

## ДИНАМИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДВОЙНОЙ ЦЕПОЧКИ С ВОДОРОДНЫМИ СВЯЗЯМИ

*А. А. Самолетов, А. Э. Филиппов\**

*Донецкий физико-технический институт Национальной академии наук Украины  
340114, Донецк, Украина*

Поступила в редакцию 19 марта 1997 г.

Рассмотрена эволюция системы двух взаимодействующих молекулярных цепочек, связанных коллективным полем адиабатически быстро движущейся подсистемы легких атомов (водорода). Движение всех трех подсистем промоделировано непосредственно на основе уравнений динамики открытой системы. Упорядоченная структура, а также ее коллективные колебания получаются в результате самоорганизации системы в присутствии шума и релаксации. Обсуждаются возможности развития такого описания для прямого моделирования молекул ДНК.

### 1. ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям статическая или усредненная структура биологических молекул сама по себе не определяет полностью их биологическую функцию. В частности, процесс транскрипции дает характерный пример, когда динамика молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) существенна для ее функции, поскольку двойная спираль должна иметь локальные раскрытия, чтобы представить кодирующие основания для химической реакции.

Конечно, это — комплексное явление, проходящее с участием РНК-полимеразы, которая, возможно, в процессе своего движения вдоль молекулы ДНК и локальных раскрытий двойной спирали использует механизм локализации энергии [1]. Некоторое сходство с транскрипцией имеет процесс денатурации ДНК, конструктивно более простой и хорошо изученный экспериментально, — удобный и важный объект для моделирования динамики столь сложных молекул как ДНК [2, 3].

Динамическое моделирование эволюции молекул ДНК привлекает в последние годы все более пристальное внимание. При этом можно выделить два основных направления исследований:

- а) описание, базирующееся на относительно простых феноменологических моделях, которые можно воспроизвести численно и исследовать аналитически [3–11];
- б) прямое численное моделирование, включающее в рассмотрение движение всех атомов, составляющих молекулу ДНК [12–19].

В случае а) используются так называемые простые модели (термин «простая модель» введен в обзоре [20] и прижился в литературе), в которых, конечно, теряются некоторые детали динамики в обычном механистическом смысле этого слова. Теряется и значительная часть структурной информации о молекуле ДНК. Однако такой ценой

---

\* E-mail: filippov@host.dipt.donetsk.ua

приобретается возможность рассматривать молекулу не обособленно, а моделировать характерные для нее окружающие физиологические условия.

Это чрезвычайно важный момент. Во-первых, он отвечает сути биологической в своей основе проблемы (хотя и исследуемой методами физики). Небольшие изменения, например химического состава среды, приводят к коренной перестройке динамики биомолекулы и ее структуры. Во-вторых, с физической точки зрения молекула становится открытой системой и требует описания методами неравновесной статистической физики. То есть речь уже идет не о динамике как таковой, а о кинетике.

В случае б) методом молекулярной динамики исследуется макромолекула в ее полном атомном составе. Поскольку одна пара оснований в молекуле ДНК содержит около 60 атомов, моделирование удастся выполнить лишь для малых ее фрагментов и очень коротких отрезков реального физического времени (менее  $10^{-9}$  с), которые значительно меньше характерного времени таких процессов как редупликация, транскрипция [1] или денатурация [2]. Однако некоторые детали именно молекулярного движения успевают проявиться даже за столь короткие промежутки времени. Они дают информацию о внутримолекулярных динамических кооперативных перемещениях атомов, которую невозможно получить каким-либо другим способом и которая лежит в основе медленных и крупномасштабных биологических процессов [12, 18].

Перспективным направлением развития численного моделирования ДНК в последнее время является удержание в уравнениях молекулярной динамики стольких степеней свободы, сколько возможно для компромисса между максимальной простотой и сохранением специфических свойств системы [21]. Сюда следует добавить также компромиссный учет особенностей окружающей физиологической среды [22, 23].

К специфическим свойствам ДНК относится наличие водородных связей, объединяющих между собой две молекулярные цепочки. Многие динамические свойства системы (прежде всего колебательные, связанные с транспортом по ней нелинейных возбуждений) определяются водородными связями. Качественно существование таких связей обусловлено быстрым движением легкой водородной подсистемы на фоне адиабатически медленных перемещений тяжелых молекулярных комплексов, слагающих цепочки.

В первом приближении тяжелые молекулы движутся в некотором коллективном (усредненном по времени) потенциале, созданном атомами водорода, что позволило построить самосогласованную фононную теорию такого движения [18, 19]. Это приближение справедливо, когда система пребывает в состоянии близком к одному из своих стационарных состояний.

Однако важнейшей задачей теории является описание существенно нелинейной динамики ДНК в процессе разрушения связей и локального раскрытия фрагментов двойной цепочки. В этих экстремальных конфигурациях движение водородной подсистемы нельзя считать эргодическим, и средние по времени потенциалы плохо отражают текущее распределение сил в разрывающемся фрагменте.

Использование усредненных по времени потенциалов основывается на аналитической традиции, в рамках которой огрубление описания состояло в преобразовании проблемы, которая изначально восходит к многочастичной динамической задаче о движении ансамбля взаимодействующих подсистем, к той или иной форме континуального описания на базе коллективных полей (плотностей). Текущий уровень вычислительных возможностей делает возможным численное моделирование достаточно сложных систем с дальнедействующим взаимодействием и разными характерными скоростями

процессов, идущих в слагающих их подсистемах.

Континуальные плотности и связанные с ними эффективные потенциалы восстанавливаются в таком подходе «а posteriory». Это позволяет, в принципе, проверить результаты континуальных теорий и выявить структурные особенности системы, заведомо утерянные в огрубленном описании. Использование простых затравочных потенциалов дает даже определенный выигрыш как в скорости вычислений, так и в объеме системы, доступном моделированию.

Молекула ДНК содержит два типа водородных связей, включающих по два или три атома водорода. Наиболее удобным объектом для теории, однако, являются искусственно созданные полимеры, например, поли-(ТАТА), или соответствующие фрагменты природных молекул [24, 25]. При численном моделировании усложнение, связанное с произвольной последовательностью оснований, несущественно, однако приводит к большому числу динамических сценариев. Чтобы продемонстрировать наиболее общие черты модели, в этой статье мы представляем результаты моделирования системы поли-(ТАТА).

Целью работы является получение «действующей модели» двойной цепочки, стабилизируемой быстрым движением легкой подсистемы, качественно воспроизводящей наиболее общие черты реальной молекулы ДНК, и ее предварительное исследование. Формулировка модели изложена в разд. 1.

Основным результатом работы является демонстрация того, что непосредственная динамическая стабилизация двойной цепочки посредством быстрого движения легкой подсистемы не только принципиально возможна, но обеспечивает быстрое действие модели, достаточное для моделирования больших молекул (по  $10^3$  и более пар оснований) на длительных интервалах времени. Устроенная таким образом модель обеспечивает глобальную динамическую устойчивость исследуемой системы при одних условиях и открывает возможность модельного описания тепловой и химической денатурации при других. Обсуждение результатов дано в разд. 2.

## 2. ФОРМУЛИРОВКА МОДЕЛИ

Будем рассматривать модельную систему, состоящую из последовательности одинаковых групп частиц, в каждой из которой содержатся частицы двух сортов (по две каждого сорта), различающихся между собой массами  $m_2 = 10^2 m_1$ . Уравнения движения запишем в виде системы стохастических дифференциальных уравнений:

$$d^2 \mathbf{r}_i / dt^2 = \left( -\gamma d\mathbf{r}_i / dt - \sum_j \partial U(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j) / \partial \mathbf{r}_i + \xi(\mathbf{r}_i, t) \right) / m_i, \quad (1)$$

где конечная температура системы промоделирована посредством одновременного добавления аддитивного шума — обобщенного гауссовского  $\delta$ -коррелированного случайного поля [26, 27] (белого шума)

$$\langle \xi(\mathbf{r}, t) \rangle = 0, \quad \langle \xi(\mathbf{r}, t) \xi(\mathbf{r}', t') \rangle = 2D \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}') \delta(t - t') \quad (2)$$

и релаксационных членов  $\gamma d\mathbf{r}_i / dt$ . Соотношение интенсивности шума  $D$  и скорости релаксации  $\gamma$  можно варьировать, задавая величину эффективной температуры системы  $T \sim D$ .

Это простейшая форма уравнений динамики открытой системы. Как уже отмечалось, динамика важна для понимания биологической функции молекулы, для которой, в свою очередь, важна окружающая физиологическая среда (ее состав и температура). Предельное описание в терминах системы стохастических дифференциальных уравнений (1), (2) имеет место, если существует четкая иерархия характерных временных масштабов внутримолекулярных процессов и взаимодействия со средой.

Реальные величины  $\gamma$ ,  $U$  и  $\xi$  различаются внутри самой молекулярной системы. Конкретная структура шума в общем случае зависит от внешнего окружения молекулы. В частности, молекула ДНК окружена молекулами воды (где определяющая структурная роль также принадлежит водородным связям), которые преобразуют внешний белый шум, действующий на ДНК, в шум с конечными временами памяти. Чтобы получить уравнения (1), (2), учитывающие эти эффекты, следует расширить систему, включив в нее соответствующие молекулы.

Строго говоря, потенциалы  $U$  не являются потенциалами в механическом смысле, а есть неравновесные «термодинамические» потенциалы. В связи с кинетикой ДНК соответствующие вопросы обсуждались в работах [22, 23]. Было доказано, что при не слишком ограничительных условиях для описания кинетики молекулы ДНК применим подход, основанный на стохастических уравнениях вида (1), (2). При этом потенциалы  $U$  включают в себя не только прямое взаимодействие между атомами, но и влияние окружающей физиологической среды, частичную экранировку и т. п. В рамках модели [3] эти неравновесные потенциалы были получены в явном виде.

Решение системы стохастических уравнений (1), (2) имеет свою специфику, которая относится как к чисто математической стороне дела [26–29], так отчасти и к исследованию модели в численных экспериментах. Остановимся поэтому вкратце на качественном описании изменения ожидаемых решений со временем.

Вводя функцию Гамильтониана

$$\mathcal{H} = \sum_{j < i} U(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j) + \sum_i p_i^2 / 2m_i,$$

запишем систему (1) в форме

$$d\mathbf{r}_i/dt = \partial \mathcal{H} / \partial \mathbf{p}_i, \quad d\mathbf{p}_i/dt = -\gamma \mathbf{p}_i / m_i - \partial \mathcal{H} / \partial \mathbf{r}_i + \xi. \quad (3)$$

Соответствующее уравнение Фоккера–Планка имеет вид

$$\partial \rho / \partial t + \{ \mathcal{H}, \rho \} = \sum_i \gamma [\partial(\mathbf{p}_i \rho) / \partial \mathbf{p}_i] / m_i + D \sum_i [\partial^2 \rho / \partial p_i^2]. \quad (4)$$

Уравнение (4) имеет стационарное решение гиббсовского типа

$$\rho_0 = \exp[-\beta \mathcal{H}] \quad (5)$$

в том случае, если справедливо соотношение Эйнштейна:

$$D = \gamma kT, \quad \beta = 1/kT. \quad (6)$$

Очевидно, распределение  $\rho_0$  факторизуется на распределения по скоростям и координатам.

Эволюция к этому распределению проходит таким образом, что сначала устанавливается максвелловское распределение по скоростям [20, 23], а затем происходит более медленная диффузия Смолуховского в конфигурационном пространстве системы. Этот процесс описывается либо уравнением Крамерса для плотности распределения вероятностей [20], либо системой стохастических уравнений

$$\gamma d\mathbf{r}_i/dt = -\partial\mathcal{H}/\partial\mathbf{r}_i + \xi. \tag{7}$$

Последнее описание ближе к сути настоящей работы. Распределение Больцмана соответствует усреднению по всем реализациям шума  $\xi$ , тогда как в численном (так и в физическом эксперименте) мы исследуем единственную реализацию.

На больших временах шум приводит к стационарной последовательности в форме цепи Маркова, состояниями которой являются стационарные состояния детерминированной части системы (7) [28], что и позволяет наблюдать соответствующие переходы.

В данном случае такие переходы имеют место между интуитивно ожидаемыми двумя состояниями водорода (см. ниже), а также между заранее трудно предугадываемыми нелинейными возбуждениями в цепочках тяжелых оснований. С ростом температуры (интенсивности шума) такая картина нарушается [29] и двойная цепочка распадается. Информация о конкретной системе содержится в структуре потенциалов  $U(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)$  и может варьироваться.

В контексте настоящей работы важна устойчивость. При не слишком интенсивном шуме совокупность частиц, подчиняющихся уравнениям модели, спонтанно формирует необходимые конфигурации, сохраняя при этом все другие степени свободы (колебательные, вращательные, возможность денатурации и т. п.). Последнее обеспечивается следующим выбором потенциалов  $U(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)$ :

1) для описания притяжения атомов водорода с обеими тяжелыми молекулами внутри одного сегмента (потенциалы  $U_1(\mathbf{r}_0 - \mathbf{r}_1)$  и  $U_1(\mathbf{r}_0 - \mathbf{r}_2)$  соответственно) и отталкивания тяжелых молекул друг от друга (потенциал  $U_2(\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2)$ ) были взяты регуляризованные при  $|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j| \rightarrow 0$  кулоновские потенциалы;

2) взаимодействие соседних молекул в каждой из двух цепочек  $U_2(\mathbf{r}_{1,2} - \mathbf{r}'_{1,2})$  было выбрано в форме изотропного потенциала

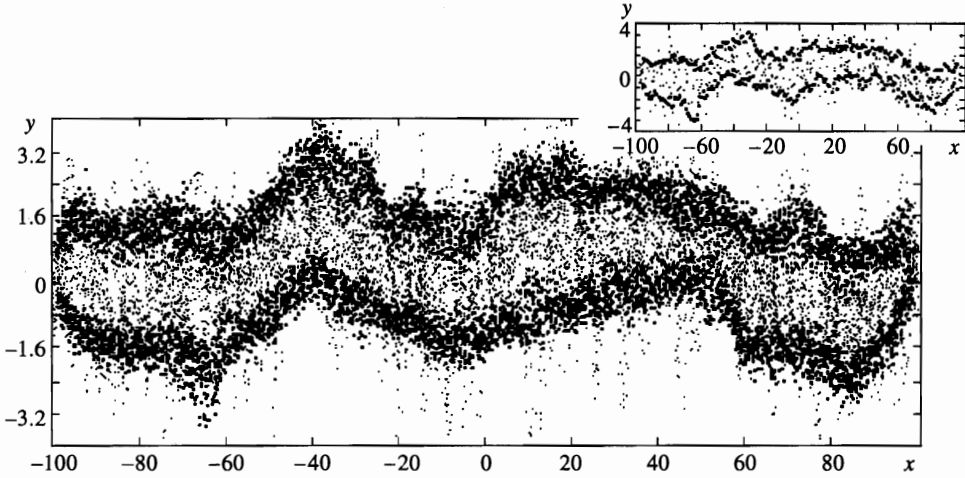
$$U_2(\mathbf{r}_{1,2} - \mathbf{r}'_{1,2}) = U_2(|\mathbf{r}_{1,2} - \mathbf{r}'_{1,2}|) = -|\mathbf{r}_{1,2} - \mathbf{r}'_{1,2}|^2 (a^2 - |\mathbf{r}_{1,2} - \mathbf{r}'_{1,2}|^2/2),$$

имеющего минимум на некотором расстоянии  $|\mathbf{r}_{1,2} - \mathbf{r}'_{1,2}| = a \neq 0$  между ними (которое по сути задает характерный пространственный масштаб задачи  $a \equiv 1$  вдоль цепочки);

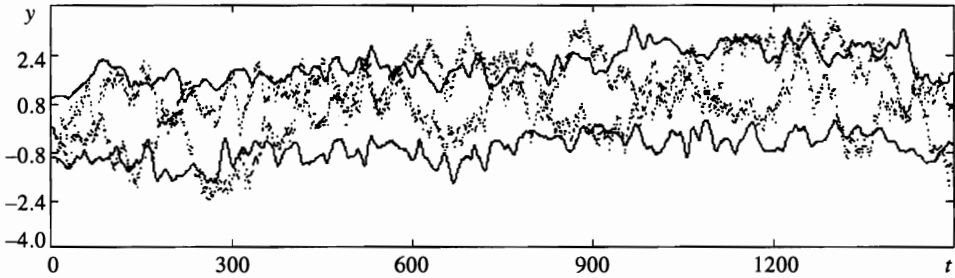
3) радиус остова  $\sigma$ , на котором притяжение водородных атомов к молекулам цепочек сменяется отталкиванием, задающий второй (поперек цепочек) пространственный масштаб задачи, промоделирован заменой чисто кулоновского потенциала на  $U_1(\mathbf{r}_0 - \mathbf{r}_1) = U_1(|\mathbf{r}_0 - \mathbf{r}_1|) = (1 - \sigma/|\mathbf{r}_0 - \mathbf{r}_1|)/|\mathbf{r}_0 - \mathbf{r}_1|$ .

### 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Некоторые результаты исследования эволюции модельной системы суммированы на рис. 1–5. Относительная простота модели позволяет наблюдать непосредственно на экране дисплея согласованные перемещения и колебания двойной цепочки тяжелых молекул, стабилизируемых быстрым движением легких атомов.



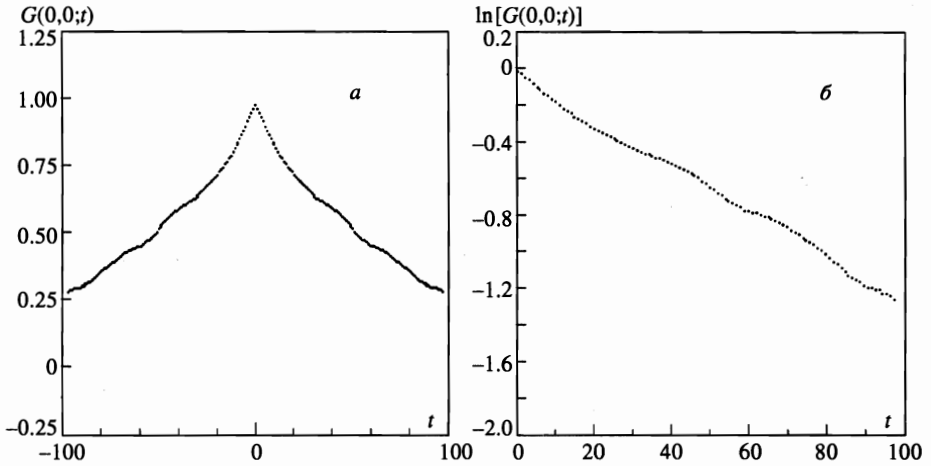
**Рис. 1.** Множество последовательных положений молекул, составляющих фрагмент из 200 элементарных ячеек двойной цепочки (обычные и жирные точки соответствуют легким и тяжелым молекулам), накопленное на протяжении интервала  $t_{min} < t < t_{max}$ , описанного в тексте. На вставке приведено текущее положение молекул того же фрагмента структуры в момент времени  $t = t_{max}$



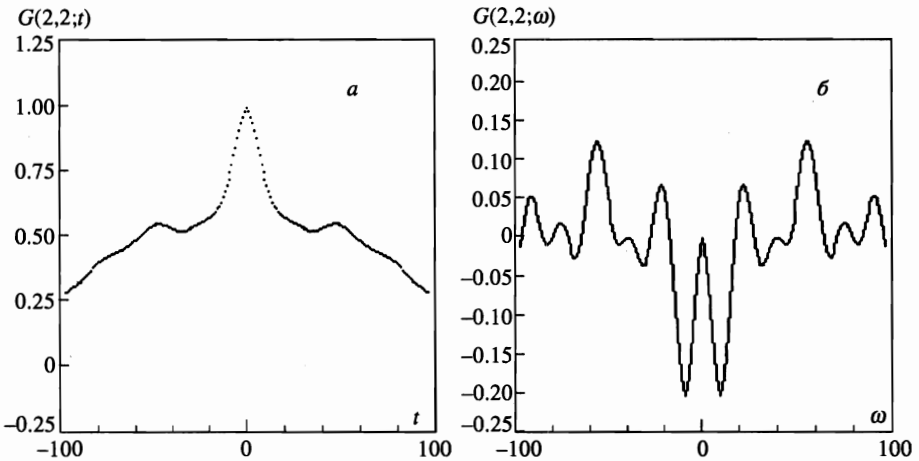
**Рис. 2.** Типичные изменения координат  $y_j(t)$  для установившегося во времени движения системы. Показано движение четырех молекул, составляющих произвольно выбранный внутренний сегмент структуры. Точки соответствуют перемещениям легких атомов

Рисунок 1 дает качественное представление о характере этого движения. На нем изображено множество последовательных положений молекул, составляющих фрагмент из 200 пар оснований. Обычные и жирные точки соответствуют легким и тяжелым молекулам. Это изображение накоплено на протяжении интервала  $t_{min} < t < t_{max}$ , выбранного таким образом, чтобы начальный момент времени  $t_{min}$  был существенно позже времени, необходимого для формирования стационарного состояния (в том смысле, как это обсуждалось выше) после «включения» системы в момент времени  $t = 0$ .

Конкретно на рис. 1 приведено 20 реализаций распределения  $y_j(t)$  для  $j = 0, 1, 2$ , полученных с интервалом в 50 элементарных шагов  $\Delta t = 0.02$  между двумя последовательными изображениями при  $t_{min} = 5 \cdot 10^4 \Delta t$ . На вставке приведено текущее положение молекул того же фрагмента структуры в момент времени  $t = t_{max} = t_{min} + 10^3 \Delta t = t_{min} + 20$ . Различие в характере движения быстрой и медленной подсистем видно не-



**Рис. 3.** Корреляционная функция  $G(0, 0; t) = \langle y_0(0)y_0(t) \rangle - \langle y_0(t) \rangle^2 = \int dt' \times \langle y_0(t' + t)y_0(t') \rangle / T - \langle y_0(t) \rangle^2$ , показанная в обычном (а) и логарифмическом (б) масштабах



**Рис. 4.** Корреляционная функция  $G(2, 2; t) = \langle y_2(0)y_2(t) \rangle - \langle y_2(t) \rangle^2$ , изображенная непосредственно как функция от времени (а) и посредством фурье-образа  $G(2, 2; \omega) = \int dt \exp[i\omega t]G(2, 2; t)/2\pi i$  (б)

посредственно.

На рис. 2 показано движение системы на существенно больших интервалах времени (порядка  $7.5 \cdot 10^4 \Delta t$ ). Для этого типичные изменения координат  $y_j(t)$  для установившегося во времени движения системы показаны на примере четырех молекул (двух легких и двух тяжелых), составляющих произвольно выбранную внутреннюю комплементарную пару структуры.

Точки на рис. 2 соответствуют движению внутренних легких атомов. Легко видеть, что как квазипериодические колебания медленной подсистемы, так и «перемежаемость»

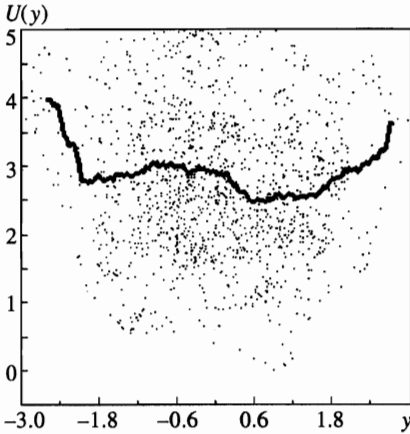


Рис. 5. Типичное распределение по энергиям взаимодействия  $U_{eff}(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j; t)$  для произвольно выбранного внутреннего сегмента структуры, построенное в зависимости от мгновенной координаты одного из атомов водорода  $y_0(t)$ . Жирной кривой показан эффективный двухъямный потенциал, получаемый в результате усреднения по промежутку времени  $T = 7.5 \cdot 10^4 \Delta t$

в движении каждого легкого атома, тяготеют попеременно то к одной, то к другой цепочке.

Все эти движения могут быть охарактеризованы количественно посредством корреляционных функций

$$G(j, i; t) = \langle y_j(0)y_i(t) \rangle - \langle y_j(t)y_i(t) \rangle = \int dt' y_j(t' + t)y_i(t')/T - \langle y_j(t) \rangle \langle y_i(t) \rangle, \quad (8)$$

вычисленных для обеих подсистем  $j, i = 0, 1, 2, 3$ .

На рис. 3а, 4а в качестве примеров приведены соответственно функции

$$G(0, 0; t) = \langle y_0(0)y_0(t) \rangle - \langle y_0(t) \rangle^2, \quad G(2, 2; t) = \langle y_2(0)y_2(t) \rangle - \langle y_2(t) \rangle^2.$$

Функция  $G(2, 2; t)$  имеет отчетливо выраженную структуру, связанную с наличием характерного масштаба времени, соответствующего колебаниям медленной подсистемы.

Существование этого масштаба подтверждается наличием характерных экстремумов фурье-образа этой функции

$$G(2, 2; \omega) = \int dt \exp(i\omega t) G(2, 2; t) / 2\pi i, \quad (9)$$

показанного на рис. 4б.

Величина  $\pm \omega$  на рисунке нормирована на 100%; интервал между экстремумами в безразмерных единицах  $\sim 0.03$ . В отличие от  $G(2, 2; t)$  функция  $G(0, 0; t)$  практически не структурирована и, как видно из рис. 3б, где эта функция представлена в логарифмическом масштабе, экспоненциально убывает с ростом  $t$ .

Переменяемость в движении каждого легкого атома соответствует интуитивно ожидаемому механизму связи между цепочками, определенной динамикой быстрой подсистемы. Частицы — переносчики взаимодействия — проводят относительно длительное время попеременно вблизи каждой из цепочек, что создает в среднем искомую зарядовую связь. В свою очередь, это означает, что состояние со смещенным положением легкого атома должно быть энергетически предпочтительнее. Эффективный потенциал для него определяется взаимным согласованием всех сил задачи, включая баланс между шумом и релаксацией.



Если формально вычислять сумму потенциалов взаимодействия  $U_k(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j; t)$  в произвольные моменты времени  $t$ :

$$U_{eff}(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j; t) = U_1(\mathbf{r}_0 - \mathbf{r}_1; t) + U_1(\mathbf{r}_0 - \mathbf{r}_2; t) + U_2(\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2; t), \quad (10)$$

то из-за существенной случайной составляющей в переменной  $\mathbf{r}_0(t)$ , величина  $U_{eff}(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j; t)$  оказывается также очень сильно разбросанной.

На рис. 5 приведено типичное распределение по энергиям взаимодействия  $U_{eff}(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j; t)$ , вычисленное для произвольно выбранного внутреннего сегмента структуры и поставленное в соответствие мгновенной координате атома водорода  $y_0(t)$ .

Существенность роли случайной составляющей переменной  $\mathbf{r}_0(t)$  в формировании  $U_{eff}(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j; t)$  видна из разброса точек на этом рисунке.

Искомый эффективный двухъямный потенциал получается только в результате усреднения по достаточно большому промежутку времени  $T \gg \Delta t$ . В частности, на рис. 5 показан массив из 1500 последовательных реализаций  $U_{eff}(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j; t)$ , вычисленных с интервалом 50 элементарных шагов  $\Delta t = 0.02$  между собой. Результат усреднения по  $T = 7.5 \cdot 10^4 \Delta t = 1.5 \cdot 10^3$  показан жирной сплошной кривой.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что представленная в данной работе «действующая модель» двойной цепочки, стабилизируемой быстрым движением легкой подсистемы, воспроизводит как наиболее общие черты реальной молекулы ДНК, так и усредненные характеристики системы, ожидаемые на базе традиционного адиабатического приближения.

Не прибегающая к такому приближению непосредственная динамическая стабилизация двойной цепочки обеспечивает достаточное быстроедействие модели, которое позволяет исследовать большие молекулы на длительных интервалах времени.

Она дает глобальную динамическую устойчивость исследуемой системы при относительно небольшой интенсивности шума (температуры) и открывает возможность описания тепловой и химической денатурации при повышении интенсивности внешних воздействии.

Один из авторов (А. С.) благодарит М. Пейрара (М. Peyrard) за то, что он привлек внимание к этой проблеме, а также за гостеприимство во время пребывания в Ecole Normale Supérieure de Lyon (France).

## Литература

1. *Transcription: Mechanics and regulation*, ed. by R. C. Conaway and J. W. Conaway, Raven, New York (1994).
2. R. M. Wartell and A. S. Benight, *Phys. Rep.* **126**, 67 (1985).
3. M. Feyrard and A. R. Bishop, *Phys. Rev. Lett.* **62**, 2755 (1989).
4. M. Techera, L. L. Daemen, and E. W. Prohofsky, *Phys. Rev. A* **40**, 6636 (1989).
5. M. Techera, L. L. Daemen, and E. W. Prohofsky, *Phys. Rev. A* **41**, 4543 (1990).
6. M. Techera, L. L. Daemen, and E. W. Prohofsky, *Phys. Rev. A* **42**, 1008 (1990).
7. V. Muto, P. S. Lomdahl, and P. L. Christiansen, *Phys. Rev. A* **42**, 7452 (1990).
8. T. Dauxios, M. Peyrard, and A. R. Bishop, *Phys. Rev. E* **47**, 684 (1993).
9. P. L. Christiansen and V. Muto, *Physica D* **68**, 93 (1993).

10. A. Yu. Grosberg and A. R. Khokhlov, *Statistical Physics of Macromolecules*, American Institute of Physics, New York (1994).
11. S. N. Volkov, *Phys. Lett. A* **224**, 93 (1996).
12. J. A. McCammon and S. C. Harvey, *Dynamics of Proteins and Nucleic Acids*, Cambridge University Press, Cambridge (1987).
13. U. C. Sing, S. J. Weiner, and P. Kollman, *Proc. Nat. Acad. Sc. U.S.A.* **82**, 755 (1985).
14. W. F. van Gunsteren et al., *Ann. N.Y. Acad. Sc.* **482**, 287 (1986).
15. S. N. Rao and P. Kollmann, *Biopolimers* **29**, 517 (1990).
16. S. Falsafi and N. O. Reich, *Biopolimers* **33**, 459 (1993).
17. C. Prevost et al., *Biopolimers* **33**, 335 (1993).
18. F. Brinki, *Etude des mouvements internes des l'ADN par simulations de dynamique moleculaire newtonienne et stochastique*, These de l'Universite de Paris VI (1993).
19. F. Brinki and D. Genest, *J. Biomol. Struct. Dyn.* **11**, 43 (1993).
20. G. Gaeta, C. Reiss, M. Peyrard, and T. Dauxois, *Rivista del Nuovo Cimento* **17**, 1 (1994).
21. F. Zhang and M. A. Collins, *Phys. Rev. E* **52**, 4217 (1995).
22. T. Soboleva, A. Samoletov, and M. Peyrard, *J. Tech. Phys.* **38**, 341 (1997).
23. A. Samoletov, T. Soboleva, and M. Peyrard, in *3rd ECMBM*, Heidelberg (1996), p. 62.
24. Y. Kim, K. V. Devi-Prasad, and E. W. Prohofsky, *Phys. Rev. B* **32**, 5185 (1985).
25. E. W. Prohofsky, *Phys. Rev. A* **38**, 1538 (1988).
26. C. W. Gardiner, *Handbook of Stochastic Methods for Physics, Chemistry and the Natural Sciences*, Springer-Verlag, Heidelberg (1985).
27. И. М. Гельфанд, Н. Я. Виленкин, *Некоторые применения гармонического анализа. Оснащенные гильбертовы пространства*, Физматгиз, Москва (1961).
28. А. Д. Вентцель, М. И. Фрейдлин, *УМН* **25**, 3 (1970).
29. Р. З. Хасьминский, *Устойчивость систем дифференциальных уравнений при случайных возмущениях их параметров*, Наука, Москва (1969).