДНК//Биополимеры и клетка, 1991 т.7, №1, с.40-49.
28. Савин А.В., Волков С.Н. Численное моделирование динамики солитонов в бистабильной цепочке с неэквивалентными стабильными состояниями//Препринт ИТФ-91-21Р, Киев, 1991, 28 с.
29. Волков С.Н., Савин А.В. О возможности спектроскопической регистрации солитонных возбуждений в ДНК//Тез. докл. VII-й конференции по спектроскопии биополимеров, Харьков, 1991, с.46-47.
30. Volkov S.N. Collective conformational excitations in DNA-type macromolecules//Preprint ITP-92-4E, Kiev, 1992, 21 p.
31. Волков С.Н., Савин А.В. Солитонная динамика локальных переходов в бистабильной одномерной системе//Укр. физ. журнал, 1992, т.37, №4, с.490-504.
32. Волков С.Н. Конформационные возбуждения в макромолекулах типа ДНК//Молекуляр. биол., 1992, т.26, №4, с.835-846.
33. Волков С.Н., Савин А.В. Солитонная динамика локальных конформационных переходов в макромолекулах ДНК//Препринт ИТФ-92-21Р, Киев, 1992, 20 с.

Сергей Наумович Волков

Коллективные конформационные возбуждения в макромолекулах типа ДНК



---

Зак. 522                      Формат 60x84/16.    Уч.-изд.л. I,5

Подписано к печати 10.12.1992 г.    Тираж 100

---

Полиграфический участок Института теоретической физики АН Украины

4169603

AB 26.462