

На правах рукописи



**Джимак Степан Сергеевич**

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ ДИНАМИКИ СОСТОЯНИЙ ГРУППЫ  
ГЕТЕРОГЕННЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ВЕЩЕСТВ ПРИ  
МОДИФИКАЦИИ ИЗОТОПНОГО СОСТАВА СРЕДЫ И ВНЕШНЕМ  
МЕХАНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ**

Специальность 1.3.8 – Физика конденсированного состояния

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора физико-математических наук

Краснодар 2022

Работа выполнена в лаборатории проблем распределения стабильных изотопов в живых системах Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук».

Научный консультант:

**Барышев Михаил Геннадьевич**, доктор биологических наук, кандидат физико-математических наук, профессор, профессор РАН

Официальные оппоненты:

**Вербенко Илья Александрович**, доктор физико-математических наук, Научно-исследовательский институт физики ФГАО ВО «Южный федеральный университет», директор НИИ физики

**Першин Сергей Михайлович**, доктор физико-математических наук, лаборатория лазерной спектроскопии Научного центра волновых исследований Института общей физики им. А.М. Прохорова РАН, главный научный сотрудник

**Туманян Владимир Гайевич**, доктор физико-математических наук, профессор, лаборатория ДНК-белковых взаимодействий Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, главный научный сотрудник

Ведущая организация	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» г. Москва
---------------------	---

Защита состоится «9» декабря 2022 г. в 14 часов 00 минут на заседании диссертационного совета 24.2.320.03 Кубанского государственного университета по адресу: 350040, Краснодар, ул. Ставропольская, 149.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кубанского государственного университета и на сайте [www.kubsu.ru](http://www.kubsu.ru)

Автореферат разослан «\_\_» октября 2022 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор физ.-мат. наук



Зарецкая М.В.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность работы.**

Исследование влияния внешних факторов на гетерогенные системы, таких как периодическое силовое воздействие, вязкость и изотопный состав среды является крайне актуальным направлением в науке. Наиболее ярким примером таких гетерогенных систем является молекула дезоксирибонуклеиновой кислоты, представляющая собой сложную динамическую структуру, основной задачей которой является хранение и передача генетической информации, записанной с помощью последовательности нуклеотидов в двойной спирали. Требование сохранности генетического кода должно быть удовлетворено при любых пространственных конфигурациях молекулы. В естественном состоянии она всегда содержит некоторое количество областей с разорванными водородными связями, которые наблюдаются либо между единичной парой комплементарных азотистых оснований (называемых также открытыми состояниями), либо между множеством нуклеотидов, формирующих пузыри денатурации [1]. Описанные явления возникают в результате механических деформаций молекулы, обусловленных ее динамикой [2].

Открытые состояния при увеличении количества разрывов могут переходить в пузырьки денатурации [3], а также вызывать изменение конформации молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты. Кроме того, наличие пузырей может способствовать возникновению изотопного обмена (в частности дейтерий-протиевого ( $^2\text{H}/^1\text{H}$ )) в дуплексе, что в нативных условиях может приводить к общей нестабильности молекулярной структуры дезоксирибонуклеиновой кислоты и к снижению ее резистентности к внешним повреждающим факторам вследствие большей конформационной доступности азотистых оснований [4].

Известно, что модификация изотопного состава гетерогенных систем является поводом для возникновения термодинамических, кинетических и туннельных изотопных эффектов, которые сопровождаются замедлением или ускорением физико-химических процессов.

Механические модели играют важную роль для теоретического исследования внутренней подвижности молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты. В этом случае азотистые основания представляют в виде маятников, а взаимодействия между основаниями описывают с помощью замены водородных связей на упругие связи. Такой подход был предложен в работе [5].

Результаты исследований на базе механических моделей динамики молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты перспективны для использования в молекулярных нанотехнологиях, в том числе молекулярной электронике за счет создания теоретической основы расчета резонансной частоты ее колебаний.

В данном диссертационном исследовании получены следующие основные результаты: разработана физико-математическая модель,

использующая аналогию между молекулой дезоксирибонуклеиновой кислоты и механической системой, состоящей из двух цепочек взаимосвязанных маятников, позволяющей исследовать ее динамику, обусловленную вращательным движением азотистых оснований вокруг пентозо-фосфатного двунитевого остова; установлено, что присутствие атома дейтерия в последовательности нуклеотидов за счет изменения энергии водородных связей между парами азотистых оснований, может приводить – как к увеличению, так и уменьшению вероятности возникновения областей денатурации различной длины; обоснован механизм изменения энергии химической связи пары стабильных изотопов при наличии нечетного числа нескомпенсированных нейтронов.

Таким образом, актуальность результатов, представленных в работе, обусловлена необходимостью разработки основ новой теории, объясняющей изменение энергии химической связи между парами стабильных изотопов, и методов прогнозирования механических движений дезоксирибонуклеиновой кислоты при изменении вязкости внешней среды, частоты внешнего механического воздействия и изотопного состава среды.

**Цель диссертационной работы** – провести комплекс теоретических и экспериментальных исследований, выявить закономерности динамики механических движений двухцепочечной молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты при модификации изотопного состава среды и внешнем механическом воздействии.

**В ходе выполнения работы необходимо решить следующие задачи:**

1. Разработать физико-математическую модель молекулярной динамики дезоксирибонуклеиновой кислоты с учетом энергии разрыва водородных связей и возможностью возникновения деформированных водородных связей между парами комплементарных маятников.

2. Исследовать физические свойства, проявляющиеся при периодическом внешнем воздействии на молекулу дезоксирибонуклеиновой кислоты, представленную двумя цепочками упорядоченных ансамблей взаимодействующих маятников.

3. Разработать основы новой феноменологической теории, объясняющей физические механизмы, обуславливающие изменение энергии химической связи при наличии нескомпенсированного нейтрона в парах стабильных изотопов.

4. Провести численные эксперименты по исследованию эффектов, вызванных изменением вязкости среды и внешним торсионным воздействием на физические параметры органической молекулы, состоящей из двух цепочек взаимосвязанных маятников.

5. Создать программный комплекс для расчета влияния изотопного  $^2\text{H}/^1\text{H}$  соотношения на вероятность возникновения разрывов водородных связей между парами комплементарных маятников двухцепочечной молекулы.

6. Экспериментально исследовать эффекты, вызванные модификацией изотопного состава среды в гетерогенных системах.

7. Теоретически исследовать параметры процесса и разработать научно-технологические основы модификации изотопного ( $^2\text{H}/^1\text{H}$ ) состава неорганических жидкостей.

8. Разработать экспресс методики определения концентрации стабильных изотопов в жидких средах на основе спектроскопии ядерного магнитного резонанса.

**Научная новизна** диссертационной работы определяется основными результатами, приведенными ниже:

1. Впервые с помощью математической модели, использующей аналогию между молекулой дезоксирибонуклеиновой кислоты и механической системой, состоящей из двух цепочек взаимосвязанных маятников, позволяющей исследовать ее динамику, обусловленную вращательным движением азотистых оснований вокруг пентозо-фосфатного двунитевого остова показано, что присутствие дейтерия в последовательности нуклеотидов может приводить – в зависимости от значения энергии разрыва водородной связи – как к увеличению, так и уменьшению вероятности возникновения открытых состояний.

2. Впервые обнаружена следующая закономерность – изотопные эффекты в органических системах могут возникать в случаях образования химических связей между стабильными изотопами при суммарном количестве нейтронов больше, чем протонов на нечетное число, т.е. при наличии в системе нечетного числа нескомпенсированных нейтронов.

3. Впервые показано, что вероятность образования пузырьков денатурации определенной длины зависит от локализации атома дейтерия в молекуле дезоксирибонуклеиновой кислоты и может существенно отличаться от вероятности возникновения открытых состояний в целом.

4. Продемонстрирована зависимость частоты и амплитуды собственных колебаний молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты как от специфичной последовательности нуклеотидов (на примере гомологичных участков каждого типа азотистых оснований), так и от различной длины гомологичных последовательностей.

5. Разработаны научно-технологические основы модификации изотопного ( $^2\text{H}/^1\text{H}$ ) состава неорганических жидкостей, создана промышленная установка для производства обедненной дейтерием воды на основе физико-химического способа разделения изотопов водорода;

6. Разработан новый метод количественного определения концентрации  $^2\text{H}$  с помощью ЯМР спектроскопии и применением лантаноидного сдвигающего реагента, добавляемого в зонд в качестве внешнего ЯМР стандарта, относительно которого проводится измерение.

### Положения, выносимые на защиту:

1. Физико-математическая модель, использующая аналогию между молекулой дезоксирибонуклеиновой кислоты и механической системой, состоящей из двух цепочек взаимосвязанных маятников, позволяющая учитывать механические внешние воздействия, вязкость и изотопный состав среды.

2. В рамках апробированной физико-математической модели возможно появление открытых состояний между парами азотистых оснований и восстановление их закрытой структуры. При наличии единичных  $^2\text{H}/^1\text{H}$  замен в водородных связях, в нормальных условиях, энергии разрыва связей  $E_{\text{кр}}^{\text{H}}$  в диапазоне от  $0,2 \cdot 10^{-22}$  Н·м до  $0,32 \cdot 10^{-22}$  Н·м вероятность разрыва связи между комплементарными азотистыми основаниями увеличивается на 0,22-0,60%.

3. Частота и амплитуда собственных колебаний органической молекулы, состоящей из двух цепочек упорядоченных ансамблей взаимодействующих маятников, при внешних периодических воздействиях с частотой в диапазоне от  $0,4 \cdot 10^6$  с<sup>-1</sup> до  $0,4 \cdot 10^{12}$  с<sup>-1</sup>, зависит от специфичной последовательности маятников.

4. В рамках разработанной физико-математической модели установлена следующая закономерность – при увеличении коэффициентов уравнений, характеризующих вязкость среды в 4 раза, происходит стабилизация угловых колебаний ансамблей взаимодействующих маятников в диапазоне времени  $[0; 0,5 \cdot 10^{-9}$  с], а уменьшение этих же коэффициентов уравнений в 10 раз приводит к увеличению скорости угловых отклонений маятников и деформации цепочек молекулы в диапазоне времени  $[0; 6 \cdot 10^{-9}$  с].

5. Возникновение областей различной длины с деформированными водородными связями между парами азотистых оснований двухцепочечной молекулы зависит от локализации, времени воздействия и величины внешнего торсионного момента, лежащего в диапазоне от 13 до 21 пН·нм. Результаты моделирования показали, что значения торсионного момента, необходимого для возникновения зон открытых состояний в некоторых случаях близки к экспериментально измеренным ( $11 \pm 4$  пН·нм).

6. Комплекс программных средств для расчета частоты (в диапазоне от  $0,4 \cdot 10^6$  с<sup>-1</sup> до  $0,4 \cdot 10^{12}$  с<sup>-1</sup>) вращательных движений азотистых оснований и амплитуды угловых отклонений (от 0 до  $\pi$ ), вероятности возникновения пузырьков денатурации, нелинейных возбуждений в молекуле дезоксирибонуклеиновой кислоты с учетом  $^2\text{H}/^1\text{H}$ -обмена, влияния  $^2\text{H}/^1\text{H}$  соотношения в среде на энергию связей между парами азотистых оснований.

7. Снижение относительно природного уровня ( $\delta\text{D} = -37$  ‰) содержания дейтерия в среде для инкубации микроорганизмов до  $\delta\text{D} = -371$  и  $\delta\text{D} = -544$  ‰, приводит к увеличению функциональной активности гетерогенных систем, что сопровождается увеличением выхода клеточной биомассы *Rhodococcus erythropolis* ВКМ Ас-2017Д на 1,5 мг/л и 2 мг/л соответственно.

### **Практическая значимость работы:**

Разработана физико-математическая модель, позволяющая производить расчеты влияния различных концентраций дейтерия в окружающей молекулу дезоксирибонуклеиновой кислоты среде на возникновение разрывов водородных связей между парами азотистых оснований.

Описанная модель позволяет изучать молекулярную динамику дезоксирибонуклеиновой кислоты при различных показателях реологического поведения нуклеоплазмы, что необходимо для более глубокого понимания процессов неравновесной физики активного вещества в гетерогенных системах. Установлено, что под влиянием внешней периодической силы молекула дезоксирибонуклеиновой кислоты может совершать колебательные движения с характерной для этой молекулы специфической («собственной») частотой, которая отличается от частоты внешнего воздействия. Показано, что одиночный  $^2\text{H}/^1\text{H}$  обмен даже вне кодирующей области гена, вероятно, может влиять на скорость транскрипции, изменяя динамику двухцепочечной молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты из-за уменьшения количества открытых состояний в других частях гена.

Создана высокоэффективная промышленная установка для снижения концентрации дейтерия в неорганических жидкостях. Разработан новый метод определения концентрации дейтерия в жидких средах с помощью ЯМР спектроскопии.

Разработан ряд программных продуктов для реализации вычислительных аспектов при использовании разработанных биомеханических моделей (свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ №2017660682, 2018662244, 2019667043, 2021618296).

Результаты работы включены в программу дисциплины «Экология стабильных изотопов» магистерской подготовки по направлению 03.04.03 «Радиофизика (радиофизические методы по областям применения (экология))».

### **Личный вклад автора**

Вклад автора в формулировку проблемы, в постановку задач исследований и интерпретации результатов является определяющим. Сформулирована математическая модель, описывающая влияние концентрации дейтерия в окружающей жидкой среде на возникновение открытых состояний между азотистыми основаниями двухцепочечной молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты. Исследованы физические механизмы, возникающие при воздействии модифицированных по изотопному составу внешних сред на гетерогенные системы, обусловленные наличием нескомпенсированного нейтрона. Проведен анализ физических эффектов, возникающих при модификации жидких сред в гетерогенных системах. Автором разработана установка для снижения концентрации

дейтерия в неорганических жидкостях. Разработана методика определения концентрации дейтерия в жидких средах с помощью ЯМР спектроскопии, основанная на применении лантаноидного сдвигающего реагента, добавляемого в зонд в качестве внешнего ЯМР стандарта, относительно которого проводится измерение.

### **Апробация работы**

Основные результаты диссертации были доложены автором лично на следующих международных конференциях и семинарах: International Symposium and Summer School Nuclear Magnetic Resonance in Condensed Matter (St. Petersburg, РФ, 2010); Всероссийская научная школа-семинар «Физика и применение микроволн» Волны-2011 (Москва, РФ, 2011); International Symposium and Summer School Nuclear Magnetic Resonance in Condensed Matter (St. Petersburg, РФ, 2011); VI Международный Конгресс «Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине» (Санкт-Петербург, РФ, 2012); Международная конференция «Структура воды: физические и биологические аспекты» (Санкт-Петербург, РФ, 2013); XXI Международная конференция «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии» (Ялта-Гурзуф, Украина, 2013); Всероссийская школа-семинар «Физика и применение микроволн» (Москва, РФ, 2013); 11<sup>th</sup> meeting Nuclear Magnetic Resonance in Condensed Matter (Saint Petersburg, РФ, 2014); Международный форум «Крым Hi-Tech – 2014» (Севастополь, РФ, 2014); Ninth Annual Conference on the Physics, Chemistry and Biology of Water (Pamporovo, Bulgaria, 2014); The 3rd International Congress on Deuterium Depletion (Budapest, Hungary, 2015); VII Международный конгресс "Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине" (Санкт-Петербург, РФ, 2015); V Съезд биофизиков России (Ростов-на-Дону, РФ 2015); International Conference of Society for Endocrinology BES (Edinburgh, UK, 2015); XXIV Международная конференция «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии» (Ялта-Гурзуф, РФ, 2016); VIII Международный конгресс "Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине" (Ростов-на-Дону, РФ 2018); The 4rd International Congress on Deuterium Depletion (Hungary, Budapest, 2019); VI Съезд биофизиков России (РФ, Сочи, 2019); XIV Международный биотехнологический форум-выставка «РОСБИОТЕХ-2020» (РФ, Москва 2020); 3-я всероссийская конференция «Физика водных растворов» (РФ, Москва 2020); 16th Bioinformatics and Computational Biology Conference (Salerno, Italy 2021); 4-я всероссийская конференция «Физика водных растворов» (РФ, Москва 2021).

### **Публикации**

Автором по теме диссертации опубликовано 55 работ, в том числе 21 статья в рецензируемых российских и международных изданиях из списка ВАК и библиографических баз Scopus и Web of Science, 3 патента на изобретения РФ, зарегистрированы 4 свидетельства о государственной



регистрации программы ЭВМ. Результаты доложены и обсуждены на 21 всероссийской и международной конференциях.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация содержит Введение, 5 глав, Выводы и Список цитируемой литературы (311 ссылок). Материал изложен на 263 страницах и сопровождается 70 рисунками и 15 таблицами.

### **Краткое содержание диссертации**

Во **Введении** дана общая характеристика работы, сформулированы цели и задачи работы, обоснована актуальность исследований, описана новизна полученных результатов и приводится информация об апробации основных результатов работы.

В **Главе 1** рассмотрено современное состояние исследований, касающихся физико-математических моделей, позволяющих прогнозировать изменения физических свойств органических веществ в зависимости от внешних и внутренних условий их нахождения. Установлено, что для получения более полных данных о динамике молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты в зависимости от внешних воздействий, необходимо создать физико-математическую модель, позволяющую учитывать влияние  $^2\text{H}/^1\text{H}$ -обмена на вероятность разрывов водородных связей между комплементарными парами азотистых оснований. Кроме того, для подтверждения влияния энергии химической связи на физические параметры гетерогенных систем, был проведен анализ научной литературы, посвященной исследованию механизмов распределения стабильных изотопов и изотопных эффектов в органических веществах. Проведен анализ зависимости скорости химических реакций в гетерогенных системах от изотопного состава среды, установлено, что актуальной задачей является установление механизмов формирования изотопных эффектов в органических системах.

В **Главе 2** представлена физико-математическая модель молекулярной динамики дезоксирибонуклеиновой кислоты и исследовано влияние внешних воздействий на природу изменений физических свойств данной молекулы.

Под открытым состоянием в молекуле дезоксирибонуклеиновой кислоты будем понимать полные или частичные разрывы комплементарных Н-связей в одной или нескольких соседних нуклеотидных парах, делающие образующие эти связи протоны, доступными для взаимодействия с молекулами окружающей среды. Состояние, при котором разрывы Н-связей возникают в нескольких соседних нуклеотидных парах называется «пузырьком», при этом, его длиной считается количество соседних пар оснований с разорванными водородными связями между комплементарными им основаниями.

**Физико-математическая модель двухцепочечной молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты с учетом энергии разрыва водородных связей между парами азотистых оснований.**

Модели динамики образования открытых состояний молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты используют большое количество упрощений. На первом этапе работы проведено исследование влияния различных упрощений механической модели, описывающей динамику такой двухцепочечной молекулы, на поведение решения.

Для описания вращательных движений азотистых оснований вокруг пентозо-фосфатных нитей использовали аналогию между молекулой дезоксирибонуклеиновой кислоты и механической системой, состоящей из двух цепочек взаимосвязанных маятников. При этом вращающимся маятникам соответствовали азотистые основания, а упругой нити, к которой прикреплены эти маятники, – пентозо-фосфатные цепочки молекулы; водородной связи пары комплементарных азотистых оснований соответствовала упругая связь пары маятников [6].

Поведение этой механической системы описывается уравнениями Ньютона:

$$I_1^i \frac{d^2 \varphi_1^i(t)}{dt^2} = K_1^i [\varphi_1^{i-1}(t) - 2\varphi_1^i(t) + \varphi_1^{i+1}(t)] - \delta^i (k_{12}^i R_1^i (R_1^i + R_2^i) \sin \varphi_1^i + k_{12}^i R_1^i R_2^i \sin(\varphi_1^i - \varphi_2^i)) + F_1^i(t), i = \overline{2, n-1}, \quad (1)$$

$$I_1^1 \frac{d^2 \varphi_1^1(t)}{dt^2} = K_1^1 [\varphi_1^2(t) - \varphi_1^1(t)] - \delta^i (k_{12}^1 R_1^1 (R_1^1 + R_2^1) \sin \varphi_1^1 + k_{12}^1 R_1^1 R_2^1 \sin(\varphi_1^1 - \varphi_2^1)) + F_1^1(t), \quad (2)$$

$$I_1^n \frac{d^2 \varphi_1^n(t)}{dt^2} = K_1^n [\varphi_1^{n-1}(t) - \varphi_1^n(t)] - \delta^i (k_{12}^n R_1^n (R_1^n + R_2^n) \sin \varphi_1^n + k_{12}^n R_1^n R_2^n \sin(\varphi_1^n - \varphi_2^n)) + F_1^n(t), \quad (3)$$

$$I_2^i \frac{d^2 \varphi_2^i(t)}{dt^2} = K_2^i [\varphi_2^{i-1}(t) - 2\varphi_2^i(t) + \varphi_2^{i+1}(t)] + \delta^i (k_{12}^i R_2^i (R_1^i + R_2^i) \sin \varphi_2^i - k_{12}^i R_1^i R_2^i \sin(\varphi_2^i - \varphi_1^i)) + F_2^i(t), i = \overline{2, n-1}, \quad (4)$$

$$I_2^1 \frac{d^2 \varphi_2^1(t)}{dt^2} = K_2^1 [\varphi_2^2(t) - \varphi_2^1(t)] + \delta^i (k_{12}^1 R_2^1 (R_1^1 + R_2^1) \sin \varphi_2^1 - k_{12}^1 R_1^1 R_2^1 \sin(\varphi_2^1 - \varphi_1^1)) + F_2^1(t), \quad (5)$$

$$I_2^n \frac{d^2 \varphi_2^n(t)}{dt^2} = K_2^n [\varphi_2^{n-1}(t) - \varphi_2^n(t)] + \delta^i (k_{12}^n R_2^n (R_1^n + R_2^n) \sin \varphi_2^n - k_{12}^n R_1^n R_2^n \sin(\varphi_2^n - \varphi_1^n)) + F_2^n(t). \quad (6)$$

Здесь:

$\varphi_j^i(t)$  – угловое отклонение  $i$ -го маятника  $j$ -й цепочки, отсчитываемое против часовой стрелки, в момент времени  $t$ ,

$I_j^i$  – момент инерции  $i$ -го маятника  $j$ -й цепочки,

$R_j^i$  – расстояние от центра масс  $i$ -го маятника  $j$ -й цепочки до нити,

$K_j^i$  – константа, характеризующая крутящий момент  $i$ -го участка  $j$ -й нити,

$k_{12}^i$  – константа, характеризующая упругие свойства связи  $i$ -й пары маятников,

$F_j^i(t)$  – внешняя сила, действующая на  $i$ -й маятник  $j$ -й цепочки в момент времени  $t$ ,

$n$  – количество пар маятников в рассматриваемой системе.

В уравнениях (1)-(6) первое слагаемое справа от знака равенства описывает силовое воздействие на  $i$ -й маятник со стороны упругой нити, второе слагаемое – со стороны парного маятника, третье слагаемое – внешнее силовое воздействие.

Уравнения (1)-(6) позволяют моделировать водородную связь в  $i$ -й паре ( $\delta^i = 1$ ) и разрыв этой связи ( $\delta^i = 0$ ). Будем считать, что в  $i$ -й паре оснований возникает разрыв, если потенциальная энергия связи в этой паре превышает некоторое критическое значение  $E_H$ : связь восстанавливается, если ее потенциальная энергия становится меньше  $E_H$  и  $-\pi < \varphi_1^i < \pi$ ,  $0 < \varphi_2^i < 2\pi$ .

К уравнениям (1)-(6) добавим начальные условия:

$$\varphi_1^i(0) = \varphi_{1,0}^i, \frac{d\varphi_1^i}{dt}(0) = \varphi_{1,1}^i, \quad (7)$$

$$\varphi_2^i(0) = \varphi_{2,0}^i, \frac{d\varphi_2^i}{dt}(0) = \varphi_{2,1}^i, i = \overline{1, n}. \quad (8)$$

Задача (1)-(3) представляет собой задачу Коши для системы  $2n$  обыкновенных дифференциальных уравнений, решение которой существует и определяется единственным образом.

Решение задачи (1)-(6) зависит от многих факторов. В настоящей работе на примере гена, кодирующего интерферон alpha 17, исследуется влияние на решение таких факторов, как неоднородность цепочки маятников, характер связи в парах маятников и образование открытых состояний. Для этого гена  $n = 980$ , значения коэффициентов уравнений (1)-(6) приведены в таблице 1 [6], внешняя сила взята в виде  $F_j^i(t) = -\beta_j^i \frac{d\varphi_j^i}{dt}(t) + F_0 \cos \omega t$  (первое слагаемое описывает эффекты диссипации, второе – внешнее периодическое воздействие),  $F_0 = 0,526 \cdot 10^{-22}$  Н·м,  $\omega = 0,4 \cdot 10^{12}$  с<sup>-1</sup>.

Таблица 1 – Коэффициенты уравнений (1)-(6)

Вид основания	$A$	$T$	$G$	$C$
$I \cdot 10^{-44}$ , кг·м <sup>2</sup>	7,61	4,86	8,22	4,11
$R$ , Å	5,80	4,80	5,70	4,70
$K \cdot 10^{-18}$ , Н·м	2,35	1,61	2,27	1,54
$k_{12} \cdot 10^{-2}$ , Н/м	6,20	6,20	9,60	9,60
$\beta \cdot 10^{-34}$ , Дж·с	4,25	2,91	4,10	2,79

Будем считать также, что при  $t=0$  система находится в равновесии, то есть в начальных условиях (3)

$$\varphi_{1,0}^i = \varphi_{1,1}^i = \varphi_{2,1}^i = 0, \varphi_{2,0}^i = \pi, i = \overline{1, n} \quad (9)$$

Задача (1)-(8) может быть решена с помощью стандартных численных методов (например, метода Рунге-Кутты); в настоящей работе все исследования проводились на основе таких численных решений.

### Влияние различных упрощений на решение задачи (1)-(8)

Часто при моделировании динамики молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты используют различные упрощающие предположения. Важнейшие из них – усреднение характеристик в цепочках молекулы и упрощение характера связи между основаниями. Рассмотрим влияние этих упрощений на решение.

Систему уравнений (1)-(8) с коэффициентами из таблицы 1 назовём неоднородной. Вместе с ней будем рассматривать усреднённую систему уравнений, у которой коэффициенты равны средним значениям [6]:

$$\begin{aligned} I_1^i &= I_1^{\text{cp}}, I_2^i = I_2^{\text{cp}}, K_1^i = K_1^{\text{cp}}, K_2^i = K_2^{\text{cp}} \\ k_{12}^i &= k_{12}^{\text{cp}}, R_1^i = R_1^{\text{cp}}, R_2^i = R_2^{\text{cp}}, i = \overline{1, n}. \end{aligned} \quad (10)$$

Связь в парах маятников будем называть упрощённой, если в уравнениях (1)-(6) заменить выражение  $\sin(\varphi_1^i - \varphi_2^i)$  на  $\sin \varphi_1^i$ , а  $\sin(\varphi_2^i - \varphi_1^i)$  – на  $\sin \varphi_2^i$  для всех  $i = \overline{1, n}$ . Таким образом, в случае упрощённой связи влияние на  $i$ -й маятник со стороны парного маятника заменяется влиянием отклонения  $i$ -го маятника от положения равновесия.

Представим результаты численных экспериментов по выяснению влияния упрощающих предположений на решение. Результаты представлены в виде графиков, по горизонтали откладывается номер маятника, по вертикали – угловые отклонения (или их скорости) в радианах, причём, для второй цепочки вместо угловых отклонений  $\varphi_2^i$  – значения  $\pi - \varphi_2^i$ .

Приведём результаты для трёх значений времени:  $t_1 = 0.03 \cdot 10^{-10}$  с,  $t_2 = 10.0 \cdot 10^{-10}$  с.

### Результаты расчётов для значения времени $t_1$ .

На рисунках 1 и 2 приведены соответственно графики зависимости угловых отклонений и скоростей угловых отклонений первой цепочки от параметров уравнений 1-6 (толстая линия – усреднённые параметры, тонкая линия – неоднородные) для значения времени  $t_1$ .

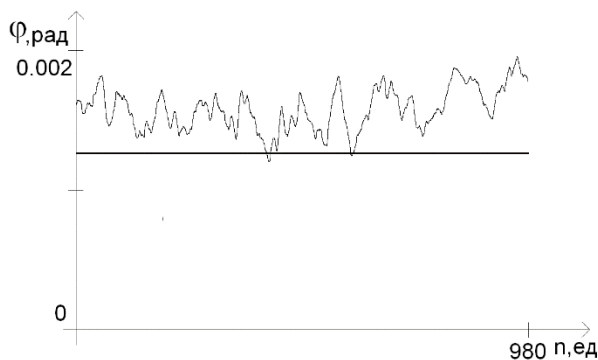


Рис. 1 – Зависимость угловых отклонений первой цепочки маятников от параметров уравнений 1-6 (толстая линия – усреднённые параметры, тонкая линия – неоднородные) для значения времени  $t_1$ .

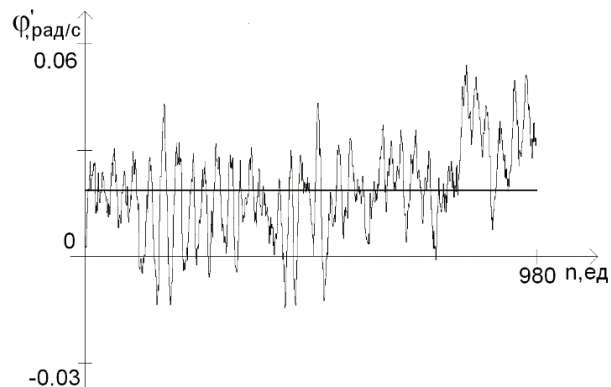


Рис. 2 – Скорость угловых отклонений первой цепочки в зависимости от параметров уравнений 1-6 (толстая линия – усреднённые параметры, тонкая линия – неоднородные) для значения времени  $t_1$ .

Из этих рисунков видно, что усреднение коэффициентов уравнений 1-6 влияет как на изменение амплитуды скоростей угловых отклонений, так и на амплитуду угловых отклонений азотистых оснований.

### Результаты расчётов для значения времени $t_2$ .

При росте времени влияние рассмотренных факторов на характер решения задачи 1-8 резко изменяется. Решение усреднённой системы приобретает периодический характер, совпадающий с приведённым в работе [6].

Неоднородная система ведёт себя по-другому. Разные участки цепочки могут двигаться с разной скоростью и в противоположных направлениях. В системах с упрощённой связью между комплементарными парами маятников это не приводит к качественным изменениям решения, так как цепочки «не видят» друг друга. В системах с обычной связью цепочки взаимодействуют между собой и это приводит к резкому изменению характера решения.

### Результаты расчётов для значения времени $t_2$ .

На рисунке 3 приведены графики зависимости величины угловых отклонений 1-й (тонкая линия) и 2-й (толстая линия) цепочек от неоднородного характера системы с обычной связью для значения времени  $t_2$ .

На рисунке 4 приведены графики зависимости величины угловых отклонений 1-й цепочки от времени при неоднородном характере системы с обычной связью между парами комплементарных маятников на промежутке времени  $[0, t_2]$ .

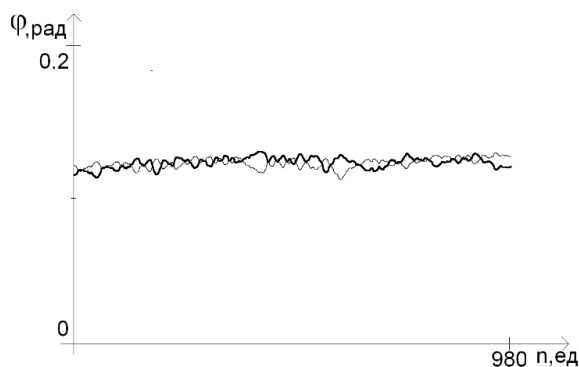


Рис. 3 – Зависимость величины угловых отклонений 1-й (тонкая линия) и 2-й (толстая линия) цепочек от неоднородного характера системы с обычной связью для значения времени  $t_2$ .

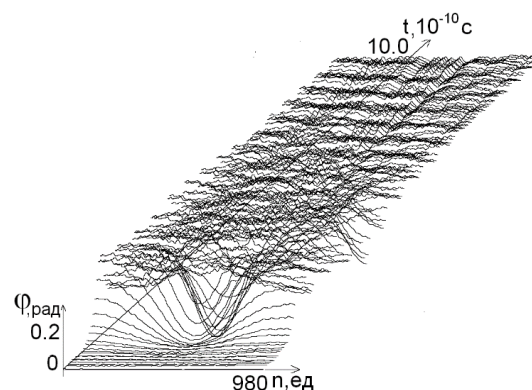


Рис. 4 – Зависимость величины угловых отклонений 1-й цепочки от времени при неоднородном характере системы с обычной связью между парами комплементарных маятников на промежутке времени  $[0, t_2]$ .

Из рисунков 3 и 4 видно, что амплитуда угловых отклонений увеличилась примерно в 100 раз, достигая величины почти 0,2 рад. Кроме того, установлено, что при больших временах решение можно представить в виде суммы 3-х слагаемых:

- 1-е слагаемое – константа равная примерно 0,13 рад для первой нити и  $(\pi - 0,13)$  рад – для второй;
- 2-е слагаемое описывает колебания с частотой примерно равной  $2 \cdot 10^{10} \text{ с}^{-1}$ , которая, заметим, не зависит от частоты  $\omega$  внешнего периодического воздействия. Амплитуда этих колебаний стремится к нулю при возрастании значения времени  $t$ ;
- 3-е слагаемое описывает высокочастотные колебания с малой амплитудой.

Из приведённых результатов следует, что неоднородность цепочки маятников и характер связи в парах маятников являются важными факторами, определяющими решение системы 1-8.

### **Влияние учёта открытых состояний на решение задачи 1-8**

В системе 1-8 не учитывается возможность разрыва связей в парах маятников. Образование таких разрывов (открытых состояний) может существенно влиять на поведение системы маятников. Кроме того, образование и динамика открытых состояний представляет самостоятельный

интерес для исследования динамики молекул дезоксирибонуклеиновой кислоты.

Обычно для описания открытых состояний применяется синус-уравнение Гордона и его частное решение – «кинк» [6]. Такой подход имеет ряд недостатков. Во-первых, разрыву связей соответствуют угловые отклонения на  $180^\circ$  от положения равновесия; неясно, как с помощью «кинков» описать «закрытие» разрывов. Кроме того, уравнение синус-Гордона моделирует упрощённую связь в парах маятников, что, как показано выше, приводит к существенному изменению характера решения.

В рамках задачи 1-8 возможно моделирование разрывов в парах маятников при превышении потенциальной энергии связи в этих парах некоторого критического значения  $E_{кр}$ . Если потенциальная энергия связи  $i$ -й пары маятников превышает  $E_{кр}$ , то связь считается разорванной; в этом случае 2-е и 3-е слагаемые в правой части соответствующих уравнений приравниваются к нулю.

Численные расчёты проводили для модельного значения  $E_{кр} = 0,23 \cdot 10^{-22}$  Н·м. Расчёты показали, что учёт открытых состояний приводит к увеличению максимальных значений амплитуды угловых отклонений и, следовательно, к увеличению числа пар маятников, у которых потенциальная энергия связи превосходит  $E_{кр}$ .

На рисунке 5 приведены графики угловых отклонений 1-й цепочки на промежутке  $[0, t]$ ,  $t = 1,7 \cdot 10^{-10}$  с с учётом возникновения открытых состояний; видны отличия от рисунка 1, на котором приведено то же решение без учёта открытых состояний.

На рисунке 6 изображены участки возникновения открытых состояний (выделены чёрным цветом) на интервале времени  $[0, t]$ ,  $t = 1,7 \cdot 10^{-10}$  с.

Из рисунка 6 видно, что отдельные участки цепочки маятников могут «открываться», затем «закрываются» и через некоторое время вновь «открываться». «Кинкоподобных» перемещений открытых состояний вдоль цепочек не наблюдается.

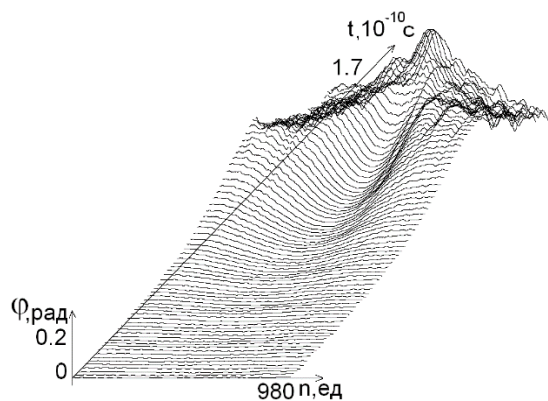


Рис. 5 – Зависимость угловых отклонений 1-й цепочки от времени на промежутке  $[0, t_2]$  с учётом возникновения открытых состояний.

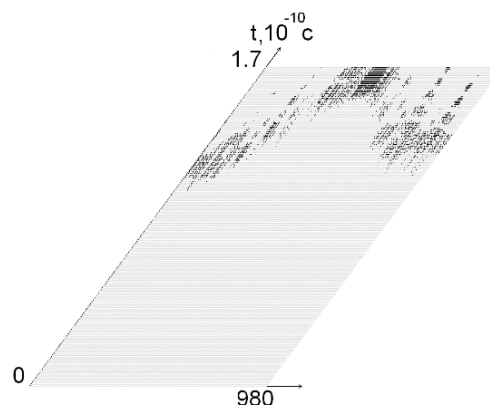


Рис. 6 – Динамика возникновения и закрытия открытых состояний (выделены чёрным цветом) на промежутке времени  $[0, t_2]$ .

Таким образом, рассмотрено влияние на характер решения факторов неоднородности цепочки азотистых оснований и свойств связи в комплементарных парах. Установлено, что такие упрощения модели, как усреднение характеристик цепочки азотистых оснований или упрощение вида связи в их комплементарных парах существенно влияют на вид решения, снижая достоверность получаемых результатов. Поэтому разработанный подход к решению задачи вращательной динамики молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты в большей степени соответствует ее истинной биомеханике.

Особое внимание уделено возникновению и динамике открытых состояний, а также влиянию учёта открытых состояний на решение. Показано, что в рамках уравнений 1-8 физико-математической модели возможно появление открытых состояний и восстановление их закрытой структуры. Учет колебаний обеих нитей молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты позволяет описать сложный характер динамики открытых состояний, которая для рассмотренных в работе внешних воздействий не может быть сведена только к решениям типа «кинк».

### **Исследование закономерностей, возникающих при моделировании влияния вязкости внешней среды на диссипацию энергии колебательных движений азотистых оснований молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты**

В данном разделе методом математического моделирования исследуется влияние вязкости внешней среды на внутреннюю динамику и стабильность молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты.

В уравнениях 1-8 величина внешнего воздействия принимается равной  $F_j^i(t) = -\beta_j^i \frac{d\varphi_j^i}{dt}(t) + M(t)$ , где слагаемое  $-\beta_j^i \frac{d\varphi_j^i}{dt}(t)$  моделирует эффекты диссипации, обусловленные взаимодействием с окружающей молекулу жидкостью, слагаемое  $M(t)$  задает внешнее воздействие.

Заметим, что предложенная модель не предусматривает возникновения открытых состояний за счет разрыва водородных связей между парами комплементарных маятников.

Влияние вязкости внешней среды на динамику молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты будем исследовать на примере последовательности азотистых оснований гена интерферона alpha 17 ( $n = 980$ ).  $M(t) = 10^{-22}$  Н·м, при таком значении  $M(t)$  динамика угловых отклонений молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты практически не отличается от случая периодических внешних воздействий вида  $\cos(\omega t) \cdot 10^{-22}$  Н·м при  $\omega \leq 10^9$  с<sup>-1</sup>. Значения коэффициентов  $\beta_j^i$  в правой части уравнений (1)-(6), характеризующих вязкость внешней среды, будем брать равными соответствующим значениям  $\beta$  из таблицы 1, умноженным на параметр  $\lambda$ . Таким образом, изменению параметра  $\lambda$  будет соответствовать изменение



вязкости внешней среды. Параметр  $\lambda$  взят от 0,1 до 4, поскольку вязкость окружающей среды может меняться в широких пределах [7].

На рисунке 7 приведены графики зависимости средних угловых отклонений 1-й цепочки гена интерферона на интервале  $[0; 2 \cdot 10^{-9} \text{ с}]$  от различных значений параметра  $\lambda$ .

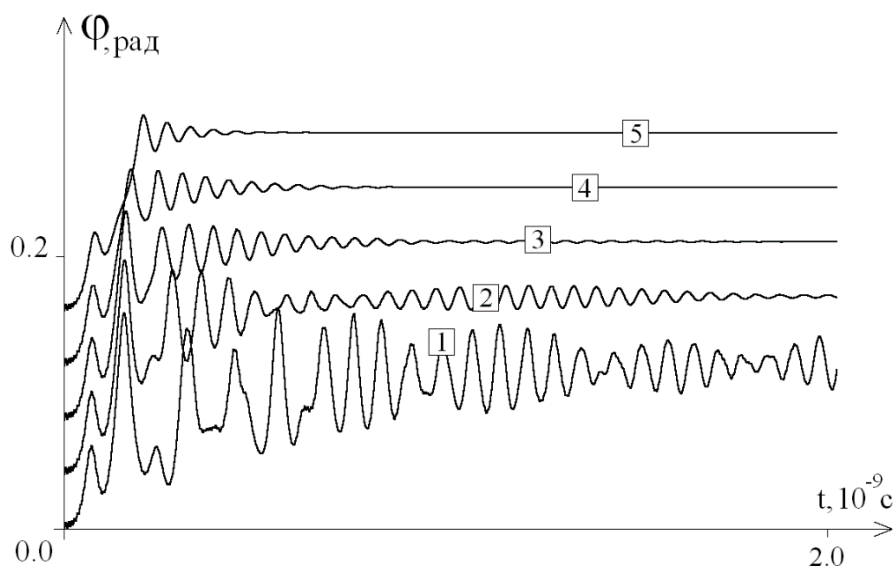


Рис. 7 – Зависимости величины средних угловых отклонений первой цепочки гена интерферона от времени на интервале  $[0; 2 \cdot 10^{-9} \text{ с}]$ : 1 - при  $\lambda = 0.1$ ; 2 - при  $\lambda = 0.5$ ; 3 - при  $\lambda = 1.0$ ; 4 - при  $\lambda = 2.0$ ; 5 - при  $\lambda = 4.0$ .

Из рисунка 7 видно, что уменьшение вязкости внешней среды приводит к увеличению амплитуды средних угловых отклонений азотистых оснований, что может привести к возникновению открытых состояний и расплетению молекулы.

Стабилизация молекулы обеспечивается при помощи рассеивания энергии – диссипации за счет взаимодействия с окружающей средой. Необходимо отметить, что гидратная оболочка молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты неоднородна (как на границе раздела молекула-вода, так и в малой бороздке, где флуктуации ширины канавки происходят в том же временном масштабе, что и перестройки водородных связей воды). Отдельные участки молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты, находящейся в конденсированном состоянии, могут испытывать суперспирализационное напряжение, которое в том числе, обусловлено сложными энтропийными эффектами, вызванными взаимодействием с растворителем. Однако, на данном этапе развития нашей модели, мы не разделяем фазы водного окружения, а считаем всю воду вокруг молекулы одинаковой, создающей общую вязкость. При этом, модель позволяет учитывать влияние вязкости на любые участки молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты.

Установлено, что увеличение вязкости приводит к быстрой стабилизации угловых колебаний, а уменьшение вязкости изменяет динамику молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты: увеличивается скорость изменения угловых отклонений азотистых оснований и в каждый момент времени увеличиваются угловые деформации цепочек молекулы. Эти процессы приводят к нестабильности молекулы, которая увеличивается с ростом времени. Важно подчеркнуть, что вязкостно упругая реорганизация нуклеоплазмы, по-видимому, определяет быструю компоненту релаксации дезоксирибонуклеиновой кислоты внутри ядра, поддерживая, например, ее в конденсированном состоянии и предупреждая возникновение аномальных угловых отклонений, стимулирующих возникновение открытых состояний.

### **Теоретическое исследование влияния внешнего торсионного момента на динамику молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты, с учетом известных экспериментальных данных**

Образование и динамика открытых состояний двухцепочечной молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты в значительной степени определяются ее механическими параметрами. Основным из которых является торсионный момент. Однако, экспериментальное исследование ее молекулярной динамики и возникновения открытых состояний ограничено пространственным разрешением доступных биофизических инструментов. Поэтому в данной работе на основе механической математической модели дезоксирибонуклеиновой кислоты были проведены расчеты влияния торсионного момента на процесс возникновения и динамики открытых состояний для гена интерферона альфа 17. Показано, что торсионное воздействие приводит к возникновению вращательных движений азотистых оснований. Это влияние нелинейно и увеличение амплитуды торсионного воздействия не приводит к автоматическому увеличению амплитуды вращательных движений и увеличению зон открытых состояний. Расчеты с постоянным торсионным моментом показывают, что зоны открытых состояний чаще образуются на границах молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты и на участках с преобладанием пар А - Т. Показано, что для возникновения открытых состояний в части гена, в которой содержится малое количество пар А - Т требуется большая величина торсионного момента. При воздействии торсионного момента на определенный участок гена вероятность образования открытых состояний зависит от содержания пар А - Т на этом участке, от размера этого участка и от времени воздействия. Для данной математической модели зоны открытых состояний могут закрываться при прекращении торсионного воздействия. Результаты моделирования показали, что значения торсионного момента, необходимого для возникновения зон открытых состояний в некоторых случаях близки к экспериментально измеренным (13-15 пН·нм) [8].

Величина внешнего воздействия принимается равной  $F_j^i(t) = -\beta_j^i \frac{d\varphi_j^i}{dt}(t) + M^i(t)$ , где слагаемое  $-\beta_j^i \frac{d\varphi_j^i}{dt}(t)$  моделирует эффекты

диссипации, обусловленные взаимодействием с окружающей молекулу жидкостью, слагаемое  $M^i(t)$  – торсионный момент.

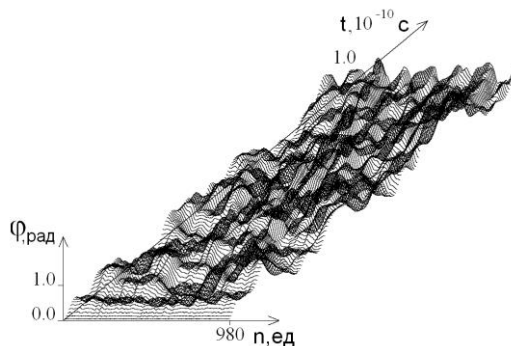
Уравнения 1-6 позволяют моделировать водородную связь в  $i$ -й паре ( $\delta^i = 1$ ) и разрыв этой связи ( $\delta^i = 0$ ). Будем считать, что в  $i$ -й паре оснований возникает разрыв, если потенциальная энергия связи в этой паре превышает некоторое критическое значение  $E_H$ : связь восстанавливается, если ее потенциальная энергия становится меньше  $E_H$  и  $-\pi < \varphi_1^i < \pi$ ,  $0 < \varphi_2^i < 2\pi$ .

Исследования проводили на примере гена, кодирующего интерферон alpha 17. Для этого гена  $n = 980$ , значение энергии, необходимое для разрыва одной водородной связи, взято равным  $E_H = 34.774$  пН·нм  $\approx 5$  ккал/моль (данные взяты из [5]).

Пусть  $M^i(t) = M_0 \cdot 1 \text{ pN} \cdot nm$ ,  $i = \overline{1, n}$ ,  $T_0 = 10^{-10}$  с. Расчеты на отрезке  $[0, 3T_0]$  для  $M_0$  с шагом равным 0.001 показывают, что зоны ОС возникают при  $M_0 \geq 13,173$ .

На рисунке 8 приведены графики угловых отклонений первой цепочки молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты при  $M_0 = 13,172$  на отрезках  $[0, T_0]$ . На рисунке 9 приведены графики средних угловых отклонений 1-й (тонкая линия) и 2-й (толстая линия) цепочек молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (при  $M_0 = 13,172$ ), т.е. величин:

$$\varphi_j(t) = n^{-1} \sum_{i=1}^n \varphi_j^i(t), j = 1, 2 \quad (11)$$



Рису. 8 – Зависимость величины угловых отклонений 1-й цепочки молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты от времени при  $M_0 = 13,172$  на отрезке  $[0, T_0]$ .

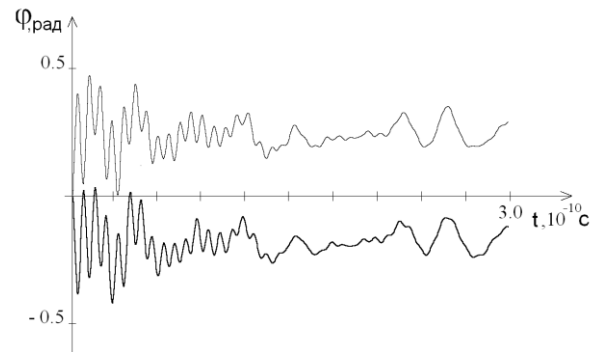


Рис. 9 – Зависимости от времени величины средних угловых отклонений 1-й (тонкая линия) и 2-й (толстая линия) цепочек азотистых оснований молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты при  $M_0 = 13,172$  на отрезке времени  $[0, 3T_0]$ .

Из рисунков 8 и 9 видно, что при  $t \geq T_0$  амплитуда угловых отклонений цепочек молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты уменьшается, а рисунок 10 показывает, что при этом уменьшается и разность средних угловых

отклонений  $\varphi_1(t) - \varphi_2(t)$ ; этим объясняется, что при таких  $t > T_0$  не образуются новые зоны ОС, приводящие к расплетению молекулы изменения величины. Поэтому дальнейшие расчеты проводили на отрезке  $[0, T_0]$ .

Результаты расчетов для различных значений  $M_0$  из диапазона  $13,173 \div 16$  отображены на рисунке 10; участки ОС в парах А – Т выделены зеленым цветом, в парах G – C – красным.

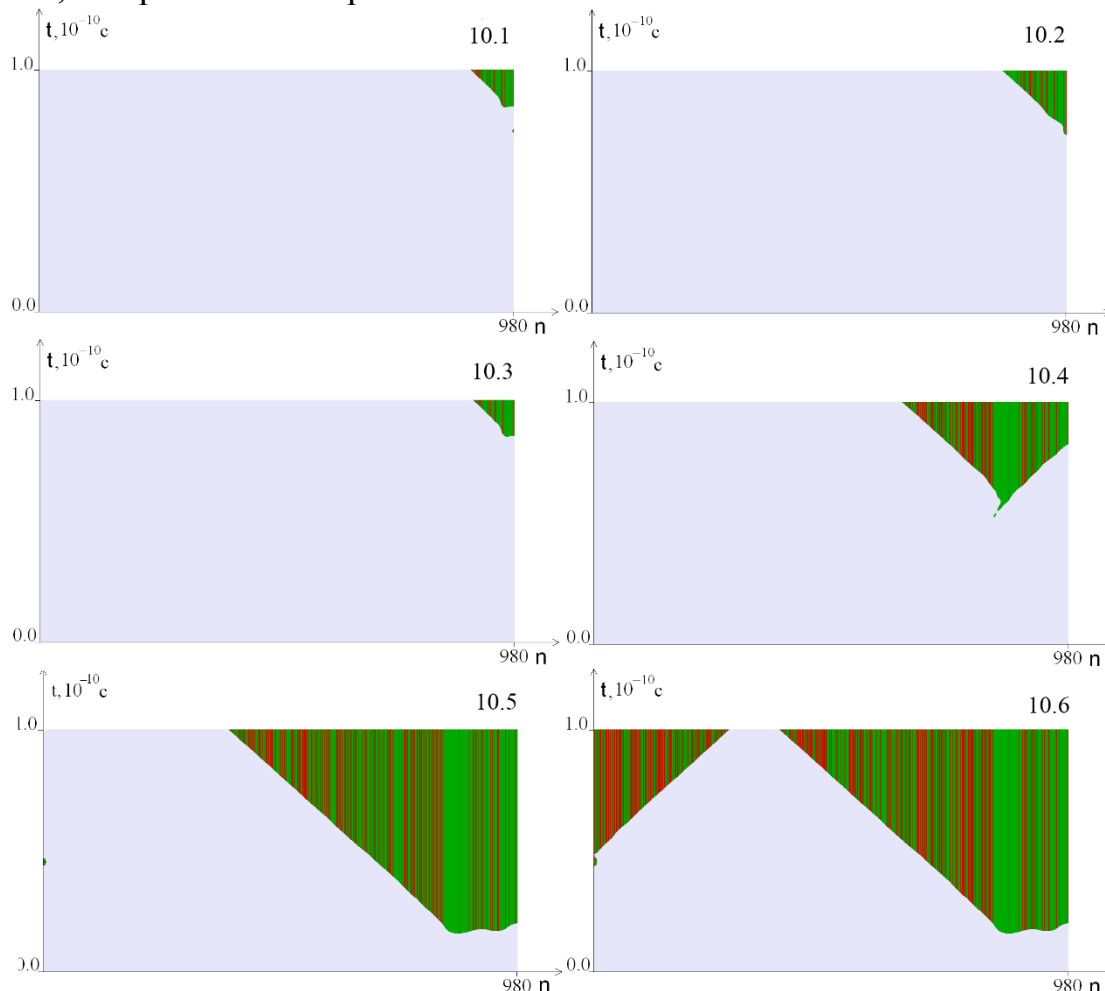


Рис. 10 – Участки ОС при воздействии на молекулу дезоксирибонуклеиновой кислоты с различными значениями торсионного момента  $M_0$ : 10.1 – при  $M_0 = 13,173$ , 10.2 – при  $M_0 = 13,185$ , 10.3 – при  $M_0 = 13,210$ , 10.4 – при  $M_0 = 13,673$ , 10.5 – при  $M_0 = 15,794$ , 10.6 – при  $M_0 = 15,795$ . Зеленым цветом обозначены ОС в парах А-Т, красным – в парах G-С.

Из рисунка 10 видно, что с увеличением значения торсионного момента  $M_0$ , происходит увеличение зоны ОС. Из рисунков 10.4-10.6 видно, что при увеличении значения  $M_0$ , зарождение ОС начинается в зоне, насыщенной парами А-Т. При значительном увеличении торсионного момента ( $M_0 \geq 15.795$ ) зоны ОС начинают образовываться вблизи левого края молекулы (рисунок 10.6).

В статье, опубликованной в журнале *Science* [8] было установлено, что величина ТМ для РНКп *Escherichia coli* составляет  $11 \pm 4$  пН·нм. Результаты моделирования показали, что значения торсионного момента, необходимого

для возникновения зон ОС зависит от локализации и в некоторых случаях близко к полученным в работе [8] значениям.

Из полученных результатов следует, что вероятность образования зон ОС зависит от содержания пар А - Т на участке локализации торсионного момента, от размера этого участка и от величины промежутка временной локализации. Следует отметить, что пространственная локализация торсионного момента вблизи концов молекулы приводит к увеличению вероятности возникновения зон ОС (концевой эффект), а также зоны ОС могут закрываться при прекращении торсионного воздействия.

Кроме того, было замечено, что торсионное воздействие приводит к возникновению вращательных движений азотистых оснований. Это влияние нелинейно и увеличение амплитуды торсионного воздействия не приводит к автоматическому увеличению амплитуды вращательных движений и потенциальной энергии водородных связей и, как следствие, к увеличению зон ОС.

### **Теоретическое исследование влияния ВЧ и СВЧ воздействия на природу изменений собственной частоты колебаний молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты**

Чувствительность молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты к воздействию электромагнитного излучения в разных диапазонах отличается в зависимости от различных факторов. Целью исследования являлось изучение молекулярной динамики дезоксирибонуклеиновой кислоты под влиянием внешних периодических воздействий с различной частотой. В данной работе в рамках механической модели этой молекулы без упрощений исследовано влияние различной частоты внешнего периодического воздействия ( $\omega \leq 10^{11} \text{ с}^{-1}$ ) в диапазоне от  $0,4 \cdot 10^{11} \text{ с}^{-1}$  до  $0,4 \cdot 10^8 \text{ с}^{-1}$  на ее динамику.

Зависимость решения задачи 1-8 от частоты внешнего воздействия  $\omega$  будем определять с помощью средних угловых отклонений 1-й цепочки молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты:

$$\varphi(t) = n^{-1} \sum_{i=1}^n \varphi_1^i(t) \quad (12)$$

На рисунке 11 приведены графики зависимости средних угловых отклонений 1-й цепочки от различных значений частоты  $\omega$ .

При  $0 < t \leq 0,5 \cdot 10^{-9} \text{ с}$  все графики сходны между собой, при  $t \geq 0,5 \cdot 10^{-9} \text{ с}$  графики содержат периодические составляющие различной частоты. При  $\omega \geq 1 \cdot 10^{10} \text{ с}^{-1}$  (графики 3-6) амплитуды периодических составляющих убывают при росте  $t$ , а частоты зависят от времени  $t$  и мало зависят от  $\omega$ . Заметим также, что эти частоты близки к частоте периодической составляющей графика 7 средних угловых отклонений при постоянном силовом воздействии ( $\omega = 0$ ).

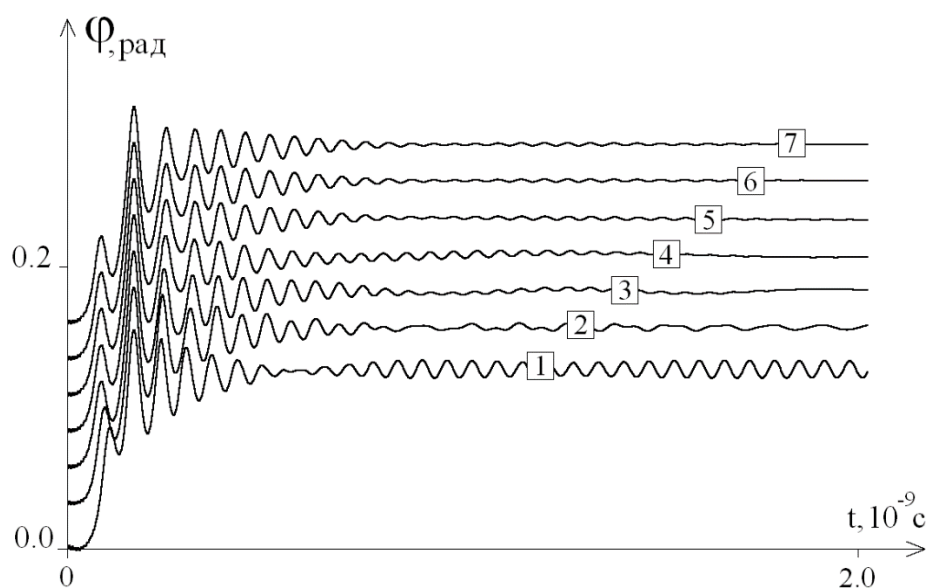


Рис. 11 – Зависимости (со сдвигом по вертикали) от времени средних угловых отклонений 1-й цепочки исходной молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты при различных значениях частоты внешнего периодического воздействия: 1 -  $\omega = 10^{11} \text{ с}^{-1}$ , 2 -  $\omega = 5 \cdot 10^{10} \text{ с}^{-1}$ , 3 -  $\omega = 10^{10} \text{ с}^{-1}$ , 4 -  $\omega = 5 \cdot 10^9 \text{ с}^{-1}$ , 5 -  $\omega = 10^9 \text{ с}^{-1}$ , 6 -  $\omega = 10^8 \text{ с}^{-1}$ , 7 -  $\omega = 0$ .

Показано, что под влиянием внешней периодической силы молекула дезоксирибонуклеиновой кислоты может совершать колебательные движения с характерной для этой молекулы специфической («собственной») частотой, которая отличается от частоты внешнего воздействия  $\omega$ . Кроме того, установлено, что частота этих специфических колебаний молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты зависит от последовательности нуклеотидов.

С помощью разработанной математической модели, описывающей вращательное движение азотистых оснований вокруг сахара-фосфатной цепочки, можно рассчитывать частоту и амплитуду собственных колебаний отдельного участка молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты для определения его резонансной частоты. Подобные расчеты могут найти применение в области молекулярных нанотехнологий.

**В Главе 3 описаны результаты физико-математического моделирования и исследования закономерностей влияния изотопного  $^2\text{H}/^1\text{H}$  состава среды на энергию разрыва водородных связей в двухцепочечной молекуле**

Учитывая, что значительная часть дезоксирибонуклеиновой кислоты в эукариотической клетке находится в конденсированном состоянии и связана с гистонами, исследование ее молекулярной динамики *in vivo* существенно затруднено, поэтому целесообразным представляется изучение открытых состояний в молекуле дезоксирибонуклеиновой кислоты с помощью математического моделирования. Последнее удобно для аналитического

исследования, так как позволяет изучать молекулу дезоксирибонуклеиновой кислоты в значительно более длительные временные периоды по сравнению с ее молекулярной динамикой *in vivo*.

Математические расчеты кинетических показателей открытых состояний в зависимости от величины энергии внешних воздействий представляются достаточно важными потому, что открытые состояния могут значительно отличаться термодинамическими свойствами в зависимости от первичной структуры участка молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты, вида самого открытого состояния, а также особенностей взаимодействия различных открытых состояний между собой, что изменяет их энергетические показатели в широком интервале. Следует понимать, что в таких условиях внедрение в молекулу дезоксирибонуклеиновой кислоты даже одного дейтрона способно приводить к изменению термодинамических характеристик не только в месте непосредственного внедрения *in situ*, но и на отдаленных участках, что достаточно сложно оценить традиционными методами молекулярной биологии.

Известно, что энергия дейтериевой связи на  $\sim 134$  кал/моль превышает энергию протиевой, поэтому дейтерий образует на 5% более прочную водородную связь. Попадание атома дейтерия вместо протия в водородную связь молекул дезоксирибонуклеиновой кислоты способно вызвать заметный временной сбой в передаче этой информации, вероятнее всего, за счет задержки раскрытия какой-либо водородной связи. Атомы дейтерия попадают в водородные связи двойных спиралей молекул дезоксирибонуклеиновой кислоты вследствие очень быстрого протий-дейтериевого изотопного обмена с молекулами окружающей воды, что обусловлено умеренной прочностью связей, о которых идет речь. При природном содержании дейтерия в воде, равном 155,76 ppm (0‰), равновесная вероятность попадания дейтерия в каждую из возможных водородных связей невелика и составляет  $2 \cdot 10^{-4}$ . Замещение протия на дейтерий в водородных связях отношение времени хранения-считывания информации должно составить  $t_H/t_D = 0,43$  [9]. Замена атома протия на дейтерий влияет на процесс раскрытия пар оснований за счет увеличения энергии, необходимой для разрыва связи.

Для учета возникновения дейтериевой связи между парами оснований введем дополнительный коэффициент и преобразуем уравнения из предыдущего параграфа. Таким образом, уравнения 1-6 позволят моделировать водородную связь в  $i$ -й паре ( $\delta^i = 1, k_{12}^i = k_{12}^{H,i}$ ), дейтериевую ( $\delta^i = 1, k_{12}^i = k_{12}^{D,i}$ ) и разрыв этой связи ( $\delta^i = 0$ ).

Будем считать, что разрыв в парах оснований возникает, если потенциальная энергии связи в этих парах превышает некоторое критическое значение  $E_{кр}^H$  для водородной связи и  $E_{кр}^D$  для дейтериевой, если же потенциальная энергия в паре с разорванной связью меньше критического значения, то связь восстанавливается.

**Моделирование возникновения разрывов водородных связей в органической молекуле в зависимости от концентрации дейтерия в окружающей жидкой среде**

Оценивать влияние  $^2\text{H}/^1\text{H}$  обмена на возникновение открытых состояний (ОС) будем с помощью величины вероятности возникновения ОС:

$$P = p_0P_0 + p_1P_1 + p_2P_2 + \dots + p_nP_n, \quad (13)$$

где  $p_k$  - вероятность того, что в рассматриваемой молекуле ровно  $k$  пар оснований связаны дейтериевой связью;  $P_k$  - вероятность возникновения ОС в молекуле, у которой ровно  $k$  пар оснований связаны дейтериевой связью.

**Вычисление вероятностей  $p_k$  и  $P_k$ .** Вычислим вначале  $p_k$ . Вероятность образования дейтериевой связи  $p^D$  в молекуле дезоксирибонуклеиновой кислоты зависит от концентрации тяжелой воды в жидкости, окружающей эту молекулу. Некоторые авторы считают, что вероятность  $p^D$  численно равна этой концентрации, то есть  $p^D = 1,56 \cdot 10^{-4}$  при концентрации тяжелой воды равной 155,76 ppm.

Считая, что образование новой дейтериевой связи в молекуле дезоксирибонуклеиновой кислоты не зависит от наличия и расположения других дейтериевых связей в этой молекуле, получим:

$$p_0 = (1 - p^D)^n = 1 - (p_1 + p_2 + \dots + p_n), \quad (14)$$

$$p_1 = np^D(1 - p^D)^{n-1}, \quad (15)$$

$$p_2 = n(n-1)(p^D)^2(1 - p^D)^{n-2}/2, \quad (16)$$

$$p_3 = n(n^2 - 3n + 2)(p^D)^3(1 - p^D)^{n-3}/6. \quad (17)$$

Вероятности  $P_k$  найдем на основе численного решения задачи (1)-(8) для молекулы, у которой ровно в  $k$  парах оснований водородная связь заменена на дейтериевую. Для этого построим на отрезке  $[0, T]$  множество точек  $t_j = j\tau$ ,  $j = \overline{1, m}$ ,  $m$ , где  $\tau = T/m$ . Вычислим при  $t = t_j$  отношение  $q_j$  количества пар оснований с разорванной связью к общему количеству пар оснований  $n$  и среднее арифметическое по точкам  $t_j$  значение этих отношений  $Q = m^{-1}(\sum_{j=1}^m q_j)$

Считая, что вероятности возникновения в молекуле различных комбинаций  $k$  дейтериевых связей одинаковы, получим, что вероятность  $P_k$  возникновения ОС на промежутке времени  $[0, T]$  в молекуле, у которой ровно  $k$  пар оснований связаны дейтериевой связью, равна  $Q_k$  - среднему арифметическому значению величин  $Q$  по всем возможным комбинациям  $k$  дейтериевых связей.

**Модельная задача для определения влияния  $^2\text{H}/^1\text{H}$  обмена на возникновение ОС.** Исследуем влияние изотопного  $^2\text{H}/^1\text{H}$  обмена на возникновение ОС на примере гена, кодирующего интерферон alpha 17. Для этого гена  $n = 980$ , значения коэффициентов уравнений (1)-(6) приведены в



таблице 1, внешняя сила  $F_j^i(t) = -\beta_j^i \frac{d\varphi_j^i}{dt}(t) + F_0 \cos \omega t$  (первое слагаемое описывает эффекты диссипации, второе - внешнее периодическое воздействие),  $F_0 = 0,526 \cdot 10^{-22}$  Дж,  $\omega = 0,4 \cdot 10^{12}$  с<sup>-1</sup>.

Будем считать, что  $E_{кр}^D = k^D \cdot E_{кр}^H$ ,  $k_{12}^{D,i} = k^D \cdot k_{12}^{H,i}$ ,  $k^D = 1,05$ . Значение коэффициента  $k^D$  выбиралось с учетом того, что дейтериевая связь на 5 % прочнее водородной.

При  $p^D = 1,56 \cdot 10^{-4}$  значения  $p_0 \approx 0,85822$ ,  $p_1 \approx 0,13122$ ,  $p_2 \approx 0,01002$ ,  $p_3 \approx 0,00051$ .

Вычисление величин  $P_k$  при  $k \geq 2$  требует значительных вычислительных ресурсов из-за большого количества комбинаций дейтериевых связей.

Численный эксперимент для случая, когда дейтериевая связь может образовываться только у первых 4-х оснований, показывает, что величины  $Q_1$ ,  $Q_2$  и  $Q_3$  различаются на 1-5 %. Предположим, что и отличие величин  $P_2$ ,  $P_3$  от  $P_1$  лежит в пределах 5 % (при вычислении  $P_1$  так и получалось: результаты, полученные по нескольким первым основаниям, хорошо приближали итоговое значение). Это предположение позволяет оценить влияние Д/Н обмена на возникновение ОС, ограничившись вычислением  $P_0$  и  $P_1$ . Действительно, обозначим  $P' = p_0 P_0 + (p_1 + p_2 + p_3) P_1$ , тогда

$$\begin{aligned} P - P' &= p_2 P_2 + p_3 P_3 + p_4 P_4 + \dots + p_n P_n - (p_2 + p_3) P_1 \leq \\ &\leq p_2 (P_2 - P_1) + p_3 (P_3 - P_1) + p_4 + \dots + p_n = \\ &= p_2 (P_2 - P_1) + p_3 (P_3 - P_1) + 1 - (p_0 + p_1 + p_2 + p_3), \end{aligned} \quad (18)$$

Откуда

$$-a \leq P - P' \leq a + \delta', \quad (19)$$

где  $a = 0,05 P_1 (p_2 + p_3)$ ,  $\delta' = 1 - (p_0 + p_1 + p_2 + p_3) \approx 0,000020$ .

В таблице 2 приведены значения  $P_0$ ,  $P_1$ ,  $P'$  и  $P'/P_0$ , вычисленные при  $T = 3,0 \cdot 10^{-10}$  с,  $\tau = 0,0001 \cdot 10^{-10}$  с для различных значений  $E_{кр}^H$ , при этом для всех 4-х случаев согласно формуле (1) выполняются неравенства:

$$-0,000006 < P - P' < 0,00003 \quad (20)$$

$$P'/P_0 - 0,00055 < P/P_0 < P'/P_0 + 0,003 \quad (21)$$

Таблица 2 – Результаты решения модельной задачи для  $n = 980$

$E_{кр}^H \cdot 10^{-22}$ Н · м	$P_0$	$P_1$	$P'$	$P'/P_0$
0,320	0,01073	0,01105	0,01077	1,0042
0,330	0,00900	0,00930	0,00903	1,0047
0,340	0,00694	0,00725	0,00698	1,0063
0,350	0,00702	0,00592	0,00686	0,9777

Таблица 3 – Результаты решения модельной задачи для  $n = 10$

$E_{кр}^H \cdot 10^{-22} \text{ Н} \cdot \text{м}$	$P_0$	$P_1$	$P''$	$P''/P_0$
0,324	0,80925	0,55006	0,80885	0,9995
0,325	0,01624	0,29546	0,01667	1,0268
0,326	0,70485	0,43345	0,70443	0,9994
0,327	0,12589	0,49044	0,12646	1,0045
0,328	0,61194	0,19067	0,61129	0,9989
0,329	0,69854	0,06222	0,69755	0,9986
0,330	0,00125	0,07786	0,00137	1,0954
0,331	0,00124	0,00130	0,00124	1,00008
...	...	...	...	...
0,334	0,00121	0,00123	0,00121	1,00002

Из таблицы видно, что в силу неравенств (20)-(21) при определении характера влияния  $^2\text{H}/^1\text{H}$  обмена на возникновение ОС в данном случае можно ограничиться анализом величины  $P'/P_0$ .

Анализ этой величины по данным таблицы 2 показывает, что учет изотопного  $^2\text{H}/^1\text{H}$  обмена может приводить как к увеличению (при  $P'/P_0 > 1 + 0,00055$ ), так и уменьшению (при  $P'/P_0 < 1 - 0,003$ ) вероятности возникновения ОС при различных значениях  $E_{кр}^H$ .

В случае  $n = 10$  (таблица 3) при оценке влияния  $^2\text{H}/^1\text{H}$  обмена на возникновение ОС ограничимся вычислением величины  $P'' = p_0P_0 + p_1P_1$ ,  $p_0 \approx 0,998441$ ,  $p_1 \approx 0,001558$ . Тогда  $P - P'' = p_2P_2 + \dots + p_nP_n \leq p_2 + \dots + p_n = 1 - (p_0 + p_1) = \delta'' \approx 0,0000011$ , откуда следуют неравенства:

$$0 < P - P'' < \delta'' \quad (22)$$

$$P''/P_0 < P/P_0 < P''/P_0 + \delta''/P_0 \quad (23)$$

В таблице 4 приведены результаты расчетов для молекулы, состоящей из первых 10 пар оснований гена, кодирующего интерферон alpha 17. Расчеты проводились при  $T = 10^{-9}$  с,  $\tau = 0,0001 \cdot 10^{-10}$  с для значений  $E_{кр}^H$  в диапазоне от  $0,324 \cdot 10^{-22}$  н · м до  $0,334 \cdot 10^{-22}$  н · м с шагом 0,001.

Таблица 4 – Результаты решения модельной задачи для  $n = 10$  при больших значениях  $E_{кр}^H$

$E_{кр}^H \cdot 10^{-22} \text{ Н} \cdot \text{м}$	$P_0$	$P_1$	$P''$	$P''/P_0$
0,358	0,0073	0,000235	0,00073	0,9989
0,359	0,00000	0,000233	$4 \cdot 10^{-7}$	...
...	...	...	...	...
0,369	0,00000	0,000047	$1 \cdot 10^{-7}$	...
0,370	0,00000	0,00000	0,00000	...

Вычисления показывают, что при этом выполняются неравенства  $\delta''/P_0 < 0,000002$ , поэтому неравенства (22)-(23) в этом случае принимают вид:

$$P''/P_0 < P/P_0 < P''/P_0 + 0,000002 \quad (24)$$

Из неравенств (24) следует, что для приведенных в таблице 4 значений  $E_{кр}^H$  условие  $P''/P_0 > 1$  означает увеличение вероятности возникновения ОС при учете изотопного D/H обмена, а  $P''/P_0 < 1$  - уменьшение.

Модельные расчеты для значений энергии разрыва водородной связи больших  $0,330 \cdot 10^{-22}$  н·м показали, что ее увеличение приводит к уменьшению вероятностей возникновения ОС. Кроме того, при значении энергии разрыва водородной связи  $0,358 \cdot 10^{-22}$  Н·м еще наблюдается ненулевая вероятность возникновения ОС при отсутствии дейтерия в молекуле, а при значении энергии разрыва водородной связи  $0,359 \cdot 10^{-22}$  Н·м и более эта вероятность равна нулю. В то же время при наличии хотя бы одного атома дейтерия в молекуле ненулевая вероятность возникновения ОС наблюдается даже при значении энергии разрыва водородной связи  $0,369 \cdot 10^{-22}$  Н·м, и лишь при значении  $0,370 \cdot 10^{-22}$  Н·м и более эта вероятность становится равной нулю (см. таблицу 4).

Далее рассмотрим влияние концентрации дейтерия в окружающей молекулу дезоксирибонуклеиновой кислоты среде на вероятность возникновения открытых состояний.

Для этого рассмотрим молекулу, состоящую из первых 10 пар оснований гена, кодирующего интерферон alpha 17 (при  $n=10$ , количество водородных связей  $N = 24$ , расчёты при  $T = 1,0 \cdot 10^{-9}$  с,  $\tau = 0,0001 \cdot 10^{-10}$  с для  $E_{кр}^H = E_1 = 0,335 \cdot 10^{-22}$  н·м дают  $P_0 = 0,0012080$ ,  $P_1 = 0,0012173$ , для  $E_{кр}^H = E_2 = 0,345 \cdot 10^{-22}$  н·м –  $P_0 = 0,0010920$ ,  $P_1 = 0,0009675$ ). Обозначим  $P' = p_0 P_0 + p_1 P_1$ . В таблице 5 приведены значения  $P'/P_0$  для различных значений концентрации  $p^D$ .

Таблица 5 – Значения  $P'/P_0$  при  $n = 10$

$p^D, ppt$	$E_{кр}^H = E_1$	$E_{кр}^H = E_2$
156	1,000029	0,999574
120	1,000022	0,999672
100	1,000018	0,999727
80	1,000015	0,999781
60	1,000011	0,999836
40	1,000007	0,999891

Оценим величину P-P':

$$P - P' = p_2 P_2 + \dots + p_N P_N \leq p_2 + \dots + p_n = 1 - (p_0 + p_1) = \delta, \quad (25)$$

откуда следуют неравенства:

$$0 < P - P' < \delta, \quad (26)$$

$$\frac{P'}{P_0} < \frac{P}{P_0} < \frac{P'}{P_0} + 0,0000005, \quad (27)$$

В нашем случае  $\delta/P_0 < 0,0000005$ , поэтому неравенства (26)-(27) принимают вид:

$$P'/P_0 < P/P_0 < P'/P_0 + 0,0000005 \quad (28)$$

Из неравенств (28) следует, что для данных из таблицы 5 условие  $P'/P_0 > 1$  означает увеличение вероятности возникновения ОС по сравнению с  $p^D = 0$ , а  $P'/P_0 < 1$  – уменьшение. Таким образом, при  $E_{кр}^H = E_1$  присутствие дейтерия приводит к увеличению вероятности возникновения ОС, при  $E_{кр}^H = E_2$  – к уменьшению, причём, зависимость величины  $P'/P_0$  от концентрации дейтерия имеет практически линейный характер.

При больших значениях  $n$  зависимость  $P$  от  $p^D$ , вообще говоря, нелинейная. Это объясняется тем, что значение слагаемых  $p_k P_k, k \geq 2$  в выражении (24) велико при больших значениях  $n$ , при этом величины  $p_k P_k$  зависят от  $p^D$  нелинейно: так, например,  $p_2 = N(N-1)(p^D)^2(1-p^D)^{N-2}/2$ ,  $p_3 = N(N^2-3N+2)(p^D)^3(1-p^D)^{N-3}/6$ .

Более того, даже зависимость  $P'/P_0$  от  $p^D$  в этом случае может быть нелинейной, как показывают результаты расчётов для молекулы гена, кодирующего интерферон alpha 17, приведённые в таблице 6.

Таблица 6 – Значения  $P'/P_0$  при  $n = 980$

$p^D, \text{ppm}$	$E_{кр}^H = E_1$	$E_{кр}^H = E_2$
156	1,008842	1,012899
120	1,007329	1,010580
100	1,006323	1,009095
80	1,005218	1,007487
60	1,004024	1,005766
40	1,002753	1,003941

Таким образом, показано, что вероятность возникновения открытых состояний между азотистыми основаниями в двухцепочечной дезоксирибонуклеиновой кислоты зависит от концентрации дейтерия в жидкой среде, окружающей молекулу, и от величины энергии разрыва водородных связей ( $E_{кр}$ ). При энергии разрыва водородных связей равной  $0,335 \cdot 10^{-22}$  Н·м наблюдается практически линейное уменьшение вероятности появления открытых состояний между азотистыми основаниями в двухцепочечной молекулы (для первых 10 пар оснований гена, кодирующего интерферон alpha 17) в диапазоне концентраций дейтерия от 156 до 40 ppm в жидкой среде, окружающей молекулу. При этом вероятность разрыва

водородных связей между азотистыми основаниями в случае внедрения даже одного атома дейтерия в молекулу дезоксирибонуклеиновой кислоты достоверно превышает вероятность аналогичного разрыва в той же молекуле, содержащей только атомы протия ( $P'/P_0 > 1$ ), что свидетельствует об уменьшении стабильности молекулярной структуры дезоксирибонуклеиновой кислоты. Если же энергия разрыва водородных связей равна  $0,345 \cdot 10^{-22}$  Н·м, то в диапазоне концентраций дейтерия от 156 до 40 ppm в жидкой среде, окружающей молекулу дезоксирибонуклеиновой кислоты, наблюдается практически линейное возрастание вероятности возникновения открытых состояний между ее азотистыми основаниями, однако в целом вероятность разрыва водородных связей между азотистыми основаниями в случае внедрения атома дейтерия в молекулу дезоксирибонуклеиновой кислоты достоверно не превышает вероятность аналогичного разрыва в той же молекуле, содержащей только атомы протия ( $P'/P_0 < 1$ ).

### **Теоретическое исследование влияния единичных замен протия на дейтерий в водородных связях органической молекулы на изменение ее механических параметров**

Будем считать, что замена протия, образующего водородную связь в парах оснований, на дейтерий изменяет ее величину в  $k^D$  раз. Таким образом, значение величины, характеризующей упругие свойства водородной связи в паре А-Т, будет принимать значения  $k_{12}$ , если обе связи образованы протием,  $k_{12}(k^D+1)/2$  и  $k_{12}k^D$ , если одна или две связи образованы дейтерием. Соответственно, в паре С-Г эта величина будет принимать значения  $k_{12}$ , если все три связи образованы протием,  $k_{12}(k^D+2)/3$ ,  $k_{12}(2k^D+1)/3$  и  $k_{12}k^D$ , если одна, две или три связи образованы дейтерием.

Пусть  $E_{кр}^H$  – критическое значение потенциальной энергии, превышение которого приводит к разрыву в паре оснований со всеми протиевыми связями; тогда критическое значение для пары, в которой хотя бы одна протиевая связь заменена дейтериевой, будем принимать равным  $E_{кр}^D = k^D \cdot E_{кр}^H$ .

Изменением массы (а значит, и момента инерции) азотистых оснований, к которым приводит замена протия, образующего водородную связь в парах оснований, на дейтерий, будем пренебрегать. Значение коэффициента  $k^D = 1,05$  выбиралось с учетом того, что дейтериевая связь на 5 % прочнее водородной.

### **Влияние на возникновение ОС единичных замен протия на дейтерий**

Для молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты дрозофилы  $n = 5000$ , количество водородных связей  $N = 12256$ , по две в паре А-Т, по три в паре С-Г, значения коэффициентов уравнений, описывающих поведение рассматриваемой механической системы, взяты из работы, внешнее периодическое воздействие описывается функцией  $F_0 \cos \omega t$ , где  $F_0 = 0,526 \cdot 10^{-22}$  Дж,  $\omega = 0,4 \cdot 10^{12}$  с<sup>-1</sup>.

При  $p^D = 1,56 \cdot 10^{-4}$  значения  $p_0 \approx 0,147772$ ,  $p_1 \approx 0,282575$ ,  $p_2+p_3+\dots+p_N \approx 0,569653$ . Большое количество комбинаций дейтериевых связей при  $l \geq 2$  требует значительных вычислительных ресурсов для вычисления величин  $P_l$ . Поэтому, несмотря на то что вероятность  $p_2+p_3+\dots+p_N$  образования в молекуле дезоксирибонуклеиновой кислоты дрожофилы более одной дейтериевой связи  $\approx 0,569653$ , мы ограничимся рассмотрением влияния на возникновение ОС единичных замен протия на дейтерий.

В таблице 7 приведены значения  $P_0$ ,  $P_1$ ,  $P_0/P_1$ , вычисленные при  $T = 1,0 \cdot 10^{-10}$  с,  $\tau = 0,001 \cdot 10^{-10}$  с для различных значений  $E_{кр}^H$ . Видно, что вероятности  $P_0$  и  $P_1$  монотонно убывают с ростом энергии разрыва  $E_{кр}^H$ . Изменение величины  $P_0/P_1$  показывает, что даже единичные замены протия на дейтерий влияют на вероятность возникновения ОС, как уменьшая, так и увеличивая её для различных значений  $E_{кр}^H$ .

Таблица 7 – Значения  $P_0$ ,  $P_1$  и  $P_0/P_1$ , вычисленные при  $T = 1,0 \cdot 10^{-10}$  с,  $\tau = 0,001 \cdot 10^{-10}$  с для различных значений  $E_{кр}^H$

$E_{кр}^H \cdot 10^{-22}$ Н·м	$P_0$	$P_1$	$P_0/P_1$
0,200	0,0606	0,0601	1,008
0,220	0,0482	0,0485	0,993
0,240	0,0358	0,0361	0,992
0,260	0,0297	0,0298	0,996
0,280	0,0217	0,0221	0,982
0,300	0,0147	0,0146	1,007
0,320	0,0077	0,0077	1,000

Из таблицы 7 видно, что вероятность  $P_0$  возникновения ОС в молекуле дезоксирибонуклеиновой кислоты, у которой все связи протиевые, нелинейно зависит от значений энергии разрыва  $E_{кр}^H$ . При этом наличие атома дейтерия увеличивает вероятность разрыва связи между комплементарными азотистыми основаниями на 0,22-0,60 %, что подтверждает влияние единичных замен протия на дейтерий на изменение вероятности возникновения ОС в молекуле дезоксирибонуклеиновой кислоты.

Наличие атома дейтерия в водородных связях между парами азотистых оснований увеличивает вероятность разрыва связи между комплементарными азотистыми основаниями на 0,22-0,60 %. Таким образом, присутствие дейтерия в последовательности нуклеотидов может приводить - в зависимости от значения энергии разрыва водородной связи - как к увеличению, так и уменьшению вероятности возникновения открытых состояний. Кроме того, участие атомов дейтерия в образовании водородных связей двойных спиралей молекул дезоксирибонуклеиновой кислоты может приводить к изменению времени передачи генетической информации, чем можно объяснить влияние даже небольших изменений концентрации дейтерия в среде на метаболические процессы в гетерогенных системах.

## Исследование закономерностей влияния концентрации дейтерия на возникновение областей с разорванными водородными связями в органической молекуле

Для исследования влияния  $^2\text{H}/^1\text{H}$  обмена на возникновение зон открытых состояний выбирались несколько точек локализации дейтерия, приводящие к наибольшим отличиям вероятности возникновения открытых состояний по сравнению с молекулой дезоксирибонуклеиновой кислоты, не содержащей атомов дейтерия.

Задачу 1-8 решали методом Рунге–Кутта 4-го порядка при  $T = 2,0 \times 10^{-10}\text{с}$ ,  $\tau = 0,00000625 \cdot 10^{-10}\text{с}$ . На рисунке 12 в качестве примера приведена картина возникновения и исчезновения открытых состояний в гене, кодирующем интерферон альфа 17 при  $E_{\text{кр}}^{\text{H}} = 270 \times 10^{-25}\text{Н}\cdot\text{м}$  при отсутствии атомов дейтерия. Участки открытых состояний выделены черным цветом.

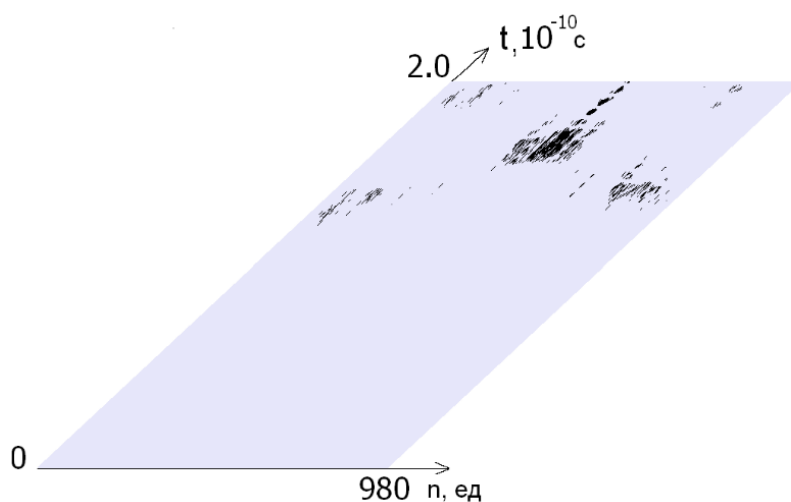


Рис. 12 – Динамика открытых состояний в гене, кодирующем интерферон альфа 17 при  $E_{\text{кр}}^{\text{H}} = 270 \times 10^{-25}\text{Н}\cdot\text{м}$ .

На рисунке 13 для  $E_{\text{кр}}^{\text{H}} = 270 \times 10^{-25}\text{Н}\cdot\text{м}$  приведен графики зависимости от длины пузырька денатурации  $l$  вероятности  $p_l$  возникновения пузырей длиной не меньше  $l$ . Жирной линией изображены графики для молекулы, содержащей только водородные связи, тонкими линиями – для молекул с единичной заменой водородной связи на дейтериевую. Цифрой 1 выделены графики, соответствующие локализации атома дейтерия в 20-й паре оснований, цифрой 2 – в 353-й, цифрой 3 – в 376-й паре оснований молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты.

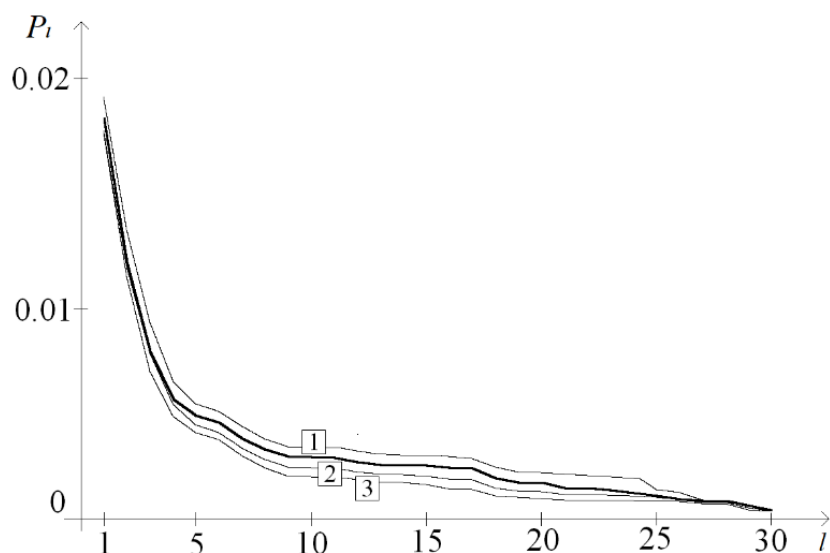


Рис. 13 – Зависимости от  $l$  вероятности  $P_l$  возникновения пузырей длиной не меньше  $l$  для  $E_{кр}^H = 270 \times 10^{-25}$  Н·м.

Влияние  ${}^2\text{H}/{}^1\text{H}$  обмена на вероятность образования зон открытых состояний характеризуется величиной  $P_0/P_i$ . Вычислено, что при  $E_{кр} = 270 \times 10^{-25}$  Н·м величина  $P_0/P_{376} = 1,016$  для вероятности возникновения открытых состояний и  $P_0/P_{376} = 0,644$  для вероятности возникновения пузырей длины 16, т.е. локализация атома дейтерия в 376-й паре оснований приводит к уменьшению вероятности возникновения открытых состояний и к увеличению вероятности возникновения пузырей длины 16.

Таким образом,  ${}^2\text{H}/{}^1\text{H}$  обмен в парах азотистых оснований по-разному влияет образование зон открытых состояний, причем это влияние на образование пузырей определенной длины более значительное, чем на образование открытых состояний в целом.

**В Главе 4 представлены результаты физико-математических основ новой теории, объясняющей процессы изменения энергии химической связи между парами атомов стабильных изотопов**

Нами была обнаружена следующая закономерность: возникновение изотопных эффектов в гетерогенных системах наблюдается при наличии химических связей между атомами, у которых имеется суммарное преобладание нейтронов над протонами, выражаемое нечетными положительными числами. В качестве одного из возможных механизмов воздействия изотопного состава среды на функциональную активность гетерогенных систем, была выдвинута гипотеза о том, что это влияние связано с изменением химической связи при вариации изотопного состава и изменением энергии, соответствующей валентной связи. Изменение энергии химической связи можно объяснить с помощью нескольких факторов, описанных ниже.

Рассмотрим два атома, расположенные на равновесном расстоянии  $a$  и связанные ковалентной связью. Локализованное состояние электрона в атомах



имеет волновые функции с экспоненциальной асимптотикой в виде затухающей экспоненты. В месте локализации электронов, потенциал, созданный атомными остовами, расположенными на концах связи, можно представить в виде суперпозиции кулоновских потенциалов атомных остовов, т.е., сферически симметричных заполненных внутренних электронных оболочек и ядер, и экспоненциально спадающих потенциалов, обусловленных асимптотиками волновых функций внешних электронов.

$$V(r) = \frac{U_1 e^2}{r} + e^2 \frac{\exp(-\kappa r)}{r} \quad (29)$$

где  $\kappa$  – величина, обратная радиусу атома.

В вышеприведенной формуле в месте расположения валентных электронов можно пренебречь вторым слагаемым и говорить о том, что первый атом создает в месте расположения валентных электронов потенциал  $V_1(r) = \frac{U_1 e^2}{r}$ , а второй атом создает в месте расположения валентных электронов потенциал  $V_2(r) = \frac{U_2 e^2}{|a-r|}$ , как следствие, потенциал в месте расположения валентных электронов можно выбрать в виде:

$$U(r) = \frac{U_1 e^2}{r} + \frac{U_2 e^2}{a-r}, \quad 0 \leq r \leq a \quad (30)$$

где, с целью упрощения, модуль разности векторов  $|a-r|$  заменен на  $a-r$  т.е., трехмерная химическая связь заменена на одномерную. Будем считать, что подобная замена допустима, так как потенциал (1) является эмпирическим. В вышеописанных формулах  $U_1, U_2$  – безразмерные константы, имеющие смысл зарядов атомных остовов в единицах, заряда электрона  $e$ .  $r, a-r$  – расстояния от валентного электрона до 1-го и 2-го атомных остовов. Для расчета межатомных взаимодействий чаще всего используют потенциал Леннарда-Джонса, который сильно усложняет расчеты, в связи с чем, был выбран потенциал (30).

Валентные электроны располагаются таким образом, что их потенциальная энергия взаимодействия с атомными остовами минимальна. Расстояние, на котором находится этот минимум энергии находится из формулы:

$$\frac{dU}{dr} = 0 \quad (31)$$

Минимум энергии взаимодействия электрона с атомными остовами расположен на прямой, соединяющей атомные остовы 1 и 2, что отвечает представлению о локализованной валентной связи. Подставляя (31) в (30), получаем:

$$\frac{U_1 e^2}{r^2} = \frac{U_2 e^2}{(a-r)^2}. \quad (32)$$

Решаем это уравнение относительно искомого равновесного расстояния  $r_0$ , на первом этапе получаем:

$$(a - r) = \frac{r\sqrt{U_2}}{\sqrt{U_1}}, \quad (33)$$

$$\sqrt{U_1} = \frac{r\sqrt{U_1}}{a} + \frac{r\sqrt{U_2}}{a} \quad (34)$$

откуда расстояние, на котором находится валентный электрон от атома номер 1 равно

$$r_0 = a \frac{\sqrt{U_1}}{\sqrt{U_1} + \sqrt{U_2}}. \quad (35)$$

Аналогично выражению (35), расстояние на котором находится валентный электрон от атома номер 2, равно:

$$a - r_0 = \frac{\sqrt{U_2}}{\sqrt{U_1} + \sqrt{U_2}} \quad (36)$$

При этом, энергия валентного электрона в равновесном положении равна:

$$\begin{aligned} U(r) &= e^2 \left( \frac{U_1}{r} + \frac{U_2}{a-r} \right) \\ U'(r) &= \frac{U_2 e^2}{(a-r)^2} = \frac{U_1 e^2}{r^2} \\ (a-r)\sqrt{U_1} &= r\sqrt{U_2} \\ \frac{r}{a} &= \frac{\sqrt{U_1}}{\sqrt{U_1} + \sqrt{U_2}} \\ a-r &= a \frac{\sqrt{U_2}}{\sqrt{U_1} + \sqrt{U_2}} \\ U_{min} &= \frac{U_1 e^2}{a\sqrt{U_1}} (\sqrt{U_1} + \sqrt{U_2}) + \frac{U_2 e^2}{a\sqrt{U_2}} (\sqrt{U_1} + \sqrt{U_2}) = \\ &= \frac{\sqrt{U_1} e^2}{a} (\sqrt{U_1} + \sqrt{U_2}) + \frac{\sqrt{U_2} e^2}{a} (\sqrt{U_1} + \sqrt{U_2}) = \\ &= \frac{e^2}{a} (\sqrt{U_1} + \sqrt{U_2})^2 \end{aligned} \quad (37)$$

При вычислении энергии взаимодействия электрона с атомными остовами мы можем оценить химическую активность соединения, определяемую равновесным положением электрона, кроме того, важно отметить, что химическая активность валентной связи определяется не только взаимным расположением атомов один и два, но и взаимодействием атомных остовов с парой валентных электронов. Таким образом, чем ниже энергия, тем

менее активна химическая связь и тем больше внешняя энергия необходима для активации ковалентной химической связи.

На энергию химической связи и расстояние между атомами воздействует несколько факторов:

1. Так как кулоновское взаимодействие валентных электронов незначительно зависит от изотопного состава химических элементов, поправки, связанные с энергией кулоновского взаимодействия валентных электронов в данной работе не рассматриваются;

2. Аналогично, взаимодействие магнитных моментов валентных электронов также слабо зависит от изотопного состава соединения, поэтому в данном исследовании не рассматривается;

3. Взаимодействие магнитных моментов валентных электронов с магнитными моментами ядер атомов, которое в значительной степени определяется изотопным составом, поскольку для разных изотопов одного и того же химического элемента магнитные моменты ядер атомов могут отличаться весьма значительно. Магнитный момент ядра атома связан с его спином гиромагнитным отношением, поэтому магнитные моменты ядер атомов пропорциональны их спинам. Данные эффекты взаимодействия будут нами учитываться, так как валентные электроны взаимодействуют с магнитными моментами обоих атомов, образующих химическую связь, поэтому изменение любого из них приводит к изменению энергии химической связи;

4. Так же, в данной работе учитывается взаимодействие магнитных моментов ядер атомов, приводящее к изменению расстояния между ними;

5. Тепловые колебания способны вызвать изменение расстояния между атомами. Допустим, что колебания происходят вблизи положения равновесия по гармоническому закону с частотой  $\omega$ , определяемой параметрами потенциальной ямы, в которой находятся атомы, т.е. в конечном счете параметрами межатомных взаимодействий, как следствие, амплитуда тепловых колебаний атомов будет зависеть только от их массы и температуры.

Необходимо отметить, что интенсивность проявления изотопных эффектов может изменяться в зависимости от их концентрации: при высоких концентрациях потенциально резонансных изотопов ( $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$  и другие) преимущественно реализуются их термодинамические и кинетические эффекты, тогда как при низких концентрациях этих же изотопов существует вероятность возникновения нейтронного эффекта, позволяющего дополнительно реализовывать туннелирование, что приводит к появлению аномальных (или парадоксальных) изотопных эффектов в одних и тех же химических реакциях.

**В Главе 5 описаны результаты практическое применение методов модификации изотопного состава жидких сред**

**Способ и методика для определения концентрации  $^2\text{H}$ ,  $^{17}\text{O}$  и  $^{13}\text{C}$  в жидких средах на импульсном ЯМР-спектрометре.**

Для контроля изотопного состава среды при проведении экспериментальных исследований необходимо было разработать способ определения концентрации стабильных изотопов в жидких средах.

В работе использовали прибор ЯМР фурье-спектрометр 400 МГц (FT NMR SYSTEM модели JNM-ECA 400), с датчиком 40TH5AT/FG2, который имел следующие характеристики: индукция постоянного магнитного поля равная 9,389766 Тл; диапазон частот от 10 до 400 МГц, с шагом 0,01 Гц; резонансная частота ядер  $^2\text{D}$  равна 61,37 МГц (настраивается прибором); чувствительность для  $^1\text{H}$ :  $\geq 220$  (для 0,1 % раствора этилбензола в дейтерохлороформе); чувствительность для  $^{13}\text{C}$ :  $\geq 170$  (для 10 % раствора этилбензола в дейтерохлороформе); дрейф постоянного магнитного поля: менее 4 Гц/час; ширина  $^1\text{H}$  ЯМР сигнала на полувысоте: не более 0,45 Гц (для 0,1 % раствора этилбензола в дейтерохлороформе).

Для исследуемого образца использовали откалиброванную основную ЯМР-ампулу диаметром  $4,97 \pm 0,013$  мм и длиной 178 мм. В неё помещали исследуемое на изотопный состав вещество. Также имелась откалиброванная внутренняя ЯМР-ампула (коаксиальный внешний стандарт) с длиной концевой капилляра 32 мм и его ёмкостью 40 мкл, которая являлась вставкой в основную ЯМР ампулу и содержала в себе вещество – эталон с такой же как у определяемого вещества молекулярной структурой, но известным изотопным составом. Внутренняя ЯМР-ампула содержала растворённый лантаноидный сдвигающий реагент (ЛСР), трифторметансульфонат европия (III), Sigma Aldrich, безводный и водорастворимый, благодаря которому ЯМР спектр вещества внутренней ампулы был смещён относительно определяемого вещества из основной ампулы, что позволяло произвести интегрирование отдельных сигналов спектра друг относительно друга.

Для измерений на ядрах  $^2\text{H}$  нами подобраны оптимальные значения: усиление 60; смещение 5 м.д.; развёртка 10 м.д.; время наблюдения спада свободной индукции 6 сек; число сканирований 256; релаксационная задержка  $10 \cdot T_1(\text{D}_2\text{O}) \geq 7$  сек; температура внутри резонатора 25 °С.

Выбор в качестве ЛСР именно соединения европия (III) из всех лантаноидов обусловлен тем, что при достаточном сдвигающем эффекте  $\text{Eu}^{3+}$ , влияние на времена спин-решёточной и спин-спиновой ядерной релаксации невелики, относительно других соединений редкоземельных элементов. Это объясняется тем, что для  $\text{Eu}^{3+}$  основное электронное состояние диамагнитно (терм  $^7F_0$ ), а парамагнетизм возникает лишь за счёт возбуждённого состояния  $^7F_1$ . Вследствие этого, времена спин-решёточной и спин-спиновой электронной релаксации  $T_{1e}$  и  $T_{2e}$  крайне короткие и составляют порядок  $10^{-12}$  -  $10^{-13}$  секунд. А, например, ионы гадолиния  $\text{Gd}^{3+}$  и  $\text{Eu}^{2+}$ , уширяющие линии ЯМР, имеют порядок величин электронной релаксации  $10^{-8}$  -  $10^{-9}$  секунд, представляя собой хорошие ЯМР релаксанты, так как их основное состояние  $^8S_{7/2}$ . У такого терма величина полного углового момента определяется только спином, так как орбитальный момент равен нулю, а, следовательно, при таких условиях они не взаимодействуют с электрическим полем, то есть эффект

Штарка не проявляется, поэтому время релаксации электронного спина  $Gd^{3+}$  и  $Eu^{2+}$  будет намного больше, чем у  $Eu^{3+}$ .

Для нахождения оптимальной концентрации трифторметансульфоната европия (III) в эталонном образце, содержащем воду, нами была изучена концентрационная зависимость соли европия на индуцированный парамагнитный сдвиг ядер дейтерия, входящих в состав молекул воды.

При этом, готовили серию водных растворов, содержащих 0,100 моль/л, 0,050 моль/л, 0,020 моль/л, 0,010 моль/л, 0,005 моль/л, 0,001 моль/л сдвигающего реагента (трифторметансульфоната европия (III)).

Результаты полученных спектров дейтерия приготовленных растворов, представленные на рисунке 14, показывают заметное смещение сигнала ЯМР в зависимости от концентрации ионов  $Eu^{3+}$  в полутяжёлой воде. Это обусловлено наличием сильного псевдоконтактного (диполь-дипольного) взаимодействия ионов  $Eu^{3+}$  с атомами дейтерия. В ЯМР спектрах на ядрах дейтерия наблюдается два разнесённых по шкале химических сдвигов ЯМР сигналов – от дейтерия воды с растворённым в ней ЛСР (трифторметансульфоната европия (III)), которая находится во внутренней вставке в ампулу и от дейтерия исследуемой воды, находящейся в самой ампуле.

Изменяя процентное содержание дейтерия воды, от природного составляющего около 0,015% до содержащегося в тяжёлой воде 98% дейтерия, нами было, показано, что парамагнитный сдвиг одинаков для всего диапазона концентраций дейтерия и зависит только от концентрации ионов  $Eu^{3+}$ .

На рисунке 14 представлена зависимость парамагнитного химического сдвига ядер дейтерия (ДНО) от концентрации ионов  $Eu^{3+}$  в растворе. Рисунок показывает линейный характер зависимости на всём диапазоне концентраций парамагнитного иона европия (III). Таким образом, по калибровочной прямой рисунка 15 можно определить оптимальную концентрацию трифторметансульфоната европия (III) для эталонного образца. На рисунке 16 представлен пример ЯМР спектра воды.

При определении изотопного соотношения  $^2H/^1H$  в исследуемом образце необходимо, чтобы содержание дейтерия воды в эталонном образце воды соответствовало исследуемому диапазону концентраций  $^2H$  измеряемого объекта. Нами для последующих количественных экспериментов по определению изотопного соотношения  $^2H/^1H$  в воде, водных растворах и в биологических жидкостях была взята оптимальная для целей данного исследования величина концентрации  $Eu^{3+}$  в эталонном образце воды, которая составляла  $0,045 \pm 0,005$  моль/л.

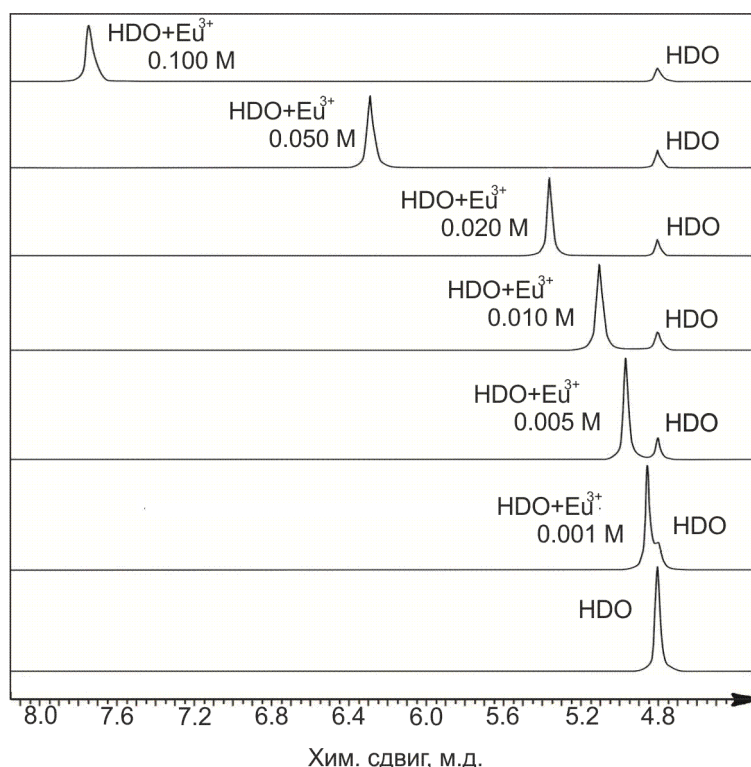


Рис. 14 – ЯМР спектры растворов, содержащих 0,100 моль/л, 0,050 моль/л, 0,020 моль/л, 0,010 моль/л, 0,005 моль/л, 0,001 моль/л сдвигающего реагента трифторметансульфоната европия (III)

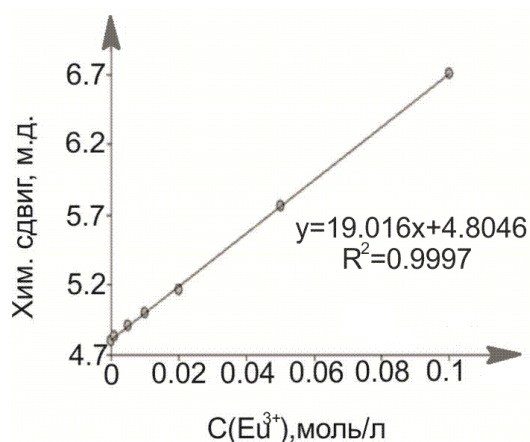


Рис. 15 – Зависимость парамагнитного химического сдвига ядер дейтерия от концентрации ионов Eu<sup>3+</sup> в растворе

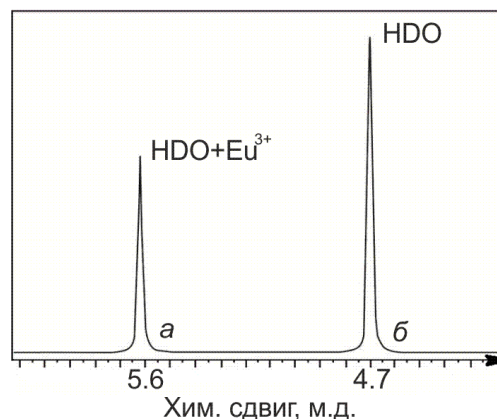


Рис. 16 – Пример ЯМР спектра воды. Сигнал дейтерия в исследуемом образце воды (б), относительно эталона со сдвигающим реагентом (а)

Для метода определения отношения <sup>17</sup>O/<sup>16</sup>O во внутреннюю ЯМР-ампулу помещали образец воды с содержанием ЛСР (CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Eu равным (0,120±0,005) моль/л, при этом содержание изотопа кислорода <sup>17</sup>O воды в данном растворе должно соответствовать исследуемому диапазону концентраций изотопа кислорода <sup>17</sup>O измеряемого объекта. А для метода определения отношения <sup>2</sup>H/<sup>1</sup>H во внутреннюю ЯМР-ампулу помещали образец воды с содержанием (CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Eu равным (0,045±0,005) моль/л, при

этом содержание дейтерия воды в данном растворе должно соответствовать исследуемому диапазону концентраций дейтерия измеряемого объекта.

Все эксперименты в рамках серии образцов, включая калибровочные проводили в одинаковых условиях проведения ЯМР измерений и с одинаковыми настройками прибора. Для измерений на ядрах  $^{17}\text{O}$  нами были подобраны оптимальные параметры: усиление 90; смещение (-10) м.д.; развёртка 80 м.д.; время наблюдения спада свободной индукции 60 мс; число сканирований 10000; релаксационная задержка  $10 \cdot T_1(\text{H}_2^{17}\text{O}) \geq 0,1$  сек; температура внутри резонатора 25 °С.

Кроме того, было установлено, что имеется прямая взаимосвязь между интенсивностями сигналов  $^1\text{H}$  ЯМР метильных и метиленовых протонов этанола и их боковыми сателлитами, и этот подход может применяться для экспрессной оценки изотопного соотношения  $^{12}\text{C}/^{13}\text{C}$  в водных спиртосодержащих системах (процесс регистрации спектров  $^1\text{H}$  ЯМР и их обработки занимает около 10 минут).

### **Исследование и разработка электрохимического способа снижения концентрации дейтерия в жидких средах, создание экспериментальной установки.**

Для проведения экспериментальных исследований влияния модификации изотопного  $^2\text{H}/^1\text{H}$  состава среды на гетерогенные системы необходимо было разработать установку, позволяющую снижать содержание дейтерия в воде.

При создании электрохимической установки для получения воды с пониженным содержанием тяжелых изотопов водорода одной из основных целей являлось повышение эффективности способа, то есть увеличение степени разделения изотопов водорода за одну стадию, а также удешевление способа за счет использования в электролизере наиболее дешевых электродных материалов.

Результатом решения этих задач стал проект установки по получению обедненной дейтерием воды, которая включает электролизер, адсорбер-осушитель электролизных газов, преобразователь электролизных газов в воду, выполненный в виде реактора-конденсатора и емкость-сборник обедненной дейтерием воды (рисунок 17). При этом электролизер выполнен в виде максимально эффективной фильтрпрессной конструкции с биполярными электродами без разделения электродных пространств, что позволяет снизить внутреннее сопротивление электролизера и повысить эффективность процесса электролиза. В качестве электродного материала использовали никелевые пластины (коэффициент разделения никеля составляет 2,9). Реактор выполнен в виде прямоточного водяного холодильника из нержавеющей стали. Таким образом, реакторная часть установки состоит из горелки, в которую поступает газ из электролизера через систему гидрозатворов. Пламя горелки направлено в холодильник, изготовленный из нержавеющей стали.

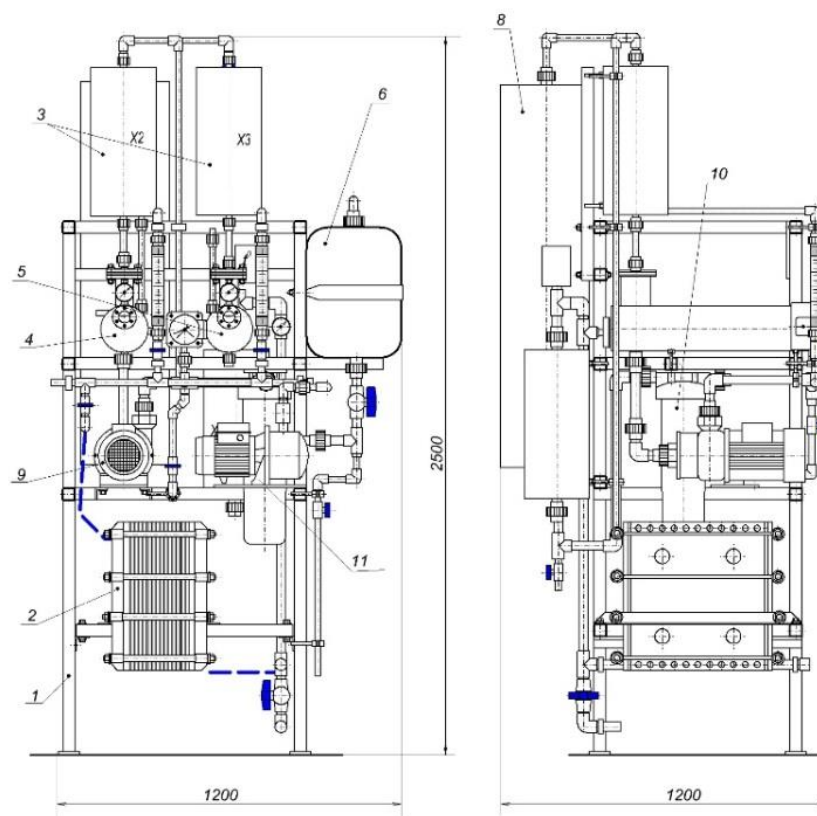


Рис. 17 – Общий вид установки «ЛВ-2/1».

1 - стойка; 2 - электролизер; 3 - теплообменники; 4 - пеноотделитель; 5 - гидрозатвор; 6 – технологическая емкость; 8 –реактор; 9 – насос контура электролиза; 10 – фильтр; 11 – насос контура охлаждения.

Установка «ЛВ-2/1» включает в себя контур охлаждения, контур электролиза, реакторную часть и блок электропитания с панелью управления и приборами контроля. Контур охлаждения включает в себя теплообменник, радиатор с вентилятором и циркуляционный насос. Контур электролиза включает в себя электролизер, пеноотделитель и гидрозатвор.

Охлаждение происходит за счет циркуляции холодной воды через холодильник. Проведенные испытания показали, что при прямоточном реакторе не все пары успевают конденсироваться в холодильнике. Поэтому было принято решение сделать гидрозатвор, через который бы не проходили пары воды из холодильника. После запуска установки по получению воды с пониженным содержанием дейтерия, происходит постепенное наполнение гидрозатвора холодильника легкой водой. После заполнения гидрозатвора, установка выходит на рабочий режим. Производительность по выходной воде с пониженным содержанием дейтерия (50 ppm или –679 ‰) составляет 3 л/ч, максимальная потребляемая мощность: 25 кВт.

**Оценка влияния среды с различным изотопным  $^2\text{H}/^1\text{H}$  составом на возникновение одонитевых разрывов дезоксирибонуклеиновой кислоты.**



Повышенные относительно природного уровня концентрации дейтерия во внутри- и внеклеточном пространстве оказывают влияние как на молекулярную динамику дезоксирибонуклеиновой кислоты, так и количество спонтанных мутаций. Характер эффектов, вызываемых обедненной дейтерием водой (ОДВ) позволяет предположить, что один из путей ее влияния на организм может реализовываться за счет воздействия на структуры иммунокомпетентных клеток с предотвращением их апоптоза. Поэтому необходимо было исследовать влияние ОДВ на количество однонитевых разрывов дезоксирибонуклеиновой кислоты лимфоцитов. Т.к. увеличение количества однонитевых разрывов при достижении пороговой величины приводит к развитию апоптоза и ослаблению иммунного ответа системы неспецифической защиты.

При инкубации в ОДВ лимфоцитов, количество однонитевых разрывов дезоксирибонуклеиновой кислоты было мало и не зависело от среды инкубирования, составляя  $2,8 \pm 0,3$  %.

Далее, выделенные лимфоциты, инкубировали в 0,9% растворе хлорида натрия, приготовленном на ОДВ  $\delta D = -705\text{‰}$  в присутствии ФНО- $\alpha$  при температуре 25 °С в течение 16 часов. Клетки контрольной группы инкубировали в 0,9% растворе хлорида натрия, приготовленном в воде  $\delta D = -24\text{‰}$ , также в присутствии ФНО- $\alpha$ . ФНО- $\alpha$ , являясь провоспалительным цитокином, вызывает апоптоз лимфоцитов.

По истечении времени инкубации проводили измерения количества однонитевых разрывов дезоксирибонуклеиновой кислоты.

При использовании обычной воды действие ФНО- $\alpha$  приводило к прогрессивному накоплению однонитевых разрывов дезоксирибонуклеиновой кислоты в клетках и составило  $26,4 \pm 2,8\%$ . В сравнении у животных с гнойным воспалением мягких тканей, даже без добавления ФНО- $\alpha$ , количество однонитевых разрывов дезоксирибонуклеиновой кислоты в лимфоцитах уже составляло  $86,2 \pm 6,9\%$ .

При использовании 0,9% раствора хлорида натрия, приготовленного на ОДВ  $\delta D = -705\text{‰}$ , в присутствии ФНО- $\alpha$  количество однонитевых разрывов в лимфоцитах здоровых животных достигало максимума ( $24,3 \pm 2,5\%$ ) через 2 часа инкубации, а затем резко снижалось до  $3,1\% \pm 0,8\%$ . Такое поведение клеток в воде с пониженным содержанием дейтерия, возможно, связано с тем, что наряду с возникновением однонитевых разрывов в клетках активируются системы их репарации, которые ликвидируют возникающие разрывы. ОДВ, скорее всего, делает этот процесс обратимым. Уменьшение количества однонитевых разрывов приводит к снижению готовности клетки к запуску апоптоза, тем самым сохраняется клеточная популяция иммунокомпетентных клеток и адекватный иммунный ответ, происходит разрыв порочного круга.

Таким образом, в ходе выполнения эксперимента показано, что ОДВ активирует репарирующие системы иммунокомпетентных клеток, а также может являться ингибитором их апоптоза.

## **Влияние изотопного состава среды на выход биомассы *Rhodococcus erythropolis***

Обнаружена зависимость влияния изотопного состава воды на концентрацию клеточной биомассы нефтеокисляющей актинобактерии *Rhodococcus erythropolis* ВКМ Ас-2017Д при культивировании на жидких питательных средах, в зависимости от условий постановки эксперимента, включающих последовательное использование разных питательных субстратов – сахарозы и гексадекана.

Показано, что при инокуляции клетками *Rhodococcus erythropolis* ВКМ Ас-2017Д, выращенными на средах с сахарозой и содержаниями дейтерия в воде, на которой была приготовлена питательная среда  $\delta D = -371$  и  $\delta D = -544$  ‰, аналогичных по минеральному и изотопному составу сред с гексадеканом, наблюдается увеличение выхода клеточной биомассы на 1,5 мг/л и 2 мг/л по сравнению с контрольным образцом, в котором использовали воду с  $\delta D = -37$  ‰.

### ***Исследование геропротекторного эффекта при потреблении воды со сниженным содержанием дейтерия крысами-самками предстарческого возраста***

Кроме того, установлено, что потребление воды, обедненной дейтерием ( $46 \pm 2$  ppm), в качестве питьевой воды белыми беспородными крысами-самками (20–22 мес.) в течение пяти недель приводило к развитию выраженного геропротекторного эффекта, проявляющегося в появлении признаков восстановления эстрального цикла, а также в улучшении состояния шерсти по сравнению с такими же характеристиками животных, получавших питьевую воду с содержанием дейтерия 150 ppm.

### **В конце диссертации сформулированы Результаты и Выводы:**

1. Разработана физико-математическая модель молекулярной динамики дезоксирибонуклеиновой кислоты с учетом энергии разрыва водородных связей и возможностью возникновения деформированных водородных связей между парами комплементарных маятников. Данная модель позволяет учитывать неоднородность последовательности пар нуклеотидов, энергию водородных связей между парами азотистых оснований, взаимодействие с окружающей средой, возникновение открытых состояний, позволяет заменять атом водорода на дейтерий в водородных связях между парами оснований.

2. Установлено, что при периодическом внешнем воздействии ( $F_0 = 0,526 \cdot 10^{-22}$  Н·м,  $\omega = 0,4 \cdot 10^{12}$  с<sup>-1</sup>) на молекулу дезоксирибонуклеиновой кислоты возможно появление открытых состояний между парами азотистых оснований и восстановление их закрытой структуры. При наличии единичных <sup>2</sup>H/<sup>1</sup>H замен в водородных связях, в нормальных условиях, энергии разрыва связей  $E_{кр}^H$  в диапазоне от  $0,2 \cdot 10^{-22}$  Н·м до  $0,32 \cdot 10^{-22}$  Н·м вероятность разрыва связи между комплементарными азотистыми основаниями увеличивается на 0,22-0,60%.

3. Впервые обнаружена следующая закономерность – изотопные эффекты в органических системах могут возникать в случаях образования

химических связей между стабильными изотопами при суммарном количестве нейтронов больше, чем протонов на нечетное число, т.е. при наличии в системе нечетного числа (от 1 до 7) нескомпенсированных нейтронов.

4. Установлена следующая закономерность – частота и амплитуда собственных колебаний органической молекулы, состоящей из двух цепочек упорядоченных ансамблей взаимодействующих маятников, при внешних периодических воздействиях с частотой в диапазоне от  $0,4 \cdot 10^6 \text{ c}^{-1}$  до  $0,4 \cdot 10^{12} \text{ c}^{-1}$ , зависит от специфичной последовательности маятников.

5. Установлена следующая закономерность – при увеличении параметров модели, характеризующих вязкость среды в 4 раза относительно нормального уровня, происходит стабилизация угловых колебаний ансамблей взаимодействующих маятников в модели дезоксирибонуклеиновой кислоты в диапазоне времени  $[0; 0,5 \cdot 10^{-9} \text{ с}]$ , а уменьшение параметров вязкости среды в 10 раз приводит к увеличению скорости угловых отклонений маятников и деформации цепочек молекулы в диапазоне времени  $[0; 6 \cdot 10^{-9} \text{ с}]$ .

6. Установлено, что возникновение областей с деформированными водородными связями между парами азотистых оснований двухцепочечной молекулы зависит от локализации, времени воздействия и величины внешнего торсионного момента, лежащего в диапазоне от 13 до 21 пН·нм. Результаты моделирования показали, что значения торсионного момента, необходимого для возникновения зон открытых состояний в некоторых случаях близки к экспериментально измеренным ( $11 \pm 4 \text{ пН} \cdot \text{нм}$ ).

7. Установлено, что за счет попадания атома дейтерия в водородные связи между парами азотистых оснований изменяется величина критической энергии разрыва водородных связей по всей длине гена. Для гена, кодирующего интерферон alpha 17, уже при значении критической энергии разрыва связей равной  $0,358 \cdot 10^{-22} \text{ Н} \cdot \text{м}$  еще наблюдается ненулевая вероятность возникновения ОС при отсутствии дейтерия в молекуле, а при значении энергии разрыва водородной связи  $0,359 \cdot 10^{-22} \text{ Н} \cdot \text{м}$  и более эта вероятность равна нулю. В то же время при наличии хотя бы одного атома дейтерия в молекуле ненулевая вероятность возникновения ОС наблюдается даже при значении энергии разрыва водородной связи  $0,369 \cdot 10^{-22} \text{ Н} \cdot \text{м}$ , и лишь при значении  $0,370 \cdot 10^{-22} \text{ Н} \cdot \text{м}$  и более эта вероятность становится равной нулю.

8. Разработан программный комплекс для расчета влияния  $^2\text{H}/^1\text{H}$  соотношения на вероятность возникновения разрывов водородных связей между парами азотистых оснований двухцепочечной молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты (Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ №2019667043).

9. Показано, что при содержании дейтерия в среде  $\delta\text{D} = -371$  и  $\delta\text{D} = -544 \text{ ‰}$ , наблюдается увеличение выхода клеточной биомассы *Rhodococcus erythropolis* ВКМ Ас-2017Д на 1,5 мг/л и 2 мг/л по сравнению с контрольным образцом, в котором использовали воду с  $\delta\text{D} = -37 \text{ ‰}$ .

10. Разработана и создана высокоэффективная установка для производства обедненной по дейтерию воды, позволяющая стабильно получать воду с содержанием дейтерия  $\delta D = -679\text{‰}$  (50 ppm).

11. Разработан новый метод количественного определения  $^2\text{H}$  в диапазоне концентраций дейтерия от 30 ppm до 98 % с помощью ЯМР спектроскопии и применением лантаноидного сдвигающего реагента, добавляемого в зонд в качестве внешнего ЯМР стандарта, относительно которого проводится измерение. Данный подход позволяет значительно упростить и ускорить выполнение эксперимента по изотопному составу веществ.

### Основные публикации по теме диссертации

*Статьи в изданиях, входящих в перечень ВАК и индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science*

1. Лысак Д.А., Маринин А.А., Джимаков С.С. Исследование молекулярной структуры электролита на основе раствора  $\text{LiClO}_4$ -этилен карбонат методом ядерного магнитного резонанса // *Известия РАН. Серия физическая*. Том 75. № 12. 2011. С. 1778-1780.

2. Барышев М.Г., Басов А.А., Болотин С.Н., Джимаков С.С., Федосов С.Р., Фролов В.Ю., Кашаев Д.В., Лысак Д.А., Шашков Д.И., Тимаков А.А. Оценка антирадикальной активности воды с модифицированным изотопным составом с помощью ЯМР, ЭПР и масс-спектрологии // *Известия РАН. Серия Физическая*. Т.76., №12., С. 1507-1510.

3. Барышев М.Г., Болотин С.Н., Фролов В.Ю., Джимаков С.С., Пикула А.А., Долгов М.А., Шашков Д.И., Петриев И.С. Способы получения воды с пониженным содержанием дейтерия // *Экологический вестник научных центров ЧЭС*. 2013. №1. С. 13-17.

4. Джимаков С.С., Басов А.А., Копытов Г.Ф., Кашаев Д.В., Соколов М.Е., Арцыбашева О.М., Шарапов К.С., Барышев М.Г. Применение ЯМР-спектроскопии для определения низких концентраций нерадиоактивных изотопов в жидких средах // *Известия высших учебных заведений. Физика*. 2015. Том 58. №7. С. 47-52.

5. Samkov A.A., Dzhimak S.S., Barishev M.G., Volchenko N.N., Khudokormov A.A., Samkova S.M., Karaseva E.V. The effect of water isotopic composition on *Rhodococcus erythropolis* biomass production // *Biophysics*, 2015, Vol. 60. №1. P. 107–112.

6. Джимаков С.С., Басов А.А., Бузько В.Ю., Копытов Г.Ф., Кашаев Д.В., Шашков Д.И., Шлапаков М.С., Барышев М.Г. Определение изотопного соотношения  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  в спиртах различного происхождения с помощью ЯМР-спектроскопии ядер  $^1\text{H}$  // *Известия высших учебных заведений. Физика*. 2016. Том. 59. №10. С. 167-171.

7. Джимаков С.С., Басов А.А., Шашков Д.И., Арцыбашева О.М., Кашаев Д.В., Барышев М.Г. Определение концентраций природного уровня  $^2\text{H}$  в жидких средах с помощью ЯМР спектроскопии // *Ученые записки физического факультета МГУ*. 2017. №6. С. 1760901

8. Drobotenko M.I., Dzhimak S.S., Svidlov A.A., Basov A.A., Lyasota O.M., Baryshev M.G. A mathematical model for basepair opening in a DNA double helix // *Biophysics*. 2018. Vol. 63. № 2. P. 177–182.

9. Dzhimak S.S., Svidlov A.A., Basov A.A., Baryshev M.G., Drobotenko M.I. The effect of single deuterium substitutions for protium in a DNA molecule on the occurrence of open states // *Biophysics*. 2018. Vol. 63. №4. P. 497–500.

10. Джимаков С.С., Дроботенко М.И., Басов А.А., Свидлов А.А., Федулова Л.В., Лясота О.М., Барышев М.Г. Математическое моделирование возникновения открытых состояний в молекуле ДНК в зависимости от концентрации дейтерия в окружающей жидкой среде при разных значениях энергии разрыва водородной связи // *Доклады Академии наук*. 2018. Том 483. № 5. С. 564–566.

11. Basov A., Fedulova L., Vasilevskaya E., Dzhimak S. Possible mechanisms of biological effects observed in living systems during  $^2\text{H}/^1\text{H}$  isotope fractionation and deuterium interactions with other biogenic isotopes // *Molecules*. 2019. Vol. 24 (22). P.4101.
12. Джимаков С.С., Дроботенко М.И., Басов А.А., Свидлов А.А., Барышев М.Г. Математическое моделирование учета открытых состояний в зависимости от  $^2\text{H}/^1\text{H}$  соотношения в двухцепочечной молекуле ДНК // *Математическая биология и биоинформатика*. 2019. Т. 14. № 2. С. 612–624. doi: 10.17537/2019.14.612.
13. Елкина А.А., Яковенко Н.А., Барышев М.Г., Малышко В.В., Лясота О.М., Джимаков С.С. О механизмах, обуславливающих влияние модификации изотопного состава сред на физические параметры гетерогенных систем // *Экологический вестник научных центров ЧЭС*. 2020. Т. 17. №4. С. 33–42. DOI: 10.31429/vestnik-17-4-33-42.
14. Basov A., Drobotenko M., Svidlov A., Gerasimenko E., Malyshko V., Elkina A., Baryshev M., Dzhimak S. Inequality in the frequency of the open states occurrence depends on single  $^2\text{H}/^1\text{H}$  replacement in DNA // *Molecules*. 2020. Vol. 25 (16). P. 3753.
15. Elkina A.A., Tumaev E.N., Basov A.A., Moiseev A.V., Malyshko V.V., Barisheva E.V., Churkina A.V., Dzhimak S.S. The mechanisms of the interaction of stable isotopes with biological objects in the presence of an uncompensated neutron in chemical bonds // *Biophysics*. 2020. Vol. 65, № 5. P. 1034–1040. DOI: 10.1134/S0006350920050048
16. Джимаков С.С., Копытов Г.Ф., Тумаев Е.Н., Исаев В.А., Моисеев А.В., Малышко В.В., Елкина А.А., Барышев М.Г. Влияние на энергию ковалентной связи изотопного состава формирующих ее ядер // *Известия вузов. Физика*. 2020. Т. 63. № 11. С. 81–89.
17. Svidlov A.A., Drobotenko M.I., Basov A.A., Elkina A.A., Gerasimenko E.O., Malyshko V.V., Baryshev M.G., Dzhimak S.S. Influence of the  $^2\text{H}/^1\text{H}$  isotope composition of the water environment on the probability of denaturation bubble formation in a DNA molecule // *Physics of Wave Phenomena*. 2021. Vol. 29. №2. P. 180–185.
18. Svidlov A., Drobotenko M., Basov A., Gerasimenko E., Malyshko V., Elkina A., Baryshev M., Dzhimak S. DNA dynamics under periodic force effects // *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol.22. №15. P. 7873. <https://doi.org/10.3390/ijms22157873>.
19. Елкина А. А., Малышко В. В., Герасименко Е. О., Литвинов Д. А., Голдобин И. Н., Джимаков С. С. Исследование вероятности возникновения пузырьков денатурации при  $^2\text{H}/^1\text{H}$  обмене в молекуле ДНК // *Экологический вестник научных центров ЧЭС*. 2021. Т. 18. №3. С. 46–55. DOI: 10.31429/vestnik-18-3-46-55.
20. Svidlov A., Drobotenko M., Basov A., Gerasimenko E., Elkina A., Baryshev M., Nechipurenko Y., Dzhimak S. Influence of environmental parameters on the stability of the DNA molecule // *Entropy*. 2021. Vol. 23(11). P. 1446.
21. Dzhimak S., Svidlov A., Elkina A., Gerasimenko E., Baryshev M., Drobotenko M. Genesis of open states zones in a DNA molecule depends on the localization and value of the torque // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol.23. №8. P. 4428.

#### Дополнительные публикации

22. Dzhimak S. S., Barishev M. G., Basov A. A., Timakov A. A. Influence of deuterium depleted water on freeze dried tissue isotopic composition and morphofunctional body performance in rats of different generations // *Biophysics*, 2014, Vol. 59. № 4. P. 614–619.
23. Джимаков С.С., Басов А.А., Федуллова Л.В., и др. Определение концентрации дейтерия в биологических жидкостях с помощью ЯМР спектроскопии // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. 2016. Т. 50. № 3. С. 42-47.
24. Джимаков С.С., Басов А.А., Волченко Н.Н., и др. Изменение функциональной активности митохондрий, выделенных из клеток печени крыс, прошедших преадаптацию к сверхнизким концентрациям дейтерия // *Доклады Академии наук*. 2017. Т. 476. № 5. С. 584–587.

25. Dzhimak S.S., Shikhliarova A.I., Zhukova G.V., et al. Some systemic effects of deuterium depleted water on presenile female rats // *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*. 2018. V. 13. №3. P. e83494.

26. Basov A., Fedulova L., Baryshev M., Dzhimak S. Deuterium-depleted water influence on the isotope  $^2\text{H}/^1\text{H}$  regulation in body and individual adaptation // *Nutrients*. 2019. Vol.11(8). P. 1903; doi:10.3390/nu11081903.

27. Dzhimak S.S., Barishev M.G., Vasiliev N.S., Kashaev D.V. Definition dependence of spin-lattice relaxation time of the distilled water on  $^{17}\text{O}$  after its processing electromagnetic field with various parameters // International Symposium and Summer School Nuclear Magnetic Resonance in Condensed Matter St. Petersburg, June-July 2010. P.71

28. Джима́к С.С., Барышев М.Г., Фролов В.Ю., и др. Применение воды с пониженным содержанием изотопов водорода. Электролизный метод получения. Материалы Всероссийской заочной научно-практической конференции «Современные проблемы физики, биофизики и информационных технологий» Краснодар, июнь 2010, с. 63-70.

29. Барышев М.Г., Джима́к С.С., Кашаев Д.В., Шашков Д.И., Лысак Д.А. Исследование влияния остаточного содержания дейтерия в водном растворе NaCl на время спин-спиновой релаксации  $^{23}\text{Na}$  / XIII Всероссийская научная школа-семинар «Физика и применение микроволн» Волны-2011, Звенигород (конференция МГУ), май 2011 г., с. 3-5.

30. Лысак Д.А., Маринин А.А., Джима́к С.С. Исследование молекулярной структуры электролита на основе раствора  $\text{LiClO}_4$ -этилен карбонат методом ядерного магнитного резонанса / XIII Всероссийская научная школа-семинар «Физика и применение микроволн» Волны-2011, Звенигород (конференция МГУ), май 2011 г., с. 42-46.

31. Dzhimak S.S., Barishev M.G., Vasiliev N.S., Kashaev D.V. Research of influence of the deuterium content in water solution NaCl on backs-spin relaxation  $^{23}\text{Na}$  / International Symposium and Summer School Nuclear Magnetic Resonance in Condensed Matter St. Petersburg, June-July 2011. P.58

32. Джима́к С.С., Барышев М.Г., Басов А.А., и др. Оценка антирадикальной активности воды с пониженным содержанием дейтерия с помощью ЯМР и ЭПР спектроскопии/ Тезисы IX Всероссийской конференции с международным участием «Спектроскопия координационных соединений», 13-19 сентября 2012 г., Туапсе. С. 160-161.

33. Барышев М.Г., Басов А.А., Болотин С.Н., Джима́к С.С., Федосов С.Р., Фролов В.Ю., Шашков Д.И. ЭПР спектроскопия свободных радикалов, вызванных воздействием электромагнитного поля // Сборник трудов XIV Всероссийской школы-семинара «Физика и применение микроволн» 20-25 мая 2013 года, г. Москва. С. 2-4.

34. Dzhimak S.S., et al. Antiradical activity of deuterium depleted water // Materiały X Międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji «Naukowa myśl informacyjnej powieki - 2014» Volume 27. Matematyka. Fizyka.: Nauka i studia. 07-15 marca 2014 roku. P. 72-74.

35. Sharapov K.V., Dzhimak S.S., Barishev M.G., et al. Determination of deuterium concentration in the biological fluids using NMR spectroscopy // Biomolecular NMR and related phenomena : 11th meeting Nuclear Magnetic Resonance in Condensed Matter: abstracts of the International Symposium and Summer School. – S. Petersburg: VVM Publishing, 2014. – P. 63.

36. Dzhimak S.S., Artybasheva O.M. Influence of deuterium depleted water on deuterium content in organism and its antioxidant effect // Ninth Annual Conference on the Physics, Chemistry and Biology of Water. Pamporovo, Bulgaria, 9-12.10.2014

37. Dzhimak S.S. Influence of deuterium depleted water on freeze dried tissue isotopic composition and morphofunctional body performance in rats of different generations // The 3rd International Congress on Deuterium Depletion. 07-08.05.2015. Budapest, Hungary.

38. Джима́к С.С., Басов А.А., Арцыбашева О.М., Самков А.А., Барышев М.Г. Влияние низких концентраций дейтерия воды на живые системы // VII Международный конгресс "Слабые и сверхслабые поля и излучения в биологии и медицине" 7-11 сентября 2015 года, г. Санкт-Петербург. С. 40-41.

39. Джимаков С.С., Басов А.А., Барышев М.Г. О влиянии низких концентраций дейтерия воды на живые системы // V Съезд биофизиков России. Ростов-на-Дону. 4–10 октября 2015 года С.356.

40. Джимаков С.С. Влияние изотопов биогенных элементов на живые системы // Научные труды конференции «Физика и экология ЭМИ». 2017. Т.1. С. 20-21.

41. Джимаков С.С., Козин С.В. Влияние низких концентраций дейтерия воды на живые системы // Актуальные вопросы биологической физики и химии. 2017. Т. 2. № 1. С. 134-137.

42. Джимаков С.С., Басов А.А. Возможные механизмы возникновения биологических эффектов в живых системах при фракционировании изотопов // В сборнике: сборник научных трудов VI Съезда биофизиков России. 2019. С. 25-26. Сочи.

43. Dzhimak S.S. Single deuterium substitutions for protium in a DNA molecule changes the possibility of the open states occurrence // The 4rd International Congress on Deuterium Depletion. 17-18.10.2019. Budapest, Hungary.

44. Елкина А.А., Дроботенко М.И., Свидлов А.А., Джимаков С.С. Влияние изотопного состава водного окружения на вероятность возникновения открытых состояний в молекуле ДНК // Сборник трудов 3-ей Всероссийской конференции «Физика водных растворов» 14-15 декабря 2020 г. С. 20

45. Джимаков С.С. Исследование динамики возникновения открытых состояний в молекуле ДНК при обмене нерадиоактивных изотопов азота, кислорода и водорода в азотистых основаниях // В книге: Сборник тезисов Краевой отчетной конференции грантодержателей Кубанского научного фонда. «Кубанский научный фонд». Краснодар, 2021. С. 106-108.

46. Джимаков С.С., Дроботенко М.И., Свидлов А.А., Елкина А.А. Динамика ДНК при периодических силовых воздействиях // В книге: Современная химическая физика на стыке физики, химии и биологии. Сборник тезисов Международной научной конференции. Черноголовка, 2021. С. 351-352.

47. Свидлов А.А., Дроботенко М.И., Елкина А.А., Джимаков С.С. Динамика образования пузырьков денатурации в молекуле ДНК при  $^2\text{H}/^1\text{H}$  обмене // В книге: Современная химическая физика на стыке физики, химии и биологии. Сборник тезисов Международной научной конференции. Черноголовка, 2021. С. 379-380.

48. Джимаков С., Дроботенко М., Елкина А., Свидлов А. Стабильность и динамика молекулы ДНК в зависимости от вязкости водной среды // В книге: Физика водных растворов. Сборник трудов четвертой Всероссийской конференции. Москва, 2021. С. 46.

#### *Патенты*

49. Фролов В.Ю., Барышев М.Г., Джимаков С.С., Ломакина Л.В. Способ получения обедненной дейтерием воды. Заявка: 2013149198/05, 05.11.2013. Патент РФ № 2548442. Опубликовано: 20.04.2015.

50. Барышев М.Г., Кашаев Д.В., Джимаков С.С., Ломакина Л.В., Соколов М.Е., Шлапаков М.С. Способ определения количественного содержания дейтерия в воде и водных растворах, заявка №2014105789 от 17.02.14. Патент РФ № 2558433. Опубликовано: 10.08.2015 Бюл. № 22.

51. Джимаков С.С., Басов А.А., Ломакина Л.В., Елкина А.А., Барышев М.Г. Способ повышения продуктивности микроорганизмов в средах с детерминированным изотопным составом. Заявка №2020113737. Дата подачи 03.04.2020. Патент РФ № 2756473. Опубликовано: 30.09.2021 Бюл. № 28.

#### *Свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ*

52. Дроботенко М.И., Свидлов А.А., Барышев М.Г., Джимаков С.С. Расчет вращательных движений в двухцепочечной молекуле ДНК. Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2017660682. Заявка № 2017617542 от 31.07.2017. Опубликовано: 22.09.2017.

53. Дроботенко М.И., Свидлов А.А., Барышев М.Г., Джимаков С.С. Расчет влияния D/H соотношения на открытые состояния двухцепочечной молекулы ДНК. Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2018662244. Заявка № 2018660258 от 24.09.2018. Опубликовано: 03.10.2018.

54. Дроботенко М.И., Свидлов А.А., Барышев М.Г., Джимаков С.С. Расчет нелинейных возбуждений в молекуле ДНК с учетом D/H-обмена. Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ №2019667043. Опубликовано: 18.12.2019.

55. Джимаков С.С., Свидлов А.А., Барышев М.Г., Дроботенко М.И., Елкина А.А. Расчет вероятности возникновения пузырьков денатурации в молекуле ДНК. Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ №2021618296. Опубликовано: 25.05.2021.

**Работа была поддержана грантами:** Разработка высокоэффективной электрохимической установки на биполярных электродах для получения воды с пониженным содержанием тяжелых изотопов водорода, Госзадание Минобрнауки РФ 2012-2013; Математическое моделирование влияния изотопного D/H обмена на динамику нитей ДНК, грант Президента РФ 2017-2018; РФФИ №19-44-230026 р\_а Математическое моделирование возникновения открытых состояний в молекуле ДНК при изотопном D/H замещении в водородных связях между парами азотистых оснований 2019-2021 гг.; Кубанский научный фонд №МФИ 20.1-134 Исследование динамики возникновения открытых состояний в молекуле ДНК при обмене нерадиоактивных изотопов азота, кислорода и водорода в азотистых основаниях. 2020-2022.

#### Список литературы:

1. Vologodskii, A.; Frank-Kamenetskii, M.D. DNA melting and energetics of the double helix // *Phys. Life Rev.* 2018, Vol.25, P. 1–21.
2. Basu, A.; et al. Measuring DNA mechanics on the genome scale // *Nature*, 2021, Vol.589(7842), P. 462–467.
3. Shigaev, A.S.; Ponomarev, O.A.; Lakhno, V.D. Theoretical and experimental investigations of DNA open states // *Math. Biol. and Bioinform.* 2018, Vol.13(S), P. t162–t267.
4. Basov, A.; et al. Inequality in the frequency of the open states occurrence depends on single  $^2\text{H}/^1\text{H}$  replacement in DNA // *Molecules* 2020, Vol.25(16), P. 3753.
5. Yakushevich, L.V. *Nonlinear physics of DNA*; JohnWiley & Sons: Hoboken, NJ, USA, 2007; 252p.
6. Yakushevich, L.V.; Krasnobaeva, L.A. Forced oscillations of DNA bases // *Biophysics* 2016, Vol. 61, P. 241–250.
7. Ferreira L.A., Uversky V.N., Zaslavsky B.Y. Effects of amino acids on solvent properties of water // *Journal of Molecular Liquids* 2019. Vol. 277, P. 123–131.
8. Ma, J.; Bai, L.; Wang, M.D. Transcription under torsion // *Science*. 2013, Vol. 340(6140), P.1580-1583.
9. Parmon, V.N. On the possibility of observing kinetic isotopic effects in the life cycles of living organisms at ultralow concentrations of deuterium // *Her. Russ. Acad. Sci.* 2015, Vol. 85, P. 170–172.