

Mikroskopowy opis denaturacji DNA

Jacek Z. KUBIAK

Institute of Genetics & Development of Rennes (IGDR),
UMR 6061 CNRS/University Rennes 1,
Campus of Medicine
2, Ave. du Prof. Léon Bernard
35043 Rennes Cedex, FRANCE
jacek.kubiak@univ-rennes1.fr

oraz

Mirosław LACHOWICZ

Institute of Applied Mathematics and Mechanics,
Faculty of Mathematics, Informatics and Mechanics,
University of Warsaw,
ul. Banacha, 2, 02-097 Warsaw
lachowic@mimuw.edu.pl

Celem doktoratu jest zaproponowanie i zbadanie mikroskopowego opisu matematyczny procesu denaturacji DNA.

Model Watsona–Cricka opisuje strukturę DNA: DNA jest utworzony z dwóch pojedynczych nici (łańcuchów) nawijających się na siebie (podwójna helisa). Każda nić zawiera ciąg zasad azotowych zwanych bazami (**bases**):

A – adenina, C – cytozyna, G – guanina, T – tymina.

Zasady na różnych niciach połączone są wiązaniami wodorowymi, ale tylko dwa typy połączeń są możliwe:

- A–T, połączone podwójnymi wiązaniami wodorowymi,
- C–G, połączone potrójnymi wiązaniami wodorowymi.

Proces denaturacji polega na oddzieleniu się obu nici poprzez pękanie wiązań wodorowych. Takie pękanie odbywa się na przykład na skutek podwyższonej temperatury — nazywa się wtedy procesem topnienia DNA (**DNA melting**). Wiele procesów ważnych dla funkcjonowania DNA oraz procesów biotechnologicznych związanych jest z oddzielaniem się nici DNA. W szczególności jest to bardzo ważne w metodzie PCR (**polymerase chain reaction**) w biologii molekularnej - technice amfikacji kawałków DNA — por. [5, 6].

Rozdzielanie się nici DNA w komórce ma fundamentalne znaczenie dla przebiegu cyklu komórkowego. Poprzedza ono replikację DNA w fazie S cyklu komórkowego — kiedy powielana jest każda z nici DNA. Następnie nici siostrzane rozdzielane są do komórek-córek w trakcie fazy M kończącej się podziałem komórkowym. Dzięki temu obie komórki potomne są genetycznie identyczne.

W warunkach fizjologicznych rozdzielanie się nici DNA w czasie fazy S odbywa się dzięki aktywności enzymów. W dodatku DNA nigdy nie występuje w komórce w formie nagiej i dzięki połączeniu ze specyficznymi białkami tworzy tzw. *chromatynę*. Topnienie DNA jest więc najprostszym modelem separacji dwóch nici DNA [1]. Modelowanie tego procesu może mieć istotny wpływ na zrozumienie naturalnego, o wiele bardziej złożonego, procesu rozdzielania dwóch nici DNA w obrębie chromatyny.

Proces denaturacji prowadzi do krzywych topnienia (*melting curves*): zależność frakcji pękniętych wiązań od temperatury na typowy kształt „S”-owaty — por. [5, 6].

Proces ten był modelowany w sposób podobny do modelu Isinga w fizyce: każdemu wiązaniu nadawano dwie wartości: 0 – dla wiązania niepękniętego, lub 1 – dla wiązania pękniętego. W pracy [4] proponuje się jednak parametr ciągły, jako bardziej realistyczny sposób opisu „odległości” pomiędzy dwoma bazami. Ta odległość zależy od odległości sąsiednich par baz.

Doktorat polegałby na sformułowaniu możliwie najbardziej biologicznie uzasadnionego modelu matematycznego na poziomie mikroskopowym (mezoskopowym), tzn. na poziomie oddziałujących wiązań, a następnie analizę matematyczną tego modelu i porównanie z wiedzą biologiczną.

Pewną wskazówką mogą być ogólne metody opisu mikroskopowego — por. [2]. Konstruuje się tutaj nieliniowe równania różniczkowo-całkowe opisujące oddziaływanie jednego obiektu (tutaj wiązania) z innymi obiektami (wiązaniami). Zmiany w czasie ujmują pochodną czasowa, natomiast oddziaływanie pomiędzy obiektami – odpowiedni człon całkowy. Struktura takich równań musi być dostosowana do biologicznej wiedzy o kompleksowym zachowaniu się wiązań. Istotną cechą rozwiązań takich równań jest to, że odpowiednia średnia (jako funkcja czasu) daje wykres o kształcie „S”-tym. Zadaniem doktoranta (doktorantki) byłoby zaproponowanie (doprecyzowanie) właściwego modelu, a następnie jego analiza (n.p. asymptotyka czasowa) pod kątem zgodności z wiedzą biologiczną.

Proponowany program doktoratu wymaga interdyscyplinarnego podejścia uwzględniającego zarówno wiedzę matematyczną, jak i biologiczną. Kandydat (Kandydatka) musi zrozumieć podstawy biologiczne modelowanego procesu i umieć dokonać analizy matematycznej odpowiednich struktur matematycznych. Ponadto powinien (powinna) umieć wykorzystać metody modelowania zaczerpnięte z fizyki.

Literatura

- [1] B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J.D. Watson, *Molecular Biology of the Cell*, 3rd edition. Garland Science (1994) New York
- [2] M. Lachowicz, Microscopic, mesoscopic and macroscopic descriptions of complex systems, *Prob. Engin. Mech.* 26 (2011) 54-60
- [3] N. Peyrard, Nonlinear dynamics and statistical physics of DNA, *Nonlinearity* 17, (2004) R1–R40

- [4] M. Peyrard, S. Cuesta-López, G. James, Modelling DNA at the mesoscale: a challenge for nonlinear science?, *Nonlinearity* 21 (2008) T91–T100
- [5] R.G. Rutledge, D. Steward, A kinetic-based sigmoidal model for the polymerase chain reaction and its applications to high-capacity absolute quantitative real-time PCR, *BMC Molecular Biology* 8, (2008), 47–75
- [6] R.G. Rutledge, D. Steward, Critical evaluation of methods used to determine amplification efficiency refutes the exponential character of real-time PCR, *BMC Molecular Biology* 9, (2008), 96–108