

УДК: 577.323.36: 51-76

## Математическое моделирование учета открытых состояний в зависимости от $^2\text{H}/^1\text{H}$ соотношения в двухцепочечной молекуле ДНК

Джимак С.С.\*<sup>1,2</sup>, Дроботенко М.И. †<sup>1,2</sup>, Басов А.А. ‡<sup>1,3</sup>, Свидлов А.А.<sup>2</sup>,  
Барышев М.Г.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Кубанский государственный университет, Краснодар, Россия

<sup>2</sup>Южный научный центр РАН, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>3</sup>Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

**Аннотация.** В статье представлены результаты оценки возможного влияния атомов дейтерия на раскрытие пар азотистых оснований молекулы ДНК, причиной которого может быть изотопный обмен  $^2\text{H}/^1\text{H}$ , вследствие чего происходит увеличение энергии, необходимой для разрыва водородной связи. Эти процессы изучаются с помощью математического моделирования, учитывающего количество открытых состояний между парами оснований, что является одним из ключевых условий адекватности математической модели ДНК. Данные математического эксперимента показали, что присутствие дейтерия в цепочке нуклеотидов может вызывать в зависимости от величины энергии разрыва водородной связи как увеличение, так и уменьшение вероятности возникновения открытых состояний. Так, в рассмотренном примере при энергии разрыва водородной связи  $0.358 \cdot 10^{-22} \text{H} \cdot \text{м}$ , наблюдается в случае отсутствия дейтерия в молекуле ненулевая вероятность появления открытых состояний, а с энергией разрыва водородной связи  $0.359 \cdot 10^{-22} \text{H} \cdot \text{м}$  или более такая вероятность равна нулю. Если же в молекуле присутствует один атом дейтерия, ненулевая вероятность наблюдается даже при энергии разрыва водородной связи равной  $0.368 \cdot 10^{-22} \text{H} \cdot \text{м}$  (то есть более  $0.358 \cdot 10^{-22} \text{H} \cdot \text{м}$ ). Показано, что участие атомов дейтерия в образовании водородных связей двойных спиралей молекулы ДНК может вызвать изменения во времени, необходимом для передачи генетической информации, что может объяснить влияние даже незначительных отклонений концентрации дейтерия в среде на метаболические процессы в живых системах.

**Ключевые слова:** ДНК, дейтерий, вращательные движения азотистых оснований, молекулярная динамика двухцепочечной ДНК, открытые состояния.

### ВВЕДЕНИЕ

Во многих исследованиях последних лет показано, что концентрация дейтерия в жидкой среде играет огромную роль в метаболических процессах у живых организмов [1]–[5]. При этом установлено, что низкие концентрации дейтерия в питьевом рационе повышают стрессоустойчивость у млекопитающих [6]–[8], в том

---

\*jimack@mail.ru

†mdrobotenko@mail.ru

‡son\_sunytch@mail.ru

числе, влияют на количество депрессий у населения, которое напрямую коррелирует с концентрацией дейтерия в питьевой воде [9]. Известно, что количество дейтерия в плазме крови превышает в несколько раз показатели калия, кальция, магния и намного больше содержания других микроэлементов (фтора, йода, меди, марганца и кобальта) [10]. Введение в питьевой рацион воды со сниженным содержанием дейтерия приводит к уменьшению соотношения  $^2\text{H}/^1\text{H}$  в тканях организма за счет реакций обмена изотопов водорода, которые происходят преимущественно вследствие изменения энтропии в живой системе [11]. Некоторые биологические эффекты воды со сниженным содержанием дейтерия изучены на организмах различного уровня [12]–[14]. Влияние реакций изотопного  $^2\text{H}/^1\text{H}$  обмена на биохимические процессы и состояние организма остается малоизученным в связи с невысокой скоростью протекания этих реакций в физиологических условиях, что определяется феноменом постоянства изотопного состава материи в естественной среде обитания [15]. Поэтому целенаправленное формирование изотопного  $^2\text{H}/^1\text{H}$ -градиента в организме может быть использовано для повышения его адаптационных возможностей при состояниях, вызванных длительным неспецифическим стрессовым воздействием на гуморальные и клеточные защитные системы [16],[17].

Известно, что энергия дейтериевой связи на  $\sim 134$  кал/моль превышает энергию протиевой, поэтому дейтерий образует на 5 % более прочную водородную связь [18]. Попадание атома дейтерия вместо протия в водородную связь носителя биологической информации – двойную спираль молекул ДНК – способно вызвать очень заметный временной сбой в передаче этой информации, вероятнее всего, за счёт задержки раскрытия какой-либо водородной связи. Атомы дейтерия попадают в водородные связи двойных спиралей молекул ДНК вследствие очень быстрого протий-дейтериевого изотопного обмена с молекулами окружающей воды, что обусловлено умеренной прочностью связей, о которых идёт речь [19]. При природном содержании дейтерия в воде, равном 156 ppm, равновесная вероятность попадания дейтерия в каждую из возможных водородных связей невелика и составляет примерно  $2 \cdot 10^{-4}$  [20]. Помимо флуктуационных изгибов оси спирали и поворотами соседних пар азотистых оснований в молекуле ДНК происходит открытие и закрытие отдельных пар азотистых оснований [21]. Этот процесс приводит к изменениям конформации и играет важную роль в реакциях ДНК с химическими агентами. Замена атома протия на дейтерий влияет на процесс раскрытия пар оснований за счет увеличения энергии, необходимой для разрыва связи. На сегодняшний день реализация эксперимента, который бы позволил оценить влияние атома дейтерия на процессы раскрытия пар оснований затруднена. Теоретическое исследование этих процессов возможно с помощью методов математического моделирования, при этом одним из ключевых условий адекватности математической модели ДНК является учет открытых состояний.

Существующие математические модели ДНК рассмотрены в ряде обзоров [21]–[23]. Одним из широко известных теоретических подходов является PBD-модель (Peugard-Bishop-Dauxois), которая изначально создавалась для описания процессов денатурации ДНК [24], но со временем была дополнена рядом уточнений и позволила, в том числе, имитировать динамику дыхания ДНК [25]. Для описания эффектов, вызванных введением атомов дейтерия в водородные связи между парами оснований, была выбрана модернизированная модель Л.В. Якушевич [26]–[29], которая за счет введения дополнительного слагаемого позволяет учитывать эффекты диссипации, обусловленные вязкостью окружающей молекулу ДНК среды. Кроме того, в модели за счет введения константы крутящего момента заданного участка сахаро-фосфатной нити косвенно учтены взаимодействия между соседними парами оснований. Еще

одним аргументом в пользу выбора механической модели Л.В. Якушевич для описания роли атомов дейтерия в процессах открытия-закрытия пар оснований явился тот факт, что, хотя радиально-торсионные модели способны учитывать искажения структуры ДНК, вызванные внешним торсионным напряжением, однако, большинство физико-химических экспериментов проводят на релаксированных ДНК, в которых эти искажения отсутствуют. Можно считать, что поведение таких молекул описывается радиальными и радиально-торсионными моделями одинаково хорошо [21].

В представленной работе в рамках механической модели Л.В. Якушевич проведены оценочные эксперименты по влиянию изотопного  $^2\text{H}/^1\text{H}$  обмена на процессы раскрытия пар оснований.

## 1. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

Для моделирования процессов расплетения двойной спирали ДНК и образования открытых состояний будем использовать математическую модель, описывающую вращательное движение азотистых оснований вокруг сахаро-фосфатной цепочки молекулы ДНК. Для построения такой модели используется аналогия между молекулой ДНК и механической системой, состоящей из двух цепочек взаимосвязанных маятников. При этом вращающимся маятникам соответствуют азотистые основания, а упругой нити, к которой прикреплены эти маятники, – сахаро-фосфатные цепочки молекулы ДНК; водородной связи пары комплементарных азотистых оснований соответствует упругая связь соответствующих маятников [26, 29].

Эта математическая модель включает уравнения Ньютона:

$$I_1^i \frac{d^2 \varphi_1^i(t)}{dt^2} = K_1^i [\varphi_1^{i-1}(t) - 2\varphi_1^i(t) + \varphi_1^{i+1}(t)] - \\ - \delta^i (k_{12}^i R_1^i (R_1^i + R_2^i) \sin \varphi_1^i + k_{12}^i R_1^i R_2^i \sin(\varphi_1^i - \varphi_2^i)) + \\ + F_1^i(t), \quad i = \overline{2, n-1}, \quad (1')$$

$$I_1^1 \frac{d^2 \varphi_1^1(t)}{dt^2} = K_1^1 [\varphi_1^2(t) - \varphi_1^1(t)] - \\ - \delta^1 (k_{12}^1 R_1^1 (R_1^1 + R_2^1) \sin \varphi_1^1 + k_{12}^1 R_1^1 R_2^1 \sin(\varphi_1^1 - \varphi_2^1)) + \\ + F_1^1(t), \quad (1'')$$

$$I_1^n \frac{d^2 \varphi_1^n(t)}{dt^2} = K_1^n [\varphi_1^{n-1}(t) - \varphi_1^n(t)] - \\ - \delta^n (k_{12}^n R_1^n (R_1^n + R_2^n) \sin \varphi_1^n + k_{12}^n R_1^n R_2^n \sin(\varphi_1^n - \varphi_2^n)) + \\ + F_1^n(t), \quad (1''')$$

$$I_2^i \frac{d^2 \varphi_2^i(t)}{dt^2} = K_2^i [\varphi_2^{i-1}(t) - 2\varphi_2^i(t) + \varphi_2^{i+1}(t)] + \\ + \delta^i (k_{12}^i R_2^i (R_1^i + R_2^i) \sin \varphi_2^i - k_{12}^i R_1^i R_2^i \sin(\varphi_2^i - \varphi_1^i)) + \\ + F_2^i(t), \quad i = \overline{2, n-1}, \quad (2')$$

$$I_2^1 \frac{d^2 \varphi_2^1(t)}{dt^2} = K_2^1 [\varphi_2^2(t) - \varphi_2^1(t)] + \\ + \delta^1 (k_{12}^1 R_2^1 (R_1^1 + R_2^1) \sin \varphi_2^1 - k_{12}^1 R_1^1 R_2^1 \sin(\varphi_2^1 - \varphi_1^1)) + \\ + F_2^1(t), \quad (2'')$$

$$I_2^n \frac{d^2 \varphi_2^n(t)}{dt^2} = K_2^n [\varphi_2^{n-1}(t) - \varphi_2^n(t)] + \\ + \delta^i (k_{12}^n R_2^n (R_1^n + R_2^n) \sin \varphi_2^n - k_{12}^n R_1^n R_2^n \sin(\varphi_2^n - \varphi_1^n)) + \\ + F_2^n(t). \quad (2''')$$

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,

$F_j^i(t)$  – внешнее воздействие на  $i$ -й маятник  $j$ -й цепочки в момент времени  $t$ ,

$n$  – количество пар маятников в рассматриваемой системе.

Величина внешнего воздействия принимается равной  $F_j^i(t) = -\beta_j^i \frac{d\varphi_j^i}{dt}(t) + F_0 \cos \omega t$ , где слагаемое  $-\beta_j^i \frac{d\varphi_j^i}{dt}(t)$  моделирует эффекты диссипации, обусловленные взаимодействием с окружающей молекулу ДНК водой, слагаемое  $F_0 \cos \omega t$  – внешнее периодическое воздействие.

В уравнениях (1)–(2) первое слагаемое справа от знака равенства описывает силу, действующую на  $i$ -й маятник со стороны упругой нити, второе слагаемое – силу со стороны парного маятника, третье слагаемое – внешнюю силу.

Таким образом, уравнения (1)–(2) 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 оснований возникает, если потенциальная энергия связи в этих парах превышает некоторое критическое значение  $E_{\text{кр}}^H$  для водородной связи и  $E_{\text{кр}}^D$  для дейтериевой, если же потенциальная энергия в паре с разорванной связью меньше критического значения, то связь восстанавливается.

К уравнениям (1)–(2) добавим начальные условия:

$$\varphi_1^i(0) = \varphi_{1,0}^i, \quad \frac{d\varphi_1^i}{dt}(0) = \varphi_{1,1}^i, \quad (3')$$

$$\varphi_2^i(0) = \varphi_{2,0}^i, \quad \frac{d\varphi_2^i}{dt}(0) = \varphi_{2,1}^i, \quad i = \overline{1, n}. \quad (3'')$$

Для определённости будем считать, что при  $t = 0$  система находится в равновесии, то есть в начальных условиях (3)

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

Задача (1)–(3) представляет собой задачу Коши для системы  $2n$  обыкновенных дифференциальных уравнений. Она может быть решена с помощью стандартных численных методов (например, метода Рунге – Кутты); в настоящей работе все исследования проводились на основе таких численных решений.

Приведем некоторые результаты численных экспериментов на примере гена, кодирующего интерферон alpha 17. Для этого гена  $n = 980$ , значения коэффициентов уравнений (1)–(2) приведены в таблице 1 (данные взяты из [26]),  $F_0 = 0.526 \cdot 10^{-22}$  Дж,  $\omega = 0.4 \cdot 10^{-12} \text{c}^{-1}$ . Результаты представлены в виде графиков (рис. 1 и 2), по горизонтали откладывается номер маятника, по вертикали – угловые отклонения в радианах.

На рисунке 1 приведены графики угловых отклонений двух цепочек азотистых

оснований молекулы ДНК при времени  $t = 1.45 \cdot 10^{-10}$  с, причем, для второй нити вместо угловых отклонений  $\varphi_2^i$  берутся значения  $\pi - \varphi_2^i$ .

На рисунке 2 приведены графики угловых отклонений первой цепочки азотистых оснований на временном интервале от 0 до  $3.0 \cdot 10^{-10}$  с без учета образования открытых состояний.

## 2. ВЛИЯНИЕ ИЗОТОПНОГО $^2\text{H}/^1\text{H}$ ОБМЕНА НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ОТКРЫТЫХ СОСТОЯНИЙ

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

$$P = p_0 P_0 + p_1 P_1 + p_2 P_2 + \dots + p_N P_N,$$

где  $p_k$  – вероятность того, что в рассматриваемой молекуле ровно  $k$  водородных связей заменены на дейтериевые;  $P_k$  – вероятность возникновения ОС в молекуле, у которой ровно  $k$  водородных связей заменены на дейтериевые,  $N$  – количество водородных связей в молекуле.

### 2.1. Вычисление вероятностей $p_k$ и $P_k$

Вычислим вначале  $p_k$ . Вероятность образования дейтериевой связи  $p^D$  в молекуле ДНК зависит от концентрации молекул НДО 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 156 ppm [19].

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

$$p_0 = (1 - p^D)^N = 1 - (p_1 + p_2 \dots + p_N),$$

$$p_1 = N p^D (1 - p^D)^{N-1}.$$

Вероятности  $P_k$  найдём на основе численного решения задачи (1)-(3) для молекулы, у которой ровно  $k$  водородных связей заменены на дейтериевые. Для этого построим на отрезке  $[0, T]$  множество точек  $t_j = j\tau$ ,  $j = \overline{1, m}$ , 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  $Q = m^{-1} \left( \sum_{j=1}^m q_j \right)$ .

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  $k$  водородных связей заменены на дейтериевые, равна  $Q_k$  – среднему арифметическому значению величин  $Q$  по всем возможным комбинациям  $k$  дейтериевых связей.

### 2.2. 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  $n = 980$ , количество водородных связей  $N = 2355$  (по две в паре А-Т, по три в паре С-Г), значения коэффициентов уравнений (1)–(2) приведены в таблице 1,  $F_0 = 0.526 \cdot 10^{-22}$  Дж,  $\omega = 0.4 \cdot 10^{-12} \text{c}^{-1}$  (данные взяты из [26]).

Будем считать, что  $E_{\text{кр}}^D = k^D \cdot E_{\text{кр}}^H$ ,  $k_{12}^{D,i} = k^D \cdot k_{12}^{H,i}$ , если хотя бы одна водородная

**Таблица 1.** Коэффициенты уравнений (1)-(2)

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
$K \cdot 10^{-18}$ , Дж	2.35	1.61	2.27	1.54
$k_{12}^H \cdot 10^{-2}$ , Н/м	6.20	6.20	9.60	9.60
$\beta \cdot 10^{-34}$ , Дж · с	4.25	2.91	4.10	2.79

**Таблица 2.** Результаты решения модельной задачи для  $n = 980$ 

$E_{\text{кр}}^H \cdot 10^{-22}$ Н·м	$P_0$	$P_1$	$P'/P_0$
0.320	0.01072	0.01106	1.0090
0.330	0.00899	0.00930	1.0099
0.340	0.00694	0.00725	1.0133

связь в  $i$ -й паре оснований заменена на дейтериевую,  $k^D = 1.05$ . Значение коэффициента  $k^D$  выбиралось с учётом того, что дейтериевая связь на 5% прочнее водородной [18]. Порядок критической энергии  $E_{\text{кр}}^H$  согласован с экспериментальными данными из работы [30]. Значение  $p^D = 1.56 \cdot 10^{-4}$ , поэтому  $p_0 \approx 0.692527$ ,  $p_1 \approx 0.254460$ .

Расчёты проводились методом Рунге-Кутты 4-го порядка; точность значений  $P_0$  и  $P_1$  проверялась численно и считалась достигнутой, если для шагов по времени  $\tau$ ,  $\tau/2$  и  $\tau/4$  полученные значения отличались в пределах заданной погрешности.

Обозначим  $P' = p_0 P_0 + p_1 P_1$ . Рассмотрим величину  $P - P'$ . Из неравенства  $P - P' \geq 0$  следует

$$P/P_0 \geq P'/P_0. \quad (1)$$

В таблице 2 приведены значения  $P_0$ ,  $P_1$  и  $P'/P_0$ , вычисленные с точностью  $10^{-6}$  при  $T = 3.0 \cdot 10^{-10}$  с,  $\tau = 0.0001 \cdot 10^{-10}$  с для различных значений  $E_{\text{кр}}^H$ . Для всех случаев выполняются неравенства  $P'/P_0 > 1$ , откуда согласно (1) следует  $P/P_0 > 1$ . Таким образом, для значений энергии  $E_{\text{кр}}^H$ , приведённых в таблице 2, учёт изотопного  $^2\text{H}/^1\text{H}$  обмена приводит к увеличению вероятности возникновения ОС.

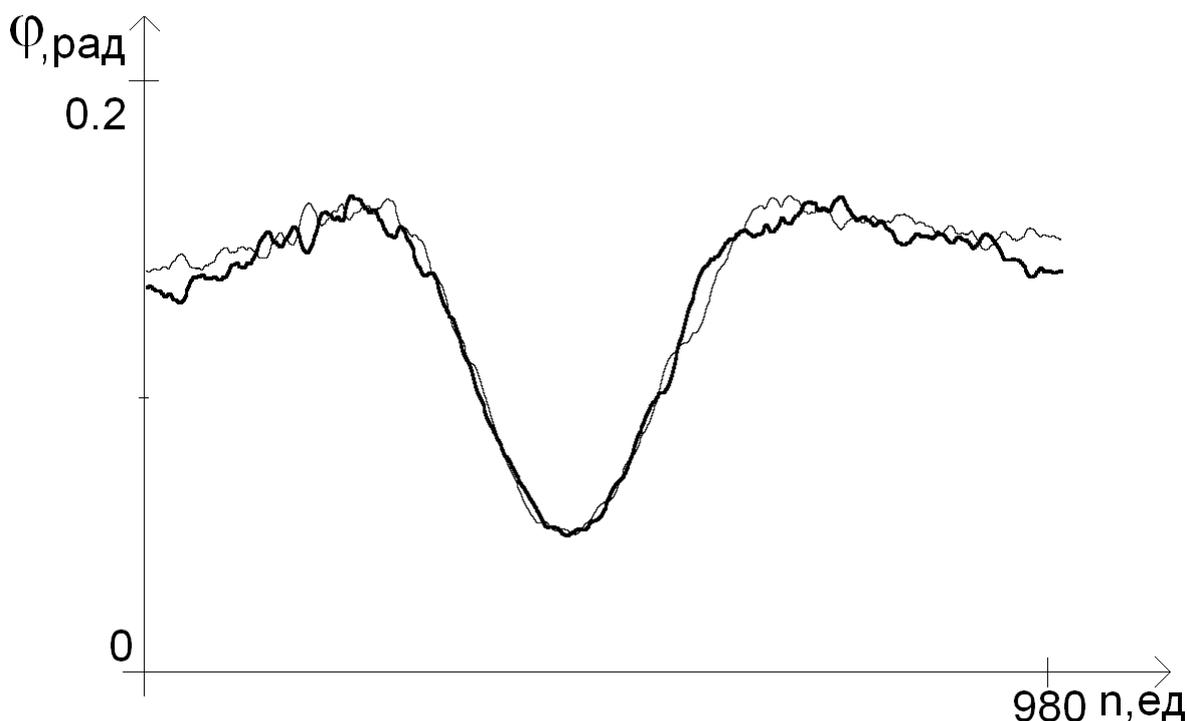
Рисунки 3 и 4 иллюстрируют динамику ОС молекулы ДНК. Все связи в молекуле водородные,  $E_{\text{кр}}^H = 0.330 \cdot 10^{-22}$  Н·м, интервал времени  $[0, 3.0 \cdot 10^{-10}$  с] и  $[1.5 \cdot 10^{-10}$  с,  $2.2 \cdot 10^{-10}$  с] соответственно, участки возникновения открытых состояний выделены чёрным цветом. Видно, что отдельные участки цепочки маятников могут "открываться", затем "закрываются" и через некоторое время вновь "открываются".

**Таблица 3.** Результаты решения модельной задачи для  $n = 10$ 

$E_{\text{кр}}^H \cdot 10^{-22}$ Н·м	$P_0$	$P_1$	$P''/P_0$
0.330	0.00125	0.09702	1.2856
0.331	0.00124	0.00132	1.0002
...	...	...	...
0.334	0.00121	0.00125	1.0001

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

$E_{кр}^H \cdot 10^{-22}$ Н·м	$P_0$	$P_1$	$P''/P_0$
0.356	0.00085	0.00022	0.9972
0.357	0.00080	0.00021	0.9972
0.358	0.00073	0.00021	0.9973
0.359	0.00000	0.00021	—
...	...	...	...
0.368	0.00000	0.00004	—
0.369	0.00000	0.00000	—



**Рис. 1.** Графики угловых отклонений 1-й (тонкая линия) и 2-й (толстая линия) цепочки азотистых оснований молекулы ДНК для значения времени  $t = 1.45 \cdot 10^{-10}$  с.

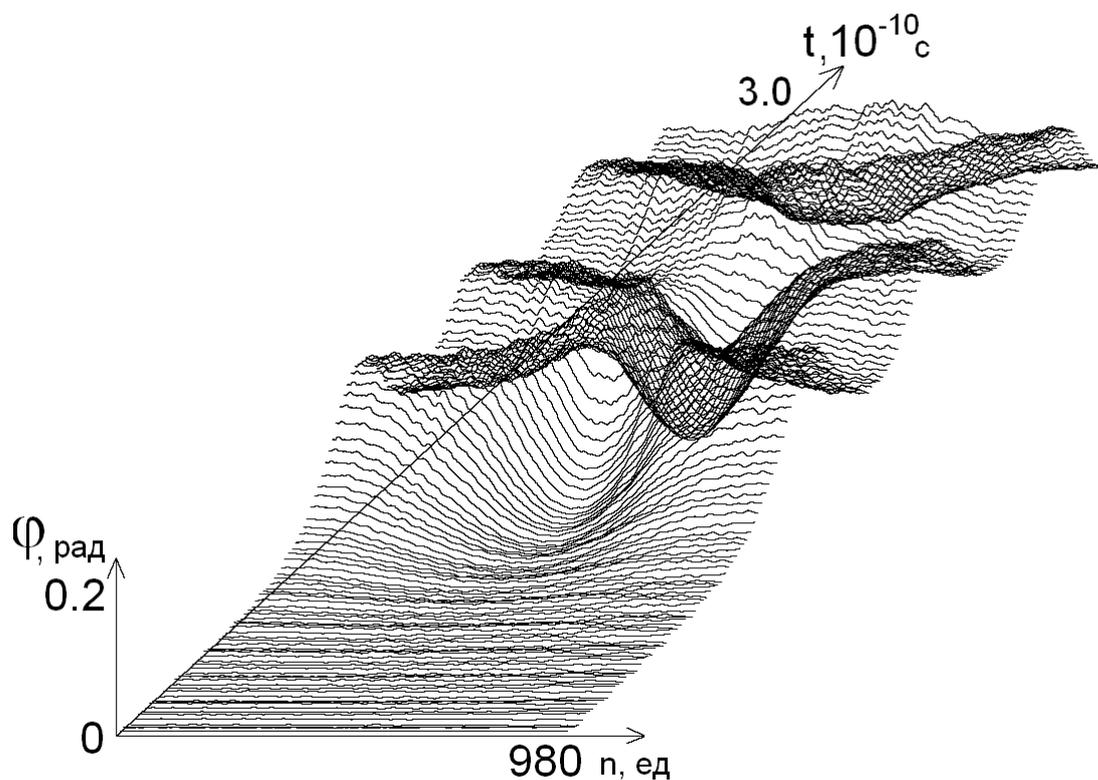
Для анализа случаев, при которых учёт изотопного  $^2\text{H}/^1\text{H}$  обмена приводит к уменьшению вероятности возникновения ОС, необходимо вычисление величин  $P_2, P_3$  и  $P_4$ , что требует значительных вычислительных ресурсов из-за большого количества комбинаций дейтериевых связей, поэтому более детальный анализ влияния изотопного  $^2\text{H}/^1\text{H}$  обмена на вероятность возникновения ОС проведём для молекулы, состоящей из первых 10 пар оснований гена, кодирующего интерферон alpha 17.

В этом случае  $n = 10$ , количество водородных связей  $N = 24$ . Рассмотрим величину  $P'' = p_0 P_0 + p_1 P_1$ , здесь  $p_0 \approx 0.9962627$ ,  $p_1 \approx 0.0037305$ . Тогда

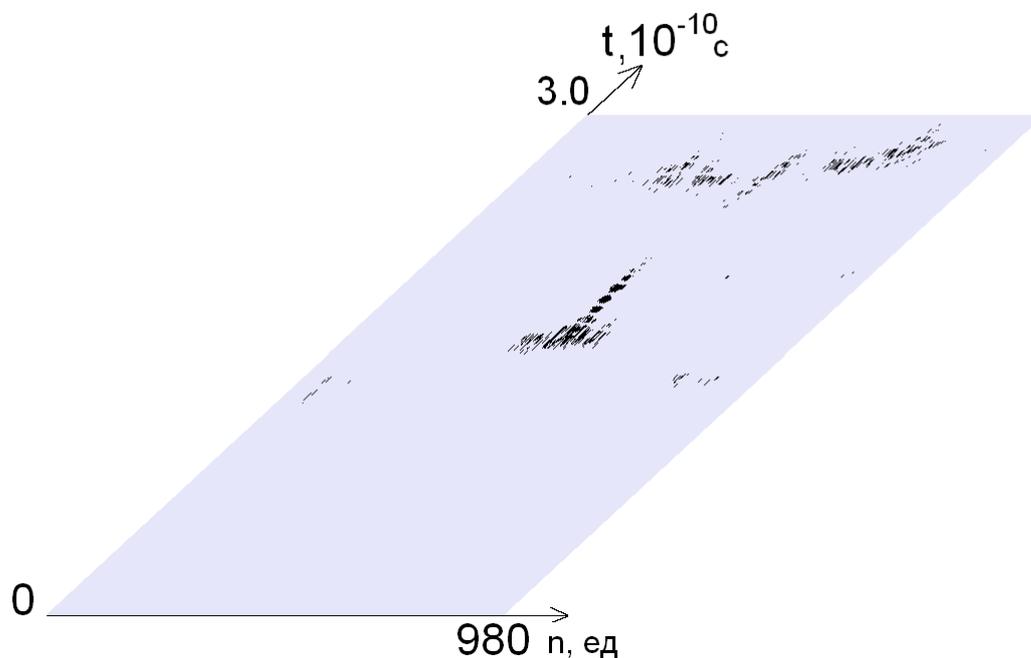
$$\begin{aligned}
 P - P'' &= p_2 P_2 + \dots + p_N P_N \leq p_2 + \dots + p_N = \\
 &= 1 - (p_0 + p_1) = \delta \approx 0.0000067,
 \end{aligned}$$

откуда следуют неравенства

$$0 \leq P - P'' < \delta$$



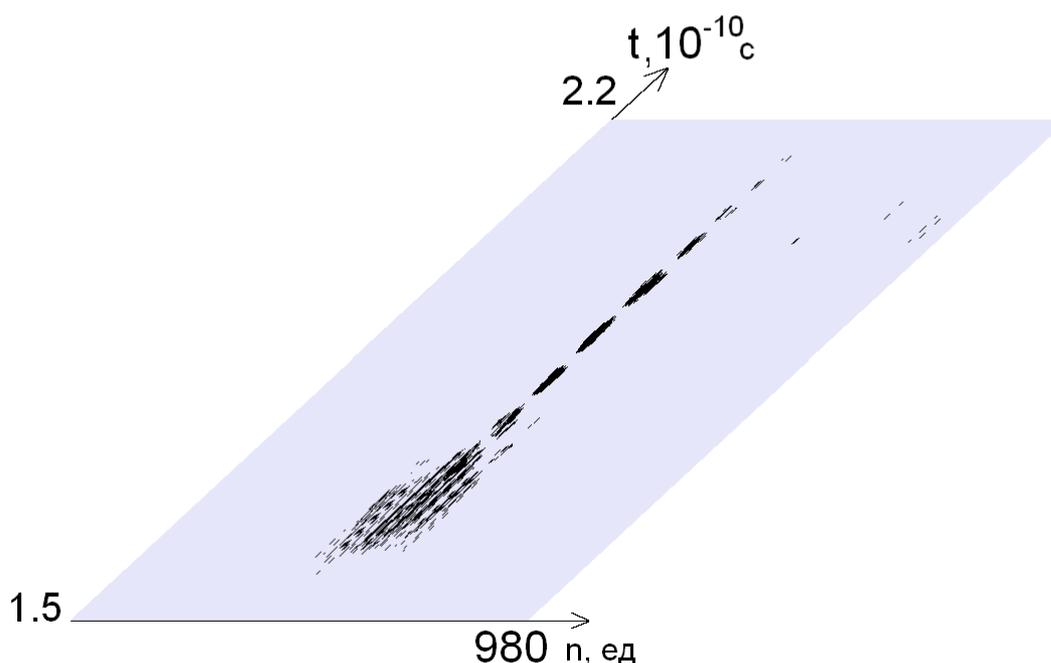
**Рис. 2.** Графики угловых отклонений 1-й цепочки азотистых оснований молекулы ДНК на промежутке времени  $[0, t = 3.0 \cdot 10^{-10} \text{ с}]$ .



**Рис. 3.** Участки возникновения открытых состояний (выделены чёрным цветом) на промежутке времени  $[0, 3.0 \cdot 10^{-10} \text{ с}]$ .

и

$$P''/P_0 \leq P/P_0 < P''/P_0 + \delta/P_0. \quad (2)$$



**Рис. 4.** Участки возникновения открытых состояний (выделены чёрным цветом) на промежутке времени  $[1.5 \cdot 10^{-10} \text{ с}, 2.2 \cdot 10^{-10} \text{ с}]$ .

При этом для вычисления значений выражения  $P''/P_0$  его удобно представить в виде

$$P''/P_0 = p_0 + p_1 P_1/P_0.$$

В таблице 3 приведены результаты расчётов с точностью  $10^{-6}$  при  $T = 1.0 \cdot 10^{-9} \text{ с}$ ,  $\tau = 0.0001 \cdot 10^{-10} \text{ с}$  для значений  $E_{\text{кр}}^H$  в диапазоне от  $0.330 \cdot 10^{-22} \text{ Н}\cdot\text{м}$  до  $0.334 \cdot 10^{-22} \text{ Н}\cdot\text{м}$ , а в таблице 4 – в диапазоне от  $0.356 \cdot 10^{-22} \text{ Н}\cdot\text{м}$  до  $0.369 \cdot 10^{-22} \text{ Н}\cdot\text{м}$  с шагом 0.001.

Для значений энергий из таблицы 3 выполняются неравенства  $p_0 + p_1 P_1/P_0 > 1$ , откуда в силу (2) следует  $P/P_0 > 1$ , что означает увеличение вероятности возникновения ОС при учёте изотопного  $^2\text{H}/^1\text{H}$  обмена. Для первых 3-х значений энергии из таблицы 4 выполняются неравенства  $p_0 + p_1 P_1/P_0 + \delta/P_0 < 1$ , откуда  $P/P_0 < 1$ , следовательно, в этих случаях учёт изотопного  $^2\text{H}/^1\text{H}$  обмена "укрепляет" молекулу.

При значениях энергии разрыва водородной связи больше  $0.358 \cdot 10^{-22} \text{ Н}\cdot\text{м}$  вероятность возникновения ОС при отсутствии дейтерия в молекуле становится равной 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  $0.368 \cdot 10^{-22} \text{ Н}\cdot\text{м}$ , и лишь при значении  $0.369 \cdot 10^{-22} \text{ Н}\cdot\text{м}$  и более эта вероятность становится равной нулю.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, математическое моделирование возникновения открытых состояний в молекуле ДНК позволяет прогнозировать резистентность генома к воздействию повреждающих факторов различной интенсивности, в том числе влияние сверхнизких концентраций дейтерия на генетический аппарат.

Проведенные методами математического моделирования оценочные эксперименты по

влиянию изотопного  $^2\text{H}/^1\text{H}$  обмена на процессы раскрытия пар оснований показывают, что присутствие дейтерия в последовательности нуклеотидов может приводить – в зависимости от значений энергии разрыва водородной связи – как к увеличению, так и к уменьшению вероятности возникновения открытых состояний. В естественных условиях атом дейтерия более вероятно способен замедлять скорость считывания генетической информации в процессах транскрипции, сужая при персистентном воздействии в течение клеточного цикла низкоинтенсивного неблагоприятного фактора диапазон регуляторных механизмов и приводя к снижению адаптационного потенциала у клетки. Например, при уменьшении силы межспирального взаимодействия за счет водородных связей в молекуле ДНК, наличие атома дейтерия увеличивает частоту появления открытых состояний, увеличивая тем самым, риск пострепликативной модификации в связи с большей доступностью азотистых оснований к повреждающим воздействиям факторов, инициирующих повреждения ДНК. Все вышесказанное указывает на вероятность увеличения нестабильности молекулы нуклеиновой кислоты, непосредственно связанного с влиянием атомов дейтерия на колебательные процессы в двунитевой молекуле ДНК, что по-видимому, играло определенную роль в ходе эволюции живых существ. Кроме того, выявленные на основании проведенных расчетов особенности измерения энергии водородной связи, демонстрируют наличие неоднородности отдельных термодинамических процессов, сопровождающих обмен в молекуле ДНК дейтерия на протий, показывая их способность регулировать интенсивность протекания процессов на молекулярном уровне в биологически активных системах, в том числе, наблюдающихся при считывании генетической информации. При этом, зоны с открытыми состояниями являются эффективным рассеивателем внутренней энергии. Однако, более прочная дейтериевая связь может задерживать образование открытого состояния и привести к накоплению внутренней энергии с последующим возрастанием вероятности образования открытых состояний. Более того, нельзя исключить и другие механизмы реализации изотопных эффектов при их включении в макромолекулы, например, связанные с изотопным резонансом [31, 11] в живых системах. Поэтому даже при замене в молекуле ДНК всего одного атома протия на дейтерий и одинаковой средней скорости репликации ДНК могут возникать отдельные периодические замедления и эквивалентные им в таком случае по суммарной выраженности ускорения, хотя в целом и нивелирующие друг друга, но способные за счет изменения внутритактового паттерна считывания генетической информации приводить к общему накоплению ошибок ее воспроизведения, сопровождающихся на определенном этапе переходом количественных изменений (число сбоев репликации) в качественные дефекты структуры ДНК. Таким образом, участие атомов дейтерия в образовании водородных связей двойных спиралей молекул ДНК может приводить к изменению времени передачи генетической информации, чем можно объяснить влияние даже небольших изменений концентрации дейтерия в среде на метаболические процессы у живых систем.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-3359.2017.4, Российского фонда фундаментальных исследований, проект №19-44-230026 и государственного задания ЮНЦ РАН (№АААА-А19-119040390083-6).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Petruş-Vancea A. Cell ultrastructure and chlorophyll pigments in hyperhydric and non-hyperhydric *Beta vulgaris* var. *Conditiva* plantlets, treated with deuterium depleted water. *Plant Cell, Tissue and Organ Culture*. 2018. V. 135. № 1. P. 13–21. doi:

[10.1007/s11240-018-1439-0](https://doi.org/10.1007/s11240-018-1439-0).

2. Basov A.A., Fedulova L.V., Baryshev M.G., Dzhimak S.S. Deuterium-depleted water influence on the isotope  $^2\text{H}/^1\text{H}$  regulation in body and individual adaptation. *Nutrients*. 2019. V. 11. № 8. P. 1903. doi: [10.3390/nu11081903](https://doi.org/10.3390/nu11081903).
3. Chira S., Raduly L., Braicu C., Jurj A., Cojocneanu-Petric R., Pop L., Pileczki V., Ionescu C., Berindan-Neagoe I. Premature senescence activation in DLD-1 colorectal cancer cells through adjuvant therapy to induce a miRNA profile modulating cellular death. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018. V. 16. № 2. P. 1241–1249.
4. Lobyshev V.I. Biphasic response of biological objects on variation of low deuterium concentration in water. *International Journal of High Dilution Research*. 2018. V. 17 № 2. P. 12–13.
5. Zlatska A., Gordiienko I., Vasyliiev R., Zubov D., Gubar O., Rodnichenko A., Syroeshkin A., Zlatskiy I. In Vitro Study of Deuterium Effect on Biological Properties of Human Cultured Adipose-Derived Stem Cells. *Scientific World Journal*. 2018. Article ID 5454367. doi: [10.1155/2018/5454367](https://doi.org/10.1155/2018/5454367).
6. 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. V. 59. № 4. P. 614 – 619.
7. Kozin S.V., Kravtsov A.A., Elkina A.A., Zlishcheva E.I., Barysheva E.V., Shurygina L.V., Moiseev A.V., Baryshev M.G. Isotope exchange of deuterium for protium in rat brain tissues changes brain tolerance to hypoxia. *Biophysics*. 2019. V. 64. № 2. P. 272–278.
8. Kravtsov A.A., Kozin S.V., Vasilevskaya E.R., Elkina A.A., Fedulova L.V., Popov K.A., Malyshko V.V., Moiseev A.V., Shashkov D.I., Baryshev M.G. Effect of Drinking Ration with Reduced Deuterium Content on Brain Tissue Prooxidant-Antioxidant Balance in Rats with Acute Hypoxia Model. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences*. 2018. V. 8. № 2. P. 42–51.
9. Strelalova T., Evans M., Chernopiatko A., Couch Y., Costa-Nunes J., Cespuaglio R., Chesson L., Vignisse J., Steinbusch H. W., Anthony D. C., Pomytkin I., Lesch K. P. Deuterium content of water increases depression susceptibility: The potential role of a serotonin-related mechanism. *Behavioral Brain Research*. 2015. V. 277. P. 237–244.
10. Syroeshkin A.V., Antipova N.V., Zlatska A.V., Zlatskiy I.A., Skylska M.D., Grebennikova T.V., Goncharuk V.V. The effect of the deuterium depleted water on the biological activity of the eukaryotic cells. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018. V. 50. P. 629–633.
11. Basov A.A., Fedulova L.V., Vasilevskaya E.R., Dzhimak S.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. V. 24. № 22. P. 4101. doi: [10.3390/molecules24224101](https://doi.org/10.3390/molecules24224101).
12. Luo A.L., Zheng Y.L., Cong F.S. Research progress of biological effects of deuterium-depleted water. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science)*. 2018. V. 38. № 4. P. 467–471.
13. Yavari K., Kooshesh L. Deuterium Depleted Water Inhibits the Proliferation of Human MCF7 Breast Cancer Cell Lines by Inducing Cell Cycle Arrest. *Nutrition and Cancer*. 2019. V. 71. № 6. P. 1019–1029. doi: [10.1080/01635581.2019.1595048](https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1595048).

14. Dzhimak S.S., Basov A.A., Elkina A.A., Fedulova L.V., Kotenkova E.A., Vasilevskaya E.R., Lyasota O.M., Baryshev M.G. Influence of deuterium-depleted water on hepatorenal toxicity. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*. 2018. V. 13. № 2. P. e69557. doi: [10.5812/jjnpp.69557](https://doi.org/10.5812/jjnpp.69557).
15. Basov A.A., Elkina A.A., Samkov A.A., Volchenko N.N., Moiseev A.V., Fedulova L.V., Baryshev M.G., Dzhimak S.S. Influence of deuterium depleted water on the isotope D/H composition of liver tissue and morphological development of rats at different periods of ontogenesis. *Iranian Biomedical Journal*. 2019. V. 23. № 2. P. 129–141.
16. Rehakova R., Klimentova J., Cebova M., Barta A., Matuskova Z., Labas P., Pechanova O. Effect of Deuterium-Depleted Water on Selected Cardiometabolic Parameters in Fructose-Treated Rats. *Physiol. Res*. 2016. V. 65. Suppl. 3. P. S401–S407.
17. Yaglova N.V., Obernikhin S.S., Tsomartova D.A., Nazimova S.V., Yaglov V.V. Expression of Transcription Factor PRH/Hhex in Adrenal Chromaffin Cells in the Postnatal Development and Its Role in the Regulation of Proliferative Processes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018. V. 165. № 4. P. 508–511. doi: [10.1007/s10517-018-4205-8](https://doi.org/10.1007/s10517-018-4205-8).
18. Reaser P.B., Burch G.E. Determination of deuterium oxide in water by measurement of freezing point. *Science*. 1958. V. 128. № 3321. P. 415–416.
19. 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. V. 85. № 2. P. 170–172. doi: [10.1134/S1019331615020057](https://doi.org/10.1134/S1019331615020057).
20. Pedersen L.G., Bartolotti L., Li L. Deuterium and its role in the machinery of evolution. *Journal of Theoretical Biology*. 2006. V. 238. № 4. P. 914–918.
21. Shigaev A.S., Ponomarev O.A., Lakhno V.D. Theoretical and experimental investigations of DNA open states. *Mathematical Biology and Bioinformatics*. 2013. V. 8. № 2. P. 553–664. doi: [10.17537/2013.8.553](https://doi.org/10.17537/2013.8.553).
22. Manghi M., Destainville N. Physics of base-pairing dynamics in DNA. *Physics Reports*. 2016. V. 631. P. 1–41.
23. Vologodskii A., Frank-Kamenetskii M.D. DNA melting and energetics of the double helix. *Physics of Life Reviews*. 2018. V. 25. P. 1–21.
24. Peyrard M., Bishop A.R. Statistical Mechanics of a Nonlinear Model for DNA Denaturation. *Physical Review Letters*. 1989. V. 62. P. 2755–2758.
25. Alexandrov B.S., Gelev V., Monisova Y., Alexandrov L.B., Bishop A.R., Rasmussen K.O., Usheva A. A nonlinear dynamic model of DNA with a sequence-dependent stacking term. *Nucleic Acids Res*. 2009. V. 37. № 7. P. 2405–2410.
26. Yakushevich L.V., Krasnobaeva L.A. Forced Oscillations of DNA Bases. *Biophysics*. 2016. V. 61. № 2. P. 241–250.
27. Grinevich A.A., Yakushevich L.V. The influence of the DNA torque on the dynamics of transcription bubbles in plasmid PTTQ18. *Journal of Theoretical Biology*. 2018. V. 453. P. 68–77.
28. 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. V. 63. № 2. P. 177–182.

29. Grinevich A.A., Yakushevich L.V. On the modeling of the motion of a transcription bubble under constant torque. *Biophysics*. 2016. V. 61. № 4. P. 539–546.
30. 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. doi: [10.1016/S0006-3495\(02\)75506-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(02)75506-9).
31. Xie X., Zubarev R.A. Isotopic Resonance Hypothesis: Experimental Verification by *Escherichia coli* Growth Measurements. *Scientific reports*. 2015. V. 5. № 9215. doi: [10.1038/srep09215](https://doi.org/10.1038/srep09215).

Рукопись поступила в редакцию 24.09.2019.

Переработанный вариант поступил 10.12.2019.

Дата опубликования 11.12.2019.