

## **Комментарий к работе С.С. Джимака с соавторами «Математическое моделирование учёта открытых состояний в зависимости от $^2\text{H}/^1\text{H}$ соотношения в двухцепочечной молекуле ДНК»**

**Шигаев А.С.\***

*Институт математических проблем биологии – филиал Института прикладной  
математики им. М.В. Келдыша Российской академии наук, Пушкино, Россия*

**Аннотация.** Проведён анализ статьи С.С. Джимака с соавторами «Математическое моделирование учёта открытых состояний в зависимости от  $^2\text{H}/^1\text{H}$  соотношения в двухцепочечной молекуле ДНК». Проведена оценка энергий Н-связи, используемых при моделировании в качестве параметра. Предложен новый механизм влияния дейтерирования ДНК на её биологические функции.

**Ключевые слова:** *открытое состояние ДНК, дейтерирование ДНК, угловая механическая модель.*

Работа С.С. Джимака с соавторами «Математическое моделирование учёта открытых состояний в зависимости от  $^2\text{H}/^1\text{H}$  соотношения в двухцепочечной молекуле ДНК» [1] представляет собой достаточно интересное исследование вклада частичного дейтерирования азотистых оснований ДНК в динамику её одиночных открываний, проведённое на угловой механической модели. Показано, что, в зависимости от энергии разрыва комплементарных водородных связей, замена участвующих в них протонов на дейтроны способна как повышать, так и снижать вероятность образования открытого состояния (как следует из последних двух абзацев раздела 2.2 данной работы).

При этом авторы опираются на достаточно странные значения энергий разрыва Н-связей, порядка  $0.4 \times 10^{-22}$  Дж, что на три порядка меньше типичной водородной связи, обосновывая это согласованием с экспериментальными данными по микромеханической денатурации ДНК [2]. В то же время, главной целью подобных экспериментов было, главным образом, определить, возможно ли само по себе «механическое секвенирование» ДНК, то есть расчёт её нуклеотидной последовательности из профилей сопротивления при силовом расплетании. В подобных экспериментах «вилка» ДНК, созданная за счёт растягивания дуплекса за комплементарные концы цепей, является нестабильной областью, расплетание которой облегчается как вкладом тепловых флуктуаций [3], так и энтропийной компенсацией за счёт разрушения стэкинг-взаимодействий [4], с отсутствием которой в самом начале силового расплетания связано наличие небольшого энергетического барьера [5]. Кроме того, амплитуда смещений оснований в пределах 0.2 радиана является явно недостаточной для образования какого-либо открытого состояния: даже для такого открывания, как комплекс с водным мостиком, необходимо угловое смещение не менее 0.8 рад [6].

Таким образом, если дополнительно учесть хорошо известный эффект концевое расщепления [7], а также тот факт, что время разрыва одиночной (!) пары оснований

\* shials@rambler.ru

при микромеханической денатурации больше временного масштаба динамики дуплекса в результате тепловых флуктуаций [8], то, естественно, возникает вопрос о масштабируемости данной модели на более высокие энергии и амплитуды открывания нуклеотидной пары.

В заключение стоит отметить, что из данной работы совершенно непонятен механизм, обуславливающий полученное в модели поведение открытых состояний ДНК. Кроме того, маловероятно, что дейтерирование способно приводить к действительным сбоям репликации уже открытой ДНК из-за изменений «внутритактового паттерна считывания генетической информации» (цитата авторов). Это следует, прежде всего, из приведённой самими же авторами разницы в энергиях водородной связи с участием дейтрона и без него. Намного более вероятным следствием влияния дейтерирования на биологические функции ДНК являются сбои так называемого «кода пузырька», а именно изменения соотношения констант равновесия реакции открывания пузырька денатурации в «обычных» областях ДНК и в промоторных участках, точках связывания специфических ферментов (гипотеза «кода пузырька» описана в работе [6]). Повышение данного соотношения из-за дейтерирования может приводить к ошибкам узнавания ферментами промоторных областей, и, как следствие, сбоям репликации.

В то же время, очевидно, что данная работа является начальной фазой исследований, а само направление – достаточно перспективным. Поэтому при определённых усилиях со стороны авторов указанные недостатки могут быть легко исправлены в дальнейшем.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dzhimak S.S., Drobotenko M.I., Basov A.A., Svidlov A.A., Baryshev M.G. Mathematical Modeling of Open States in Double Stranded DNA Molecule Depending on  $^2\text{H}/^1\text{H}$  Ratio. *Math. Biol. Bioinf.* 2019. V. 14. P. 612–624. doi: [10.17537/2019.14.612](https://doi.org/10.17537/2019.14.612)
2. Bockelmann U., Thomen Ph., Essevaz-Roulet B., Viasnoff V., Heslot F. Unzipping DNA with optical tweezers: High sequence sensitivity and force flips. *Biophysical Journal*. 2002. V. 82. P. 1537–1553.
3. Peyrard M. Using DNA to probe nonlinear localized excitations? *Europhysics Letters*. 1998. V. 44. P. 271–277.
4. Cocco S., Monasson R., Marko J.F. Force and kinetic barriers to initiation of DNA unzipping. *Physical Review E*. 2002. V. 65. Article No. 041907.
5. Krautbauer R., Rief M., Gaub H.E. Unzipping DNA Oligomers. *Nano Letters*. 2003. V. 3. P. 493–496.
6. Shigaev A.S., Ponomarev O.A., Lakhno V.D. Theoretical and Experimental Investigations of DNA Open States. *Math. Biol. Bioinf.* 2013. V. 8. P. 553–664. doi: [10.17537/2013.8.553](https://doi.org/10.17537/2013.8.553)
7. Leijon M., Graslund A. Effects of sequence and length on imino proton exchange and base pair opening kinetics in DNA oligonucleotide duplexes. *Nucleic Acids Research*. 1992. V. 20. P. 5339–5343.
8. Peyrard M. Nonlinear dynamics and statistical physics of DNA. *Nonlinearity*. 2004. V. 17. P. R1–R40.

Рукопись поступила в редакцию 22.12.2019.

Дата опубликования 16.01.2020.

# **Commentary on the Work of Jimak S.S. et al. “Mathematical Modeling of Open States in Double Stranded DNA Molecule Depending on $^2\text{H}/^1\text{H}$ Ratio”**

**Shigaev A.S.**

*Institute of Mathematical Biology RAS, M.V. Keldysh Institute of Applied Mathematics  
of RAS, Pushchino, Russia*

**Abstract.** The article is analyzed Jimak S.S. et al. “Mathematical modeling of open state accounting as a function of  $^2\text{H}/^1\text{H}$  ratio in a double-stranded DNA molecule”, appeared in “Mathematical Biology and Bioinformatics”. The values of H-bond energies used in the simulation as a parameter are estimated. A new mechanism for the effect of DNA deuteration on biological function of DNA described by authors is proposed.

**Key words:** *open state of DNA, DNA deuteration, angular mechanical model.*