

На правах рукописи



Лясота Оксана Михайловна

**ИССЛЕДОВАНИЕ ВОДОРОДНЫХ СВЯЗЕЙ В ДВУХЦЕПОЧЕЧНЫХ
МАКРОМОЛЕКУЛАХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ВНЕШНЕГО
КРУТЯЩЕГО МОМЕНТА И МОДИФИКАЦИИ ИЗОТОПНОГО
СОСТАВА СРЕДЫ**

Специальность 1.3.8 – Физика конденсированного состояния

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Краснодар – 2026

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 руководитель Джимаков Степан Сергеевич, доктор физико-математических наук, доцент

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

Шелистов Владимир Сергеевич, кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории электро- и гидродинамики микро- и наномасштабов Краснодарского филиала Финансового университета при Правительстве РФ г. Краснодар

Ведущая организация Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный федеральный университет»

Защита состоится 29 июня 2026 года в 12 часов 00 минут на заседании диссертационного совета 24.2.320.03 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный университет» по адресу: 350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149, ауд. 231.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет» по адресу: 350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, 149 и на сайте <https://kubsu.ru/node/2519>

Автореферат разослан «__» _____ 2026 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор физ.-мат. наук



Зарецкая М.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень проработанности темы исследования

Последовательность нуклеотидов, соединённых в двухцепочечную макромолекулу, постоянно испытывает механические напряжения, которые возникают из-за внутренних физических процессов и внешних воздействий. Эти напряжения влияют на структуру, стабильность и функционирование дезоксирибонуклеиновой кислоты. Физические воздействия (УФ, радиация, химические агенты) на нее изменяют механические свойства двойной спирали. Возникающее при внешнем воздействии, избыточное угловое напряжение в таких полимерах приводит к образованию областей с разорванными водородными связями между нуклеотидами, одно- и двухцепочечным разрывам [1].

Крутящее и растягивающее напряжения, локальные перегибы и изгибы двойной спирали макромолекулы служат сигналами для запуска процессов копирования и переноса информации. Кроме того, вторичные структуры и дефекты оказывают заметное влияние на механические колебания молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты, а также ее способность к скручиванию и изгибам в процессе суперспирализации [2].

Разрывы водородных связей между парами комплементарных нуклеотидов, возникающие при механических напряжениях в макромолекуле, играют важную роль в процессах транскрипции и репликации, а также в узнавании молекула-белок при репарации нуклеиновых кислот. В связи с этим значительно возросла значимость исследований механических свойств отдельных молекул. Механическое напряжение, вызванное суперспирализацией, не распределяется равномерно по всей молекуле, а концентрируется в участках с повышенной гибкостью или специфическими последовательностями [3]. Это напряжение действует как катализатор, эффективно снижая энергетический барьер для разрыва водородных связей. В результате, в участках с высокой концентрацией пар нуклеотидов аденин-тимин для необратимого разрыва не одной-двух пар, а целого кластера азотистых оснований достаточно даже незначительной тепловой энергии. Вероятность возникновения разрывов водородных связей в макромолекуле является функцией от исходной глубины потенциальной ямы водородных связей в данной последовательности и степени её дестабилизации внешним механическим напряжением.

Экспериментальная возможность наблюдения разрывов водородных связей между парами комплементарных нуклеотидов в макромолекулах была показана в работе [4]. Тем не менее, прямое экспериментальное исследование их механических свойств сильно ограничено разрешающей способностью современных физических методов. Более полное описание механических движений в макромолекулах данного класса можно получить методами физико-математического моделирования.

Таким образом, актуальность исследований, представленных в работе обусловлена необходимостью понимания физических механизмов влияния

внешних факторов (крутящего момента и изотопного обмена (протий/дейтерий)) на возникновение разрывов водородных связей в макромолекулах.

Цель диссертационной работы – исследование процессов разрыва и восстановления водородных связей в двухцепочечных макромолекулах в зависимости от последовательности нуклеотидов при воздействии внешнего крутящего момента и модификации изотопного состава среды.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Разработать модифицированную физико-математическую модель макромолекулы, состоящей из цепочек нуклеотидов, соединённых в двойную спираль водородными связями.

2. Исследовать разрывы водородных связей в двухцепочечной макромолекуле гена АТХN2 в зависимости от количества тринуклеотидных повторов, а также при однократной замене гуанина на аденин.

3. Исследовать влияние единичных замен изотопов водорода (дейтерий/протий) на частоту генерации единичных и множества смежных разрывов водородных связей в гене АТХN2 при нормальных условиях и модификации параметров среды.

4. Изучить распределение потенциальной энергии водородных связей в двухцепочечной макромолекуле, обуславливающее формирование дополнительных областей разрывов водородных связей на участке последовательности нуклеотидов.

5. Разработать программу для ЭВМ, позволяющую проводить расчет количества разрывов водородных связей с учетом внутренних физических процессов и внешних воздействий.

Научная новизна диссертационной работы определяется основными результатами, приведенными ниже:

1. Впервые разработана физико-математическая модель для расчета областей локализации потенциальной энергии водородных связей, необходимой для формирования их разрывов при воздействии внешнего крутящего момента M_0 в диапазоне от 8,28 пН·нм до 8,62 пН·нм, и прогнозирования места их зарождения с учетом механических колебаний двухцепочечной макромолекулы (ген АТХN2).

2. Впервые установлено, что количество разорванных водородных связей возрастает с увеличением числа тринуклеотидных повторов (от 35 до 65) и обратная им величина коррелирует со временем начала аномальных процессов в гетерогенных системах.

3. Впервые установлено, что замена гуанина на аденин в одном из тринуклеотидов двухцепочечной макромолекулы АТХN2 (потенциальная энергия разрыва водородных связей $E_{AT} \approx 5,1020$ пН·нм, $E_{GC} \approx 12,7064$ пН·нм) в зависимости от локализации замены, может как увеличивать (замены в 5, 10 и 15 тринуклеотиде), так и уменьшать количество разрывов водородных связей (замены в 20, 25 и 30 тринуклеотиде).

4. Впервые исследовано влияние однократной изотопной D/H замены в области тринуклеотидных повторов при воздействии внешнего крутящего момента в диапазоне от 8,28 пН·нм до 8,62 пН·нм на количество разрывов водородных связей в двухцепочечной макромолекуле (ген ATXN2). Установлено, что наличие атома дейтерия в этой области снижает вероятность возникновения разрывов водородных связей.

Практическая значимость работы

Разработанная физико-математическая модель описывает динамику разрывов водородных связей макромолекулы с учетом воздействия внешнего крутящего момента, соответствующего экспериментально измеренному (11 ± 4 пН·нм). Она позволяет производить расчеты влияния различных концентраций дейтерия в окружающей среде на вероятность образования разрывов водородных связей молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты. Дает возможность прогнозирования участков, склонных к образованию разрывов водородных связей с помощью расчёта мест локализации потенциальной энергии. Полученные результаты подчеркивают важность исследования физико-химических факторов окружающей среды, таких как вязкость и изотопный состав, в регуляции структуры и динамики макромолекулы, что важно для сохранения генетической информации и понимания механизмов патогенеза нейродегенеративных заболеваний (спиноцеребеллярная атаксия, болезни Альцгеймера и Паркинсона).

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработана модифицированная физико-математическая модель двухцепочечной макромолекулы обеспечивает расчёт места локализации потенциальной энергии при воздействии внешнего крутящего момента в диапазоне от 8,28 пН·нм до 8,62 пН·нм, необходимой для образования разрывов водородных связей.

2. Воздействие внешнего крутящего момента в диапазоне от 8,28 пН·нм до 8,62 пН·нм на двухцепочечную макромолекулу, локализованное на сегменте от 633 до 1320 пар нуклеотидов в гене ATXN2 увеличивает количество разорванных водородных связей в области тринуклеотидных повторов до 100%.

3. При замене гуанина на аденин в области тринуклеотидных повторов двухцепочечной макромолекулы в зависимости от локализации, может как увеличиваться (замены в 5, 10 и 15 тринуклеотиде), так и уменьшаться количество разрывов водородных связей (замены в 20, 25 и 30 тринуклеотиде), рассчитанной при потенциальной энергии разрушения связей $E_{AT} \approx 5,1020$ пН·нм, $E_{GC} \approx 12,7064$ пН·нм.

4. Единичные изотопные D/H замены в водородных связях двухцепочечной макромолекулы между парами азотистых оснований тринуклеотидных повторов в гене ATXN2 при воздействии внешнего крутящего момента в диапазоне от 8,28 пН·нм до 8,62 пН·нм увеличивают время начала формирования разрывов водородных связей в этой области на 10 % – 30 %.

Личный вклад автора

Вклад автора в формулировку цели и постановку задач исследований, а также в получение и интерпретацию результатов является определяющим. Модифицирована физико-математическая модель возникновения разрывов водородных связей между азотистыми основаниями двухцепочечной молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты с учетом воздействия внешнего крутящего момента.

Степень достоверности

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием фундаментальных теорий, апробированных методов и моделей, а также публикацией материалов данного исследования в рецензируемых российских и международных изданиях из списка ВАК, Белого списка и библиографических баз Scopus (в том числе входящих в Q1) и Web of Science.

Апробация работы

Основные результаты диссертации были доложены автором на следующих конференциях и семинарах:

Всероссийская школы-конференция «Математическое моделирование в естественных науках» (РФ, г. Пермь, 2022); третья международная конференция «Современные проблемы моделирования материалов для механических, медицинских и биологических применений» (MRMM&A-2023) (РФ, г. Ростов-на-Дону, 2023); VII всероссийская конференция «Физика водных растворов» (РФ, г. Москва, 2024); XIX Всероссийская школа «Математическое моделирование и биомеханика в современном университете» (РФ, пос. Дивноморское, 2025 г.) всероссийская научно-практическая конференция «Математика и современность: проблемы, модели, решения» (РФ, г. Краснодар, 2025); международная XXXI конференция «Оптика и спектроскопия конденсированных сред» (РФ, г. Агой, 2025).

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 15 работ, в том числе 9 статей в рецензируемых российских и международных изданиях из списка ВАК, Белого списка научных журналов и наукометрических библиографических баз Scopus и Web of Science, кроме того, зарегистрирована 1 программа для ЭВМ. Результаты доложены и обсуждены на 6 всероссийских и международных конференциях.

Структура диссертации

Диссертация содержит введение, четыре главы, заключение, список цитированной литературы. Содержание диссертации изложено на 148 страницах, включая 46 рисунков и 4 таблицы. Список цитируемой литературы представлен 238 источниками.

Связь с научными программами, планами, темами

Часть работы выполнена в соответствии с планами научных исследований в рамках реализации Крупного научного проекта 13.1902.24.06 «Южный вектор национальной безопасности в условиях геополитических и климатических вызовов» (Соглашение с Минобрнауки России № 075-15-2024-528 от 24.04.2024 г.): Этап 1 – пп. 1.9–1.11 ПГ и пп. 4.9, 4.10, 4.11 ТЗ; Этап 2 – пп. 2.6–2.8, и 4.39–4.41 ТЗ; Этап 3 – пп. 3.7–3.9 ПГ и пп. 4.75–4.77 ТЗ.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность и степень проработанности исследования, определены цель и задачи работы, а также положения, выносимые на защиту. Отражены научная новизна, практическая значимость, личный вклад автора и апробация работы.

В **первой главе** рассмотрено современное состояние исследований, касающихся кластерного (крупнозернистого) моделирования макромолекулы. Отмечено, что кластерные модели – это компромисс между точностью и эффективностью, позволяющий изучать процессы, недоступные для полностью атомарных методов. Его развитие (например, с использованием машинного обучения для параметризации) открывает новые возможности в физике конденсированного состояния макромолекул. Молекула дезоксирибонуклеиновой кислоты – это длинная полимерная молекула, и ее точное атомистическое моделирование (например, с помощью молекулярной динамики в полном атомарном разрешении) требует огромных вычислительных ресурсов, особенно для больших фрагментов или длительных временных масштабов. Кластерные модели сокращают число степеней свободы, что ускоряет расчеты в десятки или сотни раз. Благодаря упрощению системы кластерные модели позволяют исследовать процессы, происходящие за микро- и миллисекунды (например, сворачивание молекулы, образование петель, динамику хроматина), что недостижимо для полностью атомарных симуляций. Механические модели позволяют изучать молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты в контексте взаимодействия с органическими макромолекулами. Кластерные модели позволяют выбирать уровень детализации в зависимости от задачи, что делает данный метод исследования универсальным.

Особого внимания заслуживает изучение повторяющиеся последовательности в макромолекуле с помощью кластерного моделирования. Такие последовательности склонны к формированию неканонических структур, что делает их существенным источником аномальных процессов при формировании разрывов водородных связей между парами нуклеотидов. В этом контексте изучение влияния дейтерия представляет собой попытку воздействовать на физическую основу данных процессов. Укрепляя водородные связи, дейтерий способен изменять гибкость цепей молекулы и стабильность вторичных структур, потенциально снижая их вредное воздействие.

В **Главе 2** представлена модификация физико-математической модели, разработанной в [5]. Приведены расчеты с моделью, учитывающей внешнее периодическое воздействие ($F_0 = 0,526 \cdot 10^{-22}$, $\omega = 0,4 \cdot 10^{12} \text{ с}^{-1}$). Установлено, что единичные замены дейтерия на протий в водородных связях между парами азотистых оснований приводят как к увеличению, так и к уменьшению вероятности разрывов водородных связей в зависимости от интенсивности

воздействия и локализации атома дейтерия. Модификация физико-математической модели с учетом воздействия крутящего момента, позволила рассчитывать разрывы водородных связей в гене АТХN2.

Физико-математическая модель угловых движений азотистых оснований основана на аналогии между молекулой дезоксирибонуклеиновой кислоты и механической системой, состоящей из двух цепей взаимосвязанных маятников (рисунок 1). При этом азотистые основания соответствуют вращающимся маятникам, а сахарофосфатные цепи молекулы – упругой нити, к которой прикреплены эти маятники; водородная связь пары комплементарных азотистых оснований соответствует упругой связи соответствующей пары маятников [1].

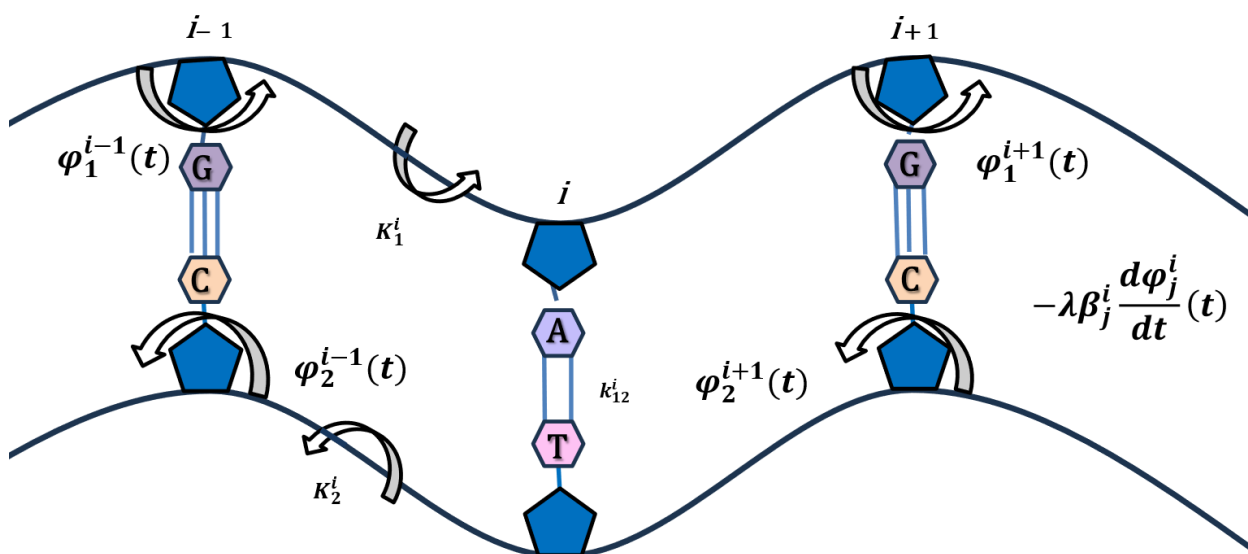


Рисунок 1 – Схематическое изображение физико-математической модели двухцепочечной макромолекулы

Физико-математическая модель угловых движений включает следующие дифференциальные уравнения:

$$I_1^i \frac{d^2 \varphi_1^i(t)}{dt^2} = K_1^i [\varphi_1^{i-1}(t) - 2\varphi_1^i(t) + \varphi_1^{i+1}(t)] - \delta^i (k_{12}^i R_1^i (R_1^i + R_2^i) \sin \varphi_1^i + k_{12}^i R_1^i R_2^i \sin(\varphi_1^i - \varphi_2^i)) - \lambda \beta_1^i \frac{d\varphi_1^i}{dt}(t) + M^i(t), i = \overline{2, n-1}, \quad (1)$$

$$I_1^1 \frac{d^2 \varphi_1^1(t)}{dt^2} = K_1^1 [\varphi_2^1(t) - \varphi_1^1(t)] - \delta^1 (k_{12}^1 R_1^1 (R_1^1 + R_2^1) \sin \varphi_1^1 + k_{12}^1 R_1^1 R_2^1 \sin(\varphi_1^1 - \varphi_2^1)) - \lambda \beta_1^1 \frac{d\varphi_1^1}{dt}(t) + M^1(t), \quad (2)$$

$$I_1^n \frac{d^2 \varphi_1^n(t)}{dt^2} = K_1^n [\varphi_1^{n-1}(t) - \varphi_1^n(t)] - \delta^n (k_{12}^n R_1^n (R_1^n + R_2^n) \sin \varphi_1^n + k_{12}^n R_1^n R_2^n \sin(\varphi_1^n - \varphi_2^n)) - \lambda \beta_1^n \frac{d\varphi_1^n}{dt}(t) + M^n(t), \quad (3)$$

$$I_2^i \frac{d^2 \varphi_2^i(t)}{dt^2} = K_2^i [\varphi_2^{i-1}(t) - 2\varphi_2^i(t) + \varphi_2^{i+1}(t)] - \delta^i (k_{12}^i R_2^i (R_1^i + R_2^i) \sin \varphi_2^i - k_{12}^i R_1^i R_2^i \sin(\varphi_2^i - \varphi_1^i)) - \lambda \beta_2^i \frac{d\varphi_2^i}{dt}(t) + M^i(t), i = \overline{2, n-1}, \quad (4)$$

$$I_2^1 \frac{d^2 \varphi_2^1(t)}{dt^2} = K_2^1 [\varphi_2^2(t) - \varphi_2^1(t)] - \delta^1 (k_{12}^1 R_2^1 (R_1^1 + R_2^1) \sin \varphi_2^1 - k_{12}^1 R_1^1 R_2^1 \sin(\varphi_2^1 - \varphi_1^1)) - \lambda \beta_2^1 \frac{d\varphi_2^1}{dt}(t) + M^1(t), \quad (5)$$

$$I_2^n \frac{d^2 \varphi_2^n(t)}{dt^2} = K_2^n [\varphi_2^{n-1}(t) - \varphi_2^n(t)] - \delta^n (k_{12}^n R_2^n (R_1^n + R_2^n) \sin \varphi_2^n - k_{12}^n R_1^n R_2^n \sin(\varphi_2^n - \varphi_1^n)) - \lambda \beta_2^n \frac{d\varphi_2^n}{dt}(t) + M^n(t), \quad (6)$$

где

$\varphi_j^i(t)$ – 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;

β_j^i – эффекты диссипации на i -й маятник j -й цепочки в момент времени t ;

$M^i(t)$ – крутящий момент;

n – количество пар маятников в рассматриваемой системе;

λ – вязкость среды, окружающей молекулу.

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 – описывает эффекты диссипации, которые вызваны взаимодействием между макромолекулой и окружающей жидкостью, четвертое – внешний крутящий момент.

Уравнения (1-6) позволяют 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 азотистых оснований возникает, если потенциальная энергия связи в этих парах превышает некоторое критическое значение $E_{AT} \approx 5,1020$ пН·нм, $E_{GC} \approx 12,7064$ пН·нм, если же потенциальная энергия в паре с разорванной связью становится меньше критической, то связь восстанавливается.

К уравнениям (1-6) добавим начальные условия:

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

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

Для определенности будем считать, что в начальных условиях (7-8):

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

Задача (1-8) представляет собой задачу Коши для системы $2n$ обыкновенных дифференциальных уравнений.

Влияние концентрации дейтерия на возникновение разрывов водородных связей оценивали с помощью величины вероятности их возникновения:

$$P = p_0 P_0 + p_1 P_1 + p_2 P_2 + \dots + p_N P_N \quad (10)$$

где

N – количество водородных связей в молекуле;

p_k – вероятность того, что в рассматриваемой молекуле ровно k водородных связей заменены на дейтериевые, $k = \overline{0, N}$;

P_k – вероятность возникновения разрыва водородных связей в молекуле, у которой ровно k водородных связей заменены на дейтериевые, $k = \overline{0, N}$.

Установлено, что вероятность возникновения разрывов водородных связей между азотистыми основаниями в двухцепочечной макромолекуле зависит от концентрации дейтерия в жидкой среде, окружающей молекулу, и от величины энергии разрыва водородных связей ($E_{кр}$).

С учетом всех приведенных параметров были проведены расчеты распределения потенциальной энергии в водородных связях при воздействии внешнего крутящего момента.

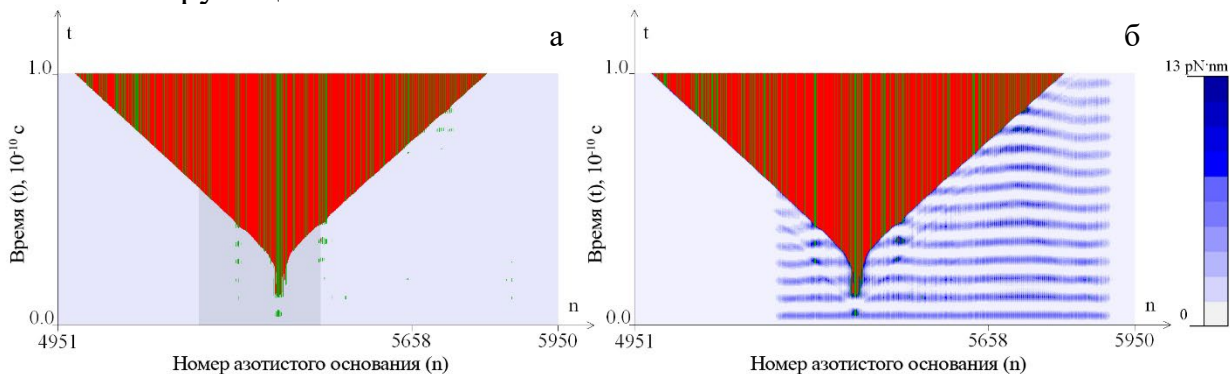


Рисунок 2 – Графики образования разрывов водородных связей (красным – в GC парах, зеленым – в AT парах) (а) и распределения потенциальной энергии водородных связей (синим) в парах оснований при $M_0 = 8,28$ пН·нм (б)

На рисунке 2 представлена динамика формирования области разрывов водородных связей и распределение потенциальной энергии водородных связей в парах азотистых оснований при воздействии крутящего момента $M_0 = 8,28$ пН·нм. По горизонтали отмечены номера пар азотистых оснований, по вертикали – время. На рисунке зеленым цветом показана область разрывов водородных связей в парах АТ, красным – в парах GC. Более темным фоном выделена область начала считывания гена, указано начало САG-тракта (5658-я пара азотистых оснований). Синим цветом выделены закрытые пары азотистых оснований в зависимости от потенциальной энергии водородных связей, самый светлый оттенок соответствует парам с потенциальной энергией

$< 1,00 \text{ пН}\cdot\text{нм}$, а самый темный – парам с потенциальной энергией $> 12,00 \text{ пН}\cdot\text{нм}$.

Из рисунка 2 видно, что распределение потенциальной энергии водородных связей зависит от времени: сначала потенциальная энергия равномерно распределяется между парами азотистых оснований, а затем перераспределяется и локализуется на отдельных участках молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты.

Расчеты показывают, что в целом увеличение значения внешнего крутящего момента приводит к увеличению вероятности возникновения дополнительных разрывов водородных связей большого размера, однако эта зависимость не является монотонной.

Таким образом, вероятность формирования разрывов водородных связей большого размера на участке молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты зависит не только от «прочности» нуклеотидной последовательности этого участка, но и от факторов, определяющих ее динамику. Локализация энергии в макромолекуле и потенциальная энергия взаимодействий пар нуклеотидов зависят от параметров окружающей среды.

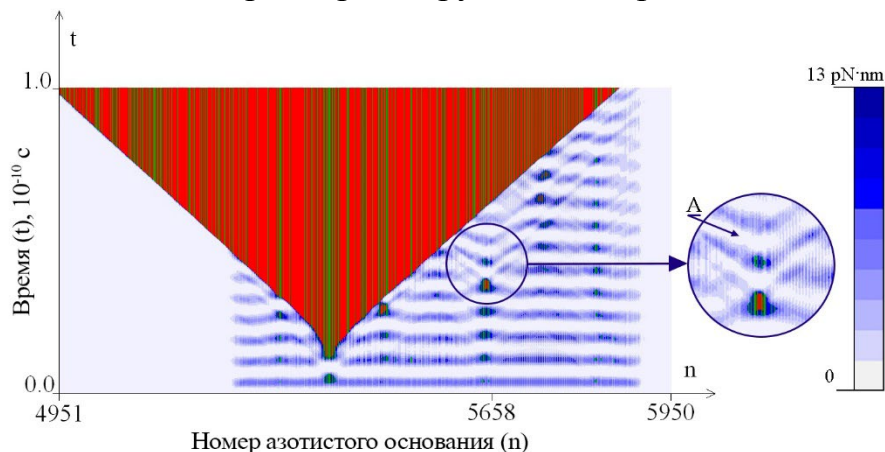


Рисунок 3 – График образования разрывов водородных связей (красным – в GC парах, зеленым – в AT парах) и распределения потенциальной энергии (синим) водородных связей в парах оснований при $M_0 = 8,55 \text{ пН}\cdot\text{нм}$

Кроме того, несмотря на предположение о том, что разрывы водородных связей должны появляться в областях макромолекулы с большой долей пар AT, поскольку они содержат меньше водородных связей, чем пары GC, в областях с высокой концентрацией пар AT, вероятность возникновения разрывов не всегда будет выше.

Таким образом, физико-математическая модель позволяет рассчитывать области локализации потенциальной энергии, необходимой для образования разрывов водородных связей, и прогнозировать места их зарождения с учетом механических колебаний молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты.

Увеличенный фрагмент рисунка 3 показывает, что возникновение небольших областей с разорванными водородными связями приводит к рассеиванию их потенциальной энергии. Это происходит за счет возрастания

угловой скорости пар азотистых оснований и более интенсивного рассеивания колебательной энергии при взаимодействии с окружающей средой. При воздействии крутящего момента происходит локализация потенциальной энергии, достаточная для возникновения небольшой области разорванных водородных связей на раннем этапе, вследствие чего произойдет дополнительное рассеивание энергии. Это в дальнейшем не позволит образоваться большой области разорванных водородных связей, что объясняет немонотонность их формирования, обусловленной воздействием внешнего крутящего момента.

В Главе 3 представлены результаты физико-математического моделирования процессов образования разрывов водородных связей в гене АТХN2 при различных значениях воздействия внешнего крутящего момента.

Исследовано возникновение больших дополнительных разрывов водородных связей в области САG-повторов гена АТХN2, вызванных воздействием крутящего момента, а также влияние длины САG-повторов на частоту формирования разрывов водородных связей в этой области.

Для снижения вычислительных затрат для расчетов был выбран участок гена АТХN2, содержащий 23 САG-повтора от 4601 до 6600 пар азотистых оснований. Выбор такого участка обоснован тем, что он содержит первый интересующий нас экзон и в течение расчетного периода времени область возмущений, вызванных приложенным воздействием, не достигает границ выбранного участка, что позволяет адекватно задать граничные условия. По мере расширения САG-повторов правая граница расчетной области соответственно увеличивалась. Границы пространственной локализации воздействия внешнего крутящего момента в дальнейшем отсчитываются от начала выбранного участка гена.

Расчеты показали, что формирование областей разрывов водородных связей на участке начала считывания гена происходит при воздействии $M_0 = 8,28$ пН·нм. При $M_0 > 8,28$ пН·нм появляются дополнительные разрывы водородных связей в области САG-повторов.

На рисунке 4 приведены типичные формы дополнительных разрывов водородных связей и их классификация. Зеленым цветом обозначены разрывы водородных связей в парах АТ, красным – в парах GC. Более темным фоном выделена область начала считывания гена. Линия (5658-я пара азотистых оснований) обозначает начало области САG-повторов.

Для определения частоты формирования разрывов водородных связей в области САG-повторов расчеты проводились для значений внешнего крутящего момента, локализованных в сегменте $[i_1, i_2]$, где левая граница i_1 совпадала с областью начала считывания гена ($i_1 = 633$ -я пара азотистых оснований от начала выбранного участка молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты), правая граница i_2 изменялась от 1170-й до 1320-й пары азотистых оснований от начала выбранного участка.

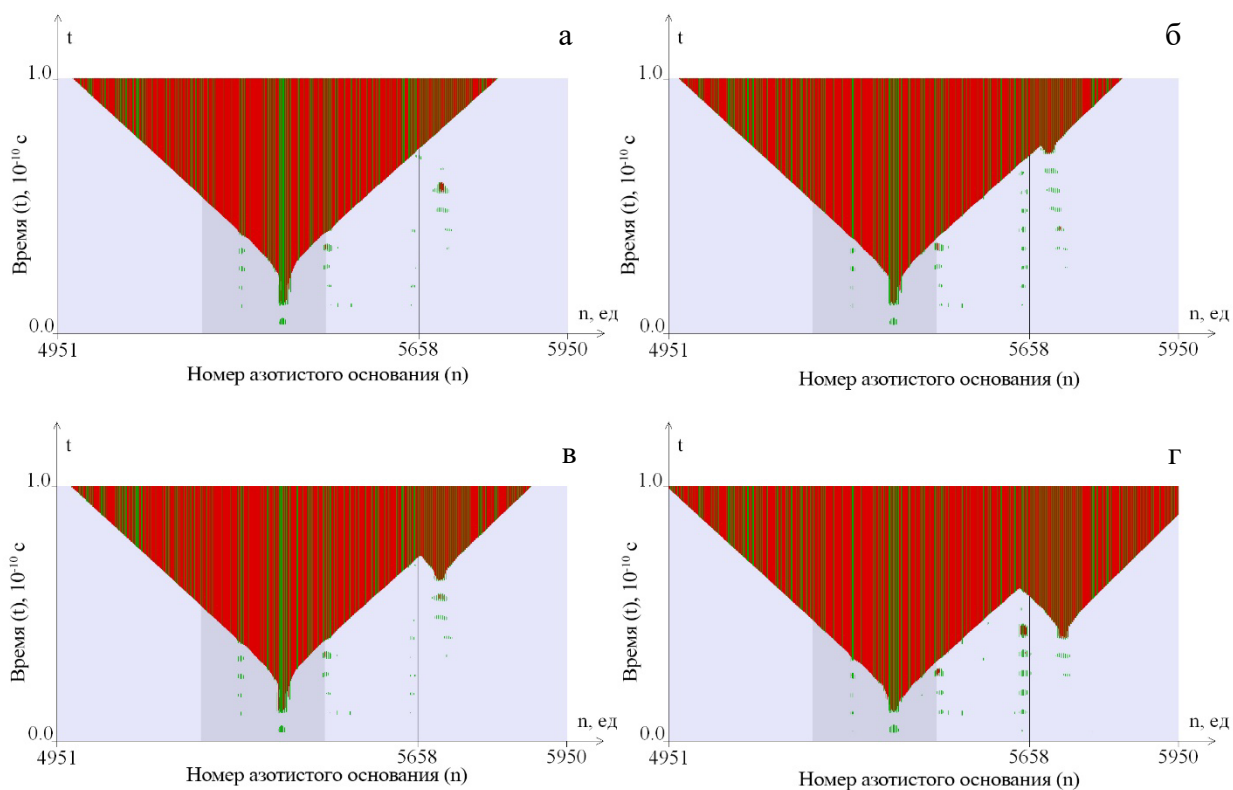


Рисунок 4 – Графики образования разрывов водородных связей, возникающих при воздействии внешнего крутящего момента на макромолекулу (красным – в GC парах, зеленым – в AT парах). Дополнительная область разрывов водородных связей в области CAG-повторов считается отсутствующей (а), очень маленькой (б), маленькой (в), большой (г).

Значение крутящего момента M_0 в расчетах задавалось в диапазоне от 8,28 пН·нм (начало формирования разрыва водородных связей в области начала считывания гена) до 8,62 пН·нм.

На рисунке 5 представлены графики зависимостей $m_3(34)/m_3(k)$ и $m_{2+3}(34)/m_{2+3}(k)$, где $m_3(k)$ – количество больших дополнительных разрывов водородных связей и $m_{2+3}(k)$ – общее количество малых и больших дополнительных областей, на которые наложены масштабированные графики зависимости среднего возраста начала заболевания от числа CAG-повторов (красные линии). Видно, что экспериментальные данные согласуются с результатами, рассчитанными с помощью модернизированной физико-математической модели.

Установлено, что влияние внешнего крутящего момента на область гена ATXN2, содержащую 1-й экзон, помимо образования разрыва водородных связей в области начала считывания гена приводит к образованию дополнительных разрывов водородных связей различных размеров в области CAG-повторов. На основании проведенных расчетов были построены таблицы дополнительных разрывов водородных связей для гена, содержащего 34, 35, 40, 45, 50, 55, 60 и 65 CAG-повторов, что позволило рассчитать частоту образования дополнительных областей.

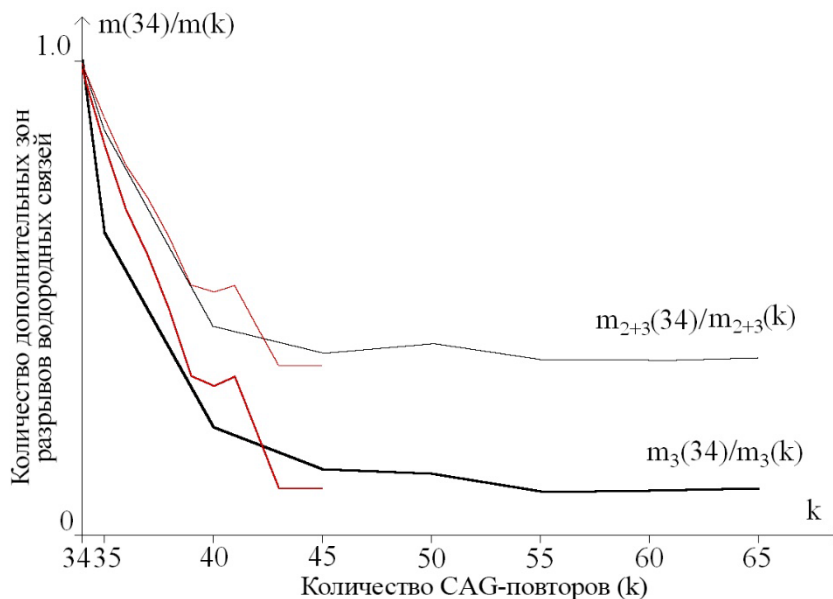


Рисунок 5 – Графики $m_3(34)/m_3(k)$ и $m_{2+3}(34)/m_{2+3}(k)$ и масштабированные графики зависимости среднего возраста начала заболевания от количества САГ-повторов (красные линии) из [10]. $m_3(k)$ – количество больших дополнительных разрывов водородных связей и $m_{2+3}(k)$ – общее количество малых и больших дополнительных областей

Полученная корреляция частоты формирования дополнительных разрывов водородных связей в области САГ-повторов со средним возрастом начала заболевания SCA2 и длиной САГ-повторов показывает, что предложенный подход полезен при изучении механизмов заболеваний, вызванных расширением тринуклеотидных повторов.

Устойчивость молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты к разрывам водородных связей – это не статическое свойство последовательности, а динамический параметр, возникающий из взаимодействия внутренней энергетики пар и внешних сил. Понимание этих принципов позволяет объяснить не только фундаментальные физические характеристики генома, но и молекулярные механизмы возникновения тяжелых наследственных заболеваний.

Проведённые расчёты показали (рисунок 6), что при нормальном расширении САГ-тракта количество дополнительных областей разрывов водородных связей не превышает критического порога, что имеет существенное значение для поддержания стабильности генетического материала. Наличие этих областей оказывает двоякое влияние на функциональное состояние макромолекулы. С одной стороны, они обеспечивают необходимую гибкость молекулы, что критически важно для нормального протекания клеточных процессов. С другой стороны, присутствие областей разрывов водородных связей создаёт определённые риски для процесса копирования информации.

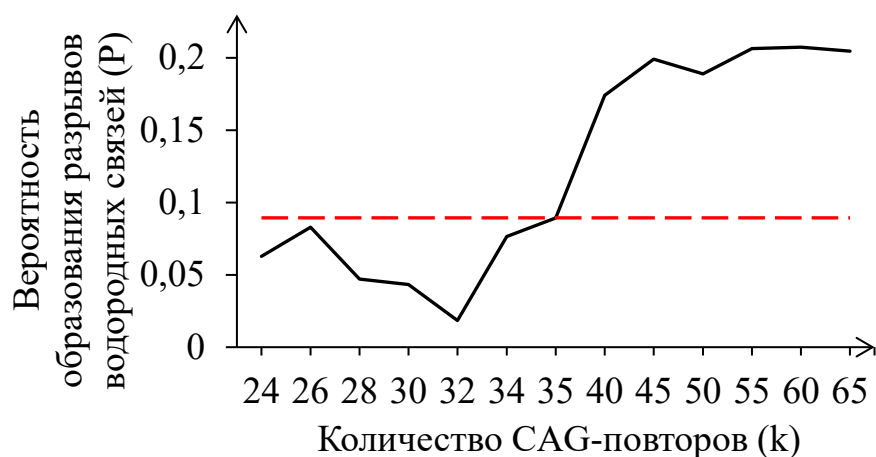


Рисунок 6 – График зависимости вероятности образования больших дополнительных участков разрывов водородных связей в зависимости от ширины области СAG-тракта

Известно, что присутствие вставок САА в СAG-тракте влияет на характер и время возникновения заболеваний, вызванных расширением тринуклеотидных повторов. Так, прерывание расширенного СAG-тракта одной или несколькими вставками САА проявляется как паркинсонизм. На рисунке 7 изображены графики вероятности возникновения дополнительных разрывов водородных связей большого размера.

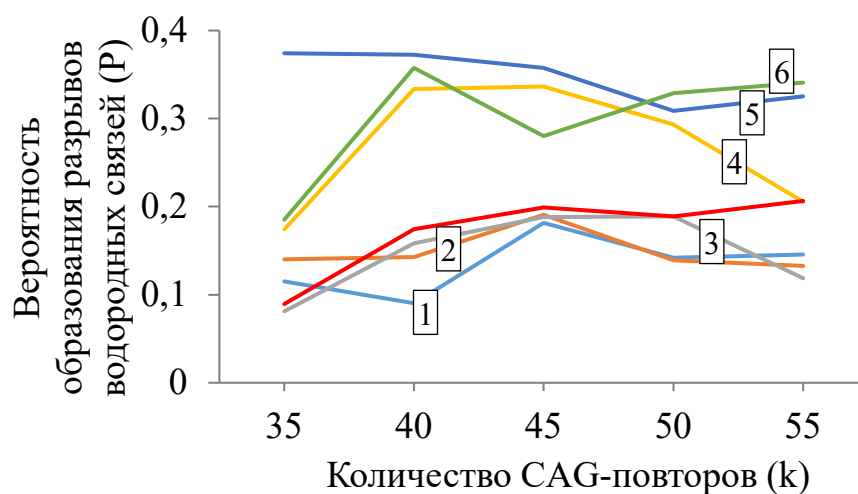


Рисунок 7 – Графики вероятности P возникновения дополнительных разрывов водородных связей большого размера. По горизонтали – длина k СAG-тракта. Красным цветом изображен график вероятности, соответствующий СAG-тракту без САА-вставки; номерами 1-6 обозначены графики, соответствующие САА-замене в 5, 10, 15, 20, 25 и 30 тринуклеотидах.

В расширенном СAG-тракте без вставок САА формируются стабильные вторичные структуры, затрудняющие копирование и считывание информации, что ведёт к геномной нестабильности и риску экспансии повторов. Вставки САА нарушают регулярность СAG повторов, снижая

вероятность образования вторичных структур: аденин (А) образует менее стабильные водородные связи, чем цитозин (С) или гуанин (G).

Замена гуанина на аденин в тринуклеотиде САG меняет механические свойства нуклеотида и энергию водородных связей. Однако расчёты показывают, что некоторые локализации САА-вставок стабилизируют САG-тракт. Это подчёркивает роль динамики дезоксирибонуклеиновой кислоты: замена даже одного нуклеотида обуславливает перераспределение потенциальной энергии водородных связей. Понимание этих механизмов важно для разработки терапий нейродегенеративных заболеваний, связанных с экспансией САG-повторов.

Ряд результатов, приведенных в Главе 3, получен в ходе реализации Крупного научного проекта 13.1902.24.06 «Южный вектор национальной безопасности в условиях геополитических и климатических вызовов» (Соглашение с Минобрнауки России № 075-15-2024-528 от 24.04.2024 г.): Этап 1 – пп. 1.9–1.11 ПГ и пп. 4.9, 4.10, 4.11 ТЗ; Этап 2 – пп. 2.6–2.8, и 4.39–4.41 ТЗ; Этап 3 – пп. 3.7–3.9 ПГ и пп. 4.75–4.77 ТЗ.

В Главе 4 представлены результаты физико-математического моделирования процессов образования разрывов водородных связей в гене АТХN2 при модификации изотопного состава и вязкости внешней среды.

С помощью физико-математического моделирования исследована динамика потенциальной энергии водородных связей в парах азотистых оснований, ее влияние на формирование и динамику их разрывов в гене АТХN2, с единичной изотопной заменой D/H (водородная связь заменена на дейтериевую) для значений вязкости $\pm 10\%$ от принятого в модели за норму.

Установлено, что повышение вязкости на 10% ограничивает подвижность нуклеотидных цепей. В присутствии атомов дейтерия в водородных связях между парами азотистых оснований наблюдаются значимые изменения кинетики образования и разрушения вторичных структур, что обусловлено формированием более прочных дейтериевых связей. Для анализа влияния вязкости внешней среды и одиночной изотопной замены D/H на стабильность САG-тракта были проведены расчеты с оценкой частоты возникновения дополнительных разрывов водородных связей в гене АТХN2, так как данная величина является одной из основных характеристик стабильности САG-тракта.

На рисунке 8 приведены графики зависимости количества областей разрывов водородных связей в молекуле дезоксирибонуклеиновой кислоты от длины САG-тракта при различных значениях вязкости внешней среды и одиночной замене D/H в 25 тринуклеотиде.

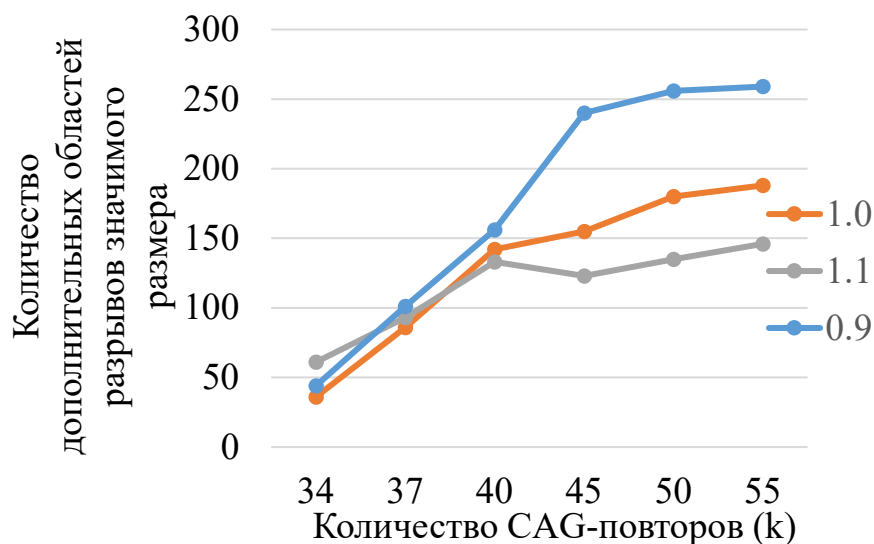


Рисунок 8 – Количество дополнительных разрывов водородных связей значимого размера в CAG-тракте при замене D/H в 25 положении при различных значениях вязкости

Увеличение длины CAG-тракта в гене ATXN2 связано с развитием нейродегенеративных заболеваний: чем длиннее тракт, тем больше разрывов водородных связей. Вязкость внешней среды модифицирует этот эффект. При снижении вязкости (0,9) растёт число разрывов – молекула становится подвижнее, спираль менее стабильна. При повышении вязкости (1,1) структура стабилизируется: ограниченная подвижность цепи снижает вероятность разрывов связей и поддерживает конформационную устойчивость. Одиночная замена D/H в 25-м тринуклеотиде CAG-тракта дополнительно стабилизирует локальную структуру: число значимых областей разрывов уменьшается.

Вязкость внешней среды оказывает следующее влияние: снижение вязкости усиливает динамическую подвижность, тогда как повышение – стабилизирует молекулярную структуру за счет ограничения подвижности нуклеотидных цепей.

Дейтериевая связь примерно на 5% прочнее водородной, поэтому замена водорода на дейтерий (D/H) укрепляет связи между парами азотистых оснований. Это изменяет механические свойства дезоксирибонуклеиновой кислоты: снижается подвижность молекулярных структур, что стабилизирует локальные участки двойной спирали.

На рисунке 9 показано, что изотопные D/H замены стабилизируют участок с CAG-повторами. При этом, D/H замены в GC парах стабилизируют CAG-тракт сильнее, чем в AT парах. Это можно объяснить тем, что в большинстве случаев критическими для образования областей с разорванными водородными связями, являются их разрывы в парах GC (за счет наличия трех водородных связей, а не двух, как в AT парах), поэтому укрепление водородных связей в них сильнее стабилизирует CAG-тракт.

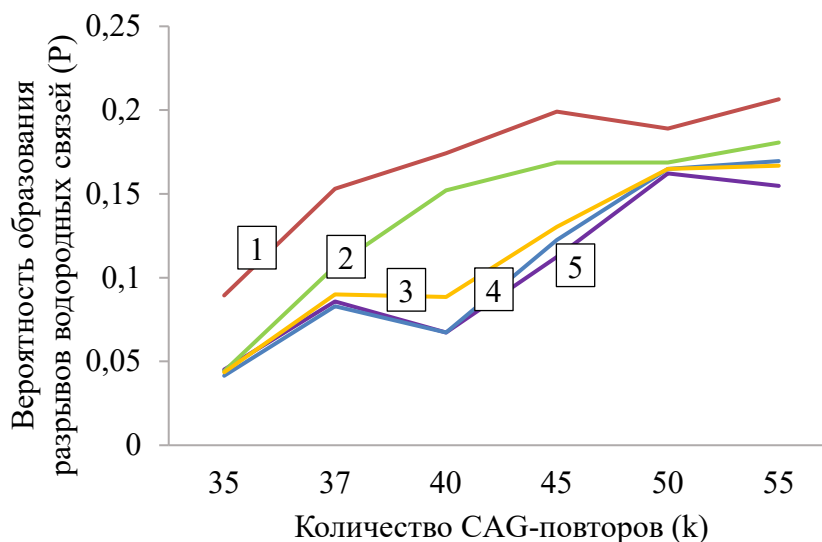


Рисунок 9 – График вероятности P образования дополнительной большой области разрывов водородных связей в зависимости от количества тринуклеотидов (k) в участке САГ-повторов с единичными заменами D/H

Проведённые расчёты показали, что вероятность образования дополнительных областей разрывов водородных связей при единичных заменах D/H в участке САГ-повторов не зависит от количества тринуклеотидов.

Для изучения влияния числа тринуклеотидных повторов при замене одного атома водорода (D/H) в каждой паре азотистых оснований на формирование разрывов длиной в одну пару нуклеотидов и множественные смежные разрывы (< 40 пар нуклеотидов) был проведен анализ вероятностей (P_i) формирования разрывов водородных связей между азотистыми основаниями в двухцепочечной макромолекуле гена ATXN2.

Полученные значения вероятностей P_i были ранжированы от минимального ($P_{i_{min}}$) до максимального ($P_{i_{max}}$). Для сравнения использовался базовый показатель P_0 , представляющий вероятность возникновения открытого состояния при условии, что все водородные связи в молекуле дезоксирибонуклеиновой кислоты в конденсированном состоянии образованы атомами водорода.

На основе полученных данных были выделены две группы. Группа «Максимум» включала нуклеотиды с максимальным значением $P_{i_{max}}$ и пары оснований с высокими показателями P_i . Группа «Минимум» состояла из нуклеотидов с минимальным значением $P_{i_{min}}$ и пар оснований с низкими показателями P_i . Разделение на эти группы было осуществлено посредством усовершенствованного нами алгоритма [6]:

1) $i \in$ диапазон «Максимум»:

$$\text{если } P_{i_{max}} - \frac{1}{10}(P_{i_{max}} - P_{i_{min}}) \geq P_0 + \frac{1}{2}(P_{i_{max}} - P_0) \text{ и } P_{i_{max}} > P_0 \geq P_{i_{min}} \geq 0 : P_i \geq P_{i_{max}} - \frac{1}{10}(P_{i_{max}} - P_{i_{min}}) \Rightarrow n_{max} = \sum nP_i; \text{ или иначе:} \quad (10)$$

$$\begin{aligned} & \text{если } P_{i_{max}} - \frac{1}{10}(P_{i_{max}} - P_{i_{min}}) < P_0 + \frac{1}{2}(P_{i_{max}} - P_0) \text{ и } P_{i_{max}} > P_0 \geq \\ P_{i_{min}} \geq 0 : P_i \geq P_{i_{max}} - \frac{1}{4}(P_{i_{max}} - P_0) \Rightarrow n_{max} = \sum nP_i; \end{aligned} \quad (11)$$

2) $i \in$ диапазон «Минимум»:

$$\begin{aligned} & \text{если } P_{i_{min}} + \frac{1}{10}(P_{i_{max}} - P_{i_{min}}) \leq P_0 - \frac{1}{2}(P_0 - P_{i_{min}}), P_{i_{min}} > 0 \text{ и } n_{g_{CSz}} = \\ 0: P_i \leq P_{i_{min}} + \frac{1}{10}(P_{i_{max}} - P_{i_{min}}) \Rightarrow n_{min} = \sum nP_i; \text{ или иначе:} \end{aligned} \quad (12)$$

$$\begin{aligned} & \text{если } P_{i_{min}} + \frac{1}{10}(P_{i_{max}} - P_{i_{min}}) > P_0 - \frac{1}{2}(P_0 - P_{i_{min}}), P_{i_{min}} > 0 \text{ и } n_{g_{CSz}} = \\ 0: P_i \leq P_{i_{min}} + \frac{1}{4}(P_0 - P_{i_{min}}) \Rightarrow n_{min} = \sum nP_i; \text{ или иначе:} \end{aligned} \quad (13)$$

$$\text{если } P_{i_{min}} = 0,0 \text{ и } 0 < \frac{n_{g_{CSz}}}{n_g} \leq 1: P_i = 0,0 \Rightarrow n_{min} = n_{g_{CSz}}(E_{cr}^Z); \quad (14)$$

3) $i \in$ диапазон «Норма»:

если $i \notin$ диапазон «Максимум» и $i \notin$ диапазон «Минимум»:

$$n_{normal} = n_g - (n_{max} + n_{min}), \quad (15)$$

где

n_{max} – количество i , попавших в диапазон «Максимум»;

$P_{i_{max}}$ – наивысшее значение вероятности P_i для каждой группы при определенном критическом значении потенциальной энергии E_{cr} ;

n_{min} – количество i , попавших в диапазон «Минимум»;

$P_{i_{min}}$ – это наименьшее значение вероятности P_i для каждой группы при определенном критическом значении потенциальной энергии E_{cr} ;

P_0 – представляет собой вероятность P_i , когда все связи водородные;

CSz – участки в молекуле устойчивые к разрыву для каждой группы: $P_{CSz} = 0,0$;

E_{cr}^Z – критическая энергия;

n_g – количество пар азотистых оснований во всем экзоне 1;

$n_{g_{CSz}}$ – общее количество вероятностей P_i , равное 0,0, для каждой группы во всем экзоне 1 при E_{cr}^Z ,

n_{normal} – количество i , которые находились вне пределов «Максимум» и «Минимум».

Установлено, что при воздействии внешнего крутящего момента в диапазоне от 7,25 пН·нм до 8,25 пН·нм и числе САГ-повторов ≥ 33 (характерно для спиноцеребеллярной атаксии 2 типа) вероятность единичных разрывов водородных связей между азотистыми основаниями достигает 14,97 %, а доля АТ пар $\sim 2,03$ %. При количестве САГ-повторов от 13 до 28 эти показатели ниже. В диапазоне от 6,75 пН·нм до 7,00 пН·нм при 13-28 САГ-повторах чаще возникают области с большим количеством разорванных водородных связей (более 21 пары нуклеотидов). Данные различия влияют на скорость инициации транскрипции при модификации изотопного состава и вязкости среды. Это открывает возможность для регуляции экспрессии АТХN2 и позволяет рассматривать изотопный D/H обмен как перспективный инструмент регуляции. Модернизированная физико-математическая модель

позволила исследовать, как увеличение количества CAG-повторов ≥ 33 влияет на молекулярную динамику экзона 1 гена ATXN2 при модификации изотопного состава и вязкости среды.

Таким образом, вязкость среды и изотопный состав влияют на структурную устойчивость и динамику макромолекул, т.е. не дают образоваться вторичным структурам, затрудняющим считывание генетической информации. Понимание таких механизмов важно для изучения устойчивости генетического материала в физиологических и стрессовых условиях, а также для нарушений, связанных с вторичной структурой и динамикой молекулы дезоксирибонуклеиновой кислоты.

Ряд результатов, приведенных в Главе 4, получена в ходе реализации Крупного научного проекта 13.1902.24.06 «Южный вектор национальной безопасности в условиях геополитических и климатических вызовов» (Соглашение с Минобрнауки России № 075-15-2024-528 от 24.04.2024 г.): Этап 1 – пп. 1.9–1.11 ПГ и пп. 4.9, 4.10, 4.11 ТЗ; Этап 2 – пп. 2.6–2.8, и 4.39–4.41 ТЗ; Этап 3 – пп. 3.7–3.9 ПГ и пп. 4.75–4.77 ТЗ.

В заключении представлены основные результаты и выводы проведенной работы:

1. Модифицирована физико-математическая модель, описывающая возникновение и динамику разрывов водородных связей макромолекулы; в модели учтено влияние внешнего крутящего момента в диапазоне от 8,28 пН·нм до 8,62 пН·нм и локализованного в диапазоне от 8,28 пН·нм до 8,62 пН·нм гена ATXN2, что позволяет описать формирование разрывов водородных связей и восстановление их структуры.

2. Установлено, что при воздействии внешнего крутящего момента от 8,28 пН·нм до 8,62 пН·нм на область гена ATXN2, содержащего от 35 до 65 тринуклеотидных CAG-повторов, помимо образования разрывов водородных связей в области промотора приводит к образованию дополнительных разрывов водородных связей в области CAG-повторов.

3. Установлено, что замена гуанина на аденин в одном из тринуклеотидов CAG макромолекулы ATXN2 (при энергиях разрыва водородных связей $E_{AT} \approx 5,1020$ пН · нм, $E_{GC} \approx 12,7064$ пН · нм) оказывает влияние на стабильность области тринуклеотидных повторов; при G/A заменах в 5, 10 и 15 тринуклеотиде вероятность возникновения дополнительных участков с разорванными водородными связями между парами азотистых оснований снижается до 0, а при G/A замене в 20, 25 и 30 тринуклеотиде вероятность формирования разрывов увеличивается до 100%.

4. Выявлено, что однократная изотопная D/H замена в парах азотистых оснований гена ATXN2, содержащего от 33 до 65 тринуклеотидных повторов, при величине внешнего крутящего момента от 8,28 пН·нм до 8,62 пН·нм приводит к уменьшению (до 0) вероятности возникновения разрывов водородных связей и стабилизации участка CAG-повторов. Степень стабилизации не зависит от локализации D/H замены.

5. Установлено, что физико-математическая модель, описывающая возникновение и динамику разрывов водородных связей в двухцепочечной макромолекуле при воздействии внешнего крутящего момента в диапазоне от 8,28 пН·нм до 8,62 пН·нм на участок гена ATXN2 с 633 до 1320 пары азотистых оснований, позволяет рассчитывать места локализации потенциальной энергии (в диапазоне от 0 до 13 пН·нм), необходимой для образования разрывов водородных связей, и прогнозировать места их зарождения с учетом механических колебаний двухцепочечной макромолекулы.

Основные публикации по теме диссертации

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

1. 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. — Т. 483, № 5. — С. 564–566.

2. 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 Черноморского экономического сотрудничества. — 2020. — Т. 17, № 4. — С. 33–42.

3. **Lyasota O. M.**, Kopytov G. F., Leontyeva O. A., Moiseev A.V., Hernandez-Caceres H.L., Dorohova A.A. Hydrogen bond breakage in DNA molecules induced by nonuniform energy distribution // Russian Physics Journal. — 2025. — Vol. 68. — P. 2007–2013. — DOI: 10.1007/s11182-025-03646-2.

4. Drobotenko M., **Lyasota O.**, Dzhimak S., Svidlov A., Baryshev M., Leontyeva O., Dorohova A. Localization of potential energy in hydrogen bonds of the ATXN2 gene // International Journal of Molecular Sciences. — 2025. — Vol. 26, No. 3. — P. 933. — DOI: 10.3390/ijms26030933.

5. **Лясота О. М.**, Леонтьева О. А., Рубайло А. Д., Барышева Е. В., Козлова Е. А., Эрнандес Касерес Х. Л. Влияние изотопного H/D-обмена на стабильность САG-тракта гена ATXN2 при различных значениях вязкости внешней среды // Экологический вестник научных центров Черноморского экономического сотрудничества. — 2025. — Т. 22, № 4. — С. 62–68.

прочие публикации:

6. **Лясота О. М.**, Дорохова А. А., Дроботенко М. И., Джимаков С. С. Программа для расчёта открытых состояний в последовательности ДНК в зависимости от длины тринуклеотидных повторов: свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № RU 2025618875 / заявка № 2025617199 ; заявл. 01.04.2025 ; опубл. 08.04.2025.

7. 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, No. 2. — P. 177–182. — DOI: 10.1134/S0006350918020069.

8. Drobotenko M. I., **Lyasota O. M.**, Hernandez-Caceres J. L., Rodriguez Labrada R., Svidlov A. A., Dorohova A. A., Baryshev M. G., Nechipurenko Y. D., Velázquez Pérez L., Dzhimak S. S. Abnormal open states patterns in the ATXN2 DNA sequence depends on the CAG repeats length // *International Journal of Biological Macromolecules*. — 2024. — Vol. 276, Part 1. — P. 133849. — DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.133849.

9. Dorohova A., Velázquez-Pérez L., Drobotenko M., **Lyasota O.**, Hernandez-Caceres J. L., Rodriguez-Labrada R., Svidlov A., Leontyeva O., Nechipurenko Y., Dzhimak S. Isotopic H/D exchange in hydrogen bonds between the nitrogenous bases of the CAG repeat tract makes it possible to stabilize its expansion in the ATXN2 gene // *Biomedicines*. — 2025. — Vol. 13, No. 11. — P. 2708. — DOI: 10.3390/biomedicines13112708.

10. **Lyasota O.**, Dorohova A., Hernandez-Caceres J. L., Svidlov A., Tekutskaya E., Drobotenko M., Dzhimak S. Stability of the CAG tract in the ATXN2 gene depends on the localization of CAA interruptions // *Biomedicines*. — 2024. — Vol. 12, No. 8. — P. 1648. — DOI: 10.3390/biomedicines12081648.

11. Дорохова А. А., Дроботенко М. И., **Лясота О. М.**, Джимаков С. С. Динамика зон открытых состояний в гене ATXN2 при различных внешних воздействиях // *Передовые исследования Кубани: сборник материалов Ежегодной отчётной конференции грантодержателей Кубанского научного фонда*. — Краснодар, 2025. — С. 178–182.

12. **Лясота О. М.**, Леонтьева О. А., Дроботенко М. И., Джимаков С. С., Дорохова А. А. Математическое моделирование открытых состояний молекулы ДНК в гене ATXN2 в CAG-тракте при наличии CAA-прерываний // *Математическое моделирование и биомеханика в современном университете: сборник тезисов докладов XIX Всероссийской школы*. — Ростов-на-Дону, 2025. — С. 73.

13. Дорохова А. А., Дроботенко М. И., Свидлов А. А., Беженар М. В., **Лясота О. М.**, Барышев М. Г., Джимаков С. С. Математическое моделирование динамики зон открытых состояний в молекуле ДНК в зависимости от локализации и величины механического торсионного воздействия // *Математическое моделирование в естественных науках*. — 2022. — Т. 1. — С. 88–90.

14. Джимаков С. С., **Лясота О. М.**, Козлова Е. А., Рубайло А. Д., Козин С. В. Эффекты воды, аналогичной марсианской по изотопному составу, на организм млекопитающих // В книге: *Физика водных растворов. сборник тезисов VII всероссийской конференции*. — Москва. — 2024. — С. 15.

15. **Lyasota O. M.**, Brazhko V. A. Mathematical modeling of the dynamics of the emergence of open states of the ATXN2 gene // В книге: *Modern Problems in Modeling Materials for Mechanical, Medical and Biological Applications*

(MPMM&A-2023). Theses of the reports of the Third International Conference. — Rostov-on-Don. — 2023. — С. 15.

Работа была поддержана грантами: грант Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-3359.2017.4 «Математическое моделирование влияния изотопного D/H обмена на динамику нитей ДНК»; 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»; РФФИ 24-14-20014; ГЗ № 122020100351-9; ГЗ № 125011700394-5; Грант Минобрнауки в форме субсидии на проведение научных работ с организациями Республики Куба № 075-15-2025-283. Крупный научный проект № 075-15-2024-528.

Список цитируемой литературы

1. Dzhimak S.S., et al. Coarse-grained mathematical models for studying mechanical properties of the DNA // *Biophysical Reviews*. 2025. DOI: 10.1007/s12551-025-01339-1
2. Sicard F., et al. Dynamical control of denaturation bubble nucleation in supercoiled DNA minicircles // *Physical Review E*. 2020. Vol. 101, № 1. P. 012403.
3. Xu X., Zhang Y. Theoretical model of transcription based on torsional mechanics of DNA template // *Journal of Statistical Physics*. 2019. Vol. 174. P. 1316–1326.
4. Pyne A. L. B., et al. Base-pair resolution analysis of the effect of supercoiling on DNA flexibility and major groove recognition by triplex-forming oligonucleotides // *Nature Communications*. 2021. Vol. 12. Art. 1053.
5. Джима́к, С.С. Закономерности динамики состояний группы гетерогенных конденсированных веществ при модификации изотопного состава среды и внешнем механическом воздействии: диссертация на соискание ученой степени доктора физико-математических наук / Джима́к Степан Сергеевич, 2022. – 263 с.
6. 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, Iss. 16, P. 3753.

Лясота Оксана Михайловна

**Исследование водородных связей в двухцепочечных макромолекулах
при воздействии внешнего крутящего момента и модификации
изотопного состава среды**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Печать оперативная.
Тираж 100 экз. Заказ №